

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA**

**TESI DI LAUREA TRIENNALE
IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**VALUTAZIONE IN VITRO DELLA
FUNZIONALITÀ EMODINAMICA
DI PROTESI VALVOLARI CARDIACHE:
PRESCRIZIONI NORMATIVE E
METODOLOGIE ADOTTATE
NELLA RICERCA SCIENTIFICA**

**Relatore: Prof. Francesca Maria Susin
Laureanda: Serena Benetti**

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

*...Take a breath, find your courage
and make the leap
cause your feet always know where to go...*

*...And you dance and you dance in an endless flow
in the grace of a perfect design
stepping out of the dark and into the glow
and the whole world will see when you shine...
...You can shine...*

INDICE

INTRODUZIONE

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE. IL CIRCOLO SISTEMICO E IL CICLO CARDIACO	1
1.1 Il cuore	1
1.2 Il cuore come pompa – Meccanismo delle valvole cardiache	2
1.3 Il ciclo cardiaco	4
1.4 La circolazione sanguigna: il circolo polmonare e il circolo sistemico ...	6
2. PROTESI VALVOLARI CARDIACHE	7
2.1 Principali patologie delle valvole cardiache	7
2.2 Protesi valvolari	8
2.2.1 Protesi meccaniche	9
2.2.2 Protesi biologiche	11
2.2.2.1 Protesi valvolari transfemorali e transapicali	13
2.3 Valvole meccaniche vs valvole biologiche	15
3. PARAMETRI VALUTATIVI DELLA PERFORMANCE EMODINAMICA VALVOLARE	17
3.1 Introduzione	17
3.2 Parametri globali	18
3.2.1 Parametri globali relativi alla stenosi valvolare	18
3.2.2 Parametri globali relativi all'insufficienza valvolare	29
3.3 Parametri locali	33

4. PRESCRIZIONI NORMATIVE RELATIVE ALLA PERFORMANCE EMODINAMICA	37
4.1 Introduzione	37
4.2 UNI EN ISO 5840 – Impianti cardiovascolari.	
Protesi valvolari cardiache	38
4.2.1 Hydrodynamic performance assessment	38
4.2.2 Guidelines for verification of hydrodynamic performance	41
4.3 Draft Guidance for Industry and FDA Staff. Heart Valves – Investigational device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications . .	49
4.4 ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary	52
5. METODOLOGIE ADOTTATE NELLA RICERCA SCIENTIFICA PER LA VALUTAZIONE IN VITRO DELLA FUNZIONALITÀ EMODINAMICA DELLE PROTESI VALVOLARI CARDIACHE	55
5.1 Introduzione	55
5.2 Analisi della letteratura scientifica	55
5.3 Considerazioni generali	93
5.4 Letteratura e normative	94
5.5 Conclusioni	95
BIBLIOGRAFIA	97
RINGRAZIAMENTI	101

INTRODUZIONE

Gli obiettivi principali di questo lavoro riguardano la definizione di un quadro generale circa la valutazione in vitro della funzionalità emodinamica delle protesi valvolari cardiache e la proposta di eventuali miglioramenti da apportare alle normative attualmente in vigore. In particolare, il primo obiettivo è stato raggiunto mediante l'individuazione dei parametri significativi atti a quantificare la performance emodinamica valvolare, il reperimento, l'acquisizione e l'esame delle normative esistenti sull'argomento (con particolare riguardo alle prescrizioni relative alla valutazione della performance emodinamica) e l'analisi dell'orientamento che la ricerca scientifica segue nell'ambito del problema in esame. Il lavoro compilativo è stato, quindi, realizzato mediante l'acquisizione e la lettura critica e cosciente delle normative e del materiale di letteratura scientifica.

I risultati dell'analisi hanno dimostrato innanzitutto che la normativa esistente è costituita, per l'Europa, dalla sola UNI EN ISO 5840, a cui si aggiunge, per gli Stati Uniti d'America, la FDA Draft Guidance for Industry and FDA Staff. Heart Valves – Investigational device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications. Relativamente ai contenuti dei documenti citati, è emerso che la normativa europea presenta alcune lacune che potrebbero essere colmate mediante l'acquisizione delle prescrizioni presenti nella FDA Draft Guidance. Quest'ultima, peraltro, sottolinea specificamente che la ISO 5840 e la 'Draft Guidance' sono complementari e non vicendevolmente sostituibili.

Con riferimento all'orientamento seguito dalla ricerca scientifica, si è poi potuto osservare che tra i lavori esaminati esiste una certa uniformità per alcuni aspetti (la strumentazione utilizzata per le prove in vitro, il fluido di test, la scelta dei parametri da rilevare, ...) e disuniformità per altri (i valori di cardiac output di test, la posizione delle prese di pressione, la definizione di alcuni parametri emodinamici, ...). Si osserva che quest'ultima circostanza può generare equivoci nell'interpretazione dei

risultati e comportare difficoltà nel confrontare risultati di ricerche diverse.

In conclusione, il presente lavoro ha posto in luce come la valutazione in vitro della funzionalità emodinamica delle protesi valvolari cardiache possa risultare esaustiva e preposta al confronto tra i diversi lavori di ricerca se si riuscissero a integrare le direttive emanate dalla UNI EN ISO 5840 – Impianti cardiovascolari. Protesi valvolari cardiache con le indicazioni contenute nella FDA Draft Guidance.

CAPITOLO 1

Anatomia e fisiologia del cuore. Il circolo sistemico e il ciclo cardiaco.

1.1 IL CUORE

Il cuore è l'organo principale dell'apparato circolatorio, propulsore del sangue nell'intero organismo attraverso un sistema chiuso di canali, i vasi sanguigni. E' situato nella parte centrale del torace (mediastino), fra i due polmoni, al di sopra del muscolo diaframma. Esso è contenuto in un sacchetto sieroso, detto pericardio, ed è formato principalmente da tre tipi di miocardio: atriale, ventricolare e le fibre specializzate nelle proprietà dell'eccitabilità e della conducibilità .

Il cuore è suddiviso in quattro cavità, due destre e due sinistre, separate da un setto mediano; le due cavità superiori sono dette **atri**, le due inferiori **ventricoli**. L'atrio e il ventricolo destro sono in continuità tra loro formando il cuore destro (che pompa il sangue venoso), così come comunicano le due cavità sinistre, formando il cuore sinistro (che pompa il sangue arterioso). Dopo la nascita non persiste alcuna comunicazione tra la parte destra e la parte sinistra del cuore; questa condizione è garantita dai setti interatriali e interventricolari che dividono il cuore nelle due metà suddette. Ogni atrio comunica con il corrispondente ventricolo attraverso l'orifizio atrioventricolare che è fornito di una valvola cuspidale: **valvola tricuspide** tra le

cavità destre, **valvola bicuspide o mitrale** tra atrio sinistro e ventricolo sinistro. Gli orifizi che mettono in comunicazione le cavità cardiache con i vasi efferenti sono anch'essi protetti da valvole che impediscono il reflusso: **valvola semilunare polmonare** nel ventricolo destro per l'arteria polmonare, **valvola semilunare aortica** nel ventricolo sinistro per l'aorta.

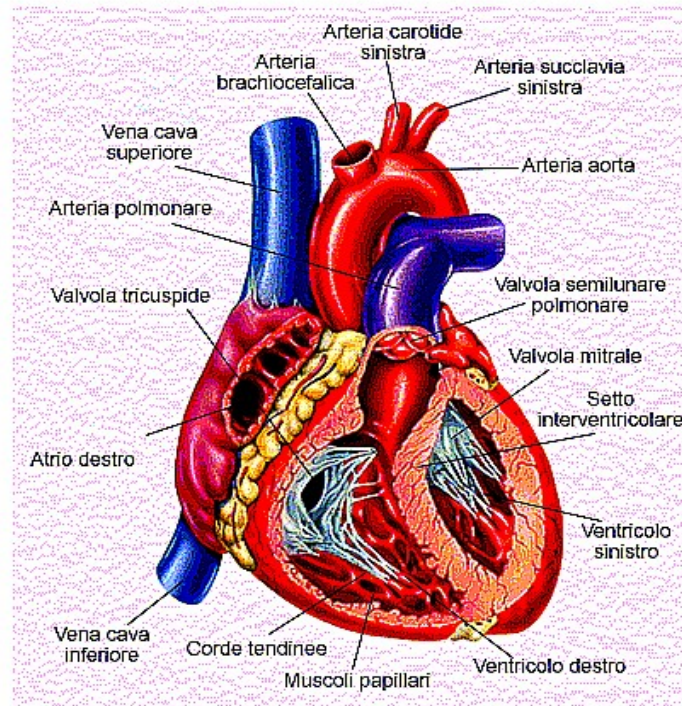


Figura 1.1: anatomia del cuore

1.2 IL CUORE COME POMPA – IL MECCANISMO DELLE VALVOLE CARDIACHE

Il cuore è una pompa che, ricavando l'energia contrattile dall'energia chimica derivata dalla scissione dei fosfati ad alta energia di idrolisi, fornisce ad un volume di sangue un'energia potenziale (energia di pressione). La **pressione sanguigna** rappresenta la manifestazione meccanica della contrazione cardiaca e costituisce il fattore predominante della circolazione sanguigna.

Come le valvole delle pompe meccaniche, anche le valvole cardiache *si aprono*

quando la pressione nella camera a monte diventa superiore a quella delle valvole a valle, sia che ciò si verifichi per un aumento della pressione a monte (come avviene per l'apertura delle valvole semilunari quando cresce la pressione nel ventricolo), sia che avvenga per una diminuzione della pressione a valle (come accade per l'apertura delle valvole mitrale e tricuspide). La *chiusura* si ha quando vi è un gradiente pressorio che spinge il sangue indietro; la rapidità con cui avviene la chiusura delle valvole è tanto maggiore quanto maggiore è la velocità della corrente sanguigna. Le valvole **atrio-ventricolari**, cioè la **mitrale** e la **tricuspide**, impediscono il flusso retrogrado dai ventricoli agli atri durante la sistole; le valvole **semilunari**, cioè l'**aortica** e la **polmonare**, impediscono il flusso retrogrado dall'aorta e dall'arteria polmonare verso i ventricoli nella diastole.

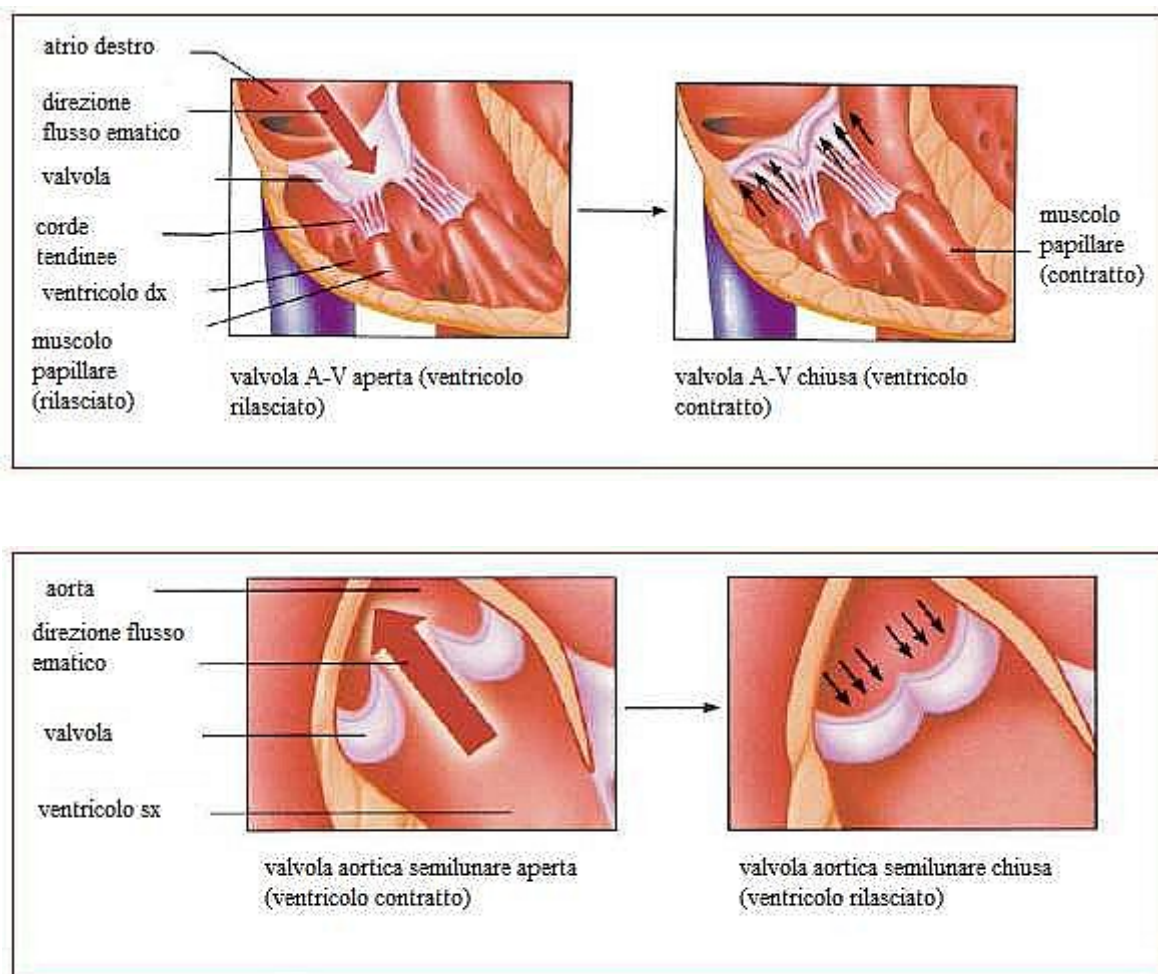


Figura 1.2: meccanismo di apertura-chiusura delle valvole cardiache

1.3 IL CICLO CARDIACO

L'attività della pompa cardiaca dipende dall'esecuzione ordinata e coordinata delle varie fasi del ciclo cardiaco. L'azione di pompa ventricolare deve essere intesa come l'insieme delle funzioni di **sistole**, che è la fase di contrazione e svuotamento ventricolare, e di **diastole**, che è la fase di rilasciamento e riempimento. Tali fasi determinano l'andamento delle pressioni intracardiache e centrali che si traduce, come visto in precedenza, nell'apertura e nella chiusura delle valvole cardiache; i *tempi di apertura e di chiusura delle valvole* separano, quindi, le varie fasi del ciclo cardiaco:

1^a e 2^a fase –Riempimento o diastole ventricolare o perisistole

- pressione intraventricolare inferiore a quella atriale
- apertura valvole atrio-ventricolari
- riempimento ventricolare
- contrazione atriale
- chiusura valvole atrio-ventricolari

3^a fase –Contrazione ventricolare isovolumica

- valvole atrio-ventricolari e arteriose chiuse
- contrazione ventricolare isovolumetrica

4^a fase –Eiezione o contrazione isotonica ventricolare

- apertura valvole arteriose
- espulsione del sangue
- caduta della pressione intraventricolare
- chiusura valvole arteriose per vortici reflui

5ª fase – Rilasciamento ventricolare isovolumico

- rilasciamento ventricolare
- pressione ventricolare inferiore a quella atriale
- apertura valvole atrio ventricolari

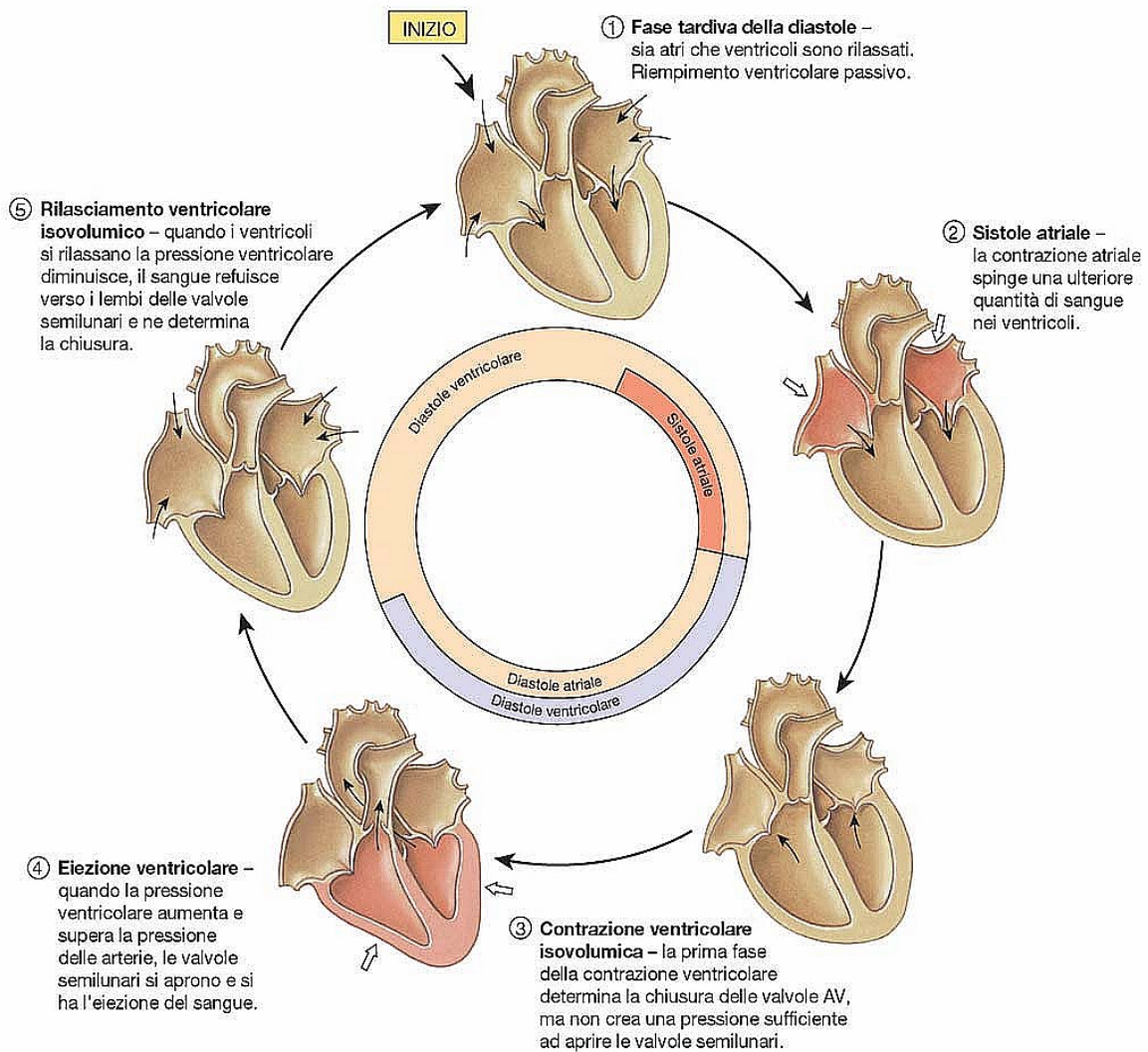


Figura 1.3: il ciclo cardiaco

1.4 LA CIRCOLAZIONE SANGUIGNA: IL CIRCOLO POLMONARE E IL CIRCOLO SISTEMICO

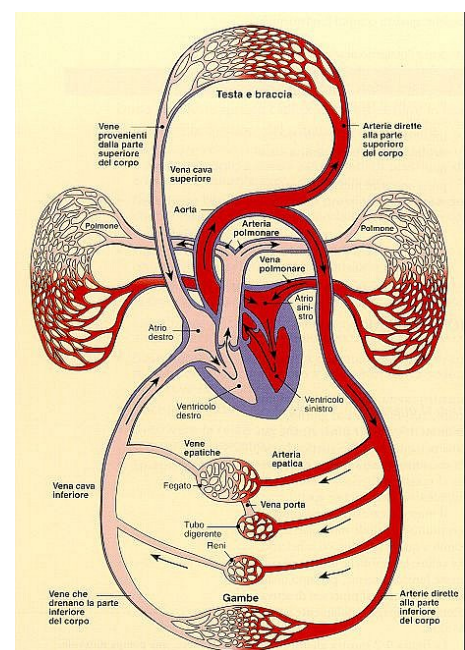
La circolazione sanguigna è definita *doppia e completa*, vale a dire che le due metà del cuore funzionano autonomamente, ovvero come se vi fosse un doppio cuore tale che il sangue venoso e quello arterioso non si mescolino mai. Come accennato in precedenza, il cuore funziona come una pompa, aspirante e premente: richiama nelle sue cavità il sangue venoso e lo manda ai polmoni attraverso l'arteria polmonare. Da lì le vene polmonari lo riportano nuovamente al cuore, che, attraverso l'aorta, lo porta in tutte le reti capillari.

L'afflusso verso il cuore avviene attraverso il sistema venoso, quello dal cuore alla periferia attraverso il sistema arterioso. Gli atri ricevono le vene, nelle quali il sangue ha un percorso centripeto, ovvero dall'esterno del corpo verso il cuore. Dai ventricoli nascono le arterie, nelle quali il sangue ha un percorso centrifugo. Normalmente le arterie trasportano sangue ossigenato (sangue arterioso) da distribuire ai tessuti, mentre le vene trasportano sangue non ossigenato (sangue venoso) proveniente dai tessuti che hanno fatto consumo di ossigeno. Come si può notare, ciò non avviene per l'arteria polmonare, che conduce sangue venoso, quindi non ossigenato, al polmone; non avviene inoltre per le vene polmonari, che trasportano verso il cuore sangue arterioso, quindi ossigenato, proveniente dai polmoni.

Circolo sistemico: ventricolo sinistro, aorta, arterie, arteriole, capillari, venule, vene, vene cave, atrio destro.

Circolo polmonare: ventricolo destro, arteria polmonare, arterie, capillari polmonari, vasi venosi, vene polmonari, atrio sinistro.

Figura 1.4: circolo polmonare e circolo sistemico



CAPITOLO 2

Protesi valvolari cardiache.

2.1 PRINCIPALI PATOLOGIE DELLE VALVOLE CARDIACHE

Le malattie delle valvole cardiache sono una delle principali problematiche del sistema cardiovascolare e possono essere causate da *febbre reumatica*, *malattie ischemiche*, *disfunzioni al tessuto connettivo*, *traumi* e *tumori maligni*. Le valvole più comunemente danneggiate sono la *mitrale*, l'*aortica* e la *tricuspide*. I malfunzionamenti delle valvole incidono sul loro comportamento fluidodinamico primariamente in due modi:

- **Stenosi:** la valvola, alla sua massima apertura, presenta un orifizio di dimensioni minori di quelle fisiologiche, nonché di forma non circolare.
- **Insufficienza o incompetenza:** la valvola non si chiude completamente, provocando, quindi, un flusso retrogrado ematico dalle arterie nei ventricoli (valvole semilunari) oppure dai ventricoli negli atri (valvole atrio-ventricolari).

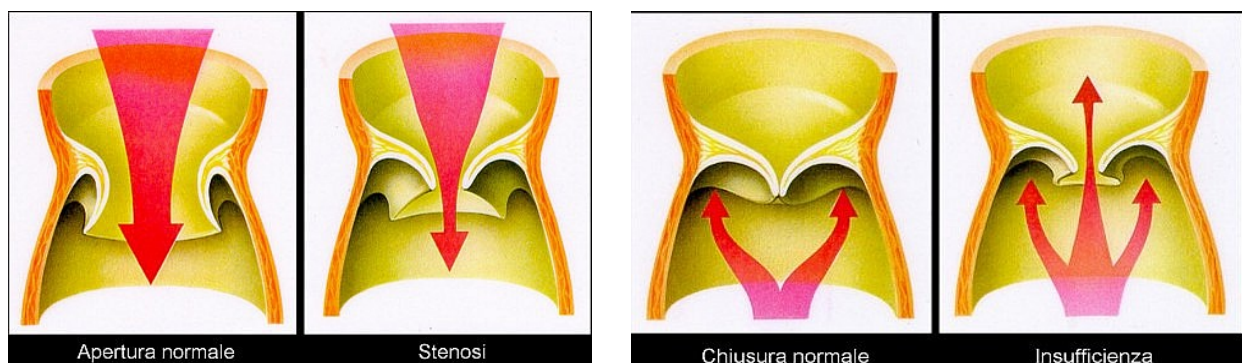


Figura 2.1: valvole stenotiche o insufficienti

Queste patologie riducono l'efficienza del cuore e aggiungono ulteriori sforzi e tensioni a quest'ultimo.

Spesso la valvola può essere riparata con particolari tecniche chirurgiche. La **riparazione valvolare** garantisce una migliore performance del muscolo cardiaco, una terapia priva di anticoagulante, una maggiore resistenza alle infezioni. A volte la valvola è talmente danneggiata da non poter essere riparata o da non garantire una tenuta duratura della riparazione; in questo caso è necessario eseguire una **sostituzione valvolare**.

2.2 PROTESI VALVOLARI

Principio cui ci si deve costantemente attenere è l'**inesistenza della valvola protesica ideale**. Detto ciò, una valvola ideale dovrebbe:

- essere completamente *sterile* al momento dell'impianto, nonché *non tossica*;
- avere un inserimento chirurgicamente conveniente per il paziente;
- conformarsi alla *struttura del cuore* (ovvero la grandezza e la forma della protesi non dovrebbero interferire con le funzioni cardiache);
- mostrare una **minima resistenza al flusso** (e quindi essere minimamente stenotica) così da prevenire un salto di pressione transvalvolare significativo;
- avere il **minimo rigurgito** necessario alla chiusura della valvola così da mantenere bassi i livelli di incompetenza;
- dimostrare resistenza all'usura meccanica e strutturale;
- *durare* nel tempo (25 anni) e mantenere la propria normale performance funzionale;
- causare **minimi danni ai componenti del sangue** e al tessuto endoteliale circondante la valvola;
- mostrare una bassa probabilità di *complicazioni tromboemboliche* senza l'uso

di anticoagulanti;

- non essere rumorosa;
- essere radiograficamente visibile;
- avere un costo accettabile.

Vi sono due macrotipi di protesi:

- MECCANICHE
- BIOLOGICHE

2.2.1 PROTESI MECCANICHE

Clinicamente, le protesi meccaniche sono state le prime ad essere utilizzate. Esse sono tutte costituite da tre componenti principali: occlusore, alloggiamento (*housing*) ed anello di sutura. L'*occlusore* è la parte mobile della protesi: deve essere in grado sia di aprire e chiudere senza interferenze, che di assecondare le differenze di pressione del flusso ematico. Il movimento dell'occlusore sull'*housing* incide invece sul moto del sangue: un'attenta progettazione della valvola deve minimizzare le turbolenze del flusso, al fine di diminuire il lavoro cardiaco ed evitare la formazione di trombi o la comparsa di fenomeni emolitici. L'*anello di sutura*, infine, è il punto di congiunzione della protesi con i tessuti del ricevente.

