

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA



Finito di scrivere il giorno 20 aprile 2010 utilizzando L^AT_EX 2_ε

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

—
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA IDRAULICA, MARITTIMA, AMBIENTALE E
GEOTECNICA

—
TESI DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA

VALUTAZIONE IN VITRO DELLA
PERFORMANCE IDRODINAMICA DI
PROTESI VALVOLARI
MECCANICHE IN PRESENZA DI
DEPOSITI TROMBOTICI

RELATORE: PROF. FRANCESCA MARIA SUSIN

CORRELATORI: PROF. GINO GEROSA

DOTT. VINCENZO TARZIA

LAUREANDO: ALESSANDRO GHIZZIOLI

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

ai miei genitori, per tutto quello che hanno fatto per me

Indice

Introduzione	IX
1 Anatomia e fisiologia del cuore e del circolo sistemico	1
1.1 Anatomia del cuore e delle valvole cardiache	1
1.2 Il circolo sistemico: elementi anatomici e funzione	4
1.3 Il ciclo cardiaco	7
2 Sostituti valvolari cardiaci	11
2.1 Principali patologie delle valvole cardiache	11
2.2 Valvole protesiche	13
2.2.1 Protesi valvolari meccaniche	14
2.2.2 Protesi valvolari biologiche	17
2.2.3 Valutazione della efficienza delle protesi valvolari cardiache	19
2.3 Malfunzionamento delle protesi valvolari cardiache	21
3 Apparato Sperimentale	25
3.1 Il Pulse Duplicator	25
3.2 Descrizione e funzionamento del dispositivo	26
3.2.1 Modello della circolazione sistemica e del cuore	26
3.2.2 Sistema di misura della pressione e portata	30
3.2.3 Approfondimento del fenomeno del Pressure Reco- very	31
3.3 Procedure per una sessione di prove su valvola aortica	34
3.3.1 Sistema di spinta del fluido e forma d'onda flusso-tempo di comando del pistone	35

3.3.2	Inizializzazione di un test	37
3.3.3	Aggiustamento della pressione sistemica e record delle mis- ure effettuate	38
4	Prove sperimentali	41
4.1	Protesi valvolare aortica meccanica St. Jude Medical Regent TM .	41
4.1.1	Prove eseguite	44
4.2	Dati misurati dal PD ed elaborazioni eseguite	44
4.3	Protesi valvolare aortica meccanica Sorin Bicarbon Overline TM . .	51
4.3.1	Prove eseguite	52
5	Risultati Sperimentali	57
5.1	Risultati Sperimentali per SJM Regent TM	57
5.1.1	Analisi del salto di pressione transvalvolare, dell'EOA e del sovraccarico di potenza	61
5.1.2	Analisi dell'andamento del volume di chiusura e del volume di rigurgito totale	70
5.2	Risultati Sperimentali per Sorin Overline TM	73
5.2.1	Analisi del Salto di pressione transvalvolare, EOA e sovrac- carico di potenza	77
5.2.2	Analisi dell'andamento del volume di chiusura e del volume di rigurgito totale	79
	Conclusioni	87
	Bibliografia	89
	Glossario	91
	Ringraziamenti	95

Introduzione

Questo lavoro di tesi, svolto presso il **Dipartimento di Ingegneria Idraulica, Marittima, Ambientale e Geotecnica**, in associazione con il **Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari** dell'**Università degli Studi di Padova**, ha come obiettivo la valutazione *in vitro* della performance idrodinamica di due protesi valvolari aortiche meccaniche, in presenza di depositi trombotici artificialmente riprodotti.

Per le prove sperimentali, si è utilizzato un dispositivo per la valutazione di valvole cardiache artificiali, lo **Sheffield Pulse Duplicator** (abbr. PD), ubicato presso il **Centro Cardiochirurgico “V. Gallucci” del Policlinico Universitario di Padova**.

Utilizzando i dati forniti dal PD, e una serie di altri parametri e grandezze calcolati attraverso lo sviluppo di un opportuno codice MatLab, si è potuta operare una valutazione individuale e comparativa delle protesi valvolari utilizzate.

Per l'obiettivo stabilito, si sono ricreate con l'utilizzo di un materiale gommoso commerciale, **5 diverse formazioni trombotiche di diverso peso**, le quali sono state applicate singolarmente sulle protesi valvolari prese in esame. Per ogni formazione trombotica, ciascuna valvola è stata valutata sulla base delle stesse condizioni sperimentali idrodinamiche (pressione sistemica media, frequenza cardiaca e volume eiettato nel singolo battito), al fine di rendere possibile un confronto tra le stesse.

I risultati sperimentali hanno evidenziato che i due diversi modelli di protesi valvolare testati si comportano, in termini di funzionalità emodinamica, in modo sostanzialmente equivalente. La presenza dei diversi depositi trombotici, in particolare, determina variazioni assai modeste nei parametri emodinamici globali

rispetto a quanto compete alla protesi valvolare pulita (in assenza cioè di trombi). La performance emodinamica risulta sostanzialmente diversa, in particolare inferiore, nel solo caso in cui uno dei due lembi valvolari è completamente bloccato dalla presenza del trombo. L'analisi obiettiva dei risultati sperimentali ha portato peraltro a concludere che le modeste differenze, talvolta inaspettate, nel comportamento emodinamico delle valvole in esame nelle diverse condizioni, non possono essere giustificate ragionando in termini dei soli parametri macroscopici che il dispositivo per le prove sperimentali è in grado di fornire.

Per meglio discriminare ed indagare la diversa dinamica valvolare e le caratteristiche del campo di moto attorno a tale elemento protesico, sarebbe necessaria un'analisi locale del campo di moto, per mettere in evidenza l'effetto delle asimmetrie introdotte dalla presenza di depositi trombotici sulle strutture fluide in prossimità delle valvole.

Capitolo 1

Anatomia e fisiologia del cuore e del circolo sistemico

1.1 Anatomia del cuore e delle valvole cardiache

La funzione del cuore è quella di far scorrere il sangue nel sistema circolatorio. Il cuore consiste in realtà di due pompe distinte in serie come mostrato in figura 1.1, una che spinge il sangue proveniente dalla circolazione sistemica attraverso i polmoni, e l'altra che spinge il sangue proveniente dai polmoni attraverso tutto il resto del corpo, facendolo quindi ritornare al cuore. La figura 1.2 mostra i

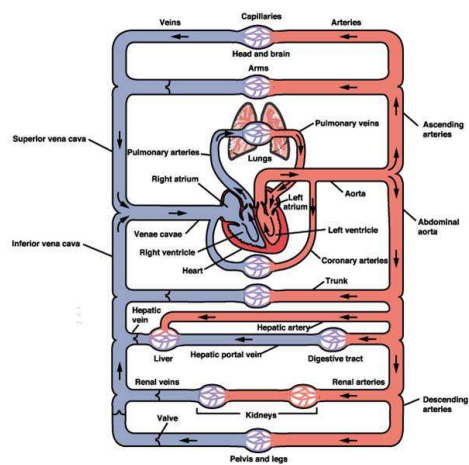


Figura 1.1: Rappresentazione schematica della piccola circolazione (o polmonare, blu) e grande circolazione (o sistemica, rosso)

distretti funzionali di cui è costituito il cuore. Il sangue che entra nell'atrio destro dalle due grosse vene cave, è spinto dalla contrazione atriale nel ventricolo destro attraverso la **valvola tricuspide**. Il ventricolo destro a sua volta pompa il sangue attraverso la **valvola polmonare** nell'arteria polmonare; da qui il sangue venoso passa attraverso i polmoni, si ossigena, e ritorna nel cuore, precisamente nell'atrio sinistro, attraverso le vene polmonari. La contrazione dell'atrio sinistro spinge il

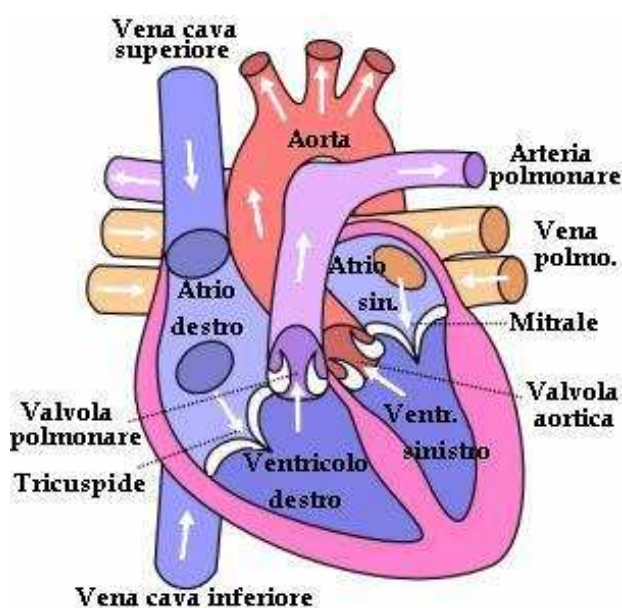


Figura 1.2: Il distretto cardiaco nelle sue componenti principali. Le frecce indicano il cammino percorso dal sangue all'interno del cuore

sangue attraverso la **valvola mitrale** nel ventricolo sinistro, che a sua volta lo pompa attraverso la **valvola aortica** nell'arteria aorta e così nella circolazione sistemica. Ciascun atrio svolge la funzione di una pompa di adescamento, cioè spinge una quantità supplementare di sangue nel rispettivo ventricolo prima che questo si contragga. La spinta di questo sangue supplementare fa sì che i ventricoli funzionino più efficacemente di quanto non farebbero se non disponessero di un particolare meccanismo di riempimento. Tuttavia i ventricoli sono così efficienti da riuscire a pompare delle grandi quantità di sangue anche quando la funzione degli atri viene meno. Tornando alla figura 1.2, si può vedere come le quattro valvole del cuore siano orientate in modo tale da permettere il flusso del sangue solo in un verso. La valvola tricuspide impedisce il reflusso dal ventricolo destro

all'atrio destro, la valvola mitrale dal ventricolo sinistro all'atrio sinistro, mentre le valvole polmonare e aortica impediscono il reflusso dai sistemi arteriosi polmonare e sistemico ai rispettivi ventricoli. Queste valvole svolgono la funzione delle valvole di qualsiasi pompa meccanica unidirezionale, poichè una pompa di questo tipo non potrebbe mai funzionare se il fluido trasportato avesse la possibilità di scorrere sia avanti che indietro. La figura 1.3 mostra con maggior dettaglio la struttura di queste valvole. Le valvole tricuspide e mitrale (le valvole atrio-ventricolari) sono tra loro simili, con dei lembi piuttosto estesi, membranosi, trattenuti da particolari filamenti legamentosi, le corde tendinee, che si staccano dai muscoli papillari. I muscoli papillari, a loro volta, si contraggono insieme ai ventricoli e ciò impedisce alle valvole di protrudere troppo nell'atrio quando il ventricolo è in contrazione. Le valvole polmonare e aortica sono anch'esse simili tra loro, con

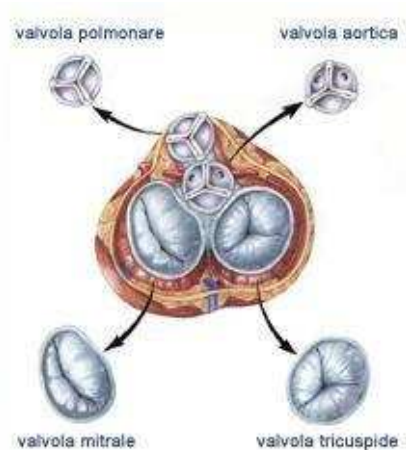


Figura 1.3: Le quattro valvole cardiache

dei piccoli lembi semilunari di struttura estremamente robusta. Probabilmente, il motivo delle differenze tra queste valvole e quelle atrio-ventricolari sta nel fatto che il sangue deve poter fluire facilmente dagli atri ai ventricoli, poichè i primi non pompano con molta forza. Ciò richiede delle valvole di tipo membranoso, che si muovono con molta facilità. Le valvole semilunari non hanno la necessità di godere di questa caratteristica, poichè vi sono i ventricoli che sviluppano una grande forza di contrazione; ciò consente che le valvole abbiano una struttura più semplice ma più robusta rispetto alle valvole atrio-ventricolari, per impedire il reflusso del sangue una volta terminata la contrazione ventricolare.

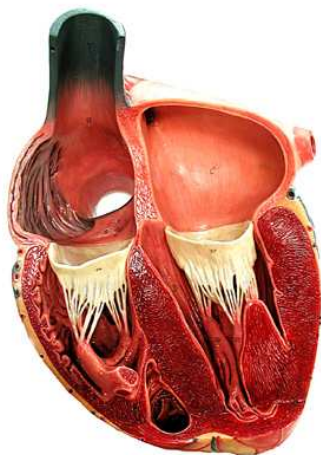


Figura 1.4: Particolare delle valvole atrio-ventricolari e corde tendinee

1.2 Il circolo sistemico: elementi anatomici e funzione

Come descritto nel paragrafo precedente, il cuore può essere suddiviso in due pompe poste in serie, ciascuna delle quali imprime la forza necessaria al sangue per scorrere in due distinti circuiti vascolari. In uno di essi, la circolazione polmonare, il sangue proveniente dalla metà destra del cuore viene pompato ai polmoni, dove cede anidride carbonica e preleva ossigeno. Dai polmoni il sangue ritorna nella metà sinistra del cuore, precisamente nell'atrio sinistro, da dove comincia il suo percorso nel ramo sistemico dell'apparato cardiovascolare, portando ossigeno e nutrimento a tutti gli organi. In entrambi questi circuiti, il sangue scorre all'interno di particolari condotti idraulici: i vasi sanguigni. Si comincia con le arterie per passare alle arteriole, capillari, venule e infine vene. La Figura 1.5 mostra in particolare i componenti principali dell'apparato cardiocircolatorio, nella loro distinzione più generale: le arterie, le vene e il cuore. Le arterie, nella circolazione sistemica, hanno la funzione di trasportare sangue ossigenato e nutrimento agli organi. L'arteria aorta, che nasce dal ventricolo sinistro, è la più grande e si dirama in arterie di diametro sempre minore man mano che si prosegue dal cuore alla periferia. Le pareti delle arterie hanno un notevole spessore, caratterizzato dalla presenza di tessuto elastico, muscoli lisci, tessuto connettivo contenente collagene

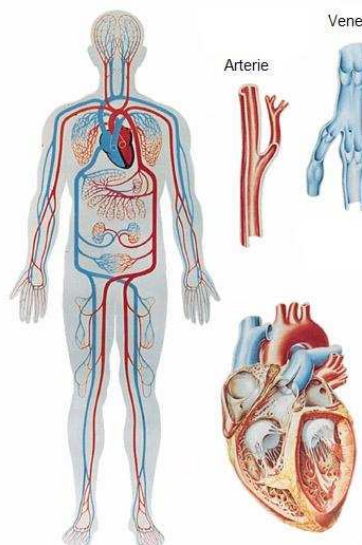


Figura 1.5: Particolare del ramo arterioso (rosso) e venoso (blu) dell'Apparato Cardiocircolatorio. Da notare la presenza di valvole a nido di rondine all'interno delle vene

(struttura denominata membrana basale) e tessuto endoteliale. A seconda della preponderanza dei diversi tessuti, le arterie si dividono in elastiche, con calibro compreso tra 3 cm e 7 mm, e muscolari, con calibro compreso tra 7 mm e 1 mm. Le arteriole sono i rami più piccoli delle arterie, e hanno diametro compreso tra 1 mm e 10 μm . Le arteriole presentano nelle pareti degli anelli di cellule muscolari lisce, che hanno la particolarità di reagire a segnali del sistema nervoso, dell'apparato endocrino, e anche a variazioni delle condizioni chimiche locali. A seconda di questi segnali, il diametro delle arteriole aumenta o diminuisce. Questa caratteristica fa sì che le arteriole siano il distretto che offre la maggior resistenza al flusso sanguigno.

Le vene, nella circolazione sistemica, riportano il sangue carico di anidride carbonica e sostanze di rifiuto al cuore. A differenza delle arterie si caratterizzano per le pareti più sottili, composte da strati di muscoli lisci, membrana basale e tessuto endoteliale. Nel loro spessore ci sono meno strati di tessuto elastico rispetto alle arterie. Questo le rende meno elastiche rispetto alle arterie e dunque dotate di una notevole comprimibilità e plasticità (recuperano più lentamente la

forma iniziale) che ne fanno il distretto del sistema cardiovascolare in grado di contenere la più elevata percentuale di sangue. Una loro peculiare caratteristica è la presenza all'interno del lume venoso di valvole a nido di rondine che impediscono al sangue di tornare indietro nel suo percorso, a causa in particolar modo della forza di gravità. In base alle loro dimensioni si dividono in vene di piccolo calibro o venule, con diametro compreso tra $10\ \mu\text{m}$ e $1\ \text{mm}$, vene di calibro medio o recettive, con calibro tra $1\ \text{mm}$ e $7\ \text{mm}$, e vene di grosso calibro o propulsive con calibro tra $7\ \text{mm}$ e $3\ \text{cm}$. I capillari sono le strutture a livello delle quali avviene lo scambio di sostanze nutritive, gas, acqua e soluti tra sangue e tessuti. Sono dotati di pareti sottili, costituite da un singolo strato di cellule endoteliali circondate da membrana basale. A seconda della loro permeabilità si distinguono in capillari continui, fenestrati e sinusoidali: i primi sono altamente selettivi, i secondi sono permeabili a molecole come peptidi e proteine, i terzi infine permettono il passaggio di fluidi e grandi soluti (più grandi di piccole proteine). Riguardo alle loro dimensioni, possono avere un diametro compreso tra un massimo di $20\ \mu\text{m}$ e un minimo di $5\ \mu\text{m}$. [1]

Le caratteristiche di deformabilità dei vasi sanguigni rivestono un ruolo essenziale nella circolazione sanguigna. Esse infatti influenzano una grandezza fondamentale, detta *compliance*, rappresentativa della capacità dei vasi di dilatarsi sotto l'effetto di una pressione crescente (quindi, in fase sistolica), per poi restringersi a causa di un calo di pressione (in fase diastolica). Tale meccanismo fa sì che una quota parte di volume di sangue eiettato dal cuore venga inizialmente accumulato dai vasi dilatati, e successivamente restituito dagli stessi all'atto di ritorno alle loro dimensioni di riposo. In particolare, le grandi arterie svolgono nella fase sistolica il ruolo di serbatoio di accumulo del sangue che viene rilasciato durante la diastole, permettendo così un moto continuo del sangue all'interno della rete circolatoria.

Per concludere, le arterie, caratterizzate da bassa compliance, contengono piccoli volumi di sangue ad alta pressione, invece le vene, con alta compliance, sono in grado di contenere un notevole volume di sangue a bassa pressione; le prime sono quindi vasi di resistenza e le seconde vasi di capacitanza.

1.3 Il ciclo cardiaco

Nella figura 1.6 vengono illustrati tre segnali misurabili che permettono di descrivere il ciclo cardiaco. Il ciclo inizia con la generazione di un impulso elettrico dalle

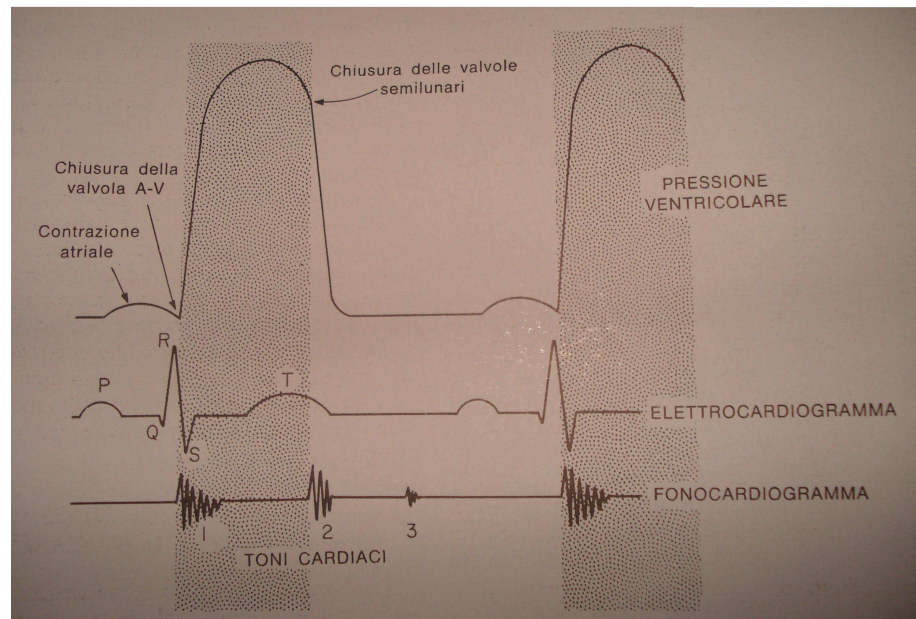


Figura 1.6: Dall'alto verso il basso: andamenti della pressione ventricolare, elettrocardiogramma e fonocardiogramma durante un ciclo cardiaco[2]

cosiddette cellule pacemaker, situate nel nodo Seno-Atriale (S-A) del muscolo cardiaco. Da qui vi è la trasmissione dell'impulso agli atri e la contrazione degli stessi. Come riportato in figura 1.6, l'onda P dell'elettrocardiogramma, che rappresenta la stimolazione elettrica atriale, si verifica subito prima del leggero aumento della pressione ventricolare causata dalla contrazione atriale. Circa 0.16 s dopo l'inizio della stimolazione da parte del nodo S-A, l'impulso elettrico raggiunge il cosiddetto nodo Atrio-Ventricolare e, mediante una rete di connessioni nervose chiamata fascio di His, viene trasmesso ai ventricoli, determinando la loro contrazione e causando il complesso di onde QRS. Quando la pressione intra-ventricolare supera la pressione intra-atriale, le valvole Atrio-Ventricolari si chiudono, generando in tal modo il primo tono cardiaco, riscontrabile nel fonocardiogramma. La sistole ventricolare è suddivisa in due fasi: la sistole isovolumetrica e la sistole eiettiva.

La prima avviene quando sia le valvole Atrio-Ventricolari, sia quella aortica e polmonare sono chiuse (figura 1.7), e ciò determina un repentino aumento della pressione all'interno della camera ventricolare. La seconda avviene quando la pressione all'interno della camera ventricolare supera la pressione presente all'interno dell'arteria aorta e polmonare, con l'immediata apertura delle valvole omonime e l'inizio del flusso del sangue dai ventricoli ai distretti sistemici e polmonari. I ventricoli rimangono contratti per un periodo di tempo di circa 0.3 s, e successivamente si rilasciano. Durante il processo di rilassamento delle fibre muscolari ventricolari, attraverso la membrana di tali fibre vi è un passaggio di ioni che ripristinano il normale potenziale elettrico di membrana, caratterizzato da una regione caricata negativamente all'interno delle fibre e positivamente all'esterno. Questa è la causa dell'onda T dell'elettrocardiogramma. Immediatamente dopo l'inizio del rilasciamento ventricolare, una piccola quantità di sangue refluisce dalle arterie verso i ventricoli, determinando la chiusura delle valvole aortica e polmonare e di conseguenza il secondo tono cardiaco. Dopo il rilasciamento ventricolare, non si verificano altre contrazioni finché dal nodo S-A non si origina un nuovo impulso elettrico.

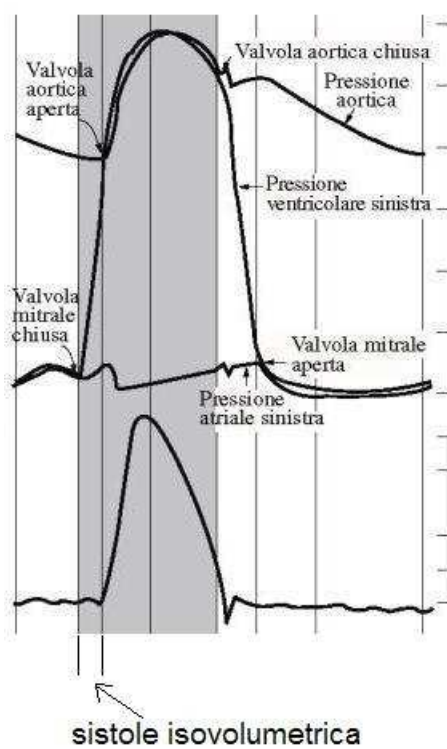


Figura 1.7: In alto andamenti della pressione atriale sx, ventricolare sx e aortica. In basso andamento della portata istantanea nella radice aortica

Capitolo 2

Sostituti valvolari cardiaci

2.1 Principali patologie delle valvole cardiache

Le patologie alle valvole cardiache, così come altre malattie a carico dell'apparato cardiocircolatorio, hanno determinato a partire dagli ultimi decenni e, in particolar modo nel mondo occidentale, un sempre più forte impatto sociale ed economico. Le valvole cardiache, come del resto tutti i distretti anatomici, possono essere colpite da diverse patologie che ne compromettono la funzionalità. Una delle più frequenti patologie che si possono riscontrare è la *febbre reumatica*, una malattia che deriva da una reazione immunitaria alla tossina liberata da particolari organismi microbici: gli streptococchi. Questa malattia può verificarsi come complicanza ad una infiammazione di origine streptococcica. Gli anticorpi prodotti contro la tossina di questi microbi attaccano i lembi valvolari, determinando sui loro bordi delle escrescenze a forma di cavolfiore che, in un periodo tra parecchie settimane e parecchi anni, erodono i lembi valvolari, con la sostituzione di questi da parte di tessuto fibroso. La valvola colpita talvolta è erosa completamente, o diviene così ristretta e rigida da non riuscire più a chiudersi. E' evidente che a questo punto la valvola cardiaca colpita ha perso completamente la sua funzionalità, e l'unica soluzione ad una situazione di questo tipo è la sua sostituzione.

