

Università degli Studi di Padova

Scuola di Ingegneria

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Dipartimento di Ingegneria Civile, Edile e Ambientale

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

Tesi di laurea

**Verso un attuatore innovativo per cuore artificiale totale: stato dell'arte
nella letteratura scientifica e brevettuale; ideazione e brevettazione di un
pre-prototipo; test su banco di prova di funzionalità del Freedom
CardioWest.**

Relatore: Ch.mo Prof.ssa Francesca Maria Susin

Correlatori: Ch.mo Prof. Gino Gerosa

Dott. Ing. Silvia Scuri

Dott. Ing. Riccardo Toninato

Laureanda: Sonia Bottura

Anno Accademico 2012-2013

Indice

Introduzione	1
Capitolo 1. La fisiologia cardiaca	5
1.1 <i>L'anatomia del cuore</i>	5
1.2 <i>Il sistema cardiocircolatorio</i>	6
1.3 <i>Il ciclo cardiaco</i>	8
1.4 <i>La reologia del sangue e le grandezze cardiache</i>	11
1.4.1 Portata	12
1.4.2 Pressione	12
1.4.3 Compliance	13
1.4.4 Resistenza	14
Capitolo 2. Lo scompenso cardiaco	17
2.1 <i>Cause e meccanismi di compenso dell'insufficienza cardiaca</i>	17
2.2 <i>Statistiche e classificazione pazienti</i>	21
2.3 <i>Trattamenti dello scompenso cardiaco</i>	23
Capitolo 3. Attuatori per VAD e TAH	25
3.1 <i>I dispositivi di assistenza meccanica al circolo</i>	25
3.1.1 Ventricular Assist Device (VAD)	29
3.1.2 Total Artificial Heart (TAH)	34
3.2 <i>Attuatori esistenti</i>	36
3.2.1 Attuatori in corso di studio: CFTAH Cleveland Clinic	37
3.2.2 Attuatori in letteratura brevettuale	42

3.2.2.1 US 2012/0130484 A1	43
3.2.2.2 WO 2005/120603 A1	49
3.2.2.3 US 2006/0030746 A1	52
Capitolo 4. Richiesta di brevetto	59
4.1 <i>Il percorso verso la richiesta di brevetto</i>	59
4.2 <i>La legge italiana: principi di brevettabilità e titolarità</i>	60
Capitolo 5. CardioWest	63
5.1 <i>Storia e clinical trials</i>	63
5.2 <i>Descrizione componenti CardioWest</i>	66
5.2.1 TAH impiantabile	66
5.2.2 Consolle esterna	68
5.3 <i>Drive unit: Freedom</i>	70
5.3.1 Le componenti	71
5.3.2 Parametri di funzionamento	73
5.3.3 Alimentazione e batterie	74
5.3.4 Allarmi	74
5.3.5 Protocollo pre-impianto	77
5.3.6 Raffronto tra due drive unit: Freedom e Companion	77
Capitolo 6. Indagini su banco di prova	81
6.1 <i>Donovan Mock Loop</i>	81
6.1.1 <i>Il simulatore-paziente per CardioWest</i>	83
6.2 <i>Indagini sul Freedom: metodi e materiali</i>	86
6.2.1 Set-up sperimentale	86
6.2.2 Preparazione del simulatore-paziente alle prove sperimentali	92
6.2.3 Grandezze calcolate a posteriori	94

6.2.4	Limitazioni del simulatore-paziente	95
-------	-------------------------------------	----

Capitolo 7. Indagini sul sistema driver Freedom e confronto

	Companion: risultati e discussione	99
	<i>7.1 Risultati</i>	99
	7.1.1 Left Cardiac Output (CO _{sx})	99
	7.1.2 Left Ventricular Fill (FV _{sx})	101
	7.1.3 Resistenze calcolate a posteriori	102
	7.1.3.1 Resistenza vascolare sistemica (R _{sist})	102
	7.1.3.2 Resistenza vascolare polmonare (R _{polm})	104
	7.1.4 Le pressioni	105
	7.1.4.1 Aortic Pressure (AoP)	105
	7.1.4.2 Right Atrial Pressure (RAP)	107
	7.1.4.3 Left Atrial Pressure (LAP)	108
	7.1.4.4 Pulmonary Artery Pressure (PAP)	109
	<i>7.2 Discussione</i>	110
	7.2.1 Prove di un buon funzionamento della macchina	110
	7.2.2 Risultati da evidenziare: CO costante ed ipertensione polmonare	111
	7.2.3 Confronto tra Freedom e Companion	114
	7.2.4 Il caso clinico	119
	Conclusioni	121
	Bibliografia	125
	Siti internet consultati	128
	Ringraziamenti	129

Introduzione

La presente tesi nasce da una collaborazione tra il Dipartimento di Ingegneria Civile, Edile e Ambientale ed il Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari dell'Università degli Studi di Padova.

Il lavoro si colloca nell'ambito di un progetto ad ampio respiro volto all'ideazione e alla realizzazione di un prototipo di cuore artificiale totale innovativo. Un progetto di tal tipo è, per evidenza, ad elevata complessità. Innanzitutto la sua natura multidisciplinare coinvolge competenze di diverse figure professionali, la cui collaborazione è fondamentale per il raggiungimento dell'obiettivo prefissato. Fin dalla prima metà del XX secolo i mondi dell'ingegneria e della medicina hanno lavorato a stretto contatto per scoprire come migliorare lo stato patologico e la qualità della vita dei pazienti, e questo è lo scopo primo ed ultimo anche di questo lavoro.

Come anticipato, in questo lavoro di tesi si tratterà diffusamente del cuore artificiale totale o Total Artificial Heart (TAH): sostituisce il cuore nativo nella sua funzione di pompa e supporta il paziente nel periodo di tempo necessario alla ricerca del donatore per il conseguente trapianto.

Ad ora sono due i TAH utilizzati in clinica: CardioWest ed Abiocror. Il primo ha ricevuto nel 2004 l'approvazione FDA (Food and Drug Administrator) per l'utilizzo come Bridge to Transplantation (BTT), mentre il secondo viene utilizzato dal 2006 come Humanitarian Device Exemption (HDE).

Il progetto Padua heart Project si è prefissato, come obiettivo, la realizzazione di un prototipo innovativo con caratteristiche di efficienza emodinamica, resistenza e durabilità complessivamente sufficienti.

Nello specifico, in questo lavoro di tesi l'attenzione è stata posta sull'attuatore, con un duplice obiettivo nell'ottica di contribuire alla realizzazione del modello: analisi critica del materiale di letteratura relativo allo stato dell'arte, compresi i brevetti, e successiva verifica

su banco di prova della funzionalità emodinamica globale per valutare le performance del dispositivo.

Il lavoro di tesi è suddiviso in sette capitoli.

Nel primo si provvede a fornire le basi della fisiologia cardiaca nonché dell'anatomia del cuore e della funzionalità del sistema cardiocircolatorio. Conoscenze non prettamente ingegneristiche, ma imprescindibili per facilitare l'interazione con i cardiocirurghi e per uno sviluppo coerente del prototipo.

Nel successivo si tratta dello scompenso cardiaco, la cui gravità è fattore discriminante nella decisione di intervenire con l'impianto del cuore artificiale nel paziente. Verranno descritte cause dell'insufficienza cardiaca e meccanismi di compenso messi in atto dall'organismo oltre che le sconcertanti statistiche chiarificatrici dei motivi dello sviluppo dei sistemi meccanici di assistenza al circolo.

La tesi entra nel vivo degli obiettivi dichiarati con il terzo capitolo. Si tratteranno in modo particolareggiato i Ventricular Assist Device (VAD) e i Total Artificial Heart (TAH). L'attenzione si concentrerà su quest'ultimi fornendo una panoramica di attuatori particolarmente interessanti identificati in seguito a ricerca bibliografica su letteratura scientifica e brevettuale.

Collegandosi a ciò si dedica il quarto capitolo ai brevetti. Per la realizzazione del prototipo è necessaria una ricerca preliminare sullo stato dell'arte così da evitare lo sviluppo di idee obsolete. Per questioni di riservatezza, non potendo anche qui descrivere il prototipo sviluppato ci si concentrerà sull'esposizione dell'attività svolta verso la presentazione della domanda all'ufficio brevetti.

Il quinto capitolo è dedicato al cuore artificiale attualmente in uso presso il Centro Gallucci: si tratterà diffusamente del CardioWest, delle sue componenti e, con attenzione particolare, della consolle esterna Freedom. Sarà quest'ultima ad essere oggetto dei test in vitro descritti negli ultimi due capitoli.

In dotazione presso la cardiocirurgia vi è un simulatore-paziente utilizzato, dal personale ospedaliero, per il collaudo dei sistemi TAH preliminarmente all'impianto. Il gruppo di lavoro ha sfruttato il simulatore per valutare le performance del sistema drive Freedom. Nel

sesto capitolo si procede con la descrizione del banco di prova e della fase di preparazione antecedente le misure.

Nel settimo e conclusivo capitolo si riportano i risultati dei test in vitro eseguiti e si discute delle possibili implicazioni cliniche di quanto rilevato, attraverso il confronto con le performance di una consolle analoga. Inoltre si presenta un caso clinico che valida e rafforza ulteriormente i risultati ottenuti.

Capitolo 1

La fisiologia cardiaca

1.1 L'anatomia del cuore

Il cuore è un organo, formato da tessuto muscolare, avente il compito di garantire la circolazione sanguigna nel corpo umano. Si comporta come una pompa ed è quindi capace, grazie a movimenti di rilascio e contrazione, di inviare sangue ossigenato dal cuore ai vari distretti corporei (circolazione sistemica) e contemporaneamente di mandare quello deossigenato verso i polmoni per l'ossigenazione (circolazione polmonare).

Anatomicamente il cuore è suddiviso in due metà: destra e sinistra. Formato da quattro distinte camere: due superiori, ovvero atrio sinistro e atrio destro, e due inferiori, ovvero ventricolo sinistro e ventricolo destro (Figura 1.1).

Quattro valvole controllano il passaggio del sangue da una camera alla successiva, impedendo che eventuale flusso retrogrado ritorni al comparto precedente. L'apertura e la chiusura delle valvole avviene passivamente, ovvero per variazione della differenza di pressione tra monte e valle della stessa, durante le varie fasi del ciclo cardiaco. L'atrio sinistro e il ventricolo sinistro sono in comunicazione tra loro attraverso la valvola mitralica; il ventricolo è a sua volta collegato all'aorta per mezzo della valvola aortica. L'atrio destro e il ventricolo destro sono in comunicazione tra loro attraverso la valvola tricuspide; il ventricolo è sua volta collegato all'arteria polmonare per mezzo della valvola polmonare. Le valvole mitrale e tricuspide sono anche dette valvole atrio-ventricolari (AV); le valvole aortica e polmonare sono anche chiamate valvole semi-lunari.

Il sangue depauperato, proveniente dalla periferia, affluisce all'atrio destro tramite la vena cava superiore ed inferiore ed effluisce dal ventricolo destro, verso i polmoni, tramite l'arteria polmonare. La vena cava superiore raccoglie il sangue in arrivo dagli organi che si trovano al di sopra del cuore, mentre la vena inferiore il sangue proveniente da quelli che si

trovano al di sotto. Il sangue ossigenato in arrivo dai polmoni affluisce all'atrio sinistro tramite la vena polmonare ed effluisce dal ventricolo sinistro tramite l'aorta.

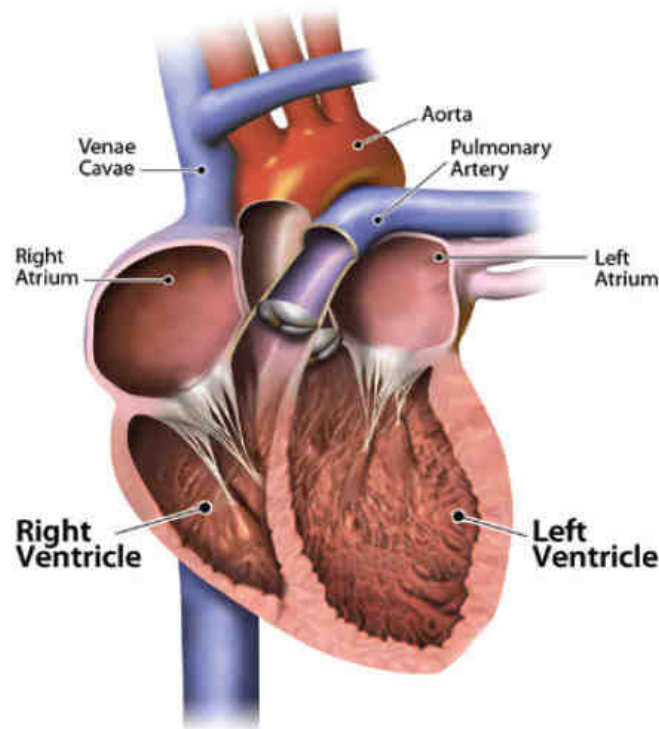


Figura 1.1 Il cuore.

1.2 *Il sistema cardiocircolatorio*

Il sistema cardiocircolatorio è un sistema chiuso, composto da vasi sanguigni, che comprende due differenti circolazioni.

La circolazione sistemica, ad alta resistenza, consente di inviare il sangue ossigenato dal cuore verso tutti i tessuti del corpo umano fornendo loro ossigeno ed i nutrienti necessari. La circolazione polmonare, a bassa resistenza ed alta compliance, permette di mandare il sangue deossigenato dal cuore ai polmoni dove avverrà lo scambio di gas con l'ambiente esterno.

Come descritto nel paragrafo precedente, il sangue in uscita dal ventricolo sinistro viene accolto dall'aorta che si dirama poi in arterie, arteriole ed infine capillari.

Le pareti delle arterie sono costituite da tre strati: uno esterno di tessuto connettivo, uno intermedio di muscolatura liscia ed uno interno di endotelio. Ogni tipologia di vaso sanguigno ha una caratteristica morfologia che conferisce proprietà meccaniche di diversa entità. Gli strati esterni ed intermedi dell'aorta e delle arterie di dimensione maggiore sono formati da una grande quantità di tessuto elastico. Le pareti delle arteriole, al contrario, sono prevalentemente costituite da muscolatura liscia. Per quanto descritto sopra, l'aorta e le arterie (rispettivamente di diametro pari a circa 2,5 cm e 0,4 cm) sono in grado di dilatarsi con più facilità al passaggio del flusso sanguigno. Al contrario, le arterie di piccole dimensioni e le arteriole (diametro di circa 30 μm) forniscono un'elevata resistenza al flusso producendo una notevole caduta di pressione. Le arteriole si suddividono infine a formare i capillari, del diametro di circa 5 μm , a livello dei quali avviene lo scambio di sostanze nutritive. Le pareti hanno uno spessore di 1 μm e sono formate da un singolo strato di cellule endoteliali.

Le vene, nella circolazione sistemica, riportano il sangue così depauperato verso il cuore attraverso vasi sanguigni di dimensione via via maggiore: venule, vene, vena cava superiore ed inferiore. Le venule, del diametro di circa 20 μm , sono poco più spesse dei capillari; contengono poca muscolatura liscia, ma sono facilmente distendibili grazie all'attività di fibre noradrenergiche e vasocostrittori circolanti.

In Figura 1.2 una rappresentazione schematica della circolazione sanguigna attraverso la rete sistemica e polmonare, con particolare riguardo agli elementi fondamentali del sistema cardiovascolare.

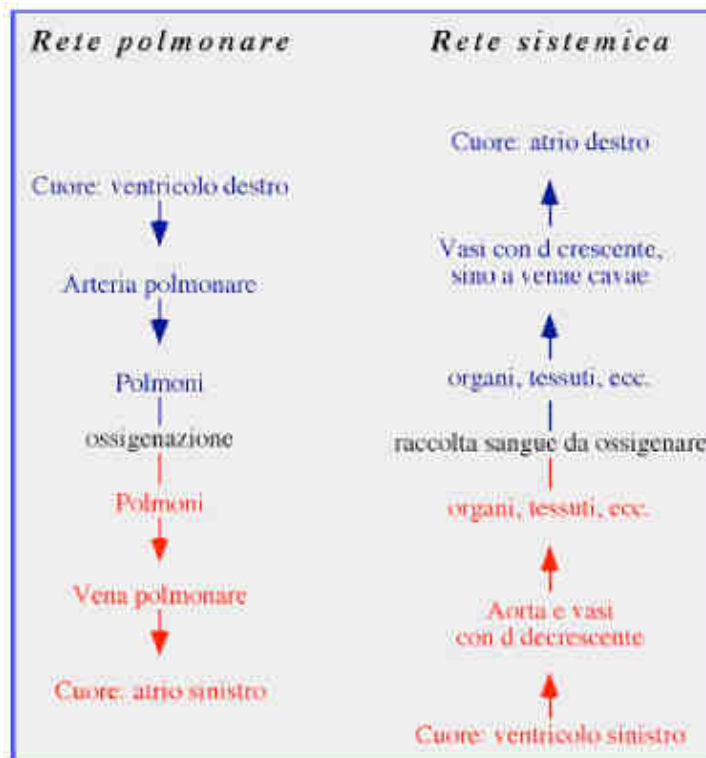


Figura 1.2 Il sistema cardiocircolatorio è formato da due reti poste in serie

1.3 Il ciclo cardiaco

In un ciclo cardiaco, ovvero il lasso di tempo che passa tra un battito cardiaco e il successivo, si hanno una diastole ed una sistole ventricolare completa. La sistole, contrazione o eiezione, è la fase in cui il sangue passa da una camera alla successiva o viene eiettato da una camera in un tronco arterioso. La diastole, dilatazione o riempimento, è la fase in cui una camera si riempie di sangue. La sistole occupa all'incirca $\frac{1}{3}$ della durata totale del ciclo, mentre il resto viene considerato diastole.

Il potenziale d'azione, responsabile dell'attività cardiaca, viene generato spontaneamente nel nodo senoatriale (SA), sotto l'influenza del sistema nervoso autonomo e neuroendocrino, e si propaga poi attraverso gli atri fino ad arrivare al nodo atrioventricolare (AV): la depolarizzazione atriale si completa in 0,1 s. La conduzione attraverso AV è lenta per cui vi è un ritardo di 0,1 s prima che il potenziale si propaghi ai ventricoli, eccitati in circa 0,08-0,1 s. La depolarizzazione avviene nell'uomo secondo un percorso ben definito: inizia dal lato sinistro del setto intraventricolare e procede poi verso

destra, lungo il setto stesso, fino a raggiungere l'apice del cuore e risalire quindi verso il nodo AV.

E' possibile registrare la depolarizzazione del miocardio attraverso un elettrocardiogramma che mostra l'onda tipica dell'attività cardiaca. L'onda P è prodotta dalla depolarizzazione atriale, il complesso QRS dalla depolarizzazione ventricolare, il segmento ST e l'onda T dalla ripolarizzazione ventricolare; la ripolarizzazione atriale risulta coperta dal complesso QRS e quindi non è visibile.

La Figura 1.3 mostra l'onda registrata con l'elettrocardiogramma e le corrispondenze temporali con l'andamento di pressioni e volumi nel ciclo cardiaco.

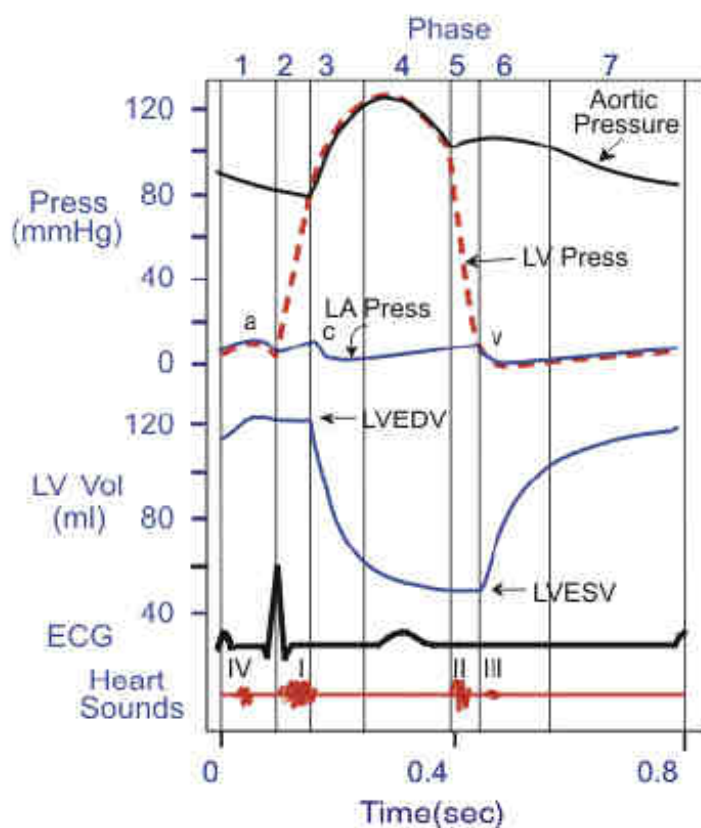


Figura 1.3 Andamento delle pressioni e dei volumi nelle differenti fasi del ciclo cardiaco. (LV Press: pressione ventricolo sinistro, LA Press: pressione atrio sinistro, LVEDV: volume tele diastolico, LVESV: volume tele sistolico).

Il ciclo cardiaco viene suddiviso in una successione di fasi, descritte di seguito nel dettaglio :

- 1) Inizio sistole atriale : le valvole semi-lunari sono chiuse. Gli atri iniziano a contrarsi fino a che la pressione non eccede quella nei ventricoli permettendo l'apertura delle valvole atrio-ventricolari e il flusso sanguigno dagli atri ai ventricoli. Al termine della contrazione la pressione atriale diminuisce, le valvole AV iniziano a chiudersi e il volume nei ventricoli raggiunge il suo valore massimo, detto anche volume a fine diastole o tele diastolico. La depolarizzazione passa attraverso il nodo atrio-ventricolare e giunge ai ventricoli;
- 2) Sistole ventricolare - contrazione isovolumetrica : il flusso di sangue nei ventricoli, accompagnato dalla contrazione degli stessi, provoca un rapido incremento della pressione tale da chiudere le valvole AV, ma non ancora sufficiente da aprire quelle semi-lunari. L'incremento di pressione senza che vi sia variazione di volume porta il nome di contrazione isovolumetrica. I ventricoli diventano maggiormente sferici e provocano l'arretramento delle valvole AV verso gli atri; questo fenomeno, accompagnato dal ritorno di sangue venoso (negli atri), provoca un aumento della pressione atriale;
- 3) Sistole ventricolare - eiezione rapida : la contrazione provoca il continuo aumento della pressione nei ventricoli; appena questa eccede quella nel tronco arterioso (aorta o arteria polmonare) avviene l'apertura delle valvole semi-lunari e quindi l'efflusso di sangue dal ventricolo. In questa fase l'eiezione è rapida ed altrettanto veloce è la diminuzione del volume nel ventricolo. Negli atri si nota una diminuzione della pressione poiché la camera atriale viene spinta verso il basso, anche se il volume di sangue continua ad aumentare;
- 4) Sistole ventricolare - eiezione lenta : l'eiezione di sangue rallenta. La pressione ventricolare diminuisce appena sotto il valore della pressione in aorta, ma il flusso continua ad uscire per l'inerzia del sangue. La pressione atriale cresce lentamente per il continuo ritorno venoso;
- 5) Diastole ventricolare - rilassamento isovolumetrico : le pareti dei ventricoli si rilassano e la pressione ventricolare diminuisce fino a che una piccola quantità di flusso retrogrado provoca la chiusura delle valvole semi-lunari. In questa fase tutte le

valvole sono chiuse ed il volume di fine sistole, o telesistolico, rimane costante. La pressione atriale continua ad aumentare per il ritorno venoso;

- 6) Diastole ventricolare - riempimento rapido : il continuo afflusso di sangue venoso negli atri comporta l'aumento della pressione che sorpassando quella in ventricolo permette l'apertura delle valvole atrio-ventricolari e il riempimento passivo dei ventricoli;
- 7) Diastole ventricolare - riempimento lento : i ventricoli continuano a riempirsi. La diminuzione della capacità di dilatarsi delle pareti ventricolari unita all'aumento del volume comporta un rallentamento nel riempimento. La pressione negli atri aumenta mentre quella in aorta diminuisce per il continuo efflusso di sangue verso la circolazione sistemica.

Le fasi sopra descritte si ripetono ad ogni ciclo cardiaco.

La parte sinistra e destra del cuore funzionano in sincronia, ovvero in entrambe le metà gli eventi di contrazione e rilascio avvengono pressoché nello stesso momento.

L'andamento delle curve di pressione hanno lo stesso trend qualitativo, ma si differenziano per i valori assunti: ad esempio, il ventricolo sinistro necessita di una pressione di 80 mmHg per l'apertura della valvola semi-lunare contro i circa 10 mmHg del destro.

1.4 La reologia del sangue e le grandezze cardiache

Il sangue è composto da due fasi: plasma e parte corpuscolare. La prima è una soluzione acquosa contenente sali, zuccheri e proteine; la seconda comprende globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

La viscosità del sangue è maggiore di quella dell'acqua a causa delle proteine che vi sono disciolte: in termini numerici si può ritenere sia circa 4 volte. Ovvero data la viscosità dell'acqua pari a $\mu: 10^{-3} \text{ kg/m}^*\text{s}$ risulta che la viscosità del sangue è $\mu_b: 4*10^{-3} \text{ kg/m}^*\text{s}$.

Il sangue, al contrario del plasma, ha un comportamento non newtoniano, ma si può ritenere che nelle vene e nelle arterie di grandi dimensioni si comporti come un fluido

newtoniano. Un fluido newtoniano è un fluido in cui vi è una relazione di proporzionalità diretta tra lo sforzo tangenziale e la velocità di deformazione, con coefficiente di proporzionalità costante detto viscosità.

Il flusso sanguigno ha un comportamento turbolento nel cuore e in prossimità delle diramazioni arteriose, mentre mostra un carattere di laminarità (moto regolare ed ordinato) negli altri distretti.

1.4.1 Portata

Il flusso (Q) nei vasi sanguigni va da un'area di alta pressione (P1) ad una di bassa (P2) e dipende dalla resistenza (R) del segmento. In formula:

$$Q = \frac{P1 - P2}{R} \quad (1.1)$$

La quantità di sangue espulsa in un battito cardiaco dal cuore viene detta stroke volume (SV) o gittata sistolica, ed è pari a circa 70-90 ml in condizioni di riposo. Lo stroke volume moltiplicato per la frequenza cardiaca fornisce il cardiac output (CO) o gittata cardiaca, ovvero la quantità di sangue eiettata dal cuore in un minuto che, in media, è pari a circa 5 litri. Questa quantità può anche aumentare fino a 20-30 litri se la persona si trova in condizione di sforzo.

1.4.2 Pressione

La pressione è lo sforzo normale esercitato dal sangue sulle pareti dei vasi sanguigni o delle camere cardiache. Ogni regione del sistema cardiocircolatorio lavora con determinati valori di pressione e il corretto equilibrio tra essi garantisce la funzionalità del sistema. Come precedentemente indicato il flusso si muove da una regione all'altra del corpo umano grazie alle differenze di pressione esistenti, la pressione è quindi una grandezza fondamentale per lo svolgimento e la regolazione del ciclo cardiaco.

La Tabella 1.1 mostra i valori delle pressioni nelle differenti regioni del sistema circolatorio: in particolare vengono indicati i valori, nella fase di sistole e diastole, nei due tronchi arteriosi principali con i rispettivi valori medi.

Regione del sistema cardiocircolatorio	Pressione (mmHg)
Atrio sinistro (LAP)	8-10
Ventricolo sinistro (LVP)	0-120
Ventricolo sinistro a fine diastole (LVEDP)	8
Aorta (AoP)	80/120
Pressione media arteriale (MAP)	93
Atrio destro (RAP)	3
Ventricolo destro (RVP)	0-25
Ventricolo destro a fine diastole (RVEDP)	3
Arteria polmonare (PAP)	10/25
Pressione media arteria polmonare (MPAP)	15

Tabella 1.1 I valori delle pressioni nel sistema cardiocircolatorio nella fase di sistole (valore massimo) e diastole (valore minimo)

1.4.3 *Compliance*

Come descritto nel paragrafo 1.2 la morfologia dei vasi sanguigni influenza il comportamento del flusso. La grandezza che meglio spiega ed esplica ciò è la compliance, ovvero la capacità dei vasi o delle camere cardiache di dilatarsi in risposta ad una variazione della pressione. Se un fluido pulsante attraversa un segmento vascolare, la compliance determina quanto il vaso possa espandersi. Maggiore è la compliance maggiore sarà, per una stessa variazione di pressione, la capacità del segmento di dilatarsi. Matematicamente espressa come:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}, \quad (1.2)$$

dove ΔV è la variazione di volume (ml), ΔP la variazione di pressione (mmHg) e C indica la complianza (ml/mmHg).

La complianza delle vene è circa 24 volte maggiore di quella delle arterie ed è determinata dalla diversa proporzione di elastina e collagene, responsabili delle proprietà visco-elastiche. Le vene sono idealmente dei condensatori in grado di accumulare la maggior parte del sangue del corpo umano, pari a circa il 64%. Le arterie sono invece principalmente vasi di resistenza e per questo immagazzinano una quantità di sangue corrispondente a solo il 15% del totale.

Per quanto riguarda le camere cardiache si vede, dalla Figura 1.4, come una variazione della loro complianza influenzi la curva pressione-volume. Per un dato volume, la pressione tele diastolica risulta tanto maggiore quanto minore è la complianza: la capacità di contrazione decrementa e si ha un'eiezione minore rispetto a quella che si avrebbe in condizioni normali.

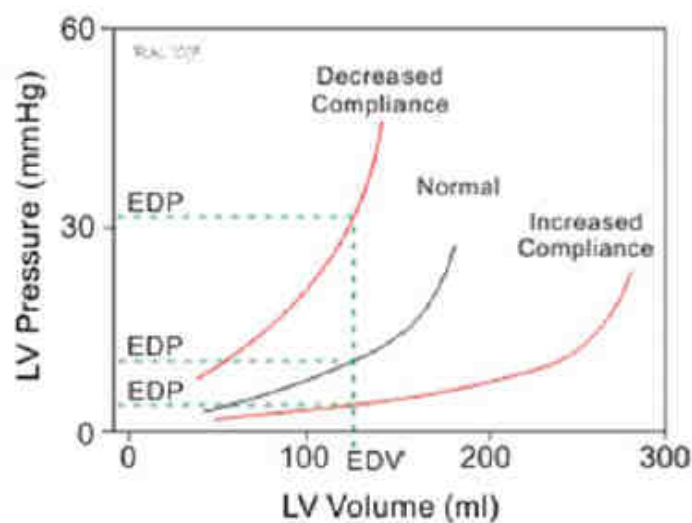


Figura 1.4 Andamenti della curva pressione-volume per differenti gradi di complianza

1.4.3 Resistenza

La resistenza che il flusso incontra lungo il suo cammino può essere espressa attraverso la legge di Poiseuille applicata alla circolazione sanguigna, ma con le seguenti assunzioni:

- il sangue è un fluido newtoniano;
- i segmenti vascolari sono tubi rigidi;
- la sezione dei vasi è circolare;
- il flusso è laminare.

Le precedenti assunzioni hanno un impatto di entità trascurabile sul valore calcolato e quindi sotto queste ipotesi si può affermare che: la resistenza (R) al flusso, definita come il rapporto tra la caduta di pressione (ΔP) e la portata (Q) attraverso un segmento vascolare, è uguale al prodotto tra la lunghezza (l) del segmento e la costante di viscosità (η) diviso per il prodotto della costante π e della quarta potenza del raggio (r).

$$R = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{8 * l * \eta}{\pi * r^4} \quad (1.3)$$

L'entità della resistenza incontrata dal flusso è principalmente dipendente dal raggio del condotto, in particolare si nota come varia inversamente con la quarta potenza. L'aorta presenta una piccola resistenza al flusso, evitando così che la pressione diminuisca subito: se ciò avvenisse il sangue non avrebbe più la propulsione necessaria per raggiungere la periferia. La resistenza maggiore ha sede nelle piccole arterie e nelle arteriole che creano una drastica caduta della pressione. La pressione nei capillari raggiunge valori di circa 32 mmHg, all'estremità arteriosa, e di 15 mmHg, all'estremità venosa. Da notare come la differenza tra pressione sistolica e diastolica sia di 5 mmHg all'estremità arteriosa, mentre sia nulla all'estremità venosa.

Riassumendo, il sistema arteriale è formato da una rete di vasi in grado di convertire il flusso pulsatile, in uscita dal cuore, in un flusso continuo e stazionario, nei capillari: all'estremità venosa la variazione tra pressione massima e minima è nulla.

Si definisce Resistenza Vascolare Sistemica, o SVR, la resistenza incontrata dal flusso nella circolazione sistemica.

$$SVR = \frac{MAP - CVP}{CO_{sx}} \quad (1.4)$$

Dove MAP è la pressione arteriale media, ovvero la media della pressione arteriosa (misurata a livello del cuore) registrata in un ciclo cardiaco e CO_{sx} è la gittata cardiaca dal

ventricolo sinistro. L'acronimo CVP indica la pressione centrale venosa, ovvero la pressione misurata nella parte terminale della vena cava superiore coincidente con la pressione in atrio destro.

Allo stesso modo si definisce Resistenza Vascolare Polmonare, PVR, la resistenza incontrata dal flusso nella circolazione polmonare.

$$PVR = \frac{MPAP - LAP}{CO_dx} \quad (1.5)$$

Dove MPAP è la pressione media in arteria polmonare, LAP è la pressione in atrio sinistro e CO_dx indica la gittata cardiaca in uscita dal ventricolo destro.

Il corpo è in grado di variare l'entità della resistenza, incontrata dal flusso nel suo percorso, dilatando o restringendo le pareti dei vasi sanguigni. Queste variazioni possono essere conseguenza di una vasocostrizione brutale (spavento, freddo, emozioni forti), locale (manovre di Valsalva) o di una condizione patologica. Si hanno quindi condizione di ipotensione, normotensione o ipertensione a seconda dei valori assunti dalle Resistenze Vascolari Sistemiche e Polmonari.