Esistono tre principali tipi di protesi meccaniche:

- 1) valvole **Ball and Cage** (si ricordi la Starr-Edwards), costituite da una sfera di materiale polimerico la cui libertà di movimento è limitata da una gabbia metallica. L'evento che condiziona l'apertura/chiusura di questo tipo di valvola artificiale è passivo, poiché determinato dalla differenza di pressione creata dalla corrente ematica del circolo cardiaco. La struttura della protesi determina una forte modifica del flusso fisiologico, che non avviene più centralmente ma ai lati della palla (flusso periferico), aumentando di conseguenza il *lavoro*

cardiaco e il salto di pressione transvalvolare. Inoltre, essa presenta ulteriori problemi: *bassa velocità di apertura e chiusura, emolisi e alterazione dei tessuti circostanti.*

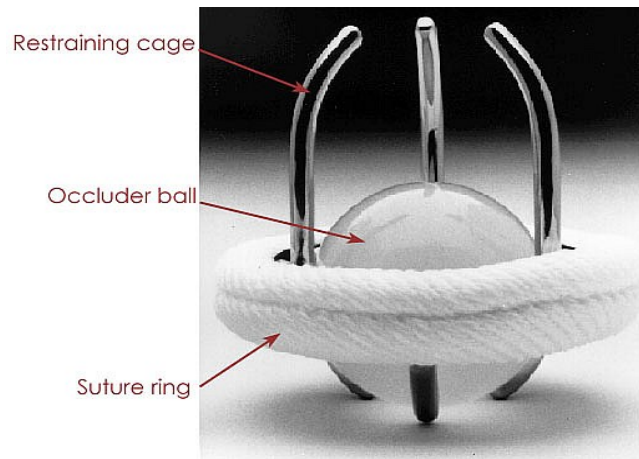


Figura 2.2: valvola Ball and Cage

- 2) Valvole **Monodisco (Tilting Disc)** basate su una geometria che prevede un singolo disco oscillante di materiale polimerico, il cui movimento è guidato da dei montanti metallici saldati all'housing della valvola stessa. In posizione aperta, l'occlusore della valvola tilting-disc appare come un sottile foglietto che rende nettamente *inferiori le turbolenze* del sangue nella fase di attraversamento della protesi. I problemi relativi a questo tipo di protesi sono la presenza di *rigurgito* persistente durante la diastole, il rischio di *rottura* della giunzione saldata tra montanti e housing e rilevante *rumorosità*.



Figura 2.3: valvola Tilting Disc

- 3) Valvole **Bidisco (Bileaflets**, tra cui la St. Jude Regent e la Sorin Bicarbon Overline), costituite da due semidischi che si aprono e si chiudono in relazione al gioco pressorio. Essi fungono da occlusori i quali, interferendo solo minimamente con il flusso sanguigno, lo rendono molto più *simile a quello fisiologico* rispetto ai modelli precedenti. Talvolta si verifica un *lieve rigurgito* a valvola chiusa, necessario per assicurare maggiore pulizia in corrispondenza dei cardini ed evitare la formazione di trombi. Altri aspetti positivi sono la *centralità del flusso*, la *riduzione del salto pressorio* transvalvolare, la riduzione di flusso retrogrado e la maggiore *biocompatibilità* dei materiali utilizzati per la realizzazione della stessa (carbonio pirolitico).



Figura 2.4: valvola Bileaflet

2.2.2 PROTESI BIOLOGICHE

Le valvole cardiache biologiche possono appartenere a tre categorie:

- 1) **valvole autologhe**: vengono costruite utilizzando del tessuto ricavato dallo *stesso paziente* (pericardio, fascia lata, valvola polmonare).
- 2) **Valvole omologhe**: sono rappresentate da *valvole naturali umane* ricavate da cuore espantato. Esse vengono sterilizzate e successivamente impiantate. Il

vantaggio maggiore è racchiuso nel fatto che le cellule sono in grado di *ripopolarsi* e riprodurre *collagene*; tra gli altri aspetti positivi si ricordino la *durata* di vita superiore alle valvole eterologhe e *l'assenza del supporto* artificiale. Purtroppo vi è poca disponibilità.

3) **Valvole eterologhe**: vengono ricavate da *animali* e sono costituite da tre lembi valvolari. Si hanno a disposizione protesi porcine e pericardiche bovine, montate su supporto (stent, il quale rende rigida la protesi, ma più ingombrante) o senza supporto (stentless), per le quali la tecnica d'impianto è più complessa.

- Valvole di **tessuto porcino** (tra cui la Medtronic Mosaic e la Medtronic Freestyle): vengono trattate chimicamente con una sostanza disinfettante e stabilizzante (*glutaraldeide*) al fine di prevenire la degenerazione del tessuto valvolare devitalizzato, inibire la sua antigenicità e aumentare le proprietà meccaniche. Lo stent, se presente, è ricoperto con tessuto di Teflon o di Dacron per favorirne il rivestimento con l'endotelio, mentre i foglietti valvolari sono composti da tessuto connettivo contenente collagene, elastina e mucopolisaccaridi. Queste valvole presentano un basso rischio di *coagulazione* del sangue, ma un'insufficiente affidabilità meccanica.
- Valvole di **tessuto pericardico bovino** (tra cui la Carpentier-Edwards e la Edwards Prima): il tessuto utilizzato ha uno spessore di 0,4 mm ed è suturato esternamente al supporto valvolare; ciò determina un *lume* valvolare più *ampio* rispetto a quello delle protesi porcine. Il pericardio è costituito da identici strati di collagene orientati parallelamente alla superficie e da elastina distribuita in maniera crescente verso la superficie esterna; il trattamento chimico eseguito sul tessuto è simile a quello per le valvole porcine, ma, in questo caso, durante il fissaggio con glutaraldeide è necessario deformare il pericardio affinché ottenga e mantenga la geometria finale.



Figura 2.5: valvole Biologiche Stented



Figura 2.6: valvole Biologiche Stentless

2.2.2.1 PROTESI VALVOLARI TRANSAPICALI E TRANSFEMORALI (TAVI)

Si sono rese recentemente disponibili delle protesi cardiache (tra cui la Edwards SAPIEN) che possono essere impiantate senza dover fermare il cuore e, in alcuni casi, senza dover aprire il torace ma passando attraverso un'arteria periferica. Queste prendono il nome di TAVI, acronimo inglese per *Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Tali valvole sono costituite da uno *stent metallico* simile a quello utilizzato nelle coronarie (ma di dimensioni maggiori) sul quale è fissata una protesi biologica analoga a quelle che vengono impiegate a cuore aperto. La via di accesso (femorale o apicale, ovvero dalla punta del ventricolo sinistro) dipende dalle condizioni delle arterie periferiche. Ovviamente se si tratta di un paziente con arterie piccole o malate la via femorale comporterebbe dei rischi maggiori e quindi si preferisce quella transapicale.

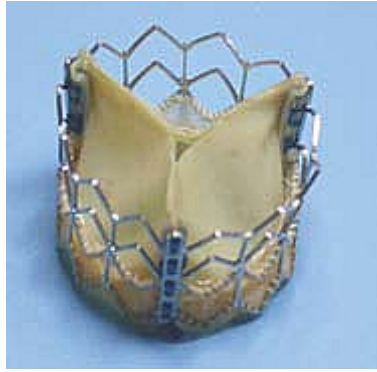


Figura 2.7: esempio di TAVI

Allo scopo, la protesi viene compressa e resa sottile come una matita (*Figura 2.8*).

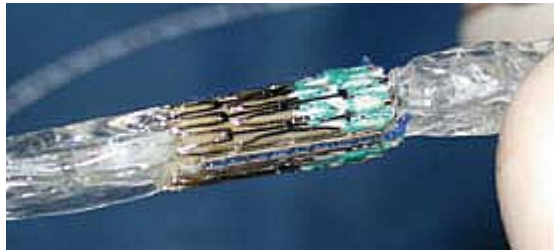


Figura 2.8

PROCEDURA PER VIA TRANSAPICALE

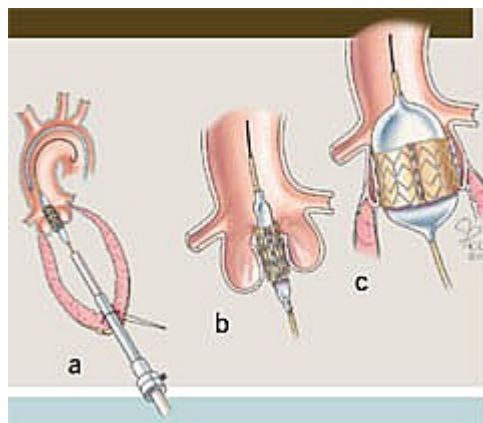


Figura 2.9: esempio di valvola aortica stenotica

La valvola in questo caso viene fatta arrivare a livello della valvola aortica stenotica attraverso la punta del cuore (a). Una volta controllata la corretta posizione, la valvola viene aperta tramite un palloncino che, gonfiato opportunamente, ne consente la perfetta adesione sostituendo la valvola nativa malata (b, c). Ovviamente quest'ultima non viene asportata ma "schiacciata" e dilatata per consentire di allargare l'orifizio e, quindi, sostituita nella funzione di valvola dalla protesi di adeguata misura. In caso di gravi **calcificazioni** o di vicinanza delle **coronarie** al piano valvolare questo intervento non può essere eseguito.

Tale procedura è attualmente indicata solo in pazienti con elevato rischio operatorio e con aspettativa di vita non ottimale per le condizioni cliniche (neoplasie, malattie sistemiche gravi, ...) in quanto non sono ancora noti i risultati a distanza dall'impianto.

2.3 VALVOLE MECCANICHE vs VALVOLE BIOLOGICHE

- VALVOLE MECCANICHE:
 - durata teoricamente illimitata;
 - richiedono trattamento farmacologico anticoagulante;
 - rumorose (monodisco);
 - rischio di malfunzionamento (formazione di coaguli o panno fibroso).
- VALVOLE BIOLOGICHE:
 - durata limitata (15-20 anni);
 - non richiedono trattamento farmacologico anticoagulante a vita;
 - non rumorose;
 - degradano progressivamente.

CAPITOLO 3

Parametri valutativi della performance emodinamica valvolare.

3.1 INTRODUZIONE

Nel precedente capitolo si è posto in evidenza come nessuna valvola protesica cardiaca sia in grado di riprodurre perfettamente il comportamento di una valvola cardiaca nativa. Sono, quindi, necessarie delle prove *in vitro* da effettuarsi prima della commercializzazione della protesi, per valutare la sua performance emodinamica, con particolare attenzione alla gravità della *stenosi*, dell'*insufficienza*, dei *danni* ai componenti del sangue e alla presenza di complicazioni *tromboemboliche*, il tutto conseguente alla presenza della protesi stessa. Questi aspetti, infatti, se influenti in modo rilevante, sono decisamente invalidanti per la valvola, nonché per il cuore, costretto ad un sovraccarico di lavoro che può comprometterne il funzionamento. Al riguardo sono stati individuati dei parametri atti alla valutazione emodinamica di tali caratteristiche, i quali si suddividono in **parametri globali** (quantizzano il legame tra il *funzionamento valvolare e lo sforzo cardiaco*) e **parametri locali** (forniscono una misura delle possibili insorgenze patologiche a carico del sangue e del cuore). Nel presente capitolo verranno ordinatamente descritti.

3.2 PARAMETRI GLOBALI

3.2.1 PARAMETRI GLOBALI RELATIVI ALLA STENOSI VALVOLARE

La stenosi valvolare comporta un restringimento dell'apertura della valvola cardiaca colpita da questa patologia, tale da modificare il comportamento del flusso del sangue attraverso la valvola stessa. Il più semplice modello concettuale con cui si può schematizzare un distretto valvolare è costituito da un condotto circolare; in *Figura 3.1* se ne riporta il CASO IDEALE.

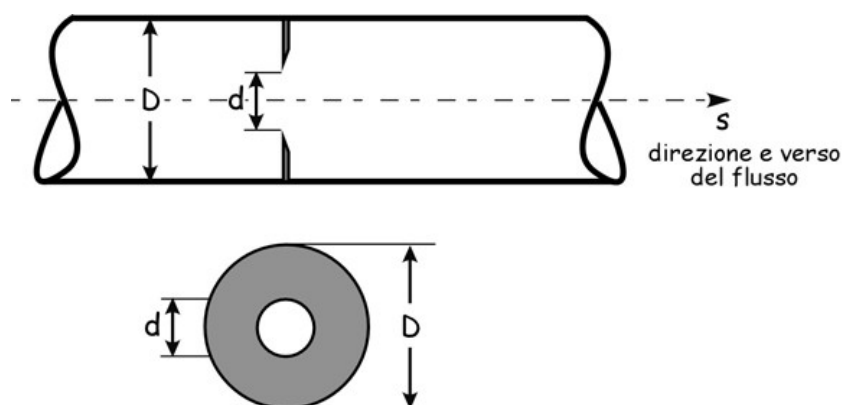


Figura 3.1

Tale modello assume l'ipotesi di una corrente monodimensionale (ovvero un moto fluido che si svolge lungo una direzione prettamente rettilinea, "s", e che presenta limitata estensione trasversale rispetto alla lunghezza su cui il moto stesso si svolge) in un condotto circolare di diametro D, nel quale la stenosi sia rappresentabile come un restringimento localizzato. Come accennato, trattandosi di un modello ideale, esso si sofferma sull'aspetto fondamentale del restringimento della sezione di deflusso del sangue, tralasciando alcuni dettagli legati alla situazione reale, quali l'incompleta assimilabilità a un condotto propria del tratto cardiaco d'interesse e l'impossibilità di generalizzare la morfologia caratteristica di un determinato distretto valvolare.

Per comprendere ciò che accade dal punto di vista *fluidodinamico*, si faccia riferimento alla *Figura 3.2*, riportante anch'essa uno schema IDEALE relativo alla patologia qui trattata.

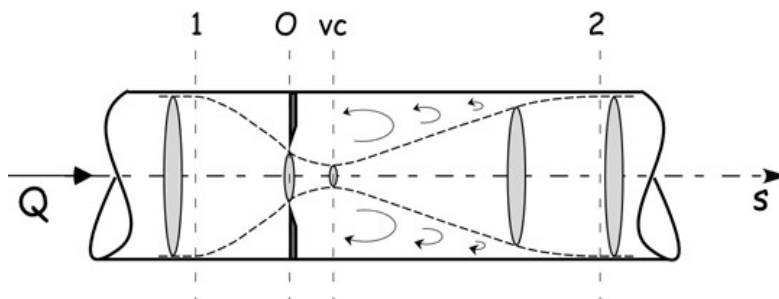


Figura 3.2: comportamento di una corrente nel superamento di un restringimento localizzato

Si nota che la corrente di monte (sezione 1) è costretta a restringersi progressivamente al fine di superare l'orifizio stenotico (O): in corrispondenza dell'orifizio, essa assume le dimensioni dello stesso e la contrazione della corrente continua per un certo tratto a valle, fino a raggiungere il restringimento massimo in corrispondenza della **sezione di vena contratta** (vc), ove la corrente presenta *area minima*. A partire da tale sezione, la corrente si comporta come un getto sommerso, ovvero si allarga gradualmente sino a raggiungere nuovamente, in corrispondenza della sezione 2, il diametro coincidente alla sezione 1. La lunghezza del tratto vc – 2 è denominata *lunghezza di riattacco*. Si noti che nella *Figura 3.2* la linea tratteggiata indica il contorno della corrente, inizialmente in contrazione e poi in espansione, mentre i vortici adiacenti al getto nel tratto successivo a vc sono indice della dissipazione di energia legata alla modifica della geometria della corrente, di cui si discute in seguito.

Per approfondire, ora, i concetti prettamente fisici legati alla stenosi valvolare, si ricordino le seguenti relazioni fondamentali ((1) e (2)):

$$\mathbf{Q} = \mathbf{AV} = \mathbf{cost(s)} \quad (1)$$

Essa è denominata *equazione di continuità* per un tronco di corrente, con fluido

incomprimibile (a densità costante rispetto a s e al tempo) e condotto indeformabile (ad area A della sezione trasversale del tronco di corrente, costante in riferimento al tempo e avente come unità di misura ($[L^2]$ - m^2)), in cui Q è la portata fluida volumetrica della corrente $[[L^3/T]$ - m^3/s]; V è la velocità media della corrente nella sezione trasversale $[m/s]$; s la coordinata lungo l'asse della corrente $[m]$.

$$\frac{p}{\gamma} + h + \frac{\alpha V^2}{2g} = \text{costante}(s) \quad (2)$$

In tale equazione (2), *equazione di Bernoulli*, α è un coefficiente correttivo che tiene conto del fatto che gli effettivi valori della velocità nella sezione sono diversi dalla velocità media; g è l'accelerazione di gravità; h è la quota geodetica (ovvero l'altezza rispetto ad un riferimento orizzontale); p è la pressione di tipo statico; γ è il peso specifico del fluido. Si osservi che, nella generica sezione di coordinata s , la quantità $(p/\gamma + h)$ risulta costante, data la monodimensionalità della corrente (infatti, un'ulteriore proprietà rispetto a quella sopraripotata relativamente a una corrente monodimensionale è la distribuzione idrostatica della pressione lungo la normale all'asse della corrente e, equivalentemente, il fatto che h presenta valore costante lungo la medesima direzione, in qualsiasi punto della sezione). Per convenzione, la quota h e la pressione p vengono riferite al baricentro della sezione.

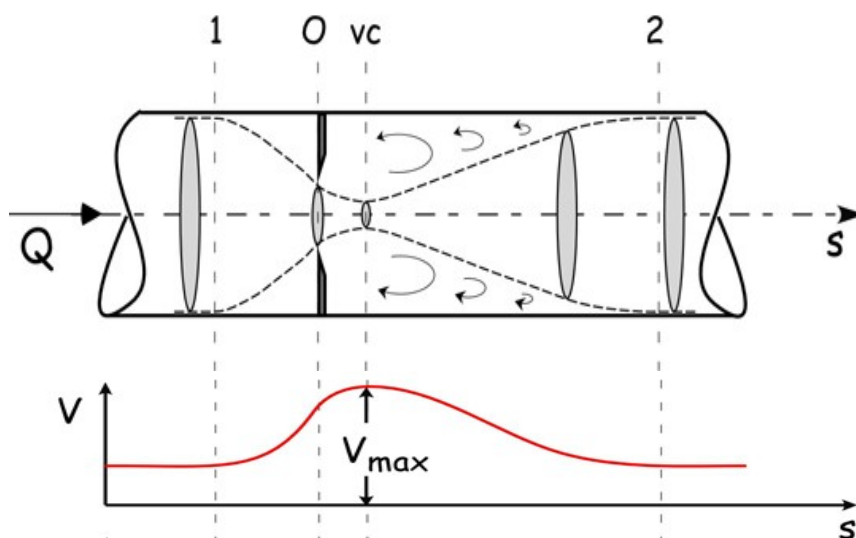


Figura 3.3: andamento della velocità lungo il tronco di corrente

Con riferimento all'equazione (1) e alla *Figura 3.3*, si possono effettuare alcune considerazioni. Nel tratto **1 – vc**, si nota che mano a mano che l'area (**A**) del tronco di corrente diminuisce, la velocità (**V**) aumenta, fino a raggiungere un massimo proprio in **vc**. A seguire, nella porzione **vc – 2** il getto va via via decelerando sino a ripresentare, nella sezione 2, la medesima **area** e **velocità** della corrente a monte dell'orifizio (posizione 1).

Si considerino, ora, la *Figura 3.4* e l'*equazione di Bernoulli* (2) alla luce dei suddetti appunti, ipotizzando che la quota geodetica rimanga costante e quindi qualsiasi differenza di quota sia trascurabile ($h = \text{cost}(s)$).

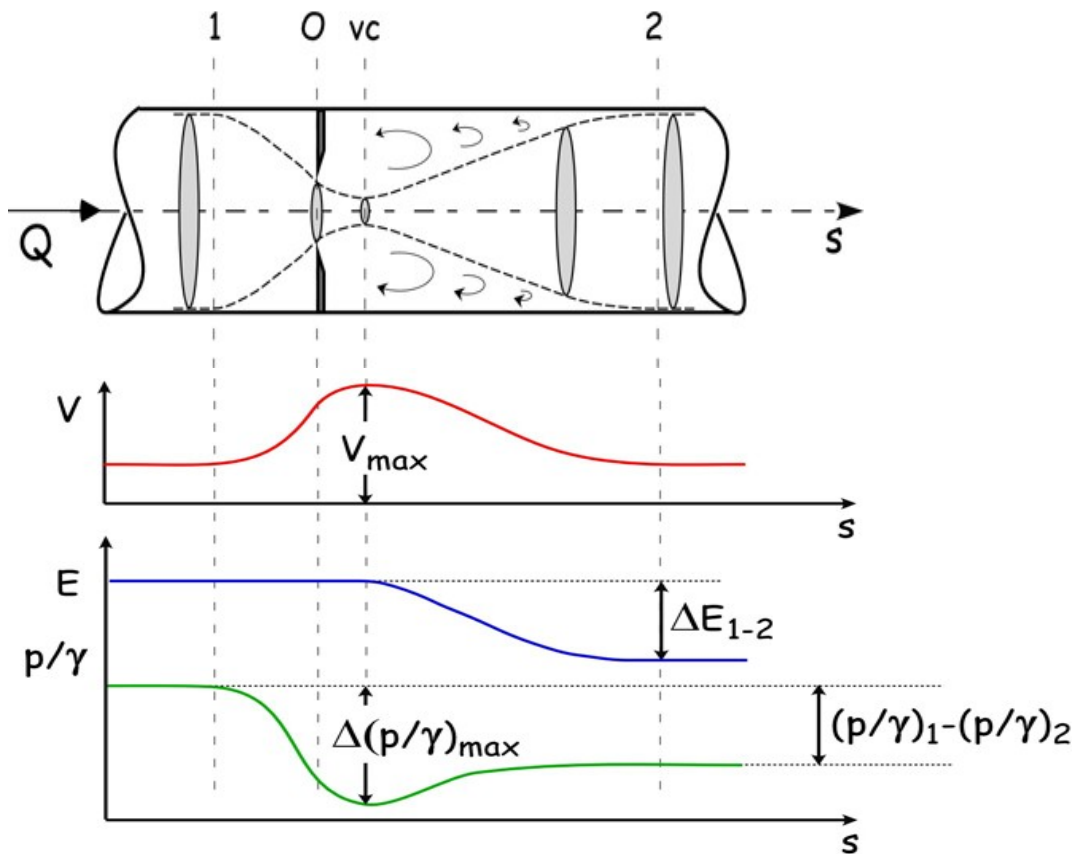


Figura 3.4

Aumentando, nel tratto **1 – vc**, la velocità del flusso, **p** subisce una diminuzione, avente un minimo assoluto proprio in corrispondenza di **vc** (si ricordi che ivi è presente la velocità massima). Questo decremento, cioè la differenza $(p_1/\gamma - p_{vc}/\gamma)$, è denominato $(\Delta p/\gamma)_{max}$, indicato spesso anche come TPG_{max} (Maximum Transvalvular

Pressure Gradient). Nella porzione **vc – 2**, **p** cresce fino a raggiungere un valore pari a $p_2/\gamma \neq p_1/\gamma$. Il valore $(\Delta p/\gamma)_{1-2}$, noto anche come TPG_{net} o $(\Delta p/\gamma)_{netto}$, rappresenta il Salto Pressorio Transvavolare Netto tra le sezioni **1** e **2**. Come appena accennato, il valore di pressione non ritorna a quello iniziale: ciò accade a causa di una dissipazione di energia localizzata ΔE_{1-2} , dovuta alla presenza di vortici in corrispondenza di variazioni locali della geometria della corrente, come in particolare nel tratto **vc – 2**.

Si introduce ora l'**equazione di bilancio dell'energia**:

$$\mathbf{E}_{(s_1)} - \mathbf{E}_{(s_2)} = \frac{\mathbf{p}_{(s_1)} + \mathbf{h} + \frac{\alpha \mathbf{V}_{(s_1)}^2}{2g}}{\gamma} - \frac{\mathbf{p}_{(s_2)} + \mathbf{h} + \frac{\alpha \mathbf{V}_{(s_2)}^2}{2g}}{\gamma} = + \frac{\beta}{\mathbf{g}} \int_{s_1}^{s_2} \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \Delta \mathbf{E}_{(s_1-s_2)} \quad (3)$$

con β come coefficiente che “pesa” il termine d'inerzia temporale per tener presente dello scostamento della velocità vera da quella media.

Sotto le ipotesi di:

- trascurabilità delle differenze di quota geodetica ($\Delta h = 0$);

- irrilevanza degli effetti dell'accelerazione temporale ($\frac{\beta}{\mathbf{g}} \int_{s_1}^{s_2} \frac{\delta \mathbf{V}}{\delta t} = 0$);

- contributo nullo delle dissipazioni continue, data la modesta lunghezza del tratto **1-2**, è possibile affermare dalla (3) che:

$$(\Delta p/\gamma)_{netto} = (p_1 - p_2)/\gamma = \alpha(V_2^2 - V_1^2)/2g + \Delta E_{(1-2)} = \Delta E_{(vc-2)}$$

Ora, compresi i basilari concetti fisici, vengono presentati i parametri usati per quantificare la gravità della stenosi, sulla base di riferimenti numerici dettati dalle normative esistenti (per i quali si rimanda al **Capitolo 4**). E' stata effettuata la scelta di denominare le grandezze legate alla vena contratta, con il termine EOA (Effective Orifice Area, ovvero l'area della sezione di vena contratta).

1) QUANTIFICAZIONE DI $(\Delta p/\gamma)_{\max}$ (o TPG_{\max}):

- mediante *Eco-Doppler* (procedura non invasiva che misura la velocità del flusso sfruttando l'effetto Doppler. Esso si basa sulla misurazione di variazioni di frequenza tra fascio di ultrasuoni incidente e fascio riflesso relativi a un corpo in movimento. La variazione degli echi riflessi è in relazione alla velocità ed alla direzione dell'elemento riflettente: ciò consente di calcolare la velocità del movimento della struttura in esame). Applicando Bernoulli tra 1 e vc si ha:

$$(\Delta p/\gamma)_{\max} = \alpha(V_{EOA}^2 - V_1^2) / 2g = V_{EOA}^2 / 2g \text{ [mmHg]} \quad (4)$$

con l'ipotesi $\alpha = 1$ e $V_{EOA} \gg V_1$

Spesso viene utilizzata la relazione: $(\Delta p/\gamma)_{\max} = 4V_{EOA}^2$, che fornisce il salto pressorio in mmHg purchè V sia in m/s.

- tramite *cateterismo* (procedura invasiva che misura direttamente 'in situ' le pressioni). Per definizione, in tal caso si ha:

$$(\Delta p/\gamma)_{\max} = (p_i/\gamma) - (p_{EOA}/\gamma) \quad (5)$$

Erroneamente, in ambito clinico, è comunemente ritenuto che l'evento gravoso sia rappresentato da $(\Delta p/\gamma)_{\max}$. In realtà, è **la dissipazione di energia che crea sovraccarico di lavoro al cuore** ed essa è legata al $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$! Detto ciò, il $(\Delta p/\gamma)_{\max}$ può almeno in prima approssimazione essere considerato parametro significativo, se si considera che all'aumento di $(\Delta p/\gamma)_{\max}$ consegue usualmente un incremento di $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$.

2) CALCOLO DI EOA:

- mediante *Eco-Doppler*, misurando la velocità della corrente a monte della valvola (sezione 1) e nella sezione di vena contratta. In particolare, per individuare la posizione della sezione 1, si introduce il concetto di volume di controllo, ovvero un volume fisso nello spazio attraverso il quale il fluido scorre. Usualmente, viene stimato il valore dell'*area media sistolica* mediante la:

$$\overline{\text{EOA}} = \frac{1}{T} \int_T \frac{V_1(t) A_1}{V_{\text{EOA}}(t)} dt \quad (6)$$

dove: A_1 e V_1 sono l'area e la velocità della corrente in corrispondenza della faccia a monte del volume di controllo;

$\overline{\text{EOA}}$ e V_{EOA} sono l'area media e la velocità della corrente in corrispondenza della vena contratta;

T è il *periodo sistolico*.