A seguito di patologie di natura congenita (p.e valvola aortica che alla nascita presenta due lembi invece di tre) o degenerativa (p.e febbri reumatiche, endo-

carditi infettive o processi di calcificazione che riducono la mobilità dei lembi valvolari), le aperture valvolari risultano talmente ristrette che il sangue riesce a fluire attraverso esse solo con grande difficoltà. Questa patologia è chiamata *stenosi valvolare*. Se diviene stenotica la valvola aortica, il sangue si accumula nel ventricolo sinistro. Se diviene stenotica la valvola mitrale, il sangue si accumula nell'atrio sinistro e nei polmoni. Allo stesso modo la stenosi della valvola polmonare o tricuspide, determina accumulo di sangue rispettivamente nel ventricolo destro e nella circolazione sistemica. L'ACC-AHA¹ ha fornito delle linee guida (derivate principalmente da indagini invasive) in base alle quali la criticità di una stenosi valvolare aortica viene valutata in funzione dell'**Effective Orifice Area, EOA** o area dell'orifizio residuo, definita come area minima occupata dal getto sanguigno dopo aver passato l'ostruzione determinata dalla stenosi (fig 2.1).

- Lieve: $EOA > 1.5 \text{ cm}^2$
- Moderata: $1 \text{ cm}^2 < EOA < 1.5 \text{ cm}^2$
- Severa: $EOA < 1 \text{ cm}^2$

Molto spesso le valvole, invece di diventare stenotiche, sono erose o indurite a tal punto da non riuscire a chiudersi. La conseguenza è che il sangue refluisce all'indietro attraverso la valvola, in virtù della più alta pressione nel distretto a valle della valvola rispetto a quello di monte, durante il periodo diastolico. Questa patologia è chiamata *insufficienza valvolare*. Per esempio, nell'insufficienza della valvola aortica parte del sangue pompato in aorta dal ventricolo sinistro, ritorna allo stesso ventricolo alla fine della sistole. La conseguenza fondamentale di tale circostanza, dal punto di vista patologico, risiede nel fatto che in diastole il ventricolo sinistro viene riempito sia dal flusso fisiologico proveniente dall'atrio sinistro che dal flusso retrogrado. Si realizza cioè un sovraccarico di volume ventricolare tanto maggiore quanto più importante è l'insufficienza valvolare. Similmente la mancata chiusura della valvola mitrale permette il reflusso di sangue, durante la sistole ventricolare, dal ventricolo sinistro all'atrio sinistro. E' chiaro dunque che delle valvole che non riescono a chiudersi completamente sono altrettanto

¹American College of Cardiology / American Heart Association

deleterie per la pompa cardiaca quanto delle valvole che presentano un orifizio ridotto.

Una patologia di questo tipo a carico della valvola aortica può determinare con il tempo una ipertrofia del ventricolo sinistro e successivamente lo scompenso cardiaco, tanto più gravi quanto più grave è l'entità dell'insufficienza valvolare. Spesso una valvola è allo stesso tempo stenotica e insufficiente, e l'unico modo per non compromettere ulteriormente la funzionalità della pompa cardiaca è la loro sostituzione.

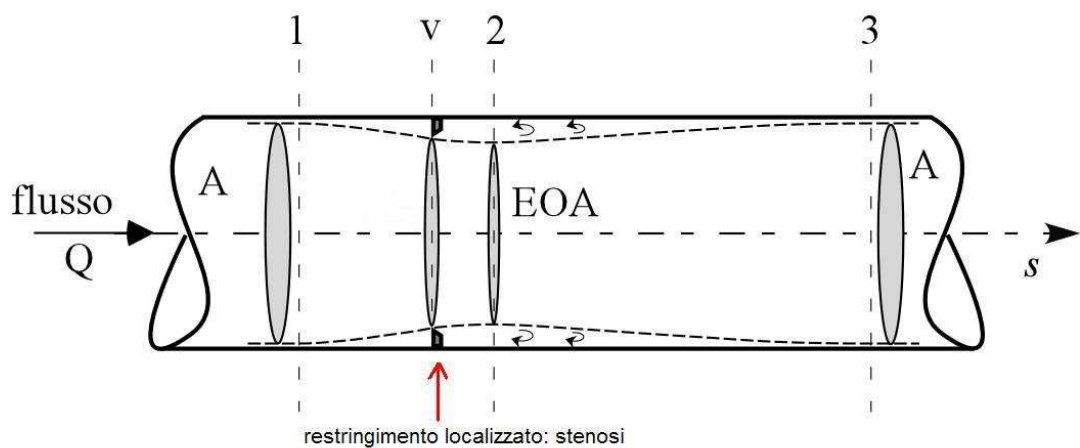


Figura 2.1: Rappresentazione schematica di una stenosi e dell'andamento del flusso in prossimità di quest'ultima[3]

2.2 Valvole protesiche

Dopo aver esposto quali sono le principali patologie che possono colpire le valvole cardiache, compromettendone la funzionalità e rendendo inevitabile in molti casi la loro sostituzione, analizziamo quella che è stata nel tempo l'evoluzione dei sostituti valvolari artificiali.

Le protesi valvolari cardiache sono suddivise in due macrogruppi: le protesi valvolari **meccaniche** e quelle **biologiche**. A prescindere dall'appartenenza ad uno di questi gruppi, le protesi valvolari dovrebbero rispettare queste caratteristiche:

- aprirsi e chiudersi passivamente e rapidamente
- non produrre differenze tra la pressione nel distretto a monte della valvola (che può essere l'atrio corrispondente per le valvole Atrio-Ventricolari o il ventricolo per le valvole aortica o polmonare) e distretto a valle della valvola (che può essere il ventricolo corrispondente per le valvole Atrio-Ventricolari, o la radice aortica o polmonare per le valvole omonime) durante la fase sistolica che interessa ciascuna valvola.
- non consentire flussi retrogradi in diastole
- non produrre emolisi
- non degradare in vivo
- non danneggiare durante il movimento i tessuti circostanti
- essere disponibile in diverse misure
- essere facilmente impiantabile

Nel descrivere i principali vantaggi e svantaggi dei sostituti valvolari cardiaci, in particolare quelli meccanici, si farà riferimento alle protesi di valvola aortica.

2.2.1 Protesi valvolari meccaniche

Le prime valvole meccaniche vennero messe a punto all'inizio degli anni 50 del secolo scorso, e la prima generazione fu costruita sulla base dell'esperienza maturata in ambito idraulico riguardo la regolazione di un flusso non costante all'interno di una condotta.

Le prime protesi valvolari furono le cosiddette valvole **Ball and Cage**, costituite da una sfera di materiale polimerico la cui libertà di movimento era limitata da una gabbia metallica (fig. 2.2).

Le valvole ball and cage, utilizzate in chirurgia per più di una decina d'anni, recavano non pochi problemi al cuore in quanto pompa. In primis, il fatto che il flusso sanguigno attraverso la valvola non era più centrale come nelle valvole native, ma periferico, obbligava la pompa cardiaca a compensare la perdita di

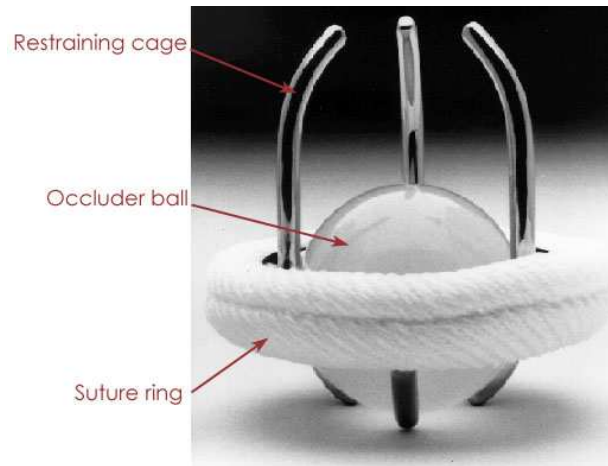


Figura 2.2: Protesi valvolare cardiaca ball and cage

energia del sangue dovuta alla modifica della direzione del flusso in uscita dal ventricolo rispetto ad una normale situazione fisiologica.

Questo tipo di valvola mostrava inoltre i seguenti problemi:

- bassa velocità di apertura e chiusura
- rilevante salto di pressione tra ventricolo e radice aortica in sistole
- emolisi
- alterazione dei tessuti circostanti

Verso la metà degli anni 60 del secolo scorso venne messa a punto la seconda generazione di valvole cardiache meccaniche, le valvole **Tilting Disc**. Questa tipologia di valvole era basata su una geometria che prevedeva un singolo disco oscillante di materiale polimerico, il cui movimento era guidato da dei montanti metallici saldati all'housing della valvola stessa (fig. 2.3). Rispetto alla generazione precedente, questa valvola permetteva migliori performance in termini di centralità del flusso sanguigno in aorta e diminuzione della procurata emolisi dei globuli rossi. Venivano però introdotti i seguenti problemi:

- non perfetta chiusura della valvola durante la diastole che produceva un flusso retrogrado persistente

- un rischio non irrilevante di possibile rottura a fatica della giunzione saldata tra montanti ed housing
- una maggiore rumorosità rispetto alle valvole ball and cage

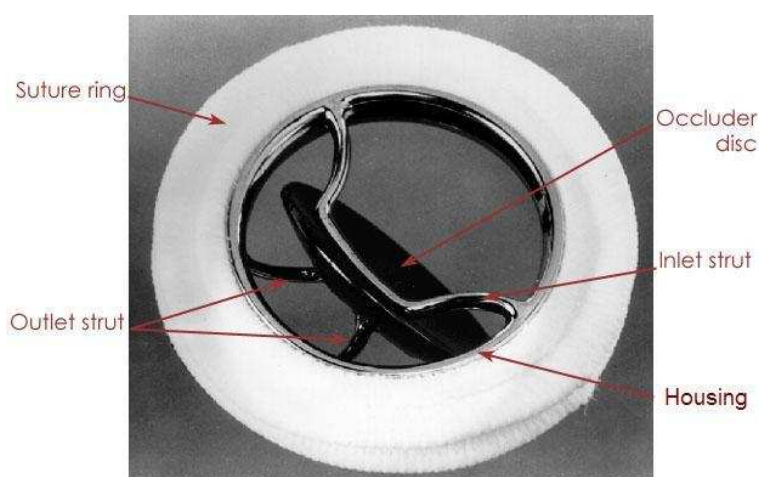


Figura 2.3: Protesi valvolare a singolo disco oscillante (Tilting Disc)

Agli inizi degli anni 80 del secolo scorso venne messa a punto la terza generazione di protesi valvolari cardiache, basate non più su un singolo disco oscillante, ma su due dischi oscillanti: le valvole **Bileaflets** (fig. 2.4). Alcuni dei miglioramenti rispetto alla generazione precedente sono:

- un miglioramento ulteriore della centralità del flusso
- una riduzione del salto di pressione tra ventricolo e aorta in sistole
- una riduzione del rigurgito di sangue in diastole (anche se non molto consistente)
- un miglioramento dei materiali impiegati sia in termini di resistenza a fatica che biocompatibilità (carbonio pirolitico).

Il problema legato alla rumorosità della valvola è comunque rimasto.



Figura 2.4: Protesi valvolare a doppio disco oscillante (Bileaflets)

2.2.2 Protesi valvolari biologiche

Le valvole cardiache biologiche possono appartenere a due categorie: le valvole *homograft* o *xenograft*, a seconda che i tessuti naturali con i quali sono realizzate siano di origine rispettivamente umana o animale. Per quanto riguarda le valvole di origine animale, esse sono costituite da tre lembi valvolari e i materiali più comunemente usati per la loro costruzione sono: lembi valvolari di origine porcina o tessuto pericardico di origine bovina. Per entrambi questi materiali biologici il processo di fissazione di quelli che saranno i lembi valvolari all'alloggiamento della valvola, viene eseguito in ambiente adeguatamente pressurizzato e alla presenza di una sostanza disinfettante e stabilizzante (glutaraldeide). Tra le valvole biologiche vi è poi una differenza basata sulla presenza o meno di elementi di supporto metallici dei lembi valvolari (stented vs stentless, fig. 2.5).

Una valvola biologica ha il vantaggio di essere molto simile ad una valvola naturale umana, sia da un punto di vista dei materiali che della forma, e questo fa sì che vengano ben tollerate nel corpo umano, senza bisogno di particolari terapie; lo svantaggio è che in genere la loro durata nel tempo è limitata, poichè si tratta di tessuti biologici non vitali.

Nei primi anni del nuovo millennio è stato messo a punto un nuovo tipo di protesi valvolare biologica, la **Transcatheter Heart Valve** (THV, fig. 2.6), al fine di

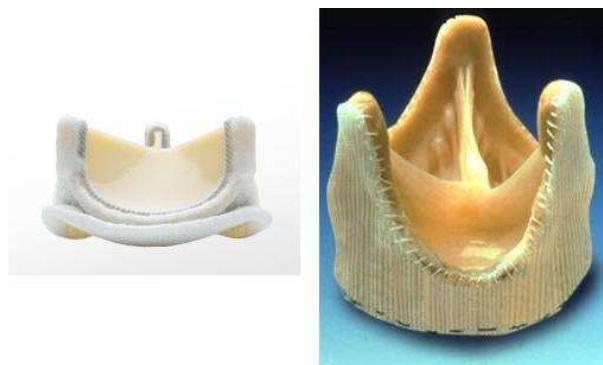


Figura 2.5: Da sx verso dx: una valvola biologica stented con lembi in tessuto pericardico; una valvola biologica stentless di origine porcina

permettere la sostituzione di valvole aortiche native ormai non più funzionanti, evitando di ricorrere al tradizionale intervento chirurgico che comporta la sternotomia, l'utilizzo della circolazione extracorporea e l'arresto del cuore.

Questo tipo di intervento è indicato per pazienti anziani che avrebbero un elevato rischio di morte se sottoposti a tradizionale intervento di sostituzione, per via di patologie tipiche dell'invecchiamento cioè insufficienza renale, ischemie croniche, problematiche polmonari etc. Le valvole aortiche utilizzate con questa tecnica chirurgica sono costituite da materiale biologico ancorato ad uno stent metallico di supporto, che vengono montate chiuse su appositi cateteri attorno ad un palloncino espandibile, in grado di avanzare all'interno del sistema arterioso sotto la guida di strumentazione radiologica.

Esistono due tipi di intervento a seconda della via di accesso utilizzata per l'impianto di questa protesi: l'approccio transfemorale e l'approccio transapicale. Nel primo caso viene praticata una incisione di circa 6-8 cm all'inguine, dove viene isolata l'arteria femorale che viene utilizzata come accesso per l'inserimento del catetere che monta la valvola.

In caso il paziente abbia delle ostruzioni a livello delle arterie periferiche o queste non siano di dimensioni adeguate ad introdurre il catetere, viene scelto l'approccio transapicale (fig. 2.7) in cui, mediante una incisione di circa 10 cm nella parete anteriore dell'emitorace sinistro, la valvola viene posizionata nella sua sede attraverso un'incisione diretta dell'apice del cuore. In entrambi i casi, una volta che il catetere ha raggiunto la sede valvolare, la protesi viene liberata sopra ciò che

resta della ormai non più funzionante valvola aortica nativa, attraverso l'espansione dello stent dovuta al gonfiaggio del palloncino su cui è montata. La protesi rimane in sede grazie all'ancoraggio dello stent sui lembi valvolari nativi e sulla parete della radice aortica.



Figura 2.6: Protesi valvolare THV

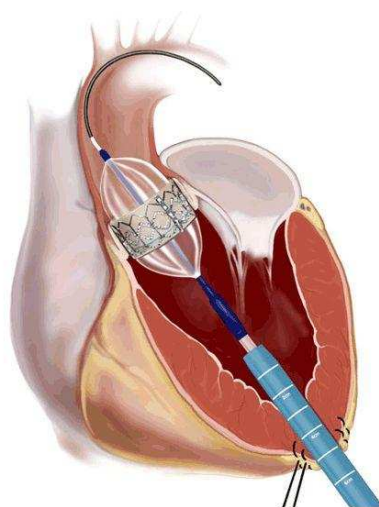


Figura 2.7: Tecnica di impianto di una THV per via transapicale

2.2.3 Valutazione della efficienza delle protesi valvolari cardiache

Nessuna valvola cardiaca artificiale è in grado di sostituire perfettamente una valvola naturale. E' necessario perciò individuare caso per caso la protesi più adatta per il paziente, attraverso la valutazione dei diversi vantaggi e svantaggi

offerti. Una cosa infatti da sottolineare è che tutti i sostituti valvolari cardiaci, per la loro geometria, introducono una stenosi artificiale, che si riflette sugli indici tipici per valutazione dell'efficienza valvolare, tra i quali il salto di pressione transvalvolare Δp .

Le valvole biologiche *xenograft*, realizzate con pericardio bovino o con lembi valvolari porcini, sono silenziose e garantiscono un flusso attraverso il lume valvolare che è il più simile possibile a quello che si osserva attraverso una valvola umana. Queste valvole richiedono una terapia anticoagulante solo per un breve periodo (in genere 3 mesi), infatti il sangue non tende a coagulare a contatto con questi tessuti. Il loro principale svantaggio consiste nel fatto che la loro durata nel tempo è limitata, ed è inversamente proporzionale all'età del paziente. In un paziente giovane (sotto i 40 anni), queste valvole durano 8-10 anni al massimo, mentre in uno anziano possono durare anche 15 anni (in rari casi anche di più). In virtù di queste caratteristiche, questo tipo di valvole sono maggiormente indicate per pazienti anziani, persone che manifestano facili emorragie o con difficoltà nell'assumere farmaci anticoagulanti, e bambini (le valvole biologiche, seppur in maniera limitata, si adattano maggiormente alla crescita dell'organismo).

Le valvole biologiche *homograft* hanno eccellenti qualità emodinamiche, rare complicanze legate alla formazione di coaguli e presentano una minor probabilità d'infezione postoperatoria. Sono particolarmente adatte all'impianto su giovani donne e bambini e possono essere vantaggiose per pazienti con ricorrenti infezioni delle valvole cardiache (endocarditi). Anche se la loro durata è maggiore rispetto a quella delle altre valvole biologiche, rimane comunque limitata nel tempo.

Le valvole meccaniche oggi più usate, le bileaflet, hanno come principale vantaggio una durata pressochè illimitata, garantita dai materiali quali il carbonio pirolitico con cui sono realizzate. Permettono inoltre un eccellente flusso di sangue attraverso il loro orifizio. Il maggior difetto è che richiedono l'uso, a lungo termine, di farmaci anticoagulanti per prevenire la formazione di coaguli causati dal contatto del sangue con la superficie valvolare. Infine come già accennato, a causa della loro struttura rigida, le valvole meccaniche sono rumorose.

Come detto poco fa, nessuna valvola cardiaca artificiale è in grado di replicare perfettamente il comportamento di una valvola cardiaca naturale sana. Per questo

motivo si rendono necessarie diverse prove *in vitro*, prima della messa in commercio di tali protesi, al fine di valutare, tra l'altro, le caratteristiche di biocompatibilità dei materiali usati e la capacità dei componenti di sopportare carichi ciclici di lavoro per molti anni. Una particolare importanza assume la valutazione della performance idrodinamica *in vitro*, che prevede lo svolgimento di tests con appropriati strumenti sperimentali che simulano l'apparato cardiocircolatorio sotto diverse condizioni di lavoro, al fine di ottenere degli indicatori numerici che permettano di valutare le caratteristiche del flusso attraverso la valvola, sia quando questa è aperta, sia quando è chiusa. L'analisi di questi valori numerici può permettere, tra l'altro, di stabilire il sovraccarico di lavoro indotto sul cuore per la presenza di un corpo artificiale, e il livello di trombogenicità ed emolisi dovuto all'entità degli sforzi normali e tangenziali distribuiti nel campo di moto attorno all'elemento valvolare. Le linee guida per tutti i tests *in vitro* a cui devono essere sottoposti i dispositivi che vengono impiantati nel cuore umano, come le valvole cardiache sostitutive, sono regolamentate dalla **Normativa Europea UNI EN ISO 5840**[4].

2.3 Malfunzionamento delle protesi valvolari cardiache

Le protesi valvolari cardiache, oltre alla loro non perfetta riproducibilità del funzionamento delle valvole native che sostituiscono, possono presentare dopo il loro impianto e dopo periodi temporali variabili da soggetto a soggetto, dei problemi che possono rendere inevitabile anche una loro sostituzione.

I principali malfunzionamenti a cui possono andare incontro le protesi valvolari biologiche sono legati a processi di calcificazione dei lembi valvolari. Queste valvole durante la loro realizzazione, siano esse xenograft o homograft, vengono trattate con particolari sostanze chimiche, la glutaraldeide, al fine di devitalizzare le cellule e rendere minore il rischio di rigetto e di degenerazione dei lembi *in vivo*. La calcificazione delle valvole cardiache biologiche ha inizio in quelle cellule residue del tessuto valvolare cardiaco che non sono state raggiunte dalla devita-

lizzazione durante la preparazione con glutaraldeide. In seguito a una reazione tra il calcio, presente nel sangue, e il fosforo, contenuto nella membrana cellulare, si formano depositi di fosfato di calcio. Questi depositi a lungo andare possono rendere i movimenti dei lembi valvolari sempre più difficoltosi, rendendo la protesi biologica stenotica o insufficiente.

Le complicanze post-impianto a cui possono andare incontro le valvole cardiache meccaniche sono invece legate a processi indotti di coagulazione del sangue, tanto più gravi quanto minore è il livello di emocompatibilità della protesi. Il risultato della coagulazione del sangue è la formazione di aggregati solidi di materiale fibroso e piastrine: i coaguli. I coaguli si distinguono in *trombi* ed *emboli*: i primi sono coaguli che rimangono attaccati alla zona dove si sono formati; i secondi sono coaguli che, staccatisi dalla zona di formazione, sono trasportati dal flusso sanguigno. L'embolo che si origina in un vaso arterioso di grosso diametro, può essere spinto verso vasi di calibro minore occludendoli, e causando la morte dei tessuti presenti nelle zone più a valle per ridotta o mancata irrorazione (ischemia). Se ad essere bloccato è il flusso sanguigno diretto verso organi fondamentali, quali cervello e fegato il risultato può essere letale. La mancata irrorazione di una parte del cervello, dovuta alla presenza di un embolo, è una patologia chiamata ictus. La coagulazione del sangue sulla protesi valvolare meccanica dopo l'impianto, è dovuta all'interazione tra la superficie della protesi e il sangue. Esistono infatti due diversi meccanismi di coagulazione del sangue, chiamati *via estrinseca* e *via intrinseca*. La via estrinseca viene attivata direttamente quando si verifica un danno tessutale dalla liberazione di determinati fattori chimici dai tessuti stessi. La via intrinseca invece è attivata dal contatto del sangue con le fibre di collagene di tessuti danneggiati o con una superficie carica negativamente. In particolar modo quest'ultimo tipo di reazione è quello che determina la coagulazione del sangue quando questo viene posto a contatto con una superficie estranea al corpo quali vetrini da laboratorio, materiali metallici o superfici di protesi impiantabili, come le valvole cardiache meccaniche[5]. La formazione di un coagulo sulla superficie di protesi valvolari meccaniche può presentare un pericolo oltre che per i danni che può portare un suo distacco, anche per i danni legati ad una diminuzione della libertà di movimento degli organi mobili. La crescita di formazioni trombotiche

su valvole cardiache meccaniche è inoltre più probabile lì dove il campo di moto fluido presenta le minori velocità, in quanto minore è il lavaggio determinato dal moto del sangue stesso.

Un'altra complicanza che può insorgere dopo l'impianto di questo tipo di protesi, anche dopo lunghi periodi di tempo, è la formazione di strati ispessiti di tessuto di granulazione (denominato pannus) in corrispondenza dell'interfaccia tra anello di sutura della protesi e il tessuto vascolare. Talvolta quando il danno arrecato ai tessuti dall'intervento chirurgico è tale da provocare estese lesioni, i difetti che ne risultano difficilmente guariscono in modo opportuno; in questi casi, si formano ampie zone di tessuto granuloso, fibrotico e cicatriziale[6]. Pannus e formazioni trombotiche possono favorirsi vicendevolmente: la presenza di tessuto granuloso e fibrotico può favorire la formazione di coaguli di sangue, e la presenza di trombi cronici può innescare dei fattori di crescita intravascolari che promuovono la formazione di pannus.