Capitolo 2

Lo scompenso cardiaco

Il cuore, come precedentemente illustrato, è un muscolo che funziona come pompa per fornire al sangue l'energia necessaria ad irrorare correttamente tutti gli organi del corpo umano.

Quando non è più in grado di mantenere una gittata cardiaca tale da soddisfare le richieste metaboliche dell'organismo, e garantire un ritorno venoso adeguato, si parla di scompenso cardiaco o insufficienza cardiaca.

Generalmente si tende a confondere l'insufficienza cardiaca con lo scompenso cardiaco ed utilizzare i due termini come sinonimi. In realtà l'insufficienza cardiaca è lo stato fisiopatologico in cui il cuore, a causa di un'anomalia funzionale o strutturale, perde la capacità di riempirsi e svuotarsi in modo corretto con la conseguente diminuzione della gittata sistolica. L'organismo è in grado di attivare una serie di meccanismi che mantengano il sistema cardiovascolare in equilibrio e garantiscano un'adeguata perfusione dei tessuti: l'insufficienza è sempre presente, ma risulta compensata e misconosciuta al paziente. Qualora la patologia peggiori, alterando lo stato di equilibrio del sistema cardiovascolare, si manifestano un insieme di segni e sintomi (es. edema polmonare, dispnea) che sono identificati con il termine scompenso cardiaco. Si definisce scompenso cardiaco cronico lo stato in cui il paziente, dopo un primo episodio di scompenso, riesce a mantenere un nuovo equilibrio grazie a terapie farmacologiche.

Nel seguito si terranno separati i due concetti onde evitare di creare ulteriori confusioni.

2.1 Cause e meccanismi di scompenso dell'insufficienza cardiaca

Le cause principali dell'insufficienza cardiaca sono da ricercarsi in ordine di importanza decrescente tra ipertensione (raddoppia la probabilità di sviluppo della malattia), infezioni,

tossine, patologie valvolari ed aritmie prolungate. La patologia si palesa con un malfunzionamento ventricolare che può essere suddiviso in:

- disfunzione sistolica: presente nel 70% dei pazienti con insufficienza; comporta ventricolo dilatato, di aumentate dimensioni, in cui viene compromessa la contrazione e l'eiezione ventricolare;
- disfunzione diastolica: affetto il 30% dei pazienti; il ventricolo, in cui è compromesso il rilassamento ed il riempimento, presenta piccola cavità con pareti ispessite.

La dispnea è il sintomo con cui entrambe le disfunzioni si manifestano e l'unico modo per distinguerle è la valutazione della frazione di eiezione (EF), ovvero la quantità di sangue espulsa dal ventricolo ad ogni battito cardiaco rispetto al volume telediastolico (in condizioni normali circa il 65%). Se $EF < 40\%$ si ha una disfunzione sistolica (bassa portata), mentre si parla di disfunzione diastolica se $EF > 40\%$.

Nel seguito si provvede a descrivere gli eventi che si presentano nell'organismo affetto da insufficienza. Quando il ventricolo non riesce più ad espellere una quantità adeguata di sangue si ha una diminuzione della gittata cardiaca ed un aumento del volume telediastolico. Di conseguenza si nota nel ventricolo un incremento della pressione a fine diastole che causa un necessario aumento della pressione in atrio sinistro (poiché sarà maggiore il limite pressorio da sorpassare per l'apertura delle valvole AV). Un aumento della pressione in atrio provoca un incremento di quella nei capillari poiché il flusso tra i due distretti è continuo: i fluidi sono di conseguenza forzati ad uscire dai capillari portando alla formazione di edema polmonare.

L'organismo riesce a mettere in atto meccanismi compensatori che garantiscono al cuore, almeno a breve termine, un'adeguata perfusione ai tessuti. A lungo termine, come si vedrà nel seguito, gli iniziali benefici verranno sostituiti dall'aggravamento della patologia a meno di un intervento mirato. L'insufficienza cardiaca, come detto, comporta una diminuzione del CO e della pressione arteriosa media (MAP). Gli automatismi di compensazione puntano a riportare la MAP a livelli normali attraverso: meccanismo di Frank-Starling, attivazione neuro-ormonale e rimodellamento ventricolare.

L'effetto di Frank-Starling assicura l'adeguamento della funzionalità cardiaca alle possibili variazioni di volume e/o pressione. Come proposto nello schema in Figura 2.1, tale meccanismo indica che l'aumento del precarico, ovvero del volume a fine diastole, comporta un maggiore stiramento delle fibre del miocardio, una maggiore contrazione e quindi un aumento della gittata sistolica alla contrazione successiva.

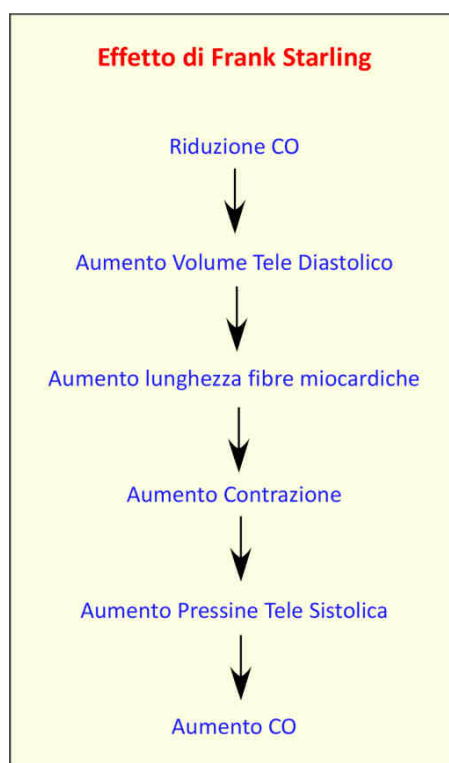


Figura 2.1 Effetto di Frank-Starling: gli eventi di adeguamento che si succedono in seguito ad una riduzione della gittata cardiaca

Si prosegue mostrando in Figura 2.2 le curve rappresentative del meccanismo di Frank-Starling e spiegando il differente comportamento per un cuore normale ed uno insufficiente.

Il punto A è sulla curva tipica di un paziente sano con cuore normale: per un aumento del volume a fine diastole (LVEDV) si ha un incremento dello stroke volume (SV) secondo la successione di eventi esemplificata in Figura 2.1.

I punti B e C sono sulla curva di un paziente affetto da disfunzione sistolica: come si vede risulta traslata verso il basso poiché il cuore non è più in grado di contrarsi efficacemente. Ne deriva che lo SV, per lo stesso valore di volume tele diastolico, sarà minore rispetto al paziente sano.

Il meccanismo di Frank-Starling avrà effetti compensatori differenti a seconda della gravità dell'insufficienza cardiaca. Sulla porzione crescente della curva, indicata dal punto B, si garantisce un aumento della gittata cardiaca, per variazioni del LVEDV, anche se inferiore rispetto a quello che si avrebbe nel cuore sano. Con un peggioramento dell'insufficienza cardiaca, segnalata dal punto C, lo SV cresce solo lievemente per variazione del volume tele diastolico importanti e l'effetto di compensazione si esaurisce. Il corretto meccanismo compensatorio si ha solo per valori di volume tele diastolico non elevati. La curva nella parte terminale diventa piatta, ed eventualmente decresce: il meccanismo compensatorio si esaurisce ed il cuore va incontro a scompenso cardiaco.

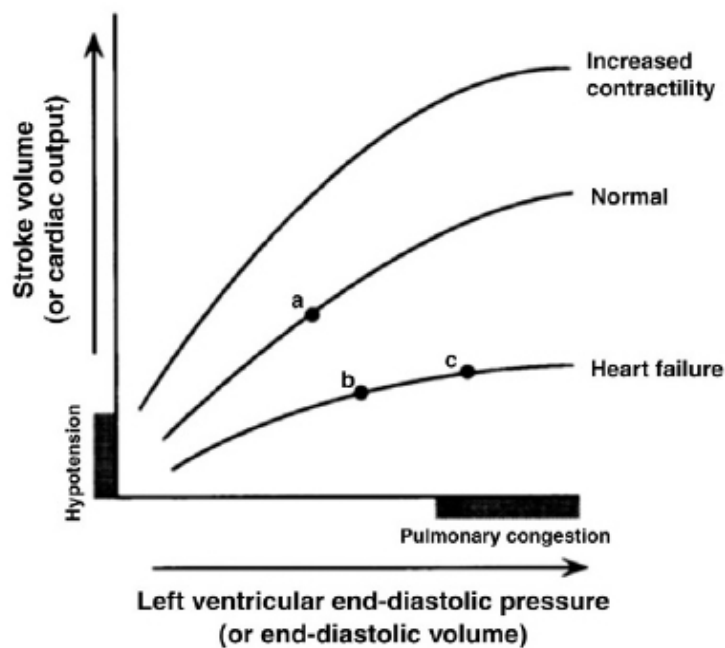


Figura 2.2 Curve rappresentative del meccanismo di Frank-Starling per cuore normale e scompensato

Il secondo meccanismo di compensazione è l'attivazione neuro-ormonale: viene mantenuta la pressione media arteriosa ad un livello adeguato, almeno durante le fasi iniziali dell'insufficienza cardiaca, attraverso l'incremento della resistenza totale periferica.

L'ultimo fattore è il rimodellamento ventricolare. Lo stress emodinamico cui è sottoposto il cuore porta ad un'alterazione della dimensione, forma, struttura e quindi funzionalità del ventricolo. Quest'ultimo cambia in massa, composizione, volume e geometria: meno ellittico e più sferico. L'incremento dello spessore delle pareti combinato con la possibilità di contenere un maggior volume, favoriscono un aumento della gittata cardiaca e della forza di contrazione. A lungo termine, l'eccessivo carico a cui è sottoposto il miocardio provoca l'apoptosi delle cellule. L'ipertrofia inoltre incrementa la tensione delle pareti miocardiche compromettendo la corretta contrattilità con la formazione di fibrosi.

Quando questi meccanismi vengono meno, l'insufficienza non risulta più compensata: nell'organismo si manifestano una serie di segni e sintomi che definiscono uno stato di scompenso cardiaco.

2.2 Statistiche e classificazione pazienti

Nel 2008 è stato stimato che dei 900 milioni di pazienti europei, rappresentati dall'European Society of Cardiology, almeno 15 milioni soffrivano di insufficienza cardiaca.

L'insufficienza cardiaca è una patologia che ha colpito negli USA dal 2007 al 2010, secondo le stime del National Health and Nutrition Examination Survey (programma di studi istituito per valutare la salute e il livello nutrizionale di adulti e bambini negli Stati Uniti), 5 milioni di pazienti sopra i 20 anni. Con una proiezione di 6,25 milioni nel 2030 risulta la maggior problematica in termini di risorse mediche e costi. A questi dati si aggiunge quello per cui la frequenza con cui compare l'insufficienza cardiaca nei certificati di morte è 1 ogni 9, con un totale di decessi per l'anno 2009 pari a 274601.

I costi diretti ed indiretti negli USA sono stimati pari a \$34,8 bilioni nel 2008 con una proiezione di \$44,9 bilioni nel 2015 e \$97 bilioni nel 2030. Tra il 1980 e il 2006 il numero

di pazienti con età superiore a 65 anni che sono stati ospedalizzati per scompenso cardiaco è aumentato del 131%.

Nel 2001 è stato sviluppato dall'American College of Cardiology e dall'American Heart Association (ACC/AHA) un nuovo metodo di classificazione con l'obiettivo di enfatizzare, nella suddivisione, il progresso della malattia dal punto di vista clinico.

- Stage A : paziente con alto rischio di sviluppare l'insufficienza cardiaca, ma nessun sintomo di scompenso; inoltre non vi sono alterazioni strutturali e/o funzionali di valvole e ventricoli;
- Stage B: paziente con alterazioni strutturali, ma senza sintomi clinici;
- Stage C: sintomi precedenti o attuali di scompenso cardiaco in un contesto di problemi strutturali al cuore, ma gestiti con trattamenti medici;
- Stage D: paziente fortemente sintomatico per scompenso cardiaco anche a riposo, il quale richiede ricovero in ospedale con trattamenti specializzati.

Ad oggi la classificazione maggiormente utilizzata rimane il sistema della New York Heart Association (NYHA), la quale suddivide i pazienti patologici in quattro categorie a seconda del danno sviluppato. Verranno di seguito descritte le differenti classi.

- Classe I: nessun sintomo in conseguenza ad attività abituale;
- Classe II: lieve limitazione nelle attività fisiche. Nessun sintomo a riposo, ma attività fisica abituale porta a fatica, palpitazioni, dispnea o angina;
- Classe III: marcata limitazione dell'attività fisica. Nessun sintomo a riposo, ma attività fisica minore di quella abituale porta a fatica, palpitazioni, dispnea o angina;
- Classe IV: incapacità di svolgere qualsiasi attività fisica senza che si manifestino i sintomi dello scompenso; i quali si presentano anche a riposo.

Secondo i dati del National Heart Lung, and Blood Institute il 35% dei pazienti appartengono alla Classe I, il 35% alla Classe II, il 25% alla Classe III e il restante 5% alla Classe IV.

2.3 Trattamenti dello scompenso cardiaco

Tra le principali terapie per lo scompenso cardiaco si riconoscono: trattamenti con farmaci, risincronizzazione cardiaca o CRT (impianto di pacemaker biventricolari), trapianto e supporto con dispositivi di assistenza meccanica al circolo.

Nonostante i miglioramenti nella sopravvivenza con terapia medica e CRT, il tasso di mortalità ad 1 anno è rispettivamente del 15% e del 28% per i pazienti di classe III e IV.

L'indicazione al trapianto o ai dispositivi di assistenza meccanica al circolo viene data esclusivamente in base alla gravità dello scompenso cardiaco cronico e non al grado di insufficienza cardiaca. Sono sottoposti a queste procedure i pazienti non più capaci di mantenere un compenso adeguato nonostante le terapie prescritte.

In casi di scompenso cardiaco cronico (classe IV) la terapia più utilizzata è il trapianto.

Secondo i dati OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network), associazione pubblica-privata nata nel 1986 che accomuna tutti i professionisti coinvolti nella rete di donazioni e trapianti di organi, il totale di cuori donati negli USA, al 28 giugno 2013, è di 589 contro un numero di persone ancora in lista d'attesa di trapianto pari a 3533; nell'anno 2012 ci sono stati 2451 donatori di cuore.

A livello italiano il numero di pazienti iscritti alle liste d'attesa per un cuore, al 1° luglio 2013, è in numero pari a 697 (a cui vanno sommati 51 pediatrici). Nel 2012 in Italia sono stati eseguiti 231 trapianti di cuore. I dati sono forniti dal Sistema Informativo Trapianti, il quale si pone come obiettivo l'informatizzazione dell'attività della rete nazionale dei trapianti per garantire la tracciabilità e la trasparenza dell'intero processo di "donazione-prelievo-trapianto".

L'elevato numero di persone che presentano scompenso cardiaco e il limitato numero di donatori ha portato allo sviluppo dei sistemi artificiali di assistenza meccanica al circolo.

Capitolo 3

Attuatori per VAD e TAH

3.1 *I dispositivi di assistenza meccanica al circolo*

Il trattamento gold standard utilizzato per risolvere le problematiche relative allo scompenso cardiaco è il trapianto di cuore.

Come visto in conclusione al capitolo precedente, il gap esistente tra le richieste di trapianto e il numero di donatori non permette di accontentare la totalità delle domande. Inoltre non sempre i pazienti soddisfano i requisiti necessari per poter accedere alla lista d'attesa; tra i tanti si ricorda che la classe NYHA deve essere la IV e l'assorbimento di ossigeno (VO_2) minore di < 12 ml/kg/min.

La comunità scientifica si è quindi prodigata nell'opera di trovare un valido ed efficace sostituto per garantire la sopravvivenza dei pazienti, coniugata ad uno stile di vita adeguato.

Il primo esempio di supporto è stato il bypass cardiopolmonare che nel 1953 venne utilizzato durante le operazioni chirurgiche per sostituire le funzioni di cuore e polmone, favorendo così la possibilità di lavorare a cuore aperto e fermo. Nel 1962 si introduce il dispositivo noto come IntraAortic Balloon Pump (IABP) che, posizionato in aorta discendente, annovera tra i benefici una migliore circolazione coronarica. Corre l'anno 1972 quando durante un'operazione chirurgica viene utilizzato con successo il supporto esterno noto come ExtraCorporeal Membrane Oxygenator (ECMO); tale dispositivo permette di far circolare il sangue, nel caso di insufficienza cardiaca e/o problemi respiratori acuti, in un polmone artificiale esterno mantenendo così a riposo gli organi naturali.

In parallelo a questi si iniziano a studiare e sviluppare i cosiddetti dispositivi di assistenza meccanica al circolo: Ventricular Assist Device (VAD) e Total Artificial Heart (TAH). Entrambi hanno come obiettivo quello di supportare e/o sostituire il cuore quando questo

si trova in difficoltà e non è più in grado di svolgere il suo compito. L'impianto viene eseguito esclusivamente per la presenza di scompenso cardiaco.

Si intuisce già dal loro nome come i Dispositivi di Assistenza Ventricolare (VAD) sostengano il cuore nella sua funzione di pompa. Vengono impiantati in parallelo al ventricolo per aiutarlo nell'eiezione sistolica qualora il paziente soffra di scompenso cardiaco ad uno dei ventricoli.

Al contrario i Cuori Artificiali Totali (TAH) sostituiscono completamente la funzione cardiaca; si differenziano dai precedenti in quanto prevedono, almeno per quelli ad oggi approvati, l'asportazione completa del cuore anche se in genere gli atri vengono mantenuti. Viene utilizzato qualora il VAD non risulti più sufficiente o entrambi i ventricoli nativi vadano incontro a fallanza.

Con i VAD il cuore non viene asportando poiché si punta ad un recupero della funzionalità cardiaca. Al contrario la scelta di impiantare un cuore artificiale avviene quando la funzionalità è talmente compromessa per cui non è pensabile un recupero e l'unica soluzione possibile è la sostituzione dell'organo.

La scelta di impiantare in un paziente un TAH rispetto ad un VAD comporta molti rischi tra i quali si cita l'impossibilità di aiuto, seppur minima, da parte del cuore nativo qualora il sistema vada incontro a guasti irreversibili. E' questo uno dei motivi per cui il numero di impianti risulta essere molto minore rispetto a quello dei VAD.

Sia VAD che TAH possono essere distinti in base a due strategie di utilizzo: Bridge to Transplant (BTT) e Destination Therapy (DT). Nel primo caso il dispositivo viene impiantato nei pazienti, candidati al trapianto cardiaco a rischio di morte imminente, come ponte in attesa dell'organo sostitutivo. Rientrano nel secondo caso coloro non eleggibili per il trapianto cardiaco e per cui non si aspetta il recupero della funzionalità cardiaca: il dispositivo viene impiantato in modo permanente.

La percentuale di impianti come BTT è passata dal 43,7% del 2006 al 23,7% del 2011, con una diminuzione del 50% circa (Figura 3.3); si può trovare la causa di questo fenomeno nell'aumento del numero di VAD approvati come DT e il conseguente raddoppio del numero di impianti (15,5% nel 2006 rispetto al 34% nel 2011). La piccola differenza nella

sopravvivenza con l'uso di dispositivi ponte può essere dovuto alla possibilità di ricorrere a trapianto nel caso si presentino complicazioni, non possibile per definizione nei pazienti con supporti DT.

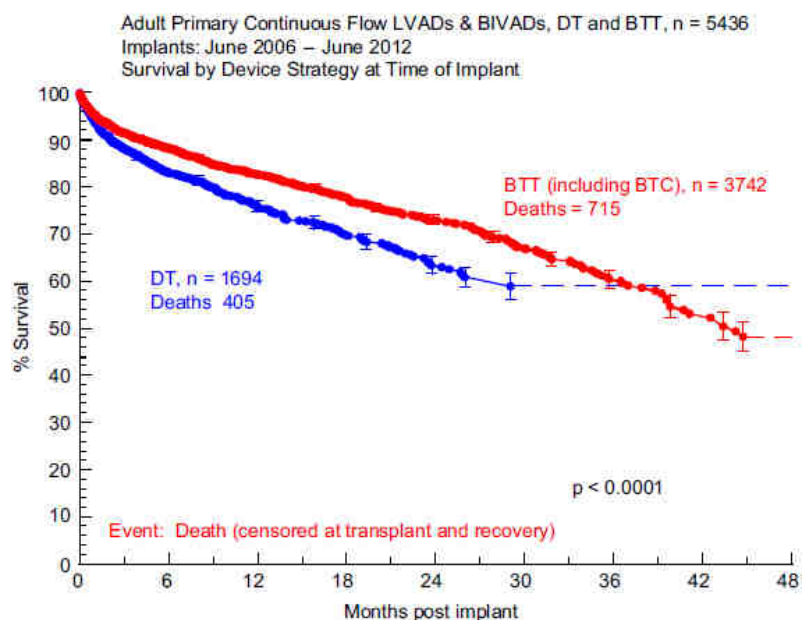


Figura 3.3 Percentuale di sopravvivenza suddivisa per strategia di utilizzo

Lo sviluppo nei decenni ha portato ad un livello di efficacia ed efficienza tale da garantire un progressivo incremento nell'utilizzo, soprattutto dal 2006 al 2010. I dati a cui si fa riferimento, e visualizzati in Figura 3.1, sono ottenuti dal report annuale 2012 dell'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), organizzazione multidisciplinare dedicata al miglioramento della salute del paziente con patologie cardiache.

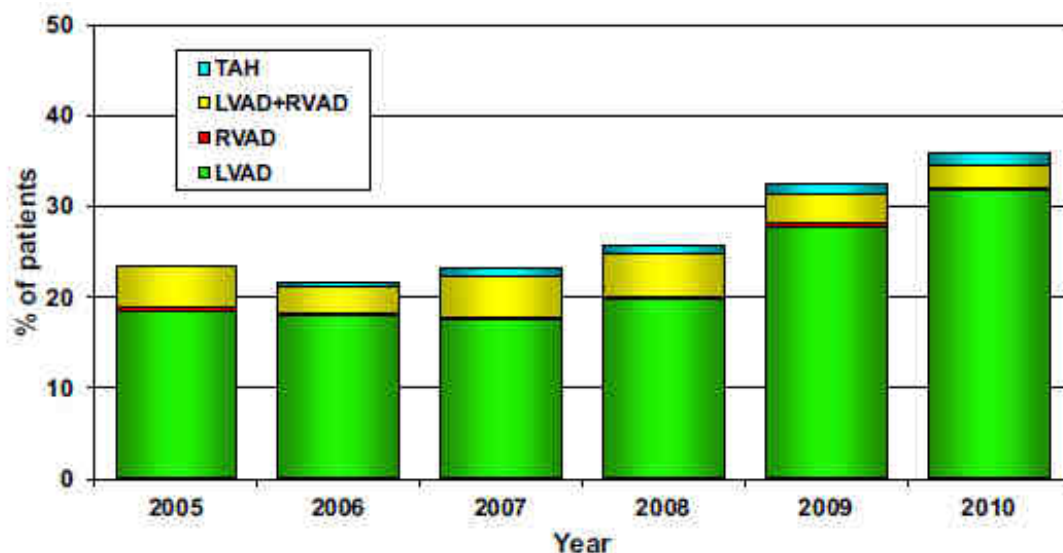


Figura 3.1 Andamento della percentuale di pazienti, rispetto a quelli registrati nel database, che usufruiscono di dispositivi di assistenza meccanica al circolo

Un netto miglioramento dell'efficacia ed efficienza dei dispositivi di assistenza meccanica al circolo è visibile valutando l'evoluzione nella sopravvivenza dei pazienti rispetto ai primi impianti del 2006. Dalla Figura 3.2 del report INTERMACS si nota immediatamente come vi sia stato un progressivo miglioramento con il passare degli anni: diminuzione del numero di decessi in rapporto al numero di impianti. L'INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) è un database che, dal 23 giugno 2006 al 30 giugno 2012, ha raccolto dati di 6885 pazienti ricevuti dispositivi di assistenza al circolo nel Nord America.

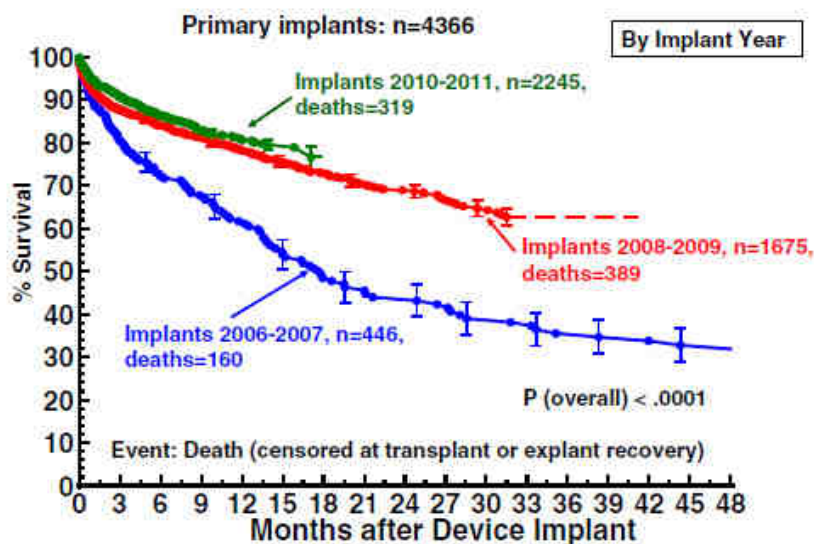


Figura 3.2 Percentuale di sopravvivenza nei mesi post-trapianto suddivisa per anno di impianto

3.1.1 Ventricular Assist Device (VAD)

I VAD, più semplici dei TAH, fungono da supporto al cuore coadiuvando la funzione del ventricolo non più in grado di garantire una gittata sistolica adeguata.

Si differenziano tra loro principalmente per il tipo di attuatore utilizzato, la modalità con cui viene trasferita loro l'energia dall'esterno e per essere completamente impiantabili o meno.

Possono essere utilizzati come LVAD in sostituzione del ventricolo sinistro, RVAD per quello destro o combinati a formare un BiVAD per supportare entrambi i ventricoli.

Secondo dati ottenuti nell'ottobre 2012 dal registro dell'ISHLT la preferenza per l'utilizzo delle tre tipologie sopraelencate è la seguente: 89% dei pazienti utilizza LVAD, mentre il 10% richiede un supporto bi ventricolare sia con LVAD che RVAD. Gli RVAD sono utilizzati solo per meno dell'1%.

La prima generazione di VAD (esempio in Figura 3.4) era costituita da un attuatore in grado di produrre un flusso pulsatile, attraverso uno spostamento di volume, così da ricreare condizioni simili a quelle del cuore nativo. Il dispositivo è in comunicazione con il corpo attraverso cannule di inflow ed outflow che, rispettivamente, convogliano ed eiettano il sangue in e da un'apposita camera o sacco. Lo spostamento di volume, e quindi

l'eiezione, è garantita dalla compressione della camera da parte di un diaframma movimentato, con una pressione applicata esternamente, tramite azionamento pneumatico. In alcuni dispositivi il meccanismo di compressione utilizza dei piatti mobili con attuazione meccanica. Le pompe a flusso pulsatile richiedono la presenza di valvole di inflow ed outflow che garantiscano l'unidirezionalità del flusso ed evitino possibile rigurgito di sangue. Di contro all'eccellente emodinamica si annoverano i seguenti svantaggi:

- dissezione chirurgica estesa;
- rumore dovuto alle operazioni di pompaggio;
- limitazione nella durata meccanica.



Figura 3.4 Esempio di VAD pulsatile: Thoratec PVAD

La successiva generazione di VAD sfrutta le pompe a flusso continuo che rispetto alle precedenti mostrano i seguenti vantaggi:

- piccole dimensioni che permettono l'impianto anche su donne e bambini;
- migliore durata ed affidabilità;
- una sola parte in movimento ovvero il rotore interno;
- assenza di valvole;
- maggiore sopravvivenza con ridotta morbilità;
- minor rumore e maggior confort per i pazienti.

Come le precedenti sono costituite da cannule di inflow ed outflow per il collegamento al corpo, mentre il sistema di attuazione sfrutta un elemento rotante che trasferisce al flusso l'energia necessaria al movimento. Si differenziano in pompe assiali e centrifughe: nelle prime l'elemento rotante agisce come un'elica in un tubo e quindi non cambia la direzione del flusso tra ingresso ed uscita, mentre nelle seconde l'eiezione è tangenziale al flusso d'entrata. Le turbine assiali sono in genere più piccole e hanno una velocità maggiore, ma provocano emolisi e richiedono una terapia anticoagulante più importante. Quelle centrifughe sono di dimensioni maggiori, ma andando ad una minore velocità comportano un danno per il sangue di entità inferiore. Si riporta un esempio di pompe assiali a flusso continuo e pulsatile, rispettivamente in Figura 3.5 e Figura 3.6.



Figura 3.5 Pompa assiale a flusso continuo: HeartAssist 5



Figura 3.6 Pompa centrifuga a flusso continuo: HeartWare

La scelta della tipologia di VAD da impiantare nel paziente deve tenere conto di molti fattori e non è univoca; si riporta nella Tabella 3.1 un elenco dei dispositivi attualmente in commercio.

Tipologia	Dispositivo	Azienda	Approvazione FDA	Marchio CE
Flusso continuo centrifughe	HeartWare®	HeartWare	BTT (2010) DT (2012)	Si (2009)
Flusso continuo assiale	Jarvik 2000	Jarvik Heart	Clinica trials	Si (2005)
	Micromed DeBakey VAD	MicroMed Cardiovascular, Inc.	Clinical trials	Si (2001)
	HeartAssist 5®	MicroMed Cardiovascular, Inc.	Clinical trials	Si (2009)
Flusso pulsatile extracorporeo	Thoratec PVAD™	Thoratec Corporation	BTT (1995)	Si
Flusso pulsatile intracorporeo	HeartMate® XVE	Thoratec Corporation	BTT (2001) DT (2003)	Si (2003)
	Thoratec IVAD™	Thoratec Corporation	BTT (2004)	Si (2003)

Tabella 3.1 Tipologia di VAD in commercio

Nonostante i benefici del flusso continuo a lungo termine non siano ancora del tutto chiari e dimostrati, si nota un notevole incremento nell'uso di questa tipologia di VAD rispetto a quelli con flusso pulsatile. I dati estratti dai rapporti annuali dell'INTERMACS confermano che i dispositivi a flusso pulsatile sono stati soppiantati da quelli continui fino a scomparire quasi completamente nell'utilizzo dal 2010, come risulta evidente dalla Figura 3.7.

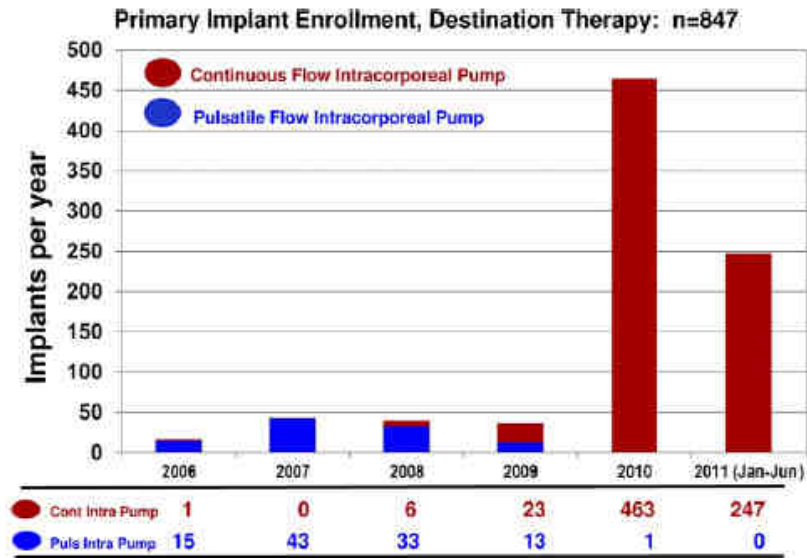


Figura 3.7 Numero di impianti con dispositivi a flusso pulsatile e continuo

A conferma di quanto anticipato si nota come la % di sopravvivenza dei pazienti che sfruttano l'impianto di un VAD a flusso continuo sia, fino a 24 mesi, sempre maggiore di quella a flusso pulsatile (Figura 3.8).

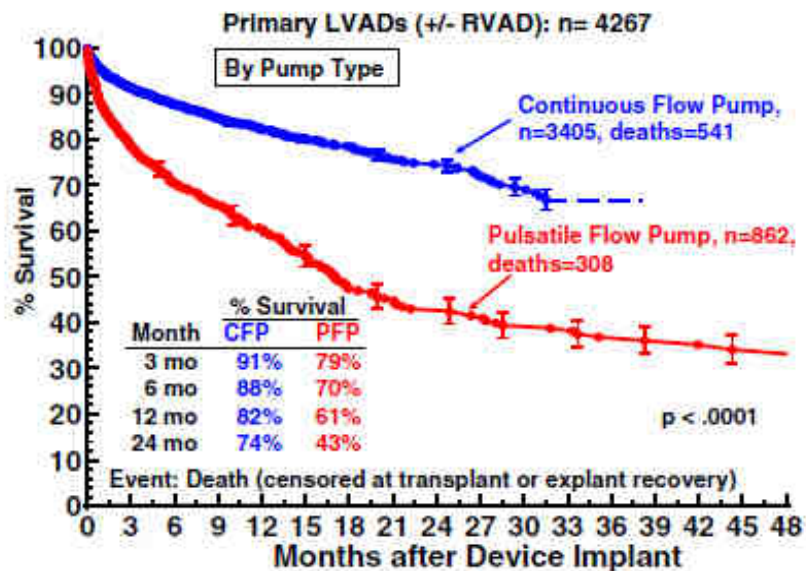


Figura 3.8 Percentuale di sopravvivenza divisa per tipologia di flusso

3.1.2 *Total Artificial Heart (TAH)*

In parallelo alla creazione dei VAD, il National Institutes of Health (NIH) ha avviato, nel 1964, un programma per lo sviluppo di dispositivi completamente impiantabili: è stata questa la primordiale idea di dar vita al cuore artificiale.

