

POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei Sistemi

Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica



**STUDIO *IN VITRO* DI UNA NUOVA TECNICA
PER L'*EXTENSION* CHIRURGICA DELLA
VALVOLA AORTICA**

Relatore: Prof. G. Beniamino FIORE

Correlatori: Prof. Carlo ANTONA

Ing. Riccardo VISMARA

Tesi di Laurea di:

Stefano PINCIROLI matr. 724787

Matteo SAPORITI matr. 721157

Anno Accademico 2009-2010

INDICE

	Pagina
Sommario	I
Abstract	VII
Introduzione	1
1. Unità funzionale radice aortica	4
1.1 Anatomia	4
1.1.1 Aspetti generali	4
1.1.2 Anatomia dell'unità funzionale radice aortica	5
1.2 Funzionamento	9
1.3 Patologie valvolari	11
1.3.1 Classificazione	11
1.3.2 Stenosi aortica	12
1.3.3 Insufficienza aortica	14
2. Intervento chirurgico	19
2.1 Considerazioni storiche	21
2.2 Tecniche chirurgiche	21
2.2.1 Stenosi aortica	22
2.2.2 Insufficienza aortica	23
2.3 Indicazioni per lo svolgimento del lavoro	28
3. Dispositivi per la realizzazione delle protesi	30
3.1 Dimensioni e forma	30
3.2 Realizzazione degli elementi di supporto e delle protesi	32
4. Materiali e metodi sperimentali	41
4.1 Setup sperimentale	41
4.2 Descrizione del banco prova	42

4.3	Strumentazione del banco prova	47
4.4	Protocollo di prova	49
4.4.1	Preparazione della radice aortica	49
4.4.2	Preparazione del banco prova	55
4.4.3	Condizioni di prova	56
5. Risultati sperimentali e discussione		58
5.1	Risultati	59
5.1.1	Caduta di pressione trans valvolare	59
5.1.2	Retroflusso valvolare	65
5.1.3	EOA	74
5.2	Cinematica valvolare	79
5.3	Discussione	82
Conclusioni e sviluppi futuri		86
Bibliografia		89

INDICE DELLE FIGURE

Figura	Didascalia	Pagina
1.1	Valvola aortica in fase di chiusura.	6
1.2	Rappresentazione della radice aortica: (a) giunzione sinotubulare; (b) anello basale (anulus chirurgico); (c) seni di Valsalva.	7
1.3	Rappresentazione della radice aortica aperta longitudinalmente attraverso il seno coronarico sinistro, dimostrando i triangoli subcommissurali (a) e i foglietti valvolari (b).	8
1.4	Radice aortica aperta longitudinalmente; sono evidenziati i triangoli subcommissurali.	8
1.5	Valvola aortica stenotica.	13
1.6	Valvola aortica insufficiente.	15
2.1	Sbrigliamento delle cuspidi e commissurotomia valvolare aortica.	23
2.2	Risospensione del margine libero della cuspidi.	24
2.3	Commissuroplastica.	24
2.4	Resezione triangolare.	25
2.5	Plicatura della parete aortica; la linea tratteggiata rappresenta la sutura con cui viene fissata la striscia di dacron.	26
2.6	Valvuloplastica aortica.	26
2.7	<i>Patching</i> delle cuspidi perforate.	27
2.8	<i>Extension</i> dei foglietti valvolari.	28
3.1	Rappresentazione schematica della forma delle <i>extension</i> .	31
3.2	Rappresentazione schematica della valvola aortica in fase di apertura.	32
3.3	Fresatrice a controllo numerico utilizzata nella realizzazione degli elementi di supporto.	33
3.4	Rappresentazione tecnica della mascherina (A) e particolare delle fessure (B); le misure sono in mm.	34
3.5	Fasi della preparazione dei patch in pericardio.	36

3.6	Supporto per le mascherine e suo utilizzo.	36
3.7	Lastrine intercambiabili e loro utilizzo.	37
3.8	Base per il posizionamento dei patch in pericardio e suo utilizzo.	37
3.9	Lastrina in alluminio e suo utilizzo.	38
3.10	Fessura per suturare i foglietti di pericardio.	38
3.11	Sistema di spessori.	39
3.12	Fasi della realizzazione della protesi.	40
3.13	Protesi terminate.	40
4.1	Schema del banco prova con strumentazione per misure idrodinamiche.	42
4.2	Attuatore idraulico e pulsantiera.	43
4.3	<i>Holder</i> costituito da piatto inferiore (A), piatto superiore (B) e distanziatori (C).	44
4.4	Simulatore dell'impedenza sistemica.	45
4.5	Rappresentazione schematica del sistema di regolazione della resistenza periferica.	46
4.6	Struttura ventricolare, <i>reservoir</i> e <i>holder</i> con radice aortica.	47
4.7	Trasduttore di pressione.	48
4.8	Flussimetro e sensore di portata.	48
4.9	Videocamera.	49
4.10	Cuore in posizione per l'estrazione della radice aortica.	50
4.11	Lembo mitrale anteriore suturato alla radice aortica.	51
4.12	Sutura sulla radice aortica dei patch in membrana siliconica.	51
4.13	Sistemi di fissaggio della radice aortica sull' <i>holder</i> .	52
4.14	Insufficienza della valvola naturale e applicazione della protesi.	53
4.15	Misurazione del diametro della valvola naturale.	53
4.16	Sutura di rinforzo del margine libero.	54

4.17	Sutura della protesi sulla parete della radice aortica con pledget.	54
4.18	Elemento di collegamento tra <i>holder</i> e simulatore di impedenza e posizionamento del flussimetro.	55
4.19	Banco prova assemblato.	56
5.1	Periodo di sistole T_s identificato su un tracciato di portata rilevato all'ingresso del postcarico idraulico.	60
5.2	Andamenti del Δp medio a cavallo della valvola in funzione della portata, prima e dopo il trattamento con <i>extension</i> . Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.	62
5.3	Confronto dei valori di Δp medio rilevati per campioni prima del trattamento chirurgico (Pre_ext), campioni trattati con <i>extension</i> (Post_ext) e campione trattato con protesi biologica (C-E Perimount) alle diverse frequenze (HR). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.	64
5.4	Tracciati della caduta di pressione transvalvolare e della portata relativi ad un campione non trattato chirurgicamente, alla frequenza 110 bpm. Sono evidenti le oscillazioni nel periodo di sistole.	65
5.5	Andamenti del retroflusso valvolare in funzione della frequenza, prima e dopo l'applicazione dell'intervento chirurgico. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.	68
5.6	Confronto dei valori di retroflusso rilevati per campioni prima del trattamento chirurgico (Pre_ext), campioni trattati con <i>extension</i> (Post_ext) e campione trattato con protesi biologica (C-E Perimount) alle diverse frequenze (HR). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.	70
5.7	Andamenti del retroflusso valvolare in funzione della pressione arteriosa, prima e dopo il trattamento con <i>extension</i> , alla frequenza di 70bpm. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.	73
5.8	Andamenti dell'EOA medio in funzione della frequenza (HR), prima (Pre_ext) e dopo (Post_ext) il trattamento con <i>extension</i> . Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.	76
5.9	Confronto della media degli EOA a 70 e 90bpm, prima e dopo l'applicazione delle <i>extension</i> . È riportata per confronto anche la media degli EOA a 70 e 90bpm per il campione trattato con protesi biologica. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.	78

5.10	Confronto dell'andamento dell'EOA medio in funzione della frequenza, prima e dopo l'applicazione delle <i>extension</i> .	79
5.11	Sequenza di fotogrammi significativi della fase di apertura e chiusura della valvola e sincronizzazione col corrispondente tracciato di portata. I fotogrammi della prima riga sono relativi al campione prima del trattamento chirurgico. I fotogrammi della seconda riga sono relativi allo stesso campione dopo l'applicazione dell' <i>extension</i> .	80

INDICE DELLE TABELLE

Tabella	Didascalia	Pagina
3.1	Raggi di curvatura al variare della lunghezza del margine libero dell' <i>extension</i> .	35
4.1	Condizioni di riposo testate per ogni radice aortica.	57
4.2	Condizioni di esercizio testate per ogni radice aortica.	57
5.1	Diametri valvolari dei campioni analizzati.	58
5.2	Significatività statistica delle differenze tra i valori di Δp medio pre- <i>extension</i> e post- <i>extension</i> .	63
5.3	Significatività statistica delle differenze tra i valori di retroflusso valvolare pre-intervento e post-intervento, alla frequenza 70bpm.	70
5.4	Significatività statistica delle differenze tra i valori di EOA pre-intervento e post-intervento, alla frequenza 70bpm.	77
5.5	Tempi caratteristici di apertura e chiusura per i campioni testati, prima dell'intervento chirurgico (Pre_ext) e dopo l'applicazione dell' <i>extension</i> (Post_ext).	81
5.6	Significatività statistica delle differenze tra gli intervalli di tempo utilizzati per caratterizzare la cinematica valvolare pre- <i>extension</i> e post- <i>extension</i> .	82

SOMMARIO

INTRODUZIONE

La valvola aortica, così come le altre valvole cardiache, ha la funzione di permettere il flusso unidirezionale del sangue, massimizzando la portata e minimizzando le resistenze. Essa fa parte di una struttura definita unità funzionale radice aortica, le cui funzioni sono strettamente dipendenti dall'interazione biomeccanica tra le varie parti che la compongono: giunzione ventricolo-arteriosa, giunzione sino-tubulare, seni di Valsalva e foglietti valvolari (Antona et al., 2005).

La riparazione della valvola aortica è stata in passato messa in secondo piano rispetto alla sostituzione valvolare tramite protesi artificiali e rimane, finora, scarsamente impiegata a causa delle difficoltà tecniche dovute alle caratteristiche anatomiche della valvola (Ribeiro et al., 2000).

La correzione chirurgica conservativa per il rigurgito della valvola aortica può essere ottenuta per mezzo di una grande varietà di tecniche, che includono la risospensione delle cuspidi, l'annuloplastica, la commissuroplastica e la parziale resezione dei foglietti seguita dalla loro ricostruzione con membrane biologiche. Le operazioni conservative dovrebbero mirare all'eliminazione del reflusso valvolare con risultati stabili a lungo termine, senza incorrere in significativi incrementi della differenza di pressione tra ventricolo sinistro e aorta (Ribeiro et al., 2000).

In particolare, la tecnica chirurgica di *extension* dei foglietti valvolari si applica in condizioni di valvola aortica insufficiente, con lo scopo di ripristinare la corretta coaptazione tra i foglietti, e

consiste nel suturare ai margini liberi delle cuspidi valvolari tre strisce di pericardio di origine animale, per estenderle ed incrementare l'area della superficie di coaptazione (Bendre et al., 2002; Carr et al., 2004).

Il presente lavoro ha lo scopo di indagare la tecnica chirurgica riparativa di *extension* dei foglietti valvolari in modo da semplificarne l'applicazione e verificarne l'efficacia. È molto importante la semplificazione della tecnica in quanto allo stato dell'arte non esiste nessun dispositivo specifico che faciliti la plastica della valvola aortica, motivo per cui sono necessari anni di esperienza per essere in grado di applicarla. Un modo per spingere verso l'utilizzo sempre maggiore delle tecniche di riparazione valvolare, con tutti i vantaggi che ne conseguono per il paziente, è quindi quello di sviluppare degli strumenti adeguati che consentano di applicare la correzione in modo sicuro e ripetibile. In particolare l'idea sviluppata in questo lavoro è quella di fornire al chirurgo una protesi in pericardio pre-costituita, evitandogli l'incombenza di prepararla al momento dell'intervento.

Il lavoro si è quindi articolato nello sviluppo di strumenti adeguati per la preparazione delle *extension*, la realizzazione e l'applicazione della protesi, e successivamente nell'esecuzione di campagne sperimentali consistenti nell'effettuazione di test *in vitro* su radici aortiche prima e dopo l'applicazione delle *extension* ai foglietti valvolari, al fine di indagarne il funzionamento emodinamico e valutare così pregi e criticità della tecnica chirurgica.

MATERIALI E METODI

Sviluppo degli strumenti per la realizzazione delle protesi in pericardio

Il dispositivo progettato e realizzato per la produzione delle protesi in pericardio è composto da due elementi. Il primo, rappresentato in figura 1, è una mascherina in PMMA (polimetilmetacrilato) che consente di realizzare i singoli patch con le dimensioni e la forma voluti, grazie ad una fessura di 0.6mm in cui far passare il bisturi per tagliare il pericardio. Sono state realizzate mascherine di varie dimensioni, in modo da poter ottenere patch applicabili a radici con diametro da 17 a 27mm con passo 2mm.

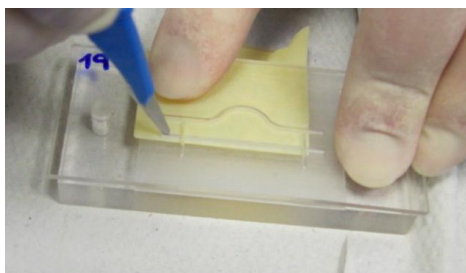


Figura 1. Realizzazione dei patch con la mascherina.

Il secondo elemento risponde alla necessità di suturare tra loro i singoli patch di pericardio a formare la protesi. Esso è composto da una base in PMMA, caratterizzata dalla presenza di due battute d'appoggio per il foglietto di pericardio, e da una lastrina in alluminio (figura 2). Una volta posizionati due patch sulla base, esattamente sovrapposti grazie alle due battute d'appoggio, e bloccati con la lastrina, è possibile suturarli tra loro grazie alla fessura realizzata su entrambe le parti.

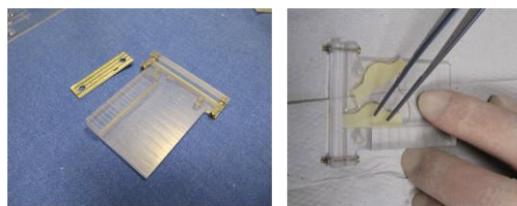


Figura 2. Dispositivo per la sutura dei patch in pericardio e suo utilizzo.

Suturando due a due i tre patch si ottiene la protesi (figura 3).



Figura 3. Protesi in pericardio.

Sperimentazioni *in vitro*

Il banco prova utilizzato per la caratterizzazione del comportamento idrodinamico delle radici aortiche sottoposte a test (Vismara et al., 2010) consiste in un circuito idraulico composto essenzialmente da un sistema pompante, una struttura ventricolare, un sistema di ancoraggio per il campione valvolare aortico, un simulatore di impedenza sistemica e un *reservoir* (figura 4).

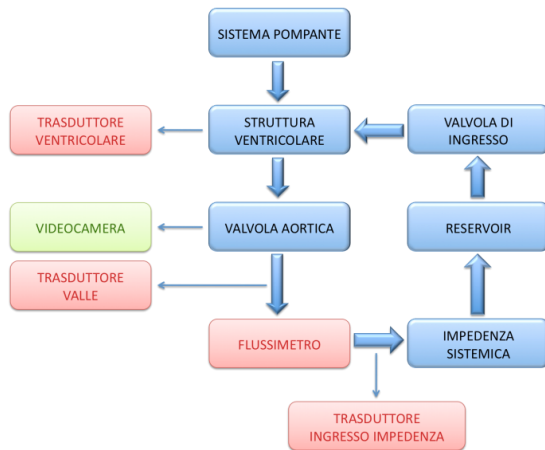


Figura 4. Schema del banco prova con strumentazione per misure idrodinamiche.

L'attuatore idraulico, un sistema volumetrico che può essere controllato in portata, è collegato alla struttura ventricolare, all'uscita della quale è connessa la radice aortica da testare tramite un apposito sistema di alloggiamento sul quale essa viene montata (*holder*). L'*holder* è costituito da due piatti paralleli in PMMA la cui distanza è regolabile per adattarsi alla lunghezza della radice aortica. La radice aortica è fissata sull'*holder* tramite due corone circolari di membrana siliconica, che vengono suturate sulla radice e bloccate sui piatti dell'*holder* con un sistema a baionetta (figura5).

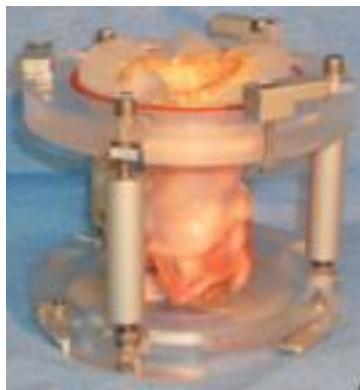


Figura 5. Holder con il campione di radice aortica

L'*holder* viene quindi fissato nel *reservoir*, in modo che la radice aortica rimanga totalmente immersa nell'acqua distillata, così da rimanere in persistente idratazione. Il *reservoir* è inoltre connesso alla struttura ventricolare tramite una valvola che svolge la funzione di valvola mitrale. La resistenza sistemica del simulatore di impedenza presenta la possibilità di essere regolata, facendo variare la pressione a monte del simulatore.

Il banco prova è equipaggiato con tre trasduttori di pressione *Honeywell Micro Switch (Morristown, NJ, USA)* e con un flussoimetro *Transonic Systems HT110R (Ithaca, NY, USA)* per le misurazioni idrodinamiche; si ha inoltre una videocamera *Phantom Miro 2 (Wayne, NJ, USA)* per la registrazione di video alla velocità di 1000 frame al secondo. Il banco prova assemblato è mostrato in figura 6.

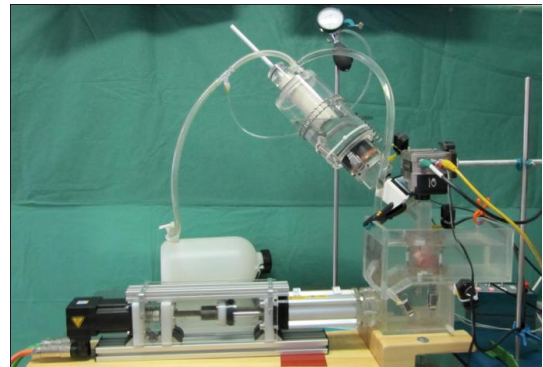


Figura 6. Banco prova assemblato.

I test sperimentali sono stati condotti su un totale di 7 campioni.

Per ogni radice aortica si effettua il test prima dell'applicazione delle *extension*, si riproduce quindi l'insufficienza valvolare eliminando una porzione dei foglietti, e si ripete il test dopo l'applicazione chirurgica. Le prove sono effettuate facendo variare la frequenza e

la pressione arteriosa imposta dal simulatore, ottenendo cinque configurazioni differenti, come da Tabella 1.

f (bpm)	p (mmHg)
70	60 ÷ 100
70	80 ÷ 120
70	100 ÷ 140
90	80 ÷ 140
110	90 ÷ 160

Tabella 1. Configurazioni di prova per l'effettuazione dei test; i valori minimo e massimo della p si riferiscono alle pressioni arteriose di diastole e sistole.

I parametri calcolati per ogni test effettuato sono la caduta di pressione a cavallo della valvola, il volume di retroflusso e l'EOA (Effective Orifice Area), definito come:

$$EOA_{medio} = \frac{Q_{RMS}}{3.1 \cdot \sqrt{\Delta p_{medio}}}$$

dove Q_{RMS} è la radice quadratica media della portata espressa in l/min e Δp_{medio} è il Δp medio sistolico espresso in mmHg.

RISULTATI E DISCUSSIONE

La figura 7 riporta un esempio di andamento del volume di retroflusso in funzione della variazione di frequenza, per la radice aortica testata prima e dopo l'applicazione delle *extension* alla valvola. Andamenti di questo tipo sono stati ricavati per tutti i tre parametri di interesse, per ogni campione sottoposto a test.

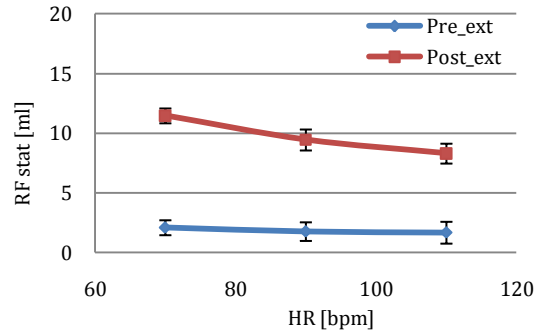


Figura 7. Andamento del retroflusso statico in funzione della frequenza (HR), prima (Pre_ext) e dopo (Post_ext) il trattamento chirurgico di uno dei campioni.

La figura 8 mostra inoltre gli istogrammi che permettono di confrontare i risultati ottenuti dai test con *extension* applicata alla valvola con i risultati ottenuti da un precedente studio *in vitro* effettuato con lo stesso banco prova, in cui una radice aortica è stata protesizzata con una protesi biologica pericardica Carpentier-Edwards 2900 Perimount.

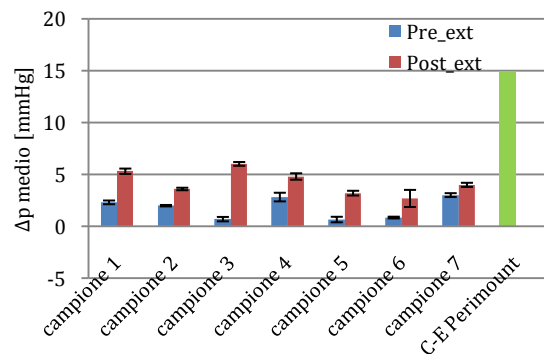


Figura 8. Confronto dei valori di Δp medio rilevati per campioni prima del trattamento chirurgico (Pre_ext), campioni trattati con *extension* (Post_ext) e campione trattato con protesi biologica (C-E Perimount) alla frequenza di 70bpm. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

I dati ottenuti in condizione di riposo (70bpm, 80÷120mmHg) sono stati

analizzati statisticamente con il test t di Student.

Con l'applicazione delle *extension* la caduta di pressione a cavallo della valvola durante la sistole subisce un aumento rispetto alle valvole prima della chirurgia, seppur di entità modesta. Allo stesso modo, si rilevano un aumento del volume di retroflusso e una diminuzione del valore di EOA.

Tuttavia, se confrontiamo i valori ottenuti in seguito all'applicazione delle *extension* con quelli relativi alla radice protesizzata, vediamo come le cadute di pressione siano decisamente minori e l'EOA maggiore. Inoltre il retroflusso, che per i primi campioni era maggiore rispetto a quello della protesi, va via via diminuendo fino a divenire inferiore per gli ultimi campioni. Ciò è verosimilmente dovuto al graduale affinamento della tecnica chirurgica, inteso come un graduale adattamento dell'operatore all'applicazione della chirurgia su campioni porcini (che presentano differenze strutturali ed anatomiche rispetto al cuore umano) e con la valvola montata su un componente del banco prova, che obbliga ad intervenire in una posizione non abituale per un intervento chirurgico.

Dall'analisi della cinematica valvolare, possibile grazie alla sincronizzazione tra video e tracciati fluidodinamici, si evince inoltre che il tempo di apertura e il tempo di chiusura della valvola si allungano con l'applicazione delle *extension* (il tempo di apertura passa da $30.2 \pm 3.7\text{ms}$ a $40.0 \pm 6.8\text{ms}$ e il tempo di chiusura da $68.4 \pm 9.0\text{ms}$ a $80.4 \pm 9.2\text{ms}$). Questo può essere dovuto alla differenza tra le caratteristiche meccaniche del pericardio e del tessuto che costituisce i foglietti valvolari. Infatti il pericardio con cui sono state realizzate le *extension* è più spesso e più rigido rispetto ai foglietti ed impiega

quindi più tempo ad effettuare il movimento, provocando così un aumento della dissipazione di energia e di conseguenza una riduzione dell'EOA.

CONCLUSIONI

Il lavoro svolto ha indagato la tecnica riparativa di *extension* dei foglietti valvolari tramite un approccio innovativo, che consiste nella realizzazione di protesi in pericardio pre-costituite da suturare alla valvola aortica in modo semplice e ripetibile.

Gli strumenti realizzati per facilitare la realizzazione delle *extension* hanno garantito una produzione ripetibile e standardizzata delle protesi, consentendo di mantenere la stessa forma e le stesse modalità di sutura.

Per quanto riguarda la campagna sperimentale, la valvola, in seguito ad applicazione delle *extension*, mostra caratteristiche fluidodinamiche che non sono certamente equiparabili con quelle della valvola prima della tecnica chirurgica, ma che sono paragonabili, e addirittura migliori, rispetto a quelle mostrate da un campione trattato con protesi biologica pericardica. Ciò risulta evidente per tutti i parametri fluidodinamici analizzati.

La tecnica riparativa di *extension* quindi, in base a quanto emerso dalla sperimentazione *in vitro* effettuata, sembra poter costituire un'efficace alternativa alla sostituzione valvolare.

Lo studio effettuato, tuttavia, non è esente da limiti. In particolare sarebbe interessante in futuro indagare *extension* di forma, dimensioni e materiale differenti, ed effettuare test anche sulla valvola insufficiente, in modo da mettere in risalto quanto la funzionalità della valvola è compromessa dalla patologia e quindi qual è la reale entità

del beneficio apportato con l'applicazione delle *extension*. Si ritiene, comunque, che la mancanza di un test in tale condizione sperimentale non infici la validità dei risultati ottenuti in questo studio.

ABSTRACT

INTRODUCTION

The aortic valve, as well as other cardiac valves, has the function to allow the unidirectional flow of blood, maximizing flow rate and minimizing resistance. It is part of a structure called aortic root functional unit (ARFU), whose functions are strictly dependent on biomechanical interaction between the various constituent parts: ventriculo-arterial junction, sino-tubular junction, sinus of Valsalva and valve leaflets (Antona et al., 2005).

Aortic valve repair was somewhat ignored compared with valve replacement by artificial prostheses and remains, so far, scarcely employed due to the technical difficulties caused by the anatomical characteristics of the aortic valve (Ribeiro et al., 2000).

Conservative surgical correction for aortic valve regurgitation can be obtained by means of a great variety of technical resources, including cusp resuspension, annuloplasty, commissuroplasty and partial cusp resection followed by cusp reconstruction with biological membranes. Conservative operations should aim at elimination of valve reflux with long lasting results without incurring any important left ventricle-aorta pressure drop (Ribeiro et al., 2000).

Particularly, the surgical technique of extension of the valve leaflets is applied in conditions of insufficient aortic valve, in order to restore the correct coaptation between the leaflets; three strips of equine pericardium are sewn to the free edges of the valve cusps to extend them and increase the surface

area for coaptation (Bendre et al., 2002; Carr et al., 2004).

This work aims to investigate the surgical repair technique of extension of valve leaflets in order to simplify its application and verify its effectiveness. Simplification of technique is very important because at the state of the art there isn't any specific device that facilitate the plastic of the aortic valve, so that it takes years of experience to be able to implement the technique. Therefore one way to increase valve repair techniques is to develop appropriate tools that allow to apply them in a safe and repeatable way.

In particular, the idea developed in this work is to provide the surgeon a pre-made pericardial prosthesis, avoiding the task of preparing it during the surgery.

This work consisted in the development of appropriate tools for the preparation of extension and the development and application of the prosthesis, and afterwards in performing *in vitro* tests on aortic roots, before and after the application of extension to valve leaflets. The aim is to investigate hemodynamic functioning of aortic root samples treated with the surgical technique and to assess weaknesses and strengths of it.

MATERIALS AND METOD

Development of the tools for the realization of pericardial prosthesis

The device designed for the production of pericardial prosthesis consists of two elements.

The first one, shown in Figure 1, is a PMMA (polymethylmethacrylate) template which allows to realize single patches with the size and shape desired; scalpel can pass through a 0.6mm slot to cut the pericardium. Templates of different sizes were made, so we can get patches applied to roots with diameters range 17-27mm (step 2mm).

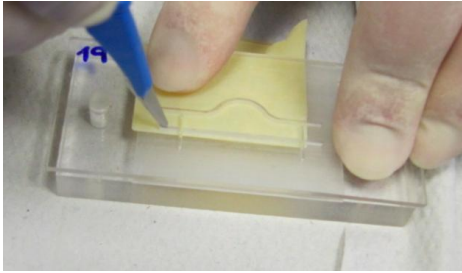


Figure 1. Patch realization by means of the template.

The second element is made for suturing together the single patches. It consists of a PMMA base and an aluminum slab (Figura 2); the base is characterized by the presence of two reference surface, which allow to place the pericardial leaflet exactly overlapping.

Two patches are positioned on the base and blocked with the slab: in this position they are sutured together thanks to the slot realized on both parts.

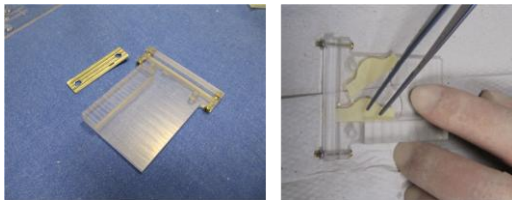


Figure 2. Device for the pericardial patches suture.

Suturing together the three patches we obtain the prosthesis (Figure 3).



Figure 3. Pericardial prosthesis.

In vitro tests

The simulator used for the characterization of the hydrodynamic behaviour of the tested aortic roots (Vismara et al., 2010) is a hydraulic system and consists of a pulsatile pumping device, a ventricular chamber, a sample holder, a three-elements afterload simulating the systemic hydraulic impedance and a reservoir (Figure 4).

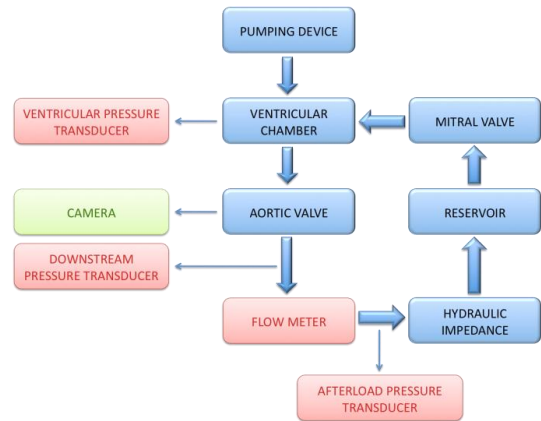


Figure 4. Schematic of the simulator with instrumentation for hydrodynamic measurements.

The pumping device is a volumetric system for which we can impose flow

rate. It's connected with the ventricular chamber, and the chamber is connected with the aortic root by means of a sample holder. The sample holder features two parallel polymethylmethacrylate plates, whose distance is adjustable to fit to the ARFU sample length. An annular, dacron-reinforced silicone patch is fixed to each plate by a bayonet coupling; the ARFU sample is meant to be sutured to such patches to adequately interface the natural tissue with the stiff structure (Figure 5).

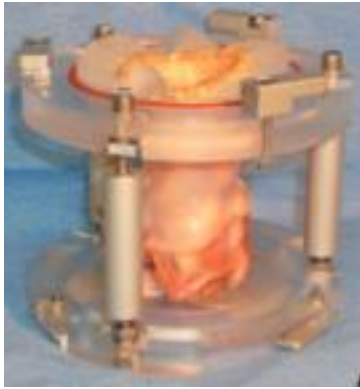


Figure 5. Holder with porcine aortic root functional unit (ARFU) sample.

The sample holder is then submerged in the reservoir and fixed to its bottom with another bayonet coupling, keeping the sample's outer surface wet. The reservoir is also connected to the ventricular chamber through a one way service valve acting as the mitral valve. The resistance of the afterload simulating the systemic impedance can be adjusted, thus changing the pressure at the simulator inlet.

The simulator is equipped with piezoresistive pressure transducers *Honeywell Micro Switch (Morristown, NJ, USA)* and with an ultrasound flow meter *Transonic Systems HT110R (Ithaca, NY, USA)* for hydrodynamic measurements. There is also a camera *Phantom Miro 2 (Wayne, NJ, USA)*

which can record at 1000 fps. The complete setup is shown in Figure 6.

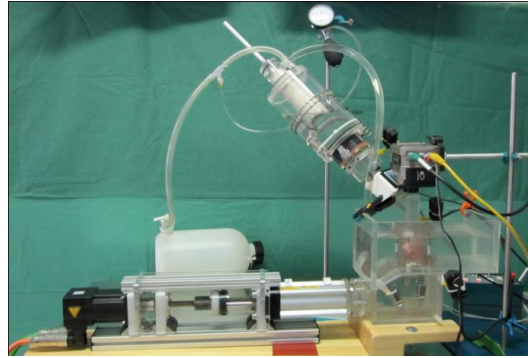


Figure 6. Photograph of the complete setup.

The experimental tests are conducted on a total of 7 samples.

Aortic root samples are tested before the application of the extension, then an insufficiency is created by cutting a portion of the leaflets and the test is repeated, after the application of the surgical technique. The tests are conducted by varying the frequency and arterial pressure, obtaining five different configurations (Table 1).

f (bpm)	p (mmHg)
70	60 ÷ 100
70	80 ÷ 120
70	100 ÷ 140
90	80 ÷ 140
110	90 ÷ 160

Tabella 1. Experimental test conditions; minimum and maximum pressure value represent diastolic and systolic pressure.

The mean systolic pressure drop across the sample, the valve leakage and the EOA (Effective Orifice Area) were calculated for all the experiments. The EOA is calculated according to the following equation:

$$EOA = \frac{Q_{RMS}}{3.1 \cdot \sqrt{\Delta P_m}}$$

where Q_{RMS} (L/min) is the root mean square systolic flow rate and Δp_m (mmHg) is the mean systolic pressure drop across the sample.

RESULTS AND DISCUSSION

Figure 7 reports an example of the valve leakage tracing versus the frequency (HR), for treated and untreated aortic roots. Tracing was measured for all the three parameters of interest and for each sample.

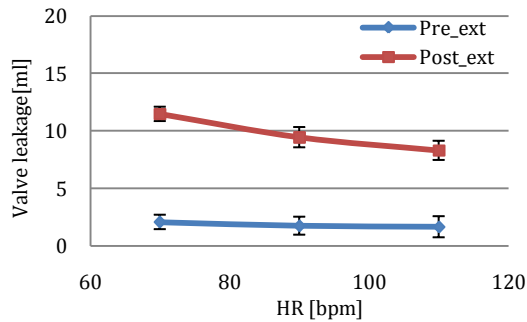


Figure 7. Tracing of the valve leakage versus frequency (HR), before (Pre_ext) and after (Post_ext) surgical treatment.

