

POLITECNICO DI MILANO
Facoltà di Ingegneria dei Sistemi
Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica



**Sviluppo di un banco prova pulsatile per l'analisi
fluidodinamica e cinematica di valvole cardiache su cuore
porcino isolato**

Relatore: **Prof. Gianfranco B. Fiore**

Correlatori: **Ing. Riccardo Vismara**
Dott. Massimo Lemma

Tesi di Laurea di:

Lorenzo Valerio matr **735259**

Alberto M. Leopaldi matr **735124**

Anno Accademico 2009 - 2010

INDICE

SOMMARIO	1
ABSTRACT.....	8
INTRODUZIONE.....	15
1 CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA CARDIACA	18
1.1 Anatomia del muscolo cardiaco	18
1.1.1 Configurazione esterna.....	18
1.1.2 Configurazione interna.....	21
1.1.3 La valvola mitrale	24
1.1.4 La valvola aortica.....	26
1.1.5 L'arteria aorta.....	27
1.2 Il ciclo cardiaco	28
1.2.1 Fase sistolica	29
1.2.2 Fase diastolica	30
1.2.3 Il lavoro cardiaco.....	31
2 STATO DELL'ARTE E SPECIFICHE DI PROGETTO.....	33
2.1 Banchi prova per la valutazione fluidodinamica di protesi valvolari.....	34
2.1.1 Il lavoro di Cornhill.....	34
2.1.2 Il banco prova sviluppato da Verdonck	35
2.2 Banchi prova per il test di complessi valvolari <i>ex-vivo</i>	37
2.2.1 Banco prova per lo studio della valvola aortica – Vismara et al.....	37
2.2.2 Banco prova per lo studio della valvola mitrale – Arita et al.....	40

2.3	Banchi prova per esperimenti con cuori interi	43
2.3.1	Lo studio effettuato da Chinchoy	43
2.3.2	Il lavoro di Hill su cuori umani	45
2.3.3	Il banco prova sviluppato da Araki	47
2.3.4	Il banco prova introdotto da Richards	51
2.4	Considerazioni finali e specifiche di progetto	54
3	PROGETTO E REALIZZAZIONE DEL BANCO PROVA.....	59
3.1	Unità di misura adottate	59
3.2	Set-up sperimentale	60
3.2.1	Layout generale	60
3.2.2	Sistema pompante pulsatile.....	62
3.2.3	Simulatore di impedenza sistemica.....	64
3.3	Modello a parametri concentrati utilizzato in fase di progettazione e dimensionamento	66
3.3.1	Modellazione del campione biologico	72
3.4	Progettazione dei componenti idraulici del banco prova	77
3.4.2	Collettore.....	78
3.4.3	Sistema di connessione apicale	81
3.4.4	Sistema di connessione aortico	84
3.4.5	Sistema di connessione atriale	92
3.4.6	Reservoir per il precarico atriale	94
3.5	Ottimizzazione del layout e realizzazione di un telaio di supporto.....	97
3.6	Strumentazione del banco prova	101
3.7	Sistemi di acquisizione video	102

4	PROTOCOLLI SPERIMENTALI ED ELABORAZIONE DEI DATI	105
4.1	Protocolli di prova	105
4.2	Elaborazione ed interpretazione dei dati sperimentali.....	110
5	RISULTATI E DISCUSSIONE.....	113
5.1	Tracciati sperimentali di portata e pressione	113
5.2	Confronto delle curve sperimentali con gli andamenti calcolati dal modello a parametri concentrati.....	116
5.3	Imaging delle strutture valvolari cardiache	123
5.3.1	Immagini endoscopiche	123
5.3.2	Immagini ecocardiografiche.....	126
	CONCLUSIONI, LIMITI E SVILUPPI FUTURI.....	128
	BIBLIOGRAFIA.....	131
	APPENDICE	134

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, l'introduzione in cardiocirurgia di tecniche chirurgiche riparative e mini-invasive ha favorito lo sviluppo di banchi prova che permettessero di ospitare intere strutture cardiache. Le potenziali applicazioni di questi sistemi sono molteplici; si pensi all'analisi cinematica dei lembi valvolari, allo studio di valvole percutanee trans catetere o alla possibilità di sperimentare nuove tecniche chirurgiche di riparazione valvolare, permettendo la didattica e l'addestramento operativo per i nuovi cardiocirurghi.

L'utilizzo di un cuore intero, infatti, consente di fornire un ambiente familiare al clinico, in cui esso possa simulare interventi in endoscopia ed analizzarne *in vitro* l'efficacia.

Il presente lavoro si inserisce in questo ambito di ricerca e mira a sviluppare un banco prova per l'utilizzo di cuori porcini isolati che renda possibile l'imaging delle strutture valvolari cardiache con differenti tecniche e permetta la simulazione di interventi chirurgici riparativi in condizioni fluidodinamiche pulsatili.

MATERIALI E METODI

Architettura del banco prova

Il layout generale del banco prova è riportato in Figura 1. L'elemento centrale del sistema è rappresentato da un cuore porcino integro, il cui ventricolo sinistro è collegato al sistema pompante pulsatile mediante un connettore suturato in posizione apicale. Quest'ultimo è a sua volta connesso ad un collettore, che permette il collegamento di una pompa peristaltica ausiliaria, utilizzata esclusivamente in fase di riempimento del sistema, e del sistema pompante pulsatile.

Il circuito di postcarico è costituito da un simulatore di impedenza sistemica, collegato al campione biologico a livello dell'aorta ascendente mediante un apposito sistema di connessione a doppio cono. A valle del postcarico è posto un reservoir che funge da precarico per la camera atriale sinistra. A livello apicale ed aortico sono presenti appositi accessi video per consentire l'imaging delle strutture cardiache.

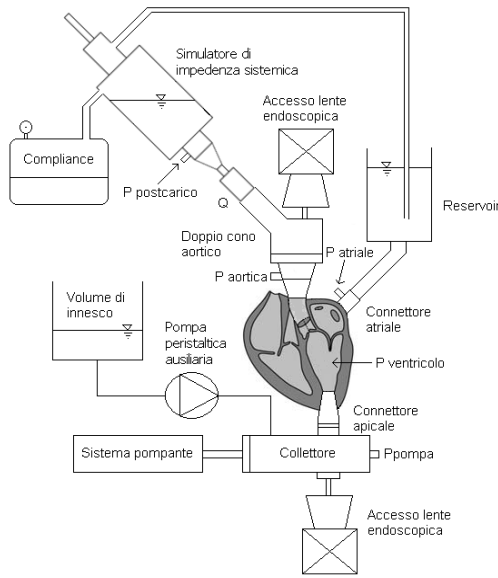


Figura 1: layout generale del banco prova sviluppato nel presente lavoro.

Un telaio di servizio consente di regolare la disposizione spaziale delle componenti del banco. In Figura 2 si riporta un'immagine del banco sviluppato.

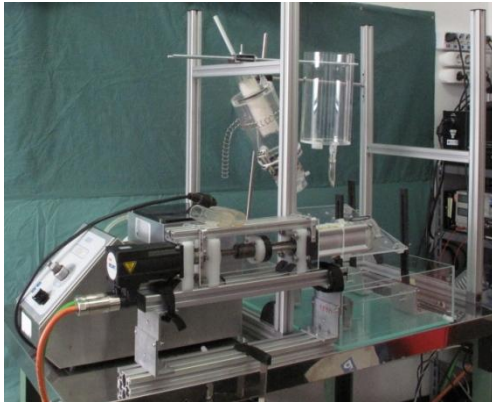


Figura 2: fotografia del setup sperimentale.

Sia il sistema pompante pulsatile, sia il simulatore di impedenza sistemica

erano già stati realizzati nell'ambito di precedenti lavori.

Il sistema pompante, in particolare, consiste in una pompa volumetrica a pistone in grado di replicare fedelmente le onde di portata cardiaca sistolica e diastolica.

Il simulatore di impedenza sistemica è basato su un modello a 3 parametri concentrati (RCR): una resistenza caratteristica, posta in serie ad un circuito parallelo costituito da una capacitance ed una resistenza periferica.

Modello idraulico a parametri concentrati

Per coadiuvare la fase di progettazione e dimensionamento dei componenti idraulici, è stato sviluppato un modello idraulico a parametri concentrati, descrittivo del banco prova e dei suoi elementi, il cui schema elettrico equivalente è riportato in Figura 3.

L'obiettivo del modello è stato quello di identificare dei vincoli nei valori di resistenza, inertanza e compliance dei vari componenti circuitali, al fine di ottimizzare, in via preliminare, il comportamento fluidodinamico del sistema e verificare il dimensionamento degli elementi progettati.

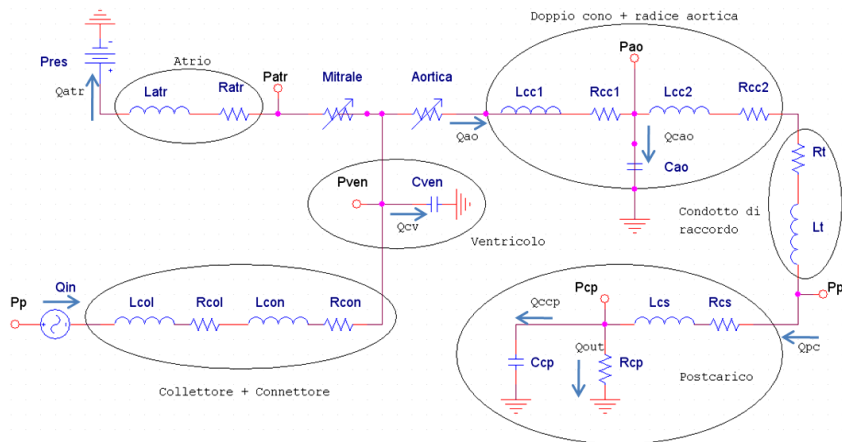


Figura 3: schema circuitale del modello a parametri concentrati sviluppato per descrivere il banco prova. I blocchi indicano le differenti componenti circuitali modellizzate.

Il ventricolo sinistro è stato modellizzato, trascurando gli effetti resistivi ed inerziali, come una compliance costante.

Per valutare l'influenza che esso ha sulla volumetricità del sistema sono state effettuate alcune simulazioni, imponendo 3 valori di compliance ventricolare, ottenuti linearizzando la caratteristica pressione-volume del ventricolo in fase diastolica.

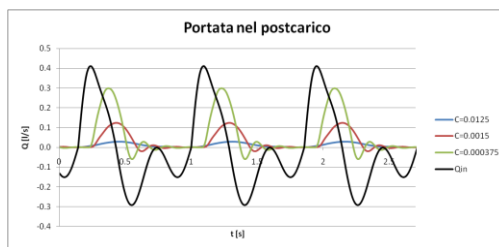


Figura 4: andamento della portata fluente nel postcarico in funzione di differenti compliance ventricolari.

Dai grafici in Figura 4 emerge come all'aumentare della compliance diminuisce il grado di volumetricità del sistema, in quanto una quota parte crescente della portata generata dalla pompa ma viene assorbita dalla camera ventricolare.

Sebbene la caratteristica passiva pressione-volume dei campioni biologici non sia direttamente controllabile, in fase sperimentale è possibile modificare le condizioni di lavoro cui il cuore è sottoposto.

Ciò consente di migliorare la volumetricità del banco prova ed ottenere curve di pressione significative (Figura 5), sebbene siano presenti, in fase diastolica, alcune oscillazioni non fisiologiche.

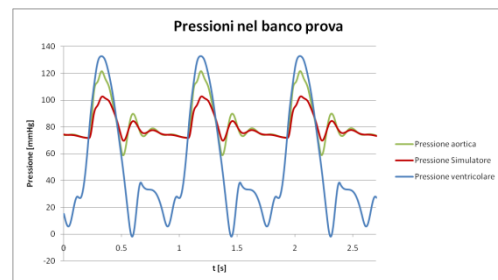


Figura 5: andamento delle pressioni calcolate dal modello in ventricolo, aorta e simulatore.

Sistemi di connessione cuore-circuito

I componenti idraulici di connessione cuore-circuito sono stati progettati e

dimensionati cercando di minimizzare le inertanze e le resistenze idrauliche.

Il sistema di connessione apicale è costituito da un cilindro cavo in plexiglas, che viene inserito nel ventricolo sinistro attraverso un foro praticato chirurgicamente. Il vincolo meccanico con il sistema biologico è assicurato da un tubo in Dacron, ricavato a partire da una protesi vascolare, che riveste esternamente il connettore; la protesi è suturata al miocardio e vincolata al connettore mediante fascettatura. Il connettore è connesso al collettore ed è coassiale all'accesso per l'ottica endoscopica.

A livello atriale è stata adottata una soluzione analoga a quella appena descritta.

A livello aortico la connessione è stata realizzata mediante un sistema a doppio cono. Il componente progettato è composto da due elementi conici cavi, tra loro coassiali, di identica conicità. Inserendo la parete del vaso tra di essi si garantisce il vincolo meccanico tra cuore e circuito di valle ed al tempo stesso, si assicura la tenuta idraulica del sistema. Il sistema di connessione aortico prevede un apposito raccordo di uscita, che devia la portata verso il simulatore di impedenza sistemica ed è dotato di un accesso, coassiale alla radice aortica, per lente endoscopica.

Strumentazione di misura e di imaging

Il banco prova è stato strumentato per permettere l'acquisizione della portata uscente dal ramo aortico e delle pressioni ventricolari, aortiche, del simulatore ed atriali. Le misure di portata sono state acquisite mediante un flussimetro a tempo di transito (HT110R Transonic systems inc), le misure di pressione utilizzando dei trasduttori piezoresistivi (PC140 series, Honeywell Inc., Morristown, NJ). Tutti i dati sono stati acquisiti ad una frequenza di campionamento di 200 Hz.

È stato effettuato imaging dei complessi valvolari con una lente endoscopica Olympus rigida da 10 mm, provvista di un canale luce coassiale alimentato mediante una colonna per illuminazione Olympus Visera CLV-S40. L'acquisizione di filmati a colori è stata eseguita con una colonna per immagini Olympus Visera OTV-S7 Digital Processor.

Protocollo di prova

I cuori porcini vengono lavati con soluzione fisiologica ed eparina. Una volta praticata la chirurgia per predisporre gli accessi apicale, aortico ed atriale, il campione biologico viene connesso al banco prova ed il circuito innescato mediante la pompa peristaltica ausiliaria. Viene azionato il sistema pompante pulsatile e raggiunta la condizione di lavoro di 70 bpm, con una gittata di 70 ml.

RISULTATI

Traccianti sperimentali di pressione e portata

Sono state eseguite 3 prove di verifica funzionale del banco prova.

In Figura 6 e 7 si riportano i traccianti sperimentali di portata nel simulatore di impedenza e di pressione ventricolare, aortica, sistemica e atriale.

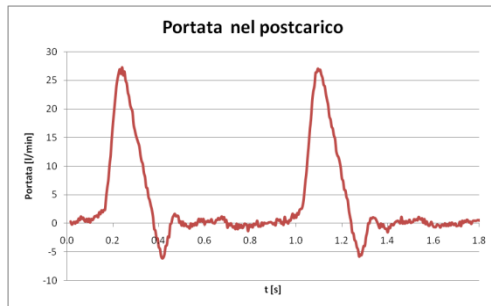


Figura 6: traccianti sperimentali di portata nel postcarico.

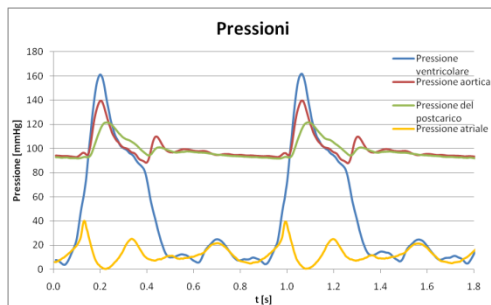


Figura 7: traccianti sperimentali di pressione.

I valori medi di portata ottenuti nelle prove di verifica funzionale del banco prova sono stati pari a 3.50 ± 0.1 l/min. La pressione media di lavoro del simulatore di impedenza sistemica è pari a 105 ± 13 mmHg ed è compresa nel range 90-120 mmHg, mostrando

quindi una buona corrispondenza con i tipici valori fisiologici.

Tuttavia, i traccianti di pressione atriale, ventricolare, aortica ed, in modo minore, di pressione del simulatore, presentano alcune oscillazioni, specialmente in fase diastolica.

Acquisizioni endoscopiche

In Figura 8 si riportano alcuni fotogrammi della valvola aortica ottenuti sfruttando l'accesso aortico. In fase sperimentale sono state anche registrate immagini della valvola mitrale ed aortica sfruttando l'accesso apicale.

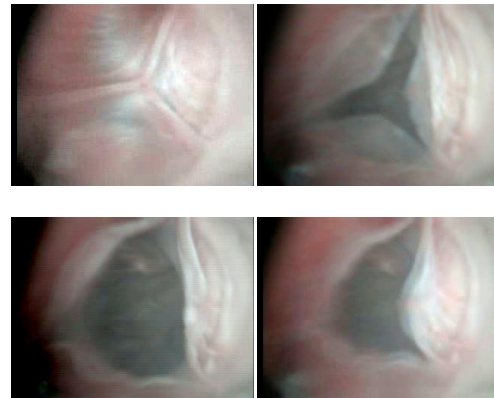


Figura 8: fotogrammi relativi alla cinematica della valvola aortica, ottenuti per via endoscopica.

DISCUSSIONE

Gli andamenti sperimentali di portata e di pressione mostrano una buona corrispondenza con i tipici andamenti fisiologici. A livello generale, i traccianti di pressione presentano un

carattere oscillatorio, evidente in particolar modo in fase diastolica, dovuto all'interazione tra elementi capacitivi ed inerziali.

