



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Facoltà di Ingegneria

Corso di laurea magistrale in Bioingegneria

Tesi di laurea

**IL CUORE ARTIFICIALE: STATO DELL'ARTE,
VERIFICA SU BANCO DI PROVA DEL
FUNZIONAMENTO DEL DISPOSITIVO CARDIOWEST,
INDICAZIONI PER LO SVILUPPO DI DISPOSITIVI CON
FUNZIONALITÀ INCREMENTATA**

RELATORE: Ch.mo Prof. Francesca Maria Susin

CORRELATORI: Ch.mo Prof. Gino Gerosa

Dott. Ing. Silvia Scuri

LAUREANDA: Valeria Strappazon

Matricola 603697

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1 – ELEMENTI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL’APPARATO CARDIOVASCOLARE	3
<i>1.1 Generalità</i>	3
<i>1.2 Il cuore e le valvole cardiache</i>	5
<i>1.3 Il ciclo cardiaco</i>	8
CAPITOLO 2 - EVOLUZIONE DEI DISPOSITIVI MECCANICI DI ASSISTENZA AL CIRCOLO (MCS): DAI VAD (VENTRICULAR ASSIST DEVICE) AI TAH (TOTAL ARTIFICIAL HEART)	13
<i>2.1 Disfunzioni cardiache</i>	13
2.1.1 Scompenso cardiaco	14
<i>2.2 Effetto delle patologie cardiovascolari sullo sviluppo dei dispositivi di assistenza meccanica al circolo</i>	15
<i>2.3 Primi sviluppi di VAD e TAH</i>	18
2.3.1 VAD	21
2.3.2 TAH	23
CAPITOLO 3 - TOTAL ARTIFICIAL HEART: PASSATO, PRESENTE E FUTURO	29
<i>3.1 Primi Total Artificial Heart (TAH) sviluppati</i>	29
3.1.1 Liotta	30
3.1.2 Akutsu-III	31
3.1.3 Jarvik-7	32

3.2 <i>Total Artificial Heart con approvazione FDA</i>	34
3.2.1 AbioCor	35
3.2.1.1 <i>Eventi che possono portare al fallimento del dispositivo AbioCor</i>	39
3.2.2 CardioWest	40
3.3 <i>TAH in via di sviluppo</i>	41
3.3.1 MagScrew	41
3.3.2 Cleveland Clinic Foundation TAH	44
3.3.3 CarMat	45
CAPITOLO 4 – SYNCARDIA CARDIOWEST	51
4.1 <i>Caratterizzazione generale</i>	51
4.2 <i>Componenti impiantate</i>	53
4.3 <i>Componenti esterne del TAH: Drive Unit</i>	54
4.3.1 <i>Sistema di azionamento pneumatico</i>	58
4.3.2 <i>Display</i>	59
4.3.3 <i>Valore dei parametri in input</i>	61
4.3.4 <i>Sistema di controllo e allarmi</i>	61
4.4 <i>Fasi di eiezione e riempimento dei ventricoli</i>	63
4.5 <i>Tecnica chirurgica per l'impianto del CardioWest</i>	65
4.6 <i>Ripristino delle capacità del paziente dopo l'impianto con il CardioWest</i>	67
4.7 <i>Eventi che possono causare il fallimento del CardioWest</i>	69
4.8 <i>Considerazioni riassuntive sul CardioWest</i>	71
CAPITOLO 5 - BANCO DI PROVA PER LA VERIFICA DEL FUNZIONAMENTO DEL CARDIOWEST E DESCRIZIONE DELLE PROVE SVOLTE	73
5.1 <i>Circuiti di simulazione (Mock Loop)</i>	73
5.2 <i>Donovan Mock Loop e suo utilizzo per le simulazioni dei TAH</i>	74
5.3 <i>Caratteristiche del banco di prova</i>	82

5.4	<i>Introduzione alle prove eseguite</i>	83
5.5	<i>Preparazione del banco di prova per le misure sperimentali</i>	86
5.6	<i>Misurazioni eseguite</i>	88
CAPITOLO 6 - RISULTATI DELLE PROVE SPERIMENTALI AL CARDIOWEST SU BANCO DI PROVA		91
6.1	<i>Influenza sui risultati sperimentali delle resistenze sistemica e polmonare</i>	92
6.2	<i>Fill al variare della resistenza polmonare</i>	94
6.2.1	Left Fill al variare della resistenza polmonare	94
6.2.2	Right Fill al variare della resistenza polmonare	98
6.3	<i>Pressioni al variare della resistenza polmonare</i>	101
6.3.1	Aortic Pressure (AoP)	101
6.3.2	Pulmonary Artery Pressure (PAP)	102
6.3.3	Left Atrial Pressure (LAP)	103
6.4	<i>Cardiac Output (CO) al variare della resistenza polmonare</i>	105
6.4.1	Left Cardiac Output	105
6.4.2	Right Cardiac Output	106
CAPITOLO 7 - CONSIDERAZIONI SUI RISULTATI DELLE PROVE SPERIMENTALI E LORO APPLICABILITÀ GENERALE		109
7.1	<i>Comportamento del volume di riempimento sinistro (Left Fill) in funzione del salto di pressione sistemico (ΔP_{sx})</i>	109
7.2	<i>Left Fill in funzione di ΔP_{sx} nelle tre serie sperimentali</i>	112
7.3	<i>Considerazioni riassuntive comuni a tutte le prove effettuate</i>	116
7.4	<i>Dalle prove sperimentali al loro possibile utilizzo per la messa a punto di un nuovo TAH</i>	122

CAPITOLO 8 – DALL’ESPERIENZA ACQUISITA ALLA CREAZIONE DI UN NUOVO CUORE TOTALMENTE ARTIFICIALE	125
<i>8.1 Caratteristiche del cuore artificiale ideale</i>	<i>125</i>
<i>8.2 Conseguenze dell’impianto con il TAH</i>	<i>131</i>
<i>8.3 Test di validazione di un nuovo TAH</i>	<i>132</i>
8.3.1 Test in vitro	133
8.3.2 Test in vivo (su animali)	133
<i>8.4 Elementi legislativi e bioetici</i>	<i>136</i>
<i>8.5 Perché non esiste ancora un dispositivo ideale</i>	<i>137</i>
CONCLUSIONI	139
BIBLIOGRAFIA	143
SITI INTERNET CONSULTATI	149

INTRODUZIONE

Questo lavoro di tesi nasce da una collaborazione tra il Dipartimento IMAGE dell'Università di Padova e il Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari della medesima università.

A partire dagli anni Sessanta, lo sviluppo tecnologico ha portato in campo medico ai primi studi sul cuore totalmente artificiale (TAH). Negli anni seguenti tali studi si sono moltiplicati, favoriti anche dal crescente problema della scarsa disponibilità di organi per il trapianto e dal simultaneo aumento del numero di pazienti con patologie cardiache gravi che necessitavano dunque della sostituzione cardiaca.

Il fermento degli ultimi anni ha portato in particolare allo sviluppo di due TAH che hanno ottenuto l'approvazione della *Food and Drug Administration* (FDA): il CardioWest e l'AbioCor. Il primo è stato approvato come *Bridge to Transplantation* mentre il secondo come *Humanitarian Device Exemption*.

La parte centrale di questa tesi si basa su un'indagine sperimentale condotta proprio sul CardioWest ed eseguita servendosi di un simulatore del circolo cardiaco, il *Donovan Mock Loop*, in dotazione presso il reparto di Cardiocirurgia dell'Ospedale di Padova.

Lo studio si pone l'obiettivo di indagare le performances del CardioWest in varie condizioni di utilizzo allo scopo di fornire delle indicazioni qualitative e, ove possibile, quantitative utili al superamento di possibili condizioni di deficit.

Altro obiettivo è quello di dare, grazie allo studio dello stato dell'arte e alle valutazioni delle prove sperimentali, possibili indicazioni sulle scelte progettuali più opportune per la realizzazione di un nuovo TAH. Attualmente non esiste infatti ancora un cuore totalmente artificiale in grado di fornire prestazioni ottimali sotto i diversi molteplici aspetti, e ogni studio potenzialmente migliorativo si rivela perciò di particolare utilità.

Il presente lavoro è suddiviso in otto capitoli con a seguire una breve parte conclusiva.

Il primo capitolo, di carattere introduttivo, fornisce una descrizione generale del sistema cardiovascolare, del comportamento del cuore e dei vasi sanguigni durante le fasi di eiezione e riempimento dei ventricoli.

Nel secondo capitolo viene proposta una panoramica sulle cause cliniche e socio-economiche che hanno portato allo sviluppo di dispositivi di assistenza meccanica al circolo: i VAD (*Ventricular Assist Device*) e appunto, i TAH (*Total Artificial Heart*). In questo contesto è fornita una breve descrizione delle due tipologie di dispositivo, e ne sono sottolineate le maggiori differenze.

Nel terzo si inizia ad affrontare l'argomento più importante dell'intero lavoro: i TAH. In questa parte, servendosi delle informazioni raccolte in un attento lavoro di ricerca bibliografica, si descrivono i TAH, partendo dalle prime realizzazioni fino ad arrivare, passando per l'AbioCor, alla descrizione dei dispositivi che sono ancora in fase di sperimentazione come il CarMat o il MagScrew.

Continuando in questa direzione, nel capitolo 4 si descrive con maggior dettaglio il CardioWest, in quanto allo stato attuale è l'unico cuore artificiale che è approvato da FDA, CE e Health Canada come *Bridge to transplantation*. Detto TAH, utilizzato anche dalla Cardiocirurgia dell'Ospedale di Padova è anche il dispositivo utilizzato per le prove sperimentali oggetto di questa tesi.

Nel capitolo 5 è descritto il sistema di simulazione utilizzato nelle prove sperimentali (*Donovan Mock Loop*), ed è fornita una rapida panoramica sulla preparazione del banco di prova stesso e sulle prove eseguite.

I capitoli 6 e 7 sono dedicati agli esiti delle prove sperimentali, con un commento critico ai risultati più significativi e promettenti.

Infine, nel capitolo conclusivo, sono proposte possibili indicazioni tratte sia dall'esperienza maturata negli anni, sia dalle prove sperimentali, per la realizzazione di un nuovo TAH in grado di sostituire in modo fedele quello naturale.

Per concludere, questo lavoro di tesi vorrebbe essere in primo luogo un valido ausilio per migliorare le funzionalità del CardioWest servendosi dei dati provenienti dallo studio in vitro. In secondo luogo, ma con pari importanza, vorrebbe dare alcune indicazioni per la progettazione futura di un nuovo cuore totalmente artificiale capace di sostituirsi in maniera ottimale al cuore naturale, eliminando i problemi legati alla carenza di organi e all'aumento di tutte le patologie che hanno nel trapianto cardiaco l'unica soluzione possibile.

CAPITOLO 1

ELEMENTI DI ANATOMIA E FISILOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

1.1 Generalità

Il sistema cardiocircolatorio è composto dal cuore e da una rete di vasi sanguigni che costituiscono, nell'insieme, due distinti circoli chiusi.

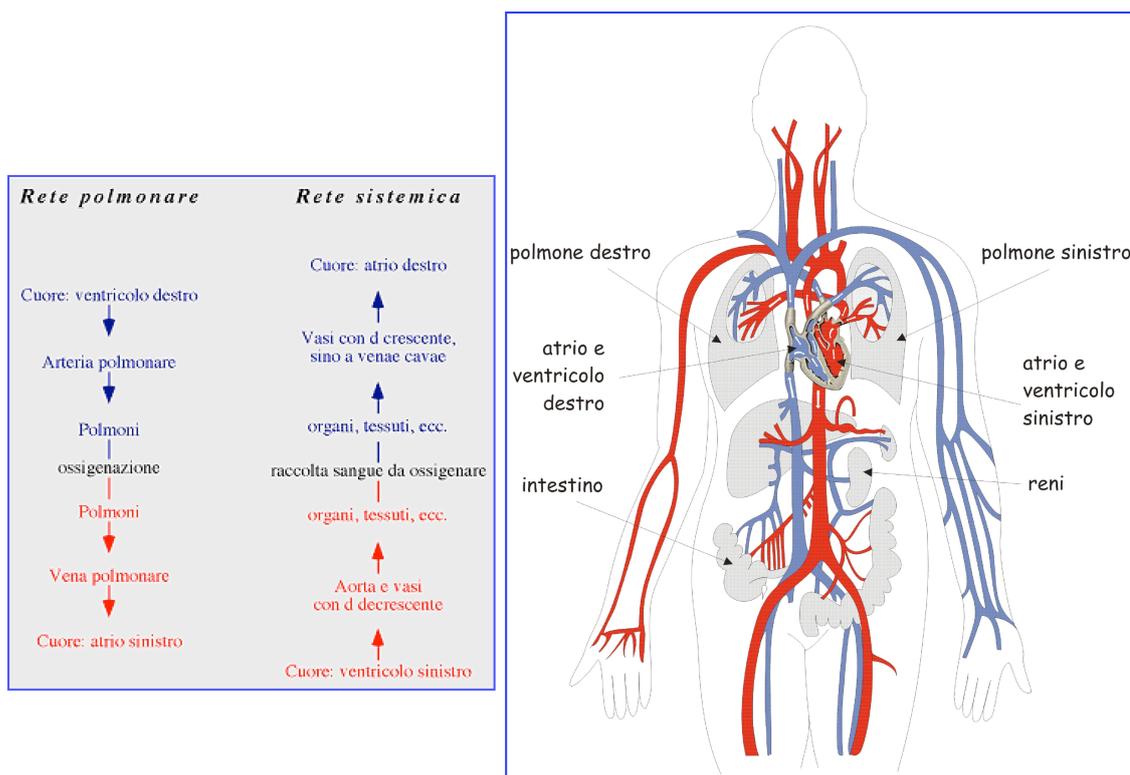


Figura 1.1. Rappresentazione schematica dei percorsi seguiti dal sangue nella rete polmonare e nella rete sistemica. In rosso: sangue ossigenato (o arterioso); in blu: sangue bisognoso di ossigenazione (o venoso).

In particolare, la circolazione del sangue tra il cuore e i polmoni (e ritorno) costituisce la circolazione polmonare o piccola circolazione mentre quella del sangue tra il cuore e il resto

del corpo (e ritorno) viene denominata circolazione sistemica o grande circolazione. Nella circolazione polmonare, il sangue da ossigenare è espulso dal cuore attraverso l'arteria polmonare ed inviato ai polmoni. Da qui, dopo aver ceduto anidride carbonica ed essersi caricato di ossigeno, ritorna al cuore chiudendo il circuito. Nella circolazione sistemica, il sangue ossigenato viene eiettato nell'arteria aortica ed inviato, tramite un insieme di diramazioni assai complesso, a tutti i diversi organi, ai quali fornisce ossigeno e nutrienti. Il sangue depauperato ritorna infine al cuore, chiudendo nuovamente il circuito.

La Figura 1.1 illustra in modo schematico l'organizzazione della rete polmonare e di quella sistemica e la distribuzione dell'albero arterioso (che trasporta sangue ossigenato) e di quello venoso (che trasporta sangue da ossigenare).

La circolazione del sangue nell'organismo avviene attraverso i vasi sanguigni, organi cavi al cui interno scorre il sangue; essi si distinguono in arterie, vene e capillari.

Le arterie, nella circolazione sistemica, hanno la funzione di trasportare sangue ossigenato agli organi: l'aorta, situata all'uscita del ventricolo sinistro, è la più grande e si dirama in medie e piccole arterie, e poi in arteriole. Le pareti delle arterie sono caratterizzate da un ampio sviluppo di tessuto elastico, muscolare liscio e connettivo e hanno un notevole spessore in quanto il sangue che ricevono direttamente dal cuore è dotato di una pressione elevata. 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 con diametro compreso tra 1 mm e 10 μm . La loro parete presenta una notevole componente di muscolatura liscia ed esse rappresentano il distretto che offre la più alta resistenza al flusso del sangue.

Le vene, nella circolazione sistemica, riportano il sangue depauperato al cuore. A differenza delle arterie si caratterizzano per le pareti sottili, composte da uno strato di cellule endoteliali e da una modesta componente di tessuto elastico, cellule muscolari lisce e tessuto connettivo. Sono per questo meno elastiche delle 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. In base alle loro dimensioni si dividono in vene di piccolo calibro o venule, con diametro compreso tra 10 μm e 1 mm, vene di calibro medio o recettive, con calibro tra 1 mm e 7 mm, e vene di grosso calibro o propulsive con calibro tra 7 mm e 3 cm.

I capillari sono le strutture a livello delle quali avviene lo scambio di sostanze nutritive, gas, acqua e soluti tra sangue e tessuti. Come le vene essi sono dotati di pareti sottili,

costituite da un singolo strato di cellule endoteliali circondate dalla lamina 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 a fluidi e grandi soluti (più grandi di piccole proteine). Relativamente alle loro dimensioni, possono avere calibro compreso tra un massimo di 20 μm e un minimo di 5 μm .

Le caratteristiche di deformabilità dei vasi sanguigni rivestono un ruolo primario nella circolazione. 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 sotto l'effetto di una pressione decrescente (in fase diastolica). Tale meccanismo fa sì che una porzione di volume di sangue eiettato dal cuore venga inizialmente accumulato dai vasi dilatati, e successivamente restituito dai vasi ritornati alla dimensione "di riposo". In particolare, le grandi arterie svolgono nella fase sistolica il ruolo di serbatoio di accumulo del sangue che viene forzato quindi nella microcircolazione durante la diastole.

Per concludere le arterie, con compliance bassa, contengono piccoli volumi di sangue ad alta pressione, invece le vene, con compliance alta, 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 capacità.

1.2 Il cuore e le valvole cardiache

Il cuore è un organo cavo costituito prevalentemente da un tessuto muscolare striato, il miocardio, la cui funzione è quella di pompare il sangue nel sistema circolatorio.

Il cuore è suddiviso in quattro camere: due camere superiori, atrio destro e sinistro, e due camere inferiori, ventricolo destro e sinistro (Figura 1.2). La parte sinistra e la parte destra del cuore funzionano come due pompe (l'una della circolazione sistemica e l'altra della circolazione polmonare) e la ritmica alternanza di contrazioni e rilasciamenti delle camere cardiache permette la circolazione del sangue.

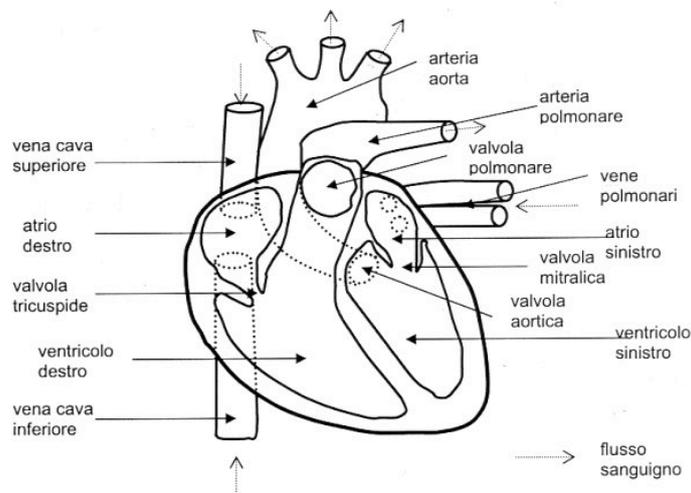


Figura 1.2. Il cuore (vista in sezione anteriore)

Dal momento che il sangue pompato dal muscolo cardiaco deve scorrere in un'unica direzione, è molto importante il ruolo delle quattro valvole cardiache, rappresentate in Figura 1.3, che impediscono il reflusso del sangue stesso all'interno del cuore. Le valvole sono composte da un tessuto sottile ma estremamente resistente, e attaccate al muscolo cardiaco attraverso un meccanismo di cerniera flessibile, chiamato *annulus*.

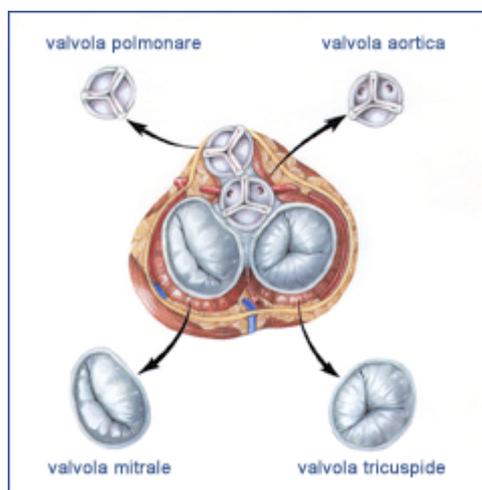


Figura 1.3. Le valvole cardiache.

Le valvole cardiache che, come mostra la Figura 1.3, giacciono tutte su un medesimo piano, sono:

- la valvola MITRALE o bicuspide: è localizzata tra l'atrio e il ventricolo sinistri ed è composta da due lembi, che sono congiunti al cuore da un anello valvolare. È composta inoltre da corde che uniscono i lembi al muscolo cardiaco.
- la valvola AORTICA: è localizzata alla giunzione tra il ventricolo sinistro e l'aorta ascendente. La valvola ha tre cuspidi che si inseriscono su un anello di tessuto. Subito a valle della valvola, la radice aortica presenta dei rigonfiamenti cavi della propria parete in corrispondenza di ciascuna cuspidi, denominati *seni di Valsalva* (Figura 1.4).
- la valvola TRICUSPIDE: è collocata tra l'atrio e il ventricolo destri, ed è composta da tre lembi. Inoltre, questa valvola è composta da un anello (o *annulus*) valvolare che congiunge i lembi al cuore, e da corde (o *chordae*) muscolari che uniscono i lembi valvolari al muscolo cardiaco.
- la valvola POLMONARE: è la valvola più piccola delle quattro valvole cardiache. È localizzata tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare ed è inserita direttamente sul muscolo della parte più distale del ventricolo destro.

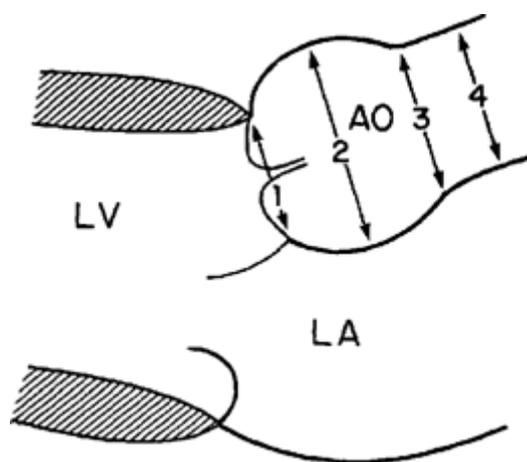


Figura 1.4. Rappresentazione schematica del distretto cardiovascolare costituito da: atrio sinistro (LA), ventricolo sinistro (LV) radice aortica (AO). Tra la sezione 1, corrispondente all'annulus aortico, e la sezione 3, si notano i rigonfiamenti parietali denominati Seni di Valsalva.

L'apertura e la chiusura delle valvole cardiache sono 'passive', sono cioè sostanzialmente indotte, non da attività muscolare ma da differenze di pressione tra monte e valle della valvola 'favorevoli' al movimento dei lembi.

La collocazione delle diverse fasi delle dinamiche vascolari nell'ambito del ciclo cardiaco è illustrata nel paragrafo seguente.

1.3 Il ciclo cardiaco

Per ciclo cardiaco si intende il comportamento del cuore nel periodo compreso tra l'inizio di un battito cardiaco e il successivo. È ben noto che il sangue circola nell'organismo secondo un comportamento periodico: il cuore 'pulsava', cioè si contrae e si rilascia ritmicamente consentendo il riempimento delle sue diverse camere e l'espulsione del sangue verso la rete vascolare. Puntualizzando, si distinguono le due fasi del ciclo: la contrazione (o sistole) nella quale una camera spinge il sangue nella camera adiacente o in un tronco arterioso e il rilasciamento (o diastole) nella quale la camera si riempie di sangue e si prepara per la sistole successiva.

La Figura 1.5 illustra in modo schematico i sei principali momenti del ciclo cardiaco di seguito descritti nel dettaglio.

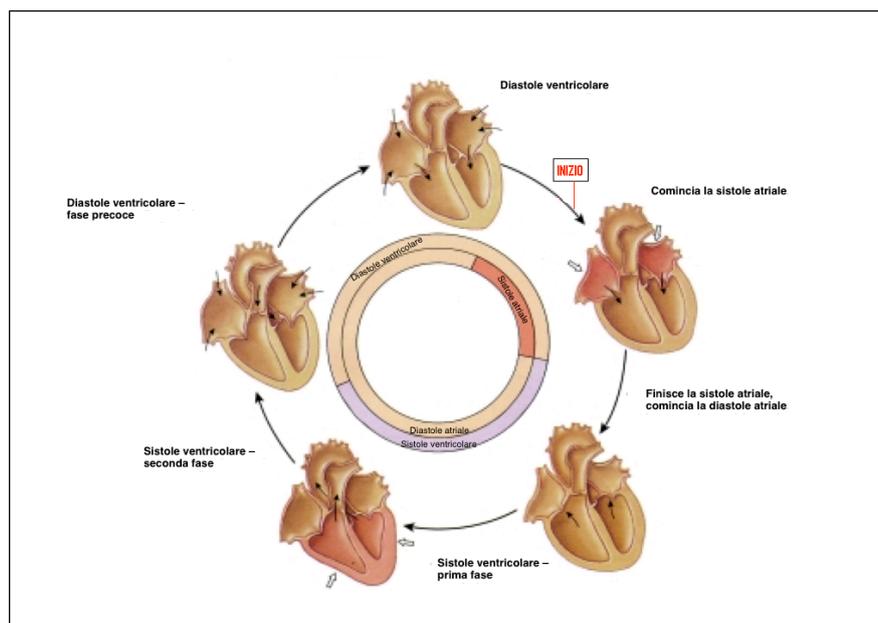


Figura 1.5. Schematizzazione ciclo cardiaco

1) Comincia la sistole atriale: le valvole atrioventricolari sono aperte mentre le valvole semilunari (aortica e polmonare) sono chiuse e la contrazione atriale spinge, oltre a quello già contenuto, un ulteriore volume di sangue nei ventricoli. Tale contrazione è generata nel nodo senoatriale dalle cellule pacemaker che sono in grado di autoeccitarsi e che in questo modo stabiliscono la frequenza di contrazione del cuore.

2) Finisce la sistole atriale e comincia la sistole ventricolare: la contrazione dagli atri attraverso le cellule di conduzione si propaga ai ventricoli.

3) Sistole ventricolare - prima fase: a causa dell'afflusso di sangue al ventricolo, la pressione all'interno dei ventricoli supera quella degli atri e dunque, per impedire il reflusso del sangue, le valvole atrioventricolari si chiudono. Il valore di pressione raggiunto non è però sufficiente ad aprire le valvole semilunari. Tale fase è anche detta contrazione isovolumetrica in quanto il volume dei ventricoli rimane costante dal momento che tutte le valvole sono chiuse.

4) Sistole ventricolare – seconda fase: la contrazione determina l'aumento della pressione ventricolare, che non appena supera la pressione nella radice del tronco arterioso (polmonare o aortico), provoca l'apertura delle valvole semilunari. Inizia così l'espulsione (eiezione) del sangue. Dapprima l'eiezione è rapida, con una brusca riduzione del volume ventricolare e un flusso ematico aortico maggiore, per diventare poi più lenta, con una caduta della pressione aortica o polmonare quando il sangue fluisce nelle arterie. Negli atri, intanto, la pressione continua ad aumentare in virtù del ritorno del sangue al cuore dagli altri distretti (periferia e polmoni).

5) Diastole ventricolare – fase precoce: i ventricoli si rilassano e la pressione ventricolare cala, finché il sangue refluisce verso le valvole semilunari e le chiude. In questo momento tutte le valvole sono chiuse e dunque il volume ventricolare rimane costante. Simultaneamente il sangue fluisce negli atri rilassati.

6) Diastole ventricolare – fase tardiva: il progressivo riempimento degli atri determina un aumento della pressione al loro interno e, dal momento che in tale fase la pressione ventricolare raggiunge il suo valore minimo, le valvole atrioventricolari si aprono. Si ha così il riempimento passivo del ventricolo. A questo punto il cuore è pronto per ricominciare il suo ciclo.

Ciascuno dei due ventricoli espelle nella sistole 70-90 ml di sangue in condizioni di riposo. Il cuore di un adulto a riposo pompa circa 5 litri di sangue al minuto che equivalgono ad almeno 7200 litri al giorno, più di cento volte il peso del corpo. Sotto sforzo la gittata cardiaca può aumentare fino a 20-30 litri per minuto.

Dalla descrizione di quanto accade ad ogni singolo ciclo cardiaco risulta evidente che le grandezze fluidodinamiche fondamentali sono la pressione e la portata. Con riferimento particolare alla pressione, si può sottolineare che il suo comportamento varia a seconda del

distretto cardiovascolare. Le arterie sono gli unici vasi a presentare al loro interno una considerevole pressione sanguigna, che diminuisce man mano che il sangue si allontana dal cuore; tale diminuzione è essenzialmente dovuta al fatto che l'energia di pressione viene consumata per superare le forze di attrito che il sangue incontra nel circolare attraverso il sistema vascolare. La pressione media (in un ciclo) nell'aorta è elevata, circa 100 mm_{Hg}, per fornire al sangue l'energia sufficiente per irrorare la periferia e tornare poi al cuore. Nelle grandi arterie la pressione rimane alta durante l'intero ciclo per il notevole ritorno elastico della parete arteriosa. A cominciare dalle piccole arterie, diminuisce, sino ad arrivare ad essere mediamente pari a 30 mm_{Hg} nelle arteriole, lì dove si realizza la caduta di pressione più significativa. La caduta è dovuta al fatto che tali vasi oppongono un'alta resistenza al flusso ematico e, poiché il flusso deve mantenersi costante ad ogni livello del sistema cardiovascolare, quando la resistenza aumenta la pressione necessariamente diminuisce. Nei capillari la pressione scende ulteriormente per due meccanismi di resistenza, legati uno all'attrito che il sangue incontra e l'altro alla filtrazione di liquidi attraverso le pareti. Quando il sangue raggiunge le venule e le vene, la pressione cade ulteriormente, raggiungendo nella vena cava un valore di circa 4 mm_{Hg} (che spesso, nella modellazione del flusso sistemico, viene considerata nulla).

Gli eventi che si susseguono in un ciclo cardiaco sono efficacemente riassunti anche nel diagramma di Wiggers, presentato in Figura 1.6, che mette a confronto ciò che accade nel cuore sinistro rispetto agli andamenti di quello destro.

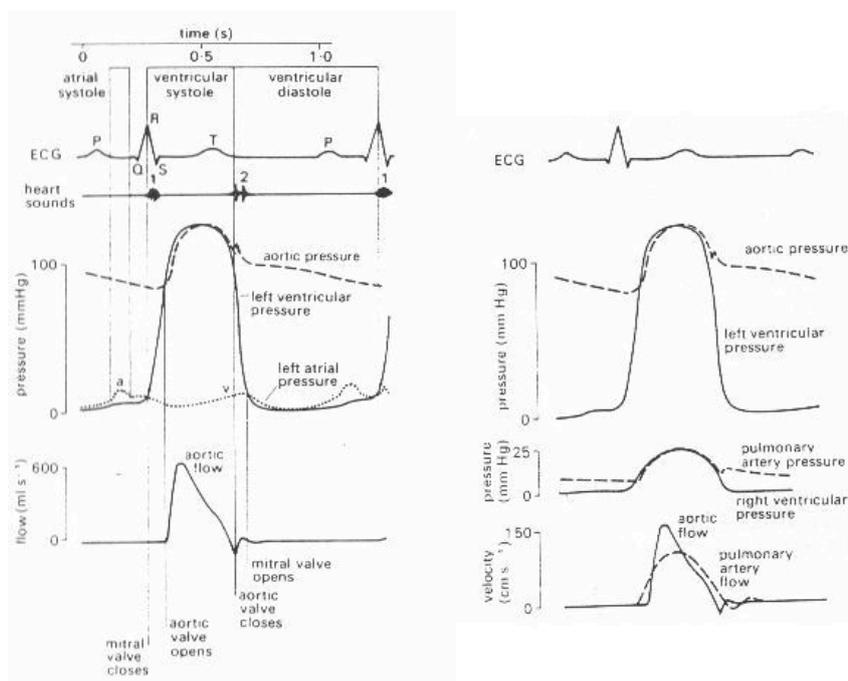


Figura 1.6. Diagramma di Wiggers

Ciò che è stato fino ad ora descritto si riferisce al funzionamento di un cuore sano. Purtroppo spesso si verificano delle patologie a carico del sistema cardiovascolare talvolta anche molto gravi, come ad esempio lo scompenso cardiaco, che alterano tale funzionamento.

Di tale aspetto si tratterà nel capitolo seguente, sia da un punto di vista clinico che relativamente alle conseguenze sociali ed economiche che tale patologia comporta. Sono infatti proprio questi aspetti che negli anni hanno portato allo sviluppo dei dispositivi di assistenza meccanica al circolo, tra cui anche i *Total Artificial Heart*, oggetto di questa tesi.

CAPITOLO 2

EVOLUZIONE DEI DISPOSITIVI MECCANICI DI ASSISTENZA AL CIRCOLO (MCS): DAI VAD (VENTRICULAR ASSIST DEVICE) AI TAH (TOTAL ARTIFICIAL HEART)

Prima di andare a descrivere in modo dettagliato i dispositivi di assistenza meccanica al circolo (MCS), è importante inquadrare le patologie cardiovascolari che hanno avuto un notevole peso proprio nello sviluppo dei MCS.

2.1 Disfunzioni cardiache

Le patologie cardiache sono di varia natura e origine. Possono essere suddivise nelle seguenti sottoclassi:

- malattie coronariche: infarto acuto del miocardio e angina pectoris
- malattie del “muscolo” cardiaco: cardiomiopatia, miocardite, scompenso cardiaco
- malattie delle valvole cardiache: principalmente stenosi e insufficienza
- malattie del pericardio: pericardite, tamponamento cardiaco
- malattie della conduzione cardiaca: tachicardie, bradicardie

Tali patologie si manifestano nel paziente con diversa gravità: solitamente però si ha una progressiva degenerazione delle condizioni generali e in tempi più o meno dilatati tutte le malattie sopra descritte portano ad una situazione fortemente critica per il paziente.

Un approfondimento particolare merita lo scompenso cardiaco in quanto tale patologia, soprattutto negli stadi avanzati, è difficilmente trattabile con terapie farmacologiche, e i pazienti che ne sono affetti sono spesso costretti a ricorrere o al trapianto cardiaco o all’ausilio di un dispositivo meccanico per l’assistenza al circolo, come i Ventricular Assist Device (VAD) o i Total Artificial Heart (TAH).

2.1.1 Scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è una condizione patologica che si verifica quando il cuore perde la sua normale capacità di pompare sangue e lavora con sempre minore efficienza per mantenere le funzioni vitali dell'organismo (Figura 2.1).

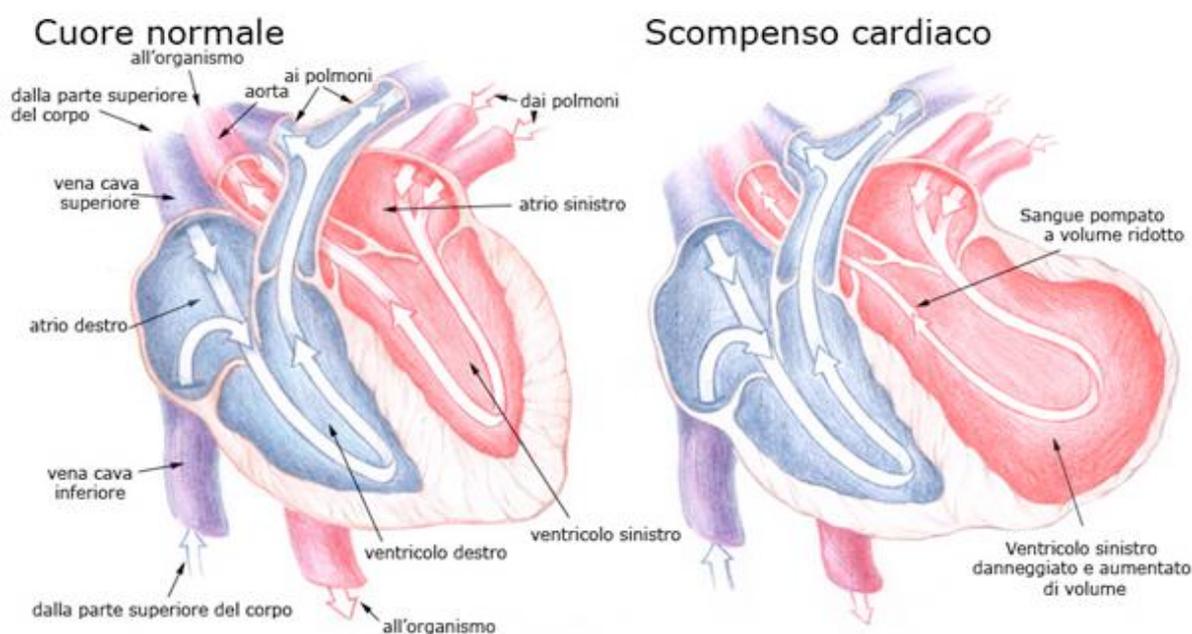


Figura 2.1. Scompenso cardiaco

Inizialmente la malattia si manifesta solo a livello cardiaco ma in seguito, a causa del malfunzionamento del cuore, si creano delle situazioni di deficit anche ad altre parti dell'organismo poiché quando gli organi periferici ricevono meno ossigeno hanno maggiori difficoltà a svolgere le loro funzioni primarie.

Il ridotto apporto di sangue ai tessuti si manifesta nei muscoli dell'apparato scheletrico (gambe e braccia) e ciò porta ad una progressiva astenia: il paziente diventa così incapace di compiere le abituali attività fisiche.

Le alterazioni ormonali associate all'insufficienza cardiaca riducono poi la capacità di eliminare liquidi che, in eccesso, ristagnano in periferia, provocando la formazione di edemi a gambe, caviglie e piedi o a livello polmonare.

L'interessamento dei polmoni si manifesta con difficoltà respiratorie (fiato corto e/o tosse) inizialmente durante sforzi intensi, poi anche per sforzi modesti e/o a riposo;

un'adeguata irrorazione del cervello può dar luogo a manifestazioni neurologiche (vertigini, stato confusionale).

In definitiva i sintomi dello scompenso cardiaco sono numerosi: tra essi i più importanti sono la difficoltà nel respirare (dispnea) che si manifesta specialmente da sdraiati (ortopnea), la tosse e la facilità di affaticamento durante l'esercizio fisico. Tale condizione limita più o meno seriamente le attività quotidiane del malato a causa dell'insufficiente perfusione muscolare e polmonare, peggiorando la qualità della vita e instaurando un vortice regressivo in cui il paziente tende sempre più alla sedentarietà e a ridurre la propria autonomia.

Per quanto riguarda le diverse fasi dello scompenso cardiaco esiste una classificazione secondo la scala della New York Heart Association (NYHA):

1. Classe I - Nessuna limitazione: l'attività fisica abituale non provoca astenia, dispnea e palpitazioni.
2. Classe II - Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma l'attività fisica abituale provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni e angina
3. Classe III - Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma attività fisiche di entità inferiori a quelle normali provocano sintomi
4. Classe IV - Incapacità di svolgere qualsiasi attività senza disturbi: sintomi di scompenso sono presenti anche a riposo, con aumento dei problemi ad ogni minima attività.

2.2 Effetto dalle patologie cardiovascolari sullo sviluppo dei dispositivi di assistenza meccanica al circolo

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di morbilità e mortalità negli Stati Uniti e un rilevante problema di salute pubblica nella maggior parte dei paesi industrializzati. Dal 1900 tali patologie sono state ogni anno (ad eccezione del 1918) la principale causa di decesso negli Stati Uniti e nel 1999 hanno causato 958.775 morti. Inoltre il numero di persone con malattie cardiovascolari, in particolare in forme avanzate, è in aumento.

Le ragioni che nel tempo hanno portato alla rilevanza attuale di tali problematiche sono di diversa natura. In primo luogo, mentre non vi è ancora alcuna valida cura per le malattie cardiovascolari gravi, la terapia palliativa è migliorata al punto che sempre più persone sopravvivono agli episodi iniziali di una malattia cardiovascolare e continuano poi a vivere, pur con una qualche forma della malattia stessa. In secondo luogo l'età media della popolazione degli Stati Uniti (così come nel resto del mondo occidentale) è in continuo aumento e pertanto più soggetta anche a disturbi a carico del cuore.

Oggi quasi 4,8 milioni di americani (l'1,5% della popolazione totale, equamente distribuiti tra uomini e donne) sono affetti da insufficienza cardiaca e tra il 1979 e il 1999, l'incidenza di tale patologia è aumentata del 145%.

Ogni anno l'insufficienza cardiaca causa direttamente da 30.000 a 40.000 morti e contribuisce indirettamente ad altri 250.000 decessi. Da un punto di vista economico vengono spesi annualmente più di 36 miliardi di dollari per le cure e tale cifra influisce pesantemente sui bilanci dello stato. Questo quadro già drammatico è destinato ad aggravarsi ulteriormente per il miglioramento delle tecniche mediche, in quanto più pazienti sono in grado di sopravvivere agli attacchi episodici e di vivere più a lungo, aumentando così la predisposizione a sviluppare un'insufficienza cardiaca in fase terminale.

Il trattamento delle patologie cardiache gravi assume tre forme: la terapia medica, la terapia chirurgica e la sostituzione del cuore.

La terapia medica, ovvero la somministrazione di farmaci (ad esempio farmaci inotropi per via endovenosa e vasodilatatori), allevia i sintomi attraverso la riduzione del carico cardiaco e aumentando la contrattilità miocardica. Tuttavia, mentre i progressi della terapia medica hanno contribuito a migliorare la qualità della vita per le persone con insufficienza cardiaca, il tasso di mortalità rimane invariato.

La terapia chirurgica, che comprende l'impianto di bypass coronarici, la rivascolarizzazione, la sostituzione o la riparazione delle valvole cardiache allevia i sintomi di ischemia e di disfunzione valvolare, ma nella maggior parte dei casi non blocca il processo alla base della malattia che continua a progredire fino alla morte.

Quando le convenzionali terapie mediche e chirurgiche non sono in grado di migliorare la situazione esistente, la sostituzione cardiaca, cioè il trapianto di cuore o l'impianto di un cuore artificiale, può in alcuni casi essere l'unica alternativa terapeutica.

Il trapianto di cuore è forse la migliore soluzione in caso di insufficienze cardiache gravi in quanto si suppone che il nuovo organo sia sano e quindi risolva il problema esistente alla radice. Tuttavia ha dei limiti per quanto riguarda la selezione dei pazienti, il reperimento di organi e l'effettivo rapporto costo-efficacia.

Secondo i dati, aggiornati al 06/06/2011 e riportati dall'Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), negli Stati Uniti 3177 persone sono iscritte alle liste per il trapianto cardiaco mentre il numero di donatori, come si vede nella Tabella 2.1 è molto minore e si attesta su medie annue di circa 2200.

ANNO	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000
NUMERO DONATORI	2406	2281	2222	2286	2277	2220	2096	2120	2223	2276	2284

Tabella 2.1 Numero di donatori negli Stati Uniti nell'ultimo decennio

Il grafico in Figura 2.1 riporta i dati sulle donazioni pubblicati sempre dall'Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) ma riferiti ad un arco temporale maggiore. Appare evidente come negli ultimi anni, il numero di organo disponibili è diminuito rispetto ad esempio alle rilevazioni del 1995.

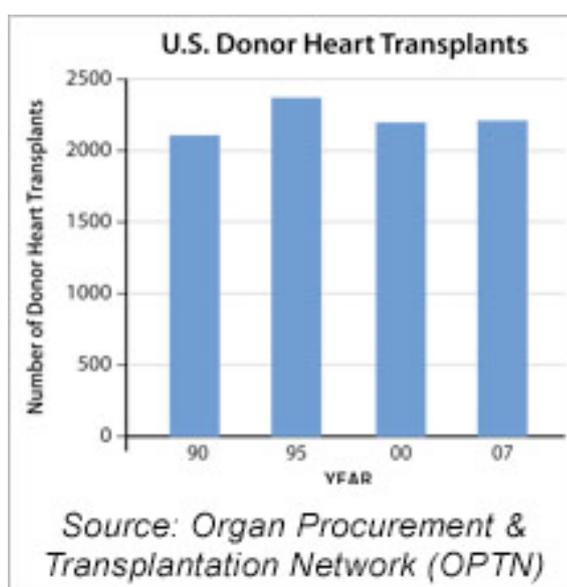


Figura 2.2 Organi disponibili per il trapianto negli Stati Uniti

Va considerato poi che il trapianto di cuore per individui relativamente giovani (con età inferiore ai 40 anni) non è molto consigliato poiché l'aspettativa di vita con un nuovo cuore è in media di circa 10 anni, e difficilmente si raggiungono i 20 anni post trapianto.

Infine, si calcola che il 20-25% dei pazienti candidati al trapianto cardiaco muore in attesa di un donatore idoneo.

Dal punto di vista del rapporto costi/benefici per il sistema sanitario, va segnalato che le terapie mediche alle quali devono essere sottoposti i pazienti nella fase post operatoria sono sempre lunghe e costose.

Alla luce dei limiti delle terapie mediche, delle terapie chirurgiche e del trapianto di cuore, ingegneri e medici stanno portando avanti gli sforzi avviati oltre quattro decenni fa per sviluppare sistemi in grado di fornire un supporto alternativo di tipo meccanico (MCS), temporaneo o permanente.

Negli anni la tecnologia ha portato allo sviluppo dei Ventricular Assist Device (VAD) e dei Total Artificial Heart (TAH) con l'obiettivo non solo di salvare la vita dei pazienti critici, ma anche di consentire loro di riprendere uno stile di vita relativamente normale.

2.3 Primi sviluppi di VAD e TAH

La consapevolezza della necessità di trovare un valido sostituto meccanico al cuore ebbe inizio a partire dagli anni '50 del Novecento quando furono creati i primi Ventricular Assist Device (VAD) seguiti poi dalla messa a punto dei Total Artificial Heart (TAH).

I primi sono concepiti come un supporto alla funzione di pompa dei ventricoli, mentre i secondi sostituiscono completamente il cuore naturale in tutti i suoi compiti primari.

In Figura 2.3 è presentata una panoramica di tutti i supporti meccanici al circolo (MCS) con un'opportuna distinzione tra VAD e TAH.