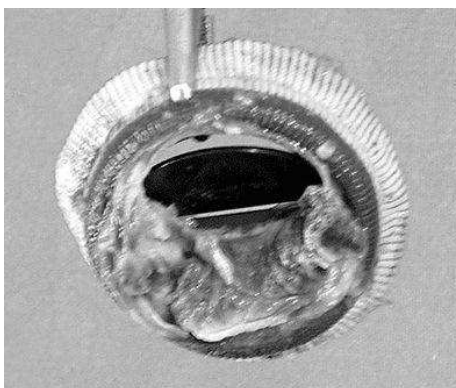


Figura 2.8: Formazione trombotica su una valvola cardiaca meccanica bileaffets

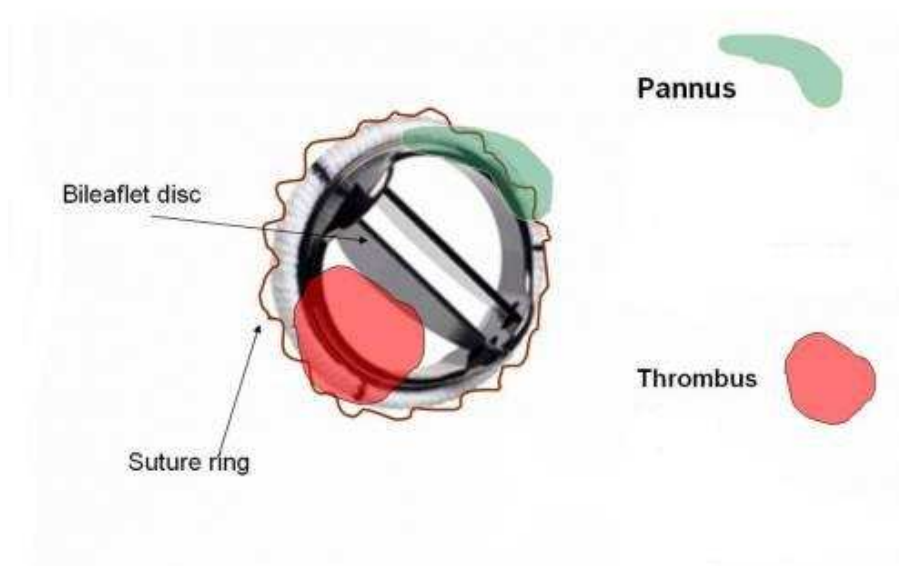


Figura 2.9: Rappresentazione schematica di un trombo e del pannus

Capitolo 3

Apparato Sperimentale

3.1 Il Pulse Duplicator

Il dispositivo utilizzato nelle prove svolte in laboratorio è lo **Sheffield Pulse Duplicator** (figura 3.1), in dotazione al Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari dell'Università degli Studi di Padova, e già ampiamente utilizzato per la verifica della funzionalità emodinamica di protesi valvolari cardiache, sia meccaniche che biologiche[7][8]. Questo sistema è progettato per simulare la circolazione sanguigna sistemica e adatto ad implementare prove fluidodinamiche *in vitro* a flusso pulsatile di valvole cardiache *aortiche* e *mitraliche*, meccaniche o biologiche, secondo linee guida dettate dalla **Normativa Europea UNI EN ISO 5840**¹.

L'apparato è costituito in modo schematico dalle seguenti parti:

- un modello che simula atrio e ventricolo sinistro del cuore
- un modello della circolazione sistemica
- un pistone che simula il muscolo cardiaco
- un computer che controlla il movimento del pistone, e acquisisce una serie di dati relativi alle caratteristiche del moto fluido all'interno del dispositivo, attraverso una serie di sensori

¹Manuale d'uso Sheffield Pulse Duplicator, introduzione



Figura 3.1: Sheffield Pulse Duplicator

Lo Sheffield Pulse Duplicator (abbreviato PD) può essere utilizzato per più finalità, tra cui la valutazione pre-clinica di protesi valvolari già in commercio o la verifica *in vitro* del rispetto di minime performance da parte delle valvole cardiache, come indicato nella sopra citata Normativa. Questo passo è fondamentale per una eventuale certificazione di conformità alla Normativa da parte degli organi competenti.

Si procede ora ad una descrizione più dettagliata dei componenti principali del PD.

3.2 Descrizione e funzionamento del dispositivo

3.2.1 Modello della circolazione sistemica e del cuore

Nella figura 3.3 è possibile osservare un semplice analogo elettronico della circolazione sanguigna, che può essere utilizzato per descrivere l'andamento dell'omonima pressione, e dove il carico presente in uscita rappresenta la cosiddetta impedenza aortica. In letteratura esistono diversi modelli utilizzati per descrivere, con diversi gradi di approssimazione, l'impedenza aortica. Tra questi, uno dei più noti è il modello **Windkessel a due elementi**. Questo modello descrive

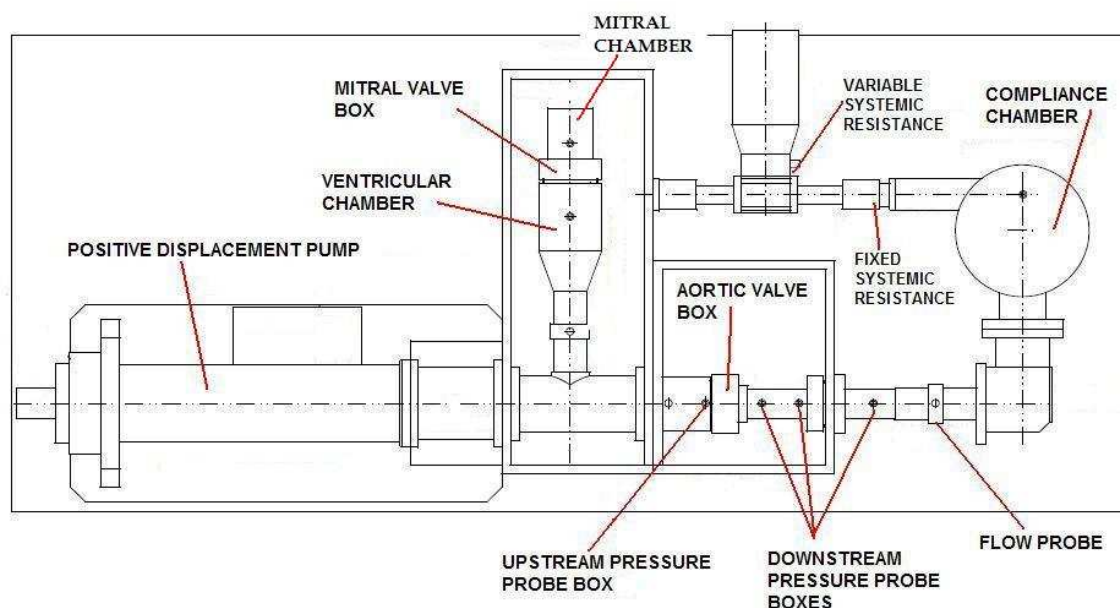


Figura 3.2: Rappresentazione schematica del PD

il comportamento del circuito sistemico come se fosse un circuito elettronico rad-drizzatore dotato di filtro capacitivo.

Il diodo rappresentato è l'analogo elettronico, in uno schema Windkessel, di una valvola cardiaca nel circuito cardiaco, mentre il condensatore C è l'equivalente della capacità compliant dell'albero arterioso. Procedendo per analogia, quando la tensione sinusoidale d'ingresso (pressione nel ventricolo sinistro) supera la tensione applicata ai capi del condensatore (pressione aortica) il diodo entra in conduzione (la valvola aortica si apre) e la tensione ai capi del condensatore comincia a seguire la tensione in ingresso fino al suo valore massimo, che chiamiamo V_m . A questo punto la tensione d'ingresso comincia a diminuire più rapidamente della scarica del condensatore sulla resistenza R , interdicendo il diodo (cioè, chiudendo la valvola). Conseguentemente la scarica del condensatore avviene tramite R (resistenza periferica) e se la costante di tempo RC è molto più grande del periodo della forma d'onda in ingresso, la scarica risulta lenta e la tensione ai capi della resistenza diminuisce di poco, finché il processo di carica del condensatore non si ripete.

Nel sistema idraulico in esame (figura 3.2) la capacità C è realizzata tramite

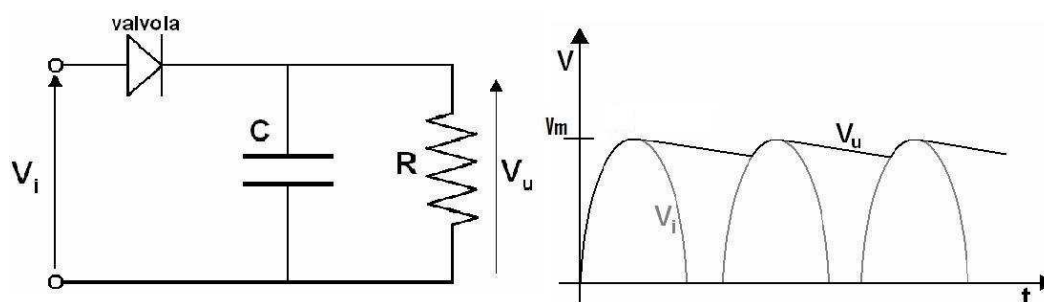


Figura 3.3: Circuito raddrizzatore con filtro capacitivo, e andamento della tensione ai capi della resistenza d'uscita

un elemento compliant, ovvero una camera chiusa ermeticamente contenente in parte liquido ed in parte un volume d'aria che viene compresso ed espanso durante le fasi del ciclo cardiaco, consentendo in questo modo accumulo e rilascio di liquido. La resistenza periferica è realizzata da due componenti in serie: una componente statica costituita da una serie di piccoli tubi di nylon disposti a formare una struttura a nido d'ape, e una componente variabile costituita da una valvola a palla (Flow Control Valve). La regolazione del grado di apertura della valvola a palla consente di regolare il *valor medio* della pressione sistemica, durante il ciclo simulato. Tipicamente il valore prescelto è pari a 100mmHg. Si possono così effettuare dei tests fluidodinamici per fissate condizioni di carico.

Il modello della parte sinistra del cuore viene riprodotto funzionalmente con una camera mitralica, una camera ventricolare e un modello di radice aortica. Tutte le condotte e gli elementi di contenimento del fluido sono realizzati in PERSPEXTM, un materiale acrilico che ha come vantaggi rispetto al vetro, una minore densità e una maggiore resistenza agli urti.

Per quanto riguarda il fluido utilizzato, possono essere impiegati diversi analoghi del sangue, tra cui soluzioni saline o un miscuglio di soluzione salina e glicerolo. Il sensore utilizzato per la misura della portata è ottimizzato per operare con soluzioni saline allo 0.9% in peso². A riguardo va tenuto in considerazione il fatto che gli analoghi salini si differenziano dal sangue per aspetti non secondari. Tra

²Manuale d'uso Sheffield Pulse Duplicator, introduzione

questi, troviamo la densità, ma soprattutto la viscosità, che è uno dei parametri concorrenti all'entità effettiva del **numero di Reynolds (Re)**, cioè del parametro che nella fluidodinamica esprime l'entità delle *forze di inerzia* rispetto a quelle *viscose*.

Nella figura 3.2 possiamo vedere come sia presente un pompa volumetrica che simula il comportamento del muscolo cardiaco, una camera mitralica con l'alloggiamento dell'omonima valvola e, a valle di questa, la camera ventricolare. Questa sezione va ad innestarsi lateralmente subito a valle della pompa nel segmento che conduce alla camera aortica, di cui viene proposto un ingrandimento della figura 3.4. Nella camera ventricolare e prima dell'alloggiamento della valvola aortica,

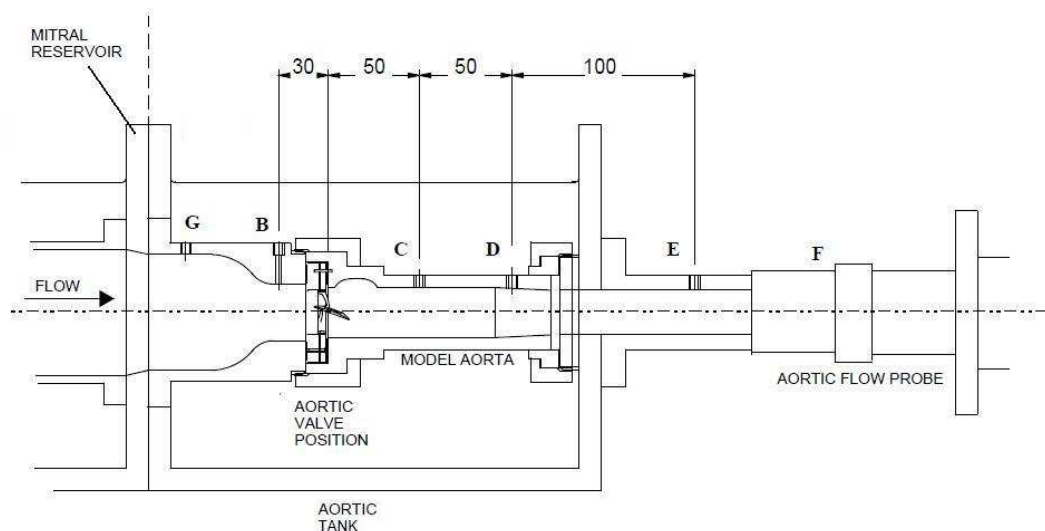


Figura 3.4: Particolare della camera aortica

sono presenti dei tratti di condotto convergente al fine di regolarizzare il moto fluido nel tratto compreso tra l'innesto della camera ventricolare e il tratto aortico. L'alloggiamento della valvola aortica si trova in testa alla sezione di condotto denominata model aorta, che rappresenta la radice aortica, cioè il primo tratto di questa arteria in uscita dal ventricolo sx. In base agli obiettivi delle prove sperimentali e al diametro della valvola aortica testata (dimensioni permesse da 16 a 35mm), possono essere utilizzati diversi modelli di radice aortica, che si differenziano per la presenza o meno dei seni di valsalva, per il diametro (23mm, 27mm, 31mm, 35mm) e per la presenza di diversi tratti convergenti terminali

del condotto. E' da sottolineare infine come durante le prove su valvole aortiche, in posizione mitralica sia posta una valvola di riferimento così da permettere un'analisi comparativa delle stesse.

3.2.2 Sistema di misura della pressione e portata

Le misure di pressione e portata sono di rilevante importanza, in quanto consentono la valutazione delle performances idrodinamiche delle valvole cardiache in esame attraverso il calcolo di opportuni indici, come il salto di pressione transvalvolare (Δp) o il sovraccarico di potenza a cui è sottoposto il cuore per la presenza di una stenosi comunque indotta dalla presenza di una valvola artificiale. Per le valvole mitraliche, i sensori di pressione sono posti 33mm a monte e 54mm a valle dell'alloggiamento.

I sensori di pressione per il calcolo del salto di pressione transvalvolare aortico, invece, sono posti a monte dell'alloggiamento della valvola ad una distanza di 30mm (figura 3.4 posizione B) e a valle in una posizione che può essere scelta tra tre opzioni: 50, 100, 200mm (figura 3.4, posizioni C, D, E). La scelta della posizione di valle è determinata dalle caratteristiche del moto. Il sensore di pressione di valle viene infatti posto ad una distanza tale per cui si può considerare concluso il cosiddetto fenomeno del "Pressure Recovery", cioè l'aumento di pressione nella sezione di condotto a valle della valvola dovuto al graduale riattacco del contorno del getto sommerso alle pareti del condotto (andamento visibile in figura 2.1).

Il sensore per la pressione sistemica è alloggiato sulla sommità della camera di compliance.

Il sensore per la portata è posto poco a monte del gomito che porta alla camera di compliance (figura 3.4, posizione F), e permette di misurare la portata durante tutto il ciclo cardiaco.

I segnali prelevati dai trasduttori vengono inviati ad un'unità di amplificazione a due canali; ogni canale è costituito da un preamplificatore con sincronismo per alimentazione, un filtro passa basso e un amplificatore ed è provvisto di regolazioni per il controllo dell'offset e del guadagno. Le tensioni all'uscita dell'unità di amplificazione vengono inviate ad un convertitore A/D.

Specifiche dei sensori di pressione	
Range	-250mmHg ; +500mmHg
Risposta in frequenza	100Hz
Filtraggio del segnale	32Hz minimo, 40dB; reiezione a 50Hz
Errore di linearità	0.1% del fondo scala
Errore d'isteresi	0.2% del fondo scala
Coefficiente di temperatura	0.1% del fondo scala

Tabella 3.1

Specifiche del sensore di portata	
Range	± 20 l/min (portata media)
Risposta in frequenza	100Hz
Errore di linearità	0.1% del fondo scala

Tabella 3.2

Le tabelle 3.1 e 3.2 riportano le specifiche tecniche dei sensori di pressione e di portata, rispettivamente.

3.2.3 Approfondimento del fenomeno del Pressure Recovery

Come ricordato pocanzi, una valvola artificiale introduce una stenosi residua dovuta alla sua stessa geometria. Ciò comporta che il flusso sanguigno debba iniziare a contrarsi a monte del restringimento, sino a presentare in corrispondenza dell'orifizio, le dimensioni dell'orifizio stesso. Con riferimento allo schema semplificato di figura 3.5, si osserva che il restringimento della corrente non cessa in corrispondenza dell'orifizio, ma procede per un certo tratto a valle, fino a giungere alla cosiddetta sezione di vena contratta (v), sezione in cui la corrente presenta area minima (EOA). A partire da questa sezione, la corrente si comporta come un getto sommerso, che comincia ad espandersi fino a ritornare ad occupare un'area pari alla sezione del condotto, ad una distanza Δs dalla vena contratta.

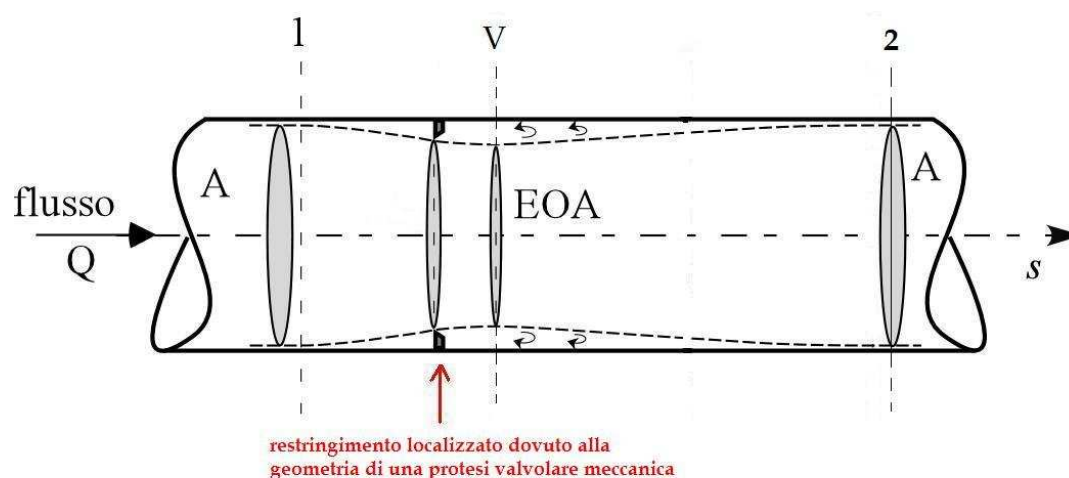


Figura 3.5: Andamento del flusso in prossimità di una stenosi (come figura 2.1)

L'equazione di continuità per un tronco di corrente è:

$$\frac{\partial \rho Q}{\partial s} + \frac{\partial \rho A}{\partial t} \quad (3.01)$$

dove A è l'area della corrente "viva" nella generica posizione s del condotto, Q è la portata della corrente e t ed s sono le coordinate temporali e spaziali. Nell'ipotesi di condotto indeformabile ($A = \text{cost}(t)$) e fluido incomprimibile ($\rho = \text{cost}(s, t)$), l'equazione di continuità diventa:

$$Q = \text{cost}(s) \quad (3.02)$$

da cui, ricordando la definizione di velocità media nella sezione trasversale di una corrente:

$$V = Q/A \quad (3.03)$$

si può osservare come nel tratto in cui la corrente si contrae la V aumenta, mentre nel tratto in cui la corrente si espande V diminuisce.

L'andamento di energia e pressione lungo il getto può invece essere desunto dall'equazione di bilancio dell'energia, per una corrente monodimensionale³, nell'ipotesi di moto quasi stazionario (trascurando cioè gli effetti dell'accelerazione

³Per corrente monodimensionale si intende un moto fluido che si svolge secondo una direzione prevalentemente rettilinea e che presenta limitata estensione trasversale rispetto alla dimensione su cui il moto si sviluppa. Le velocità lungo ogni sezione della corrente si possono considerare parallele all'asse del moto. Una corrente monodimensionale gode di una fondamentale proprietà:

temporale):

$$E_1 - E_s = \left(\frac{p_1}{\gamma} + h_1 + \alpha \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left(\frac{p_s}{\gamma} + h_s + \alpha \frac{V_s^2}{2g} \right) = \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad (3.04)$$

dove l'ultimo membro rappresenta la dissipazione di energia tra la sezione di monte (1) e la generica sezione a valle del getto stenotico. Le dissipazioni di energia si distinguono in dissipazioni continue e localizzate; le prime sono dovute a fenomeni di attrito tra fluido e pareti del condotto, le seconde a fenomeni localizzati (presenza di vortici) dovuti ad esempio ad un getto somerso in fase di decelerazione.

Con riferimento alla figura 3.5, la limitata estensione longitudinale del tratto in esame, permette di trascurare le dissipazioni continue, mentre il carattere di moto accelerato tra le sezioni 1 e v fa sì che in detto tratto possano essere trascurate anche le dissipazioni localizzate. L'equazione di bilancio può dunque essere così specificata:

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) \quad s \in (1, v) \quad (3.05)$$

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) - \Delta E_{1 \rightarrow s} \quad s \in (v, 2) \quad (3.06)$$

Per $s \in (1, v)$ l'area del getto si restringe, e per l'equazione di continuità la V_s quindi aumenta. Dall'equazione 3.05 la $\frac{p_s}{\gamma}$ dunque cala. Per $s \in (v, 2)$ invece, l'area del getto comincia ad espandersi, quindi V_s cala e la $\frac{p_s}{\gamma}$ aumenta, ottenendo così un recupero graduale della pressione presente nella sezione 1 (pressure recovery). Questo recupero non è però totale, per via della presenza delle dissipazioni localizzate di energia, quindi si avrà comunque, anche quando $V_1 = V_s$, $\frac{p_s}{\gamma} < \frac{p_1}{\gamma}$.

la pressione (p) risulta essere distribuita idrostaticamente sulla generica sezione trasversale della corrente. Ciò equivale a dire che la quota piezometrica (h) è costante, lungo la medesima sezione.

3.3 Procedure per una sessione di prove su valvola aortica

Una sessione di prove sperimentali prevede nella fase iniziale la calibrazione dei sensori di pressione a monte della valvola (*upstream*), a valle (*downstream*), sistemica (*systemic*) e della portata istantanea (*flow rate*). Questo procedimento deve essere svolto con la radice aortica connessa al resto del circuito idraulico, ma senza che la valvola aortica sia posta nel suo alloggiamento. E' importante verificare che non ci siano bolle d'aria all'interno dei condotti, in quanto queste potrebbero falsare le misure dei sensori, introducendo delle oscillazioni spurie nei segnali di pressione e portata a frequenza attorno ai 20Hz⁴.

A questo punto ha inizio la calibrazione dei sensori di pressione, con l'apertura del menu "Pressure Calibration" del software. La calibrazione dei sensori di pressione consiste in due fasi da svolgersi in successione. La prima consiste nella regolazione dello *zero offset*, verificando che a fluido in quiete e resistenza variabile nulla, la pressione relativa rilevata dai tre sensori di pressione sia 0mmHg. La seconda fase consiste nella regolazione del *guadagno* dei sensori. Partendo dalla condizione di pressione relativa nulla (cioè pressione assoluta pari alla pressione atmosferica nell'intero sistema), viene insufflata aria nella camera di compliance attraverso uno sfigmomanometro, fino a leggere su quest'ultimo una pressione di 200mmHg. A questo punto si verifica che la lettura per ciascuno dei tre sensori di pressione sia anch'essa pari a 200mmHg. La regolazione dello zero offset e del guadagno, vengono effettuate agendo direttamente sui trimmers dei convertitori A/D.

La calibrazione del sensore di portata viene effettuata aprendo il menu del software "Flow Calibration" e regolando i seguenti parametri del flussimetro: controllo null a 0 per ridurre al minimo la lettura del sensore; zero offset a 0 per misurare a fluido fermo una portata nulla, e controllo balance a 0. A questo punto il sistema svolge un numero prestabilito di cicli cardiaci (3 di default), per preimpostati valori di frequenza cardiaca e stroke volume (volume fluido eiettato ad ogni sistole ventricolare sx). Terminati questi cicli, il software fornisce a schermo un indice, il Flow Calibration Factor (FCF), parametro calcolato a partire da

⁴Manuale d'uso Sheffield Pulse Duplicator, paragrafo 3b

un confronto tra stroke volume impostato ed integrale della portata, nel periodo in cui questa è positiva. Se questo indice è compreso tra 2 e 3 (normalmente tra 2.3 e 2.7) allora la calibrazione ha avuto successo, altrimenti la calibrazione deve essere ripetuta⁵.

A questo punto la calibrazione dei sensori è terminata. La protesi valvolare aortica prescelta per le prove sperimentali può essere alloggiata nella radice aortica, previo inserimento della stessa su un elemento di supporto chiamato holder (costituito da due strutture ad anello, con foro centrale di uguale diametro, entro cui fissare la valvola con delle apposite viti, figura 3.6). Il foro centrale deve avere dimensione opportuna per l'accoglimento della valvola da sottoporre a test.

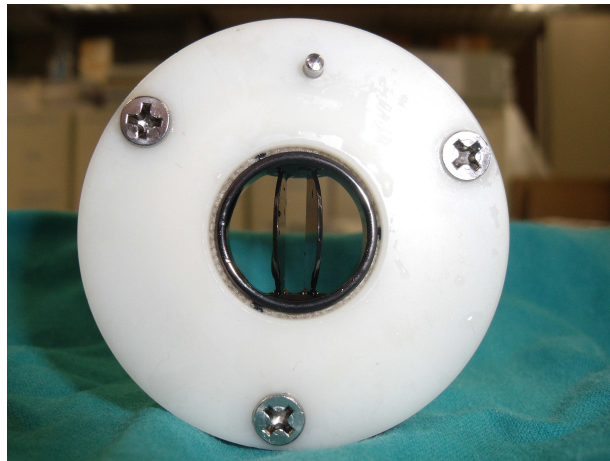


Figura 3.6: Particolare di una valvola meccanica SJM RegentTM innestata su un opportuno holder

3.3.1 Sistema di spinta del fluido e forma d'onda flusso-tempo di comando del pistone

Il meccanismo di spinta per la simulazione della funzionalità ventricolare sinistra è composto da un servomotore in DC, accoppiato ad un tachimetro che trasmette il moto circolare ad una vite a sfera, la quale lo trasforma in moto lineare. La vite è connessa poi rigidamente con l'asta di un pistone a movimento assiale entro una camera circolare di diametro costante. Il movimento lineare del pistone

⁵Manuale d'uso Sheffield Pulse Duplicator, paragrafo 3c

determina dunque lo spostamento di un volume fluido direttamente proporzionale allo spostamento del pistone stesso. In particolare, la fase di spinta del pistone simula la sistole, la fase di aspirazione simula la diastole.