È il 1969 quando il cardiocirurgo statunitense Denton Cooley realizza il primo trapianto di cuore artificiale temporaneo: il Liotta, sviluppato dal dottor Domingo Liotta, permise al paziente di rimanere in vita tre giorni in attesa del trapianto.

Il cuore artificiale totale è un dispositivo utilizzato nei casi di scompenso cardiaco avanzato, qualora il VAD non risulti più sufficiente o entrambi i ventricoli nativi vadano incontro a fallanza. Impiantato in posizione ortotopica è in grado di sostituire la funzione di pompa di entrambi i ventricoli, i quali vengono completamente rimossi. Come la prima generazione di dispositivi di assistenza ventricolare anche i TAH generano un flusso pulsatile creato attraverso camere in cui avvengono degli spostamenti di volume.

Gli elementi fondamentali da cui è composto sono di seguito elencati:

- *pompa o attuatore*: fornisce al sangue la spinta propulsiva necessaria a raggiungere tutti i distretti corporei da perfondere;
- *unità di comando e controllo*: è il cervello della macchina. Permette di comandare ed impostare i parametri nonché rimandare verso l'esterno i dati di interesse. La situazione migliore si avrebbe se fosse capace di autoregolare il dispositivo: ottimizzazione del funzionamento a seconda dell'evoluzione dei parametri;
- *drive unit*: si trova in posizione extracorporea e fornisce l'energia al cuore artificiale totale sia essa pneumatica, elettrica o meccanica.

Sono due i TAH attualmente in commercio: CardioWest e AbioCor. Al funzionamento del CardioWest è dedicata specificatamente parte del presente lavoro, alla quale si rimanda. Relativamente ad AbioCor le sue caratteristiche fondamentali sono illustrate di seguito.

L'AbioCor (Figura 3.9) è un cuore totalmente impiantabile, sviluppato da Abiomed, Inc. La ricerca, durata circa 30 anni, ha portato al primo impianto nel 2001 fino ad arrivare nel 2006 all'approvazione FDA per l'utilizzo come "Humanitarian Device Exemption" in

pazienti che non hanno altra possibilità di cura. L'AbioCor garantisce una gittata cardiaca di 4-8 l/min, con uno stroke volume di 60 ml e una frequenza di 80-150 battiti per minuto (bpm).

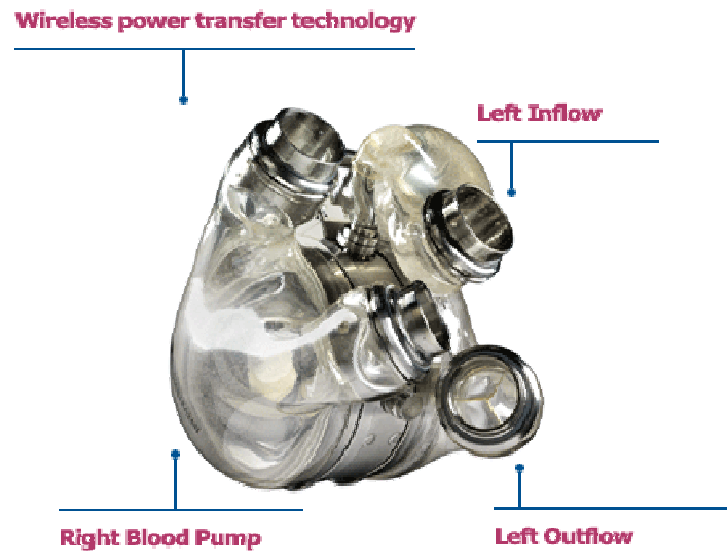


Figura 3.9 Abiocor

Il sistema è costituito da un insieme di parti interne:

- *unità toracica*: del peso di circa 750g è la pompa del sistema;
- *batteria ricaricabile*: ha un'autonomia di circa mezz'ora. La ricarica può essere effettuata tramite una sorgente esterna o con batteria esterna portatile;
- *bobina interna per la Trasmissione Transcutanea dell'Energia (TET)*: riceve l'energia dalla bobina esterna;
- *controllore*: ha il compito di monitorare i parametri e regolare l'attività della pompa per rispondere alle necessità dell'organismo. Inoltre regola la comunicazione con l'ambiente esterno e la trasmissione di eventuali allarmi;

e parti esterne:

- *bobina esterna per la TET*: trasmette alla bobina interna l'energia necessaria;
- *console*: comunica con l'interno attraverso radiofrequenze e permette di visualizzare o modificare le condizioni di funzionamento del sistema;

- *batterie esterne*: entrano in azione quando l'alimentatore non è in grado di trasferire l'energia alle componenti interne. Hanno una durata di circa 50 minuti.

L'unità toracica è costituita da due ventricoli artificiali, quattro valvole e un sistema idraulico di pompaggio, il cui funzionamento è visualizzato in Figura 3.10.

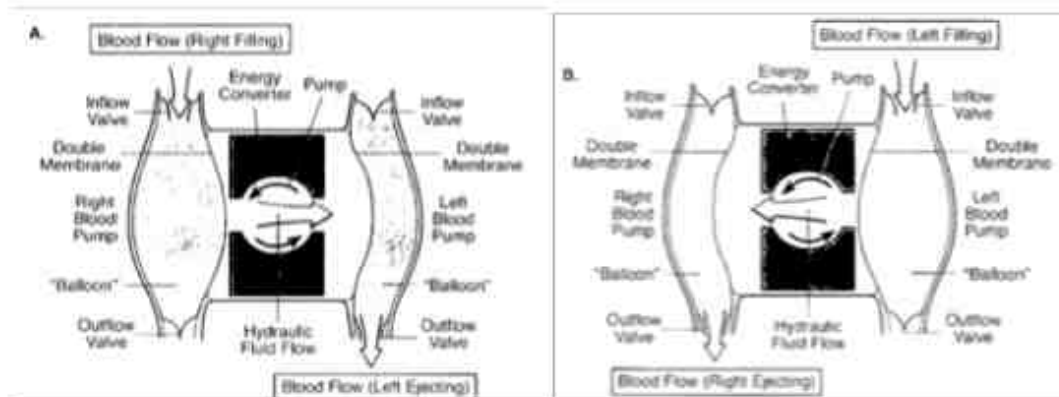


Figura 3.10 Eiezione e riempimento dei ventricoli nell'AbioCor

Il sistema è costituito da una pompa centrifuga posta centralmente in una camera, e separata dai due ventricoli tramite dei diaframmi mobili. La girante della pompa è immersa in un fluido di azionamento, in questo caso silicone, che a seconda del verso di rotazione spinge il fluido alternativamente a destra e a sinistra. Il fluido va a modificare la posizione del diaframma provocando conseguentemente l'eiezione o il riempimento dei ventricoli. Dal punto di vista fisiologico si comporterà in modo diverso dal cuore naturale in quanto si avranno contemporanee, ad esempio, la sistole sinistra e la diastole destra invece che sistole destra e sistole sinistra.

3.2 Attuatori esistenti

Si procede in questo paragrafo ad elencare degli attuatori per VAD e TAH già brevettati o ancora in fase di studio e di particolare interesse.

3.2.1 Attuatori in corso di studio: CFTAH Cleveland Clinic

L'attuatore che si presenta nel seguito è un cuore artificiale totale (CFTAH) innovativo, sviluppato dal Lerner Research Institute della Cleveland Clinic in Ohio, per l'impianto come BTT o DT in pazienti affetti da scompenso cardiaco biventricolare avanzato. E' un TAH in grado di, contrariamente ai due pulsatili approvati dall'FDA, creare un flusso continuo e quindi incorpora in se tutti i vantaggi già citati per i VAD: minori dimensioni coniugate a maggiore semplicità, affidabilità e durabilità.

Il CFTAH ha un diametro di 6 cm, lunghezza di 10 cm ed un volume di riempimento pari a 37 ml; impiantabile in posizione ortotopica si collega all'esterno con un cavo percutaneo. Il dispositivo sostituisce entrambi i ventricoli e si anastomizza ai due atri attraverso apposite cuffie; si connette all'aorta ascendente e all'arteria polmonare con due graft di outlet così da inviare il flusso di sangue sia alla circolazione sistemica che a quella polmonare (Figura 3.11).

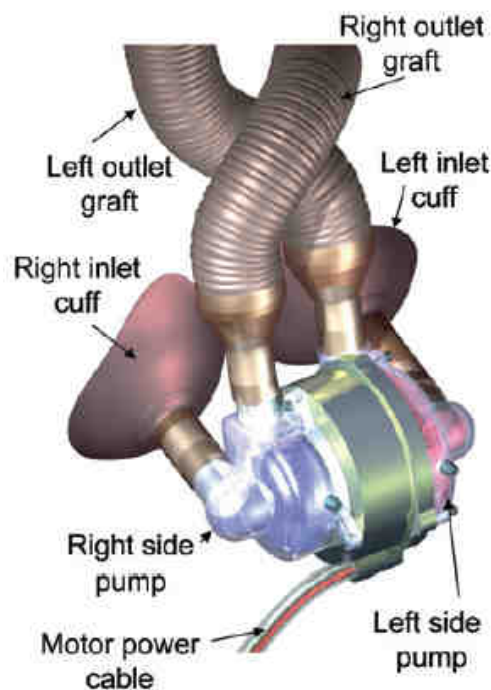


Figura 3.11 CFTAH Cleveland Clinic

Come mostrato in Figura 3.12, la pompa è costituita da un motore e da un rotore; due turbine centrifughe, montate alle estremità del rotore, sono in grado di muoversi su di un unico asse: lo spostamento verso sinistra o destra delle giranti varia il grado di apertura dei condotti di outlet. La creazione di un flusso continuo non richiede la presenza nel TAH di valvole che garantiscano l'unidirezionalità del flusso ed evitino il rigurgito.

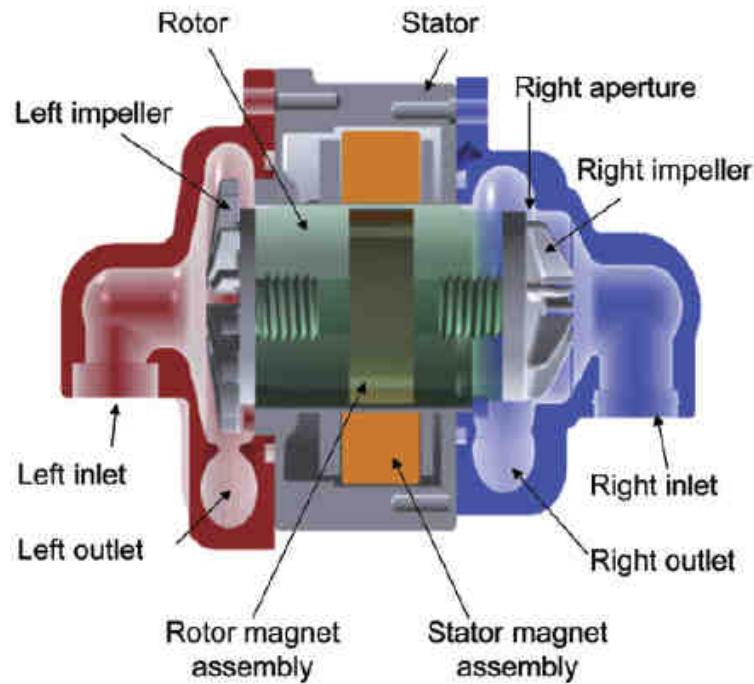


Figura 3.12 Il rotore del CFTAH

Il consumo di potenza è pari a 13 W con una portata di 8 l/min contro un post-carico di 20 mmHg e 80 mmHg, rispettivamente per la parte destra e sinistra. Il calore generato viene dissipato attraverso la superficie dello statore e il flusso sanguigno. I principali punti di forza evidenziati dagli sviluppatori sono:

- dimensioni ridotte così da poter essere impiantato anche in donne e bambini;
- assenza di valvole;
- presenza di una sola parte in movimento;
- regolazione passiva del flusso senza l'utilizzo di sensori;
- modulazione attiva della velocità delle turbine;

- sistema di controllo automatico della velocità.

Di seguito si procede a presentare ed analizzare gli ultimi tre elementi innovativi e distintivi del dispositivo.

Il meccanismo della regolazione passiva, illustrato in Figura 3.13, risulta di immediata comprensione facendo un esempio delle possibili situazioni. Se la pompa sinistra eietta meno flusso di quella destra, condizione B in Figura, gli eventi che si succedono sono i seguenti: la pressione in atrio sinistro aumenta rapidamente (rimane maggiore volume a sinistra), il rotore viene spinto a destra e provoca una riduzione nell'apertura della pompa destra, con conseguente riduzione del flusso in uscita e diminuzione della pressione in atrio sinistro. Allo stesso modo, situazione A in Figura, se la pompa sinistra produce più flusso della destra: la pressione in atrio destro (RAP) aumenta, il rotore si sposta verso sinistra e provoca un aumento nell'apertura dell'outlet destro, viene favorito un aumento del flusso destro e di conseguenza decrementa la RAP.

Quindi la regolazione passiva del CFATAH può essere schematizzata come nel seguito:

1. La pressione in ingresso alla pompa determina la posizione assiale del rotore;
2. La posizione assiale del rotore determina la dimensione dell'apertura della pompa destra e quindi il flusso in output;
3. La variazione del flusso in output ripristina il bilanciamento corretto delle pressioni in ingresso.

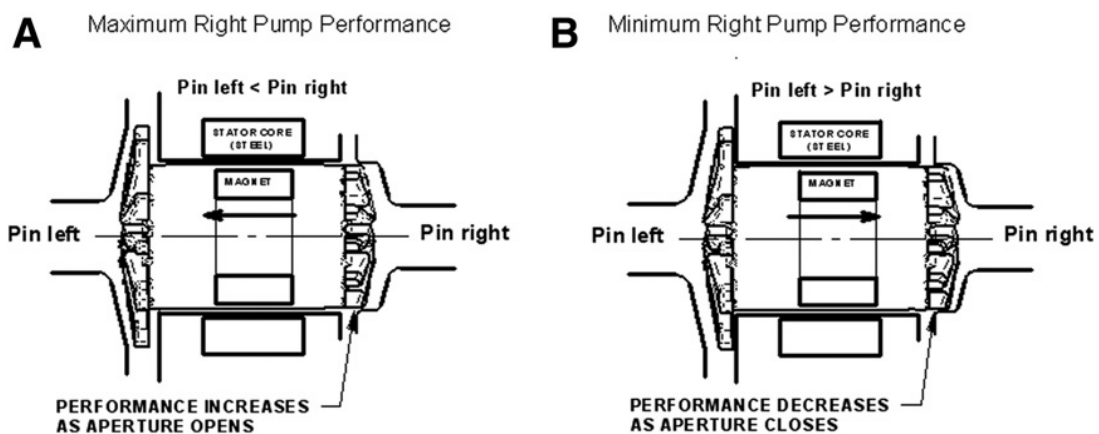


Figura 3.13 La regolazione passiva del CFATAH

Quando descritto sopra si può riassumere così: il movimento assiale del rotore, cambiando il diametro dell'outlet destro, modifica le performance della pompa al fine di correggere lo sbilanciamento delle pressioni di inlet (atri). Una prerogativa del CFTAH è la seguente: è il flusso di output della pompa destra ad essere maggiormente influenzato dalla posizione del rotore. Infatti è la parte destra ad avere un ruolo rilevante nell'auto-regolazione, mentre le prestazioni della pompa sinistra non risentono della posizione assiale, come da conferma dei test in vitro.

La seconda particolarità è la possibilità, attraverso un controllore, di modulare la velocità del rotore e quindi modificare la forma dell'onda di flusso in uscita, prevalentemente, dalla parte destra. Studi in vitro hanno valutato il CFTAH in modalità pulsatile: la modulazione della velocità delle pompe permette di simulare una forma di pressione arteriale fisiologica eliminando le possibili complicazioni della circolazione continua. Ad esempio se il controllore è settato per creare un profilo di velocità rettangolare, il cambiamento istantaneo della velocità in input produce una forma d'onda sinusoidale del flusso e della pressione. Lo stesso è evidente per profili di velocità sinusoidali o ottimizzati (calcolati a priori per avere una forma d'onda pressoria più simile al fisiologico). L'eventuale flusso retrogrado, come mostrato in Figura 3.14 C, potrebbe portare ad emolisi: questa situazione è stata valutata e ritenuta nei limiti dell'accettabilità.

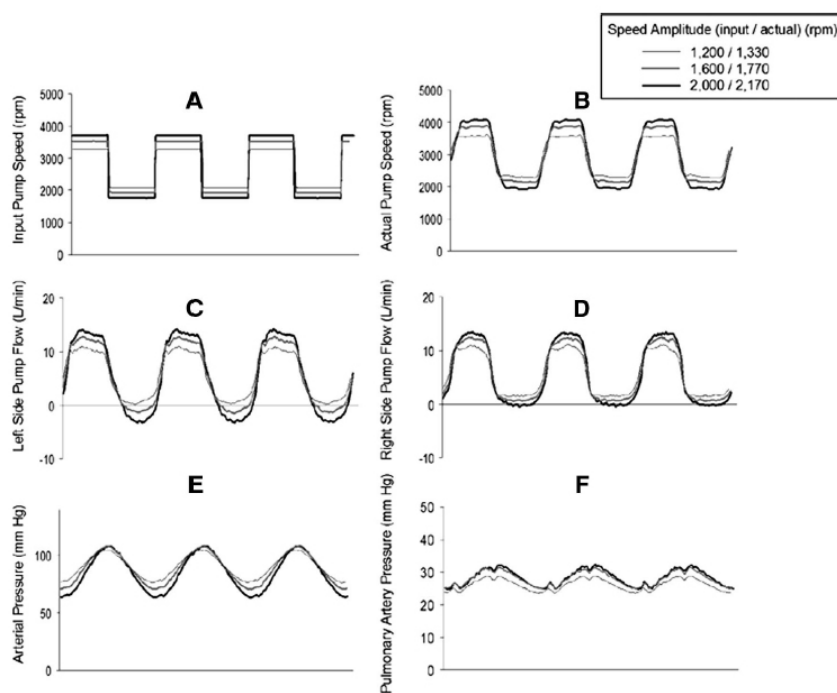


Figura 3.14 Effetto della modulazione della velocità sulla pressione. Input rettangolare ed output sinusoidale

Manipolando la forma in ingresso si possono raggiungere diversi gradi di pressione pulsatile, ovvero dalla forma cardiaca alla completa depulsatilità. Dagli stessi esperimenti è risultato come vi sia un incremento dei consumi, e quindi una minore efficienza, se l'attuatore viene impostato per l'utilizzo con flusso pulsatile rispetto a quello continuo.

Infine questo dispositivo implementa un sistema di controllo automatico in grado di mantenere il flusso ottimale per la Resistenza Vascolare Sistemica presente nel dato momento nell'organismo. L'algoritmo di regolazione automatica della velocità si basa sulle correlazioni tra:

- 1) il flusso sistemico e la potenza del motore o velocità (MPS);
- 2) la Resistenza Vascolare Sistemica e MPS.

Basandosi sulla potenza del motore, e quindi sulla velocità delle giranti, è possibile stimare in tempo reale la Resistenza Vascolare Sistemica (SVR); tale valore viene riutilizzato per il calcolo automatico della velocità ideale del motore che permetta di generare il flusso target per la SVR calcolata. La relazione tra SVR stimata e flusso target può essere paziente-dipendente e quindi impostata su misura per ogni situazione patologica. Un improvviso cambiamento nel flusso calcolato potrebbe indicare una situazione d'emergenza quale una suzione atriale dovuta a:

- ostruzione in ingresso;
- improvvisa perdita di volume;
- stop della pompa.

Se il decremento del flusso continua per più di 3 secondi la velocità della pompa diminuisce fino a raggiungere un valore minimo programmato; se dopo 3 secondi la situazione è normalizzata si ritorna alla velocità iniziale, in caso contrario l'allarme continua ad apparire nell'interfaccia e la relazione tra SVR e velocità della pompa deve essere modificata per prevenire ulteriori eventi avversi.

Per confermare i risultati ottenuti in vitro, gli sviluppatori hanno proceduto all'analisi del CFAH in vivo su due vitelli; sono state testati 141 diversi stati emodinamici ottenuti

combinando differenti valori di resistenze vascolari. Gli esiti hanno permesso di affermare quanto segue:

- 1) Nessuna complicanza chirurgica durante l'impianto;
- 2) Buone performance generali della pompa;
- 3) Buona correlazione tra SVR e flusso calcolato e tra SVR e flusso misurato;
- 4) Dimostrata l'autoregolazione passiva del flusso;
- 5) La modulazione della velocità induce un andamento pulsatile della pressione;
- 6) Il controllo automatico della velocità è stato implementato con successo;
- 7) suzione atriale in soli 2 casi su 141.

Nonostante i risultati ottenuti confermino quanto valutato in vitro si deve tener conto delle importanti limitazioni, tra le quali si ricorda: pochi animali impiegati per il test di durata limitata a 4, 6 ore e la non valutazione della biocompatibilità poiché i materiali utilizzati non sono quelli ideali.

3.2.2 Attuatori in letteratura brevettuale

Da ricerca brevettuale risalta come molte sono state le idee, fin dagli anni '50, per trovare un valido sostituto della funzione cardiaca. Ovviamente non tutte hanno avuto buon esito ed intrapreso la strada verso i Clinical Trials per poi giungere sul mercato.

La ricerca bibliografica è stata avviata con l'obiettivo di ampliare la conoscenza dei brevetti esistenti in merito a dispositivi di assistenza meccanica al circolo: VAD, TAH o pompe cardiache. Si è costruito un database per una visualizzazione immediata del materiale a disposizione che, in caso di necessità, permetta nel futuro una più veloce indagine. Ne sono stati analizzati un centinaio e ognuno è stato classificato secondo le seguenti caratteristiche:

- tipologia (VAD o TAH);
- dispositivo attivo o passivo;
- attuazione (pneumatica, elettrica, oleodinamica, elettromagnetica, elettroidraulica);

- flusso (pulsatile o continuo);
- valvole (meccaniche o biologiche);
- posizione anatomica;
- esistenza di controllore/sensore;
- capacità di auto-regolazione.

Nell'impossibilità di presentarli tutti, e nell'inutilità al fine della seguenti tesi, si procederà con l'esposizione di tre brevetti.

3.2.2.1 US 2012/0130484 A1

Il brevetto US 2012/0130484 A1 proposto nel seguito è stato depositato nel novembre 2011 e tratta di un cuore artificiale completamente impiantabile. Dagli inventori vengono proposte configurazioni differenti ed in questa sede si analizzeranno le due principali.

Il meccanismo che caratterizza il dispositivo, sfruttato in tutte le versioni, prevede l'utilizzo di una molla elicoidale magnetica per lo spostamento di masse fluide.

In Figura 3.15 viene proposta la configurazione base del cuore artificiale, utile per capirne il funzionamento.

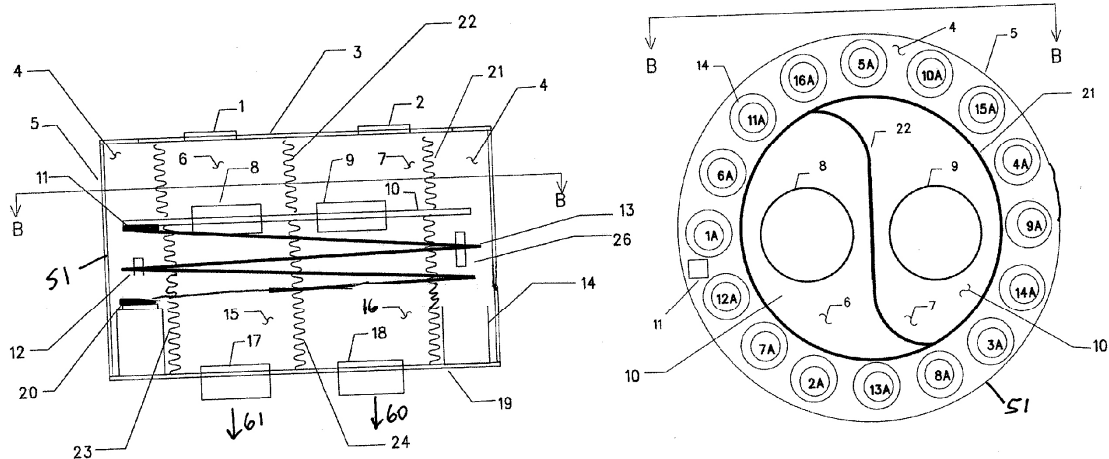


Figura 3.15 Configurazione base del brevetto. Sezione frontale e trasversale

La struttura esterna del dispositivo, di forma non necessariamente cilindrica, è costituita da pareti rigide di materiale biocompatibile; all'interno gli atri e i ventricoli sono separati tra loro utilizzando dei soffietti che isolano e al tempo stesso garantiscono la flessibilità: si assicura frizione virtuale nulla, assenza di usura e movimento del flusso assiale minimizzando ogni andamento radiale e turbolento.

Il sangue deossigenato proveniente dalla periferia entra nell'atrio destro **6** e poi, attraverso la valvola tricuspide **8**, arriva nel ventricolo destro **15**; da qui tramite la valvola polmonare **17** effluisce nell'arteria polmonare **61**.

Il sangue ossigenato proveniente dai polmoni entra nell'atrio sinistro **7** e poi, attraverso la valvola mitralica **9**, arriva nel ventricolo sinistro **16** e da qui tramite la valvola aortica **18** effluisce nell'aorta **60**.

Il sangue in entrata fluisce continuamente negli atri poiché non vi sono delle valvole che regolano il flusso; la somma del volume di atri e ventricoli durante il movimento del dispositivo rimane costante, mentre varia il rapporto tra volume di atri e ventricoli durante le differenti fasi del ciclo cardiaco.

I due piani che delimitano il dispositivo non sono direttamente collegati a vene e arterie, ma si usa un innesto di materiale flessibile per l'anastomosi in modo da garantire il movimento.

Come accennato in principio al paragrafo, l'attuatore del dispositivo è una molla elicoidale **13** legata ad un'estremità ad un anello di solenoidi **14** e dall'altra ad un piano mobile **10** contenente le due valvole atrio-ventricolari **8** e **9**. Oltre a generare il movimento, l'elica è utile per mantenere stabile la struttura a soffietti.

L'anello di solenoidi fornisce al dispositivo la necessaria potenza. Vengono comandati attraverso un controllore digitale posto internamente; attraverso dei segnali biologici di feedback il controllore è in grado di agire in modo preciso sul movimento dei piani avendo la possibilità di variare la frequenza di attivazione dei solenoidi.

Solo saltuariamente il TAH richiede il collegamento elettromagnetico con l'esterno per ricaricare la batteria interna impiantata nel corpo, si ha cioè un'occasionale trasmissione transcutanea dell'energia.

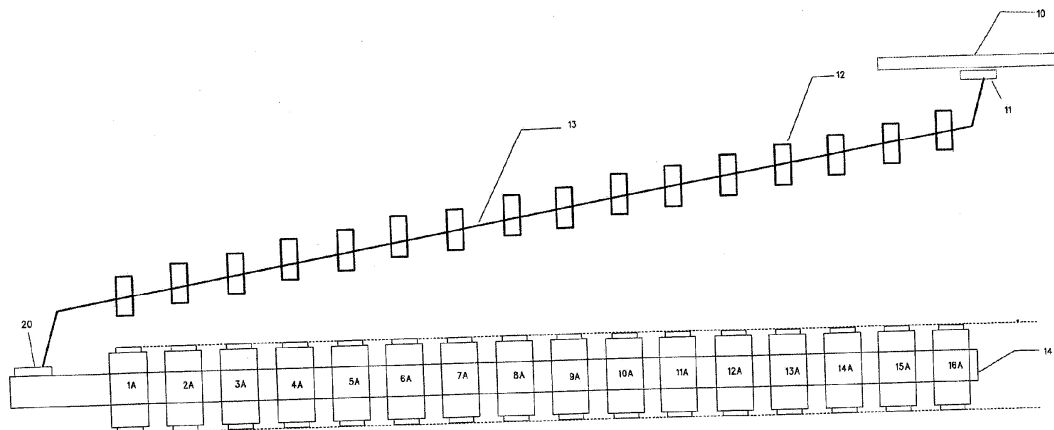


Figura 3.16 La molla elicoidale e l'anello di solenoidi

Dopo aver descritto la struttura del brevetto si procede a spiegarne il funzionamento.

Come mostrato in Figura 3.16, sull'elica sono disposti dei magneti 12 ognuno in corrispondenza biunivoca con uno dei solenoidi formanti l'anello.

I solenoidi percorsi da corrente, secondo una sequenza predefinita e impostabile, vengono attivati e attraggono il magnete corrispondente: la molla si comprime, il piano mobile con le valvole AV è attratto verso il basso ed il sangue viene spinto ad uscire dai ventricoli. Terminata la fase di sistole, il controllore applica ai solenoidi una corrente contraria con sequenza inversa alla sistole. La molla inizia ad estendersi favorendo il movimento del piano verso l'alto: le valvole atrio-ventricolari si aprono e permettono il fluire del sangue da atri a ventricoli. In tal modo si riesce a riprodurre il movimento del cuore nativo e creare un flusso pulsatile modulabile agendo, tramite il controllore, sulla modalità e tempistica di attivazione dei solenoidi.

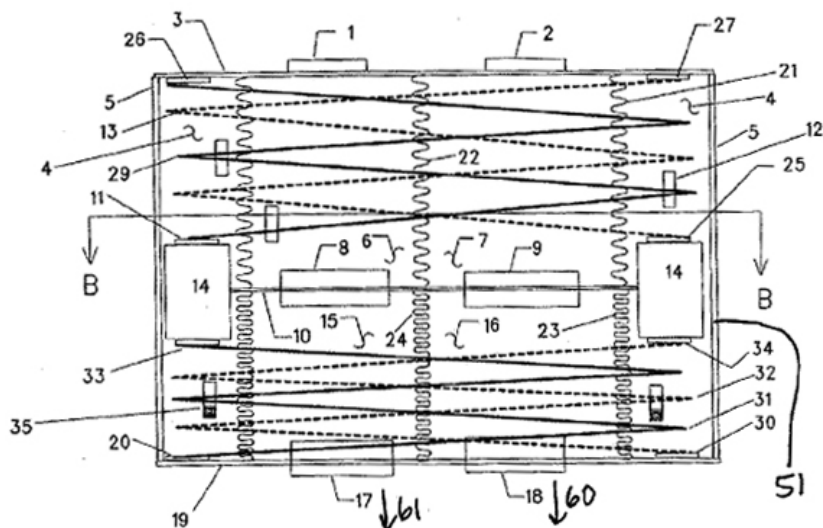


Figura 3.17 Configurazione a due piani mobili

In Figura 3.17 è riportato il secondo possibile schema proposto dagli inventori.

Il principio di funzionamento coincide con quello precedente, mentre vi sono delle differenze strutturali rispetto alla configurazione precedente:

1. anello di solenoidi **14** fisso in posizione centrale con due differenti serie di solenoidi;
2. piano superiore **3** ed inferiore **19** si spostano traslando insieme.

Nel piano superiore si trovano due molle **13** e **29** i cui magneti sono in corrispondenza con i solenoidi da A1 a A8, mentre nel piano inferiore i magneti delle molle **32** e **31** corrispondono ai solenoidi da B1 a B8. L'utilizzo di due molle invece che una sola, sia per il movimento del piano superiore che per quello inferiore, permette un controllo maggiore sulla precisione di spostamento.

Per un'immediata comprensione si schematizzano gli eventi che si succedono durante un ciclo cardiaco.

Inizio ciclo cardiaco

Inizio sistole ventricolare

Attivati solenoidi A1 e B1

- Il piano superiore **3** spinto verso l'alto si allontana dall'anello di solenoidi **14**
- Il piano inferiore **19** tirato verso l'alto si avvicina all'anello di solenoidi **14**

A1 e B1 disattivati

- I magneti **35** delle eliche ventricolari **31, 32** stanno attaccati ai solenoidi A1 e B1
- I magneti **12** delle eliche atriali **13, 29** sono a distanza sufficiente da non venir richiamati

Attivati A2 e B2 e poi disattivati → così in sequenza tutti i solenoidi fino a A8 e B8

Nei ventricoli **15, 16**:

- Le molle **31, 32** si comprimono
- Il piano inferiore **19** sale
- Aumenta la pressione
- Le valvole atrio-ventricolari **8, 9** si chiudono
- Si aprono le valvole polmonari e aortiche **17, 18**
- Il sangue viene eiettato

Negli atri **6, 7**:

- Le molle **13, 29** si estendono
- Il piano superiore **3** sale
- Il sangue fluisce nei ventricolo **15, 16**

Fine sistole ventricolare

Inizio diastole ventricolare

Finita la sistole viene applicata una corrente opposta ai solenoidi con sequenza inversa

Attivati solenoidi A8 e B8

→ Il piano superiore **3** tirato verso il basso si avvicina all'anello di solenoidi **14**

→ Il piano inferiore **19** spinto verso il basso si allontana all'anello di solenoidi **14**

A8 e B8 disattivati

→ I magneti **35** delle eliche ventricolari **31, 32** a distanza tale da non venir richiamati

→ I magneti **12** delle eliche atriali **13, 29** rimangono attaccati ai solenoidi **A1** e **B1**

Attivati A7 e B7 e poi disattivati → così in sequenza tutti i solenoidi fino a **A1** e **B1**

Nei ventricoli **15, 16**:

- Le molle **31, 32** si estendono
- Il piano inferiore **19** scende
- Diminuisce la pressione
- Le valvole atrio-ventricolari **8, 9** si aprono
- Si chiudono le valvole polmonari e aortiche **17, 18**
- Il sangue viene accumulato nei ventricoli **15, 16**

Negli atri **6, 7**:

- Le molle **13, 29** si comprimono
- Il piano superiore **3** scende
- Il sangue fluisce nei ventricoli **15, 16**

Fine diastole ventricolare

Fine ciclo cardiaco

3.2.2.2 WO 2005/120603 A1

Il brevetto WO 2005/120603 A1 presentato nel seguito è stato depositato il 7 Giugno 2005 e tratta di un dispositivo di assistenza ventricolare.