Figure 8 shows a comparison between the results obtained from the tests with extension and the results obtained from a previous *in vitro* test with the same simulator (Vismara et al., 2010), in which the aortic root was prosthesised with a state-of-the-art bioprosthesis (Carpentier-Edwards 2900 Perimount).

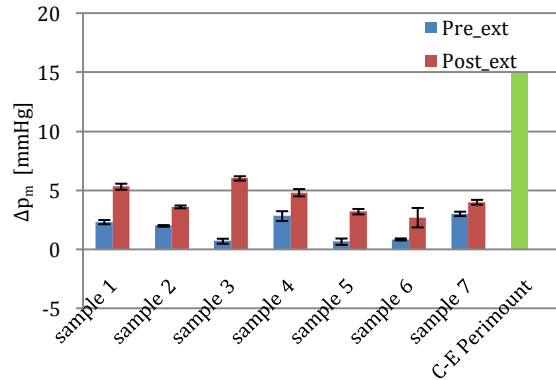


Figure 8. Comparison of Δp_m for samples before the surgical treatment (Pre_ext), samples after the treatment (Post_ext) and the sample treated with bioprosthesis (C-E Perimount) at the frequency of 70bpm, with relative standard deviations.

Test t of Student was calculated for results at $f = 70\text{bpm}$ and $p = 80\div 120\text{mmHg}$.

With the application of extension the pressure drop across the valve during systole increase compared with the valve before the surgical treatment, leakage increase and EOA decrease. However, the valve with extension shows a lower pressure drop and an higher EOA than the valve treated with bioprosthesis. Moreover, the valve leakage decrease from the first to the last sample tested, becoming lower than prosthesis leakage. This happens thanks to the gradual refinement of the surgical technique. In fact the surgeon gradually adapts to the application of the technique on porcine samples (which are structurally and anatomically different from human heart) with the valve fixed on the holder.

The statistical analysis of the valve kinematics, which is possible thanks to the synchronization between video acquisitions and hydrodynamic tracings, show that valve opening and closing get longer with the application of extension (opening time change from $30.2 \pm 3.7\text{ms}$ to $40.0 \pm 6.8\text{ms}$; closing time

change from $68.4 \pm 9.0\text{ms}$ to $80.4 \pm 9.2\text{ms}$).

Maybe this happens due to the difference between the mechanical features of the pericardium and the leaflet tissue. In fact the pericardium used for the realization of extension is thicker and stiffer than valve leaflet and takes more time for opening and closing movement, thus increasing the energy dissipation and consequently reducing EOA.

then what is the real benefit brought by the application of extension. In any case this limitations doesn't affect the validity of the results of this study.

CONCLUSIONS

This work studied surgical technique of valve leaflet extension through a novel approach, which consists in the realization of pre-formed pericardial prosthesis that can be sutured on the aortic valve in a simple and repeatable way.

The tools realized to reach this goal succeed in ensuring a standardized production of the prosthesis, allowing to maintain the same shape and the same suture procedure.

With respect to the experimental campaign the valve, after application of the extension, shows hydrodynamic features that are not comparable with those of the valve before the surgical technique; however they are comparable, and even better, than those of a sample treated with pericardial bioprosthesis. It is evident for all the parameters analyzed.

Therefore the surgical technique of extension seems to be a good alternative to valve replacement.

This study, however, is not free from some limitations. In particular it would be interesting to investigate extension of different shape, size and material, and to test also the insufficient valve, in order to emphasize how the functionality of the valve is affected by the disease and

INTRODUZIONE

Il presente lavoro nasce dalla collaborazione del dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano con la Fondazione per la Ricerca in Cardiocirurgia Onlus (che finanzia il laboratorio “ForCardioLab”) e con l’ospedale “Luigi Sacco” di Milano, e verte sullo studio di una tecnica riparativa della valvola aortica: la tecnica di *extension* dei foglietti valvolari.

Le tecniche chirurgiche di riparazione della valvola aortica sono, allo stato dell’arte, poco impiegate rispetto alla sostituzione valvolare tramite protesi, soprattutto se si pensa ai grossi benefici che potrebbero apportare al paziente, consentendo di preservare l’intera struttura valvolare che sostiene il movimento di apertura e chiusura della valvola. Inoltre l’intervento chirurgico riparativo riveste una certa rilevanza soprattutto nei pazienti giovani, in quanto presenta, rispetto alla sostituzione valvolare, il vantaggio di un minore rischio di eventi tromboembolici e di endocardite e la possibilità di non sottoporsi a una terapia anticoagulante. Tuttavia, da una meta-analisi di 11 studi comprendenti un totale di 761 pazienti sottoposti dal 1990 al 2002 ad intervento riparativo valvolare aortico (Lapenna et al., 2008), emerge come i risultati a distanza della ricostruzione valvolare aortica isolata non siano particolarmente incoraggianti, mostrando a 10 anni dall’intervento una sopravvivenza media dell’81% e una libertà da reintervento del 64%. Spesso quindi si preferisce sostituire la valvola con una protesi anche se la sua funzionalità non è del tutto compromessa, in quanto si tratta di un intervento che presenta maggiori probabilità di successo.

Questa situazione è in parte dovuta alla mancanza di dispositivi e procedure consolidate che facilitino la riparazione valvolare, motivo per cui sono necessari una lunga esperienza e una grande abilità chirurgica al fine di assicurare il buon esito della riparazione.

La tecnica di *extension*, oggetto di questo lavoro di tesi, si applica in condizioni di valvola aortica insufficiente e consiste nel suturare ai margini liberi dei foglietti valvolari tre strisce di pericardio, così da estendere le cuspidi e ripristinare una corretta coaptazione.

La tecnica è già stata utilizzata in passato (Jeong et al., 2009; Odim et al., 2009; Grinda et al., 2002; Ahn et al., 2002); tuttavia le *extension* sono state sempre preparate senza

l'ausilio di alcuno strumento che ne assicurasse la ripetibilità in termini di forma e dimensioni.

L'obiettivo con il quale è stato intrapreso questo lavoro è il miglioramento della tecnica chirurgica, perseguibile tramite la progettazione di un dispositivo che ne permetta un'applicazione semplice e ripetibile. Fornendo al chirurgo una protesi in pericardio pre-costituita, formata da tre *extension* suture insieme, la tecnica consisterebbe essenzialmente nell'applicazione della protesi sulla valvola, sollevando così il chirurgo stesso dall'incombenza di preparare delle *extension ad hoc* in sede di intervento chirurgico. In questo modo la possibilità di effettuare una riparazione valvolare aortica con *extension* non rimarrebbe limitata a chirurghi con grande esperienza, ma sarebbe effettuabile con buon esito anche da operatori con minori competenze specifiche.

Il lavoro di tesi si è svolto in quattro fasi.

La prima parte è consistita nella progettazione e realizzazione di un dispositivo funzionale alla produzione delle *extension* in pericardio. Il dispositivo è composto da un primo elemento che ha la funzione di garantire la ripetibilità nella realizzazione delle *extension* in termini di forma e dimensioni, e deve inoltre consentirne la produzione in misure differenti per potersi adattare ai diametri di valvole diverse; il secondo elemento invece deve permettere la sutura di tre *extension* a formare una protesi che si possa suturare in modo relativamente semplice sulla valvola. Anche in questo caso è necessario garantire la ripetibilità della sutura delle tre strisce che formano la protesi, al fine di raggiungere un certo grado di standardizzazione.

Nella seconda fase del lavoro il dispositivo, realizzato secondo le specifiche di progetto, è stato utilizzato per la produzione di protesi di differenti misure.

La terza parte del lavoro è stata una campagna sperimentale *in vitro* volta ad indagare il comportamento fluidodinamico di campioni di radice aortica porcina. Le radici aortiche sono state estratte dai cuori di maiale e sottoposte a test, prima e dopo l'applicazione della protesi sulla valvola. Le prove sperimentali sono state effettuate utilizzando il banco prova del ForCardioLab, il quale offre la possibilità di applicare la chirurgia alla valvola senza dover smontare la radice aortica dal sistema di alloggiamento sul quale è montata. In questo modo il confronto dei dati, rilevati prima e dopo il trattamento del campione con la tecnica chirurgica, è esente dai possibili errori dovuti a un differente posizionamento della radice aortica nel banco.

La quarta e ultima fase del lavoro è consistita nell'analisi quantitativa dei dati e delle registrazioni video ottenute grazie alla strumentazione di cui è dotato il banco prova.

L'esposizione del lavoro svolto è stata così organizzata nel presente elaborato:

- nel capitolo 1 viene descritta l'unità funzionale radice aortica in termini anatomici e di funzionamento, e vengono presentate le patologie valvolari da cui può essere affetta;
- nel capitolo 2 sono presentate le possibilità di intervento chirurgico riparativo della valvola aortica, con una descrizione delle varie tecniche per la correzione dell'insufficienza valvolare; vengono inoltre spiegati i motivi che ci hanno spinto ad intraprendere lo studio sulla tecnica dell'*extension* dei foglietti valvolari e gli obiettivi che hanno guidato lo svolgimento del lavoro;
- nel capitolo 3 vengono illustrate le caratteristiche dei dispositivi per la realizzazione delle protesi e vengono descritte le fasi di realizzazione e utilizzo degli stessi, fino all'ottenimento delle protesi per la successiva fase sperimentale;
- nel capitolo 4 sono descritti il banco prova, la strumentazione, il protocollo di prova e le condizioni di effettuazione dei test;
- nel capitolo 5 vengono infine presentati i dati sperimentali ottenuti dai test *in vitro* e la discussione relativa ad essi.

1. UNITÀ FUNZIONALE RADICE AORTICA

1.1. ANATOMIA

1.1.1. Aspetti generali

L'apparato cardiovascolare è formato da un organo propulsore centrale, il cuore, e da vasi sanguigni distinti in arterie (nelle quali il sangue circola in direzione centrifuga), vene (in cui il sangue circola in direzione centripeta) e capillari sanguigni (vasi interposti tra arterie e vene, che permettono gli scambi tra sangue e fluidi interstiziali).

Il cuore, organo muscolare, spinge il sangue nelle arterie; queste lo distribuiscono a tutti gli organi del corpo e all'interno di questi si ramificano risolvendosi nei capillari. I capillari permettono gli scambi metabolici e quindi danno origine, confluendo fra loro, alle vene, per mezzo delle quali il sangue torna al cuore. Il cuore è un organo cavo diviso in due metà (destra e sinistra) non comunicanti fra loro. Ogni metà è formata da due cavità sovrapposte e comunicanti fra loro: l'atrio superiormente e il ventricolo inferiormente. La metà destra contiene sangue venoso, ricco di anidride carbonica, la metà sinistra sangue arterioso, ricco di ossigeno.

La cavità dell'atrio destro comunica con la cavità del ventricolo destro mediante un orifizio atrioventricolare munito di una valvola atrioventricolare detta valvola tricuspide. Analogamente, la cavità dell'atrio sinistro comunica con quella del ventricolo sottostante per mezzo di un orifizio atrioventricolare che presenta una valvola denominata valvola bicuspidale o mitrale. La valvola tricuspide aperta ha la forma di un imbuto, con apice sporgente nella cavità ventricolare. È formata da tre lembi triangolari (cuspidi) che con la loro base si fissano al contorno dell'orifizio e presentano, sul margine, l'attacco per le corde tendinee. La mitrale è costituita da due lembi (cuspidi) trapezoidali che, come per la tricuspide, hanno un margine che si fissa al contorno dell'orifizio atrioventricolare e un margine libero rivolto verso la cavità del ventricolo sinistro, al quale si inseriscono le corde tendinee dei muscoli papillari.

Il cuore presenta altre due valvole, dette semilunari, situate nel punto in cui l'arteria polmonare e l'aorta hanno origine dai ventricoli, rispettivamente destro e sinistro. La prima è definita valvola polmonare ed è costituita da tre foglietti, ciascuno dei quali,

inserito sul contorno dell'orifizio valvolare, ha l'aspetto di una tasca a nido di rondine a concavità superiore. Il margine libero di ciascuna tasca presenta nel mezzo un piccolo ingrossamento fibroso, il nodulo di Morgagni, che permette la chiusura completa dell'orifizio durante la fase di riempimento del ventricolo (diastole). Tra ventricolo sinistro e aorta ascendente è invece interposta la valvola aortica; essa è formata da tre cuspidi costituite da reti di fibre di elastina e collagene ricoperte da uno strato di cellule endoteliali simili a quelle della parete cardiaca e delle arterie. Ciascuna delle cuspidi, alla propria base, è connessa ad un anello costituito da tessuto muscolare che sporge dalla parete del ventricolo.

Le tre cuspidi sono in grado di aprirsi totalmente, liberando cioè l'intera sezione dell'aorta, senza che la valvola stessa entri in contatto con la parete dell'arteria: ciò accade perché in corrispondenza delle estremità delle cuspidi aperte, l'aorta si allarga e assume una conformazione trilobata, formando i seni di Valsalva.

Le cuspidi, separate tra loro dalle commissure, presentano un margine libero ispessito che continua in una zona più sottile che costituisce, durante la diastole, la superficie di contatto con le zone corrispondenti degli altri due lembi per la chiusura della valvola. Ogni cuspidi presenta sul margine libero un piccolo rigonfiamento che prende il nome di nodulo di Aranzio.

La valvola aortica fa parte di una struttura definita unità funzionale radice aortica, della quale si fornisce una descrizione più accurata, essendo l'oggetto di questo studio.

1.1.2. Anatomia dell'unità funzionale radice aortica

La valvola aortica (figura 1.1), così come le altre valvole cardiache, ha la funzione di permettere il flusso unidirezionale del sangue, massimizzando la portata e minimizzando le resistenze.

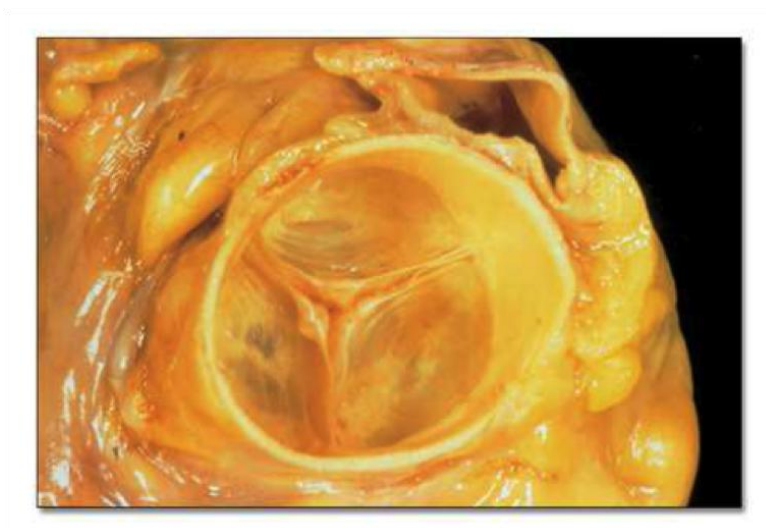


Figura 1.1 Valvola aortica in fase di chiusura.

L'unità funzionale radice aortica è costituita da giunzione ventricolo-arteriosa, giunzione sino-tubulare, che la delimitano rispettivamente inferiormente e superiormente, dai seni di Valsalva e dai foglietti valvolari (Antona et al., 2005).

I seni di Valsalva sono le porzioni espanse che separano il ventricolo e l'aorta. Questi sono quindi delimitati superiormente o distalmente dalla giunzione sinotubulare e inferiormente o prossimalmente dalle inserzioni dei foglietti valvolari. Ogni seno prende il nome della coronaria che ne origina: si hanno così seno destro, sinistro e non-coronarico.

La giunzione sinotubulare, che delinea la parte superiore della radice aortica, è circolare e composta principalmente da tessuto elastico, e sostiene le inserzioni periferiche delle cuspidi valvolari (figura 1.2).

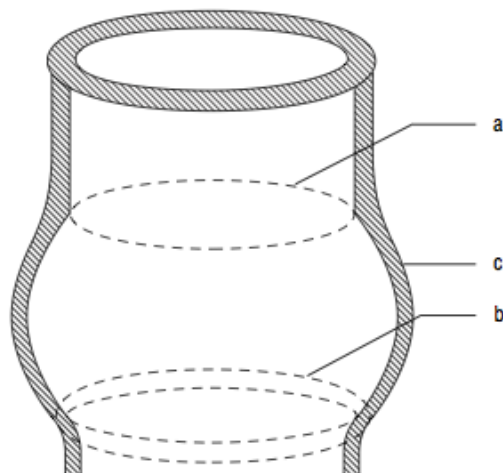


Figura 1.2 Rappresentazione della radice aortica: (a) giunzione sinotubulare; (b) anello basale (anulus chirurgico); (c) seni di Valsalva.

I foglietti valvolari sono le porzioni della radice aortica che separano, emodinamicamente, l'aorta e il ventricolo sinistro. Essi sono inseriti nella parete della radice con una forma semilunare, e la base della radice aortica è definita dalla base di inserzione di questi foglietti. Il termine “anulus” è frequentemente usato per descrivere l'area di condensazione di collagene nel punto di inserzione dei foglietti, in particolar modo nella letteratura chirurgica, ma bisognerebbe riconoscere che questo termine implica una struttura circolare e in quanto tale è inaccurato (Underwood et al., 2000). La faccia posteriore della radice aortica (principalmente il foglietto non-coronarico) è sostenuta da tessuto fibroso per circa il 55% della sua circonferenza, mentre la parte rimanente è sostenuta dal muscolo ventricolare, distinzione importante nell' eseguire un'anuloplastica chirurgica. Nel punto medio del margine libero di ogni foglietto valvolare aortico si trova un nodulo fibroso, su entrambi i lati del quale si ha una sottile porzione della cuspidi a forma di mezzaluna chiamata “lunula”, che costituisce la superficie di coaptazione, ossia la parte di ogni lembo che viene a contatto in fase di chiusura.

Quando la valvola aortica è chiusa, ogni cuspidi si mette in diretto contatto con i lembi circostanti, dalla periferia verso il centro. Verso la periferia, dove i lembi si inseriscono nella parete aortica, c'è un aumento del tessuto fibroso, detto commissura, dove le inserzioni adiacenti dei foglietti sono paralleli per una breve distanza.

Al di sotto di ogni commissura ci sono aree delimitate dalle inserzioni semilunari delle cuspidi valvolari che sono chiamate “triangoli sub-commissurali” (figure 1.3 e 1.4).

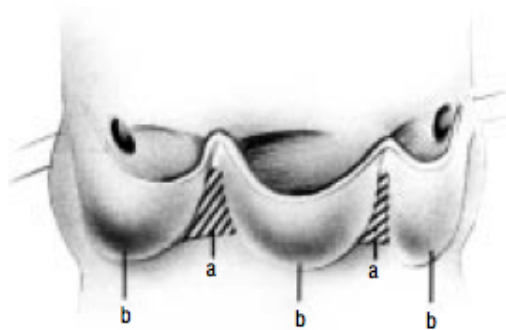


Figura 1.3 Rappresentazione della radice aortica aperta longitudinalmente attraverso il seno coronarico sinistro, dimostrando i triangoli subcommissurali (a) e i foglietti valvolari (b).



Figura 1.4 Radice aortica aperta longitudinalmente; sono evidenziati i triangoli subcommissurali.

E' stato dimostrato come le relazioni geometriche della radice aortica siano consistenti in un ampio range di misure, e ciò è importante se si considera la ricostruzione chirurgica. Il diametro della giunzione sinotubulare è del 10-15% più piccolo del diametro dell'anulus. Nella parte superiore della valvola le commissure sono attaccate appena sotto la giunzione sinotubulare e il diametro della radice aortica a questo livello approssima il diametro dell'anulus. Il seno non-coronarico è il più largo dei tre seni. La lunghezza della base delle cuspidi è approssimativamente una volta e mezza maggiore

della lunghezza del loro margine libero. Come per i seni, il foglietto non-coronarico è leggermente più largo degli altri due (Underwood et al., 2000).

1.2. FUNZIONAMENTO

Il meccanismo che garantisce il funzionamento della valvola è sostanzialmente controllato dall'ambiente emodinamico circostante. E' quindi utile fare un breve cenno alla meccanica cardiaca e in particolare alla contrazione dei ventricoli per fornire poi le necessarie spiegazioni sul funzionamento della radice aortica.

Durante la contrazione dei ventricoli (sistole) dalle vene cave e dalle vene polmonari affluisce sangue agli atri destro e sinistro. Terminata la loro contrazione, i ventricoli si rilasciano (diastole), la pressione in cavità cade a zero e il modesto delta pressorio esistente tra atri e ventricoli determina l'apertura delle valvole atrio-ventricolari. Il sangue fluisce attraverso l'imbuto valvolare e il riempimento dei ventricoli si completa, nella fase finale della diastole, con la contrazione degli atri e con la chiusura dell'ostio atrio-ventricolare.

La successiva contrazione dei ventricoli determina un incremento della pressione in cavità (fino a 120-150mmHg a sinistra, 20-30mmHg a destra) che, quando raggiunge e supera le pressioni aortica e polmonare, determina l'apertura delle valvole semilunari con espulsione del sangue nelle arterie (Mills et al. 1978).

Si è sempre pensato che il funzionamento della valvola aortica fosse totalmente passivo: quando la pressione generata dalla sistole valvolare eccede quella nell'aorta ascendente i foglietti valvolari si aprono, e quando la pressione del ventricolo sinistro diminuisce fino a valori minori della pressione aortica essi si chiudono. Il funzionamento della valvola aortica è, tuttavia, molto più complicato, e la radice aortica nel suo complesso agisce come un sistema emodinamico unico. La porzione superiore della radice aortica è esposta ai cambiamenti di pressione aortici e perciò si comporta come il resto del vaso, espandendosi durante la sistole e permettendo così alle cuspidi di ritrarsi ed aprirsi. La parte prossimale della radice aortica, invece, è esposta ai cambiamenti di pressione ventricolare e si espande in corrispondenza dei riempimenti del ventricolo, mentre si contrae durante il picco della sistole diminuendo la distanza che i foglietti devono

coprire per coaptare. Tuttavia, sembra che siano i seni ad avere il ruolo fisiologicamente più importante nel funzionamento della valvola aortica, e la loro importanza è stata riconosciuta sempre più dai chirurghi che si occupano della ricostruzione della radice aortica (Underwood et al., 2000).

I seni hanno due ruoli molto importanti. Essi innanzitutto garantiscono lo spazio dietro ai foglietti aortici aperti affinché essi non occludano gli orifizi delle arterie coronarie. In secondo luogo, questo spazio favorisce lo sviluppo di correnti parassite dietro le cuspidi quando esse sono aperte. Queste correnti mantengono i foglietti staccati dalla parete aortica in una posizione in cui possono essere prontamente mossi e chiusi dal flusso di sangue alla fine della sistole.

All'inizio della sistole i foglietti si muovono verso i seni e si formano vortici tra foglietto e parete del seno. Le differenze di pressione assiale fanno sì che il lento flusso inerziale nello strato limite che si sviluppa lungo la parete aortica decelerati e poi inverta direzione: il flusso di sangue quindi dal livello della giunzione sinotubulare si sposta lungo la parete e torna indietro. Queste correnti evitano che la cuspidi urti contro la parete aortica quando la valvola si apre e sono anche importanti nel promuovere la chiusura valvolare. Dopo il picco della sistole le correnti forzano i foglietti ad allontanarsi dalla parete aortica facilitandone la coaptazione. La differenza di pressione accoppiata con i vortici che spingono le superfici dei foglietti verso la configurazione chiusa permette così di ottenere una chiusura efficiente e veloce.

Anche la forma dei seni è importante nel considerare il funzionamento valvolare in quanto la curvatura dei seni probabilmente influisce nel migliorare la distribuzione degli sforzi sui foglietti valvolari. Per questo motivo i seni possono essere visti come l'unità strutturale e funzionale fondamentale della valvola (Underwood et al., 2000, Reul & Talukder, 1989).

La forma della radice aortica a fine diastole è conica, con l'area basale più grande di quella commissurale, come documentato sia da Dagum et al. (1999) che da Lansac et al. (2002).

Durante la contrazione isovolumetrica, la radice si dilata per via dell'aumento di pressione e la sua forma conica permane durante l'eiezione. L'eiezione fisiologica è marcata dalla progressiva e monotona diminuzione del volume del ventricolo sinistro, poiché il sangue dal ventricolo si riversa nell'aorta; perciò la circonferenza della base

della radice aortica (o anulus) diminuisce progressivamente durante l'eiezione (Dagum et al., 1999), mentre la circonferenza commissurale continua a dilatarsi in modo asimmetrico. A un certo punto durante l'eiezione la radice aortica assume quindi una forma cilindrica. La forma cilindrica probabilmente minimizza il gradiente di pressione attraverso la radice, ottimizzando così il flusso sistolico e contribuendo alla chiusura dei lembi valvolari (Cheng et al., 2007).

La valvola aortica deve quindi essere considerata funzionalmente come un componente dell'unità anatomo-funzionale, nella quale tutte le parti interagiscono in maniera coordinata e funzionalmente efficiente, permettendo la corretta chiusura e apertura dei lembi con il minore sforzo. Inoltre le strutture tissutali all'interfaccia cuspidе/seno rivelano un graduale passaggio dal tessuto ricco di collagene dei foglietti a quello ricco di elastina della parete dei seni (Thubrikar, 1990); la geometria dei seni potrebbe quindi anche aiutare a ridurre gli effetti di sforzo flessionale all'interfaccia cuspidе/seni (Sacks et al., 2007).

1.3. PATOLOGIE VALVOLARI

1.3.1. Classificazione

Le patologie valvolari sono anomalie di funzione delle valvole cardiache conseguenti ad alterazioni anatomiche dei lembi e/o dell'apparato valvolare nel suo complesso.

Schematicamente le patologie valvolari possono essere classificate in base a tre criteri principali:

1. Natura del vizio:

- stenosi: l'ostio valvolare è ristretto e ostacola in misura più o meno grave il passaggio del sangue in senso anterogrado;
- insufficienza: la valvola non è continente e quindi consente al sangue il rigurgito in senso retrogrado. L'insufficienza può o essere dipendente da lesione diretta della valvola oppure essere secondaria a dilatazione delle cavità cardiache;

- steno-insufficienza: le due alterazioni funzionali coesistono e quindi si verifica tanto un ostacolo al flusso anterogrado quanto un rigurgito in senso retrogrado; nel caso di patologie valvolari reumatiche questa è la condizione più comune.
2. Sede del vizio: stenosi, insufficienza o steno-insufficienza possono verificarsi in ciascuna valvola o essere presenti in più valvole simultaneamente. Nell'adulto le valvole più comunemente interessate sono quelle delle sezioni sinistre del cuore (mitrale e aortica). Le valvole delle sezioni destre del cuore (tricuspide e polmonare) raramente sono sede di vizi primitivi nell'adulto; spesso il loro coinvolgimento è secondario alle conseguenze emodinamiche dei vizi valvolari di sinistra.
 3. Eziologia del vizio: l'endocardite reumatica, anche se in costante declino, rimane la causa più comune dei vizi valvolari; altre cause sono anomalie congenite, endocardite infettiva, cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, alterazioni primitive del connettivo.

Vengono qui descritte le alterazioni della valvola aortica che comportano un suo imperfetto funzionamento. Si distinguono vizi in cui l'anomalia consiste soprattutto in un ostacolo all'espulsione sistolica del sangue dal ventricolo sinistro (stenosi aortica) e vizi in cui la valvola perde la capacità di impedire in diastole il rigurgito di sangue dall'aorta al ventricolo (insufficienza aortica). Dopo quelli mitralici, i vizi aortici sono i più frequenti e rappresentano circa un terzo di tutti i vizi valvolari riscontrati clinicamente (Rugarli, 2005).

1.3.2. Stenosi aortica

Un'ostruzione del ventricolo sinistro (figura 1.5) può determinarsi a diversi livelli: a livello della valvola, in zona sopravalvolare o sottovalvolare.



Figura 1.5 **Valvola aortica stenotica.**

Le ostruzioni valvolari sono dovute per lo più a processi infiammatori o degenerativi, che si sovrappongono in molti casi a malformazioni congenite di varia gravità; perciò si manifestano nell'adulto o nell'anziano, a meno che la malformazione sia molto grave sin dalla nascita.

Le ostruzioni sopra e sottovalvolari, invece, sono sempre congenite e si manifestano nell'infanzia o nella giovinezza: consistono in diaframmi o restringimenti nelle immediate vicinanze dell'ostio valvolare.

In più della metà dei casi di stenosi aortica la valvola presenta una struttura anomala congenita. Al posto delle tre normali cuspidi divise da tre commissure regolari, la valvola può avere una sola cuspide (monocuspide) con un piccolo orifizio eccentrico, o più frequentemente essere bicuspide, nel qual caso la malformazione non comporta di per sé una significativa ostruzione. L'eccessiva turbolenza del sangue attorno ai lembi valvolari anomali produce però, col passare degli anni, la comparsa di fibrosi, calcificazione e quindi imperfetta apertura dell'apparato valvolare. L'alterazione strutturale rende anche più facile l'impianto di un'endocardite infettiva, in seguito alla quale la stenosi può aggravarsi con un'insufficienza valvolare da parziale distruzione dei lembi.

In alcuni casi, infine, la stenosi si produce su una valvola completamente normale alla nascita. La causa è sconosciuta, ma si pensa che dipenda da processi simili a quelli che producono l'aterosclerosi delle coronarie, e sia quindi associata a fattori di rischio quali l'ipertensione e l'ipercolesterolemia.

La stenosi aortica di origine reumatica è raramente isolata: si accompagna per lo più a insufficienza aortica e soprattutto a vizi valvolari mitralici. Il processo infiammatorio produce fusione delle commissure, quindi irrigidimento e retrazione dei bordi valvolari (da cui l'associata insufficienza) e formazione di noduli calcifici sulle superfici libere.

La stenosi aortica degenerativa, che si attribuisce al logoramento dovuto all'uso della valvola, compare in seguito a progressiva fibrosi e calcificazione alla radice dei lembi valvolari (che non possono quindi aprirsi normalmente, anche se le commissure restano libere) nelle persone anziane (oltre i 65 anni).

Quando l'area di apertura della valvola aortica è ridotta rispetto al normale, il sangue che viene espulso in sistole dal ventricolo forma vortici attorno alle strutture valvolari. Queste turbolenze danno luogo ai rumori patologici (soffi) udibili sul torace. I vortici, col tempo, producono anche una fibrosi calcifica dei lembi valvolari, che tende ad aggravare progressivamente la stenosi sino ad alterare la funzione cardiaca (stenosi emodinamicamente significativa) (Rugarli, 2005).

1.3.3. Insufficienza aortica

Nell'insufficienza aortica una quota del sangue espulso in sistole rigurgita nel ventricolo sinistro durante la diastole. Ciò può avvenire per lesioni che producono direttamente la distruzione o la retrazione delle cuspidi semilunari, oppure per lesioni che provocano la dilatazione della radice aortica, tale da impedire la perfetta chiusura dei lembi valvolari (figura 1.6). L'insufficienza valvolare si può instaurare progressivamente, dando tempo al ventricolo di compensare il difetto (insufficienza cronica), oppure rapidamente, con effetti spesso catastrofici (insufficienza acuta).

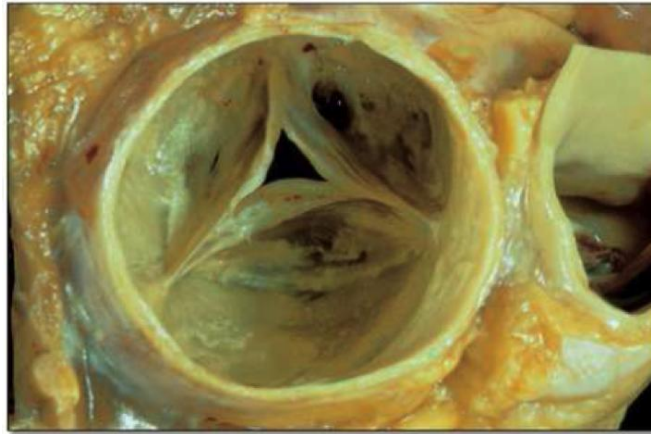


Figura 1.6 Valvola aortica insufficiente.

La causa più frequente delle patologie valvolari oggi osservabili è probabilmente l'endocardite reumatica: colpendo le cuspidi valvolari, il reumatismo ne provoca l'infiltrazione infiammatoria e la retrazione, spesso associata a una fusione delle commissure (stenoinufficienza aortica). Col tempo le turbolenze che si creano intorno alla valvola alterata ne accentuano l'accartocciamento e la retrazione, peggiorando l'insufficienza. Anche tutte le malformazioni congenite che facilitano il prollasso di una cuspidi in ventricolo durante la diastole possono condurre a insufficienza aortica, tra cui la malformazione bicuspidi (il lembo più grande può prollassare), il difetto del setto interventricolare (vien meno il sostegno a una delle cuspidi), le malattie ereditarie del connettivo (per es., la sindrome di Ehlers-Danlos, in cui le cuspidi sono eccessivamente flessibili).

Le cause più frequenti di insufficienza aortica acuta sono tre: endocardite infettiva, (che predispone all'impianto di batteri sulle cuspidi e sulle strutture adiacenti provocando una grave insufficienza acuta da distruzione dei lembi valvolari), trauma (che comporta la lacerazione o il distacco di una cuspidi valvolare), dissecazione (o dissezione) aortica (che può essere provocata da tutte le condizioni patologiche che colpiscono l'aorta).

L'insufficienza aortica causata da un aneurisma dell'aorta ascendente acquista un'importanza crescente nel gruppo delle valvulopatie aortiche: la dilatazione della radice aortica, specie della giunzione sinotubulare, porta ad una mancata coaptazione dei lembi valvolari determinando l'insufficienza della valvola. In parte di questi casi le cuspidi valvolari si presentano strutturalmente integre essendo il vizio valvolare causato dalla perdita della corretta geometria della radice aortica: questo punto rappresenta il

requisito principale per poter ricostruire la radice aortica senza dover procedere alla sostituzione combinata della valvola aortica e dell'aorta ascendente (Ricchi et al., 2000).

La quota di sangue che ritorna nel ventricolo sinistro durante la diastole, passando attraverso le strutture valvolari imperfettamente chiuse, produce turbolenze che danno luogo a un soffio udibile sul torace.