I valori medi di portata ottenuti sono risultati inferiori rispetto ai 5 l/min erogati dal sistema pompante, si ritiene principalmente a causa dell'effetto compliant del ventricolo sinistro. In fase diastolica, inoltre, i tracciati di portata presentano un retroflusso, interpretabile come effetto della chiusura della valvola aortica e del riempimento dei lembi valvolari.

Per quanto riguarda i tracciati di pressione, la differenza tra i valori di registrati a livello aortico e ventricolare in fase sistolica è dovuta principalmente ai contributi inerziali e cinetici.

Le oscillazioni presenti a livello atriale, invece, si ritiene siano causate dalla dinamica delle strutture cardiache in fase sistolica; la pompa pulsatile, infatti, dilata le pareti cardiache provocando oscillazioni del fluido presente nella camera atriale. Le immagini ottenute per via endoscopica hanno dimostrato le potenzialità del banco prova nell'osservazione della dinamica delle strutture cardiache.

CONCLUSIONI

Nel presente lavoro è stato progettato e realizzato un banco prova in grado di utilizzare cuori porcini isolati, sottoponendoli a condizioni

fluidodinamiche comparabili con quelle fisiologiche e rendendo possibile l'imaging delle strutture valvolari cardiache con tecniche endoscopiche. I risultati ottenuti in fase di verifica funzionale del banco prova hanno permesso di constatare il rispetto delle specifiche poste. I tracciati di portata e pressione rilevati sono risultati coerenti con gli andamenti fisiologici, mentre le immagini delle strutture valvolari ottenute hanno dimostrato l'efficacia degli accessi endoscopici predisposti. Il presente ha evidenziato alcune criticità. In primo luogo, i valori di portata media misurati sul banco prova sono risultati inferiori a quelli auspicabili; i tracciati sperimentali, inoltre, mostrano oscillazioni non fisiologiche. Gli sviluppi futuri del banco, quindi, dovranno essere indirizzati verso un'ottimizzazione del circuito idraulico, al fine di ridurre gli effetti inerziali e resistivi. Per quanto riguarda l'acquisizione di immagini, la principale problematica riscontrata in fase sperimentale è causata dalla non orientabilità della lente endoscopica. Uno dei più rilevanti sviluppi applicativi del banco prova realizzato, infine, è costituito dalla possibilità di eseguire procedure chirurgiche riparative sul campione biologico, in condizioni pulsatili. Nell'immediato futuro, quindi, è auspicabile l'utilizzo del banco per l'esecuzione di studi comparativi tra differenti tecniche chirurgiche.

ABSTRACT

INTRODUCTION

In the last years, the introduction of new surgical techniques for heart valve repair lead to the development of mock loops able to host entire explanted hearts. There are a lot of possible applications for this kind of systems: from the cinematic analysis of valvular leaflets to the study of percutaneous valve, to the possibility of experiment new surgical techniques, thus allowing teaching and training for new cardio surgeons.

An entire explanted heart, indeed, allows the surgeon to operate in a very familiar environment, where he can simulate surgery procedures and analyze, *in vitro*, their effectiveness.

Therefore, the present study aims to develop a mock loop, capable of using entire explanted porcine hearts in order to get images of cardiac valvular structures with different techniques and to allow the performance of surgical procedures for heart valve repair in pulsatile fluid dynamics conditions.

MATERIALS AND METHODS

Mock Loop's architecture

Mock loop's layout is shown in Figure 1. The central element is represented

by an entire swine heart, whose left ventricle is connected to the pulsatile pumping system through a connector, sutured in apical position. The connector is fixed to a component that allows the connection of a peristaltic pump, used in order to fill the mock loop, and of the pulsatile pumping system. The after load circuit is made of a systemic impedance simulator, which is connected to the biological sample in the ascending aorta region through a double cone system. Preload is achieved through a reservoir that passively fills the left atrium. Accesses to allow endoscopic imaging of cardiac structures are localized in the apical and aortic region.

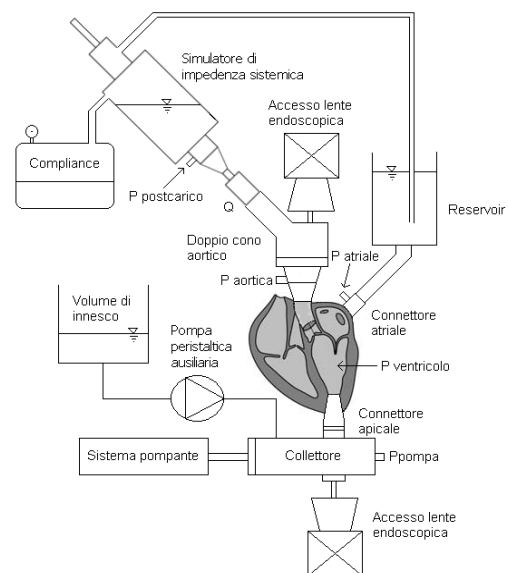


Figure 1: general layout of the mock loop designed and developed in the present study.

An external structure allows mock loop's components special positioning adjustment. Figure 2 shows an image of the experimental setup.



Figure 2: picture of the experimental setup.

Both the pulsatile pumping flow and the systemic impedance simulator have been previously developed for other studies. The pumping system consists in a volumetric piston pump which can accurately replicate systolic and diastolic flow paths.

The systemic impedance simulator consists of a hydraulic circuit, based on a three lumped parameter model (RCR): a characteristic resistance, placed in series to a parallel circuit consisting of a capacitance and a resistance.

Hydraulic lumped parameter model

In order to assist design and sizing of the hydraulic components, a hydraulic lumped parameter model, describing the whole mock loop, was developed. Its electrical equivalent circuit is shown in Figure 3.

The aim of the model was to identify some constraints in the values of resistance, inertia and compliance of the different circuit components in order to optimize, in the design phase, mock loop's fluid dynamics and to check sizing of the designed elements. The left ventricle was modelled, neglecting the resistive and inertial effects, as a constant compliance. In order to evaluate the influence it has on system's flow, some simulations were carried out by imposing three different values of left ventricular compliance, obtained through the linearization of the pressure-volume relation during the diastolic phase (EDPRV).

From the analysis of the graphs reported in Figure 4, came out how an increase in the left ventricle compliance causes a reduction of the flow that reach the circuit after the aortic valve, because most of the flow imposed by the pumping system is stored by the ventricle chamber.

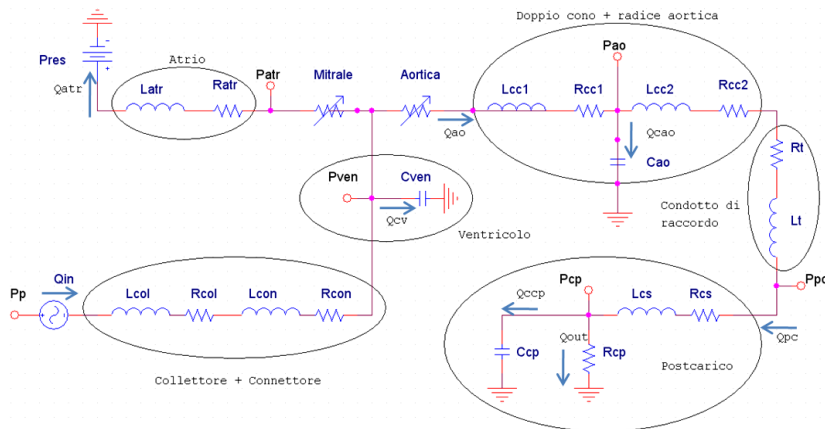


Figure 3: electrically equivalent circuit of the hydraulic lumped parameter model used during the designing and sizing phase.

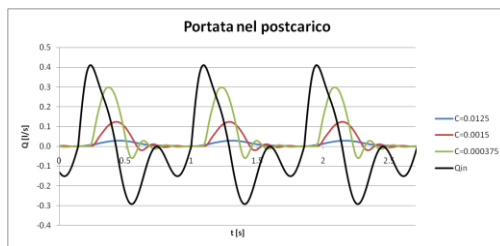


Figure 4: flow paths in the after load circuit, calculated by changing left ventricle compliance.

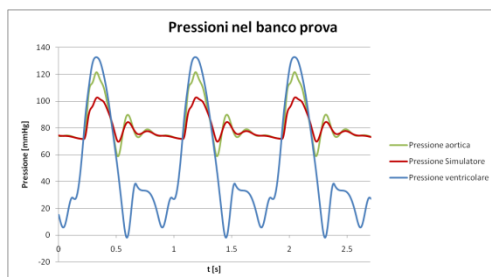


Figure 5: pressure paths in the ventricle, aorta and systemic impedance simulator.

Although the passive pressure-volume relation of the biological samples is not directly controllable, it is possible, during the experiments, to modify the working condition the heart is exposed to.

In this way it is possible to control the flow in the mock loop, thus obtaining significant pressure paths (Figure 5),

even if there are some non physiological oscillations during the diastolic phase.

Connections between heart and circuit

The hydraulic components of the mock loop have been designed and sized trying to minimize resistance and inertia.

The apical connection system is made by an hollow Plexiglas cylinder, inserted in the left ventricle through a surgically made hole. The mechanical bond with the biological system is provided by a Dacron tube, obtained from a vascular prosthesis, which covers the outer surface of the connector; the prosthesis is sutured to the myocardium and bound to the connector through a band. The connector is connected to the collector and is coaxial to the optical access for the endoscope.

At the atrial level, a solution similar to the one just described was adopted.

In the aortic district, the connection have been of the mock loop with the

heart has been ensured by using a double cone system. The designed components are two coaxial hollow cones, with the same taper angle. By fixing the aortic wall between them, it is possible to ensure the mechanical bond between the biological sample and the after load circuit and, at the same time, water tightness is achieved. The aortic connection system provides a deflected outlet, which diverts the flow coming from the aortic root to the systemic impedance simulator; it also has an access, coaxial to the aortic root, for the endoscopic lens.

Measurements and imaging instrumentation

The mock loop has been equipped in order to measure the flow after the aortic root and the pressures in the ventricle, in the aortic root, in the left atrium and at the inlet section of systemic impedance simulator.

Flow measurements were acquired with a transit time flow meter (Transonic Systems Inc HT110R), while pressure measurements using piezoresistive transducer (PC140 series, Honeywell Inc., Morristown, NJ). All data were acquired at a sampling frequency of 200 Hz.

Imaging of the valvular complex has been made using a rigid endoscope lens Olympus of 10 mm, provided with a coaxial light channel powered by a lighting column Olympus CLV-S40.

The acquisition of color film was performed with a column for pictures Olympus OTV-S7 Digital Processor.

Experimental protocol

Porcine hearts are washed in a saline solution with heparin. Once surgery has been practiced in order to provide the apical aortic and atrial accesses, the biological sample is connected to the mock loop and the circuit filled by the auxiliary peristaltic pump. After this, the pulsatile pumping system begins working and reaches the condition of 70 bpm, with a stroke volume of 70 ml.

RESULTS

Experimental paths of flow and pressures

Three experimental tests were carried out in order to check mock loop's functionality. The experimental path of flow and pressures are reported in Figure 6 and 7.

The mean flow obtained amounted to 3.50 ± 0.1 l / min. The average working pressure of the systemic impedance simulator is 105 ± 13 mmHg, included in the range 90-120 mmHg, thus showing a good match with the typical physiological values.

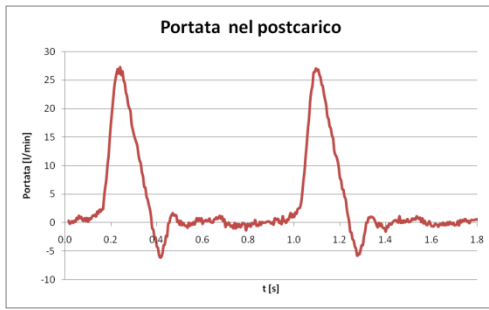


Figure 6: experimental flow paths.

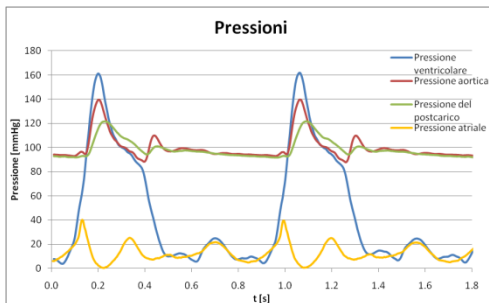


Figure 7: experimental pressure paths.

Anyway, pressure paths measured at the ventricular, aortic and atrial level show some non physiological oscillations, which are more relevant during the diastolic phase.

Endoscopic acquisitions

Figure 8 shows some frames of the aortic valve, recorder using the aortic access for the endoscopic lens. During the experiments also pictures of the mitral and aortic valve, using the apical access, have been recorded.

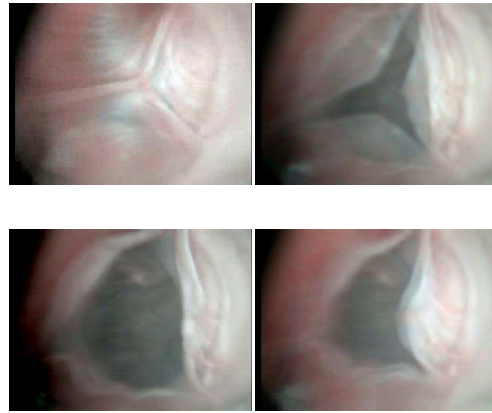


Figure 8: frames of the aortic valve that show its cinematic during the systolic phase.

DISCUSSION

Experimental pressure and flow paths show a good correspondence with the typical physiological trends. In general, all paths have an oscillatory character, especially during the diastolic phase, due to the interaction between inertial and capacitive elements.

Mean flow obtained are less than the 5 l/min flow delivered by the pump system, probably because of the effect that left ventricular compliance plays. During the diastolic phase, flow paths present a negative back flow, interpretable as a result of the closure of the aortic valve and the filling of the valve leaflets.

For what concerns pressure paths, the difference between the values recorded in the aortic root and in the ventricular chamber during systole is reasonably

due, mainly, to the inertial and kinetic contributions. The oscillations present at the atrial level are probably due to the dynamics of cardiac structures during systolic phase; the pulsatile pump, in fact, expands the heart walls causing fluctuations of the fluid in the atrial chamber.

Images obtained by endoscopy showed the potential of the mock loop in the observation of the dynamics of cardiac structures.

CONCLUSIONS

In the present study a mock loop capable of using isolated porcine heart was designed and built. The circuit is made in order to obtain flow conditions comparable with the physiological ones and in order to perform imaging of heart valve structures with endoscopic techniques. The results obtained during the functional verification of the mock loop have confirmed that the set requirements have been reached. Flow and pressure paths recorded were consistent with the physiological ones, while the images of the valvular

structures obtained have demonstrated the efficacy of the endoscopic accesses.

The present study has highlighted some critical issues. First of all, average values of flow rate, measured during the experimental tests, were lower than desirable; moreover, experimental paths have shown some non physiological oscillations.

Future developments of this mock loop, therefore, must be addressed toward optimization of the hydraulic system in order to reduce the inertial and resistive contribution.

Regarding the acquisition of images, the main problems faced in the experimental phase is caused by the difficulty of changing the angular position of the endoscopic lens. Finally, one of the most significant developments of the mock loop will be the possibility to perform surgical procedures on reparative biological sample, under pulsatile flow conditions. In the immediate future, therefore, it is desirable to use the mock loop in order to perform comparative studies between different surgical techniques.

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari sono una delle principali cause di morte nei paesi occidentali; di queste, il 40% circa è costituito da valvulopatie. I principali fattori di rischio sono rappresentati da patologie polmonari croniche, arteriopatie, angine frequenti, infarto, disfunzioni neurologiche, endocarditi, ipertensione, cardiomiopatie dilatative. In generale, le condizioni patologiche di una valvola si possono ricondurre a due stati principali: stenosi ed insufficienza. Quest'ultima consiste nell'incapacità, da parte della valvola, di impedire il reflusso sanguigno in fase di chiusura; la stenosi, invece, consiste in un restringimento notevole dell'orifizio valvolare a causa del quale il passaggio del normale flusso sanguigno risulta compromesso.

Le metodologie attualmente disponibili per la risoluzione di questo tipo di problemi sono la sostituzione e la riparazione valvolare; la prima assicura un ottimo ripristino della funzionalità cardiaca ma, per contro, presenta degli svantaggi. Nel caso di protesi meccaniche, in particolare, la necessità di associare una terapia anticoagulante condiziona la qualità di vita del paziente; nel caso di protesi di origine biologica, invece, i processi di calcificazione dei lembi valvolari limitano la durata della protesi stessa. Le tecniche di riparazione chirurgica valvolare, invece, permettono il recupero della funzionalità cardiaca assicurando un'eccellente qualità di vita al paziente. Le maggiori problematiche connesse a queste metodologie risiedono tuttavia nella loro scarsa standardizzazione, nella difficoltà dell'intervento e nella loro efficacia che, spesso, risulta operatore-dipendente.

Sia per quanto riguarda le sostituzioni valvolari, sia per le tecniche riparative, vengono sempre più spesso utilizzate modalità di impianto percutanee che permettono interventi mini-invasivi. Ciò consente, infatti, di ridurre sia i tempi di degenza dei pazienti e, quindi, i costi dei sistemi sanitari nazionali, sia la traumaticità dell'impianto per il paziente stesso.