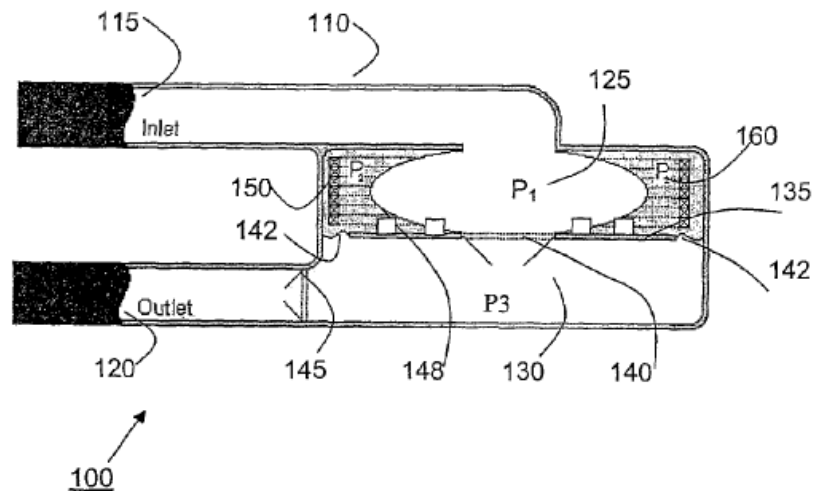


Figura 3.18 Schema del brevetto

Nel meccanismo è possibile individuare un involucro rigido esterno 110, formato da materiale non deformabile, quale metallo o plastica rigida, al cui interno sono disposti i seguenti elementi:

- *canale d'ingresso 115*: permette l'afflusso di sangue;
- *camera di pre-riempimento 125*: direttamente connessa con il canale d'ingresso 115 è costituita di materiale flessibile per permettere l'accumulo di sangue. Ha una pressione P_1 pari a quella dell'atrio sinistro e un volume pari alla metà della camera di eiezione 130;
- *camera contenente gas 160*: posizionata tra camera di pre-riempimento ed involucro esterno è riempita con gas a bassa densità (es. elio) avente una pressione $P_2 < 2$ mmHg;
- *camera di eiezione 130*: camera rigida contenente la valvola aortica 145 in posizione fissa;

- *piano mobile 135*: posto tra la camera di pre-riempimento e quella di eiezione, viene assicurato al case 110 tramite dei connettori flessibili 142. Il suo movimento di traslazione verso l'alto e il basso permette la compressione di una camera e l'estensione dell'altra. In posizione centrale presenta una valvola 140;
- *canale d'uscita 120*: permette l'efflusso di sangue.

Il movimento del piano mobile 135 avviene con un'attuazione magnetica.

Nella camera contenente gas sono disposte delle bobine 150 in grado di creare un campo magnetico; quest'ultimo, orientato perpendicolarmente al piano mobile 135, provoca la repulsione dei magneti 148 fissati sul piano mobile 135.

Quando il campo viene attivato il piano 135 si sposta verso il basso, mentre quando il campo è disattivato il piano torna passivamente verso l'alto aiutato dalla differenza di pressione tra la camera contenente il gas 160 e la camera di eiezione 130.

Come per il brevetto precedente si procede a schematizzare gli eventi che si succedono nel dispositivo per un intero ciclo cardiaco.

Inizio ciclo cardiaco

- Il piano mobile 135 è nel punto più alto
- Non ci sono forze applicate al piano
- Valvola mitralica 140 è chiusa
- Valvola aortica 145 è chiusa
- Volume camera eiezione 130 è massimo
- Volume camera pre-riempimento 125 è circa zero

Inizio Sistole ventricolare

- Creazione del campo magnetico

- Il piano mobile **135** è spinto verso il basso
- Valvola mitralica **140** è chiusa
- Afflusso di sangue nella camera di pre-riempimento **125**
- La pressione nella camera di eiezione **130** aumenta
- La valvola aortica **145** si apre
- Eiezione del sangue

Fine sistole

La velocità del sangue rimasto nella camera di eiezione, quando il piano raggiunge il suo minimo, diminuisce a causa dell'elevata resistenza dell'aorta provocando così la chiusura della valvola aortica.

Inizio diastole ventricolare

- Quando il piano **135** è nel punto più basso rimane del sangue nella camera di eiezione **130** ad una pressione minore di quella aortica
- La pressione nella camera pre-riempimento **125** è pari alla pressione di inlet (pressione atriale)
- Si crea un gradiente di pressione che permette la risalita del piano **135**
- La differenza di pressione tra la camera contenente il gas **160** e quella di eiezione **130** genera un ulteriore gradiente che favorisce la risalita del piano **135**

Fine diastole

Quando la pressione della camera di eiezione **130** e quella di pre-riempimento **125** sono uguali termina la risalita del piano

Fine ciclo cardiaco

Come si deduce dalla schematizzazione precedente, il VAD riproduce il funzionamento del cuore nativo: inflow continuo negli atri ed outflow pulsatile dai ventricoli ricreano le condizioni di sistole/diastole naturali. L'assenza di valvole in ingresso crea un continuo flusso d'ingresso durante il ciclo cardiaco: si evita la presenza di fluido stagnante e la potenziale formazione di trombi.

Come il brevetto del CFTAH anche questo è in grado di autoregolarsi e non necessita di un sistema controllore. La velocità con cui il piano si riporta dalla posizione più bassa alla più alta dipende dal gradiente di pressione agente sul piano 135; considerando che il volume complessivo delle camere non cambia, il tempo del ciclo cardiaco (riposizionamento del piano) può essere accorciato aumentando il gradiente di pressione agente sul piano o incrementando la pressione d'ingresso. Quest'ultima situazione è quella che si riscontra quando il paziente intraprende una qualsiasi attività fisica a cui consegue un maggiore cardiac output ed a parità di resistenze una maggiore pressione. Il VAD risponde ad un innalzamento della pressione in ingresso (atriale) rilocando il piano mobile più velocemente con il conseguente incremento monotono del flusso sanguigno in relazione all'attività fisica svolta dal paziente.

3.2.2.3 US 2006/0030746 A1

Il brevetto US2006/0030746 A1 è stato depositato il 9 agosto 2004 e tratta di una pompa lineare per il sangue che può essere usata per:

- supportare permanentemente il cuore;
- garantire la circolazione sanguigna extra-corporea (es. interventi a cuore aperto).

E' formato da un tubo all'interno del quale scorrono delle valvole, il cui movimento di traslazione permette lo spostamento del fluido (Figura 3.19). I materiali utilizzati per la superficie interna del tubo e le parti mobili delle valvole sono biocompatibili (grafite pirolitica o titanium nitride) chimicamente inerti.

Il profilo del dispositivo proposto garantisce:

- danni limitati al sangue;

- bassa percentuale di formazioni trombi.

Come già evidenziato nei brevetti precedenti, anche in questo vengono suggerite configurazioni differenti mantenendo come base lo stesso principio di funzionamento: due piani mobili, il cui movimento crea spostamento di fluido. In tutte è presente un sensore che regola e gestisce il funzionamento valutando la posizione, velocità o accelerazione delle valvole.

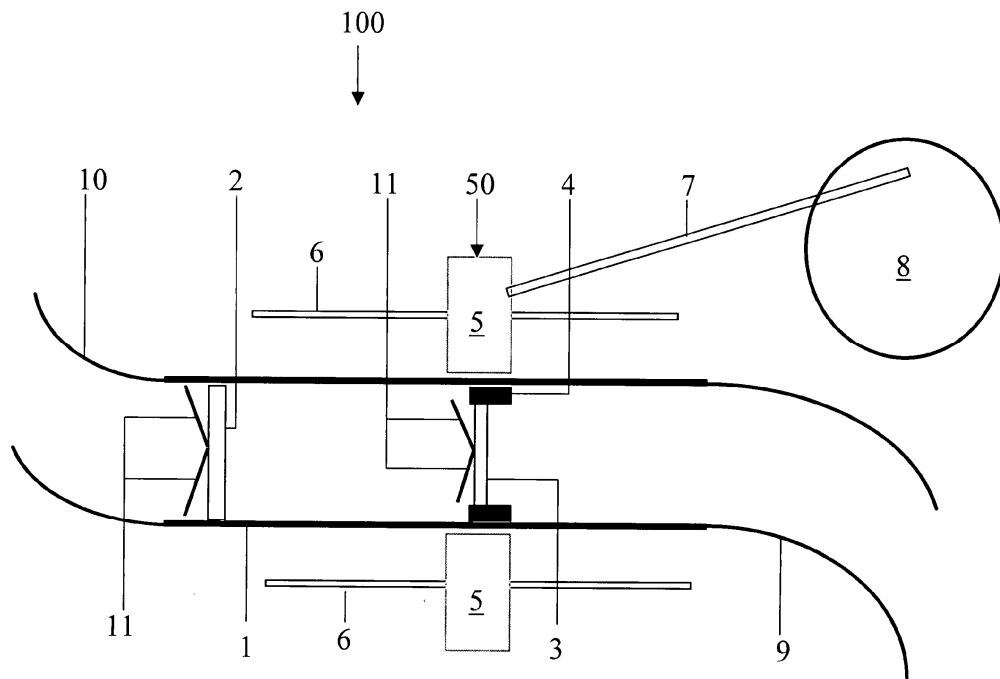


Figura 3.19 Configurazione 100 del brevetto

La pompa 100, rappresentata in Figura 3.19, è formata da:

- *un tubo 1*: costruito con materiali biocompatibili, ha un diametro interno costante di 30 mm e una lunghezza di circa 100 mm.
- *una valvola meccanica fissa 2*: situata ad un'estremità del tubo 1. E' formata da due parti mobili 11 che permettono la chiusura e l'apertura della valvola stessa. Consente il flusso in una sola direzione;
- *una valvola meccanica mobile 3*: localizzata all'interno del tubo 1. Viene costruita come la valvola 2, ma risulta ancorata ad un anello metallico 4 che ne permette il

movimento lungo la direzione longitudinale all'asse del tubo **1**. Ammette il flusso in una sola direzione;

- *attuatore 50*: permette il movimento della valvola **3** rispetto alla **2**. E' costituito da due magneti **5**, posti fuori dal tubo **1**, che scorrono lungo una guida **6** e sono collegati tramite un'asta **7** ad un disco eccentrico **8** messo in rotazione da un motore elettrico: il movimento di rotazione viene trasformato in lineare. L'anello **4** e la valvola **3** si spostano in conseguenza della forza generata dai magneti **5**;
- *tubo curvilineo 9*: permette il collegamento con una camera da cui fluirà il sangue;
- *tubo curvilineo 10*: permette il collegamento con l'arteria;
- *sensore*: per la misurazione di alcuni parametri quali posizione, velocità ed accelerazione della valvola mobile **3**.

All'inizio del ciclo la valvola mobile **3** trasla verso la valvola fissa **2**; questo comporta, a causa della differenza di pressione tra monte e valle, la chiusura della prima valvola e l'apertura della seconda con il conseguente spostamento del sangue verso l'uscita **10** e l'arrivo di nuovo sangue attraverso il tubo flessibile **9**. La valvola **3**, giunta al punto morto del suo movimento, si apre e torna alla partenza, mentre la **2** si chiude. Così il ciclo si ripete.

Vantaggi:

- flusso laminare;
- il possibile deposito di componenti del sangue, lungo il profilo interno del tubo, viene rimosso dal movimento dell'anello;
- l'utilizzo di un sensore permette di controllare il volume e/o la pressione.

Una configurazione alternativa è quella illustrata in Figura 3.20.

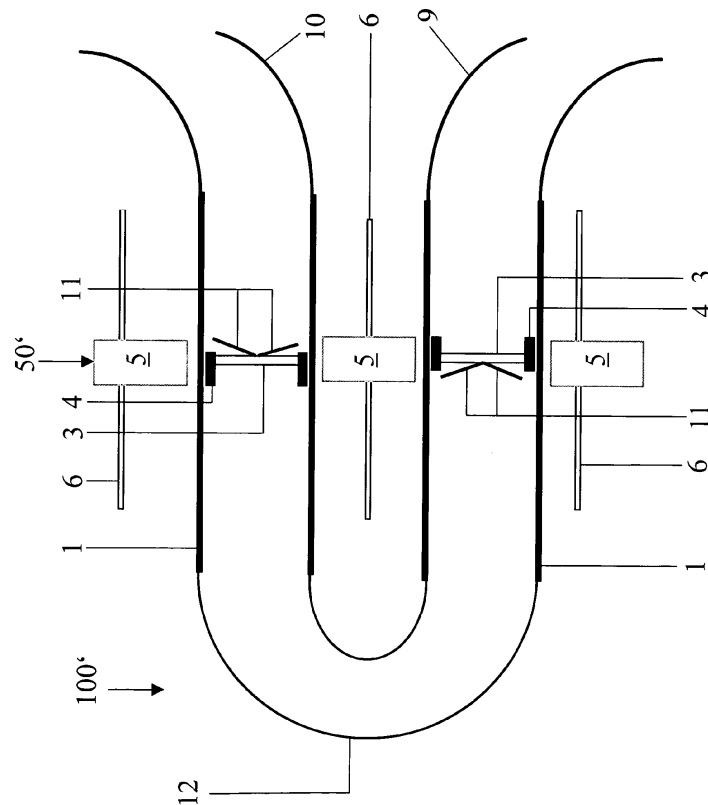


Figura 3.20 Configurazione ad U

La pompa 100' si distingue da quella precedente per:

- un tubo ad U 12 invece che lineare;
- entrambe le valvole mobili.

All'inizio del ciclo entrambe le valvole 3 sono simultaneamente mosse verso il basso e, proprio a causa della forma ad U del tubo, vanno sempre più avvicinandosi. Per la differenza di pressione tra monte e valle, la seconda valvola 3 (quella più a destra) è chiusa mentre la prima 3 (quella più a sinistra) è aperta; il sangue viene spinto ad uscire verso il tubo flessibile 10. Quando il movimento arriva al punto morto, le pressioni cambiano provocando la chiusura della prima valvola 3 e l'apertura della seconda 3; in conseguenza il sangue fluisce, tramite il connettore d'ingresso 9, nella pompa 100'.

Vantaggi:

- il disegno ad U diminuisce le dimensioni e lo rende adatto per l'impianto nell'organismo.

In una terza configurazione 100'' si utilizza un sistema di attuazione differente: guide ed aste vengono sostituite da un motore lineare ad induzione 13, Figura 3.21.

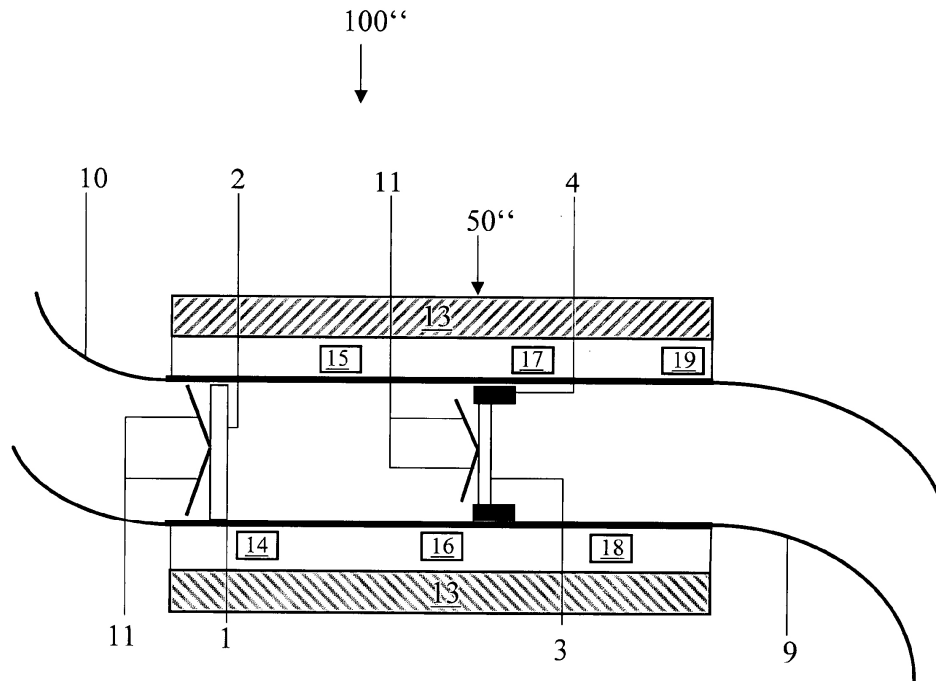


Figura 3.21 Configurazione 100''

L'anello 4, a cui è fissata la valvola 3, è un magnete permanente e può essere comandato dal motore ad induzione 13. Il sistema include una molteplicità di sensori 14-19 spaziatissimi tra loro e disposti per la lunghezza del tubo 1. Il loro compito è quello di inviare informazioni circa la posizione e la velocità della valvola 3 ad un controllore che si occuperà di regolare il motore 13; può quindi essere controllata la quantità e la velocità del sangue che viene pompato.

Il sistema è formato da:

- sensori;
- controllore;
- unità di pompaggio;

- batteria ricaricabile: entra in azione qualora vi siano presenti picchi di consumo o temporaneo scollegamento dell'alimentazione;
- fonte di energia esterna: fornisce l'energia al controllore e alla pompa.

La successiva configurazione in Figura 3.22 utilizza un'ulteriore modalità di controllo.

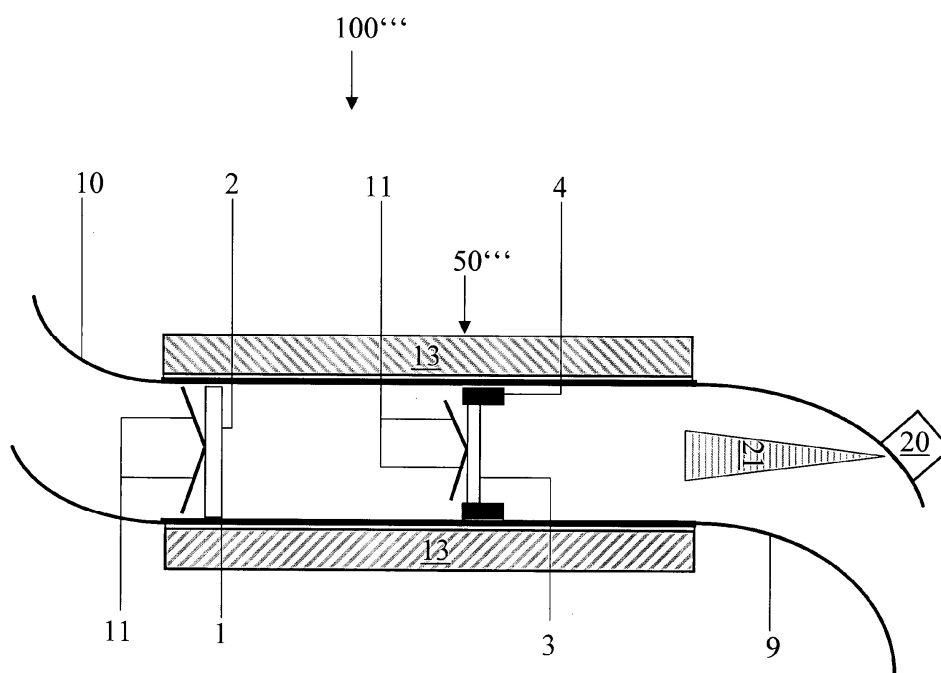


Figura 3.22 Configurazione 100'''

Come si nota è sempre presente il motore lineare ad induzione 13, ma sono assenti i sensori che vengono sostituiti con un'unità di ricezione ad ultrasuoni 20. Quest'ultima invia all'esterno il segnale attraverso una finestra 21; in base al segnale ricevuto viene determinata la posizione e la velocità della valvola 3 e quindi, come nel caso precedente, viene garantito il controllo.

Capitolo 4

Richiesta di brevetto

Durante lo svolgimento della presente tesi, il gruppo di lavoro ha sviluppato l'idea di un cuore artificiale innovativo con caratteristiche di efficienza emodinamica, resistenza e durabilità giudicate soddisfacenti. L'obiettivo è quello di realizzare un pre-prototipo sul quale eseguire test preliminari, per la verifica della funzionalità, sino a giungere all'ottimizzazione del dispositivo.

I risultati iniziali, più che incoraggianti, hanno convinto il gruppo a procedere alla richiesta di brevetto per la protezione della proprietà. Poiché la fase brevettuale è tutt'ora in corso d'opera ci si ritrova nell'impossibilità, qui, di esporre i contenuti tecnici relativi all'attuatore innovativo per questioni di riservatezza. Si ritiene altresì significativo descrivere in termini generali l'attività svolta per la preparazione del materiale necessario alla richiesta di brevetto.

4.1 Il percorso verso la richiesta di brevetto

L'avvicinamento alla presentazione della domanda all'ufficio brevetti si è sviluppato in tre fasi principali:

1. formazione e documentazione sullo stato dell'arte;
2. valutazione delle soluzioni progettuali proposte;
3. indagine di mercato sui brevetti con competenza biomedicale.

Una volta inquadrato l'ambito della problematica affrontata è risultata necessaria una fase iniziale di documentazione sullo stato dell'arte: la ricerca di materiale bibliografico su riviste scientifiche e precedenti lavori di tesi ha permesso l'incremento della competenza. La fase iniziale della progettazione del nuovo attuatore non è stata limitata ad una sola proposta, ma ha prodotto una rosa di possibili scelte progettuali ognuna delle quali è stata discussa

all'interno del gruppo di lavoro. Nonostante tutte siano state sviluppate nel rispetto delle linee guida prescelte, si è resa necessaria una scrematura per trovare l'idea vincente rispetto alle diverse possibilità. A priori non si può peraltro affermare che l'idea ritenuta migliore rappresenti la versione definitiva del prototipo, poiché in genere le modifiche in fase di ottimizzazione sono molteplici: si sceglie dunque di brevettare il principio di funzionamento sfruttato. La terza fase ha previsto un'indagine di mercato dapprima generale (su tutti i brevetti che trattassero di TAH, VAD o pompe per il sangue) e successivamente riguardante, tra tutto il materiale trovato, quello che potesse privare il prototipo della novità; quest'ultimo è uno dei principi che accertano la brevettabilità di un'invenzione e verrà spiegato, insieme agli altri, nel paragrafo successivo.

Si rende quindi necessaria una contemporanea analisi dell'invenzione e ricerca dei brevetti esistenti, per evitare perdita di tempo e denaro nella deposizione della domanda che poi non potrà essere accolta qualora uno dei principi venga violato. Il gruppo di lavoro ha quindi provveduto, come accennato nel paragrafo, ad un'analisi preliminare dei brevetti trovati per cercarne uno che potesse minare la validità del prototipo. Dall'analisi di quelli selezionati si è attestato come nessuno vada ad inficiare il principio di funzionamento che si vorrebbe brevettare. Il condizionale è d'obbligo poiché a tutt'ora si è scelto di avvalersi della consulenza di uno studio specializzato, il quale provvederà ad affinare definitivamente la ricerca per poi occuparsi della deposizione della domanda.

4.2 La legge italiana: principi di brevettabilità e titolarità

Per essere considerata brevettabile un'invenzione deve rispettare, come riportato nel DL 30/2005 relativo a "Codice della proprietà industriale, a norma dell'articolo 15 della legge 12 dicembre 2002, n. 273", i seguenti principi: novità, attività inventiva, industrialità, liceità e sufficiente descrizione. In particolare l'articolo 45 comma 1 dice quanto segue: "Possono costituire oggetto di brevetto per invenzione le invenzioni nuove che implicano un'attività inventiva e sono atte ad avere un'applicazione industriale". Negli articoli successivi del DL 30/2005 vengono specificati ed esemplificati i principi da rispettare precedentemente esposti.

L'art. 46 spiega come un'invenzione venga considerata nuova se non è compresa nello stato della tecnica, ovvero tutto ciò che è stato reso accessibile al pubblico nel territorio dello Stato o all'estero mediante una descrizione scritta od orale, un'utilizzazione o un qualsiasi altro mezzo. Viene quindi considerata non più brevettabile se, all'atto del deposito della domanda di brevetto, l'invenzione sia già stata resa disponibile al pubblico; qualora vi sia stata una predivulgazione l'articolo 47 comma 1, concede che la deposizione avvenga entro i sei mesi successivi. In questo "periodo di grazia" il brevetto non perde il requisito della novità. Al comma 2 dello stesso articolo si dichiara che non viene considerata predivulgazione una presentazione dell'invenzione in esposizioni ufficiali o ufficialmente riconosciute dalla Convenzione firmata a Parigi il 22 novembre 1928, e successive modificazioni.

Un'invenzione è considerata come implicante un'attività inventiva se, per una persona esperta del ramo, essa non risulta in modo evidente dallo stato della tecnica. (art. 48 DL 30/2005) All'atto della presentazione della domanda di brevetto un tecnico, esperto in materia, valuterà in modo soggettivo la novità dell'invenzione in modo da assicurare che essa sia frutto di un processo inventivo o creativo e non possa essere dedotta dallo stato dell'arte. A corredo si sottolinea la particolarità per cui l'invenzione deve essere un progresso rispetto allo stato attuale.

Un'invenzione è considerata atta ad avere un'applicazione industriale se il suo oggetto può essere fabbricato o utilizzato in qualsiasi genere di industria, compresa quella agricola. (art. 49 DL 30/2005) È necessario che l'invenzione soddisfi un bisogno dell'uomo altrimenti non sarà utilizzabile per scopo alcuno e decadrà il principio in oggetto.

Il principio della liceità afferma: non possono costituire oggetto di brevetto le invenzioni la cui attuazione è contraria all'ordine pubblico o al buon costume. (art. 49 DL 30/2005)

Alla domanda di concessione di brevetto per invenzione industriale debbono unirsi la descrizione e i disegni necessari alla sua intelligenza. L'invenzione deve essere descritta in modo sufficientemente chiaro e completo perché ogni persona esperta del ramo possa attuarla e deve essere contraddistinta da un titolo corrispondente al suo oggetto. (art. 49 DL 30/2005) Questa peculiarità non riguarda l'invenzione, ma la domanda del brevetto.

Per la presentazione della domanda di brevetto è inoltre necessario definire titolari ed inventori. La legge italiana distingue queste due figure: l'inventore è colui che ha ideato l'invenzione e gode dei soli diritti di paternità e notorietà, mentre il titolare è il soggetto giuridico presentante la domanda e che acquisisce il diritto patrimoniale di sfruttamento economico esclusivo. Secondo l'art. 63 del DL 30/2005, "i diritti nascenti dalle invenzioni industriali, tranne il diritto di essere riconosciuto autore, sono alienabili e trasmissibili."

Capitolo 5

CardioWest

La cardiochirurgia dell'Azienda Ospedaliera di Padova adotta, quale TAH, il CardioWest. A disposizione del personale ospedaliero è anche il mock loop, cioè un simulatore paziente adattato per espletare la procedura di collaudo del cuore artificiale prima che questo venga impiantato.

Allo scopo di iniziare a conoscere le modalità di verifica su banco di prova della funzionalità emodinamica globale di un TAH, si è dunque proceduto allo svolgimento di specifiche indagini sperimentali. I test, che saranno illustrati nel prossimo capitolo, hanno peraltro portato a risultati interessanti non solo in merito alle potenzialità del metodo in vitro ma anche alla performance del CardioWest stesso.

Nel presente capitolo si procede pertanto alla descrizione delle componenti del TAH CardioWest con particolare attenzione all'unità di azionamento Freedom che è stata oggetto dell'indagine sperimentale.

5.1 Storia e clinical trials

Dopo 13 anni dal primo impianto di cuore artificiale, ad opera del dott. Cooley, gli sforzi del National Institute of Health nella ricerca danno i loro frutti con la presentazione nel 1982 del Jarvik 7 (Figura 5.1): primo cuore totalmente artificiale per la sostituzione permanente del cuore nativo patologico. Universalmente riconosciuto come inventore ed a capo del gruppo di ricerca è il dott. Robert Jarvik.

Il 2 dicembre 1982 il dott. William DeVries impianta, presso l' University of Utah, per la prima volta, il Jarvik 7 in un paziente: questi riesce a sopravvivere per 112 giorni prima di morire a causa di scompensi multipli agli organi. Gli impianti si susseguono fino al 1990

quando la Symbion ferma la produzione poiché la compagnia non è più in conformità con gli standard dell'FDA.



Figura 5.1 Jarvik 7

Nel 1991 la Symbion trasferisce i diritti, nasce la CardioWest Technologies, Inc. e il Jarvik 7 viene rinominato CardioWest heart. Il dispositivo cambia il nome, ma mantiene il design della pompa, le valvole Medtronic-Hall e lo stesso sistema di alimentazione esterno.

E' il 1993 quando l'FDA approva l'inizio dei clinical trials sul TAH come BTT in 5 centri medici negli USA. Lo studio servirà per dimostrare l'affidabilità e l'efficacia del CardioWest così da ottenere l'approvazione alla commercializzazione.

Lo studio terminato nel 2002 coinvolge 130 pazienti (tra i 16 e i 67 anni): 81 soddisfano i criteri per appartenere al gruppo che riceve l'impianto, mentre 35 pazienti formano il gruppo di controllo. Entrambe le categorie sono costituite da persone in classe NYHA IV che sottoposti alle massime cure mediche siano a rischio di morte imminente. Il successo del trial viene decretato se i pazienti dopo 30 giorni dal trapianto:

- sono vivi;
- sono di classe NYHA I o II;
- non siano costretti a letto;

- non siano dipendenti da ventilatore;
- non richiedano di essere sottoposti a dialisi.

Il successo del trial è stato raggiunto in 56 degli 81 pazienti impiantati (69%) e in 13 dei 35 di controllo (37%); la differenza altamente significativa evidenzia l'efficacia dell'impianto del cuore artificiale totale rispetto a pazienti che non ne fanno uso. Dei soggetti impiantati raggiungono il trapianto il 79%, con un'eccellente sopravvivenza post-trapianto: 70% ad 1 anno, 50% a 5 anni e 45% a 8 anni. L'azienda produttrice cambia nuovamente il nome in SynCardia System, Inc. e quello del dispositivo in SynCardia temporary CardioWest™ Total Artificial Heart.

Durante i trials clinici sono state valutate le performance emodinamiche, gli eventi avversi ed eseguito il test di affidabilità. Le performance emodinamiche comparano i valori di alcuni parametri prima e dopo l'impianto: rientrano nei valori normali l'indice cardiaco (da 1,9 a 3,0 l/min/m²), la pressione sistolica arteriale (da 93 a 120 mmHg) e quella venosa centrale (da 20 a 14 mmHg). Durante i 6411 giorni complessivi di trials clinici, la frequenza degli eventi avversi è di 1,9 ogni mese contro i 3,6 eventi al mese per il gruppo di controllo. I problemi maggiori riguardano infezione, sanguinamento, disfunzioni respiratorie ed epatiche. Infine il test di affidabilità permette di stabilire le performance del dispositivo a lungo termine: eseguiti tre differenti set up sperimentali in vitro. Nel primo si fanno lavorare quattro TAH per 180 giorni senza rilevare eventi avversi o anormali. Per il secondo test in vitro vengono valutati quattro TAH in modalità "run to failure": in funzione fino al presentarsi di un evento avverso; dopo 35 mesi nessuna avversità o irregolarità. Nell'ultimo test si utilizzano tre cuori artificiali, con almeno tre anni di vita dalla data di sterilizzazione indicata; si ricavano informazioni circa gli effetti della conservazione a lungo termine sulle proprietà di resistenza a fatica: dopo 24 mesi di test non ci sono stati errori o anomalie osservate. In conclusione sono stati testati 11 TAH per periodi di tempo differenti, per un totale di 6 anni, e nessun evento avverso è stato rilevato.

Considerando quanto esposto sopra, il 15 ottobre 2004 l'FDA (Food and Drug Administration) ha dato la sua approvazione all'utilizzo del CardioWest come "bridge to transplantation" in pazienti candidati al trapianto cardiaco a rischio di morte imminente.

Il CardioWest ha inoltre ottenuto il marchio CE il 10 settembre 1999 e l'approvazione dell'Health Canada il 27 ottobre 2005.

5.2 *Descrizione componenti CardioWest*

Il CardioWest Total Artificial Heart è un dispositivo biventricolare pulsatile, impiantabile in posizione ortotopica, che sostituisce i ventricoli e le valvole del cuore nativo ed è in grado di pompare il sangue sia nella circolazione sistemica che quella polmonare.

Come mostrato in Figura 5.2, è costituito da due componenti principali collegate tra loro da cavi percutanei per la trasmissione della potenza pneumatica: TAH impiantabile e consolle esterna.

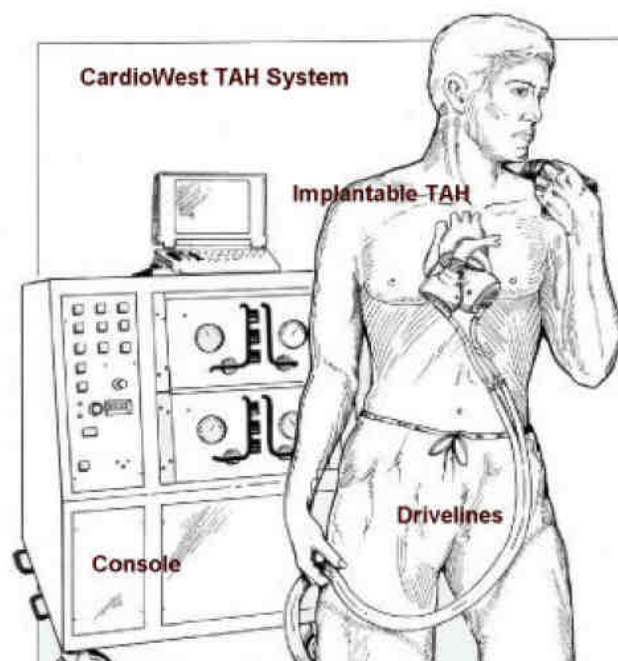


Figura 5.2 CardioWest TAH System

5.2.1 *TAH impiantabile*

Il dispositivo è costituito da due ventricoli artificiali, in poliuretano semi rigido, ciascuno suddiviso per mezzo di una membrana flessibile, anch'essa in poliuretano, nella camera del sangue e in quella dell'aria.