Si noti che nel caso di *valvola aortica* la sezione 1 corrisponde al tratto d'efflusso dal ventricolo sinistro. Se si estende, poi, il volume di controllo dal tratto di efflusso ventricolare sinistro fino a comprendere l'intero ventricolo sinistro, è possibile usare questa tecnica per determinare l'*area media effettiva della valvola mitrale*: il volume di controllo risulta, quindi, compreso tra la sezione di vena contratta della mitrale stessa e il tratto di efflusso dal ventricolo sinistro (ora sezione 1). Con il Doppler si misurano V_1 e V_{EOA} e dalla (6) si calcola l' $\overline{\text{EOA}}$ della mitrale. Si noti che gli integrali velocità-tempo relativi alla valvola mitrale e al tratto di efflusso dal ventricolo sinistro devono essere calcolati nella durata dell'*intero ciclo cardiaco*. E' solamente necessario integrare la velocità in corrispondenza della valvola mitrale durante la diastole e la velocità in corrispondenza della valvola aortica durante la sistole (questi sono, infatti, gli unici frangenti in cui le valvole sono aperte).

Si può facilmente notare che la (6) deriva dall'equazione di continuità, sotto l'ipotesi $A_1 = \text{cost}(t)$. Inoltre, dalla (1) è ricavabile anche una formula più restrittiva (7), spesso usata per il calcolo di EOA. In essa, si ipotizza che sia A_1 sia EOA siano costanti nel tempo:

$$\text{EOA} = \frac{A_1 \overline{V_1}}{\overline{V_{\text{EOA}}}} \quad (7)$$

dove $\overline{V_{\text{EOA}}}$ e $\overline{V_1}$ sono le velocità medie della corrente nell'EOA e

nella sezione di monte 1 nel periodo di eiezione della corrente, calcolate mediando le curve di velocità misurate con Doppler.

- Tramite *cateterismo*, utilizzando la *formula di Gorlin*:

$$EOA = \frac{\bar{Q}}{50 \sqrt{\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max}}} \quad (8)$$

dove EOA risulta in [cm²] se la portata è espressa in [ml/s] e il salto di pressione in [mm_{Hg}]. Si noti che la media (temporale) della portata Q e del salto di pressione transvalvolare massimo $(\Delta p/\gamma)_{\max}$ è fatta a partire dai valori istantanei misurati in procedure di cateterismo.

Numerosi studi in vitro hanno posto a confronto i valori di EOA calcolati mediante le equazioni (7) e (8) e ne hanno rilevato delle differenze. Solitamente il metodo basato su eco-Doppler è risultato fornire valori di EOA minori di quelli forniti dalla formula di Gorlin, fatto non trascurabile dato che il valore dell'EOA viene ampiamente usato per stimare la gravità della stenosi valvolare. In particolare, sulla base delle linee guida fornite dalla ACC-AHA (American College of Cardiology – American Heart Association) cui si rimanda al **Capitolo 4**, a una sottostima dell'EOA corrisponde una sovrastima della gravità della patologia.

- Un ultimo espediente utilizzato per il calcolo di EOA, è un metodo *empirico* per il calcolo della sola area della *valvola mitrale*:

$$EOA = \frac{220}{p_{t/2}} \quad (9)$$

dove $p_{t/2}$ è la *pressure half-time*, ovvero il tempo richiesto affinché la pressione interna al ventricolo sinistro cada ad un valore pari alla metà del suo picco. La relazione (9) richiede che $p_{t/2}$ sia espresso in [s] per avere EOA in [cm²], dato che al numeratore è presente una quantità espressa in

[cm² s].

Infine, si sottolinea che legato all'EOA esiste un **coefficiente di contrazione** C_c di valore pari a:

$$C_c = \text{EOA}/A_o \quad (10)$$

in cui **EOA** è l'area della vena contratta, mentre A_o è l'area dell'orifizio valvolare, denominata anche **GOA** (Geometrical Orifice Area). Tale coefficiente risulta importante in quanto mette in relazione due parametri (EOA e GOA) molto usati nell'ambito della letteratura scientifica relativamente alle protesi valvolari cardiache.

3) CALCOLO DI $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$ (o $\text{TPG}_{\text{netto}}$):

- mediante *Eco-Doppler* (utilizzato per il calcolo di EOA, mediante l'equazione (7), e di Q, la portata transvalvolare, sulla base dell'equazione (1)) :

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \frac{Q^2}{2g} \frac{1}{\text{EOA}^2} \left(1 - \frac{\text{EOA}}{A_2}\right)^2 \quad (11)$$

con l'area A_2 della sezione del tratto a valle della valvola.

- tramite *cateterismo*:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \left(\frac{p_1}{\gamma}\right) - \left(\frac{p_2}{\gamma}\right) \quad (12)$$

scegliendo la posizione 1 come il punto a monte della valvola in cui la corrente è ancora indisturbata e la sezione 2 a valle della valvola, possibilmente nel punto in cui la corrente occupa nuovamente, in seguito alla contrazione subita a causa della presenza dell'orifizio, l'intera sezione disponibile. Si noti che se la posizione 2 è troppo vicina alla vena contratta, si ottiene un $(\Delta p/\gamma)_{\text{max}}$ piuttosto che il ricercato $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$.

Come visto in precedenza, il TPG_{net} è **indice della dissipazione di energia** $\Delta E_{(1-2)}$ che esprime il sovraccarico di lavoro del cuore dovuto alla stenosi. A rigore, quindi, è

proprio l'espressione del salto di pressione transvalvolare netto il **parametro più corretto per quantificare la stenosi**.

Legato all'energia dissipata, esiste l'**Energy Loss Coefficient** $E_L C_o$, espresso mediante la seguente equazione:

$$E_L C_o = \frac{EOA A_2}{A_2 - EOA} \quad (13)$$

In essa, A_2 è l'area della sezione a valle della valvola e l'EOA è calcolato mediante l'equazione (7).

E' importante notare che tale grandezza è un'area ed è stata proposta come sostitutiva di EOA per rappresentare la severità della stenosi valvolare. Tale scelta dipende dal fatto che l' $E_L C_o$ racchiude nella sua definizione l'aspetto fisico fondamentale della patologia stenotica, ovvero il salto di pressione transvalvolare netto, nonché di energia. Infatti, tenendo conto della (11), l'equazione (13) si può riscrivere come

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{net} = \frac{Q^2}{2g(E_L C_o)^2} \quad (14)$$

dove Q è la portata della corrente, dedotta dalla relazione (1).

Si conclude il paragrafo con alcune osservazioni:

- nelle formule relative ai parametri elencati, si nota, tra le altre, l'importanza di DOVE sono effettuate le misure di pressione (prese di pressione a monte (posizione 1) e valle (posizione 2) dell'alloggiamento valvolare) e la DIMENSIONE del tratto a valle (A_2). Per ulteriori delucidazioni si rimanda al **Capitolo 4**.

- Esaminando la *letteratura scientifica*, si nota che talvolta si può incorrere in errore nell'uso del simbolismo adottato per la grandezza 'pressione' (o salto di pressione). Esprimendo, infatti, le pressioni in mm_{Hg} come tipicamente si fa in ambito cardiaco vascolare, la grandezza a cui ci si riferisce è una *pressione in altezza di colonna fluida*. E' opportuno, quindi, indicare in tal caso la pressione con il simbolo p/γ piuttosto che con il solo simbolo p (ovvero $\Delta p/\gamma$ per un salto di pressione).

- Altra questione rilevante è se il Δp_{mean} che spesso si ritrova, si riferisca al gradiente

netto o massimo e su che periodo sia calcolato.

Infine, ci si ponga un quesito: questi parametri riescono davvero a valutare la stenosi per ogni tipo di valvola protesica? Ad esempio, si supponga di esaminare il flusso attraverso una valvola *tilting-disc*. Si può ancora parlare di EOA o è più corretto parlare di **minor orifices** (restringimenti del flusso di corrente a monte e a valle della valvola a disco aperto)? Al riguardo si esamini la *Figura 3.5* in cui si è fatto uso della metodologia Color Doppler che si basa sempre sul principio dell'effetto Doppler e consente la differenziazione della direzione dei flussi in relazione alla sonda, mediante l'uso di colori: per convenzione, i flussi in avvicinamento hanno colore rosso e quelli in allontanamento hanno colore blu; nel caso della presenza di una turbolenza, si avrà un'alternanza di chiazze blu e rosse.

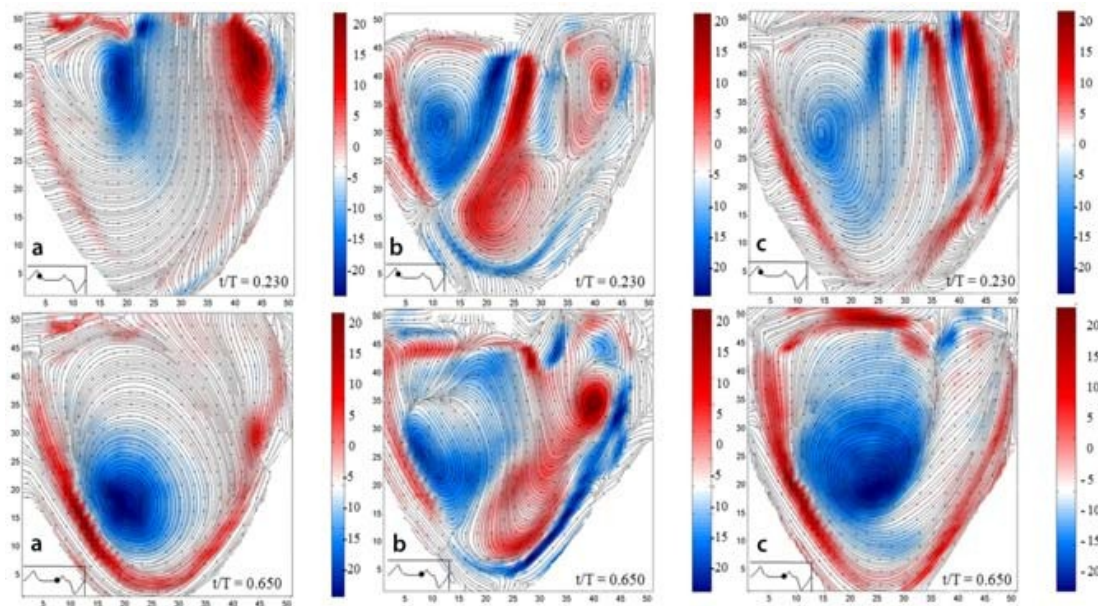


Figura 3.5: linee di corrente a due istanti significativi del ciclo cardiaco per un esperimento con $SV = 64$ ml, e periodo $T = 6$ s nelle condizioni di: a): flusso entrante uniforme, b): valvola monoleaflet, c): valvola bileaflet

3.2.2 PARAMETRI GLOBALI RELATIVI ALL'INSUFFICIENZA VALVOLARE

Le valvole protesiche, nella fase di chiusura, non sono mai completamente sigillate, principalmente in relazione alla loro morfologia. Conseguentemente, sono presenti dei getti di rigurgito negli spazi che si formano nella valvola protesica (essenzialmente tra l'occlusore e l'anello di supporto, ma anche, per le protesi biologiche, attraverso un orifizio residuo).

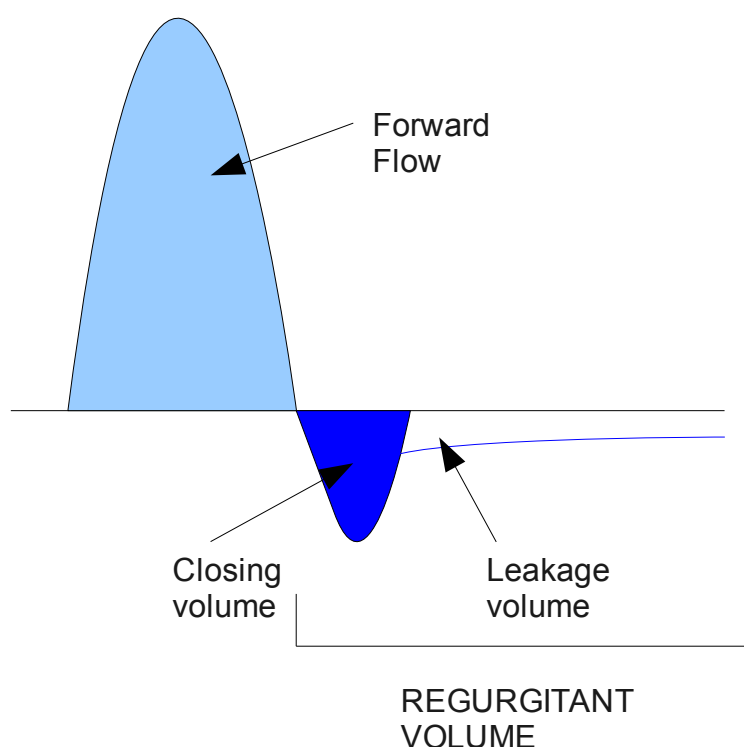


Figura 3.6: grafico relativo al volume di chiusura e di perdita di una valvola protesica

Come si può notare nella *figura 3.6*, il volume totale di rigurgito comprende una quantità di reflusso fisiologico (*closing volume* o **squeeze flow**), che si verifica durante la chiusura della valvola, e un volume di perdita (*leakage volume* o **leakage flow**) riferito alla fase successiva alla chiusura della valvola stessa. Con riferimento, in particolare, al caso di valvola in posizione *aortica*, per effetto del rigurgito, il ventricolo sinistro viene riempito in diastole sia dal flusso fisiologico proveniente

dall'atrio sinistro che dal flusso di rigurgito. Si realizza, cioè, un **sovraccarico di volume ventricolare** tanto maggiore quanto più importante è l'insufficienza valvolare. Questo comporta una dilatazione del ventricolo, costretto ad accogliere un maggior afflusso ematico, con conseguente allungamento dei sarcomeri (fibre muscolari cardiache). Viene, quindi, incrementata la **forza** che il cuore deve trasmettere al fluido intraventricolare, nonché la pressione p_v del ventricolo, direttamente proporzionale alla forza suddetta così da consentire un aumento della portata ematica secondo il legame:

$$\bar{Q} = \frac{\bar{p}_v}{R_p} \quad (15)$$

dove \bar{Q} è la portata media e R_p è la resistenza periferica. Considerando, ora, l'equazione $P = Qp_v$, si può concludere affermando che l'incremento della portata e della pressione intraventricolare causano un incremento della potenza P cardiaca, nonché del **lavoro** esercitato dal cuore.

Si voglia, ora, esaminare la *Figura 3.7* e si consideri che all'aumentare della severità della patologia, vi è un *incremento* dell'area dell'orifizio valvolare residuo (A_{or}). E' intuibile dunque che si manifesti anche un aumento della portata di rigurgito Q_r .

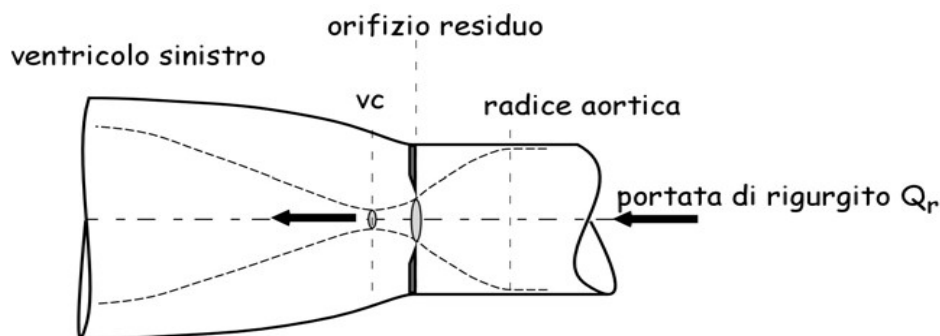


Figura 3.7: schema relativo all'insufficienza valvolare

Tutto ciò ha come conseguenze l'incremento dell'area del getto retrogrado (A_{jet}) e della sua lunghezza (L_{jet}) all'interno del ventricolo. Si può infatti osservare che

$$A_{jet,vc} = c_c A_{or} \quad (16)$$

dove c_c è il coefficiente di contrazione;

$$L_{jet} \propto Q_r \quad (17)$$

Alla base della stima dell'incompetenza vi sono, quindi, i parametri A_{jet} e L_{jet} che vengono quantificati mediante diverse scelte strumentali: **indagini ecografiche**, che permettono di delineare la morfologia dell'orifizio (e, quindi, A_{or} da cui ottengo, tramite la (16), A_{jet}); **indagini Doppler**, che permettono di misurare V_{jet} (con il *Doppler continuo o pulsato* desumo l'andamento della velocità nel tempo in una precisa sezione; con il *Color Doppler* visualizzo il campo di velocità istantanea del getto) e, quindi, A_{jet} ($A_{jet} = Q_r/V_{jet}$). Mediante Color Doppler è possibile, inoltre, dedurre la geometria del getto (e dunque L_{jet}) grazie alla natura dell'esame stesso.

Vi sono, poi, delle metodologie atte a valutare le quantità rilevate per stabilire la gravità dell'incompetenza, anch'esse, come per la stenosi, basate su riferimenti numerici dettati dalle normative esistenti (per i quali si rimanda al **Capitolo 4**):

1) **VALUTAZIONE DEL RAPPORTO d_{jet}/d_{LV}** :

dal rapporto tra la misura del diametro del getto a livello dell'orifizio residuo e del diametro del ventricolo sinistro, si stabiliscono diversi gradi di importanza della patologia. Si dà ormai credito, per la valvola aortica, alla seguente corrispondenza, peraltro non riportata in alcuna normativa:

$d_{jet}/d_{LV} < 0.25$: rigurgito lieve ($d_{LV} \gg d_{jet}$ quindi d_{jet} , nonché A_{jet} , sono modesti);

$0.25 < d_{jet}/d_{LV} < 0.65$: rigurgito moderato ($d_{LV} > d_{jet}$ quindi d_{jet} , nonché A_{jet} , sono intermedi);

$d_{jet}/d_{LV} > 0.65$: rigurgito severo ($d_{LV} \geq d_{jet}$ quindi d_{jet} , nonché A_{jet} , sono rilevanti).

Queste stime dipendono, però, dalla **forma dell'orifizio di rigurgito**: se questa è *ellittica* o se i *getti* sono *eccentrici*, le frazioni sopra riportate *sottostimano* la gravità della patologia. Da qui, l'importanza dell'*indicazione della morfologia valvolare*.

2) VALUTAZIONE DELLA LUNGHEZZA DEL GETTO RIGURGITANTE

L_{jet}

Si riporta, come esempio (*Figura 3.8*), la valutazione della gravità dell'incompetenza della valvola aortica, dipendentemente dal rigurgito all'interno del ventricolo sinistro.

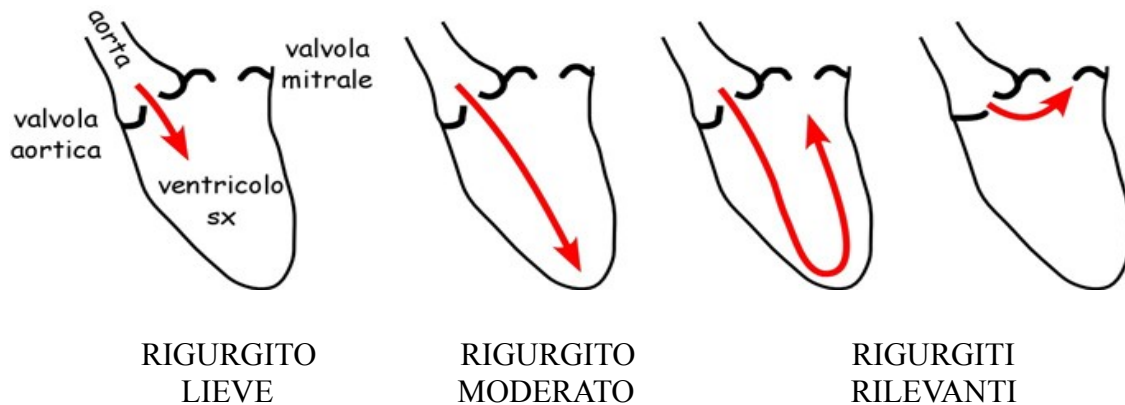


Figura 3.8

3) VALUTAZIONE DELL'AREA DEL GETTO NELLA SEZIONE DI VENA CONTRATTA ($A_{jet,vc}$)

4) VALUTAZIONE DEL VOLUME DI RIGURGITO V_r

Da un'analisi della *letteratura scientifica*, emerge che tra i parametri considerati nella valutazione dell'insufficienza, vi sono anche:

- la **frazione di rigurgito** (%), ovvero la percentuale di sangue rigurgitata attraverso la valvola insufficiente. In particolare, in pazienti affetti da insufficienza valvolare mitralica o aortica, la gittata sistolica del ventricolo sinistro supera quella del ventricolo destro in misura proporzionale alla frazione di rigurgito. Pertanto, se il ventricolo destro è normale, la frazione di rigurgito del ventricolo sinistro può essere calcolata dal rapporto fra la gittata sistolica del ventricolo sinistro e quella del ventricolo destro.

- La dissipazione di energia ΔE dovuta al **volume di rigurgito**;

- la dissipazione di energia ΔE legata al **periodo di chiusura della valvola**.

Queste perdite di energia diastoliche sono legate al *VOLUME rigurgitato* e, quindi, al *surplus di lavoro* cui il cuore sarà costretto durante la successiva eiezione sistolica.

- Lo **Stroke Volume (%)**, ovvero, con riferimento alle valvole semilunari, la differenza in percentuale tra il volume di sangue di fine diastole e il volume di sangue di fine sistole presenti nel ventricolo.

3.3 PARAMETRI LOCALI

Questa tipologia di parametri può definirsi **puntuale** in quanto relativa al campo di moto fluido, in ogni suo punto nello spazio ed al generico istante temporale.

Gli aspetti fondamentali da analizzare riguardano le **ANOMALIE** del CAMPO DI FLUSSO del sangue, originate dalla presenza di una protesi valvolare, nonché dal FLUSSO NON FISILOGICO ad essa correlato (si vedano le conseguenze fluidodinamiche della stenosi e dell'insufficienza valvolare precedentemente esposte).

Due prime anomalie da osservare sono la *presenza di forze di entità patologica sui corpuscoli* del sangue e il *cambiamento della frequenza di contatto* dei corpuscoli stessi, eventi che possono portare all'insorgenza di **trombi**. Infatti, la presenza di forze con valori molto superiori al normale comporta la formazione di ZONE DI RICIRCOLO (regioni di VORTICI in cui si concentrano piastrine attivate e proteine che inducono la coagulazione) e PUNTI DI RISTAGNO (punti di facile adesione per le piastrine i quali dipendono anche dalla forza del flusso normale lungo le pareti del vaso). D'altro canto, anche il cambiamento della frequenza di contatto tra gli elementi del sangue facilita l'aggregazione delle piastrine nelle zone di ricircolo e l'adesione delle stesse alla parete di un vaso (nei punti di ristagno), ovvero favorisce l'azione delle forze patologiche sui corpuscoli.

Altro punto concernente l'anomalia dei campi di flusso è l'*abbassamento della soglia di danno e di induzione della coagulazione dei componenti del sangue dovuti agli sforzi viscosi e turbolenti di taglio*. Questi sforzi sono legati al concetto di risposta

reologica di un fluido, ovvero quella funzione che lega la risposta di un fluido agli sforzi tangenziali (di taglio) dello stesso:

$$\tau = f\left(\frac{dv}{dy}\right) \quad (18)$$

dove τ indica gli sforzi di taglio e dv/dy la velocità di deformazione del fluido. Relativamente agli *sforzi viscosi*, in generale il **deterioramento cellulare** o l'**attivazione delle piastrine** (più sensibili allo stimolo degli sforzi viscosi rispetto ai globuli rossi) dipende dal momento in cui le cellule sono esposte allo stress, nonché dall'entità di questo. Si osservi che gli sforzi turbolenti, diversamente da quelli viscosi, sono di un ordine di grandezza maggiore rispetto la scala molecolare, motivo per il quale può accadere che le cellule del sangue non risentano degli stress turbolenti stessi.

Per quanto riguarda le sole valvole meccaniche, un'anomalia riguarda il manifestarsi di *elevate cadute di pressione* nei pressi della valvola, dovute all'improvviso arresto e rimbalzo dell'occlusore nella fase di chiusura. Se le pressioni locali scendono al di sotto della pressione di vapore del sangue, può avvenire il fenomeno della *cavitazione* (formazione di zone di vapore - delle cavità contenenti vapore - all'interno di un fluido) e l'implosione delle bolle gassose genera getti ad alta velocità e elevate oscillazioni pressorie che **danneggiano** il sangue, la protesi e portano alla formazione di **emboli**. Altro fenomeno patologico che **lesiona** i corpuscoli ematici è il *leakage flow*, a causa del suo passaggio attraverso il perno della valvola meccanica e della sua circolazione tra l'occlusore e l'housing, peraltro origine dei getti di perdita.

Si può concludere affermando che la **trombosi, l'embolia, il sovraccrescimento tissutale, l'emolisi, la perdita di energia e i danni all'endotelio adiacente alla valvola** sono, quindi, direttamente correlati ai *campi di velocità e turbolenza* creati dai **vari tipi di valvole cardiache protesiche** ed è per questo che la progettazione ingegneristica dedica una profonda ricerca per la migioria di questi aspetti.

Molti dei parametri esposti in questo capitolo verranno ritrovati nel **Capitolo 4**, descrittivo delle Normative preposte alla caratterizzazione dei test in vitro delle protesi valvolari cardiache.

CAPITOLO 4

Prescrizioni normative relative alla performance emodinamica valvolare.

4.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo verranno presentate le prescrizioni che le normative relative agli impianti cardiovascolari riportano al loro interno in opportune sezioni. Esse, infatti, forniscono un'ampia visuale di tutto ciò che riguarda le protesi valvolari cardiache, ma l'interesse di questa trattazione si sofferma sulle prescrizioni relative ai test *in vitro* che vengono effettuati sulle valvole *protesiche* cardiache al fine di testarne la *funzionalità emodinamica*. Verranno, quindi, di seguito riportati quali tra i numerosi parametri definiti nel precedente **Capitolo 3** siano necessari al fine valutativo secondo tali normative, la **modalità** in cui effettuare i test, le **tabelle** quantificanti il grado di accettabilità di una protesi sulla base dei valori dei parametri globali e locali misurati. Saranno, inoltre, riportati i commenti e le domande che sorgono da un'analisi approfondita di tali normative di cui vengono posti in luce alcuni 'buchi' e possibili risoluzioni di questi.

In particolare, verranno analizzate la Normativa Internazionale ISO 5840, di cui si approfondisce la versione europea (**UNI EN ISO 5840 – Impianti cardiovascolari. Protesi valvolari cardiache**) emanata nel settembre 2009; la Normativa Americana

fornita dalla FDA (Food and Drug Administration, l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici) riconosciuta come **'Draft Guidance for Industry and FDA Staff. Heart Valves – Investigational device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications'** , rilasciata nel gennaio 2010; le **'ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary'** , linee guida approvate dall'American College of Cardiology e dall'American Heart Association nel maggio 2006.

4.2 UNI EN ISO 5840 - Impianti cardiovascolari. Protesi valvolari cardiache

Le norme **ISO** (International Organization for Standardization) sono un riferimento applicabile in tutto il mondo: i Paesi possono adottarle come proprie per rafforzarne la validità. In tal caso, per esempio in *Italia*, la sigla diventa **UNI ISO** oppure **UNI EN ISO** se la norma è stata adottata anche a livello *europeo*. E' questo il caso della normativa cui ci si riferisce qui: è la versione ufficiale in lingua inglese della norma europea EN ISO 5840 (edizione maggio 2009) che assume, così, lo status di norma nazionale italiana. Essa si applica a tutti dispositivi destinati ad essere impiantati nel cuore umano, come le valvole cardiache sostitutive.