Tutto il sangue che rigurgita deve essere espulso durante la sistole successiva insieme alla normale quota di sangue che procede in avanti lungo l'albero arterioso. Il ventricolo quindi deve pompare un maggior volume per ogni sistole, pari alla somma della normale gettata sistolica più la quota rigurgitante. Questa massa di sangue dev'essere tutta espulsa in aorta, cioè in una camera ad alta pressione: ciò differenzia l'insufficienza aortica da quella mitralica. Il ventricolo riesce a far fronte all'aumentato carico di lavoro grazie alla dilatazione, cioè all'aumento del volume diastolico provocato dallo stesso rigurgito. Aumentando il volume diastolico (cioè il precarico), le fibre miocardiche iniziano la contrazione partendo da una maggiore lunghezza e questo, per la legge di Starling, aumenta l'efficienza ventricolare.

La dilatazione però comporta un aumento dello sforzo di parete, che dipende dal raggio della cavità ventricolare, oltre che da altri fattori. A ciò il ventricolo risponde con un'ipertrofia, cioè con un aumento di spessore delle pareti, che controbilancia l'aumento del raggio ventricolare, riportando lo sforzo a valori quasi normali: si combinano quindi ipertrofia e dilatazione. Il cuore raggiunge così, talvolta, dimensioni enormi, che giustificano la definizione di "cor bovinum". In ventricolo, durante la diastole, la pressione risulta maggiore rispetto al normale, anche di molto. Ciò è dovuto al sangue che rigurgita e, in parte, alla ridotta distensibilità prodotta dall'ipertrofia. Il ventricolo riesce tuttavia a mantenere una normale portata sistemica. Ad ogni sistole deve essere espulsa una quantità di sangue anche doppia del normale (quota che rigurgita più quota anterograda); per questo motivo tende ad aumentare la pressione sistolica arteriosa e vengono stimolati i barocettori carotidei. Ne deriva una vasodilatazione periferica riflessa che costituisce un utile meccanismo di compenso. In diastole, infatti, il sangue presente nell'aorta ascendente si distribuisce tra circolazione sistemica e rigurgito in ventricolo in rapporto alle diverse resistenze che incontra: quanto più basse sono le

resistenze periferiche, tanto minore è la quota di sangue che torna indietro in ventricolo. La vasodilatazione e il rigurgito stesso fanno defluire molto rapidamente il sangue dall'aorta e quindi fanno diminuire la pressione arteriosa in diastole, sino a raggiungere valori anche molto bassi. Ciò è utile in quanto nella sistole successiva il ventricolo raggiunge più rapidamente il valore di apertura della valvola aortica (contrazione isometrica) e ha quindi più tempo a disposizione per l'espulsione della grande quantità di sangue che deve pompare. Durante l'esercizio fisico la vasodilatazione periferica si accentua ancor più e ciò consente al ventricolo di aumentare la portata cardiaca in risposta alle aumentate richieste metaboliche. Inoltre, la riduzione di durata della diastole, conseguente all'aumento di frequenza cardiaca, fa sì che durante lo sforzo il rigurgito diminuisca: ciò spiega l'ottima resistenza all'esercizio fisico di molti pazienti con insufficienza aortica.

In conclusione: dilatazione ventricolare con ipertrofia e vasodilatazione periferica consentono al cuore, nei casi cronici, di mantenere una normale efficienza per molti anni, nonostante la patologia valvolare. Tuttavia i meccanismi di compenso hanno un prezzo in termini di irrorazione miocardica.

L'ipertrofia comporta un aumento del consumo miocardico di O_2 mentre la vasodilatazione riduce la pressione di perfusione coronarica durante la diastole, quando normalmente si ha la quota maggiore del flusso coronarico. La combinazione di aumentata richiesta di O_2 e di ridotto apporto rende facile l'insorgenza di ischemia miocardica. Quando poi, col trascorrere degli anni, la funzione ventricolare comincia a deteriorarsi (per effetto della fibrosi e delle alterazioni della funzione sistolica e diastolica che accompagnano l'ipertrofia) si assiste spesso a un rapido e quasi catastrofico peggioramento. Ciò è dovuto a un circolo vizioso che si instaura tra riduzione della portata cardiaca e aumento delle resistenze periferiche. Quando la portata cardiaca diviene insufficiente rispetto alle richieste dell'organismo, si instaura una vasocostrizione riflessa che tende a mantenere costante il flusso negli organi nobili. In presenza di un'insufficienza aortica, però, per i motivi detti prima, l'aumento delle resistenze periferiche comporta un aumento della quota di sangue che rigurgita in ventricolo. Ne conseguono un'ulteriore riduzione della portata sistemica, un'accentuazione riflessa della vasocostrizione e così via in un circolo vizioso che può

rapidamente condurre a morte il paziente in mancanza di un intervento terapeutico tempestivo.

Altrettanto catastrofico è l'andamento in caso di insufficienza valvolare acuta. Il ventricolo non ha il tempo di adattarsi alla nuova situazione con dilatazione e ipertrofia; il paziente va quindi incontro a un rapido quadro di scompenso sinistro, con edema polmonare, grave insufficienza di circolo ed eventualmente morte, se non interviene una correzione chirurgica (Rugarli, 2005).

2. INTERVENTO CHIRURGICO

La riparazione della valvola aortica, una delle prime procedure utilizzate nella storia della chirurgia cardiaca, è stata in passato messa in secondo piano rispetto alla sostituzione valvolare tramite protesi artificiali, che sono diventate molto popolari negli anni sessanta. Le difficoltà relative alla protezione del miocardio, insieme alla scarsità delle risorse tecniche intra- e post-operatorie disponibili, confrontate con l'apparente semplicità delle procedure di sostituzione valvolare, sono responsabili dell'iniziale indifferenza verso la chirurgia ricostruttiva della valvola aortica.

L'esperienza accumulata in tutto il mondo, tuttavia, ha presto mostrato anche i limiti legati all'impianto di protesi valvolari, quali ad esempio i problemi legati alla necessità di terapie anticoagulanti. Questo fatto ha spinto all'esplorazione e al miglioramento delle tecniche di riparazione valvolare, spingendo molti gruppi a indagare anche la ricostruzione meccanica e funzionale della valvola aortica (Ribeiro et al., 2000).

La correzione plastica delle lesioni della valvola aortica rigurgitante rimane, finora, scarsamente impiegata, sia perché non è ampiamente accettata, sia perché riceve meno attenzione a causa delle difficoltà tecniche dovute alle caratteristiche anatomiche della valvola aortica. La permanenza della nozione classica, secondo la quale il trattamento per incompetenza della valvola aortica implica automaticamente la sua sostituzione con una protesi, ha rinforzato la generale tendenza a ritardare la riparazione chirurgica della valvola nativa. Così, il paziente finisce per essere operato quando è nelle peggiori condizioni cliniche, qualche volta già al di là della valutazione di una possibile operazione conservativa.

Nel passato sono state effettuate parecchie tecniche chirurgiche isolate. Tuttavia, i migliori risultati per la conservazione della valvola aortica sono stati ottenuti di solito tramite la realizzazione di diverse tecniche chirurgiche nel corso dello stesso intervento, sebbene le procedure isolate possano alla fine risolvere la disfunzione valvolare (Ribeiro et al., 2000).

Le valutazioni pre- e intraoperatorie sono essenziali per la corretta selezione delle tecniche da applicare in ogni caso particolare. Il chirurgo dovrebbe mirare a riaggiustare il posizionamento e la forma delle cuspidi in modo da riacquistare una perfetta coaptazione valvolare durante la diastole ventricolare, correggendo così la lesione

rigurgitante. Dopo aver completato la correzione chirurgica, un'ecocardiografia transesofagea è di massima importanza per valutare l'immediato risultato funzionale, alla fine del bypass cardiopolmonare e dopo che la normale funzionalità cardiaca è stata ristabilita.

Ogni volta che la valvuloplastica si riveli insoddisfacente, il chirurgo non deve esitare a ristabilire il bypass cardiopolmonare allo scopo di provare una correzione aggiuntiva o per sostituire la valvola. Questo atteggiamento è molto importante per le piccole imperfezioni funzionali che potrebbero, in un breve periodo di tempo, aggravarsi fino al punto di imporre una rioperazione.

La criticità riguardo le terapie anticoagulanti fa della conservazione della valvola un'alternativa molto attrattiva: la chirurgia conservativa della valvola aortica è un'operazione efficace e potenzialmente duratura che merita larga diffusione per il beneficio di molti pazienti. Dall'altro lato, questa valutazione è anche preziosa in quanto stimolerebbe una salutare competizione tra la riparazione plastica e lo sviluppo e miglioramento di nuove protesi valvolari sintetiche (Ribeiro et al., 2000).

La chirurgia riparativa nell'insufficienza valvolare aortica ha ricevuto negli ultimi anni un nuovo impulso dovuto allo sviluppo e alla standardizzazione di sofisticate metodiche di imaging, principalmente ecocardiografiche, con le quali si è potuto individuare ed analizzare aspetti peculiari dei meccanismi fisiopatologici causanti il rigurgito aortico. La comprensione di questi ha favorito un continuo affinarsi di tecniche riparative. Così tecniche chirurgiche che erano considerate, anche grazie ai buoni risultati della chirurgia sostitutiva in posizione aortica, bagaglio culturale non fondamentale del cardiocirurgo perché riservate a particolari classi di pazienti, stanno diventando gesti tecnici "utili" nella quotidiana attività (Antona et al., 2005).

La chirurgia valvolare aortica, oggi, è gravata da un rischio operatorio estremamente ridotto. La corretta selezione del "candidato a chirurgia", tuttavia, continua ad essere il momento critico sul quale cardiologi e cardiocirurghi sono chiamati quotidianamente a confrontarsi, ed è quello da cui dipende il raggiungimento del difficile equilibrio tra la scelta terapeutica più adatta per il singolo paziente e l'attento, razionale utilizzo delle risorse disponibili (Lapenna et al., 2008).

2.1. CONSIDERAZIONI STORICHE

Il primo tentativo di riparazione chirurgica valvolare è stato effettuato nel 1914, molti anni prima dell'avvento del bypass cardiopolmonare, da Tuffler, il quale, usando un approccio retrogrado, ha dilatato la valvola aortica con le dita (Tuffler, 1913). Questa realizzazione ispirò negli anni cinquanta lo sviluppo di diverse tecniche di valvulotomia aortica (correzione chirurgica della stenosi di una valvola cardiaca, consistente nella rottura di concrescenze cicatriziali delle commissure effettuata con un dito o mediante un dilatatore), ottenendo come esito vari gradi di successi e complicazioni, tra cui l'insufficienza valvolare.

Nel 1958 Lillehei et al. iniziarono la chirurgia della valvola aortica con ausilio di bypass cardiopolmonare e, negli anni sessanta, Mulder et al. e Garamella et al. introdussero il concetto di plicatura commissurale, poi reso popolare da Cabrol et al. e Trusler et al. (Lillehei et al., 1958; Mulder et al., 1960; Garamella et al., 1960; Cabrol et al., 1966; Trusler et al., 1973). Ne seguirono una serie di tentativi diretti a rimodellare o sostituire i foglietti aortici, usando materiali plastici, pericardio autologo e tessuti omologhi. Tra questi è risaltato il lavoro di Senning, che ha trattato la riparazione dei foglietti valvolari aortici con *fascia lata* (Senning, 1966; Senning, 1967; Senning et al., 1973; Senning et al., 1975). Dopo 13 anni di follow-up, lo stesso autore ha richiamato l'attenzione sulla degenerazione calcifica di questo materiale, insieme con l'accumulo di tessuto fibroso, entrambi responsabili di un'alta incidenza dell'insufficienza aortica.

In Brasile, Puig ha introdotto l'utilizzo della *dura mater* umana preservata con glicerina per il rimodellamento valvolare, per le riparazioni cardiovascolari e altre applicazioni chirurgiche (Puig et al., 1972). L'applicazione clinica di pericardio bovino trattato con glutaraldeide è avvenuta subito dopo e grazie alla sua grande disponibilità questo materiale ha iniziato ad essere usato estesamente per la sostituzione e la riparazione valvolare (Ribeiro et al., 2000).

2.2. TECNICHE CHIRURGICHE

L'intervento chirurgico riparativo riveste una certa rilevanza nell'ambito dell'insufficienza valvolare aortica, in particolar modo nei pazienti giovani, in quanto

presenta, rispetto alla sostituzione valvolare, il vantaggio di un minore rischio di eventi tromboembolici e di endocardite e non implica la necessità di una terapia anticoagulante (Lapenna et al., 2008).

Le tecniche chirurgiche per la riparazione della valvola aortica sono state ideate per riparare le seguenti alterazioni: 1) dilatazione dell'anello aortico; 2) prolasso dei seni (frequentemente quello coronario destro) nel ventricolo sinistro; 3) mobilità difettosa delle cuspidi dovuta a ispessimento, o calcificazione, o entrambi; 4) retrazione fibrotica, perforazione e lacerazione dei leaflet causata da processi infettivi o infiammatori, o entrambi; 5) difetti congeniti e 6) lesioni traumatiche.

I risultati della valvuloplastica aortica dovrebbero migliorare via via che i chirurghi accumulano esperienza analizzando l'anatomia delle valvole patologiche e, allo stesso tempo, selezionando le tecniche più appropriate per ogni caso. Al contrario della valvola mitrale, dove l'anatomia facilita la valvuloplastica, la ricostruzione della valvola aortica richiede maggiore creatività e abilità da parte del chirurgo, a causa della maggiore complessità della struttura anatomica (Ribeiro et al., 2000).

La chirurgia ricostruttiva della valvola aortica può essere applicata a due differenti categorie di lesioni: stenosi o insufficienza.

2.2.1. Stenosi aortica

Per questa lesione, la regola è la commissurotomia valvolare più lo sbrigliamento dell'area fibrotica e la decalcificazione (figura 2.1).

Lo sbrigliamento del deposito di calcio con un *rongueur*, così come la liberazione di entrambe le fusioni fibrotica e commissurale, devono essere necessariamente realizzate, anche a rischio di perforazioni della cuspidi, che possono essere rattoppate con pericardio autologo o eterologo, applicato con punti di sutura in polipropilene. In presenza di fusione commissurale, viene eseguita una classica commissurotomia, complementata dall'assottigliamento del margine libero delle porzioni contigue dei seni (Ribeiro et al., 2000).



Figura 2.1 Sbrigliamento delle cuspidi e commissurotomia valvolare aortica.

2.2.2. Insufficienza aortica

La correzione chirurgica conservativa per il rigurgito della valvola aortica può essere ottenuta per mezzo di una grande varietà di tecniche, che includono la risospensione delle cuspidi, l'annuloplastica, la commissuroplastica e la parziale resezione dei foglietti valvolari seguita dalla loro ricostruzione con membrane biologiche. Le operazioni conservative dovrebbero mirare all'eliminazione del reflusso valvolare con risultati stabili a lungo termine, senza incorrere in significativi incrementi della differenza di pressione tra ventricolo sinistro e aorta.

Le tecniche disponibili includono:

Risospensione del margine libero delle cuspidi – Questo metodo, proposto da Garamella e Trusler, consiste nella plicatura del margine libero eccedente delle cuspidi vicino a una delle commissure, per mezzo di un punto di sutura a U in polipropilene con pledget fissato al contiguo anello aortico (figura 2.2). Questa plicatura dovrebbe essere fatta attentamente per evitare di lacerare la cuspidi. Alla fine, nel caso in cui la correzione risulti insoddisfacente, può essere aggiunta una plicatura della parete aortica (aortoplastica) a livello delle commissure.

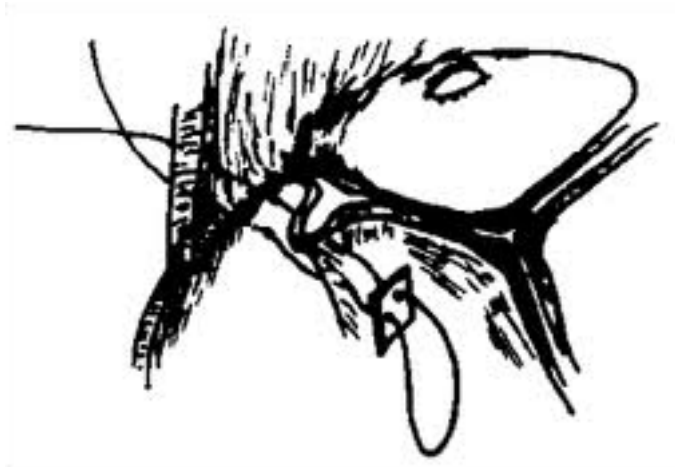


Figura 2. 2 Risospensione del margine libero della cuspidе.

Commissuroplastica – Questa tecnica consiste nella plicatura della parete aortica a livello commissurale con punti ad U ancorati su pledget in materiale non assorbibile (ad esempio pericardio bovino) (figura 2.3). Questo artificio tecnico, descritto da Cabrol e reso popolare da Cosgrove, riduce il diametro dell’anello sinotubulare ed accresce la lunghezza commissurale generando una più ampia superficie di coaptazione delle cuspidi durante la chiusura della valvola aortica. Questa procedura è quasi obbligatoria nel rigurgito della valvola aortica dovuto a una dilatazione dell’anello sinotubulare.

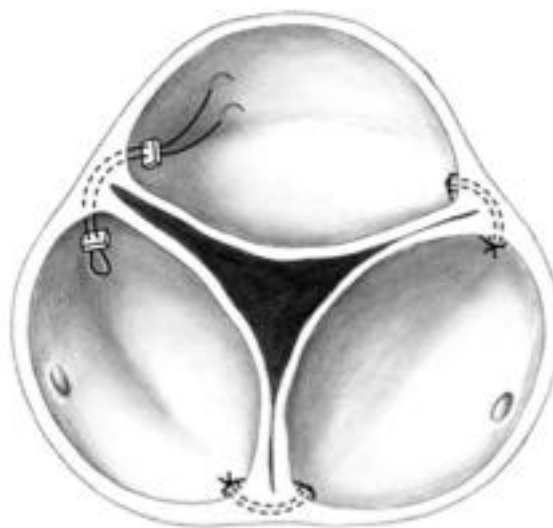


Figura 2. 3 Commissuroplastica.

Resezione triangolare – Questa procedura può essere applicata a una o più cuspidi sovrabbondanti o prolassate. Dopo aver riconosciuto l'area di tessuto eccedente, esso viene escisso tramite una resezione triangolare e i margini liberi della cuspidi sono cuciti insieme con una sutura doppia continua di polipropilene. Come risultato la cuspidi riprende la sua normale forma, permettendo il ripristino di un'armonica coaptazione dei foglietti valvolari e della competenza della valvola (figura 2.4).

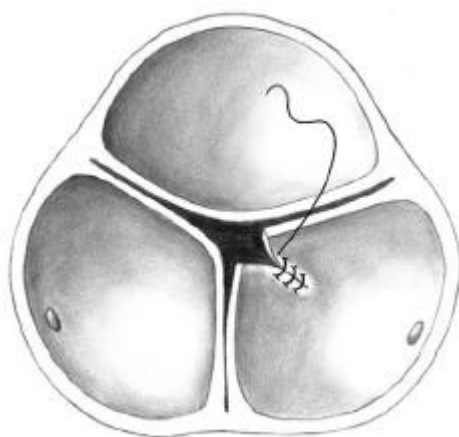


Figura 2.4 **Resezione triangolare.**

Plicatura della parete aortica – Il diametro dell'anello sinotubulare viene regolato sulla base di una misura fissa e appropriata che è generalmente simile alla misura diastolica normale dell'anello sinotubulare. Considerando che la lunghezza del bordo libero della cuspidi corrisponde al diametro dell'anello sinotubulare, è abbastanza facile calcolare la circonferenza di quell'anello. Una striscia lunga come il perimetro che ci si aspetta dell'anello sinotubulare viene modellata dal feltro di dacron o altro materiale simile e viene fissata all'esterno dell'aorta a livello del piano commissurale con suture "del materasso" (sutura continua a U orizzontale) in polipropilene con pledget, con passaggi dall'interno verso l'esterno equamente distribuiti tra le commissure (figura 2.5). Questa tecnica di plicatura aortica può essere compiuta anche fissando le strisce di dacron all'interno.

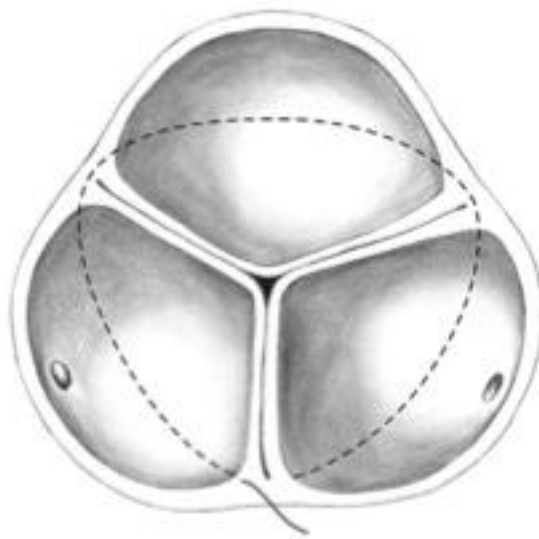


Figura 2.5 Plicatura della parete aortica; la linea tratteggiata rappresenta la sutura con cui viene fissata la striscia di dacron.

Valvuloplastica aortica – Questa è una procedura abbastanza complessa, proposta da David (David, 1994), applicata alla correzione chirurgica del rigurgito aortico dovuto a dilatazione annulo-aortica in presenza di una valvola aortica altrimenti normale con anatomia delle cuspidi preservata. La procedura consiste nella sostituzione dell'aorta ascendente e dei seni di Valsalva con una protesi tubulare la cui estremità prossimale è suturata alla radice aortica, ricreando così i seni di Valsalva e risospendendo le cuspidi. Gli osti coronarici vengono reimpiantati nella protesi tubulare (figura 2.6).



Figura 2.6 Valvuloplastica aortica.

Rattoppo (patching) delle cuspidi perforate – La perdita di sostanza delle cuspidi, di solito causata da endocarditi infettive, può portare a una grave incompetenza della valvola aortica e può essere associata alla fistolizzazione dei seni di Valsalva con le adiacenti camere del cuore. La correzione di queste lesioni può essere fatta suturando pezzi di pericardio autologo fresco o trattato con glutaraldeide, così come pezzi di pericardio bovino conservato in glutaraldeide (figura 2.7) (Ribeiro et al., 2000).



Figura 2.7 Patching delle cuspidi perforate.

Extension dei foglietti valvolari – La tecnica chirurgica di *extension* dei foglietti valvolari si applica in condizioni di valvola aortica insufficiente, con lo scopo di ripristinare la corretta coaptazione tra i foglietti.

La tecnica consiste nel suturare ai margini liberi delle cuspidi valvolari tre strisce di pericardio larghe tra 3 e 8-10 mm, a seconda della quantità della dilatazione anulare, per estenderle ed incrementare l'area della superficie di coaptazione.

Le strisce di pericardio, una per ogni foglietto, vengono preparate sul tavolo della sala operatoria tenendole in una soluzione di glutaraldeide 0.65%. Il pericardio è lasciato a bagno nella soluzione a temperatura ambiente per 12 minuti ed è poi sciacquato dall'eccesso di glutaraldeide per 10 minuti. Le strisce sono inizialmente tagliate più lunghe del margine libero della cuspidi. La linea di sutura inizia ad un capo e quando si raggiunge l'area commissurale il pericardio viene tagliato a livello della parete aortica.

Le *extension* vengono suture in polipropilene 5-0 o 6-0 come descritto in figura 2.8.

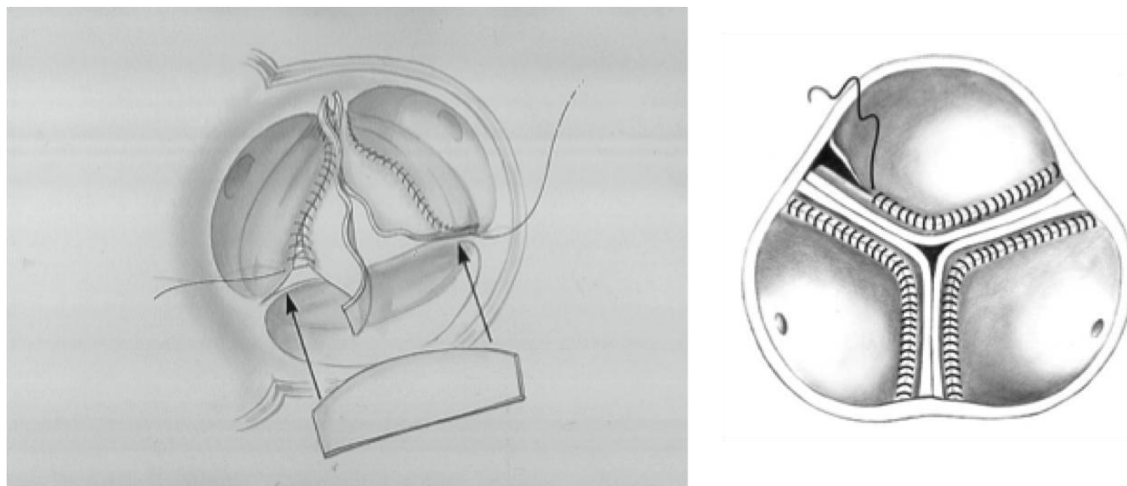


Figura 2.8 *Extension dei foglietti valvolari.*

La tecnica di *extension* dei foglietti valvolari fornisce un margine di sicurezza sufficiente grazie all'ampia area di coaptazione dei foglietti, e per questo è molto inusuale che appaia immediatamente un rigurgito significativo (Bendre et al., 2002; Carr et al., 2004).

La stabilità a lungo termine è un punto fondamentale nell'applicazione di una tecnica di riparazione valvolare: oltre a garantire che la valvola torni continente senza creare stenosi, una tecnica di questo tipo deve avere come obiettivo il follow up della valvola, ossia deve fornire una riserva funzionale alla valvola stessa in modo da non dover intervenire nuovamente per il ripresentarsi della patologia. Questo si traduce nell'assicurare un'adeguata altezza di coaptazione ai foglietti valvolari. Se la valvola è dotata di tessuto abbondante, si può intervenire con una plastica sub-commissurale. Se invece il tessuto è insufficiente, allora è necessario fornirne di nuovo: è in questo caso che si interviene con le *extension* per aggiungere tessuto di coaptazione.

2.3. INDICAZIONI PER LO SVOLGIMENTO DEL LAVORO

E' importante cercare di sviluppare e migliorare le tecniche di riparazione valvolare in quanto esse sono potenzialmente migliori rispetto alla sostituzione con protesi: la

riparazione tramite *extension* ad esempio permette di mantenere tutta la struttura della valvola originaria, compresa la base dei foglietti sulla quale si impernia il movimento di apertura e chiusura, e va a sostituire solo la parte inerente alla coaptazione. Tutto il sistema della valvola aortica è quindi sostanzialmente preservato. Inoltre una riparazione valvolare, rispetto a una sostituzione, è molto più resistente alle infezioni.

Un altro importante tema da considerare ha a che fare con il tipo di materiale biologico che dovrebbe essere utilizzato per le operazioni di riparazione della valvola aortica. Duran ha provato a rispondere a questa questione indirizzando il comportamento clinico verso l'utilizzo di pezzi di patch di pericardio autologo e bovino conservato in glutaraldeide, e dopo un periodo di follow-up di 8 anni i risultati più favorevoli sono stati ottenuti con il pericardio autologo (Duran et al., 1998). Rimane sotto investigazione l'uso di quest'ultima membrana biologica, così come la ricerca di metodi più fini per dimensionare i patch di materiale per riparare le cuspidi e la selezione del materiale di sutura (Ribeiro et al., 2000).

Il presente lavoro ha quindi lo scopo di indagare la tecnica chirurgica riparativa di *extension* dei foglietti valvolari in modo da semplificarne l'applicazione e verificarne l'efficacia. È molto importante la semplificazione della tecnica in quanto allo stato dell'arte non esiste nessun dispositivo specifico che faciliti la plastica della valvola aortica, motivo per cui sono necessari anni di esperienza per essere in grado di applicarla. Un modo per spingere verso l'utilizzo sempre maggiore delle tecniche di riparazione valvolare, con tutti i vantaggi che ne conseguono per il paziente, è quindi quello di sviluppare degli strumenti adeguati che consentano di applicare la correzione in modo sicuro e ripetibile. In particolare l'idea sviluppata in questo lavoro è quella di fornire al chirurgo una protesi in pericardio pre-costituita, evitandogli l'incombenza di prepararla al momento dell'intervento: questo permetterebbe anche ai chirurghi con meno esperienza di poter effettuare una riparazione valvolare, che consisterebbe così nell'applicazione alla valvola originaria delle *extension* sotto forma di protesi.

Sarà quindi necessario:

- sviluppare strumenti adeguati per preparazione delle *extension*, realizzazione della protesi ed applicazione della stessa
- studiare la tecnica chirurgica *in vitro* in modo sistematico, così da poterla valutare individuandone criticità e pregi.

3. DISPOSITIVI PER LA REALIZZAZIONE DELLE PROTESI

Come anticipato nel paragrafo 2.3, l'obiettivo perseguito nello sviluppo dei dispositivi necessari per realizzare le protesi in pericardio per gli interventi di *extension* è duplice: si vogliono ottenere degli strumenti che permettano di produrre le protesi in modo semplice e ripetibile. La semplicità è essenziale sia perché permette di impiegare minor tempo nella realizzazione sia perché consente che la buona riuscita dell'intervento non dipenda dall'abilità del chirurgo ma sia perseguibile anche dai meno esperti. La ripetibilità, e quindi una certa standardizzazione nella produzione delle protesi, è invece importante in quanto consente a noi, in fase di sperimentazione, di poter fare valutazioni attendibili in cui l'errore dovuto alle differenze intrinseche tra le protesi sia minimo, e in previsione di una produzione futura andrebbe a favore dell'affidabilità di ogni singola protesi realizzata.

In questo capitolo illustreremo le valutazioni e i passi che hanno portato alla progettazione e realizzazione dei due strumenti necessari:

- il primo per la produzione delle singole *extension*
- il secondo per l'assemblaggio di tre *extension* a formare la protesi.

3.1. DIMENSIONI E FORMA

Effettuando una ricerca bibliografica, si osserva che in passato molti autori (Ahn et al., 2002; Grinda et al., 2002; Odum et al., 2005; Jeong et al., 2009) hanno optato per una forma del patch rettangolare. Questa forma non è però funzionale: in questo modo infatti si ha un passaggio netto da un tipo di tessuto (quello fibroso dei foglietti della valvola aortica) ad un altro (il pericardio utilizzato per produrre le *extension*), con inevitabili differenze nel movimento di apertura e chiusura delle due parti.

Un'analisi del problema svolta in collaborazione con i cardiocirurghi dell'Ospedale Sacco ha invece suggerito di orientarsi su una forma del patch come quella riprodotta in figura 3.1.

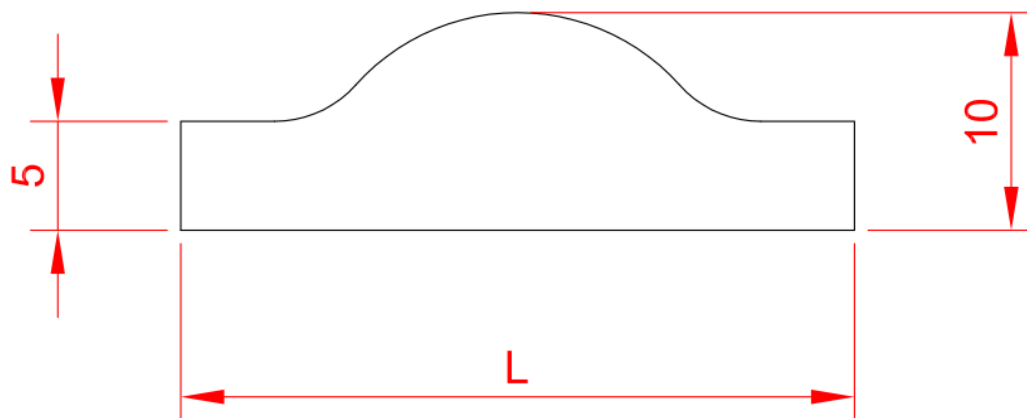


Figura 3.1 Rappresentazione schematica della forma delle *extension*.

Il tratto rettilineo di lunghezza L rappresenta il margine libero che giunge a coaptazione in fase di chiusura; i due margini verticali costituiscono la parte di patch che viene suturata alla parete della radice aortica; il rimanente tratto curvilineo rappresenta il margine che viene suturato al foglietto naturale.

Con questa forma del patch ci si aspetta di ottenere una migliore unione delle due parti, in quanto il patch di pericardio rispecchia maggiormente la forma naturale del foglietto valvolare, con conseguente miglioramento nel movimento d'insieme. Per quanto riguarda le dimensioni dei patch, le indicazioni tratte da letteratura, ma soprattutto le valutazioni del personale medico, ci hanno indotto a fissare l'altezza della parte coaptante a 5mm e l'altezza totale del patch a 10mm.

La lunghezza L del margine libero dei singoli patch, invece, viene stabilita in base alle caratteristiche geometriche e meccaniche della radice aortica. In fase di apertura la valvola assume una forma idealmente circolare, quindi il margine libero di ogni foglietto deve avere una lunghezza pari a $\frac{\pi d}{3}$, dove d rappresenta il diametro della radice aortica (figura 3.2)

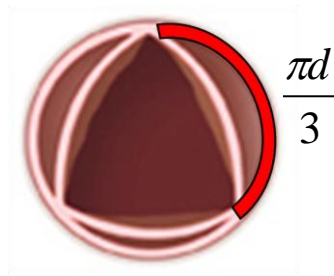


Figura 3.2 Rappresentazione schematica della valvola aortica in fase di apertura.

Il diametro viene misurato a riposo e non corrisponde quindi al diametro reale in fase di sistole che sarà invece maggiore a causa della compliance della radice aortica. Inoltre, per consentire, in fase di applicazione della protesi, la sutura della stessa sulla parete della radice aortica, sono necessari 5mm aggiuntivi da entrambe le parti del patch.