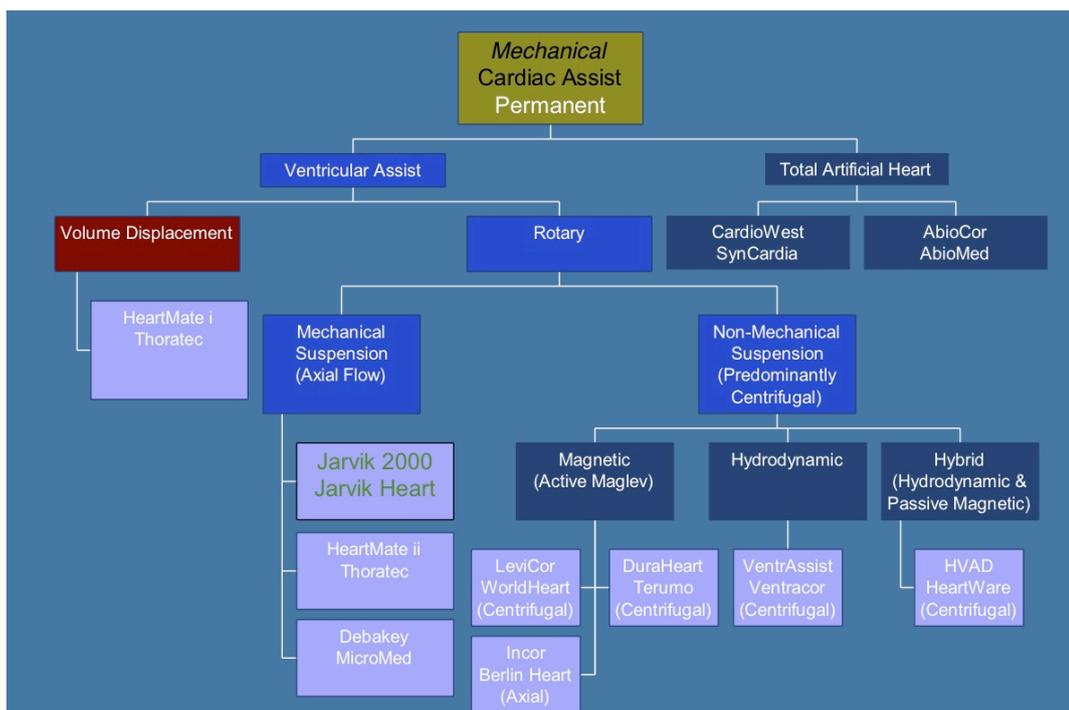


Figura 2.3 MCS: VAD e TAH

I VAD sono molto più semplici rispetto ai TAH, in quanto i primi fungono da ausilio al cuore stesso che conserva comunque alcune delle sue capacità originarie mentre i secondi devono essere in grado di adempiere tutte le funzioni del cuore naturale (che viene rimosso) per il corretto funzionamento di tutto l'organismo.

I VAD sono costituiti internamente da una pompa che genera un flusso pulsatile o continuo, da una cannula di afflusso che porta il sangue dal ventricolo alla pompa e da una cannula di efflusso che porta il sangue dal VAD stesso all'aorta o all'arteria polmonare. Esternamente è presente una batteria per l'alimentazione.

I TAH si compongono di una pompa, un alimentatore, un sistema di trasmissione dell'energia tra l'interno e l'esterno e soprattutto un controllore. Quest'ultimo deve essere in grado di monitorare le principali grandezze significative del sistema cardiovascolare (frequenza cardiaca, pressioni, gittata cardiaca) ed adattare l'azione del dispositivo in funzione delle possibili modificazioni di tali valori.

Sia i VAD che i TAH possono essere utilizzati come *Destination Therapy*, cioè come impianto definitivo in alternativa al trapianto cardiaco, oppure come *Bridge to Trasplantation*, ovvero come supporto in attesa del trapianto cardiaco. Solitamente però i VAD sono concepiti per avere una durata temporale minore (da pochi giorni all'anno) rispetto ai TAH che potrebbero supportare il paziente anche per diversi anni.

I TAH sono dispositivi tecnologicamente superiori rispetto ai VAD e garantiscono delle prestazioni migliori. Inoltre nel momento in cui il cuore nativo è rimosso con l'utilizzo dei TAH si evitano alcuni problemi che spesso si manifestano nei VAD. È eliminato il rischio di avere aritmie, danneggiamento delle valvole cardiache che nel caso dei VAD sono quelle native mentre nei TAH sono rimosse per lasciare il posto a valvole meccaniche e trombi all'interno dei ventricoli.

Nella Figura 2.4 sono rappresentati due grafici in cui sono confrontate le prestazioni dei TAH e dei VAD. Nel grafico di sinistra sono visualizzati tre possibili danni biologici conseguenti all'impianto di un dispositivo meccanico di assistenza al circolo. È evidente come il verificarsi di infarto e la necessità di rioperare sono molto più frequenti nei pazienti che hanno avuto l'impianto di un VAD, mentre per quanto riguarda le infezioni, le prestazioni sono migliori per i VAD.

Nel grafico di destra sono visualizzate le percentuali di successo dell'utilizzo dei VAD e dei TAH: per il VAD si ha una percentuale di circa il 47% di successi, quando invece per i TAH essa sale fino al 77%. La differenza esistente tra i due tipi di supporto meccanico al circolo è evidente; il TAH garantisce delle prestazioni complessivamente migliori.

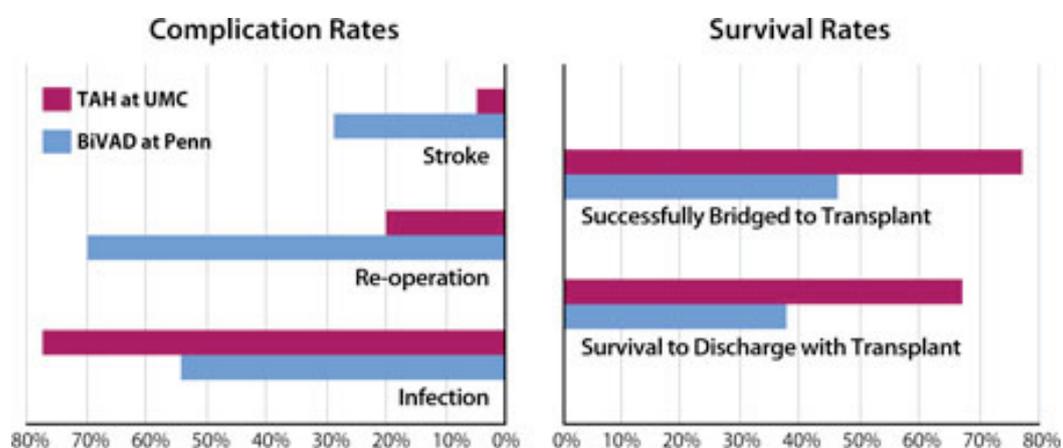


Figura 2.4 Confronto delle prestazioni dei TAH e VAD

Allo stato attuale sono presenti sul mercato una serie di dispositivi di assistenza meccanica al circolo (VAD e TAH), ma le loro prestazioni non ne permettono ancora un utilizzo su larghissima scala. Per questo la sfida contemporanea è quella di riuscire, sfruttando i notevoli mezzi tecnologici esistenti, a supplire alla carenza di organi impiantando nei pazienti affetti da gravi patologie cardiovascolari degli equivalenti

meccanici capaci di garantire prestazioni il più possibile prossime a quelle del cuore naturale, senza provocare complicanze significative.

2.3.1 VAD

I VAD nacquero nel tentativo di sostenere le funzioni di pompa di uno dei due ventricoli (LVAD per il sinistro e RVAD per il destro) o di entrambi (BiVAD), come si vede in Figura 2.5.

Si tratta, in buona sostanza, di pompe sviluppate per operare in combinazione con il cuore naturale, fornendo un'assistenza ventricolare finalizzata ove possibile al recupero della contrattilità di uno o di entrambi i ventricoli. Ciò può essere ad esempio necessario a valle di un intervento cardiocirurgico particolarmente pesante per la funzionalità del muscolo cardiaco.

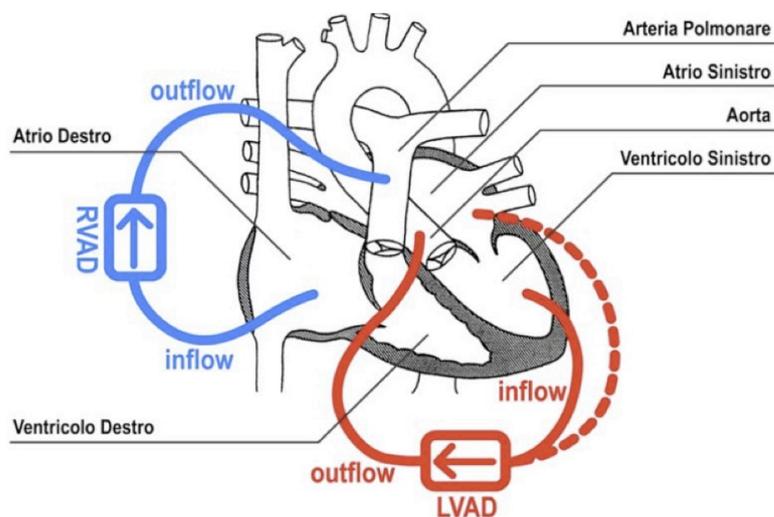


Figura 2.5. LVAD e RVAD

Questi dispositivi sono concepiti soprattutto come ponte per pazienti in attesa di trapianto cardiaco e per tale ragione devono essere in grado di supportare o sostituire la funzione di pompaggio del ventricolo, quando questa non è sufficiente a garantire un'adeguata portata a tutto l'organismo.

I VAD sostituiscono i ventricoli nella loro attività propulsiva, sfruttandone in molti casi la funzione di camere di raccolta del sangue. Tutti i VAD hanno una via di connessione, detta "inflow", attraverso la quale è prelevato il sangue proveniente dagli atri: si tratta di una cannula anastomizzata chirurgicamente o all'atrio di pertinenza del ventricolo non

funzionante o al ventricolo stesso. Attraverso la via di “inflow” il sangue viene convogliato al sistema propulsivo del VAD da dove viene reindirizzato verso il circolo del paziente. La via di uscita dal VAD, denominata “outflow”, è costituita da una cannula anastomizzata chirurgicamente ai grandi vasi del paziente (al tronco dell’arteria polmonare nel caso di un RVAD o all’aorta nel caso di un LVAD). Il flusso ematico attraverso l’outflow di un LVAD raggiunge per via anterograda (o anche in parte retrograda nel caso della cannulazione dell’aorta ascendente) tutti i rami arteriosi che si staccano dall’aorta, includendo anche le coronarie. Il mantenimento di un’adeguata perfusione coronarica è infatti necessario per preservare la funzione contrattile residua del cuore, in particolare nei casi in cui il VAD è adottato come sostituto temporaneo in attesa che il cuore naturale ripristini le sue capacità funzionali.

In Figura 2.6 è presentata una schematizzazione di come risulta parzialmente modificata la circolazione sistemica dopo l’inserimento di un LVAD per supportare il ventricolo sinistro deficitario.

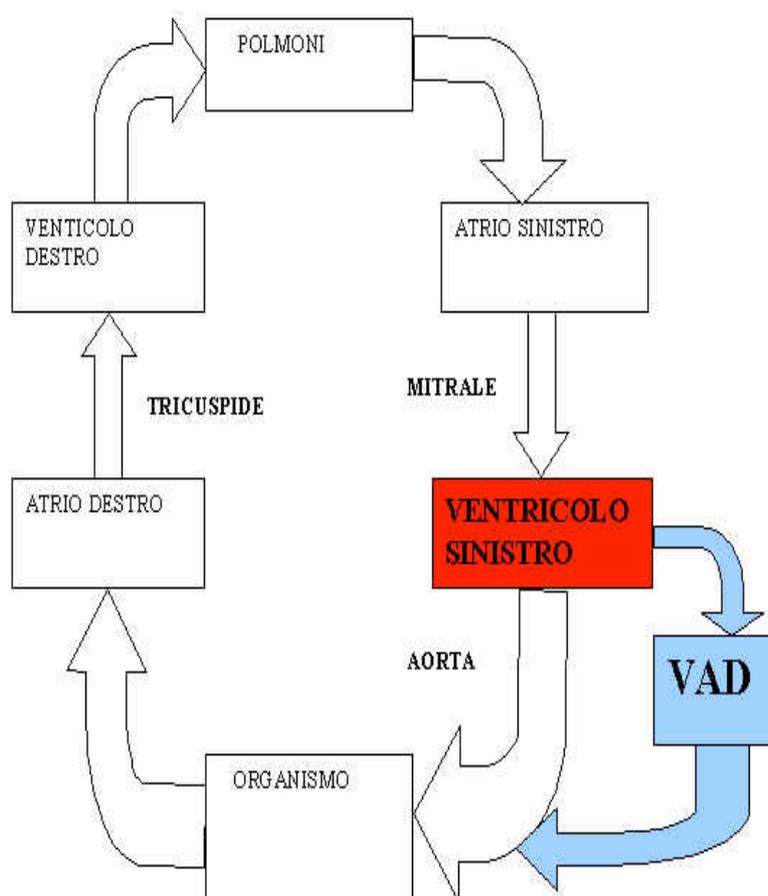


Figura 2.6 Schematizzazione della circolazione dopo l'inserimento di un LVAD

Il sistema si differenzia da ciò che avviene nel cuore naturale in quanto non è il ventricolo che pompa direttamente il sangue all'organismo ma tale azione è svolta grazie al contributo del VAD.

Nel corso degli anni si è visto che l'impianto di un VAD in pazienti in attesa di trapianto consente un recupero della contrattilità del ventricolo e di conseguenza la sopravvivenza fino alla disponibilità di organi, garantendo allo stesso tempo una discreta qualità di vita per alcuni anni.

Inoltre, dato che in pazienti con VAD impiantato si riscontra un incremento della contrattilità delle fibre muscolari del cuore si è pensato, come anticipato nelle righe precedenti, ad un suo utilizzo solo temporaneo per il recupero del muscolo cardiaco in patologie meno gravi (che non richiedono inizialmente un trapianto), oppure ad un suo utilizzo permanente contribuendo in questo modo a risolvere il problema della carenza di organi.

In questo lavoro di tesi non saranno però approfondite le tematiche riguardanti i VAD, ma si studieranno in maniera più dettagliata i TAH in quanto fino ad ora meno conosciuti e sviluppati. Un loro utilizzo su larga scala potrebbe risolvere in maniera radicale il problema della mancanza di organi disponibili.

2.3.2 TAH

I VAD sono in grado di supportare il cuore nella sua funzione di pompa ma in alcuni pazienti con patologie molto gravi tale azione non è più sufficiente; se infatti il cuore non ha più alcuna capacità contrattile il loro utilizzo non può essere di alcun aiuto per l'organismo. Da qui l'idea di sviluppare nuovi dispositivi, i *Total Artificial Heart* (TAH), in grado di sostituirsi completamente al cuore nativo nell'adempimento delle sue funzioni.

A differenza di quanto avviene nei VAD, il TAH è impiantato in posizione ortotopica rispetto al cuore naturale, che viene dunque rimosso. In questo modo è pertanto lo stesso TAH a fungere da camera sia di raccolta che di propulsione del sangue.

I TAH sono sicuramente dei dispositivi più complessi ma allo stesso tempo superiori da un punto di vista funzionale rispetto ai VAD.

Essi sono costituiti dalle seguenti diverse componenti, le cui caratteristiche specifiche verranno successivamente approfondite:

- Unità di comando (interna e/o esterna): tipicamente è un sistema di controllo elettronico della modalità di pompaggio, eventualmente programmabile dall'esterno; nei migliori dispositivi svolge un controllo di tipo adattivo, ossia è capace di regolare la funzione di pompaggio in relazione all'attività del paziente grazie al continuo monitoraggio di uno o più segnali funzionali quali ad esempio l'ECG (elettrocardiogramma).
- Pompa: è l'elemento chiave che fornisce la necessaria spinta al sangue.
- Convertitore di energia: converte la forma di energia erogata dalla particolare alimentazione del tipo di dispositivo usato (energia elettrica, meccanica, nucleare) in energia spesa per il pompaggio.
- Alimentatore: fornisce l'energia (in una delle forme citate) utile per il pompaggio; solitamente l'alimentatore è extracorporeo, e il trasferimento di energia al dispositivo impiantato può essere di tipo pneumatico, meccanico, con fili elettrici o con trasformatore.

Nello specifico la pompa, collocata internamente, permette al cuore artificiale di spingere il sangue nell'organismo. Da un punto di vista del tutto generale le pompe sono macchine idrauliche che forniscono energia ad un liquido con lo scopo di consentire il flusso nel sistema di condotti; detto risultato è raggiunto grazie all'aumento dell'energia di pressione del liquido stesso. Solitamente si ricorre a due tipi differenti di macchine: le pompe centrifughe e quelle volumetriche.

Le pompe centrifughe trasferiscono energia meccanica al liquido a mezzo di una girante fornita di opportune pale; il liquido aumenta la sua energia parzialmente grazie alla forza centrifuga.

Le pompe volumetriche trasferiscono energia meccanica al liquido esercitando una forza sul liquido stesso mediante una superficie in movimento; se il moto di tale superficie è di tipo alterno si hanno le macchine alternative (pompe a membrana o a diaframma, pompe a pistone o stantuffo), se è unidirezionale, senza inversione di senso, si hanno le macchine rotative (pompe a ingranaggi, a lobi, a vite, a palette). In ogni caso il funzionamento di tali macchine è fondato sulla creazione di camere a volume variabile ciclicamente, entro le quali il liquido subisce l'aumento di energia.

Relativamente agli aspetti inerenti all'alimentazione, il funzionamento del cuore artificiale è consentito dall'energia che, partendo da una fonte esterna, deve essere trasportata all'interno dell'organismo per permettere il funzionamento della pompa. La trasmissione dell'energia stessa può essere percutanea o transcutanea.

La prima si serve di tubi che veicolano l'energia necessaria per l'azionamento della pompa all'interno dell'organismo; la penetrazione della cute può avvenire sia a livello addominale che nella zona parieto-temporale del cranio. La presenza dei cavi può essere però fonte di grande disagio, infezioni, difficoltà nei movimenti e inestetismi.

Diversamente, nella trasmissione di tipo transcutaneo (*Transcutaneous Energy Transfer-TET*) non vi è alcuna penetrazione della cute del paziente poiché l'energia è trasmessa servendosi di due bobine, una interna e una esterna. Il campo elettromagnetico prodotto dalla bobina primaria (esterna) penetra nella pelle e produce una tensione indotta nella bobina secondaria (interna) che viene poi rettificata per alimentare il dispositivo biomedico come è rappresentato in Figura 2.7.

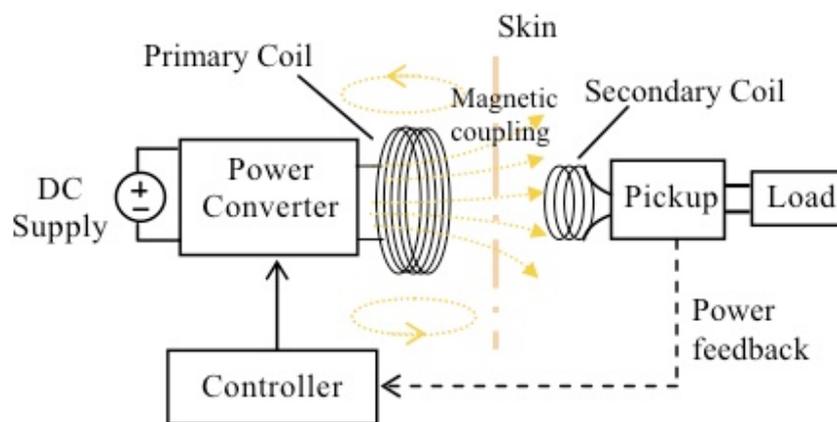


Figura 2.7 Sistema Transcutaneo di trasmissione dell'energia (TET)

Rispetto alla trasmissione percutanea, con la TET il sistema risulta più complesso in quanto si opera in condizioni di accoppiamento variabile: possono insorgere modificazioni nella trasmissione dell'energia ad esempio nel momento in cui la postura del paziente cambia causando un disallineamento tra la bobina primaria e quella secondaria. Se poi viene fornita una quantità di energia troppo bassa, il dispositivo potrebbe non essere in grado di funzionare correttamente, mentre se l'energia fornita è troppo elevata si verificano delle dissipazioni all'interno sotto forma di calore, che può danneggiare i tessuti.

Un altro componente fondamentale per i TAH è il controllore: è infatti necessario un continuo feedback sul funzionamento del cuore artificiale per evitare l'insorgere di malfunzionamenti dai più semplici ai più gravi. Internamente al corpo del paziente sono solitamente allocati dei sensori per monitorare le grandezze fluidodinamiche fondamentali, come ad esempio gittata cardiaca e pressioni all'interno dei ventricoli artificiali.

Esternamente si ha invece la parte di controllo che regola il giusto apporto di energia sia per la parte impiantata che per la parte esterna del dispositivo.

Infine, molto importante è anche la consolle esterna, che consente al personale ospedaliero o al paziente stesso di interfacciarsi con il dispositivo vero e proprio regolando, per quanto possibile a seconda del TAH, i parametri che devono essere forniti in input.

Dopo aver descritto le varie componenti fondamentali di un TAH è importante operare una distinzione tra i dispositivi meccanici totalmente impiantabili e quelli invece che sono solo parzialmente impiantabili.

Il TAH totalmente impiantabile è solitamente un dispositivo elettromeccanico che impiega un convertitore di energia che trasforma energia elettrica o termica in energia idraulica (spostamento di sangue). Per ragioni di sicurezza e di spazio la sorgente è collocata esternamente al corpo, e il trasferimento di energia può avvenire con fili elettrici, o con trasformatore (trasmissione percutanea con bobina primaria e secondaria). Tale dispositivo è facilmente alimentabile ed è invisibile, ma d'altro canto è complesso ed ha peso e dimensioni notevoli. A complicarne l'utilizzo si hanno poi problemi per quanto riguarda l'adattamento anatomico, la manutenzione, e il controllo. Inoltre se si utilizza un trasferimento di energia transcutaneo mediante trasformatore, è necessario impiantare comunque una batteria di supporto nel caso in cui si manifestino disallineamenti delle bobine (con conseguente perdita di efficienza di trasmissione) o la rimozione del trasmettitore esterno, che tipicamente avviene almeno una o due volte al giorno. La batteria di supporto interno ha una durata che solitamente va dai 30 ai 60 minuti.

A differenza del TAH completamente impiantabile, quello parzialmente impiantabile si caratterizza per avere delle componenti interne e delle componenti esterne che comunicano tra loro solitamente attraverso la cute del paziente. Rispetto al cuore totalmente impiantabile è meno complesso e di conseguenza pesa meno ed ha piccole dimensioni (meno componenti impiantate). Inoltre il cuore parzialmente impiantabile ha un buon adattamento anatomico e permette una facile manutenzione, una maggior sicurezza e controllabilità. D'altro canto però proprio per la presenza di molte parti esterne non è adatto per essere comodamente portabile e inoltre in tali dispositivi il rischio di infezioni è maggiore.

In Figura 2.8 è riportata una tabella che riassume brevemente le differenze, tra il cuore artificiale totalmente impiantabile e quello parzialmente impiantabile.

	TAH totalmente impiantabile	TAH parzialmente impiantabile
complessità	grande	media (solo i ventricoli sono artificiali)
peso	grande	piccolo
dimensioni	grandi	piccole
adattamento anatomico	difficile	facile
manutenzione	difficile	facile
controllo	difficile	facile (no problemi di stabilità)
alimentazione	facile (con coils o fili)	problematica (tubi transcutanei)
perdite	con trasmissione transcute	pneumatiche
batterie	meglio se non impiantate	esterne
esperienza	poca su animali	molta su animali e esseri umani
aspetto estetico esterno	buono (dispositivo invisibile)	pessimo (tubi che escono dall'addome)
portatile	si	solo se il driver esterno è portatile

Figura 2.8 Differenze tra il TAH totale e parzialmente impiantabile

Da questa breve parte introduttiva sui *Total Artificial Heart* emerge chiaramente come la progettazione di un dispositivo di questo genere richieda scelte compatibili con l'insieme delle prestazioni che si vogliono ottenere, lo specifico utilizzo e il tempo per il quale esso dovrà rimanere impiantato.

Soluzioni differenti possono essere individuate sostanzialmente in termini di pompe utilizzate (assiali, centrifughe, a capsulismi), sistema di trasmissione dell'energia (TET oppure cavi di alimentazione percutanei), tipo di controllo nonché relativamente all'insieme dei diversi materiali utilizzati.

Nel capitolo successivo sarà fornita una panoramica sull'evoluzione dei TAH, partendo dai primi dispositivi messi a punto per arrivare a quelli più moderni, ancora in fase progettuale.

CAPITOLO 3

TOTAL ARTIFICIAL HEART: PASSATO, PRESENTE E FUTURO

3.1 Primi Total Artificial Heart (TAH) sviluppati

A partire dagli anni Sessanta l'evoluzione della tecnologia in campo medico ha portato alla creazione di nuovi dispositivi di assistenza cardiovascolare, i *Total Artificial Heart*, in grado sostituire il cuore naturale e ripristinare così le funzionalità dell'intero organismo.

Nella Figura 3.1 sono riportati i principali passaggi dello sviluppo storico dei TAH dalle origini fino ad arrivare all'approvazione nel 2004 da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) del CardioWest prodotto dalla SynCardia Systems Inc. (Tucson, Arizona).

1964	U.S. Government National Heart Initiative to produce a TAH
1969	Cooley at the Texas Heart Institute performs first human artificial heart implant to bridge a patient for 64 hr until a donor heart is transplanted
1981	Kolff, DeVries, and Jarvik at the University of Utah receive FDA approval to implant a TAH into a human for permanent application
1982	Dr. Barney Clark receives the Jarvik-7 device, lives 112 days
1983	Symbion acquires rights to manufacture Jarvik-7
1985	Copeland at UMC ^a implants the Phoenix TAH, opening the door for the FDA to approve the TAH as a bridge-to-transplant, rather than a permanent implant. He later performs the first successful bridge to transplant with a TAH using the Jarvik-7
1986	The smaller Jarvik-7-70 TAH is first implanted, expanding the use of the TAH into most adults (including women)
1990	The FDA withdraws the study of the Symbion Jarvik TAHs because of quality issues
1991	Symbion transfers all the TAH assets to CardioWest™/UMC
1992	CardioWest receives FDA approval to begin a new study with a modified Jarvik-7-70 design—The Multi-Center PMA Trial
1993	First CardioWest TAH is implanted in a women at UMC. She was successfully transplanted after 186 days
1999	CardioWest receives CE mark approval for clinical use of the TAH in Europe
2001	SynCardia Systems Inc. (Tucson, AZ) was founded to obtain FDA approval and commercialize the TAH
2004	SynCardia CardioWest™ TAH becomes the first TAH to receive FDA approval for use as a bridge-to-transplant in patients with irreversible bi-ventricular failure

Figura 3.1. Sviluppo dei TAH negli anni

3.1.1 Liotta

Il 4 Aprile 1969 il Dr. Denton A. Cooley eseguì il primo impianto al mondo di un cuore totalmente artificiale su un paziente di 47 anni che soffriva di una disfunzione cardiaca grave. Il dispositivo fu sviluppato dal Dottor Domingo Liotta dal quale prese anche il nome. Il Liotta rimase impiantato nel paziente per 64 ore fino a quando non fu disponibile un nuovo organo per il trapianto.

Il Liotta si componeva di una pompa pneumatica a doppia camera con due valvole che controllavano il flusso di sangue attraverso i tubi di inflow e outflow della pompa (Figura 3.2).

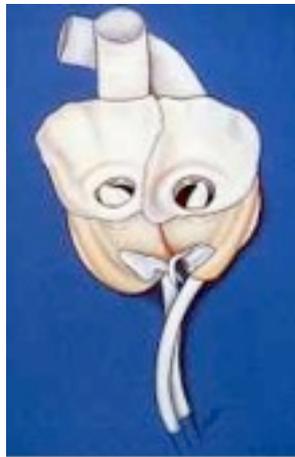


Figura 3.2 Liotta

L'unità pneumatica forniva l'energia necessaria per lo spostamento del sangue attraverso i due ventricoli artificiali e la connessione tra la pompa e la console esterna avveniva per mezzo di tubi.

Un accorgimento che fu di notevole aiuto per la buona riuscita dell'impianto fu l'utilizzo, per rivestire i ventricoli e le vie di connessione, di Dacron e di Silastic™, materiali capaci di favorire la formazione sulla superficie di uno strato cellulare liscio.

La console che permetteva il controllo dei più semplici parametri fisiologici, come battito cardiaco e gittata sistolica, era di dimensioni molto grandi e quindi assolutamente non funzionale.

Il Liotta, dopo questo primo tentativo di impianto, non fu mai più utilizzato perché prodotto solo come prototipo. Segnò comunque un punto di partenza importante per i successivi studi sui *Total Artificial Heart*; con la sua messa a punto si dimostrò infatti che

era possibile sostituire completamente le funzionalità del cuore con un dispositivo meccanico.

3.1.2 Akutsu-III

Nel 1981, ancora il Dr. Denton A. Cooley eseguì il secondo trapianto di cuore artificiale; il nuovo TAH a cui fu dato il nome di Akutsu-III fu sviluppato dal Dr. Tetsuzo Akutsu presso il Texas Heart Institute. Il dispositivo fu impiantato in un uomo di 36 anni con grave disfunzione cardiaca e lo mantenne in vita per 55 ore, fino a quando fu disponibile un cuore per il trapianto.

Nell'Akutsu-III i due ventricoli artificiali erano costituiti da due pompe pneumatiche a doppia camera, una per il sangue e una per l'aria, separate da diaframmi a semisfera (Figura 3.3).



Figura 3.3 Akutsu-III

Le camere di pompaggio furono fabbricate in Avcothane™, materiale liscio che poteva essere stampato in un unico pezzo permettendo così di avere una maggior continuità e uniformità del tessuto. I due ventricoli artificiali erano poi connessi con la parte restante degli atri del cuore naturale e con i grandi vasi per mezzo di tubi flessibili. La comunicazione con la consolle esterna fu attuata servendosi di condotti in Dacron, che già nel caso del Liotta aveva garantito prestazioni positive relativamente all'adesione cellulare in superficie.

La consolle era costituita principalmente da tre elementi:

- un sistema di azionamento pneumatico che inviava ed aspirava l'aria in/da entrambi i ventricoli

- un sistema elettrico per controllare i principali parametri interni del paziente, quali frequenza cardiaca e durata sistolica
- un sistema elettrico per fornire l'energia; tale sistema era in grado di dare l'apporto corretto sia in caso di normale funzionamento che in caso di guasti, servendosi di una batteria di back-up.

Purtroppo il paziente morì dieci giorni dopo il trapianto di cuore (che era avvenuto 54 ore dopo l'impianto con il TAH); nonostante l'esito fatale, questo caso ha ulteriormente dimostrato che un TAH poteva sostenere adeguatamente un paziente per alcuni giorni fino al trapianto di cuore, senza evidenza di emolisi o di trombo embolia.

3.1.3 Jarvik-7

Dopo i primi rudimentali tentativi di mettere a punto dei cuori totalmente artificiali, nel 1982 il Dr. Robert Jarvik creò il primo cuore totalmente artificiale che si proponeva come valido sostituto, anche per tempi prolungati, del cuore naturale in caso di gravi disfunzioni cardiache. Il Jarvik-7 fu impiantato per la prima volta presso l'Università dello Utah e supportò il paziente per 112 giorni. Successivamente cinque ulteriori impianti furono eseguiti fino al 1985; il paziente che sopravvisse più a lungo con il nuovo TAH fu William Schroeder, che fu sostenuto dal Jarvik-7 per 620 giorni. Alla fine degli anni '80 i chirurghi di ben sedici centri avevano usato il Jarvik-7 come ponte al trapianto in più di 70 pazienti.

Il Jarvik-7 era dotato di due pompe, per simulare i due ventricoli naturali; ogni pompa, azionata dall'aria compressa prodotta dal compressore presente nella consolle esterna, aveva una camera per l'aria e una per il sangue, separate da un diaframma flessibile in poliuretano (Figura 3.4).



Figura 3.4 Jarvik-7

L'aria era spinta in modo intermittente dentro e fuori dalle camere (ventricoli) con una velocità variabile tra i 40 e i 120 battiti al minuto attivando in tal modo i diaframmi che come si vede in Figura 3.5 modificavano la loro posizione durante sistole e diastole.

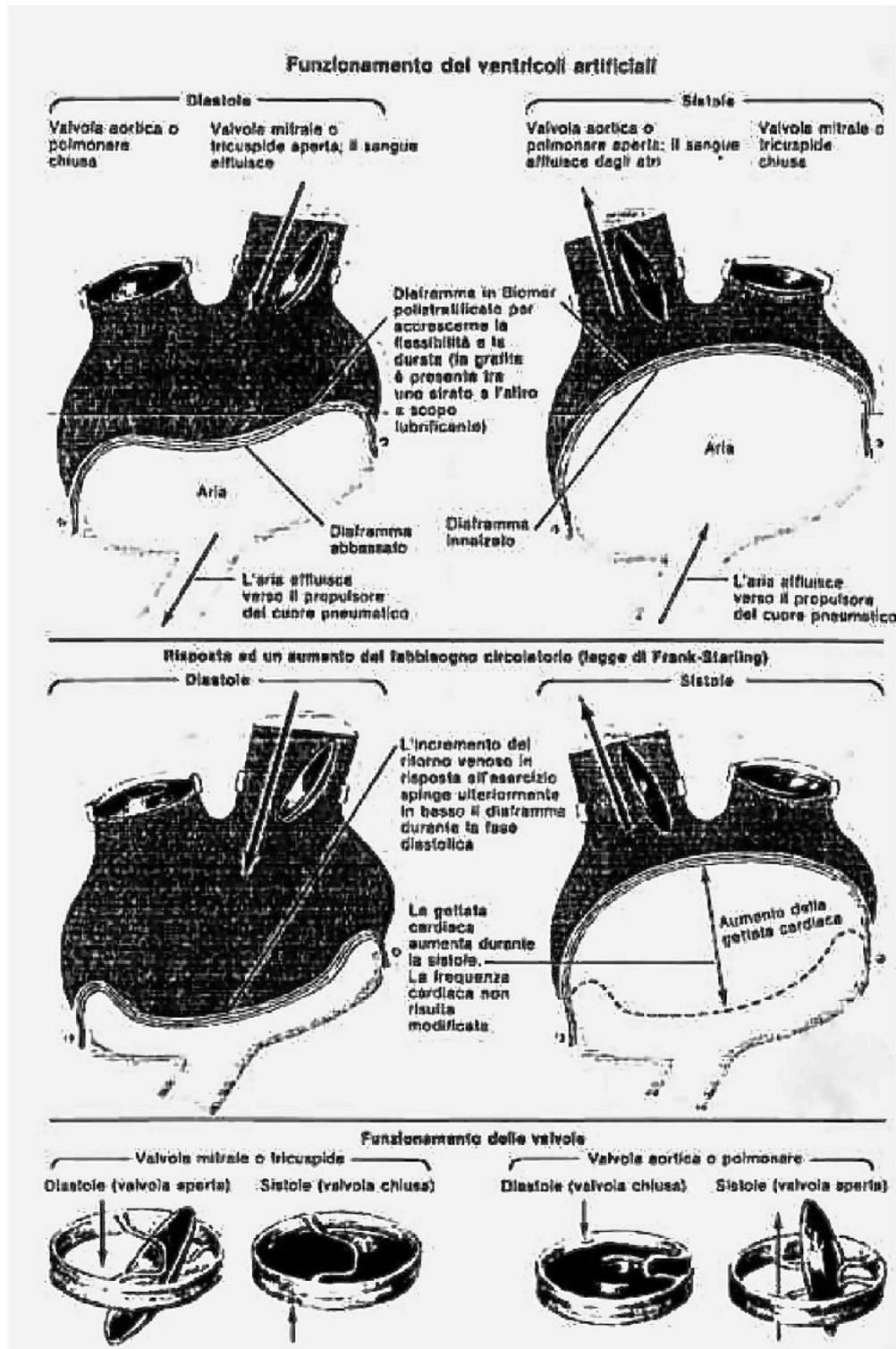


Figura 3.5 Funzionamento dei ventricoli artificiali nel Jarvik-7

La connessione tra l'interno e l'esterno era garantita da tubi rinforzati in poliuretano del diametro di 3/8 di pollice che emergevano dall'organismo nell'area periombelicale sinistra. A livello della cute ogni cavo di trasmissione era rivestito di Silastic™, un tessuto di Teflon, per cercare di garantire la stabilità e favorire la crescita dei tessuti naturali anche con movimento da parte del paziente.

Il Jarvik-7 era dotato poi di un controllore in grado di monitorare la velocità con cui era pompata l'aria, la sua pressione, la durata della sistole e il volume di sangue eiettato; i valori assunti da tali grandezze venivano visualizzati sulla consolle esterna che costituiva la vera e propria interfaccia tra il dispositivo e gli operatori. Essa era dotata anche di una batteria di emergenza nel caso si presentassero guasti alla normale rete elettrica. Sfortunatamente la consolle era di dimensioni molto grandi e quindi impediva la mobilità del paziente.

Per quanto riguarda le prestazioni, il Jarvik-7 garantiva una gittata sistolica (*Stroke Volume*) di 70 ml e una portata nel circolo di 6-8 L/min, dunque abbastanza compatibili con i valori solitamente riscontrabili in un cuore non patologico.

Nonostante i buoni risultati nei pazienti che ricevettero questo cuore artificiale, la Food and Drug Administration (FDA) non lo approvò definitivamente ma, cogliendone le possibili potenzialità, ne promosse ulteriori studi.

Così, a partire dal 1993 gli sforzi si concentrarono per la realizzazione di un nuovo cuore artificiale, il CardioWest, basandosi sulla buona esperienza acquisita con il Jarvik-7.

3.2 Total Artificial Heart con approvazione FDA

Allo stato attuale vi sono due *Total Artificial Heart* approvati dalla FDA (Food and Drug Administration):

- l'AbioCor, prodotto dalla AbioMed, ed approvato come HDE (Humanitarian Device Exemption)
- il CardioWest, prodotto dalla SynCardia, ed approvato con la denominazione di "Bridge to Transplantation"

3.2.1 AbioCor

L'AbioCor è un cuore totalmente impiantabile frutto di 30 anni di ricerca, sviluppo e test condotti da Abiomed e Texas Heart Institute, con il sostegno del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI).

Il 2 luglio 2001 i chirurghi dell'ospedale ebraico di Louisville nel Kentucky eseguirono il primo impianto con l'AbioCor in un paziente di 59 anni di nome Robert Tools. Da quel momento, altri impianti furono eseguiti in ospedali di tutto il paese, compreso il Texas Heart Institute.

Questo TAH (Figura 3.6) è stato progettato per sostenere il sistema cardiocircolatorio e permette di allungare la vita dei pazienti che altrimenti sarebbero stati destinati alla morte a causa di grave scompenso cardiaco.



Figura 3.6 AbioCor

La Food and Drug Administration ha infatti dato l'approvazione per l'utilizzo di tale dispositivo con la denominazione di "Humanitarian Device Exemption" ovvero destinato all'utilizzo in pazienti che non hanno alcuna altra possibilità di cura e soddisfano i seguenti requisiti:

- avere un malfunzionamento del cuore allo stato terminale
- avere un'aspettativa di vita inferiore a 30 giorni
- non essere inseribili nelle liste per il trapianto di cuore naturale
- non avere altre opzioni di trattamento per prolungarne la vita

Come già espresso nell'introduzione, l'AbioCor è il primo cuore artificiale totalmente impiantabile: è costituito da componenti interne e componenti esterne. Aspetto peculiare di tale dispositivo è che la comunicazione tra le diverse parti avviene senza penetrare la cute del paziente ma sfruttando la trasmissione transcutanea dell'energia (TET) e le radio frequenze, diminuendo così il rischio di infezioni.

In Figura 3.7 è rappresentato il TAH nella sua integrità, con una schematizzazione delle componenti interne ed esterne e delle connessioni esistenti tra loro.

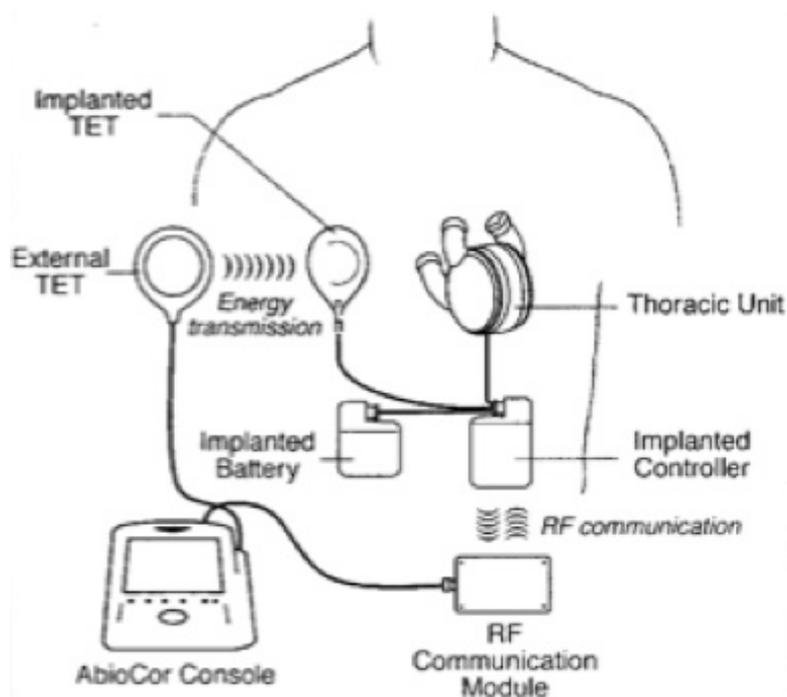


Figura 3.7 Componenti interne ed esterne dell'AbioCor

Internamente al corpo del paziente sono allocati l'unità toracica, ovvero la pompa che permette al sangue di raggiungere la periferia dell'organismo, la bobina impiantabile per il trasferimento dell'energia, il controllore e la batteria di emergenza che permette un'autonomia di circa 40 minuti.

L'unità toracica, del peso approssimativo di 1 Kg, è costituita da due ventricoli artificiali, quattro valvole e un innovativo sistema di pompaggio idraulico (Figura 3.8).

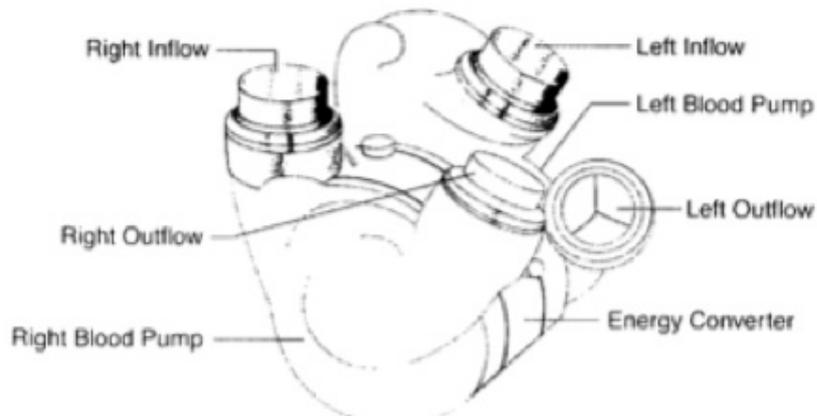


Figura 3.8. Unità toracica AbioCor

Il sistema idraulico si compone di una pompa centrifuga in miniatura posta in posizione centrale rispetto ai due ventricoli, all'interno di una camera separata da ciascuno dei due ventricoli da un diaframma mobile. La girante della pompa è alloggiata in una camera dove è presente anche un fluido, detto di azionamento, che viene spinto dalle pale alternativamente nella parte destra o sinistra del dispositivo, a seconda del verso di rotazione. Il fluido, che nel caso dell'AbioCor è il silicone, modifica la posizione dei diaframmi e di conseguenza il volume ventricolare, provocando l'eiezione o il riempimento dei ventricoli artificiali stessi (Figura 3.9).

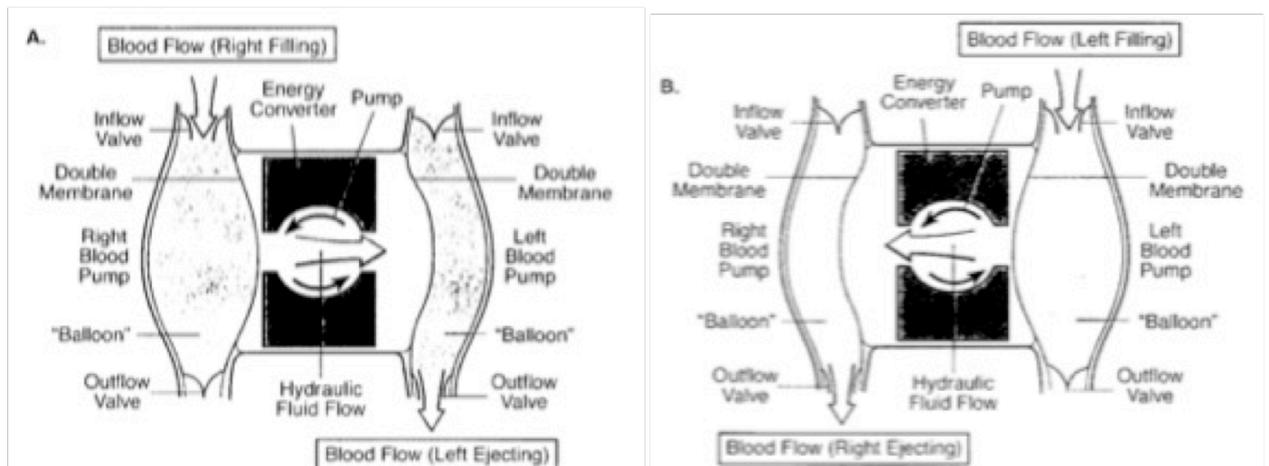


Figura 3.9. Fasi dell'eiezione e del riempimento di sangue dai due ventricoli

In questo modo nel cuore artificiale sono contemporanee la sistole sinistra e la diastole destra e la sistole destra e la diastole sinistra. Quando il silicone è spinto, per la rotazione della pompa, verso la parte sinistra esso comprime la membrana sinistra che di conseguenza

esercita una certa pressione sulla relativa camera che racchiude il sangue, provocandone l'eiezione; simultaneamente il ventricolo destro si riempie (Figura 3.9.A). Se il liquido ausiliario è invece spinto a destra si ha un comportamento analogo ma a parti invertite ovvero l'eiezione nella parte destra e il riempimento a sinistra (Figura 3.9.B).

Tale sistema di pompaggio garantisce un flusso di 4-8 L/min con una massima gittata sistolica di 60 ml e una frequenza cardiaca di 80-150 battiti al minuto (bpm).

Relativamente agli aspetti legati al controllore va detto che esso è impiantabile e regola il volume di sangue eiettato a seconda delle necessità specifiche dell'organismo; lavora per la maggior parte del tempo in modo autonomo e automatico, sebbene sia possibile anche il settaggio manuale. Il controllore è di fatto il cervello del dispositivo e svolge le funzioni di monitoraggio e controllo dell'unità toracica e delle altre parti impiantabili. Permette inoltre la comunicazione con le parti esterne nonché la trasmissione degli allarmi. Esso è allocato nella zona addominale, nella parte sinistra del corpo tra le regioni sotto-costale e iliaca e i suoi elementi elettronici sono contenuti ermeticamente in un involucro di titanio.

La funzione più importante del controllore è monitorare i diversi parametri quali la pressione idraulica destra e sinistra, la velocità di rotazione della pompa, la temperatura degli elementi impiantabili, l'apertura e la chiusura delle valvole che fanno in modo che non vi siano fenomeni di reflusso, le correnti e le tensioni nei vari elementi del sistema.

Il controllore è dunque in grado di misurare il valore dei parametri più rilevanti, confrontarli con quelli impostati in via automatica e in caso di notevoli differenze inviare segnali di allarme servendosi delle radio frequenze (916.5 MHz).

Le componenti esterne includono la consolle, la bobina esterna per la trasmissione transcutanea dell'energia e il pacchetto di batterie esterne.

La consolle comunica con l'interno per mezzo delle radiofrequenze e la bobina esterna trasmette alla bobina interna l'energia necessaria per il funzionamento della pompa.

Il pacchetto di batterie esterne è indispensabile quando il sistema di alimentazione non è in grado di fornire il corretto apporto energetico alle varie parti del dispositivo; in questo caso le batterie riescono a trasferire l'energia richiesta al sistema, sebbene per un arco di tempo abbastanza limitato che è stimato approssimativamente in 50 minuti. Nel momento in cui entra in azione la batteria esterna si origina un allarme che indica all'operatore la problematica esistente, mettendolo nelle condizioni di intervenire prima che la capacità di tale batteria di riserva si esaurisca.