4.2.1 HYDRODYNAMIC PERFORMANCE ASSESSMENT

Una prima sezione rilevante della UNI EN ISO 5840 di cui si riporta il contenuto in questo paragrafo è intitolata **'Hydrodynamic performance assessment'**, ovvero **'valutazione della performance idrodinamica'**. In essa si precisa, innanzitutto, che i test devono essere effettuati scegliendo una dimensione di riferimento all'interno di ogni classe dimensionale (piccola, media, grande) relativa alle protesi valvolari. Per

ciascuna dimensione di riferimento scelta, i test vanno svolti su almeno tre esemplari. Si afferma, poi, che **i risultati del test in vitro (riguardanti solamente l'EOA e la frazione di rigurgito) devono essere conformi o superare i requisiti minimi di performance** (riportati nella *Tabella 1*), dati in funzione della **dimensione** della valvola, il *TAD* (Tissue Annulus Diameter, ovvero il diametro in millimetri dell'anello valvolare protesico), e della **posizione di impianto (valvola aortica o mitrale)**.

Table 2 — Minimum performance requirements

Position	Aortic						Mitral				
	19	21	23	25	27	29	31	25	27	29	31
Valve size (TAD, mm)											
A_{EO} (cm ²)	≥ 0,70	≥ 0,85	≥ 1,00	≥ 1,20	≥ 1,40	≥ 1,60	≥ 1,80	≥ 1,20	≥ 1,40	≥ 1,60	≥ 1,80
Regurgitant Fraction (%)	≤ 10	≤ 10	≤ 10	≤ 15	≤ 15	≤ 20	≤ 20	≤ 15	≤ 15	≤ 20	≤ 20

$$A_{EO} = \frac{q_{v \text{ RMS}}}{51,6 \times \sqrt{\frac{\Delta p}{\rho}}}$$

where

- A_{EO} is the effective orifice area in square centimetres;
- $q_{v \text{ RMS}}$ is the root mean square **forward flow** in millilitres per second;
- Δp is the **mean** pressure difference (measured **over the positive pressure period of the forward flow phase**) in millimetres of mercury;
- ρ is the density of the test fluid in grams per cubic centimetre.

Tabella 1

Inoltre la norma prevede che le *prove a flusso pulsatile* (vengono effettuati test a flusso pulsatile, mimanti il flusso generato dalla pompa cardiaca, e test a flusso costante, privi di variazioni di frequenza della portata ematica) forniscano i valori dell'EOA e della frazione di rigurgito relativi alle seguenti **condizioni**: *frequenza cardiaca* di 70 cicli/min, *cardiac output* (ovvero la portata media del flusso simulato) di 5.0 l/min, *pressione aortica media* di 100 mm_{Hg}, *durata sistolica* pari al 35% della durata di un ciclo.

Si possono effettuare alcuni commenti, sulla base di ciò che è già stato posto in rilievo nel precedente **Capitolo 3**: nella normativa sono completamente omesse le

specifiche sulle **prese di pressione** a monte e a valle dell'alloggiamento valvolare testato (sezioni 1 e 2 del condotto dell'apparato di test) **per i test a flusso pulsatile** (si veda il **paragrafo 4.2.2** per ulteriori delucidazioni); la precisazione della **morfologia** (intesa come la forma strutturale esterna e interna) dell'orifizio valvolare e la natura della valvola (**meccanica o biologica**); alcuni parametri significativi per la quantificazione dell'insufficienza valvolare, quali A_{jet} e L_{jet} ; il grado di **dissipazione di energia ΔE** dovuta alla presenza di vortici in corrispondenza di variazioni locali della geometria della corrente (nel caso della stenosi) e le **perdite di energia diastoliche ΔE** legate al volume rigurgitato (per l'insufficienza). Si noti l'omissione di un altro parametro importante, quale la dimensione A_2 del condotto che simula il distretto cardiaco d'interesse. A dimostrazione di quest'ultima osservazione si vuole riportare un esempio numerico (F.M. Susin, 2009). Tale esempio è stato svolto a partire da risultati di letteratura inerenti a test in vitro con valvola biologica porcina in posizione aortica (**Figura 4.1**).

Position		
Valve size (TAD, mm)	19	21
A_{EO} (cm ²)	$\geq 0,70$	$\geq 0,85$
Regurgitant Fraction (%)	≤ 10	≤ 10

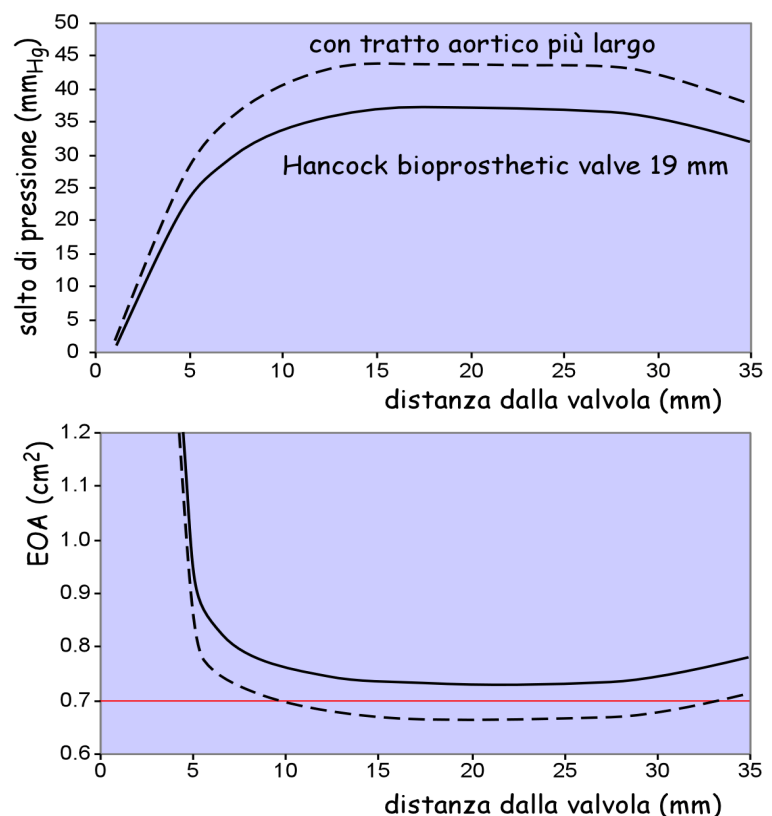


Figura 4.1: il grafico in alto riporta l'andamento del salto di pressione transvalvolare misurato, quello in basso l'andamento dell'EOA. Le curve continue si riferiscono alle condizioni sperimentali, quelle tratteggiate simulano la condizione con tratto aortico più largo.

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \frac{Q^2}{2g} \frac{1}{\text{EOA}^2} \left(1 - \frac{\text{EOA}}{A_2}\right)^2 \quad (19)$$

Utilizzando nello svolgimento dei test un condotto di 3 cm di diametro riprodotto il tratto aortico, l'andamento di $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$ risulta tale che l'Effective Orifice Area calcolata dalla (19) soddisfa il requisito normativo (si veda la tabella di *Figura 4.1*), indipendentemente dalla posizione lungo il getto a cui si riferisce la misura di Δp (si vedano le linee continue in *Figura 4.1*). Se, però, la medesima prova fosse stata eseguita adottando un condotto di dimensioni maggiori (in particolare, di 4 cm di diametro), il salto di pressione transvalvolare rilevato seguirebbe l'andamento della curva tratteggiata della *Figura 4.1*. Di conseguenza, l'EOA calcolata presenterebbe l'esistenza di un intervallo di posizioni di misura (compreso tra 0.65 cm² e 0.7 cm²) entro il quale il requisito normativo non è soddisfatto. Da qui l'importanza dell'indicazione, nella normativa, della dimensione A_2 al fine di una verifica di conformità della valvola protesica ai requisiti indicati nella normativa stessa.

4.2.2 GUIDELINES FOR VERIFICATION OF HYDRODYNAMIC PERFORMANCE

Procedendo nell'analisi della ISO 5840, un'altra sezione di particolare interesse è l'annesso '*Guidelines for verification of hydrodynamic performance*' (*Linee guida per la verifica della performance idrodinamica*), un ampliamento del *paragrafo 4.2.1*, di cui vengono qui riportati i contenuti.

Viene subito eseguita una distinzione tra i test eseguiti mediante apparati a flusso costante e i test condotti in condizioni di flusso pulsatile. Per quanto riguarda i test a flusso costante 'forward' (verso valle, cioè a valvola aperta) per la verifica della stenosi, la normativa precisa:

1. l'ACCURATEZZA che l'APPARATO DI MISURA deve presentare:

- accuratezza della misura di pressione di +/- 2 mm_{Hg};

- accuratezza di tutti gli altri sistemi di misura di almeno +/- 5% del valore di fondo scala (il limite superiore che può essere effettivamente misurato) dello strumento. Ad esempio, per un flussimetro che misura portate comprese nel range (2.67 – 26.67) l/min, l'accuratezza deve essere di +/- 1.33 l/min.

2. I REQUISITI DELL'APPARATO DI TEST:

- i test per le protesi valvolari aortica e mitrale devono essere eseguiti in un condotto rettilineo avente un diametro interno di 35 mm;
- il sistema di test deve essere capace di generare portate di almeno 30 l/min;
- il flusso entrante nella camera di test dovrebbe essere indisturbato (ovvero privo di deviazioni dalla sua direzione principale);
- le **prese di pressione** devono essere collocate 1 diametro a monte e 3 diametri a valle del piano su cui giace l'anello di sutura della valvola protesica. Per comprendere il concetto di 'n diametri', si tenga presente che le distanze individuate in relazione al condotto riprodotto il tratto cardiaco d'interesse, vengono misurate in termini di frazioni di diametro del condotto stesso, poiché quest'ultima dimensione è la lunghezza scala del fenomeno.
- Le prese di pressione devono essere poste a filo della parete interna del tubo;
- deve essere usato un diaframma standard, su cui sono stati preventivamente effettuati i test emodinamici, per calibrare le apparecchiature di misurazione del flusso.

3. La PROCEDURA DI TEST:

le misure attraverso la valvola testata e il diaframma standard vanno eseguite con un **range di portata** che va da 5 l/min fino a 30 l/min, con incrementi di 5 l/min.

4. Il RESOCONTO DEL TEST, il quale deve includere:

- una descrizione del fluido usato per il test, includendo le sue origini biologiche o i componenti chimici, la temperatura, la viscosità, il peso specifico;
- una descrizione dell'apparecchio a flusso costante.
- Per variabili quali:

- **portata costante;**
- **differenze di pressione** (mediate sul periodo relativo alla fase forward);
- **EOA,**

è necessario presentare i risultati di misura (valore medio e deviazione standard) in forma tabellare e grafica.

Successivamente, si passa alla trattazione del caso del flusso costante retrogrado (cioè a valvola chiusa), per la verifica dell'insufficienza valvolare. Al riguardo:

1. L'ACCURATEZZA DELL'APPARATO DI MISURA presenta i medesimi valori del primo caso descritto, con un'unica differenza: l'accuratezza della misura del flusso retrogrado deve avere un valore minimo di +/- 1 ml/s.

2. I REQUISITI DELL'APPARECCHIATURA DI TEST:

- l'apparecchiatura deve essere in grado di generare **contropressioni** (pressioni che creano resistenza al passaggio retrogrado del fluido) costanti in un range di valori compreso tra 40 mm_{Hg} e 200 mm_{Hg};
- la protesi deve essere assestata in modo tale da minimizzare le perdite attorno e attraverso l'anello di sutura della valvola stessa;
- deve essere usato un diaframma standard per caratterizzare la contropressione, la **portata del volume retrogrado** (la quantità di fluido rigurgitato nell'unità di tempo, i.e. l/min) e l'apparecchio di misura delle pressioni;
- la ripetibilità del sistema di test deve essere valutata e documentata (la normativa non ne specifica la modalità).

3. La PROCEDURA DI TEST:

le misure della portata di volume retrogrado relativo alla valvola testata e al diaframma standard vanno eseguite a cinque contropressioni equidistanti all'interno del range (40 – 200) mm_{Hg}. E' opportuno prelevare almeno cinque misurazioni della portata del volume retrogrado stesso per ogni valore di contropressione scelta.

4. IL RESOCONTO DEL TEST:

il report del test del flusso retrogrado costante deve includere tutto ciò che è stato indicato nel caso della verifica della stenosi, con una modifica riguardante le variabili di test da riportare: va rilevata la **portata del volume di rigurgito** (l/min), espressa in riferimento alla relativa contropressione (si veda il punto precedente).

Infine, l'ultima condizione di test considerata è quella del test a flusso pulsatile. Anche per esso, si rilevano i medesimi punti esaminati per i precedenti casi:

1. ACCURATEZZA DELL'APPARECCHIATURA DI MISURA:

- il sistema di misura delle pressioni deve avere una frequenza di 20 Hz e un'accuratezza di almeno ± 2 mm_{Hg}. Si noti che 20 Hz corrispondono a un intervallo di tempo dt pari a 0.05 s; il numero di campioni N prelevati ad ogni ciclo simulato (con periodo $T = 1$ s e frequenza cardiaca $HR = 60$ battiti al minuto) risulta, quindi:

$$N = \frac{T}{dt} = \frac{1s}{0.05s} = 20 \quad (20)$$

E' importante sottolineare che N risulta una quantità piccola in riferimento all'intero ciclo cardiaco.

- L'accuratezza delle misure del volume di rigurgito deve essere di almeno ± 2 ml;
- l'accuratezza delle altre misure deve essere pari almeno al 5% del valore di fondo scala dello strumento.

2. REQUISITI DELL'APPARECCHIATURA DI TEST:

- il test a flusso pulsatile deve essere condotto in un **pulse duplicator** (dispositivo progettato per simulare la circolazione sanguigna sistemica e adatto ad implementare prove fluidodinamiche in vitro di valvole cardiache aortiche e mitraliche, meccaniche o biologiche) che produce forme d'onda di pressione e portata che approssimano le condizioni fisiologiche nel range richiesto;
- il pulse duplicator deve essere preventivamente caratterizzato nelle sue proprietà

e nei suoi risultati di performance per mezzo del test di valvole di riferimento di differenti misure e nelle posizioni aortica e mitrale;

- il pulse duplicator deve permettere misure di pressione variabili nel tempo, di portate, dei campi di velocità istantanei (da cui dedurre il campo delle tensioni);
- la ripetibilità del sistema di test deve venire valutata e documentata. Si noti che nella normativa non sono indicate le modalità per la soddisfazione di questo requisito.
- Devono essere riprodotte adeguatamente le dimensioni reali significative delle camere cardiache e dei vasi, purchè non si incida sulle caratteristiche morfologiche della valvola testata e, quindi, sui parametri emodinamici legati alla valvola stessa (i.e. salti pressori del fluido in fase 'forward' e rigurgito a valvola chiusa);
- la camera riprodotta deve permettere all'osservatore di vedere e fotografare la protesi valvolare cardiaca ad ogni stadio del ciclo cardiaco simulato.

3. PROCEDURA DEL TEST:

- il test deve essere eseguito su ogni valvola nella posizione in cui si intende successivamente impiantarla;
- la differenza di pressione deve essere misurata a **quattro cardiac output** con valori compresi tra 2 l/min e 7 l/min (i.e. 2 l/min, 3.5 l/min, 5 l/min, 7 l/min), ad un'unica frequenza cardiaca di 70 cicli/min;
- i volumi di rigurgito devono essere misurati a tre differenti valori di contropressione, ovvero 80 mm_{Hg}, 120 mm_{Hg}, 160 mm_{Hg}, a tre frequenze cardiache (bassa: 45 cicli/min, media: 70 cicli/min, alta: 120 cicli/min), a un normale cardiac outout (5 l/min).
- Almeno dieci misure di ognuna delle seguenti grandezze devono essere ottenute da cicli consecutivi o selezionati in modo casuale:
 - **differenza di pressione media** (mediata sul periodo relativo alla fase forward) attraverso la protesi valvolare testata;

- **valore medio** (non vi sono precisazioni ulteriori sul calcolo di tale grandezza) e **scarto quadratico medio della portata** attraverso la protesi valvolare testata;
- **stroke volume**;
- **frequenza dei cicli cardiaci**. E' da osservare che questa è una grandezza di input e, quindi, è inopportuna l'indicazione fornita dalla normativa circa la sua misura.
- **Pressione arteriosa media** (mediata sull'intero ciclo cardiaco);
- **durata del flusso forward** attraverso la valvola protesica sotto test, come percentuale del tempo del ciclo;
- **volume di rigurgito**, comprensivo di closing volume e leakage volume, e la corrispondente **differenza di pressione media** (non è specificato il periodo su cui viene effettuata la media stessa) attraverso la valvola chiusa.
- E' opportuno valutare i **campi di velocità** nell'immediata vicinanza della protesi valvolare cardiaca, inclusa la regione di housing del meccanismo valvolare. Le tecniche per tali misure comprendono il laser Doppler velocimetry (LDV), che misura la velocità istantanea (modulo e direzione) in una data posizione in maniera precisa e non invasiva, il digital particle image velocimetry (DPIV), una tecnica di misurazione ottica che fornisce la velocità delle particelle nel flusso di interesse a partire dalla ricostruzione delle traiettorie seguite da particelle con cui il fluido è stato preventivamente inseminato e la computational fluid dynamics (CFD), la metodologia che risolve numericamente le equazioni che governano il moto fluido nel problema in esame.
- E' necessario valutare il **potenziale emolitico e trombogenico** del design della valvola in ogni posizione in cui si intende applicarla: al riguardo devono essere prese in considerazione l'entità degli sforzi di taglio per tutta la durata del test e la resistenza al danno delle particelle.

4. REPORT DEL TEST, che deve includere:

- una descrizione del fluido utilizzato per il test (si vedano i casi precedentemente

riportati);

- una descrizione del pulse duplicator, dei suoi componenti principali e apparati associati, comprensiva di uno schema del sistema indicante le dimensioni significative delle camere, dei dettagli sulle posizioni delle prese di pressione relative al piano su cui l'anello di sutura della valvola giace, della frequenza di risposta della strumentazione atta alla misura della pressione, delle forme d'onda delle pressioni e della portata riprodotti in corrispondenza di una frequenza cardiaca di 70 cicli/min, di un cardiac output di 5 l/min e di una pressione arteriosa media di 100 mm_{Hg}.

- Una valutazione, comprensiva di appropriata documentazione, delle azioni di apertura e chiusura del sostituto valvolare cardiaco (incapacità di completa apertura/chiusura, tendenza alla calcificazione dei lembi valvolari,...) e, se opportuno, una descrizione del campo di flusso adiacente alla protesi, sotto definite condizioni;

- una registrazione permanente di almeno dieci cicli (consecutivi o selezionati casualmente) di pressione istantanea, prossimale e distale dalla valvola e del flusso attraverso essa. I dettagli dei valori medi, dei range e della deviazione standard delle variabili del test vanno presentate in forma grafica e tabellare, per ogni cardiac output relativo alla valvola di riferimento e a tutti i sostituti valvolari cardiaci testati. Tali variabili sono:

- **cardiac output;**
- **frequenza dei cicli** (anche qui è inopportuna l'indicazione fornita dalla normativa circa la misura di tale grandezza);
- **durata della fase forward**, espressa come una percentuale della durata del ciclo;
- **stroke volume;**
- **media e scarto quadratico medio delle portate;**
- **differenza media di pressione a valvola aperta** (mediata sul periodo relativo

alla fase forward);

- **EOA** (comprensivo della formula utilizzata per il suo calcolo);
- **volume di rigurgito, closing volume e leakage volume**, espressi in millimetri e come percentuale di stroke volume; la corrispondente **differenza di pressione media** attraverso la **valvola chiusa**;
- **pressione arteriosa media** (mediata sull'intero ciclo cardiaco);
- appropriata documentazione fotografica e analisi quantitative delle caratteristiche di apertura e chiusura della protesi valvolare;
- appropriata documentazione e analisi quantitativa della **velocità e degli sforzi di taglio** nell'immediata vicinanza della valvola, comprensiva della zona adiacente all'housing;
- appropriata documentazione qualitativa e quantitativa del **potenziale emolitico e trombogenico**.

La trattazione sopra esposta consente di mettere in evidenza altri 'buchi', in aggiunta a quelli già individuati nel *paragrafo 4.2.1*, che la UNI EN ISO 5840 presenta in riferimento ad alcuni dettagli particolarmente importanti per la caratterizzazione emodinamica di una valvola. In particolare, si segnalano le seguenti osservazioni. Relativamente alle **differenze di pressione medie a valvola chiusa** è importante notare l'omissione nella normativa dell'indicazione del *periodo* su cui calcolare la media stessa. In riferimento alla *stenosi*, è grave anche la mancata distinzione tra salti di pressione *netti* e salti di pressione *massimi*. Altro punto da osservare è l'errato utilizzo del 'mm_{Hg}' come unità di misura del semplice Δp invece della corrispettiva corretta grandezza $\Delta p/\gamma$. Ulteriori mancanze sono relative all'omissione di **range** di valori per la definizione della gravità della *stenosi*, *dell'insufficienza*, *del potenziale trombogenico o emolitico* propri della valvola protesica esaminata. In particolare, sono forniti tali range solo in riferimento all'EOA e alla frazione di rigurgito (si veda la *Tabella 1*), ma non è dato alcun riferimento qualora si utilizzassero altri parametri

valutativi di tali difetti valvolari (riportati nel **Capitolo 3**) e nemmeno relativamente ai valori degli sforzi di taglio da considerare patologici.

4.3 Draft Guidance for Industry and FDA Staff. Heart Valves – Investigational device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications

La guida emanata dalla FDA ha lo scopo di fornire indicazioni per la verifica dell'idoneità all'impianto relativa al dispositivo valvolare testato (IDE) e l'approvazione per l'immissione sul mercato dello stesso (PMA). Essa riporta quelle **indicazioni differenti o aggiuntive alle direttive fornite nella ISO 5840**, che la FDA ha fornito circa la manifattura dei dispositivi valvolari cardiaci, le caratteristiche del banco di prova in vitro, le modalità degli studi in vivo pre-impianto e le investigazioni cliniche. E' importante sottolineare che la FDA stessa afferma che la *ISO 5840* e la *'Draft Guidance'* sono **complementari** e non vicendevolmente sostituibili: in quest'ottica l'analisi della *Draft Guidance*, apparentemente scarna di contenuti, assume un significato più ampio perchè concepita come un completivo della normativa internazionale ISO 5840.

Di particolare interesse è la sezione ***'Hemodynamic Performance – Verification of the Bernoulli Relationship'***, paragrafo del capitolo sulle valutazioni precliniche in vitro. In esso si raccomanda l'utilizzo della relazione di Bernoulli per ottenere il valore del **salto di pressione transvalvolare massimo** mediante l'utilizzo della metodica Doppler (si veda il **Capitolo 3**, formula 4). Altra sezione interessante è quella intitolata ***'Additional Information'***, in cui vengono riportate informazioni aggiuntive relativamente alle indicazioni fornite per la verifica della funzionalità emodinamica in vitro e le analisi cliniche effettuate dopo l'impianto. In particolare, relativamente alle verifiche in vitro, si raccomanda che il PMA (Premarket Approval)

comprenda indicazioni sulla **posizione dei siti di indagine** (posizioni delle sonde di flusso e di pressione rispetto all'alloggiamento della protesi testata) e il valore dell'**EOA** della valvola precedentemente all'impianto.

Si riporta il contenuto della parte '**Echocardiography Protocol**' che, nonostante sia relativa alla sola valutazione emodinamica della valvola successivamente al suo innesto, presenta indicazioni interessanti se applicabili anche alla **fase del test in vitro**. In esso sono elencati i seguenti parametri da rilevare e calcolare, con formula relativa:

- salto di pressione Δp_{\max} , calcolato mediante l'equazione di Bernoulli:

$$(\Delta p/\gamma)_{\max} = \alpha(V_{\text{EOA}}^2 - V_1^2) / 2g = V_{\text{EOA}}^2 / 2g \text{ [mmHg]} \quad (21)$$

- salto di pressione Δp_{\max} **medio**:

$$\Delta p_{\max} \text{ medio} = \frac{\Delta p_{i=1} + \Delta p_{i=2} + \dots + \Delta p_{i=n}}{n} \quad (22)$$

dove Δp_{\max} **medio** è espresso in mmHg;

Δp_i è l'i-esimo salto di pressione istantaneo, calcolato mediante l'equazione di Bernoulli semplificata:

$$\Delta p = 4V_{\text{EOA}}^2 \quad (23)$$

n è il numero di salti di pressione istantanei considerati.

- **EOA**, calcolata mediante l'equazione di continuità:

$$\overline{\text{EOA}} = \frac{1}{T} \int_T \frac{V_1(t) A_1}{V_{\text{EOA}}(t)} dt \quad (24)$$

con la precisazione della possibilità di utilizzare la

$$\text{EOA} = \frac{220}{P_{t/2}} \quad (25)$$

per il calcolo dell'EOA della valvola mitrale;

- EOA Index, **EOAI** (in cm²/m²):

$$\text{EOAI} = \frac{\text{EOA}}{A_{\text{BS}}} \quad (26)$$

dove EOA è espressa in cm² e A_{BS} è l'area della superficie del corpo in m².

• Performance Index **PI** (adimensionale), ovvero l'indice che misura i risultati in vivo in rapporto ai dati forniti dalla casa produttrice:

$$\mathbf{PI} = \frac{\mathbf{EOA}_{\text{vivo}}}{\mathbf{IOA}} \quad (27)$$

dove l'EOA (in cm²) è valutata in vivo e IOA (Internal Orifice Area) è la misura dell'area dell'orifizio della valvola prima del suo impianto, in base alle specifiche fornite dal produttore.

• Cardiac Output CO (in l/min);

• Cardiac Index CI (in l/min/m²):

$$\mathbf{CI} = \frac{\mathbf{CO}}{\mathbf{A}_{\text{BS}}} \quad (28)$$

dove CO è in l/min e A_{BS} in m².

• **Rigurgito valvolare**: si riportano come parametri importanti il diametro del getto (**d_{jet}**), la sua area (**A_{jet}**) e la sua lunghezza (**L_{jet}**) all'interno del ventricolo; la **morfologia** della valvola analizzata; le caratteristiche del **segnale Doppler** a forma d'onda continua; la **dimensione** e la funzionalità del **ventricolo sinistro**. Viene effettuata una distinzione, poi, tra la valvola aortica e mitrale. In particolare, per la valvola *aortica* si richiede la **valutazione della lunghezza del getto** rigurgitante all'interno dell'aorta. Per la valvola *mitrale*, invece, si analizzano anche l'**eccentricità** del getto, la **velocità di picco** del segnale Doppler ad onda continua, la **dimensione** (non è specificata quale) **dell'atrio sinistro**, le caratteristiche dell'**urto** del getto contro le pareti dell'atrio sinistro (non vi sono ulteriori specificazioni al riguardo nella normativa), la direzione del **flusso sistolico nelle vene polmonari** (infatti il rigurgito può provocare l'inversione del flusso sistolico), l'area della **vena contratta** (la più stretta sezione del getto di rigurgito mitrale a valle dell'orifizio), il **volume di rigurgito** e la **frazione di rigurgito**.