In questo panorama risulta sempre più importante, sia per il chirurgo sia per i progettisti di dispositivi biomedicali, comprendere in modo esaustivo e dettagliato il

comportamento post-impianto di una protesi o, semplicemente, individuare la tecnica chirurgica di riparazione valvolare che può condurre ai migliori risultati clinici. Allo stesso modo sarebbe estremamente utile poter simulare un intervento chirurgico su un sistema fittizio che si avvicini il più possibile alle condizioni reali *in vivo*. Ciò consentirebbe di svolgere, *in vitro*, training chirurgici che permettano al personale medico di ottimizzare e standardizzare le procedure riparative, rendendole più affidabili e riducendo la dipendenza del loro successo dall'esperienza dell'operatore.

Fino ad alcuni anni fa esistevano essenzialmente due possibili approcci, entrambi ben consolidati, per rispondere a queste esigenze: l'utilizzo di modelli animali e quello di simulatori *in vitro*, ovvero banchi prova da laboratorio su cui testare le valvole biologiche di interesse. Queste due soluzioni si pongono agli opposti rispetto a fattori fondamentali quali la controllabilità delle variabili in gioco e la ripetibilità degli esperimenti, difficoltose e complesse nei modelli animali, e la possibilità di ricreare delle condizioni quanto più fisiologiche per il test, difficilmente raggiungibili in simulatori da laboratorio. Inoltre, mentre le prove *in vivo* su animali sono lo standard chirurgico per valutare nuove tecniche operatorie e sono passaggi indispensabili nella valutazione delle stesse, sono spesso scelte inefficienti per l'esplorazione iniziale a causa degli elevati costi ad esse correlati ed ai tempi di realizzazione non immediati.

Negli ultimi decenni si è quindi assistito allo sviluppo di sistemi che cercassero di mediare i vantaggi e gli svantaggi dei metodi appena descritti, quali ad esempio simulatori su cui fosse possibile testare interi cuori espantati. Queste soluzioni permettono, infatti, l'ottenimento di condizioni sperimentali decisamente più controllabili e ripetibili rispetto ai modelli animali, mantenendo allo stesso tempo una maggiore aderenza alle condizioni fisiologiche per quanto riguarda sia la morfologia anatomica, sia le condizioni ambientali cui l'unità valvolare da indagare è sottoposta.

Le potenziali applicazioni di queste tipologie di banchi prova sono molteplici; si pensi alla possibilità di studiare il comportamento delle strutture cardiache simulando condizioni patologiche piuttosto che all'analisi cinematica dei lembi valvolari. Un sistema di questo tipo permetterebbe inoltre lo studio di nuovi dispositivi biomedicali quali, ad esempio, nuove valvole percutanee transcateretere o nuovi anelli valvolari.

Una delle applicazioni che potenzialmente risulterebbe di maggiore interesse risiede però nella possibilità di sperimentare nuove tecniche chirurgiche di riparazione valvolare e di permettere la didattica e l'addestramento operativo per i nuovi cardiocirurghi. L'utilizzo di un cuore intero, infatti, consente di fornire un ambiente familiare al clinico, in cui esso possa simulare interventi in endoscopia ed analizzare *in vitro* l'efficacia degli stessi con un'immediatezza quasi paragonabile a quella che caratterizza gli esperimenti *in vivo* su animale.

Scopo del presente lavoro è dunque lo sviluppo di un banco prova per l'utilizzo di cuori porcini isolati al fine di rendere possibile l'imaging delle strutture valvolari cardiache con differenti tecniche e di permettere la simulazione di interventi chirurgici riparativi in condizioni fluidodinamiche pulsatili. In fase di progettazione del sistema si presterà dunque attenzione all'ottimizzazione delle condizioni fluidodinamiche cui il campione biologico è sottoposto, con particolare riferimento alle portate ed alle pressioni transvalvolari.

Il lavoro, sviluppato nell'ambito della collaborazione tra Politecnico di Milano ed Università degli studi di Milano - Facoltà di Medicina e Chirurgia, presso il laboratorio ForCardioLab dell'Ospedale Sacco di Milano, si articola in 4 capitoli:

Capitolo 1: si descriverà l'anatomia del cuore, con particolare attenzione al cuore sinistro ed alle valvole aortica e mitrale. Verranno inoltre fornite alcune nozioni di fisiologia cardiaca, utili alla comprensione del dimensionamento del banco prova.

Capitolo 2: si presenterà una panoramica completa dello stato dell'arte con riferimento ai banchi prova sviluppati per il test di valvole cardiache isolate ed ai sistemi sviluppati per lo studio di cuori interi espianati. Alla fine del capitolo verranno quindi presentate le specifiche progettuali del banco prova.

Capitolo 3: verranno discussi i materiali ed i metodi utilizzati nella progettazione del banco prova e nella realizzazione delle prove sperimentali.

Capitolo 4: verranno presentati e discussi dettagliatamente i risultati sperimentali ottenuti.

1 CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA CARDIACA

1.1 Anatomia del muscolo cardiaco

Il cuore, organo centrale dell'apparato circolatorio, è un muscolo che provvede a mantenere la circolazione del sangue nelle arterie, nelle vene e nelle reti capillari intermesse e si presenta in forma di cono appiattito in senso antero-posteriore. Risulta utile, ai fini della descrizione che verrà svolta nel seguito, anticipare la suddivisione anatomica del cuore in due metà, una destra ed una sinistra, ciascuna delle quali costituita da una cavità superiore, l'atrio, ed una inferiore, detta ventricolo. Le dimensioni medie del muscolo cardiaco, sebbene estremamente variabili nei limiti fisiologici in funzione di sesso, età e costituzione, sono 13-15 cm di lunghezza e 9-10 cm di larghezza. Il suo peso è compreso nel maschio fra 280 e 340 g, nella femmina fra 230 e 280 g.

1.1.1 Configurazione esterna

Il cuore è situato (Figura 1.1) nel mediastino anteriore tra le due pleure mediastiniche, al di sopra del diaframma, dietro lo sterno ed occupa *in situ* una posizione asimmetrica in cui l'apice punta verso il basso, in avanti ed è inclinato di circa 60° verso sinistra. Il cuore è avvolto dal pericardio, grande sacca fibrosa, grossolanamente piramidale, nella cui faccia interna è possibile distinguere una lamina parietale, che si accolla alla sacca fibrosa stessa, ed una lamina viscerale che riveste direttamente il cuore.

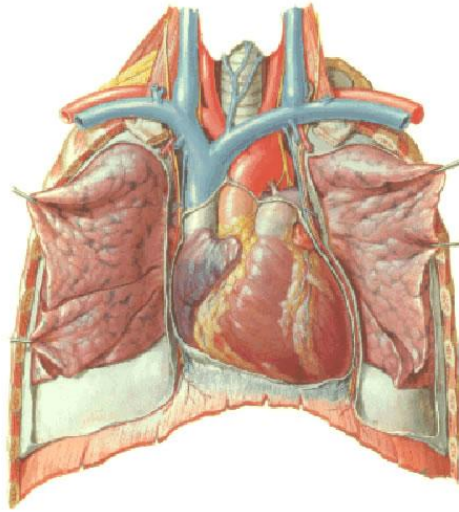


Figura 1.1: Configurazione esterna del cuore, esposizione anteriore [4].

Il cuore presenta una faccia anteriore, detta sterno-costale, ed una posteriore nota come diaframmatica, una base che guarda in alto, un margine destro, uno sinistro ed una punta, detta anche apice (Figura 1.2 ed 1.3). Un solco trasversale e superficiale, il solco coronario, diretto normalmente all'asse maggiore, incide sul cuore il limite tra la porzione superiore, formata dai due atri, e quella inferiore costituita dal ventricolo destro e sinistro.

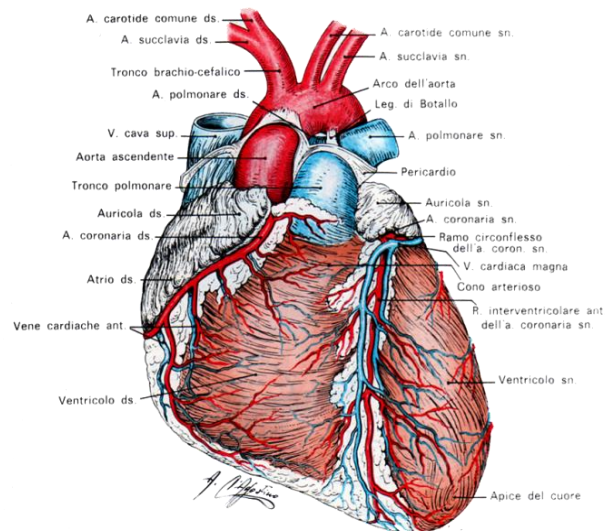


Figura 1.2: Faccia anteriore del cuore [1].

Sulla faccia sterno-costale del cuore (Figura 1.2) prevale la parte destra; questa faccia mostra, infatti, la superficie anteriore dell'auricola destra e gran parte del ventricolo di destra. La faccia diaframmatica (Figura 1.3) è formata dai due ventricoli e dai due atri; essa presenta il solco interatriale, il solco interventricolare posteriore e la parte posteriore del solco coronario. La base è formata invece dalla faccia superiore, convessa, dei due atri. Presenta lo sbocco della vena cava superiore, la quale si getta nell'atrio destro, e lo sbocco delle due vene polmonari destre e sinistre che si gettano nell'atrio sinistro. L'apice cardiaco è situato nel quinto spazio intercostale sinistro medialmente alla linea mamillare ed è costituito quasi completamente dall'apice del ventricolo sinistro, che sporge più in basso del destro. Sulla punta si congiungono i due solchi interventricolari, provenienti dalle facce anteriore e posteriore dei ventricoli.

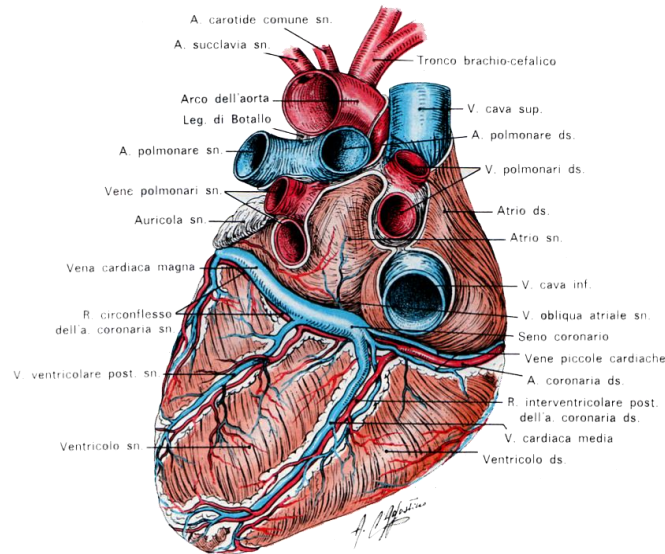


Figura 1.3: Faccia diaframmatica o posteriore del cuore [1].

1.1.2 Configurazione interna

Come già anticipato, il cuore è un organo cavo composto da due strutture simili, circuitalmente in serie, strettamente connesse, non comunicanti ed indipendenti: il cuore destro, che pompa il sangue venoso verso il circolo polmonare assicurando lo scambio di ossigeno e anidride carbonica, ed il cuore sinistro, che spinge il sangue arterioso proveniente dal circolo polmonare verso il circolo periferico che irrori tutti gli altri distretti corporei. Cuore destro e sinistro sono a loro volta divisi in due cavità: l'atrio ed il ventricolo (Figura 1.4). Gli atri sono tra loro separati dal setto interatriale, i ventricoli dal tramezzo del setto interventricolare; tali strutture assicurano l'incomunicabilità tra cuore destro e sinistro.

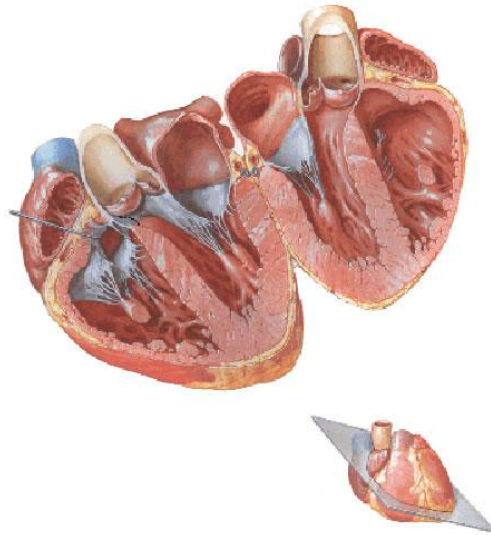


Fig. 1.4: Configurazione interna del cuore sezionato secondo un piano trasversale: visione di atri, ventricoli e setto interventricolare [4].

Gli atri sono disposti superiormente rispetto ai ventricoli; ciascuno di essi ha una forma irregolarmente cuboide e presenta pareti molto sottili, con uno spessore medio di circa 2 mm. Entrambi gli atri presentano delle caratteristiche propaggini, appendici laterali ed anteriori, dette auricole. L'atrio destro costituisce lo sbocco delle vene cave; la vena cava superiore, in particolare, sbocca con un orifizio circolare del diametro di circa 2 cm sulla parte posteriore della volta atriale. La cava inferiore, invece, nella parte posteriore della parete atriale inferiore; il suo diametro supera di

almeno mezzo centimetro quello della cava superiore. Nella medesima cavità è presente inoltre lo sbocco del seno coronarico, che trasporta all'atrio la maggior parte del sangue refluo dalle pareti del cuore.

L'atrio sinistro accoglie invece gli orifizi delle quattro vene polmonari, i quali non si aprono simmetricamente nella sua cavità. Le due vene di destra, infatti, sboccano in prossimità del setto interatriale ad un livello leggermente superiore rispetto a quelle delle vene di sinistra che sfociano sulla parte alta del margine sinistro dell'atrio. Ciascun atrio comunica con il ventricolo sottostante attraverso l'orifizio atrioventricolare. I due orifizi atrioventricolari (osti venosi), destro e sinistro, sono provvisti di valvole cuspidali che permettono il passaggio del sangue dalle cavità atriali a quelle ventricolari impedendone il reflusso (Figura 1.5). In particolare, la valvola atrioventricolare destra è detta tricuspide, mentre quella sinistra è nota come mitrale.



Fig. 1.5: Il cuore è visto dall'alto, dopo completa rimozione degli atri. Si mostra la base dei ventricoli attraversata dagli orifizi atrioventricolari e dagli orifizi arteriosi. Si osserva anche la conformazione degli apparati valvolari che dividono gli orifizi opponendosi al reflusso della corrente ematica. A sinistra si osserva il cuore in diastole, a destra il cuore in sistole [4].

A differenza delle cavità atriali, la forma del ventricolo sinistro differisce da quella del destro: il primo assomiglia ad un cono, il secondo ad una piramide triangolare. Le pareti del ventricolo sinistro misurano in media 12 mm, quelle del ventricolo destro 4 mm. Esse hanno un aspetto reticolare ed areolare dovuto alla presenza di sporgenze e

prolungamenti della sostanza muscolare, detti muscoli papillari. Questi ultimi si anastomizzano a rete e tessono un trasecolato simile a quello di un tessuto cavernoso sulla punta del cuore. I ventricoli comunicano con le rispettive arterie, aorta e tronco polmonare, mediante due orifizi (osti arteriosi) muniti di valvole semilunari, la valvola aortica nel cuore sinistro e la valvola polmonare nel destro, che si formano dal ripiegamento di alcuni lembi dell'endocardio. Queste permettono il transitto del sangue dalle cavità ventricolari verso i due tronchi arteriosi e ne impediscono il reflusso in direzione dei ventricoli. Queste valvole, come peraltro le valvole atrioventricolari, si aprono e chiudono passivamente secondo la differenza di pressione presente a cavallo delle valvole stesse.

Le arterie che irrorano il muscolo cardiaco sono dette coronarie a causa del loro decorso iniziale a corona (Figura 1.6). Nascono dall'aorta a livello della sua origine e, normalmente, sono due: l'arteria coronaria destra e sinistra. Il tronco iniziale dell'arteria coronaria sinistra si dirige in avanti, in basso ed a sinistra ed è completamente ricoperto dalla massa adiposa che contorna la base del tronco aortico. È posta fra l'aorta e la metà sinistra dell'arteria polmonare da un lato, e l'atrio sinistro prolungato dalla sua auricola dall'altro. L'arteria coronaria destra, invece, percorre il solco coronario destro ed il solco interventricolare posteriore.

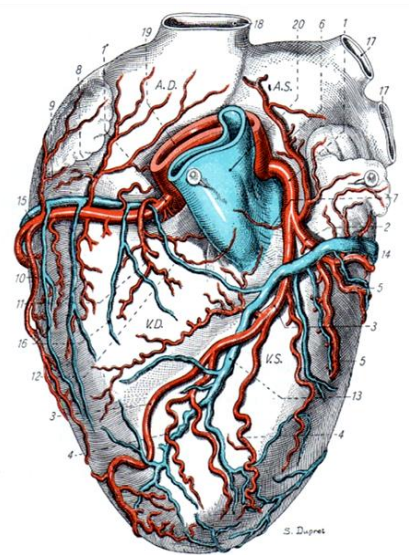


Figura 1.6: Circolazione del cuore (faccia anteriore) [2].

Poiché il presente lavoro si incentrerà sul cuore sinistro, verranno in seguito descritte in modo più dettagliato ed esaustivo le due valvole presenti nel suddetto distretto e verranno forniti alcuni cenni riguardanti l'anatomia dell'aorta.