L'AbioCor è abbastanza robusto e riesce a garantire prestazioni buone per un tempo sufficientemente lungo, ma ha comunque dei punti di debolezza che ne limitano l'efficacia: un'analisi critica è molto importante in quanto in futuro si dovrebbe arrivare ad un TAH in grado di fornire delle prestazioni ottimali, riducendo al massimo gli aspetti negativi legati alle performances.

L'AbioCor, grazie all'utilizzo della TET riduce il rischio di insorgenza di infezioni e allo stesso tempo permette al paziente di non avere disturbi nei movimenti, causati dai tubi di trasmissione. Inoltre il controllore interno riesce a monitorare in maniera efficace un numero elevato di parametri e contemporaneamente a comunicare i dati raccolti all'esterno con le radio frequenze.

D'altro canto però l'AbioCor è caratterizzato anche da un notevole ingombro e peso (circa 2 Kg) delle sue componenti impiantate. Da un punto di vista fisiologico, analizzando il funzionamento della pompa centrifuga, appare evidente come l'alternarsi di sistole e diastole si sviluppi in maniera diversa rispetto a quanto avviene nel cuore normale.

Peraltro al momento non sono note conseguenze negative per l'organismo per l'originarsi di tale tipo di funzionamento.

3.2.1.1 Eventi che possono portare al fallimento del dispositivo AbioCor

Per avere un quadro riassuntivo più completo delle prestazioni dell'AbioCor può essere interessante una valutazione degli eventi negativi successivi all'impianto del dispositivo. In tal senso nella Tabella 3.1 sono riportati i risultati presentati nel "Summary of Safety and Probable Benefit" pubblicato nel 2004 dalla FDA.

Si tratta di uno studio preliminare effettuato su quattordici pazienti, tutti non più inseribili nelle liste per il trapianto cardiaco, nei quali sono stati analizzati i principali danni biologici provocati dall'impianto dell'AbioCor.

Ovviamente il numero di pazienti sui quali è stata effettuata l'indagine è molto limitato e quindi non si possono trarre delle conclusioni su larga scala; i dati vanno considerati come indicativi di ciò che potrebbe non funzionare bene in seguito all'impianto dell'AbioCor.

ADVERSE EVENT (TOTAL NUMBER OF PATIENT N=14)	NUMBER OF SUBJECT WHO SUFFERENT EVENTS	EVENT RATE (PER SUBJECT, PER MONTH)	TOTAL NUMBER OF EVENTS (N totale=14 soggetti)
Death	2 (14.3%)	/	2
CVA	9 (64.3%)	0.29	18
TIA	3 (21.4%)	0.05	3
Non-surgical bleeding	9 (64.3%)	0.41	26
Surgical-bleeding	10 (7.4%)	/	42
Sepsis	2 (14.3%)	0.03	2
Infection	11 (78.6%)	0.52	33
Hepatic	6 (42.9%)	0.11	7
Renal	9 (64.3%)	0.13	8
Respiratory	11 (78.6%)	0.37	24

Tabella 3.1. Eventi avversi per quanto riguarda l'AbioCor secondo lo studio "Summary of Safety and Probable Benefit" FDA, 2004

Dalla tabella appare evidente come si siano verificati numerosi eventi di sanguinamento, concentrati nelle prime due settimane successive all'impianto.

Un altro evento negativo molto frequente è l'insorgenza di infezioni, sebbene il sistema transcutaneo di trasmissione dell'energia abbia l'obiettivo primario di limitare questo fenomeno. In tal senso va comunque considerato che i pazienti hanno subito un'operazione chirurgica piuttosto complessa, con la quale sono state collocate al loro interno delle componenti estranee dalle quali l'organismo cerca sempre di difendersi.

Altre complicanze registrate sono di natura respiratoria, neurologica, renale ed epatica.

Va però ribadito che tutti i dati presentati in questa tabella devono essere considerati anche in relazione alla tipologia di soggetti nei quali è stato impiantato il cuore totalmente artificiale. Si tratta infatti di pazienti in condizione di imminente rischio di morte e che per varie ragioni non potevano più essere inseriti nelle liste per il trapianto da donatore; per tale motivo si può supporre che il quadro clinico potesse essere già sufficientemente compromesso.

3.2.2 CardioWest

Il CardioWest è un cuore artificiale a doppia pompa pneumatica pulsatile in grado di sostituire le funzioni del cuore naturale (Figura 3.10).



Figura 3.10. Ventricoli artificiali del CardioWest

Dal momento che rappresenta l'oggetto delle prove sperimentali svolte nel presente lavoro sarà descritto più dettagliatamente nel capitolo successivo.

3.3 TAH in via di sviluppo

La realizzazione di validi sostituti meccanici per il cuore è una sfida aperta, dal momento che non si è ancora giunti ad una soluzione ottimale. In questo clima di fermento molti centri di ricerca hanno cercato, basandosi sulle conoscenze già esistenti, di sviluppare nuovi cuori totalmente artificiali in grado di risolvere tutte le problematiche, già ampiamente descritte, legate al trapianto cardiaco.

3.3.1 MagScrew

Il MagScrew è un cuore totalmente artificiale sviluppato dalla Cleveland Clinic Foundation a partire dagli anni Novanta. Attualmente si sta cercando di affinare il dispositivo esistente per renderlo disponibile per l'effettiva applicazione clinica.

Il MagScrew si caratterizza per la presenza di alcune componenti interne ed altre esterne (Figura 3.11)

Internamente sono collocate l'unità toracica costituita dalla pompa per il sangue, la camera di compliance, l'unità interna di controllo elettronico, la batteria impiantabile e la bobina secondaria per la trasmissione transcutanea dell'energia.

Esternamente sono presenti una consolle per il monitoraggio delle funzioni del dispositivo, un pacchetto di batterie e la bobina primaria indispensabile per la trasmissione dell'energia tra l'interno e l'esterno del dispositivo.

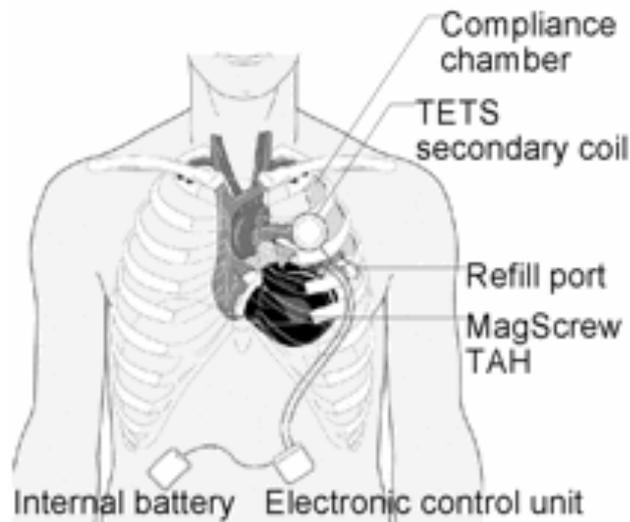


Figura 3.11. Veduta dei vari elementi del MagScrew

La trasmissione dell'energia tra interno ed esterno avviene per via transcutanea mentre la comunicazione con l'unità di controllo elettronico è garantita da un sistema telemetrico per la comunicazione.

La caratteristica innovativa di tale sistema è che l'eiezione e il riempimento dei ventricoli sono comandati da una vite magnetica che funge da attuttore (Figura 3.12).

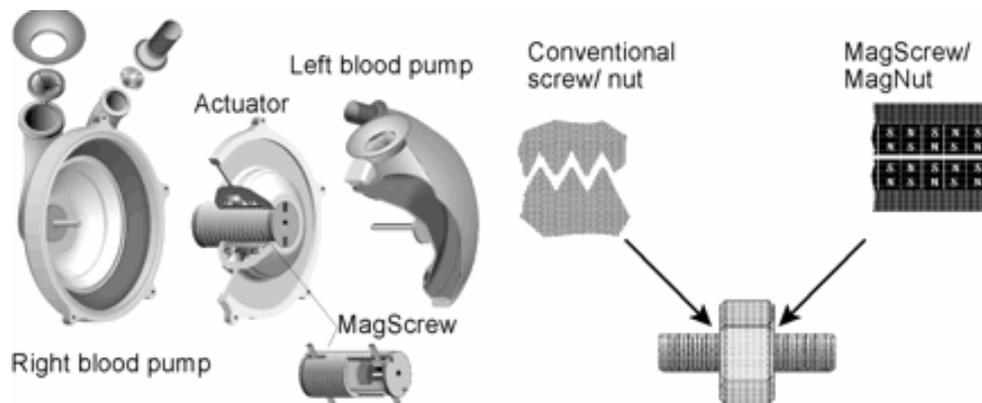


Figura 3.12. Particolare della vite magnetica usata come attuttore

Il meccanismo di azionamento è basato sulla forza di attrazione dei magneti convenzionali inseriti nel dado della vite MagScrew/MagNut. L'accoppiamento che si crea tra il motore e il "MagNut" ruota alternativamente in senso orario e antiorario. Il dado, il cui allineamento è mantenuto dalle forze magnetiche presenti, di conseguenza spinge alternativamente la pompa destra e sinistra, provocando l'eiezione del sangue.

Tale configurazione consente un elevato numero di cicli e di inversioni di moto e per questa ragione è possibile aumentare il battito cardiaco (*Rate*) e ridurre lo *Stroke Volume* (SV, ovvero il volume di sangue eiettato ad ogni battito) mantenendo inalterato il *Cardiac Output* (CO, ovvero il volume di sangue eiettato in un minuto) dal momento che la relazione che lega queste tre grandezze è del tipo $CO = HR \cdot SV$.

Con questo sistema è inoltre possibile ridurre molto la frizione e tutti i fenomeni negativi ad essa correlati come l'usura e le modificazioni dell'ambiente biologico dove è alloggiato il cuore.

Mentre durante la sistole il dispositivo sfrutta l'azione della vite magnetica, nella diastole i ventricoli artificiali si riempiono passivamente in risposta al ritorno venoso; le membrane all'interno della pompa possono infatti fluttuare liberamente durante il riempimento.

Per mantenere nel TAH le giuste proporzioni per quanto riguarda la portata atriale (CO) tra la parte destra e la parte sinistra, che nella realtà non sono uguali, sono necessari degli accorgimenti progettuali. Nello specifico a destra, durante l'eiezione, la corsa della vite è limitata del 20% in lunghezza rispetto a quella della parte sinistra. In modo analogo la tensione di alimentazione della parte destra è del 15% inferiore rispetto a quella della pompa sinistra. In questo modo si cerca di realizzare un sistema che rispecchi abbastanza ciò che avviene nella realtà.

L'unità di controllo è impiantata e, ricevendo le informazioni dal cuore artificiale, è in grado di regolare i parametri fisiologici secondo le specifiche esigenze del paziente.

Per quanto riguarda le prestazioni fluidodinamiche che può fornire, il MagScrew si caratterizza per una frequenza cardiaca massima che può variare da 120 a 250 battiti al minuto (bpm), una gittata sistolica di 45 ml e una portata variabile a seconda della frequenza cardiaca stessa: si arriva ai 5,4 L/min per 120 bpm e a 11 L/min per una frequenza maggiore a 210 bpm.

Altra caratteristica peculiare del MagScrew è di essere dotato di un "refill port" che viene utilizzato per riempire la camera di compliance in caso di perdite del liquido ausiliario,

presente nelle due pompe, facendo in modo che il liquido stesso rimanga sempre presente nelle quantità corrette.

Attualmente sono in corso degli studi su animale (nello specifico su bovini) con l'obiettivo di ottimizzare l'azione della pompa, in modo che questa, sfruttando l'innovativa idea della vite magnetica, riesca a garantire delle prestazioni ottimali riducendo il numero di componenti impiantabili che al momento limitano ancora molto la funzionalità del dispositivo.

3.3.2 Cleveland Clinic Foundation TAH

Parallelamente agli studi sul MagScrew, la Cleveland Clinic Foundation ha intrapreso il progetto per lo sviluppo di un altro cuore artificiale.

Questo TAH è costituito da due pompe a "pusher-plate" (Figura 3.13) integrate in una singola unità e comandate, l'una indipendentemente dall'altra, da un sistema pneumatico a bassa pressione. Ciascuna pompa muove il proprio piatto che a sua volta sposta un diaframma che con il suo moto provoca l'eiezione del sangue.

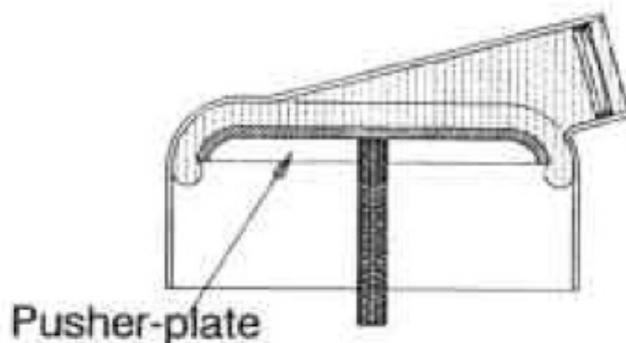


Figura 3.13 Pompa a pusher-plate

Poiché il moto di ciascun piatto non ostacola quello dell'altro, una volta terminata la spinta ciascuna pompa è essenzialmente libera di riempirsi in risposta alla sua pressione di ingresso. Il dispositivo dovrebbe essere impiantato asportando soltanto la parte inferiore dei ventricoli e lasciando intatte oltre alle valvole tricuspide e mitrale, anche quelle aortica e polmonare.

Progettando i due meccanismi di guida dei piatti in modo tale da poterli "incastrare" l'uno nell'altro, si è potuta realizzare una profonda integrazione delle due pompe, ottenendo così un unico dispositivo molto compatto.

I componenti dei meccanismi di guida dei piatti sono realizzati in acciaio e Delrin (polimero rigido) mentre le superfici in contatto con il sangue sono realizzate in poliuretano.

Al momento il dispositivo non è ancora pronto per l'impiego clinico: si stanno conducendo i tests in vivo per comprovarne l'affidabilità e la solidità e cercando simultaneamente di ottenere un'ulteriore ottimizzazione del sistema.

3.3.3 CarMat

Nel 1993 il medico francese Carpentier iniziò a sviluppare il suo progetto per la realizzazione di un cuore artificiale totalmente impiantabile.

Il CarMat si compone di una parte impiantabile che comprende il cuore artificiale (Figura 3.14) e le connessioni elettriche alla fonte di energia, e da una serie di componenti esterne per il controllo elettronico del dispositivo e il monitoraggio dei parametri dei pazienti. In aggiunta è presente una parte portatile, costituita da batterie, per consentire anche una certa mobilità del paziente.



Figura 3.14 Parte impiantabile cuore CarMat

Il cuore protesico è costituito da due ventricoli entrambi suddivisi, per mezzo di una membrana flessibile, in due volumi, occupato l'uno dal sangue e l'altro dal liquido ausiliario.

Il TAH è dotato di due piccole pompe interne ad ingranaggi o capsulismi che spingono o aspirano alternativamente il liquido ausiliario (o fluido di attuazione) nella fasi di riempimento e di eiezione del sangue dai ventricoli artificiali (Figura 3.15).



Figura 3.15. Meccanismo interno del CarMat

Teoricamente potrebbe bastare una sola pompa da impiegare con l'inversione del verso di rotazione ma, grazie alla presenza delle due pompe, è possibile “comandare” in modo disgiunto il riempimento e l'eiezione nei due ventricoli; in questo modo il dispositivo riesce ad adattarsi meglio alle differenti specifiche della circolazione sistemica e di quella polmonare.

Molto importante è il ruolo del liquido ausiliario che è allocato in una sacca esterna al cuore vero e proprio in quanto permette di controllare in modo autonomo le fasi di eiezione e riempimento di entrambi i ventricoli.

In Figura 3.16 sono rappresentate le componenti principali durante il funzionamento del ventricolo artificiale.

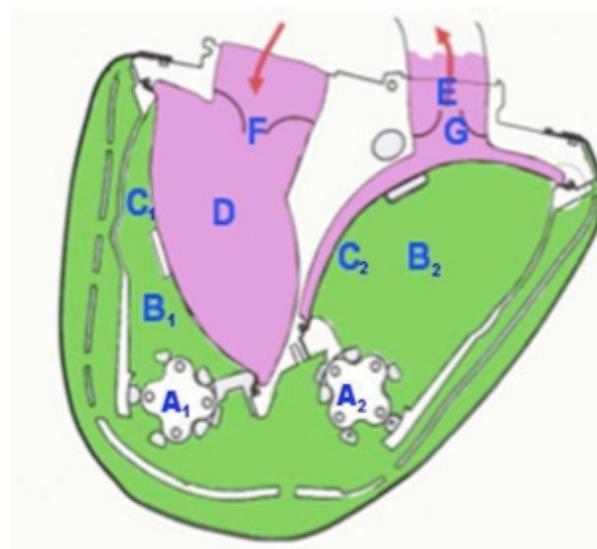


Figura 3.16. Meccanismo di eiezione e riempimento dei ventricoli

In fase di sistole le pompe aspirano il liquido ausiliario dalla cavità esterna e lo iniettano nella cavità interna del cuore artificiale provocando l'eiezione del sangue. Il liquido ausiliario infatti esercita sul diaframma che separa camera interna e camera del sangue una pressione sufficiente al suo movimento, provocando così lo svuotamento della camera del sangue con immissione ematica in circolo. In fase di diastole ognuna delle due pompe aspira il liquido ausiliario dalla cavità di aspirazione (B1 in figura 3.16) all'interno del cuore e lo convoglia verso la sacca esterna (comune ai due sistemi) provocando il movimento della porzione di membrana e permettendo così l'ingresso del sangue (Figura 3.16).

Un caratteristica costruttiva notevolmente innovativa del CarMat è la struttura della camera di compliance: essa permette di controllare in modo molto efficace lo *Stroke Volume*. Sono presenti infatti una gabbia rigida finestrata interna e una sacca esterna che invece è elastica: tale sistema è adatto per rendere il dispositivo in grado di rispondere efficacemente al possibile ritorno venoso presente nella normale circolazione sanguigna. La sacca esterna permette di adattare lo spazio ricavato per il liquido ausiliario alle effettive necessità, lasciando più o meno spazio al sangue all'interno dei ventricoli artificiali.

Il controllore è esterno e permette di monitorare il corretto funzionamento delle parti elettriche oltre che il valore assunto dai parametri caratteristici del flusso sanguigno quali *Stroke Volume*, pressioni e frequenza cardiaca.

Secondo i suoi creatori il dispositivo dovrebbe essere in grado di percepire le esigenze del paziente, monitorate per mezzo di opportuni sensori e microcontrollori interni, e rispondere ai vari cambiamenti in via autonoma come farebbe il cuore naturale. I sensori possono infatti misurare una grande varietà di parametri che sono poi processati da un algoritmo matematico, messo a punto dai tecnici del gruppo francese, che simula il comportamento del cuore e genera il giusto comando per ciascuna delle due pompe.

Nel tentativo di realizzare un cuore quanto più simile possibile a quello naturale, è stata anche eseguita un'analisi molto attenta sulla biocompatibilità in relazione all'ambiente biologico con il quale ogni componente si trova ad interagire. Tutte le parti a diretto contatto con il sangue sono realizzate con un materiale biosintetico (poroso) di caratteristiche tali da consentire un flusso ematico in grado di "lavare" i settori della cavità cardiaca in cui il sangue potrebbe depositarsi, evitando dunque, o quantomeno limitando, la possibilità di formazione di trombi.

I due materiali maggiormente usati sono pericardio bovino, per l'interfaccia flessibile con gli atri e per le membrane, e il PTFE per le parti flessibili dei ventricoli, ovvero le parti

che separano le varie camere all'interno dei ventricoli artificiali e i condotti di afflusso ed efflusso del sangue.

L'emodinamica è stata studiata attraverso diversi modelli e simulazioni, che hanno contribuito a visualizzare il potenziale stress generato dalla membrana e dai suoi movimenti, così come le aree con una velocità di diffusione molto basso chiamata "stasi". Sulla base di tali simulazioni (Figura 3.17), i modelli interni della cavità sono stati ottimizzati per evitare i pericoli legati all'originarsi di trombi o di altri problemi legati all'emodinamica del sistema.

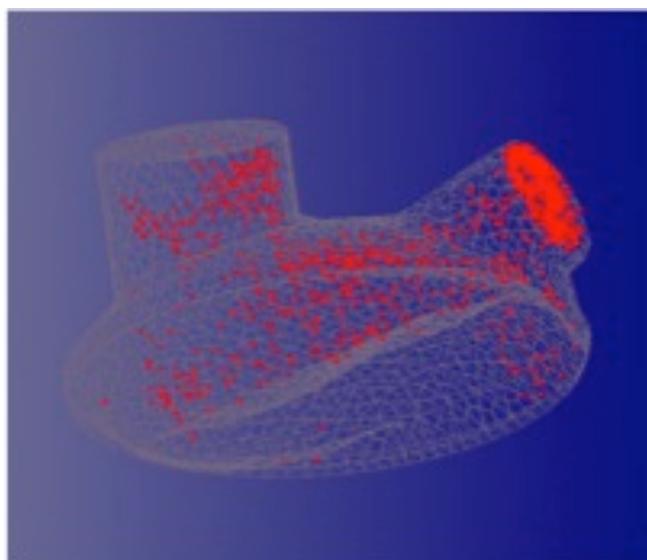


Figura 3.17 Simulazione eseguita per valutare il "lavaggio" dei ventricoli artificiali

Per quanto concerne l'alimentazione sono due le strade percorribili, e una decisione non sembra ancora essere stata presa a riguardo. Una prima possibilità è quella della trasmissione percutanea dell'energia con i tubi che fuoriescono nella zona parieto-temporale del cranio, l'altra possibilità è data dalla trasmissione transcutanea dell'energia sfruttando una bobina interna ed una esterna; entrambe queste soluzioni sono concepite nell'intento di ridurre per quanto possibile il rischio di infezioni.

Concludendo, gli ideatori del CarMat hanno inserito una serie di accorgimenti molto utili per avere un dispositivo efficace quali l'utilizzo di due piccole pompe per soddisfare le esigenze diverse della parte destra e sinistra del cuore e la specifica struttura della camera di compliance, atta a regolare lo *Stroke Volume* in funzione delle specifiche esigenze del paziente, che variano a seconda del tipo di esercizio che sta svolgendo.

Fiore all'occhiello è soprattutto la ricerca di una buona emocompatibilità di tutte le varie parti in modo da permettere un'ottimale integrazione del cuore artificiale con le varie parti dell'organismo umano con le quali viene messo a contatto.

Attualmente si è giunti alla fase della sperimentazione su animale e nel 2011-2012 sono previsti i primi trials clinici su pazienti che si trovino in uno stadio terminale e non abbiano altre possibilità di cura.

L'ambizioso obiettivo sarebbe quello di commercializzare il prodotto a partire dal 2013.

CAPITOLO 4

SYNCARDIA CARDIOWEST

4.1 Caratterizzazione generale

Va ricordato che la FDA (Food and Drug Administration) non dette la sua approvazione per il Jarvik-7, promuovendone però ulteriori studi. Pertanto a partire dal 1993 il medesimo gruppo di lavoro si concentrò sulla creazione di un nuovo TAH, il CardioWest, partendo dalle solide basi fornite proprio dalla tecnologia del Jarvik-7. Dopo i primi anni di studi, nel 2001 fu costituita la società privata SynCardia Systems Inc. per commercializzare il nuovo cuore artificiale.

Il 5 ottobre 2004, dopo circa 10 anni di sperimentazione clinica, il CardioWest ricevette l'approvazione definitiva della FDA con la denominazione di "Bridge to Transplantation", ovvero di sostituto temporaneo del cuore naturale per i pazienti in attesa di trapianto. Attualmente è l'unico TAH che gode dell'approvazione di FDA, Health Canada e Consultants Europe (CE).

Si costituisce di una doppia pompa pneumatica pulsatile in grado di sostituire in maniera efficace le funzioni del cuore naturale (Figura 4.1).



Figura 4.1. Ventricoli artificiali CardioWest

Il CardioWest è un cuore artificiale parzialmente impiantabile formato dunque da alcune componenti interne ed altre esterne che comunicano penetrando la cute del paziente (Figura 4.2).

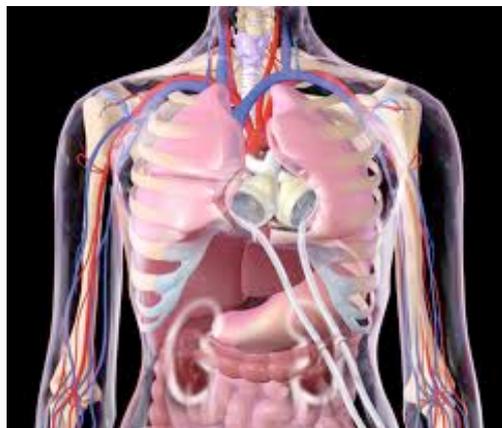


Figura 4.2. CardioWest nel corpo del paziente

Internamente il dispositivo è composto da:

- due ventricoli artificiali (destro e sinistro) dotati ciascuno di un diaframma per separare, all'interno del ventricolo stesso, la camera destinata all'aria e quella destinata al sangue
- due manicotti per connettere il TAH all'aorta e all'arteria polmonare
- due cuffie atriali per connettere il TAH ai due atri che non sono rimossi (Figura 4.3)
- due tubi per l'aria, uno per la parte destra e uno per la sinistra
- quattro valvole artificiali di tipo MedTronic-Hall

Esternamente è presente la *Drive Unit*, ovvero l'unità di azionamento, composta da:

- sistema pneumatico che fornisce l'aria ai due ventricoli
- controllore per monitorare i parametri e il funzionamento del TAH
- consolle esterna per l'interfaccia con l'operatore e il paziente
- due batterie che permettono il funzionamento anche se il TAH non è collegato alla rete elettrica



Figura 4.3 Cuffie atriali

4.2 Componenti impiantate

Gli elementi impiantati del CardioWest sono suddivisi in due parti tra loro identiche: la parte destra e quella sinistra. In Figura 4.4 sono schematizzate le principali componenti di ciascuna di queste due parti ovvero il ventricolo, il connettore (o condotto) di inflow dotato di una valvole MedTronic-Hall, e il connettore di outflow, anche'esso con la valvola per la regolazione del flusso.

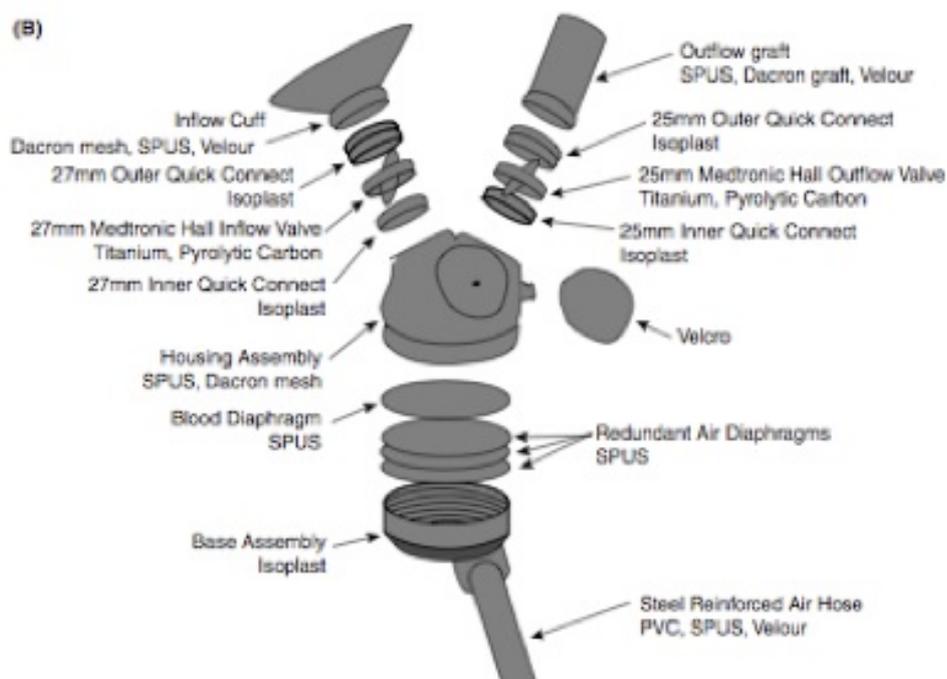


Figura 4.4. Componenti interne di una delle due parti del CardioWest

Nello specifico, ciascuno dei due ventricoli artificiali è costituito da un alloggiamento semirigido in poliuretano con una camera destinata all'aria e una al sangue.

Le due camere sono separate da diaframmi che permettono ad ognuno dei due ventricoli artificiali di riempirsi di sangue, o eiettarlo, a seconda dell'azione dell'aria proveniente dal compressore esterno e veicolata attraverso dei tubi che penetrano la cute del paziente nella zona addominale. Se il sistema pneumatico esterno invia all'interno l'aria si ha l'eiezione del sangue, se invece il compressore aspira l'aria si ha il riempimento dei ventricoli artificiali. Come è stato spiegato nei capitoli precedenti, la comunicazione transcutanea tra interno ed esterno costituisce una notevole limitazione alle performances del dispositivo in quanto i tubi che penetrano la cute possono essere un veicolo di infezioni.

Sia i tubi che trasportano l'aria che i connettori di outflow che collegano i ventricoli artificiali con l'aorta e l'arteria polmonare sono rivestiti di Dacron. Questo materiale garantisce una buona emocompatibilità e per questo viene usato per le parti che sono a diretto contatto con l'ambiente biologico.

Ciascun diaframma è costituito da più foglietti posti uno sull'altro; tale accorgimento è adottato per garantire sempre un'ottima mobilità dei diaframmi anche dopo diversi anni dall'impianto.

Le valvole meccaniche di tipo MedTronic-Hall sono allocate all'interno dei ventricoli artificiali con la funzione di controllare la direzione del flusso sanguigno in ingresso e in uscita dai ventricoli stessi; il flusso di sangue in inflow è regolato da una valvola di 25 mm mentre quello in outflow da una valvola di 27 mm.

Per quanto riguarda le sue dimensioni, il CardioWest occupa internamente un volume di 400 cm³ e il peso complessivo della parte impiantabile è di circa 160 grammi. L'ingombro di tutte le parti interne è notevole e il TAH può essere impiantato in pazienti che abbiano una superficie corporea minima, calcolata come $BSA = \sqrt{(Altezza \cdot Peso)/3600}$, di 1,7 m².

Fluidodinamicamente il dispositivo garantisce una portata media di 9,5 L/min e una gittata sistolica massima di 70 ml; il suo funzionamento avviene normalmente ad una frequenza di 120-130 battiti al minuto (bpm) con una pressione arteriosa media di 70-90 mmHg.

4.3 Componenti esterne del TAH: Drive Unit

La *Drive Unit*, cioè l'unità di azionamento o consolle esterna, contiene tutte le componenti del TAH che devono essere allocate esternamente al corpo del paziente.

Tali elementi sono:

- due subunità pneumatiche
- due batterie esterne che consentono un'autonomia da 1,5 a 3 ore ciascuna
- un display che permette all'operatore di interfacciarsi con il dispositivo
- un attacco per i tubi che veicolano l'aria al cuore artificiale
- alcune componenti elettroniche

- una porta USB per trasferire i dati misurati (solo nelle *Drive Unit* di ultima generazione)
- un insieme di led colorati che danno la misura dello stato di carica delle batteria

La consolle esterna permette la gestione delle grandezze in input e in output e di tutte le situazioni che si possono presentare nel paziente. Nei primi dispositivi essa era molto ingombrante (Figura 4.5) e costringeva il paziente all'ospedalizzazione, mentre nelle sue ultime versioni le dimensioni sono state notevolmente ridotte, garantendo così maggiore libertà di movimento.



Figura 4.5 Consolle di prima generazione del CardioWest

La *Drive Unit* di ultima generazione, denominata *Companion* (Figura 4.6), ha dimensioni più ridotte ed è tecnologicamente superiore: è dotata ad esempio della porta USB per il trasferimento all'esterno dei dati registrati. Essa può essere allocata nell'*Hospital Cart* oppure nel *Drive Caddy* a seconda dell'uso che ne deve essere fatto.

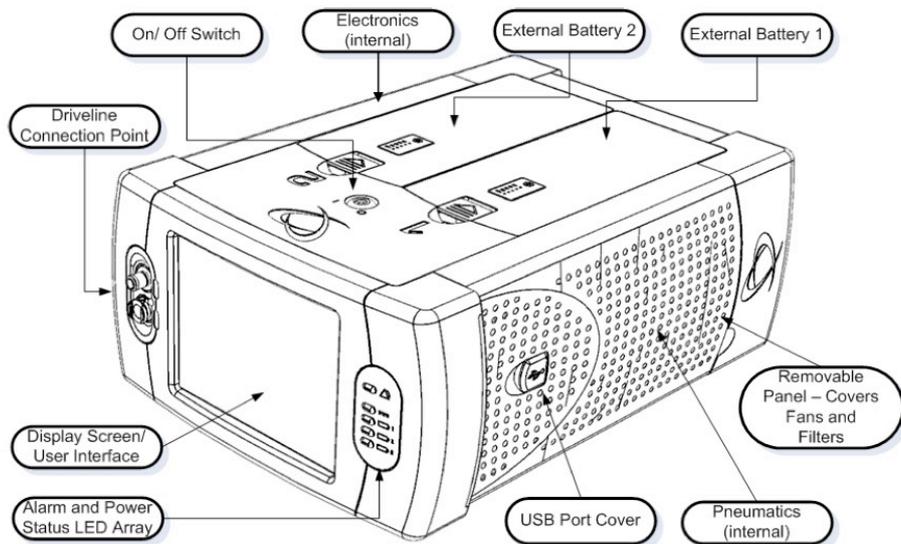


Figura 4.6. Drive Unit

L'*Hospital Cart* (Figura 4.7) ha uno schermo molto grande per facilitare il monitoraggio e il controllo del paziente. È inoltre dotato di quattro ruote che ne permettono facili, brevi spostamenti utili soprattutto agli operatori sanitari, all'interno di aree ospedaliere quali ad esempio la terapia intensiva.

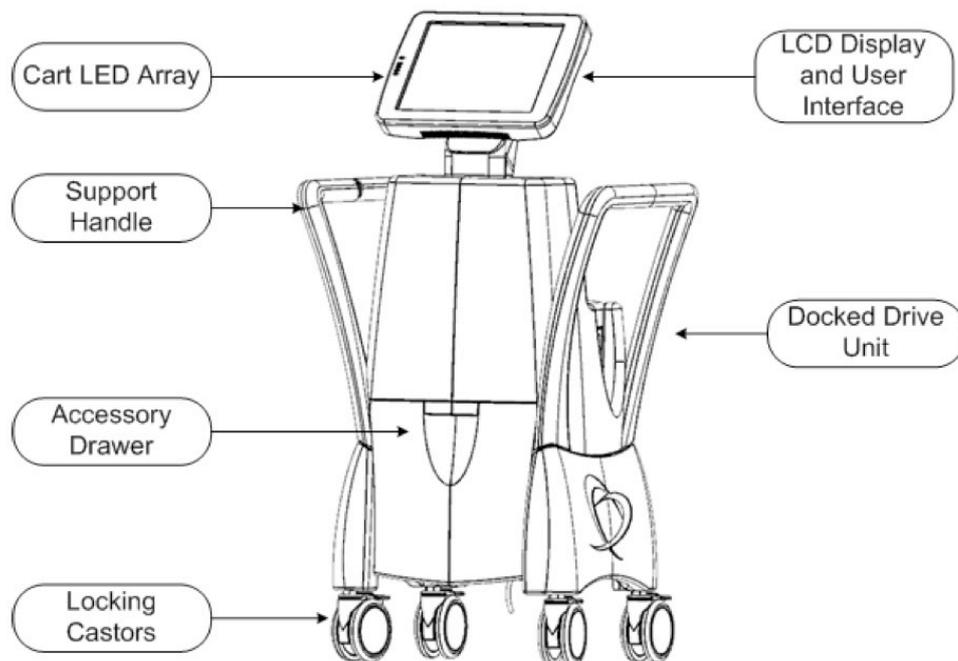


Figura 4.7. Hospital Cart

Ha comunque un ingombro considerevole: per tale ragione viene usato solamente quando il paziente è ancora ospedalizzato e in condizione per cui i suoi movimenti sono molto limitati e l'esigenza più importante è quella di agevolare l'azione del personale medico e infermieristico.

Il *Driver Caddy* (Figura 4.8), grazie alle sue dimensioni ridotte (circa 55 cm di altezza, 40 cm di larghezza e 25 cm di spessore), consente una certa mobilità, comunque abbastanza limitata. Esso viene sfruttato quando il paziente, sia in ospedale che a casa, gode di una condizione generale migliore che gli consente di effettuare alcuni spostamenti come ad esempio brevi passeggiate. Il *Driver Caddy* è però abbastanza pesante.

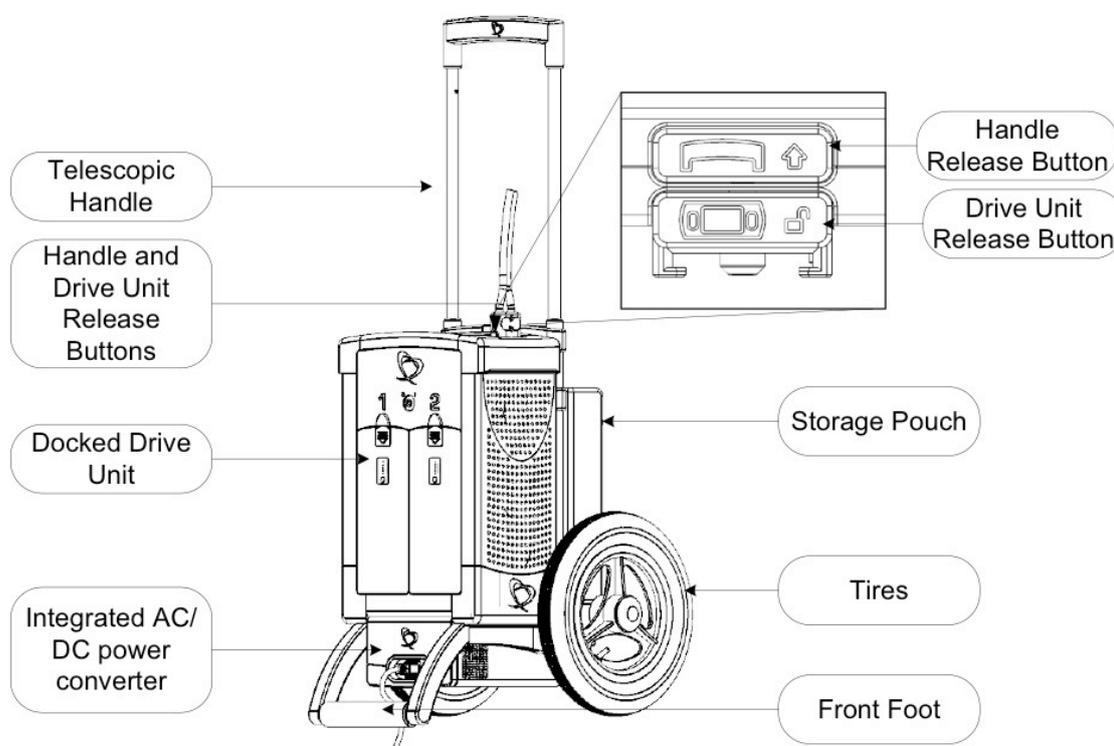


Figura 4.8. Driver Caddy

Negli ultimi anni è stata sviluppata una nuova *Drive Unit*, la *Freedom*, che riduce notevolmente l'ingombro del dispositivo, rendendolo completamente portatile (Figura 4.9). Esso fornisce impulsi di pressione pneumatica ai tubi di trasmissione sinistro e destro. Così come avviene nel *Companion*, il driver *Freedom* ha degli indicatori visivi e degli allarmi acustici per segnalare possibili situazioni di malfunzionamento del dispositivo.

L'estrema portabilità della parte esterna del CardioWest rappresenta per il paziente un notevole vantaggio in quanto gli consente una mobilità maggiore e meno limitazioni nell'effettuare tutte le azioni quotidiane dopo che è stato dimesso.

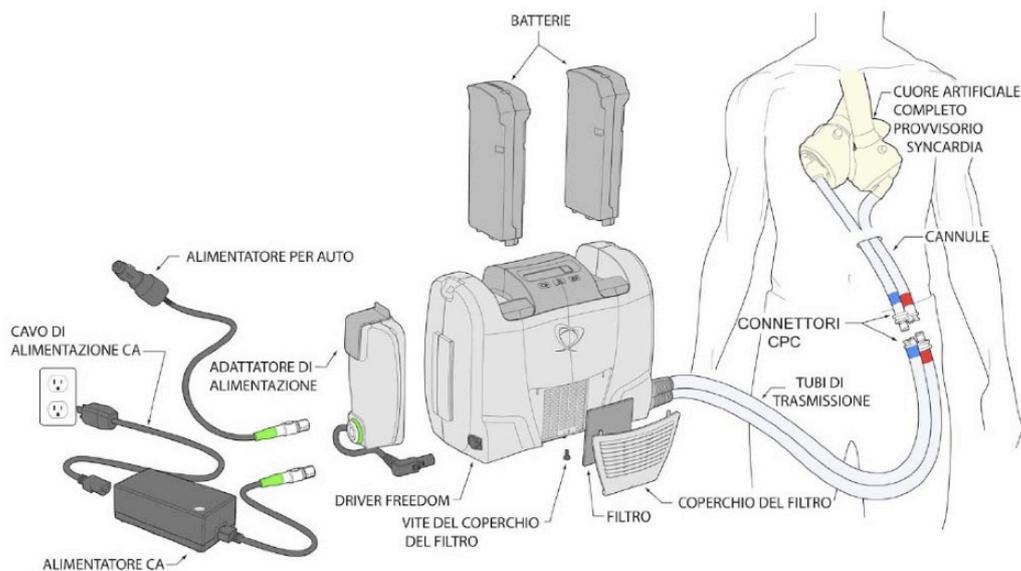


Figura 4.9. Driver Freedom

4.3.1 Sistema di azionamento pneumatico

Il sistema pneumatico è composto da due sottosistemi (A e B) ciascuno dotato di un gruppo compressore: i due sottosistemi sono entrambi in grado di svolgere le medesime funzioni. Normalmente funzionano entrambi ma, in caso di blocco di uno dei due compressori l'altro è in grado di sopperire contemporaneamente a tutte le necessità. Si tratta dunque di un sistema ridondante in cui la ridondanza è stata pensata per aumentare l'affidabilità del TAH.

Le due subunità (A e B) sono comandate da motori indipendenti per fornire separatamente sia l'aria positiva che consente il movimento verso l'alto dei diaframmi all'interno dei ventricoli artificiali e di conseguenza l'eiezione del sangue, che quella negativa (aria aspirata) che invece fa abbassare i diaframmi provocando il riempimento dei ventricoli artificiali.

In condizioni di normale utilizzo, il compressore A è adibito al funzionamento della parte sinistra del TAH e il compressore B al funzionamento della parte destra. Ogni compressore si serve di un pistone per produrre la pressurizzazione e la depressurizzazione del ventricolo; ciascun pistone è a sua volta mosso da un sistema di azionamento del tutto autonomo.

Come anticipato sopra, ognuno dei due sistemi pneumatici è in grado di garantire un supporto biventricolare in caso di malfunzionamento dell'altro elemento; in tale situazione

il sistema inizia a lavorare in modalità detta di backup. Anche in queste situazioni il TAH svolge tutte le sue funzioni in modo efficiente, ma vengono contemporaneamente generati degli allarmi in modo tale che il malfunzionamento di uno dei due sottosistemi sia segnalato e possa essere risolto al più presto. È evidente che la possibilità di mantenere il sostegno alla circolazione anche con un solo compressore è indice di buona affidabilità del dispositivo: il sistema, in caso di problematiche tecniche, può infatti garantire il corretto funzionamento fino a quando non è possibile intervenire per sistemare il guasto in corso.

4.3.2 Display

Il display è concepito con l'obiettivo di avere una configurazione quanto più possibile *User-Friendly*, ovvero consentire all'operatore di dialogare con il TAH impostando i parametri di input e leggendo i dati forniti in output in modo semplice.

In Figura 4.10 è riportata la schermata principale che appare sul display della console, con una breve descrizione degli elementi di maggior interesse.



Figura 4.10. Schermata principale del display della Drive Unit

I sei parametri che possono essere impostati dall'operatore sono quelli presenti nella parte destra della schermata, e cioè:

- *Rate*: frequenza cardiaca alla quale lavora il TAH
- *% Syst.*: percentuale di ciclo cardiaco in cui si ha sistole

- Left press: massima pressione dell'aria della parte sinistra
- Right press: massima pressione dell'aria della parte destra
- Left vac: vacuum del ventricolo sinistro, ovvero pressione di aspirazione dell'aria dal compressore esterno
- Right vac: vacuum del ventricolo destro, ovvero pressione di aspirazione dell'aria dal compressore esterno

I parametri che invece possono essere letti in uscita al sistema sono quelli visualizzati nella parte sinistra della schermata principale e sono:

- left CO: *Cardiac Output* del ventricolo sinistro (volume di sangue eiettato in un minuto) calcolato come $CO = Fill \cdot Rate$. Dal momento che il *Fill* può assumere valori differenti in ogni battito anche il *CO* di conseguenza verrà misurato con valori "single beat"
- left avg. CO: media del *Cardiac Output* sinistro calcolato su un massimo di 30 giorni (se sono di più si considerano gli ultimi 30 per la media); tale valore può essere azzerato se si vuole valutare una nuova media dell'andamento del *CO*.
- right CO: *Cardiac Output* del ventricolo destro
- right avg. CO: media del *Cardiac Output* sinistro
- left fill: volume di riempimento del ventricolo sinistro
- right fill: volume di riempimento del ventricolo destro

Nella schermata principale sono poi visualizzati tre grafici che rappresentano gli andamenti in scale differenti di:

- massima pressione dell'aria della parte destra e della parte sinistra
- *Cardiac Output* sempre riferito a parte destra e sinistra
- forma d'onda del volume dell'aria che viene fornita o aspirata dai due compressori esterni

Si osservi che il display della consolle esterna dà in tempo reale indicazioni sui valori assunti dalla frequenza cardiaca, dalla gittata cardiaca, dalla pressione di attivazione delle parti destra e sinistra, dal volume di riempimento dei due ventricoli artificiali; nel caso in cui tali valori non rientrino in un range inizialmente definito vengono immediatamente visualizzati segnali di allarme, come si vedrà in seguito.

4.3.3. Valore dei parametri in input

La frequenza cardiaca e la pressione di ‘comando’, ovvero la massima pressione, destra e sinistra sono controllati manualmente e una volta impostati raramente vengono modificati nel momento in cui il paziente ha raggiunto una certa stabilità post-impianto.

Al fine di ottenere un buon funzionamento del dispositivo, solitamente si impone che la pressione di eiezione del ventricolo destro sia 30 mm_{Hg} maggiore rispetto alla pressione in arteria polmonare e che la pressione sistemica “imposta” (*drive pressure*) sia 60 mm_{Hg} maggiore delle pressione sistemica desiderata. Valori tipici sono perciò compresi tra 120 e 280 mm_{Hg} per quanto riguarda la parte sinistra e tra i 40 e 150 mm_{Hg} per quanto riguarda la parte destra.

Un altro parametro che viene impostato e poi non viene più modificato è la percentuale di ciclo cardiaco in cui si hanno sistole e diastole: solitamente si attribuisce circa il 50% del totale del ciclo alla sistole e la stessa percentuale alla diastole; l’intervallo di possibile variazione è comunque compreso tra il 40 e il 60 %. Va detto che fisiologicamente il ciclo cardiaco dura circa 800 millisecondi: la sistole occupa 270 millisecondi che corrispondono approssimativamente al 33% del tempo totale del ciclo cardiaco, mentre la diastole occupa il 66% del tempo totale del ciclo e quindi talvolta si verificano delle difformità tra la condizione fisiologica e quella fornita invece dal TAH.