A seguito dell'analisi dei paragrafi 4.2 e 4.3 si può concludere affermando che la

guida emanata dalla FDA, oltre a fornire *altri parametri* rispetto quelli introdotti nel **Capitolo 3**, *copre alcuni dei 'banchi'* individuati nella ISO 5840 (copertura qui evidenziata mediante sottolineatura dei termini in rilievo), soprattutto se si applicano, ove necessario, *anche alla fase 'forward'* le indicazioni suddette relative al rigurgito valvolare. Il loro uso complementare potrebbe, quindi, fornire delle indicazioni dettagliate e complete al fine di una corretta ed esaustiva analisi della funzionalità emodinamica delle protesi valvolari cardiache.

4.4 ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary

Queste linee guida sono state formulate per assistere il personale clinico, mediante la fornitura di range per la diagnosi, la definizione e il trattamento delle malattie valvolari cardiache (stenosi e rigurgito valvolare, endocarditi infettive, ...), con particolare attenzione a specifiche condizioni (donne in gravidanza, pazienti in giovane età che presentano tali malattie come congenite, pazienti con protesi valvolare).

Particolarmente interessante è la tavola fornita nella sezione '*General Principles*' atta a classificare la severità delle patologie valvolari negli adulti (*Tabella 2*). Si noti che l'ACC/AHA stessa sottolinea che essa è relativa alle valvole native e non è noto, purtroppo, se questa tavola si possa riferire anche alle protesi valvolari. Se così fosse, la classificazione in essa riportata corrisponderebbe a quei **range** quantificanti la gravità delle patologie valvolari cui spesso si è fatto riferimento nel **Capitolo 3** e nel *paragrafo 4.2.2* di tale Capitolo, come 'baco' della UNI EN ISO 5840.

Altra sezione rilevante è quella intitolata '*Management of Patients with Prosthetic Heart Valves*', ovvero '*Trattamento dei pazienti portatori di valvola cardiaca protesica*'. Come si può notare già dal titolo, i contenuti di tale parte esulano dagli

scopi di questa trattazione in quanto relativi alla fase post-impianto della valvola e non alla sua valutazione in vitro. Se ne è comunque accennato per fornire un quadro completo della storia clinica di una protesi valvolare cardiaca.

Table 1. Classification of the Severity of Valve Disease in Adults

A. Left-Sided Valve Disease			
Indicator	Aortic Stenosis		
	Mild	Moderate	Severe
Jet velocity (m per second)	Less than 3.0	3.0–4.0	Greater than 4.0
Mean gradient (mm Hg)*	Less than 25	25–40	Greater than 40
Valve area (cm ²)	Greater than 1.5	1.0–1.5	Less than 1.0
Valve area index (cm ² per m ²)			Less than 0.6
	Mitral Stenosis		
	Mild	Moderate	Severe
Mean gradient (mm Hg)*	Less than 5	5–10	Greater than 10
Pulmonary artery systolic pressure (mm Hg)	Less than 30	30–50	Greater than 50
Valve area (cm ²)	Greater than 1.5	1.0–1.5	Less than 1.0
	Aortic Regurgitation		
	Mild	Moderate	Severe
Qualitative			
Angiographic grade	1+	2+	3–4+
Color Doppler jet width	Central jet, width less than 25% of LVOT	Greater than mild but no signs of severe AR	Central jet, width greater than 65% LVOT
Doppler vena contracta width (cm)	Less than 0.3	0.3–0.6	Greater than 0.6
Quantitative (cath or echo)			
Regurgitant volume (ml per beat)	Less than 30	30–59	Greater than or equal to 60
Regurgitant fraction (%)	Less than 30	30–49	Greater than or equal to 50
Regurgitant orifice area (cm ²)	Less than 0.10	0.10–0.29	Greater than or equal to 0.30
Additional essential criteria			Increased
Left ventricular size			Increased
	Mitral Regurgitation		
	Mild	Moderate	Severe
Qualitative			
Angiographic grade	1+	2+	3–4+
Color Doppler jet area	Small, central jet (less than 4 cm ² or less than 20% LA area)	Signs of MR greater than mild present but no criteria for severe MR	Vena contracta width greater than 0.7 cm with large central MR jet (area greater than 40% of LA area) or with a wall-impinging jet of any size, swirling in LA
Doppler vena contracta width (cm)	Less than 0.3	0.3–0.69	Greater than or equal to 0.70
Quantitative (cath or echo)			
Regurgitant volume (ml per beat)	Less than 30	30–59	Greater than or equal to 60
Regurgitant fraction (%)	Less than 30	30–49	Greater than or equal to 50
Regurgitant orifice area (cm ²)	Less than 0.20	0.2–0.39	Greater than or equal to 0.40
Additional essential criteria			Enlarged
Left atrial size			Enlarged
Left ventricular size			Enlarged
B. Right-Sided Valve Disease			
			Characteristic
Severe tricuspid stenosis:		Valve area less than 1.0 cm ²	
Severe tricuspid regurgitation:		Vena contracta width greater than 0.7 cm and systolic flow reversal in hepatic veins	
Severe pulmonic stenosis:		Jet velocity greater than 4 m per second or maximum gradient greater than 60 mm Hg	
Severe pulmonic regurgitation:		Color jet fills outflow tract	
		Dense continuous wave Doppler signal with a steep deceleration slope	

*Valve gradients are flow dependent and when used as estimates of severity of valve stenosis should be assessed with knowledge of cardiac output or forward flow across the valve. Modified from the *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16, Zoghbi WA, Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography, 777–802, Copyright 2003, with permission from American Society of Echocardiography (7). AR indicates aortic regurgitation; cath, catheterization; echo, echocardiography; LA, left atrial/atrium; LVOT, left ventricular outflow tract; and MR, mitral regurgitation.

In conclusione del capitolo si vuole sottolineare che la letteratura scientifica testimonia talvolta l'utilizzo o perlomeno l'esistenza di altre normative di riferimento relative al *trattamento delle malattie valvolari cardiache*. Un esempio sono le **'Guidelines on the management of valvular heart disease'** ('Linee guida sul trattamento delle malattie valvolari cardiache') emanate dalla European Society of Cardiology. Queste linee guida si soffermano sulla valutazione e cura di determinate patologie valvolari cardiache e, per quanto riguarda l'ambito delle protesi valvolari, esaminano solamente le **caratteristiche** delle protesi meccaniche e biologiche al fine di una scelta 'ad personam', nonché il **trattamento** del paziente a seguito dell'impianto della valvola. Come si può notare, tale linea guida offre un'analisi incompleta delle protesi valvolari, poichè *non tratta la modalità di valutazione in vitro di esse*.

Come ha testimoniato l'esempio appena riportato, non è scontato che la presenza nel titolo delle parole **'Management of valvular heart disease'** sia immagine di una trattazione dell'analisi in vitro delle protesi valvolari.

Un altro aspetto riscontrabile in letteratura, è il riferimento alle **versioni precedenti** della ISO 5840 e della 'Draft Guidance' emanata dalla FDA. Queste risultano essere le principali linee guide nel campo della valutazione in vitro delle protesi valvolari cardiache, come evidenziato nel **Capitolo 5**.

CAPITOLO 5

Metodologie adottate nella ricerca scientifica per la valutazione in vitro della funzionalità emodinamica delle protesi valvolari cardiache.

5.1 INTRODUZIONE

Nel capitolo precedente sono state introdotte le diverse normative esistenti che forniscono indicazioni circa la valutazione emodinamica delle protesi valvolari cardiache. L'analisi della letteratura scientifica è necessaria per completare il quadro generale, infatti fornisce informazioni su come viene *realmente* affrontata tale problematica. Dallo scenario ottenuto si possono dedurre le scelte della ricerca sulla selezione e il rilevamento dei parametri valutativi, l'esistenza o meno di una linea comune osservata nello svolgimento dei test, il riferimento a particolari normative e quanta chiarezza ci sia nel complesso. Verranno forniti i contenuti degli articoli esaminati, peraltro una piccola parte del materiale disponibile, in forma tabellare, per confrontare più facilmente i diversi test analizzati.

5.2 ANALISI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Tabella 1: Titolo del lavoro; valvole testate con descrizione riassuntiva; normative di riferimento all'interno dell'articolo.

N°	LAVORO	VALVOLE TESTATE	POSIZIONE DI TEST	NORMATIVE DI RIFERIMENTO	NOTE
1	Ajit Yoganathan and Fotis Sotiropoulos. <i>Using Computational Fluid Dynamics to Examine the Hemodynamics of Artificial Heart Valves</i> . US Cardiology, 2004.	- SJM meccanica bileaflet - Medtronic-Hall meccanica tilting disc - Bjork-Shiley meccanica tilting disc - Omni-Carbon meccanica tilting disc - Duromedics meccanica bileaflet - CarboMedics meccanica bileaflet	aortica aortica aortica e mitrale aortica aortica aortica	Non specificato (n.s.)	/
2	Farhad Bakhtiary, Omer Dzemali, Ulrich Steinseiffer, Christof Schmitz, Birgit Glasmacher, Anton Moritz and Peter Kleine . <i>Opening and closing kinematics of fresh and calcified aortic valve prostheses: An in vitro study</i> . The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 134:657-662, 2007.	- 5 Perimount Magna (Edwards Lifescience, Irvine, Calif) 23 mm biologiche di pericardio bovino - 5 Mosaic Ultra (Medtronic Inc, Minneapolis, Minn) 23 mm biologiche porcine	aortica aortica	n.s.	/

3	<p>Ali N. Azadani, Nicolas Jaussaud, Peter B. Matthews, Liang Ge, T. Sloane Guy, Timothy A. M. Chuter and Elaine E. Tseng. <i>Energy Loss Due to Paravalvular Leak With Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>. The Annals of Thoracic Surgery, 88:1857– 63, 2009.</p>	<p>- 4 Carpentier-Edwards 19, 21, 23 mm biologiche - 4 TAVs 23 mm biologiche</p>	<p>aortica aortica</p>	<p>- ISO 5840:2005 - Draft replacement heart valve guidance, FDA 1994</p>	<p>- Le TAVs sono ricavate da pericardio bovino e mimano la SAPIEN valve Edwards Lifescience (si veda il <i>paragrafo 2.2.2.1</i>). - La Draft replacement heart valve guidance è stata, poi, <i>sostituita dalla Draft Guidance</i> for Industry and FDA Staff. Heart Valves – Investigational device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications , 2010.</p>
4	<p>Mauro Grigioni, Carla Daniele, Giuseppe D’Avenio, and Vincenzo Barbaro . <i>Hemodynamic Performance of Small-Size Bileaflet valves: Pressure Drop and Laser Doppler Anemometry Study. Comparison of three prostheses</i>. Artificial Organs, 24(12):959–965, 2000 .</p>	<p>- Sorin Bicarbon 19 mm meccanica bileaflet - St. Jude Standard 19 mm meccanica bileaflet - St. Jude HP 19 mm meccanica bileaflet</p>	<p>aortica e mitrale aortica e mitrale aortica e mitrale</p>	<p>- CEN EN 12006-1 - Draft Replacement Heart Valve Guidance FDA 1994 - Interlaboratory comparison of prosthetic heart valve performance testing, FDA 1985</p>	<p>- Per le 3 bileaflet, sono riportati anche i valori del diametro dell'housing della valvola ID: Sorin Bicarbon: ID = 15,2 mm; St. Jude Standard: ID = 14,7 mm; St. Jude HP: ID = 16,7 mm. - CEN EN 12006-1. Nonactive surgical implants—Particular requirements for cardiac and vascular implants. Comité Européen de Normalisation (CEN), 1998 (rimpiazzata dalla ISO 5840). - Interlaboratory comparison of prosthetic heart valve performance testing: documento non più rinvenibile.</p>

5	Tomaso Bottio, Luca Caprili, Dino Casarotto and Gino Gerosa. <i>Small aortic annulus: The hydrodynamic performances of 5 commercially available bileaflet mechanical valves</i> . The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 128:457-462, 2004.	<ul style="list-style-type: none"> - ATS 18 mm meccanica bileaflet - SJM Regent 19 mm meccanica bileaflet - Sorin Bicarbon SlimLine 19 mm meccanica bileaflet - On-X 19 mm meccanica bileaflet - CarboMedics Top Hat 21mm meccanica bileaflet 	<p>aortica</p> <p>aortica</p> <p>aortica</p> <p>aortica</p> <p>aortica</p>	<p>- ISO 5840:1996</p> <p>- Draft Replacement Heart Valve Guidance,</p> <p>FDA 1994</p>	/
6	David K. Walker, Avrom M. Brendzel, Lawrence N. Scotten. <i>The new St. Jude Medical Regent Mechanical Heart Valve: Laboratory Measurements of Hydrodynamic Performance</i> . Journal of Heart Valve Disease, 8:687-696, 1999.	<ul style="list-style-type: none"> - SJM Regent 17, 19, 21, 23, 25, 27 mm meccanica - SJM HP 17, 19, 21, 23, 25, 27 mm meccanica 	<p>aortica</p> <p>aortica</p>	<p>- ISO 5840:1996</p> <p>- altro protocollo non specificato</p> <p>- Draft Replacement Heart Valve Guidance</p> <p>FDA 1994</p>	<p>- Sono testati 3 campioni per ogni tipo di valvola (SJM Regent, SJM HP) e per ogni TAD di esse.</p>
7	Ruggero De Paulis, Christoph Schmitz, Raffaele Scaffa, Paolo Nardi, Luigi Chiariello and Helmut Reul. <i>In vitro evaluation of aortic valve prosthesis in a novel valved conduit with pseudosinuses of Valsalva</i> . The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 130(4):1016-21, 2005.	<ul style="list-style-type: none"> - St. Jude (St. Jude Medical Inc, Minneapolis, Minn) 25 mm meccaniche - Hancock II bioprostheses (Medtronic, Inc, Minneapolis, Minn) 25 mm biologiche 	<p>aortica</p> <p>aortica</p>	<p>Replacement heart valves: FDA 1982</p>	<p>Replacement heart valves: guidelines for data to be submitted to the Food and Drug Administration in support of applications premarket approval. 1982: versione anch'essa sostituita dalla <i>Draft Guidance del 2010</i>.</p>

Tabella 2a: DESCRIZIONE DEGLI APPARATI STRUMENTALI - Strumentazione utilizzata per i test (circuiti idraulici simulanti i circoli sistemici; dispositivi per la misura del flusso, delle pressioni, della velocità); fluido mimante il sangue; Heart Rate del sistema; Cardiac Output simulato.

Strumentazione	Fluido di test	HR (per i test a flusso pulsatile) (bpm)	CO (l/min)
<p>1 1. 2D LDV: - per condurre le prime analisi dettagliate sulla <i>velocità del flusso pulsatile forward</i> delle valvole SJM bileaflet in posizione aortica, Medtronic-Hall e Bjork-Shiley tilting disc; - per ottenere misure relative alla <i>velocità del getto di leakage</i> a monte dei minor orifices delle valvole mitrali e aortiche Bjork-Shiley Delrin tilting disc nel Penn State Electric Left Ventricular Assist Device (PSLVAD).</p> <p>2. 3D LDV per ottenere misure della <i>velocità nella regione di rigurgito</i> di una Bjork-Shiley in posizione mitrale e di valvole CarboMedics (CM), Medtronic Hall e SJM bileaflet.</p>	n.s.	n.s.	n.s.
<p>2 Pulsatile artificial circulation system: simulatore del <i>circolo sistemico</i> e rilevatore delle misure di <i>pressione e portata</i> del flusso pulsatile.</p>	n.s.	70	Test a flusso pulsatile: 5
<p>3 1. Pulse Duplicator System: simulatore del <i>circolo sistemico</i> e rilevatore delle misure di <i>pressione e portata</i> del flusso pulsatile.</p> <p>2. Ecocardiografia bidimensionale per rilevare i <i>siti di leakage</i>.</p>	Fluido di ricircolo avente il 36% in volume di glicerina in soluzione normale salina ; imita la viscosità del sangue a 37 ° C durante il test a temperatura ambiente.	70	Test a flusso pulsatile: 5

4	<p>1. Laser Doppler Anemometry (LDA) per effettuare le misure della <i>velocità</i> del flusso.</p> <p>2. Steady flow apparatus: riproduce il <i>flusso costante</i> e ne rileva i parametri (misure di <i>portata</i> e <i>pressione</i>).</p> <p>3. Sheffield University Pulse Duplicator: simulatore del <i>circolo sistemico</i> e rilevatore delle misure di <i>pressione</i> e <i>portata</i> del flusso pulsatile.</p>	<p>Fluido di ricircolo avente lo 0,9% in peso di NaCl in soluzione acquosa.</p>	70	<p>Test a flusso costante: 30</p> <p>Test a flusso pulsatile: 2 – 3.5 – 4.5 e 6</p>
5	<p>Sheffield University Pulse Duplicator: simulatore del <i>circolo sistemico</i> e rilevatore delle misure di <i>pressione</i> e <i>portata</i> del flusso pulsatile.</p>	<p>Fluido di ricircolo avente lo 0,9% in peso di NaCl in soluzione acquosa.</p>	70	<p>Test a flusso pulsatile: 2 - 4 - 5 - 7</p>
6	<p>1. Steady flow apparatus: riproduce il <i>flusso costante</i> e ne rileva i parametri (misure di <i>portata</i> e <i>pressione</i>).</p> <p>2. Apparato per la misura dell'<i>indice di perdita</i>.</p> <p>3. Pulse Duplicator: simulatore del <i>circolo sistemico</i> e rilevatore delle misure di <i>pressione</i> e <i>portata</i> del flusso pulsatile.</p>	<p>Fluido di ricircolo composto da glicerina e soluzione salina, in proporzioni tali da ottenere una densità di 1.12 g/ml a 37 ° C.</p>	70	<p>Test a flusso costante: 5 – 30 (con incrementi di 5 l/min).</p> <p>Test a flusso pulsatile: 5</p>
7	<p>Computer-controlled Pulse Duplicator: simulatore del <i>circolo sistemico</i> e rilevatore delle misure di <i>pressione</i> e <i>portata</i> del flusso pulsatile.</p>	<p>n.s.</p>	70	<p>Test a flusso pulsatile: 2 – 4 – 5 – 7</p>

Note:

– **ARTICOLO 1:**

- **2D e 3D LDV** (Laser Doppler Velocimetry): strumenti che misurano la *velocità istantanea* in una data posizione (modulo e direzione) di un fluido in maniera precisa e non invasiva, in 2 componenti (2D) o 3 componenti (3D).
- **PSLVAD:** pompa di supporto (PS) utilizzata come dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) che aiuta il cuore a pompare il sangue dalla camera di pompaggio principale (il ventricolo sinistro) al resto del corpo. Questa tipologia di pompa può essere impiantata nel corpo o collegata ad una pompa esterna.
- **Minor Orifices:** orifizi laterali presenti, a valvola aperta, in una bileaflet o anche, per una tilting-disc, l'orifizio minore tra i due che si presentano a valvola aperta.

– **ARTICOLO 2:**

- **Pulsatile artificial circulation system:** dispositivo che simula la circolazione sistemica. Per creare la *pressione* fisiologica e i volumi di flusso, sono utilizzati *bollitori programmabili e resistenze*; un ventricolo sinistro flessibile, in silicone, e una radice aortica rigida simulano la geometria fisiologica; il *volume di eiezione* dal ventricolo sinistro simulato è creato da un *impulso elettro-idraulico* ed è regolabile tramite il computer (permettendo, così, una precisa simulazione del lavoro ventricolare fisiologico). Viene, infine, aggiunta dell'aria all'interno della camera di compressione al fine di ottenere la forma ventricolare desiderata.

– **ARTICOLO 3:**

- **Pulse Duplicator System:** dispositivo che simula la circolazione fisiologica attraverso la contrazione ventricolare viscoelastica, la riproduzione del sangue, il controllo delle forme locali e delle resistenze periferiche. In esso

sono presenti *trasduttori di pressione strain-gauge* (*Cobe Laboratories, Inc, Lakewood, CO*) e un *flussometro elettromagnetico* (*Carolina Medical Electronics, Inc, East Bend, NC*) per misurare la *portata* della valvola aortica e il *volume di rigurgito*. **Per approfondire:**

Trasduttori di pressione strain-gauge: il trasduttore è un dispositivo, generalmente elettrico o elettronico, che converte un tipo di energia relativa a grandezze meccaniche e fisiche in segnali elettrici. L'estensimetro (strain-gauge) è uno strumento di misura utilizzato per rilevare piccole deformazioni dimensionali di un corpo sottoposto a sollecitazioni meccaniche o termiche. I trasduttori di pressione strain-gauge rilevano, quindi, la deformazione del corpo indotta dalla *pressione* mediante estensimetri applicati sul corpo in posizioni opportune.

Flussometro elettromagnetico: effettua le misure del flusso nel corso della sistole e della diastole.

- **Ecocardiografia bidimensionale:** mediante l'emissione di raggi ultrasonori in varie direzioni, questa metodica fornisce un'immagine del cuore a due dimensioni e in tempo reale. E' stata, quindi, utilizzata per individuare visivamente i *siti di leakage*.
- La **quantificazione delle perdite** è stata classificata come lieve, moderata, o grave in base al volume di rigurgito. A una frazione di rigurgito inferiore al 20% il rigurgito è stato considerato lieve, dal 20% al 40% moderato, e, se superiore al 50%, grave. Si noti che tale classificazione è in parte in accordo con i valori forniti dalle ACC/AHA Practice Guidelines.

– **ARTICOLO 4:**

- **Laser Doppler anemometry (LDA)**, o laser Doppler velocimetry (LDV), misura la *velocità istantanea* (modulo e direzione) di un fluido in maniera precisa e non invasiva; in particolare, misura la velocità di piccole particelle nei flussi (in tal caso, dei corpuscoli ematici). La tecnica si basa sulla misurazione della luce laser diffusa dalle particelle che passano attraverso

una serie di frange di interferenza (un pattern di luce e superfici scure): la luce laser diffusa oscilla con una frequenza specifica legata alla velocità delle particelle stesse. Per le misure concernenti i campi di flusso, quindi, l'LDA è stato utilizzato in concomitanza a un *analizzatore di spettro del segnale Doppler* (RSA1000, Aerometrics, Inc., Sunnyvale, CA, U.S.A.) e un *laser di ioni di Argon* emessi a 300 mW (Spectraphysics, U.S.A.).

- **Steady flow apparatus:** le parti principali di questo apparato sono un *misuratore di portata elettromagnetico* e alcune *colonne d'acqua* le cui altezze sono indice della *pressione* in corrispondenza della sezione di deflusso del tester. Al suo interno, il flusso viene diretto da destra a sinistra.
- **Sheffield University Pulse Duplicator,** composto da: un modello dell'atrio, una camera mitrale, un modello del ventricolo, un *trasduttore di pressione* ventricolare, un modello di vetro dell'aorta, una valvola di controllo del flusso, un segnale di flusso, alcuni raddrizzatori di flusso, un montaggio della valvola mitralica, un *misuratore di portata elettromagnetico*, un montaggio della valvola aortica, un trasduttore della pressione aortica, un modello della circolazione sistemica.

– **ARTICOLO 6:**

- **Steady flow apparatus:** composto da un tubo con diametro interno di 35 mm e un raddrizzatore di flusso a monte della valvola da testare (si noti che sono proprio le indicazioni della ISO 5840). E' interessante notare che la *portata* è determinata *pesando il fluido raccolto in un certo intervallo di tempo*: il peso del fluido (misurato usando una *Setra BL4100S digital balance*) va da 1.7 a 2.3 kg; l'intervallo di tempo è compreso tra 4 e 20 s. Le misure di portata seguono le indicazioni della ISO 5840 (rilevazioni comprese nel range che va da 5 l/min fino a 30 l/min, con incrementi di 5 l/min).
- **Apparato** per la misura dell'*indice di perdita*: innanzitutto, si noti come la misura di quest'indice sia dettata dal protocollo indicato nella *Tabella 1*,

peraltro non reperibile. Si specifica che tale indice è misurato nel momento in cui i cambiamenti del flusso nel tempo sono così lenti che rendono trascurabili gli effetti dell'inerzia. La pressione di riferimento è fornita da una colonna verticale del fluido di test e i sensori del livello di fluido avviano e fermano un timer in corrispondenza di valori di pressione pari a 120 e 80 mm_{Hg}. Il *volume di fluido retrogrado* raccolto, quindi, nell'intervallo pressorio determinato dai sensori è utilizzato per determinare l'indice di perdita a valvola chiusa.

- **Pulse Duplicator:** composto da un *sistema di pompaggio del fluido* (SUPERPUMP SPS3891, VSI - VSI Meter Services, Inc. è una delle maggiori società di servizio di misura del mondo); un *generatore di forma d'onda* (VIVIGEN, VSI); un modello della *parte sinistra del cuore* (SUPERDUP'R 6891, VSI); un *misuratore di portata* (Zepeda SWF-5 o Statham SP2202) comprensivo di un *trasduttore elettromagnetico* avente diametro interno di 28 mm, collocato 1.4 diametri a monte della valvola aortica testata, e un *filtro elettronico passa-basso* a 100 Hz.
- **Strumentazione** relativa alle misure di *pressione* (per i test a flusso costante e pulsatile): trasduttori di pressione Utah Medical Deltran e amplificatori TP8891 (VSI).
- Si noti che il valore della *densità del fluido di test* è decisamente elevato.

– **ARTICOLO 7:**

- **Computer-controlled Pulse Duplicator:** composto da un serbatoio, alcuni *trasduttori di pressione*, un atrio artificiale, alcuni *misuratori di portata*, una simulazione della valvola mitrale, una camera che si conforma ai fluidi e all'aria, un ventricolo in silicone, un condotto mimante la radice aortica, una resistenza regolabile, un'unità elettro-idraulica. **In particolare**, i *condotti* su cui viene impiantata la valvola testata sono lo Standard Dacron Straight conduit (con diametro di 28 mm) e il new Dacron polyester conduit (diametro pari a 28 mm), con seno di Valsalva (ovvero la porzione del bulbo

aortico compresa tra i margini di una cuspide e l'aorta: *Figura 5.1*) scolpito. Per quanto riguarda i *trasduttori di pressione*, è precisato l'utilizzo di trasduttori strain-gauge (Cobe Laboratories, Inc, Lakewood, Colo). Relativamente ai *misuratori di portata elettromagnetici* (Zedepa Instruments, Seattle, Wash) viene reso noto il loro collocamento a monte della valvola mitrale (per la misura della portata concernente la valvola mitrale) e 4 diametri a valle della valvola aortica (per la misura relativa alla valvola aortica).

I segnali prelevati dai sensori sono, poi, processati da *amplificatori* e speciali *software di acquisizione dati*.

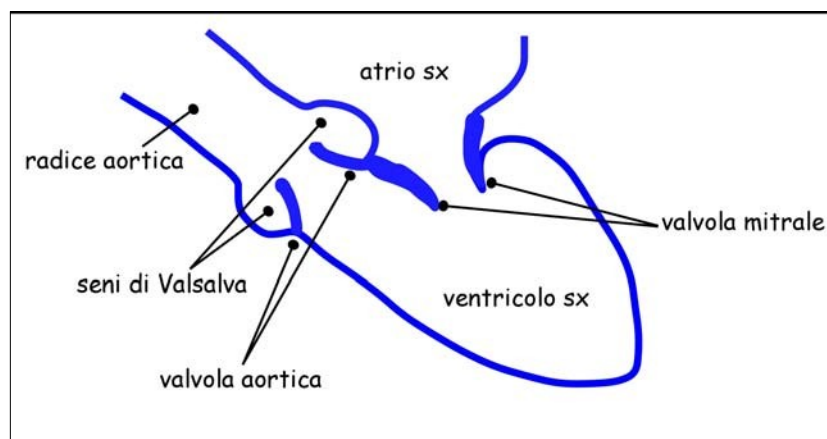


Figura 5.1: rappresentazione schematica di parte del cuore sinistro

Tabella 2b: DESCRIZIONE DEGLI APPARATI STRUMENTALI – Durata del periodo di sistole; pressione media atriale e aortica del fluido nel circuito idraulico simulante il circolo sistemico; posizione delle sonde per le prese di pressione.