1.1.3 La valvola mitrale

La valvola mitrale è una struttura complessa formata da numerose componenti la cui reciproca interazione consente il normale funzionamento della valvola *in toto* [5]. L'apparato mitralico (Figura 1.7) è costituito da svariati elementi anatomici quali l'anulus, il miocardio atriale sovrastante, i lembi valvolari, le corde tendinee, i muscoli papillari ed il miocardio ventricolare sottostante. L'apparato valvolare mitralico ed il ventricolo sinistro sono estremamente interdipendenti: la valvola mitrale non è, infatti, una struttura passiva che si muove solo grazie alle differenze di pressione generate dall'attività cardiaca, bensì una struttura che ha una sua attività sfinterica, prevalentemente a carico dell'anulus, che contribuisce all'attività contrattile del ventricolo. La circonferenza della valvola, in condizioni fisiologiche, misura circa 102 mm nell'uomo e 90 mm nella donna.

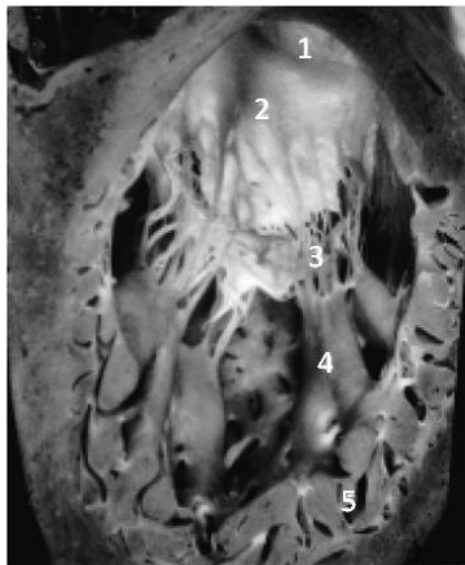


Figura 1.7: Campione anatomico che illustra le componenti principali dell'apparato mitralico. 1 = anulus; 2 = lembi valvolari; 3 = corde tendinee; 4 = muscoli papillari; 5 = miocardio ventricolare.

L'anulus. L'anulus mitralico è una struttura grossolanamente ellissoidale il cui diametro minore è detto setto-laterale mentre quello maggiore è noto come commissuro-commissurale. L'anulus ha una conformazione "a sella" con le zone più craniali in corrispondenza del diametro setto-laterale e le zone più caudali in corrispondenza del diametro intercommissurale [6].

I lembi valvolari. Da un punto di vista strettamente anatomico, la valvola mitrale è una valvola monocuspide. Il velo valvolare è, infatti, continuo lungo tutta la circonferenza dell'anulus. Due grosse incisure dividono il velo valvolare in un lembo anteriore e in un lembo posteriore; queste incisure prendono il nome di "commissure". Il lembo anteriore occupa circa un terzo dell'estensione dell'anulus, quello posteriore circa due terzi. I due lembi si affrontano lungo un'area definita "zona di apposizione" che dal margine libero dei lembi si estende per qualche millimetro verso il corpo. La superficie ventricolare dei lembi, che corrisponde alla zona di apposizione, è detta "zona rugosa"; qui si inseriscono gran parte delle corde tendinee, che in quest'area non sono soggette ad un eccessivo stiramento.

Le corde tendinee. Le corde tendinee sono formazioni fibrose che originano dai muscoli papillari o direttamente dalla parete ventricolare e si inseriscono sui lembi valvolari. La loro distribuzione spaziale è molto variabile da individuo a individuo al punto che alcune zone di tessuto valvolare possono essere prive di corde tendinee. La continuità anatomica tra la parete ventricolare, le corde tendinee ed i lembi è fondamentale per preservare la funzione ventricolare.

I muscoli papillari. Due sono i muscoli papillari presenti nel ventricolo sinistro; l'uno è anteriore (antero-laterale), l'altro è posteriore (postero-mediale) ed entrambi originano dal terzo distale della parete ventricolare. Hanno morfologia variabile ed il loro ruolo è quello di limitare i movimenti della valvola mitrale; la loro contrazione, infatti, tende le corde tendinee evitando il rigurgito di sangue verso la cavità atriale.

1.1.4 La valvola aortica

L'orifizio aortico è situato sullo stesso piano di quello mitrale, in avanti a destra rispetto ad esso (Figura 1.5). La sua circonferenza misura circa 70 mm nell'uomo e 65 nella donna. La valvola aortica (Figura 1.8) è costituita da tre leaflet, detti coronarico destro, coronarico sinistro e non coronarico; la geometria di una valvola tricuspide garantisce una completa aderenza delle lamine valvolari alle pareti del vaso in fase di apertura della valvola. I tre lembi presentano inoltre un ispessimento fibroso, detto nodulo di Aranzio, che, a valvola chiusa, rende più efficace la tenuta stagna della valvola stessa.



Figura 1.8: Anatomia della valvola aortica a seguito di una resezione. In evidenza i tre lembi valvolari e la presenza degli orifizi coronarici [4].

A differenza di quanto avviene per la valvola mitrale, la valvola aortica, per ragioni strutturali e anatomiche dovute al maggiore spessore dei lembi valvolari, necessita di un flusso retrogrado della durata di qualche millisecondo per chiudersi. Altra differenza tra la valvola aortica e la mitrale riguarda il loro funzionamento; mentre, infatti, la prima si chiude di scatto, la seconda presenta una chiusura più dolce. La valvola aortica, infine, a differenza di quella mitrale, non è sostenuta dalle corde tendinee.

1.1.5 L'arteria aorta

L'aorta è il grande tronco arterioso unico della circolazione sistemica. È possibile distinguere vari tratti dell'aorta e, più precisamente: una porzione ascendente, un arco, una porzione discendente. Al punto di origine l'aorta mostra tre piccole dilatazioni che corrispondono alle valvole semilunari, dette seni del Valsalva. Considerate nel loro insieme tali dilatazioni formano il bulbo aortico, dal quale l'arteria procede verso l'alto, in avanti e verso destra nascondendosi dietro al cono arterioso del ventricolo destro. Si solleva quindi sul lato destro dell'arteria polmonare e poi ancora, flettendo verso sinistra, fuoriesce dal sacco pericardico. L'aorta ascendente ha una lunghezza variabile da 5 a 7 cm.

1.2 Il ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco è costituito da tutti quei fenomeni che avvengono dall'inizio di un battito all'inizio del successivo. La Figura 1.9 mostra gli eventi che si succedono in un ciclo cardiaco in un soggetto adulto normale per quanto riguarda il cuore sinistro. Le tre curve superiori mostrano rispettivamente le variazioni pressorie nell'aorta, nel ventricolo sinistro e nell'atrio sinistro. La quarta curva indica invece le variazioni volumetriche ventricolari, la quinta l'ECG e la sesta il fonocardiogramma.

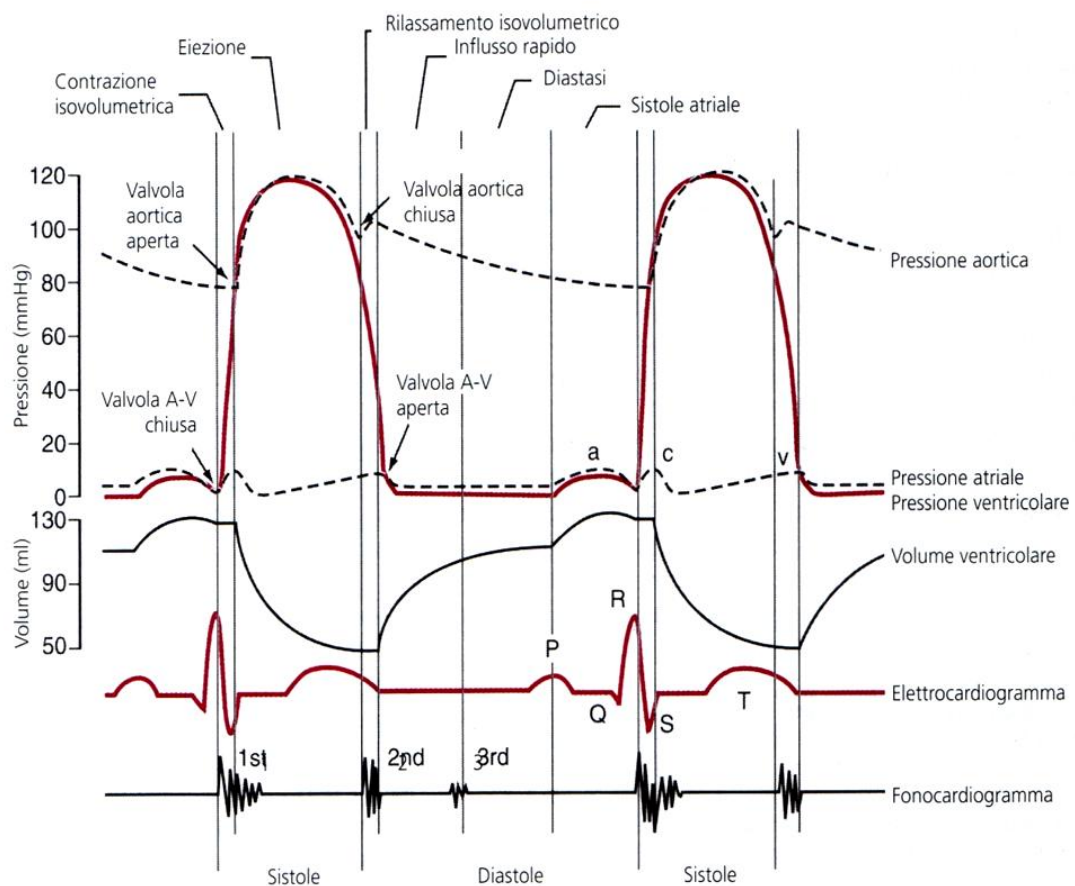


Figura 1.9: eventi del ciclo cardiaco che mostrano le variazioni pressorie nell'atrio sinistro, nel ventricolo sinistro e nell'aorta. Sono anche indicate le variazioni volumetriche nel ventricolo sinistro, l'ECG ed il fonocardiogramma [3].

Ogni ciclo inizia con l'insorgenza spontanea di un potenziale di azione nel nodo seno atriale. Esso è localizzato nella parete superiore laterale dell'atrio destro, allo sbocco della vena cava superiore. Il potenziale di azione da cui è originato si propaga attraverso gli atri e poi nei ventricoli mediante il fascio atrioventricolare. Per via della particolare disposizione del sistema di conduzione atrioventricolare vi è un ritardo di circa 0,1 s tra il passaggio dell'impulso dagli atri ai ventricoli. Ciò permette agli atri di contrarsi prima e pertanto di pompare sangue nei ventricoli prima che in essi si verifichi la contrazione. In tal modo, gli atri fungono da pompa di innesco per i ventricoli che poi generano quella forza atta a spingere il sangue nel sistema vascolare.

Il ciclo cardiaco è costituito da due principali fasi: un primo periodo di contrazione, detto sistole, seguito da un periodo di rilasciamento nel quale il cuore si riempie, la diastole. Quest'ultima, a sua volta, comprende una fase di rilasciamento isovolumetrico ed una di riempimento ventricolare mentre la fase sistolica è caratterizzata da una contrazione isovolumetrica cui segue l'eiezione ventricolare.

1.2.1 Fase sistolica

Subito dopo l'inizio della contrazione ventricolare, la pressione cresce rapidamente causando la chiusura della valvola mitrale. In seguito è richiesto al ventricolo un tempo supplementare di circa 0,03 s per generare una pressione sufficiente ad aprire la valvola semilunare aortica contro la pressione presente in aorta. Pertanto, in tale periodo, pur essendovi contrazione, non vi è svuotamento del ventricolo. Questa fase è definita contrazione isovolumetrica; tale termine indica che nel miocardio l'aumento della tensione non si accompagna ad un accorciamento delle fibre. In realtà è presente un accorciamento delle fibre dall'apice alla base del cuore ed un allungamento circonferenziale.

Quando la pressione nel ventricolo sinistro supera di poco quella aortica si apre la valvola ed il sangue inizia quindi a riversarsi fuori dal ventricolo. Circa il 70% dello svuotamento avviene nel primo terzo del periodo di eiezione, mentre il rimanente

30% occupa gli altri due terzi. Il primo terzo è quindi definito periodo di eiezione rapida mentre gli altri due terzi rappresentano il periodo di eiezione lenta. Durante la fase di sistole, lo svuotamento ventricolare determina una diminuzione del volume di circa 70 ml; tale quantità è definita gittata sistolica. Il rimanente volume di sangue presente in ciascun ventricolo, pari a circa 40-50 ml, è definito telesistolico.

1.2.2 Fase diastolica

Al termine della sistole ventricolare inizia il rilasciamento e la pressione ventricolare cade velocemente. Gli alti valori pressori presenti nell'aorta spingono il sangue indietro verso i ventricoli e causano la chiusura della valvola aortica. Nei successivi 0,03-0,06 s il miocardio ventricolare continua a rilasciarsi, sebbene il volume non vari. Inizia così il periodo di rilasciamento isovolumetrico e la pressione nel ventricolo cade verso i bassi valori diastolici.

In seguito si apre quindi la valvola mitrale ed il sangue fluisce rapidamente all'interno del ventricolo sinistro. Tutto ciò è evidente dall'analisi della curva delle variazioni volumetriche ventricolari, presente in Figura 1.9, che evidenzia un netto incremento in questa fase. Tale evento è definito periodo di rapido riempimento ventricolare e dura circa per il primo terzo della fase diastolica. Nel secondo terzo, invece, fluisce nel ventricolo soltanto una piccola quantità di sangue rappresentata dalla portata proveniente dalle vene polmonari che passa direttamente dall'atrio al ventricolo. Nell'ultimo terzo, infine, si verifica la contrazione atriale che contribuisce per circa il 25% al riempimento ventricolare.

Il volume di sangue presente all'interno del ventricolo sinistro al termine della fase diastolica è di circa 110-120 ml; tale volume è definito telediastolico. La parte del volume telediastolico che viene eiettato durante la fase di sistole è definito invece frazione di eiezione, e di norma ammonta a circa il 60% del volume di riempimento totale.

1.2.3 Il lavoro cardiaco

Il lavoro del cuore è dato dalla quantità di energia che viene trasformata in lavoro per ogni singolo battito allorché il sangue viene spinto nelle arterie. La Figura 1.10 mostra un grafico P-V che risulta utile per comprendere il lavoro compiuto in un ciclo cardiaco.

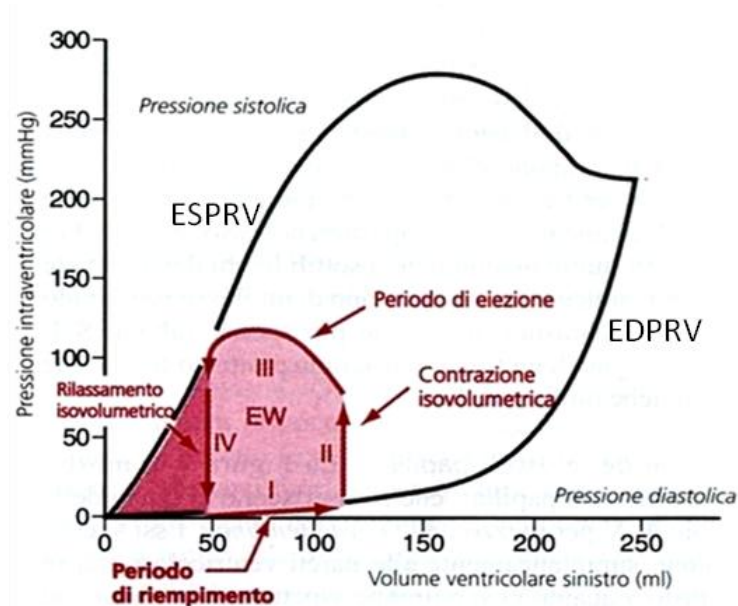


Figura 1.10: Relazione tra il volume ventricolare sinistro e la pressione in diastole ed in sistole. Come è evidenziato dai tratti in rosso, è il “grafico volume-pressione” che indica le variazioni volumetriche e pressorie nel ventricolo, durante il ciclo cardiaco. ESPRV – end systolic pressure volume relation. EDPRV – end diastolic pressure-volume relation [3].

Le curve in rosso rappresentano il diagramma P-V per un ciclo cardiaco fisiologico. L'area ombreggiata indicata con EW rappresenta quindi il lavoro netto di gittata del ventricolo sinistro. L'area compresa nel diagramma del lavoro si ingrandisce quando il cuore pompa elevate quantità di sangue. Essa si estende verso destra se il ventricolo si riempie di più e verso l'alto se vengono generate pressioni maggiori, ma può anche estendersi verso sinistra se il ventricolo si contrae a volumi minori in seguito, ad esempio, ad una stimolazione del sistema nervoso ortosimpatico.

In realtà, nel cuore, la produzione di lavoro è di due tipi. La quota di gran lunga maggiore viene spesa, come appena descritto, per spingere il sangue dalle basse

pressioni venose alle alte pressioni arteriose ed è definita lavoro esterno. Una quota molto minore di energia viene invece spesa per accelerare il sangue in eiezione attraverso le valvole semilunari. Essa viene definita energia cinetica del flusso sanguigno ed è una componente del lavoro di gittata. Il lavoro esterno del ventricolo destro è di norma circa un sesto di quello del ventricolo sinistro a causa delle differenti pressioni sistoliche prodotte durante l'azione della pompa. Il lavoro supplementare che i ventricoli svolgono per imprimere al sangue l'energia cinetica relativa al flusso è dato dal prodotto della massa di sangue eiettata per il quadrato della velocità di eiezione. Di norma questa quota di lavoro nel ventricolo sinistro ammonta, in condizioni basali, soltanto all'1% del totale e, pertanto, non viene presa in considerazione nel computo del lavoro totale di gittata. Tuttavia, in condizioni patologiche quali stenosi aortica, vi è un'alta velocità di flusso attraverso la valvola e la quota di energia cinetica può arrivare anche al 50% del lavoro totale di gittata.