4.3.4 Sistema di controllo e allarmi

La *Drive Unit* è anche dotata di un sistema di controllo che garantisce il corretto funzionamento del TAH. Esso è in grado di valutare il valore dei parametri che sono impostati in input e quelli forniti in output a allo stesso tempo monitorare possibili malfunzionamenti del dispositivo, inviando in tutti i casi opportuni avvertimenti all’utente. Non si tratta però di un sistema adattativo in grado di regolare i suoi parametri in funzione di ciò che viene misurato in output.

Nella parte superiore della schermata principale (Figura 4.10) è presente la barra degli allarmi, in cui sono indicate eventuali situazioni che non rientrano nella normalità del funzionamento del dispositivo: possono riguardare malfunzionamenti tecnici, problemi legati ad un livello troppo basso della batteria, oppure anche valori fuori dagli standard di alcune grandezze misurate, quali pressione e *Cardiac Output*. Se il funzionamento è corretto, come nella situazione riportata in Figura 4.10, la barra è di colore verde ed è

visualizzato un messaggio che indica appunto l'assenza di allarmi attivi. Nel momento in cui è presente una qualche anomalia o ad esempio la batteria non è più completamente carica, la barra diventa gialla ed è visualizzato un messaggio di avviso. Quando si presenta un qualche problema ritenuto critico, come un grave malfunzionamento tecnico oppure un valore troppo basso per il volume di riempimento dei ventricoli, la barra superiore assume il colore rosso, inizia a lampeggiare e ad emettere avvisi sonori.

Su uno specifico pannello sono visualizzabili i messaggi di allarme legati al valore assunto dalla pressione di attuazione, dai livelli dell'aria che porta all'eiezione e al riempimento dei ventricoli e da tutte le principali grandezze fisiologiche il cui valore corretto è necessario per il funzionamento del TAH. Oltre al monitoraggio di tali grandezze è importante anche la percezione dello stato di carica delle due batterie, indispensabili per il funzionamento del dispositivo nel momento in cui questo non è collegato alla rete elettrica. In aggiunta viene generato un allarme se il computer non sta monitorando il paziente.

Tali messaggi di allarme sono molto precisi: in questo modo l'operatore sa immediatamente qual è il problema e di conseguenza può agire direttamente ripristinando la funzionalità corretta.

È possibile inoltre visualizzare sullo schermo anche la cronologia degli allarmi che si sono presentati nel tempo di utilizzo del dispositivo (Figura 4.11).

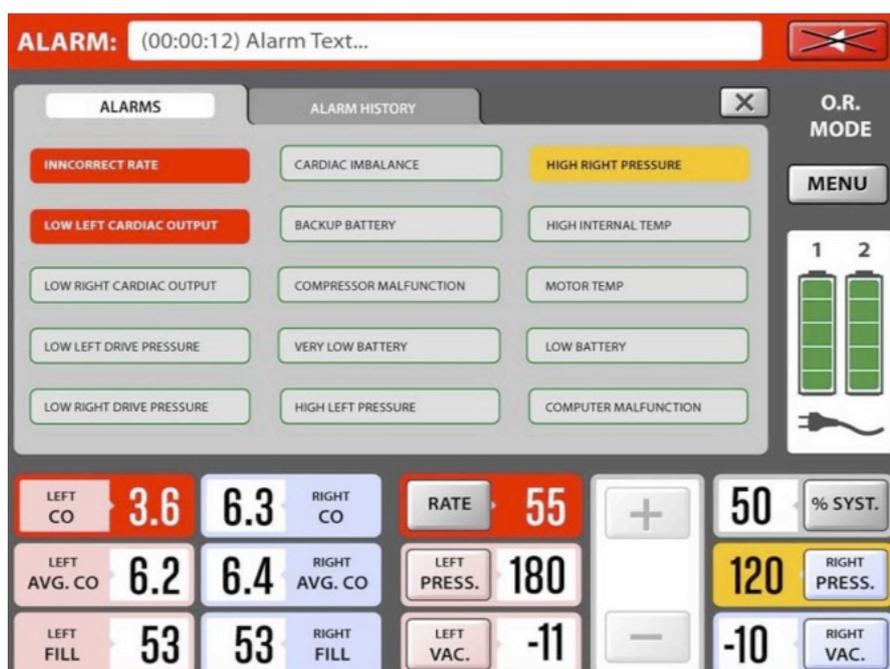


Figura 4.11. Schermata con descrizione degli allarmi visualizzati

4.4 Fasi di eiezione e riempimento dei ventricoli

Per cercare di capire come funziona il CardioWest è interessante una descrizione del comportamento dei diaframmi durante le fasi di eiezione e riempimento nei ventricoli artificiali.

Come si vede nella rappresentazione di sinistra della Figura 4.12, quando l'aria compressa è aspirata dalla pompa esterna i diaframmi si abbassano, la valvola di outflow si chiude (e rimane chiusa) mentre quella di inflow si apre e permette l'ingresso del sangue.

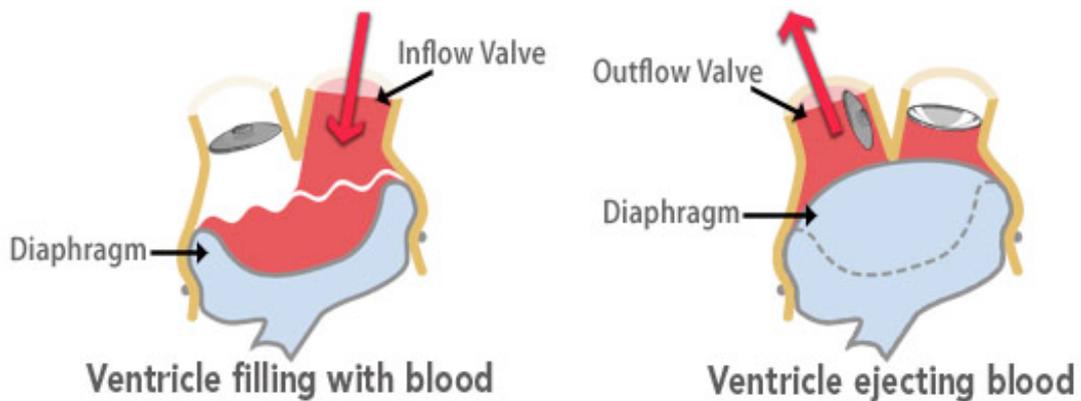


Figura 4.12. Posizione dei diaframmi e grado di apertura delle valvole durante l'eiezione e il riempimento dei ventricoli artificiali

Quando invece dalla pompa esterna è inviata l'aria compressa e questa raggiunge per mezzo di un tubo il ventricolo artificiale, la pressione all'interno inizia a salire causando la chiusura della valvola di inflow, l'apertura della valvola di outflow, e il movimento verso l'alto del diaframma, con la conseguente completa eiezione del sangue (Figura 4.12, parte destra).

Osservando la Figura 4.13 è possibile descrivere la fase di eiezione in riferimento alle variazioni di pressione all'interno dei ventricoli artificiali.

Inizialmente la pressione è bassa, per crescere poi rapidamente fino all'istante B che corrisponde al momento in cui la valvola di outflow si apre e il diaframma inizia a salire. Successivamente tra B e C la pressione sale più lentamente, e si ha la fase di eiezione, che si conclude nell'intervallo C-D in cui si manifesta il picco di pressione necessario per avere la completa eiezione del sangue contenuto nel ventricolo; si osservi che la presenza di tale picco è indice di comportamento ottimale del dispositivo.

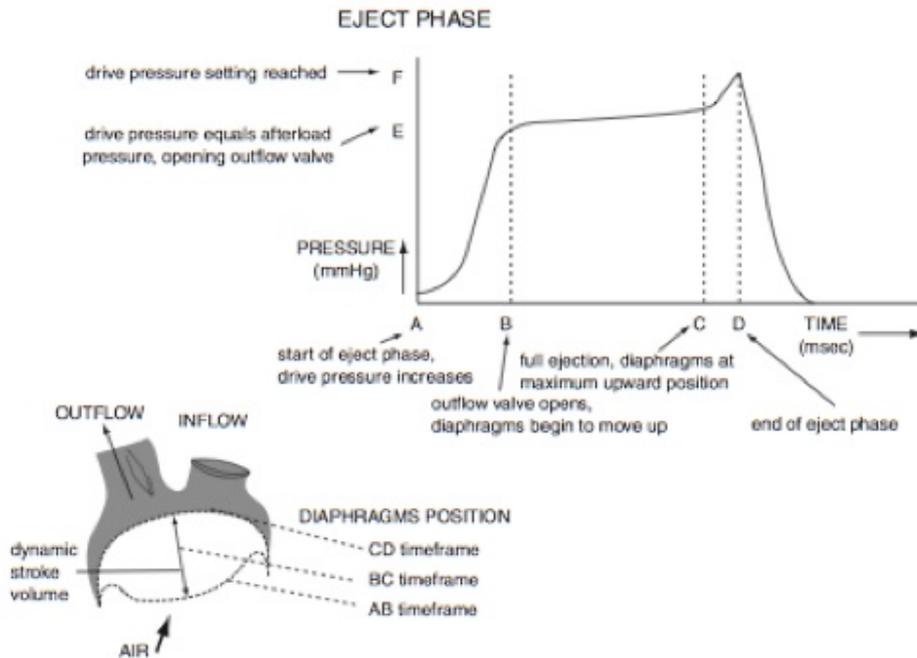


Figura 4.13. Comportamento dei diaframmi nella fase di eiezione del sangue

Nella fase di riempimento il compressore aspira l'aria provocando all'interno del ventricolo artificiale il movimento del diaframma verso il basso a seguito di una diminuzione della pressione, con la conseguente apertura della valvola di inflow e il progressivo riempimento del ventricolo.

La Figura 4.14 illustra ciò che accade, in termini di portata d'aria nel tempo.

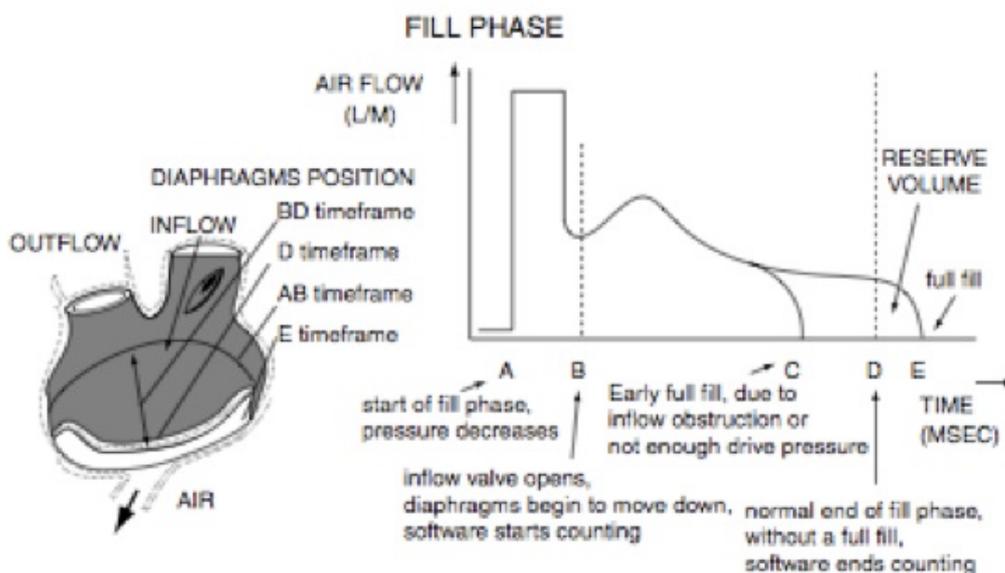


Figura 4.14. Comportamento dei diaframmi nella fase di riempimento dei ventricoli

Il driver è impostato per non consentire il completo riempimento dei due ventricoli artificiali: solitamente si ha un riempimento di circa 50-60 ml per battito. In questo modo, all'interno dei 70 ml del ventricolo artificiale, si crea una sorta di cuscinetto d'aria di 10-20 ml. Se si verifica un aumento del ritorno venoso oppure in caso di esercizio fisico, con aumento del carico di volume, parte di quest'aria è spostata (espulsa dal ventricolo) e automaticamente la gittata cardiaca, che dipende dal volume di aria che viene spinta dal *driver* esterno, aumenta. Come si vede in Figura 4.14 normalmente la fase di riempimento termina all'istante D, mentre se si incorre nella situazione in cui è necessario avere completo riempimento, si arriva fino all'istante E.

Riassumendo, con riferimento alle condizioni fondamentali per l'eiezione e il riempimento, il CardioWest ha un comportamento ottimale per il paziente nel momento in cui si riscontrano:

- i. la presenza del picco, rappresentato in Figura 4.12 tra gli istanti C e D, che va ad indicare la completa eiezione del sangue dai ventricoli;
- ii. un riempimento dei due ventricoli compreso tra 50 e 60 ml.

4.5 Tecnica chirurgica per l'impianto del CardioWest

Per impiantare il dispositivo vengono rimossi i ventricoli e le quattro valvole del cuore malato, mentre sono lasciati intatti gli atri e ad essi sono collegate le “cuffie atriali”; similmente sono innestati dei manicotti di outflow nell'arteria polmonare e nell'aorta. In Figura 4.15 sono rappresentati i manicotti di outflow, le cuffie atriali di collegamento con gli atri e i due ventricoli artificiali.

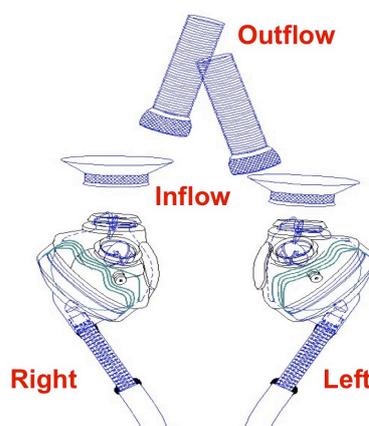


Figura 4.15 Vista delle cuffie atriali, dei manicotti di outflow e dei due ventricoli artificiali

Dopo che sono stati eseguiti i collegamenti preliminari, il ventricolo artificiale sinistro è unito da una parte alla cuffia innestata nell'atrio sinistro e dall'altra con l'aorta. Allo stesso modo il ventricolo destro è connesso alla cuffia di collegamento con l'atrio destro e all'arteria polmonare (Figura 4.16).

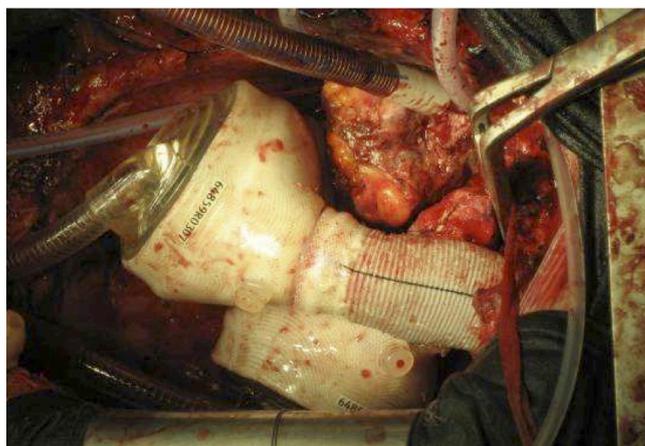


Figura 4.16. Fase dell'impianto del CardioWest

A questo punto il CardioWest è pronto per svolgere le sue funzioni all'interno dell'organismo del paziente. In Figura 4.17 è presentata una vista del CardioWest una volta impiantato nel corpo del paziente: sono ben visibili le valvole meccaniche, i manicotti di outflow e le cuffie di collegamento tra i ventricoli artificiali e gli atri.

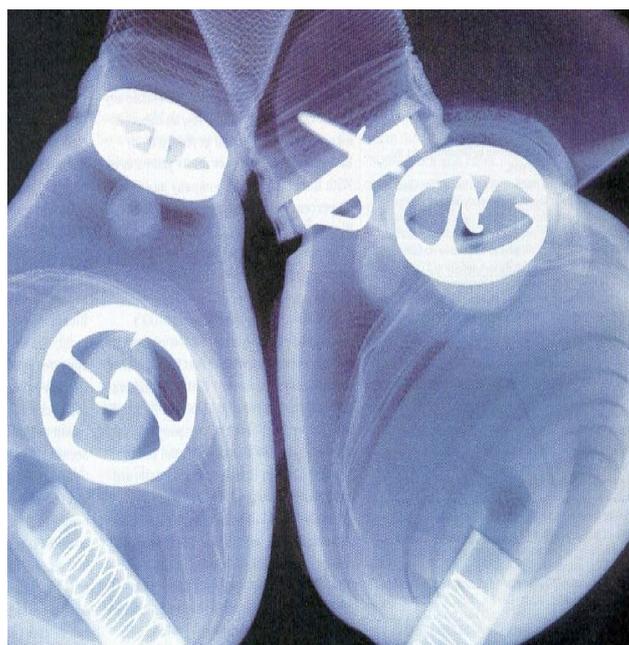


Figura 4.17 Ventricoli artificiali con i collegamenti ad atri e arteria polmonare e aorta

4.6 Ripristino delle capacità del paziente dopo l'impianto con il CardioWest

Dopo aver visto le caratteristiche del dispositivo e la tecnica chirurgica utilizzata, di seguito sono focalizzati gli aspetti maggiormente significativi legati all'utilizzo del CardioWest come ponte in attesa del trapianto cardiaco.

La sostituzione cardiaca con il CardioWest permette di ripristinare effettivamente le condizioni fisiologiche normali per quanto riguarda l'emodinamica: è nuovamente garantita la perfusione di tutti gli organi in pazienti che prima si trovavano in condizioni critiche con scompenso cardiaco allo stato terminale.

L'utilizzo del TAH come *Bridge to Transplantation* ha garantito negli anni un elevato tasso di sopravvivenza dei pazienti in attesa di un organo (79% del totale dei pazienti che lo hanno utilizzato), e aspetto questo molto importante, ha aumentato anche la sopravvivenza post-trapianto. Infatti per l'85% dei pazienti il successivo trapianto ha dato esito positivo, mentre invece tale percentuale è di circa il 75% a 5 anni dal trapianto per pazienti che non hanno avuto usufruito del Cardio West come ponte in attesa del trapianto.

In Figura 4.18 sono riportati due grafici che danno un'idea delle tempistiche del recupero delle capacità del paziente successivamente all'impianto del CardioWest.

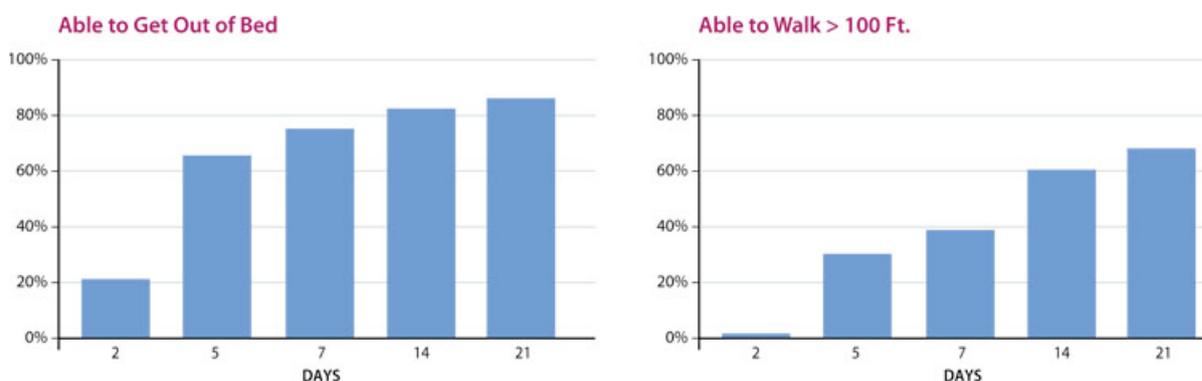


Figura 4.18 Ripristino delle capacità fisiche del paziente sottoposto a impianto con CardioWest

Come si vede nel grafico di sinistra, a partire dal quinto giorno successivo all'impianto, oltre il 60% dei pazienti è già in grado di alzarsi dal letto e tale percentuale arriva all'80% a soli venti giorni dall'operazione.

A partire dal quattordicesimo giorno dopo l'impianto, come si vede nel grafico di destra, il 60% dei pazienti è in grado di percorrere più di 30 metri senza alcun problema fisico.

In Figura 4.19 è riportato l'andamento del *Cardiac Index*, ovvero il rapporto tra il

volume di sangue pompato dal TAH e la superficie corporea del paziente. Si nota immediatamente che dopo pochi giorni dall'impianto il paziente è in grado di svolgere un esercizio fisico moderato, mentre al contrario prima dell'impianto non era in grado di svolgere alcuna attività poiché l'apporto di sangue era troppo limitato.

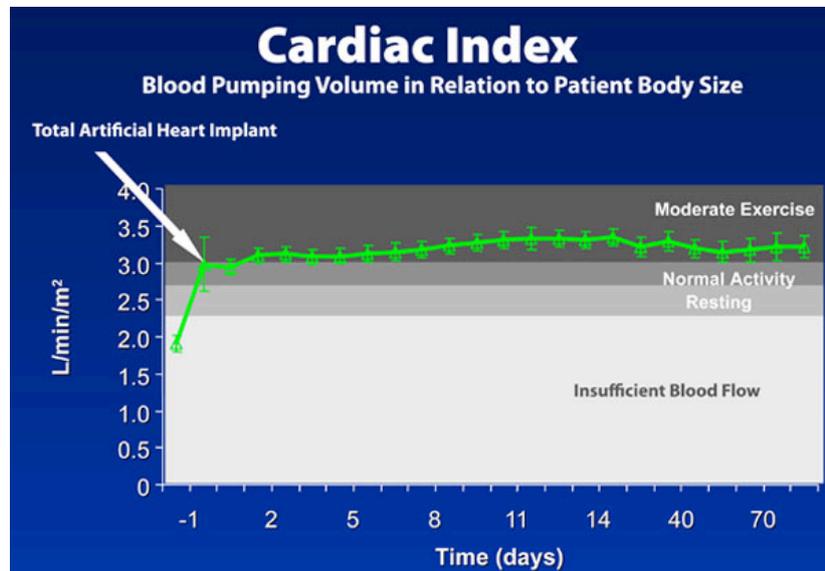


Figura 4.19 Ripristino del Cardiac Index dopo l'impianto

In Figura 4.20 sono invece riportati i dati relativi al ripristino delle funzionalità del fegato e dei reni.

Nel grafico di sinistra si vede come dopo meno di dieci giorni i pazienti che hanno subito un impianto con il TAH hanno recuperato completamente la funzionalità del fegato.

Per quanto riguarda il ripristino delle funzionalità dei reni, rappresentato nella parte destra della figura, l'arco di tempo è leggermente maggiore ed è variabile tra l'uno e i due mesi.

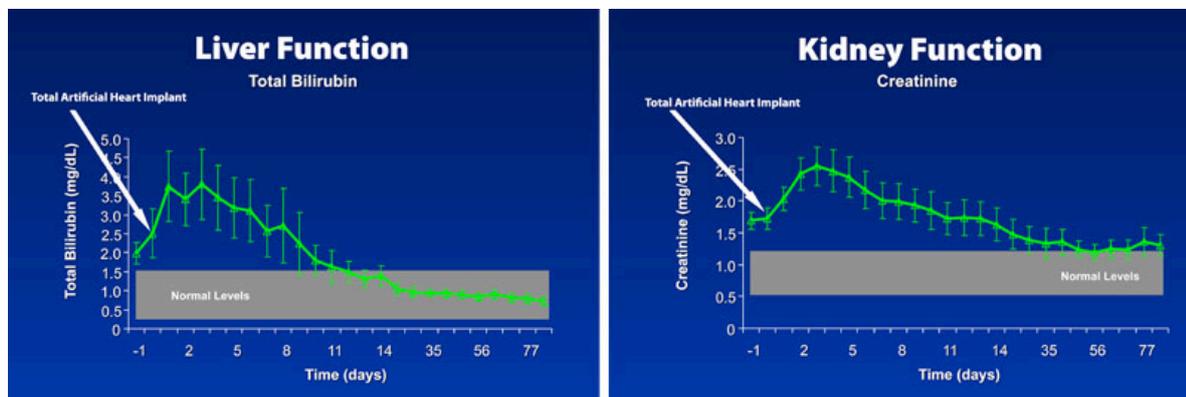


Figura 4.20 Ripristino delle funzionalità per quanto riguarda fegato e reni

Va segnalato inoltre che i pazienti impiantati con il CardioWest non hanno alcun problema legato al possibile rigetto dell'organo stesso, episodio che invece può accadere nel momento in cui si impianta un cuore da donatore sebbene vi possano essere dei fenomeni di reazione infiammatoria per la presenza di materiali non biologici.

Inoltre, con l'impianto di un TAH non si verificano aritmie per le quali il paziente potrebbe aver bisogno di pacemaker o defibrillatori e nemmeno degenerazioni alle valvole cardiache, che come si è visto in precedenza vengono rimosse e sostituite con valvole meccaniche.

I dati presentati sono molto importanti in quanto uno degli obiettivi primari del CardioWest dovrebbe essere non solo quello di sostituirsi al cuore naturale nelle sue funzioni indispensabili per la sopravvivenza, ma anche di permettere al paziente di condurre una vita quanto più normale possibile.

4.7 Eventi che possono causare il fallimento del CardioWest

Per avere un quadro più dettagliato delle performances del CardioWest, soprattutto a livello biologico, sono interessanti i dati presentati nel "Summary of Safety and Effectiveness Data" pubblicato nel 2004 dalla FDA e riportati nella Tabella 4.1.

In questo studio preliminare, effettuato su un campione di novantacinque pazienti, sono stati analizzati i principali danni biologici provocati dall'impianto del CardioWest.

Per una corretta lettura della tabella va detto che è riportata una distinzione tra gli episodi incorsi durante l'impianto del cuore totalmente artificiale e quelli in un arco di tempo maggiore, compreso tra l'impianto e i trenta giorni successivi al trapianto. Questa differenziazione è importante, in quanto l'analisi degli episodi di fallimento anche dopo l'impianto è utile per avvalorare la tesi secondo la quale il paziente a cui è stato impiantato il CardioWest come *bridge to transplantation* reagisca poi meglio al successivo trapianto cardiaco.

TOTAL NUMBER OF PATIENT N=95	ALL PATIENT DURING IMPLANT PERIOD		ALL PATIENTS FROM IMPLANT TO 30- DAYS POST TRANSPLANT	
ADVERSE EVENTS	NUMBER OF EVENTS	NUMBER(%) OF PATIENTS N=95	NUMBER OF EVENTS	NUMBER(%) OF PATIENTS N=95
Any adverse event	478	88 (92.6%)	589	93 (97.9%)
Infection	142	66 (69.5%)	172	73 (76.8%)
a)respiratory	58	44 (46.3%)	70	51 (53.7%)
b)urinary tract	32	25 (26.3%)	37	27 (28.4%)
c)device/driveline	18	16 (16.8%)	18	16 (16.8%)
Bleeding	71	42 (44.2%)	102	59 (62.1%)
Respiratory disfunction	53	29 (30.5%)	61	34 (35.8%)
Hepatic disfunction	34	33 (34.7%)	37	35 (36.8%)
Neurologica event	27	21 (22.1%)	35	26 (27.4%)
a) strokes	11	10 (10.5%)	14	13 (13.7%)
b)TIA	4	3 (3.2%)	4	3 (3.2%)
Renel disfunction	28	26 (27.4%)	34	29 (30.5%)
a)elevated creatinine	3	3 (3.2%)	3	3 (3.2%)
b)dialysis	25	24 (25.3%)	31	27 (28.4%)
Reoperation	21	19 (20%)	31	23 (24.2%)
Device mulfuction	19	16(16.8%)	19	16(16.8%)
a)driveline kink/leaks	16	14 (14.7%)	16	14 (14.7%)
b)controller	1	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)
c)air tank	1	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)
d)diaphragm	1	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)
Reduced blood pressure	30	18 (18.9%)	33	22 (23.2%)
Peripheral Thromboembolism	14	9 (9.5%)	18	13 (13.7%)
a)visual	6	5 (5.3%)	6	5 (5.3%)
b)extremities	5	4 (4.2%)	8	7 (7.4%)
c)abdominal	3	2 (2.1%)	4	3 (3.2%)
Reduced cardiac index	13	9 (9.5%)	16	12 (12.6%)
Technical/Procedural	11	3 (3.2%)	11	3 (3.2%)
Miscellaneous	5	5 (5.3%)	10	9 (9.5%)
Fit complication	5	5 (5.3%)	5	5 (5.3%)
Hemolysis	5	4 (4.2%)	5	4 (4.2%)

Tabella 4.1. Condizioni patologiche provocate dall'impianto con il CardioWest

Osservando la tabella appare subito evidente come la probabilità dell'originarsi di eventi negativi sia molto alta: in oltre il 95% dei pazienti si è verificata una qualche manifestazione patologica.

Il fenomeno che si rileva maggiormente è l'insorgenza di infezioni, che possono verificarsi a livello respiratorio, urinario oppure lungo i tubi che veicolano l'aria compressa. Come è già stato detto un precedenza, i tubi per la trasmissione percutanea dell'energia sono uno dei maggiori veicoli di infezione, e in tal senso un miglioramento è realizzabile con lo

spostamento dell'uscita dei tubi dalla zona addominale a quella parieto-temporale del cranio (Figura 4.21).



Figura 4.21. Esempio di uscita dei tubi di alimentazione nella zona parieto-temporale del cranio

Tornando ai dati presenti in tabella si nota che abbastanza frequenti sono poi i sanguinamenti, che sono dovuti all'intervento chirurgico in sé e si manifestano soprattutto nelle prime due settimane successive all'impianto.

Le disfunzioni respiratorie hanno un'incidenza abbastanza elevata nelle prime tre settimane dopo l'intervento ma si risolvono in meno di un mese così come le problematiche a livello epatico e renale.

Nella tabella sono riportati in ordine decrescente di probabilità di occorrenza tutti gli eventi registrati: è interessante notare come solo nel 16% degli impianti considerati in questo studio si siano verificati malfunzionamenti del dispositivo; la bassa percentuale è sintomo della buona affidabilità del CardioWest.

4.8 Considerazioni riassuntive sul CardioWest

In definitiva, volendo fare un bilancio di quanto espresso in questo capitolo, va detto innanzitutto che il CardioWest ha segnato un'importante svolta nello sviluppo del cuore totalmente artificiale e ad oggi nel mondo sono stati eseguiti circa 900 impianti.

Esso presenta molti aspetti positivi che si possono così riassumere:

- grazie al suo specifico design non necessita di sensori, pompe o componenti elettroniche all'interno del corpo, dal momento che tutto l'apparato di monitoraggio e controllo è allocato all'esterno; per tale ragione non si presenta mai la necessità di rioperare per l'insorgere di problemi elettronici
- la sua parte impiantata ha un peso ridotto (circa 160 grammi)
- ha una buona emocompatibilità
- all'interno dei ventricoli artificiali sono rimosse le valvole native che potrebbero andare incontro a degenerazioni e sono impiantate valvole meccaniche che si distinguono per la lunga durata
- il recupero fisico del paziente post impianto è molto rapido
- è eliminato il rischio che si manifestino aritmie
- l'utilizzo del CardioWest come *bridge to transplantation* garantisce una reazione migliore al successivo trapianto

D'altro canto però non è ancora una macchina perfetta e ha alcuni limiti progettuali e funzionali che si possono così riassumere:

- la trasmissione percutanea dell'energia è spesso veicolo di infezioni
- l'impianto causa talvolta sanguinamenti, disfunzioni respiratorie, epatiche e renali soprattutto nelle prime due, tre settimane dopo l'impianto
- tutte le parti impiantate hanno un volume considerevole: il paziente che riceve il CardioWest deve avere una superficie corporea minima di 1,7 m², che ne impedisce l'uso in pazienti pediatrici e in donne di corporatura medio-piccola.
- il dispositivo è molto rumoroso e il paziente ha difficoltà a vivere quotidianamente con il rumore da esso prodotto
- i parametri in input sono impostati dall'operatore e poi difficilmente vengono modificati: il CardioWest non è in grado di adattare la sua azione a tutte le condizioni fisiologiche, come ad esempio alle variazioni conseguenti ad uno sforzo improvviso

Alla luce di tutte queste considerazioni, si può ragionevolmente affermare che il CardioWest, possa rappresentare non un punto di arrivo ma un ottimo punto di partenza per la realizzazione di un cuore totalmente artificiale ancora più efficiente.

Al momento esso è comunque uno dei fiori all'occhiello della tecnologia medica in campo cardiovascolare.

CAPITOLO 5

BANCO DI PROVA PER LA VERIFICA DEL FUNZIONAMENTO DEL CARDIOWEST E DESCRIZIONE DELLE PROVE SVOLTE

5.1 Circuiti di simulazione (Mock Loop)

Nella fase di validazione di un qualsiasi dispositivo per uso medico per prima cosa devono essere eseguiti opportuni test in vitro, seguiti poi, se questi hanno dato esito positivo, da quelli in vivo.

I test in vitro hanno l'obiettivo di riprodurre tutte le situazioni che si potrebbero verificare nella realtà senza provocare, in caso di fallimento, danni alle persone.

I circuiti di simulazione che consentono di testare il comportamento di un dispositivo utilizzando una riproduzione elettro-meccanica del sistema cardiovascolare umano sono molto importanti per la buona riuscita dei test.

Negli anni sono stati creati circuiti idraulici specifici adatti alle simulazioni di dispositivi meccanici di assistenza al circolo. I primi simulatori erano molto elementari, mentre quelli messi a punto in tempi più recenti sono dotati di molti accorgimenti tecnici per riprodurre in modo abbastanza fedele ciò che avviene in vivo. In questa tesi si farà riferimento al Donovan Mock Loop poiché è quello utilizzato durante le prove sperimentali.

In Figura 5.1 è rappresentato il simulatore del cuore artificiale CardioWest in dotazione presso la Cardiocirurgia dell'Ospedale di Padova. Ogni struttura ospedaliera nella quale si eseguono impianti con il CardioWest è dotata di un simulatore analogo a quello che verrà descritto in seguito, in modo da permettere un buon *training* pre-operatorio allo staff che poi eseguirà l'intervento.

Nel simulatore il cuore artificiale CardioWest è collegato al sistema idraulico, il *Donovan Mock Loop*, che rappresenta il circolo sanguigno sia sistemico che polmonare; possono così essere riprodotte le condizioni fisiologiche ed è possibile testare il funzionamento del TAH prima di ciascun impianto.

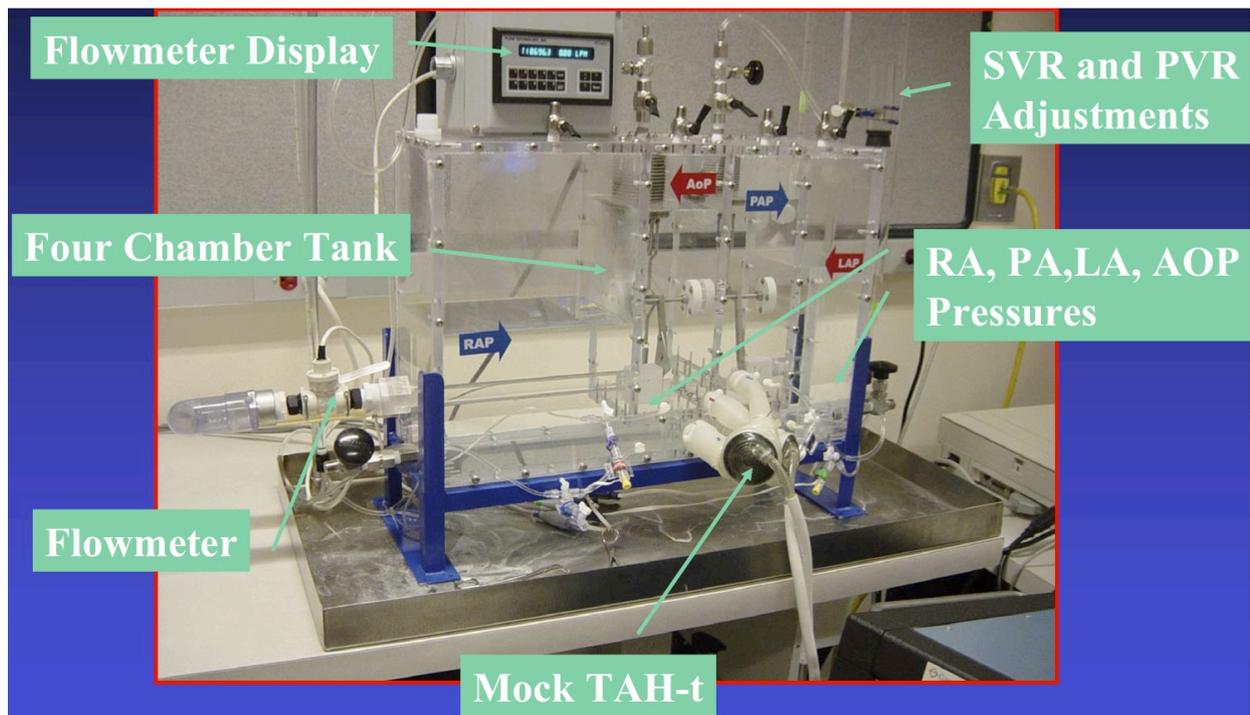


Figura 5.1. Simulatore del CardioWest che utilizza il Donovan Mock Loop

5.2 Donovan Mock Loop e suo utilizzo per le simulazioni dei TAH

Già a partire dagli anni '60 c'era stato un notevole fermento nello sviluppo di validi sostituti del cuore naturale, i VAD e i TAH, e parallelamente nacque l'esigenza di disporre di simulatori per testare i nuovi dispositivi meccanici per l'assistenza al circolo.

Nel 1975 Donovan ideò così un circuito idraulico equivalente con l'obiettivo di riprodurre in modo sufficientemente adeguato gli aspetti fondamentali del sistema circolatorio umano.

Il circuito che Donovan ideò era molto elementare ma, grazie agli ottimi risultati ottenibili, fu utilizzato negli anni seguenti e tutt'ora svolge un ruolo importante nella valutazione delle prestazioni dei supporti meccanici al circolo. Tale circuito è rappresentato in modo schematico nelle sue componenti fondamentali in Figura 5.2 e verrà descritto con un maggior grado di dettaglio in seguito.

Si tratta di una vasca di plastica trasparente di altezza e larghezza pari a 100 cm e profondità 41 cm. Il suo peso è di 38 Kg e il volume di riempimento totale è approssimativamente di 23 litri.

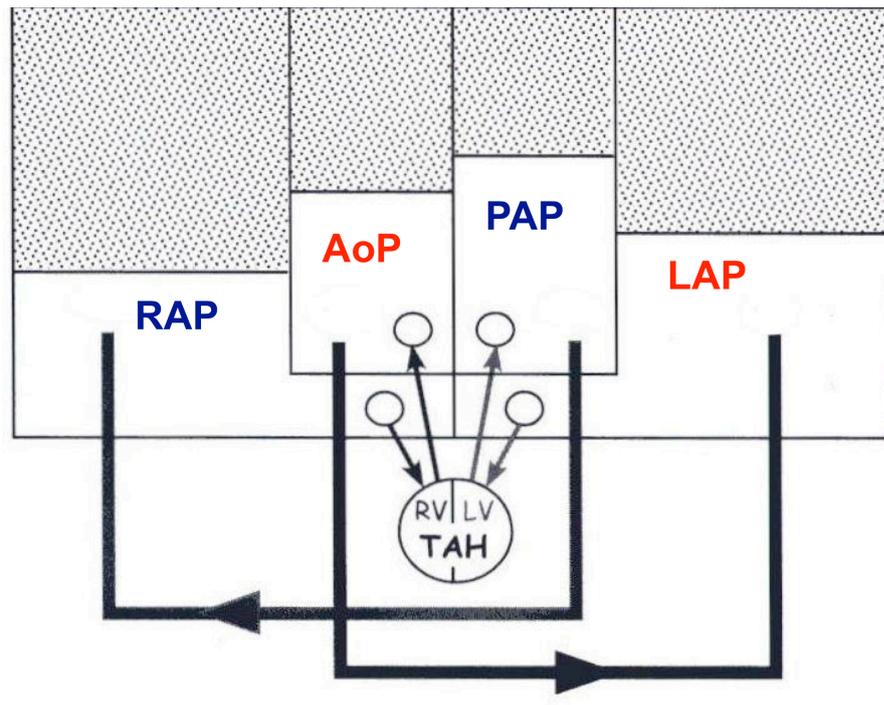


Figura 5.2. Rappresentazione schematica del Donovan Mock Loop collegato ad un TAH

La vasca è suddivisa in quattro camere per simulare le quattro pressioni caratteristiche del cuore e del circolo (Figura 5.2 e Figura 5.6), e cioè:

- RAP (*Right Atrial Pressure*): pressione in atrio destro
- PAP (*Pulmonary Artery Pressure*): pressione in arteria polmonare
- LAP (*Left Atrial Pressure*): pressione in atrio sinistro
- AoP (*Aortic Pressure*): pressione in aorta

Le camere sono riempite con una quantità stabilita di acqua distillata e il circuito di simulazione è poi collegato al cuore.

Le camere AoP e RAP sono tra loro comunicanti per mezzo di un tubo, a rappresentare la circolazione sistemica, e un analogo collegamento esiste tra le camere PAP e LAP, a rappresentare la circolazione polmonare.

All'apice di ognuna delle camere è presente una valvola di sfiato (quattro in totale, una per ogni camera) che permette di definire la compliance caratteristica nei vari distretti; l'apertura o la chiusura delle valvole infatti regola la pressione dell'aria all'interno di ciascuna camera. Per maggior chiarezza in Figura 5.3 sono cerchiare in rosso le valvole sopra descritte.

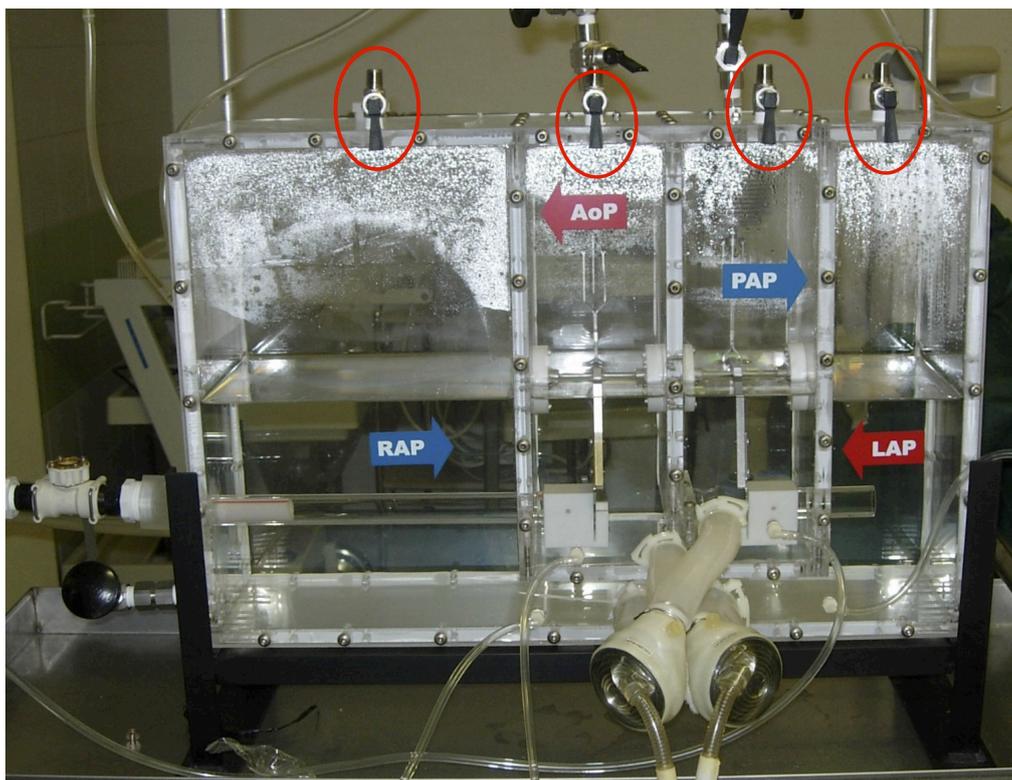


Figura 5.3 Valvole per la regolazione della compliance nelle camere nel Donovan Mock Loop. Nella condizione raffigurata, l'aria è alla pressione atmosferica entro ciascuna camera.

La compliance in ogni camera è determinata dal livello del fluido e dalle dimensioni fisiche della camera. Quando il livello di fluido cresce l'aria sopra il liquido è compressa e la compliance della specifica camera decresce.

Il legame tra la pressione (assoluta) dell'aria e il volume occupato dall'aria stessa è non lineare, secondo la relazione fondamentale $P \cdot V = \text{cost}$, assumendo che l'aria si comporti come un gas perfetto. Va ricordato inoltre che nella realtà il sistema arterioso ha un volume e una compliance minore di quello venoso; il Donovan Mock Loop riproduce tale differenza con un volume di liquido e aria minore.

La resistenza al moto offerta dal circuito sistemico e da quello polmonare sono riprodotte secondo quanto di seguito descritto.

Le camere AoP e PAP contengono ciascuna un soffiello collegato ad una valvola a saracinesca (Figura 5.4) che permette la regolazione rispettivamente della resistenza al flusso dalla camera AoP alla camera RAP e dalla camera PAP a quella LAP. La prima rappresenta la resistenza del circolo sistemico, mentre la seconda quella del circolo polmonare.



Figura 5.4 Soffietto per la regolazione della resistenza

Ciascuno dei due soffietti può essere riempito con una quantità variabile di acqua, regolata collegando il soffietto ad un serbatoio esterno per mezzo di tubi di materiale plastico. È possibile modificare l'entità della resistenza cambiando la quota del serbatoio connesso al soffietto: alzando il serbatoio si ha infatti un aumento della resistenza e di conseguenza della pressione di monte (a parità di flusso, giacché si immette una maggior quantità di acqua nel soffietto che così chiude maggiormente la valvola a saracinesca. Viceversa, abbassando il serbatoio si ha una diminuzione di resistenza e pressione in quanto la diminuzione della quota d'acqua contenuta nel soffietto provoca un'apertura maggiore della valvola a saracinesca (Figura 5.5).

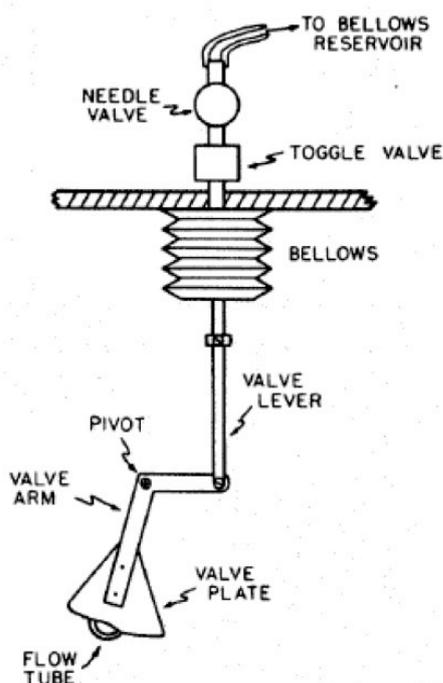


Figura 5.5. Sistema con soffietto per la regolazione della resistenza della rete polmonare e sistemica

Nel *Mock Loop* in dotazione presso l'Ospedale di Padova l'escursione possibile per i due serbatoi è pari ad un metro, poiché i serbatoi stessi possono essere mossi lungo un'asta di un metro di lunghezza.

Le due valvole a saracinesca sono poste rispettivamente all'ingresso del condotto che collega le camere AoP e RAP e le camere PAP e LAP. I due serbatoi sono etichettati con le sigle SVR (*Systemic Vascular Resistance*) e PVR (*Pulmonary Vascular Resistance*) perché determinano, come già detto in precedenza, l'entità rispettivamente della resistenza sistemica e della resistenza polmonare. Il primo è collegato al soffiato che regola la chiusura della valvola tra le camere AoP e RAP, mentre il secondo regola quella della valvola tra le camere PAP e LAP.