Sulla base di queste considerazioni sono stati realizzati patch lunghi da 29 a 39mm con passo 2mm, applicabili quindi a radici con diametro da 17 a 27mm con passo 2mm.

3.2. REALIZZAZIONE DEGLI ELEMENTI DI SUPPORTO E DELLE PROTESI

Tutti i dispositivi sono stati progettati con il software di disegno tecnico *ProEngineer Wildfire 4.0* e realizzati con una fresatrice a controllo numerico (*Roland MDX40*) tramite il software dedicato (figura 3.3).

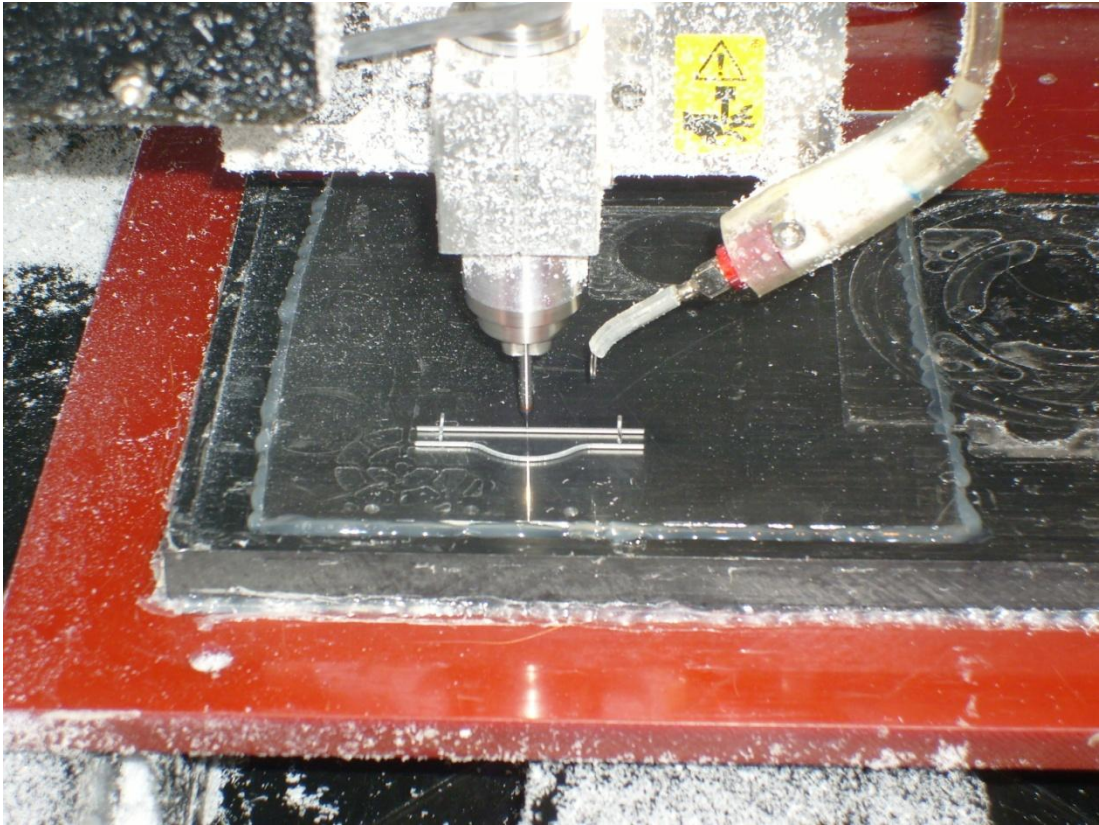
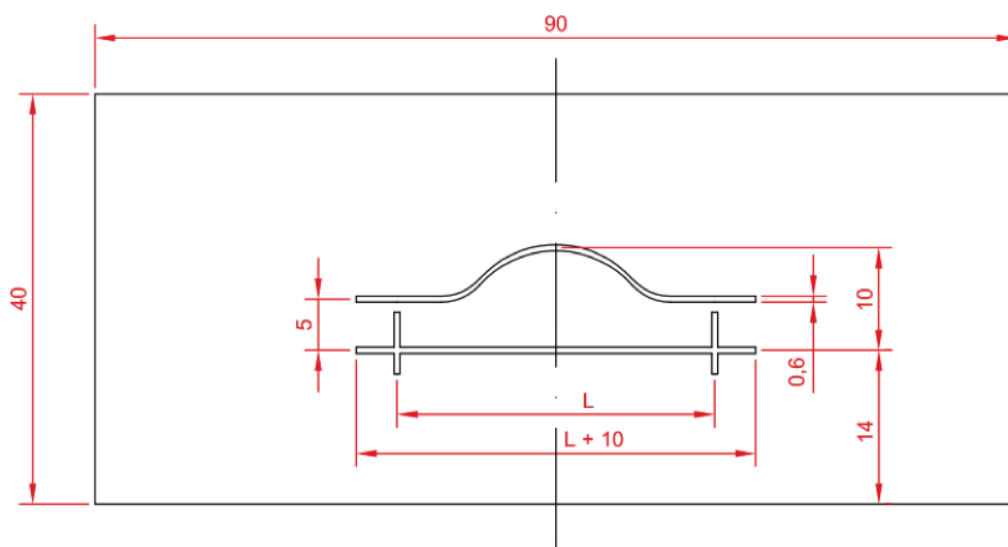
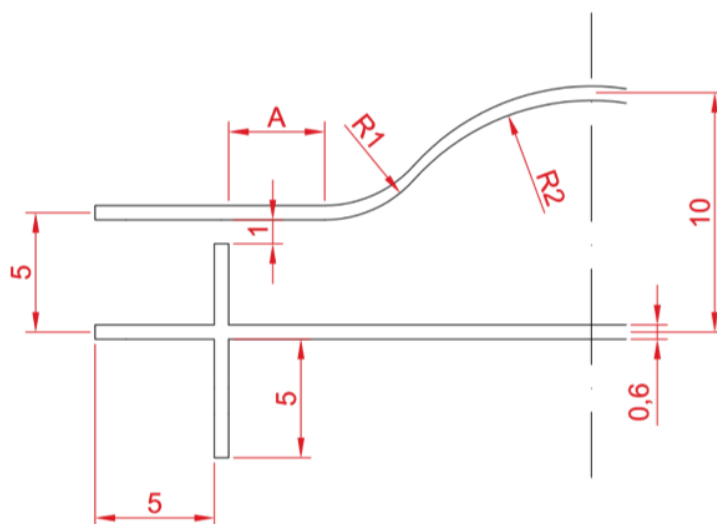


Figura 3.3 Fresatrice a controllo numerico utilizzata nella realizzazione degli elementi di supporto.

Il primo elemento (figura 3.4) deve permettere di tagliare i singoli patch di pericardio con le dimensioni e la forma voluti: la soluzione adottata è una mascherina nella quale la forma del patch è delineata da una sottile fessura di 0.6mm, in cui è possibile far passare il bisturi per tagliare il pericardio (figura 3.5).



A



B

Figura 3.4 Rappresentazione tecnica della mascherina (A) e particolare delle fessure (B); le misure sono in mm.

Le mascherine sono realizzate in PMMA (polimetilmetacrilato) e hanno uno spessore di 2mm. Ogni mascherina presenta un diverso valore della lunghezza L , da 29 a 39mm con passo 2mm; si ottengono quindi sei mascherine. I raggi R_1 e R_2 degli archi di circonferenza che costituiscono il profilo superiore sono stati determinati in modo tale da ottenere una curvatura graduale che consentisse il passaggio del bisturi (figura 3.5). Le estremità del profilo superiore, identificate con la lettera A in figura 3.4, sono state

invece mantenute rettilinee e di lunghezza 5mm, in quanto costituiscono la parte di patch che verrà suturata alla parete aortica (come verrà meglio descritto nel seguito del paragrafo). Al variare della lunghezza L, quindi, variano anche i raggi R_1 e R_2 , come riportato in tabella 3.1.

L (mm)	R_1 (mm)	R_2 (mm)
29	4,03	6,77
31	3,59	9,11
33	6,05	9,02
35	6,05	11,33
37	6,05	13,95
39	6,05	16,89

Tabella 3.1 Raggi di curvatura al variare della lunghezza del margine libero dell'*extension*

Le fessure orizzontali, sono state prolungate, ad ogni estremità, di 5mm rispetto alla lunghezza L del patch, al fine di assicurare la corsa completa del bisturi. Le fessure in verticale, invece, sono state prolungate, sempre di 5mm, solo ad un'estremità, per evidenti necessità costruttive della mascherina. Il completamento del taglio viene quindi realizzato una volta rimossa la mascherina, ottenendo così la forma finale del patch.

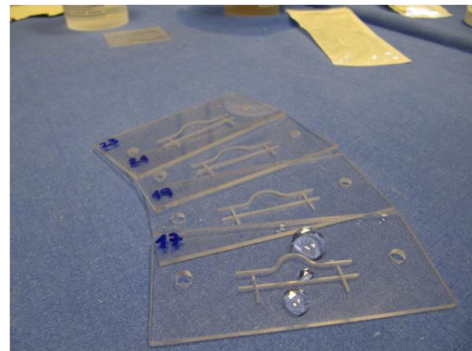




Figura 3.5 Fasi della preparazione dei patch in pericardio.

Per ottimizzare l'utilizzo delle mascherine, abbiamo realizzato anche un supporto per bloccare il foglio di pericardio al di sotto della mascherina, così da evitare il movimento relativo tra i due elementi (figura 3.6).

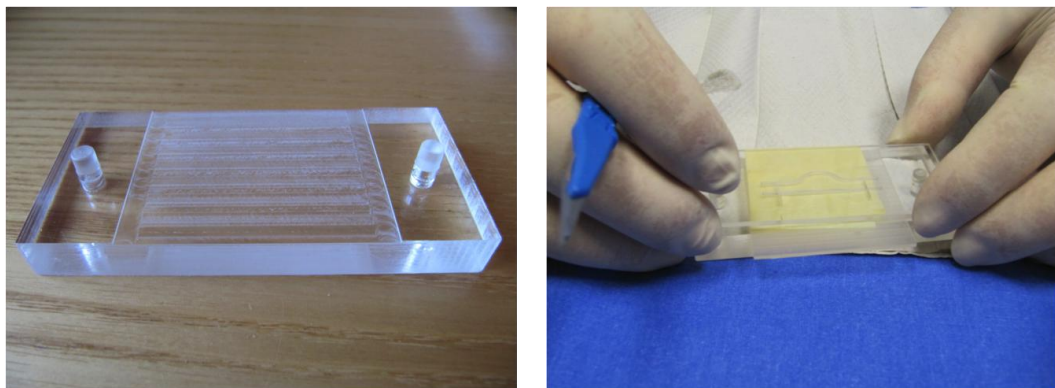


Figura 3.6 Supporto per le mascherine e suo utilizzo.

Infine, per evitare che la pressione esercitata con la lama del bisturi rovinasse il piano del supporto, abbiamo realizzato delle lastre intercambiabili, poste tra supporto e foglio di pericardio (figura 3.7).

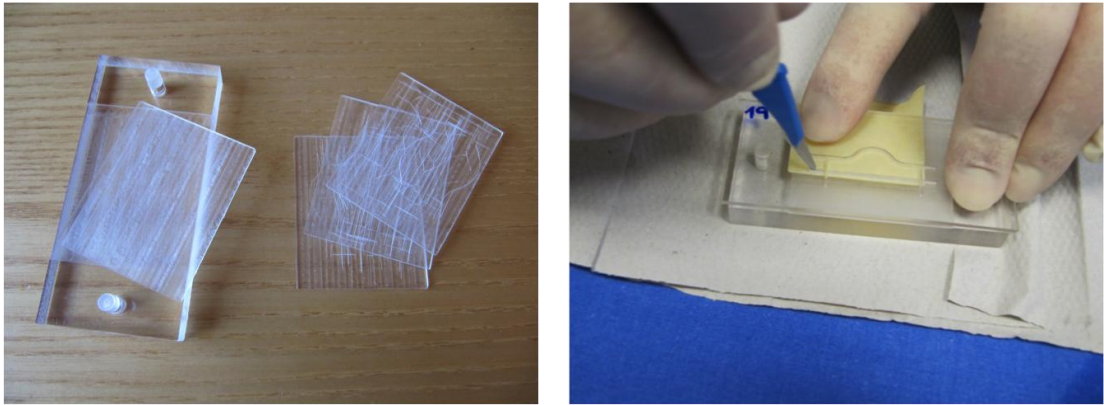


Figura 3.7 **Lastrine intercambiabili e loro utilizzo.**

Il secondo elemento di supporto risponde alla necessità di suturare tra loro i singoli patch di pericardio, una volta ritagliati, per formare la protesi.

Questo dispositivo è composto essenzialmente da due elementi. Il primo, realizzato in PMMA, è una base caratterizzata dalla presenza di due battute d'appoggio per il foglietto di pericardio: questo consente di posizionare con precisione due differenti foglietti sovrapposti tra loro (figura 3.8).

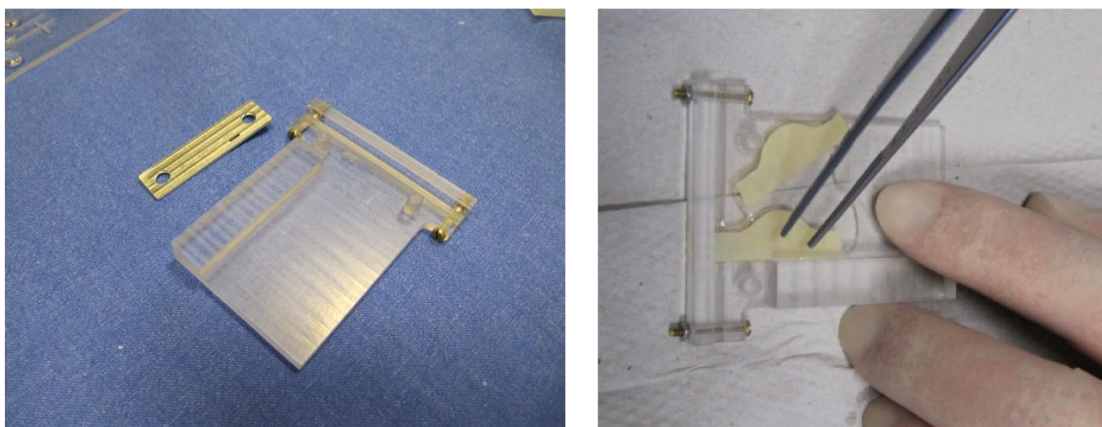


Figura 3.8 **Base per il posizionamento dei patch in pericardio e suo utilizzo.**

Su di essa va a posizionarsi il secondo elemento, una lastrina in alluminio che funge da morsa e va a bloccare i due foglietti nella loro posizione (figura 3.9).

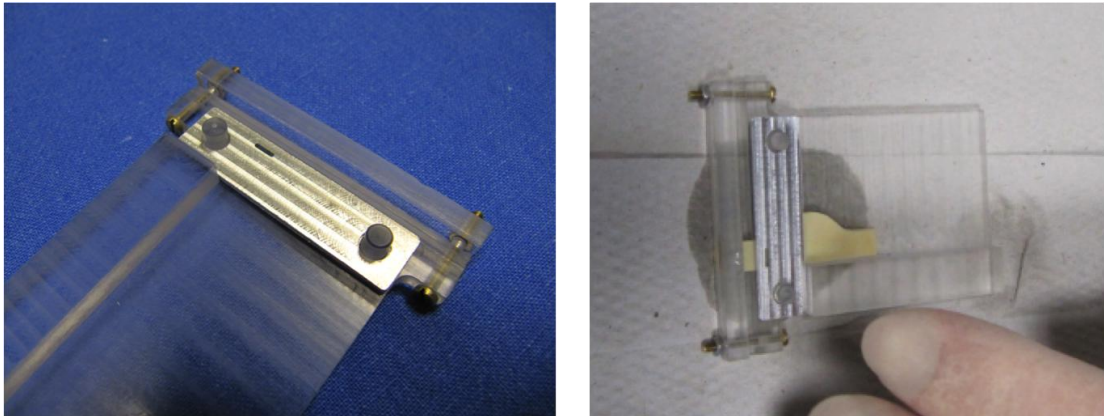


Figura 3.9 Lastrina in alluminio e suo utilizzo.

Su entrambe gli elementi del dispositivo è stata realizzata una fessura che permette di suturare tra loro i due foglietti di pericardio: delle piccole tacche indicano al chirurgo le regioni in cui far passare l'ago, in modo da realizzare una sutura precisa e ripetibile (figura 3.10).

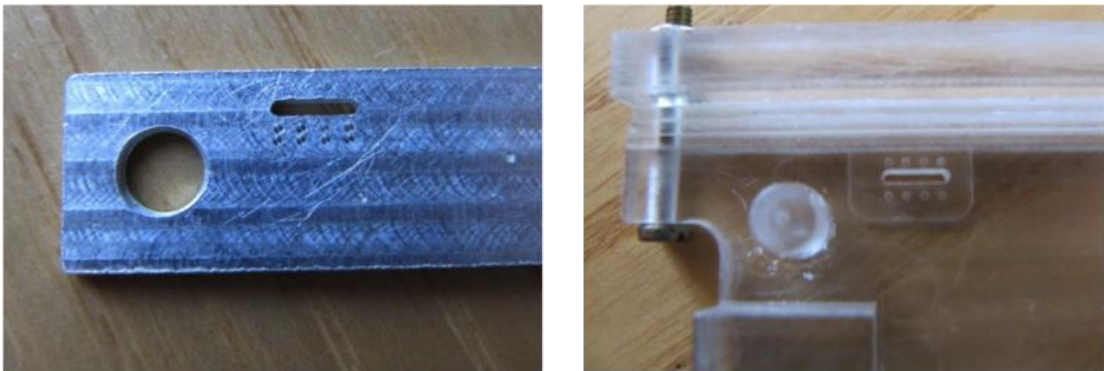


Figura 3.10 Fessura per suturare i foglietti di pericardio.

La fessura è realizzata a 2mm dal bordo di battuta. Tramite un sistema di spessori che si possono inserire o togliere a seconda della necessità si ottiene così la spaziatura di 5mm necessaria a suturare la protesi sulla parete (abbiamo quindi inserito tre spessori da 1mm) (figura 3.11). Rimane la possibilità, in caso di necessità, di variare questo spazio senza dover rifare tutto il pezzo.

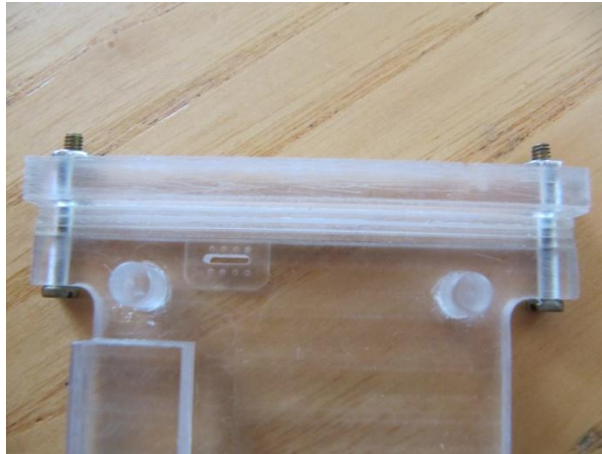


Figura 3.11 Sistema di spessori.

La figura 3.12 mostra una sequenza fotografica delle suture due a due dei tre patch di pericardio, tramite le quali si ottiene la protesi.

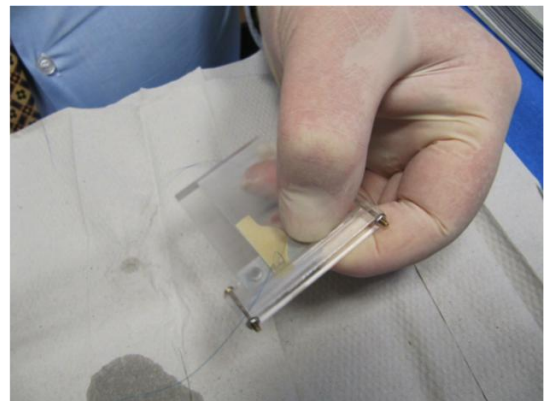
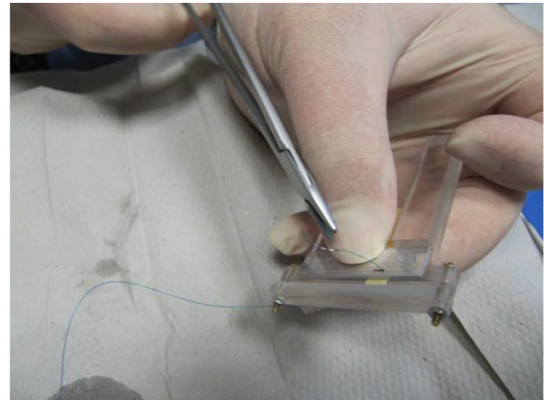
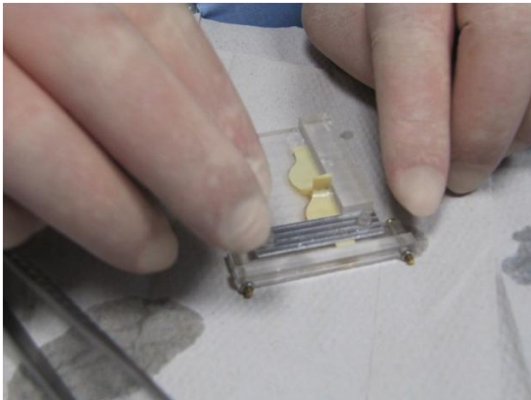




Figura 3. 12 Fasi della realizzazione della protesi.

Ripetendo il procedimento con le diverse mascherine, abbiamo realizzato, come da progetto, protesi di differenti misure (figura 3.13). Tutte le protesi sono state realizzate in pericardio equino.

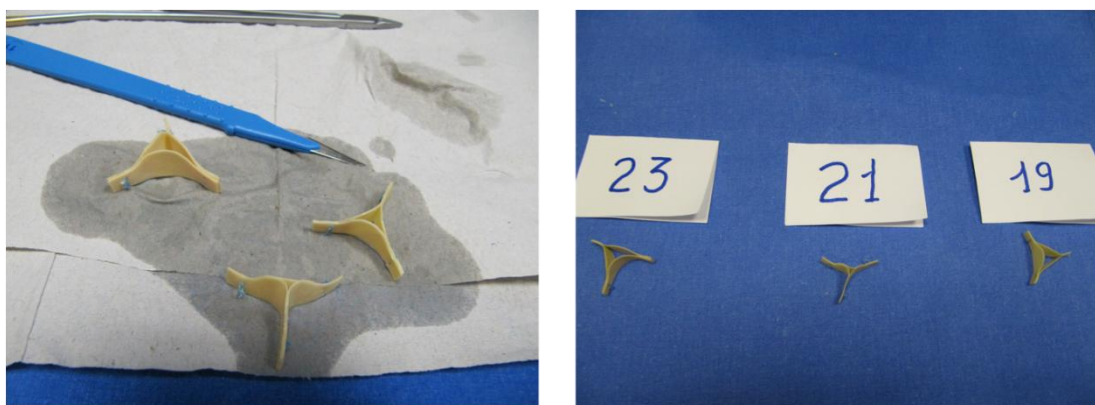


Figura 3. 13 Protesi terminate.

4. MATERIALI E METODI SPERIMENTALI

I test *in vitro* sulla radice aortica in seguito all'applicazione delle *extension* ai foglietti valvolari sono effettuati con lo scopo di verificare pregi e difetti della tecnica chirurgica. In questo modo si vuole ottenere una conoscenza più completa per una futura applicazione clinica.

In particolare, con l'approccio sperimentale vogliamo analizzare alcuni parametri con cui correntemente si descrivono in modo sintetico le prestazioni funzionali di una valvola cardiaca, quali le perdite di carico a cavallo della valvola, l'EOA (Effective Orifice Area) e il retroflusso. Il calcolo di questi parametri è possibile grazie alla rilevazione di due grandezze: la portata, rilevata a valle della valvola aortica, e la pressione, rilevata a monte della valvola, a valle della valvola e a monte del simulatore di impedenza sistemica.

In questo capitolo illustreremo le caratteristiche del banco prova che abbiamo utilizzato, le modalità di preparazione dei campioni e le condizioni di lavoro in cui abbiamo svolto i test.

4.1. SETUP SPERIMENTALE

Per effettuare il test delle protesi valvolari da noi progettate sono stati utilizzati cuori di maiale. Dai cuori interi, reperiti nel giorno successivo alla macellazione dei capi di bestiame, si procede all'estrazione dell'unità funzionale radice aortica, effettuata sempre dai cardiocirurghi che hanno collaborato con noi. Una volta estratta la radice si effettua il test sperimentale; si procede quindi con l'applicazione della tecnica chirurgica e infine si ripete il test. In questo modo la stessa radice aortica viene testata prima e dopo la sutura delle *extension* sulla valvola. La procedura di estrazione della radice aortica verrà spiegata in modo più dettagliato all'interno del protocollo di prova.

4.2. DESCRIZIONE DEL BANCO PROVA

Il banco prova utilizzato (Vismara et al., 2010) consiste in un circuito idraulico composto essenzialmente da un sistema pompante, una struttura ventricolare, un sistema di ancoraggio per il campione valvolare aortico, un simulatore di impedenza sistemica, un *reservoir* e una videocamera (figura 4.1).

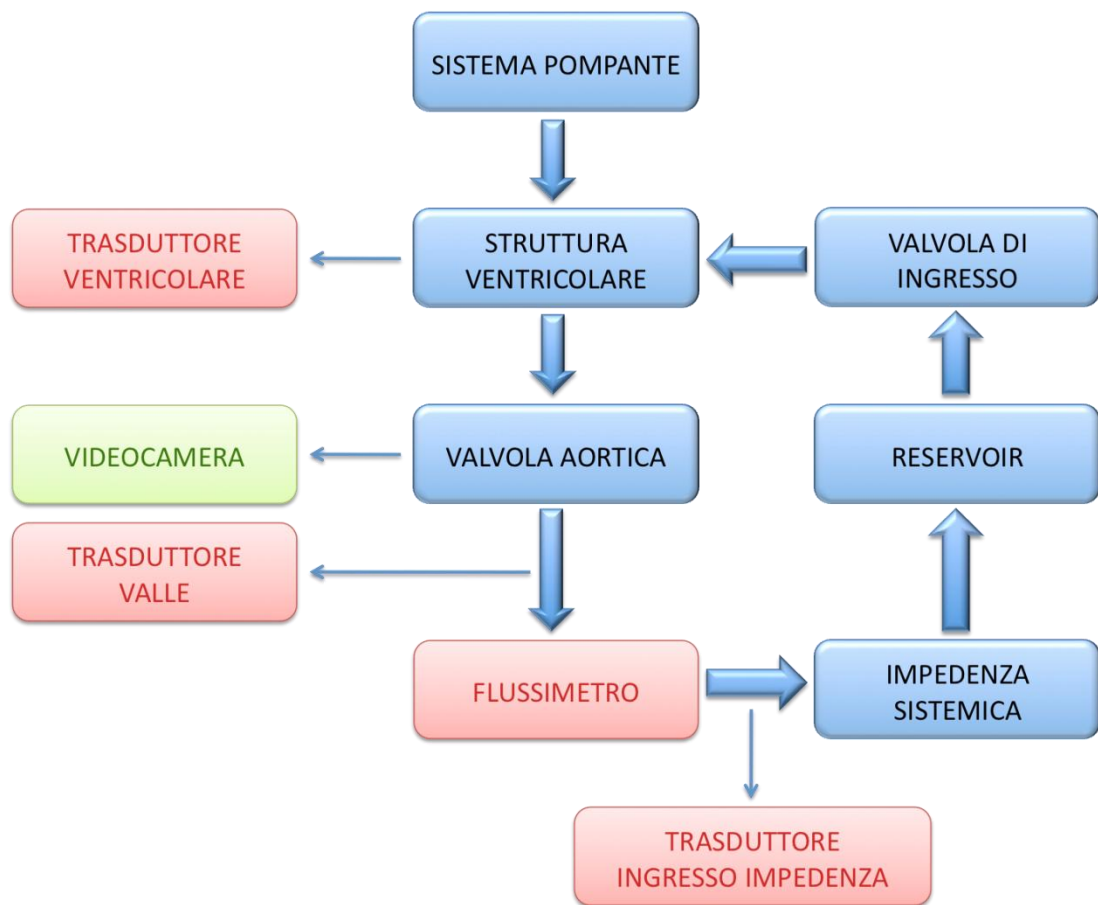


Figura 4.1 Schema del banco prova con strumentazione per misure idrodinamiche.

Per quanto riguarda l'attuatore idraulico, la pompa utilizzata è un sistema cilindro-pistone che simula la pulsatilità cardiaca fisiologica, movimentato da un servomotore comandato tramite una pulsantiera per l'attuazione ed il controllo (figura 4.2).



Figura 4.2 Attuatore idraulico e pulsantiera.

E' un sistema volumetrico che presenta la possibilità di essere comandato in portata producendo una curva che rispecchi l'andamento fisiologico. Attraverso un software dedicato è possibile impostare i parametri frequenza e stroke volume per ottenere la movimentazione desiderata, in modo da poter ricreare le diverse situazioni fisiologiche. Al sistema pompante viene collegata la struttura ventricolare, all'uscita della quale è connessa la radice aortica da testare tramite un apposito sistema di alloggiamento sul quale essa viene montata (figura 4.3), che d'ora in avanti indicheremo con il termine "holder".

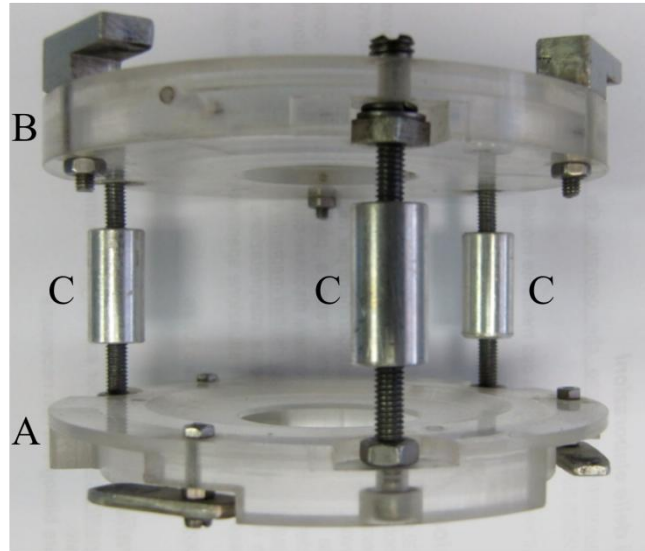


Figura 4.3 *Holder* costituito da piatto inferiore (A), piatto superiore (B) e distanziatori (C).

L'*holder* è costituito da tre parti: due piatti (figura 4.3, A e B) che permettono il fissaggio della radice e un sistema di tre distanziatori metallici realizzati con viti a filettatura opposta che permettono di regolare la distanza tra i piatti (figura 4.3, C).

Un *holder* così concepito consente l'alloggiamento dell'intera unità funzionale radice aortica. Dopo aver testato la valvola porcina non trattata, il chirurgo ha la possibilità di applicare la chirurgia alla radice senza doverla smontare dall'*holder*: i dati acquisiti saranno quindi immuni da errori dovuti al differente posizionamento dell'unità funzionale sull'*holder*, che sarebbe inevitabile nel caso in cui la radice venisse smontata per applicare la chirurgia e poi rimontata (Vismara et al., 2010).

All'uscita della valvola aortica il fluido di lavoro è forzato a passare attraverso il simulatore dell'impedenza sistemica (figura 4.4).



Figura 4.4 **Simulatore dell'impedenza sistemica.**

La resistenza periferica nel simulatore è costituita da un cilindro di fibre, all'interno del quale è presente un canale che permette lo scorrimento di una barra metallica. Se la barra è totalmente inserita, il fluido di lavoro, per proseguire il suo percorso all'interno del circuito idraulico, deve necessariamente attraversare le fibre per l'intera lunghezza del cilindro e incontra quindi una resistenza maggiore; se invece la barra è totalmente disinserita il fluido può scorrere nel canale centrale e incontra quindi una resistenza minore. Inserendo o estraendo la barra è quindi possibile regolare la resistenza periferica, facendo aumentare o diminuire la pressione a monte del simulatore di impedenza, ottenendo così il valore di pressione desiderato (figura 4.5).

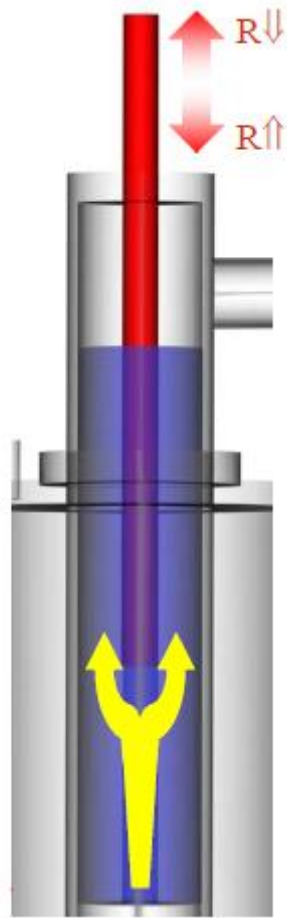


Figura 4.5 Rappresentazione schematica del sistema di regolazione della resistenza periferica.

Il simulatore dell'impedenza sistemica è quindi collegato alla riserva, che permette l'accumulo del fluido di lavoro in uscita dal simulatore stesso. La riserva prevede nella parte inferiore un'apertura nella quale è situata la valvola meccanica d'ingresso alla struttura ventricolare (che svolge il ruolo della valvola mitrale). Il posizionamento della riserva, che è situata sopra alla struttura ventricolare, le permette anche di contenere al suo interno tutta la struttura di ancoraggio della radice aortica, così da mantenere in persistente idratazione le pareti esterne del tessuto vascolare in analisi. Sia il *reservoir* che la struttura ventricolare sono realizzati in PMMA: è infatti molto importante la loro trasparenza al fine di poter ispezionare il campione lateralmente (figura 4.6).