Il movimento del diaframma e l'azione dell'aria proveniente dall'esterno permettono il riempimento e lo svuotamento del ventricolo. Durante la diastole il sistema pneumatico aspira l'aria favorendo il riempimento del ventricolo, mentre in sistole l'aria viene inviata all'interno provocando la compressione del sangue, accumulato nella camera, e la conseguente eiezione. Il CardioWest permette uno stroke volume massimo di 70 ml con una gittata cardiaca corrispondente di 9,5 l/min. Fatta questa premessa si evidenzia come la modalità di lavoro ideale sia quella di riempimento parziale e svuotamento totale dei ventricoli: gittata sistolica di 50 ml ed un cardiac output di 6 l/min. In tal modo si garantisce un corretto lavaggio dei ventricoli e si evita formazione di trombi o aree stagnanti.

I ventricoli sinistro e destro vengono anastomizzati in ingresso, tramite un'apposita cuffia, agli atri nativi corrispondenti; in uscita si utilizzano due graft per collegare entrambe le camere, rispettivamente, con l'aorta e l'arteria polmonare. In tal modo il cuore riesce ad inviare il sangue contemporaneamente sia alla circolazione polmonare che a quella sistemica. Il dispositivo impiega due valvole di tipo Medtronic-Hall, a singolo emidisco, per garantire l'unidirezionalità del flusso: una di 27 mm montata in ingresso a separare atrio e ventricolo e l'altra di 25 mm posta in uscita a dividere la camera dal tronco arterioso.

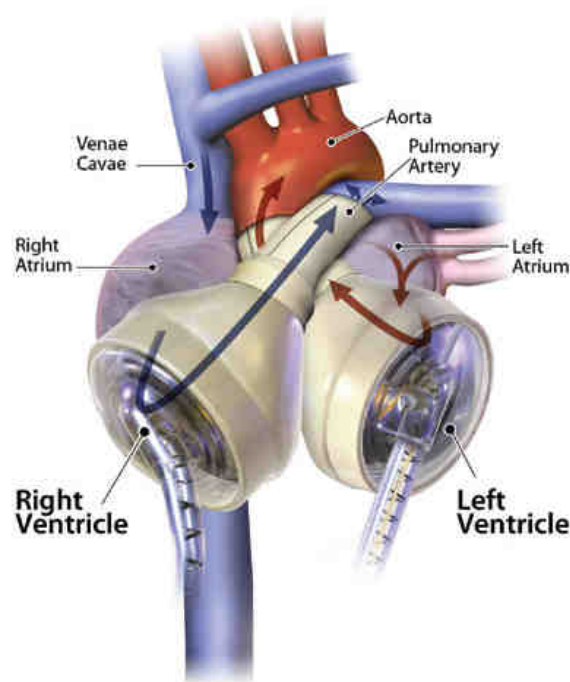


Figura 5.3 Il CardioWest

Il TAH descritto, e sopra riportato in Figura 5.3, si collega alla console esterna tramite dei cavi di trasmissione percutanei che fuoriescono dall'addome del paziente e inviano la potenza pneumatica ai due ventricoli.

L'utilizzo è controindicato per pazienti che non possono essere anticoagulanti e con un indice di superficie corporea $< 1,7 \text{ m}^2$. Non si deve impiantare il TAH in pazienti in cui la congruenza anatomica non è evidente: vena cava inferiore e vena polmonare possono essere schiacciate. Per la natura del dispositivo non si possono sottoporre i pazienti ad esami di risonanza magnetica così come inutili saranno esami elettrocardiografici, utilizzo di defibrillatori o cateterismo cardiaco che vada a rovinare le valvole meccaniche.

5.2.2 Console esterna

La console esterna, detta anche drive unit o unità di azionamento, è un sistema elettromeccanico progettato per fornire potenza pneumatica al cuore artificiale totale.

Negli anni l'azienda ha sviluppato e commercializzato diverse tipologie di console, di seguito presentate in ordine cronologico:

- “*Big Blue*”: chiamato così per le sue grandi dimensioni e il colore blu. Del peso di circa 180 kg, veniva utilizzata in sala operatoria e costringeva il paziente a rimanere in ospedale in attesa di un donatore;
- *Excor® TAH-t Portable Driver*: approvato per il solo utilizzo in Europa il 17 luglio 2006. Il volume è notevolmente ridotto rispetto alla console precedente: ha le dimensioni di una ventiquattre e un peso di 9 kg. Permette al paziente stabile di proseguire la guarigione a casa, oltre a poter essere utilizzato in ospedale: minori costi, recupero più veloce, migliore qualità di vita;
- *Companion*: del peso di circa 20 kg ha dimensione ridotte rispetto al “*Big Blue*” e viene utilizzata in ambito ospedaliero. Può essere allocata, a seconda delle necessità, nell' Hospital Cart (camera operatoria e fasi iniziali del recupero) o nel Drive Caddy (paziente ambulatoriale in grado di muoversi);

- *Freedom® Portable Driver*: approvazione CE il 1 marzo 2010, Health Canada il 25 maggio 2011, clinical trials FDA in corso. E' la prima consolle esterna indossabile che permette la dimissione del paziente, il quale può attendere un donatore presso l'abitazione;
- *Companion 2 Hospital Driver*: approvazione CE il 25 luglio 2011 ed FDA il 5 luglio 2012. Supporta il paziente finché le condizioni non divengono stabili e si possa passare al Freedom. Può essere alloggiato come per la prima versione nell'Hospital Cart o nel Driver Caddy.



Figura 5.4 Drive unit a confronto :“BigBlue”, Companion e Freedom

Le drive unit elencate in precedenza, nonostante le differenze date dall'evoluzione dello stato dell'arte, hanno in comune alcune componenti base:

- *compressore* in grado di inviare o aspirare aria;
- *tubi di trasmissione* della potenza pneumatica;
- *computer* per monitorare non invasivamente i parametri principali;
- *display* che visualizza i parametri fisiologici di interesse;

- *led colorati* ad indicare allarmi e stato della batteria.

Nel seguito si sceglie di esporre ed approfondire le componenti ed il funzionamento del Freedom poiché è la consolle sotto esame in questa tesi.

5.3 Drive Unit : Freedom

Il sistema driver Freedom è un'unità elettromeccanica multicomponente progettata per fornire potenza pneumatica al cuore artificiale impiantato. Attraverso i tubi di trasmissione percutanei permette di inviare ai due ventricoli artificiali gli impulsi di pressione necessari a movimentare il diaframma e consentire l'eiezione del sangue nella circolazione polmonare e sistemica (Figura 5.5).

Le dimensioni sono le seguenti:

- larghezza: 27,94 cm;
- altezza: 22,23 cm;
- profondità: 13,02 cm;
- peso: la drive unit con alimentatore e due batterie di bordo pesa 6,12 kg.



Figura 5.5 Freedom

Il dispositivo è definito di classe 1 e di tipo BF; la classe 1 indica che la protezione contro il pericolo da macroshock (contatto tra parte in tensione ed esterno del corpo umano) non si basa solo sull'isolamento fondamentale, ma assicura che le parti accessibili o quelle interne di metallo siano messe a terra. Il tipo indica la protezione contro i pericoli da microshock, che si hanno quando tutta o una parte della corrente va a fluire ed interessare il cuore. La parte applicata di tipo BF assicura un grado di protezione superiore a quello fornito dalle parti applicate di tipo B grazie all'isolamento tra le connessioni paziente e le parti collegate a terra. Rimane comunque non adatta ad essere applicata direttamente sul cuore.

La protezione ingresso del driver è di tipo IP32: protetto contro oggetti solidi maggiori di 2,5 mm e contro acqua gocciolante con angolo < 15°.

I vantaggi dichiarati dagli sviluppatori, anche rispetto alle consolle precedenti, sono i seguenti:

- *estrema portabilità*: i pazienti ospedalizzati possono essere mobilizzati ed eventualmente dimessi per proseguire la degenza a casa;
- *semplice interfaccia utente*: fornisce informazioni sui parametri più importanti ed evita qualsiasi possibilità di manipolazione;
- *leggerezza*: con un peso di circa 6 kg permette una maggiore facilità di movimento.

Il suo utilizzo, ospedaliero o domiciliare, è indicato per pazienti impiantati con il CardioWest e che si trovino in condizioni stabili. E' consigliato il trasporto del drive nella borsa a tracolla o nello zaino forniti: predisposti per contenere la drive unit, l'alimentatore ed un kit di strumenti per il paziente.

5.3.1 Le componenti

Le componenti principali sono:

- *gruppo pneumatico*: costituito da un gruppo compressore e due motori gearhead ridondanti (uno di backup in caso di malfunzionamento). Il motore gearhead comanda il gruppo compressore per la produzione di aria compressa positiva e

negativa da inviare ai ventricoli sinistro e destro. In sistole viene fornita aria compressa per distendere il diaframma e garantire l'eiezione del sangue; durante la diastole i compressori generano il vuoto nei ventricoli per favorire il riempimento degli stessi. Nel percorso pneumatico sono posizionati dei sensori di flusso e pressione per la verifica delle performance e calcolo della gittata cardiaca;

- *gruppo elettronico*: convoglia la potenza ai gruppi compressori ed effettua notifiche di allarme sonore e visive. Inoltre gestisce la priorità nell'utilizzo delle fonti di alimentazione: alimentazione esterna (AC o da veicolo) seguita dalle batterie di bordo;
- *display LCD*: spingendo l'apposito pulsante si mostrano i tre parametri fondamentali: battiti per minuto (BPM), volume di riempimento ventricolare (FV) e gittata cardiaca (CO);
- *led colorati*: indicano visivamente situazioni di allarme e stato di carica delle batterie di bordo;
- *fonte di alimentazione interna*: due batterie di bordo e una batteria dummy. Quest'ultima è una batteria finta, non funzionante, necessariamente inserita nel driver in caso di trasporto o immagazzinamento;
- *fonte di alimentazione esterna*: è possibile connettere l'alimentatore all'accendisigari 12 V da auto oppure alla presa a muro, collegata a terra, compatibile con fonti europee (220 VAC/50Hz) o americane (110 VAC/60 Hz);
- *tubi di trasmissione*: trasmettono la potenza pneumatica dalla drive unit al TAH-τ.

In Figura 5.6 si rappresenta la drive unit Freedom con tutte le componenti sopra elencate.

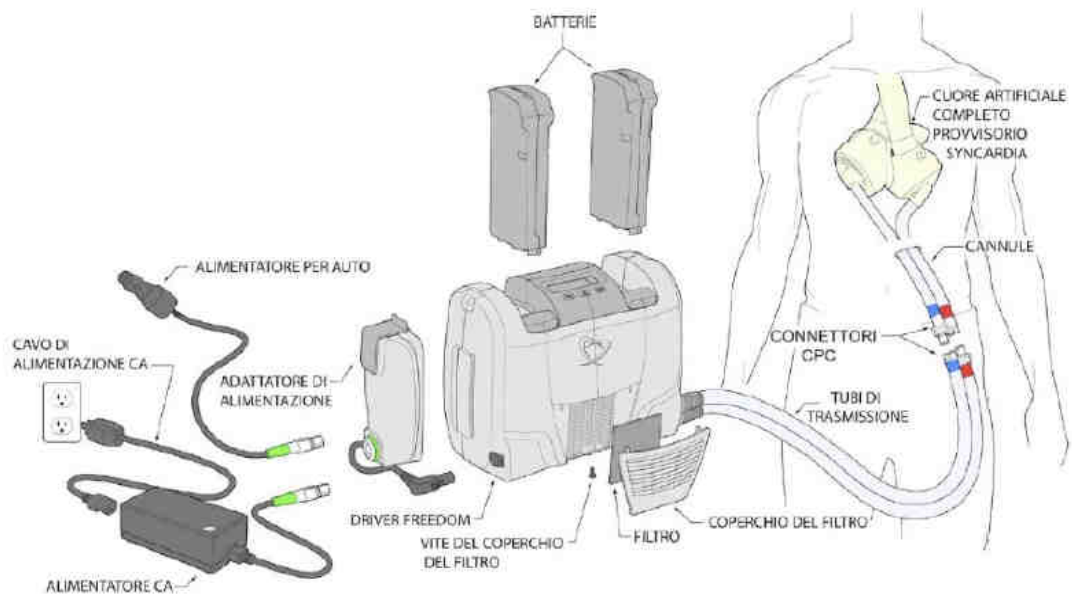


Figura 5.6 Il sistema Freedom

5.3.2 Parametri di funzionamento

Una delle caratteristiche del driver è quella di evitare qualsiasi tipo di manipolazione dei parametri di funzionamento. In particolare sono fissati i seguenti:

- pressione di attuazione sinistra: 205 mmHg;
- pressione di attuazione destra: 110 mmHg;
- vuoto diastolico: -10 mmHg;
- durata sistole: 50%,

dove con pressione di attuazione si intende la pressione dell'aria fornita dal gruppo pneumatico esterno al TAH impiantato nel paziente.

In genere nel cuore nativo la durata della sistole occupa circa il 33% dell'intero ciclo cardiaco, mentre il resto si considera diastole: risulta evidente la difformità con la durata sistolica nel cuore artificiale.

L'unico parametro impostabile, per altro ad opera del solo personale medico, è la frequenza cardiaca che può variare in un range di 125 ± 15 bpm. Quest'ultima viene solitamente ottimizzata per ciascun paziente, il quale non potrà apporre modifica alcuna.

Il principio su cui si basa il funzionamento è quello di cercare di mantenere un CO costante per qualsiasi condizione di resistenza vascolare; questo aspetto combinato con la rigidità del dispositivo, potrebbe essere fonte di alcune problematiche, come si vedrà nei capitoli successivi.

5.3.3 Alimentazione e batterie

La drive unit per funzionare richiede di essere sempre collegata ad una fonte di alimentazione: almeno una delle due batterie di bordo, o alimentazione esterna.

Le batterie di bordo sono ricaricabili da 14,8 V al litio-ione polimero con autonomia massima di 60 minuti ciascuna quando completamente cariche. Il driver scarica entrambe le batterie in modo alternato, passando automaticamente da una all'altra. Allo stesso modo viene caricata prima quella con minor batteria residua, fino a che entrambe non saranno allo stesso livello, e poi procede alla ricarica in modo alternato. Per controllare il livello di carica è possibile premere l'apposito pulsante che mostra, attraverso il numero di spie verdi accese, la percentuale di ciascuna delle due batterie di bordo. Quest'ultime, garantendo un'autonomia complessiva di due ore, permettono al paziente di muoversi con maggiore libertà sia dentro che fuori casa (il tempo di scaricamento effettivo dipende dalle impostazioni operative e dal TAH-t). Le indicazioni fornite dal manuale invitano il paziente a collegarsi sempre, qualora fosse possibile, ad una fonte di alimentazione esterna ed in particolare lo si raccomanda prima di coricarsi. In tal modo l'alimentatore consentirà il funzionamento del driver e allo stesso tempo la ricarica le batterie di bordo inserite.

5.3.4 Allarmi

Una parte fondamentale del funzionamento della drive unit sono gli allarmi visivi ed acustici che segnalano una condizione di pericolo imminente al paziente; quest'ultimo deve

sapere reagire con prontezza in modo da prendere gli opportuni provvedimenti per tacitare il segnale di pericolo onde dover passare al driver di backup.



Figura 5.7 Display del Freedom con le spie allarmi

Ogni allarme viene segnalato in modo visivo con una spia, lampeggiante o fissa, oppure con un segnale acustico, intermittente o costante (in Figura 5.7 sono poste sotto al display LED).

Le tipologie possibili sono tre:

1. allarme batteria;
 2. allarme temperatura;
 3. allarme guasto.
-
1. L'allarme batteria viene indicato da un segnale acustico intermittente e dall'accensione di una spia gialla lampeggiante che indica anche quale delle due batterie di bordo ha provocato l'allarme (destra o sinistra). Il volume varia dai 78 ai 92 decibel. L'allarme si verifica in uno dei seguenti casi:
 - livello di carica residua di una, o entrambe le batterie, inferiore al 35%;
 - una delle batterie non inserita correttamente;
 - una delle batterie è stata rimossa;

- una delle batterie non è stata rilevata.

Nel primo caso, ad esempio, si provvederà a collegare il driver ad una fonte di alimentazione esterna per ricaricarle; l'allarme si taciterà solo quando il livello di carica sarà superiore al 35%.

2. L'allarme temperatura, con un volume che varia dagli 82 ai 93 decibel, è indicato da una spia rossa lampeggiante. Si verifica se:

- il driver ha raggiunto una temperatura interna troppo alta;
- la temperatura delle batterie di bordo è troppo alta o bassa.

Il paziente dovrà mettere in atto le opportune contromisure: rimuovere eventuali oggetti che ostruiscano il coperchio del filtro (o la ventola del driver) oppure spostarlo in un locale con temperatura controllata.

3. L'allarme guasto, con un volume da 85 a 96 decibel, è indicato da un segnale acustico continuo e da una spia rossa fissa. Può verificarsi se:

- i tubi di trasmissione sono attorcigliati;
- i tubi e la cannule sono scollegati;
- per più di 30 secondi vi è un aumento importante della pressione toracica del paziente dovuto ad una manovra di Valsalva. Questa condizione si verifica nei seguenti possibili casi: riso, tosse convulsa, starnuti, sforzo durante l'evacuazione, sollevamento di pesi considerevoli, vomito;
- in seguito ad un allarme batteria ignorato, quando il livello di carica delle batterie è inferiore al 30%;
- malfunzionamento del driver Freedom principale.

Come negli altri casi il driver continua a funzionare, ma deve essere risolto immediatamente per tacitare l'allarme in uno dei seguenti modi:

- rimuovere attorcigliamenti dei tubi;

- collegare tubi e cannule;
- rilassarsi e/o interrompere le manovre di Valsalva;
- controllare il livello di carica delle batterie ed eventualmente sostituirle con batterie cariche oppure collegarsi a fonte di alimentazione esterna affinché si possano ricaricare.

Se l'allarme non si tacita, il driver non funzionerà più correttamente e dovrà essere sostituito con quello di backup entro dieci minuti dall'attivazione dell'allarme.

5.3.5 Protocollo pre-impianto

Prima di procedere al collegamento del drive Freedom con il CardioWest è necessario completare la fase di collaudo della drive unit con un simulatore-paziente. Solo al termine e con un esito positivo si potrà procedere alla configurazione della frequenza cardiaca ottimale e successivamente alla connessione con il TAH-t impiantato.

Prima di poter utilizzare il sistema in completa autonomia ed essere dimesso, il paziente ed i familiari devono seguire dei corsi di formazione e dimostrare di essere in grado di utilizzare correttamente il dispositivo.

Da ricordare che solamente il personale tecnico e medico, debitamente formato, può modificare i parametri di funzionamento del Freedom: il paziente non può apportare variazione alcuna. Il personale ospedaliero deve peraltro programmare delle sostituzioni per manutenzione, poiché il driver è progettato per una durata prevista continua di 30 giorni.

5.3.6 Raffronto tra due drive unit: Freedom e Companion

Poiché uno degli obiettivi della presente tesi è quello di confrontare i risultati dei test in vitro eseguiti su Freedom e Companion, si ritiene opportuno in questo paragrafo fornire alcune informazioni che possano aiutare a comprendere le conclusioni future. I motivi potrebbero non risultare immediatamente chiari, ma tutto si dipanerà in seguito.

Fondamentalmente il funzionamento delle due consolle è analogo: dotate di un gruppo compressore in grado di inviare l'aria positiva e negativa ai ventricoli artificiali per consentirne l'eiezione ed il riempimento ventricolare. Entrambi sono forniti di un display per la visualizzazione di allarmi e parametri di interesse, anche se in numero maggiore nel Companion. Quest'ultimo inoltre si distingue per la quantità di parametri di input impostabili rispetto alla sola frequenza del driver Freedom. L'operatore può gestire sei variabili:

- *Rate*: frequenza di lavoro del TAH;
- *% Syst*: percentuale del ciclo cardiaco in cui si ha sistole;
- *Left press*: massima pressione dell'aria della parte sinistra;
- *Right press*: massima pressione dell'aria della parte destra;
- *Left vac*: pressione di aspirazione dell'aria dal compressore esterno;
- *Right vac*: pressione di aspirazione dell'aria dal compressore esterno.

I valori dei parametri sono paziente-dipendente, nonostante vi siano delle linee guida, ed è il personale medico a decidere quali sono quelli corretti a seconda del caso in esame.

Nel precedente lavoro di tesi si è scelto di analizzare il comportamento della drive unit Companion nella configurazione chiamata Stable Mode, la quale viene utilizzata in genere per quei pazienti avviati verso il completo recupero e le cui condizioni sono stabili. In questa modalità si è deciso di fissare i seguenti valori di lavoro:

- *frequenza*: 120 bpm
- *left drive pressure*: 180 mmHg
- *right drive pressure*: 65 mmHg
- *Vacuum sinistro*: -11 mmHg
- *Vacuum destro*: -10 mmHg
- *% sistole*: 50%

Si anticipano qui i parametri già univocamente impostati per il Freedom con i relativi valori:

- *frequenza*: 126 bpm
- *left drive pressure*: 205 mmHg
- *right drive pressure*: 110 mmHg
- *Vacuum diastolico*: -10 mmHg
- *% sistole*: 50%

Dal semplice confronto visivo si nota un significativo aumento di entrambe le pressioni di attuazione, mentre rimangono pressoché inalterati i valori degli altri parametri.

Capitolo 6

INDAGINI SU BANCO DI PROVA

Come anticipato nell'introduzione al precedente capitolo, la parte sperimentale di questo lavoro di tesi consiste nell'esecuzione di test in vitro per la valutazione della funzionalità emodinamica del cuore artificiale CardioWest ed in particolare dell'unità di azionamento Freedom.

In questo capitolo si tratta con particolare attenzione delle caratteristiche del simulatore-paziente e del set-up sperimentale adottato per le indagini su banco di prova.

6.1 Donovan Mock Loop

Il simulatore-paziente, o mock loop, è un circuito idraulico capace di simulare il sistema cardiovascolare e riprodurre così le condizioni di resistenza, pressione e complianza tipiche dell'organismo umano. Variando i parametri in modo opportuno è possibile simulare particolari condizioni cliniche: stati normali o patologici.

Nella sua accezione più generale, viene utilizzato per lo studio in vitro del comportamento dei dispositivi durante la fase di progettazione iniziale o per la validazione durante gli studi preclinici. Non sarebbe pensabile dover ricorrere, sia per motivi etici che economici, ad una cavia animale od umana per lo studio delle performance ogni qual volta ve ne fosse la necessità. Quindi in parallelo a quello dei dispositivi di supporto cardiovascolare, vi è stato lo sviluppo di simulatori-paziente capaci di riprodurre la fisiologia dell'organismo umano e fornire così un adeguato sostegno allo studio del sistema cardiovascolare.

Sono molti gli articoli in letteratura che riportano pubblicazioni di indagini sperimentali in cui si utilizza il mock loop per la verifica della corretta funzionalità di dispositivi quali VAD e TAH.

I simulatori-pazienti sono numerosi e diversificati tra loro a seconda dello scopo della ricerca o della tipologia del dispositivo sotto indagine; tra i tanti si limita qui la descrizione a quello ideato da Donovan nel 1975 poiché sarà la tipologia utilizzata nei test in vitro. Si sceglie ora di fornirne una descrizione generale per poi fornire, nel paragrafo successivo, un maggiore dettaglio con riferimento al set-up sperimentale adottato.

Il Donovan Mock Loop, Figura 6.1, è stato costruito allo scopo di valutare le performance dei cuori artificiali totali impiantabili nel paziente.

E' costituito da una vasca di plexiglass trasparente suddivisa in quattro camere in ciascuna delle quali, attraverso opportuni elementi, è possibile simulare resistenza, complianza e pressione dei principali siti del sistema cardiovascolare. Ha una capacità di riempimento totale di circa 23 litri e ha le seguenti dimensioni:

- altezza: 40,7 cm;
- larghezza: 61,0 cm;
- profondità: 20,4 cm.

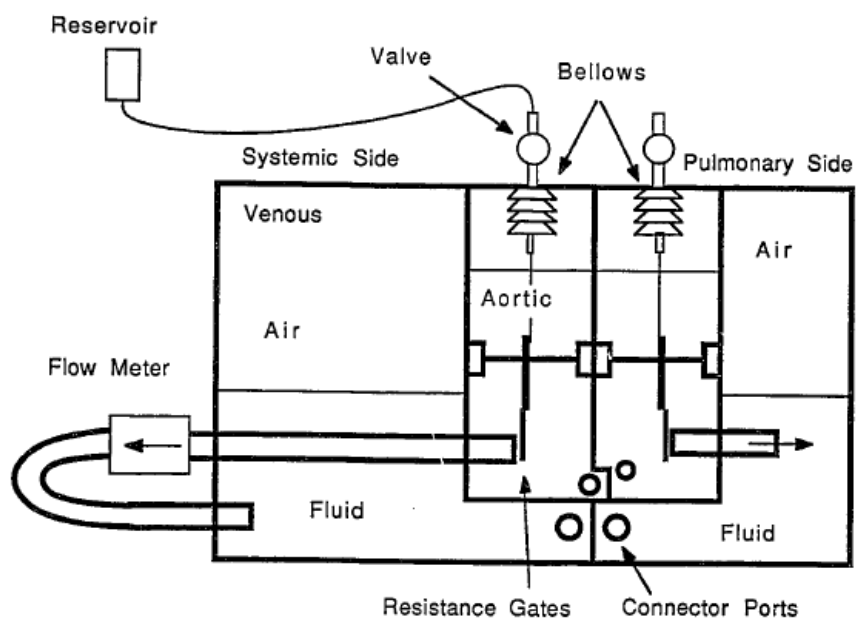


Figura 6.1 Donovan Mock Loop

6.1.1 Il simulatore-paziente per CardioWest

Presso il centro di cardiocirurgia dell'Azienda Ospedaliera di Padova, per la formazione del personale oltre che per l'esecuzione della procedura di collaudo preliminare ad ogni impianto di cuore artificiale CardioWest viene utilizzata una versione del Donovan Mock Loop, fornita da SynCardia System, Inc. (Figura 6.2).

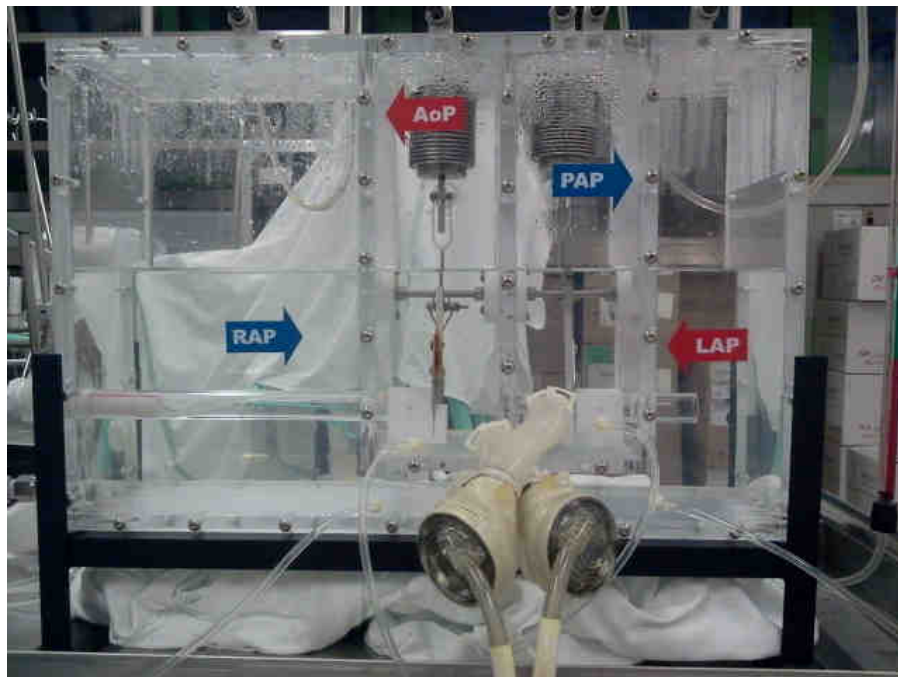


Figura 6.2 Simulatore-paziente per CardioWest

Come mostrato in Figura 6.2, il simulatore-paziente è suddiviso in quattro camere, ciascuna delle quali permette di simulare le altrettante pressioni fondamentali del sistema cardiovascolare:

- AoP: Aortic Pressure o pressione aortica;
- PAP: Pulmonary Artery Pressure o pressione arteria polmonare;
- LAP: Left Atrial Pressure o pressione atrio sinistro;
- RAP: Right Atrial Pressure o pressione atrio destro.

Nel circuito idraulico viene ricreata la circolazione sistemica e polmonare unendo tra loro rispettivamente le camere AoP e RAP e la camere PAP e LAP. Il collegamento è realizzato

con un tubo a monte del quale è presente una valvola a saracinesca il cui grado di apertura permette di simulare la Resistenza Vascolare Sistemica (SVR) e la Resistenza Vascolare Polmonare (PVR). Verrà di seguito spiegato il funzionamento per la resistenza sistemica, ma analoghe considerazioni si possono fare per quella polmonare.

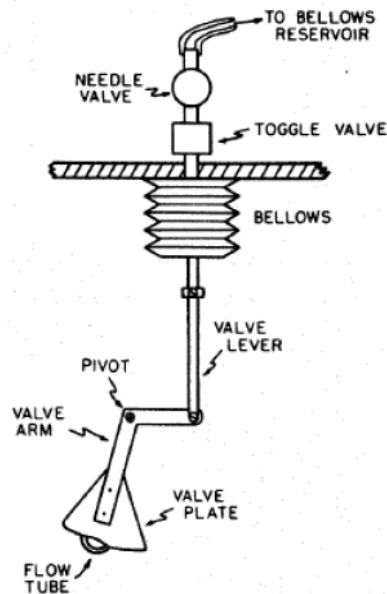


Figura 6.3 Il sistema con soffietto e valvola a saracinesca per la simulazione della resistenza

All'interno della camera AoP vi è un soffietto collegato ad un'estremità con un serbatoio, etichettato SVR, e all'altra con una valvola a saracinesca (Figura 6.3). Il soffietto è riempito con acqua e la colonna di acqua è collegata, tramite un tubicino di plastica trasparente, con il serbatoio. Quest'ultimo è in grado di muoversi su un'asta e l'altezza a cui viene posto determina la quantità di acqua presente nel soffietto e quindi la pressione statica agente sullo stesso. Se il serbatoio viene alzato la pressione aumenta, il soffietto si dilata e il conseguente movimento fa sì che la valvola a saracinesca occluda maggiormente il tubo di collegamento tra le camere con conseguente aumento della resistenza incontrata dal flusso nel passaggio da una camera all'altra. Al contrario se il serbatoio viene abbassato: la pressione diminuisce, il soffietto si contrae e la valvola a saracinesca crea una maggiore, apertura agevolando così il passaggio del fluido.

Come anticipato, con il simulatore si può riprodurre la compliance, cioè la tendenza della camera (o dei vasi sanguigni) a dilatarsi o contrarsi in risposta ad una variazione della

pressione. La complianza, nel Donovan Mock Loop, si simula con una camera in cui, sopra il fluido, è intrappolato un volume d'aria proporzionale alla complianza del particolare segmento: un grande volume d'aria indica una grande complianza. Se il livello di fluido all'interno della camera cresce, l'aria intrappolata sopra viene compressa e la complianza decresce in modo non lineare in accordo con la relazione $P * V = cost$, assumendo che l'aria si comporti come un gas perfetto, dove P è la pressione assoluta dell'aria e V è il volume.

I differenti distretti del sistema cardiovascolare hanno un valore di complianza propria: la dimensione della camera ed il livello di fluido nella stessa permettono di riprodurre correttamente il valore. La complianza fisiologica per ogni segmento vascolare viene simulata con esattezza quando i livelli del fluido per ciascuna camera, in condizioni di TAH acceso, coincidono con quello indicato dalle frecce già predisposte sul simulatore-paziente. Sopra ad ogni camera è presente una valvola di sfiato, indicata in Figura 6.4 con dei cerchi colorati, la cui chiusura ed apertura permette di variare il volume d'aria sopra il fluido.

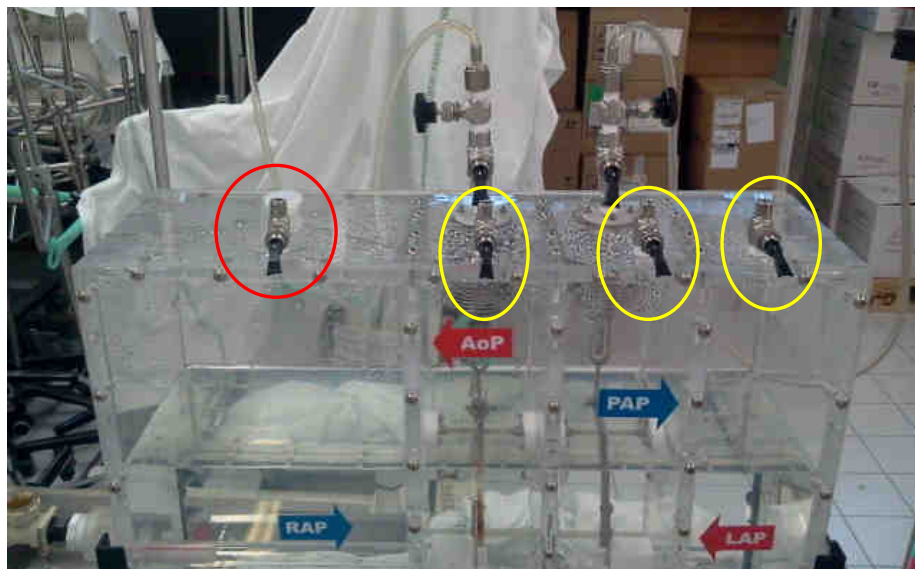


Figura 6.4 Valvole di sfiato posizionate sopra ogni camera per la regolazione della complianza. La valvola della camera RAP, cerchiata in rosso, rimarrà sempre aperta per dare stabilità al sistema.