È importante osservare che l'allestimento ottimale, sopra descritto, non fornisce una relazione quantitativa tra la quota del serbatoio di alimentazione del soffiato e il grado di apertura della valvola a saracinesca, parametro quest'ultimo, rappresentativo dell'entità della resistenza offerta dalla saracinesca stessa. Allo stato attuale dunque la definizione dell'entità della resistenza può essere solo qualitativa.

La Figura 5.6 fornisce una rappresentazione schematica del circuito in cui è possibile individuare tutti gli elementi strutturali menzionati in precedenza.

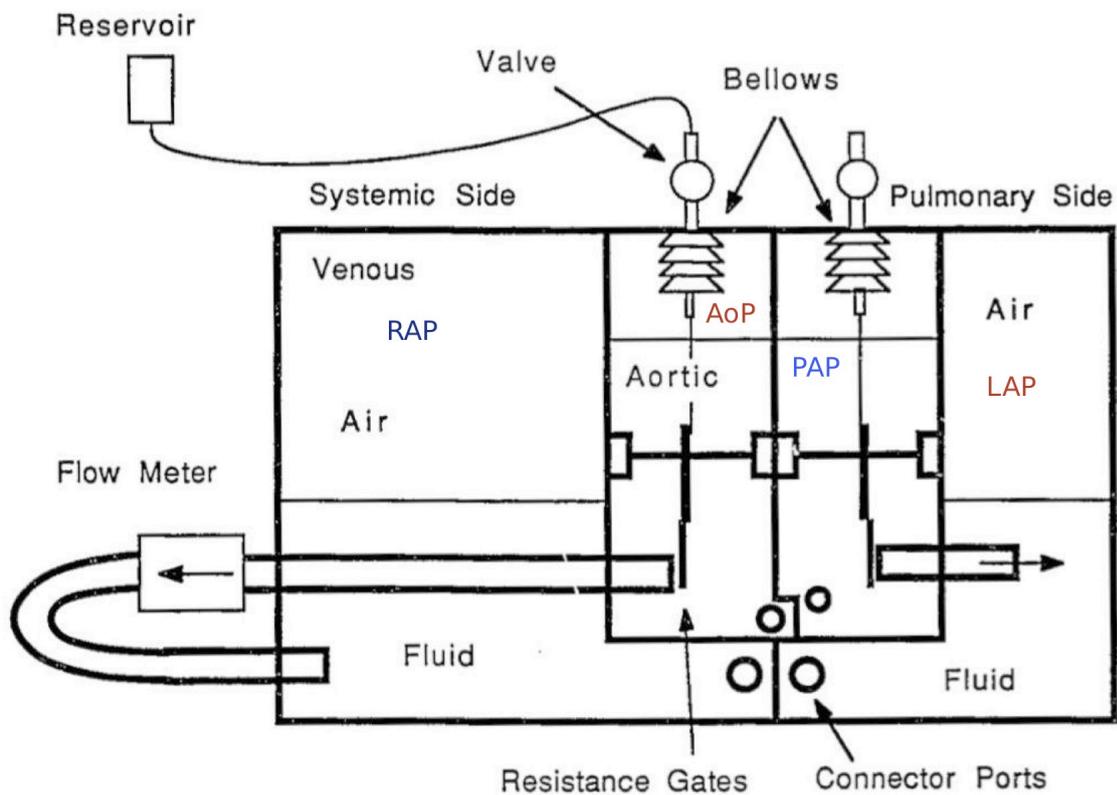


Figura 5.6. Donovan Mock Loop

Sono ben visibili le due valvole a saracinesca e i soffiatti ad esse collegate che regolano la resistenza al flusso nei condotti permettendo il passaggio dell'acqua tra le camere AoP e RAP e tra le camere PAP e LAP. Le valvole sono collegate ai soffiatti, il cui grado di "compressione" dipende a sua volta rispettivamente dall'altezza dei recipienti SVR e PVR ("Reservoir" in figura).

Il cuore artificiale è collegato al circuito di simulazione per mezzo di connettori di inflow e outflow. Nello specifico il condotto che esce dalla camera RAP costituisce l'inflow del ventricolo destro del TAH, dal quale esce il tubo di outflow che va a finire nella camera PAP. Dalla camera LAP parte il condotto che costituisce l'inflow del ventricolo sinistro del TAH, e dal ventricolo sinistro parte il condotto di outflow che termina nella camera AoP.

Questa specifica organizzazione è visualizzata anche in Figura 5.7, dove in rosso è rappresentata tutta la parte del circolo che afferisce all'area sinistra del cuore artificiale e in blu quella che afferisce alla parte destra del CardioWest.

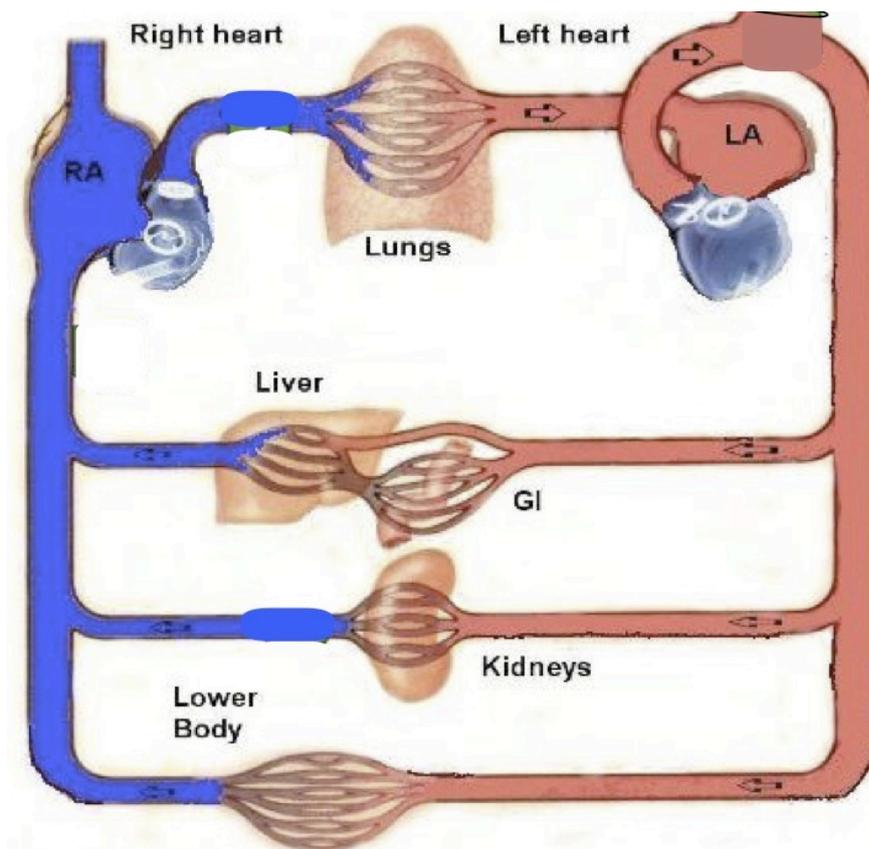


Figura 5.7. Ricostruzione del circolo con il cuore artificiale impiantato in posizione corretta

Interessante è notare che, proprio come avviene con il cuore naturale, il TAH spinge il sangue ricco di ossigeno dal ventricolo sinistro verso tutti i maggiori organi, dai quali poi il

sangue povero di ossigeno torna all'atrio destro. Da qui passa al ventricolo artificiale destro del TAH che lo spinge poi ai polmoni perché avvenga lo scambio tra ossigeno e anidride carbonica.

In Figura 5.8 è riportato un equivalente schema idraulico del simulatore al quale è collegato il cuore artificiale. Brevemente si può ricostruire il percorso che compie il fluido all'interno del complesso costituito dal *Mock Loop* e dal cuore artificiale.

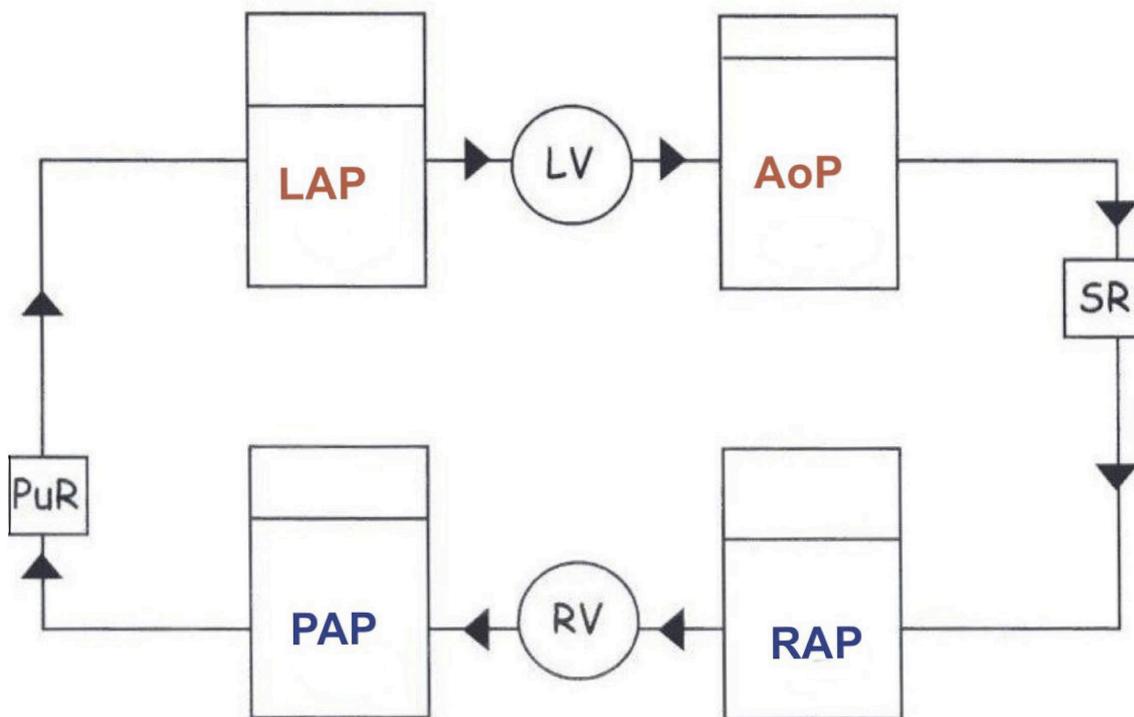


Figura 5.8. Ricostruzione dello schema idraulico equivalente al circuito di simulazione

Partendo dal ventricolo sinistro (LV in figura), durante la sistole l'acqua distillata viene eiettata nel condotto di outflow e arriva nella camera AoP. Da qui passa attraverso un tubo, che presenta una resistenza variabile a seconda del grado di chiusura della valvola a saracinesca (SR in figura), e giunge alla camera RAP. Tale resistenza è equivalente a quella sistemica del circolo corporeo. Dalla camera RAP il liquido arriva poi, per mezzo di un connettore di inflow al ventricolo destro del cuore artificiale, dove durante la sistole viene spinto nella camera PAP attraverso il connettore di outflow. Infine da qui, attraverso un condotto che collega le camere PAP e LAP e che fornisce anche l'opportuna resistenza al circolo (PuR), il fluido giunge alla camera LAP per poi essere convogliato nel condotto di inflow e tornare nuovamente nel ventricolo sinistro e ricominciare il ciclo.

È dunque in particolare evidente che nel Donovan Mock Loop come del resto nell'organismo umano, esiste un'interconnessione tra la parte sinistra e la parte destra del TAH.

Il simulatore del cuore artificiale CardioWest è molto utile in quanto:

- consente di prevedere possibili situazioni fisiologiche
- consente all'equipe chirurgica (che dovrà eseguire l'impianto) di fare pratica in ogni momento
- consente di copiare delle situazioni che si possono verificare clinicamente e aiuta a risolvere problemi che potrebbero insorgere (come ad esempio un aumento delle resistenze)
- permette di insegnare la fisiologia di base per quello che riguarda il funzionamento del sistema cardiocircolatorio nel caso specifico in cui sia impegnato un dispositivo di assistenza meccanica al circolo

Considerando i punti precedenti il simulatore può essere utilizzato per valutare:

- situazioni fisiologiche normali
- situazioni cliniche anomale quali alte resistenze nel circolo sistemico o polmonare,
- possibili problematiche dei tubi di afflusso ed efflusso (ad esempio cosa accade in seguito ad un'ostruzione del tubo con il quale è veicolata l'aria proveniente dal compressore esterno) nelle componenti impiantate
- possibili problematiche della console esterna e/o dei condotti di approvvigionamento dell'aria compressa
- situazioni di routine oppure di emergenza con le conseguenti diverse necessità temporali.

Per completezza, sebbene non sia mai stato utilizzato in questo lavoro di tesi, va detto che all'interno del Donovan Mock Loop, nel condotto che collega AoP e RAP è posizionato un flussimetro che consente di misurare la quantità di liquido spinto nel circolo sinistro dal cuore artificiale. Il trasduttore di flusso è collegato ad un display digitale che permette di leggere esattamente il valore del flusso che rappresenta la quantità di acqua (nel caso della simulazione è il liquido utilizzato) che il cuore artificiale pompa nel circuito di simulazione.

5.3 Caratteristiche del banco di prova

Con riferimento all'attività sperimentale in questo lavoro di tesi sono state eseguite delle simulazioni in particolari condizioni di utilizzo del CardioWest, per analizzare il comportamento del cuore artificiale e le sue prestazioni.

Prima di iniziare con la descrizione delle operazioni che è possibile eseguire servendosi del *Mock Loop* è interessante porre l'attenzione sulle possibili differenze esistenti tra il circuito di simulazione e la configurazione che il cuore artificiale assume quando invece viene impiantato nell'organismo umano.

Un punto rilevante, che va considerato e dovrebbe essere approfondito, riguarda l'utilizzo nel simulatore di semplice acqua distillata che ovviamente ha prestazioni differenti rispetto al sangue. Potrebbe essere utile testare il sistema utilizzando invece una soluzione di acqua e glicerina per riprodurre più fedelmente il comportamento reologico del sangue; solo in questo modo le simulazioni sarebbero più conformi alla realtà. L'acqua distillata permette sì delle simulazioni che qualitativamente rispecchiano ciò che accade effettivamente nel nostro organismo con il sangue, ma non rendono possibile una riproduzione quantitativa dei dati misurati.

Questi aspetti dovrebbero essere monitorati attentamente per avere una panoramica più chiara e precisa sulla validità dei risultati che si possono ricavare dalle simulazioni, e sulla loro eventuale trasferibilità in vivo.

Un'altra caratteristica che potrebbe causare delle difformità tra i risultati in vitro e quelli in vivo è data dalle dimensioni dei condotti di inflow e outflow (Figura 5.9); sarebbe interessante poter avere una stima precisa delle diversità esistenti tra le situazioni che si presentano clinicamente e quelle proposte attraverso la simulazione, dove solitamente i condotti sono più lunghi, in modo da poter eventualmente interpretare i risultati tenendo conto degli effetti delle condizioni di lavoro. Differenze nelle dimensioni potrebbero andare infatti ad influenzare l'entità delle perdite di carico che si verificano nel circuito di simulazione diminuendo in questo modo l'attendibilità dei risultati ottenuti.

Va detto però che ragionevolmente la differenza nelle perdite di carico potrebbe essere trascurabile per variazioni limitate della lunghezza dei condotti di inflow e outflow (come quelle in Figura 5.9).

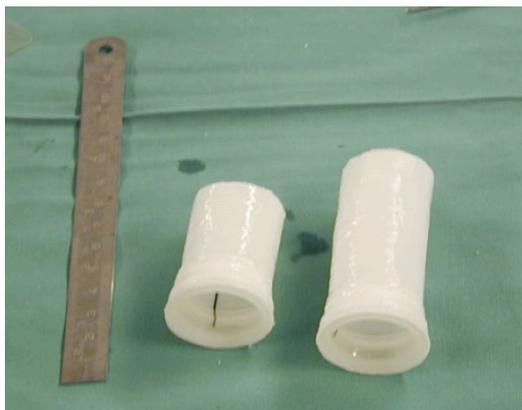


Figura 5.9. Possibili variazioni di lunghezza dei condotti di inflow e outflow

Dunque per completezza dovrebbe essere considerato anche questo aspetto ma, in definitiva, nel computo totale dei risultati non dovrebbe avere un grande peso.

5.4 Introduzione alle prove sperimentali

Nel momento in cui si inizia la simulazione è molto importante definire in modo chiaro e dettagliato quali sono i parametri del sistema sui quali si vuole porre maggiore attenzione e quali sono le grandezze che devono essere impostate arbitrariamente dall'operatore.

La SynCardia System Inc. fornisce nel manuale d'uso, alcune indicazioni per la calibrazione iniziale del sistema; il circuito di simulazione deve essere impostato in modo da ottenere approssimativamente:

- RAP pari a 15 mm_{Hg},
- AoP pari a 85 mm_{Hg},
- PAP pari a 22 mm_{Hg}
- LAP pari a 15 mm_{Hg}.

Solitamente si dovrebbero registrare questi valori impostando in input:

- battito cardiaco di 120 battiti al minuto
- percentuale di sistole del 50%
- pressione di attuazione sinistra 180 mm_{Hg}
- pressione di attuazione destra 50 mm_{Hg}

Si tratta di valori solamente indicativi dal momento che tutte le *Companion* hanno comunque un comportamento proprio, ovvero possono fornire prestazioni tra loro

lievemente differenti; i parametri in input possono quindi variare, sebbene in un range abbastanza limitato. A tal proposito i valori che possono essere attribuiti in input dall'operatore, e i loro range di variazione, sono:

1. rate (battito cardiaco): può variare tra i 40 e i 150 battiti al minuto
2. % syst (percentuale di sistole): varia tra il 40% e il 60%
3. right press (pressione di attuazione destra): valori tra 120 e 280 mmHg
4. left press (pressione di attuazione sinistra): valori tra 40 e 150 mmHg
5. right vac (vacuum destro): valori tra 0 e -30 mmHg
6. left vac (vacuum sinistro): valori tra 0 e -30 mmHg

Viceversa, come già descritto nel capitolo sul CardioWest, in output sono visualizzati:

1. left CO (left Cardiac Output): volume di liquido eiettato dalla parte sinistra per ogni battito (CO_sx) misurato in litri al minuto
2. left avg. CO (left average Cardiac Output): media del volume di liquido eiettato dal sistema su un intervallo massimo di 30 giorni
3. right CO (right Cardiac Output): volume di liquido eiettato dalla parte destra per ogni battito (CO_dx) misurato in litri al minuto
4. right avg. CO (right average Cardiac Output): media del volume di liquido eiettato dal sistema su un intervallo massimo di 30 giorni
5. left fill: volume di riempimento del ventricolo sinistro (Fill_sx)
6. right fill: volume di riempimento del ventricolo destro (Fill_dx)

La Figura 5.10 mostra la tipica schermata principale del display del CardioWest dove si possono vedere tutti i parametri sopra descritti: quelli di input nella parte destra e quelli di output nella parte sinistra.



Figura 5.10. Schermata con i valori da trasmettere in input e ricavabili in output nella consolle

Peraltro, i risultati sono influenzati non solo dai parametri in input ma anche dalle resistenze che, sebbene non visualizzate a display, possono assumere valori differenti in funzione del grado di “compressione” dei soffiotti, che determina la maggiore o minore chiusura delle valvole a ghigliottina.

L’analisi dei risultati, come si vedrà in seguito, potrebbe essere fatta non solo sulle grandezze fornite direttamente in output dal sistema ma stimando anche:

- l’andamento grafico delle pressioni dell’aria visualizzate nel display della console
- le pressioni misurate nelle camere (RAP, AoP, PAP, LAP) rilevate per mezzo dei piezometri

Le pressioni nelle quattro camere, ovvero la *Pulmonary Artery Pressure* (PAP), l’*Aortic Pressure* (AoP), la *Right Atrial Pressure* (RAP) e la *Left Atrial Pressure* (LAP), sono misurate servendosi di quattro piezometri, sui quali l’altezza raggiunta dal liquido si legge già espressa in mm_{Hg}. Le prese di tali piezometri sono poste all’uscita dei condotti di inflow e outflow all’interno del *Mock Loop* e si trovano a quote diverse nelle quattro camere. L’altezze delle prese, qui sotto riportata, è misurata rispetto al piano di lavoro sul quale è posizionato il circuito:

1. 19 cm per la camera AoP
2. 14 cm per la camera RAP
3. 20,7 cm per la camera PAP
4. 14,5 cm per la camera LAP

Si assume che la misura delle pressioni in corrispondenza degli attacchi dei condotti di inflow e di outflow consenta di stimare, di fatto, la pressione generata nel ventricolo (nella camera del sangue) in aspirazione (diastole) e in mandata (sistole).

Per concludere, è significativo osservare che il simulatore permette di eseguire una serie molto ampia di prove sperimentali: è possibile ad esempio far variare le sole resistenze (sistemica e/o polmonare) oppure modificare il valore assunto da uno o più parametri visualizzati nel display della consolle (Rate, % syst, Left Pressure, Right Pressure, Left Vacuum, Right Vacuum). Ovviamente, nel momento in cui si fanno variare contemporaneamente più grandezze in input, si ottiene una maggior complessità nella valutazione dell’influenza dei singoli parametri sulle grandezze in output. Allo stesso tempo però, procedendo in questo modo, si ottiene un range di situazioni (con i conseguenti risultati) molto ampio che permette di avere un quadro completo del comportamento del

cuore artificiale. Si possono così prevedere i risultati anche in caso di funzionamento in situazioni limite, sporadicamente (ma non per questo mai) riscontrabili nella realtà.

5.5 Preparazione del banco di prova per le misure sperimentali

Prima di iniziare le misure sperimentali vere e proprie, è stato necessario rendere il Donovan Mock Loop conforme alle direttive presenti nel manuale d'uso.

È stata pertanto aggiunta al circuito una certa quantità di acqua distillata in modo che in ognuna delle camere fosse raggiunta la quota, differente per le varie camere, indicata dalle frecce presenti in ciascuna camera e ben visibili in Figura 5.11.

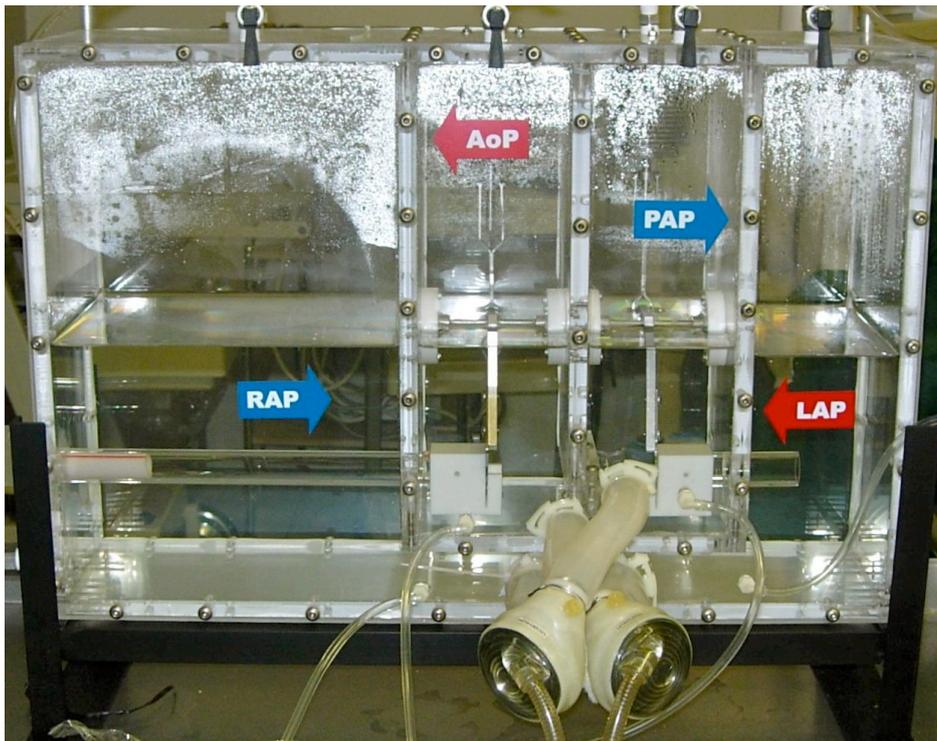


Figura 5.11. Frecce indicative del corretto livello dell'acqua in ogni camera

Per completezza, si osservi che il raggiungimento delle quote predette si ottiene con il TAH funzionante. A TAH non funzionante, infatti, il *Mock Loop* non è altro che un sistema di vasi comunicanti, in cui i livelli sono dunque necessariamente uguali. Tali livelli sono

quelli che forniscono una compliance compatibile con quella che si può trovare in ambiente biologico.

Una volta riempiti i serbatoi della giusta quantità di liquido, tutte le valvole all'apice delle camere ("toggle valve") sono state chiuse, ad eccezione di quella della camera RAP che durante le simulazioni è mantenuta sempre aperta per aggiungere stabilità al circuito e in questo modo meglio simulare ciò che avviene nel paziente.

Similmente sono stati riempiti per metà i serbatoi SVR e PVR: come descritto nei paragrafi precedenti l'acqua al loro interno permette infatti di far variare le resistenze sistemiche e polmonari.

Dopo questa fase preparatoria, e poiché le resistenze sono state considerate un parametro interessante da indagare, dal momento che in ambito clinico spesso si riscontrano variazioni della resistenza sistemica e/o polmonare ed in letteratura mancano lavori relativi a questo aspetto, è stato deciso di suddividere il possibile intervallo di variazione dell'altezza dei serbatoi SVR e PVR in sette gradini equispaziati. In particolare, sull'asta di supporto di ciascuno dei due serbatoi sono state prescelte le seguenti altezze (misurate rispetto al piano di riferimento dove il circuito è collocato):

1. 27,5 cm (valore 1 della resistenza, equivalente al valore minimo)
2. 38 cm (valore 2 della resistenza)
3. 48,5 cm (valore 3 della resistenza)
4. 59 cm (valore 4 della resistenza)
5. 69,5 cm (valore 5 della resistenza)
6. 80 cm (valore 6 della resistenza)
7. 90,5 cm (valore 7 della resistenza, equivalente al valore massimo)

Le prove sperimentali, per le differenti serie di parametri in input, sono state eseguite per tutte le possibili combinazioni di resistenza sistemica e polmonare. Ogni prova è stata identificata con la sigla M_N dove con M si indica il gradino (da 1 a 7) della resistenza sistemica e con N il gradino della resistenza polmonare (sempre da 1 a 7). Sono quindi state eseguite in totale 49 prove sperimentali per ogni configurazione dei parametri in input.

Con riferimento ai parametri di input, si riporta quanto segue. Tenendo conto del fatto che solitamente i pazienti, dopo l'impianto e una volta stabilizzati, vengono dimessi e che a questo punto i valori dei parametri fondamentali in input vengono mantenuti costanti, nella parte sperimentale di questa tesi è stato deciso di svolgere una serie di prove attribuendo alle grandezze in input valori in un range che viene considerato "normale" (o "*Stable Mode*",

Figura 5.12). Lo *Stable Mode* è quello utilizzato nella fase in cui il paziente è ormai avviato verso il completo recupero e prevede i seguenti valori in input:

- battito cardiaco tra 120 e 130 battiti al minuto
- pressione di attuazione sinistra in un intorno dei 180 mm_{Hg}
- pressione di attuazione destra tra i 50 e i 70 mm_{Hg}
- vacuum sinistro sempre leggermente maggiore del vacuum destro (solitamente rispettivamente -11 e -10 mm_{Hg})



Figura 5.12. Settaggio delle grandezze in input nello *Stable Mode*

Come già accennato in precedenza, è stata posta particolare attenzione all'influenza delle resistenze sulle prestazioni del simulatore, nel tentativo di trovare delle caratterizzazioni che permettano di definire il comportamento del CardioWest nel paziente, partendo dalle deduzioni operate in vitro.

Per avere uniformità nei risultati è stato deciso di eseguire tutte le prove con la stessa *Companion*, al fine di acquisire misurazioni tra loro confrontabili. Ovviamente a livello qualitativo *Companion* diverse e non difettose danno comunque risultati compatibili.

5.6 Misurazioni eseguite

Per ognuna delle prove sperimentali M_N, sono stati registrati:

1. i valori delle grandezze in output fornite direttamente a display (Figura 5.13), e cioè:
 - *Cardiac Output* sinistro (CO_{sx})
 - *Cardiac Output* destro (CO_{dx})

- *Fill* sinistro (ossia riempimento del ventricolo artificiale sinistro)
- *Fill* destro (ossia riempimento del ventricolo artificiale destro)

LEFT CO	6.1	6.3	RIGHT CO
LEFT AVG. CO	6.2	6.4	RIGHT AVG. CO
LEFT FILL	53	53	RIGHT FILL

Figura 5.13 Output visualizzati sullo schermo della console

- Le altezze d'acqua in ciascuno dei quattro recipienti:
 - h_{AoP} (*Aortic Pressure*)
 - h_{PAP} (*Pulmonary pressure*)
 - h_{LAP} (*Left Atrial Pressure*)
 - h_{RAP} (*Right Atrial Pressure*), che come si vedrà in seguito è sempre costante, perché la valvola all'apice della camera viene sempre tenuta aperta.
- la rappresentazione grafica delle pressioni di azionamento destra e sinistra (Figura 5.14)

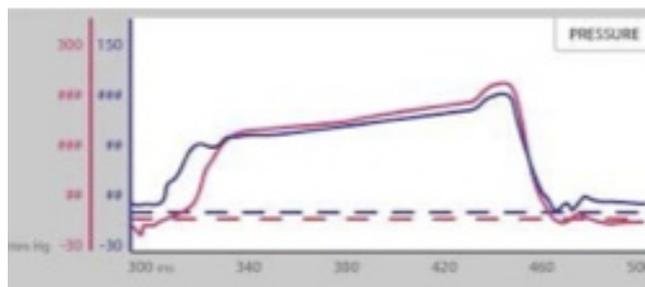


Figura 5.14 Visualizzazione grafica dell'andamento delle pressioni

Servendosi delle misure in output sono state successivamente svolte delle elaborazioni in modo da poter calcolare i valori di altre grandezze significative:

- la pressione dell'aria in ognuna delle quattro camere (RAP, AoP, PAP, LAP)
- il salto di pressione che si verifica nella parte sinistra $\Delta P_{sx} = h_{AoP} - h_{RAP}$, cioè la differenza tra la pressione a valle del ventricolo sinistro (i.e. in uscita dal cuore) e a monte dell'atrio destro (i.e. in ingresso al cuore a conclusione del circolo sistemico)

3. il salto di pressione che si verifica nella parte destra $\Delta P_{dx} = h_{PAP} - h_{LAP}$ ovvero la differenza tra la pressione a valle del ventricolo destro e a monte dell'atrio sinistro
4. il valore numerico da attribuire alla resistenza sistemica per ognuna delle prove
 M_N calcolato come: $R_{sx} = \frac{\Delta P_{sx}}{CO_{sx}}$
5. il valore numerico da attribuire alla resistenza polmonare per ognuna delle prove
 M_N calcolato come: $R_{dx} = \frac{\Delta P_{dx}}{CO_{dx}}$

Nel capitolo successivo saranno esposti i risultati emersi, e la valutazione critica di tutti i dati raccolti nel lavoro sperimentale, nell'ottica di fornire una caratterizzazione sia del CardioWest e delle sue prestazioni, che del Donovan Mock Loop, cercando di individuare i punti di forza e di debolezza di entrambi.

CAPITOLO 6

RISULTATI DELLE PROVE SPERIMENTALI AL CARDIOWEST SU BANCO DI PROVA

Come già esposto nei capitoli precedenti, le prove sperimentali sono state eseguite con i parametri impostati secondo la configurazione dello *Stable Mode*. Nello specifico sono state raccolte tre serie di dati riferite alle seguenti impostazioni in input:

- **Serie 1:** Rate=120bpm, %Syst=50%, Left Pressure=180mm_{Hg}, Right Pressure=50 mm_{Hg}, Left Vacuum=-11 mm_{Hg}, Right Vacuum=-10 mm_{Hg}
- **Serie 2:** Rate=120bpm, %Syst=50%, Left Pressure=180mm_{Hg}, Right Pressure=65 mm_{Hg}, Left Vacuum=-11 mm_{Hg}, Right Vacuum=-10 mm_{Hg}
- **Serie 3:** Rate=125bpm, %Syst=50%, Left Pressure=180mm_{Hg}, Right Pressure=65 mm_{Hg}, Left Vacuum=-11 mm_{Hg}, Right Vacuum=-10 mm_{Hg}

Nelle tre serie di prove sono dunque modificati la frequenza cardiaca ovvero *Rate*, e la pressione di comando destra ovvero *Right Pressure*, mentre tutti gli altri valori in input non cambiano tra una prova e l'altra.

La scelta del valore da attribuire ai parametri sopra riportata è stata fatta partendo dall'impostazioni di default del sistema (Serie 1). Poiché le performances così ottenute non erano ottimali, a causa dell'incapacità della parte destra del dispositivo di superare la resistenza polmonare imposta, è stata alzata la pressione di comando destra (Serie 2) e in tale situazione i risultati si sono dimostrati migliori. Per completare l'analisi si è poi aumentata la frequenza cardiaca (Serie 3), con l'obiettivo di evidenziarne l'effetto sulle prestazioni del CardioWest.

Inoltre, come già introdotto nel capitolo precedente, nella situazione di lavoro della Serie 1 sono state eseguite le prove sia con il *Mock Loop* nella configurazione prevista dalla casa costruttrice, cioè con i livelli di liquido differenti nei vari serbatoi, sia nella condizione in cui il livello dell'acqua è il medesimo in tutti le camere.

6.1 Influenza sui risultati sperimentali delle resistenze sistemica e polmonare

Obiettivo principale dell'indagine sperimentale è stato quello di definire l'influenza delle resistenze sistemica e polmonare sui risultati delle prove, cioè di fatto, sulla performance del CardioWest.

È emerso in maniera evidente che il peso complessivo della resistenza sistemica è molto limitato, tanto da poter essere considerato quasi ininfluenza. In Figura 6.1 è visualizzato un grafico nel quale sono rappresentati sull'asse delle ascisse la resistenza sistemica (che può assumere un valore da 1 a 7) mentre sull'asse delle ordinate un generico parametro (uno degli output del sistema) di cui si vuole studiare l'andamento.

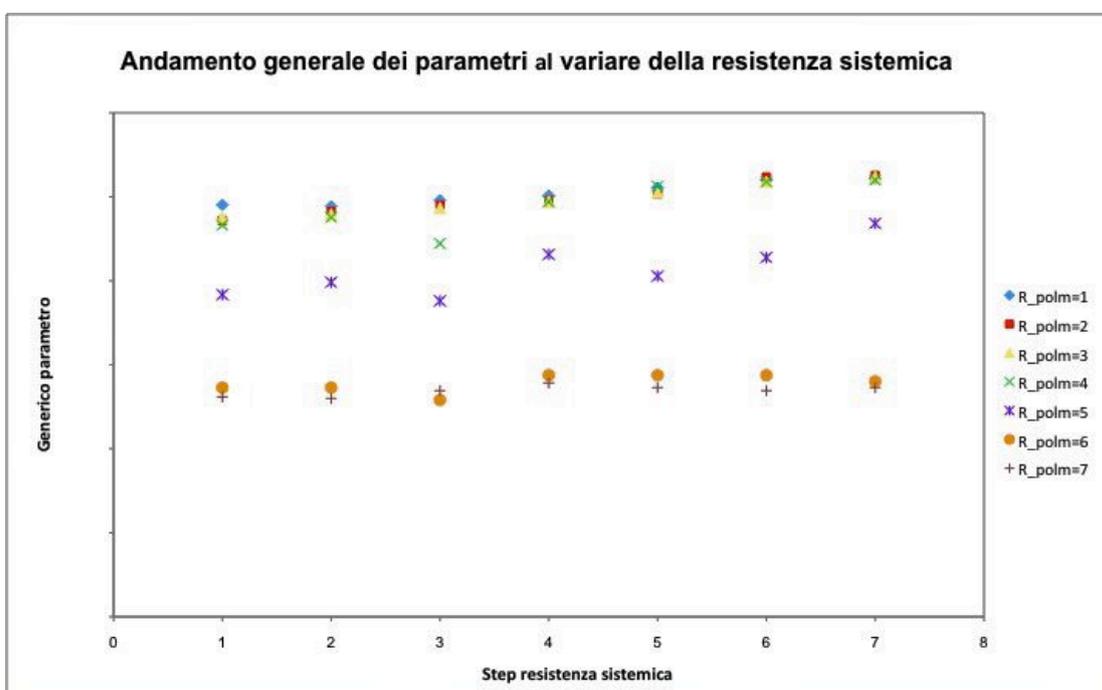


Figura 6.1 Andamento di un generico parametro al variare della resistenza sistemica

Questa prima considerazione può essere in parte giustificata con il fatto che la pressione massima di comando sinistra del sistema (ovvero la pressione dell'aria fornita dal compressore A) è pari a 180 mm_{Hg}, valore abbastanza elevato da permettere al cuore di pompare sempre una quantità di sangue sufficiente nel circolo sistemico, anche nel caso venga applicata una resistenza periferica elevata. A conferma di ciò si osserva che i valori assunti dalla resistenza sistemica nelle prove sperimentali, calcolata come

$$R_{sistemica} = \frac{(AoP - RAP)}{LeftCo} = \frac{\Delta P_{sx}}{CO_{sx}},$$
 sono sempre minori o al più simili al valore di

circa 18mm_{Hg}/L/min, tipico della resistenza sistemica nel nostro organismo. La pressione di azionamento sinistra di 180 mm_{Hg} sembra dunque sicuramente sufficiente, se non cautelativa, rispetto anche alle evenienze in vivo.

A titolo di esempio in Figura 6.2 si riporta l'andamento della resistenza sistemica calcolata (R_sistemica) nelle diverse condizioni sperimentali nella Serie 1 al variare dello step della resistenza sistemica.

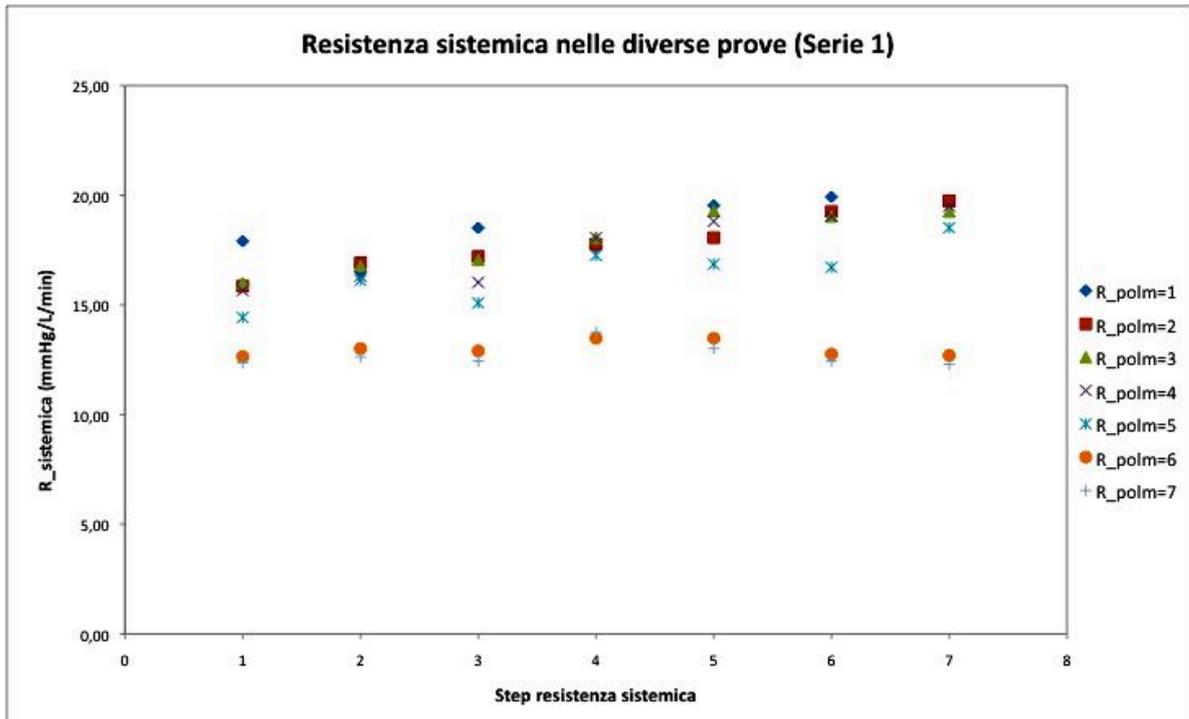


Figura 6.2 R_sistemica in funzione dello step della resistenza sistemica

Per dare un'ulteriore conferma, a partire dalle prove sperimentali è stata calcolata anche la resistenza polmonare come $R_{polmonare} = \frac{(PAP - LAP)}{RightCo} = \frac{\Delta P_{dx}}{CO_{dx}}$. Si è visto che questa assume valori anche fortemente superiori rispetto al valore fisiologico di circa 1,4 mm_{Hg}/L/min e dunque in tali situazioni è logico aspettarsi una forte penalizzazione del sistema. Si vedrà infatti come nelle situazioni in cui il dispositivo non è in grado di garantire prestazioni accettabili la resistenza calcolata secondo la formula sopra descritta assume dei valori molto più elevati rispetto a quelli fisiologicamente normali (arrivando anche a valori superiori a 20 mm_{Hg}/L/min).

In Figura 6.3 si riporta l'andamento di R_polmonare nelle diverse condizioni sperimentali nella Serie 1 al variare dello step della resistenza polmonare stessa.

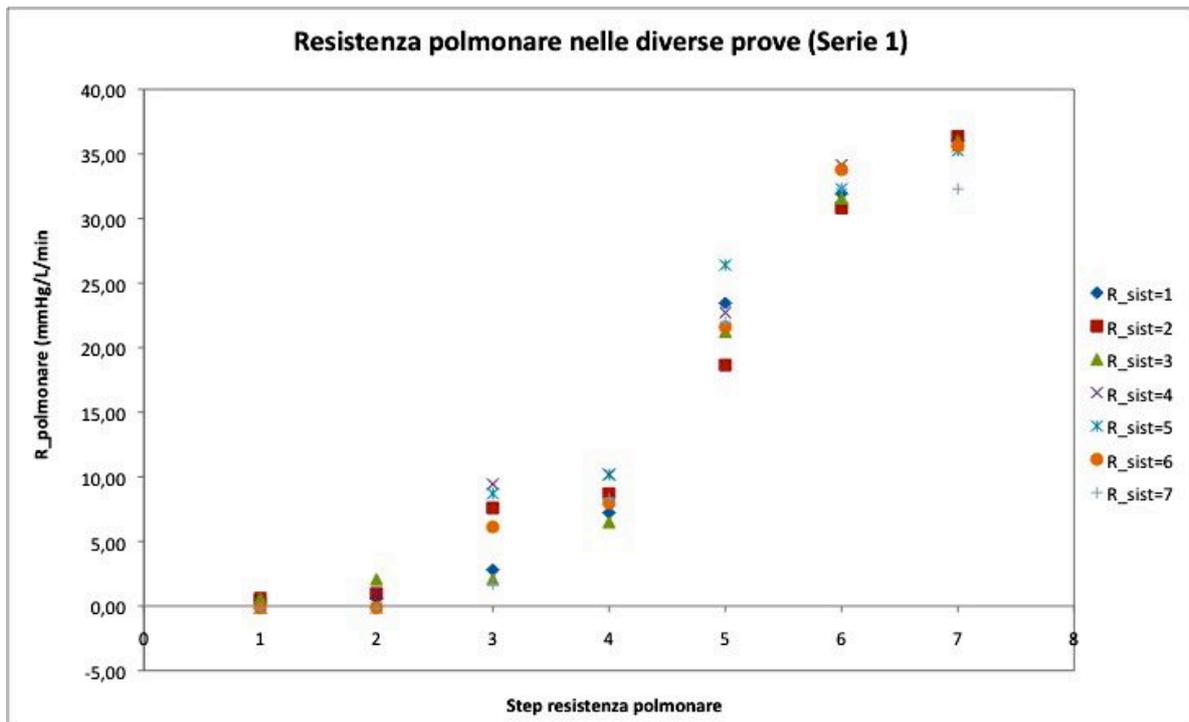


Figura 6.3 R_polmonare in funzione della variazione (step) della resistenza polmonare

6.2 Fill al variare della resistenza polmonare

Come è stato già detto nei capitoli precedenti uno dei parametri maggiormente significativi per la valutazione delle prestazioni del CardioWest è il *Fill*, ovvero il riempimento dei ventricoli artificiali. Sebbene il riempimento massimo ammissibile sia di 70 ml, si ha un comportamento ideale se nei due ventricoli entrano tra i 50 e i 60 ml di liquido. Questo perché sono lasciati circa 10-20 ml nel caso in cui vi sia un aumento del ritorno venoso.

Vista l'importanza del *Fill* nella valutazione complessiva delle prestazioni del dispositivo, per tale parametro sono presentati i risultati grafici in tutte le possibili condizioni di lavoro (Serie 1, Serie 2, Serie 3).

6.2.1 Left Fill al variare della resistenza polmonare

In Figura 6.4 è rappresentato l'andamento del riempimento del ventricolo sinistro al variare della resistenza polmonare nella Serie 1 ovvero quando la frequenza cardiaca è di 120 battiti al minuto e la pressione di comando destra è di 50 mmHg.

La descrizione dell'andamento qualitativo è comune per tutte le tre serie sperimentate; viceversa dal punto di vista quantitativo ognuno dei tre grafici necessita di una specifica descrizione, con l'obiettivo di avere un confronto immediato sulle prestazioni del dispositivo nelle tre casistiche.

In generale, all'aumentare della resistenza polmonare e per una data resistenza sistemica, il valore del *Fill* si mantiene inizialmente costante per poi calare (in maniera più o meno brusca a seconda dei valori in input), quando il recipiente PVR (Pulmonary Vascular Resistance) collegato alla resistenza polmonare è posto in uno degli step più elevati (6 o 7 a seconda del caso analizzato, come si vede qui di seguito).

Inoltre, a parità di resistenza polmonare, il riempimento è minore con resistenza sistemica più alta, mentre è maggiore con una resistenza sistemica più bassa, con differenze massime non trascurabili, dell'ordine dei 10 ml.