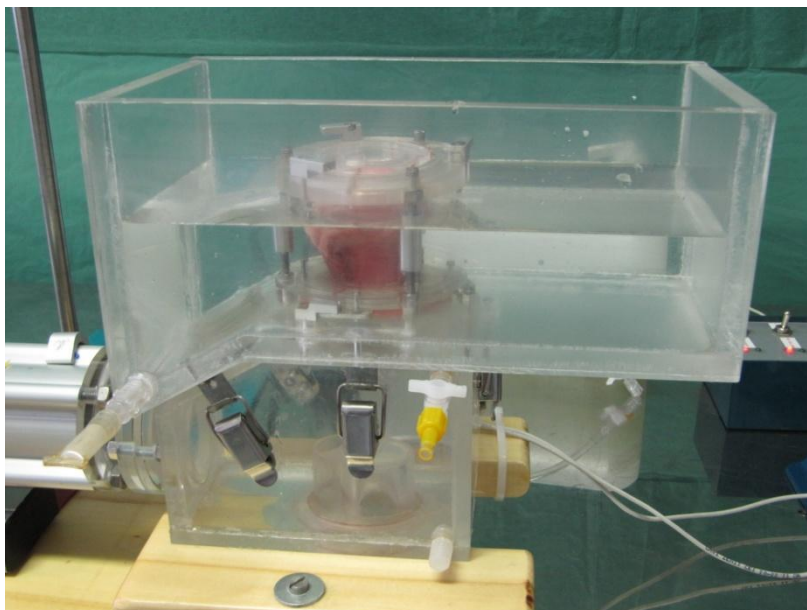


Figura 4.6 **Struttura ventricolare, *reservoir* e *holder* con radice aortica.**

L'intero circuito deve essere riempito con acqua distillata (il fluido di lavoro utilizzato) prima di azionare il sistema pompante.

4.3. STRUMENTAZIONE DEL BANCO PROVA

Le grandezze di interesse sono l'andamento della pressione a monte e a valle della valvola aortica e della pressione sistemica, e l'andamento della portata a valle della valvola aortica.

Per la misura di pressione sono stati utilizzati tre trasduttori di pressione *Honeywell Micro Switch* (*Morristown, NJ, USA*) (figura 4.7) posti uno a livello della struttura ventricolare (modello *143PC15D*), uno a valle del campione di valvola aortica (modello *143PC05D*) e uno a monte del simulatore di impedenza sistemica (modello *143PC05D*).

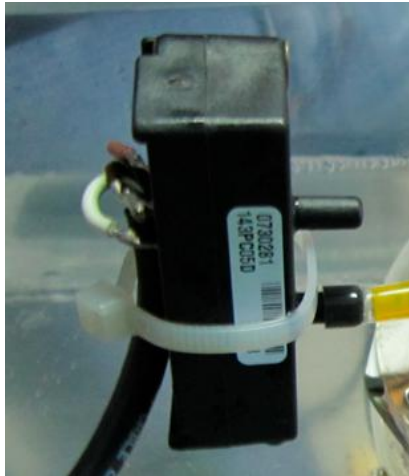


Figura 4.7 **Trasduttore di pressione.**

Per quanto riguarda la misura di portata è stato invece utilizzato un flussimetro *Transonic Systems HT110R* (Ithaca, NY, USA) (figura 4.8), con sensore di portata *H20XL* posizionato a valle della valvola aortica (figura 4.8).



Figura 4.8 **Flussimetro e sensore di portata.**

Il flussimetro è applicato su un dispositivo (che verrà descritto in dettaglio nel paragrafo relativo al protocollo di prova) che prevede un asse lungo il quale è possibile effettuare, durante i test, la ripresa video del piano valvolare dal lato aortico. Per valutare il funzionamento della valvola prima e dopo l'applicazione delle *extension* ci interessa analizzare la cinematica dei movimenti di apertura e chiusura della valvola stessa, che hanno una durata inferiore a un decimo di secondo. E' quindi necessario utilizzare una videocamera che sia in grado di acquisire un numero molto elevato di fotogrammi in

una frazione di secondo. Nelle nostre sperimentazioni abbiamo utilizzato una videocamera *Phantom Miro 2* (Wayne, NJ, USA) (figura 4.9) con una velocità di acquisizione di 1000 frame al secondo.



Figura 4.9 Videocamera.

La videocamera è sincronizzata con il software di acquisizione dei segnali di pressione e portata in modo da ottenere la sincronizzazione tra video e tracciati fluidodinamici.

4.4. PROTOCOLLO DI PROVA

4.4.1. Preparazione della radice aortica

Il cuore intero viene posizionato su una struttura che consente di tenerlo fermo in posizione verticale (figura 4.10).

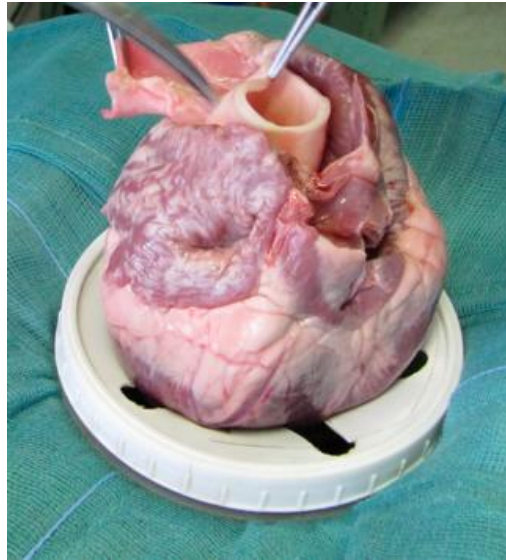


Figura 4.10 Cuore in posizione per l'estrazione della radice aortica.

Il chirurgo inizia a eliminare il tessuto fibroso e muscolare che circonda l'unità funzionale radice aortica in modo da isolare la radice con i vasi coronarici, i quali devono essere accuratamente chiusi con una sutura per evitare perdite di fluido durante il test. Bisogna porre attenzione anche a mantenere un tratto di aorta ascendente sufficientemente lungo per consentire la sutura della protesi alla parete aortica. Dopo aver chiuso i vasi coronarici si può procedere al completamento dell'estrazione della radice aortica, prestando attenzione a mantenere il lembo mitrale anteriore: esso infatti deve essere suturato al tessuto paravalvolare (figura 4.11) cercando di conferire al tratto di afflusso una forma conica, con una sezione di ingresso circolare.



Figura 4.11 Lembo mitrale anteriore suturato alla radice aortica.

Si procede quindi alla sutura di due corone circolari di membrana siliconica, una a livello dell'aorta ascendente e una a livello del tratto di afflusso, necessarie per poter poi montare la radice sull'*holder* (figura 4.12).

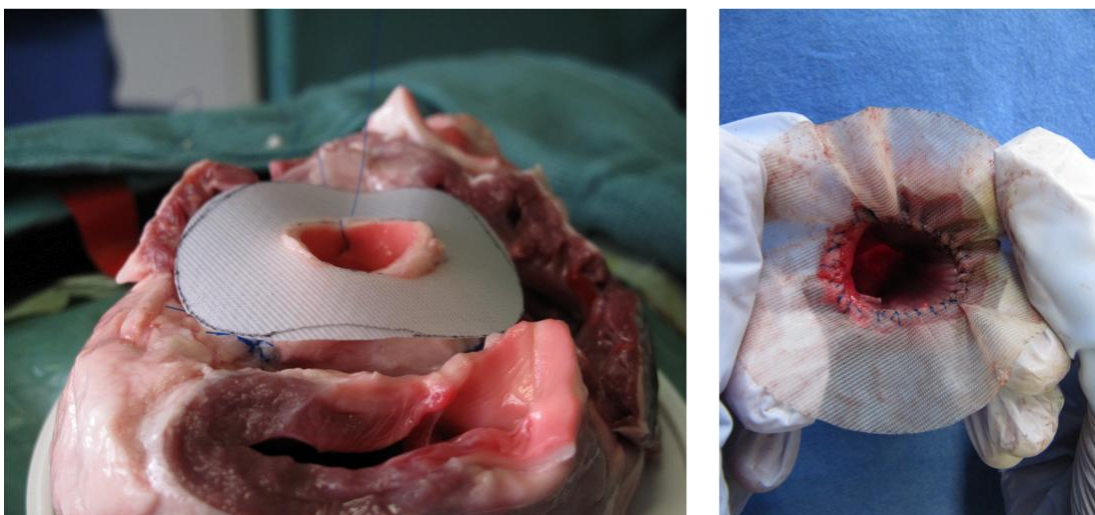


Figura 4.12 Sutura sulla radice aortica dei patch in membrana siliconica.

La misura esterna dei due patch è imposta dalla dimensione dell'*holder*, mentre il diametro del foro centrale è determinato al momento a seconda della dimensione della radice che si sta preparando.

A questo punto si procede al fissaggio della radice sull'*holder*, nel tratto di afflusso tramite un piatto fissato con viti (figura 4.3, A e figura 4.13, A), nel tratto aortico tramite un sistema a baionetta (figura 4.3, B e figura 4.13, B).

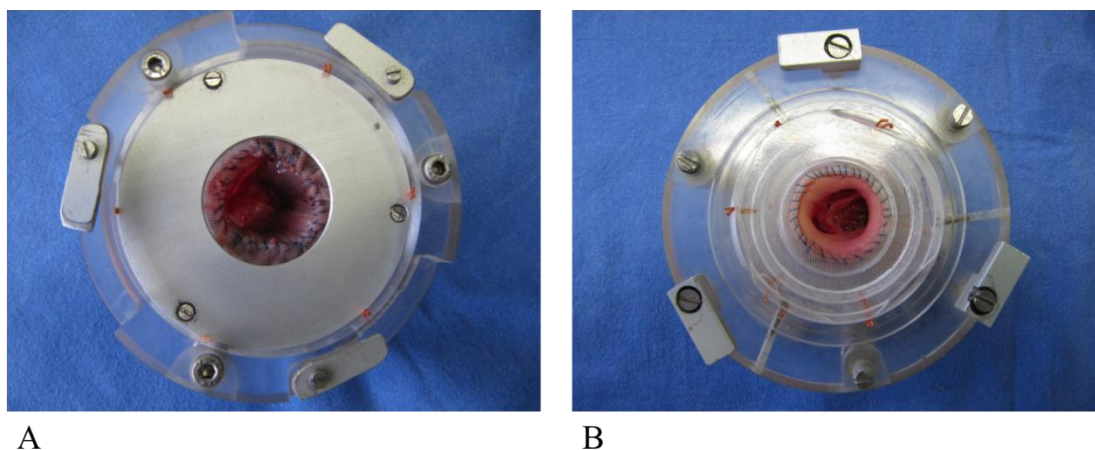


Figura 4.13 Sistemi di fissaggio della radice aortica sull'*holder*.

La regolazione dell'altezza dell'*holder* in base alla dimensione della radice può essere effettuata, come detto, grazie al sistema di distanziatori metallici (figura 4.3, C): ruotando i cilindri in senso orario o antiorario si diminuisce o si aumenta la distanza tra i piatti dell'*holder*.

Una volta terminato il test preliminare in assenza di protesi, si smonta l'*holder* dal banco e si procede alla rimozione della porzione centrale dei lembi della valvola: in questo modo si vuole riprodurre la patologia di insufficienza valvolare. Tale operazione è realizzata dal chirurgo, il quale sulla base della sua esperienza pluridecennale ha stabilito di tagliare il foglietto valvolare ad un'altezza del 50% circa tra il margine libero e la linea di inserzione della cuspidi, mantenendo una forma semilunare. In questo modo la valvola aortica è affetta da un'incontinenza di entità tale da comprometterne totalmente il funzionamento. Si effettua a questo punto la sutura sulla valvola della protesi in pericardio precedentemente preparata (figura 4.14).

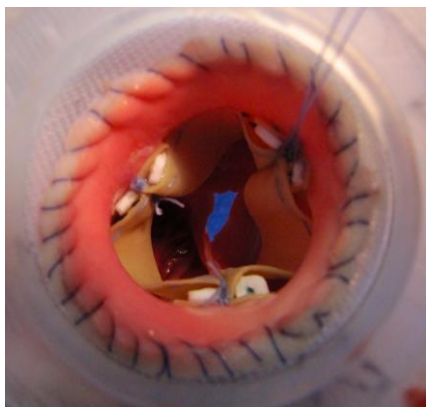


Figura 4. 14 Insufficienza della valvola naturale e applicazione della protesi.

La scelta della misura della protesi da suturare è fatta in base alla misurazione del diametro della valvola naturale tramite i misuratori *St. Jude Medical Bioprosthetic Heart Valve Sizer Set, Model B1000* (figura 4.15).

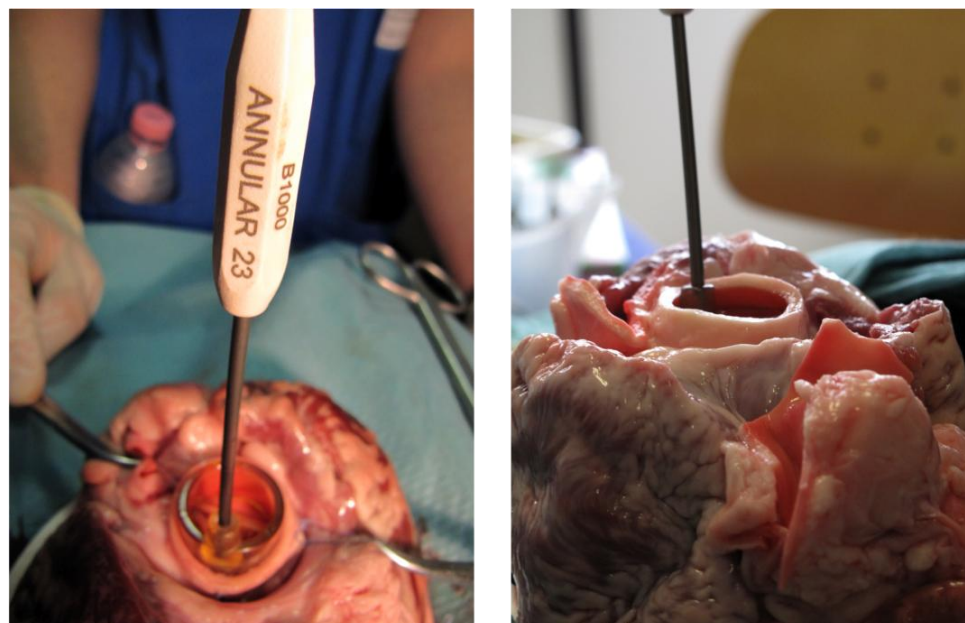


Figura 4. 15 Misurazione del diametro della valvola naturale.

Prima di applicare la protesi si realizza una sutura del materasso (sutura continua con punti ad U orizzontale) con un filo di sutura ti-cron 5/0 lungo il margine libero di ogni

extension al fine di rinforzare il margine libero stesso, in quanto il pericardio equino a nostra disposizione risultava eccessivamente deformabile (figura 4.16).



Figura 4.16 Sutura di rinforzo del margine libero.

La protesi viene applicata mantenendo la radice montata sull'*holder*. Ciascuna *extension* di pericardio è suturata al foglietto corrispondente con una sutura del materassoio in mersilene 5/0 o in ti-cron 5/0, e le porzioni terminali delle *extension* vengono fissate alla parete aortica con l'ausilio di pledget (figura 4.17).

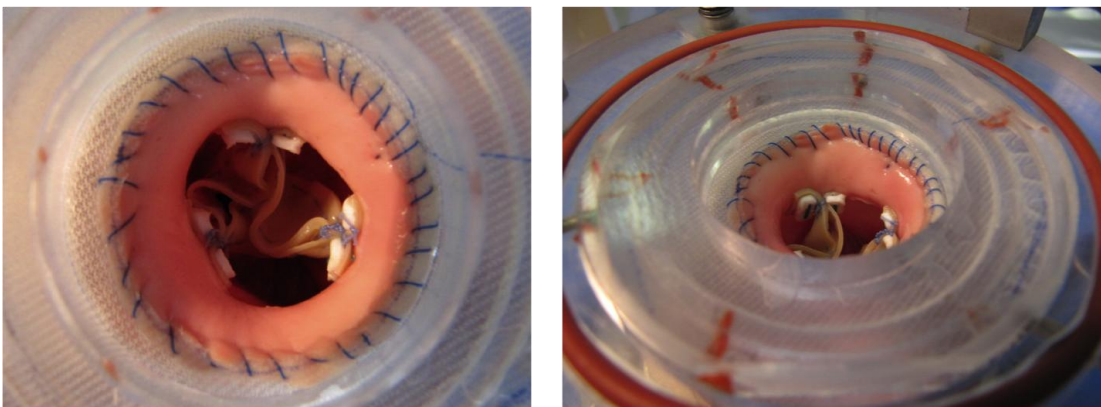


Figura 4.17 Sutura della protesi sulla parete della radice aortica con pledget.

4.4.2. Preparazione del banco prova

Per preparare il circuito idraulico si aggancia il *reservoir* sopra alla struttura ventricolare e si procede a un primo riempimento con acqua distillata per verificare che non ci siano perdite. Si monta quindi l'*holder* con radice aortica all'interno del *reservoir* tramite un collegamento a baionetta e si procede alla connessione dello stesso con il simulatore di impedenza tramite un componente ad hoc (figura 4.18), che consente il posizionamento del flussimetro e al tempo stesso fornisce un punto di osservazione per la videocamera dal lato aortico della valvola.

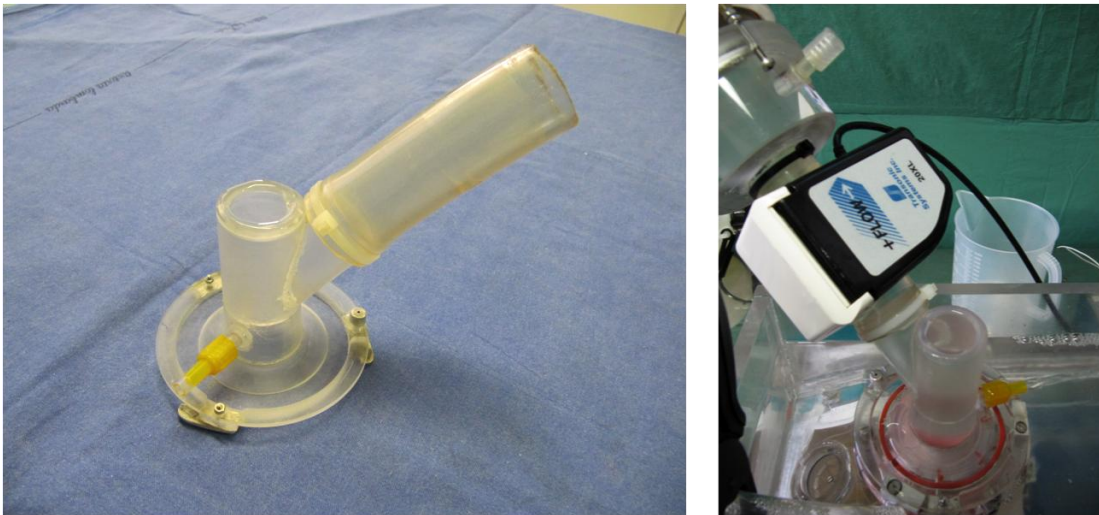


Figura 4.18 Elemento di collegamento tra *holder* e simulatore di impedenza e posizionamento del flussimetro.

Si posizionano quindi i tre trasduttori dopo averne effettuata la calibrazione, e si riempie il banco con acqua distillata fino a che la radice aortica risulti completamente immersa. Si procede quindi all'azzeramento degli offset del banco, ovvero si rapportano tutti i valori di pressione ad un unico riferimento, il pelo libero del *reservoir*. Tutte le operazioni di acquisizione e calibrazione vengono effettuate tramite un software sviluppato in ambiente *Labview 8.6 Development System* presso il laboratorio μ BS del Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano.

A questo punto il banco è assemblato e pronto per il test (figura 4.19).

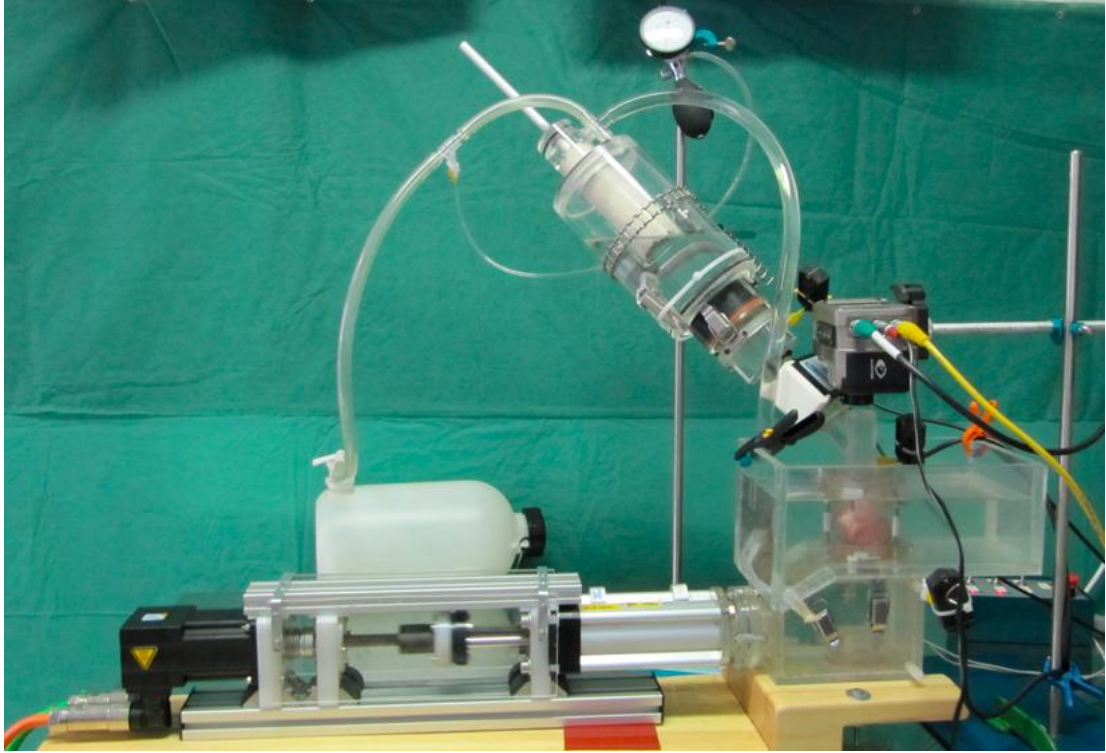


Figura 4.19 Banco prova assemblato.

4.4.3. Condizioni di prova

Le prove vengono effettuate facendo variare la frequenza e la pressione del sistema ($p_{arteriosa}$) imposta dal simulatore di impedenza, allo scopo di riprodurre diverse condizioni fisiologiche.

In particolare, per ogni radice aortica abbiamo deciso di testare la condizione di riposo con tre differenti valori di pressione (tabella 4.1).

Configurazione	Frequenza (bpm)	P_arteriosa (mmHg)	Q media (L/min)
Riposo 1	70	60 ÷ 100	4.9
Riposo 2	70	80 ÷ 120	4.9
Riposo 3	70	100 ÷ 140	4.9 / 5.88

Tabella 4.1 Condizioni di riposo testate per ogni radice aortica.

I valori minimo e massimo della p_arteriosa indicati in tabella si riferiscono alle pressioni di sistole e diastole.

Per la terza configurazione di prova sono presenti due valori di portata in quanto per alcuni campioni è stato necessario modificare lo stroke volume della pompa per poter raggiungere i valori di pressione desiderati.

Abbiamo inoltre testato, per ogni radice aortica, due differenti condizioni di esercizio (figura 4.2).

Configurazione	Frequenza (bpm)	P_arteriosa (mmHg)	Q media (L/min)
Esercizio 1	90	80 ÷ 140	6.3
Esercizio 2	110	90 ÷ 160	7.7

Tabella 4.2 Condizioni di esercizio testate per ogni radice aortica.

5. RISULTATI SPERIMENTALI E DISCUSSIONE

Le prove sperimentali effettuate hanno permesso di raccogliere dati su alcune grandezze che consentono di valutare il funzionamento di una valvola cardiaca:

- caduta di pressione a cavallo della valvola in funzione della portata
- volume di retroflusso valvolare
- EOA (Effective Orifice Area).

In questo capitolo verranno presentati e discussi i dati raccolti, che sono stati elaborati e organizzati in forma di grafici. Verranno inoltre fatte alcune considerazioni riguardo alla cinematica valvolare, in base all'analisi delle registrazioni video acquisite.

La campagna sperimentale è stata svolta su 13 campioni di radice aortica, alcuni dei quali non saranno riportati nell'analisi in quanto da considerarsi non attendibili a causa di problemi di varia natura riscontrati durante i test. I diametri valvolari dei campioni di cui vengono riportati i dati sono indicati in tabella 5.1. Le misure sono state rilevate tramite i misuratori *St. Jude Medical Bioprosthetic Heart Valve Sizer Set, Model B1000*.

Campione	Cuore	Diametro (mm)
1	6	25
2	8	27
3	9	25
4	10	23
5	11	25
6	12	21
7	13	23

Tabella 5.1 Diametri valvolari dei campioni analizzati.

I valori delle varie grandezze analizzate sono stati ottenuti mediando i valori calcolati per 5 cicli di pulsazione consecutivi.

Sono stati analizzati dapprima i dati relativi a condizioni emodinamiche di riposo (frequenza = 70bpm, $p_{\text{arteriosa}} = 80 \div 120\text{mmHg}$), sui quali è stato effettuato il test t di Student accoppiato a due code per verificare se esista o meno una differenza statisticamente significativa tra i dati raccolti prima e dopo il trattamento chirurgico con *extension*. Abbiamo quindi approfondito lo studio indagando il comportamento per diverse frequenze (90 e 110bpm) e per diverse pressioni arteriose ($60 \div 100$ e $100 \div 140\text{mmHg}$).

5.1. RISULTATI

5.1.1. Caduta di pressione transvalvolare

Riportiamo i grafici degli andamenti della caduta di pressione a cavallo della valvola aortica ($\Delta p = p_{\text{ventr}} - p_{\text{valle}}$) in funzione della portata media erogata dalla pompa, prima e dopo la chirurgia, per ogni valvola. Il Δp medio sistolico, che in seguito indicheremo come Δp medio, è stato calcolato come media del tracciato di Δp durante tutto il periodo di eiezione ventricolare (sistole), identificato come l'intervallo di tempo compreso tra due passaggi per lo zero della curva di portata, nel quale abbiamo valori positivi di portata. La figura 5.1 mostra un esempio di tracciato di portata rilevato all'ingresso del postcarico idraulico.

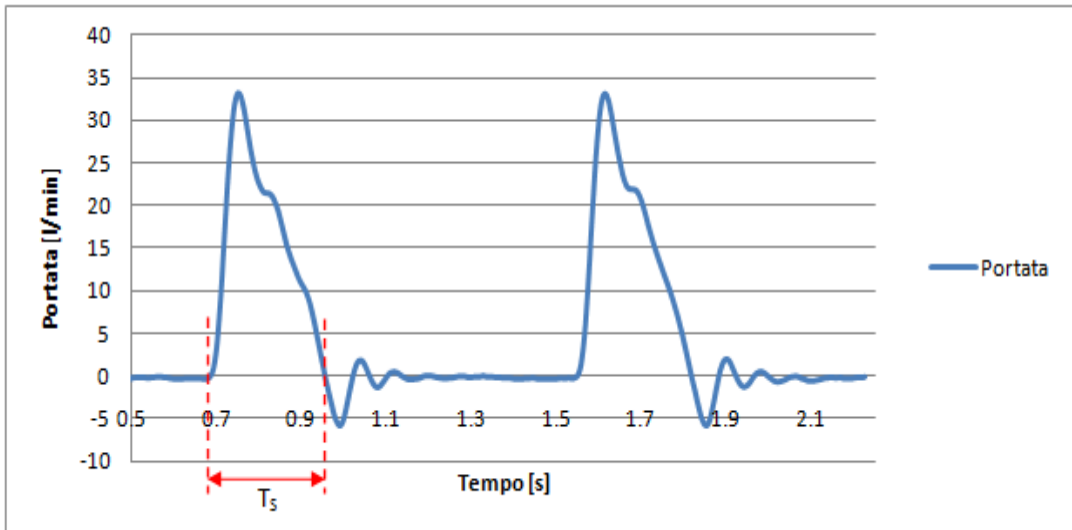
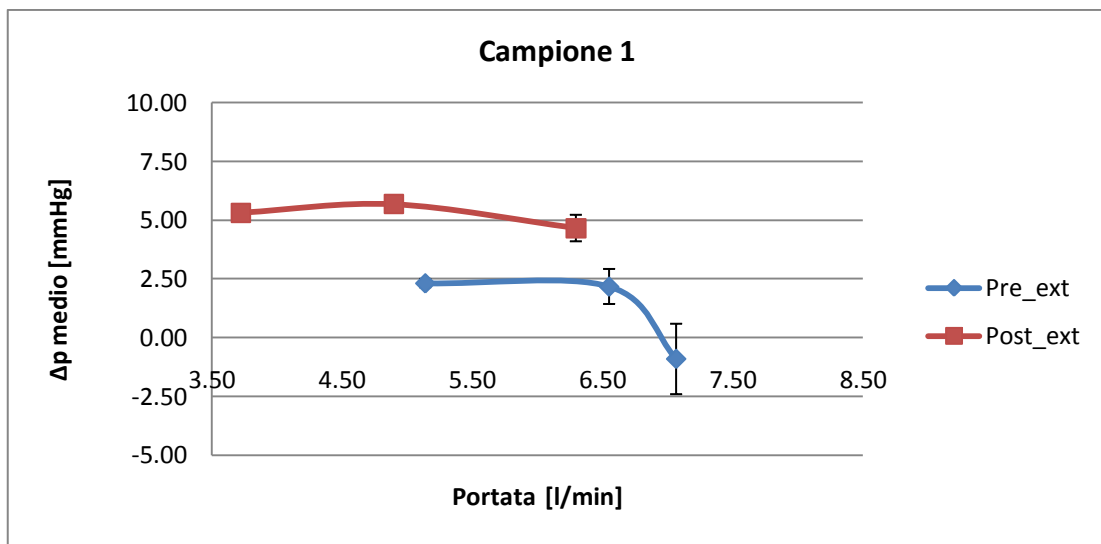
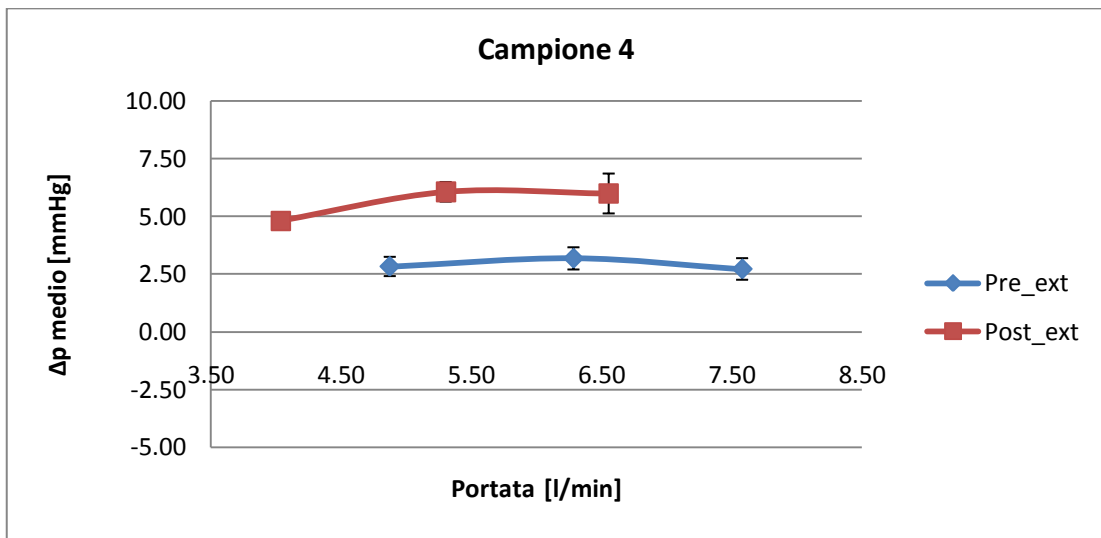
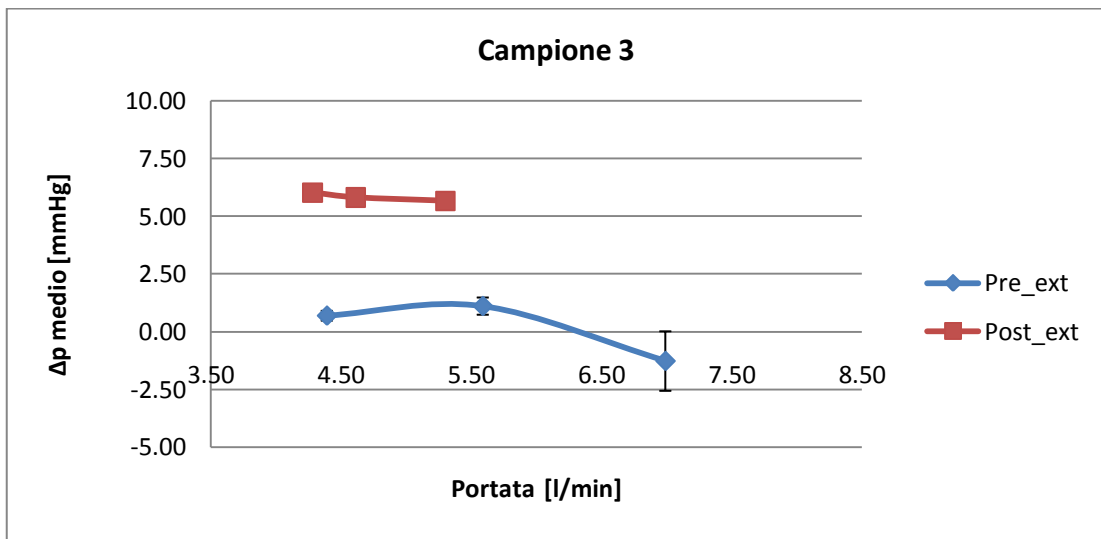
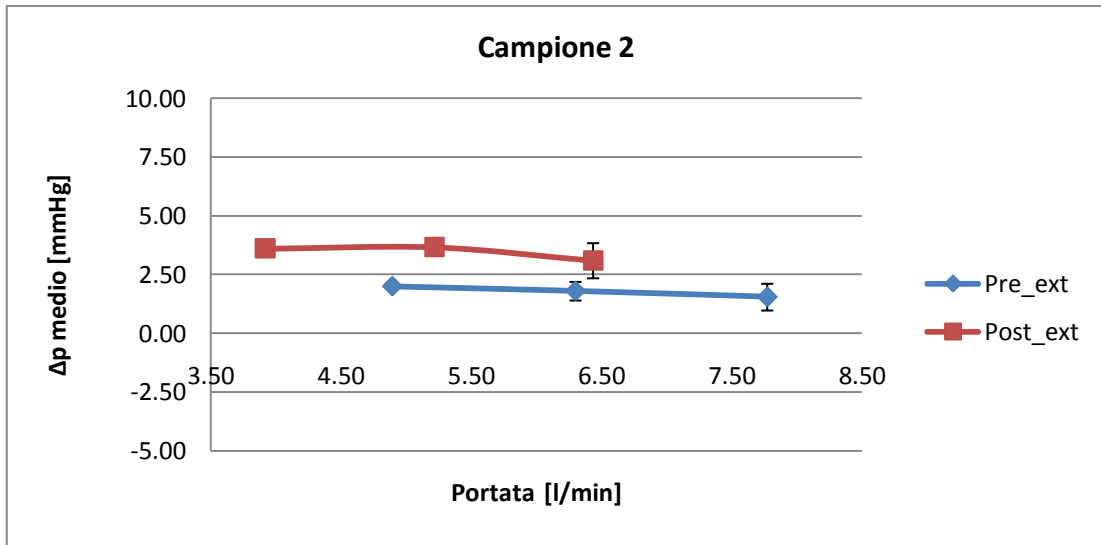


Figura 5.1 Periodo di sistole T_s identificato su un tracciato di portata rilevato all'ingresso del postcarico idraulico.