Valutando le proprietà contrattili del muscolo è importante considerare il suo grado di tensione nel momento di inizio della contrazione: tale valore è definito precarico. Occorre inoltre valutare il carico contro il quale viene esercitata la forza di contrazione, che è definito postcarico. Nel caso del miocardio, il precarico è rappresentato dalla pressione tele diastolica ventricolare mentre il postcarico è costituito dal valore di pressione presente nell'arteria che si diparte dal ventricolo preso in considerazione. Nella Figura 1.10 esso corrisponde alla pressione sistolica riportata nella fase III della curva volume-pressione.

2 STATO DELL'ARTE E SPECIFICHE DI PROGETTO

La ricerca bibliografica, che verrà esposta in questo capitolo, ha consentito di acquisire le conoscenze indispensabili per un approccio critico al presente lavoro, permettendo di identificare le specifiche da rispettare in fase di progettazione del banco prova. I lavori presi in considerazione mirano a fornire al lettore una panoramica generale sull'evoluzione storica dei banchi prova per la simulazione fluidodinamica cardiaca. I primi sistemi di questo tipo, che verranno discussi nella parte introduttiva del capitolo, nascono, infatti, dalla necessità di valutare le prestazioni fluidodinamiche di valvole protesiche, sia meccaniche che biologiche, *in vitro*. Tali banchi prova, molti dei quali progettati rispettando le normative, vengono quindi utilizzati in fase di validazione di nuovi dispositivi protesici al fine di consentire la loro commercializzazione.

Come già discusso nell'introduzione, negli ultimi anni lo sviluppo di tecniche riparative e mini-invasive ha favorito lo sviluppo di banchi prova che permettessero di effettuare, *in vitro*, operazioni chirurgiche su campioni biologici. Per rispondere a queste esigenze sono stati dapprima sviluppati banchi prova in grado di studiare il comportamento fisiologico, patologico e protesizzato di valvole biologiche *ex-vivo* e, in seguito, sistemi in grado di ospitare intere strutture cardiache. Questi sistemi saranno descritti nella seconda parte del capitolo; l'attenzione sarà rivolta, in particolare, alle principali metodiche utilizzate nel dimensionamento delle condizioni di lavoro sperimentali, alle differenti tecniche di azionamento idrodinamico e di interfacciamento del campione cardiaco con il banco prova, nonché alle soluzioni adottate per consentire l'imaging delle strutture valvolari. In conclusione, dopo un'analisi critica dello stato dell'arte, verranno elencate le specifiche progettuali da rispettare nella realizzazione del banco prova oggetto del presente lavoro.

2.1 Banchi prova per la valutazione fluidodinamica di protesi valvolari

2.1.1 Il lavoro di Cornhill

Lo studio di Cornhill [7] ha rappresentato uno dei primi lavori in cui si siano sviluppati banchi prova per il test delle prestazioni fluidodinamiche di protesi valvolari cardiache. In particolare, il sistema schematizzato in Figura 2.1, ha permesso di testare valvole aortiche in un circuito che simulasse il complesso ventricolo sinistro – aorta. Il sistema pompante pulsatile è stato realizzato mediante una sacca collassabile in materiale siliconico alloggiata in un recipiente pressurizzato esternamente mediante un compressore controllato via computer. Tale soluzione ha permesso l'ottenimento di andamenti pressori simili a quelli misurati *in vivo* ed, allo stesso tempo, la regolabilità del sistema ha consentito la simulazione di differenti condizioni di lavoro. A valle della valvola aortica, l'impedenza sistemica del sistema cardiovascolare è stata assicurata da un circuito idraulico a 3 elementi RCR: la resistenza caratteristica R_c simula l'impedenza caratteristica del ramo aortico, la resistenza periferica R_p rappresenta la resistenza del sistema circolatorio periferico e la compliance C tiene conto della deformabilità dei grandi vasi.

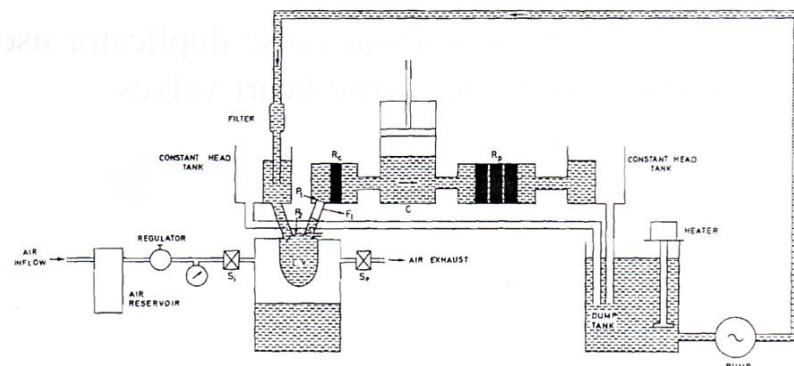


Figura 2.1: schema circuitale del setup utilizzato da Cornhill. Si può osservare il circuito di postcarico RCR ed il sistema di azionamento pneumatico utilizzato per replicare le forme d'onde pressorie fisiologiche del ventricolo sinistro [7].

Il banco prova appena descritto è stato uno dei primi a dimostrare la possibilità di ottenere, *in vitro*, curve di pressione e portata transvalvolari molto simili a quelle fisiologiche ed ha rappresentato quindi un punto di riferimento importante da cui la quasi totalità dei lavori successivi ha tratto esempio.

2.1.2 Il banco prova sviluppato da Verdonck

Il banco prova sviluppato da Verdonck [8] mirava ad indagare il comportamento fluidodinamico di una valvola protesica in posizione mitralica. Il banco prova permetteva inoltre l'acquisizione di immagini eco-Doppler per la valutazione della fluidodinamica transvalvolare.

Il setup sperimentale utilizzato è riportato in Figura 2.2.

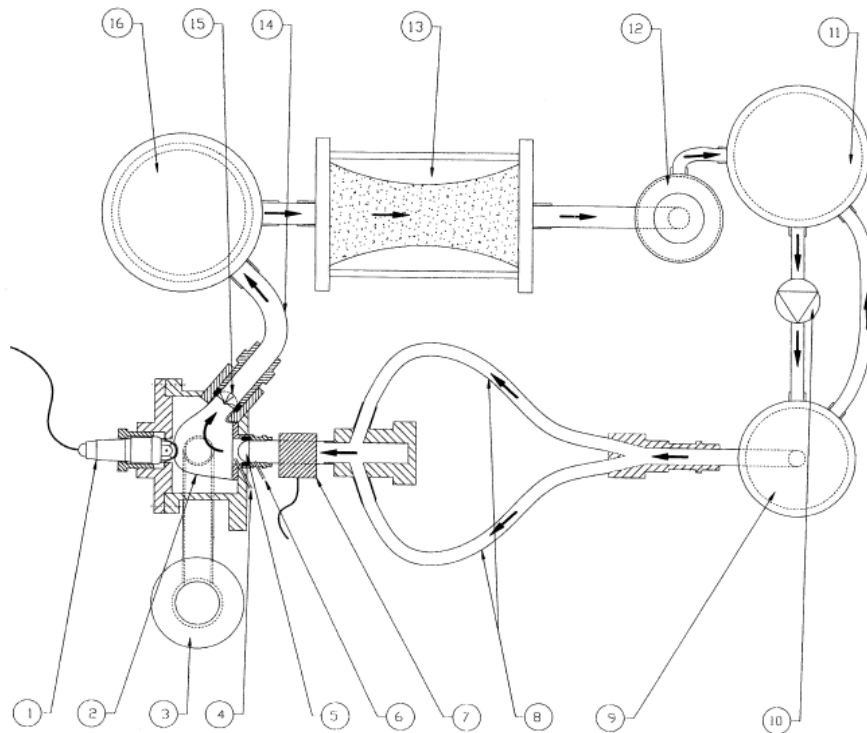


Figura 2.2: schema circuitale del setup sperimentale sviluppato da Verdonck. Il sistema prevede un sistema pompante pulsatile azionato pneumaticamente ed un circuito di postcarico Windkessel [8].

Il circuito era azionato da un sistema pompante pulsatile che simulava la funzione ventricolare. Il ventricolo (2), in particolare, era realizzato mediante l'utilizzo di una sacca siliconica, riempita con il fluido di lavoro ed alloggiata in un reservoir cilindrico (3). La contrazione ed il rilassamento della sacca siliconica venivano quindi ottenuti mediante l'inserimento di aria in pressione all'interno del reservoir stesso. L'utilizzo di sensori di pressione permetteva il controllo della quantità d'aria in pressione introdotta nel reservoir e, quindi, della pressione ventricolare.

Il circuito di postcarico era costituito da un modello Windkessel, a due parametri, della circolazione sistemica umana. Quest'ultimo era realizzato mediante l'accoppiamento in serie di un elemento resistivo idraulico (13) con una camera d'aria (16) che simula la compliance dei vasi a valle della valvola.

Le protesi mitraliche (5) potevano essere testate a diverse frequenze e per tre diversi livelli di pressione sistolica ventricolare media. Le cadute di pressione a cavallo della valvola erano misurate mediante trasduttori di pressione posizionati vicino alla valvola stessa. La Figura 2.3 riporta alcuni tracciati di pressione e portata, ed un rilevamento eco-Doppler ottenuti con il banco appena descritto.

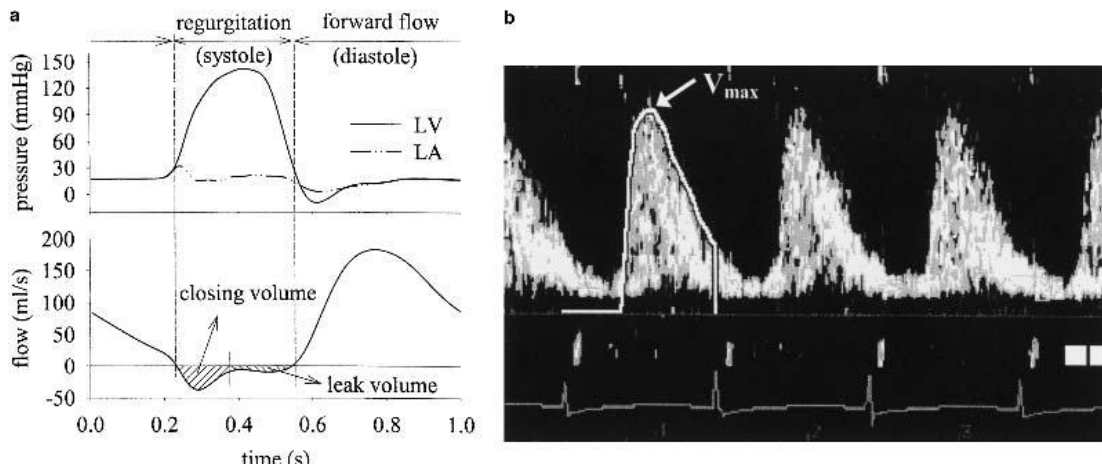


Figura 2.3: Sinistra – Onde di pressione e portata rilevate nel banco di Verdonck. Destra – Tracciati eco-Doppler misurati sul banco prova [8].

2.2 Banchi prova per il test di complessi valvolari *ex-vivo*

2.2.1 Banco prova per lo studio della valvola aortica – Vismara et al.

Il lavoro presentato da Vismara et al. [9], sviluppato presso il ForCardioLab, mirava a sviluppare una metodologia innovativa per lo studio *in vitro* dell'emodinamica dell'unità funzionale della radice aortica (ARFU). Tale scopo è stato raggiunto attraverso lo sviluppo di un banco prova capace di alloggiare radici aortiche porcine estratte *ex-vivo*, permettendo allo stesso tempo l'esecuzione di operazioni chirurgiche direttamente sui campioni biologici indagati.

Il setup sviluppato è riportato in Figura 2.4.

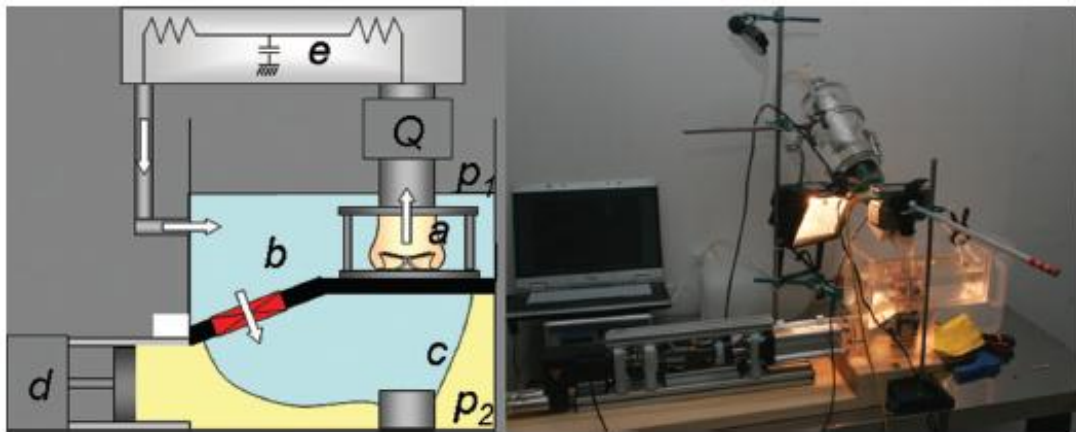


Figura 2.4: Sinistra - schema rappresentativo del banco prova. Le frecce bianche indicano la direzione della portata. Destra - fotografia del setup completo. È possibile osservare il sistema pompante pulsatile e il postcarico costituito dal simulatore di impedenza sistemica [9].

Al fine di poter riprodurre una corretta fluidodinamica a cavallo della valvola durante l'intero ciclo cardiaco, il banco prova è stato dotato di un sistema pompante pulsatile e di un simulatore di impedenza idraulica sistemica [18]. Il sistema pompante, in particolare, è costituito da una pompa a pistone, controllata da un driver, in grado di generare onde di portata che ricalcano quelle misurate *in vivo*. È possibile riprodurre sia la portata transmitralica [23], sia quella di eiezione del ventricolo sinistro o destro

[24]. Il circuito di post-carico, invece, è costituito da un circuito idraulico a 3 parametri concentrati RCR, analogo a quello sviluppato da Cornhill.

Un aspetto peculiare di questo lavoro è dato dalla possibilità di svolgere esperimenti con l'intera radice aortica espiantata piuttosto che con il semplice complesso valvolare. Così facendo, il setup replica in modo migliore le condizioni presenti *in vivo*, permettendo al chirurgo sia l'impianto di dispositivi protesici, sia l'esecuzione di procedure riparative sul campione biologico, verificando gli effetti che queste operazioni hanno sul comportamento dell'intera ARFU.

Il banco prova, inoltre, è stato progettato in modo tale da consentire l'acquisizione di immagini della valvola con una videocamera ad elevata velocità. Un esempio di tali immagini è riportato in Figura 2.5.

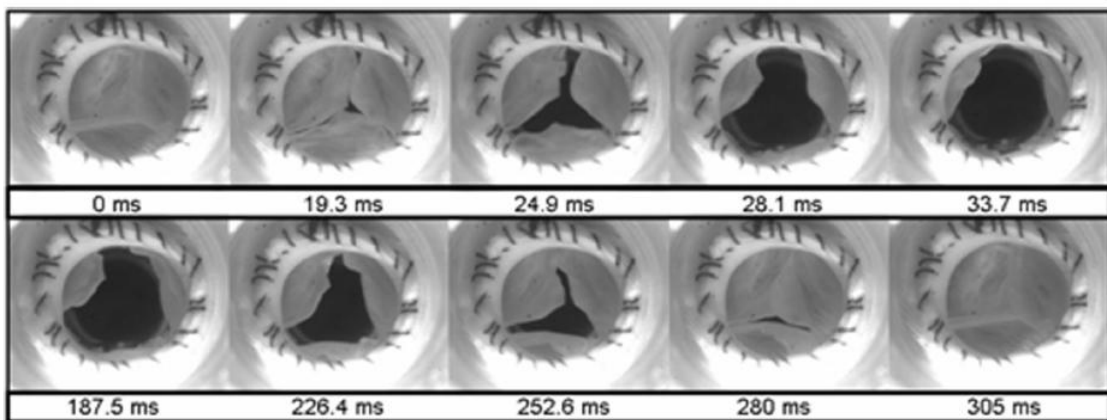


Figura 2.5: sequenza di immagini registrate a 1200 frame al secondo dell'apertura e chiusura di un campione di radice aortica di 21 mm di diametro [9].

I risultati ottenuti da questo studio hanno dimostrato l'ottenimento di curve di pressione e portata molto simili a quanto presente *in vivo*, eccezion fatta per alcune oscillazioni presenti, in fase protodiastolica, sui tracciati di portata. Esse sono essenzialmente causate dagli effetti transitori dovuti all'interazione tra l'inerzia del fluido e la natura compliant dell'ARFU.

La Figura 2.6 riporta, a titolo esemplificativo, alcuni tracciati di pressione e portata ottenuti.