Il CardioWest viene collegato al Mock Loop tramite i condotti di inflow ed outflow dei due ventricoli artificiali. Il ventricolo artificiale destro è collegato alla camera RAP per mezzo del

condotto di inflow destro e alla camera PAP attraverso il condotto di outflow destro. Il ventricolo sinistro è collegato alla camera LAP per mezzo del condotto di inflow sinistro e alla camera AoP attraverso il condotto di outflow sinistro.

Si anticipa che il circuito idraulico non serve tanto per valutare la bontà del TAH, che è parte integrante del mock loop, ma quanto per testare il funzionamento della drive unit collegata al cuore artificiale.

6.2 Indagini su Freedom: metodi e materiali

Si ricorda qui l'obiettivo dei test in vitro: valutare le prestazioni del sistema driver Freedom al variare delle condizioni di Resistenza Vascolare Sistemica e Polmonare e successivamente confrontarle con le performance della drive unit Companion, oggetto di un precedente lavoro di tesi. Alla luce di quest'ultima considerazione si rende noto che la linea seguita per tutto lo svolgimento dei test prevede di mantenere le condizioni iniziali di lavoro adottate precedentemente, così da rendere raffrontabili i risultati delle due drive unit.

6.2.1 Set-up sperimentale

L'esecuzione dei test in vitro ha richiesto una fase preliminare per acquisire familiarità con il banco di prova e poter così stabilire il set-up sperimentale da implementare durante lo svolgimento delle indagini.

Innanzitutto si è scelto di adottare come piano di riferimento, per la misura delle quote geodetiche, il piano di appoggio su cui è posizionato il simulatore.

In seguito si sono identificate le variabili di interesse da misurare:

- *AoP (mmHg)*: pressione aortica;
- *PAP (mmHg)*: pressione arteria polmonare;
- *LAP (mmHg)*: pressione atrio sinistro;
- *RAP (mmHg)*: pressione atrio destro;
- *FV_{sx} (ml)*: volume di riempimento del ventricolo sinistro;

- CO_{sx} (ml/min): gittata cardiaca del ventricolo sinistro;
- BPM (bpm): frequenza di funzionamento.

Con riferimento alle metodologie ed ai dispositivi di misura si osserva che le ultime tre grandezze (FV_{sx} , CO_{sx} , BPM) sono presentate a video sul display del sistema driver Freedom e non richiedono strumento di misura alcuno, ma semplicemente la loro lettura.

Quattro piezometri, uno per ciascuna camera, sono utilizzati per la misura delle altrettante pressioni: AoP, PAP, LAP e RAP. Di quest'ultime si ottiene solamente un valore medio nel ciclo cardiaco poiché lo strumento, per sua caratteristica, non permette di misurare la pressione diastolica e sistolica né tantomeno l'andamento nel tempo $p(t)$.

In Figura 6.5 è stata estrapolata dal suo contesto, una camera del Mock Loop con il rispettivo piezometro. Le prese dei piezometri (cerchio giallo in Figura) sono poste in corrispondenza dell'uscita dei condotti di inflow ed outflow (cerchio rosso in Figura) che collegano il ventricolo del TAH con l'opportuna camera del simulatore. Le prese dei piezometri si trovano a quote diverse nelle quattro camere:

- 19,0 cm nella camera AoP;
- 20,9 cm nella camera PAP;
- 13,9 cm nella camera LAP;
- 14,6 cm nella camera RAP.

Si assume che la pressione misurata nella camera AoP e in quella PAP sia quella del ventricolo sinistro e destro rispettivamente anche se, come si vedrà nel paragrafo 6.2.4, la camera di calma tende a smorzare l'effettiva curva di pressione.

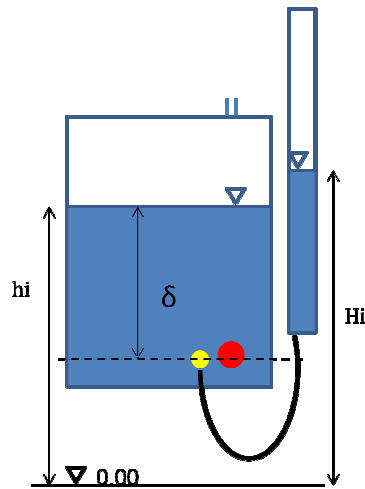


Figura 6.5 Generica camera del simulatore con il rispettivo piezometro

Operazione preliminare effettuata sui piezometri è stata la taratura e la successiva verifica della loro affidabilità. La procedura, eseguita a TAH spento, verrà di seguito illustrata nei suoi passaggi fondamentali per la camera AoP, ma si consideri ugualmente applicabile alle altre camere.

Tenendo a riferimento la Figura 6.5 si definiscono le variabili in essa indicate:

- δ : profondità della presa del piezometro rispetto al pelo libero;
- h_i : quota di liquido nella camera;
- H_i : quota di liquido nel piezometro.

La profondità della presa del piezometro rispetto al pelo libero della camera (δ_0), misurata in cm per mezzo di un righello, è stata trasformata nel corrispondente valore di pressione (p_{tar}) basandosi sulla formula di Stevino opportunamente modificata.

La legge afferma che, dato un fluido a densità ρ , la pressione relativa (p_h) in un punto a profondità h è direttamente proporzionale alla profondità h del punto stesso rispetto alla superficie libera

$$p_h = \rho * h * g \quad (6.1)$$

dove g è l'accelerazione di gravità.

E' necessario un passaggio ulteriore per ottenere il valore di pressione in mmHg, essendo questa l'unità di misura con cui si effettuano le letture sui piezometri.

Considerando che il peso specifico del mercurio è pari a 13,56 volte quello dell'acqua distillata e che il peso specifico γ e la densità ρ sono reciprocamente legati dalla relazione

$$\gamma = \rho * g \quad (6.2)$$

ne deriva che la (6.1) può essere riscritta come:

$$p_{tar} = \frac{\delta * 10}{13,56} \quad (6.3)$$

dove la moltiplicazione di δ per 10 trasforma in mm la misura con il righello effettuata in cm.

Nelle condizioni iniziali, la profondità a cui si trova la presa del piezometro nella camera AoP è pari a $\delta_0 = 13,90$ cm che applicando la (6.3) indica una pressione $p_{tar} = 10,25$ mmHg.

Si varia quindi la quota a cui è posto il piezometro fino a che la lettura fornisce un valore di pressione pari proprio a p_{tar} ed in tal modo ha termine il procedimento di taratura. La quota a cui è posto il fondo del piezometro post-taratura è pari a 83,5 cm.

Per la stima dell'affidabilità si aggiunge progressivamente acqua nella camera del Mock Loop innalzando la quota del fluido di almeno 1,2 cm per ognuno dei 5 step totali. Ad ogni step si misura con il righello la profondità della presa del piezometro δ nella camera e, applicando la (6.3), si calcola il valore della pressione in corrispondenza della presa (p_{cam}). Si valuta quindi la correlazione tra la lettura da piezometro (p_{piez}), direttamente in mmHg, ed il valore di pressione calcolato (p_{cam}).

In Tabella 6.1 sono riportate le misure per la stima dell'affidabilità del piezometro della camera AoP.

δ (cm)	p _{cam} (mmHg)	p _{piez} (mmHg)
15,00	11,10	11,14
16,40	12,09	12,11
17,70	13,05	13,20
19,20	14,16	14,09
20,40	15,04	14,97

Tabella 6.1 La stima dell'affidabilità

In Figura 6.6 si mostra la curva di correlazione per la stima dell'affidabilità del piezometro della camera AoP: il coefficiente di correlazione pari a 0,9985 è tale da poter dichiarare il piezometro uno strumento affidabile. Al termine della taratura e della stima dell'affidabilità si decide di utilizzare i piezometri come strumenti per la misura delle quattro pressioni.

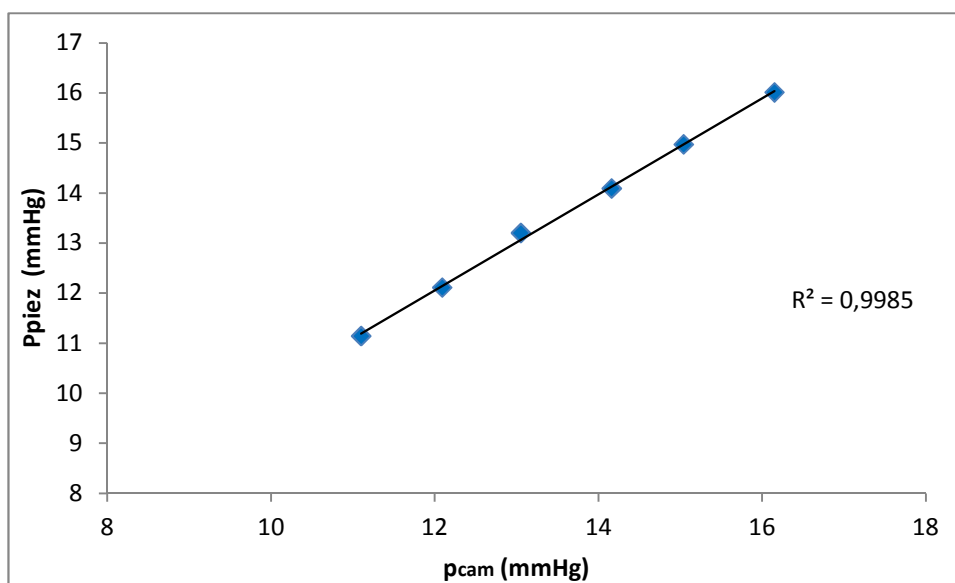


Figura 6.6 Curva di correlazione per le misure di AoP

Il circuito di simulazione è stato costruito in modo tale da poter riprodurre le diverse condizioni fisiologiche che potrebbero verificarsi nel paziente in cui è stato impiantato il TAH. Ad esempio clampando i condotti di inflow ed outflow è possibile simulare

un'ostruzione vascolare oppure alzando ed abbassando i serbatoi SVR e PVR è possibile variare il grado di resistenza incontrata dal flusso nella circolazione sistemica e polmonare.

Proprio quest'ultimo scenario è quello che si decide di indagare con i test in vitro; la variabilità della resistenza vascolare è una delle caratteristiche che si presenta diffusamente in pazienti impiantati ed il cui controllo richiede un trattamento farmacologico mirato.

Per valutare il comportamento della drive unit Freedom al variare delle Resistenze Vascolari Sistemiche (SVR) e Resistenze Vascolari Polmonari (PVR) si è scelto di fissare su ognuna delle due aste, su cui sono posti i serbatoi, sette altezze equi spaziate rispetto al piano di riferimento scelto inizialmente:

- 1- 27,5 cm
- 2- 38 cm
- 3- 48,5 cm
- 4- 59 cm
- 5- 69,5 cm
- 6- 80 cm
- 7- 90,5 cm

dove allo step 1 corrisponderà la resistenza minima, mentre lo step 7 coinciderà con quella massima. La scelta delle sette altezze non è casuale, ma trova fondamento nel secondo obiettivo di questo lavoro di tesi, ovvero il confronto tra le performance della drive unit Freedom con quelle del Companion: è necessario mantenere le stesse condizioni iniziali per ottenere risultati confrontabili.

I test in vitro con simulatore-paziente sono stati eseguiti per tutte le possibili combinazioni di SVR e PVR; ogni condizione di misura viene individuata con la sigla S_P dove con S si indica il numero dello step di resistenza sistemica e con P il numero dello step di resistenza polmonare. In totale sono state effettuate 49 differenti prove sperimentali e per ognuna sono state rilevate le variabili indicate ad inizio paragrafo.

Infine, si ricorda qui che i parametri di funzionamento del Freedom sono univocamente impostati e non possono essere modificati né dall'operatore né dal paziente; l'unica

eccezione, comunque non modificabile dal paziente, è la frequenza cardiaca variabile in un range di 125 ± 15 bpm. I valori assunti dai parametri nei test in vitro sono i seguenti:

- *frequenza*: 126 bpm;
- *left drive pressure*: 205 mmHg;
- *right drive pressure*: 110 mmHg;
- *Vacuum diastolico*: -10 mmHg;
- *% sistole*: 50%.

6.2.2 Preparazione del simulatore-paziente alle prove sperimentali

Le indicazioni del manuale d'uso forniscono i passaggi da seguire per la corretta messa in funzione del simulatore-paziente.

A TAH spento vengono riempiti i serbatoi per metà, con acqua distillata, ed aperte le valvole di sfiato sopra ad ogni camera. Si collegano i tubi di trasmissione, del sistema drive Freedom, alle cannule di ciascuno dei due ventricoli artificiali tramite gli appositi connettori CPC. Nella condizione iniziale appena descritta, a mock loop fermo, si ha rispetto al piano di riferimento la stessa quota di acqua, pari a 32,8 cm, nelle quattro camere.

Per accendere nel modo corretto il Freedom è necessario rispettare l'ordine delle seguenti operazioni:

1. inserimento della prima batteria nell'apposito vano;
2. rimozione della batteria dummy dal secondo vano;
3. inserimento della seconda batteria;
4. collegamento dell'alimentatore alla presa a muro.

Questa successione è necessaria perché il Freedom non funziona se si utilizza come sola fonte di alimentazione quella esterna senza che vi sia inserita almeno una delle due batterie.

Eseguite queste operazioni la drive unit comincia ad inviare impulsi di pressione ai ventricoli artificiali del TAH il quale si comporta da pompa ed inizia a far circolare il fluido; poiché il circuito del mock loop è chiuso, i livelli di acqua distillata nelle camere vengono alterati: in particolare i livelli delle camere RAP e LAP diminuiscono, mentre quelli delle camere PAP e AoP aumentano. Una volta che in ciascuna vasca è stato raggiunto il corretto livello, indicato dalle frecce già predisposte, si chiude la valvola di sfiato nella camera corrispondente. L'unica che rimane aperta, per fornire stabilità al circuito e meglio simulare ciò che avviene nel paziente, è quella della camera RAP.

A questo punto il sistema è pronto: per ogni combinazione S_P degli step di SVR e PVR si registrano i valori delle variabili di misura prescelte.

Il passaggio da una combinazione S_P alla successiva viene fatto senza spegnere il TAH poiché:

- si è verificato che il valore della misura non cambia se il passaggio da una combinazione alla successiva viene fatto spegnendo e riaccendo il sistema TAH;
- è quello che effettivamente succede nel corpo umano. Non è pensabile spegnere il TAH ogni volta che l'organismo modifica le proprie resistenze.

Al momento della chiusura delle valvole di sfiato, la pressione dell'aria nelle camere è pari a quella atmosferica, ma per le variazioni di quota, nel passaggio da una condizione di misura alla successiva, l'aria si comprime (a conferma, le valvole sfiatano quando vengono aperte).

Nota: ogni combinazione di step di SVR e PVR porta a misurare con il piezometro un valore di pressione differente e questo dovrebbe avere riscontro in una variazione della quota di fluido nelle camere. A prima vista sembra che ciò non succeda, ma in realtà esiste una minima variazione che in molti casi è difficilmente misurabile con il righello poiché:

- il volume d'acqua nella camera è distribuito su una superficie maggiore rispetto al piezometro;
- le oscillazioni della camera, per instabilità strutturale, sono tali da non renderla visibile.

Questa nota rafforza la scelta di utilizzare come strumento di misura il piezometro invece che applicare per ogni combinazione S_P la legge di Stevino (6.3).

6.2.3 Grandezze calcolate a posteriori

Dalle pressione misurate si sono derivate quattro grandezze utili alla comprensione del comportamento del sistema drive Freedom:

- $\Delta P_{dx} = PAP - LAP$: salto di pressione della circolazione polmonare;
- $\Delta P_{sx} = AoP - RAP$: salto di pressione della circolazione sistemica;
- R_{sist} : stima a posteriori della resistenza sistemica;
- R_{polm} : stima a posteriori della resistenza polmonare

dove la resistenza sistemica a posteriori viene calcolata, in accordo con la (1.4), come il rapporto tra la caduta di pressione nel circolo sinistro e la gittata cardiaca in uscita dal ventricolo sinistro.

$$R_{sist} = \frac{\Delta P_{sx}}{CO_{sx}} = \frac{AoP - RAP}{CO_{sx}} \quad (6.4)$$

Analogamente, la resistenza polmonare viene calcolata, in accordo con la (1.5), come il rapporto tra la caduta di pressione nella circolazione polmonare e la gittata cardiaca in uscita dal ventricolo destro. Quest'ultima grandezza non viene però mostrata dal display del sistema driver Freedom, ed è quindi stata stimata basandosi sulle informazioni fornite da SynCardia: il CO destro è circa il 5% in meno rispetto a quello sinistro, per proteggere il circolo polmonare. Vale dunque

$$R_{polm} = \frac{\Delta P_{dx}}{CO_{dx}} = \frac{PAP - LAP}{CO_{dx}} \quad , \quad (6.5)$$

$$\text{con } CO_{dx} = CO_{sx} - (CO_{sx} * 5\%)$$

6.2.4 Limitazioni del simulatore-paziente

Come detto in precedenza si utilizza, per i test, una versione modificata del Donovan Mock Loop in grado di riprodurre le condizioni di funzionamento fisiologiche, ma che presenta numerose limitazioni. Tra queste si ricordano qui:

- *fluido*: si utilizza acqua distillata. Gli esperimenti non rispettano le similitudini di Reynolds e di Womersley (similitudine dinamica). Una migliore simulazione del comportamento reologico del sangue si otterrebbe utilizzando una soluzione di acqua e glicerina. Un altro metodo sarebbe quello di utilizzare una frequenza cardiaca pari ad $\frac{1}{4}$ di quella utilizzata in vivo così da tener conto del fatto che la viscosità del sangue è pari a circa quattro volte quella dell'acqua. Con il sistema drive Freedom questa possibilità non è realizzabile poiché il range di frequenze, limitato a 125 ± 15 bpm, non permette di lavorare con i valori necessari;

Definiti infatti:

$$W_{H_2O} = R \sqrt{\frac{\omega_{H_2O}}{\nu_{H_2O}}} \quad , \quad W_b = R \sqrt{\frac{\omega_b}{\nu_b}} \quad , \quad \nu_b = 4 * \nu_{H_2O} \quad (6.3)$$

l'imposizione della condizione

$$W_{H_2O} = W_b$$

implica che

$$R \sqrt{\frac{\omega_{H_2O}}{\nu_{H_2O}}} = R \sqrt{\frac{\omega_b}{4 * \nu}} \Rightarrow \frac{\omega_{H_2O}}{\nu_{H_2O}} = \frac{\omega_b}{4 * \omega_{H_2O}} \Rightarrow \omega_{H_2O} = \frac{\omega_b}{4}$$

essendo

W: numero di Womersley, R: raggio del condotto, ω : frequenza cardiaca, ν : viscosità cinematica, b : sangue, H_2O : acqua

- *resistenze*: indicazione solo qualitativa, ma non quantitativa. A priori non si riesce a determinare nessuna relazione tra l'altezza del serbatoio ed il grado di chiusura della valvola, e quindi il valore della resistenza;
- *instabilità strutturale*: il simulatore-paziente è posto su di un carrello mobile con conseguenti problemi di vibrazioni. Il problema si manifesta con oscillazioni del banco di prova e fluttuazioni dei livelli di liquido nella vasca che non sono più solo una diretta conseguenza delle variazioni di pressione;
- *compliance*: le frecce nelle vasche indicano il livello di liquido che permette di ricreare la compliance tipica del sistema circolatorio. Eventuali diversità tra serie di misura differenti possono portare ad errori, la cui stima non è stata al momento presa in considerazione data la difficoltà nel misurare con esattezza le quote del fluido nelle camere per le oscillazioni dovute all'instabilità. Un grosso limite è quindi la bassa ripetibilità degli esperimenti per facilità nel compiere errori sulle condizioni iniziali. Variazioni della compliance possono influire sulla resistenza del segmento in esame, sulla pressione e quindi sul flusso;
- *piezometri*: è uno strumento tarato e funzionante, ma pur sempre "elementare" e quindi:
 - a) non permette di misurare la pressione diastolica e sistolica né l'andamento della pressione nel tempo $P(t)$. Si ottiene solo una pressione media nel ciclo;
 - b) le prese dei piezometri non sono poste nel tubo di efflusso, ma in una camera di calma che tende a smorzare la curva di pressione;
 - c) i tubicini non rigidi che collegano il mock loop al piezometro fungono da filtro: si dilatano e restringono andando a smorzare le oscillazioni (esiste un grado di attenuazione seppur minimo e forse trascurabile).
- *shunt bronchiale*: nell'organismo umano il sangue ossigenato in uscita dal ventricolo sinistro perfonde i polmoni; una parte del sangue deossigenato di ritorno si immette direttamente nell'atrio sinistro, invece che in quello destro (motivo per cui la saturazione di ossigeno misurata non è mai al 100%, ma circa 98%). Questa particolarità del sistema cardiocircolatorio, chiamata appunto shunt bronchiale,

non viene riprodotta in molti mock loop, come pure in quello utilizzato per i test in vitro, poiché la quantità di sangue che viene deviata è pari a circa il 3-5% della portata cardiaca.

In calce a questo paragrafo si espongono alcune delle migliorie che è possibile applicare al set-up sperimentale per compensare le limitazioni sopra esposte. La realizzazione concreta non è stata ad ora possibile, ma si conta di rimediare nell'immediato futuro.

Ad esempio si è pensato di ottenere l'andamento nel tempo delle pressioni utilizzando come strumento di misura dei trasduttori di pressione piezoelettrici e sfruttando sempre le prese dei piezometri come punto di misura. Sarebbe ottimale prelevare il valore delle variabili da misure nei condotti di efflusso ed influsso dai ventricoli o ancor meglio direttamente dalle camere ventricolari. Questa innovazione è stata approntata al mock loop, ma l'assenza della drive unit presso il reparto non ne ha permesso l'implementazione sperimentale.

Allo stesso modo l'esecuzione di un numero elevato di misure, per ogni combinazione degli step di SVR e PVR, porterebbe ad una riduzione degli errori casuali dovuti a rumore sulle condizioni iniziali.

Le limitazioni descritte saranno uno dei punti su cui focalizzare l'attenzione in un eventuale proseguo di questo lavoro sia per migliorare l'aspetto quantitativo delle misure che come indicazione per la creazione di un mock loop adatto al nuovo prototipo di cuore artificiale totale.

Capitolo 7

Indagini sul sistema driver Freedom e confronto con Companion: risultati e discussione

7.1 Risultati

Il principio su cui si basa il funzionamento del Freedom è quello di mantenere una portata cardiaca costante. Ed è questa la chiave da tenere sempre ben presente per comprendere il comportamento della drive unit al variare delle resistenze vascolari. Il sistema driver Freedom, essendo progettato per mantenere un CO costante, aumenta o diminuisce inevitabilmente le pressioni in seguito all'incremento della resistenza in accordo con l'espressione (1.1).

Nei sottoparagrafi successivi si mostrano e commentano gli andamenti delle singole variabili misurate con riferimento al set-up sperimentale definito nel capitolo precedente.

7.1.1 Left Cardiac Output (CO_{sx})

Dai risultati dei test in vitro si nota che la gittata cardiaca rimane, conformemente a quanto enunciato sopra, pressoché costante sia al variare degli step di resistenza sistemica (Figura 7.1) che polmonare (Figura 7.2). I valori variano in un range che va da 7,3 l/min a 8,6 l/min con un valore medio di 8,1 l/min.

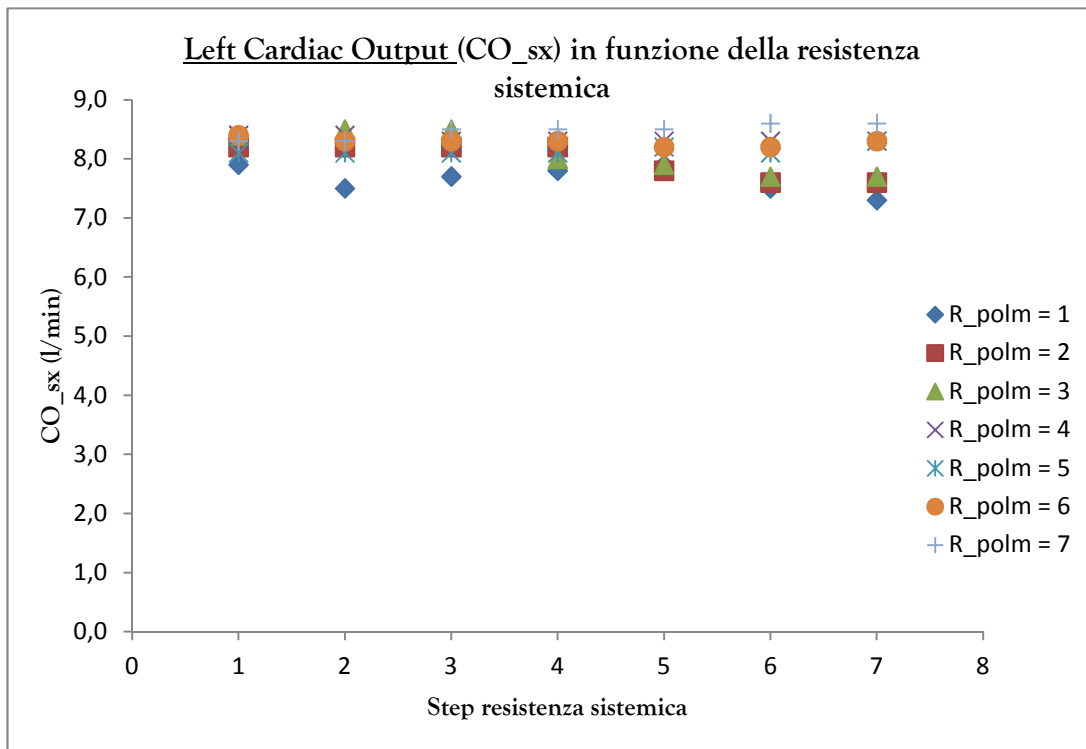


Figura 7.1 Left Cardiac Output al variare degli step di resistenza sistemica

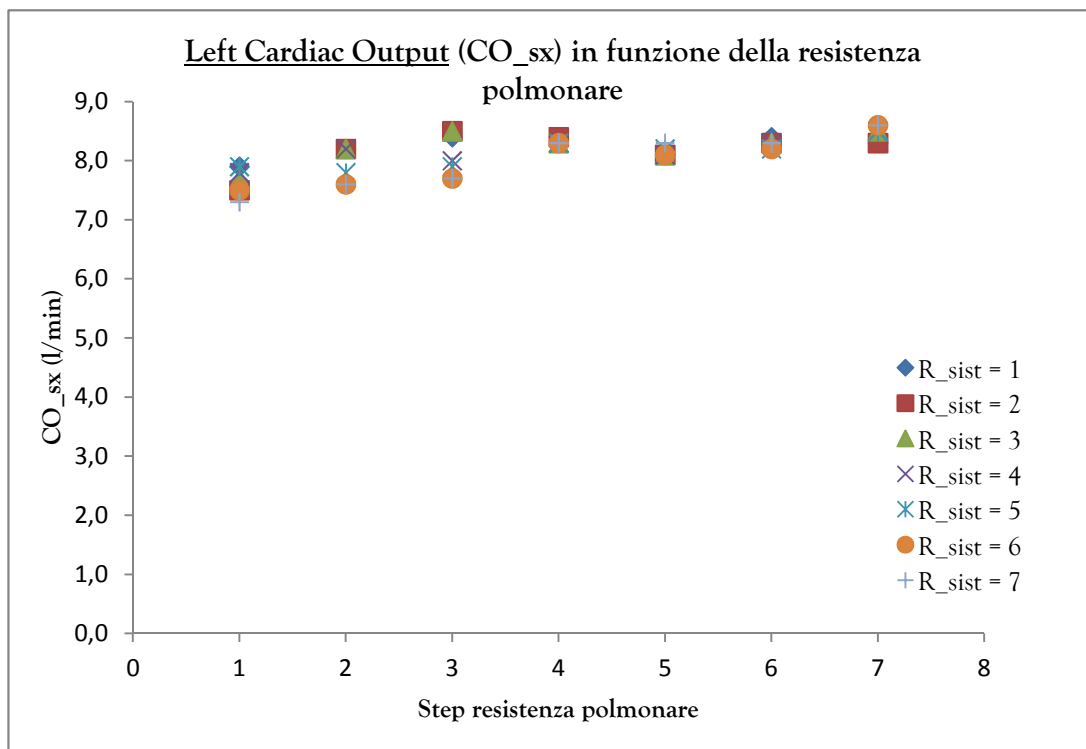


Figura 7.2 Left Cardiac Output al variare degli step di resistenza polmonare

7.1.2 Left Ventricular Fill (FV_{sx})

L'andamento qualitativo del riempimento ventricolare ricalca quello della gittata cardiaca e rimane costante sia al variare dello step di resistenza sistemica (Figura 7.3) che polmonare (Figura 7.4).

I due trend caratteristici del Ventricular Fill sono ragionevolmente spiegabili considerando che la gittata cardiaca si ottiene moltiplicando lo stroke volume per la frequenza cardiaca che rimane, per tutti i test in vitro, sempre costante e pari a 126 bpm.

Le indicazioni fornite da manuale d'uso invitano ad utilizzare il CardioWest in modo tale da mantenere un riempimento ventricolare intorno ai 50-60 ml così da avere 10-20 ml di agio da poter sfruttare qualora aumenti il ritorno venoso. Nei test risulta che i valori sono superiori alle indicazioni: variano tra i 56,6 ml e i 68,4 ml, ma possono essere comunque ritenuti accettabili.

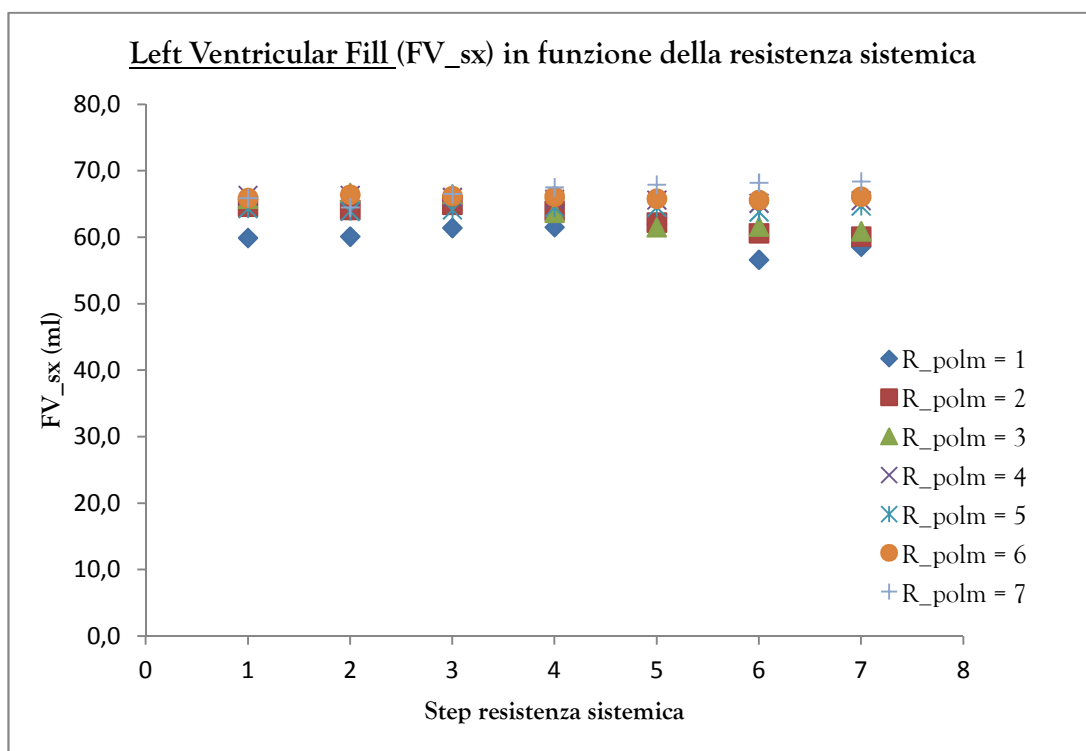


Figura 7.3 Left Ventricular Fill in funzione degli step di resistenza sistemica

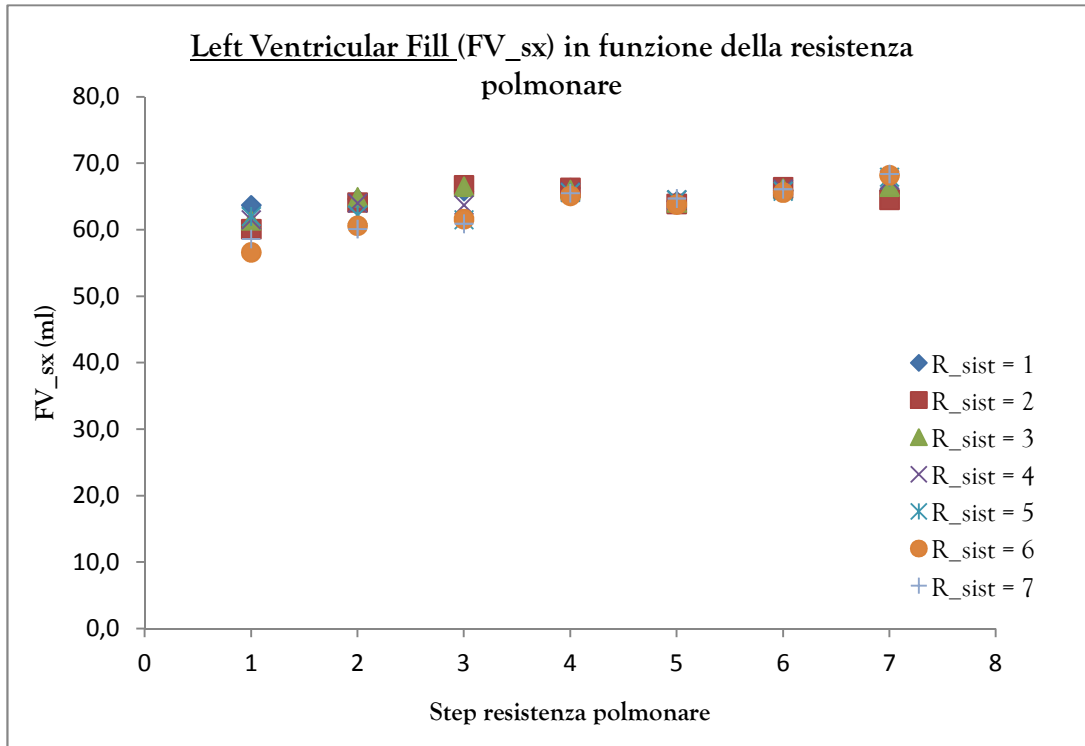


Figura 7.4 Left Ventricular Fill in funzione degli step di resistenza polmonare

7.1.3 Resistenze calcolate a posteriori

Una delle limitazioni del simulatore paziente, come esposto al paragrafo 6.2.4, è l'impossibilità di relazionare a priori l'altezza a cui è posto il serbatoio con il corrispettivo valore di resistenza vascolare simulato.