	Durata sistole	Pressione atriale media (mm_{Hg})	Pressione aortica media (mm_{Hg})	Posizione delle sonde (prese di pressione)
1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
3	35% (% sulla durata del ciclo cardiaco)	10	100	Atrio e ventricolo sinistro, tratto di efflusso dal ventricolo sinistro, aorta ascendente.
4	35% (% sulla durata del ciclo cardiaco)	n.s.	n.s.	17 postazioni equispaziate, in intervalli di 17.5 mm (equivalenti alla misura D/2, dove D è il diametro delle sezioni cilindriche di afflusso e deflusso), a valle della valvola per il calcolo dei Δp_{max} ; il 'pressure recovery effect' (la pressione recuperata successivamente al salto pressorio massimo) è stato rilevato nel punto in cui i valori di pressione erano inferiori del 5% rispetto il valore finale (per i test a flusso stazionario) o in corrispondenza delle prese di pressione poste 95 mm a valle e 30 mm a monte della valvola testata (per i test a flusso pulsatile).
5	300 ms	n.s.	100	Prese di pressione poste 30 mm a monte e 100 mm a valle della valvola aortica.
6	33%	n.s.	n.s.	Per i test a flusso costante: prese di pressione poste a livello delle pareti interne, un diametro a monte e 3 diametri a valle della valvola testata. Per i test a flusso pulsatile: prese di pressione addossate alla parete del ventricolo sinistro, posizionate 0.7 diametri a monte e 2.9 diametri a valle della valvola testata.
7	35%	10	100	Atrio, regione all'apice del ventricolo, aorta discendente.

Note:

- **ARTICOLO 5:** unico articolo che esprime l'*intervallo sistolico* in 'ms' piuttosto che come % dell'intero ciclo cardiaco. Viene, inoltre, riportato anche il valore dell'*intervallo diastolico*, pari a 555 ms.
- **ARTICOLO 6:** è riferito il valore della *pressione aortica minima* (80 mm_{Hg}) piuttosto che il suo valore medio.
- **ARTICOLO 7:** viene riportato anche il valore di *stroke volume* corrispondente a ogni CO: 28, 57, 71, 100 ml.

Tabella 3a.1: PARAMETRI VALUTATIVI DELLA PERFORMANCE EMODINAMICA – Parametri *globali* relativi alla *stenosi* valvolare.

	Valvola testata	EOA (cm²)	Δp_m transvalvolare sistolico medio (mm_{Hg})	Δp_{max} (mm_{Hg})	Δp_{netto} (mm_{Hg})	ΔE forward	
1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
2	Perimount Magna 23 mm	1.88 ± 0.06	9.7 ± 0.36	n.s.	n.s.	n.s.	
	Mosaic Ultra 23 mm	1.46 ± 0.08	1.4 ± 1.16	n.s.	n.s.	n.s.	
3	Carpentier- Edwards:	TAD = 19 mm	1.3 ± 0.1	16.2 ± 2.2	n.s.	n.s.	289.75 ± 29.74 mJ
		TAD = 21 mm	1.5 ± 0.2	11.8 ± 1.9	n.s.	n.s.	239.20 ± 28.28 mJ
		TAD = 23 mm	2.1 ± 0.2	5.9 ± 0.9	n.s.	n.s.	154.25 ± 17.04 mJ

23 mm TAV (di riferimento)		2.0 ± 0.1	6.8 ± 1.0	n.s.	n.s.	182.67 ± 13.05 mJ		
23 mm TAV innestata nella Carpentier-Edwards 23 mm		1.8 ± 0.2	8.3 ± 1.2	n.s.	n.s.	222.33 ± 16.17 mJ		
4	Sorin Bicarbon	Flusso costante	n.s.	n.s.	50.0 ± 0.1	38.0 ± 0.1	n.s.	
		Flusso pulsatile	CO = 2 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	CO = 3.5 l/min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
	CO = 4.5 l/min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
	CO = 6 l/min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
	St. Jude Standard	Flusso costante	n.s.	n.s.	77.0 ± 0.1	60.0 ± 0.1	n.s.	
		Flusso pulsatile	CO = 2 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
			CO = 3.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CO = 4.5 l/min			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
CO = 6 l/min	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		
St. Jude HP	Flusso costante	n.s.	n.s.	45.0 ± 0.1	35.0 ± 0.1	n.s.		
	Flusso pulsatile	CO = 2 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 3.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 4.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
CO = 6 l/min		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		
5	ATS 18 mm	CO = 2 l/min	1.51 ± 1.26	4.55 ± 2.44	8.77 ± 2.60	n.s.	n.s.	
		CO = 4 l/min	1.36 ± 0.21	11.20 ± 2.80	21.55 ± 3.16	n.s.	n.s.	
		CO = 5 l/min	1.44 ± 0.15	15.28 ± 2.96	30.29 ± 3.77	n.s.	n.s.	
		CO = 7 l/min	1.49 ± 0.11	27.72 ± 3.32	53.94 ± 4.61	n.s.	n.s.	
	SJM Regent 19 mm	CO = 2 l/min	1.41 ± 0.34	2.64 ± 0.92	8.42 ± 0.68	n.s.	n.s.	
		CO = 4 l/min	1.85 ± 0.05	7.65 ± 0.35	17.91 ± 0.99	n.s.	n.s.	

		CO = 5 l/min	1.90 ± 0.10	8.69 ± 0.82	19.28 ± 1.00	n.s.	n.s.
		CO = 7 l/min	1.97 ± 0.04	15.66 ± 0.75	33.16 ± 0.98	n.s.	n.s.
	Sorin Bicarbon SlimLine 19 mm	CO = 2 l/min	1.12 ± 0.23	4.16 ± 1.57	9.99 ± 1.72	n.s.	n.s.
		CO = 4 l/min	1.60 ± 0.15	7.92 ± 1.65	15.59 ± 1.66	n.s.	n.s.
		CO = 5 l/min	1.76 ± 0.25	10.42 ± 2.21	20.96 ± 2.49	n.s.	n.s.
		CO = 7 l/min	1.89 ± 0.21	17.17 ± 4.93	34.40 ± 4.93	n.s.	n.s.
	On-X 19 mm	CO = 2 l/min	2.17 ± 1.66	2.72 ± 2.07	6.48 ± 2.87	n.s.	n.s.
		CO = 4 l/min	1.52 ± 0.34	9.59 ± 3.80	20.51 ± 5.25	n.s.	n.s.
		CO = 5 l/min	1.5 ± 0.46	14.47 ± 4.33	30.90 ± 5.46	n.s.	n.s.
		CO = 7 l/min	1.5 ± 0.07	26.5 ± 3.06	54.80 ± 4.89	n.s.	n.s.
	CarboMedics Top Hat 21 mm	CO = 2 l/min	1.52 ± 2.3	3.81 ± 1.23	8.65 ± 1.52	n.s.	n.s.
		CO = 4 l/min	1.41 ± 0.16	9.96 ± 1.86	19.36 ± 2.01	n.s.	n.s.
		CO = 5 l/min	1.43 ± 0.11	15.05 ± 2.05	30.02 ± 2.52	n.s.	n.s.
		CO = 7 l/min	1.45 ± 0.06	28.21 ± 2.23	58.05 ± 3.40	n.s.	n.s.
6	SJM Regent (test a flusso pulsatile)	TAD = 17 mm	1.42 ± 0.02	12 ± 1	n.s.	n.s.	n.s.
		TAD = 19 mm	1.84 ± 0.02	7 ± 1	n.s.	n.s.	n.s.
		TAD = 21 mm	2.74 ± 0.10	3 ± 1	n.s.	n.s.	n.s.
		TAD = 23 mm	2.91 ± 0.10	2 ± 1	n.s.	n.s.	n.s.
		TAD = 25 mm	3.34 ± 0.08	1 ± 1	n.s.	n.s.	n.s.
		TAD = 27 mm	4.28 ± 0.13	0.5 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.
	SJM HP (test a flusso pulsatile)	TAD = 17 mm	1.16 ± 0.01	18.5 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.
		TAD = 19 mm	1.51 ± 0.02	10.5 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.
		TAD = 21 mm	2.03 ± 0.06	6.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.
		TAD = 23 mm	2.59 ± 0.10	3.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.

		TAD = 25 mm	3.08 ± 0.09	2.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.	
		TAD = 27 mm	3.73 ± 0.09	1.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.	
	Standard Orifice (test a flusso pulsatile)	TAD = 19 mm	1.16 ± 0.01	18.5 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.	
		TAD = 21 mm	1.51 ± 0.02	10.5 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.	
		TAD = 23 mm	2.03 ± 0.06	6.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.	
		TAD = 25 mm	2.59 ± 0.10	3.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.	
		TAD = 27 mm	3.08 ± 0.09	2.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.	
		TAD = 29 mm	3.73 ± 0.09	1.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	n.s.	
7		St. Jude Mechanical Prostheses	Standard Dacron Straight conduit	CO = 2 l/min	n.s.	1.0 ± 0.1	n.s.	n.s.
	CO = 4 l/min			n.s.	2.5 ± 0.1	n.s.	n.s.	(0.9 ± 0.1) %
	CO = 5 l/min			n.s.	3.8 ± 0.1	n.s.	n.s.	(1.7 ± 0.1) %
	CO = 7 l/min			n.s.	8.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	(4.1 ± 0.1) %
	New Dacron polyester conduit con seno di Valsalva	CO = 2 l/min	n.s.	1.2 ± 0.1	n.s.	n.s.	(0.5 ± 0.1) %	
		CO = 4 l/min	n.s.	3.2 ± 0.1	n.s.	n.s.	(1.6 ± 0.1) %	
		CO = 5 l/min	n.s.	5.5 ± 0.1	n.s.	n.s.	(2.8 ± 0.1) %	
		CO = 7 l/min	n.s.	8.8 ± 0.1	n.s.	n.s.	(4.6 ± 0.1) %	
Hancock II bioprosthesis	Standard Dacron Straight conduit	CO = 2 l/min	n.s.	1.9 ± 0.1	n.s.	n.s.	(0.7 ± 0.1) %	
		CO = 4 l/min	n.s.	5.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	(2.7 ± 0.1) %	
		CO = 5 l/min	n.s.	7.2 ± 0.1	n.s.	n.s.	(3.7 ± 0.1) %	
		CO = 7 l/min	n.s.	13.0 ± 0.1	n.s.	n.s.	(7.5 ± 0.1) %	
	New Dacron polyester conduit con	CO = 2 l/min	n.s.	2.1 ± 0.1	n.s.	n.s.	(1.3 ± 0.1) %	
		CO = 4 l/min	n.s.	5.4 ± 0.1	n.s.	n.s.	(3.5 ± 0.1) %	
		CO = 5 l/min	n.s.	7.8 ± 0.1	n.s.	n.s.	(4.9 ± 0.1) %	

	seno di Valsalva	CO = 7 l/min	n.s.	13.4 ± 0.1	n.s.	n.s.	(9.3 ± 0.1) %
--	------------------	--------------	------	------------	------	------	---------------

Note:

– Il valore del salto di pressione transvalvolare sistolico medio Δp_m , esprime il fatto che il salto pressorio è mediato sul *periodo di durata della sistole*.

– **ARTICOLO 4:**

• I valori di misura riferiti a tale articolo sono ricavati per *estrapolazione* dei grafici riportati, pertanto è stata scelta un'incertezza di misura pari al valore del peso della cifra meno significativa.

• Per i test a flusso costante, un altro parametro di cui si tiene conto è il *pressure recovery* (la pressione recuperata successivamente al salto pressorio massimo). Per le tre valvole vengono estrapolati i seguenti valori:

Sorin Bicarbon: $12.0 \pm 0.1 \text{ mmHg}$;

St. Jude Standard: $17.0 \pm 0.1 \text{ mmHg}$;

St. Jude HP: $10.0 \pm 0.1 \text{ mmHg}$.

Per ulteriori dettagli si veda la *Figura 5.2*.

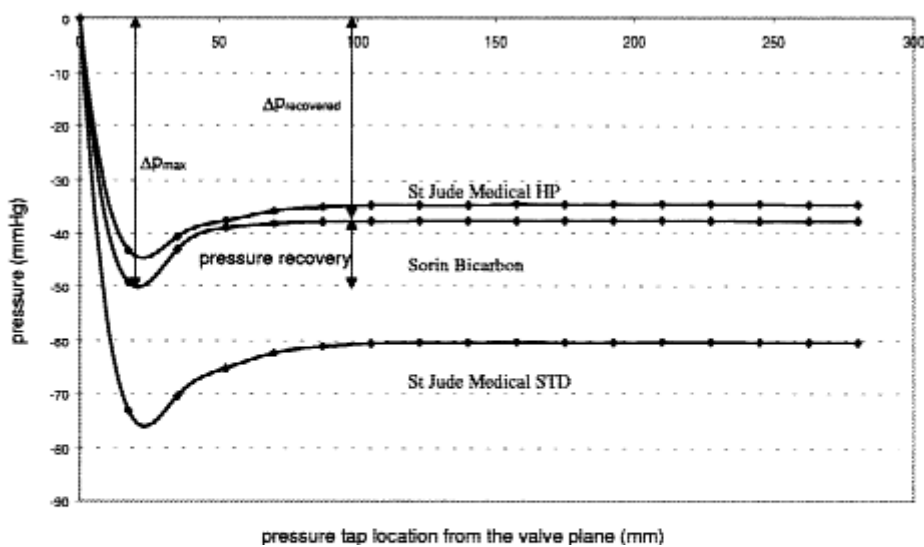


Figura 5.2: il grafico riporta i profili longitudinali della caduta pressoria relativa alle tre valvole testate nel flusso costante con portata costante di 30 l/min. Le quantità individuate mediante le frecce, sono quelle riferite alla valvola Sorin Bicarbon.

• Per quanto riguarda in particolare i valori relativi al test a flusso pulsatile, si noti che, relativamente ai *valori pressori*, il grafico riportato (*Figura 5.3*) nell'articolo presenta le misurazioni a partire da Cardiac Output di valore

inspiegabilmente superiore rispetto quelli precedentemente indicati nelle condizioni di test.

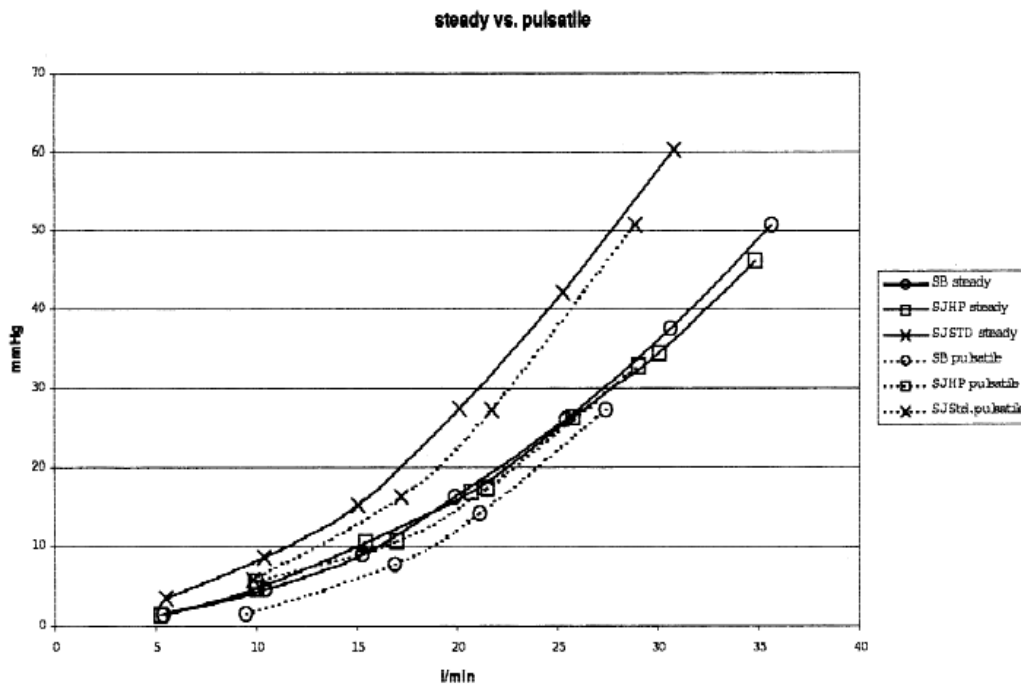


Figura 5.3: viene presentato il confronto relativo ai salti pressori nel test a flusso costante e a flusso pulsatile. Il caso pulsatile è stato valutato considerando il salto di pressione (in ordinata) e la portata (in ascissa) mediati in un intervallo di 50 ms, centrato nel momento in cui la portata ha valore di picco durante la sistole.

– **ARTICOLO 5:**

- Per il calcolo del salto pressorio transvalvolare medio Δp e l'EOA, si rimanda alle formule (29) e (30) pubblicate da Walker DK et al. (1999):

$$\Delta p_m = \frac{(\sum \Delta p_i)/D}{n} \quad (29)$$

ovvero, si media la sommatoria dei salti pressori medi (mediati sul periodo di durata della sistole) relativi alle prese di pressione i-esime, pesati su D (rapporto tra la densità del fluido di test e la densità dell'acqua), sul numero di salti pressori totali rilevati. D è adimensionale, Δp è in [mm_{Hg}].

$$EOA = \frac{\bar{Q}}{51.6 \sqrt{(\frac{\Delta p_m}{\rho})}} \quad (30)$$

\bar{Q} è la portata media nel ciclo cardiaco in [cm³/s] e ρ è la densità del

fluido di test. EOA è espressa in cm^2 .

- Tra i parametri riportati nell'articolo, viene accennata anche la **resistenza valvolare**. Di essa si fornisce solo il rimando agli studi di Voelker W. et al. (1995) in cui è riportata la seguente formula:

$$\text{Resistenza valvolare} = 1333 \frac{\Delta p_m}{\bar{Q}} \quad (31)$$

dove Δp_m è il gradiente di pressione transvalvolare medio in $[\text{mm}_{\text{Hg}}]$, \bar{Q} è il flusso sistolico medio in $[\text{cm}^3/\text{s}]$ e 1333 è un coefficiente in $[\text{dynes}/\text{cm}^2]$ ($1333 \text{ dynes}/\text{cm}^2 = 1 \text{ mm}_{\text{Hg}}$). La resistenza valvolare è espressa in $[\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}]$.

– **ARTICOLO 6:**

- I valori di misura di pressione (per il test a flusso pulsatile) riferiti a tale articolo sono ricavati per *estrapolazione* dei grafici riportati, pertanto è stata scelta un'incertezza di misura pari al valore del peso della cifra meno significativa. Si veda la *Figura 5.4* per dati più precisi:

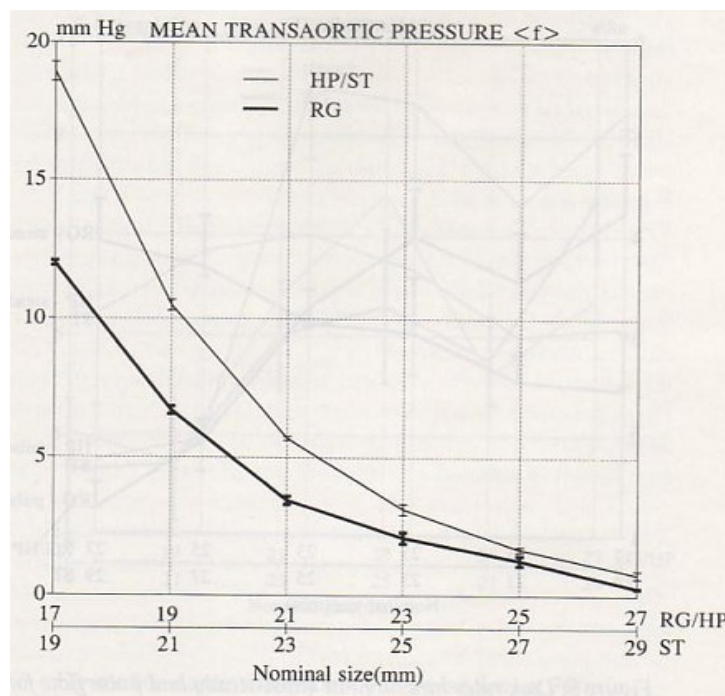


Figura 5.4

- I valori del salto di pressione transvalvolare medio Δp_m relativi ai test a flusso costante sono forniti in funzione dei vari CO compresi nel range

tra 5 l/min e 30 l/min (Figure 5.5-5.6).

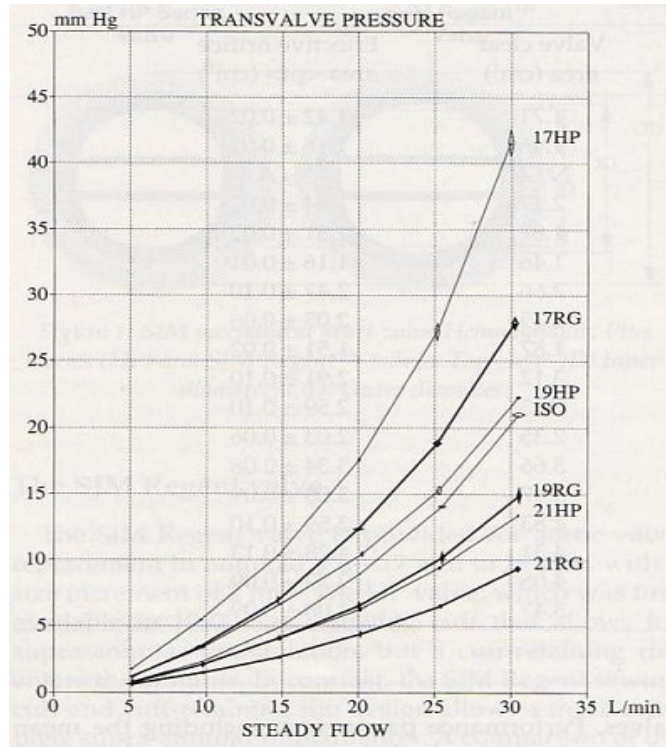


Figura 5.5

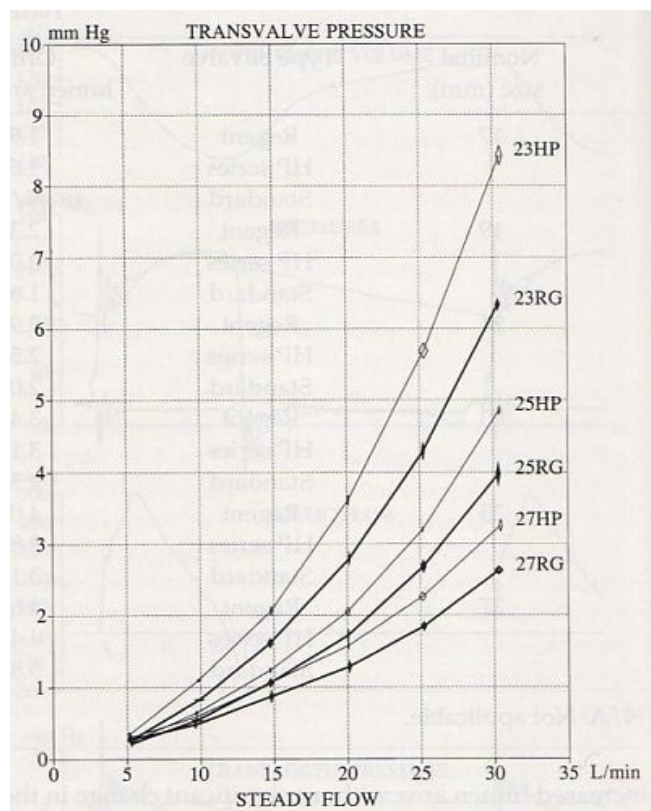


Figura 5.6

– ARTICOLO 7:

- I valori di misura riferiti a tale articolo sono ricavati per *estrapolazione* dei grafici riportati (*Figura 5.7*), pertanto è stata scelta un'incertezza di misura pari al valore del peso della cifra meno significativa.
- Il valore Δp_m è mediato sul periodo di durata della sistole T_{sys} , secondo questa formula:

$$\Delta p_m = \frac{1}{T_{sys}} \int_{T_{sys}} (p_1 - p_2) dt \quad (32)$$

dove p_1 è la pressione nel ventricolo e p_2 è la pressione nel tratto aortico.

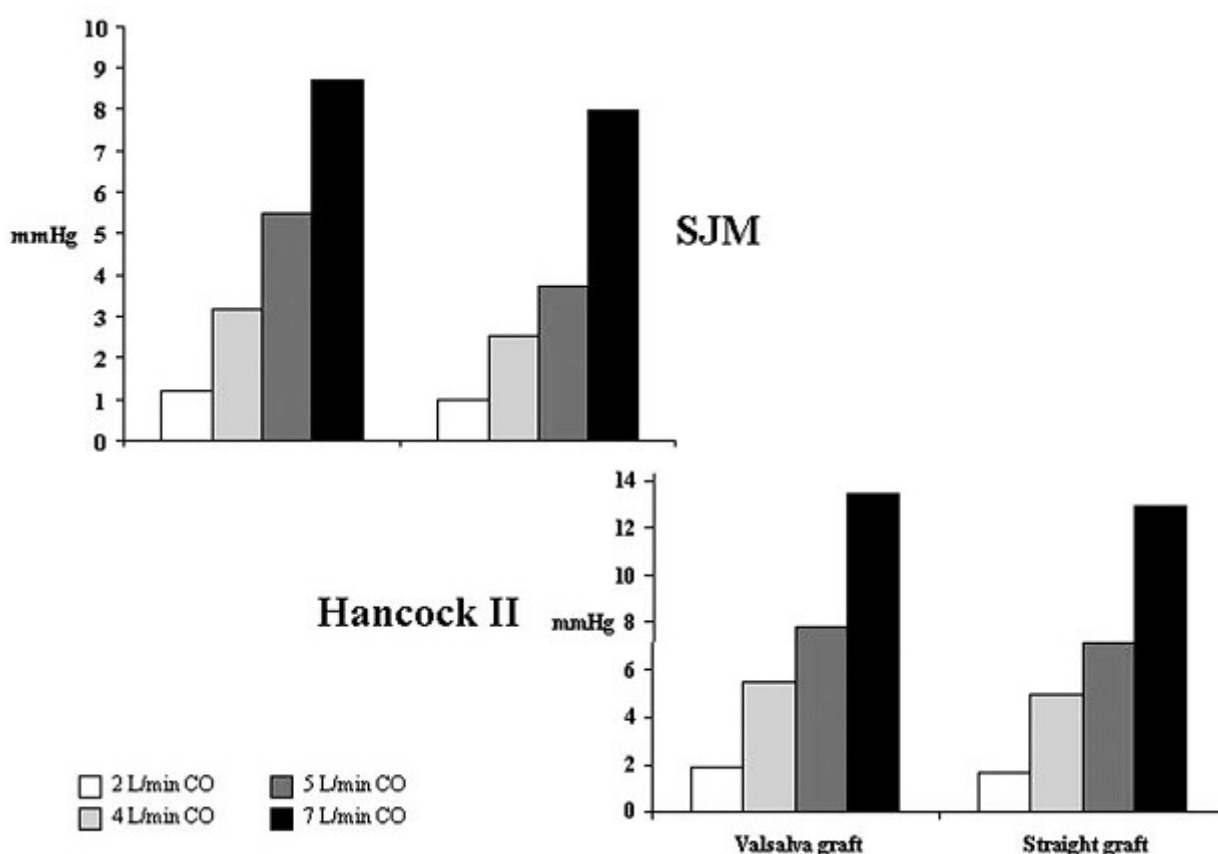


Figura 5.7: in ordinata sono riportati i valori del salto di pressione transvalvolare medio Δp_m in corrispondenza dei relativi valori di Cardiac Output (riportati nella legenda).