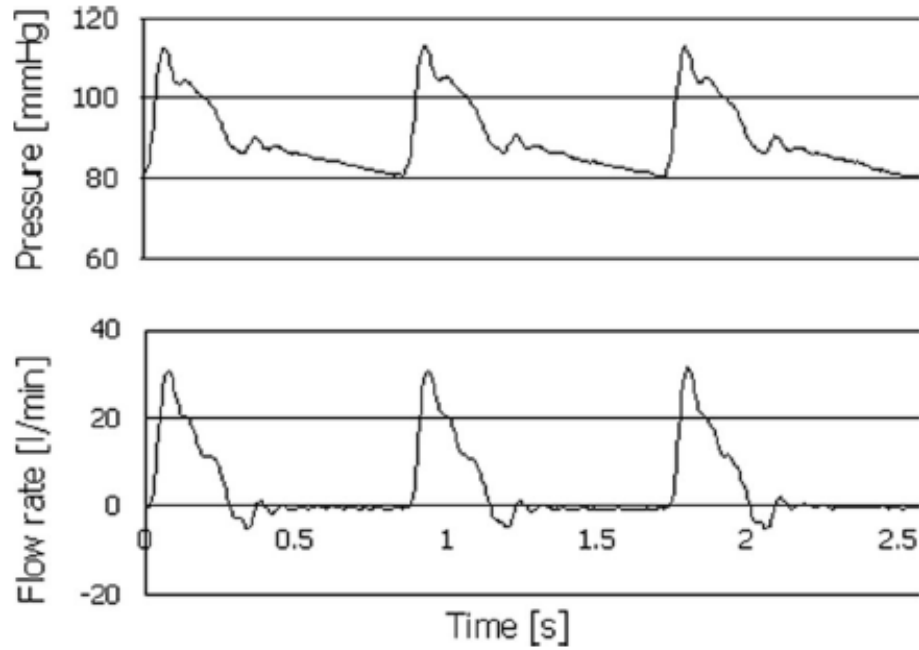


Figura 2.6: Sopra – curve di pressione misurate sul simulator, su ARFU integre, in condizioni di lavoro di 70 bpm, $Q=4$ l/min. Sotto – curve di portata ottenute nelle stesse condizioni di lavoro [9].

2.2.2 Banco prova per lo studio della valvola mitrale – Arita et al.

Il banco prova pulsatile sviluppato da Arita et al. [10] è stato progettato in modo tale da poter simulare la fluidodinamica del complesso mitralico in condizioni fisiologiche e patologiche. Lo scopo del banco prova, infatti, è quello di poter studiare, analizzare e comparare l'efficacia clinica di differenti tecniche chirurgiche per la riparazione valvolare e, quindi, fornire ai chirurghi un sistema quantitativo e ripetibile per decidere quale tecnica conduca ai migliori risultati.

Il setup utilizzato è riportato in Figura 2.7.

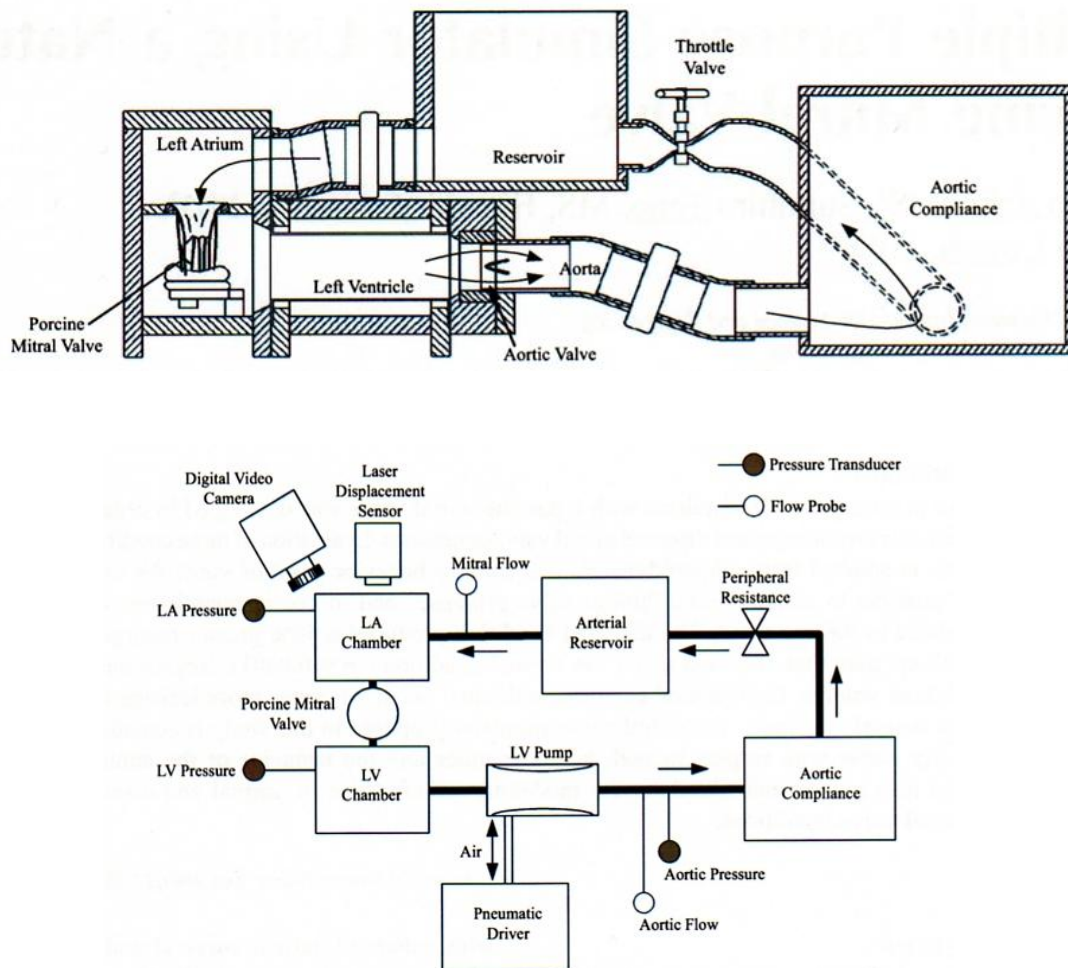


Figura 2.7: schema del banco prova sviluppato da Arita. In evidenza la videocamera digitale utilizzata per l'imaging ed il dispositivo laser di rilevazione del movimento posti sopra la camera atriale [10].

A differenza del banco prova sviluppato da Vismara et al., il sistema pompante pulsatile utilizzato è di tipo pneumatico ed il circuito di postcarico è un semplice sistema Windkessel costituito da una resistenza concentrata e da una compliance.

Anche in questo caso, al fine di simulare in modo corretto le condizioni morfologiche ed anatomiche cui la valvola è sottoposta *in vivo*, il banco prova consentiva di testare complessi mitralici escissi in modo tale da mantenere intatti sia i muscoli papillari che le corde tendinee (Figura 2.8). La configurazione iniziale dell'anulus mitralico viene misurata in condizioni fisiologiche per consentire il corretto impianto del campione biologico nel banco prova. Quest'ultimo permette inoltre di simulare condizioni patologiche tramite la deformazione dell'anulus e lo spostamento dei muscoli papillari rispetto al piano valvolare.

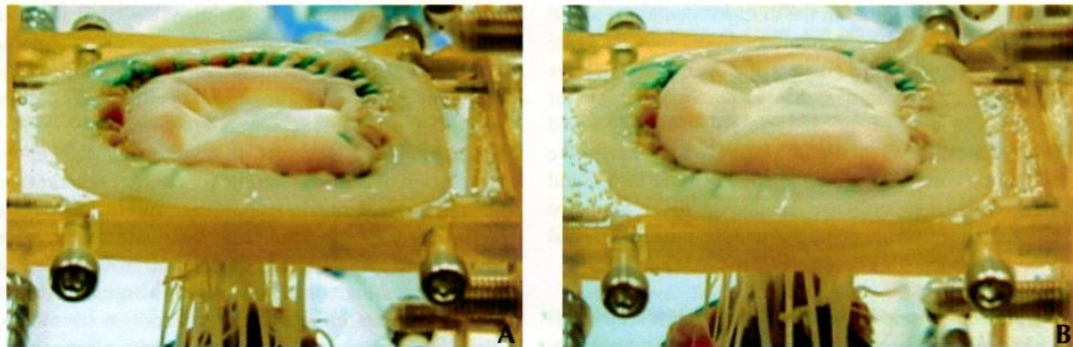


Figura 2.8: immagini della valvola mitrale alloggiata nel banco prova di Arita durante la fase sistolica. Sinistra – valvola mitrale in condizioni normali. Destra – valvola mitrale in condizioni patologiche simulate con uno spostamento di 5 mm dei muscoli papillari in direzione del piano valvolare [10].

Una peculiarità dello studio di Arita è indubbiamente la possibilità di osservare il movimento 3D dell'anulus mitralico grazie all'installazione di un sensore di movimento e di una videocamera digitale posti sopra la camera atriale (Figura 2.7).

Le curve di pressione e portata ottenute con questo banco prova (Figura 2.9) ricalcano in modo soddisfacente quelle fisiologiche.

Per quanto riguarda la simulazione di condizioni patologiche va sottolineato come si sia effettivamente riscontrata una significativa differenza tra le due configurazioni nei

volumi rigurgitanti in condizioni dinamiche, mentre nessuna differenza significativa è stata osservata riguardo ai leakage statici ed alle curve di pressione.

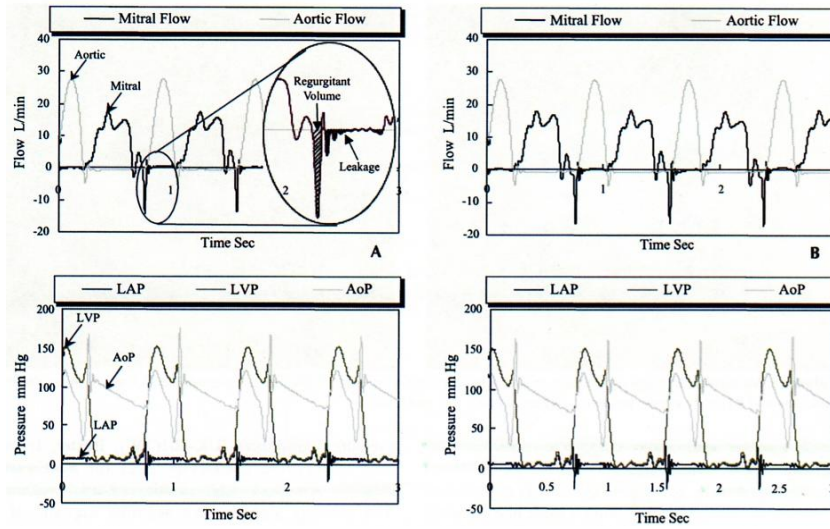


Figura 2.9: tracciati di pressione e portata ottenuti con il simulatore di Arita [10].

2.3 Banchi prova per esperimenti con cuori interi

2.3.1 Lo studio effettuato da Chinchoy

Lo scopo del lavoro di Chinchoy [11] è stato quello di sviluppare un setup in grado di utilizzare cuori porcini battenti al fine di studiarne, una volta inseriti all'interno di un sistema *in vitro*, le prestazioni meccaniche e contrattili.

Una volta espantato, il cuore viene rianimato e perfuso con una soluzione cristalloide modificata Krebs-Henseleit; una volta raggiunta una contrattilità stabile nel tempo, il cuore viene inserito all'interno di un banco prova per i test *in vitro*. I collegamenti tra il cuore ed il circuito per i test *in vitro* avviene esclusivamente attraverso l'uso di cannule usate normalmente in sala operatoria durante gli interventi. Uno schema del setup utilizzato è visibile in Figura 2.10.

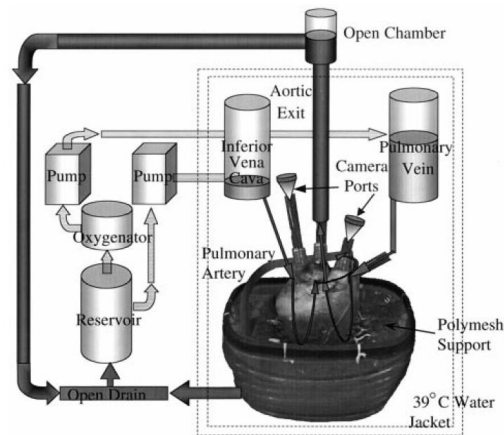


Figura 2.10: schema circuitale del setup utilizzato da Chinchoy [11].

Tale setup sperimentale, in particolare, comprende un ossigenatore, un reservoir dal quale la soluzione cristalloide entra nel circuito, una serie di moduli di resistenza a valle del cuore per poter ottenere delle curve di pressione simil fisiologiche ed una camera termostatica a 39°C nella quale viene alloggiato il cuore espantato. Risulta importante sottolineare come, in questo studio, il cuore destro e sinistro vengano perfusi separatamente. Lo studio prevede anche la possibilità di ottenere immagini e

registrazioni video delle cavità cardiache durante il funzionamento *in vitro* mediante l'inserimento di una sonda endoscopica, accoppiata ad una videocamera, all'interno delle camere cardiache. Gli accessi per la sonda sono costituiti dai vasi afferenti al cuore.

I dati ottenuti con il setup appena descritto sono stati, in seguito, confrontati con i valori ottenuti da misurazioni effettuate *in situ* prima dell'espianto. Le prestazioni ottenute da Chinchoy *in vitro*, sono risultate confrontabili con quelle misurate *in vivo*, nonostante i valori di pressione sistolica e diastolica, così come la contrattilità e la gittata cardiaca, siano risultati nettamente compromessi dopo un periodo di tempo di circa 4 ore. Dopo l'espianto, infatti, la mancata fisiologicità delle condizioni di lavoro cui il muscolo cardiaco è sottoposto causa un progressivo decadimento delle prestazioni del cuore, che non consente il mantenimento di un'adeguata contrattilità.

Per quanto riguarda le immagini ottenute, l'utilizzo della soluzione cristalloide trasparente e la possibilità di ispezionare tramite sonda endoscopica, durante il funzionamento, l'interno del cuore, ha permesso l'ottenimento di immagini (Figura 2.11) relative a strutture cardiache quali la valvola mitrale, la valvola tricuspide e la valvola aortica.

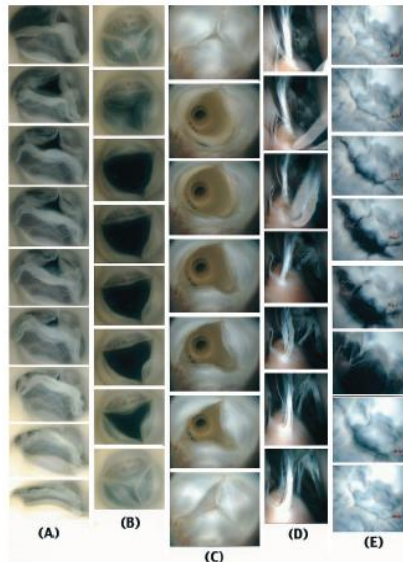


Figura 2.11: immagini dei movimenti delle strutture cardiache. Sono mostrati (A) la valvola polmonare, (B) valvola aortica lato aorta, (C) valvola aortica lato ventricolo, (D) muscoli papillari anteriori, (E) valvola mitrale [11].

2.3.2 Il lavoro di Hill su cuori umani

L'indagine effettuata da Hill [12], il cui scopo era quello di introdurre e descrivere una metodologia ripetibile per la preparazione e rianimazione *ex-vivo* di cuori isolati, si differenzia dallo studio di Chinchoy principalmente per l'utilizzo di cuori umani.

Seguendo una procedura standardizzata, 12 cuori umani, giudicati non idonei per un trapianto, sono stati espantati da cadavere ed inseriti all'interno di un banco prova realizzato *ad hoc*. Ciò ha consentito di investigare le caratteristiche fisiologiche ed anatomiche del cuore stesso, effettuare imaging cardiaco e testare alcune terapie farmacologiche; è stato inoltre possibile verificare il comportamento del cuore a seguito di diverse tipologie di interazione con dispositivi biomedicali quali per esempio l'impianto di valvole artificiali.

Per il suo studio, Hill ha utilizzato il setup sviluppato da Chinchoy, modificandolo in modo tale da renderlo interfacciabile con cuori umani e da supportare sia una perfusione anterograda sia retrograda. In Figura 2.12 è riportato uno schema del circuito utilizzato.

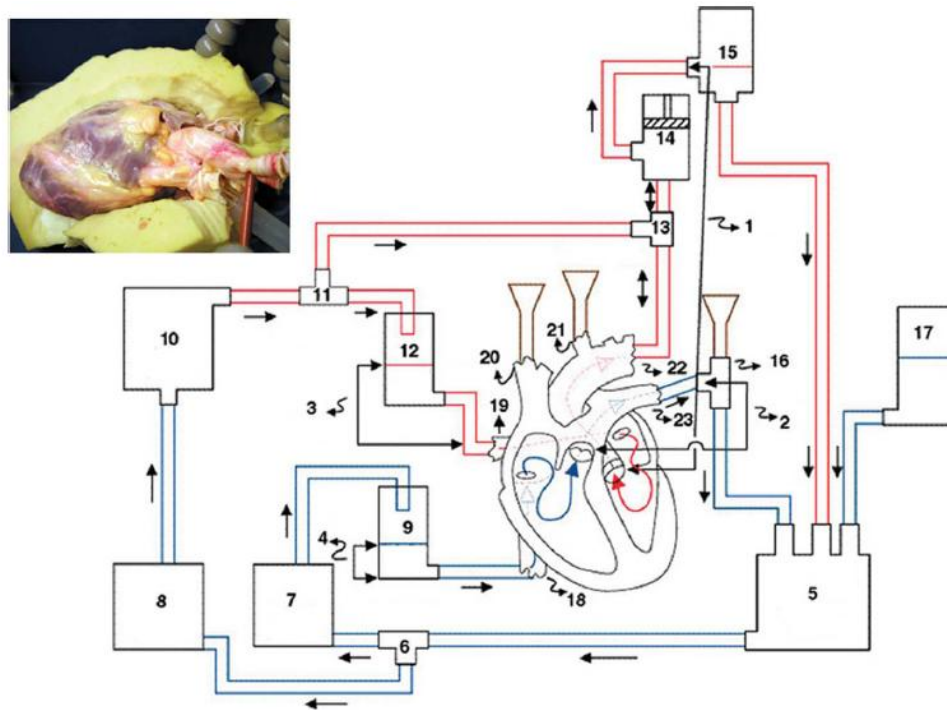


Figura 2.12: setup sperimentale utilizzato da Hill [12].