Le caratteristiche dell'onda di flusso, e di conseguenza le modalità di movimento del pistone, sono stabilite mediante la scelta dei valori da assegnare ai seguenti parametri descrittivi del ciclo cardiaco: **Cardiac Output** (volume fluido eiettato in un minuto), **Heart Rate** (battiti in un minuto) e **Stroke Volume**. Il legame matematico che lega questi tre parametri è: $CO=HR \cdot SV$, quindi due parametri su tre sono indipendenti e il terzo ne risulta di conseguenza. Il range di valori ammissibili per i tre parametri è nell'ambito fisiologico:

- $SV=20 \div 125$ ml/battito
- $HR=40 \div 145$ battiti/min
- $CO=0.5 \div 12$ litri/min

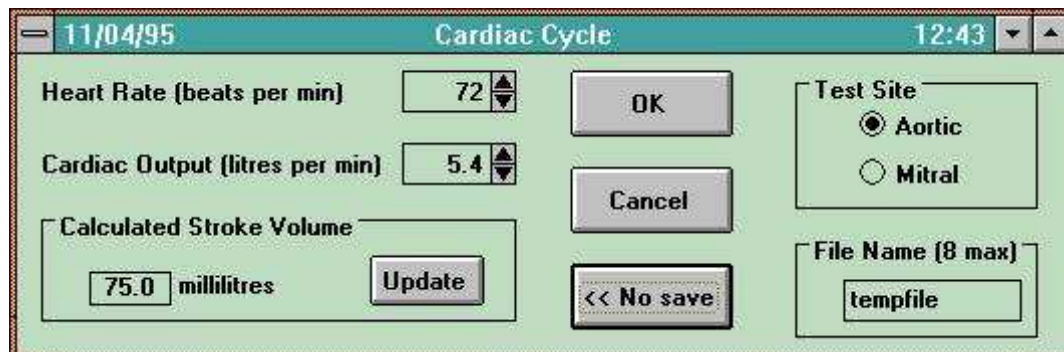


Figura 3.7: Schermata per l'impostazione dei parametri di un ciclo cardiaco in modalità Single Test Runs.

Il valore di HR determina la durata di un ciclo cardiaco, pari a $60s/HR$, e di conseguenza la durata della sistole e della diastole. Il dispositivo infatti assume per la sistole una durata pari a $T_s = \min(T/2; 300ms)$ e per la diastole $T_d = T - T_s$. Si noti che la durata della diastole è quindi in ogni caso dipendente da HR, mentre la durata della sistole rimane invariata, pari a 300ms, per $HR \leq 100bpm$.

Una volta impostati i parametri, la curva flusso-tempo di controllo del pistone, viene calcolata come somma di funzioni sinusoidali, imponendo l'uguaglianza tra

volume eiettato (volume sistolico) e volume aspirato (volume diastolico), e rispettando un insieme di caratteristiche sui tempi significativi secondo quanto illustrato in figura 3.8 e nella tabella 3.3.

Infine, si ricorda che per ciascun test, il software del PD permette di scegliere tra due modalità: Single Test Runs o Automatic Test Runs. La prima modalità permette di impostare manualmente di volta in volta i parametri del test da svolgere (chiamato anche run) e salvare eventualmente le misure dei sensori in un file .DAT. La seconda modalità permette invece di impostare all'inizio della sessione di test, tutti i parametri relativi a tutte le prove in programma, e salvare la sequenza dei test e i singoli test in un file .DAT. Per tutte le prove sperimentali eseguite nel presente lavoro, è stata utilizzata la modalità Single Test Runs.

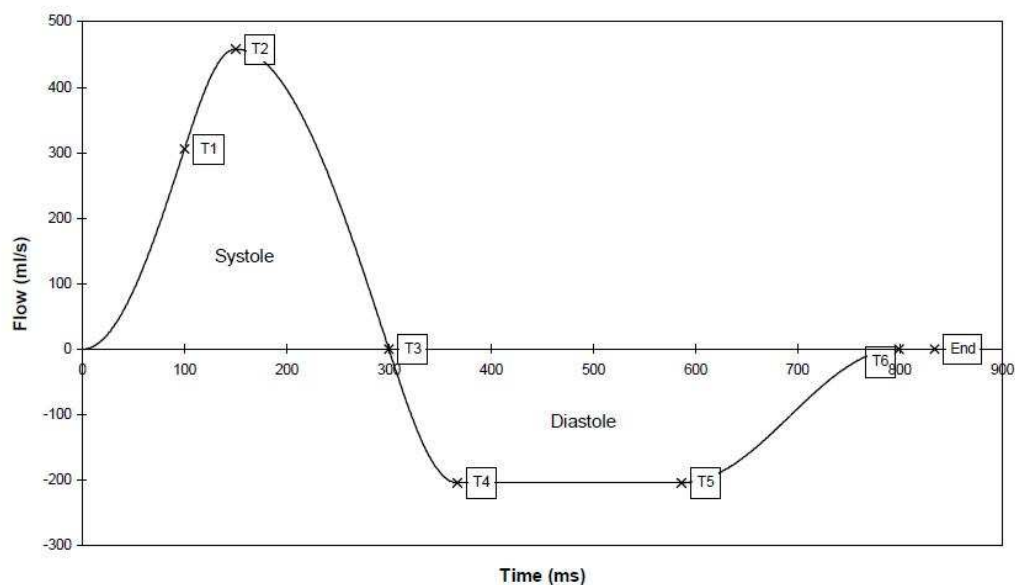


Figura 3.8: Esempio di forma d'onda flusso-tempo per il controllo del pistone

3.3.2 Inizializzazione di un test

In modalità Single Test Runs, dopo aver assegnato prescelti valori numerici a due dei tre parametri CO, HR e SV, il software del PD compie le seguenti azioni:

1. La curva flusso-tempo viene calcolata

Condizioni	Timing Point
Durata della fase di incremento dell'accelerazione del fluido ($2/3$ di t_2)	t_1
Tempo impiegato dal pistone per raggiungere la max velocità ($T_s/2$)	t_2
La sistole dura 300ms o metà periodo cardiaco (il minore dei due)	t_3
T4 deriva dall'uguaglianza dei volumi sistolico e diastolico	t_4
Diastole decelerata è $2/5$ del periodo della diastole	t_5
Diastole quiescente è $1/16$ del periodo della diastole	t_6

Tabella 3.3

2. Le misure dei sensori di pressione e portata vengono inizializzate ai valori di offsets
3. La resistenza sistemica variabile viene minimizzata
4. Il pistone si porta nella posizione di partenza
5. Inizia la run con l'inizio del moto anterogrado del pistone

3.3.3 Aggiustamento della pressione sistemica e record delle misure effettuate

Una volta iniziato un test, a schermo si presenta una finestra come in figura 3.9. Nella sottofinestra identificabile come Systemic Resistance, è possibile osservare come il software, attraverso le misure fatte dal sensore di pressione sistemica, cerchi di settare la resistenza sistemica variabile, in modo che la pressione sistemica media risulti 100mmHg, con un errore permesso che può essere impostato (di default ± 7 mmHg). A tal fine sono permessi dallo stesso software al più 20 tentativi di aggiustamento della resistenza. Se questo numero non bastasse, allora necessariamente si deve passare alla modalità di aggiustamento manuale (Manual Adjustment).

Una volta raggiunta la pressione sistemica media richiesta, soddisfacendo le condizioni imposte sull'errore relativo, ha inizio la fase dedicata all'acquisizione delle

misure. In particolare il sistema inizia a registrare i seguenti dati, con una frequenza di campionamento di 256Hz:

- posizione del pistone (relativamente alla posizione di riposo; in mm)
- pressione a monte della valvola (chiamata p-upstream; in mmHg)
- pressione a valle della valvola (chiamata p-downstream; in mmHg)
- pressione sistemica (chiamata p-system; in mmHg)
- portata istantanea (in ml/s)

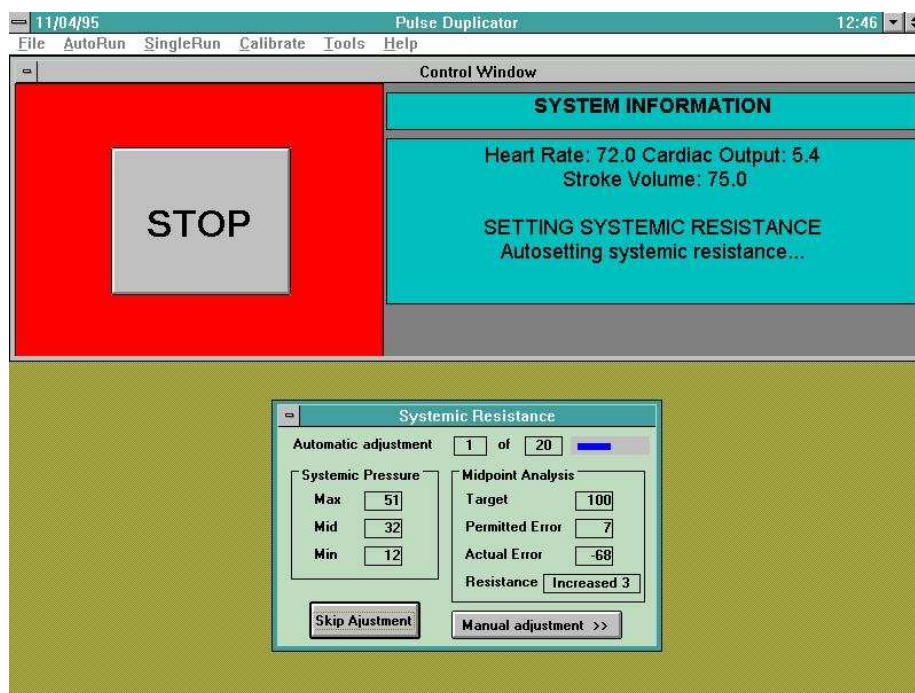


Figura 3.9: Schermata presentata durante l'esecuzione di un run

Gli ultimi quattro segnali vengono visualizzati in Real Time sullo schermo. Una volta registrati i segnali relativi a 10-12 cicli cardiaci il sistema si ferma e presenta un insieme di risultati che sono le medie dei segnali registrati su 10 cicli completi. Altri dati vengono calcolati e registrati dal sistema a partire dai dati misurati, ma sul significato di questi si discuterà nel capitolo successivo.

Capitolo 4

Prove sperimentali

4.1 Protesi valvolare aortica meccanica St. Jude Medical RegentTM

La prima valvola meccanica aortica utilizzata nelle prove sperimentali è stata una St. Jude Medical RegentTM (figura 4.1) di diametro esterno nominale di 19mm. Questa valvola è del tipo a doppio disco oscillante (bileaflet) ed è costituita da una struttura completamente in carbonio pirolitico, quindi ad elevata resistenza ed emocompatibilità, in grado di ridurre al minimo i processi di innesco di fenomeni di coagulazione del sangue sulla superficie del materiale (si veda paragrafo 2.3).



Figura 4.1: Protesi valvolare aortica meccanica St Jude Medical RegentTM

Ecco le principali caratteristiche geometriche della valvola in questione:

- Diametro esterno ϕ_{ext} : 19mm
- Diametro interno ϕ_{int} : 17.8mm
- Altezza δ : 9.07mm
- Angolo di escursione dei leaflets: 60°
- Angolo di max apertura di un leaflet: 85°
- Area dell'orificio valvolare libero: 2.39cm^2

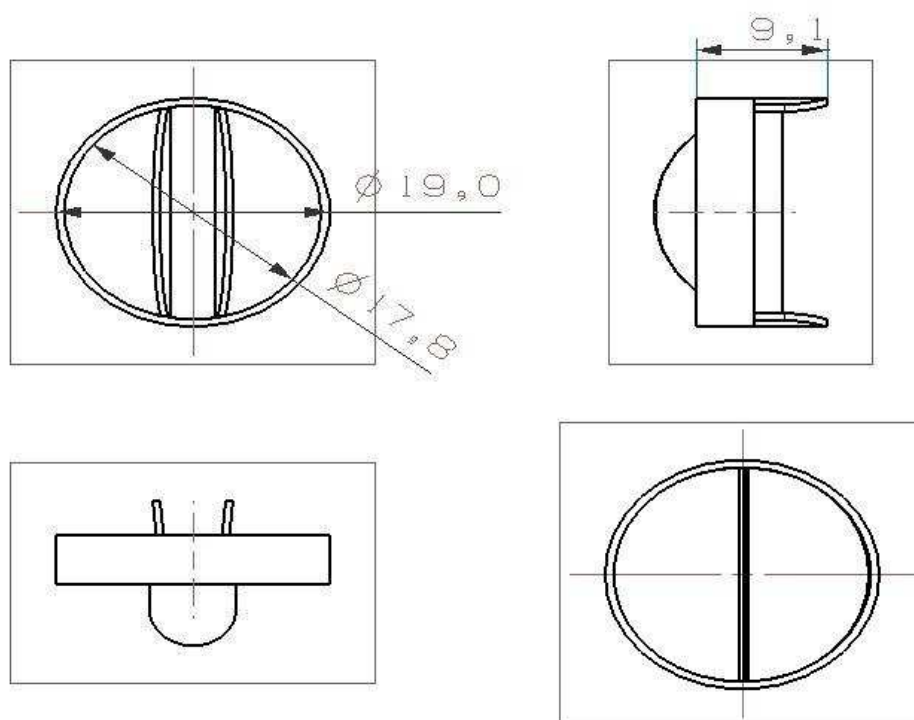


Figura 4.2: Viste in pianta e in sezione laterale di un modello che mostra la valvola SJM Regent chiusa e nella configurazione con la max apertura dei leaflets

Questa valvola è del tipo *supranulare*, cioè l'anello di sutura viene completamente fissato sopra l'anello valvolare nativo (vista aortica), come rappresentato

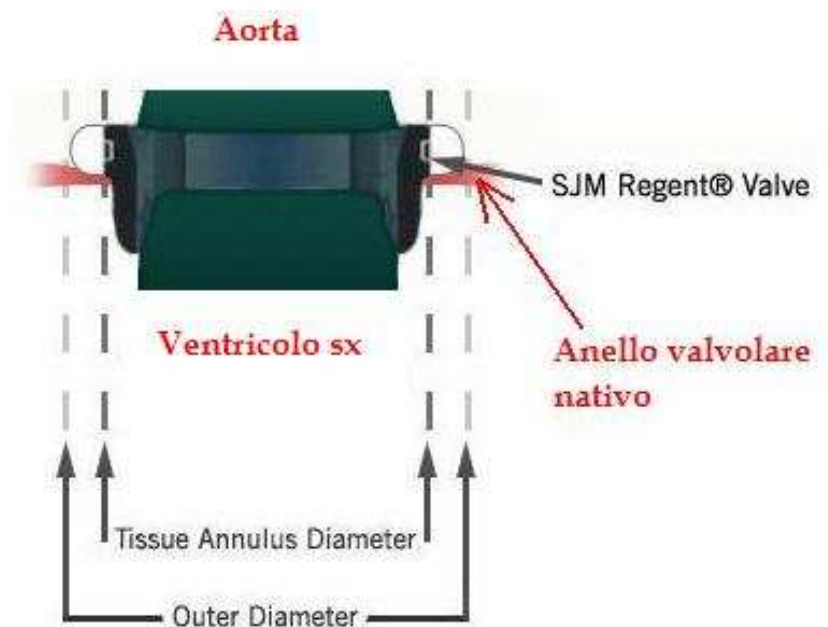


Figura 4.3: Impianto supranulare di una St Jude Medical RegentTM

in figura 4.3. L'interfaccia tra l'anello di sutura valvolare ed housing (fig 4.1) non è fissa, ma permette a quest'ultimo di essere ruotato al fine di favorirne un più accurato posizionamento in sede di impianto. Tutta la struttura è trattata con materiale radiopaco, per permetterne la visualizzazione, dopo l'impianto, con strumentazione radiografica o di risonanza magnetica.

E' da sottolineare fin d'ora che, pur essendo il diametro esterno dichiarato di 19mm, le prove sono state condotte fissando la valvola su un supporto (ben visibile in figura 3.6) in cui un elemento aveva un foro centrale di 23mm di diametro e l'altro di 22 mm di diametro, questo perchè si erano riscontrati dei difetti nelle filettature in uno de due elementi con foro da 23mm di diametro. Tale aspetto indica come vi sia una discrepanza tra dato dichiarato dalla casa produttrice ed effettivo diametro dell'arteria aorta su cui la valvola andrebbe innestata, misura questa che è presa come riferimento dai cardiocirurghi per un impianto.

4.1.1 Prove eseguite

La prima parte di questo lavoro di tesi ha riguardato lo svolgimento di una serie di prove sperimentali, per diverse condizioni di Stroke Volume(SV) ed Heart Rate(HR), con una valvola meccanica SJM Regent sopra descritta.

Lo scopo era di valutare le caratteristiche idrodinamiche del flusso attraverso l'orifizio valvolare, dopo l'applicazione su di un leaflet e/o sull'housing, di **5 formazioni trombotiche artificiali** di diverso peso, ricreate utilizzando del materiale gommoso commerciale denominato **Patafix^R** (tabella 4.1). Le performances di confronto sono quelle ricavate dall'analisi preliminare della valvola SJM Regent in condizioni normofunzionanti, cioè in assenza di formazioni trombotiche.

Nella tabella 4.2 sono riportate le caratteristiche di HR e SV utilizzate in ciascuna sessione di test, per ognuna delle condizioni trombotiche sopra riportate. Ogni prova è stata ripetuta quattro volte, in modo tale che i parametri calcolati a partire dai dati misurati fossero accettabili dal punto di vista statistico. La valvola SJM Regent 19mm non è mai stata cambiata da una prova ad un'altra. Le formazioni trombotiche con ID Sjr_I1, Sjr_I2, Sjr_I3, sono state tutte poste sul leaflet di destra, dal punto di vista aortico.

4.2 Dati misurati dal PD ed elaborazioni eseguite

Ciascuna delle quattro prove per ogni condizione illustrata in tabella 4.2, è stata svolta come illustrato nella sezione 3.3, in modalità Single Test Run.

Al termine di ciascuna prova, il PD registra una serie di dati su un file .DAT, utili per le considerazioni sulla performance idrodinamica della valvola in esame.

Questi dati sono, nel dettaglio, i seguenti:

- CO (l/min), HR (bpm), SV (ml)
- durata della sistole (ms)
- durata della diastole (ms)
- FCF, offsets relativi ai sensori di pressione e portata

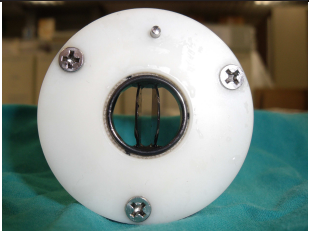
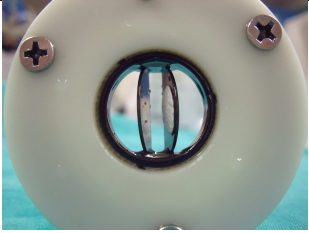
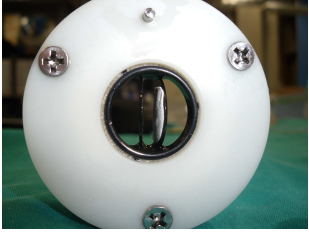
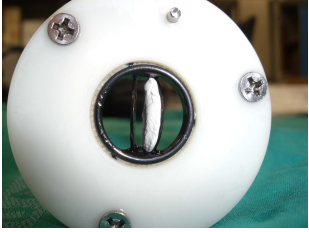
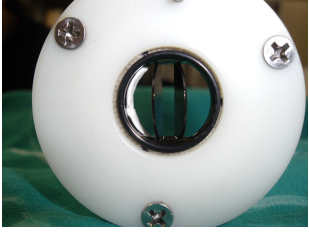
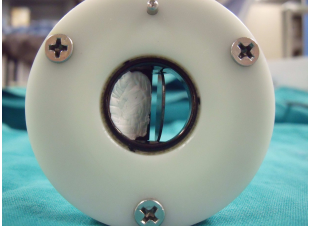
ID	Descrizione	Foto (lato aortico)
Sjr_Nf	SJM Regent normofunzionante	
Sjr_I1	SJM Regent con trombo da 0.07g	
Sjr_I2	SJM Regent con trombo da 0.15g	
Sjr_I3	SJM Regent con trombo da 0.36g	
Sjr_Hg	SJM Regent con trombo sull'housing (0.29g)	
Sjr_Bk	SJM Regent con un leaflet bloccato (0.75g)	

Tabella 4.1: Condizioni analizzate nelle prove sperimentali per la valvola SJM Regent

Prova	Stroke Volume (ml) - Heart Rate (bpm)
1	50 - 60
2	50 - 70
3	50 - 80
4	50 - 90
5	50 - 100
6	60 - 60
7	60 - 70
8	60 - 80
9	60 - 90
10	60 - 100

Tabella 4.2: Caratteristiche di HR e SV utilizzate in ciascuna sessione di test

- pressione sistemica minima, massima e media (mmHg)
- frequenza di campionamento (Hz)
- numero di campioni registrati
- istante di inizio del flusso anterogrado (t_1 ; in ms)
- istante di primo crossover delle pressioni (p-upstream diventa maggiore di p-downstream) (t_2 ; in ms)
- istante di massima portata in aorta (ms)
- istante di fine misura del salto di pressione transvalvolare (ms)
- istante di fine moto anterogrado (t_4 ; in ms)
- istante di massimo flusso di rigurgito (t_5 ; in ms)
- istante di fine calcolo del volume di chiusura (ms)
- pressione media ventricolare durante la sistole (mmHg)
- pressione media aortica durante la sistole (mmHg)

- salto di pressione (chiamato Δp) medio durante la sistole (mmHg)
- picco del salto di pressione durante la sistole (mmHg)
- pressione media aortica durante l'intero ciclo (mmHg)
- salto di pressione all'istante di massima portata (mmHg)
- stroke volume misurato (ml)
- portata media sistolica (l/min)
- valore efficace (RMS) della portata sistolica (l/min)
- portata massima istantanea (ml/s)
- volume di rigurgito totale (ml)
- volume di chiusura (ml)
- volume di leakage (ml)
- frazione di rigurgito (rapporto tra volume di rigurgito e SV)
- vettore delle misure relative alla pressione di monte (p_{up}) durante un ciclo (mmHg)
- vettore delle misure relative alla pressione di valle (p_{down}) durante un ciclo (mmHg)
- vettore delle misure relative alla pressione sistemica (p_{system}) durante un ciclo (mmHg)
- vettore con le misure di posizione del pistone durante un ciclo (scalate rispetto alla posizione di partenza e in mm)
- vettore delle misure relative alla portata istantanea (flow) durante un ciclo (ml/s)

Dopo aver effettuato tutte le prove per una determinata condizione trombotica, i file .DAT sono stati elaborati attraverso un opportuno programma sviluppato in MatLab, al fine di renderli disponibili in formato .MAT per le successive elaborazioni. I dati salvati in ciascun file .MAT corrispondente erano quelli relativi a:

- vettore degli istanti temporali di campionamento, calcolato a partire dai dati relativi alla durata del ciclo cardiaco e al numero di campioni (s)
- vettore delle misure p-upstream durante un ciclo (mmHg)
- vettore delle misure p-downstream durante un ciclo (mmHg)
- vettore delle misure p-system durante un ciclo (mmHg)
- vettore con le misure di posizione del pistone durante un ciclo (posizione di partenza posta a 0 e misure in cm)
- vettore delle misure flow durante un ciclo (ml/s)

Avendo a disposizione quattro runs per ogni condizione impostata, e quindi quattro file .MAT, si è proceduto calcolando un'unica matrice contenente i vettori sopra indicati, ottenuti dopo aver applicato l'operatore di media sui quattro runs. Una volta che si avevano a disposizione questi dati si è sviluppato un altro programma che permettesse il calcolo di opportuni parametri e grandezze, con lo scopo di valutare attraverso questi il comportamento idrodinamico della valvola. Essendo la frequenza di campionamento del PD 256Hz, e quindi avendo al più 256 campioni per ogni vettore sopra riportato (condizione verificata per HR=60bpm), si è proceduto ad un'interpolazione preliminare dei dati a disposizione, con lo scopo di rendere più preciso il calcolo di alcuni istanti temporali di interesse. La tecnica di interpolazione utilizzata è stata quella delle *spline cubiche*, al fine di rendere l'andamento del segnale il più regolare possibile, evitando la presenza di punti angolosi.