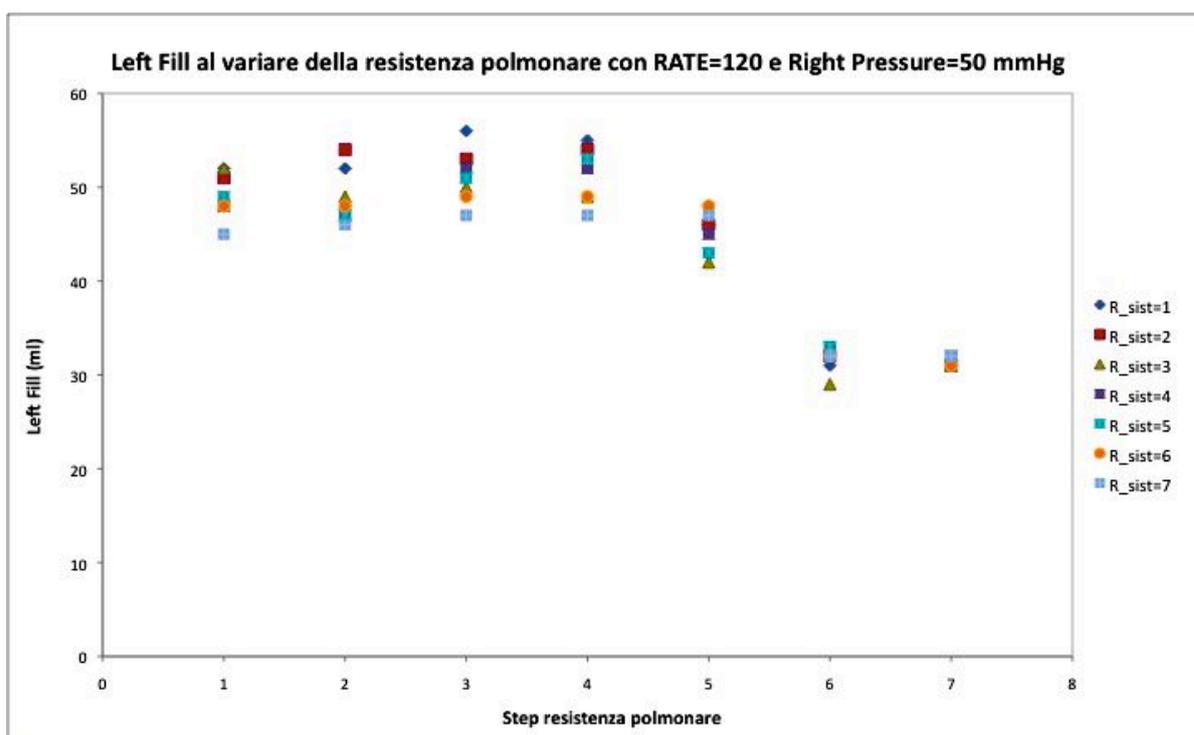


Figura 6.4 Left Fill al variare della resistenza polmonare nella Serie 1

Nella situazione di lavoro della Serie 1, rappresentata in Figura 6.4, inizialmente il *Fill* assume un valore medio attorno ai 50 ml, che è considerato indice di buon funzionamento del dispositivo. Va evidenziato però come la variabilità, a parità di resistenza polmonare, conseguente a modificazioni della resistenza sistemica non sia del tutto trascurabile: quando

la resistenza sistemica è massima anche con resistenza polmonare allo step 1 il *Fill* è di 45 ml, indice di funzionamento non ottimale per le esigenze fisiologiche.

Successivamente, quando la resistenza polmonare è posta allo step 6 si ha un crollo del valore assunto dal riempimento, che cade addirittura a 30 ml; appare evidente come questa situazione sia fortemente deficitaria per l'intero sistema.

Per tale ragione si è quindi deciso di procedere con le prove della Serie 2, aumentando cioè il valore della pressione di comando destra per vedere se questa, pur rimanendo nel range di valori in input caratteristici dello *Stable Mode*, è in grado di vincere la resistenza polmonare e dare risultati globalmente migliori.

In Figura 6.5 è rappresentato l'andamento del *Fill* sinistro nella Serie 2 ovvero con la pressione di comando destra che viene portata a 65 mmHg (rispetto ai 50 mmHg del caso precedente)

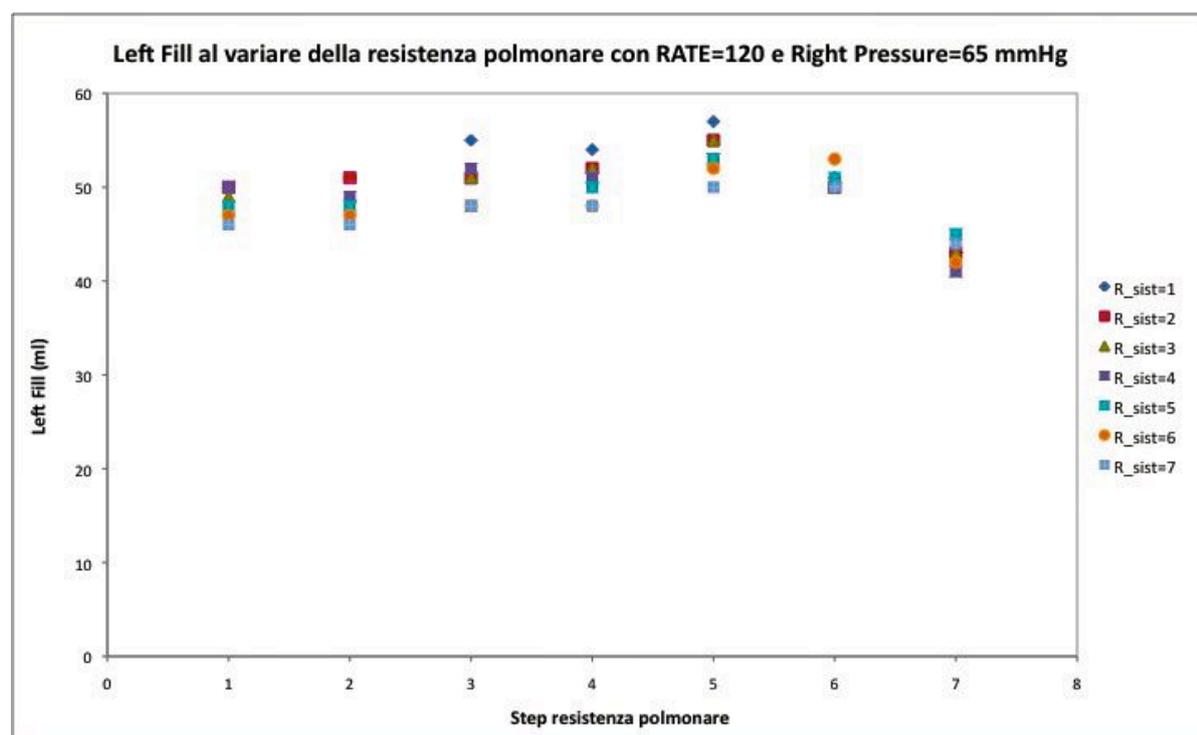


Figura 6.5 Left fill al variare della resistenza polmonare nella Serie 2

Inizialmente, il *Fill* ha valori numericamente simili al caso precedente. Fino a che la resistenza polmonare è allo step 6 i valori rimangono costanti, e addirittura in alcune situazioni crescono leggermente e si attestano tra i 50 e i 60 ml, condizione ottimale.

Quando la resistenza polmonare viene posta allo step 7 si ha un calo, che porta il valore del riempimento sinistro tra i 41 e i 45 ml a seconda della resistenza sistemica. Si ha dunque

anche in questa situazione una penalizzazione delle performances del dispositivo che però è in grado di fornire prestazioni accettabili per quasi tutte le condizioni di lavoro (quando la resistenza polmonare è allo step 7 si ha una condizione deficitaria ma sicuramente migliore rispetto al caso precedente).

Infine, in Figura 6.6 è rappresentato ciò che accade nella condizione di lavoro della Serie 3 ovvero quando la pressione di comando destra assume un valore di 65 mmHg e la frequenza cardiaca è aumentata da 120 a 125 battiti al minuto.

In questo caso l'andamento generale è conforme a quanto già detto per la condizione della Serie 2 ma i valori assunti dal *Fill* sono in generale leggermente più bassi.

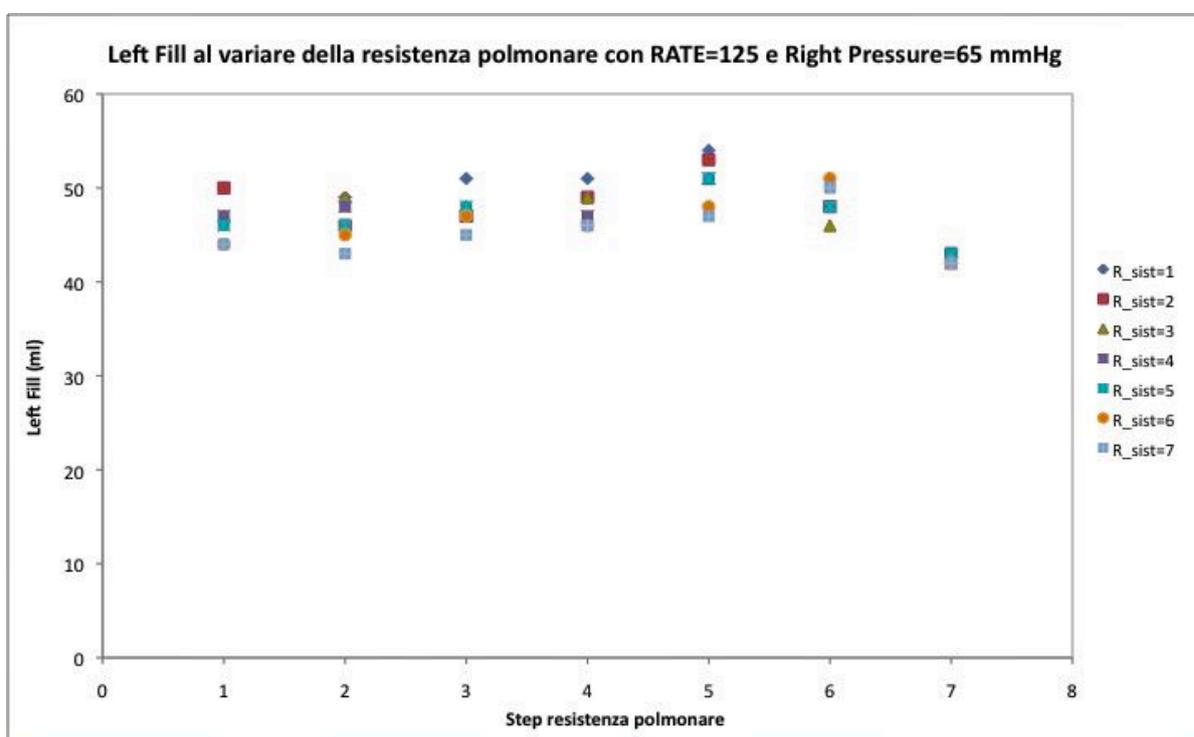


Figura 6.6 Left Fill al variare della resistenza polmonare nella Serie 3

Si osservi ora che le considerazioni fatte sono indicative di come ciò che avviene a livello di resistenze nella parte destra del sistema (resistenze polmonari) influenzi fortemente anche le performances della parte sinistra. Il *Fill* del ventricolo sinistro infatti subisce un calo all'aumentare della resistenza polmonare, e nel momento in cui si applica una pressione di comando destra maggiore, che in parte riesce a vincere tale resistenza, il *Fill* rientra in un range di accettabilità: per tale ragione si può affermare che i risultati della Serie 2 così come della Serie 3 sono maggiormente performanti rispetto alla Serie 1.

Tali risultati sono un'ulteriore conferma di come anche all'interno del circuito di simulazione vi sia una forte interconnessione tra la parte destra e la parte sinistra; è perciò importante, nel momento in cui si fa variare la resistenza polmonare, valutarne le conseguenze sia in riferimento alla parte destra che alla parte sinistra del sistema.

6.2.2 Right Fill al variare della resistenza polmonare

In Figura 6.7 è rappresentato l'andamento grafico del riempimento del ventricolo destro nella Serie 1 ovvero quando la frequenza cardiaca è di 120 battiti al minuto e la pressione di comando destra è di 50 mmHg. Come già detto per il riempimento della parte sinistra, la descrizione dell'andamento qualitativo è comune per tutte le tre condizioni di lavoro. Viceversa, dal punto di vista quantitativo ciascun grafico che riproduce i risultati nelle singole serie necessita di specifico commento.

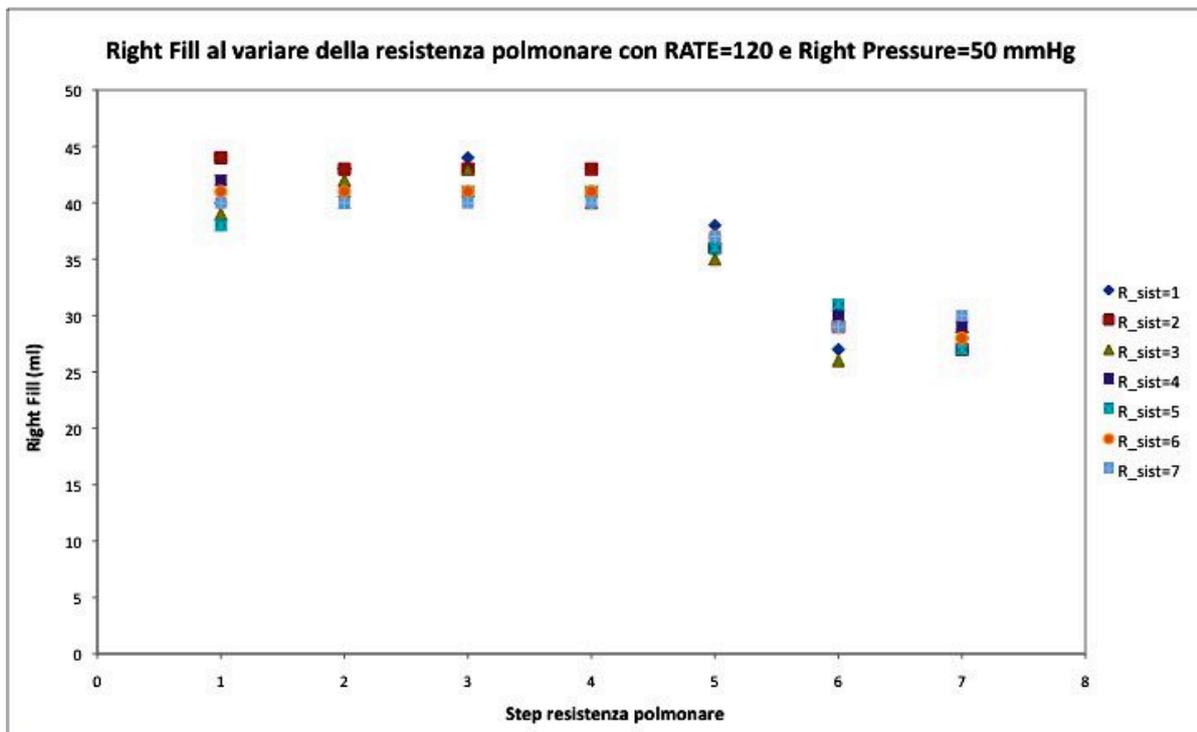


Figura 6.7 Right Fill al variare della resistenza polmonare nella Serie 1

In generale, all'aumentare della resistenza polmonare, il valore del *Right Fill* si mantiene inizialmente costante per poi calare in maniera più o meno brusca, a seconda dei casi, quando il recipiente collegato alla resistenza polmonare (che regola la chiusura della valvola a ghigliottina) raggiunge uno degli step più elevati (5, 6 o 7). Numericamente, il riempimento destro assume valori che difficilmente superano i 50 ml; la parte destra è

quindi maggiormente penalizzata rispetto alla sinistra da un aumento eccessivo della resistenza polmonare. Questa considerazione è abbastanza ovvia in quanto la parte destra è direttamente influenzata dalle caratteristiche del flusso tra le camere PAP e LAP.

A parità di resistenza polmonare, il riempimento è poi minore con una resistenza sistemica più alta, mentre è maggiore con una resistenza sistemica più bassa.

Nella Serie 1, rappresentata in Figura 6.7, inizialmente il *Fill* assume un valore medio tra i 37 e i 45 ml, che è già al di sotto della soglia indicata per avere un ottimale funzionamento del dispositivo. Successivamente, quando la resistenza polmonare è posta allo step 5 si ha una diminuzione del *Fill* che si attesta attorno ai 35 ml per poi crollare, nel momento in cui la resistenza polmonare è massima, addirittura a 27-30 ml.

In Figura 6.8 è rappresentato l'andamento del *Fill* destro (*Fill_dx*) nelle Serie 2, ovvero con la pressione di comando destra che viene portata a 65 mmHg (rispetto ai 50 mmHg del caso precedente).

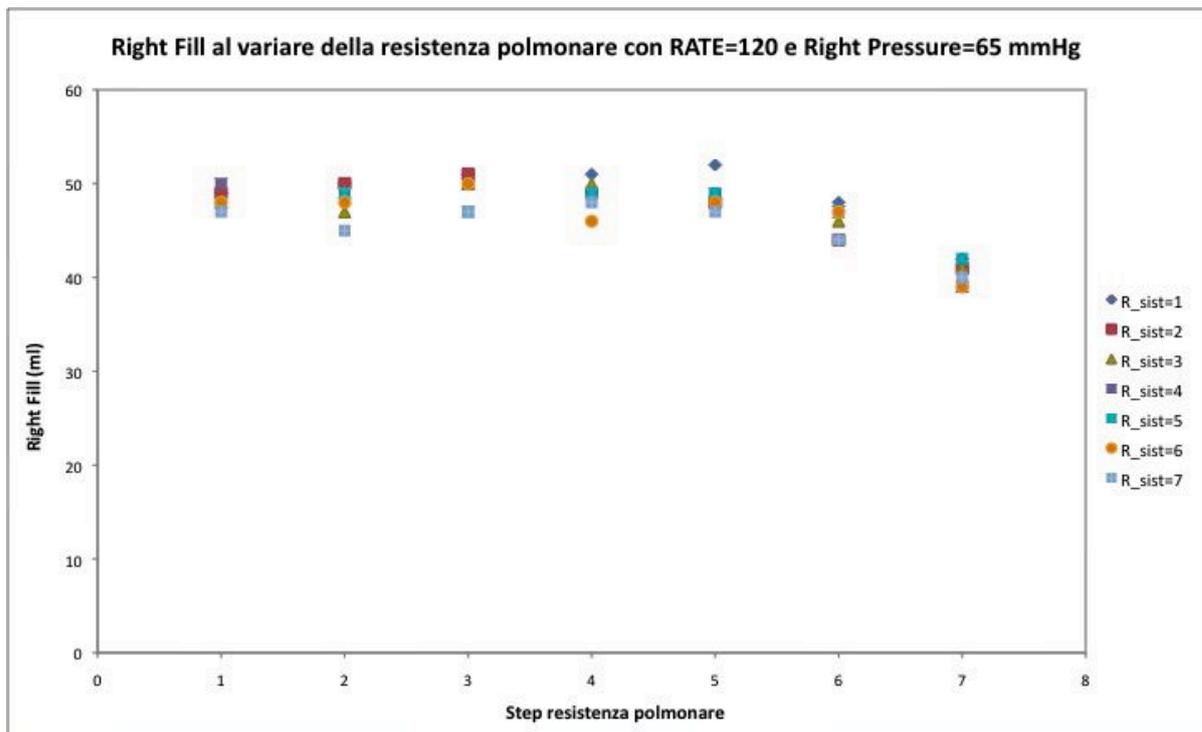


Figura 6.8 Left fill al variare della resistenza polmonare nella Serie 2

Inizialmente, il *Fill* ha valori leggermente maggiori rispetto al caso precedente, che si attestano attorno ai 50 ml. Fino a che la resistenza polmonare è allo step 6 i valori rimangono costanti, e addirittura in alcune combinazioni di prove M_N crescono leggermente.

Quando la resistenza polmonare viene posta allo step 7 si ha un calo, che porta il riempimento sinistro ad assumere valori poco superiori ai 40 ml. Si ha dunque anche in questa situazione una penalizzazione delle performances del dispositivo, che è comunque in grado di fornire prestazioni accettabili per quasi tutte le condizioni di lavoro.

Infine in Figura 6.9 è descritto ciò che accade nella Serie 3, ossia quando la pressione di comando destra assume un valore di 65 mmHg e le frequenza cardiaca è aumentata fino a 125 battiti al minuto.

In questo caso l'andamento sia qualitativo che quantitativo è conforme a quanto già detto per la Serie 2.

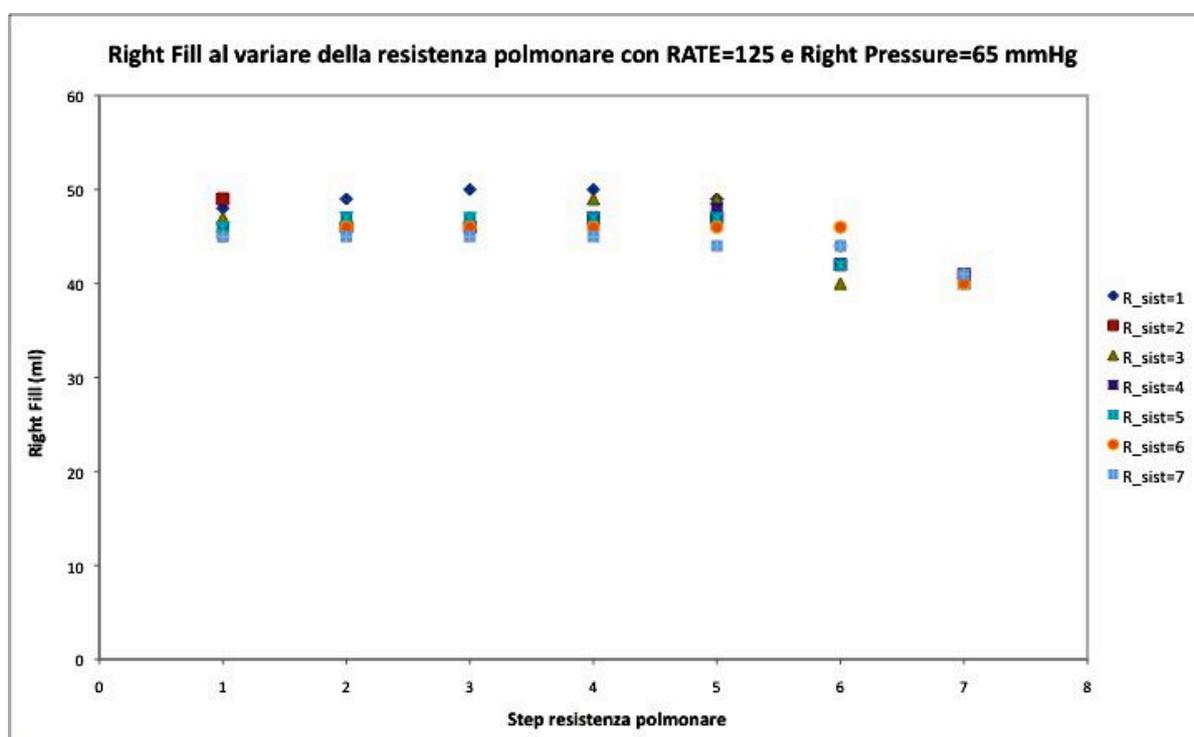


Figura 6.9 Right Fill al variare della resistenza polmonare nella Serie 3

Come era ovvio attendersi la parte destra risente fortemente (più della sinistra) di ciò che avviene a livello di resistenza polmonare.

Dalle valutazioni sopra esposte appare evidente che una pressione di comando destra maggiore riesce a limitare in parte il deficit causato dall'aumento della resistenza polmonare e permette all'intero sistema di lavorare meglio, sia per quanto riguarda le prestazioni della parte destra che della parte sinistra. Ciò avviene perché il sistema “collassa” dopo, in quanto il cuore riesce comunque a pompare il sangue vincendo la resistenza polmonare applicata.

6.3 Pressioni al variare della resistenza polmonare

6.3.1 Aortic Pressure (AoP)

In Figura 6.10 è presentato il comportamento dell'*Aortic Pressure* (AoP, pressione in aorta) all'aumentare della resistenza polmonare, e per assegnata resistenza sistemica, nel caso in cui il battito cardiaco sia di 120 bpm e la pressione di comando destra di 65 mmHg (Serie 2). Si è scelto di presentare graficamente questa situazione dal momento che, tra quelle esaminate, è la condizione che garantisce in assoluto le prestazioni migliori.

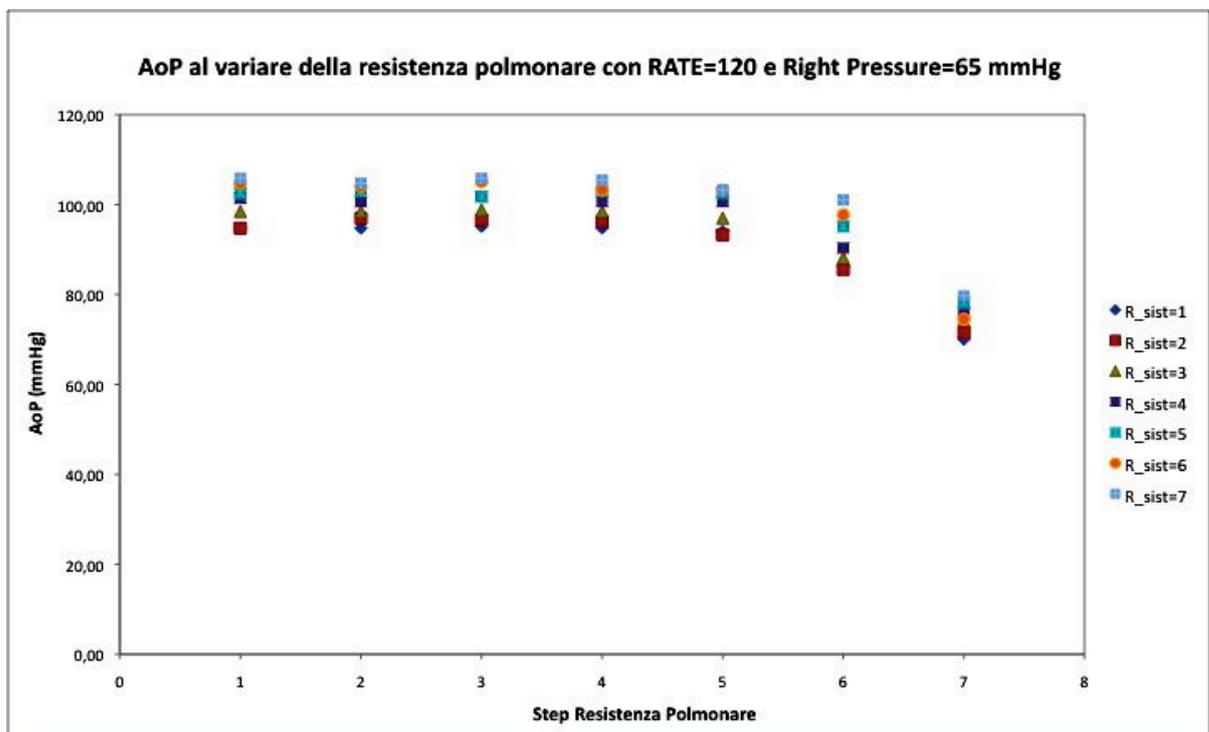


Figura 6.10 AoP al variare della resistenza polmonare (Serie 2)

Valutando l'andamento qualitativo si percepisce come la pressione in aorta mantenga un valore abbastanza costante di circa 100 mmHg all'aumentare della resistenza polmonare.

Quando la resistenza polmonare è spostata fino a raggiungere il gradino 5 vi è una prima caduta del valore assunto da AoP, lieve nelle Serie 2 e 3, molto più netta nella Serie 1. Per una resistenza polmonare allo step 6 o 7 si verifica un netto calo della pressione in esame: si raggiungono valori nell'ordine dei 70-80 mmHg nel caso in cui i parametri in input siano settati secondo le condizioni espresse nelle Serie 2 e 3, per scendere a valori prossimi a 60 mmHg nel caso di lavoro della Serie 1.

Tale crollo è ulteriore indicazione di come anche la parte sinistra del sistema sia influenzata da ciò che accade nella parte destra. Aumentando la resistenza polmonare, e quindi con una maggior chiusura della valvola a ghigliottina, meno liquido riesce a fluire tra le camere PAP e LAP e di conseguenza, visto che il sistema è connesso, vi è un afflusso minore di acqua anche nella camera AoP con la conseguente diminuzione di pressione sopra descritta.

Per completezza va poi aggiunto che a parità di resistenza polmonare, AoP assume valori maggiori per resistenze sistemiche alte, e valori minori per resistenze sistemiche più basse.

6.3.2 Pulmonary Artery Pressure (PAP)

In Figura 6.11 è proposto il grafico della variazione della *Pulmonary Artery Pressure* (PAP, pressione in arteria polmonare) all'aumentare della resistenza polmonare nella Serie 2, cioè con frequenza cardiaca di 120 battiti al minuto e pressione di comando destra di 65 mmHg.

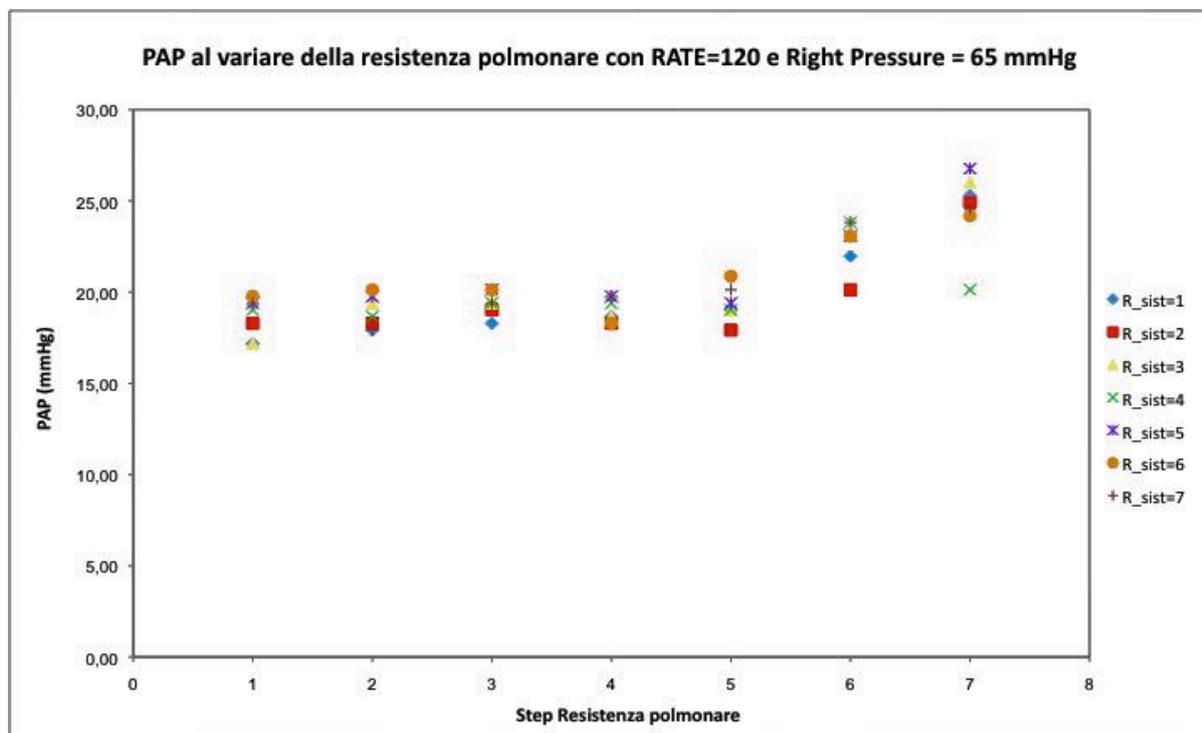


Figura 6.11 PAP al variare della resistenza polmonare (Serie 2)

Anche per la PAP si ha inizialmente una fase in cui la grandezza in esame rimane costante; la PAP poi cresce progressivamente, come era facile attendersi dati i risultati sul *CO* e sul *Fill*, all'aumentare della resistenza polmonare. Tale circostanza è indice del

tentativo di mantenere o quantomeno non far diminuire eccessivamente la portata in presenza di un'ostruzione (quella generata dalla valvola a ghigliottina) via via crescente.

È interessante poi osservare che da un punto di vista quantitativo i valori numerici assunti nelle tre serie di prove presentano differenze significative. Nel caso in cui la frequenza è di 120 battiti al minuto e la pressione di comando destra è di 50 mm_{Hg} (Serie 1), la PAP assume inizialmente valori costanti in un intorno dei 10 mm_{Hg} per poi raggiungere valori massimi di circa 17 mm_{Hg}. Nelle altre due condizioni di lavoro (Serie 2 e Serie 3) la PAP ha valori iniziali tra i 17 e i 19 mm_{Hg} per poi raggiungere circa i 25 mm_{Hg}. Focalizzando l'attenzione su questi valori numerici va sottolineato come vi sia sì un miglioramento nelle Serie 2 e 3 del *Fill* ma, d'altro canto, sembra esserci un aumento anche della PAP che porta ad uno stato di ipertensione polmonare di cui è opportuno valutare l'entità.

Anche in questo caso, a parità di resistenza polmonare si hanno valori più elevati di PAP per resistenze sistemiche più alte e più bassi per i valori minori di resistenza sistemica.

6.3.3 Left Atrial Pressure (LAP)

L'ultima pressione della quale si visualizza il comportamento è la *Left Atrial Pressure* (LAP) ovvero la pressione in atrio sinistro (Figura 6.12); anche in questo caso ci si riferisce alla Serie 2.

L'aumento della resistenza polmonare fa sentire il suo effetto sulla LAP sin da subito. Dapprima (resistenze 2 e 3) in modo assai modesto e in seguito (resistenze da 4 in poi) in modo sempre più marcato. In particolare la diminuzione di LAP porta a valori sempre più bassi della pressione che, per le condizioni superiori, diventa poi addirittura negativa. L'effetto marcato della resistenza polmonare su LAP è dato dal fatto che la camera LAP è posta a valle del condotto nel quale è collocata la valvola di regolazione della resistenza polmonare: la pressione in atrio sinistro risente quindi immediatamente della maggiore ostruzione del condotto di collegamento tra le camere PAP e LAP. Quando poi il condotto è attraversato da una portata ridotta, la camera va in aspirazione, il ventricolo sinistro inizia cioè ad aspirare una quantità di liquido maggiore di quella che arriva nella camera. Dalla LAP parte infatti il condotto di inflow verso il ventricolo artificiale sinistro.

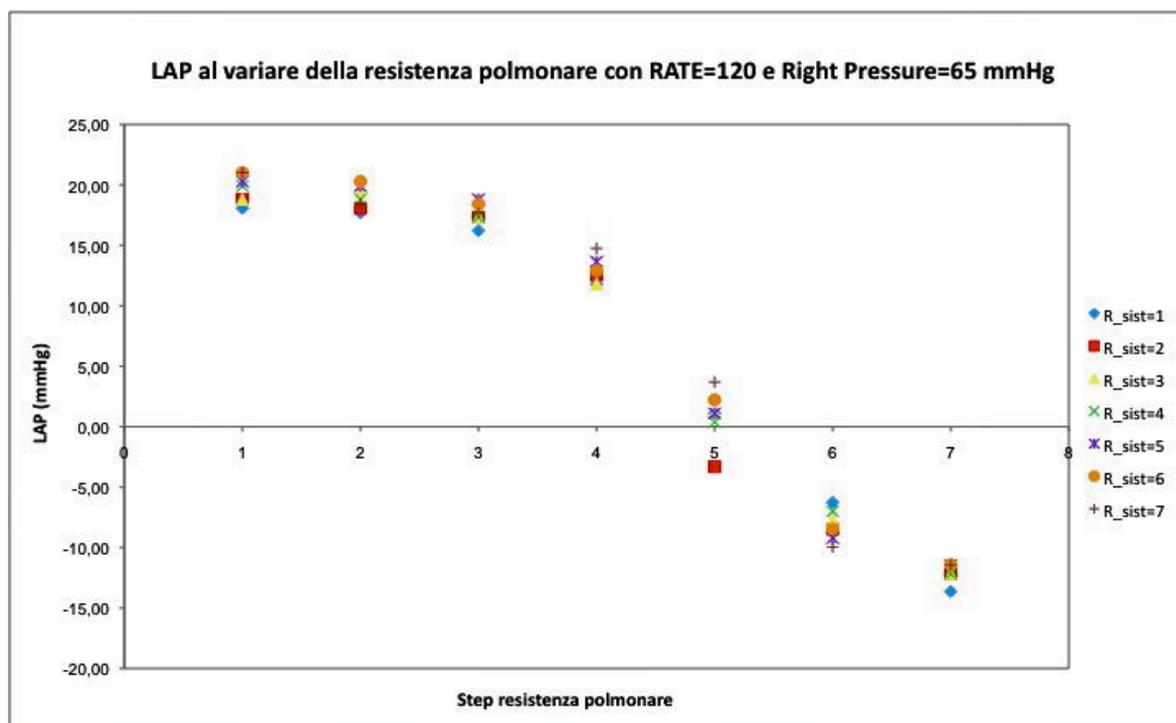


Figura 6.12 LAP al variare della resistenza polmonare (Serie 2)

Con riferimento agli aspetti quantitativi, la Figura 6.12 mostra che nella Serie 2 la LAP assume inizialmente un valore di circa 20 mmHg, per poi raggiungere valori prossimi allo zero quando la resistenza polmonare è allo step 5. Il minimo raggiunto dalla pressione (step 7 della resistenza polmonare) è di -14 mmHg. Nel caso delle prove della Serie 3 i risultati sono del tutto analoghi. Viceversa, nella condizione di lavoro proprio della Serie 1 si hanno valori iniziali nell'ordine dei 20 mmHg, poi il calo successivo porta a valori prossimi allo zero con resistenza in posizione 4 e i valori minimi raggiungono i -20 mmHg.

Le suddette considerazioni suggeriscono nuovamente che la Serie 1 sia la maggiormente deficitaria. La parte destra infatti non riesce a supplire al lavoro necessario e il crollo della pressione in atrio destro avviene per valori della resistenza polmonare minori, ed in modo molto più accentuato.

Si osserva infine che la LAP sembra poco sensibile all'effetto di una variazione della resistenza sistemica: i valori della pressione delle diverse condizioni sistemiche sono infatti tutti assai prossimi tra di loro.

6.4 Cardiac Output (CO) al variare della resistenza polmonare

Prima di presentare i grafici relativi al *Cardiac Output* va detto che tale parametro, fornito direttamente in output sul display della *Companion*, non è dato da una misura diretta ma viene ricavato come $CO = Fill \cdot Rate$. È dunque ragionevole aspettarsi che il suo andamento rispecchi quello già descritto in precedenza per il *Fill*.

Per rimanere fedeli alla procedura fin qui utilizzata sono di seguito presentati i grafici relativi alla sola condizione della Serie 2.

6.4.1 Left Cardia Output

In Figura 6.13 sono rappresentati sull'asse delle ascisse la resistenza polmonare e sull'asse delle ordinate il valore assunto dal *Cardiac Output* sinistro.

Così come avveniva per il *Fill* sinistro inizialmente l'andamento è costante, con valori del *Cardiac Output* che si attestano attorno ai 6 L/min. Quando il serbatoio PVR raggiunge gli stadi più alti (ovvero resistenza polmonare agli step 6 o 7) il *Cardiac Output* inizia a scendere. Raggiunge in particolare circa i 5 L/min nella Serie 2 così come nella Serie 3, mentre ha valori leggermente minori per la Serie 1.

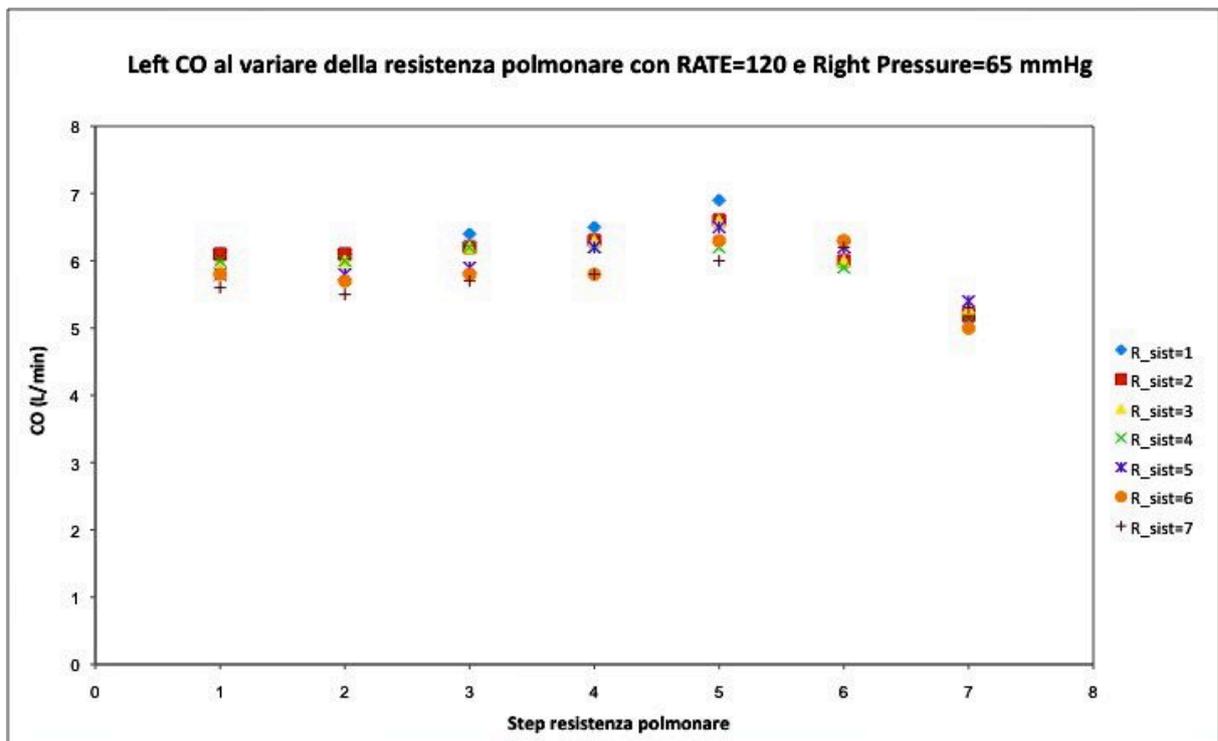


Figura 6.13 Left CO al variare della resistenza polmonare (Serie 2)

6.4.2 Right Cardiac Output

Per completare l'analisi, in Figura 6.14 è rappresentato l'andamento del *Cardiac Output* destro sempre in funzione della resistenza polmonare applicata al sistema.

Anche in questo caso l'analisi quantitativa dell'andamento rispecchia quanto già detto per il *Fill* destro. Inizialmente il *Cardiac Output* ha un valore costante tra i 5,5 e i 6,2 L/min, per poi calare quando la resistenza polmonare assume valori massimi (step 6 o 7). Il calo è più netto nella Serie 1, così come avveniva per il *Fill*, mentre è più graduale quando la pressione destra assume il valore di 65 mmHg (per le altre due situazioni – Serie 2 e Serie 3).

Sebbene l'andamento qualitativo del *Cardiac Output* sia simile a quello del *Fill*, le considerazioni globali in termini di performances relative a questo parametro sono molto differenti da quelle fatte in precedenza sul riempimento dei due ventricoli.

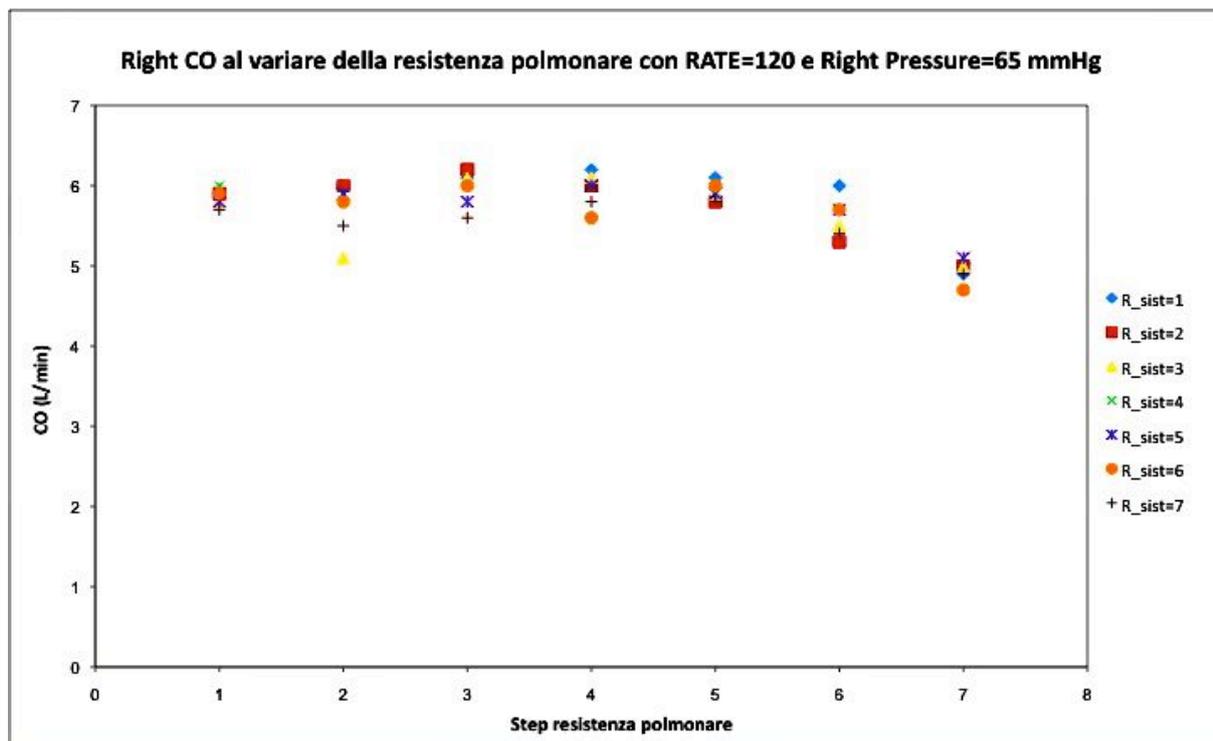


Figura 6.14 Right CO al variare della resistenza polmonare (Serie 2)

Il *Fill* infatti è uno dei parametri critici per discriminare il buono o il cattivo funzionamento del TAH, mentre in tutte le prove effettuate il *Cardiac Output* assume sempre valori buoni per avere una corretta perfusione dell'organismo. Questa situazione è peraltro strana, in quanto si immagina che se una condizione di funzionamento dà risultati

buoni per quanto riguarda un parametro dovrebbe dare i medesimi risultati anche per l'altro, ma ciò non accade per il CardioWest.

Va pertanto detto che, sia facendo riferimento ai dati qui riportati che alle informazioni fornite dai cardiocirurghi, il CardioWest garantisce sempre una portata più che sufficiente per irrorare tutto il corpo del paziente. Talvolta il *Cardiac Output* è quasi eccessivo, tanto che di notte o a completo riposo, i pazienti tendono ad avere come conseguenza una pressione sistemica elevata. In questo caso si interviene sia con vasodilatatori venosi puri come il *Venitrin*, che diminuisce il ritorno venoso al cuore destro, sia con vasodilatatori arteriosi come la *Cardura* che diminuisce le resistenze periferiche.

CAPITOLO 7

CONSIDERAZIONI SUI RISULTATI DELLE PROVE SPERIMENTALI E LORO APPLICABILITÀ GENERALE

7.1 Comportamento del volume di riempimento sinistro (Left Fill) in funzione del salto di pressione sistemico (ΔP_{sx})

Nel capitolo precedente sono stati presentati e commentati brevemente gli andamenti grafici dei principali parametri registrati durante le prove sperimentali; qui di seguito saranno proposte delle considerazioni riassuntive, desunte proprio a partire dai risultati delle prove stesse.

L'analisi dei risultati esposta nel Capitolo 6 ha messo in chiara evidenza l'insorgenza di condizioni di deficit più o meno importanti per il TAH CardioWest per effetto di resistenze polmonari eccessive a fronte della pressione di azionamento destra imposta. In particolare, oltre al deficit della parte destra, evidentemente attendibile, è emerso con chiarezza anche il deficit della parte sinistra.

Tuttavia l'impossibilità di associare allo "step di resistenza polmonare" un valore numerico univoco, limita di fatto le considerazioni esposte nel capitolo precedente nell'ambito qualitativo, o al più, semiquantitativo.

Nel tentativo di giungere a valutazioni viceversa quantitative si è estesa l'analisi dei risultati all'esame del comportamento del *Fill_{sx}*, cioè del parametro più importante per la valutazione della performance della parte sinistra del TAH, in funzione della differenza di pressione $\Delta P_{sx} = AoP - RAP$. Quest'ultima, infatti, rappresenta il salto di pressione che comanda il circolo sinistro, ed è certamente dipendente dalle resistenze circolatorie, in particolare quelle polmonari.