Le prestazioni cardiache, meccaniche e contrattili, ottenute con tale setup hanno dimostrato un buon andamento fisiologico, confrontabile con i dati reperibili dalla letteratura ed evidenziati da altri lavori su cuori animali, come quello presentato da Chinchoy. Sono stati riscontrati, in particolare, valori di pressione sistolica di 70-90 mmHg e pressione intraventricolare di 21-75 mmHg. Tali valori fisiologici sono inoltre stati riscontrati per una durata temporale superiore alle 4 ore.

Anche in questo caso, la scelta di una soluzione di perfusione trasparente ha permesso la realizzazione di imaging all'interno del cuore durante il funzionamento del sistema. L'utilizzo di un'ottica endoscopica del diametro di 6 mm ha consentito l'indagine morfologica di tutti i complessi valvolari cardiaci. E' stato possibile inoltre studiare patologie quali la calcificazione dei lembi valvolari ed insufficienza; l'utilizzo, in seguito, di un fibroscopio ottico del diametro di 1,8 mm ha consentito infine la visualizzazione di elementi anatomici di dimensioni ridotte come gli osti coronarici (Figura 2.13).

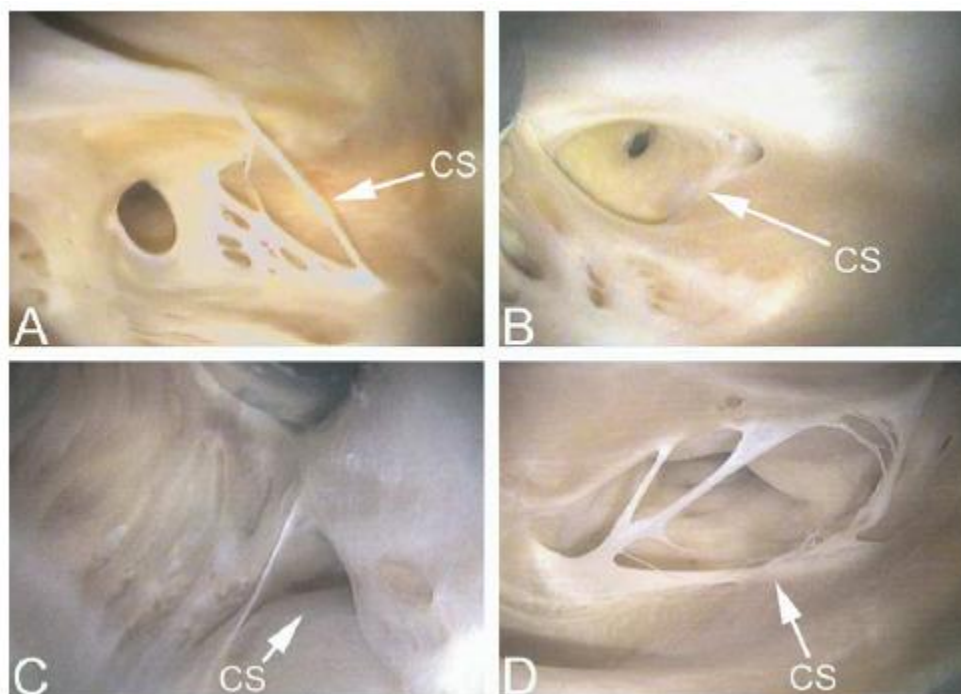


Figura 2.13: immagini che mostrano gli osti coronarici (CS) [12].

2.3.3 Il banco prova sviluppato da Araki

Il lavoro presentato da Araki et al. [13] si pone in continuità con quello presentato da Chinchoy ma prende in considerazione cuori porcini, limitatamente all'analisi del comportamento del cuore sinistro. Lo scopo dello studio, infatti, è lo studio dettagliato delle performance del ventricolo sinistro a partire dalle relazioni pressione-volume, per confermare l'affidabilità e la riproducibilità della rianimazione di cuori perfusi con soluzione cristalloide. Il secondo obiettivo era invece quello di verificare la fattibilità di effettuare imaging delle valvole cardiache mediante fotocamere digitali ad elevato frame rate. Il setup utilizzato in questo lavoro è riportato in Figura 2.14:

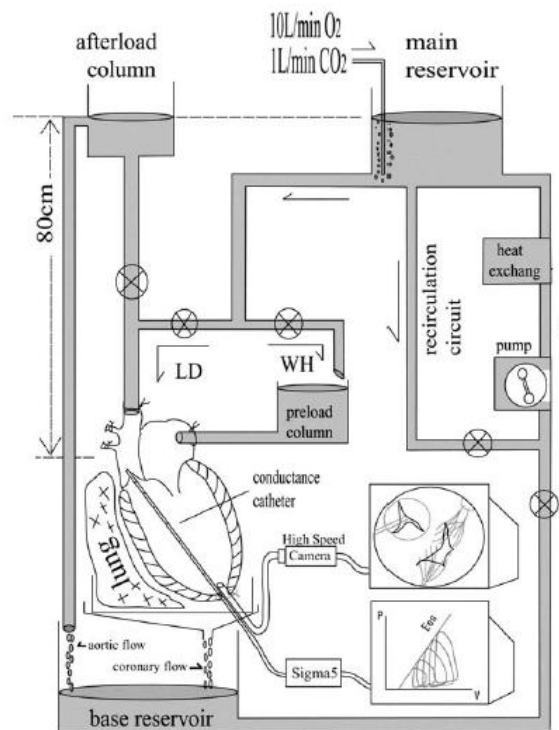


Figura 2.14: Setup sperimentale. I cateteri e la telecamera digitale ad elevato frame-rate sono inseriti attraverso l'apice del ventricolo sinistro. LD, Langendorff mode; WH, working heart model [13].

Il setup prevede un precarico, connesso all'atrio sinistro, ed un postcarico, connesso all'aorta, costituiti da battenti idraulici costanti rispettivamente di 15 cmH₂O e 80

cmH₂O. La soluzione con cui viene perfuso il cuore viene riportata al reservoir di precarico grazie ad una pompa roller; nel circuito è presente anche uno scambiatore di calore, utilizzato per mantenere la temperatura della soluzione pari a 37 °C ed un reservoir in cui avviene lo scambio gassoso di ossigeno ed anidride carbonica. Tutti i collegamenti idraulici tra banco prova e sistema biologico sono stati effettuati mediante cannule con procedure analoghe a quelle utilizzate durante i normali interventi cardiocirurgici.

Il protocollo sperimentale, riportato schematicamente in Figura 2.15, prevede una prima fase di studio *in-situ* delle relazioni P-V dopo sternotomia sui maiali. A questa fase segue l'arresto cardiaco e l'espianto del complesso cuore-polmoni. Quest'ultimo viene quindi conservato per circa 40 minuti a basse temperature, quindi inserito all'interno del banco prova e perfuso finché non viene ristabilita una naturale e regolare pulsatilità. A questo punto, le relazioni P-V vengono rilevate ad intervalli di tempo prefissati fino a 300 minuti.

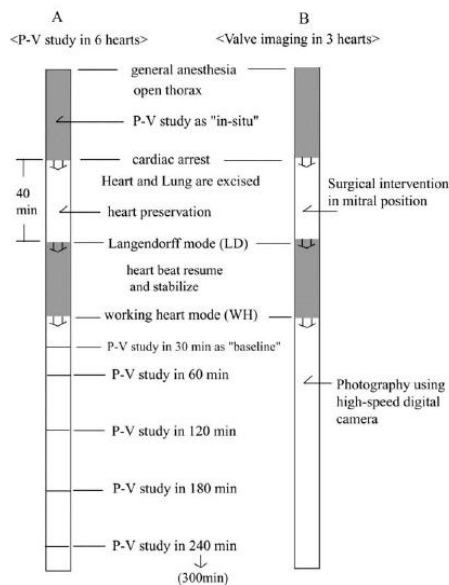


Figura 2.15: schematizzazione del protocollo sperimentale utilizzato da Araki [13].

I risultati riportati in questo studio sono sostanzialmente allineati con quanto riportato da Chinchoy [11], mostrando come sia possibile ristabilire una discreta contrattilità

ventricolare e mantenere una frequenza cardiaca pressoché costante per circa 180 minuti. Allo stesso tempo, tuttavia, i risultati riportati in Figura 2.16, riguardanti le relazioni P-V, evidenziano una sostanziale differenza nella morfologia delle curve tra le misure in-situ e quelle effettuate in vitro.

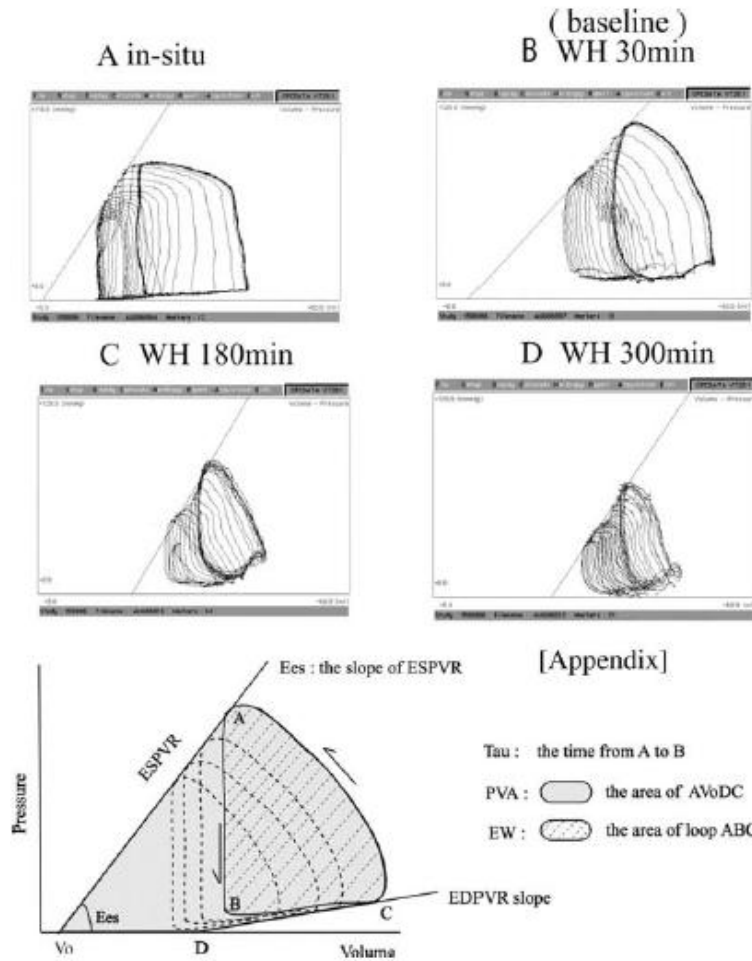


Figura 2.16: relazioni pressione-volume registrate in differenti istanti di tempo. Evidente l'assenza di una fase di contrazione isovolumetrica sistolica nelle misure in vitro e la progressiva perdita di contrattilità [13].

La differenza principale tra le due condizioni di lavoro è l'assenza di una fase di contrazione isovolumetrica sistolica nelle misure in vitro; gli autori attribuiscono tale risultato alle differenze presenti nel postcarico aortico tra la condizione fisiologica e il banco prova. Queste curve, inoltre, confermano le osservazioni tratte dall'analisi della

contrattilità e della frequenza cardiaca riguardo alla durata ottenibile dal modello; la curva ottenuta a 180 minuti presenta valori di pressione leggermente più bassi rispetto a quanto riscontrabile dopo 30 minuti, mentre la curva P-V misurata dopo 300 minuti evidenzia la completa perdita di contrattilità ventricolare. Gli altri indici energetici presi in considerazione nel presente lavoro, quali ad esempio PVA (area pressione-volume) ed EW (lavoro esterno), confermano quantitativamente tali osservazioni qualitative, evidenziando la possibilità di lavorare in condizioni quasi fisiologiche per circa 3 ore.

Altro aspetto rilevante del lavoro riguarda l'imaging valvolare. L'accesso apicale, infatti, consente una buona visualizzazione del complesso mitralico, come appare evidente dalle immagini in Figura 2.17:

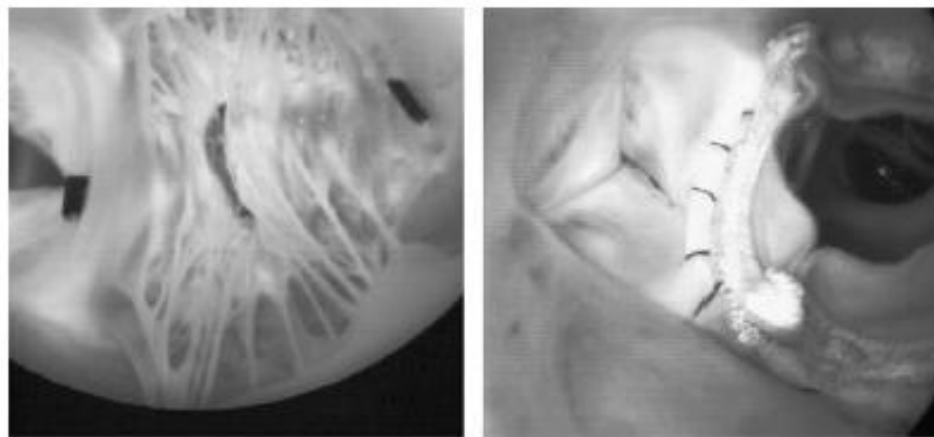


Figura 2.17: immagini intracardiache ottenute da accesso apicale. Sinistra – cuore normale con pledget suturati sull'anulus mitralico. Destra – impianto di una valvola biologica [13].

A questo proposito, il medesimo gruppo di ricerca ha pubblicato un lavoro riguardante proprio lo studio del movimento dei leaflet mitralici durante l'intero ciclo cardiaco utilizzando il setup sperimentale appena descritto [14]. Questo studio ha evidenziato la validità dell'accesso apicale per l'ottenimento di immagini delle strutture mitraliche.

2.3.4 Il banco prova introdotto da Richards

Il lavoro pubblicato da Richards nel 2009 [15] propone un approccio completamente differente rispetto ai lavori descritti nei paragrafi precedenti per lo sviluppo di banchi prova per lo studio di cuori porcini interi. Infatti, al contrario di Chinchoy, Alexander ed Araki che ripristinano la fisiologica contrattilità muscolare cardiaca mediante perfusione con soluzione cristalloide, Richards utilizza il cuore come una struttura passiva azionata da un sistema pompante esterno. Analogamente a quanto fatto da Araki, il lavoro di Richards si concentra esclusivamente sull'azionamento del cuore sinistro. Lo scopo del lavoro è quello di studiare le variazioni della portata media in funzione di differenti pressioni ventricolari al fine di valutare l'efficacia di differenti tecniche chirurgiche di riparazione valvolare mitralica.

I componenti principali del setup sviluppato, riportato in Figura 2.18, sono quindi: un cuore porcino espantato, un reservoir atriale, un postcarico aortico ed una pompa pulsatile a pistone controllata via computer che consente, analogamente a quanto proposto da Vismara [9], l'ottenimento di onde di portata fisiologiche.

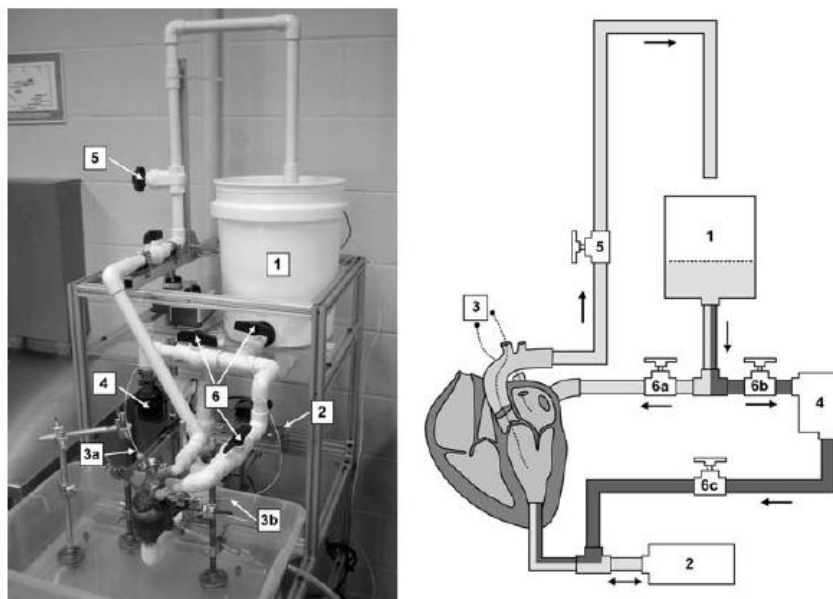


Figura 2.18: Sinistra – Foto del banco prova di Richards. Destra – Schema circuitale del banco prova. È possibile visualizzare l'accesso apicale dal quale la pompa pulsatile aziona il cuore [15].