7.1.3.1 Resistenza vascolare sistemica (R_{sist})

Si procede quindi con il calcolo a posteriori dei valori di resistenza vascolare sistemica associati ad ognuno dei 7 step. La resistenza a posteriori viene calcolata come il rapporto tra il salto di pressione della circolazione sistemica e la gittata cardiaca del ventricolo sinistro:

$$R_{sist} = \frac{\Delta P_{sx}}{CO_{sx}} \quad (7.1)$$

Secondo le regole del Sistema Internazionale l'unità di misura associata alla resistenza vascolare è mmHg/l/min, ma in ambito clinico si preferisce esprimerla come Wood Unit

[WU] o $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$. La conversione da una modalità di espressione all'altra rispetta le seguenti regole:

$$1 \text{ mmHg/l/min} = 1 \text{ WU} = 1/80 \text{ dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5 \quad (7.2)$$

In questo lavoro di tesi si preferisce esprimere tutte le grandezze, e quindi anche le resistenze vascolari, secondo le unità di misura del Sistema Internazionale.

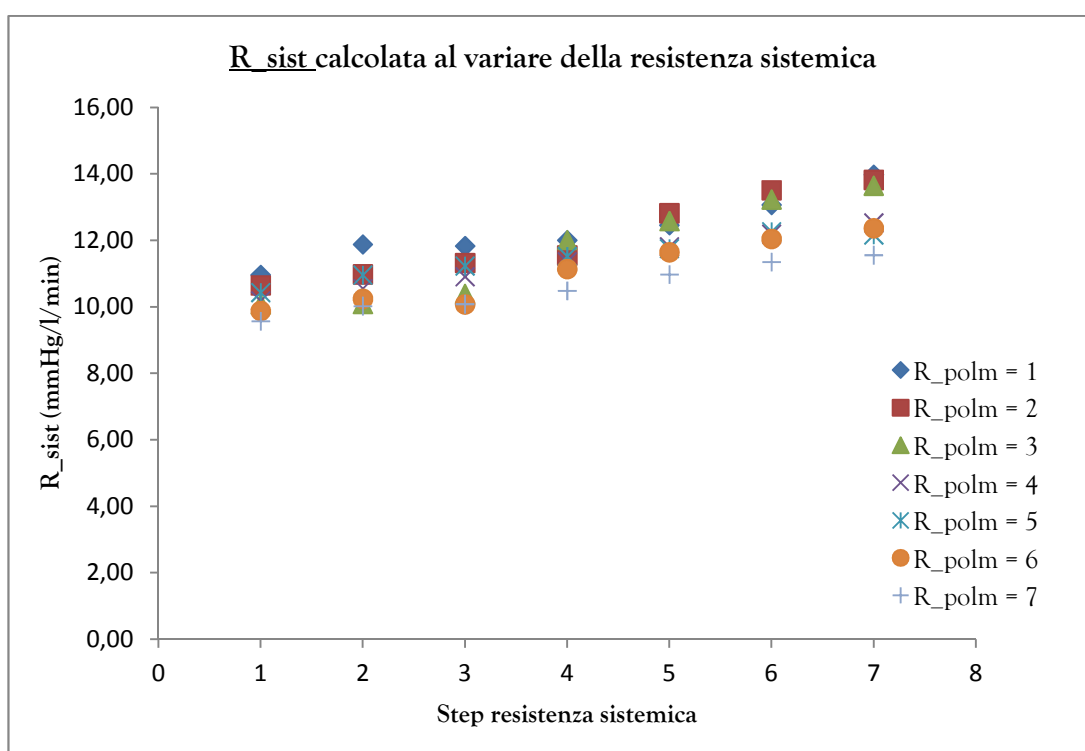


Figura 7.5 Resistenza sistemica a posteriori in funzione della resistenza sistemica

In Figura 7.5 si nota l'atteso incremento dei valori di resistenza sistemica per step crescenti. Il valore massimo calcolato a posteriori è pari a 13,97 mmHg/l/min, mentre il minimo risulta pari a 9,56 mmHg/l/min. I valori tipici dell'organismo umano variano in un intorno di 18 mmHg/l/min: i test in vitro sono stati eseguiti con valori di iporesistenza, condizione che difficilmente si ritrova nella realtà soprattutto per pazienti impiantati che di norma presentano valori elevati. Questa discrepanza potrebbe aver portato valori di pressione più bassi di quelli ragionevolmente attendibili per resistenze maggiori. L'impossibilità di avere ulteriormente a disposizione il sistema drive Freedom non ha

permesso di effettuare altri test per stimare in che entità questa differenza si sia potuta ripercuotere sugli andamenti e sui valori assunti dalle variabili.

7.1.3.2 *Resistenza vascolare polmonare (R_{polm})*

Analogamente la resistenza vascolare polmonare può essere calcolata solo a posteriori come il rapporto tra il salto di pressione nel circolo polmonare e la gittata cardiaca del ventricolo destro

$$R_{polm} = \frac{\Delta P_{dx}}{CO_{dx}} \quad (7.3)$$

Nell'organismo umano il valore fisiologico assunto dalla resistenza polmonare è di circa 1,4 mmHg/l/min. Dalla stima a posteriori risulta che nei test in vitro si sono riprodotte resistenze in un range che va dal valore minimo di 0,07 mmHg/l/min al massimo di 2,94 mmHg/l/min.

Il valore medio di R_{polm} associato ad ogni step di resistenza polmonare è:

- Step 1 : 0,15 mmHg/l/min
- Step 2 : 0,40 mmHg/l/min
- Step 3 : 0,72 mmHg/l/min
- Step 4 : 1,17 mmHg/l/min
- Step 5 : 1,85 mmHg/l/min
- Step 6 : 2,72 mmHg/l/min
- Step 7 : 2,65 mmHg/l/min

Correttamente anche in questo caso i valori aumentano per step crescenti, come viene mostrato in Figura 7.6. Si anticipa, e si fa notare qui, come nei test in vitro si riproducano resistenze vascolari polmonari tipiche di un paziente normoteso; infatti, la condizione di ipertensione viene certificata clinicamente quando nel soggetto si registrano valori di resistenza polmonare maggiore di 3 mmHg/l/min.

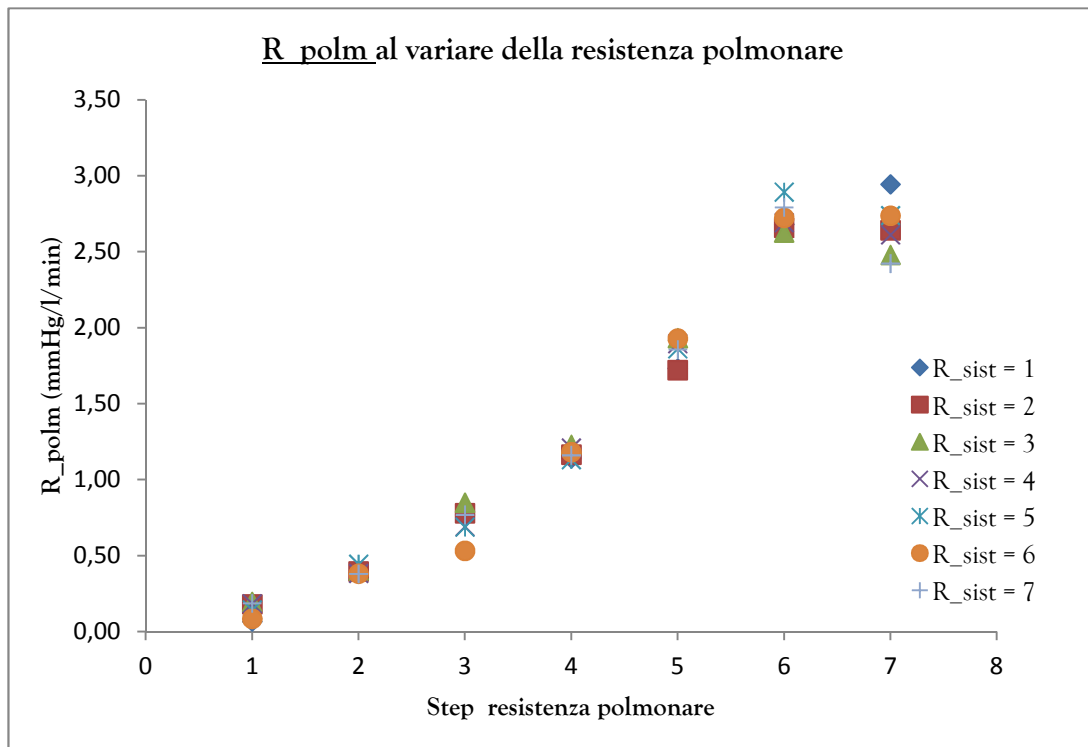


Figura 7.6 Resistenza polmonare a posteriori in funzione degli step di resistenza polmonare

7.1.4 Le pressioni del sistema cardiovascolare

7.1.4.1 Aortic Pressure (AoP)

Per un assegnato valore della resistenza sistemica, la pressione aortica rimane pressoché costante al variare della resistenza polmonare (Figura 7.7).

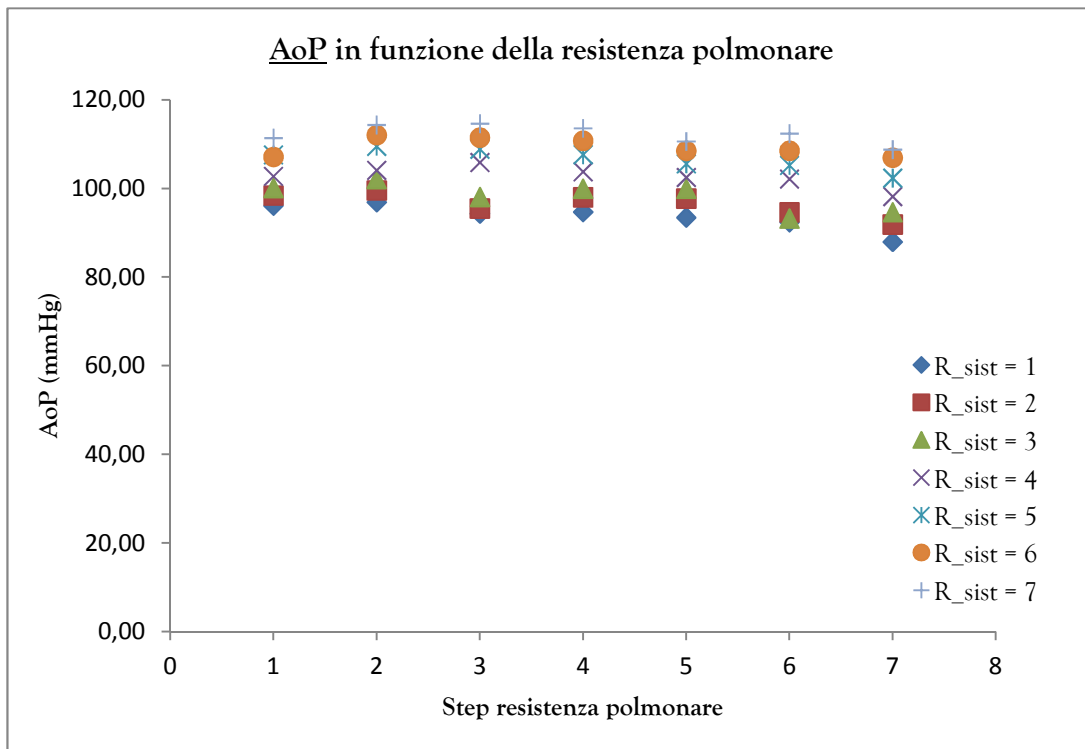


Figura 7.7 AoP in funzione degli step di resistenza polmonare

La AoP è la sola variabile che risente della resistenza sistemica: incrementa il suo valore al crescere dello step (Figura 7.8). Coerentemente con il principio per cui il Freedom lavora mantenendo il CO costante, la pressione in aorta deve necessariamente aumentare per incrementi della resistenza vascolare sistemica. Il range va da un valore minimo di 87,9 mmHg ad un massimo di 114,6 mmHg: aumento comunque contenuto e nei limiti della normalità.

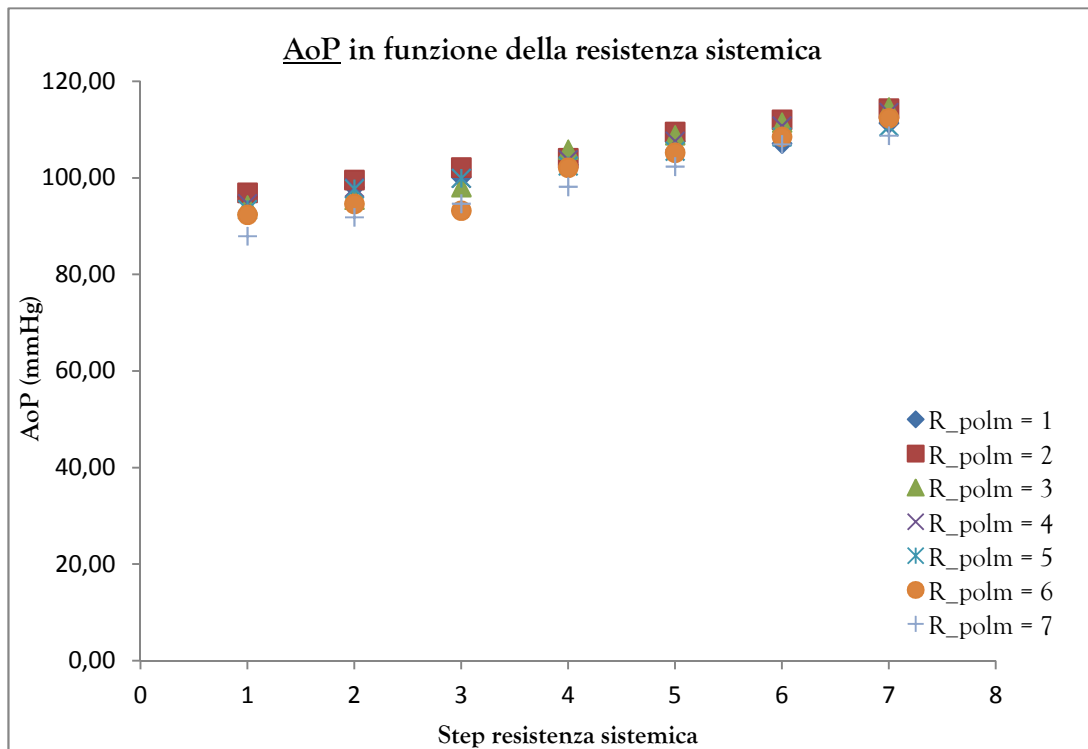


Figura 7.8 AoP in funzione degli step di resistenza sistemica

7.1.4.2 *Right Atrial Pressure (RAP)*

La valvola di sfiato sopra alla camera RAP rimane sempre aperta, per fornire maggiore stabilità al sistema e meglio simulare ciò che avviene nel paziente, e quindi correttamente la pressione in atrio destro rimane costante al variare di entrambe le resistenze vascolari. In Figura 7.9 si mostra solo l'andamento al variare della resistenza sistemica poiché il trend qualitativo per la resistenza polmonare è analogo.

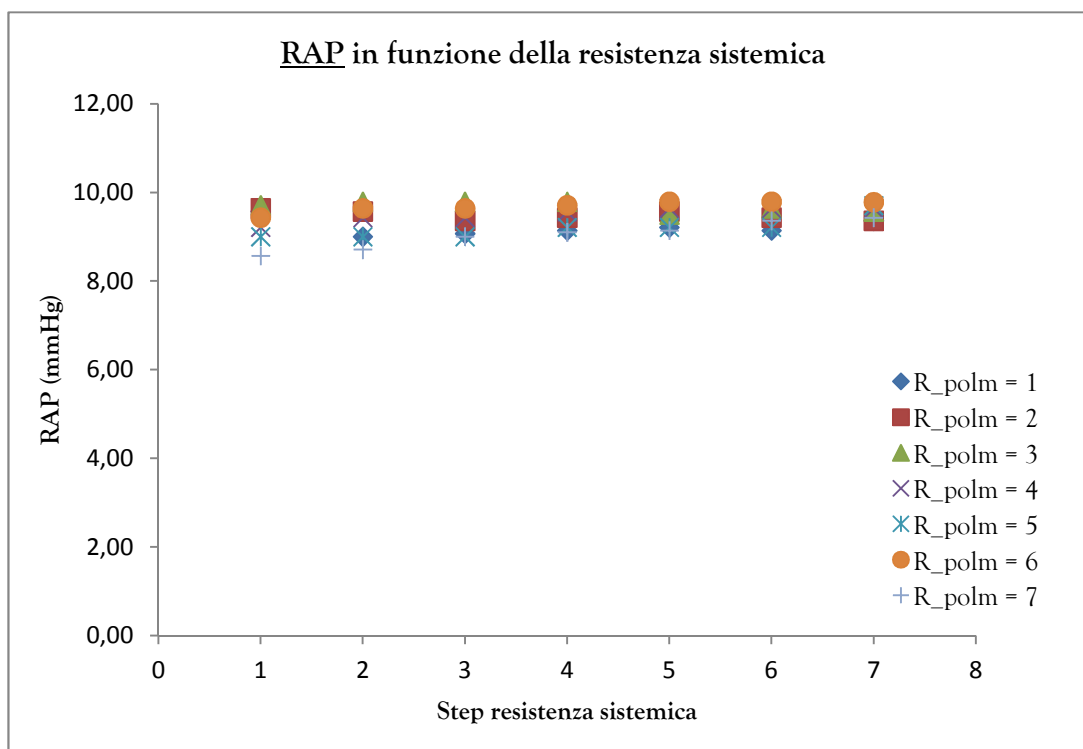


Figura 7.9 RAP in funzione degli step di resistenza sistemica

7.1.4.3 *Left Atrial Pressure (LAP)*

In accordo con la fisiologia, la pressione in atrio sinistro diminuisce all'aumentare della resistenza polmonare (Figura 7.10) risentendo fortemente di essere a valle del condotto che unisce le camere PAP e LAP ed in cui è inserita la valvola a saracinesca; il range di valori varia tra gli 11 mmHg ed i 18,4 mmHg.

La diminuzione contenuta di circa 7 mmHg, tra lo step massimo e quello minimo, è agevolata dall'elevata pressione di attuazione del ventricolo destro (110 mmHg) che fornisce al flusso polmonare un'energia tale da permettergli di superare anche resistenze elevate.

La pressione in atrio sinistro non varia al variare della resistenza sistemica.

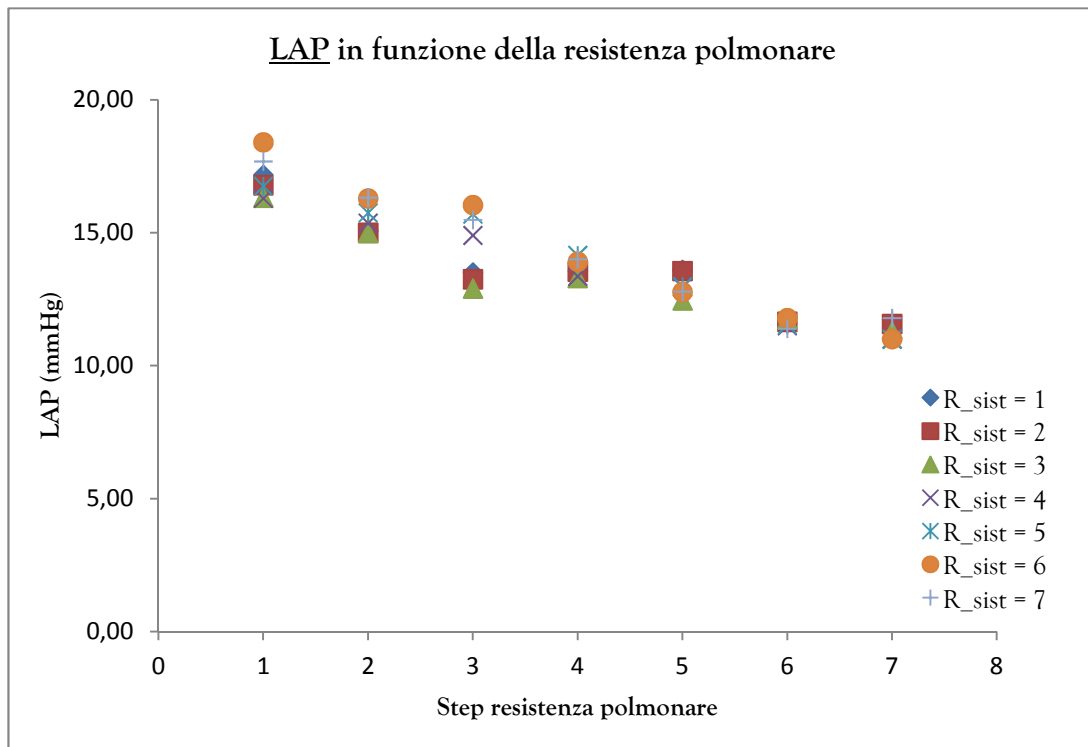


Figura 7.10 LAP in funzione degli step di resistenza polmonare

7.1.4.4 Pulmonary Artery Pressure (PAP)

Così come per la pressione in atrio sinistro e destro, anche la pressione in arteria polmonare rimane costante al variare della resistenza sistemica.

Al contrario, come mostrato in Figura 7.11, il valore assunto dalla PAP incrementa per step di resistenza polmonare crescenti per contribuire al mantenimento della gittata cardiaca ad un valore fissato.

Si nota come l'andamento della pressione sia inizialmente costante per i primi due step, con un valore medio di circa 18 mmHg, e poi cresce fino ad arrivare a circa 34 mmHg in corrispondenza degli ultimi due step.

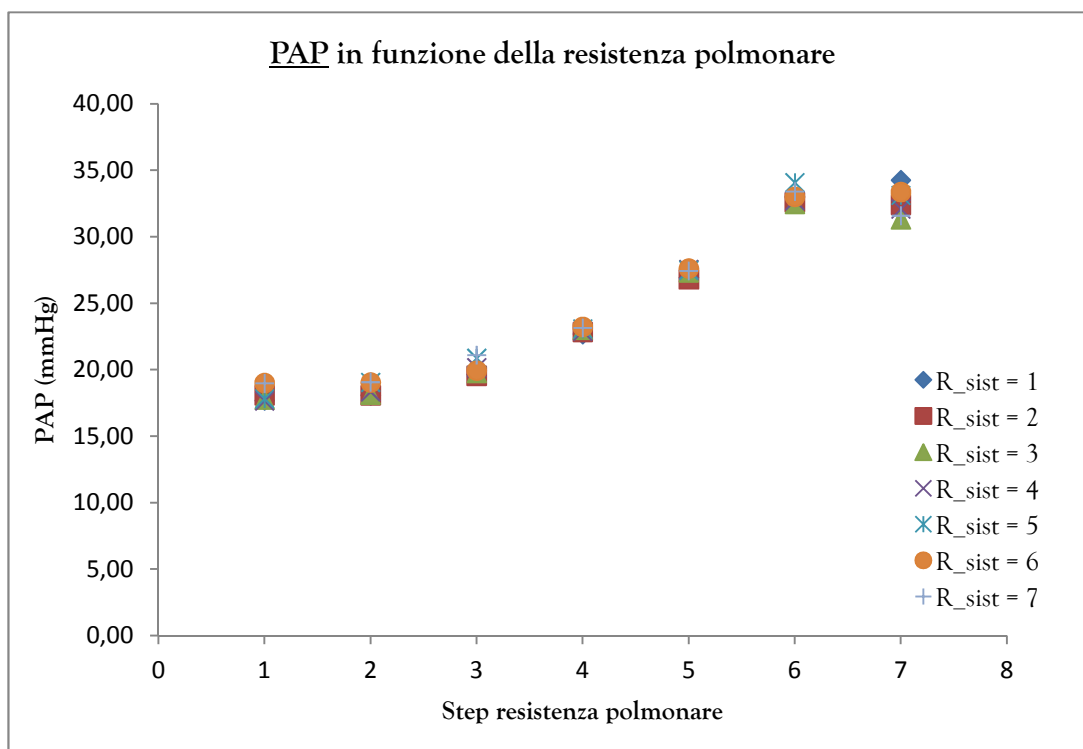


Figura 7.11 PAP in funzione degli step di resistenza polmonare

7.2 *Discussione*

Si procede ora con la discussione dei risultati acquisiti durante lo svolgimento delle indagini sperimentali e mostrati in precedenza.

In tutti i grafici di questo paragrafo verrà presentato il valor medio delle variabili, per i differenti step di resistenza sistemica e polmonare, così da ottenere una maggiore efficacia nella comunicazione visiva.

7.2.1 *Prove di un buon funzionamento della macchina*

In Figura 7.12 sono rappresentati gli andamenti della pressione in atrio sinistro al variare degli step di resistenza polmonare e sistemica, oltre che l'andamento della pressione aortica al variare degli step di resistenza sistemica.

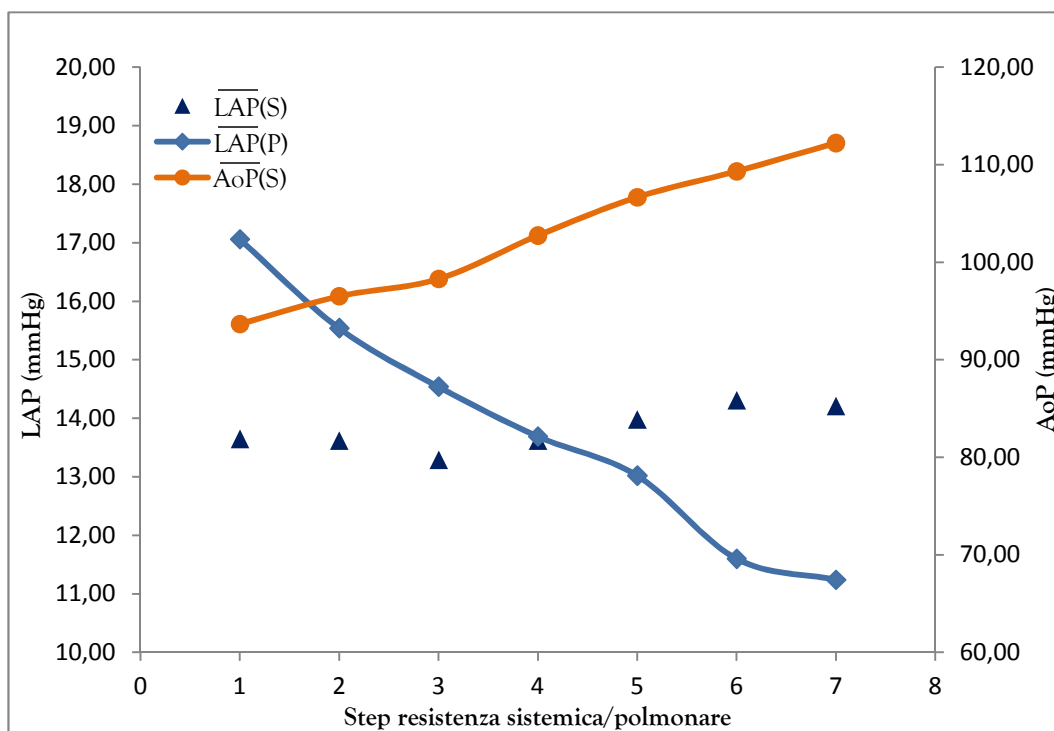


Figura 7.12 Andamenti di AoP e LAP al variare degli step di resistenza

Si nota come questi tre andamenti siano indice di un buon funzionamento del sistema drive Freedom poiché hanno un comportamento fisiologico in relazione alla variazione delle resistenze vascolari. All'incrementare di quest'ultime la pressione in aorta deve necessariamente aumentare per garantire un CO sempre costante e permettere il trasporto di ossigeno e nutrienti a tutti i tessuti dell'organismo umano attraverso il circolo sistemico.

La pressione in atrio sinistro, non influenzata dalla resistenza sistemica, decresce all'aumentare dello step di resistenza polmonare: conforme a quanto ci si aspetterebbe essendo a valle della circolazione polmonare.

7.2.2 Risultati da evidenziare: CO costante ed ipertensione polmonare

Dai test in vitro eseguiti sono emersi due risultati che è bene evidenziare.

Il primo è già stato ripetuto molte volte in questo capitolo e qui lo si sottolinea ulteriormente: il sistema drive Freedom è progettato per fornire un CO costante anche in presenza di resistenze elevate (7-8 l/min). La portata, che non è un parametro impostabile

dall'operatore, viene mantenuta ad un valore fisso grazie alla maggiore potenza dell'attuatore. Quest'ultimo fornisce delle pressioni di attuazione, al ventricolo destro (110 mmHg) e sinistro (205 mmHg), tali da garantire al flusso sanguigno di vincere anche condizioni di resistenze elevate.

Si comprende ora il secondo risultato: l'utilizzo di pressioni di attuazione così elevate comporta un'inevitabile aumento delle pressioni nei tronchi arteriosi collegati in outlet ai ventricoli artificiali del CardioWest; in particolare si nota un incremento anomalo in arteria polmonare al variare delle resistenze polmonari.

Questi due risultati sono riassunti insieme in Figura 7.13. Con i colori verde e rosso si percepisce l'andamento costante del CO al variare di entrambe le resistenze vascolari. L'andamento della pressione in arteria polmonare, in colore blu, mostra un primo tratto in cui i valori assunti dalla pressione rimangono in un range fisiologico ed un secondo, per gli ultimi tre step, in cui i valori sono indicativi di uno stato patologico.

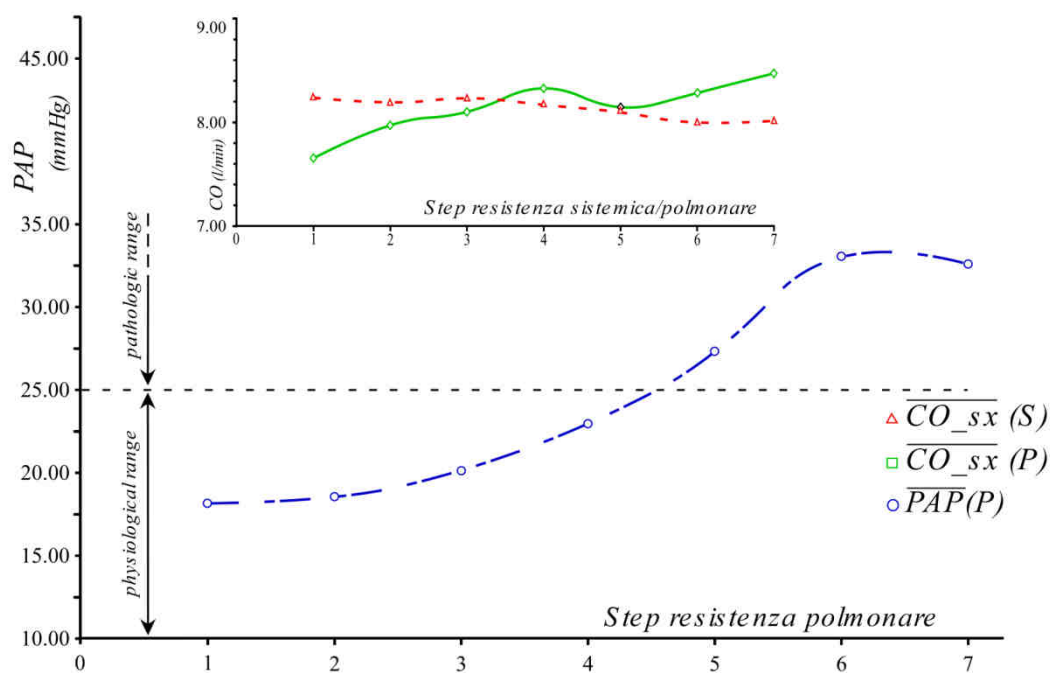


Figura 7.13 Gittata cardiaca e pressione in arteria polmonare al variare degli step di resistenza.

Un paziente viene clinicamente definito iperteso se la pressione media in arteria polmonare supera i 25 mmHg o se la Resistenza Vascolare Polmonare è superiore a 3 mmHg/l/min. Durante i test si è lavorato con step di resistenza associabili a valori fisiologici per un paziente normoteso (< 3 mmHg/l/min) e quindi l'eventuale ipertensione è da valutarsi nel superamento del limite da parte della pressione in arteria polmonare.