I grafici di seguito presentati (Figura 7.1, Figura 7.3 e Figura 7.4) riportano in ascissa il salto di pressione della parte sinistra del circolo $\Delta p_{sx}=AoP-RAP$ e in ordinata il *Fill*

sinistro, e fanno ancora riferimento alle diverse serie di prove sperimentali descritte nel capitolo precedente (Serie 1, Serie 2, Serie 3).

In Figura 7.1, sono rappresentati tutti i punti sperimentali nel piano (ΔP_{sx} , *Left Fill*) senza distinzione di classi di appartenenza. Il grafico riporta in particolare i 49 punti relativi alle prove della Serie 1, ma le considerazioni da esso desumibili, ed esposte di seguito, possono essere estese anche alla Serie 2 e alla Serie 3. Si osserva innanzi tutto che non si individua alcuna appartenenza specifica alle diverse classi di resistenza ma che viceversa i punti si distinguono sempre con chiarezza in due gruppi (o famiglie) e precisamente:

1. gruppo NDF (*normal device function*), corrispondente alle condizioni di funzionamento del dispositivo con prestazioni ottimali per quanto riguarda il valore assunto dal riempimento del ventricolo sinistro
2. gruppo DDF (*depressed device function*), corrispondente alle condizioni di funzionamento depresso (o di depressione incipiente), in funzione di *Left Fill*.

Ricordando quanto descritto nel Capitolo 6 è certamente lecito affermare che la famiglia NDF comprende quei punti corrispondenti a combinazioni di $R_{sistemica} - R_{polmonare}$ non deficitarie per il sistema, e viceversa per la famiglia DDF.

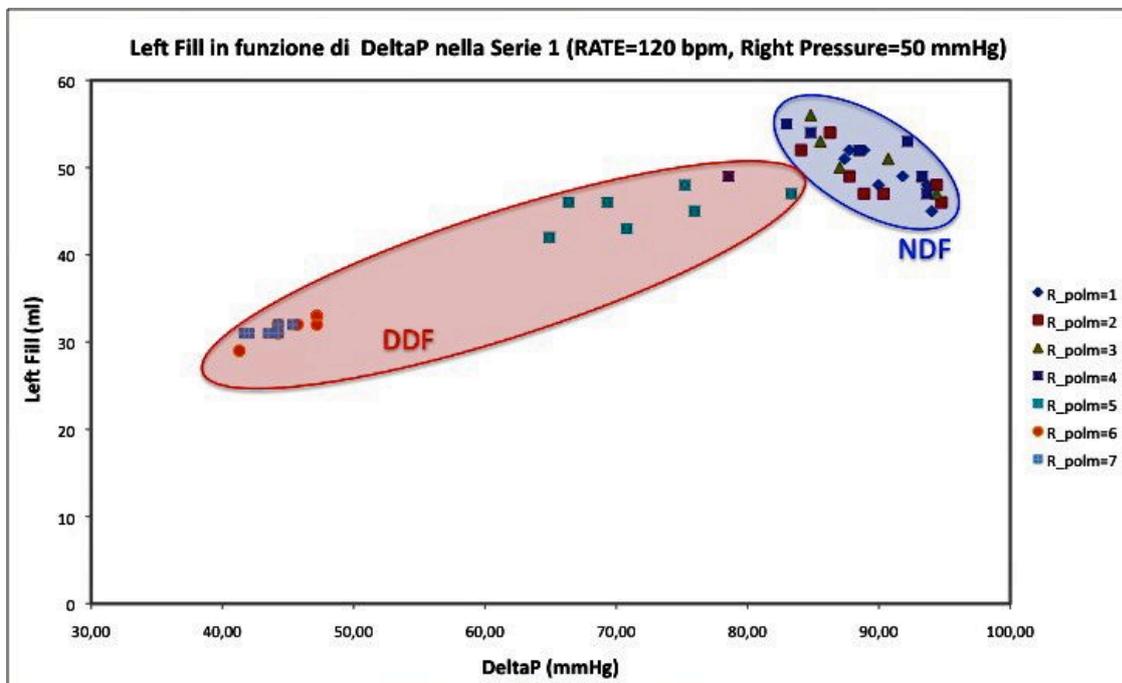


Figura 7.1 Andamento generale del Fill sinistro in funzione del salto di pressione arteriosa nella Serie 1

Altra evidenza sperimentale, ben rappresentata in Figura 7.2, è che i punti NDF cadono ragionevolmente nell'intorno di una retta di equazione:

$$Fill = Fill_0 - k \cdot \Delta P_{sx} \quad (7.1)$$

in cui si è valutato che $Fill_0$ e $k(>0)$ potrebbero essere funzioni solamente di *Rate* e/o *Right Pressure*.

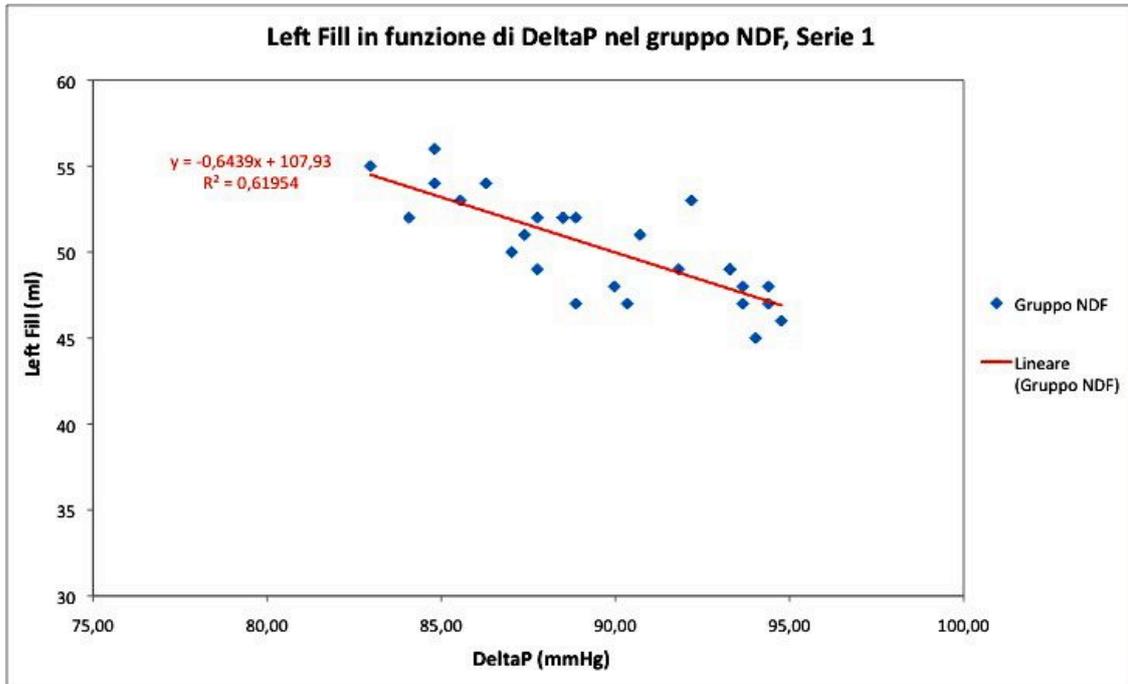


Figura 7.2 Punti appartenenti al gruppo NDF con la linea di tendenza nella Serie 1

L'evidenza suddetta suggerisce la possibilità di ricavare un criterio di previsione del funzionamento del CardioWest in vivo, ammessa ovviamente la trasferibilità al campo clinico dei risultati quantitativi ottenuti in vitro. Questo aspetto, che esula dal lavoro della presente tesi, è sicuramente da indagare in maniera specifica e approfondita. In questa sede ci si limita ad esporre la procedura di previsione che l'evidenza sperimentale suggerisce.

Dati i valori ($Fill_0$, k) corrispondenti ad assegnate condizioni di input del CardioWest, è possibile calcolare per tutti i valori misurati in vitro del salto di pressione (cioè sia dei punti appartenenti al gruppo NDF che al gruppo DDF) il valore atteso $Fill_a$ del volume di riempimento, mediante l'equazione (7.1). Per ogni punto sperimentale può quindi essere

calcolato l'errore $\varepsilon = \frac{|Fill_a - Fill|}{Fill_a}$, dove si ricorda che con $Fill$ si indica il volume misurato

del volume di riempimento, ed è pertanto noto il valore massimo ε_{max} dell'errore per i punti appartenenti al gruppo NDF e il valore minimo ε_{min} dell'errore per i punti appartenenti al gruppo DDF. È ovvio aspettarsi che $\varepsilon_{min} > \varepsilon_{max}$.

Si assume poi che ε_{\min} e ε_{\max} siano calcolati dalle risultanze in vitro. Il passaggio alla previsione in vivo si snoda attraverso i punti qui di seguito esposti. È necessario inizialmente misurare il salto di pressione in vivo $\Delta P_{sx}^v = AoP^v - RAP^v$ (dove l'apice "v" indica una grandezza misurata in vivo), così da calcolare il valore atteso del volume di riempimento $Fill_a^v$ dall'equazione (7.1). Indicando con $Fill^v$ il valore misurato in vivo del volume di riempimento, si può quindi valutare il relativo errore $\varepsilon^v = \frac{|Fill_a^v - Fill^v|}{Fill_a^v}$, e confrontarlo con gli errori ε_{\max} ed ε_{\min} prima definiti. Il confronto può fornire i seguenti risultati:

- i. $\varepsilon^v > \varepsilon_{\min}$
- ii. $\varepsilon_{\min} < \varepsilon^v < \varepsilon_{\max}$
- iii. $\varepsilon^v < \varepsilon_{\max}$

Il caso i) indica che il punto appartiene alla famiglia DDF, il caso iii) indica viceversa che il punto sotto esame appartiene alla famiglia NDF. Il caso ii) rimane senza risposta, ma si osserva che quanto più i risultati sperimentali coprono l'intera casistica e le previsioni si avvicinano al vero, tanto più remota è questa possibilità.

7.2 Left Fill in funzione di ΔP_{sx} nelle tre serie sperimentali

Come già visto nel paragrafo precedente, in Figura 7.1 in cui sono riportati i valori relativi alla Serie 1 ovvero con *Rate* di 120 bpm e *Right Pressure* pari a 50 mm_{Hg} si individua immediatamente un gruppo di punti in alto a destra che rientra nella famiglia NDF, mentre più a sinistra si hanno tutti i punti che rientrano nella famiglia DDF.

I punti contornati in blu sono proprio quelli che garantiscono il corretto funzionamento del dispositivo (NDF): il riempimento è compreso tra i 46 e i 56 ml e il salto di pressione sinistra varia tra 83,96 e 94,76 mm_{Hg}; oltre ad avere un *Fill* buono in queste situazioni si ha quindi anche un salto di pressione ottimale che nei pazienti portatori di TAH dovrebbe essere infatti di circa 90 mm_{Hg}. Va detto che questi punti sono caratterizzati, come si vede in figura, da una resistenza polmonare tra lo step 1 e lo step 4.

Se si osservano poi i punti immediatamente più a sinistra di quelli che rientrano nel gruppo NDF si vede come siano caratterizzati da un valore più basso sia del salto di pressione (dai 64,90 ai 78,54 mm_{Hg}) che del *Fill* (42-49 ml). Tali punti sono caratterizzati da resistenza polmonare allo step 5.

Come già rilevato, quando la resistenza aumenta, inizialmente non si hanno ripercussioni sui risultati, poi si presenta un primo calo del *Fill* seguito da un vero e proprio crollo che in figura è ben visibile in tutti i punti posti all'estrema sinistra del grafico. Essi sono caratterizzati da una resistenza polmonare massima (step 6 e 7). In questo caso il *Fill* assume valori fortemente deficitari, compresi tra i 29 e i 33 ml e allo stesso tempo anche la pressione arteriosa cala fino ad assumere valori compresi tra 41,30 e 47,20 mm_{Hg}. Tutti i punti appartenenti alla famiglia DDF sono contornati in rosso in figura.

Per riprendere quanto affermato in precedenza i punti appartenenti alla famiglia NDF nella Serie 1 possono essere rappresentati con la retta di equazione:

$$Fill = 107,93 - 0,6539 \cdot \Delta P_{sx}$$

dove $Fill_0 = 107,93$ ml, mentre $k = 0,6539$ ml/mm_{Hg}.

Usando la procedura descritta nel primo paragrafo di questo capitolo sono stati calcolati gli errori di entrambe le famiglie di punti che risultano essere rispettivamente:

- ε_{max} della classe NDF = 0,09
- ε_{min} della classe DDF = 0,13

Secondo il criterio precedentemente esposto sarebbe ragionevole affermare che un punto, potrebbe appartenere alla classe NDF se l'errore assume valori inferiori a 0,09, mentre invece se tale errore è maggiore di 0,13 il punto in esame sembrerebbe appartenere al gruppo DDF. Ovviamente tali considerazioni sono solo di massima, non essendovi la certezza della trasferibilità in vivo di ciò che è stato considerato in vitro.

Dopo aver descritto nel dettaglio le prestazioni registrate nella Serie 1 sono qui di seguito esposti i risultati emersi nella Serie 2. In Figura 7.3, rappresentativa del comportamento del *Fill* sinistro in funzione del salto di pressione si individuano nuovamente i due gruppi NDF e DDF.

I primi sono come da consuetudine contornati in blu e si caratterizzano per un riempimento compreso tra i 47 e i 57 ml e una ΔP_{sx} compresa tra 82,96 e 95,50 mm_{Hg}, mentre i secondi sono evidenziati in rosso in figura.

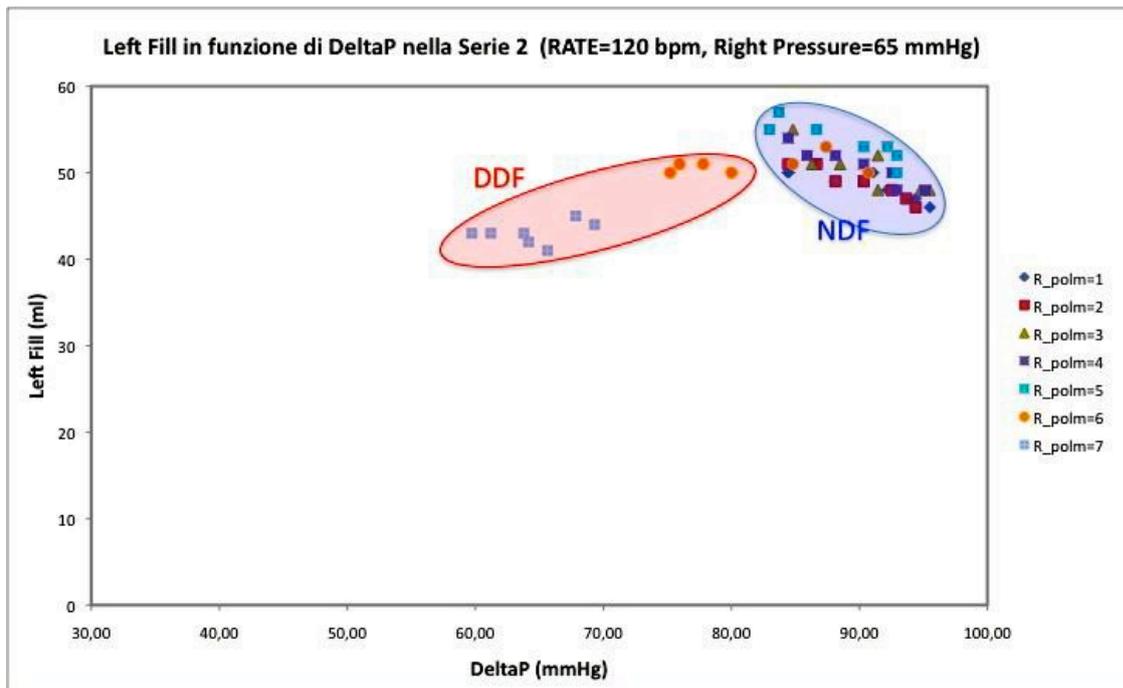


Figura 7.3 Left Fill in funzione di DeltaP_{sx} nella Serie 2

Se si osservano i punti più a sinistra di quelli della famiglia NDF si vede come siano contraddistinti da un valore leggermente più basso rispetto al caso precedente sia per quanto concerne il salto di pressione (dai 75,22 agli 80 mm_{Hg}) che per il *Fill* (50-51 ml). Tali punti sono quelli con resistenza polmonare allo step 6.

Come era già stato detto nel capitolo precedente anche nella Serie 2 si ha un calo delle prestazioni all'aumentare della resistenza polmonare, ma il sistema, grazie all'aumento della pressione di comando destra, riesce a far fronte parzialmente alla maggior ostruzione del condotto che collega PAP e LAP. Anche in questo caso, nel momento in cui la resistenza polmonare assume valore massimo (step 7) il *Fill* assume valori più bassi: il deficit è però minore e il riempimento mantiene comunque valori compresi tra 41 e 45 ml con una pressione arteriosa che cala fino ad assumere valori tra 59,73 e 65,63 mm_{Hg}.

I punti appartenenti al gruppo NDF possono essere assimilati alla retta di equazione:

$$Fill = 94,401 - 0,4899 \cdot \Delta P_{sx}$$

dove $Fill_0 = 94,401$ ml, mentre $k = 0,4899$ ml/mm_{Hg}.

Utilizzando anche qui la procedura descritta nel primo paragrafo di questo capitolo sono stati calcolati gli errori per ognuna delle misure effettuate e poi tali errori sono stati presi come limite per l'individuazione, del tutto teorica, delle classi NDF e DDF:

- ϵ_{max} della classe NDF = 0,08
- ϵ_{min} della classe DDF = 0,09

Considerando in input i parametri impostati secondo le condizioni della Serie 2, si potrebbe definire (sempre ammessa la trasferibilità dal vitro al vivo) l'appartenenza di un punto alla classe NDF, se il suo errore è inferiore a 0,08, e alla classe DDF se tale errore è superiore a 0,09.

Infine, per completare l'analisi, in Figura 7.4 è rappresentato l'andamento nel piano (ΔP_{sx} , *Left Fill*) dei risultati delle prove relative alle Serie 3, eseguite aumentando rispetto alla Serie 2 il valore della frequenza cardiaca fino a 125 battiti al minuto. Anche in questo caso si individua un insieme di punti in alto a destra, contornati di blu in figura, che rientra nella famiglia NDF precedentemente descritta, mentre più a sinistra si hanno tutti i punti, contornati di rosso, che rientrano nella famiglia DDF.

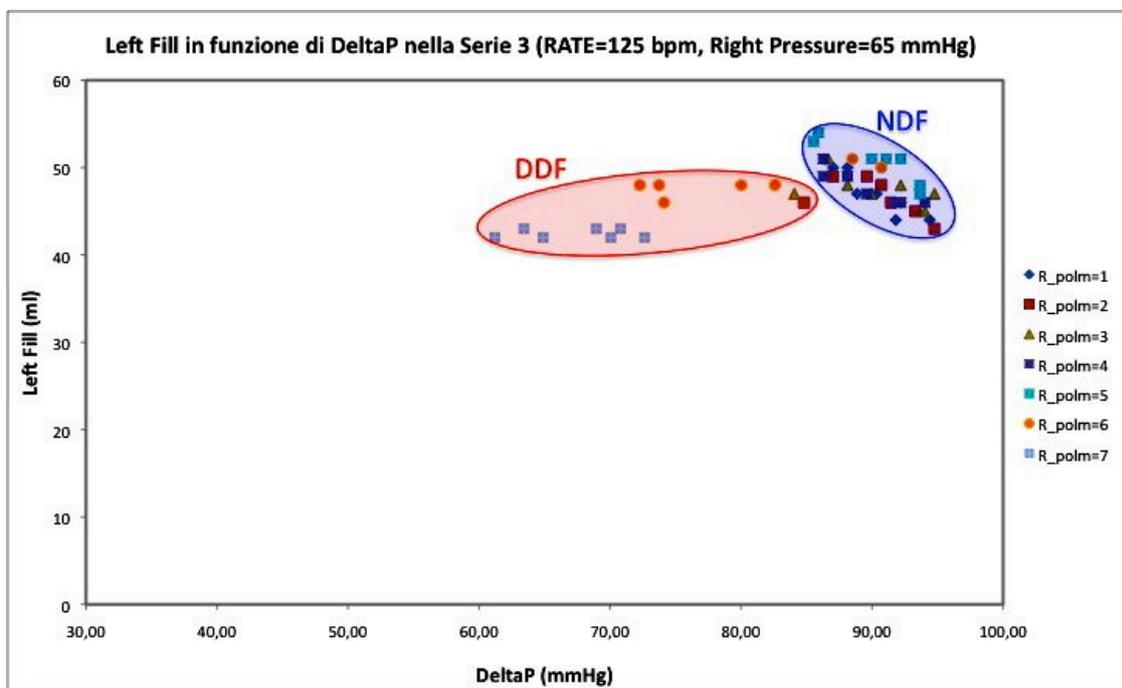


Figura 7.4 Left Fill in funzione di ΔP_{sx} nella Serie 3

I primi si caratterizzano per un riempimento compreso tra i 43 e i 54 ml e una ΔP_{sx} compresa tra 85,55 e 94,76 mmHg. In questa situazione si vede come il riempimento (*Fill*) sia per alcuni punti inferiore al valore desiderabile di 50 ml ma rimanga comunque accettabile in termini di buon funzionamento del TAH.

Se si osservano poi i punti esterni al gruppo NDF si vede come anche in questo caso siano caratterizzati da un valore solo leggermente più basso sia del salto di pressione (dai 72,27 agli 84,81 mmHg) che del *Fill* (46-48 ml) rispetto al gruppo NDF. Lo scarto fra i due gruppi di dati è però molto limitato, indice che il sistema è parzialmente in difficoltà ma riesce

ancora a supplire all'aumento della resistenza polmonare. I punti appena descritti sono quelli caratterizzati da resistenza polmonare allo step 6.

Come era già stato detto nel capitolo precedente anche nelle Serie 3 si ha un calo delle prestazioni con l'incremento della resistenza polmonare, ma il sistema, visto l'aumento della pressione di comando destra riesce a far in parte fronte alla maggior ostruzione del condotto che collega PAP e LAP.

Anche in questo caso, nel momento in cui la resistenza polmonare ha valore massimo (step 7) il *Fill* assume valori più bassi anche se del tutto simili al caso in cui la resistenza polmonare era posta allo step 6: il riempimento mantiene comunque valori compresi tra 42 e 43 ml con una pressione arteriosa che cala fino ad assumere valori tra 61,21 e 72,64 mmHg.

I punti NDF potrebbero essere identificati dalla linea di tendenza di equazione:

$$Fill = 110,28 - 0,6875 \cdot \Delta P_{sx}$$

dove $Fill_0 = 110,28$ ml, mentre $k = 0,6875$ ml/mmHg.

Per completare l'analisi si riporta la procedura di possibile identificazione dei punti NDF e dei punti DDF:

- ε_{max} della classe NDF = 0,09
- ε_{min} della classe DDF = 0,10

secondo la quale un punto dovrebbe teoricamente appartenere alla classe NDF se il suo errore è inferiore a 0,09, mentre dovrebbe appartenere alla famiglia DDF se caratterizzato da un errore pari a 0,10.

7.3 Considerazioni riassuntive comuni a tutte le prove effettuate

Le prime considerazioni di carattere riassuntivo su quanto fin qui esposto emergono da un confronto tra i risultati delle tre diverse serie riportate nel paragrafo precedente.

In primo luogo è da notare il fatto che nelle tre situazioni esaminate, i punti che rientrano nei rispettivi gruppo NDF assumono valori tra loro molto simili, che sono in media di circa 50 ml per il *Fill* e 90 mmHg per il salto di pressione sinistra. Questa considerazione è abbastanza rilevante in quanto avvalorata la teoria secondo la quale può essere fatta una suddivisione tra i punti per i quali le prestazioni sono ottimali (NDF) e quelli che invece

danno prestazioni meno buone (DDF): i punti che cadono all'interno del gruppo NDF assumono valori sempre abbastanza costanti mentre quelli nel gruppo DDF hanno una grande variabilità.

Sebbene tali gruppi siano stati individuati in maniera indipendente per le tre prove, i punti che ricadono all'interno delle tre differenti famiglie NDF (una per ogni serie di prove) sono tra loro del tutto simili.

Come è logico aspettarsi, le prestazioni migliori sono garantite con resistenze polmonari più basse, mentre il sistema inizia a presentare qualche problema nel momento in cui la resistenza cresce ed arriva a valori prossimi a quelli massimi (soprattutto step 6 e 7).

In Figura 7.5 è presentato un grafico globale, sempre sul piano (ΔP_{sx} , *Left Fill*), che unisce i punti di tutte e tre le serie di misure precedentemente riportate.

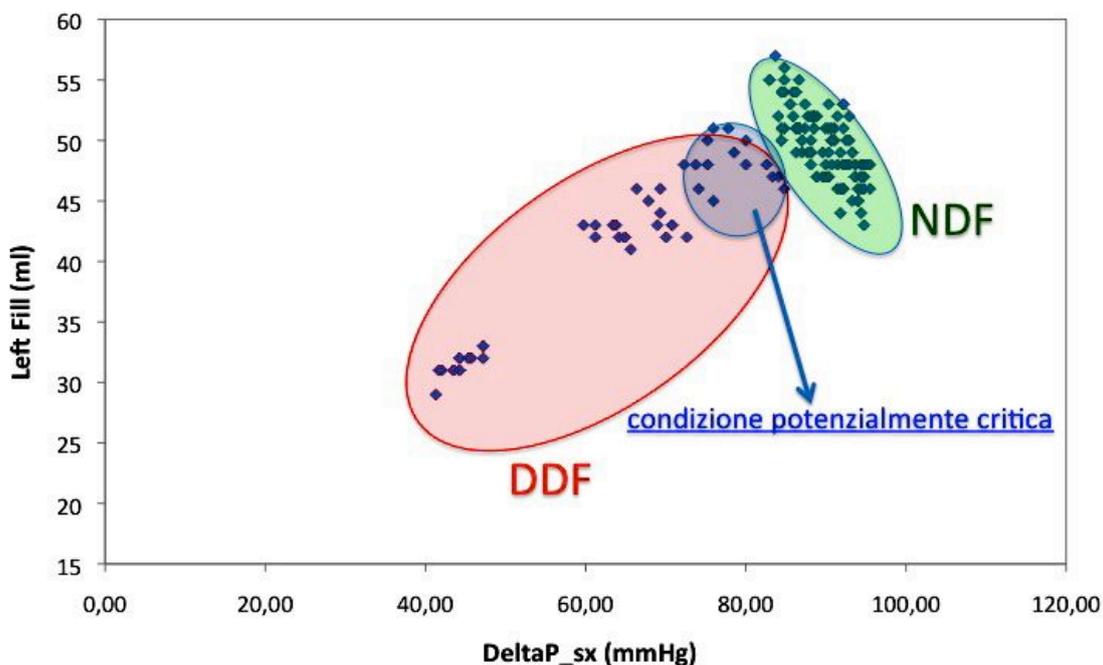


Figura 7.5 Rappresentazione globale delle tre serie sul piano (ΔP_{sx} , *Left Fill*)

Risulta evidente come si possano distinguere nettamente anche in questa rappresentazione globale le due famiglie (NDF e DDF) e che il legame tra il *Fill* sinistro e ΔP_{sx} per le due famiglie di punti è opposto: in particolare nella famiglia NDF il *Fill* diminuisce all'aumentare di ΔP_{sx} , viceversa nella famiglia DDF, dove il *Fill* il salto di pressione diminuiscono simultaneamente. In merito va rilevato che esiste un insieme di punti, collocati marginalmente al gruppo DDF (ma appartenenti a questa famiglia), caratterizzati da un *Fill* ancora accettabile ma il cui salto di pressione è più basso; questi punti, se

riconosciuti potrebbero indicare una situazione di difficoltà del sistema che potrebbe presagire un successivo improvviso crollo.

Qualitativamente le Serie 2 e 3 danno risultati tra loro molto simili e rispecchiano la situazione migliore a livello di performances del dispositivo, mentre la Serie 1, come era già emerso, si discosta un po' dalle altre due in quanto nel momento in cui la resistenza polmonare assume valori medio-alti si ha un netto crollo delle prestazioni e la situazione appare notevolmente critica.

Nelle due serie di prove eseguite con la pressione di attuazione destra di 65 mmHg tutti i punti che non rientrano nel gruppo NDF riescono comunque a mantenere dei valori abbastanza buoni del riempimento del ventricolo artificiale e del salto di pressione. Al contrario, nel caso in cui la pressione di comando destra sia solamente di 50 mmHg il sistema non riesce a vincere la resistenza applicata e collassa. I grafici delle Serie 2 e 3 hanno dunque tutti i punti (anche quelli appartenenti a DDF) più prossimi alle condizioni ideali di funzionamento del dispositivo.

Per avvalorare quanto detto, in Figura 7.6 è sovrapposto l'andamento del riempimento sinistro in funzione della variazione della resistenza polmonare per quanto riguarda la Serie 1 (in rosso) e la Serie 2 (in blu).

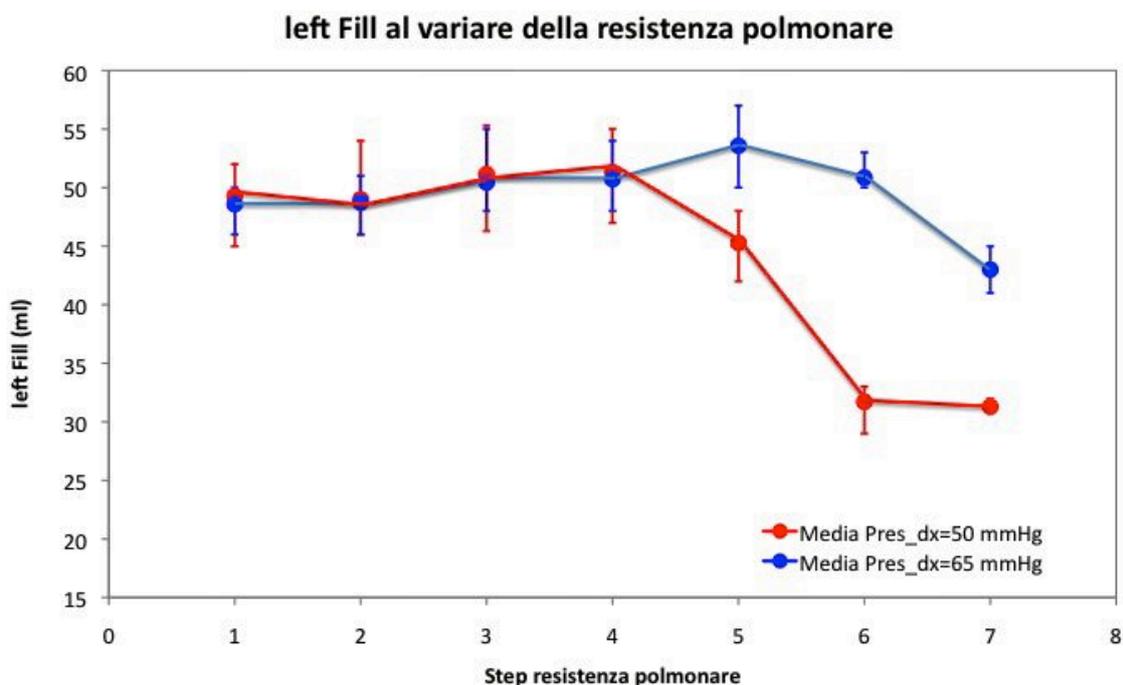


Figura 7.6 Left Fill in funzione della variazione della resistenza polmonare nelle Serie 1 e 2

Si nota che inizialmente, ovvero quando la resistenza polmonare ha un valore basso, gli andamenti sono del tutto simili mentre quando la resistenza polmonare cresce le due curve si discostano con prestazioni migliori per quanto riguarda la Serie 2, caratterizzate da *Fill* più alto.

Se ne ricava una deduzione di carattere generale: se i dati raccolti sperimentalmente con una qualsiasi serie di valori in input (anche prove differenti da quelle qui eseguite) non sono buoni e si desidera migliorarli lavorando solo sui parametri regolabili per mezzo della consolle (senza ad esempio somministrare farmaci come si vedrà in seguito ma “giocando” solo con i sei parametri regolabili direttamente dall’operatore), è possibile aumentare il valore della pressione di attuazione destra (*Right Pressure*) oppure aumentare simultaneamente la pressione di attuazione destra e la frequenza cardiaca (*Rate*). L’obiettivo è infatti quello di spostare tutti i punti che si trovano fuori dal gruppo NDF più a destra, aumentando il *Fill* e anche il salto di pressione.

Potrebbe essere altresì interessante dare una quantificazione numerica del miglioramento apportato da un aumento della pressione di comando destra. Ad esempio stabilire, utilizzando i dati sperimentali, che ad un aumento della *Right Pressure* di 5 mm_{Hg} corrisponde per un generico punto in esame, un determinato aumento per quanto riguarda il *Fill* e il salto di pressione (ovvero uno spostamento a destra nel piano (ΔP_{sx} , *Left Fill*)). In questo modo gli operatori potrebbero correggere in modo immediato e preciso un deficit del *Fill* agendo solamente a livello di impostazione dei parametri in input.

Come già ampiamente descritto, da questo lavoro è emerso che uno dei maggiori fattori che influenza le prestazioni del CardioWest è la resistenza polmonare. Se le considerazioni fatte al riguardo per le situazioni in vitro fossero trasferibile al caso in vivo si potrebbero trarre anche alcune importanti indicazioni terapeutiche da aggiungere alle indicazioni sul settaggio del dispositivo già esposte in precedenza.

Le analisi fatte dovrebbero agevolare le valutazioni cliniche in caso di utilizzo del CardioWest; allo stato attuale infatti non vi sono specifici dettami su come agire sul TAH in caso di funzionamento non ottimale quando impiantato, ma ogni valutazione è lasciata al buon senso del medico che cerca di operare degli aggiustamenti fino a che non è ripristinata una situazione soddisfacente per il paziente.

Il medico non è in grado di misurare in modo diretto le resistenze sistemiche e polmonari perché il catetere di Swan-Ganz (dispositivo di monitoraggio emodinamico, soprattutto per misurare le pressioni interne, invasivo, utilizzato in anestesia e in terapia intensiva) non può

essere impiegato in questi pazienti (dovrebbe infatti passare attraverso 2 valvole meccaniche) e non vi sono altri metodi non invasivi (impedenziometrico) o semi invasivi (termodiluizione periferica).

Per tale ragione clinicamente si misurano la pressione arteriosa e la pressione venosa centrale e poi sono calcolate le resistenze usando la portata della macchina (*Cardiac Output* letto in output nel CardioWest). A questo punto vengono eseguite delle valutazioni "cliniche" delle resistenze polmonari, cioè si valuta se emogasanalisi, lattati e diuresi sono corretti.

A partire dalle considerazioni fatte basandosi sulle misurazioni in vitro potrebbe essere invece possibile agire sulle prestazioni del TAH senza dover eseguire alcun calcolo prima descritto, snellendo in questo modo le procedure di valutazione.

Se il *Fill* e il salto di pressione sono al di sotto della soglia di accettabilità per un dato input si potrebbe suggerire al medico di intervenire seguendo due possibili strade:

- aumentare la pressione di comando destra del CardioWest (come già suggerito in precedenza)
- somministrare al paziente dei vasodilatatori polmonari, dal momento che la causa più probabile dell'insufficiente riempimento dei ventricoli è l'alta resistenza polmonare, non andando così a modificare l'impostazione in input del CardioWest precedentemente scelta.

In merito alla prima possibilità di correzione si è visto però nelle prove sperimentali che a seguito di un aumento della pressione di comando destra si riscontra anche un aumento della pressione polmonare (si passa da valori massimi di 17 mm_{Hg} nella Serie 1 a valori di 25 mm_{Hg} nella Serie 2 e nella Serie 3) e quindi si verifica uno stato di ipertensione polmonare.

Dopo aver esposto alcune possibili soluzioni per migliorare il comportamento del CardioWest qui di seguito si vogliono invece andare a considerare i comportamenti dei punti che rientrano nella famiglia NDF.

Le linee di tendenza caratteristiche delle famiglie NDF per le tre serie di dati analizzati sono:

1. $Fill = 107,93 - 0,6539 \cdot \Delta P_{sx}$
2. $Fill = 94,401 - 0,4899 \cdot \Delta P_{sx}$
3. $Fill = 110,28 - 0,6875 \cdot \Delta P_{sx}$

Conoscendo i parametri della linea di tendenza che dovrebbe identificare le misure ottenute da ogni prova sperimentale (in questo caso le 49 M_N misure), potrebbe essere utile agire aumentando la resistenza polmonare per poi ottenere come risultato una previsione delle prestazioni del CardioWest. Se ad esempio il punto in esame cade ancora all'interno dell'intervallo NDF, ma l'errore calcolato sul punto stesso è prossimo al massimo del valore del gruppo NDF stesso, si potrebbe avere un avvertimento sul fatto che un eventuale ulteriore aumento della resistenza polmonare potrebbe causare un peggioramento delle prestazioni.

Per quanto riguarda questa valutazione basata sul valore assunto dall'errore, va aggiunto che più lo scarto tra il massimo dell'errore dei punti del gruppo NDF e il minimo errore dei punti del gruppo DDF è grande e più le due classi possono essere distinte in modo netto. Contrariamente, se lo scarto tra i due valori è minimo, la discriminazione sull'appartenenza di un punto all'una o all'altra famiglia sarà più difficoltoso.

Un limite all'applicabilità di tale metodologia si potrebbe avere nel momento in cui l'errore cade nell'intervallo compreso tra il massimo del gruppo NDF e il minimo del gruppo DDF ($\varepsilon_{\min} < \varepsilon^v < \varepsilon_{\max}$). Tale problema potrebbe essere ridotto eseguendo un numero più alto di misure (superiore alle 49 eseguite fin qui per ogni classe) in modo da ottenere una separazione più netta tra le due classi sopra descritte, riducendo così i casi di indecisione.

Per quanto riguarda le tre linee di tendenza sembra esservi una maggiore similitudine tra gli andamenti della Serie 1 e della Serie 3 mentre la Serie 2 sembra avere un andamento che si discosta maggiormente dalle altre due.

Dal momento che tra le Serie 1 e 2 è stata fatta variare la sola pressione di attuazione destra, mentre tra le Serie 2 e 3 è stata modificata la sola frequenza cardiaca, sembrerebbe sensato affermare che $Fill_0$ e $k(>0)$ dipendano sia dalla frequenza cardiaca (*Rate*) che dalla pressione di attuazione destra (*Right Pressure*).

Tali considerazioni sono al momento solo teoriche perché non si conosce la loro possibile trasferibilità nella realtà. Sarebbe interessante in tal senso avere i risultati di test in vivo, ad esempio su animale, per poter valutare se ciò che è stato definito in vitro è applicabile anche al contesto in vivo. Se ciò fosse valido nella realtà, sarebbe possibile regolare l'intero sistema nel modo migliore, servendosi di misure semplici ed immediate; in questo lavoro di tesi non è però stato indagato il comportamento in vivo e dunque è possibile fornire solo

delle indicazioni a livello teorico la cui applicabilità generale dovrebbe essere attentamente valutata.

7.4 Dalle prove sperimentali al loro possibile utilizzo per la messa a punto di un nuovo TAH

Per concludere si è poi cercato di estendere la validità dei risultati delle prove sperimentali aggiungendo delle considerazioni non solo relative al CardioWest ma utilizzabili anche per il possibile sviluppo di un nuovo dispositivo, mantenendo per le simulazioni il *Donovan Mock Loop*.

In generale, grazie alle prove sperimentali effettuate, si conoscono le prestazioni del banco di prova in relazione al funzionamento del CardioWest, e potrebbe essere utile trasferire tali conoscenze per la messa a punto delle differenti parti di un nuovo cuore artificiale, dal momento che eventuali discordanze nei risultati delle prove darebbero un'indicazione sulle caratteristiche del nuovo dispositivo che potrebbe portare a risultati differenti rispetto a quelli del CardioWest. Nel caso fossero migliori sarebbe opportuno proseguire nello sviluppo, se invece i risultati fossero peggiori non avrebbe senso proseguire ma sarebbe preferibile apportare degli accorgimenti tecnologici più vantaggiosi.

Ad esempio nel momento in cui si ipotizzi la realizzazione di un nuovo TAH che si differenzi dal CardioWest per la sola struttura dei ventricoli artificiali e si vadano a svolgere le prove sperimentali con medesimi valori dei parametri in input, si potrebbe capire immediatamente se il nuovo prodotto è in grado di garantire prestazioni buone oppure se, per ottenere i risultati desiderati, si devono portare le pressioni di attuazione o le frequenze cardiache a valori estremamente elevati.

Potrebbe essere così fatta una prima cernita tra le idee costruttive in grado di portare a buoni risultati e quelle che invece non portano alcuna miglioria alla tecnologia del TAH.

Inoltre sebbene l'attuale macchina (CardioWest) si trovi a lavorare in un campo di piena performance nel paziente, l'analisi fin qui fatta, è teoricamente comunque valida in linea di principio e quindi estendibile ad altre situazioni. Ciò è ancora più spendibile ad esempio nel caso in cui si volessero validare macchine impiantabili ad attuazione elettromeccanica in cui la potenza dell'attuatore dovrebbe essere calcolata sul filo del compromesso tra prestazioni

accettabili e dimensioni e peso ridotti. In tal senso le valutazioni a carattere qualitativo, derivanti proprio dalle prove sperimentali eseguite su banco di prova, potrebbero essere molto utili per trovare il giusto binomio nel nuovo dispositivo.

Infine, il CardioWest non ha nessun tipo di feedback di controllo; come visto nei capitoli precedenti non esistono sensori nella parte impiantata che forniscano misure dirette delle pressioni, delle portate, ecc. Le analisi fatte sarebbero invece importanti quando si volesse introdurre tale controllo in una nuova macchina.

Se infatti venissero misurati i parametri in vivo e se ne calcolassero poi le uscite (nel caso specifico il *Fill*), si potrebbe stimare se i risultati così ottenuti rientrino nel gruppo denominato NDF; in questo caso la macchina potrebbe continuare a funzionare con le impostazioni in input prescelte, se invece questi dovessero cadere nel gruppo DDF il sistema di controllo potrebbe regolare nuovamente i valori in input in modo da ottenere in output risultati ottimali.

Considerando il caso del riempimento dei ventricoli artificiali, nel momento in cui un punto sperimentale dovesse cadere fuori dal gruppo NDF, il controllore dovrebbe agire per fare in modo che il *Fill* assuma un valore maggiore. Dall'esperienza sperimentale si sa che tale condizione si può ottenere o diminuendo la resistenza polmonare, strada per altro non percorribile in via autonoma dal controllore (che non è in grado di somministrare vasodilatatori polmonari), oppure agire incrementando simultaneamente la pressione di comando destra e la frequenza cardiaca.

In definitiva alcuni aspetti della sperimentazione eseguita sul CardioWest potrebbero fornire dati importanti per lo sviluppo di un nuovo TAH in quanto si potrebbe partire da queste basi:

- Il sistema pneumatico riesce a garantire delle prestazioni buone in molte situazioni di utilizzo e si potrebbe cercare di lavorare non per migliorarne le performances ma per eliminare alcune problematiche da esso causate come il notevole rumore prodotto durante il funzionamento.
- I ventricoli artificiali sono ben strutturati con la camera per l'aria e quella per il sangue, separate dai diaframmi, ma lo spazio che occupano internamente assieme alle altre componenti impiantate è notevole. Per mettere a punto delle possibili modificazioni si potrebbe lasciare inalterato tutto il dispositivo e testare le

performances di nuovi ventricoli valutando immediatamente se le prestazioni sono migliori o peggiori di quelle ottenute con il CardioWest.

- Il CardioWest non è dotato di un controllore in grado di fornire un feedback sui dati analizzati: sarebbe interessante creare un TAH in grado di modificare le sue impostazioni in funzione dei dati che vengono forniti in output e dopo averli confrontati con le equazioni caratteristiche stimate in vitro.

Ovviamente quelli qui riportati sono alcuni degli aspetti di maggior interesse emersi dal lavoro di tesi.

Concludendo potrebbe essere molto interessante procedere con le simulazioni utilizzando il *Donovan Mock Loop* per cercare di acquisire un numero di prove superiore, che possa andare a validare maggiormente le considerazioni fatte. Durante il lavoro di tesi è infatti stato sviluppato un protocollo di validazione che potrebbe essere applicabile per diversi TAH.

In ultima analisi si riporta un sunto delle considerazioni fatte in questo capitolo:

1. Le prove sperimentali, se trasferibili anche in vivo, potrebbero permettere di prevedere il comportamento del CardioWest e fornire informazioni importanti ai chirurghi su quelle che possono essere le azioni da intraprendere nel momento in cui le performances non risultino più soddisfacenti.
2. Le conoscenze acquisite servendosi del Donovan Mock Loop potrebbero essere estese alla validazione in vitro di nuovi cuori totalmente artificiali, cercando di confrontare i risultati delle prove sperimentali con i risultati ottenuti dal CardioWest e avendo un'immediata valutazione della risposta del sistema.

CAPITOLO 8

DALL'ESPERIENZA ACQUISITA ALLA CREAZIONE DI UN NUOVO CUORE TOTALMENTE ARTIFICIALE

Partendo dalle conoscenze acquisite durante il lavoro di tesi, in questo capitolo finale si cercherà di fornire delle indicazioni per la realizzazione di un nuovo cuore totalmente artificiale, partendo dai punti di forza evidenziati dai *Total Artificial Heart* (TAH) esistenti e cercando di superare i limiti emersi nei vari dispositivi già messi a punto.

8.1 Caratteristiche del cuore artificiale ideale

Un cuore artificiale ideale dovrebbe essere capace di sostituire completamente le funzioni del cuore naturale, che è rimosso, fornendo la portata ematica opportuna per la corretta irrorazione di tutto l'organismo. Inoltre, dal momento che lo scopo finale dovrebbe essere anche quello di supplire a tutte le problematiche legate alla carenza di organi, di cui si è ampiamente discusso nei capitoli iniziali, il cuore ideale dovrebbe essere prodotto per venire utilizzato su larga scala. Perché ciò sia possibile, dovrebbe arrecare poco disagio al paziente e consentirgli una vita quanto più normale possibile: la parte esterna dovrebbe dunque avere dimensioni contenute in modo da favorire la mobilità del paziente. Le componenti interne dovrebbero a loro volta essere ridotte in modo tale che qualsiasi paziente possa usufruirne (senza limiti di superficie corporea minima -BSA- richiesta per l'impianto, come avviene invece ad esempio per il CardioWest). Il dispositivo inoltre non dovrebbe essere troppo rumoroso poiché il paziente deve comunque vivere sempre collegato al TAH.

Dunque, per quanto riguarda le sue caratteristiche specifiche di peso e ingombro, il TAH ideale dovrebbe avere diametro inferiore ai 90 mm e lunghezza inferiore a 100 mm; dovrebbe inoltre pesare meno di 800 gr (il peso del cuore naturale è di circa 300- 400 gr). Queste dimensioni sono quelle che permettono di avere un buon rapporto tra l'ingombro

all'interno del corpo del paziente e le prestazioni che un TAH deve garantire.

In fase di progettazione si deve infatti sempre cercare di ottenere il giusto compromesso tra le prestazioni che un TAH deve indispensabilmente fornire e le sue caratteristiche di forma, peso, ingombro.

Altro aspetto di notevole importanza è l'affidabilità del TAH in qualsiasi condizione di utilizzo: è bene che alcune parti siano ridondanti, ovvero vi sia la duplicazione delle componenti critiche in modo che, in caso di guasto, il sistema sia in grado di funzionare comunque in maniera ottimale. Come si è visto, proprio grazie alla ridondanza dei due compressori, il CardioWest riesce a fornire sempre il corretto e normale funzionamento anche se una delle due subunità entra in fallanza.