In più, essendo il numero di campioni a disposizioni variabile con HR, in quanto per HR>60bpm (quindi durata del ciclo cardiaco <1s) il numero di campioni diventa più piccolo di 256, si è cercato di mantenere questa caratteristica anche in sede di interpolazione, impostando una nuova frequenza di campionamento

del PD fittizzia, e andando poi a diminuire il numero di campioni all'aumentare di HR. Viene fornita una tabella con il numero di campioni di un vettore prima dell'interpolazione e dopo. Il numero di campioni relativi ad HR=60 è stato impostato a 5000, gli altri derivano dalla moltiplicazione di questo valore per la durata del ciclo cardiaco. A partire dai dati interpolati, si sono potuti ricavare

HR	Durata ciclo (s)	N° campioni prima	N° campioni dopo
60	1	256	5000
70	0.855	219	4275
80	0.750	192	3750
90	0.668	171	3340
100	0.602	154	3010

Tabella 4.3: Numero di campioni prima e dopo l'interpolazione

i parametri e le grandezze riportate nel seguente elenco, precisando che alcuni parametri, pur essendo già stati calcolati dal PD, si è preferito ricalcolarli in ambiente Matlab.

- inizio moto del pistone $t0$ (s)
- inizio del flusso anterogrado $t1$ (s)
- istante di primo crossover delle pressioni $t2$ (s)
- istante di apertura della valvola $t2^I$ (s)
- istante di secondo crossover delle pressioni $t3$ (p-downstream diventa maggiore di p-upstream) (s)
- istante di fine moto anterogrado $t4$ (s)
- istante di massimo flusso di rigurgito $t5$ (s)
- istante in cui si manifesta il dicrotic notch $t6^I$ (minimo assoluto della p-downstream, nell'intervallo tra $t5$ e $t6$) (s)
- istate di chiusura della valvola $t6$ (minimo di $\frac{dp_{up}}{dt}$) (s)

- rapporto tra la portata all'istante t_6 e all'istante t_5
- derivata prima della p -upstream
- salto di pressione transvalvolare $deltap$ (Δp , in mmHg)
- $deltap$ massimo (mmHg)
- $deltap$ all'istante di massimo flusso (mmHg)
- p -upstream massimo (mmHg)
- p -downstream massimo (mmHg)
- p -system massimo (mmHg)
- p -system minimo (mmHg)
- durata del moto anterogrado t_4-t_1
- intervallo temporale in cui $deltap > 0$ t_3-t_2
- intervallo temporale in cui la valvola è aperta $t_6-t_2^I$
- media di p -upstream, p -downstream e $deltap$ negli intervalli t_4-t_1 , t_3-t_2 , t_6-t_2 (mmHg)
- media di p -system nell'intervallo t_6-t_1 (mmHg)
- Effective Orifice Area EOA (cm^2)
- Aortic Stroke Volume calcolato AoS_V (volume eiettato ad ogni sistole, in ml)
- volume di rigurgito: $\int_{t_4}^{end} Q(t)dt$
- volume di chiusura: $\int_{t_4}^{t_6} Q(t)dt$
- volume di leakage: $\int_{t_6}^{end} Q(t)dt$
- sovraccarico di potenza a cui è sottoposto il muscolo cardiaco ($P=Q \cdot \Delta p$, in W)

Nella figura 4.4 sono stati rappresentati a titolo di esempio, gli andamenti temporali registrati dal PD e successivamente interpolati, della pressione ventricolare (rosso), aortica (blu) e sistemica (verde) per condizione Sjr_Nf SV=60 ed HR=100. Inoltre sulla pressione ventricolare sono stati riportati gli istanti temporali sopra citati.

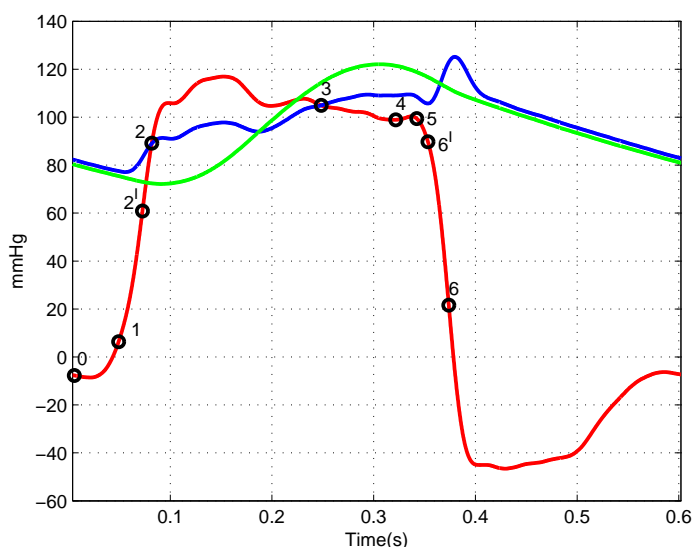


Figura 4.4: Andamenti delle pressioni e collocazione degli istanti temporali di interesse

4.3 Protesi valvolare aortica meccanica Sorin Bicarbon OverlineTM

La seconda valvola meccanica aortica utilizzata nelle prove sperimentali è stata una Sorin Bicarbon OverlineTM (figura 4.5) di diametro esterno nominale di 19mm.

Una delle peculiarità di questa valvola bileaflets è il profilo concavo-convesso dei suoi emidischi, progettato al fine di ottenere le migliori performance fluidodinamiche nelle tre sezioni di flusso (due periferiche e una centrale). I leaflets sono costituiti di carbonio pirolitico depositato su di uno strato di grafite radiopaca



Figura 4.5: Valvola aortica meccanica Sorin Bicarbon OverlineTM

mediante pirolisi di idrocarburi gassosi in un forno a letto fluido. L'housing è costituito da una lega di titanio (Ti6Al4V) ad elevata rigidità, necessaria ad evitare possibili fenomeni di deformazione dopo l'impianto. La sezione dell'housing presenta una forma ottimizzata per ridurre i vortici e le turbolenze del flusso. Inoltre, questo è rivestito da carbofilm^R, un sottile strato di carbonio la cui struttura turbostratica ad elevata densità è sostanzialmente identica a quella del carbonio pirolitico con cui sono costruiti i leaflets. Il rivestimento conferisce al substrato le ben note caratteristiche di biocompatibilità proprie del carbonio pirolitico, senza modificare le proprietà fisiche del substrato. L'anello di sutura infine, è costituito da una struttura interna di polietilentereftalato, carbofilm^R e un rivestimento esterno di poliacetato.

Anche questa valvola, come la SJM Regent, è completamente supranulare e fitta, nel PD, lo stesso holder .

4.3.1 Prove eseguite

Le caratteristiche delle formazioni trombotiche (tabella 4.4), le modalità di esecuzione dei tests e i dati misurati dal PD e successivamente elaborati, riguardanti la valvola Sorin Overline sono state le medesime descritte per la SJM Regent, questo, sia per valutare le valvole in esame nelle stesse condizioni, sia per avere a

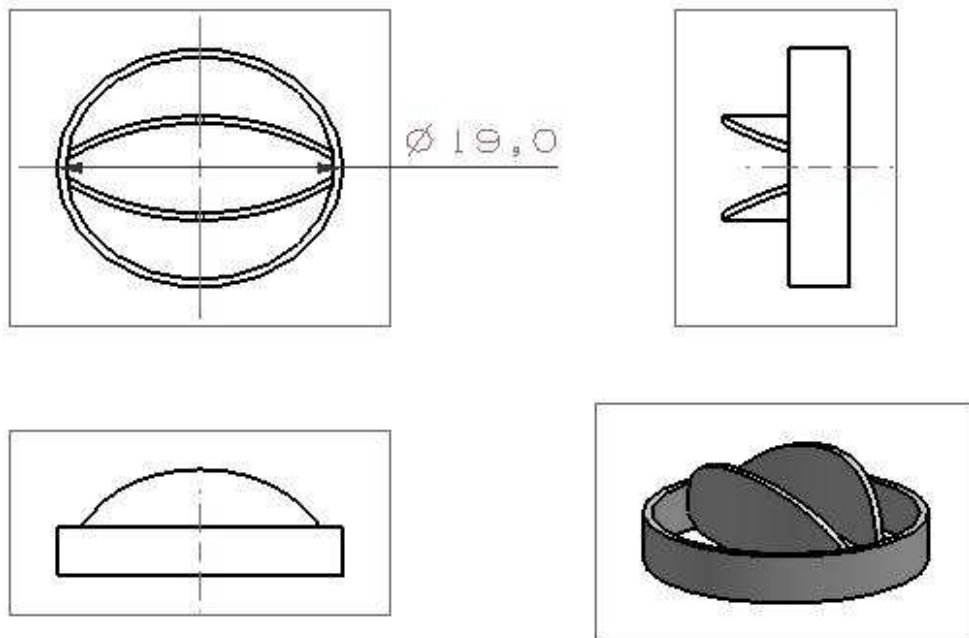


Figura 4.6: Viste di un modello della valvola aortica Sorin Overline. Si evidenzia il diverso profilo dei leaflets rispetto alla valvola SJM Regent

disposizioni dei dati confrontabili tra loro. Nella figura 4.7 sono stati rappresentati a titolo di esempio, gli andamenti temporali registrati dal PD e successivamente interpolati, della pressione ventricolare (rosso), aortica (blu) e sistemica (verde) per condizione Sorin_Nf SV=60 ed HR=100. Sono stati anche qui riportati gli istanti temporali di interesse calcolati.

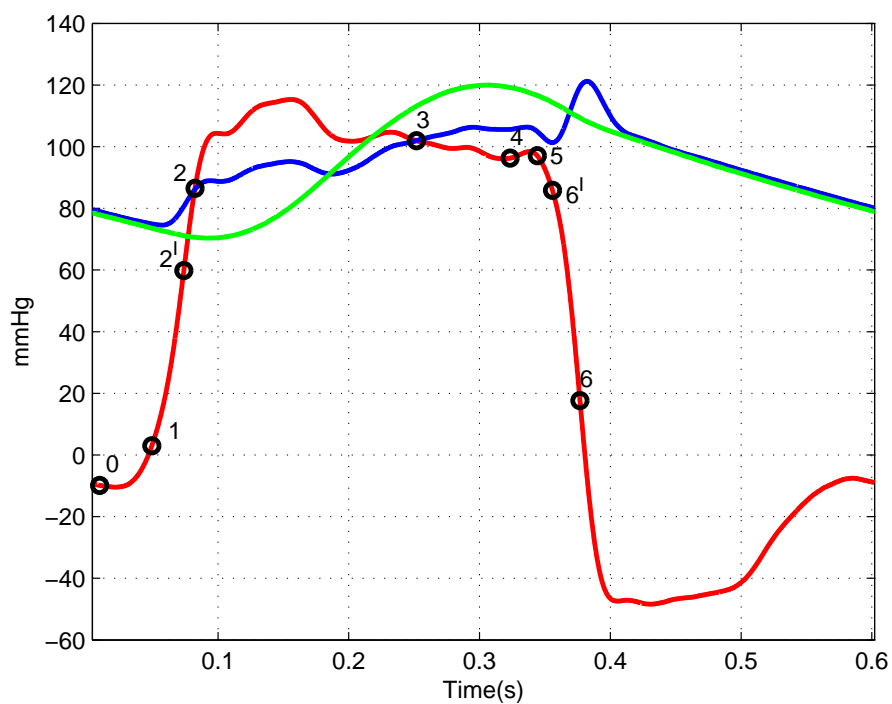


Figura 4.7: Andamenti delle pressioni e collocazione degli istanti temporali di interesse

4.3. PROTESI VALVOLARE AORTICA MECCANICA SORIN BICARBON OVERLINETM 55

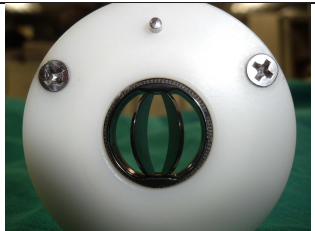

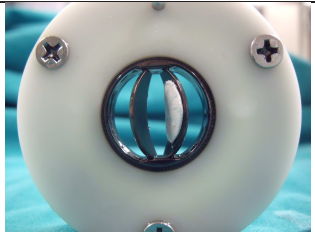
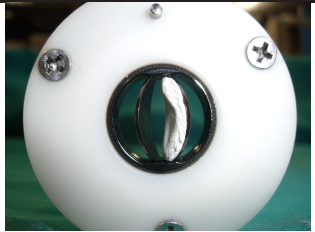
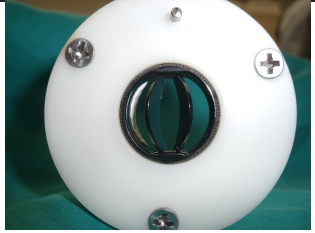
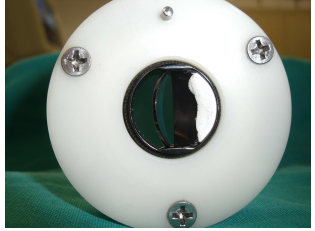
ID	Descrizione	Foto (lato aortico)
Sorin_Nf	Sorin Overline normofunzionante	
Sorin_I1	Sorin Overline con trombo da 0.07g	
Sorin_I2	Sorin Overline con trombo da 0.15g	
Sorin_I3	Sorin Overline con trombo da 0.36g	
Sorin_Hg	Sorin Overline con trombo sull'housing (0.29g)	
Sorin_Bk	Sorin Overline con un leaflet bloccato (0.75g)	

Tabella 4.4: Condizioni analizzate nelle prove sperimentali per la valvola Sorin Overline

Capitolo 5

Risultati Sperimentali

L'effetto sulle grandezze emodinamiche di interesse, della presenza delle diverse formazioni trombotiche riprodotte, è stato indagato prevalentemente in forma grafica, sia per la valvola SJM Regent che per la valvola Sorin Overline.

Prima di procedere con l'analisi dei risultati è utile una considerazione preliminare, che giustifica alcune scelte metodologiche di seguito adottate. Per la maggior parte delle grandezze calcolate si è osservato che a parità di formazione trombotica e SV, una variazione di HR da 60bpm a 100bpm non comporta differenze rilevanti nel comportamento valvolare. Questo comportamento è dovuto al fatto che la durata della sistole, per i valori di HR adottati, risulta sempre uguale, ed essendo la maggior parte dei parametri emodinamici di interesse relativi alla fase sistolica, non si evidenziano sostanziali differenze nel comportamento valvolare. Viceversa, a parità di HR e formazione trombotica, il passaggio da SV=50ml a SV=60ml risulta influire in modo più sostanziale sul comportamento della stessa. Per questo motivo si è scelto di rappresentare le diverse grandezze di interesse, evidenziandone l'appartenenza a due gruppi distinti in base al valore dello SV, indipendentemente dal valore di HR.

5.1 Risultati Sperimentali per SJM RegentTM

La figura 5.1 riporta l'andamento nel tempo, durante un ciclo cardiaco, delle pressioni pup, pdown e psystem per la condizione normofunzionante Sjr_Nf con

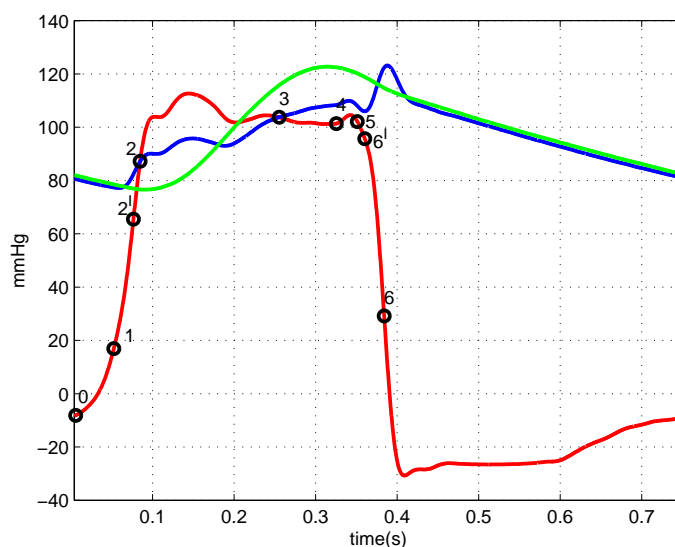


Figura 5.1: Andamenti della pup (rosso), pdown (blu), psystem (verde), e collocazione degli istanti temporali, valevole per la generica condizione sperimentale e trombotica

SV=50ml e HR=80bpm, nonché gli istanti temporali significativi. Si noti che analoghi comportamenti si sono riscontrati per tutte le diverse condizioni trombotiche ed idrodinamicamente riprodotte.

L'analisi qualitativa dell'andamento di pup mette in evidenza i seguenti aspetti. A partire dall'istante t_0 , d'inizio del moto anterogrado del pistone, pup comincia a crescere rapidamente. La fase di crescita rapida occupa circa il 30% della fase sistolica. Segue una fase in cui pup si mantiene pressochè costante; la conclusione di questa fase è di poco successiva all'istante t_4 , di fine del moto anterogrado. Successivamente si manifesta la fase di rapida decrescita di pup, concomitante con la fase in cui il moto retrogrado del pistone mostra la massima velocità di spostamento del pistone stesso. Infine, nel periodo ormai già diastolico, la pup si mostra costante o in lenta crescita.

L'analisi dell'andamento della pdown porta alle seguenti osservazioni. All'inizio del ciclo cardiaco il trend della pdown risulta essere in calo, andamento dovuto alla diminuzione della spinta propulsiva determinata dal fenomeno di compliance messo in atto dalla camera omonima. Successivamente la pdown comincia a crescere, conseguentemente all'inizio del moto fluido in aorta. Segue una fase

in cui pdown mostra un trend in aumento, fino a poco dopo l'istante di fine del moto anterogrado del fluido (t4). Successivamente, pur essendo già iniziata la fase diastolica, si manifesta un repentino aumento del valore di pdown, subito dopo l'istante di massimo flusso di rigurgito (t5). Questo evento è dovuto alla riflessione dell'onda di pressione da parte sia delle strutture rigide che costituiscono i condotti in cui si svolge il moto, sia dai lembi valvolari in fase di chiusura. Queste onde riflesse aumentano di intensità all'avanzare della fase di chiusura della valvola, fino a raggiungere il valore di picco in corrispondenza dell'istante di completa chiusura della valvola (t6). A partire da questo istante la pdown inizia a decrescere lentamente, mantenendosi comunque su valori fisiologici grazie all'effetto del fenomeno di compliance.

Si nota come l'istante di primo crossover delle pressioni (t2) risulti essere non concomitante con l'istante d'inizio del moto anterogrado (t1).

L'andamento della psystem infine, corrisponde all'andamento fisiologico della pressione arteriosa, a dimostrazione dell'efficace simulazione dell'effetto di compliance arteriosa operata dal PD, dall'elemento identificato come "compliance chamber".

Con riferimento alle osservazioni sopra esposte, una delle prime domande a cui si è cercato di dare risposta ha riguardato la ricerca dell'istante temporale a cui la valvola, in una determinata condizione trombotica ed idrodinamica, iniziava ad aprirsi. In letteratura medica l'istante di apertura di una valvola nativa è considerato essere l'istante t2 di primo crossover delle pressioni. Tale assunzione è ad oggi tipicamente adottata anche per le protesi valvolari, meccaniche e biologiche.

Osservando l'andamento della pressione ventricolare (pup) si nota che per $t > t_0$, pup passa da una crescita iniziale molto rapida ad un brusco rallentamento, poco a valle di t2. Tale osservazione è da associare alle seguenti considerazioni. In ambito fisiologico, la sistole ventricolare può essere vista come composta da due fasi: la fase *isovolumetrica* e la fase *eiettiva*. Analoga suddivisione è applicabile anche a quanto avviene nel PD. La prima fase avviene nella primissima fase di spinta della pompa volumetrica (i.e contrazione del muscolo cardiaco), quando sia la valvola mitrale che aortica risultano chiuse. La forza impressa dalla pompa volumetrica al fluido, in una camera ventricolare che risultata chiusa sia a monte che a

valle, si traduce in un repentino aumento della pressione upstream. Dal momento in cui la valvola in posizione aortica comincia ad aprirsi, inizia la seconda fase della sistole, con efflusso di fluido a valle della valvola aortica. A partire da questo istante, la pressione ventricolare continua a salire, ma sempre meno rapidamente in quanto la camera ventricolare non risulta più chiusa e la spinta del pistone va ad esaurirsi (fine sistole).

Si è ritenuto, alla luce di queste considerazioni, che l'analisi del segnale $\frac{d_{pup}}{dt}$, potesse fornire indicazioni utili ad individuare il reale istante di apertura della valvola aortica.

L'analisi dell'andamento della $\frac{d_{pup}}{dt}$ (fig. 5.2), per tutte le condizioni idrodinamiche

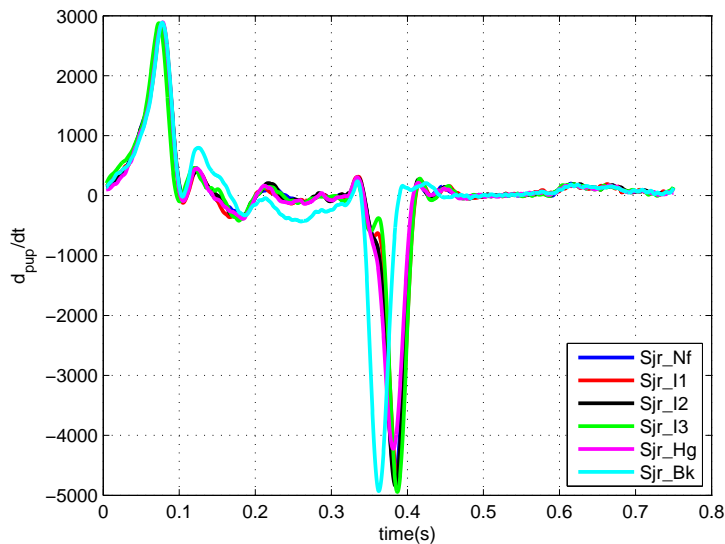


Figura 5.2: Grafici dell'andamento della $\frac{d_{pup}}{dt}$ per la generica condizione sperimentale

e trombotiche della SJM Regent, porta ad osservare che, per $t > 0$, la $\frac{d_{pup}}{dt}$ inizia a crescere molto rapidamente (i.e la pup stessa), in quanto i lembi valvolari sono ancora chiusi. Questo andamento lo si osserva fino all'istante di massimo della $\frac{d_{pup}}{dt}$, identificato come t_2^I , istante da cui la $\frac{d_{pup}}{dt}$ comincia a decrescere molto rapidamente (pup inizia a rallentare la crescita, si veda fig. 5.1). Con riferimento alle osservazioni precedentemente esposte, è sembrato ragionevole ipotizzare che l'istante t_2^I coincida con l'istante di inizio dell'apertura dei lembi valvolari.

La verifica della validità della suddetta ipotesi si basa sulle seguenti considerazioni. Innanzitutto è necessario stabilire se $t2^I$ è precedente o posteriore rispetto all'istante di crossover $t2$.

Se risulta $t2^I < t2$, si ha che $\Delta p(t2^I) < 0$, condizione questa sfavorevole all'apertura dei lembi valvolari. Si può in questo caso giustificare l'ipotesi se, per i casi in cui $t2^I < t2$, contemporaneamente risulta essere $t2^I > t1$. Infatti, in questo caso, l'apertura della valvola avviene a $t2^I$, perchè la spinta dinamica S esercitata dal flusso attraverso l'orifizio residuo, è superiore alla forza opposta da $\Delta p < 0$.

Se invece risulta essere $t2^I > t2$, cioè $\Delta p(t2^I) > 0$, quindi favorevole all'apertura dei lembi, si può giustificare in tal caso l'ipotesi se risulta essere $t2 < t1$: l'apertura infatti in questo caso non è avvenuta a $t2$ bensì a $t2^I$ perché a $t2$ la spinta dinamica attraverso l'orifizio residuo, era sfavorevole all'apertura stessa, dato il carattere di moto retrogrado presente a $t2$.

I grafici di figura 5.3 rappresentano per la valvola SJM Regent i risultati delle diverse prove. In figura 5.3 A, è riportato il comportamento di $t2^I$ in funzione di $t2$. In tutti i casi indagati, l'istante di massima crescita di pup risulta anticipato rispetto all'istante di crossover. Contemporaneamente (figura 5.3 B) $t2^I$ risulta successivo all'istante $t1$ d'inizio del moto anterogrado.

Sulla base delle considerazioni sopra esposte, dunque, per la valvola SJM Regent, sembra ragionevolmente giustificata l'assunzione che l'istante $t2^I$ rappresenti l'istante d'inizio dell'apertura dei lembi valvolari.

5.1.1 Analisi del salto di pressione transvalvolare, dell'EOA e del sovraccarico di potenza

Uno dei primi parametri ad essere analizzato è stato il salto di pressione transvalvolare, dapprima nel suo andamento generale e poi per quel che riguarda i valori medi (media fatta sui diversi valori di HR, a parità di SV e trombo) del Δp_{t3-t2} , cioè nel periodo tra i due crossover della pressioni, e i valori medi di Δp_{max} . Introducendo una valvola meccanica una stenosi residua, per quanto lieve, l'entità del Δp fornisce un'impronta del comportamento della stessa, in quanto è un indice del sovraccarico di lavoro indotto sul muscolo cardiaco. Dall'analisi della figura 5.4

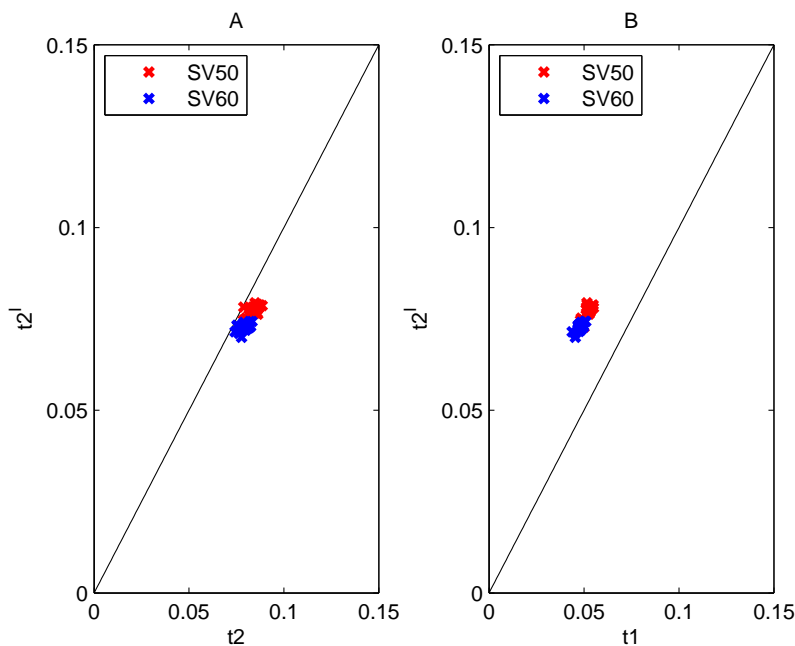


Figura 5.3: Grafici di verifica dell'ipotesi su $t2^I$

possiamo evincere come le diverse formazioni trombotiche, a parte quella estrema Sjr_Bk, non determinino andamenti diversi del salto di pressione rispetto al caso normofunzionante, segno che in termini di Δp è come se per il sistema circolatorio si trattasse sempre della stessa valvola, indipendentemente dalla presenza e dalla tipologia della formazione trombotica.