- La quantità di energia dissipata nella fase di forward (ΔE forward) è espressa come percentuale della totale energia dissipata nelle fasi di forward, chiusura della valvola e perdita (dovuta al flusso retrogrado):

Figura 5.8.

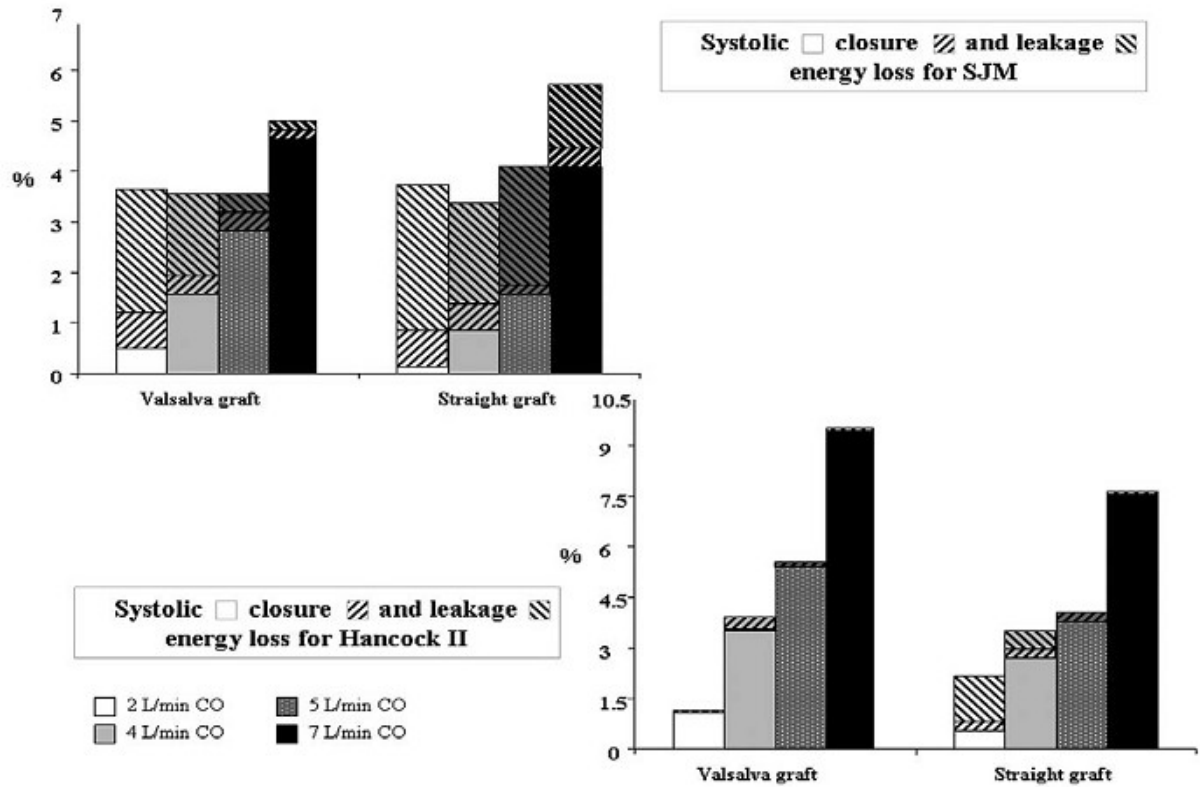


Figura 5.8: in ordinata sono riportati i valori delle percentuali di energia dissipata nella fase di sistole, di chiusura e di leakage, in corrispondenza dei relativi valori di Cardiac Output (si vedano le legende)

Tabella 3a.2: PARAMETRI VALUTATIVI DELLA PERFORMANCE EMODINAMICA – Parametri *globali* relativi all'insufficienza valvolare.

Valvola testata		Closing volume (ml)	Leakage volume (ml)	$\Delta E_{\text{closure}}$	$\Delta E_{\text{leakage}}$	ΔE_{tot}		
1	/	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		
2	Perimount Magna 23 mm	1.65 ± 0.11	5.1 ± 0.31	n.s.	n.s.	(9.2 ± 1.21) %		
	Mosaic Ultra 23 mm	0.39 ± 0.08	1.3 ± 0.11	n.s.	n.s.	(9.6 ± 1.11) %		
3	Carpentier-Edwards:	TAD = 19 mm	n.s.	n.s.	(39.25 ± 7.04) mJ	(1.25 ± 1.5) mJ	(330.00 ± 36.97) mJ	
		TAD = 21 mm	n.s.	n.s.	(57.20 ± 16.53) mJ	(1.00 ± 1.22) mJ	(298.00 ± 37.25) mJ	
		TAD = 23 mm	n.s.	n.s.	(58.25 ± 14.80) mJ	(1.00 ± 0.00) mJ	(213.25 ± 31.35) mJ	
	23 mm TAV (di riferimento)		n.s.	n.s.	(53.33 ± 16.50) mJ	(5.00 ± 1.00) mJ	n.s.	
	23 mm TAV innestata nella Carpentier-Edwards 23 mm		n.s.	n.s.	(134.62 ± 16.86) mJ	(8.67 ± 1.53) mJ	(365.33 ± 8.02) mJ	
4	Sorin Bicarbon	Flusso costante		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
		Flusso pulsatile	CO = 2 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
			CO = 3.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
			CO = 4.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
			CO = 6 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
St. Jude Standard	Flusso costante		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		

	Flusso pulsatile	CO = 2 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 3.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 4.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 6 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
	St. Jude HP	Flusso costante		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
		Flusso pulsatile	CO = 2 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
			CO = 3.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
			CO = 4.5 l/min	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CO = 6 l/min	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		
5	ATS 18 mm	CO = 2 l/min	1.9 ± 0.1	6.92 ± 1.03	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 4 l/min	0.9 ± 0.1	7.26 ± 0.78	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 5 l/min	0.9 ± 0.1	6.74 ± 1.24	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 7 l/min	1.2 ± 0.1	7.45 ± 0.80	n.s.	n.s.	n.s.	
	SJM Regent 19 mm	CO = 2 l/min	2.7 ± 0.1	5.97 ± 1.83	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 4 l/min	1.7 ± 0.1	7.15 ± 2.30	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 5 l/min	1.7 ± 0.1	6.95 ± 1.61	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 7 l/min	1.3 ± 0.1	6.69 ± 1.60	n.s.	n.s.	n.s.	
	Sorin Bicarbon SlimLine 19 mm	CO = 2 l/min	1.7 ± 0.1	2.73 ± 1.18	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 4 l/min	1.4 ± 0.1	2.66 ± 0.86	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 5 l/min	1.6 ± 0.1	2.78 ± 0.89	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 7 l/min	1.2 ± 0.1	2.58 ± 0.99	n.s.	n.s.	n.s.	
	On-X 19 mm	CO = 2 l/min	1.3 ± 0.1	5.15 ± 1.01	n.s.	n.s.	n.s.	
		CO = 4 l/min	1.2 ± 0.1	5.00 ± 1.14	n.s.	n.s.	n.s.	

		CO = 5 l/min	1.1 ± 0.1	5.44 ± 1.30	n.s.	n.s.	n.s.
		CO = 7 l/min	0.8 ± 0.1	5.05 ± 0.99	n.s.	n.s.	n.s.
	CarboMedics Top Hat 19 mm	CO = 2 l/min	1.3 ± 0.1	5.69 ± 0.60	n.s.	n.s.	n.s.
		CO = 4 l/min	0.9 ± 0.1	5.90 ± 0.47	n.s.	n.s.	n.s.
		CO = 5 l/min	1.2 ± 0.1	6.29 ± 0.54	n.s.	n.s.	n.s.
		CO = 7 l/min	0.8 ± 0.1	5.66 ± 0.41	n.s.	n.s.	n.s.
6	SJM Regent (test a flusso pulsatile)	TAD = 17 mm	n.s.	4.5 ± 0.4	(10 ± 5) mJ	(30 ± 5) mJ	(200 ± 5) mJ
		TAD = 19 mm	n.s.	4.7 ± 0.4	(10 ± 5) mJ	(25 ± 5) mJ	(125 ± 5) mJ
		TAD = 21 mm	n.s.	4.3 ± 0.4	(15 ± 5) mJ	(25 ± 5) mJ	(80 ± 5) mJ
		TAD = 23 mm	n.s.	3.3 ± 0.4	(20.0 ± 2.5) mJ	(20.0 ± 2.5) mJ	(65 ± 2.5) mJ
		TAD = 25 mm	n.s.	2.1 ± 0.4	(20.0 ± 2.5) mJ	(15.0 ± 2.5) mJ	(45.0 ± 2.5) mJ
		TAD = 27 mm	n.s.	1.4 ± 0.4	(25.0 ± 2.5) mJ	(15.0 ± 2.5) mJ	(40 ± 2.5) mJ
	SJM HP (test a flusso pulsatile)	TAD = 17 mm	n.s.	5.3 ± 0.4	(10 ± 1) mJ	(35 ± 1) mJ	(295 ± 1) mJ
		TAD = 19 mm	n.s.	4.2 ± 0.4	(10.0 ± 2.5) mJ	(25.0 ± 2.5) mJ	(175.0 ± 2.5) mJ
		TAD = 21 mm	n.s.	4.8 ± 0.4	(15 ± 5) mJ	(35 ± 5) mJ	(120 ± 5) mJ
		TAD = 23 mm	n.s.	5.1 ± 0.4	(20 ± 5) mJ	(35 ± 5) mJ	(90 ± 5) mJ
		TAD = 25 mm	n.s.	1.8 ± 0.4	(20 ± 5) mJ	(15 ± 5) mJ	(50 ± 5) mJ
		TAD = 27 mm	n.s.	1.5 ± 0.4	(20.0 ± 2.5) mJ	(10.0 ± 2.5) mJ	(41.0 ± 2.5) mJ
	Standard Orifice (test a flusso pulsatile)	TAD = 19 mm	n.s.	5.3 ± 0.4	(10 ± 1) mJ	(35 ± 1) mJ	(295 ± 1) mJ
		TAD = 21 mm	n.s.	4.2 ± 0.4	(10.0 ± 2.5) mJ	(25.0 ± 2.5) mJ	(175.0 ± 2.5) mJ
		TAD = 23 mm	n.s.	4.8 ± 0.4	(15 ± 5) mJ	(35 ± 5) mJ	(120 ± 5) mJ
		TAD = 25 mm	n.s.	5.1 ± 0.4	(20 ± 5) mJ	(35 ± 5) mJ	(90 ± 5) mJ
		TAD = 27 mm	n.s.	1.8 ± 0.4	(20 ± 5) mJ	(15 ± 5) mJ	(50 ± 5) mJ

		TAD = 29 mm	n.s.	1.5 ± 0.4	(20.0 ± 2.5) mJ	(10.0 ± 2.5) mJ	(41.0 ± 2.5) mJ	
7	St. Jude Mechanical Prostheses	Standard Dacron Straight conduit	CO = 2 l/min	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.1	(0.7 ± 0.1) %	(2.9 ± 0.1) %	n.s.
			CO = 4 l/min	2.4 ± 0.1	2.1 ± 0.1	(0.6 ± 0.1) %	(1.9 ± 0.1) %	n.s.
			CO = 5 l/min	2.7 ± 0.1	3.5 ± 0.1	(0.3 ± 0.1) %	(2.3 ± 0.1) %	n.s.
			CO = 7 l/min	3.1 ± 0.1	3.5 ± 0.1	(0.3 ± 0.1) %	(1.4 ± 0.1) %	n.s.
	New Dacron polyester conduit con seno di Valsalva	CO = 2 l/min	3.0 ± 0.1	1.5 ± 0.1	(0.7 ± 0.1) %	(2.9 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 4 l/min	3.1 ± 0.1	1.6 ± 0.1	(0.3 ± 0.1) %	(1.8 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 5 l/min	2.8 ± 0.1	0.4 ± 0.1	(0.3 ± 0.1) %	(0.5 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 7 l/min	2.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	(0.1 ± 0.1) %	(0.1 ± 0.1) %	n.s.	
Hancock II bioprosthesis	Standard Dacron Straight conduit	CO = 2 l/min	0.4 ± 0.1	0.9 ± 0.1	(0.3 ± 0.1) %	(0.5 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 4 l/min	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	(0.2 ± 0.1) %	(0.5 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 5 l/min	0.6 ± 0.1	0.0 ± 0.1	(0.2 ± 0.1) %	(0.1 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 7 l/min	0.3 ± 0.1	0.0 ± 0.1	(0.1 ± 0.1) %	(0.0 ± 0.1) %	n.s.	
	New Dacron polyester conduit con seno di Valsalva	CO = 2 l/min	0.3 ± 0.1	0.0 ± 0.1	(0.0 ± 0.1) %	(0.1 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 4 l/min	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1	(0.3 ± 0.1) %	(0.0 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 5 l/min	0.4 ± 0.1	0.0 ± 0.1	(0.1 ± 0.1) %	(0.0 ± 0.1) %	n.s.	
		CO = 7 l/min	0.4 ± 0.1	0.0 ± 0.1	(0.1 ± 0.1) %	(0.0 ± 0.1) %	n.s.	

Note:

Si osservi che è stato scelto di riportare il parametro relativo alla dissipazione di energia totale ΔE_{tot} , comprensivo della dissipazione di energia durante la fase di forward, di chiusura (closure) e di perdita (leakage).

– **ARTICOLO 2:**

La grandezza ΔE_{tot} è espressa come percentuale del carico di lavoro ventricolare. Non ci sono ulteriori precisazioni circa la valutazione di quest'ultimo.

– **ARTICOLO 3:**

- Tra i parametri relativi all'insufficienza valvolare viene inclusa la **frazione di rigurgito** (%), ovvero la percentuale di sangue rigurgitata attraverso la valvola insufficiente, rispetto il volume totale eiettato durante la sistole.

Tabella 3a.3: FRAZIONE DI RIGURGITO RELATIVA ALLE VALVOLE TESTATE

		Frazione di rigurgito (%)
Carpentier-Edwards:	TAD = 19 mm	6.1 ± 1.0
	TAD = 21 mm	8.2 ± 2.0
	TAD = 23 mm	8.4 ± 1.8
23 mm TAV (di riferimento)		10.6 ± 1.4
23 mm TAV innestata nella Carpentier-Edwards 23 mm		19.1 ± 0.9

- Interessante è la *Figura 5.9* in cui vengono riportate le varie percentuali di dissipazione di energia ΔE (di forward, leakage, closure) relative a ogni valvola testata, in riferimento alla totale energia dissipata.

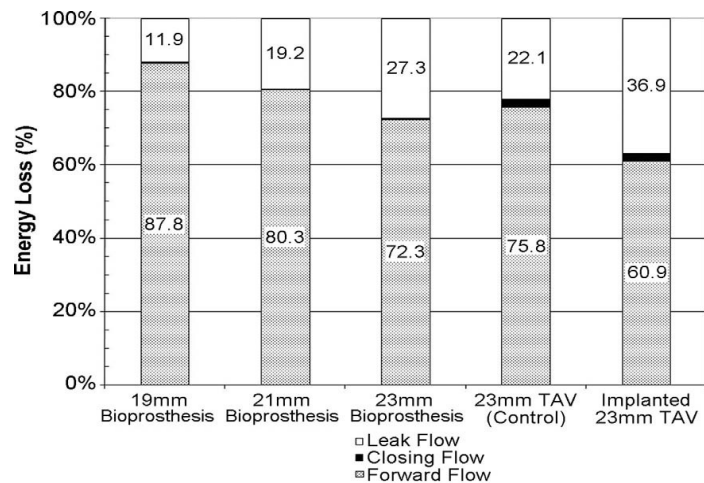


Figura 5.9: in ordinata sono riportate le percentuali di dissipazione di energia ΔE (di forward, leakage, closure) relative a ogni valvola testata e ai valori di Cardiac Output considerati (si faccia riferimento alla legenda)

– **ARTICOLO 4:**

Si noti che questo articolo non riporta alcun parametro globale quantificante l'insufficienza valvolare.

– **ARTICOLO 5:**

- I valori di misura riferiti al **Closing volume** sono ricavati per *estrapolazione* del grafico riportato in *Figura 5.10*, pertanto è stata scelta un'incertezza di misura pari al valore del peso della cifra meno significativa.

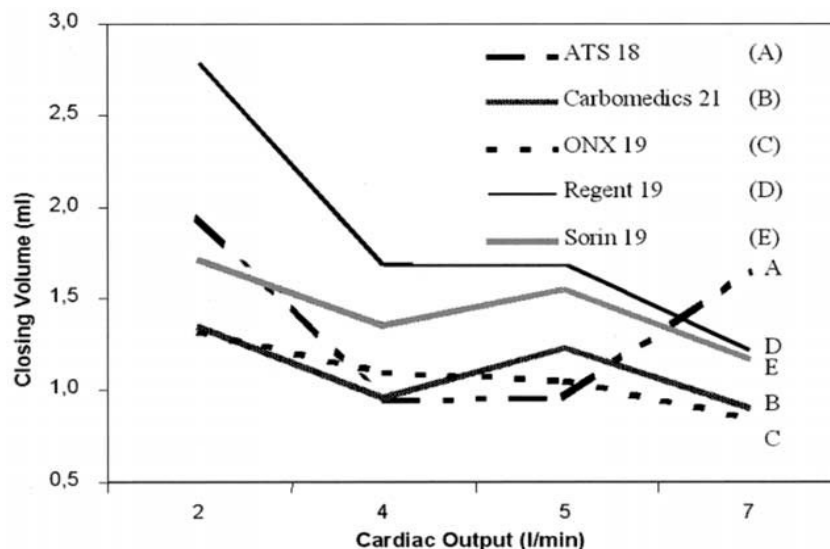


Figura 5.10: grafici relativi al closing volume in relazione ai valori di Cardiac Output considerati nel test

- Altri parametri riportati per la valutazione dell'insufficienza valvolare sono il *volume di rigurgito totale* e lo *stroke work loss* di cui si fornisce il rimando agli studi di Voelker W. et al. (1995) in cui è riportata la seguente formula:

$$SWL = 100 \frac{\Delta P_m}{LVSP_m} \% \quad (33)$$

dove Δp_m è il salto di pressione transvalvolare medio e $LVSP_m$ la pressione ventricolare sistolica media (mediata sul periodo di sistole).

Tabella 3a.4: VOLUME DI RIGURGITO TOTALE E STROKE WORK LOSS RELATIVI ALLE VALVOLE TESTATE

		Volume di rigurgito totale (ml)	Stroke work loss (%)
ATS 18 mm	CO = 2 l/min	8.87 ± 1.09	4.65 ± 2.52
	CO = 4 l/min	8.21 ± 0.73	11.20 ± 2.73
	CO = 5 l/min	7.70 ± 1.06	14.82 ± 2.76
	CO = 7 l/min	9.11 ± 1.4	24.15 ± 2.66
SJM Regent 19 mm	CO = 2 l/min	8.75 ± 2.20	2.93 ± 0.98
	CO = 4 l/min	8.84 ± 2.20	8.31 ± 0.38
	CO = 5 l/min	8.64 ± 1.61	9.15 ± 0.80
	CO = 7 l/min	7.90 ± 1.60	15.43 ± 0.61
Sorin Bicarbon SlimLine 19 mm	CO = 2 l/min	4.45 ± 1.28	4.76 ± 1.75
	CO = 4 l/min	4.02 ± 0.69	8.78 ± 1.91
	CO = 5 l/min	4.34 ± 0.88	11.29 ± 2.34
	CO = 7 l/min	3.86 ± 0.83	17.42 ± 3.54
On-X 19 mm	CO = 2 l/min	6.40 ± 0.96	2.96 ± 2.22
	CO = 4 l/min	6.13 ± 1.05	9.78 ± 3.65
	CO = 5 l/min	6.46 ± 1.32	14.35 ± 3.82
	CO = 7 l/min	5.83 ± 1.13	24.00 ± 2.05
CarboMedics Top Hat 21 mm	CO = 2 l/min	7.04 ± 0.70	3.97 ± 1.35
	CO = 4 l/min	6.86 ± 0.55	10.24 ± 1.74
	CO = 5 l/min	7.53 ± 0.53	14.72 ± 1.74
	CO = 7 l/min	6.57 ± 0.52	24.92 ± 1.34

– **ARTICOLO 6:**

- I valori di misura del leakage volume (per il test a flusso pulsatile) riferiti a tale articolo sono ricavati per *estrapolazione* del grafico riportato. Si è scelto di riportare un'incertezza di misura pari al valore dimezzato della deviazione standard (0.8 ml/s) indicata nell'articolo e coincidente con le barre visibili nel grafico stesso. Si veda al riguardo la *Figura 5.11* per i dati.

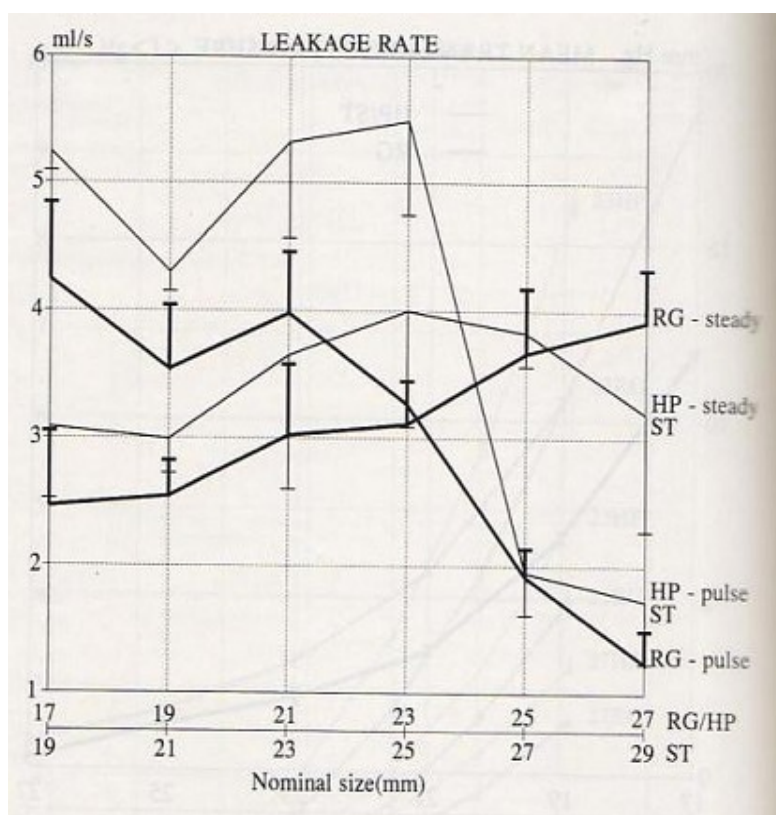


Figura 5.11: valori del leakage volume relativo alle valvole testate

Si noti che nella *Figura 5.11* sono riportati anche i valori del leakage volume riferiti al test a flusso costante.

- Un altro parametro riscontrato in tale articolo concernente l'insufficienza valvolare è il **tasso di rigurgito**, calcolato come percentuale del flusso forward (a valvola aperta). Al riguardo, si veda la *Figura 5.12*:

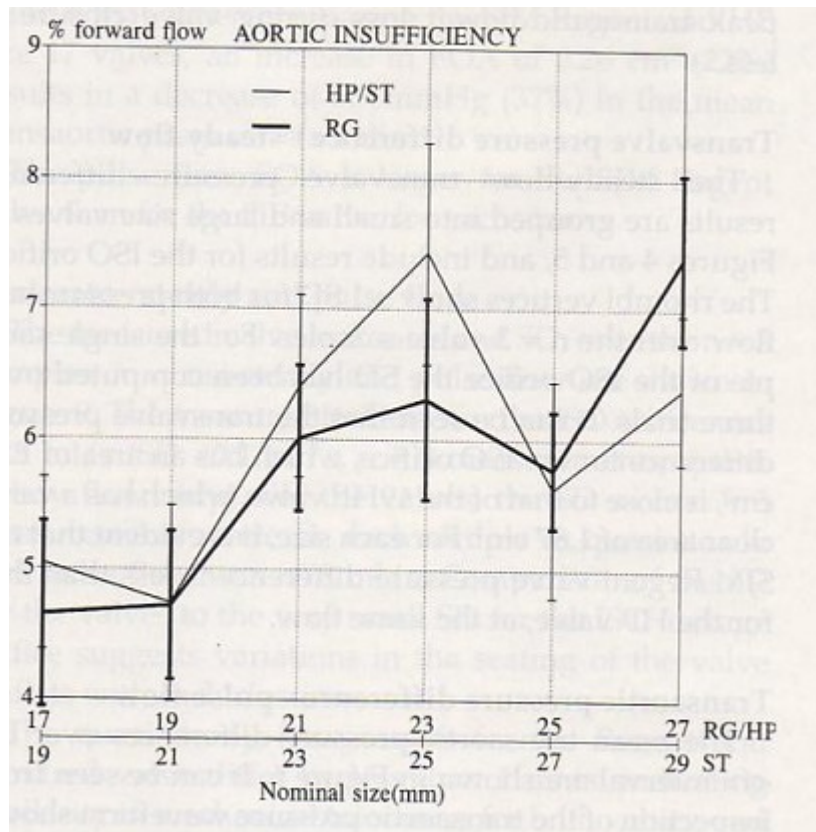


Figura 5.12: rappresentazione del tasso di rigurgito relativo alle valvole testate

- I valori di misura della dissipazione di energia totale ΔE_{tot} sono ricavati per *estrapolazione* del grafico riportato. L'incertezza di misura è pari al valore in bianco visibile nel grafico stesso (*Figura 5.13*).