Tutte le componenti principali del TAH, cioè il controllore, il sistema di azionamento, il sistema di trasmissione dell'energia, la consolle esterna, l'interfaccia hardware e software del dispositivo e le batterie devono essere curati nei minimi dettagli nella fase di progettazione: solo un'ottimizzazione di tutte le parti può permettere la creazione di un nuovo TAH molto valido.

Il TAH ideale dovrebbe comportarsi da "sistema adattivo", dovrebbe cioè essere in grado di adattare in ogni momento il suo funzionamento alle esigenze fisiologiche del paziente. Per fare ciò è molto importante la presenza nel TAH di un sistema di controllo, esistente ad esempio nel CarMat ma assente nel CardioWest, in grado di percepire l'intensità dell'attività che sta svolgendo il paziente e adattare il funzionamento del dispositivo a tutte le diverse condizioni. È immediato comprendere che le esigenze fisiologiche del paziente variano a seconda che sia a riposo o che stia compiendo uno sforzo di qualche tipo. Ovviamente, per questioni legate ai costi di realizzazione, è impensabile utilizzare dei sistemi di controllo troppo sofisticati e in grado di fornire un feedback per un numero molto alto di parametri. L'obiettivo dovrebbe essere quello di monitorare tutti e soli quei parametri che sono ritenuti vitali per il corretto funzionamento del TAH e di conseguenza per l'appropriata irrorazione di tutto l'organismo (ad esempio le pressioni, il riempimento dei ventricoli e la gittata cardiaca). Il controllore dovrebbe essere inoltre sempre collegato ad un sistema di allarmi e di avvisi in grado di informare gli utenti in caso di errori di sistema o sottosistema, oppure se i valori di alcuni dei parametri fondamentali (pressioni, portata, riempimento dei ventricoli, ecc) non rientrano nei range ritenuti soddisfacenti. Gli allarmi dovrebbero essere molto chiari, soprattutto per le condizioni di guasto critico (ad esempio, batterie scariche o disconnesse), ben udibili e visibili, e in grado di attivarsi

tempestivamente.

Per quanto riguarda il sistema di azionamento, negli anni sono stati sviluppati attuatori di varia natura, ovvero pompe centrifughe, pompe a capsulismi o ad ingranaggi, pompe volumetriche, viti magnetiche; alcuni di essi generano un flusso pulsatile mentre altri generano un flusso continuo. Nelle differenti esperienze non sono state registrate grosse problematiche legate alle prestazioni dell'attuatore (in termini fluidodinamici) fosse esso un compressore esterno, una pompa interna o un altro sistema. Spesso però si sono presentati problemi legati all'insorgenza di patologie, alla durata del dispositivo, alla rumorosità e alle dimensioni dell'attuatore stesso. Indipendentemente dalla specifica tipologia, l'attuatore del TAH dovrebbe essere in grado di produrre un flusso medio di circa 6 L/min con una pressione arteriosa di circa 100 mmHg. Altra prerogativa importante è la capacità di sostenere sovraccarichi e picchi di flusso, con bassa dissipazione di calore verso il sangue e i tessuti che altrimenti sarebbero danneggiati.

I TAH fin qui utilizzati su larga scala (CardioWest e AbioCor) sono a flusso pulsatile, anche se alcune sperimentazioni sono state svolte anche con TAH a flusso continuo che però hanno evidenziato alcune problematiche che ne limitano la possibilità di utilizzo. Gli effetti del flusso non pulsatile si ripercuotono infatti in svariate parti dell'organismo. A livello dei reni si riscontra una diminuzione della generale funzionalità, accompagnata da una diminuzione del volume urinario, della secrezione di renina e di sodio; si riscontra anche una minor deformazione delle arterie renali. Nei capillari i globuli rossi tendono ad aggregarsi e la loro velocità subisce un rallentamento. Inoltre sensibili effetti si riscontrano sul metabolismo cellulare: si presenta una marcata diminuzione del flusso linfatico e del consumo di ossigeno che porta all'eliminazione della diffusione convettiva tra cellule e fluido interstiziale. Altro organo interessato è il cervello che può subire danno ischemico e rigonfiamento cellulare dopo due ore dalla variazione da flusso pulsatile a non pulsatile. Infine, si è riscontrato un aumento delle resistenze periferiche che causa l'aumento della pressione media nella circolazione sistemica e polmonare; i lattati poi aumentano mentre il pH diminuisce.

Da questo elenco di problematiche che possono insorgere a livello corporeo per l'applicazione di un flusso non pulsatile sembrerebbe immediato considerare inopportuno il suo utilizzo. In realtà ci potrebbero essere dei vantaggi in quanto le pompe sono piccole turbine, assiali o centrifughe, poco ingombranti, leggere e più facili da impiantare e in generale vi è una minore quantità di materiali che devono essere inseriti all'interno del

corpo del paziente. Inoltre non sono necessarie le valvole e dunque si ha una minore interazione del dispositivo con il sangue.

Il flusso pulsatile è la soluzione fin qui più utilizzata poiché sembra riprodurre meglio ciò che effettivamente avviene all'interno dell'organismo umano. Purtroppo però anche questa scelta ha degli aspetti negativi che dovrebbero essere risolti. Secondo alcuni autori, una delle maggiori cause dell'alto tasso di infezioni (assieme alla trasmissione percutanea dell'energia, come si vedrà in seguito) è data proprio dall'utilizzo di pompe a flusso pulsatile. È fondamentale permettere che attorno all'involucro di ogni dispositivo impiantato si formi una capsula di tessuto; una pompa pulsatile fa però vibrare anche il suo involucro, determinando conseguentemente la non aderenza della capsula biologica al dispositivo stesso e quindi la formazione di una cavità che diviene luogo ideale di annidamento e crescita per batteri. Ciò non avviene nei dispositivi con pompe non pulsatili, per l'assenza di vibrazioni che permette la perfetta aderenza tra capsula e impianto.

Detto ciò, con l'obiettivo di realizzare un TAH ideale, potrebbe essere utile provare a sviluppare sistemi a flusso continuo e simultaneamente cercare di trovare possibili soluzioni per limitarne gli effetti negativi a livello fisiologico. Da un punto di vista funzionale essi potrebbero garantire prestazioni molto buone a patto che si possa trovare una soluzione alle varie conseguenze negative che nascono dal fatto che il flusso fornito è differente da quello che si ha in presenza del cuore nativo.

Va aggiunto che comunque per i sistemi con azionamenti pneumatici, tutte le vie di afflusso ed efflusso dell'aria devono superare positivamente prove di resistenza alla trazione, alla torsione, all'abrasione e deve essere comprovata anche la resistenza alle vibrazioni. In seguito a queste valutazioni, le vie di afflusso ed efflusso devono essere testate per danni, perdite, ed eventuali cambiamenti ai quali devono sempre reagire senza provocare gravi malfunzionamenti. Oltre al possibile utilizzo di un sistema pneumatico a flusso continuo nella realizzazione di un nuovo TAH potrebbe essere vantaggioso continuare a sviluppare il progetto di utilizzo della vite magnetica come attuatore, che dà vantaggi sia in termini di ingombro che dal punto di vista del range di prestazioni che può garantire.

In Figura 8.1 è rappresentato il sistema di attuazione che sfrutta la vite magnetica nel dispositivo MagScrew.

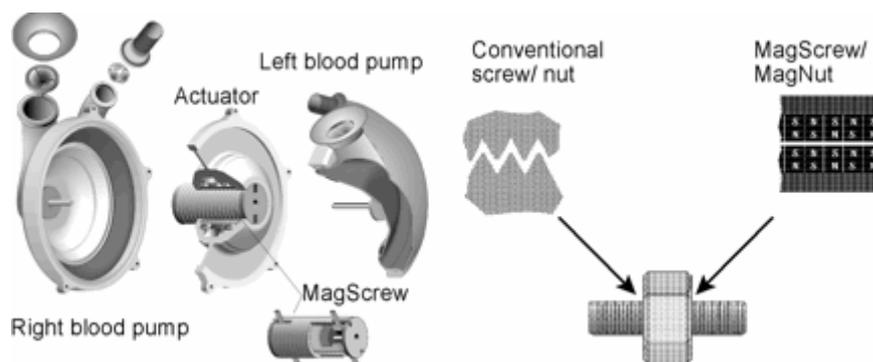


Figura 8.1 Sistema di attuazione che sfrutta la vite magnetica nel MagScrew

Per quanto riguarda l'interfaccia utente, sia hardware che software, essa dovrebbe essere progettata per essere comprensibile e compatibile con le esigenze degli operatori e del paziente stesso, riducendo così la probabilità di errori, confusione, o di entrambi. Le impostazioni dei parametri in input, la lettura dei risultati, la comprensione degli avvisi e degli allarmi dovrebbero avvenire in modo semplice ed immediato favorendo così la pronta reazione degli operatori o del paziente.

Altro elemento di notevole interesse è il sistema di alimentazione che dovrebbe essere scelto per l'ipotetico TAH ideale: come già visto nei capitoli iniziali le strade percorribili sono due. Una prima possibilità è costituita dalla trasmissione di tipo percutaneo: i fili o i cavi di alimentazione penetrano cioè la cute del paziente. Tale soluzione è indubbiamente la più semplice, ma purtroppo spesso diventa problematica in quanto principale causa dell'insorgenza di infezioni. Questo difetto è stato in parte migliorato spostando la sede da dove escono i tubi di alimentazione: non più nella zona addominale ma nell'area parieto-temporale del cranio (Figura 8.2).



Figura 8.2 Alimentazione percutanea con fili che escono nella zona parieto-temporale del cranio

L'altra strada già sperimentata è quella della trasmissione transcutanea dell'energia (Figura 8.3) che però come si è visto nei capitoli precedenti non è sempre efficiente poiché spesso si presentano dei problemi legati ad esempio al disaccoppiamento tra la bobina primaria (ossia quella esterna) e la bobina secondaria (interna) che compromettono il corretto passaggio dell'energia. Se l'energia fornita non è quella ideale, si possono rilevare malfunzionamenti e/o danni a livello biologico: se l'energia è troppo bassa è il TAH stesso a presentare problemi di funzionamento corretto, se invece l'energia fornita è troppa si va incontro al rischio di avere, all'interno del corpo, dispersioni termiche che danneggiano i tessuti.

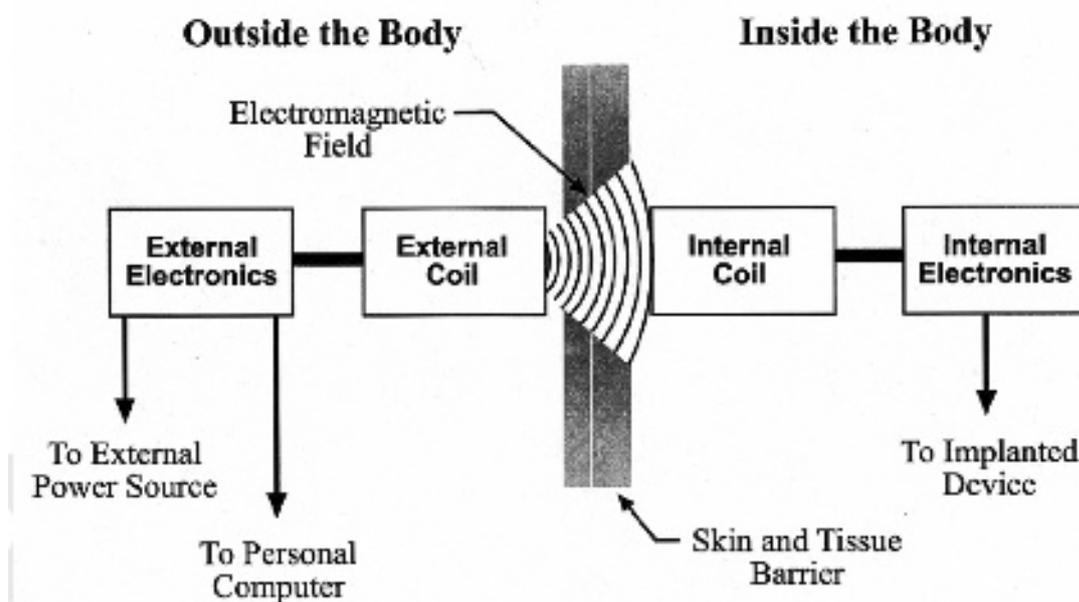


Figura 8.3 Sistema transcutaneo di trasmissione dell'energia

Ovviamente l'energia deve passare tra l'interno e l'esterno dell'organismo e la condizione ideale si avrebbe se tale passaggio si verificasse nel modo il meno invasivo possibile. In quest'ottica la trasmissione transcutanea dell'energia potrebbe rappresentare la soluzione migliore a patto che siano eliminati alcuni dei limiti di tale sistema. Va inoltre sottolineato che in un qualsiasi TAH deve essere sicuramente presente anche una batteria in grado di fornire l'energia necessaria al funzionamento nel momento in cui per una qualche ragione non è più possibile sfruttare l'energia fornita direttamente dalle rete elettrica.

Dopo aver descritto le caratteristiche progettuali che sarebbe opportuno sviluppare, è necessario sottolineare che nel tentativo di creare un dispositivo ideale dovrebbero essere eliminati tutti i fenomeni di emolisi e di trombogenicità caratteristici delle parti impiantate.

Allo scopo, si osserva che tutte le superfici devono essere biocompatibili ed emocompatibili, e che il disegno emodinamico deve essere ottimale per evitare un elevato stress di scorrimento (shear stress), il fenomeno della cavitazione (fenomeno che può presentarsi ad esempio nelle pompe e provocare perdita di efficienza, emissione di rumore e danneggiamento di alcune parti) e la presenza di "zone di stress" ovvero zone maggiormente sollecitate. In tal senso, lo studio dei biomateriali da utilizzare è molto importante, per cercare di creare un TAH quanto più possibile compatibile con l'ambiente biologico. Ad esempio l'utilizzo del Dacron per rivestire le componenti a diretto contatto con il paziente si è dimostrato negli anni una buona scelta, dal momento che tale materiale è in grado di favorire la formazione di uno strato superficiale di cellule che ben aderiscono alla superficie dell'impianto. Inoltre, tutti i materiali utilizzati devono avere caratteristiche di non tossicità, non carcinogenicità, stabilità chimica e resistenza meccanica.

Infine, e sempre per quanto riguarda le proprietà imprescindibili, un TAH ideale dovrebbe poi essere facile da impiantare, possedere un'elevata resistenza a fatica e non dovrebbe essere eccessivamente costoso (sotto gli 80.000 euro). Se infatti l'obiettivo dichiarato è quello di eliminare il problema della carenza di organi è necessario pensare ad un valido sostituto del cuore naturale, impiantabile su larga scala (e da qui la necessità di avere un costo ridotto e la facilità di impianto) e che sia in grado non solo di svolgere la funzione di ponte in attesa di un organo da donatore ma anche di permanere integro negli anni dopo l'impianto. Nel suo complesso, il cuore artificiale dovrebbe in particolare essere in grado di lavorare all'interno del corpo del paziente senza alcun intervento di modifica per almeno cinque anni.

8.2 Conseguenze dell'impianto con il TAH

Purtroppo, tra i maggiori difetti di quasi tutti i cuori artificiali sino ad ora realizzati vi sono l'assenza di interazioni tra l'organismo e il dispositivo (riflessi) e la mancanza delle sostanze neuroumorali prodotte dal cuore: l'individuo con cuore totalmente artificiale è pertanto privo di quegli scambi tra cuore e resto del corpo utili per influenzare e regolare lo stato di tutto l'organismo. L'intero sistema cardiovascolare è sconvolto dalla presenza del cuore artificiale, che ne causa la perdita di continuità: in particolare si riscontrano aumenti (di tipo acuto) della pressione arteriosa e diminuzioni (croniche) della pressione venosa. In

questo ambito l'obiettivo dovrebbe allora essere quello di creare un TAH che si adatti il più possibile alle esigenze del paziente nel quale è impiantato, evitando di stravolgerne le normali funzionalità.

La reattività nell'interazione tra il dispositivo artificiale e l'organismo è un altro aspetto molto difficile da prevedere: ciò che avviene tra il cuore artificiale e l'organismo animale sano può essere molto diverso rispetto alle interazioni che si manifestano in un organismo umano cronicamente ammalato e quindi è particolarmente difficile conoscere gli aspetti caratteristici di tale situazione.

Con l'idea di creare un sostituto non solo momentaneo (*bridge to transplantation*) ma definitivo del cuore naturale un altro problema di difficile soluzione è costituito dalla stima della sua durata: può essere valutata in vitro (con un banco di prova come quello utilizzato per le sperimentazioni descritte nei capitoli precedenti) mentre più difficoltosa risulta la sua valutazione in vivo (animali) per problemi bioetici.

Perché possa essere realizzato un TAH effettivamente in grado di sostituirsi al cuore naturale bisognerebbe riuscire ad eliminare tutti questi limiti; per fare ciò la sperimentazione in vitro così come quella in vivo risulta essere un passaggio importante e necessario. Si noti in particolare che più informazioni sulle qualità del TAH possono essere ricavate in vitro, e maggiori informazioni si potranno ottenere sugli accorgimenti da utilizzare a livello progettuale.

8.3 Test di validazione di un nuovo TAH

Dopo aver descritto le scelte a livello progettuale che potrebbero essere fatte nel tentativo di creare un TAH ideale, va però aggiunto che queste devono essere opportunamente giustificate e se ne deve attestare la validità prima dell'effettiva produzione.

Nel mettere a punto un nuovo dispositivo per uso medico devono essere inizialmente eseguiti dei test in vitro, ovvero delle simulazioni su banco di prova per valutare quali sono le prestazioni del dispositivo.

Solo quando dai test non emergono gravi malfunzionamenti o deficit dell'insieme o di sottosistemi si passa alla sperimentazione in vivo, inizialmente su animale e poi, se anche

questa ha dato esito positivo, sull'uomo (trials clinici). Servendosi di questi validi strumenti è possibile prevedere quelle che potrebbero essere le conseguenze dell'impianto con un TAH; il cuore è un organo dal quale dipende l'intera vita di una persona e dunque la perfetta funzionalità di un suo possibile sostituto meccanico deve essere testata nel minimo dettaglio.

8.3.1 Test in vitro

Nella fase iniziale di validazione in vitro devono essere eseguiti tutti i test necessari sulle varie singole componenti: se un elemento infatti non supera singolarmente i test, difficilmente potrà dare buone prestazioni una volta inserito nel contesto generale del dispositivo.

Dopo questa prima fase di analisi delle varie parti, devono essere eseguiti anche dei test globali in grado di dare una stima delle prestazioni del TAH. Per tali test è necessario disporre di un sistema per la simulazione delle condizioni fisiologiche e patologiche; è indispensabile anche che l'impianto di simulazione sia completo, in grado di riprodurre cioè in modo più fedele possibile ciò che accade nel sistema circolatorio umano per ottenere dati di flusso e pressione.

Questi circuiti sono stati sviluppati negli anni e un esempio tipico è rappresentato dal Donovan Mock Loop utilizzato per la valutazione del funzionamento emodinamico di vari dispositivi meccanici di assistenza al circolo (Figura 5.6).

In vitro deve anche essere valutata la biocompatibilità di tutti i materiali impiegati per produrre il nuovo organo artificiale, cercando di comprendere anche le interazioni che si possono originare tra i materiali stessi una volta uniti tra loro e impiantati in ambiente biologico. Da notare, peraltro, l'aspetto non secondario della riproduzione in vivo del sangue, con le sue caratteristiche principali, mediante un analogo.

Grazie ai test in vitro è possibile valutare poi le prestazioni del sistema in tutte quelle attività apparentemente secondarie come la segnalazione di allarmi, la visualizzazione delle informazioni, le accuratezze delle misure e gli errori.

8.3.2 Test in vivo (su animali)

I test in vivo su animali si suddividono in due categorie: test su animale sano e test su

animale in cui sia stata simulata una patologia.

Quando si conduce un test in vivo è necessario conoscere pertanto le leggi in materia di sperimentazione animale (che saranno descritte in seguito), tenendo in considerazione anche le implicazioni bioetiche che il test comporta.

In Figura 8.4 è riportata una rappresentazione di un vitello al quale, durante i test su animale, è stato impiantato un TAH per valutarne le prestazioni.

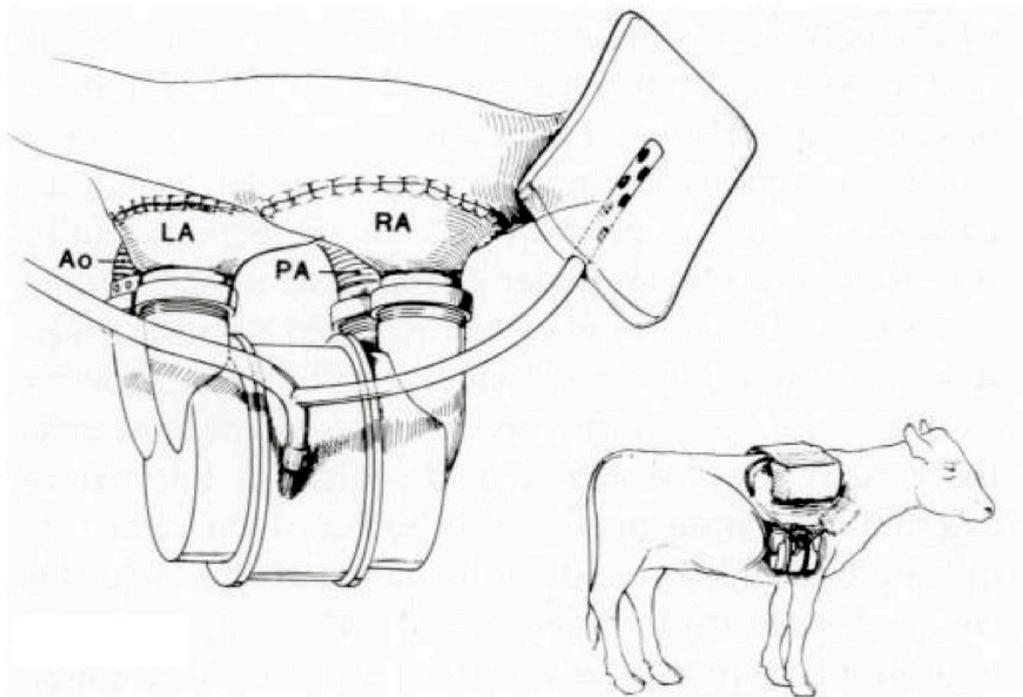


Figura 8.4 Test in vivo di un TAH su un vitello

La sperimentazione deve essere condotta secondo determinate linee guida e protocolli riguardanti la scelta della specie di animale, il tipo di anestesia, il trattamento farmacologico in fase chirurgica, garantendo sempre la riproducibilità delle tecniche e dei protocolli terapeutici. È inoltre evidente che i costi rappresentano un fattore di grande incidenza nella realizzazione di ogni test, e quindi l'obiettivo della validazione in vivo consiste nell'ottenere il massimo dei risultati scientifici con il minimo numero di esperimenti.

Nel momento in cui si eseguono dei test in vivo deve essere redatto anche un opportuno dossier sperimentale riguardante il test stesso, che deve essere conforme alla seguente forma:

- *Sezione generale:*

- 1)Descrizione del laboratorio sperimentale (gruppo di ricerca, strumenti, stabulazione,

permessi, fondi, collaborazioni)

2) Descrizione dei sistemi o dei componenti da testare

• *Sezione speciale:*

1) Identificazione dei modelli sperimentali: specie animale, dimensioni, peso, sesso

2) Definizione dell'impiego del dispositivo: cuore artificiale totale permanente, ovvero ponte al trapianto

3) Tipo di assistenza meccanica: cannulazione (LVAD, RVAD, BIVAD, TAH) e tipo di pompa (rotante, pneumatica, centrifuga, ecc)

4) Strumentazione: emodinamica, ECC, indagini specifiche (ultrasuoni, doppler, flussimetri)

5) Protocollo terapeutico: anticoagulanti, antiaggreganti, antibiotici, terapia infusione, ecc

6) Risultati dei test: durata, capacità del sistema, complicanze mediche (sanguinamento, reintervento, insufficienza respiratoria, insufficienza renale, emolisi, tromboembolie, perfusione insufficiente, insufficienza cardiaca, infezioni, calcificazioni, altro), complicanze tecniche (malfunzionamento dell'unità di comando, malfunzionamento meccanico, malfunzionamento elettrico, perdite o infiltrazioni, ostruzione della cannula, rottura di valvole)

7) Motivi dell'interruzione dell'esperimento: elettiva (esperimenti di breve durata, durata predefinita) o non elettiva (morte per complicanze)

8) Protocollo di autopsia: sull'animale (anatomia microscopica, documentazione fotografica, colture microbiologiche, istologia, materiale per studi più approfonditi), sul dispositivo (esame macroscopico, smontaggio documentazione fotografica, materiale per studi biochimica, microscopia ottica ed elettronica)

In base all'esperienza sino ad ora maturata, è stato accertato che in primo luogo le caratteristiche ematologiche, trombogeniche e reologiche dei dispositivi meccanici possono essere studiate più in dettaglio in vivo; negli stadi cronici è necessario il monitoraggio del metabolismo e delle funzioni d'organo.

Si ricorda infine che oltre ai test in vitro e ai test in vivo quando si vuole dimostrare l'affidabilità di un dispositivo è opportuno eseguire l'analisi del rischio. Tale analisi deve utilizzare un metodo per classificare la gravità della modalità di guasto e la probabilità di accadimento.

8.4 Elementi legislativi e bioetici

Un'altra questione molto importante che talvolta limita la messa a punto di nuovi dispositivi, soprattutto se fortemente invasivi, è legata a tutto l'apparato di direttive a livello bioetico. Nel campo dello studio dei TAH è importante tenere conto delle direttive a carattere bioetico soprattutto per la sperimentazione su animale.

Ad esempio quando si vogliono eseguire test su animale, l'International Organization for Standard nel documento "Biological evaluation on Medical devices" (ISO 10993) fornisce indicazioni per:

- la scelta del tipo di test
- la regolazione del benessere degli animali
- l'esecuzione dei test per genotossicità, cancerogenicità, tossicità del sistema riproduttivo
- la scelta di test per l'interazione col sangue
- l'esecuzione di test per citotossicità: metodi in vitro
- l'esecuzione di test per effetti locali dopo l'impianto
- il trattamento dei residui della sterilizzazione in ossido di etilene
- la validazione clinica
- la degradazione dei materiali durante i test biologici
- l'esecuzione di test per l'irritazione e la sensibilizzazione
- l'esecuzione di test per la tossicità sistemica
- la preparazione del campione.

La Direttiva europea in materia di benessere degli animali utilizzati per sperimentazione (86/609/EEC) prevede poi che ciascun test possenga i seguenti requisiti:

- è necessario un preciso scopo (prevenzione, diagnosi e trattamento di malattie)
- deve essere garantita una stabulazione appropriata per gli animali e la presenza di personale competente e autorizzato
- è obbligatoria una documentazione dei test in vitro effettuati
- è prevista l'interruzione della sperimentazione o elettiva o all'insorgenza di complicanze per evitare sofferenze e stress.

Queste considerazioni sono state riportate perché è bene avere un'idea, non solo degli accorgimenti progettuali che potrebbero essere importanti per la realizzazione di un nuovo

TAH efficiente e in grado di sostituirsi al cuore nativo, ma anche dell'insieme di procedure burocratiche che devono essere rispettate perché un nuovo organo possa ottenere l'opportuna approvazione.

Ogni singola scelta progettuale deve essere giustificata e inoltre il corretto funzionamento deve essere dimostrato attraverso prove sperimentali.

8.5 Perché non esiste ancora un dispositivo ideale?

A dispetto della meccanica e della biocompatibilità dei materiali usati, per il TAH ideale ci sono ancora problemi irrisolti quali la trombogenicità conseguente alle specifiche caratteristiche fluidodinamiche, in quanto a seconda delle condizioni di flusso uno stesso dispositivo può essere più o meno emocompatibile. Altre complicazioni sono dovute alle impurità dei materiali usati, alle infezioni, alla mancanza di modelli ideali per la sperimentazione, in grado di riprodurre perfettamente ciò che accade nella realtà, e alla complessità della fisiologia cardiovascolare; il cuore e il sistema cardiovascolare sono elementi perfetti ma allo stesso tempo molto complicati, ed è perciò difficile riprodurli efficacemente.

È bene sottolineare che non esiste un sistema ideale potenzialmente valido per tutti i possibili tipi di pazienti, perché ogni situazione avrebbe in teoria bisogno di una soluzione ad essa calibrata; è proprio questo il maggior limite alla diffusione su larga scala dei TAH.

Per quanto riguarda i dispositivi a lungo termine totalmente impiantabili, inoltre, allo stato attuale dell'arte, tra i maggiori ostacoli vanno annoverati anche la bassa durata delle batterie (difficilmente superiore a due anni), e la non trascurabile possibilità di rottura dei componenti meccanici che, anche se per guasti non molto gravi, porta alla necessità di eseguire un nuovo impianto o comunque di intervenire nuovamente.

Negli anni '60, quando iniziò lo sviluppo dei TAH, veniva posta molta enfasi sul dispositivo come semplice pompa e non erano presi in considerazione altri aspetti ed altri problemi di rilevanza biologica e fisiologica. Attualmente l'attenzione ricade invece oltre che sulle caratteristiche progettuali anche sulla biocompatibilità, con conseguente ricerca e scelta di biomateriali appropriati, e vengono lanciate le grandi sfide sia cliniche, come

l'abbattimento delle infezioni e delle tromboembolie, sia micromeccaniche ed elettroniche. Il futuro si presenta all'orizzonte come l'era dell'integrazione ottimale per la realizzazione di un dispositivo permanente con energia adeguata.

Forse la conclusione più opportuna è che il nostro organismo è una struttura perfetta ed è difficile riprodurre fedelmente tutto ciò che avviene al suo interno. Grazie ai continui progressi tecnologici si stanno man mano abbattendo le barriere che separano la scienza dalla realtà ed è quindi indispensabile continuare gli studi cercando di mettere a punto il cuore artificiale ideale.

Quella rappresentata dal TAH sembra comunque allo stato attuale l'unica possibile soluzione al problema clinico, e di conseguenza socio-economico legato alla carenza di organi naturali disponibili per il trapianto, e al simultaneo aumento delle patologie cardiovascolari gravi.

CONCLUSIONI

Nel corso degli anni la carenza di organi disponibili per il trapianto e il continuo aumento delle patologie cardiache gravi hanno determinato la necessità di trovare un buon sostituto per il cuore naturale, e portato così allo sviluppo dei Total Artificial Heart (TAH).

Vari progetti sono stati sviluppati a partire dagli anni '60, e in particolare due dispositivi, il CardioWest e l'AbioCor, hanno ottenuto anche l'approvazione della *Food and Drug Administration* (FDA). Nonostante ciò un cuore totale ideale non è ancora stato prodotto.

Nel tentativo di progettare un cuore artificiale ideale è importante prestare attenzione a tutte le principali componenti che costituiscono il cuore stesso, e cioè il sistema di azionamento, il controllore, il sistema di trasmissione dell'energia, il pacchetto di batterie e il sistema che genera gli allarmi. In particolare, devono essere presi in considerazione per ciascun sottosistema gli aspetti legati alla funzionalità, all'affidabilità, al minimo ingombro volumetrico e di peso. Allo stesso tempo devono essere curati tutti gli elementi legati alla biocompatibilità dei materiali utilizzati in modo che non si verifichino danni biologici in seguito all'impianto del TAH.

Nel presente lavoro di tesi è stata innanzitutto svolta un'ampia e approfondita ricerca bibliografica volta al reperimento e all'analisi critica del materiale inerente all'argomento sin dagli albori dello sviluppo dei TAH. La suddetta attività ha consentito di individuare, col massimo grado di dettaglio possibile, le caratteristiche principali (in termini qualitativi e ove possibile quantitativi) dei diversi dispositivi realizzati o ad oggi in fase di progettazione/sperimentazione più o meno avanzata. Tali informazioni consentono, tra l'altro, di operare un utile confronto tra le varie soluzioni proposte, e di evidenziare punti di forza e punti di debolezza delle diverse possibilità.

In questo lavoro, particolare attenzione è stata dedicata al TAH CardioWest, attualmente adottato come dispositivo-ponte al trapianto anche presso il centro di Cardiocirurgia dell'Ospedale di Padova. Il CardioWest è stato esaminato e descritto dettagliatamente nelle sue diverse componenti ed anche relativamente agli aspetti operativi del suo utilizzo sia nella fase dell'ospedalizzazione che in quella successiva alle dimissioni del paziente. Le prestazioni funzionali del CardioWest sono state poi esaminate sperimentalmente, mediante lo svolgimento di test in vitro su di un dispositivo di simulazione della rete cardiovascolare

(*Donovan Mock Loop*). Particolare attenzione è stata dedicata all'esame degli effetti delle resistenze sistemiche e polmonari sulle prestazioni del dispositivo, espresse in termini di volume di riempimento dei ventricoli artificiali. I test sono stati effettuati adottando condizioni di funzionamento del TAH conformi alle direttive della ditta produttrice per la configurazione cosiddetta "*Stable Mode*"; tipicamente adottata quando il paziente, a valle dell'operazione, si è ormai stabilizzato. I risultati hanno messo in evidenza che la resistenza sistemica, anche nelle condizioni più impegnative tra quelle indagate, produce un effetto sostanzialmente trascurabile sia sulle prestazioni della parte sinistra che su quelle della parte destra del cuore artificiale. Se ne deduce che la pressione di attuazione del cuore sinistro impostata, pari a 180 mmHg, è del tutto sufficiente, se non addirittura cautelativa, anche per resistenze periferiche aumentate in maniera importante. Viceversa, il sistema risulta particolarmente sensibile agli effetti della resistenza polmonare il cui incremento determina una riduzione della performance, anche di notevole entità, non solo nella circolazione polmonare ma anche in quella sistemica. È stato possibile peraltro osservare che aumentando la pressione di attuazione destra del 25% rispetto alla condizione consigliata, le prestazioni del dispositivo in presenza di resistenze polmonari importanti si riportano entro limiti sostanzialmente accettabili. Viceversa, l'incremento della frequenza cardiaca non sembra produrre, di per sé, miglioramenti significativi. I predetti risultati costituiscono un'utile indicazione da trasferire agli aspetti clinici.

Ulteriore interessante risultato, che merita peraltro futuri approfondimenti, deriva dall'esame delle prestazioni della parte sinistra del dispositivo espresse esaminando il comportamento del volume di riempimento sinistro in funzione del salto di pressione sistolico. Si evidenzia infatti l'esistenza di due famiglie di punti sperimentali, corrispondenti alle combinazioni di resistenza sistemica e polmonare per le quali il TAH è rispettivamente in grado di fornire prestazioni accettabili (gruppo NDF), ovvero si dimostra insoddisfacente (gruppo DDF). Nelle condizioni NDF il trend di comportamento sembra essere ragionevolmente lineare, con i parametri della retta interpolatrice funzioni pressoché esclusive della frequenza cardiaca. L'adozione della legge lineare quale funzione del comportamento NDF consentirebbe allora, per date condizioni pressorie misurate nel paziente, di verificare se la prestazione attuale del dispositivo è del tipo NDF o piuttosto DDF, ovvero se si colloca tra le prestazioni al limite dell'accettabilità. È importante sottolineare, peraltro, che quanto sopra richiede la trasferibilità dei risultati in vitro al vivo, questione di per sé particolarmente complessa e delicata che richiede specifico approfondimento.

Da ultimo, con riferimento all'uso del *Donovan Mock Loop*, si ritiene di interesse far osservare che i test realizzati hanno consentito di cominciare a delineare l'insieme delle procedure e delle tecniche di indagine particolarmente significative nell'esame in vitro della funzionalità di un cuore artificiale totale. Tutto il lavoro svolto in questa tesi ha infatti sempre avuto come obiettivo anche quello di acquisire competenze, le più ampie possibile, utili ad individuare i criteri più idonei per progettare un nuovo TAH efficiente ed affidabile.

Alla luce di quanto sino ad ora svolto, sembra ragionevole affermare che tali criteri sono stati definiti in termini generali, come enunciato nell'ultimo capitolo della presente tesi. L'attività che si ritiene a questo punto primaria per l'ulteriore sviluppo dell'obiettivo riguarda l'approfondimento dettagliato delle diverse soluzioni tecniche ad oggi possibili per ciascun sottosistema di un TAH, per passare della presente fase di criteri di massima alla formalizzazione di criteri esecutivi.

BIBLIOGRAFIA

ABE Y, CHINZAI T, MABUCHI K, et al. Physiological control of a total artificial heart: conductance- and arterial pressure-based control

ACHNECK HE, JAMIOLKOWSKI RM, JANTZEN AE, et al. The biocompatibility of titanium cardiovascular devices seeded with autologous blood-derived endothelial progenitor cells EPC-seeded antithrombotic Ti Implants, *Biomaterials* 32 (2011) 10e18

AKAGAWA E, LEE H, TATSUMI E, et al. Effects of mechanical valve orifice direction on the flow pattern in a ventricular assist device

ARABIA FA, COPELAND JG, SMITH RG, et al. CardioWest Total Artificial Heart: A Retrospective Controlled Study

ARABIA FA, COPELAND JG, SMITH RG, et al. International experience with the CardioWest total artificial heart as a bridge to heart transplantation, *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:5-10

BACKMAN DK, SANDQUIST GM, KOLFF WJ, Biomedical Engineering Support

BAN K, KOCHI K, IMAI K, et al. Novel Doppler Technique to Assess Systemic Vascular Resistance The Snuffbox Technique, *Circ J* 2005; 69: 688 – 694

CARPI F, FEDERIGHI P, Cuore artificiale

CASAS F, WEBER S, KLATTE R, et al. Cycle Testing of the MagScrew Total Artificial Heart External Battery Pack, *Artificial Organs* 31(9):698–702

COLACINO FM, ARABIA M, MOSCATO F, Modeling, analysis, and validation of a pneumatically driven left ventricle for use in mock circulatory systems, *Medical Engineering & Physics* 29 (2007) 829–839

COPELAND JG, ARABIA FA, SMITH RG, et al. Arizona experience with CardioWest total artificial heart bridge to transplantation, *Ann Thorac Surg* 1999;68:756-760

COPELAND JG, SMITH RG, ARABIA FA, et al. Cardiac Replacement with a Total Artificial Heart as a Bridge to Transplantation

COPELAND JG, SMITH RG, ARABIA FA, et al. Comparison of the CardioWest Total Artificial Heart, the Novacor Left Ventricular Assist System and the Thoratec Ventricular Assist System in bridge to transplantation, *Ann Thorac Surg* 2001;71:92-97

COPELAND JG, PAVIE AJ, EL-BANAYOSY A, Discussion of bridging to transplant and alternatives to transplant, *Ann Thorac Surg* 2001;71:114-115

COPELAND JG, SMITH RG, BOSE RK, et al. Risk Factor Analysis for Bridge to Transplantation With the CardioWest Total Artificial Heart, *Ann Thorac Surg* 2008;85:1639-1644

COPELAND JG, ARABIA FA, SMITH RG, et al. Synthetic Membrane Neo-Pericardium Facilitates Total Artificial Heart Explantation

COPELAND JG, SMITH RG, BANCHY ME, et al. The CardioWest total artificial heart bridge to transplantation: 1993 to 1996 National Trial, *Ann Thorac Surg* 1998;66:1662-1669

DELGADO III RM, NAWAR M, LOGHIN C, et al. Catheterization of the AbioCor™ Implantable Replacement Heart

DELGADO DH, RAO V, ROSS HJ, et al. Mechanical Circulatory Assistance: State of Art, *Circulation* 2002;106:2046-2050

DISSANAYAKE T, BUDGETT D, HU AP, et al. Transcutaneous Energy Transfer System for Powering Implantable Biomedical Devices

DOWLING RD, ETOCH SW, STEVENS KA, et al. Current status of the AbioCor implantable replacement heart, *Ann Thorac Surg* 2001;71:147-149

DOWLING RD, GRAY LA, ETOCH SW, et al. Initial experience with the AbioCor Implantable Replacement Heart System, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Volume 127, Number 1

DOWLING RD, GRAY LA, STEVENS JR, et al. The AbioCor implantable replacement heart, *Ann Thorac Surg* 2003;75:93-99

ENSOR CR, CAHOON WD, CROUCH MA, et al. Antithrombotic Therapy for the CardioWest Temporary Total Artificial Heart

FATTIROLI F, BONACCHI M, BURGISSER C, et al. Riabilitazione cardiologica di pazienti con supporto circolatorio mediante dispositivo di assistenza ventricolare sinistra

FRAZIER OH, COHN WE, TUZUN E, et al. Continuous-Flow Total Artificial Heart

FRAZIER OH, DOWLING RD, GRAY LA The Total Artificial Heart: Where We Stand *Cardiology* 2004;101:117–121

FUKAMAKI K, HORVATH DJ, MASIELLO AL, et al. An innovative, sensorless, pulsatile, continuous-flow total artificial heart: Device design and initial in vitro study, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 29, No 1, January 2010

FUMOTO H, HORVATH DJ, RAO S, et al. In vivo acute performance of the Cleveland Clinic self-regulating, continuous-flow total artificial heart, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 29, No 1, January 2010

GEROSA G, Cuore Artificiale Totale (presentazione)

GLOWER JS, CHENG RC, GIRIDHARAN GA, et al. In Vitro Evaluation of Control Strategies for an Artificial Vasculature Device

GREGORY SD, Simulation and Development of a Mock Circulation Loop with Variable Compliance

GRIGIONI M, DANIELE C, ROMANELLI C, et al. Banco di prova per la caratterizzazione di dispositivi di assistenza meccanica al circolo, *Rapporti ISTISAN* 03/21

HICKS AR, Evaluation of a Mock Circulation Model through time-series analysis

HOMMA A, TAENAKA Y, TATSUMI E, et al. Development of a compact wearable pneumatic drive unit for a ventricular assist device, *J Artif Organs* (2008) 11:182–190

HOMMA A, TATSUMI E, TAENAKA Y, et al. Long-Term in vivo testing of the totally implantable artificial heart system with newly Energy converter at National cardiovascular center

HUNTER PJ, PULLAN AJ, SMAILL BH, Modeling Total Heart Function, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2003. 5:147–77

JUNG JOO LEE, CHOON HAK LIM, HO SUNG SON, et al. In Vitro Evaluation of the Performance of Korean Pulsatile ECLS (T-PLS) Using Precise Quantification of Pressure-Flow Waveforms

KAMOHARA K, WEBER S, KLATTE RS, et al. Hemodynamic and Metabolic Changes During Exercise in Calves With Total Artificial Hearts of Different Sizes yet Similar Output, *Artificial Organs* 31(9):667–67

KOSAKA R, SANKAI Y, YAMANE T, et al. Resonant Frequency Control Method for Total Artificial Heart: In Vitro Study, *Artificial Organs*32(2):157–174

KUNG RTV, ZANG H, Vascular Tone Estimation in Patients Implanted with the AbioCor Implantable Replacement Heart, *Artificial Organs* 28(6):543–548

LARSON BC, An Optical Telemetry System For Wireless Transmission Of Biomedical Signals Across The Skin

LEE H, HOMMA A, TATSUMI E, et al. Observation of cavitation pits on a mechanical heart valve surface in an artificial heart used in in vivo testing, *The Japanese Society for Artificial Organs* (2009) 12:105–110

LEE J, Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation by the National Clinical Trial Initiative Subcommittee, *ASAIO Journal* 2009

LEPRINCE P, BONNET N, VARNOUS S, et al. Patients With a Body Surface Area Less Than 1.7 m² Have a Good Outcome With the CardioWest Total Artificial Heart, *The Journal of Heart and Lung Transplantation* October 2005

LOFORTE A, VALLONE A, DELLA MONICA PL, et al. Implanted CardioWest-t total artificial heart: three-dimensional computed tomography reconstruction

MASIELLO AL, KIRALY R, BUTLER K, et al. Cardiac and pulmonary replacement

MASLEN EH, BEARNSON GB, ALLAIRE PE, et al. Feedback Control Application in Artificial Heart

NICHOLSON C, PAZ JC, Total Artificial Heart and Physical Therapy Management

NOSÈ Y, FDA Approval of Totally Implantable Permanent Total Artificial Heart for Humanitarian Use, *Artificial Organs*

NOSÈ Y, NAKATA K, YOSHIKAWA M, et al. Development of a Totally Implantable Biventricular Bypass Centrifugal Blood Pump System, *Ann Thorac Surg* 1999;68:775–9

NOSÈ Y, Implantable Total Artificial Heart Developed by Abiomed Gets FDA Approval for Clinical Trials, *Artificial Organs* 25(6):429

OHASHI J, DE ANDRADE A, NOSÈ Y, Hemolysis in an Electromechanical Driven Pulsatile Total Artificial Heart, *Artificial Organs* 27(12):1089–1093

OHASHI J, DE ANDRADE A, MUELLER J, The Effect of Respiration on the Performance of the Total Artificial Heart, *Artificial Organs* 21(10):1121-1125.

PANTALOS GM, ALTIERI F, BERSON A, et al, Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation, *Ann Thorac Society* 1998;66;1852–9

PETEL SM, ALLAIRE PE, WOOD HG, et al. Design and construction of a Mock human Circulatory System

PETERS JL, DONOVAN FM, KAWAI J, Consequences of the Diaphragm Driven Artificial Heart-Animal Implantation and Mock Circulation Studies

PHILLIPS R, LICHTENTHAL P, SLONING J, et al. Noninvasive Cardiac Output Measurement in Heart Failure Subjects on Circulatory Support

PIERCE WS, ROSENBERG G, SNYDER AJ, et al. An Electric Artificial Heart for Clinical Use

PRÉVOST F, COSTA M, CARMANT L, et al. Effects of hyperthermic seizures in the developing primary visual cortex of the rat, *Neuroscience* 171 (2010) 1120-1130

SCHENK S, WEBER S, LUANGPHAKDY V, et al. MagScrew Total Artificial Heart In Vivo Performance Above 200 Beats Per Minute *Ann Thorac Surg* 2005;79:1378-1383

SHOHAM AB, PATEL B, ARABOA FA, et al. Mechanical ventilation and the total artificial heart: optimal ventilator trigger to avoid post-operative autocycling - a case series and literature review, *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010, 5:39

SLEPIAN MJ, SMITH RG, COPELAND JG, et al. The SynCardia CardioWest Total Artificial Heart

TIMMIS D, HAYNE M, McNEIL K, et al. A Complete Mock Circulation Loop for the Evaluation of Left, Right, and Biventricular Assist Devices, *Artificial Organs* 29(7):564–572,

WEGNER JA, DI NARDO JA, ARABIA FA, Blood Loss and Transfusion Requirements in Patients Implanted with a Mechanical Circulatory Support Device Undergoing Cardiac Transplantation, *The Journal of Heart and Lung Transplantation* Volume 19, Number 5

WEI WANG, DE-MING ZHU, WEN-XIANG DING, Ventricular assist and heart replacement systems, *Artificial Organs* 33(11):1009–1014

YODA M, EL BANAYOSY A, TENDERICH G, et al. The CardioWest Total Artificial Heart for Chronic Heart Transplant Rejection

ZAREBA KM, The artificial heart – past, present, and future

H040006 AbioCor Implantable Replacement Heart, Summary of Safety and Probable Benefit

SynCardia CardioWest Total Artificial Heart, Summary of Safety and Effectiveness

SynCardia Systems Inc. CardioWest Total Artificial Heart (TAH), Direction for use

SynCardia Systems Inc. CardioWest Total Artificial Heart, SynCardia Companion Driver System Operator Manual

SITI INERNET CONSULTATI

- www.syncardia.com
- www.carmatsas.com
- www.jarvikheart.com
- www.texasheartinstitute.org
- www.abiomed.com
- en.wikipedia.org
- www.uab.edu/ctsresearch/intermacs
- www.cardiochirurgia.org
- www.nhlbi.nih.gov
- optn.transplant.hrsa.gov
- <http://cardiacsurgery.org/>