In figura 5.5 sono riportati l'andamento dei valori medi e della deviazione standard per Δp_{t3-t2} , e dei valori medi e della deviazione standard dei valori di Δp_{max} , suddivisi in base all'entità dello SV.

Osservando il grafico, è possibile individuare un incremento generale dei valori di $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$ e $\overline{\Delta p_{max}}$ al passaggio da SV 50ml a 60ml. Non è possibile però affermare che le formazioni trombotiche Sjr_I1, Sjr_I2, Sjr_I3, Sjr_Hg influiscano in modo sostanziale sui valori medi, se confrontate con la condizione Sjr_Nf. Infatti, l'incremento tra il massimo di questi valori rispetto a quello della condizione Sjr_Nf del gruppo corrispondente, sia per $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$ che $\overline{\Delta p_{max}}$, si attesta in entrambi i casi su valori inferiori al 13%. Una tale differenza percentuale, che in termini assoluti corrisponde a pochi mmHg, non è significativa per poter affermare che vi siano differenze nel comportamento della SJM Regent, per queste condizioni, in termini

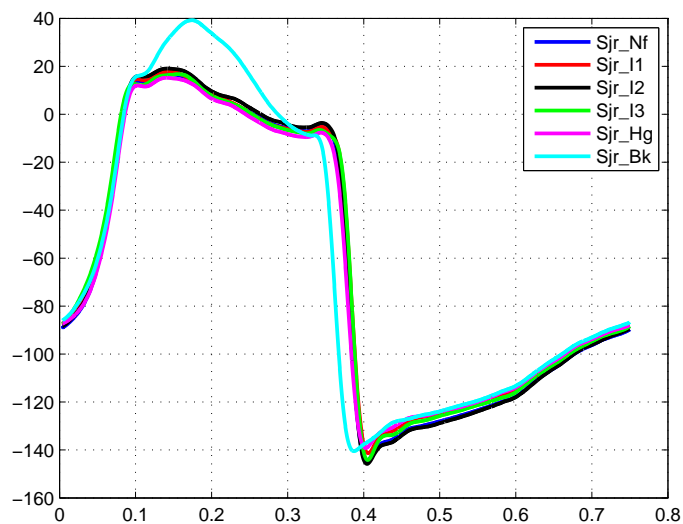


Figura 5.4: Andamenti del salto di pressione transvalvolare

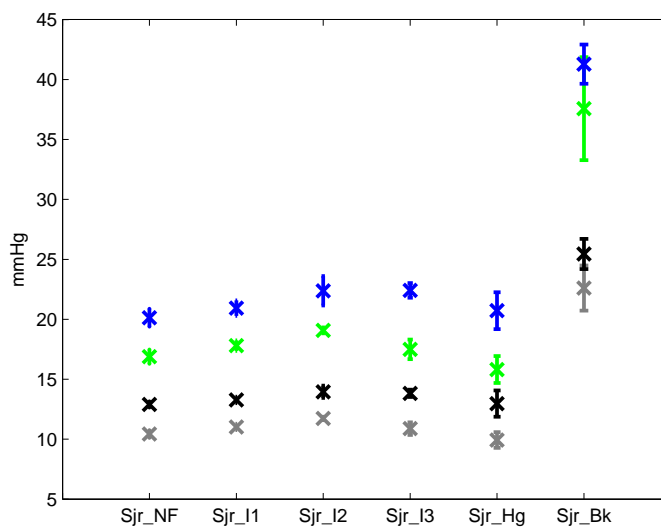


Figura 5.5: Valori medi del $\Delta p_{t_3-t_2}$ (grigio SV=50ml, nero SV=60ml) e Δp_{max} (verde SV=50ml, blu SV=60ml)

di salto di pressione.

Diverso è invece il caso della formazione Sjr_Bk, in cui si nota una decisa crescita dei valori medi rispetto al trend precedente. L'incremento di questi valori rispetto a quelli della condizione Sjr_Nf è superiore sia per $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$ che $\overline{\Delta p_{max}}$, al 90% per SV=50 e al 100% per SV=60. Si conclude quindi che la formazione trombotica più estrema è l'unica ad influenzare in maniera evidente il comportamento della valvola in termini di Δp .

Uno dei parametri indicati in letteratura medica e utilizzato per valutare l'entità di una stenosi è l'EOA. Nella Normativa Europea UNI EN ISO 5840, paragrafo 7.2.3 tabella 2, vengono riportati i minimi valori dell'EOA, in funzione del diametro esterno valvolare, per cui una protesi valvolare risulta idonea a ricevere l'attestato di conformità alla suddetta Norma. Una valvola aortica di diametro esterno di 19mm, come la SJM Regent, deve essere caratterizzata da una $EOA \geq 0.7 \text{cm}^2$, condizione individuata nei lavori di Yoganathan e Travis[9], e Marquez et al[10]. L'Effective Orifice Area viene calcolata attraverso la seguente formula, derivata dall'equazione di Bernoulli:

$$EOA = \frac{Q_{RMS}}{51.6 \cdot \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}}$$

dove Δp è da intendersi $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$, ρ è la densità del fluido, 51.6 è un opportuno parametro dimensionale per ottenere EOA in cm^2 , e Q_{RMS} rappresenta il valore efficace della portata, nel periodo in cui questa è positiva:

$$Q_{RMS} = \sqrt{\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N q_i^2}$$

A parità quindi di Q_{RMS} , una diminuzione di $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$ causa un incremento di EOA così come a parità di $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$, un incremento di Q_{RMS} determina un incremento di EOA. I valori medi dell'EOA per le diverse condizioni trombotiche sono riportati nella figura 5.6.

Come per i grafici sul Δp precedenti, anche per l'EOA è possibile l'identificazione di due gruppi in base al valore dello SV.

La prima cosa che si osserva è come per tutte le condizioni trombotiche, l'EOA risulti essere superiore al limite minimo imposto dalla Normativa, e questo anche per la condizione più estrema Sjr_Bk. Tale risultato suggerisce una riflessione

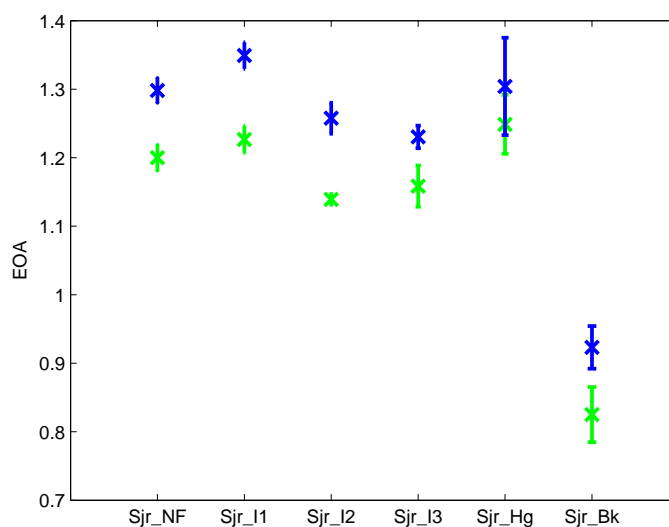


Figura 5.6: Andamento delle medie e deviazioni standard relative all'EOA

sull'effettiva significatività del riferimento normativo.

Ci si dovrebbe inoltre aspettare che, per valori crescenti di $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$, l'EOA diminuisca, ma ciò non si verifica nel passaggio da Sjr_Nf a Sjr_I1. Questo risultato verrebbe spiegato se si verificasse un contemporaneo incremento di Q_{RMS} nel passaggio da Sjr_Nf a Sjr_I1, tale da risultare predominante rispetto all'aumento del $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$. Questa considerazione è discussa graficamente in figura 5.7.

Con riferimento alla figura 5.7 si può osservare come l'aumentata inerzia del leaflet su cui è posto il trombo artificiale determina una diminuzione del Q_{RMS} nel passaggio dalla condizione Sjr_I1 a Sjr_I3, e di conseguenza una diminuzione dell'EOA come riscontrabile in figura 5.6

In figura 5.8 viene riportato come esempio, l'andamento della portata nell'intervallo $t4-t1$ per le diverse formazioni trombotiche nella condizione sperimentale $SV=50$ $HR=80$. In tabella 5.1 invece vengono riportati i valori efficaci di Q , per le formazioni Sjr_Nf - Sjr_I3 per ogni condizione sperimentale.

Ciò che si evince è che, mentre da un'analisi del grafico delle portate, non si riescono a discriminare le varie formazioni trombotiche (questo vale per tutte le condizioni sperimentali), dall'analisi dei valori Q_{RMS} è invece possibile osservare come i vari trombi sul leaflet influenzano tale parametro e di conseguenza l'EOA.

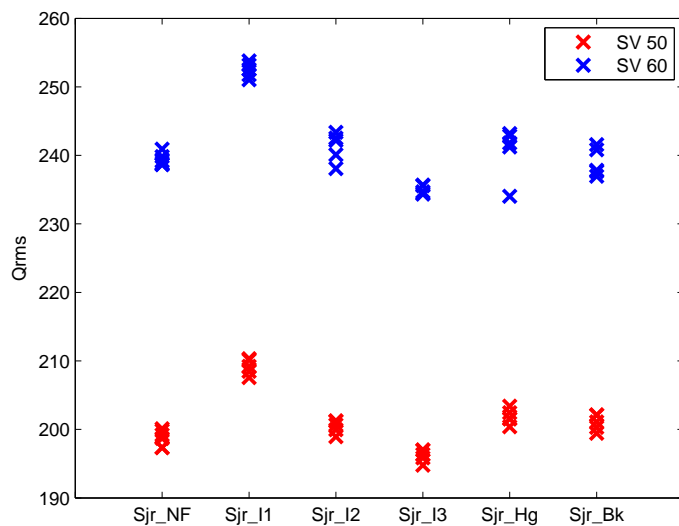


Figura 5.7: Andamento del Q_{RMS} (ml/s)

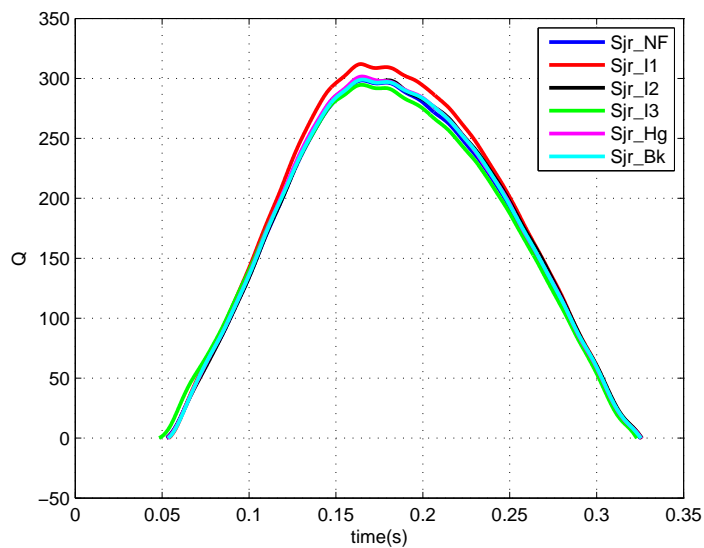


Figura 5.8: Andamento della portata tra t_1 e t_4 per la condizione SV=50 HR=80 per le varie formazioni trombotiche

SV	Prova	Sjr_Nf	Sjr_I1	Sjr_I2	Sjr_I3
50	1	197,3548	207,5789	198,9449	194,7914
	2	198,6891	208,4655	199,9685	195,8379
	3	199,1991	209,2087	201,1946	196,3423
	4	199,8330	210,1409	201,2595	196,9637
	5	200,1016	210,3230	200,6707	197,0155
60	6	238,6535	251,0508	240,0842	234,6816
	7	238,8478	251,7594	242,1922	235,5774
	8	239,1755	252,5315	242,5123	235,6613
	9	239,8128	253,1647	243,3556	234,3495
	10	240,9036	253,7797	238,0801	234,4724

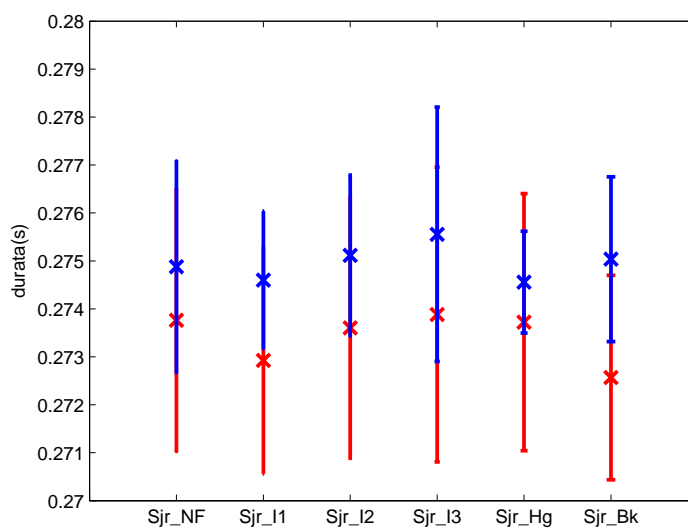
Tabella 5.1: Q_{RMS} per formazioni trombotiche Sjr_Nf - Sjr_I3

Figura 5.9: Medie e STD dei valori della durata sistolica per le varie formazioni trombotiche

L'aumento di Q_{RMS} per la condizione Sjr_I1 rispetto alla Sjr_Nf, non può essere spiegato utilizzando come informazione la durata del periodo sistolico (figura 5.9), a causa dell'elevata variabilità dei dati a parità di condizione trombotica. Può però essere spiegato con l'ausilio dei grafici 5.10 e 5.11 degli andamenti della pdown-stream e del Δp nella condizione SV=50ml ed HR=80bpm tra gli intervalli temporali t1-t4 (andamento qualitativo uguale a tutte le condizioni sperimentali). Si può osservare come tutte le formazioni trombotiche, tranne la Sjr_Bk, determinino lo stesso andamento del Δp e come la formazione trombotica Sjr_I1 determini dei valori di pdown inferiori a quelli delle formazioni Sjr_Nf, Sjr_I2, Sjr_I3, soprattutto nella fase finale della sistole. Ipotizzando un valore dell'energia specifica del fluido E lungo la generica traiettoria t, uguale per le condizioni Sjr_Nf - Sjr_I1, dall'equazione di Bernoulli $E = \left(\frac{p_s}{\gamma} + h_s + \alpha \frac{V_s^2}{2g} \right) = cost(s)$, si evince che a parità di posizione s lungo la medesima traiettoria, possibili fenomeni di accelerazione spaziale introdotti dalla formazione trombotica Sjr_I1 portano ad un calo della pressione pdown e un conseguente aumento della velocità e quindi della portata.

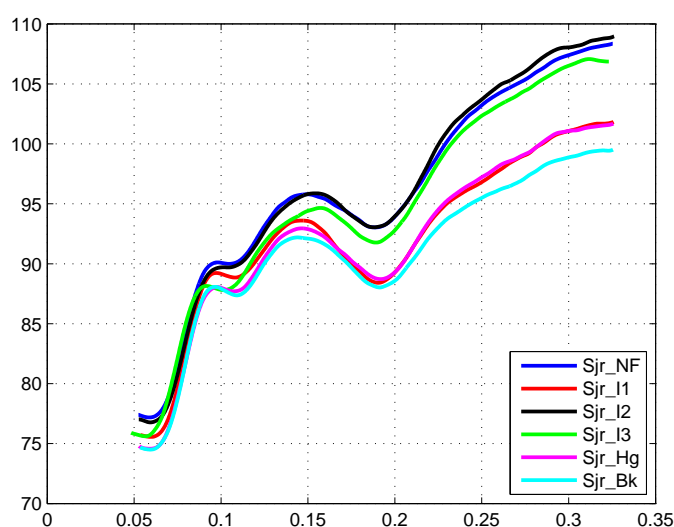


Figura 5.10: Andamenti del segnale pdown tra t1-t4 per SV=50ml e HR=80bpm

La diminuzione dei valori efficaci di Q, a parità di condizioni sperimentali, per

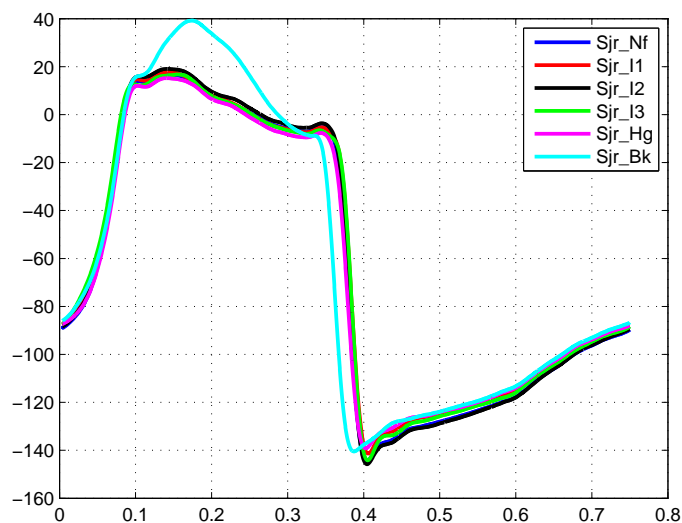


Figura 5.11: Andamenti del segnale Δp per $SV=50\text{ml}$ e $HR=80\text{bpm}$

le formazioni Sjr_I1 - Sjr_I3, potrebbe essere spiegata con il fatto che l'aumentata inerzia del leaflet determina oltre che un aumento della spinta dinamica che il fluido deve esercitare per poterlo aprire, anche una diminuzione dell'area dell'orifizio valvolare durante la fase di apertura, con una conseguente diminuzione della portata efficace.

Come discusso nella sezione 3.2.3, la presenza di una dissipazione di energia localizzata a valle dell'EOA determina un recupero non totale della pressione del fluido a valle della valvola. E' questa dissipazione di energia che provoca un sovraccarico di lavoro sul cuore. Infatti, per analogia del cuore con una pompa volumetrica, l'energia fornita dalla pompa (i.e la pressione prodotta dal muscolo cardiaco nel ventricolo sx) risulta: $H_p = \Delta E_{\text{circuito}} + \Delta E_R$, dove ΔE_R è la dissipazione di energia dovuta alla stenosi e $\Delta E_{\text{circuito}}$ sono le dissipazioni di energia normalmente presenti lungo l'apparato vascolare, dovute alla resistenza al moto offerta dai vasi di minor calibro. Se $\Delta E_R \neq 0$, affinché possa circolare la portata Q che si avrebbe con $\Delta E_R = 0$ il cuore deve produrre un lavoro (quindi una potenza) superiore a quella richiesta in assenza di ΔE_R .

Come si può osservare in figura 5.12, si è in presenza di un sovraccarico di potenza non nullo anche con valvola normofunzionante (soprattutto per $SV=60$), a

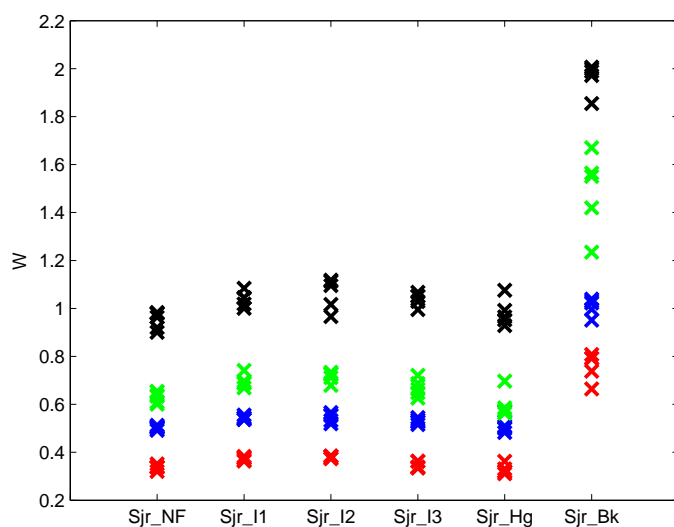


Figura 5.12: Andamento del sovraccarico di potenza medio (SV=50ml rosso, SV=60ml blu) e di picco (SV=50ml verde, SV=60ml nero) per le varie formazioni trombotiche

causa dell'introduzione di una stenosi residua. La formazione Sjr_Bk, come ci si aspetta, determina il maggior sovraccarico di potenza, sia medio che di picco, ma se analizziamo le formazioni trombotiche Sjr_I1 - Sjr_I3, a peso del trombo maggiore non corrisponde un sovraccarico di potenza maggiore. Sono ben distinti anche in questo caso i gruppi facenti capo a valori dello SV diversi.

5.1.2 Analisi dell'andamento del volume di chiusura e del volume di rigurgito totale

Valutando il comportamento della SJM Regent in termini di volume di chiusura e di rigurgito, rapportati ai valori dello SV (fig 5.13 e 5.14), possiamo osservare come vi sia innanzitutto una minore dispersione dei dati per quel che riguarda il primo parametro rispetto al secondo, segno che a leaflet chiusi, a parità di condizione trombotica, il diverso valore di HR, e quindi di durata della diastole, influisce in maniera non irrilevante sul flusso di rigurgito e quindi sulla portata. Non riuscendo a distinguere famiglie di dati appartenenti a SV diversi, si può affermare come lo SV non influisca in maniera sostanziale sull'andamento del

volume di rigurgito, come invece capita per il volume di chiusura. Il volume di rigurgito mostra un andamento pressochè costante nell'intervallo Sjr_Nf - Sjr_I3, per poi procedere con un trend in calo per le condizioni Sjr_Hg e Sjr_Bk. Le differenze in termini quantitativi risultano però poco significative.

L'andamento del volume di chiusura invece mostra un trend più evidente, nonché l'influenza dello SV sull'entità del parametro. Un'analisi di questo volume preso singolarmente non avrebbe molto senso in termini di performance idrodinamica di una valvola, perchè è evidente che le formazioni trombotiche Sjr_Hg e Sjr_Bk mostrano valori più bassi del volume di chiusura rispetto alla condizione Sjr_Nf (quindi in termini relativi, le migliori performances). Questo risultato è però fuorviante, soprattutto per la condizione Sjr_Bk, in quanto il miglior risultato è dovuto al fatto che un leaflet è completamente bloccato, quindi la portata che passa attraverso la valvola in chiusura è notevolmente minore rispetto all' valvola normofunzionante. Per le condizioni Sjr_Nf - Sjr_I3 invece, è possibile osservare come l'aumentata inerzia del leaflet su cui è stata depositata la formazione trombotica determini un volume di chiusura maggiore per peso del trombo maggiore (andamento evidente soprattutto per SV=60ml).

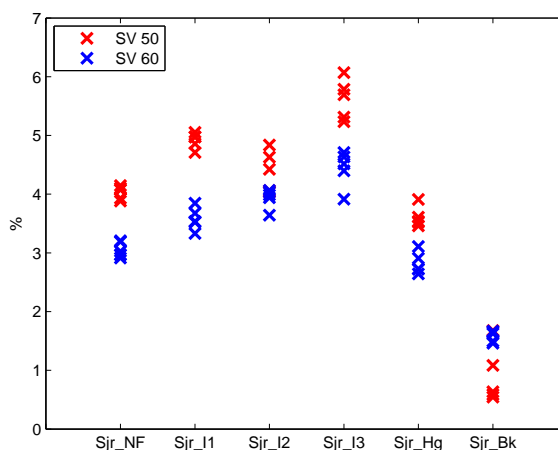


Figura 5.13: Rapporto tra volume di chiusura e SV espresso in %

Un altro parametro utile per la verifica dell'influenza di una formazione trombotica sui meccanismi di apertura valvolare e durata del flusso utile attraverso

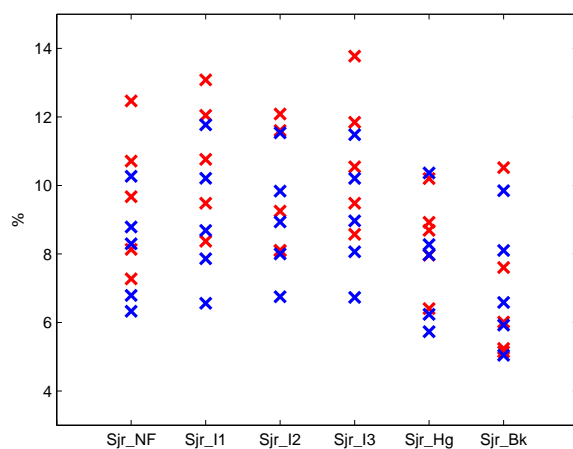


Figura 5.14: Rapporto tra volume di rigurgito e SV espresso in %

essa, è il rapporto $\frac{t4-t1}{t6-t2T}$, che esprime il rapporto tra la durata della fase di flusso transvalvolare anterogrado e la durata della fase in cui la valvola è aperta. Si potrebbe pensare che più alto è questo rapporto e più efficientemente funziona la valvola, in quanto l'intervallo temporale durante il quale il flusso è anterogrado, occupa gran parte del periodo durante il quale la valvola è aperta. In altri termini, più alto è questo rapporto e meno significativi sono i ritardi introdotti dai leaflet affinché il flusso possa scorrere dalla camera ventricolare verso il resto della circolo sistemico.