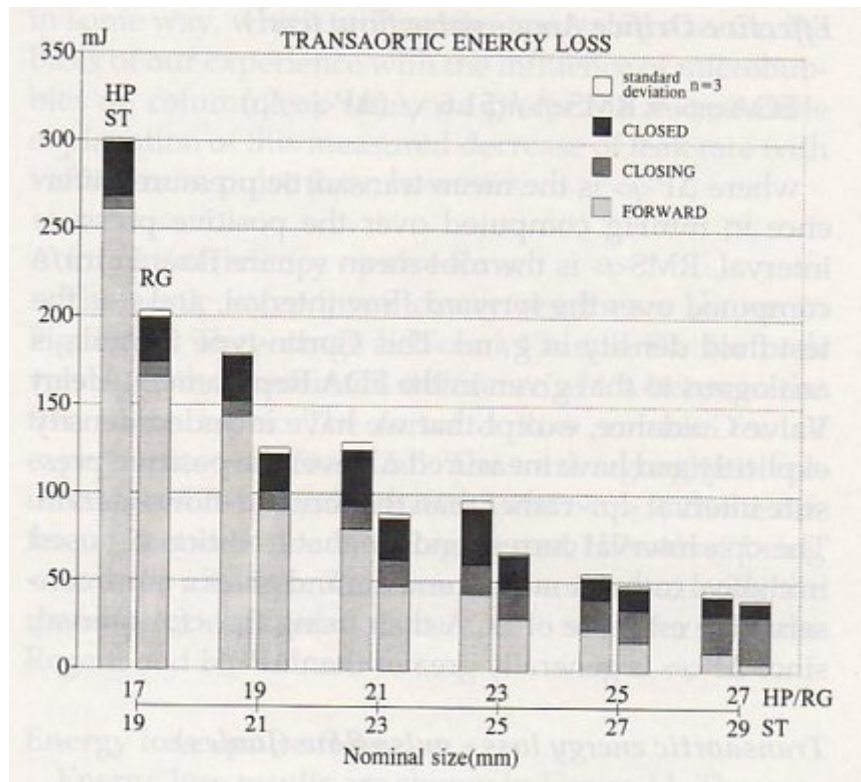


Figura 5.13: valori di misura della dissipazione di energia totale ΔE_{tot} relativi alle valvole testate

– **ARTICOLO 7:**

- Per le grandezze quali il closure volume e il leakage volume, si veda la *Figura 5.14*; per le dissipazioni di energia ΔE di closure e leakage, si veda la *Figura 5.15*. Si noti che per quest'ultima grandezza, le dissipazioni di energia sono espresse come percentuali del valore della dissipazione totale di energia.

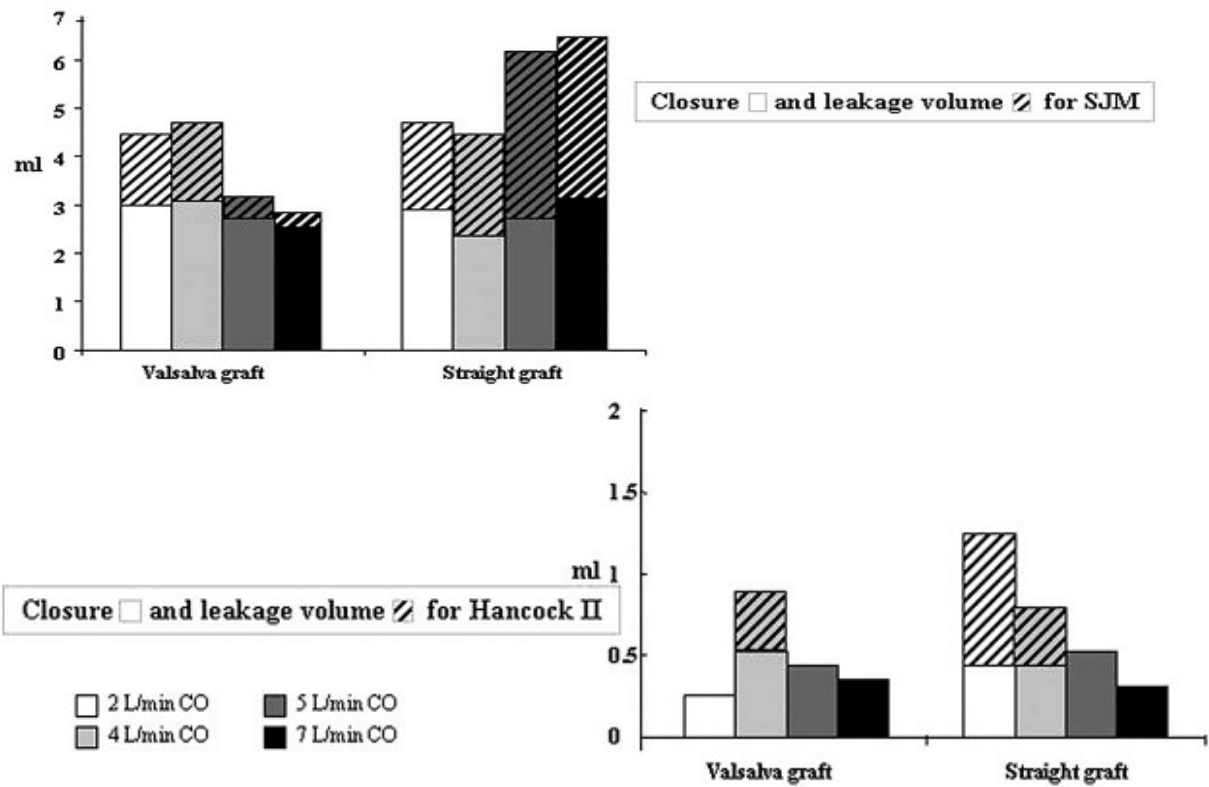


Figura 5.14: closure volume e leakage volume relativi alle valvole testate, in corrispondenza dei valori di Cardiac Output di test (si vedano le legende)

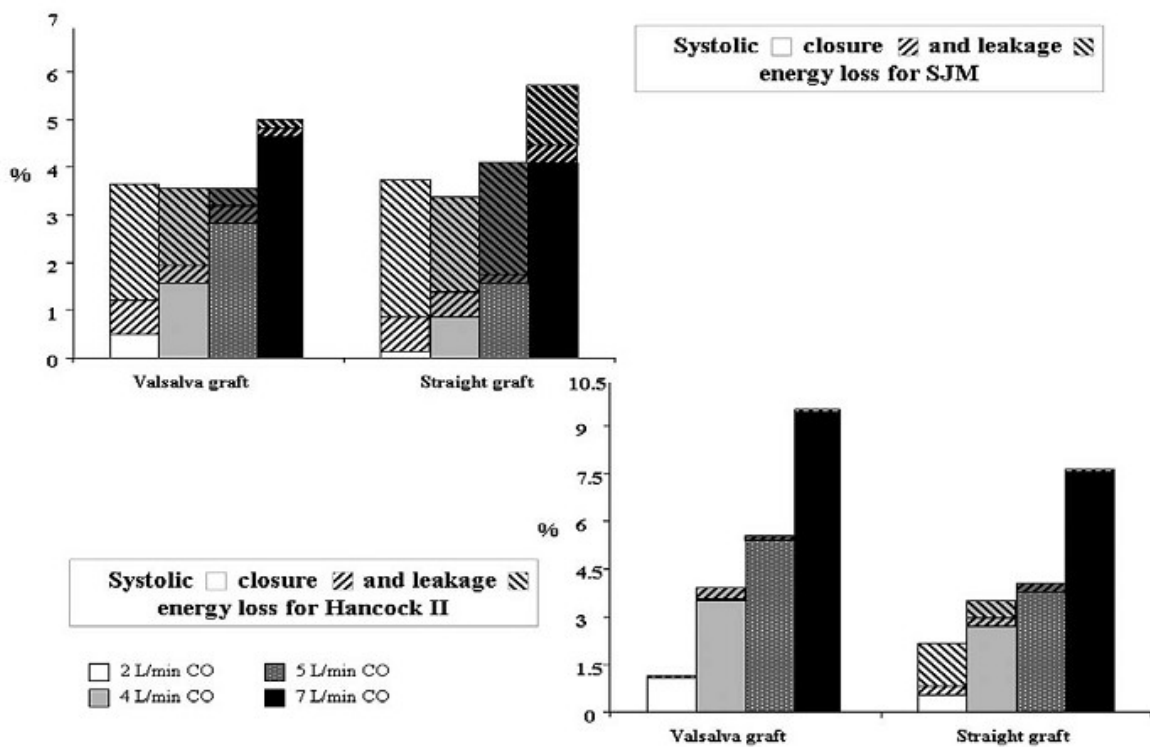


Figura 5.15: percentuali di energia dissipata relative alle valvole testate, in corrispondenza dei valori di Cardiac Output di test (si vedano le legende)

- Sono riportati anche i valori del *closure volume e del leakage volume come percentuali di stroke volume* (Tabella 3a.5).

Tabella 3a.5: VALORI DEL CLOSURE VOLUME E DEL LEAKAGE VOLUME COME PERCENTUALI DI STROKE VOLUME

CO (L/min)	Graft with sinuses (% SV)		Straight graft (% SV)	
	Closure	Leakage	Closure	Leakage
St Jude Medical				
2	10.35	5.07	10.25	2.86
4	5.46	2.82	4.2	4.13
5	3.95	0.45	2.88	4.69
7	2.54	0.28	3.15	3.21
Hancock II				
2	0.7	0	1.28	2.79
4	0.88	0.64	0.8	0.5
5	0.61	0	0.74	0
7	0.33	0	0.25	0

SV, Stroke volume.

Tabella 3b: PARAMETRI VALUTATIVI DELLA PERFORMANCE EMODINAMICA – Parametri *locali* presenti nell'*articolo 1*: velocità massime delle particelle del sangue e relativi sforzi di taglio.

	Forward Flow	Back Flow		Leakage Flow - PSLVAD		Leakage Flow – 3D LDV			
	τ_{\max} a valle (dynes/cm ²)	V_{\max} a monte (m/s)	τ_{\max} a monte (dynes/cm ²)	V_{\max} a monte (m/s)	τ_{\max} a monte (dynes/cm ²)	V_{\max} (m/s)	τ_{\max} (dynes/cm ²)	V_{\max} in corrispondenza dei perni (m/s)	τ_{\max} in corrispondenza dei perni (dynes/cm ²)
SJM	1200	0.16	325	n.s.	n.s.	2.6	3600	TAD=23 mm: 1.5 TAD=25 mm: 3.5	TAD=23 mm: 2600 TAD=25 mm: 7200
Medtronic-Hall	2000	0.28	680	n.s.	n.s.	2.6	3600	n.s.	n.s.
Bjork-Shiley	n.s.	0.22	430	Posizione aortica: 2.8 Posizione mitrale: 4.4	Posizione aortica: 9900 Posizione mitrale: 9000	Posizione mitrale: 3.7	Posizione mitrale: 10000	n.s.	n.s.
Omni-Carbon	2000	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Duromedics	1700	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CarboMedics	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2.6	3600	3.17	5510

Note:

- Le misure relative al
 - forward flow e al leakage flow – 3D LDV non presentano alcuna specifica circa le posizioni di misura;
 - back flow sono state rilevate 10 mm a monte della valvola testata;
 - leakage flow – PSLVAD sono state effettuate 1 mm a monte della valvola testata e a una distanza di 0.6 mm dalla parete del PSLVAD.

Solamente un altro articolo tra quelli finora analizzati riporta la verifica di alcuni parametri locali: l'**ARTICOLO 4**. Esso presenta i parametri in forma grafica e correlati di formula. In particolare, relativamente alla **velocità** sono state riportate, per la velocità assiale, la componente media \bar{U} e la media del quadrato delle fluttuazioni turbolente u' :

$$u' = \sqrt{\frac{\int_{t_1}^{t_2} (v(t) - \bar{U})^2 dt}{t_2 - t_1}} \quad (34)$$

Per ricavare i valori dei due parametri appena introdotti, si faccia riferimento alla *Figura 5.16*.

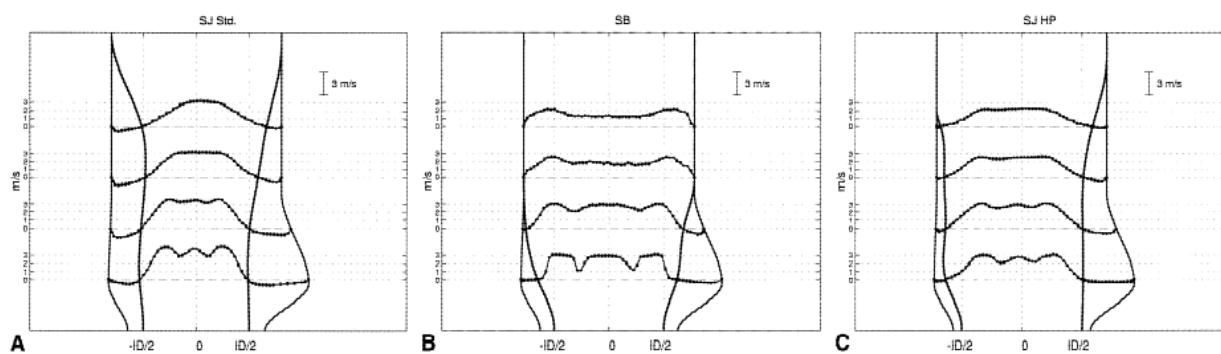


FIG. 6. The laser Doppler anemometry velocity profiles for SJ Std (A), SB (B), and SJ HP (C) are shown.

Figura 5.16: profili delle velocità delle valvole testate, ricavati dal Laser Doppler Anemometry (LDA)

Un altro parametro locale riportato nell'articolo è la *dissipazione di energia cinetica turbolenta* ε :

$$\varepsilon = \frac{\rho(\mathbf{u}')^3}{l} \quad (35)$$

dove $\rho = 1.060 \text{ kg/m}^3$ è la densità del sangue e l è il valore del diametro interno della valvola testata. I valori di ε relativi alle valvole testate sono in *Figura 5.17*.

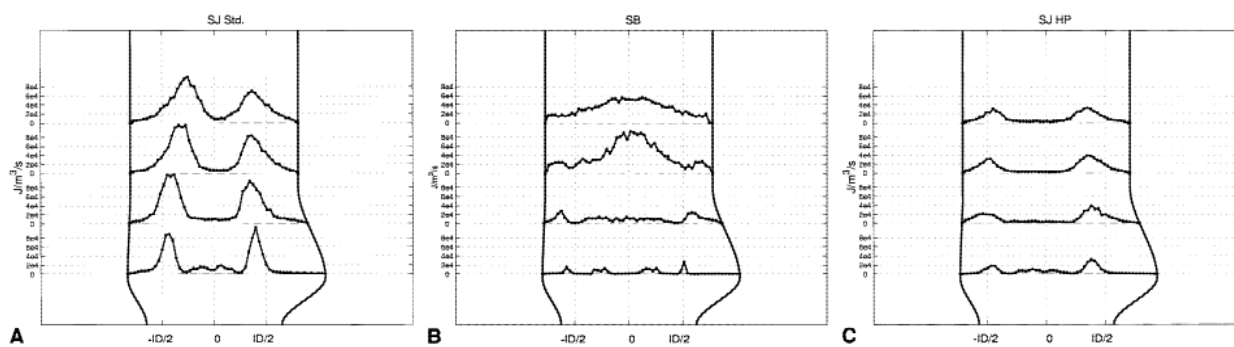


FIG. 7. The kinetic energy dissipation rates (ε) for the SJ Std (A), the SB (B), and the SJ HP (C) are shown.

Figura 5.17: valori relativi alla dissipazione di energia cinetica turbolenta ε , per ogni valvola testata

5.3 CONSIDERAZIONI GENERALI

Dall'analisi della letteratura e delle relative tabelle riportate nel *paragrafo 5.2* emergono alcune considerazioni. Innanzitutto, vengono esposti alcuni commenti di carattere generale che risaltano dal confronto tra gli articoli.

In riferimento alla *Tabella 1*, è da notare la confusione riscontrata nella definizione delle valvole in funzione della loro dimensione: spesso si confondono erroneamente il **TAD** (Tissue Annulus Diameter), ovvero il diametro (in millimetri) dell'anello valvolare protesico, e la 'Nominal Size' (Dimensione Nominale), ovvero la dimensione approssimativa tramite cui la valvola è generalmente identificata in commercio, ma che si differenzia dalla dimensione reale. E' più corretto, a scopo di ricerca, caratterizzare ogni valvola protesica mediante il proprio TAD. Un'altra osservazione è relativa al fatto che quasi tutte le valvole testate negli articoli analizzati, sono destinate all'impianto in *posizione aortica* o, in minor misura, *mitrale*. Si nota che gli studi medici stessi si concentrano sull'analisi della parte sinistra del cuore per quanto riguarda le patologie valvolari e ciò in relazione al fatto che proprio le valvole aortica e mitrale sono le più soggette a tali malattie. Conseguentemente la ricerca si sofferma su tale ambito. Sembra lecito domandarsi quale performance aspettarsi, per le stesse valvole, in posizione tricuspидale o polmonare.

Relativamente alle *Tablelle 2a e 2b* si vuole sottolineare una **generale conformità circa le condizioni di test**: la *strumentazione* utilizzata per i test a flusso pulsatile e quelli a flusso costante testimonia una scelta univoca (al di là dei differenti modelli esistenti per ogni macro tipologia di strumento); anche il *fluido* mimante il sangue, l'*Heart Rate*, la durata del periodo di *sistole* e le *pressioni medie (atriale e aortica)* presentano uniformità, con piccole variazioni, all'interno dei lavori esaminati. Alcune differenze si possono notare nella scelta dei valori di **Cardiac Output** per i quali solo alcuni articoli evidenziano un'analisi del flusso a diversi valori di portate (sia per il test a flusso pulsatile, sia per quelli a flusso costante). La collocazione delle *prese di*

pressione non dimostra invece una scelta unanime all'interno della letteratura.

Le Tablelle 3a.1, 3a.2, 3a.3, 3a.4, 3a.5, 3b e l'ARTICOLO 4 mettono in luce alcune osservazioni circa i parametri globali e locali valutativi della performance emodinamica delle valvole testate. Innanzitutto, è importante sottolineare che c'è una **generale uniformità** nella scelta dei parametri, consentendo, quindi, un confronto tra essi stessi. Come pongono in luce le note delle *Tablelle* sopra riportate, è diffusa anche l'introduzione di **nuovi parametri** che differenziano gli articoli tra di loro. Questo fatto, se da un lato mette in luce la mancata fedeltà a una linea comune, dall'altro evidenzia come l'analisi emodinamica possa diventare dettagliata e personalizzata in base alle necessità della ricerca in atto. Una nota negativa da rilevare è la **poca precisione** che talvolta riguarda la definizione dei parametri stessi. In particolare, vi è molta confusione riguardo il salto di pressione Δp , definito in molti modi diversi: salto di pressione transvalvolare, salto transvalvolare sistolico (relativo al periodo sistolico), Δp_{netto} , Δp_{max} , Δp medio (mediato su un determinato periodo) e Δp di picco (talvolta esprime il Δp_{max} e talvolta usato per esprimere il Δp in corrispondenza del valore di picco della portata). E' necessario interpretare correttamente la terminologia adottata in ogni singolo articolo, tenendo a mente le distinzioni appena effettuate. Un ultimo aspetto che si osserva è l'**ampia trattazione** della valutazione dei parametri **globali** a differenza della **limitata analisi** dei parametri **locali**, peraltro disomogenea anche tra gli unici due articoli (ARTICOLO 1 e ARTICOLO 4) che riportano quest'analisi stessa.

5.4 LETTERATURA E NORMATIVE

L'analisi critica della letteratura scientifica mette in luce un'**essenziale linea comune** seguita per la valutazione emodinamica delle protesi valvolari. Questa guida, com'è riscontrabile nelle *Tablelle* riportate nel *paragrafo 5.2*, è delineata dall'utilizzo della **ISO 5840** e della '**Draft Guidance**' della **FDA** come riferimenti. Nel **Capitolo 4**

sono state riportate le direttive emanate da queste due normative e si vuole qui sottolineare che, nonostante la *letteratura testimoni la volontà di osservare le indicazioni della ISO 5840 principalmente e in secondo luogo della 'Draft Guidance', si nota come, in generale, alcune direttive non vengano effettivamente e fedelmente seguite, ma completamente ignorate o parzialmente osservate*. Ciò accade, infatti, circa *l'accuratezza che l'apparato di misura deve presentare* (non riportata), *i requisiti dell'apparato di test* (spesso modificati: si pensi alla scelta delle prese di pressione, variabile già tra i lavori sopra analizzati), *la procedura del test stesso* (si notino i test a valori di cardiac output unici o aventi valori differenti da quelli riportati nella ISO 5840, la mancata verifica di alcuni parametri globali ritenuti fondamentali dalle normative e l'omissione diffusa della verifica dei parametri locali) e *il resoconto di quest'ultimo* (spesso incompleto, soprattutto circa i parametri valutativi della performance emodinamica). Questo è verificabile osservando le Tabelle sopra riportate: ad un'omogeneità di fondo si aggiunge il fatto che ogni lavoro privilegia alcuni dettagli della verifica emodinamica rispetto ad altri di importanza pari o maggiore (sulla base delle direttive dettate dalla ISO 5840 e dalla 'Draft Guidance').

5.5 CONCLUSIONI

Si conclude questo lavoro con la tesi seguente: la valutazione in vitro della funzionalità emodinamica delle protesi valvolari cardiache risulterebbe esaustiva e preposta al confronto tra i diversi lavori di ricerca se si riuscisse a creare una linea guida generale, sufficientemente dettagliata. Tale linea guida dovrebbe consistere in tutte le direttive emanate dalla **ISO 5840** principalmente, con l'aggiunta di quegli spunti che completerebbero i suoi 'banchi' (riportati e commentati nel **Capitolo 4**), presenti nella **Draft Guidance for Industry and FDA Staff** e nelle **ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart**

Disease. Tale proposito potrebbe comportare un interessante sviluppo nel campo dell'analisi dell'emodinamica relativa ai sostituti valvolari cardiaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Corrado Cordova. *Grande Enciclopedia Medica*. Armando Curcio Editore.
2. Frank L. Dini, Giancarlo Nardi, Pericle Di Napoli, Gianni Pedrizzetti . *Il cuore come pompa*. Fisiologia Clinica dell'Apparato Cardiovascolare, Capitolo 3: 73-129.
3. Ganong. *Fisiologia Medica*. 10^a Edizione Italiana condotta sulla 21^a di lingua inglese a cura di M. Midrio, G. Amato, F. Benfenati, B. De Luca. Piccin Editore Padova.
4. F. M. Susin. *Appunti del corso di Fluidodinamica per la Bioingegneria*. Corso di Bioingegneria, UNIPD, 2009/2010.
5. Krishnan B. Chandran, Ajit P. Yoganathan, Stanley E. Rittgers. *Biofluid Mechanics – The Human Circulation*. Taylor & Francis Group.
6. A. Ghizzioli. *Valutazione in vitro della performance idrodinamica d i protesi valvolari meccaniche in presenza di depositi trombotici*. Tesi di Laurea in Bioingegneria, UNIPD, 2009-2010.
7. Dr. Guglielmo M. Actis Dato. *Protesi valvolari transfemorali e transapicali*. Medicialia, 2010.
8. S. Fortini, G. Querzoli, S. Espa, A. Cenedese. *Effetto della valvola mitralica sul flusso nel ventricolo sinistro del cuore*. Atti del XXXII Convegno Nazionale di Idraulica e Costruzioni Idrauliche. Palermo, 14-17 settembre 2010.
9. UNI EN ISO 5840 *Impianti Cardiovascolari. Protesi valvolari cardiache*. Settembre 2009.

10. F. M. Susin. *'Bachi' nella EN ISO 5840 per la valutazione idrodinamica delle protesi valvolari cardiache*. Contributo su invito al Convegno '40 anni di chirurgia valvolare a Padova: dalla prima bioprotesi alla valvola transapicale'. 10 dicembre 2009, Padova.
11. *Draft Guidance for Industry and FDA Staff. Heart Valves – Investigational device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications*. 20 gennaio 2010.
12. ACC/AHA 2006 *Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary*. Maggio 2006.
13. Ajit Yoganathan and Fotis Sotiropoulos. *Using Computational Fluid Dynamics to Examine the Hemodynamics of Artificial Heart Valves*. US Cardiology, 2004.
14. Farhad Bakhtiary, Omer Dzemali, Ulrich Steinseiffer, Christof Schmitz, Birgit Glasmacher, Anton Moritz and Peter Kleine . *Opening and closing kinematics of fresh and calcified aortic valve prostheses: An in vitro study* . The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 134:657- 662, 2007.
15. Ali N. Azadani, Nicolas Jaussaud, Peter B. Matthews, Liang Ge, T. Sloane Guy, Timothy A. M. Chuter and Elaine E. Tseng. *Energy Loss Due to Paravalvular Leak With Transcatheter Aortic Valve Implantation*. The Annals of Thoracic Surgery, 88:1857– 63, 2009.
16. Mauro Grigioni, Carla Daniele, Giuseppe D'Avenio, and Vincenzo Barbaro . *Hemodynamic Performance of Small-Size Bileaflet valves: Pressure Drop and Laser Doppler Anemometry Study. Comparison of three prostheses*. Artificial Organs, 24(12):959–965, 2000 .
17. Tomaso Bottio, Luca Caprili, Dino Casarotto and Gino Gerosa. *Small aortic annulus: The hydrodynamic performances of 5 commercially available bileaflet*

mechanical valves. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 128:457-462, 2004.

18. David K. Walker, Avrom M. Brendzel, Lawrence N. Scotten. *The new St. Jude Medical Regent Mechanical Heart Valve: Laboratory Measurements of Hydrodynamic Performance*. Journal of Heart Valve Disease, 8:687–696, 1999.

19. Ruggero De Paulis, Christoph Schmitz, Raffaele Scaffa, Paolo Nardi, Luigi Chiariello and Helmut Reul. *In vitro evaluation of aortic valve prosthesis in a novel valved conduit with pseudosinuses of Valsalva*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 130(4):1016-21, 2005.

20. Wolfram Voelker, Helmut Reul, Georg Nienhaus Ing, Thomas Stelzer, Bernhard Schmitz, Anselm Steegers, Karl R. Karsch. *Comparison of Valvular Resistance, Stroke Work Loss, and Gorlin Valve Area for Quantification of Aortic Stenosis . An In Vitro Study in a Pulsatile Aortic Flow Model*. Circulation, 91:1196-1204, 1995.

RINGRAZIAMENTI

Queste righe racchiudono dei piccoli spunti che possono rendere GRANDE la vita di ognuno di noi. Sono alcuni estratti del discorso augurale per i neo-laureati di Stanford, tenuto da Steve Jobs, fondatore della Apple.

'..non è possibile unire i puntini (simbolicamente concepiti come gli eventi della vita) guardando avanti; potete solo unirli guardandovi all'indietro.

Così, dovete aver fiducia che in qualche modo, nel futuro, i puntini si potranno unire. Dovete credere in qualcosa: il vostro ombelico, il destino, la vita, il karma, qualsiasi cosa.'

...

'Qualche volta la vita ti colpisce come un mattone in testa. Non perdetevi la fede, però. Sono convinto che l'unica cosa che mi ha trattenuto dal mollare tutto sia stato l'amore per quello che ho fatto. Dovete trovare quel che amate. E questo vale sia per il vostro lavoro che per i vostri affetti. Il vostro lavoro riempirà una buona parte della vostra vita, e l'unico modo per essere realmente soddisfatti è fare quello che riterrete un buon lavoro. E l'unico modo per fare un buon lavoro è amare quello che fate. Se ancora non l'avete trovato, continuate a cercare. Non accontentatevi. Con tutto il cuore, sono sicuro che capirete quando lo troverete. E, come in tutte le grandi storie, diventerà sempre migliore mano a mano che gli anni passano. Perciò, continuate a cercare sino a che non lo avrete trovato. Non vi accontentate.'

...

'Non c'è ragione per non seguire il vostro cuore. Il vostro tempo è limitato, per cui non lo sprecate vivendo la vita di qualcun altro. Non fatevi intrappolare dai dogmi, che vuol dire vivere seguendo i risultati del pensiero di altre persone. Non lasciate che il rumore delle opinioni altrui offuschi la vostra voce interiore. E, cosa più importante di tutte, abbiate il coraggio di seguire il vostro cuore e la vostra intuizione. In qualche modo loro sanno che cosa volete realmente diventare. Tutto il resto è secondario.'

' **“Stay Hungry. Stay Foolish.” “Siate Affamati. Siate Folli.”** '

..GRAZIE per avermi accompagnata nel cammino verso questa meta..