I grafici di figura 5.2 mostrano gli andamenti del Δp medio in funzione della portata ottenuti interpolando i valori rilevati alle frequenze di 70, 90 e 110bpm per ciascun campione, in assenza di trattamento chirurgico (Pre_ext) e in presenza di trattamento con *extension* (Post_ext).





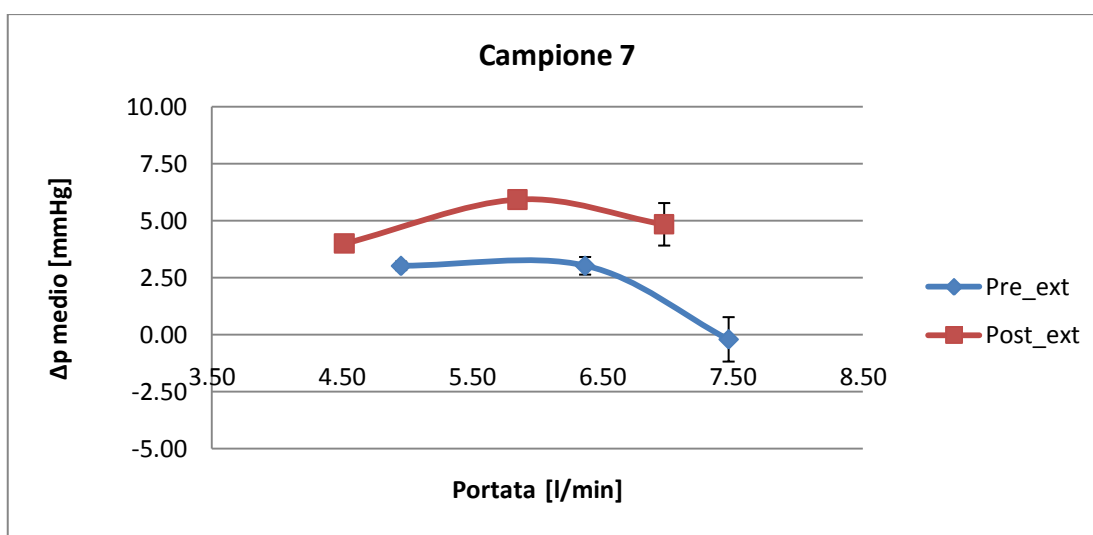
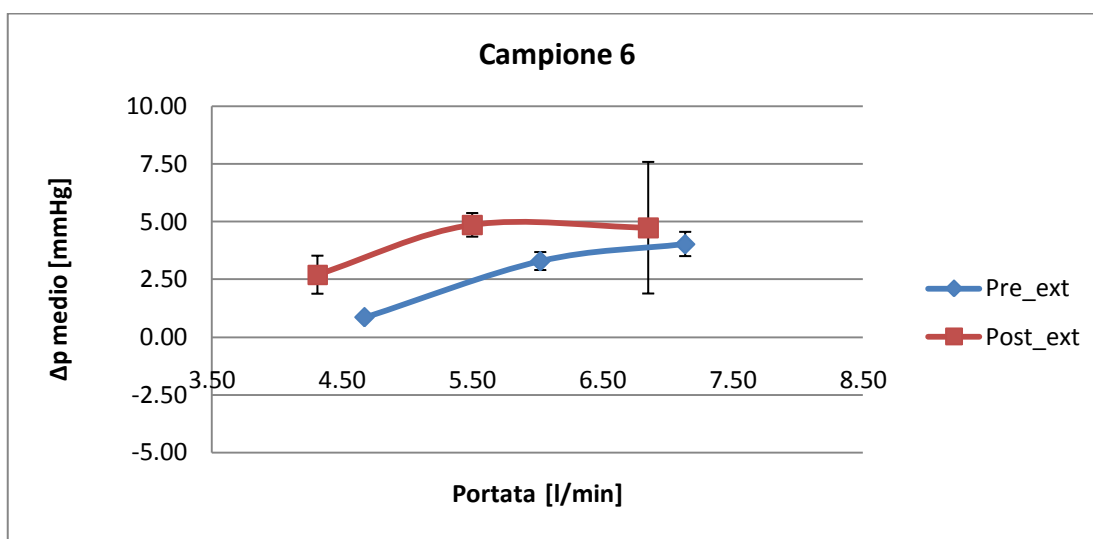
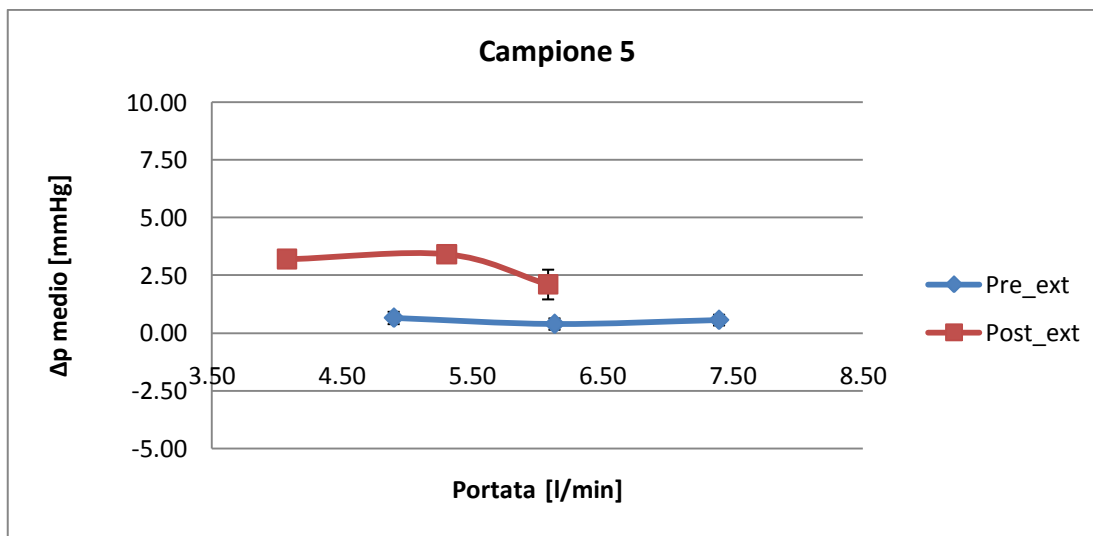


Figura 5.2 Andamenti del Δp medio a cavallo della valvola in funzione della portata, prima e dopo il trattamento con *extension*. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

L'applicazione delle *extension* provoca un innalzamento della caduta di pressione a cavallo della valvola. Si nota infatti come le valvole prima della chirurgia abbiano tutte una caduta di pressione prossima a zero o comunque sempre inferiore a 5mmHg, sia a riposo (70 bpm) che in condizione di esercizio (90 e 110 bpm).

Il t test calcolato per la condizione a 70bpm evidenzia che esiste una differenza statisticamente significativa (p-value < 0.01) tra i valori di caduta di pressione della valvola pre-*extension* e quelli della valvola post-*extension*:

Campione	p-value
1	0.000032
2	0.000024
3	0.0000034
4	0.00040
5	0.0000071
6	0.0084
7	0.000032

Tabella 5. 2 Significatività statistica delle differenze tra i valori di Δp medio pre-*extension* e post-*extension*.

La caduta di pressione, anche dopo l'applicazione delle *extension*, assume comunque valori relativamente contenuti, mantenendosi nel range 2.11÷6.07mmHg.

Le valvole trattate con *extension*, similamente alle valvole prima del trattamento, presentano inoltre una caduta di pressione il cui andamento al variare della frequenza non subisce variazioni sostanziali. Dai grafici che riportano l'andamento del Δp medio in funzione della portata (figura 5.2) si nota inoltre che, per ogni campione analizzato, l'applicazione delle *extension* comporta sempre una diminuzione in termini di portata.

La figura 5.3 mostra, per ogni frequenza analizzata (HR), un confronto fra i valori di Δp medio ottenuti per tutti i campioni, prima e dopo l'intervento. Per confronto, sono riportati i valori ottenuti per un campione di radice aortica trattato con l'impianto di una protesi biologica pericardica Carpentier-Edwards 2900 Perimount (C-E Perimount), da un precedente studio *in vitro* effettuato con lo stesso banco prova (Vismara et al., 2010).

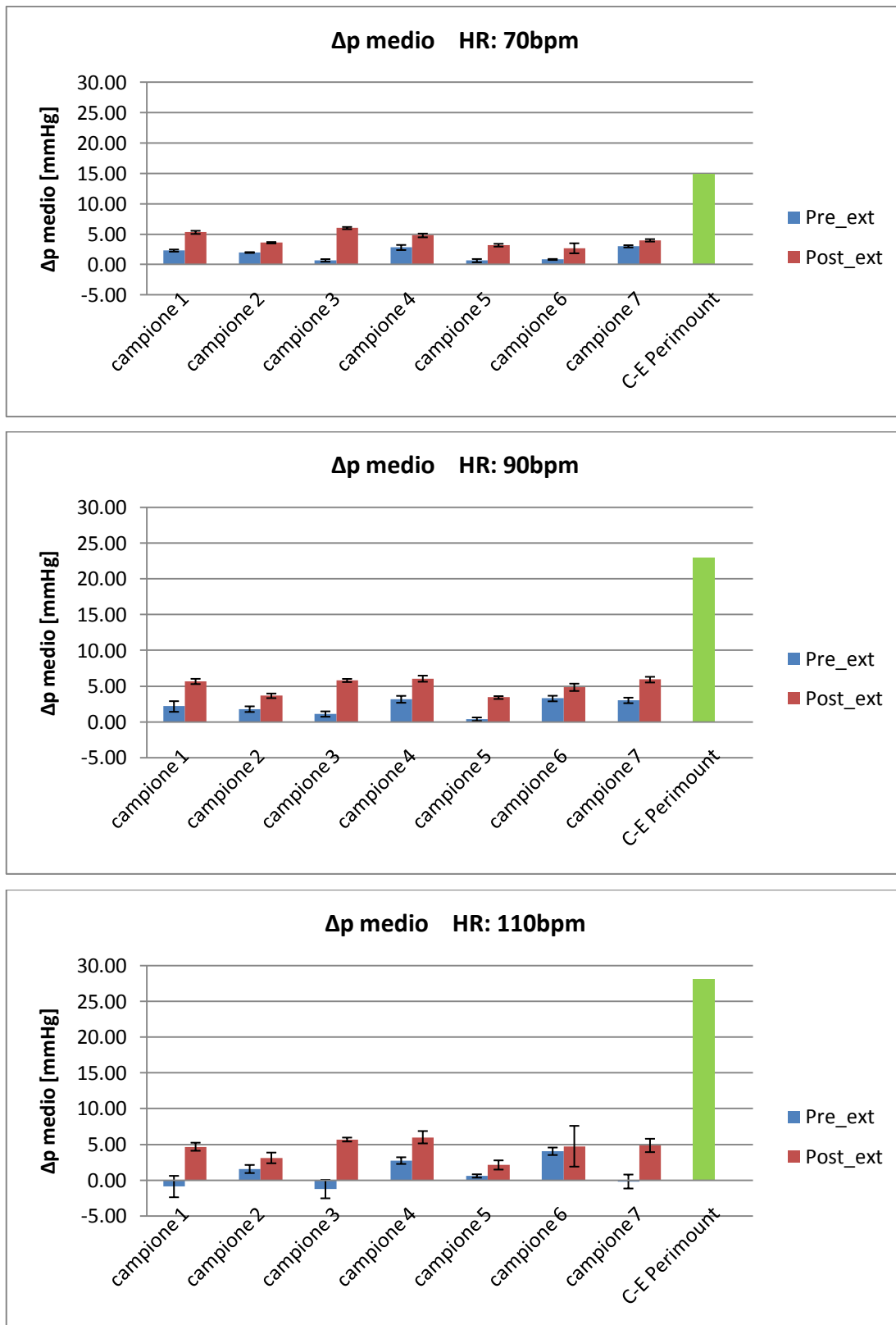


Figura 5.3 Confronto dei valori di Δp medio rilevati per campioni prima del trattamento chirurgico (Pre_ext), campioni trattati con *extension* (Post_ext) e campione trattato con protesi biologica (C-E Perimount) alle diverse frequenze (HR). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

Il campione trattato con l'impianto della protesi presenta delle cadute di pressione che aumentano da 14.95 a 28.09mmHg passando da 70 a 110 bpm, decisamente superiori rispetto a quelle registrate con le valvole riparate con *extension*.

Nel grafico relativo ai test condotti alla frequenza 110bpm alcuni valori di Δp medio risultano essere negativi; ciò è determinato dalle oscillazioni di carattere inerziale da cui è affetto il banco prova, che diventano tanto più evidenti e influenti quanto più aumenta la frequenza di utilizzo (figura 5.4).

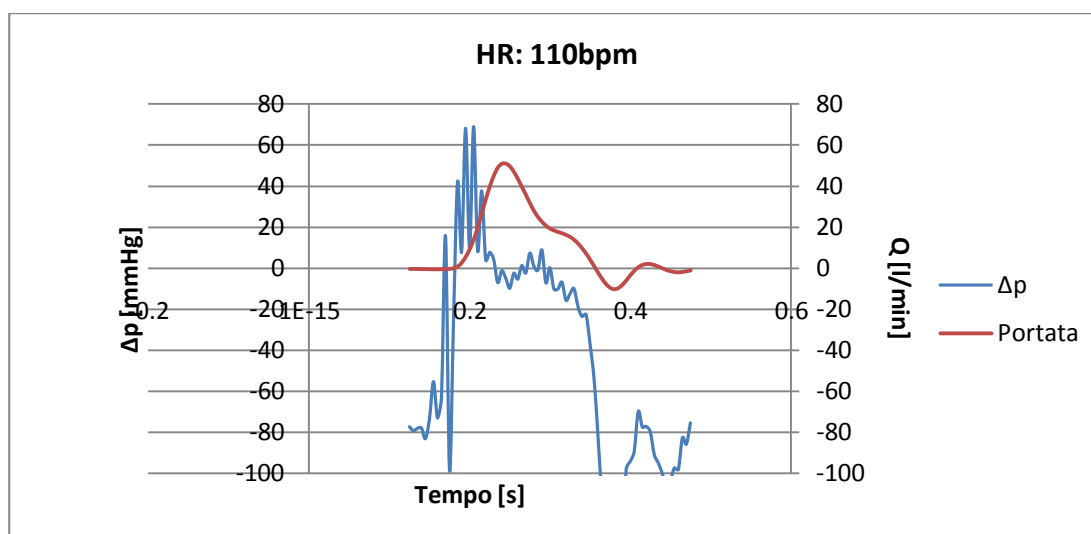


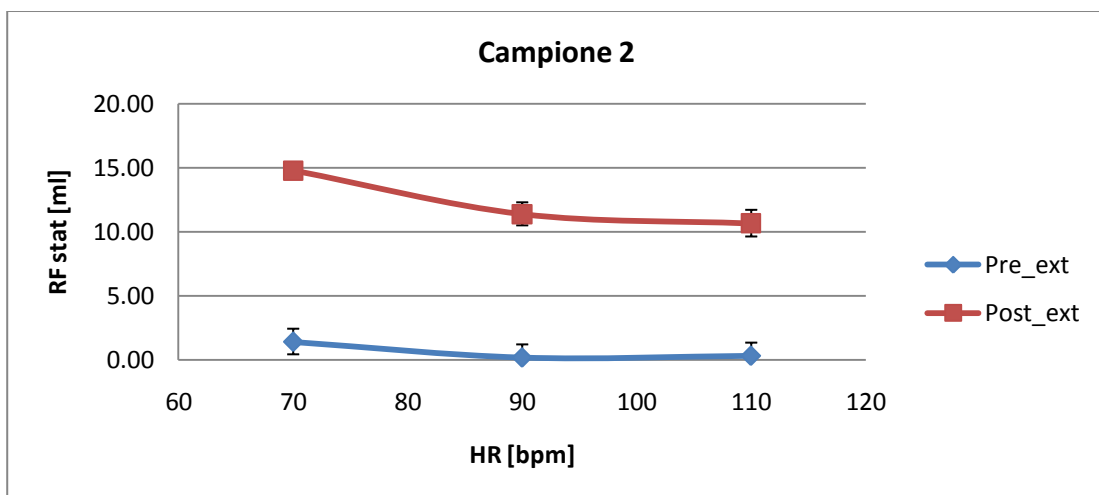
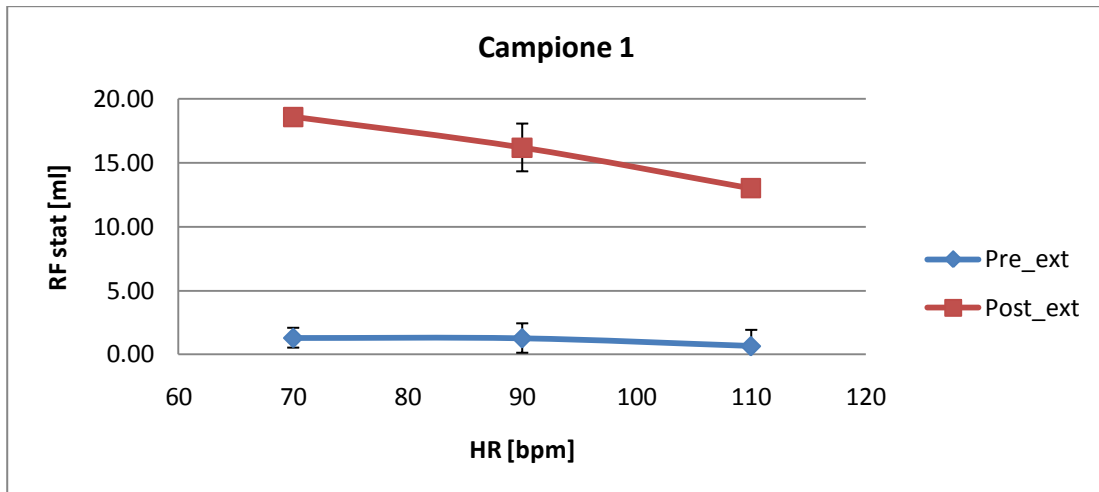
Figura 5.4 Traccianti della caduta di pressione transvalvolare e della portata relativi ad un campione non trattato chirurgicamente, alla frequenza 110 bpm. Sono evidenti le oscillazioni nel periodo di sistole.

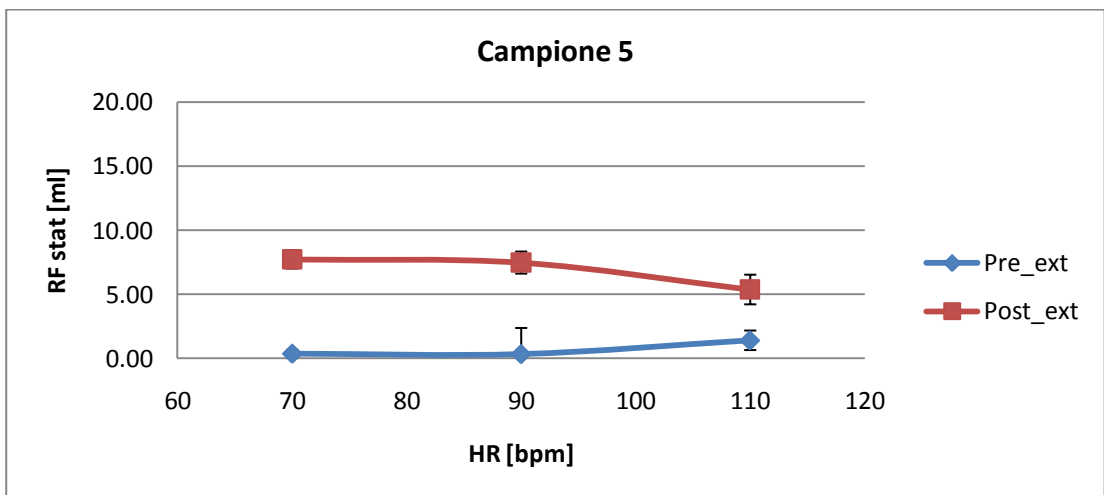
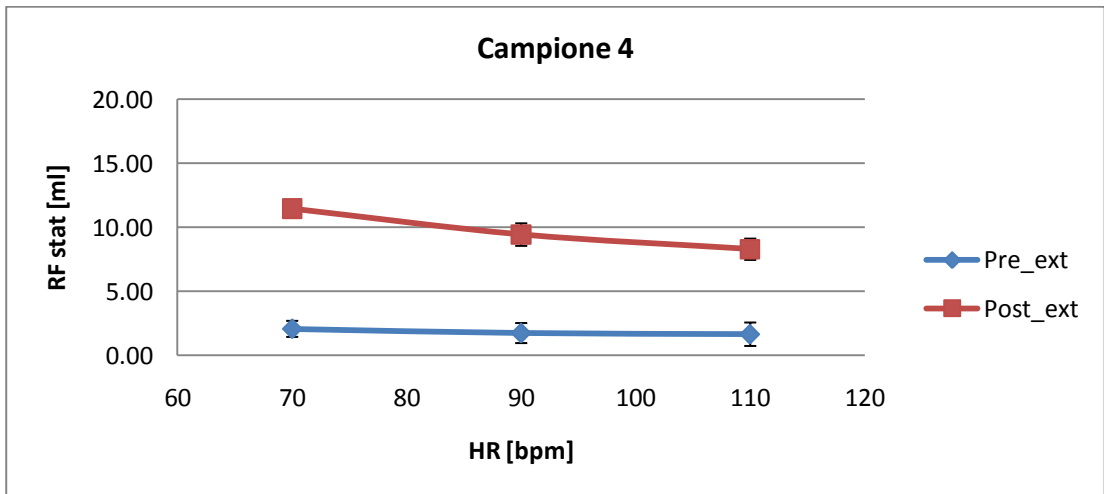
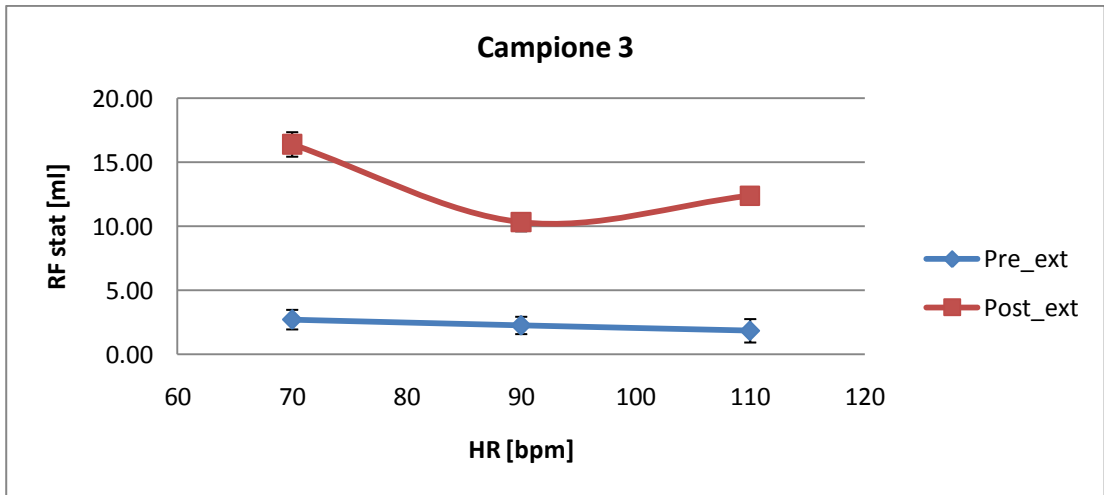
5.1.2. Retroflusso valvolare

Con volume di retroflusso valvolare (che in seguito indicheremo semplicemente con retroflusso) si indica il volume di fluido di lavoro che torna indietro attraverso la valvola al termine della fase di sistole, prima che la valvola raggiunga la chiusura completa (retroflusso dinamico) o per trafiletti quando la valvola è già chiusa (retroflusso statico). Le oscillazioni di massa che si hanno in chiusura, caratteristiche del funzionamento del banco prova utilizzato, rendono complesso il calcolo del retroflusso dinamico. Dal momento che tali oscillazioni sono smorzate nella seconda metà della diastole, si ritiene che il volume di retroflusso telediastolico sia un indice affidabile della continenza valvolare. In base ad un procedimento suggerito in

letteratura, il reflusso statico si calcola quindi integrando su tutta la durata della diastole la portata di reflusso che si registra nella seconda metà della diastole (Vismara et al., 2010).

La figura 5.5 analizza l'andamento del reflusso statico per ogni campione alle tre diverse frequenze di test, prima e dopo l'applicazione della chirurgia.





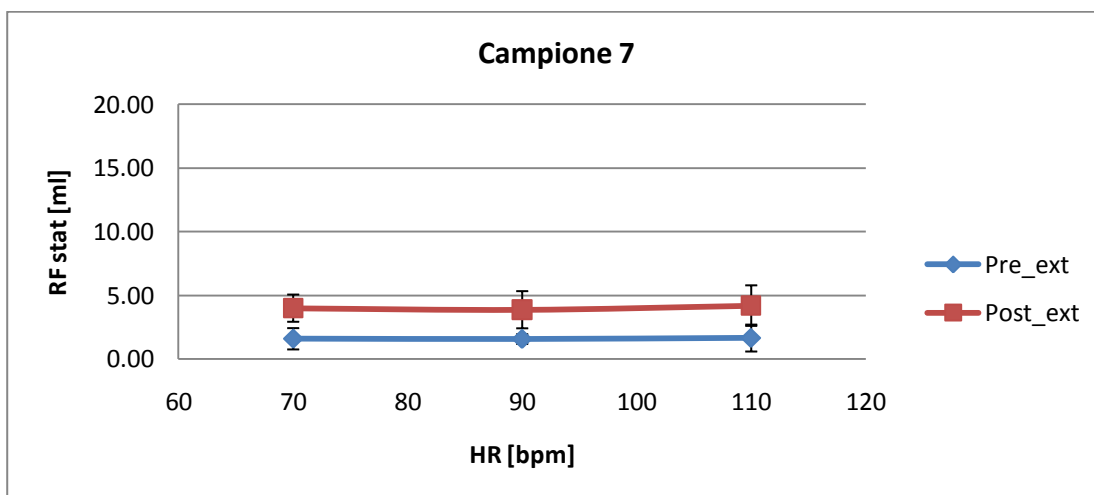
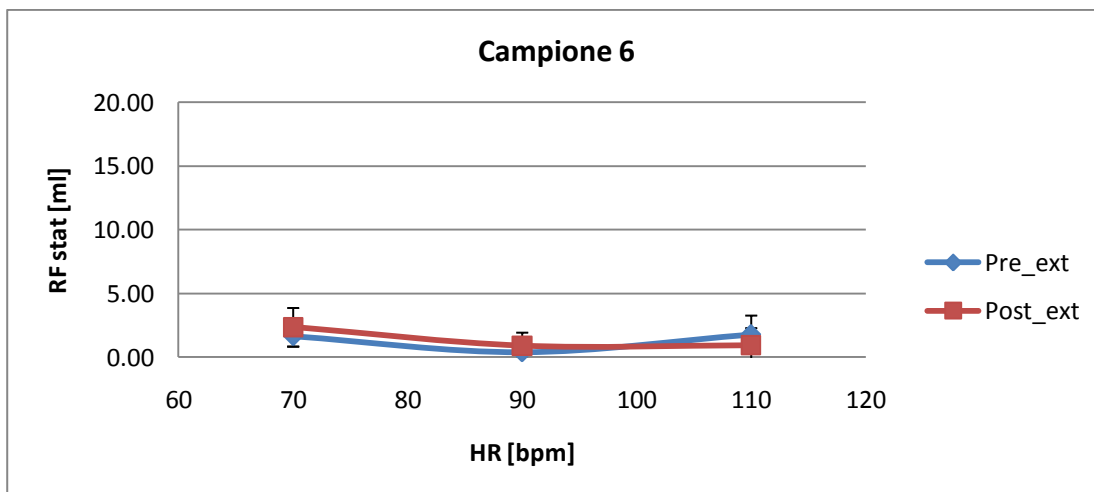
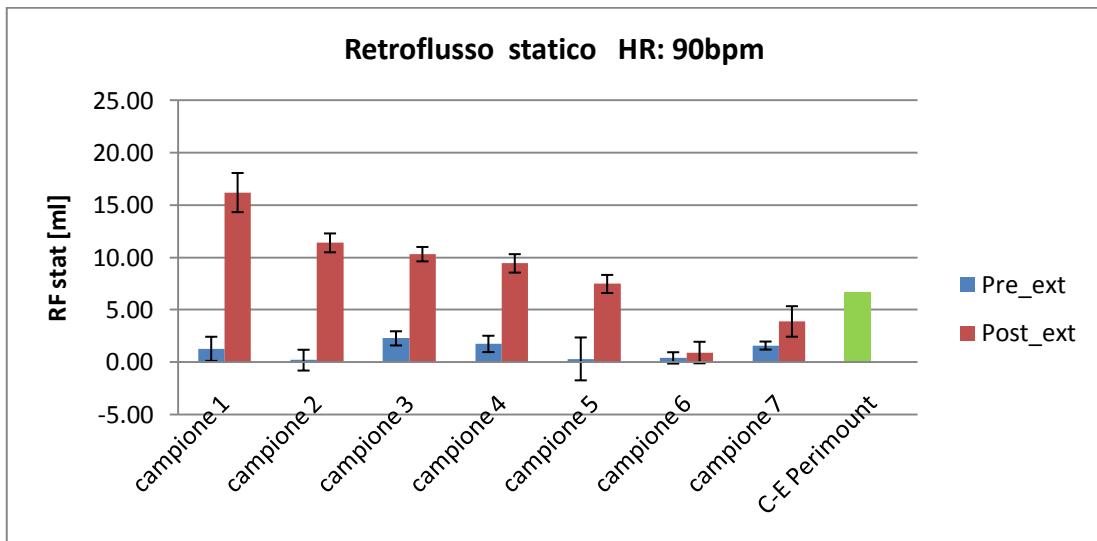
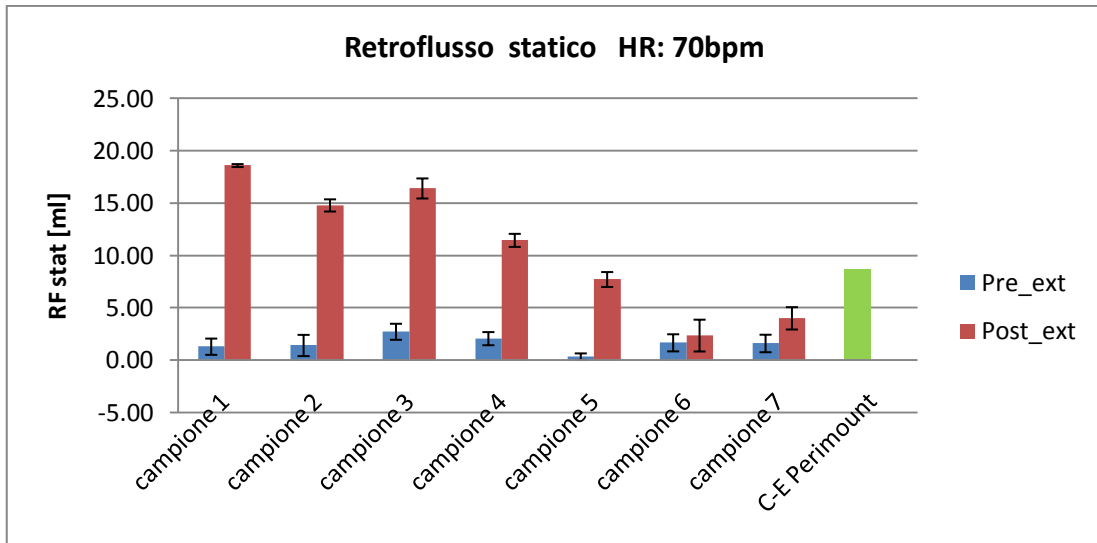


Figura 5.5 Andamenti del retroflusso valvolare in funzione della frequenza, prima e dopo l'applicazione dell'intervento chirurgico. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

Il retroflusso delle valvole pre-intervento si può ritenere poco influenzato dalla frequenza per ogni campione ed assume valori trascurabili. Il retroflusso delle valvole con *extension* invece assume valori generalmente superiori che in alcuni casi superano anche i 15ml e presenta un andamento decrescente all'aumentare della frequenza.