Da un'analisi del grafico 5.15 si osserva, come ci si aspetta, che tale rapporto ha un trend a scendere andando da una condizione normofunzionante a condizioni trombotiche sempre più significative (Sjr_I1 - Sjr_I3). Ciò che invece non ci si aspetterebbe è che, in presenza delle condizioni Sjr_Hg e Sjr_Bk, tale rapporto risulti superiore a quello della valvola normofunzionante. Questo fenomeno può essere spiegato osservando il grafico 5.16 del rapporto $\frac{t6-t4}{t6-t2T}$. Infatti, per la condizione Sjr_Bk, il fatto che un leaflet sia completamente bloccato dalla formazione trombotica determina una minor durata della fase di chiusura valvolare, determinata sia dal fatto che il flusso deve chiudere un solo leaflet, sia dalle mutate condizioni di moto che si riscontrano nelle vicinanze dell'orifizio valvolare. Si può anche osservare, sia per il parametro di fig. 5.15 che 5.16, come la condizione Sjr_Bk abbia un comportamento opposto alle altre condizioni, nel passaggio da SV=50ml a

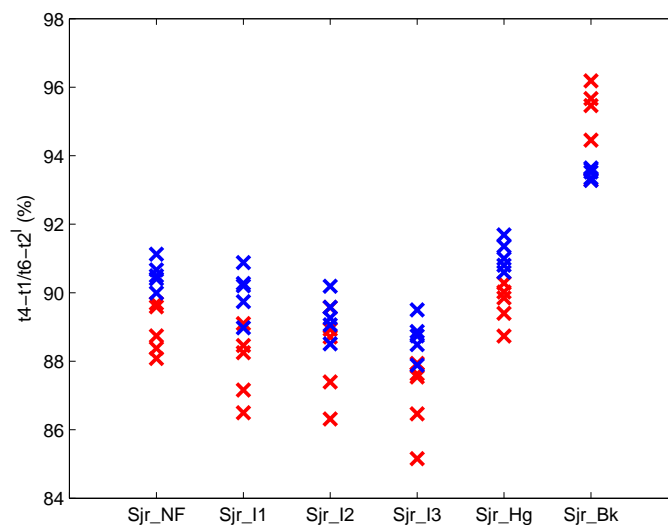


Figura 5.15: Rapporto tra durata del moto anterogrado del flusso e intervallo in cui la valvola risulta aperta; in %

60ml. Questo fenomeno potrebbe dipendere dal fatto che un aumento di SV possa portare per la condizione in esame a dei fenomeni turbolenti localizzati che fanno aumentare tale rapporto.

5.2 Risultati Sperimentali per Sorin OverlineTM

Per l'analisi dei risultati sperimentali riguardanti la valvola Sorin Overline, si è utilizzata la stessa metodologia introdotta con l'analisi della valvola SJM Regent. La prima cosa su cui si è andato ad indagare è stato come per la valvola precedente, l'istante di apertura della stessa.

Alla stregua di quanto fatto per la SJM Regent, si è proceduto all'analisi dei segnali $\frac{dp_{up}}{dt}$, cercando di ottenere delle informazioni sull'istante di apertura valvolare.

La prima cosa da dire è che durante le prove sperimentali, la condizione trombotica Sorin_Bk ha mostrato un andamento dei segnali di pressione molto diversi da quelli rilevati per la valvola SJM Regent, soprattutto per quel che riguarda la pressione pupstream nell'intervallo t_0-t_2 , risultando spesso difficilmente commentabili con gli strumenti a disposizione.

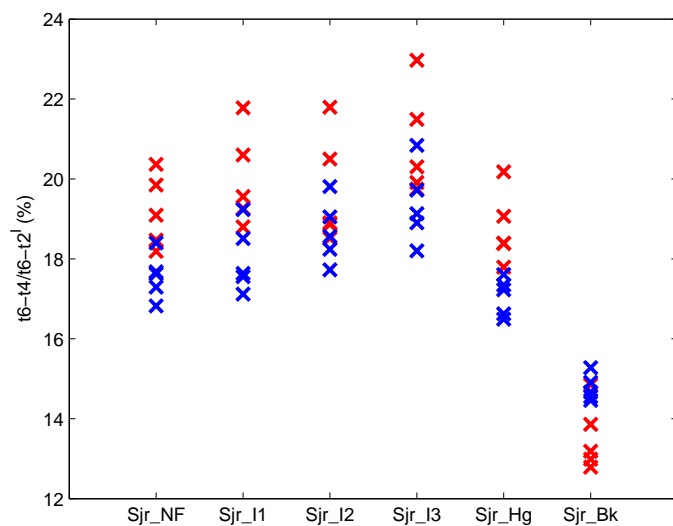


Figura 5.16: Rapporto $\frac{t6-t4}{t6-t2}$ per ogni condizione sperimentale e trombotica relativa alla valvola SJM Regent; in %

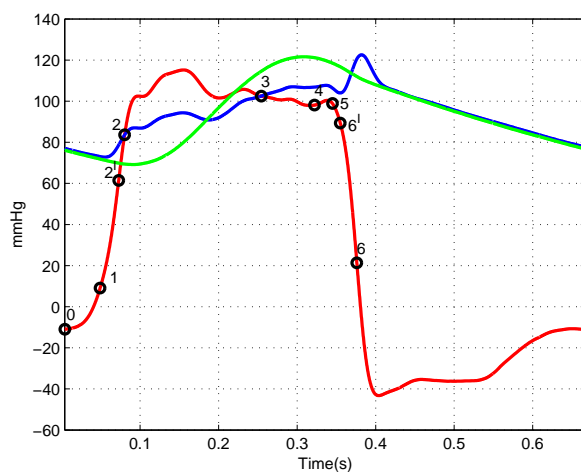


Figura 5.17: Andamenti della pup (rosso), pdown (blu), psystem (verde), e collocazione degli istanti temporali, valevole per la generica formazione trombotica su un leaflet e sull'housing, e generica condizione sperimentale, per valvola Sorin Overline

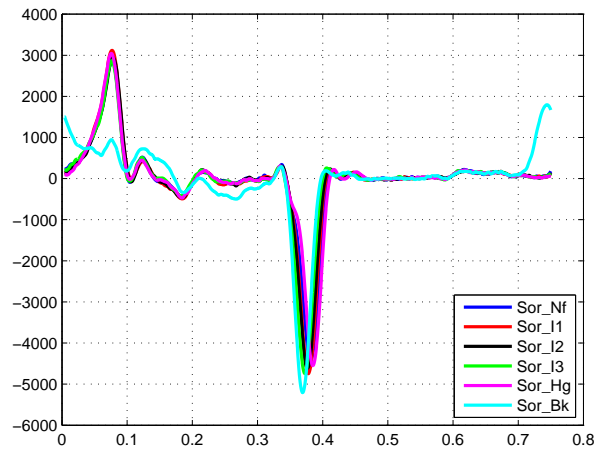


Figura 5.18: Grafici dell'andamento della $\frac{d_{pvp}}{dt}$ per la generica condizione sperimentale. Da notare il diverso andamento della derivata per la condizione Sorin_Bk

Osserviamo dalla figura 5.20 come prendendo in considerazione tutte le condizioni sperimentali e trombotiche, non tutti i punti per cui risulta $t2^I < t2$, verificano che $t1 < t2^I$. Questi punti per cui sulla base delle precedenti osservazioni, non può essere applicata l'ipotesi di $t2^I$ come istante di apertura valvolare, appartengono alla condizione Sorin_Bk, condizioni sperimentali SV=50-60ml, HR=80-100bpm.

Per i punti per cui risulta $t2^I > t2$, si è andati a verificare dove si collocava nel tempo $t2$ rispetto a $t1$. Si è osservato come due sole condizioni sperimentali verificano che $t2 < t1 < t2^I$, e quindi che a $t2^I$ la spinta dinamica (dovuta alla forzante del sistema) è favorevole all'apertura dei lembi (figura 5.21c). In base alle precedenti osservazioni, le condizioni sperimentali che verificano l'ipotesi sull'identificazione dell'istante di apertura valvolare, sono quelle relative a SV=50-60ml ed HR=60bpm. I motivi per cui non tutte le condizioni legate alla formazione Sorin_Bk verificano l'ipotesi fatta sull'istante di apertura valvolare, in associazione al particolare andamento della pupstream, potrebbero essere legati a fenomeni di inerzia temporale, non indagabili con i mezzi a disposizione.

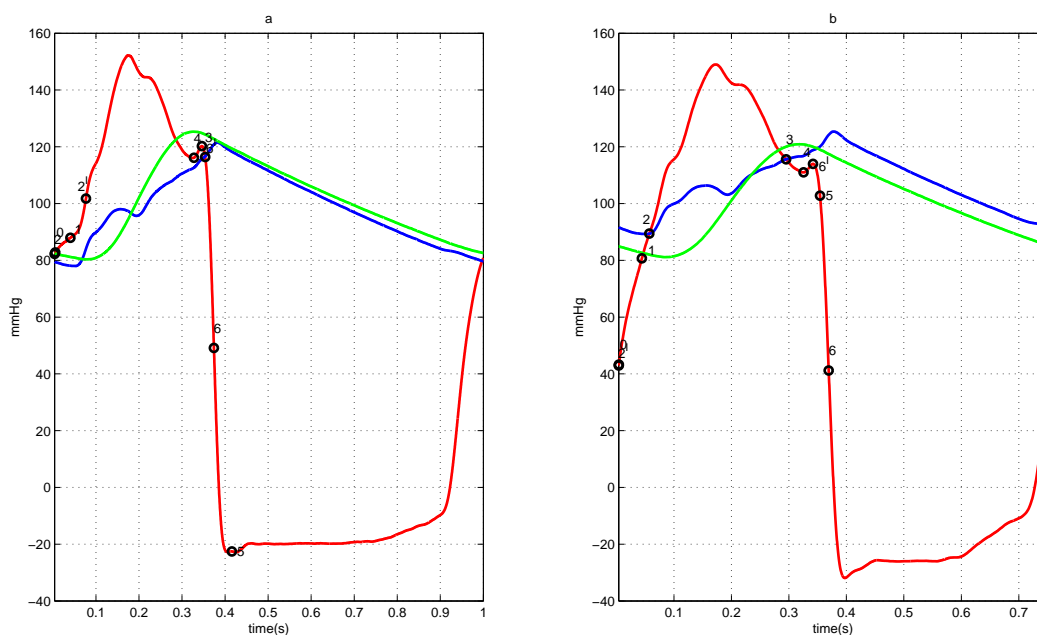


Figura 5.19: Andamenti della pup (rosso), pdown (blu), psystem (verde), e collocazione degli istanti temporali, per la condizione Sorin_Bk e condizioni sperimentali SV=50ml - HR=60bpm (fig 5.19a) e SV=50ml - HR=80bpm (fig 5.19b). Da notare come per le condizioni riportate in figura a), la pupstream risulti essere abbondantemente sopra lo zero, già a partire dall'istante d'inizio del moto anterogrado del pistone t_0

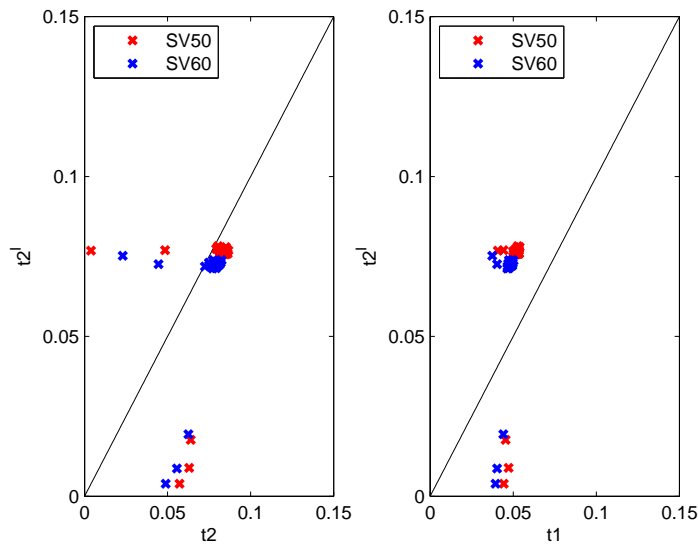


Figura 5.20: Grafici di verifica dell'ipotesi sull'istante di apertura valvolare, per valvola Sorin Overline

5.2.1 Analisi del Salto di pressione transvalvolare, EOA e sovraccarico di potenza

I risultati ricavati dall'analisi sperimentale della valvola Sorin Overline risultano essere abbastanza differenti rispetto alla valvola SJM Regent. Questa differenza, in associazione al diverso comportamento nel passaggio da una formazione trombotica ad un'altra, è verosimilmente dovuta alla diversa forma idrodinamica delle due valvole.

Per quel che riguarda l'andamento dei valori medi dell'EOA, osserviamo in figura 5.22 come il range di valori assunti (anche in questo caso tutti superiori al limite minimo imposto dalla Normativa), sia lo stesso tra le due valvole, con la differenza che per la Sorin Overline, sembrano essere ancora minori le differenze tra una condizione trombotica e l'altra, escludendo la condizione Sorin_Bk.

Questo andamento è spiegato osservando i grafici relativi ai valori assunti da Q_{RMS} e $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$. Osservando in particolar modo il grafico 5.24, osserviamo come tutti i valori del $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$ mostrino differenze pressochè irrilevanti tra le varie formazioni trombotiche (tranne per Sorin_Bk). Questo, in associazione al fatto che anche per i valori del Q_{RMS} le differenze risultano inferiori a quelle mostrate dalla

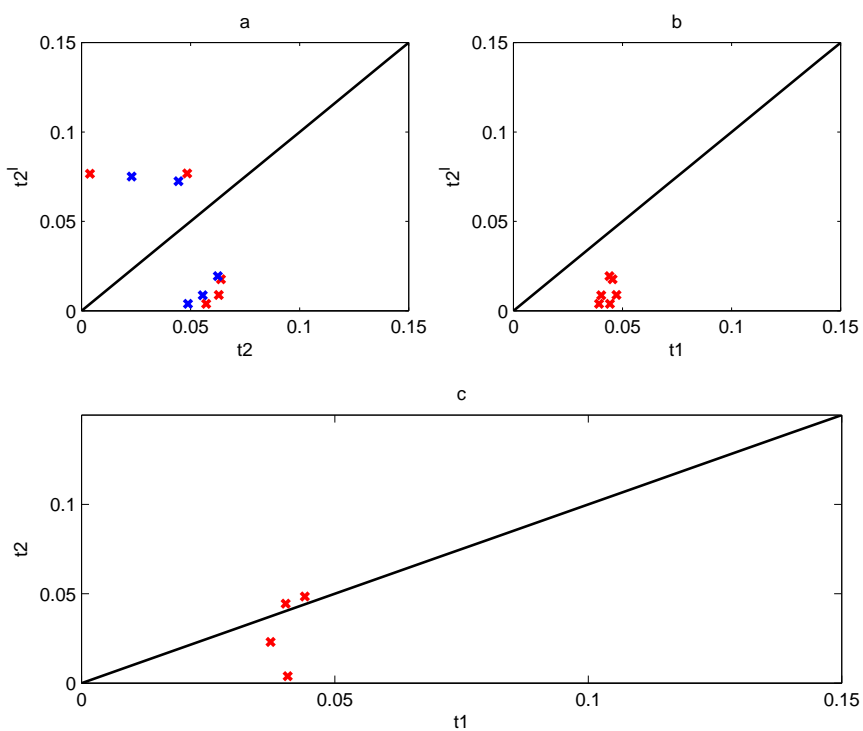


Figura 5.21: Grafici di verifica dell'ipotesi su t_2^I come istante di apertura valvolare per Sorin_Bk. Figura a) grafico di t_2^I in funzione di t_2 . Figura b) grafico di t_2^I in funzione di t_1 , per i punti che presentano $t_2^I < t_2$. Figura c) grafico di t_2 in funzione di t_1 , per i punti che presentano $t_2 < t_2^I$

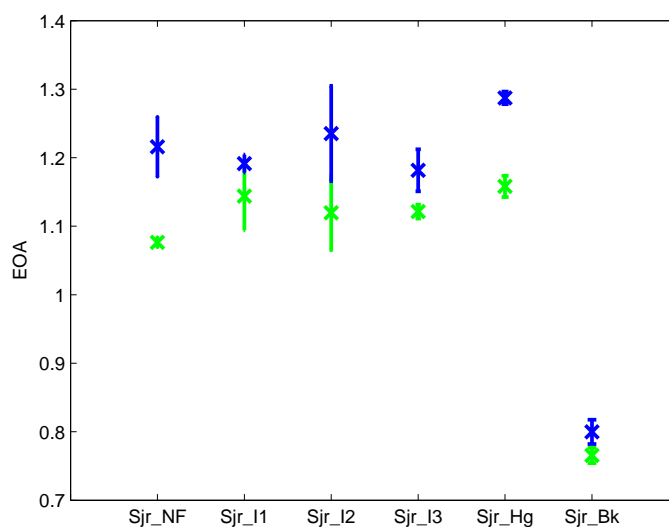


Figura 5.22: Andamento dei valori medi e deviazione standard dell'EOA per Sorin Overline

SJM Regent, soprattutto per quel che riguarda le condizioni Sorin_I1 - Sorin_I3, porta ad ottenere dei valori dell'EOA che non permettono, già attraverso una indagine puramente visiva, di affermare che si è in presenza di formazioni trombotiche diverse, tranne che per la Sorin_Bk.

Analogo discorso del $\overline{\Delta p_{t3-t2}}$, vale per l'analisi del sovraccarico di potenza indotto sul muscolo cardiaco (fig. 5.25). Le differenze anche in questo caso sono talmente piccole, sempre escludendo la condizione estrema Sorin_Bk, che non è possibile concludere che si è in presenza di comportamenti diversi per formazioni trombotiche diverse.

5.2.2 Analisi dell'andamento del volume di chiusura e del volume di rigurgito totale

L'analisi dell'andamento del volume di chiusura per la valvola Sorin Overline, mostra un andamento che, per le condizioni Sorin_I1 - Sorin_I3, risulta essere opposto a quello evidenziato dalla SJM Regent (fig. 5.26).

Il risultato evidenziato dalla Sorin Overline potrebbe far pensare che per formazioni trombotiche su di un leaflet, il diminuito volume di chiusura rispetto al

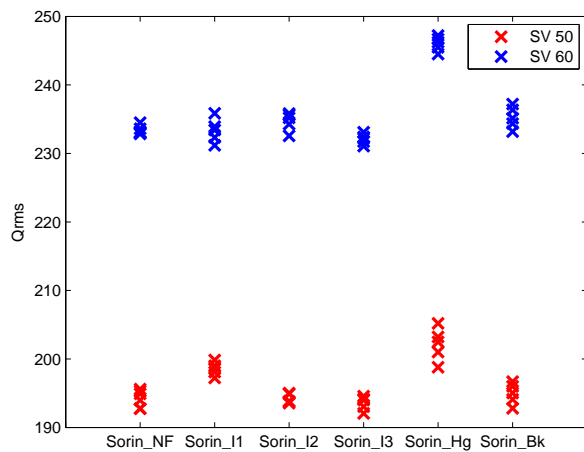


Figura 5.23: Andamento dei valori di Q_{RMS} per Sorin Overline

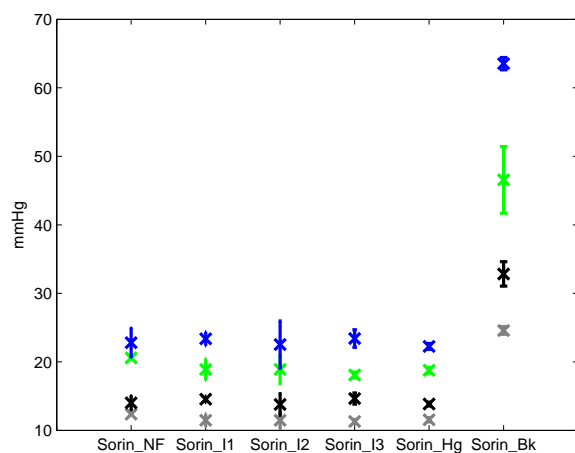


Figura 5.24: Valori medi del Δp_{t3-t2} (grigio SV=50ml, nero SV=60ml) e Δp_{max} (verde SV=50ml, blu SV=60ml) per valvola Sorin Overline

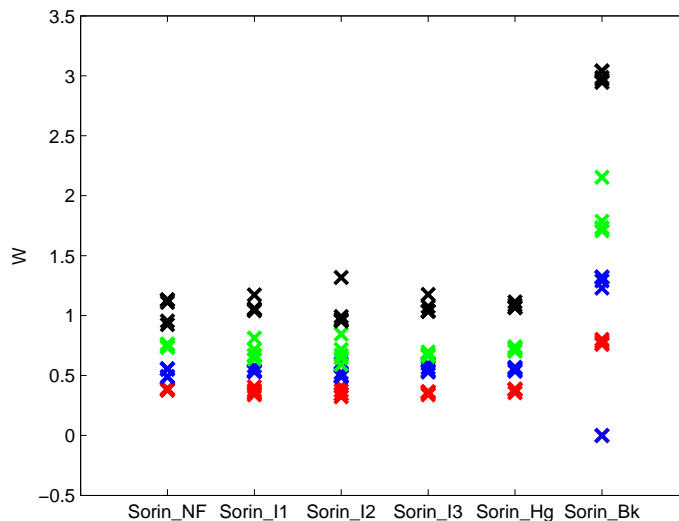


Figura 5.25: Andamento del sovraccarico di potenza medio (SV=50ml rosso, SV=60ml blu) e di picco (SV=50ml verde, SV=60ml nero) per le varie formazioni trombotiche della valvola Sorin Overline

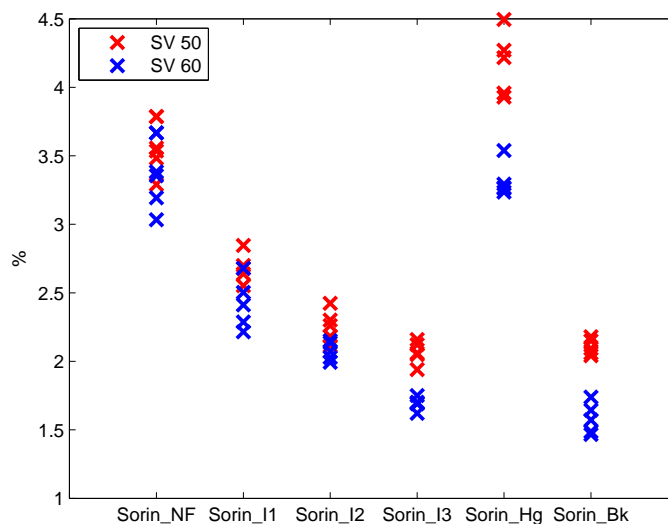


Figura 5.26: Andamento del volume di chiusura per la valvola Sorin Overline

caso normofunzionante sia sintomo di una fase di chiusura di durata sempre minore, a causa dell'aumentata inerzia del leaflet. Per confermare o smentire questa ipotesi, si va ad osservare il grafico di $\frac{t6-t4}{t6-t2}$.

Dall'analisi della figura 5.27, è possibile vedere come la durata della fase di

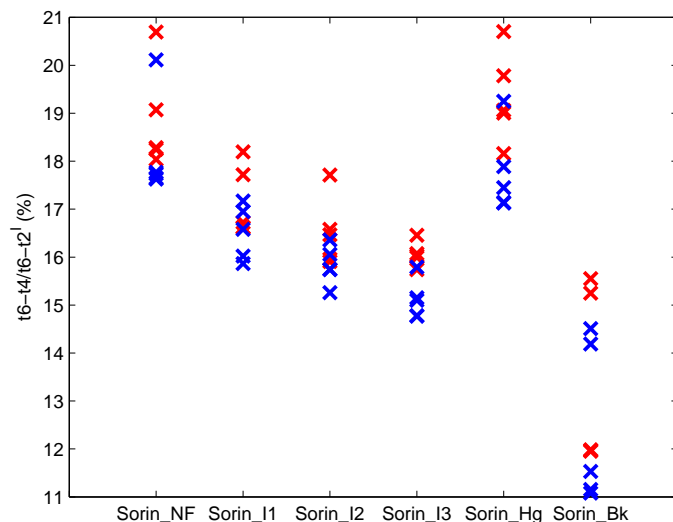


Figura 5.27: Durata della fase di chiusura per la valvola Sorin Overline

chiusura influisca in maniera inequivocabile sull'andamento dell'entità del volume di chiusura. Il fatto che, contrariamente a quanto accade per la valvola SJM Regent, all'aumentare del peso della formazione trombotica la valvola Sorin Overline si chiuda in tempi minori, fa pensare che il parametro che maggiormente governa la dinamica valvolare, per una configurazione come quella della Sorin, non sia tanto l'aumentata inerzia del leaflet su cui è posto il trombo, quanto l'entità dei gradienti di pressione durante il moto retrogrado del fluido.