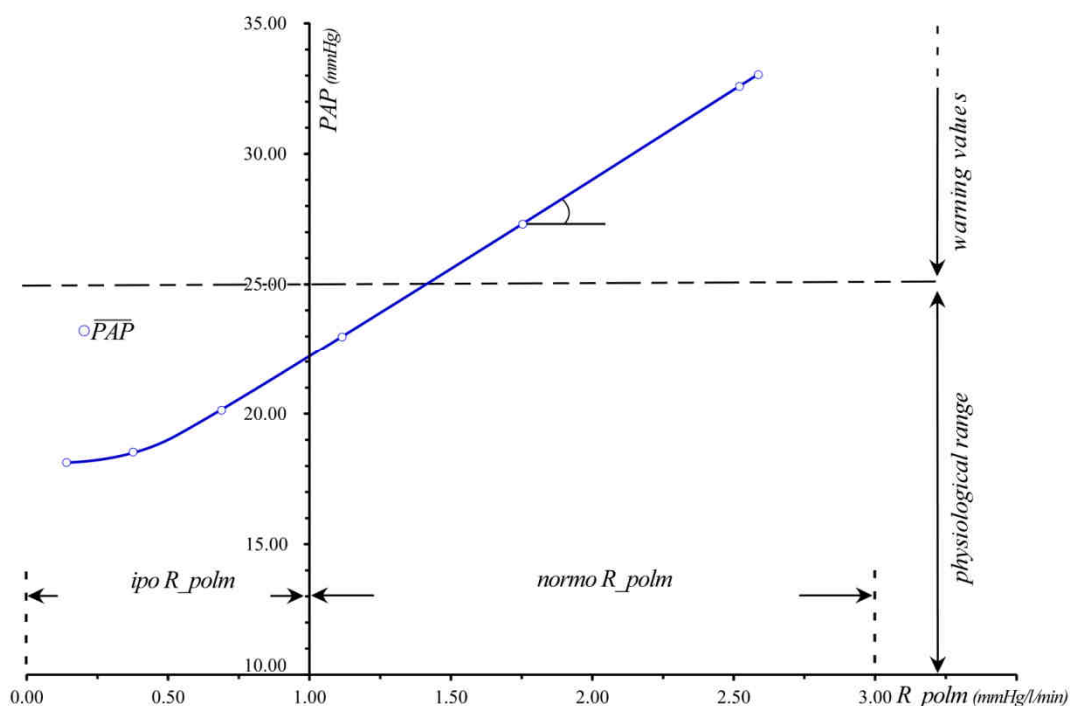


Figura 7.14 PAP media al variare della resistenza polmonare a posteriori

In Figura 7.14 si mostra l'andamento della pressione media in arteria polmonare rispetto alla resistenza polmonare calcolata a posteriori. Già con valori di R_{polm} pari a 1,75 mmHg/l/min si misura una PAP di 27,30 mmHg indicativa di uno stato patologico; si evidenzia la presenza di una sovrappressione polmonare fino a 34,25 mmHg per resistenze polmonari di 2,65 mmHg/l/min.

La condizione di ipertensione non è dovuta a valori di resistenza anomali, che per tutti gli step è inferiore ai 3 mmHg/l/min, ma è provocata da valori di pressione polmonare elevati. Questo risultato non è da sottovalutare perché afferma che il sistema driver Freedom, in un paziente normoresistente, può portare alla manifestazione di ipertensione polmonare. Si

sottolinea che questa condizione non viene segnalata con allarmi sonori o visivi nella drive unit, al contrario di quella sistemica.

Il problema evidenziato è da tenere in considerazione nella progettazione di un dispositivo analogo: sarebbe preferibile avere delle pressioni contenute anche a discapito di portate più basse. Il paziente non richiede gittate cardiache elevate in quanto, date le condizioni precarie di salute, non può permettersi sforzi eccessivi. Quindi è sì importante garantire un buon flusso, ma ancor più sarebbe riuscire a mantenere le pressioni entro valori fisiologici.

Le ipertensioni, infatti, provocano danni importanti agli organi. L'ipertensione sistemica indica un aumento cronico della pressione media nel circolo sistemico e questo porta negli anni ad una degenerazione dei vasi sanguigni (aterosclerosi) e conseguente ipoperfusione di reni, cervello, cuore, retina ed intestini. L'ipertensione polmonare, per l'aumento della pressione media nel circolo polmonare, provoca un aumento della pressione nel circolo venoso. In questo quadro tutti gli organi soffriranno di uno stato di ingorgo cronico di sangue perché non riescono a farlo defluire facilmente nelle vene. Particolarmente sensibile è il fegato che per la difficoltà allo "scarico", ricevendo moltissimo sangue, manifesta inizialmente edema e poi degenerazione fino ad arrivare alla cirrosi. Il fegato è il centro della sintesi e depurazione di molte sostanze e la sua inoperatività porta all'accumulo di tossine endogene e all'assenza di fattori importanti come quelli della coagulazione.

Con un sistema di regolazione rigido quale il driver Freedom, capace di mantenere un CO costante, non si ha particolare cura delle pressioni. Nel caso in esame vista l'elevata sovrappressione polmonare sarebbe preferibile avere una gittata cardiaca minore, ad esempio diminuendo la pressione di attuazione destra (pari a 110 mmHg) così da riuscire a contenere entro i limiti i valori di PAP.

7.2.3 *Confronto tra Freedom e Companion*

Il secondo obiettivo di questo lavoro tesi è il confronto, a parità di condizioni di lavoro, delle prestazioni del sistema drive Freedom con quelle della drive unit Companion, analizzate in un precedente studio di tesi.

Innanzitutto vi è una differenza sostanziale nei parametri con cui lavorano questi due sistemi nella modalità “Stable Mode”, ovvero quella tipica del paziente che si trova in condizioni stabili ed è avviato verso il recupero. Rispetto al Companion vengono aumentate entrambe le pressioni di attuazione: da 180 mmHg a 205 mmHg per la parte sinistra e da 65 mmHg a 110 mmHg per quella destra.

Inoltre il Freedom mantiene un CO costante per tutti e sette gli step di resistenza, mentre la drive unit Companion adatta autonomamente la portata cardiaca a seconda delle variazioni di resistenza: assume valori inizialmente di 6 l/min per decrescere a 5 l/min in corrispondenza degli step 6 e 7 (Figura 7.15). Nei test in vitro il Freedom fornisce una gittata media costante di 8 l/min: forse eccessiva per pazienti le cui condizioni di salute non permettono sforzi tali da richiedere un notevole apporto di flusso sanguigno.

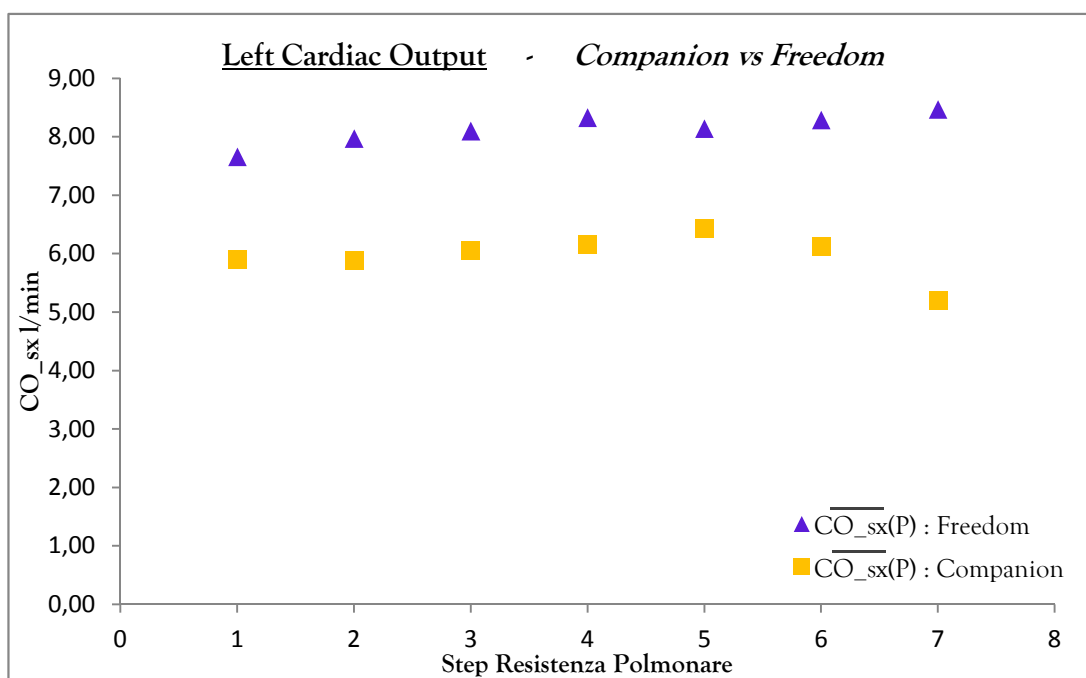


Figura 7.15 Left Cardiac Output a confronto nel Freedom e nel Companion

Il notevole incremento nelle pressioni di attuazione ha delle ripercussioni positive sulla pressione in atrio sinistro (LAP), mentre comporta problematiche a livello di arteria polmonare.

Nei test in vitro eseguiti con il sistema Companion si nota come la pressione in atrio sinistro abbia correttamente un andamento decrescente per incrementi della resistenza polmonare, ma presenti valori negativi per resistenze elevate. La diminuzione, inizialmente modesta, diventa assai marcata fino a registrare valori negativi dallo step 6 in poi. In questo caso, quando il condotto è attraversato da una portata ridotta (CO cala a 5 l/min), la camera va in aspirazione: la quantità di liquido che viene risucchiata nel ventricolo risulta maggiore di quella che arriva.

Il significativo aumento della pressione di attuazione destra, apportata nel sistema drive Freedom, scongiura il verificarsi di questo evento: la LAP mantiene un andamento decrescente, ma con valori sempre positivi che coniugati ad una portata cardiaca elevata evita il fenomeno dell'aspirazione.

In Figura 7.16 si presentano, sullo stesso grafico, i valori di LAP riprodotti nel simulatore paziente. Per i primi 4 step, le due drive unit, riproducono anche quantitativamente lo stesso trend; con il Companion, dallo step 5 in poi, si ha un calo improvviso della pressione che assume valori negativi.

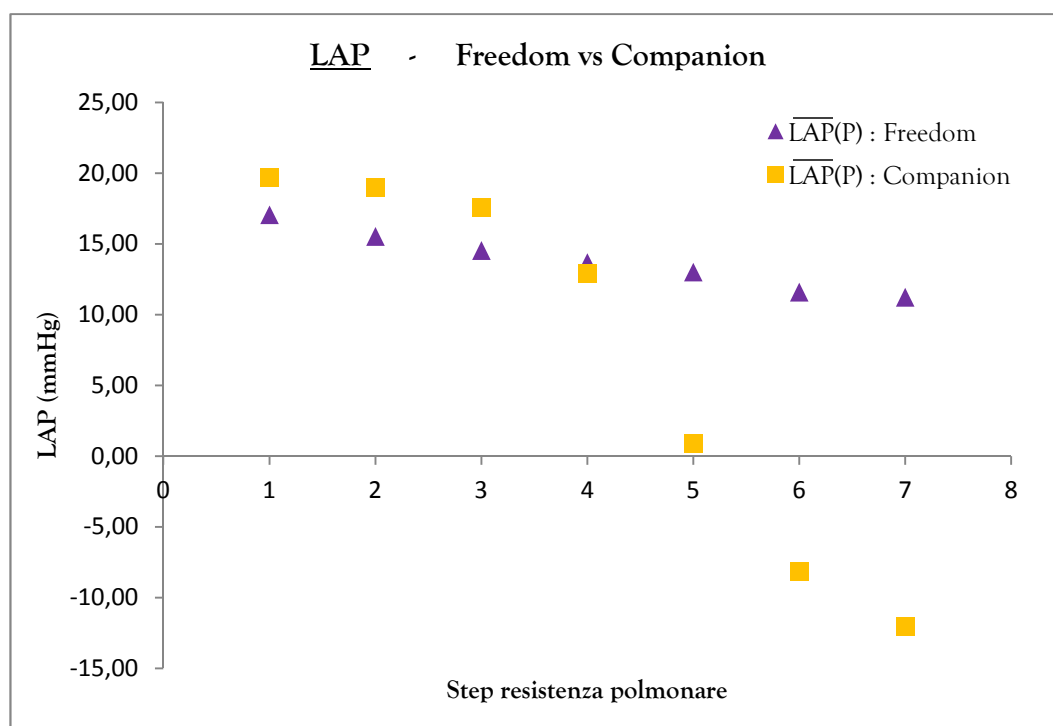


Figura 7.16 LAP a confronto nel Freedom e nel Companion

La miglioria apportata nel Freedom, per la pressione in atrio sinistro, non si verifica con altrettanto successo in arteria polmonare.

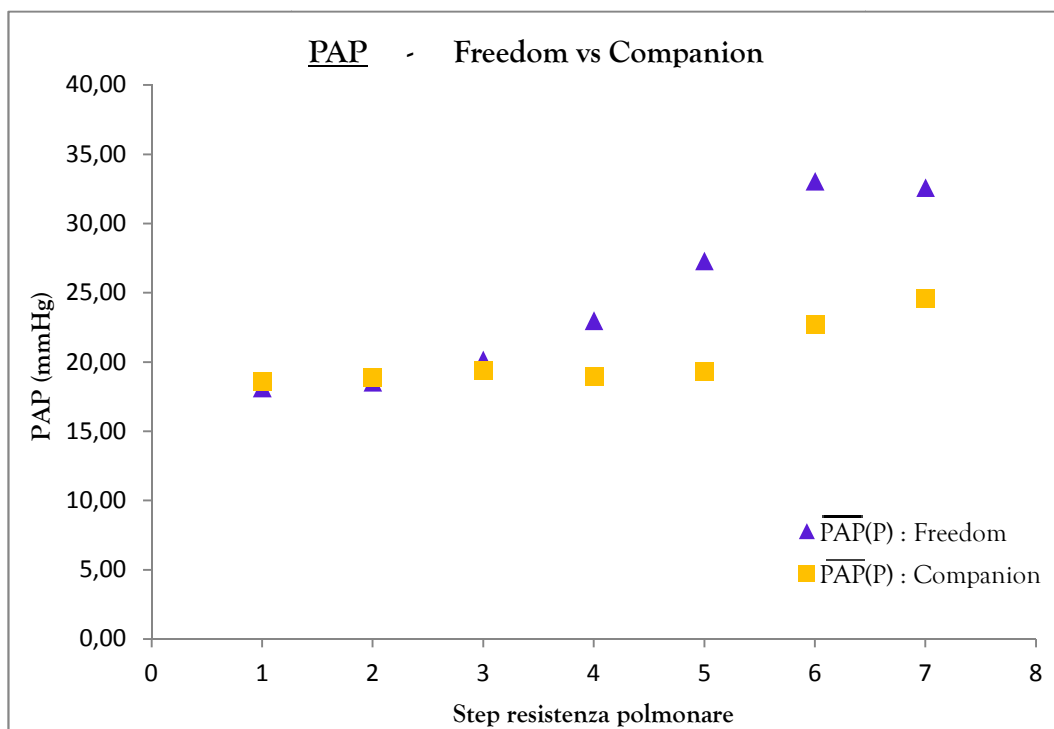


Figura 7.17 PAP a confronto nel Freedom e nel Companion

La condizione di ipertensione polmonare manifestata con il Freedom si presenta anche con la drive unit precedente, ma in termini minori. L'andamento nel Companion, mostrato in Figura 7.17, è indicativo del tentativo di mantenere o quantomeno non far diminuire eccessivamente la portata in presenza di un'ostruzione: la pressione aumenta, ma si raggiungono valori massimi di circa 25 mmHg.

Analizzando le resistenze polmonari a posteriori per entrambe le drive unit si nota una significativa diversità (Figura 7.18).

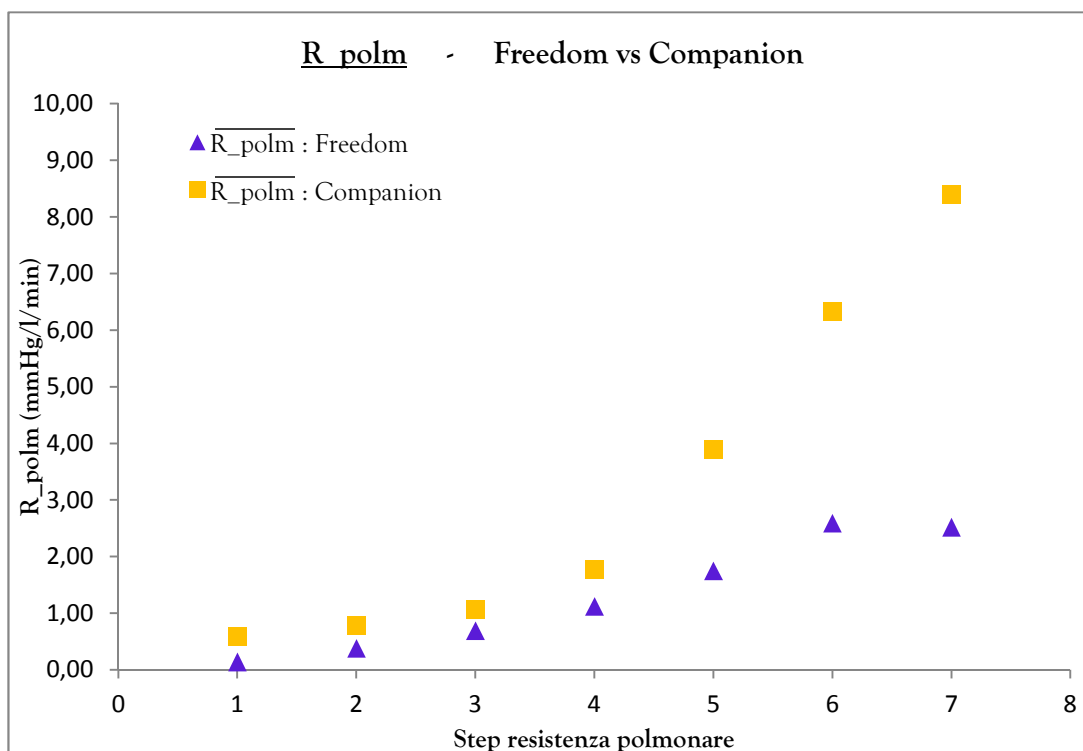


Figura 7.18 Resistenze polmonare calcolate a posteriori a confronto nel Freedom e nel Companion

I valori delle resistenze, calcolate a posteriori, associati agli step di resistenze vascolari polmonare sono pressoché simili fino a che dallo step 5 in poi, con il Companion, superano i 3 mmHg/l/min. E' quindi corretta e giustificata la condizione di ipertensione polmonare registrata con il Companion poiché dovuta a valori di resistenze elevati: si raggiungono i 24,56 mmHg per resistenze di 8,40 mmHg/l/min. Questi valori si presentano nell'organismo umano in casi patologici gravi che richiedono un trapianto combinato di cuore e polmoni. Difficilmente si riscontra ipertensione polmonare e conseguente edema in pazienti impiantati: nello studio preliminare sul CardioWest, per ottenere l'approvazione FDA, si è rilevato un solo caso di edema polmonare su 81 pazienti ricevanti il dispositivo.

Lo stesso non si può affermare per il Freedom in quanto anche con valori di normoresistenza viene registrato uno stato di sovrappressione polmonare.

Si mostra in Tabella 7.1 il confronto tra i valori assunti da Freedom e Companion per la resistenza polmonare calcolata a posteriori e la pressione in arteria polmonare.

Step	R_polm Companion (WU)	R_polm Freedom (WU)	PAP Companion (mmHg)	PAP Freedom (mmHg)
1	0,59	0,14	18,61	18,13
2	0,78	0,38	18,87	18,54
3	1,07	0,69	19,40	20,14
4	1,78	1,12	18,97	22,98
5	3,89	1,75	19,34	27,30
6	6,33	2,59	22,71	33,04
7	8,40	2,52	24,56	32,58

Tabella 7.1 Resistenze a posteriori (R_polm) e pressioni in arteria polmonare (PAP) con Freedom e Companion

L'unico rimedio, senza apportare modifiche al drive Freedom, sarebbe l'utilizzo di vasodilatatori come l'ossido nitrico inalato o il sildenafil già impiegati in clinica in pazienti ipertesi. Certo è che agire con questi farmaci su pazienti normotesi non avrebbe alcun senso fisiologico e potrebbe portare ad un'eccessiva ed inutile vasodilatazione con possibili effetti negativi non desiderati.

7.2.4 Il caso clinico

Uno dei motivi che ha dato il via alle indagini sperimentali è un caso clinico presentatosi ai cardiocirurghi del Centro Gallucci del Policlinico di Padova.

Il paziente identificato da ora in poi, per questioni di privacy, con la sigla 1Z è stato sottoposto ad impianto di TAH nel 2007. Il successivo trapianto di cuore avvenuto nel 2011, dopo 1734 giorni, lo ha reso il paziente che ha supportato il CardioWest per il maggior periodo di tempo.

Nel suo percorso di degenza ha utilizzato come consolle esterna sia l'Excor che il Companion per poi passare al sistema drive Freedom nel 2008. Fin da subito ha iniziato a

manifestare dispnea con edema polmonare: questi sintomi non si erano mai presentati con le drive unit precedenti e nessun organo presentava segnali di scompenso.

L'edema polmonare è un versamento di liquidi nello spazio extravascolare, a livello dell'interstizio e degli alveoli polmonari, dovuto ad alte pressioni nel vaso interessato: ostacolo degli scambi gassosi con conseguente affaticamento respiratorio o dispnea. Le possibili cause fisiologiche sono da ricercarsi tra:

- 1) basse portate;
- 2) alte pressioni arteriose.

Al tempo l'equipe medica faceva risalire il problema alle basse portate (accumulo di liquidi a monte del ventricolo e conseguente innalzamento della pressione venosa centrale) nonostante un flusso soddisfacente di 5 l/min.

Dopo aver eseguito i test in vitro, ed effettuato il raffronto con il Companion, i risultati ottenuti potrebbero invece spiegare la sintomatologia con le alte pressioni sviluppate in arteria polmonare. A sostegno di quanto affermato vi è la formazione nel paziente di edema polmonare come mostrato dalle lastre radiografiche. Non si hanno conferme ulteriori in quanto non è stato eseguito un test cardiopolmonare completo. Dal confronto tra il gruppo di lavoro ed il cardiocirurgo esperto del caso si può comunque affermare che il risultato dei test in vitro è valido e riscontrabile nei sintomi clinici.

I test in vitro, oltre ad essere strumento di studio per comprendere ed ottimizzare il funzionamento dei dispositivi in fase di sviluppo, possono essere sfruttati per coadiuvare l'attività diagnostica dei medici ed aiutarli nel prendere le opportune decisioni al presentarsi di un evento anomalo.

Il seguente lavoro ha mostrato come esperienza clinica e test sperimentali possano sopperire l'uno alle mancanze dell'altro: una valida sintonia multidisciplinare è strumento utile ed efficace per il beneficio dei pazienti.

Conclusioni

Il titolo di questa tesi di laurea racchiude in sé lo scopo ultimo del lavoro svolto: lo sviluppo di un attuatore innovativo per cuore artificiale totale (TAH) che possieda caratteristiche di efficienza emodinamica, resistenza e durabilità giudicate soddisfacenti.

Il percorso verso la commercializzazione di un dispositivo biomedicale è lungo ed assai complesso; ad oggi si sono raggiunti i primi step, giudicati peraltro sufficientemente soddisfacenti da far procedere alla richiesta di brevetto. Contestualmente alla progettazione del prototipo è stata svolta, e portata a termine, un'analisi dello stato dell'arte attraverso letteratura scientifica e brevettuale, con particolare riguardo a Ventricular Assist Device, TAH e pompe cardiache. In tal modo è stato possibile valutare le soluzioni progettuali proposte, scartare quelle già accessibili al pubblico e proseguire nello sviluppo del principio di funzionamento considerato vincente.

Allo scopo di conoscere le modalità di verifica su banco di prova della funzionalità emodinamica di un TAH si è proceduto allo svolgimento di specifiche indagini sperimentali. I test hanno evidenziato risultati interessanti non solo in merito alle potenzialità del metodo in vitro, ma anche alle performance del dispositivo indagato: il cuore artificiale totale CardioWest, con particolare attenzione all'unità di azionamento Freedom.

Il CardioWest, approvato nel 2004 dalla Food and Drug Administration, è un dispositivo in grado di sostituire la funzione di pompa del cuore nativo, qualora questo non riesca a garantire una gittata cardiaca adeguata. Tra le sue componenti fondamentali, annovera un'unità di azionamento la cui funzione è quella di fornire potenza pneumatica al cuore artificiale stesso.

Per i test in vitro si è utilizzato un circuito di simulazione, o mock loop, che permette di riprodurre condizioni di resistenza, compliance e pressione tipiche dell'organismo umano. Gli obiettivi posti all'inizio del lavoro sono stati: i) valutazione della funzionalità della drive unit Freedom al variare delle resistenze vascolari sistemiche e polmonari; ii) successivo

confronto con il sistema di attuazione Companion, già oggetto di studio in una tesi precedente.

Il principio di funzionamento del sistema drive Freedom prevede il mantenimento della gittata cardiaca ad un valore costante indipendentemente dalle resistenze vascolari imposte (il parametro, tra l'altro, non è impostabile manualmente). La pressione nei ventricoli deve necessariamente aumentare per superare condizioni di resistenza elevate e conservare così una portata costante, con lo svantaggio del possibile sviluppo nel paziente di condizioni ipertensive. Quest'ultimo fenomeno è quello effettivamente riscontrato con la drive unit Freedom: in arteria polmonare si sono registrate, per condizione di "normoresistenza", dei valori di pressione media superiore ai 25 mmHg, limite oltre il quale si definisce la condizione di ipertensione polmonare. La causa potrebbe essere l'elevata pressione di attuazione del ventricolo destro, pari a 110 mmHg, che nonostante permetta al flusso di superare resistenze vascolari elevate comporta in molti casi il sopraggiungere di una condizione patologica con danni estesi agli organi. Si sottolinea come l'ipertensione polmonare non venga segnalata dagli allarmi visivi e sonori della macchina, al contrario dell'eventuale ipertensione in aorta.

Lo stesso fenomeno si manifesta in termini minori con la drive unit Companion la quale, avendo un sistema di regolazione meno rigido, contrasta la sovra-pressione diminuendo la portata cardiaca per resistenze elevate.

Il problema evidenziato, in relazione al sistema driver Freedom, è da tenere in considerazione nella progettazione di un dispositivo analogo: importante sarebbe garantire una buona portata e contemporaneamente mantenere le pressioni entro valori fisiologici. Le ipertensioni provocano danni importanti agli organi, come ipoperfusione a cervello, reni, cuore oltre che edema polmonare e cirrosi epatica.

Si osserva infine che l'acquisizione di conoscenze circa le modalità di esecuzione dei test in vitro è fondamentale per lo sviluppo dei dispositivi biomedicali, e viceversa: sintonia multidisciplinare ed esperienza sono strumento utile per assicurare beneficio ai pazienti, fine primo ed ultimo dell'impegno scientifico.

In merito, nello svolgere i test in vitro, si sono evidenziate alcune limitazioni del sistema (e/o metodologia). In particolare si evidenzia l'utilizzo di acqua distillata, che non permette una corretta simulazione del comportamento reologico del sangue, e l'impiego di piezometri che non forniscono la misura della pressione nel tempo. Non è stato possibile applicare migliorie all'apparato sperimentale per il limitato tempo in cui si ha avuto a disposizione le drive unit. Le limitazioni rilevate saranno punto di partenza, in un possibile proseguo di questo lavoro di tesi, per la verifica e l'approfondimento dei risultati qui ottenuti. Il set-up sperimentale dovrà tenere in considerazione i punti deboli e sfruttarli per compensare le mancanze evidenziate.

Tutto il lavoro svolto ha permesso di trarre informazioni sul funzionamento del cuore artificiale completo TAH-t Syncardia, nonché a riguardo del suo comportamento specifico al variare delle condizioni di resistenza del sistema cardiovascolare. Qualora la pratica brevetto del prototipo avesse buon esito si renderà necessaria un'indagine sperimentale, analoga a quella descritta nei capitoli della tesi, per la valutazione critica e l'ottimizzazione del progetto.

Bibliografia

Baughman KL, Jarcho JA. Bridge to Life – Cardiac Mechanical Support. *N Engl J Med.* 2007;357:846-849.

Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, et al. Cardiac Replacement with a Total Artificial Heart as a Bridge to Transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:859-867.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 2008;29:2388-2442.

Friedline K, Hassinger P. Total Artificial Heart Freedom Driver in a Patient With End-Stage Biventricular Heart Failure. *AANA Journal.* 2012;80:105-112.

Fukamachi K, Horvath DJ, Massiello AL, et al. An innovative, sensorless, pulsatile, continuous-flow total artificial heart: Device design and initial in vitro study. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:13-20.

Fumoto H, Horvath DJ, Rao S, et al. In vivo acute performance of the Cleveland Clinic self-regulating, continuous-flow total artificial heart. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:21-26.

Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al. *Hurst Il Cuore*, Mc Graw Hill, 2005

Ganong WF. *Fisiologia Medica*, Piccin Nuova Libreria, 2008.

Giridharan GA, Lee TJ, Ising M, et al. Miniaturization of Mechanical Circulatory Support System. *Artif Organs.* 2012;36:731-758.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:143-152.

Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE. *Vascular*, et al. Compliance and Cardiovascular Disease A Risk Factor or a Marker? *AJH.* 1997;10:1175-1189.

Gregory SD. Simulation and Development of a Mock Circulation Loop with Variable Compliance

Jaroszewski DE, Anderson EM, Pierce CN, et al. The SynCardia freedom driver: A portable driver for discharge home with the total artificial heart. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:844-845.

Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21:365-371.

Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:117-126.

Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:141-156.

Kobayashi M, Horvath DJ, Mielke N, et al. Progress on the Design and Development of the Continuous-Flow Total Artificial Heart. *Artif Organs*. 2012;36:705-713.

Moazami N, Fukamachi K, Kobayashi M, et al. Axial and centrifugal-flow rotary pumps: A translation from pump mechanics to clinical practice. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:1-11.

Naeije R. Pulmonary vascular resistance. A meaningless variable? *Intensive Care Med*. 2003;29:526-529.

Nicholson C, Paz JC. Total Artificial Heart and Physical Therapy Management. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010;21:13-21.

Park SJ, Kushwaha SS, McGregor CGA. State-of-the-Art Implantable Cardiac Assist Device Therapy for Heart Failure: Bridge to Transplant and Destination Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:94-100.

Shiose A, Nowak K, Horvath DJ, et al. Speed Modulation of the Continuous-Flow Total Artificial Heart to Simulate a Physiologic Arterial Pressure Waveform. *ASAIO*. 2010;403-409.

Slepian MJ, Alemu Y, Soares JS, et al. The Syncardia™ total artificial heart: in vivo, in vitro, and computational modeling studies. *J Biomech*. 2013;46:266-275

Stehlik J, Edwards LB, Kuchryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report – 2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:1052-1064.

Strappazon V. Il cuore artificiale: stato dell'arte, verifica su banco di prova del funzionamento del dispositivo CardioWest, indicazioni per lo sviluppo di dispositivi con funzionalità incrementata. A.A. 2010-2011

Susin FM. Corso di Dinamica dei Fluidi, 2007

Vanauker MD, Federman B, Strom JA. Measurements of Arterial Dynamics: From Physical Principles to Clinical Usage. *Cardiovascular Engineering: An International Journal*. 2001;1:147-153.

Warner Stevenson L, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;29:535-541.

Westaby S. Cardiac transplant or rotary blood pump: Contemporary evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:24-31.

Cuore artificiale complete provvisorio (TAH-t) SynCardia con Sistema driver Freedom™, Manuale di istruzioni

SynCardia System Inc. CardioWest Total Artificial Heart (TAH), Direction for Use

Syncardia System CardioWest, Summary of Safety and Effectiveness Data

Fact Sheet: Companion 2 (C2) Hospital Driver

Siti internet consultati

<http://www.uibm.gov.it>

<http://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/05030dl.htm>

<http://www.wikipedia.org>

<http://texasheart.org>

<http://www.jarvikheart.com>

<http://www.syncardia.com>

<https://trapianti.sanita.it/>

<https://www.abiomed.com>

Ringraziamenti

Il titolo qui sopra mi ricorda che è giunto il momento di qualche doveroso, ma soprattutto sentito ringraziamento a chi ha permesso lo svolgimento di questa tesi.

Grazie alla prof.ssa Francesca Maria Susin per avermi dato la possibilità di cimentarmi nel mondo del cuore artificiale; tutto ciò che riguarda il cuore, a confine tra ingegneria e medicina, mi ha da sempre affascinato e questa è stata un'occasione unica per approfondire l'argomento ed addentrarmi in un ambito che spero di non abbandonare troppo presto. Grazie per le osservazioni sempre puntuali, il tempo dedicato in ogni momento necessario, la dedizione e la passione che riesce a trasmettere e che, ho capito, permettono di superare qualsiasi difficoltà.

Grazie al dott. Gino Gerosa per aver dato vita al Padua heart Project che mi ha permesso di essere qui ora a scrivere l'atto finale di questo periodo di tesi.

Grazie all'ing. Silvia Scuri per l'instancabile gentilezza e la profonda competenza nonché per essere stata un supporto indispensabile soprattutto nell'approccio iniziale a questi nuovi argomenti.

Grazie all'ing. Riccardo Toninato per aver partecipato a questo progetto di tesi mettendo a disposizione il suo tempo e le sue conoscenze.

Grazie a Fabio Zanella per non aver mai mancato di offrire la propria disponibilità per tutto ciò che ha riguardato la parte di test in vitro eseguiti con il Mock Loop.

Grazie al dott. Mario Arieti per gli esaurienti chiarimenti alle mie domande ed aver così risolto i dubbi relativi ad ipertensione, scompenso cardiaco ed insufficienza cardiaca.

Grazie a Stefano Gallucci, dott. Vincenzo Tarzia, Tiziano Perlato, Felice Mantovani, Enzo Tomasi e tutte le persone incontrate al Centro Gallucci per la loro familiarità e disponibilità.

A tal proposito vi è un GRAZIE che non può mancare ed è quello ai miei genitori per aver permesso la realizzazione di quest'avventura, alla Nonna Carla e alla mia famiglia per il supporto che, ognuno in modo diverso, non hanno mai esitato a farmi sentire.

Grazie a tutti coloro non citati, amici e compagni di università per i momenti passati insieme che scordare sarà impossibile: tutti si sentano inclusi e nessuno escluso.