La figura 5.6 riporta, per ogni frequenza analizzata, un confronto dei valori di retroflusso valvolare ottenuti per i campioni prima e dopo l'applicazione dell'*extension* e per il campione protesizzato con valvola biologica C-E Perimount.



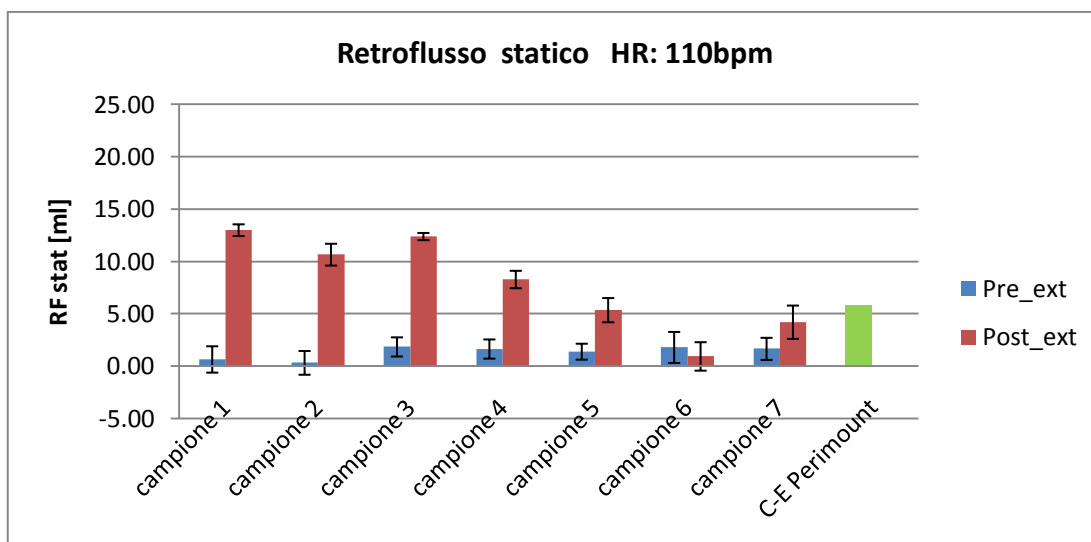


Figura 5.6 Confronto dei valori di retroflusso rilevati per campioni prima del trattamento chirurgico (Pre_ext), campioni trattati con *extension* (Post_ext) e campione trattato con protesi biologica (C-E Perimount) alle diverse frequenze (HR). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

Il t test mostra come la differenza riscontrata fra i valori di rigurgito valvolare dei campioni prima e dopo il trattamento chirurgico sia statisticamente significativa (ad eccezione dei campioni 6 e 7):

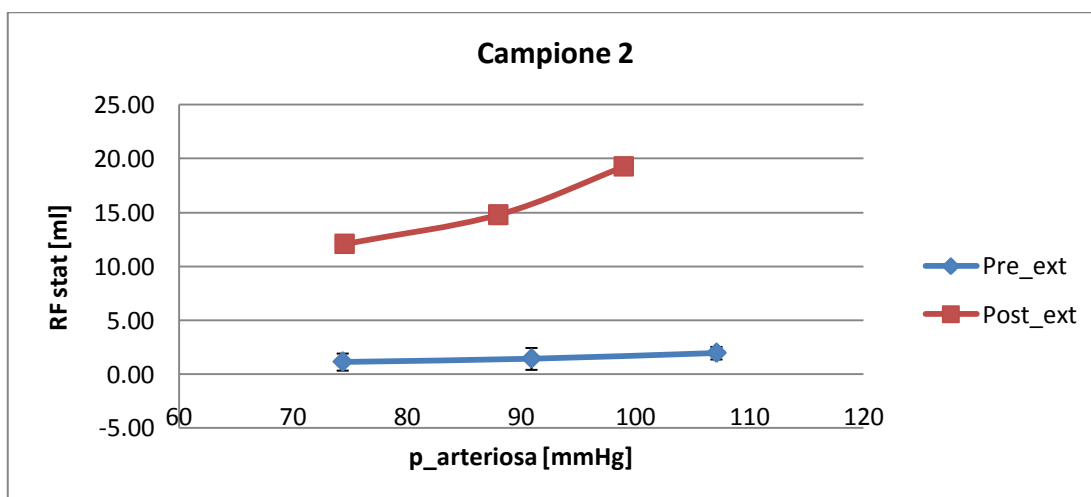
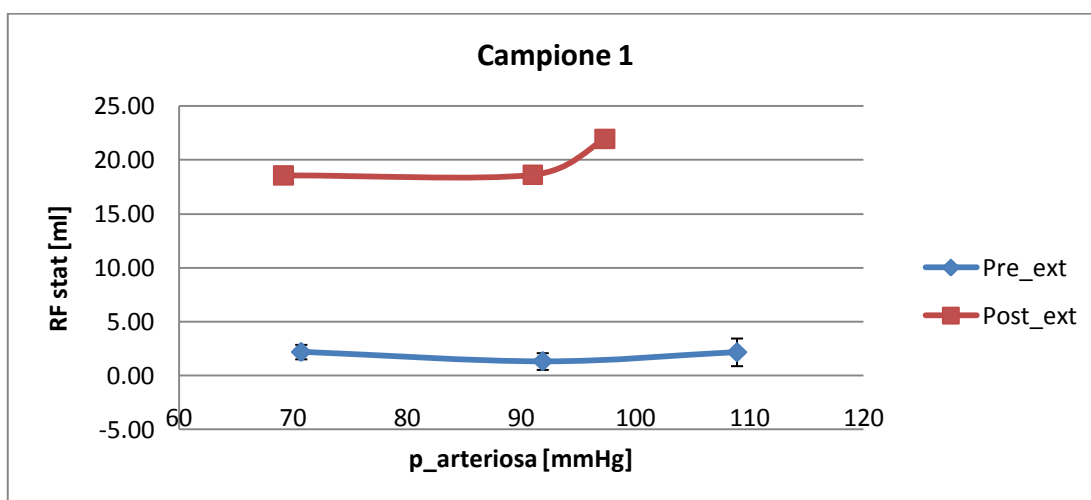
Campione	p-value
1	0.0000016
2	0.0000060
3	0.000025
4	0.000060
5	0.0000080
6	0.27
7	0.02

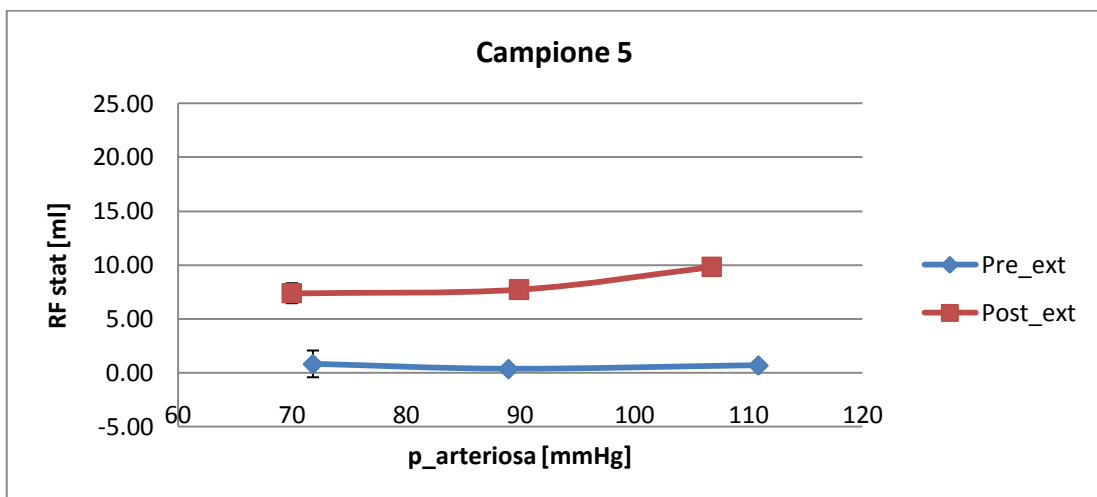
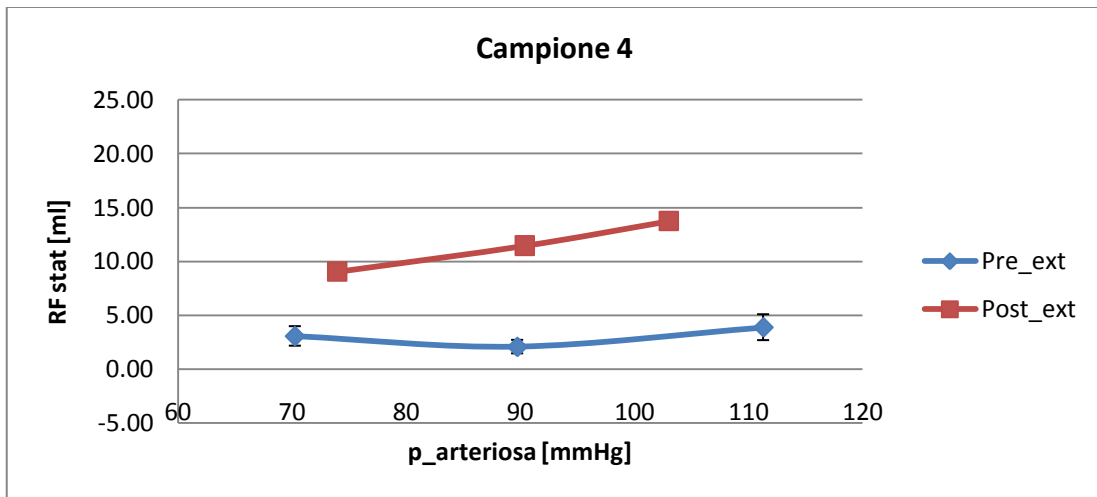
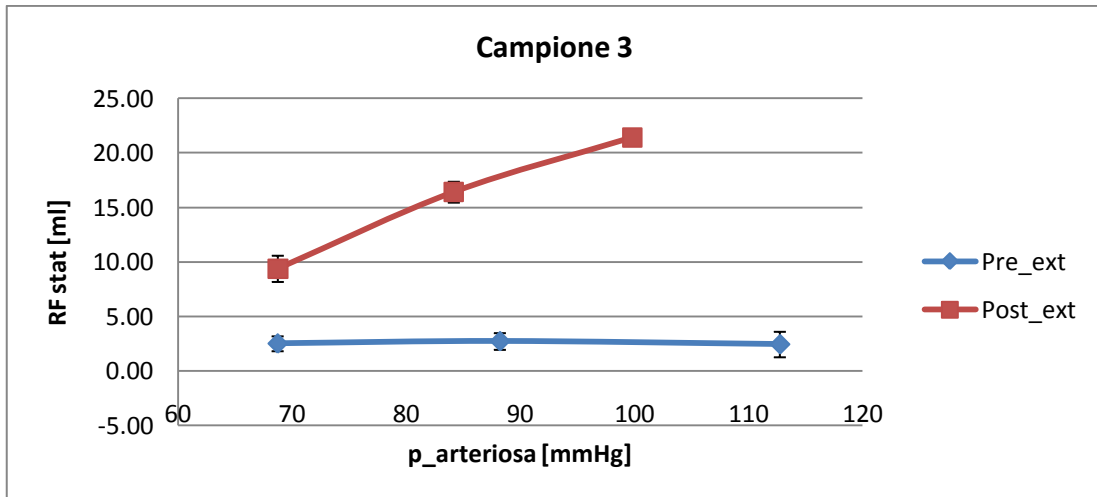
Tabella 5.3 Significatività statistica delle differenze tra i valori di retroflusso valvolare pre-intervento e post-intervento, alla frequenza 70bpm.

È interessante osservare che, procedendo dai primi agli ultimi campioni testati in ordine cronologico, il valore del retroflusso diventa via via sempre minore, fino a diventare comparabile con quello della valvola pre-chirurgia (p-value > 0.01).

Inoltre il retroflusso che si ha con i campioni sottoposti a chirurgia è maggiore rispetto a quello registrato in presenza della protesi biologica per i campioni da 1 a 4, paragonabile per il campione 5, inferiore per i campioni 6 e 7.

La figura 5.7 riporta l'andamento del retroflusso statico per ogni campione nel caso in cui a variare sia la pressione arteriosa, prima e dopo l'applicazione della chirurgia, alla frequenza di 70bpm.





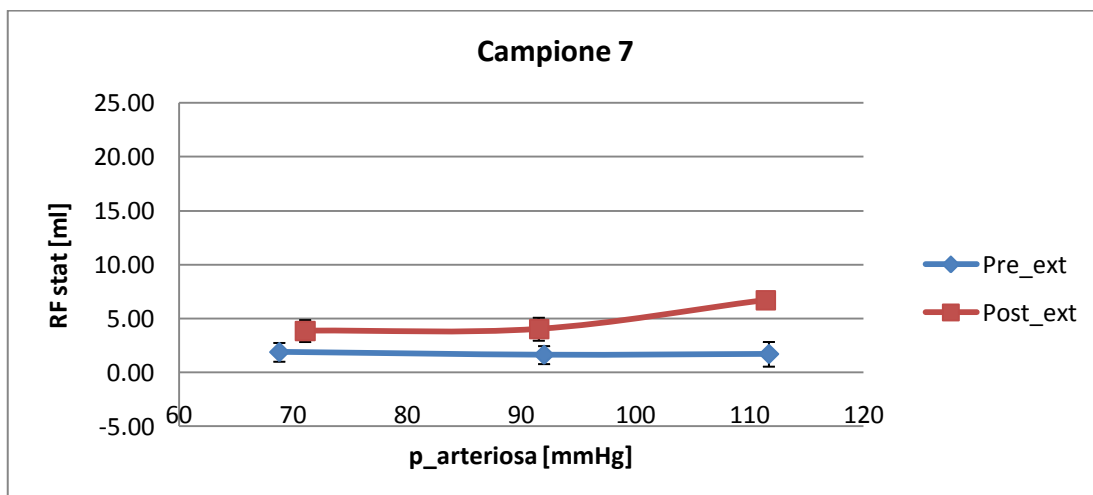
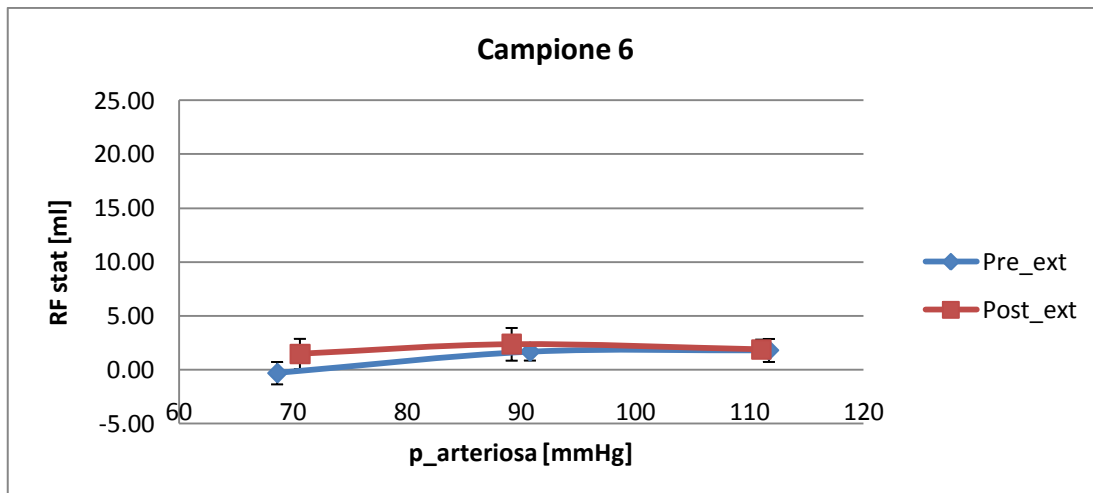


Figura 5.7 Andamenti del retroflusso valvolare in funzione della pressione arteriosa, prima e dopo il trattamento con *extension*, alla frequenza di 70bpm. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

Il retroflusso delle valvole con *extension* risulta variabile in funzione del valore di pressione arteriosa: mentre per le valvole pre-chirurgia il retroflusso non subisce variazioni sostanziali al variare della pressione arteriosa, le stesse valvole dopo la correzione chirurgica risultano generalmente più incontinenti e tale incontinenza tende a crescere all'aumentare della pressione arteriosa.

5.1.3. EOA

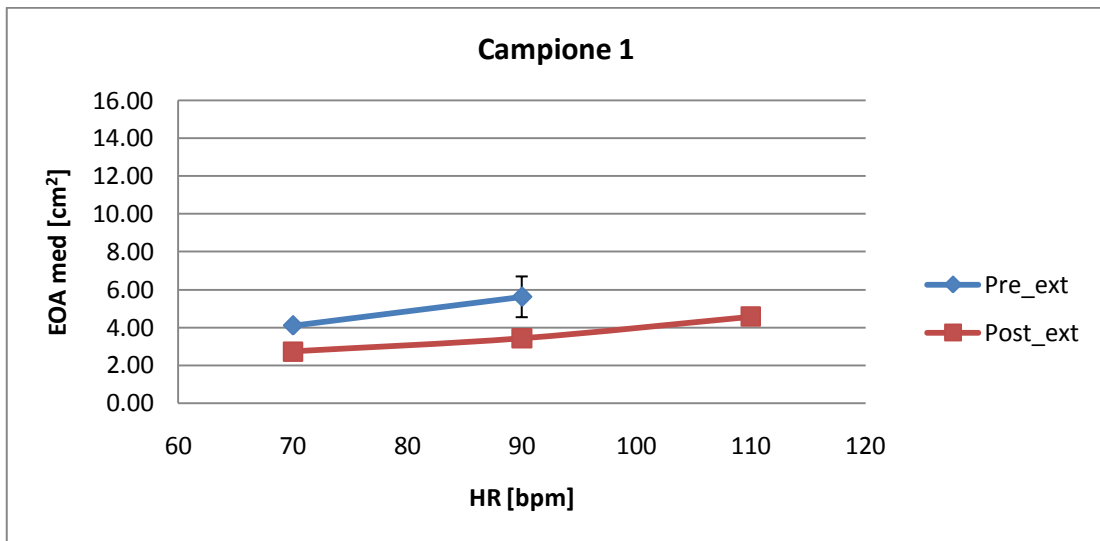
L'EOA (Effective Orifice Area) è un indice che corrisponde all'area di un orifizio circolare che provoca cadute di pressione pari a quelle della valvola considerata, ed è così definito:

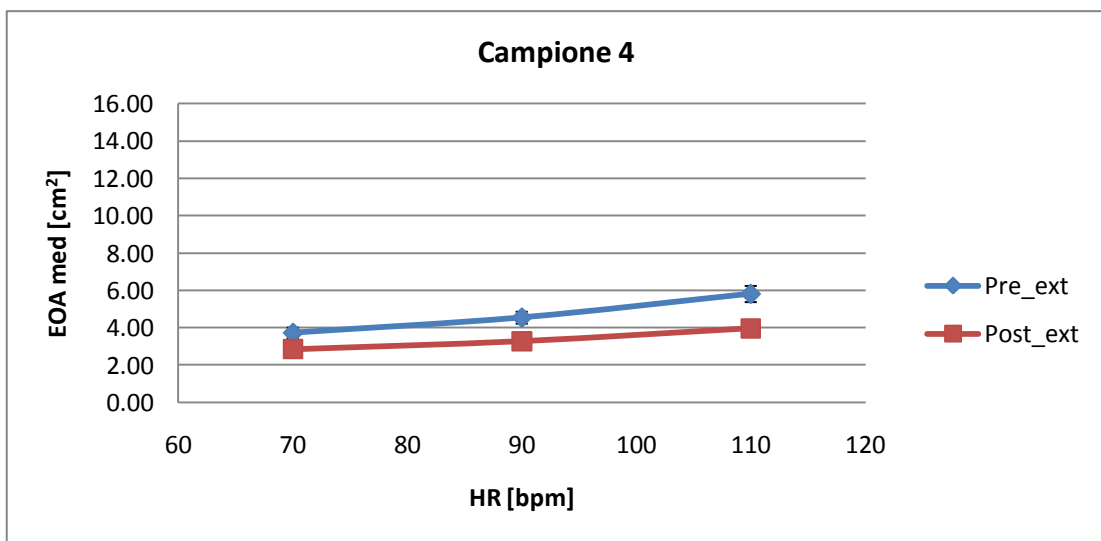
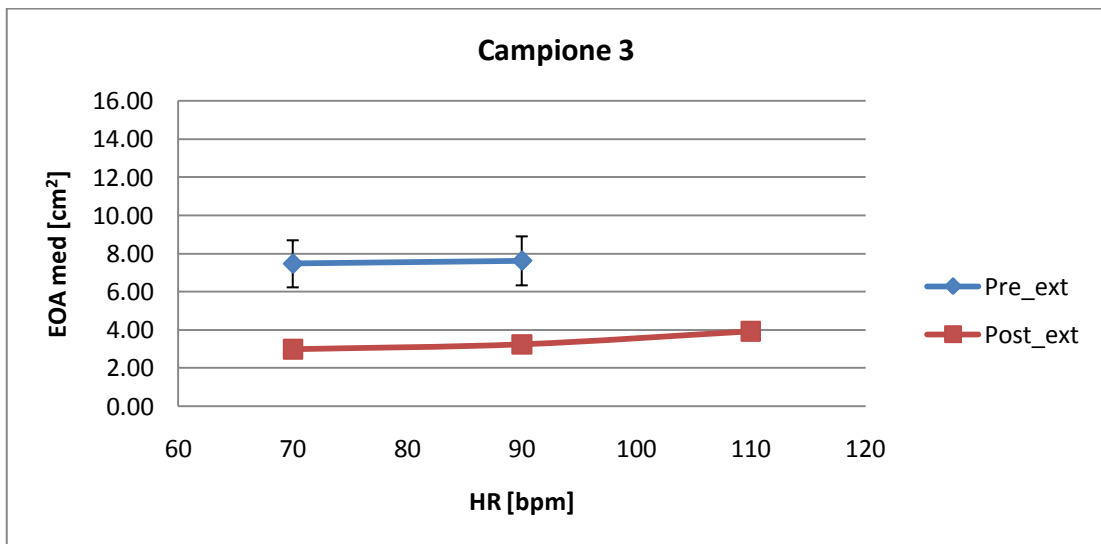
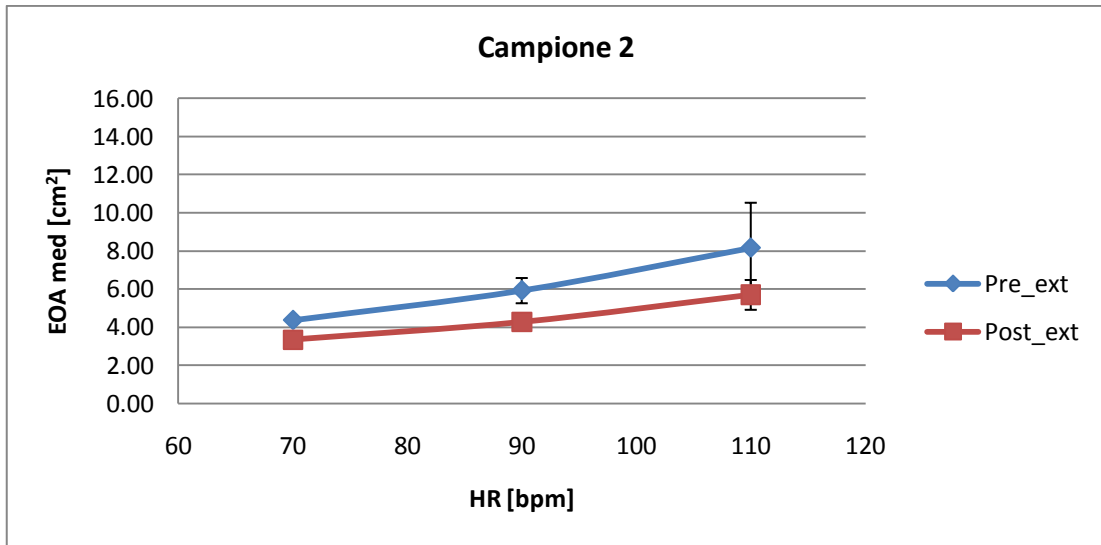
$$EOA_{medio} = \frac{Q_{RMS}}{3.1 \cdot \sqrt{\Delta p_{medio}}} \quad [\text{cm}^2]$$

dove Q_{RMS} è la radice quadratica media della portata espressa in l/min e Δp_{medio} è il Δp medio sistolico espresso in mmHg.

Non si tratta quindi di un indice geometrico, ma di natura fluidodinamica che dà tuttavia un'indicazione riguardo al grado di stenoticità determinato dalla valvola.

La figura 5.8 riporta gli andamenti ottenuti al variare della frequenza, per i campioni prima e dopo il trattamento chirurgico.





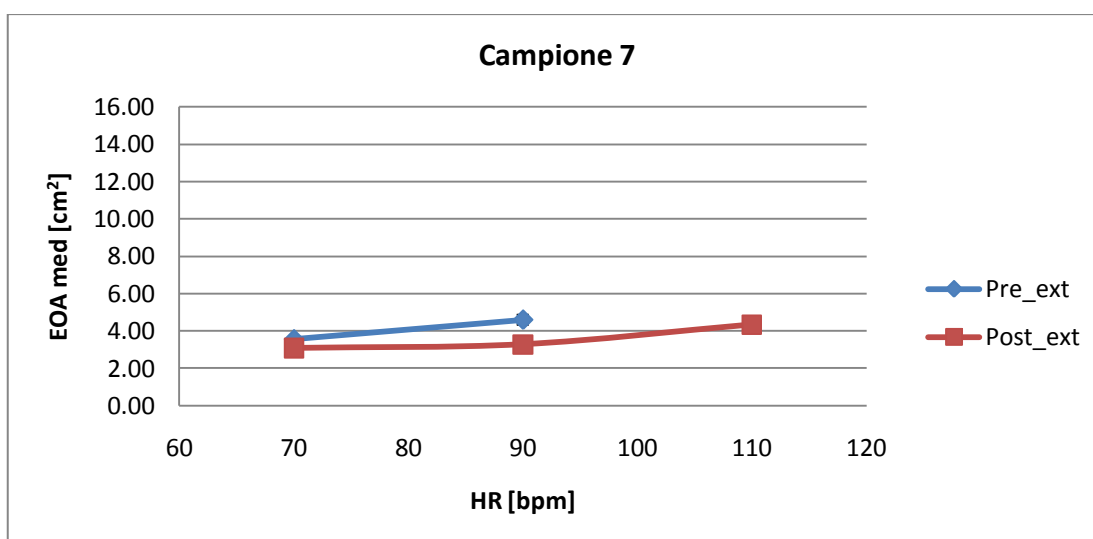
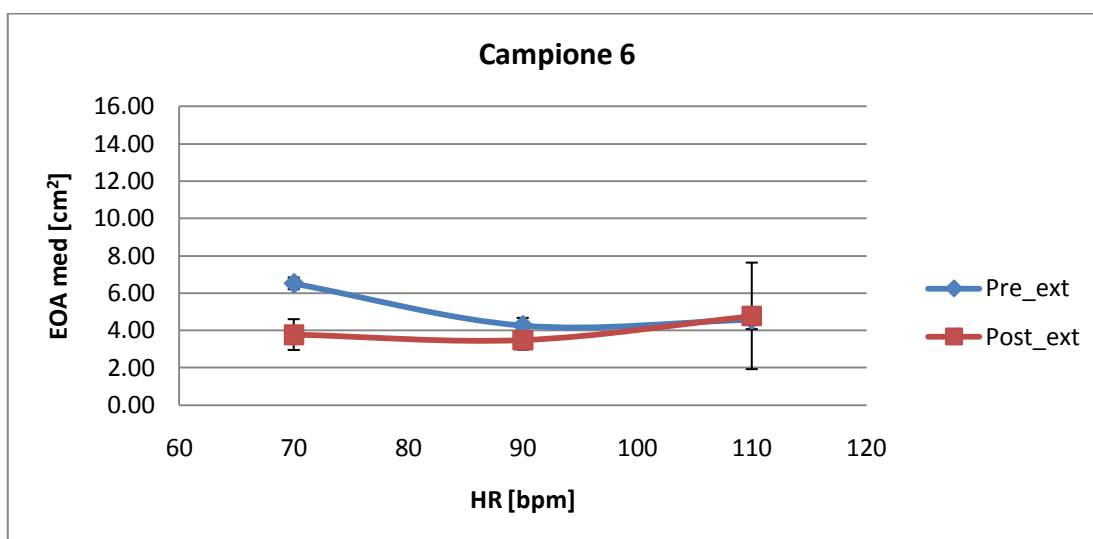
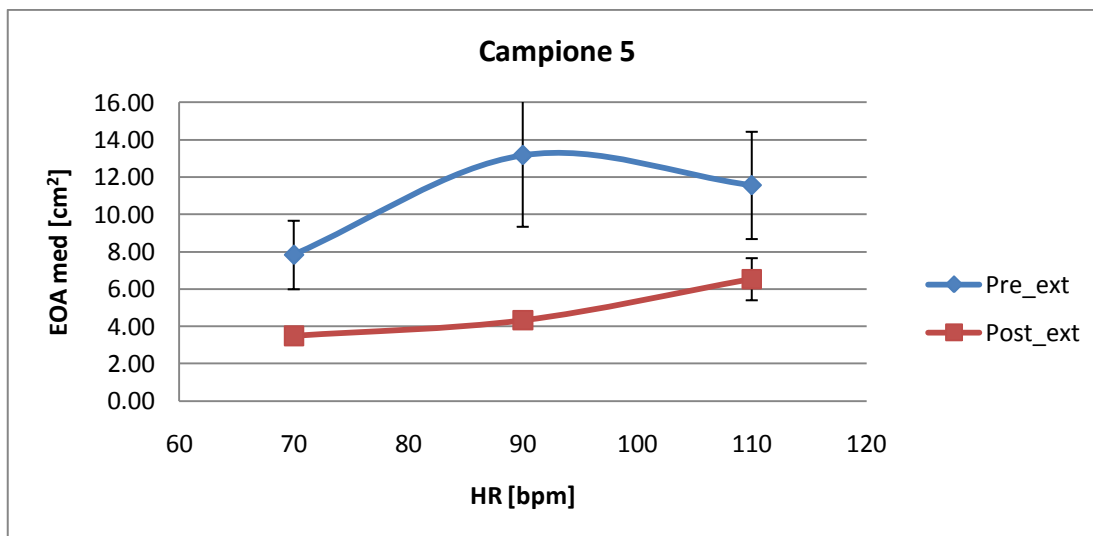


Figura 5.8 Andamenti dell' EOA medio in funzione della frequenza (HR), prima (Pre_ext) e dopo (Post_ext) il trattamento con *extension*. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

In alcuni casi non è stato possibile calcolare il valore di EOA alla frequenza di 110bpm per le valvole prima della chirurgia perché si sono ottenuti dei valori negativi di Δp medio a cavallo della valvola (vedi paragrafo 5.1.1), che hanno reso impossibile il calcolo del coefficiente, in base alla sua definizione.

Il valore dell'EOA diminuisce sempre in seguito alla chirurgia. Il t test calcolato per la condizione a 70bpm evidenzia che esiste una differenza statisticamente significativa (p -value < 0.01) tra i valori di EOA dei campioni prima e dopo il trattamento chirurgico:

Campione	p-value
1	0.000043
2	0.000018
3	0.0014
4	0.0014
5	0.0054
6	0.0015
7	0.00017

Tabella 5. 4 Significatività statistica delle differenze tra i valori di EOA pre-intervento e post-intervento, alla frequenza 70bpm.

La figura 5.9 riporta su un istogramma i valori dell'EOA mediato tra le diverse frequenze, prima e dopo la chirurgia, confermando la diminuzione di EOA in seguito all'applicazione delle *extension*. I valori di EOA si mantengono comunque superiori al valore rilevato in presenza di una protesizzazione con protesi biologica.

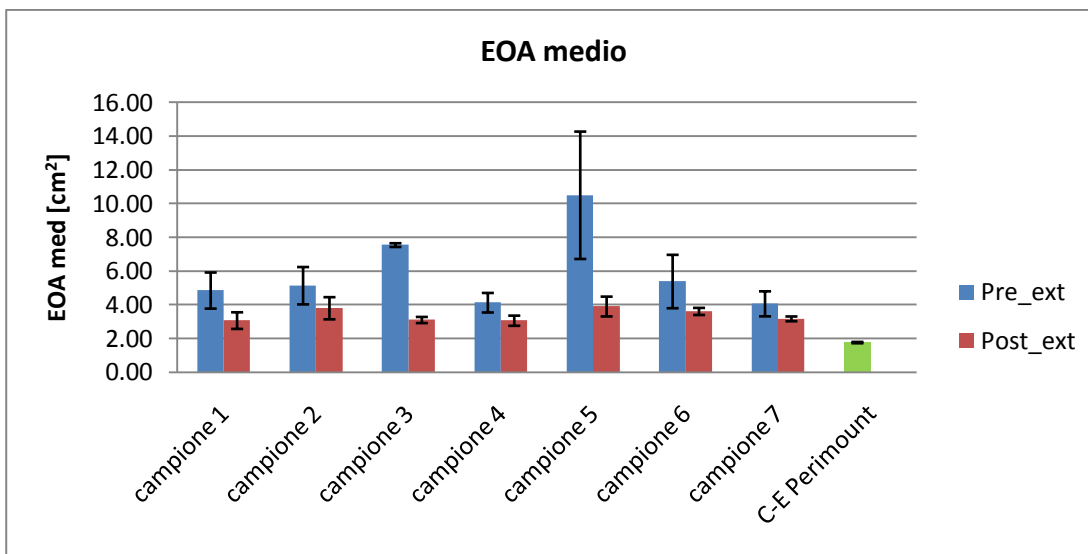
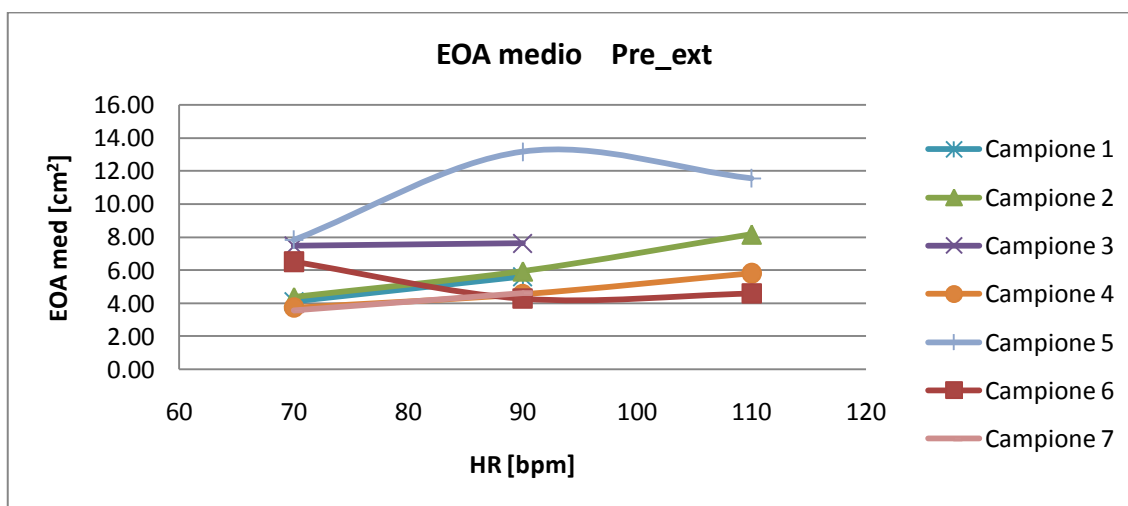


Figura 5.9 Confronto della media degli EOA a 70 e 90bpm, prima e dopo l'applicazione delle *extension*. È riportata per confronto anche la media degli EOA a 70 e 90bpm per il campione trattato con protesi biologica. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

La figura 5.10 riassume le situazioni pre-chirurgia e post-chirurgia mostrando come l'EOA si mantenga relativamente stabile in entrambi i casi al variare della frequenza.