Se infatti operiamo dei confronti tra gli andamenti del salto di pressione transvalvolare per le valvole SJM Regent e Sorin Overline, a parità di formazione trombotica, possiamo notare come durante la fase di chiusura, compaiano dei valori negativi del Δp (quindi favorevoli al moto retrogrado del flusso) superiori (in valore assoluto) per la Sorin rispetto alla SJM. Questi gradienti diventano inoltre sempre maggiori (nel senso sopra indicato), passando dalla formazione trombotica Sorin_I1 a Sorin_I3. Questi risultati, in associazione a fenomeni legati ai campi di

velocità, e quindi di pressione, in corrispondenza dell'orifizio valvolare, potrebbero spiegare l'andamento dei valori della durata della fase di chiusura e del volume di chiusura.

Nelle figure 5.28-30 sono stati riportati gli andamenti del Δp nell'intervallo

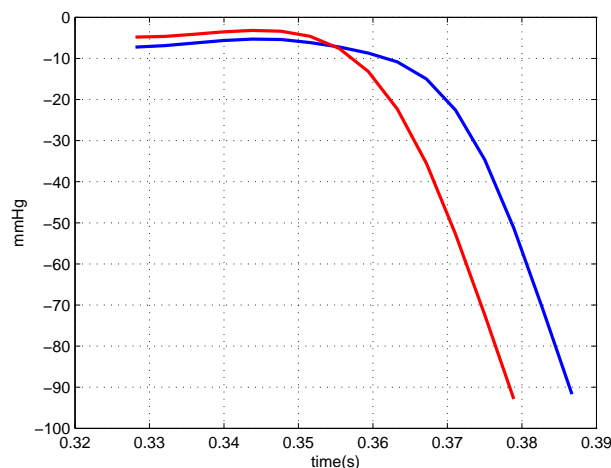


Figura 5.28: Confronto tra gli andamenti del Δp nell'intervallo t_6-t_4 , per valvola SJM Regent (blu) e Sorin Overline (rossa) condizione trombotica Sorin_I1 e sperimentale $SV=50\text{ml}$ e $HR=80\text{bpm}$

t_6-t_4 (fase di chiusura), per valvola SJM Regent e Sorin Overline, per le condizioni trombotiche Sorin_I1 - Sorin_I3 e sperimentale $SV=50\text{ml}$ e $HR=80\text{bpm}$. Il maggiore Δp (in termini assoluti) che la valvola Sorin determina nell'intervallo t_6-t_4 rispetto alla SJM si manifesta a tutti i valori di HR.

Il comportamento anomalo della condizione Sorin_Hg, rispetto al trend delle altre condizioni, deriva dal fatto che per questa condizione avviene il fenomeno inverso a quello descritto per le condizioni Sorin_I1 - Sorin_I3. Infatti, per questa formazione, a parità di condizioni sperimentali, il Δp nell'intervallo t_6-t_4 risulta essere di poco maggiore (valore assoluto) per la SJM rispetto alla Sorin. Il Δp per la Sorin, risulta essere sempre negativo, quindi a favore della chiusura della valvola, ma la differenza con il Δp corrispondente della SJM Regent non è così elevato, come per le condizioni Sorin_I1 - Sorin_I3, tale da risultare il parametro che più influenza la durata della chiusura, e quindi il volume di chiusura.

Per quel che riguarda il volume di rigurgito totale, ciò che si osserva è che per

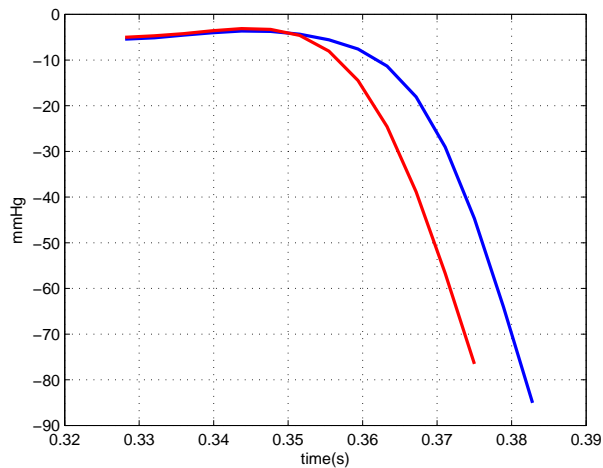


Figura 5.29: Confronto tra gli andamenti del Δp nell'intervallo t_6-t_4 , per valvola SJM Regent (blu) e Sorin Overline (rossa) condizione trombotica Sorin_I2 e sperimentale $SV=50\text{ml}$ e $HR=80\text{bpm}$

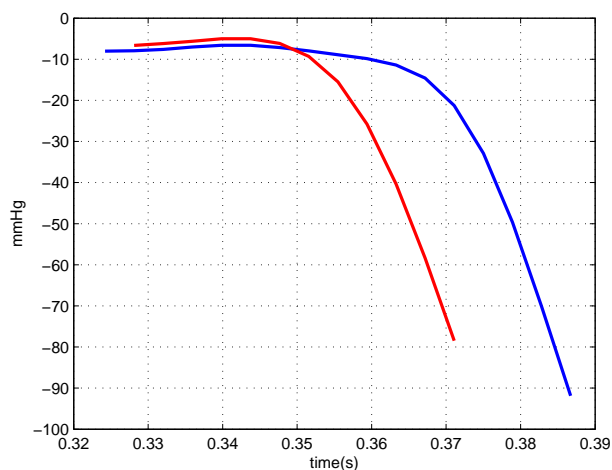


Figura 5.30: Confronto tra gli andamenti del Δp nell'intervallo t_6-t_4 , per valvola SJM Regent (blu) e Sorin Overline (rossa) condizione trombotica Sorin_I3 e sperimentale $SV=50\text{ml}$ e $HR=80\text{bpm}$

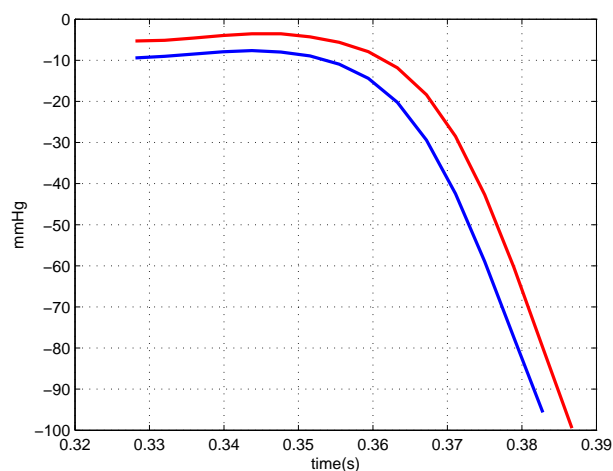


Figura 5.31: Confronto tra gli andamenti del Δp nell'intervallo t_6-t_4 , per valvola SJM Regent (blu) e Sorin Overline (rossa) condizione trombotica Sorin_Hg e sperimentale $SV=50\text{ml}$ e $HR=80\text{bpm}$

le condizioni Sorin_I1 - Sorin_Hg, il trend espresso, anche se con differenze meno marcate, rispecchia il trend del volume di chiusura. Da notare l'elevato valore del volume di rigurgito per la condizione Sorin_Bk, con valori che arrivano quasi al 35% dello SV. Questo risultato è dovuto al fatto che con un leaflet completamente bloccato, la valvola Sorin, per la forma concavo-convessa dei suoi leaflet, presenta un orifizio residuo a valvola considerata chiusa, di dimensione considerevolmente maggiori rispetto alla condizione analoga riguardante la SJM Regent. Questo fatto permette il passaggio di un volume di fluido a valvola chiusa (volume di leakage, fig 5.33), molto superiore alla condizione Sjr_Bk.

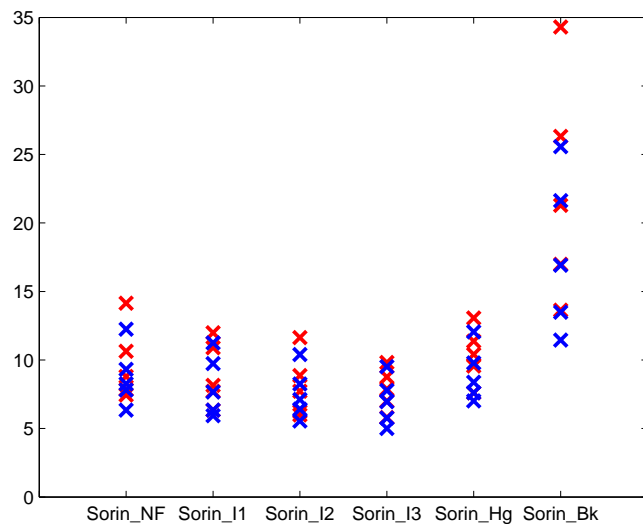


Figura 5.32: Andamenti del volume di rigurgito totale espresso in % dello SV

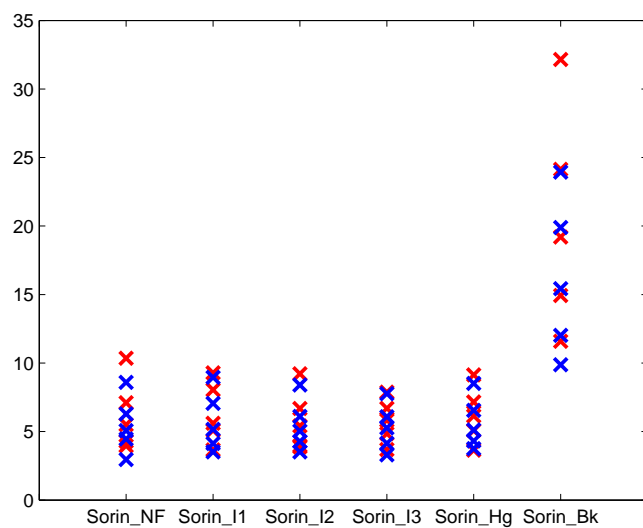


Figura 5.33: Andamenti del volume di leakage espresso in % dello SV

Conclusioni

Questo lavoro di tesi, ha avuto come obiettivo l'analisi della performance fluidodinamica di due protesi valvolari meccaniche aortiche, una SJM Regent e una Sorin Overline, entrambe di diametro esterno nominale di 19mm, in presenza di depositi trombotici artificiali. A tal fine sono state svolte diverse prove sperimentali, per fissate condizioni fluidodinamiche, utilizzando 5 formazioni trombotiche di diverso peso, ricreate artificialmente con l'utilizzo di un materiale gommoso commerciale. Queste formazioni trombotiche sono state poste, singolarmente, su un leaflet e/o sull'housing valvolare. Per entrambe le protesi valvolari, le prove fluidodinamiche sono state eseguite con uguali condizioni idrodinamiche, al fine di permettere un'analisi comparativa dei risultati ottenuti.

Per le prove sperimentali, si è utilizzato un dispositivo per la valutazione di valvole cardiache artificiali, lo Sheffield Pulse Duplicator (abbr. PD), ubicato presso il **Centro Cardiochirurgico "V. Gallucci"** del **Policlinico Universitario di Padova**.

Attraverso i parametri misurati dal PD, ed altri calcolati attraverso l'elaborazione dei dati misurati tramite lo sviluppo di opportuni codici in linguaggio MatLab, si è potuto procedere con l'indagine della performance valvolare in presenza di formazioni trombotiche.

Ciò che emerge dall'analisi dei parametri largamente utilizzati in ambito clinico per la valutazione della funzionalità valvolare, come l'EOA, il salto di pressione transvalvolare e il sovraccarico di potenza indotto sul muscolo cardiaco, è che la funzione emodinamica valvolare non è alterata in modo significativo rispetto al caso di valvola normofunzionante (assenza di trombi), tranne che per la condizione di leaflet completamente bloccato. Questa osservazione può essere fatta

per entrambe le valvole analizzate.

Con riferimento ai parametri macroscopici sopra citati, la valvola SJM Regent mostra delle performance lievemente superiori a quelle della Sorin Overline.

Pensando di trasferire all'ambito clinico i risultati, si può affermare che, ammessa la significatività dell'approccio adottato per simulare le formazioni trombotiche, le grandezze emodinamiche macroscopiche valutabili in vivo probabilmente non sono parametri utili per graduare l'entità della formazione trombotica, se non nella condizione estrema di leaflet completamente bloccato.

Per meglio discriminare ed indagare la diversa dinamica valvolare e le caratteristiche del campo di moto attorno a tale elemento protesico, sarebbe necessaria un'analisi locale del campo di moto, per mettere in evidenza l'effetto delle asimmetrie introdotte dalla presenza di depositi trombotici sulle strutture fluide in prossimità delle valvole.

Si ritiene infine utile osservare che la metodologia utilizzata nel presente lavoro per la riproduzione delle formazioni trombotiche è in grado di simulare solo in prima approssimazione le caratteristiche dei reali depositi trombotici. Risulta quindi di interesse l'indagine in vitro della funzionalità emodinamica di protesi meccaniche espianate a causa della presenza di trombi, nonché di protesi rese trombotiche artificialmente, ma realisticamente, con tecniche alternative alla presente. In questo senso, un recente lavoro di letteratura mostra che risultati promettenti sembrano ottenersi esponendo le valvole meccaniche a flussi di una soluzione di acqua e latte. Tali aspetti potrebbero costituire un interessante sviluppo del lavoro qui presentato.

Bibliografia

- [1] V. Strapazzon. *Analisi Sperimentale dell'emodinamica attraverso protesi valvolari cardiache in presenza ed in assenza dei seni di Valsalva: il caso delle valvole Carpentier-Edwards Magna*. Tesi di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica, UNIPD, 2007/2008.
- [2] A.C. Guyton. *Elementi di Fisiologia Umana*. Edizione italiana a cura del Prof.re M. Midrio, Piccin Editore Padova.
- [3] F. M. Susin. *Appunti del corso di Fluidodinamica per la Bioingegneria*. Corso di Bioingegneria, UNIPD, 2008/2009.
- [4] UNI EN ISO 5840 Impianti Cardiovascolari; Protesi di valvole cardiache, Settembre 2009.
- [5] C. di Bello. *Biomateriali, introduzione allo studio dei materiali per uso biomedico*. Collana di Ingegneria Biomedica, diretta da Emanuele Biondi e Claudio Cobelli, Patron Editore.
- [6] A. Bagno. *Appunti del corso di Biomateriali 2*. UNIPD, 2007/2008.
- [7] Gino Gerosa, Francesca di Marco, Dino Casarotto, and Tomaso Bottio. *Searching for a Correct Method of Evaluation for Valve Prosthesis Performance*. The Journal of Heart Valve Disease, 2004.
- [8] Tomaso Bottio, Luca Caprili, Dino Casarotto, and Gino Gerosa. *Small aortic annulus: The hydrodynamic performances of 5 commercially available bileaflet mechanical valves*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2004.

- [9] Yoganathan and Travis. *Fluid dynamics of prosthetic valves: "In practice of Clinical Echocardiography" 2nd Edition*. W.B Saunders Company, Philadelphia, 2002.
- [10] Marquez and Yoganathan. *Comparative hydrodynamic evaluation of bioprosthetic heart valves*. The Journal of Heart Valve Disease, 2001.

Glossario

cellule pacemaker

cellule dotate di capacità di autoeccitazione elettrica ad una frequenza intrinseca spontanea. 7

collagene

proteina di tipo strutturale. Rappresenta circa il 25% di tutte le proteine del corpo umano e svolge funzioni di supporto e di collegamento. 4

diastole

fase di rilassamento delle fibre muscolari cardiache. 6

emolisi

danneggiamento delle componenti cellulari presenti nel sangue. 14

flusso anterogrado

moto del sangue da monte a valle attraverso una valvola cardiaca. 46

flusso retrogrado

moto del sangue attraverso una valvola cardiaca con verso contrario a quello anterogrado. 12

frazione di rigurgito

rapporto espresso in percentuale tra il volume di rigurgito e lo SV. 47

housing

struttura che rappresenta l'anello valvolare su cui sono incernierati, attraverso appositi elementi strutturali (hinges), gli elementi mobili di una

protesi valvolare meccanica a doppio emidisco oscillante. Il diametro esterno dell'housing ha la stessa dimensione del lume del vaso sanguigno entro cui deve essere montata la valvola. 15

ipertrofia

ispessimento del muscolo cardiaco. 13

muscoli papillari

hanno la funzione di impedire il ribaltamento delle cuspidi delle valvole atrio-ventricolari, fenomeno che permetterebbe un reflusso sanguigno durante la sistole ventricolare. 3

pompa di adescamento

pompa che ha il compito di riempire di fluido un'altra pompa, condizione necessaria per il funzionamento di quest'ultima. 2

pressione relativa

pressione misurata prendendo a riferimento la pressione atmosferica. 34

salto di pressione

differenza tra due pressioni di riferimento. 15

scompenso cardiaco

perdita della funzionalità della pompa cardiaca che non riesce più a imprimere la forza necessaria al sangue per circolare nel sistema vascolare. 13

seni di valsalva

concavità presenti all'inizio della aorta ascendente che fungono da alloggiamento dei lembi valvolari quando questi protrudono nella radice aortica durante la sistole ventricolare. 29

sistole

fase di contrazione delle fibre muscolari cardiache. 7

sternotomia

incisione dello sterno e divaricazione della gabbia toracica. 18

tessuto connettivo

struttura caratterizzata da cellule separate tra di loro e immerse in una grande quantità di matrice extracellulare. Ha funzione di collegamento tra cellule che costituiscono i tessuti, e i tessuti che costituiscono i diversi organi.

4

tessuto di granulazione

tessuto nuovo vascolarizzato contenente molti piccoli vasi sanguigni e molte cellule e componenti (soprattutto proteine) che risultano specifici per la riparazione del tessuto danneggiato. 23

tessuto elastico

struttura contenente grandi quantità di una proteina fibrosa chiamata elastina, capace di estendersi sotto l'azione di una forza traente e di ritornare alla posizione di partenza una volta cessata l'azione della forza. 4

tessuto endoteliale

particolare tipo di tessuto epiteliale, caratterizzato dalla presenza di numerose cellule contigue separate da scarsissima sostanza extracellulare, che riveste la superficie interna dei vasi sanguigni. 5

volume di chiusura

volume fluido che passa attraverso una valvola cardiaca dall'istante d'inizio del moto retrogrado all'istante di chiusura della valvola. 46

volume di leakage

volume fluido che, in diastole, passa attraverso una valvola meccanica, per via della presenza di un orifizio residuo. 47

volume di rigurgito

somma del volume di chiusura e del volume di leakage. 47

Ringraziamenti

Ed eccoci qua..vent'anni sono trascorsi da quel settembre del 1990, quando mi trovavo in grembiule sulle scale della scuola elementare "A.Manzoni" di Calcroci, ad aspettare che le maestre chiamassero il mio nome per sapere in che classe sarei finito, e così iniziare questa bellissima avventura che mi ha portato oggi, 27 aprile 2010, a coronare il sogno della mia vita scolastica. Quante situazioni, quante avventure, quante persone ho avuto il piacere di conoscere e con cui passare giorni felici della mia vita. Desidero cominciare con il ringraziare i miei genitori, mio padre Arsenio e mia madre Fernanda i quali, oltre che protagonisti indiscussi del lato economico della faccenda, mantenendomi in tutti questi anni, sono stati tutto per me, genitori, fratelli, amici, non c'era cosa che non gli avrei confidato, se avessi voluto, non c'era conforto o consiglio che loro mi avrebbero negato. Spero, e penso, di non avervi creato tanti problemi durante questa fase della mia vita (mamma..per un attimo non pensare alla moto..), e per tutto quello che avete fatto per me, vi abbraccio e vi do un bacio immenso.

Desidero fare i miei più sentiti ringraziamenti alla Prof.ssa Francesca Maria Susin la quale, dopo aver abbastanza insistito, mi ha dato l'opportunità di svolgere un lavoro di tesi su un argomento che a me ha sempre suscitato un enorme interesse. Desidero ringraziarla anche, se non soprattutto, per la sua estrema disponibilità e unamita nei rapporti con le persone, virtù oggi giorno non molto comuni, purtroppo.

E veniamo ora ai birbanti che ho conosciuto al liceo "G.Galilei" di dolo. Ricordo come se fosse ieri, il giorno che facendo le scale che portavano nell'aula della 1D mi presentai ad un losco tipo, giubbotto giallo/nero, casco FM biancazzurro in mano, ciaetto che forse era già stato fabbricato quando l'Italia non era ancora

uno stato unitario, e occhiali da Bill Gates (ma era meglio dargli un bobcat al posto del pc). Costui era affiancato da un altro losco individuo, casco giallo/nero BIEFFE, ciao mix (cioè versione high tech del ciao), occhialetti simili al tipo della pubblicità dell'ariosto, e nasone che stava già prenotando il posto per lui in aula. A questi due tipi, se n'è subito aggiunto un altro, un tipo al cospetto del quale McGuyver, se mai avesse avuto un'azienda d'artigianato, avrebbe chiuso baracca e burattini ben prima di sta crisi del cacchio. Un tipo che fino al terzo anno era costretto a venire a scuola in bus, che per lui era forse peggio di essere costretto a mangiare una pizza ai 4 formaggi. Il soggetto, ad un certo punto si autodotò di un sì piaggio, inciodà come na toea, ma dotato di molti optional dalla dubbia utilità, quali: presa d'aria per la frizione, accensione a chiave, cupolino fatto con una bottiglia di plastica per proteggere il conta km della bici, utilizzato come conta km del SI e tanica di benzina (105 ottani per l'aggiunta di materiale presente solo su marte) sempre nello zaino. Per altre aggiunte, chiedere ai due loschi tipi sopra citati. Marco, Alberto, Federico, grazie per la vostra bellissima amicizia, con voi giornate alternative, come provare con mano la reazione del sodio in acqua, rischiare la vita in canale dei petroli in patanea, tra petroliere e ciosoti a baetton, super sfide lap attack a SBK01, alle quali dovette darmi atto che cadevo poche volte, e venire giù in mountain bike attraverso il cansiglio, ovviamente non per i sentieri battuti, non avevano prezzo. Grazie a Rafi, con il quale ho passato tanti momenti ludici e non solo (quante domeniche pomeriggio passate davanti al pc con diablo). Grazie a Giacomo e Valentina, con i quali ho passato tante belle giornate insieme, e con i quali, nostro malgrado, ci siamo aiutati a turno per dei problemi legati alla "gittata" di stomaco..Vale ed io ad aiutare Jack al capodanno fatto casa mia, Jack ed io ad aiutare la Vale davanti alle poste oria-go, Vale e Jack ad aiutare me alla mia laurea triennale..tutto secondo il calcolo combinatorio. Grazie ad Andrea, il quale spero ricorderà positivamente la nostra trip in sardegna e la serata al billionaire beach club. Grazie al dinamitardo Checco, a Marco, Tiziana, Giulia, Serena Tex, Serena Vaz ed Elisabetta,. Grazie agli amici conosciuti all'università, Albert, Fabio, Marco, Laura, con i quali, le lunghe giornate al DEI era un piacere passarle. Grazie per le fantastiche giornate che abbiamo condiviso durante le estati scorse, i pomeriggi passati alle terme, a

circumnavigare le tre cime di lavaredo, a passeggiare dove nasce il fiume sacro alla patria, a giocare a minigolf e le serate, mamma mia che serate, passando ore e ore..fino alle 5 di mattina, davanti alle fiches del poker accompagnati dai biscotti della mulino bianco, dal montenegro e da ricorrenti quanto persistenti fenomeni meteorologici che almeno, e per fortuna, pioggia non portavano.

Ringrazio per la loro simpatia e cordialità Andrea Cambi, e Roberto Buselli, miei compagni d'avventure (perfino di sabato) a quella macchina infernale chiamata Pulse Duplicator.

Grazie a Marco Marini, con il quale era sempre un piacere scambiare due chiacchiere davanti ad un disaronno e un toscanello.

Ringrazio Cinzia per i momenti goduriosi che mi ha fatto e che continuerà a farmi passare (se vi state chiedendo chi è Cinzia..ebbene ora posso dirlo..Cinzia è il nome con cui teneramente mi rivolgo alla mia moto..non preoccupatevi..devo ancora diventare pazzo). Desidero ringraziare, e penso sarà l'unica cosa di cui li ringrazio, mediaset, per aver mandato in onda a più non posso i film di Fantozzi, di Schwarzenegger, di Stallone, di Bud Spencer e Terence Hill, di Steven Seagal e di Bruce Willis (vedi serie Die Hard), i quali anche se li avessero trasmessi un milione di volte, un milione di volte li ho guardati e ho riso a sbrega.

Bene..ho finito? Mi sa di no..ora che sono sicuro che "qualcuna" avrà cominciato a farsi domande del tipo: Ma quando arriva il mio turno? Vuoi vedere che neanche mi mette? Anche Cinzia e Steven Seagal vengono prima di me? Posso passare a ringraziare questa persona. Alzi la mano chi almeno una volta nella vita non cercava qualcosa, e alla fine quella cosa ce l'aveva proprio davanti agli occhi..ore e ore a cercare, a farsi mille domande e ad arrabbiarsi perchè quella cosa non la trovava, quando invece era lì davanti a te, aspettando che tu te ne accorgessi. Nel caso mio, questa cosa non era un oggetto, ma una persona, e da quando l'ho trovata, difficilmente riesco a restarne senza. Questa persona devo ringraziarla per l'affetto, la fiducia, la vicinanza e anche sì, abbastanza pazienza che ogni giorno porta nei miei confronti. Sottolineandoti che ti voglio un sacco di bene concludo dicendoti Grazie, Ilaria.