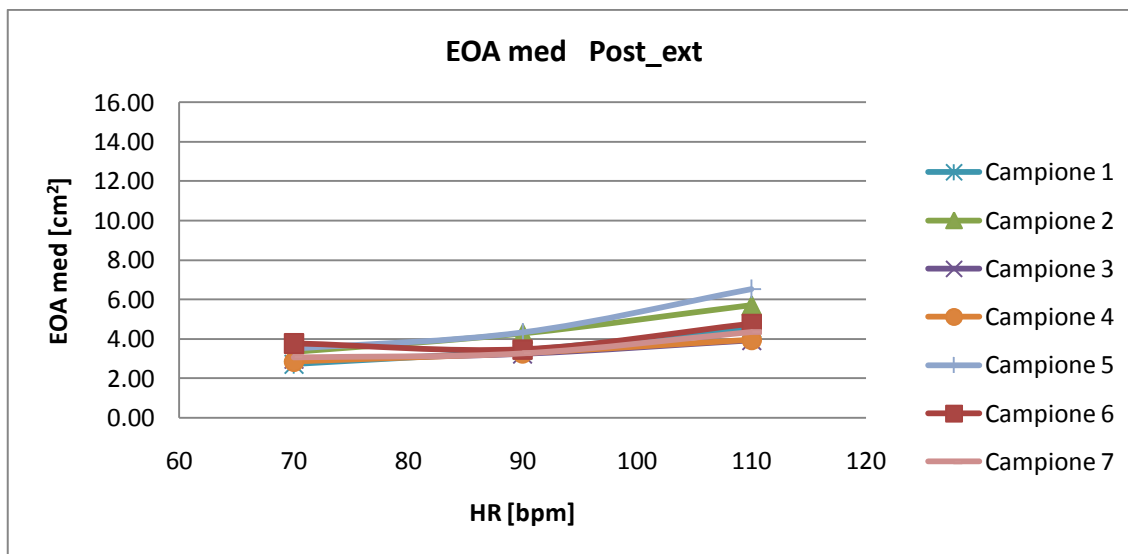


Figura 5.10 Confronto dell'andamento dell'EOA medio in funzione della frequenza, prima e dopo l'applicazione delle *extension*.

5.2. CINEMATICA VALVOLARE

Nell'analisi della cinematica valvolare sono stati identificati alcuni istanti ritenuti significativi in base ai tracciati misurati e alle acquisizioni video del movimento dei foglietti valvolari: l'istante di inizio sistole, un istante della fase di apertura (che in seguito indicheremo come metà apertura), l'istante di massima apertura, l'istante di massima portata, l'istante di fine sistole, l'istante di picco di retroflusso, l'istante di fine diastole. La figura 5.11 mostra l'analisi effettuata con riferimento al filmato relativo alla sperimentazione del campione 7. I fotogrammi relativi agli istanti di inizio sistole, massima portata, fine sistole, picco di retroflusso e fine diastole sono determinati grazie alla sincronizzazione del video con i tracciati fluidodinamici, mentre i fotogrammi relativi agli istanti di metà apertura e di massima apertura sono determinati direttamente dall'osservazione dei filmati.

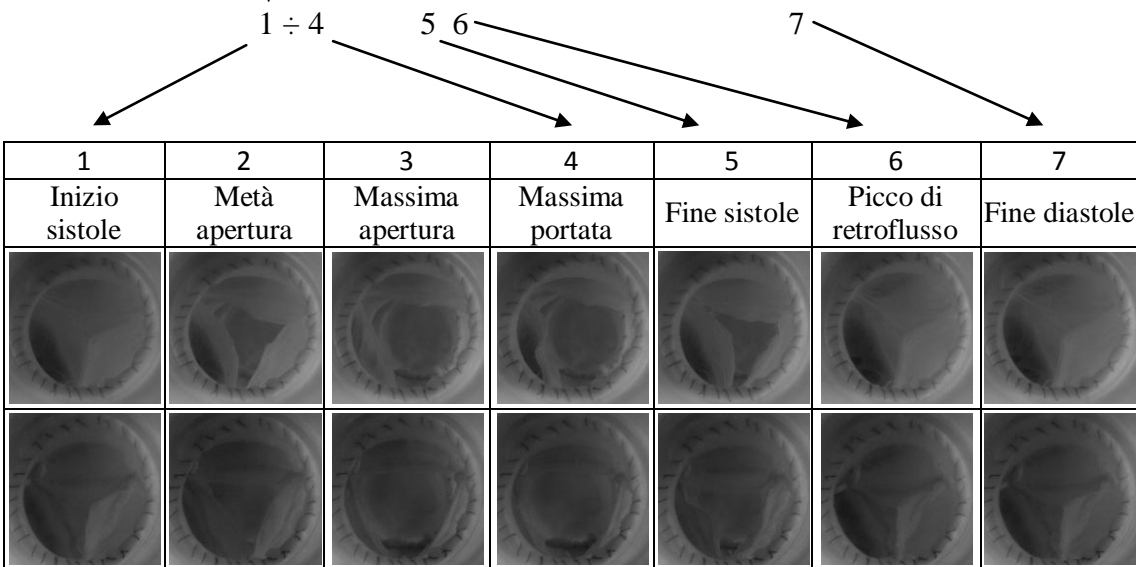
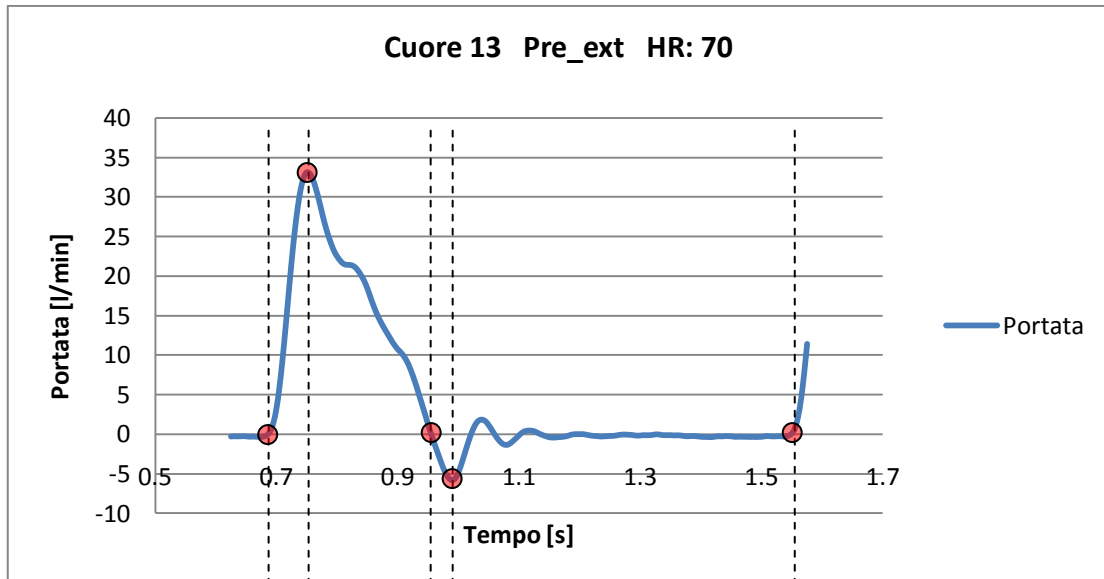


Figura 5.11 Sequenza di fotogrammi significativi della fase di apertura e chiusura della valvola e sincronizzazione col corrispondente tracciato di portata. I fotogrammi della prima riga sono relativi al campione prima del trattamento chirurgico. I fotogrammi della seconda riga sono relativi allo stesso campione dopo l'applicazione dell'*extension*.

Per questo campione, da un confronto qualitativo emerge che il comportamento della valvola in seguito all'applicazione delle *extension* non evidenzia significative differenze rispetto al movimento dei foglietti prima dell'applicazione della chirurgia.

La tabella 5.5 riporta inoltre i tempi di apertura e chiusura della valvola, calcolati per dare una valutazione quantitativa della cinematica valvolare.

I tempi del ciclo cardiaco che abbiamo calcolato sono stati mediati su tre cicli.

In particolare, per ogni ciclo:

- il tempo di apertura è stato calcolato come l'intervallo di tempo che intercorre tra il primo fotogramma in cui è visibile un'apertura al centro della valvola e l'ultimo fotogramma prima che i foglietti inizino a sbandierare;
- il tempo di chiusura è stato calcolato come l'intervallo di tempo compreso tra il primo fotogramma in cui i foglietti iniziano a chiudersi dopo avere sbandierato e il primo fotogramma in cui non è più visibile l'apertura nella valvola;
- il tempo di valvola aperta è l'intervallo di tempo compreso tra il primo e l'ultimo fotogramma in cui è visibile un'apertura;
- il tempo di valvola chiusa è l'intervallo di tempo tra il primo fotogramma in cui non è più visibile un'apertura e l'ultimo prima di una nuova apertura;
- la durata del ciclo è il periodo di tempo compreso tra il primo fotogramma in cui è visibile un'apertura e il primo fotogramma in cui è visibile l'apertura successiva.

Campione	Tempo di apertura (ms)	Tempo di chiusura (ms)	Tempo valvola aperta (ms)	Tempo valvola chiusa (ms)	Durata ciclo (ms)
Pre_ext 1	25 ± 1.0	58.7 ± 4.9	285.3 ± 1.5	577 ± 1.0	862.3 ± 0.6
Post_ext 1	30.7 ± 1.2	83 ± 6.1	313 ± 5.3	549.3 ± 5.5	862.3 ± 0.6
Pre_ext 2	36.7 ± 0.6	84.7 ± 10.3	291.7 ± 2.1	570.7 ± 2.3	862.3 ± 0.6
Post_ext 2	44.7 ± 0.6	91 ± 9.2	344.7 ± 5.1	517.7 ± 4.5	862.3 ± 1.5
Pre_ext 3	30.7 ± 0.6	59 ± 3.6	284.7 ± 3.1	577 ± 1.7	861.7 ± 1.5
Post_ext 3	46.7 ± 5.0	94 ± 1.7	350.3 ± 1.2	510.7 ± 5.7	861.0 ± 6.6
Pre_ext 4	27 ± 0.0	71.3 ± 3.1	291.7 ± 1.2	570.7 ± 1.5	862.3 ± 0.6
Post_ext 4	41 ± 4.6	77.7 ± 2.1	298.7 ± 5.5	563.3 ± 4.7	862.0 ± 1.0
Pre_ext 5	31.3 ± 0.6	72.7 ± 1.5	296.7 ± 0.6	565.7 ± 0.6	862.3 ± 0.6
Post_ext 5	44.7 ± 1.2	71 ± 4.6	315 ± 0.0	547.3 ± 0.6	862.3 ± 0.6
Pre_ext 6	31 ± 0.0	65.3 ± 4.0	284.7 ± 1.5	579 ± 2.6	863.7 ± 3.1
Post_ext 6	42.3 ± 2.1	71.7 ± 1.5	317.3 ± 4.2	544 ± 4.4	861.3 ± 1.5
Pre_ext 7	30 ± 1.0	67 ± 4.4	287 ± 1.0	575.3 ± 0.6	862.3 ± 0.6
Post_ext 7	30.3 ± 0.6	74.7 ± 4.9	295 ± 5.0	567.3 ± 5.0	862.3 ± 0.6
Media pre-ext	30.2 ± 3.7	68.4 ± 9.0	288.8 ± 4.6	573.6 ± 4.8	862.4 ± 0.6
Media Post-ext	40.0 ± 6.8	80.4 ± 9.2	319.1 ± 21.2	542.8 ± 21.4	862.0 ± 0.6

Tabella 5.5 Tempi caratteristici di apertura e chiusura per i campioni testati, prima dell'intervento chirurgico (Pre_ext) e dopo l'applicazione dell'*extension* (Post_ext).

Si osserva che i tempi di apertura e chiusura della valvola si allungano passando dalla valvola pre-chirurgia a quella post-chirurgia. Le differenze sono nell'ordine di pochi millisecondi.

Il t test effettuato mostra che si tratta di una differenza non significativa se si considera un livello di significatività del 99% ($p\text{-value} > 0.01$), ad eccezione del tempo di apertura della valvola che risulta significativamente diverso prima e dopo il trattamento ($p\text{-value} < 0.01$):

Intervallo di tempo	p-value
Apertura	0.0032
Chiusura	0.047
Valvola aperta	0.011
Valvola chiusa	0.011
Durata ciclo	0.19

Tabella 5.6 Significatività statistica delle differenze tra gli intervalli di tempo utilizzati per caratterizzare la cinematica valvolare *pre-extension* e *post-extension*.

5.3. DISCUSSIONE

Con questo lavoro proponiamo un approccio *in vitro* all'analisi della tecnica chirurgica di *extension* applicata all'unità funzionale radice aortica. Il banco prova utilizzato consente di applicare la chirurgia ad una radice aortica testata in precedenza e di sottoporla nuovamente al test senza smontarla dall'*holder* che la sostiene, garantendo così l'effettuazione delle due prove nelle stesse condizioni.

Analizzando i tracciati acquisiti, abbiamo calcolato i più classici indici di valutazione idrodinamica (caduta di pressione, EOA, retroflusso) per la radice aortica prima e dopo l'applicazione delle *extension*.

Per tutti i campioni sottoposti a test sperimentale, con l'applicazione delle *extension* la caduta di pressione a cavallo della valvola durante la sistole subisce un aumento rispetto a prima della chirurgia. Nonostante il test statistico effettuato mostri che la differenza

tra i valori pre- e post-chirurgia sia statisticamente significativa, l'entità di tale aumento è tuttavia modesto: si passa infatti, per la configurazione di riposo (70bpm, 100mmHg), da una perdita di carico massima di 3.02mmHg nel caso delle valvole pre-*extension* a una di 6.02mmHg per le valvole post-*extension*, con valori medi che passano da 1.77 ± 1.02 mmHg a 4.24 ± 1.20 mmHg per i campioni, rispettivamente, prima e dopo l'intervento chirurgico. Ciò è avvalorato dal confronto con i dati misurati su un campione trattato con una bioprotesi pericardica allo stato dell'arte, correntemente utilizzata nelle sostituzioni valvolari aortiche. Il campione con protesi infatti mostra perdite di carico nettamente superiori alle valvole con *extension*. Il divario tra *extension* e protesi cresce ancora di più se analizziamo i dati riguardanti le condizioni sotto sforzo (90 e 110bpm), i quali mostrano per la protesi un incremento notevole della caduta di pressione a cavallo della valvola, mentre i Δp che si hanno con le *extension* restano pressoché costanti. Aumentando la frequenza e mantenendo costante lo stroke volume, aumenta la velocità con cui viene processata la portata che interessa la radice aortica. Il fatto che per la bioprotesi pericardica all'aumentare della frequenza aumentino le perdite di carico induce quindi a pensare che la protesi crei una perdita di carico concentrata di entità maggiore rispetto alla valvola con *extension*. Ciò significa che la riparazione valvolare non va a modificare in modo significativo l'ingombro fluidodinamico dato dalla valvola, sia a riposo che sotto sforzo. Quindi il trattamento con *extension*, per quanto riguarda la caduta di pressione, sembra evidenziare migliori prestazioni rispetto al trattamento con protesi.

Analizzando l'andamento delle perdite di carico, riportato nella figura 5.2, emerge, come conseguenza dell'applicazione delle *extension*, una diminuzione della portata media in concomitanza con l'aumento della caduta di pressione. Questa riduzione non può essere imputata esclusivamente all'aumento delle perdite di carico, ma è dovuta alla presenza di un maggiore retroflusso valvolare.

L'aumento di rigurgito riscontrato in seguito alla chirurgia è visibile dalla figura 5.5: le valvole con *extension* sono più incontinenti delle valvole senza *extension*, e la differenza è statisticamente significativa come mostrato dal t test. Ciò è inevitabile, in considerazione del fatto che le *extension* sono suturate sui foglietti naturali e sulla parete della radice aortica, dando luogo a inevitabili trafiletti del fluido di lavoro.

Il volume di retroflusso delle valvole con *extension* mostra inoltre un andamento decrescente all'aumentare della frequenza. Ciò si può spiegare considerando il fatto che aumentando la frequenza si riduce la durata della diastole, e quindi la valvola è soggetta a retroflusso per un tempo minore.

Se invece a variare è la pressione arteriosa, si nota un aumento del retroflusso valvolare al crescere della pressione arteriosa. Le *extension* mostrano quindi una tenuta minore se la pressione che devono sostenere è maggiore. Si tratta comunque di valori di retroflusso non significativi, sebbene si discostino evidentemente da quelli di una valvola pre-chirurgia.

La figura 5.6 evidenzia una diminuzione del retroflusso passando dai primi agli ultimi campioni sottoposti a test, in ordine cronologico. Per le condizioni di riposo, ad esempio, si passa da un massimo di 18.6ml a un minimo di 2.37ml. Ciò è verosimilmente dovuto al graduale affinamento della tecnica chirurgica, inteso come un graduale adattamento dell'operatore all'applicazione della chirurgia su campioni porcini (che presentano differenze strutturali ed anatomiche rispetto al cuore umano) e con la valvola montata su un componente del banco prova, che obbliga ad intervenire in una posizione non abituale per un intervento chirurgico. La diminuzione del retroflusso che si è via via raggiunta ha così portato da valori di retroflusso superiori a quelli della bioprotesi pericardica (campioni da 1 a 4) a un rigurgito valvolare, per i campioni 6 e 7, inferiore al campione con protesi: la tecnica riparativa di *extension*, dopo una opportuna fase di apprendimento da parte del chirurgo, sembra quindi apportare un vantaggio non indifferente rispetto alla sostituzione valvolare.

Per quanto riguarda il valore di EOA, si rileva che l'applicazione della tecnica chirurgica comporta sempre una diminuzione del valore di EOA, quindi sostanzialmente un aumento della stenoticità della valvola. Ciò avviene perché l'applicazione delle *extension* comporta effettivamente un aumento dell'ingombro della struttura valvolare e di conseguenza una riduzione dell'area di passaggio. L'EOA non è invece soggetto a variazioni sostanziali in funzione della frequenza di utilizzo: sia le valvole pre-*extension* che quelle post-*extension* mantengono infatti il proprio EOA praticamente costante a 70, 90 e 110bpm. Già in condizioni di riposo la valvola mostra quindi un'ottima apertura sistolica, che non varia in modo significativo in condizioni di esercizio.

Nonostante la diminuzione dell'area di passaggio che si ha con l'applicazione delle *extension*, questa tecnica di riparazione valvolare consente comunque di mantenere un'area di passaggio superiore rispetto a quella che si ottiene sostituendo la valvola con la protesi pericardica. Pensiamo che questo sia dovuto al fatto che con le *extension* si mantiene tutta la struttura della valvola originaria sulla quale si impernia il movimento valvolare, mentre per effettuare una sostituzione la protesi deve essere necessariamente scelta di un diametro minore rispetto a quello della valvola originaria, in modo da poterla posizionare con l'anello di sostegno necessario per la sutura.

Il comportamento cinematico della valvola con *extension* non sembra discostarsi in modo problematico da quello della valvola senza *extension*. Questo è stato valutato qualitativamente dalla comparazione della posizione dei foglietti in alcuni istanti significativi del loro movimento di apertura e chiusura. Non si notano differenze evidenti tra le immagini delle valvole prima e dopo il trattamento chirurgico.

Analizzando alcuni tempi caratteristici del ciclo di apertura e chiusura si evince che il tempo di apertura e il tempo di chiusura della valvola si allungano con l'applicazione delle *extension*. Questo può essere dovuto alla differenza tra le caratteristiche meccaniche del pericardio con cui sono realizzate le *extension* e le caratteristiche meccaniche del tessuto che costituisce i foglietti valvolari. Infatti il pericardio con cui sono state realizzate le *extension* è più spesso e più rigido rispetto ai foglietti ed impiega quindi più tempo ad effettuare il movimento. Ciò contribuisce a spiegare la riduzione dell'EOA medio delle valvole con *extension*: aumentando il tempo di apertura, nell'istante in cui la valvola pre_*extension* ha raggiunto la massima apertura, la valvola con *extension* è ancora parzialmente chiusa. Aumentano quindi le dissipazioni energetiche (Δp medio) con conseguente riduzione dell'EOA.

Il t test mostra in ogni caso come la differenza tra il tempo di chiusura delle valvole pre- e post-chirurgia non sia statisticamente significativa.

Assume quindi un'importanza molto rilevante, alla luce di quanto detto, la scelta del materiale biologico migliore per la realizzazione delle *extension*.

CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Il lavoro svolto ha indagato la tecnica riparativa di *extension* dei foglietti valvolari, sviluppando un approccio innovativo, che consiste nella realizzazione di protesi in pericardio pre-costituite da suturare alla valvola aortica in modo semplice e ripetibile, ed eseguendo una caratterizzazione sperimentale sistematica del comportamento fluidodinamico dei campioni di radice aortica prima e dopo il trattamento chirurgico.

Gli strumenti progettati e realizzati a questo scopo hanno garantito una produzione ripetibile e standardizzata delle protesi. Innanzitutto la realizzazione dei singoli patch in pericardio tramite le mascherine si è rivelata semplice e veloce e ha permesso di ottenere *extension* sempre della stessa forma, a dispetto delle dimensioni necessariamente variabili in base al diametro valvolare. Inoltre si è rivelata molto importante la standardizzazione della modalità di sutura tra le singole *extension*, in quanto ha consentito al chirurgo di operare con protesi sempre con le stesse caratteristiche e quindi di standardizzare le modalità di applicazione della protesi stessa. Ciò permette altresì di assumere che i risultati delle prove sperimentali non siano inficiati dalla modalità di impianto.

Per quanto riguarda la campagna sperimentale, i campioni testati, in seguito ad applicazione delle *extension*, mostrano caratteristiche fluidodinamiche che non sono certamente equiparabili con quelle registrate prima della tecnica chirurgica, ma che sono paragonabili, e addirittura migliori, rispetto a quelle mostrate da un campione trattato con protesi biologica pericardica (Carpentier-Edwards 2900 Perimount). Ciò risulta evidente da tutti i parametri fluidodinamici analizzati: la caduta di pressione a cavallo della valvola trattata con *extension* è inferiore a quella data dal campione con protesi biologica, l'EOA è superiore e il volume di retroflusso, inizialmente superiore, diminuisce gradualmente con l'affinarsi della tecnica, fino a diventare paragonabile e addirittura inferiore a quello relativo alla radice aortica trattata con protesi biologica. Il chirurgo infatti deve intervenire su una radice aortica porcina che è montata sul sistema di alloggiamento del banco prova, con inevitabili differenze strutturali, anatomiche e di posizione, non abituali per un intervento chirurgico. Il fatto però che la fase di apprendimento da parte del chirurgo sia avvenuta in un periodo di tempo abbastanza

breve è indicativo della relativa semplicità di applicazione delle *extension* tramite protesi, come auspicato negli obiettivi del lavoro.

La tecnica riparativa di *extension* quindi, in base a quanto emerso dalla sperimentazione *in vitro* effettuata, sembra poter costituire un'efficace alternativa alla sostituzione valvolare.

Lo studio effettuato, nonostante abbia fornito indicazioni molto utili e significative per la valutazione dell'efficacia della tecnica di *extension* dei foglietti valvolari, non può essere tuttavia ritenuto esaustivo. Le modalità di esecuzione dei test e le scelte fatte in fase di progettazione pongono certamente dei limiti, che andrebbero analizzati e superati per poter avere una conoscenza più completa della tecnica.

Il primo punto critico riguarda la progettazione delle *extension*. La forma e le dimensioni dei patch sono state scelte in base a valutazioni sull'influenza che tali caratteristiche avrebbero potuto avere sulla cinematica valvolare e sulla continenza della valvola, e i test sperimentali si sono concentrati esclusivamente su campioni trattati con *extension* di questo tipo. Sarebbe tuttavia interessante realizzare e sperimentare *extension* di altre forme, in modo da valutare quale sia quella più funzionale. Altrettanto rilevante potrebbe essere lo studio della stessa forma al variare dell'altezza del margine di coaptazione, che in questo studio è stata determinata sulla base dell'esperienza dei chirurghi nostri collaboratori e mantenuta costante per ogni protesi.

Oltre alla forma, anche il materiale con cui sono realizzate le *extension* potrebbe essere oggetto di un'indagine futura. Non è stato infatti verificato in alcun modo se il pericardio equino da noi utilizzato sia il migliore possibile per realizzare le protesi.

Nella campagna sperimentare effettuata, per ogni campione di radice aortica sono stati effettuati un test con la valvola senza *extension* e un test in seguito all'applicazione della chirurgia. Un miglioramento del protocollo sperimentale potrebbe consistere nell'effettuare un test anche della situazione intermedia, ovvero un test della valvola dopo che è stata riprodotta l'insufficienza e prima dell'applicazione delle *extension*. Questo permetterebbe di valutare quanto la funzionalità della valvola è compromessa dalla patologia e quindi qual è la reale entità del beneficio apportato con l'applicazione delle *extension*. Si ritiene, comunque, che la mancanza di un test in tale condizione sperimentale non infici la validità dei risultati ottenuti in questo studio. Inoltre, anche se

l'entità dell'insufficienza non è stata quantificata in modo preciso, la riproduzione della patologia valvolare è stata realizzata sempre dallo stesso chirurgo, il quale ha un'esperienza pluridecennale, e ciò consente di affermare con sicurezza che l'entità dell'insufficienza riprodotta era tale da compromettere totalmente la continenza valvolare.

La realizzazione di protesi pre-costituite è un cardine di questo studio *in vitro*, in base alla considerazione che questo approccio avrebbe facilitato il compito del chirurgo. Sicuramente, però, questa non è l'unica modalità possibile per l'applicazione delle *extension* alla valvola aortica: ad esempio, le *extension* potrebbero essere suture singolarmente sui tre foglietti valvolari. Lo studio di modalità alternative di applicazione della tecnica consentirebbe quindi di evidenziare vantaggi e svantaggi della scelta fatta in questo studio.

Bibliografia

1. Ahn H., Kim K.-H., Kim Y. J., "Midterm result of leaflet extension technique in aortic regurgitation", *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002; 21: 465-469.
2. Antona C., Mangini A., Lemma M., Spina A., Innorta A. e Tusa M., "Ruolo della chirurgia riparativa nell'insufficienza valvolare aortica: il 'superfluo' diventato 'utile' pronto per essere 'indispensabile'", *Ital Heart J*, 2005; 6 (Suppl 2): 14S-18S.
3. Balboni G. C. et al., "Anatomia umana", Edi.Ermes Editore, Milano, 2004.
4. Bendre S. C., Fessler C. L. and Starr A., "Aortic valve repair with pericardial leaflet extension for aortic valve insufficiency", *Ind J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002; 18: 150-153.
5. Cabrol C., Guiraudon G., Bertrand M., et al., "Le traitement de l'insuffisance aortique par l'annuloplastie aortique", *Arch Mal Coeur*, 1966; 59: 1305-12.
6. Carr J. A. and Savage E. B., "Aortic valve repair for aortic insufficiency in adults: a contemporary review and comparison with replacement techniques", *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004; 25: 6-15.
7. Castano P. et al., "Anatomia umana - Principi", Edi.Ermes Editore, Milano, 2007.
8. Cheng A., Dagum P. and Miller D. C., "Aortic root dynamics and surgery: from craft to science", *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2007; 362, 1407-1419.
9. Dagum P., Green G. R., Nistal F. J., Daughters G. T., Timek T. A., Foppiano L. E., Bolger A. F., Ingels Jr N. B. & Miller D. C., "Deformational dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants", *Circulation*, 1999; 100, II54-II62.
10. David T.E., "Aortic valve repair in patients with Marfan syndrome and ascending aorta aneurysms due to degenerative disease", *J Card Surg*, 1994; 9(suppl): 182-7.
11. Duran C.M., Gometza B., Shahid M., Al-Halees Z., "Treated bovine and autologous pericardium for aortic valve reconstruction", *Ann Thorac Surg*, 1998; 66(6 suppl): S166-9.
12. Garamella J.J., Cruz A.B. Jr., Heupel W.H., et al., "Ventricular septal defect with aortic insufficiency: Successful surgical correction of both defects by the transaortic approach", *Am J Cardiol*, 1960; 5: 266-72.

13. Grinda J. M., Latremouille C., Berrebi A. J., Zegdi R., Chauvaud S., Carpentier A. F., Fabiani J.-N. and Deloche A., "Aortic cusp extension valvuloplasty for rheumatic aortic valve disease: mietermi result", *Ann Thorac Surg*, 2002; 74: 438-43.
14. Jeong D. S., Kim K.-H. and Ahn H., "Long-term results of the leaflet extension technique in aortic regurgitation: thirteen years of experience in a single center", *Ann Thorac Surg*, 2009; 88: 83-89.
15. Lansac E., Lim H. S., Shomura Y., Lim K. H., Rice N. T., Goetz W., Acar C. & Duran C. M. G., "A fourdimensional study of the aortic root dynamics", *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2002; 22, 497-503.
16. Lapenna E., De Bonis M. and Alfieri O., "Indicazioni e timing chirurgico nella patologia valvolare aortica", *Cardiology science*, 2008; vol 6.
17. Lillehei C. W., Gott V.L., De Wall R.A., et al., "The surgical treatment of stenotic or regurgitant lesions of the mitral and aortic valves by direct vision utilizing a pump oxygenator", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1958; 35: 154-91.
18. Mills P., Leech G., Davies M., Leatham A., "The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve", *Br Heart J*, 1978; 40: 951-957.
19. Mulder D.G., Kattus A.A., Longmire W.P., "The treatment of acquired aortic stenosis by valvuloplasty", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1960; 40: 731-43.
20. Odim J., Laks H., Allada V., Child J., Wilson S. and Gjertson D., "Results of aortic valve-sparing and restoration with autologous pericardial leaflet extension in congenital heart disease", *Ann Thorac Surg*, 2005; 80: 647-654.
21. Puig L.B., Verginelli G., Bellotti G., et al., "Homologous dura mater cardiac valve. Preliminary study of 30 cases", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1972; 64: 154-60.
22. Reul H. & Talukder N., "Heart valve mechanics", *The heart*, 1989; New York, NY: McGraw Hill.
23. Ribeiro P. J. F., Evora P. R. B., Vicente W. V. A. and Menardi A. C., "Reconstructive Surgery for Aortic Valve Disease", *Arq Bras Cardiol*, 2000; volume 74 (n° 5).
24. Ricchi A., Carta A. M., Lixi G., Pani A., Davoli G., Del Prete G., Cirio E. M., Falchi S., "Ricostruzione della radice aortica: risultati a medio termine", *Ital Heart J Suppl*, 2000; 1 (4): 527-531.
25. Rugarli C., "Medicina interna sistematica", Masson Editore, Milano, 2005.

26. Sacks M. S. and Yoganathan A. P., "Heart valve function: a biomechanical perspective", *Phil. Trans. R. Soc. B*, 2007; 362, 1369-1391.
27. Senning A., "Aortic valve replacement with fascia lata", *Acta Chir Scand*, 1966; (suppl): 17-20.
28. Senning A., "Fascia lata replacement of aortic valves", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1967; 54: 465-70.
29. Senning A., Rothlin M., "Reconstruction of the aortic valve with fascia lata, initial and long-term results", *Vasc Surg*, 1973; 7: 29-35.
30. Senning A., Rothlin M., "The late fate of autologous fascia lata valve grafts in the aortic position", *Israel J Med Sci*, 1975; 11: 179-84.
31. Thubrikar M., "The aortic valve", Boca Raton, 1990; FL: CRC.
32. Trusler G.A., Moes C.A.F., Kidd B.S.L., "Repair of ventricular septal defect with aortic insufficiency", *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1973; 66: 394-403.
33. Tuffler T., "Etat actuel de la chirurgie intrathoracique", XVII Internat Congress Med, London, 1913; Sec VII(Pt II): 247-9.
34. Underwood M. J., El Khoury G., Deronck D., Glineur D., Dion R., "The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction", *Heart*, 2000; 83: 376-380.
35. Vismara R., Fiore G. B., Mangini A., Contino M., Lemma M., Redaelli A., Antona C., "A Novel Approach to the In Vitro Hydrodynamic Study of the Aortic Valve: Mock Loop Development and Test", *ASAIO J*, 2010; 56(4):279-284.