La pompa è connessa al ventricolo sinistro in corrispondenza dell'apice cardiaco mediante una cannula; la tenuta idraulica del sistema è ottenuta mediante l'uso di colla ciano-acrilica (Attack). Durante la fase diastolica, quindi, il moto retrogrado del pistone richiama fluido dal reservoir atriale riempiendo la camera ventricolare; la fase diastolica, invece, è provocata dal movimento anterogrado del pistone, che pressurizza il ventricolo consentendo l'eiezione verso il postcarico aortico. Quest'ultimo è rappresentato da un semplice battente idraulico e da una resistenza concentrata che permette l'ottenimento di pressioni massime simili a quelle fisiologiche. Le coronarie sono occluse mediante sutura per evitare che il flusso coronarico infici le misure di portata in uscita dall'aorta.

Il banco prova prevede inoltre una modalità di lavoro statica, necessaria per valutare l'entità del rigurgito mitralico in funzione di differenti pressioni ventricolari. In questa condizione di lavoro, la pressurizzazione del ventricolo viene ottenuta utilizzando una pompa centrifuga, anch'essa connessa a livello apicale. In Figura 2.19 è riportato il cuore nella configurazione di test.

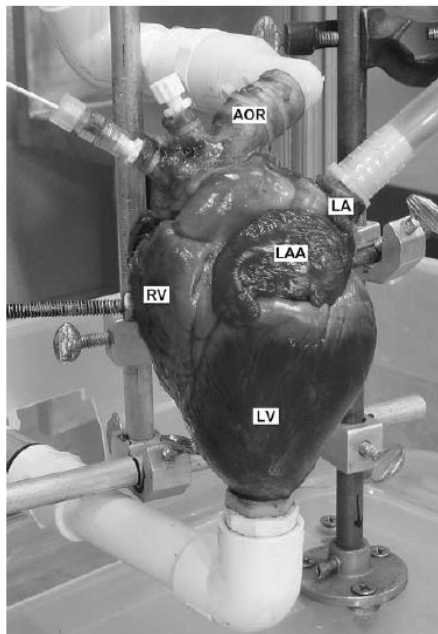


Figura 2.19: immagine del cuore una volta collegato al banco prova nella configurazione di test [15].

Le misure di pressione vengono effettuate mediante dei cateteri posizionati in ventricolo ed in atrio accedendo rispettivamente attraverso l'aorta ed attraverso le vene polmonari.

Senza entrare nel dettaglio dei risultati presentati in questo lavoro, va sottolineato come il banco prova appena descritto non permetta l'ottenimento di valori di portata fisiologici. I valori massimi ottenuti da Richards, infatti, sono di solo 1.2 l/min, decisamente inferiori ai valori fisiologici caratteristici di un cuore adulto; al contrario, le onde pressorie misurate *in vitro* (Figura 2.20) ricalcano con buona approssimazione gli andamenti fisiologici.

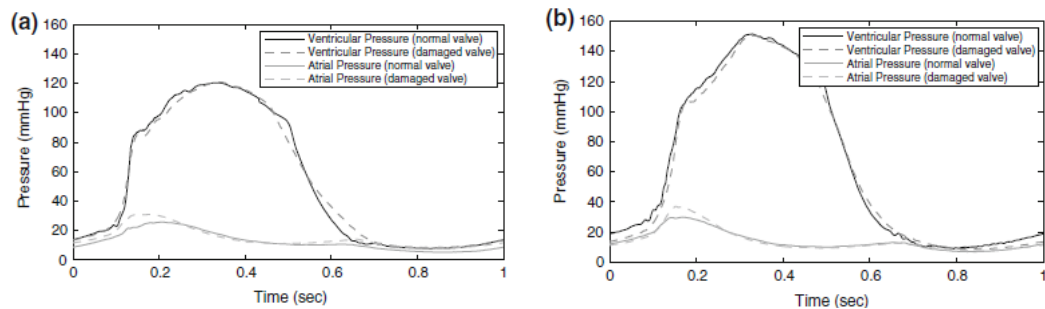


Figura 2.20: onde di pressione ottenute per valvola normale e danneggiata per 120 mmHg pLVP (a) e 150 mmHg pLVP (b) [15].

Il banco prova appena descritto è patibile di imaging mediante differenti tecniche; lo studio riporta, infatti, immagini ottenute sia mediante tecniche di eco-Doppler (Figura 2.21), sia mediante endoscopia (Figura 2.22).

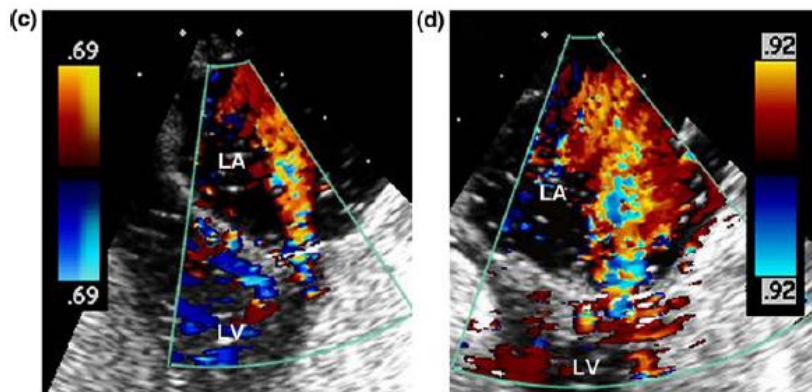


Figura 2.21: immagini eco-Doppler di valvole mitrali patologiche testate sul banco prova [15].

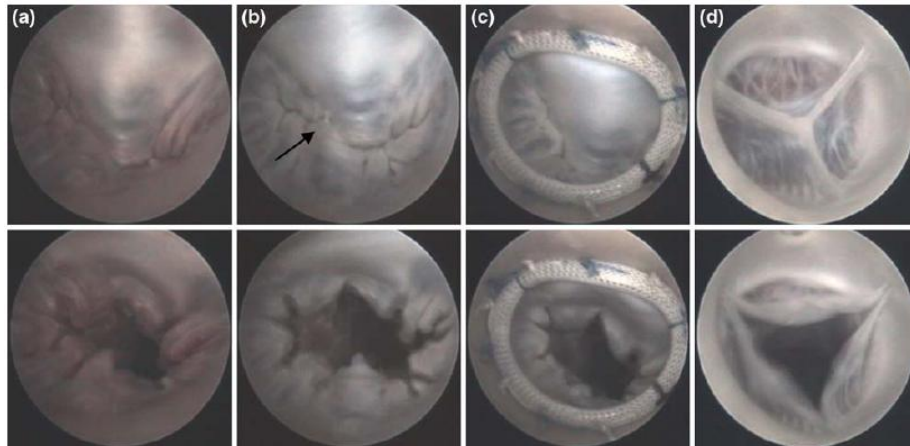


Figura 2.22: immagini endoscopiche che mostrano la valvola mitrale (a) normale, (b) patologica e (c) riparata, in fase di apertura e chiusura. Valvola aortica normale (d) [15].

Il lavoro di Richards, nonostante alcuni limiti in termini di fisiologicità delle condizioni di lavoro, presenta notevoli pregi rispetto agli approcci precedentemente discussi: la semplicità ed economicità delle modalità di test. In compenso, le condizioni cui il cuore è sottoposto risultano estremamente differenti da quelle riscontrabili *in vivo*, argomento che verrà discusso in modo più dettagliato nei prossimi paragrafi, in cui si trarranno le conclusioni dall'analisi dello stato dell'arte e verranno stilate le specifiche di progetto del presente lavoro.

2.4 Considerazioni finali e specifiche di progetto

L'analisi dello stato dell'arte esposta ha evidenziato come, nel corso degli anni, la progettazione e lo sviluppo di banchi prova abbiano cercato di consentire una sempre maggiore integrazione dell'utilizzo di campioni biologici nelle sperimentazioni. Si è passati, quindi, da setup che consentivano di verificare esclusivamente le prestazioni fluidodinamiche e biomeccaniche di protesi valvolari [7, 8, 17], allo sviluppo di banchi prova in grado di alloggiare campioni biologici quali valvole aortiche e

mitraliche [9, 10]. Si è infine assistito al tentativo di realizzare sistemi da laboratorio in grado di lavorare con cuori interi, sia umani che porcini [11-15].

Il filo conduttore di tale evoluzione storica è stato il tentativo di replicare *in vitro*, in modo sempre più fedele, la complessità dell'interazione esistente *in vivo* tra sistema biologico e dispositivi artificiali. Risulta sempre più importante, infatti, disporre di strumenti che consentano, ad esempio, lo studio del comportamento post-impianto di una protesi, l'individuazione della tecnica chirurgica di riparazione valvolare che conduca ai migliori risultati clinici, oppure diano la possibilità di simulare un intervento chirurgico su un sistema fittizio che si avvicini il più possibile al sistema biologico. L'utilizzo di cuori interi risponde a queste esigenze, permettendo di indagare in modo più completo e verosimile le strutture cardiache. Con questa metodologia, infatti, è possibile visualizzare simultaneamente le valvole cardiache, consentendo, ad esempio, l'analisi dell'interazione tra di esse sia in condizioni fisiologiche, sia in circostanze patologiche, sia a seguito dell'esecuzione di procedure chirurgiche. Per i motivi appena citati, nel presente lavoro si è deciso di sviluppare un banco prova capace di interfacciarsi con un'intera struttura cardiaca di origine animale.

Dall'analisi dello stato dell'arte sono emerse due possibili metodologie di azionamento in presenza di cuori interi *ex vivo*: la più diffusa è senza dubbio quella che prevede il ripristino della contrattilità cardiaca mediante perfusione del miocardio con soluzioni cristalloidi modificate [11-14]. La seconda tecnica, proposta per la prima volta da Richards nel 2009, prevede invece l'azionamento del cuore tramite l'utilizzo di un sistema pompante pulsatile esterno [15]. I banchi prova sviluppati da Hill, Chinchoy ed Araki, che necessitano della rianimazione del muscolo cardiaco, hanno dimostrato una buona affidabilità sia in termini di mantenimento delle funzioni contrattili, sia per quanto riguarda l'ottenimento di curve di pressione e portata fisiologiche. Il limite principale di tali studi, tuttavia, risiede nell'elevata complessità nella fase di preparazione del campione biologico. Dovendo ripristinare la naturale contrattilità miocardica, infatti, è indispensabile disporre di un cuore appena estratto e seguire complessi protocolli sperimentali.

Al contrario, il lavoro di Richards ha proposto una metodologia economica e facilmente ripetibile per lo studio di intere strutture cardiache. I cuori utilizzati, infatti, possono essere estratti e, se adeguatamente conservati, utilizzati in un secondo momento, senza che i risultati ottenibili con il banco prova vengano inficiati. I limiti di questo lavoro, tuttavia, sono principalmente due: in primo luogo il mancato ottenimento di valori di portata fisiologici. In secondo luogo, inoltre, appare evidente come il sistema di azionamento esterno provochi una dinamica delle pareti cardiache opposta a quella riscontrabile *in vivo*. Nella fase di sistole, infatti, le pareti ventricolari, invece di contrarsi, vengono dilatate a causa della pressione generata dalla pompa volumetrica. Al contrario, durante la fase diastolica, la depressione generata dal movimento retrogrado del pistone provoca una riduzione del volume intraventricolare. Lo studio di Richards non ha chiarito in modo definitivo gli effetti che tali dinamiche possano avere sulla funzionalità delle valvole cardiache ma è innegabile che la morfologia dei complessi valvolari subisca modifiche conformazionali che potrebbero condizionarne il funzionamento. In ogni caso, i risultati presentati da Richards sia in termini di curve di pressione, sia in termini di imaging valvolare sono indubbiamente consistenti e paragonabili a quelli ottenuti da studi svolti su cuori rianimati.

Alla luce di queste considerazioni, si è deciso di utilizzare, per il presente lavoro, la metodologia proposta da Richards, concentrandosi sull'ottimizzazione del banco prova al fine di ottenere una fluidodinamica fisiologica. La ragione principale che suffraga questa scelta è da individuarsi nel requisito di progettare e realizzare un sistema che sia al tempo stesso economico, ripetibile e di semplice utilizzazione.

Nell'ambito dei lavori considerati, emergono essenzialmente due tecniche di attuazione: pneumatica ed idraulica. Mentre la prima tipologia di pompe fornisce delle onde di pressione controllate, la seconda classe di sistemi pompanti permette di imporre l'andamento della portata fluente nel circuito. Va sottolineato come l'utilizzo di un sistema idraulico consenta di ottenere condizioni di prova indipendenti dalle resistenze incontrate dal fluido in movimento e, quindi, più facilmente controllabili. Questa tipologia di pompe, inoltre, consente un controllo più semplice ed immediato

rispetto all'adozione di un sistema pneumatico; per i motivi appena discussi l'utilizzo di un sistema idraulico appare migliore per gli scopi del presente lavoro.

Gli studi effettuati da Cornhill e Vismara [7, 9] hanno dimostrato l'importanza di prevedere un simulatore di impedenza sistemica al fine di ottimizzare la fluidodinamica in uscita dalla valvola aortica e, conseguentemente, rendere l'intero banco prova più fedele nella riproduzione *in vitro* delle condizioni fisiologiche. Tale necessità è confermata dai risultati presentati da Araki [13], che ha riscontrato, *in vitro*, la mancanza di una fase di contrazione isovolumetrica sistolica imputabile, secondo l'autore stesso, all'eccessiva approssimazione introdotta sulle condizioni di postcarico. In linea, quindi, con tali osservazioni, il banco prova che verrà progettato dovrà necessariamente prevedere, in uscita dalla radice aortica, un circuito che permetta di simulare in modo fedele l'impedenza sistemica umana.

L'analisi dello stato dell'arte ha infine permesso di evidenziare alcune ulteriori caratteristiche che un banco prova quale quello oggetto del presente lavoro deve necessariamente presentare. In primo luogo la possibilità di simulare circostanze patologiche modificando le modalità di lavoro del banco prova, quali ad esempio le condizioni di postcarico o la portata imposta dal sistema pompante, oppure danneggiando direttamente strutture cardiache quali, ad esempio, le corde tendinee.

In secondo luogo, la compatibilità con differenti tecniche di imaging per permettere di indagare le unità valvolari. A questo proposito, le principali tecniche utilizzate in letteratura sono l'ispezione mediante videocamere e fotocamere ad elevata velocità e l'utilizzo di strumenti per eco-Doppler. La progettazione del banco prova dovrà quindi tenere conto di tali necessità, prevedendo ad esempio, nel caso si voglia effettuare imaging endoscopico, appositi accessi per le lenti ed adeguati sistemi di illuminazione. A questo proposito, Araki [13] ha dimostrato l'estrema efficacia dell'accesso transapicale per effettuare imaging dei complessi valvolari; per questo motivo, il banco prova dovrà prevedere un sistema di accesso apicale per endoscopia.

I due principali requisiti del banco prova, ovvero l'ottimizzazione emodinamica e la compatibilità con differenti tecniche di imaging, risultano contrastanti e

comporteranno, in fase di progettazione, l'identificazione di soluzioni che garantiscano un compromesso tra le due esigenze.

Anche la necessità di permettere la simulazione di operazioni chirurgiche di riparazione valvolare o di impianto influenzerà in modo rilevante la progettazione del sistema. Il banco prova dovrà, infatti, consentire ai chirurghi di operare in condizioni adeguate, quanto più possibile simili a quelle reali della sala operatoria. Il sistema dovrà inoltre essere progettato in modo tale da permettere l'esecuzione delle procedure chirurgiche senza richiedere la rimozione dei cuori dal banco prova.

Alla luce delle considerazioni appena svolte, quindi, il banco prova che verrà realizzato nel presente lavoro dovrà soddisfare le seguenti specifiche:

- Essere in grado di interfacciarsi con cuori di maiale interi espantati che devono essere integri e completi di aorta ascendente.
- Ricreare, *in vitro*, condizioni fluidodinamiche, in termini di onde di pressione e portata, sia fisiologiche che patologiche.
- Consentire la realizzazione di imaging delle strutture cardiache con differenti modalità, con particolare attenzione a tecniche di endoscopia ed ecografia.
- Permettere la visualizzazione dei complessi valvolari.
- Il sistema di acquisizione video ed interfaccia con il circuito idraulico, deve avere minima invasività sulle strutture cardiache.
- Permettere il training chirurgico a cuore battente, consentendo l'esecuzione di procedure chirurgiche sui campioni biologici.
- Consentire il collegamento del circuito idraulico al preparato biologico minimizzando il numero di suture necessarie al fine di facilitare l'operatore nelle fasi di montaggio.
- Essere di semplice utilizzo, sia nella fase di montaggio del circuito stesso che nella fase di indagine delle strutture cardiache.
- Essere realizzabile con costi contenuti.

3 PROGETTO E REALIZZAZIONE DEL BANCO PROVA

In questo capitolo, dopo una premessa relativa alle unità di misura adottate nel presente lavoro, verranno descritti i metodi progettuali che hanno portato all'ottenimento del banco prova, secondo le specifiche generali individuate nel precedente capitolo. Sarà dapprima presentata l'architettura del set-up sperimentale adottato; di quest'ultimo verranno descritti, in primo luogo, il sistema pompante ed il circuito di postcarico già presenti al μ BS Lab. Verrà quindi presentato il modello a parametri concentrati utilizzato in fase di dimensionamento dei componenti progettati e realizzati: il collettore, i sistemi di connessione apicale, aortico ed atriale, il precarico. Si descriveranno infine la strumentazione di misura ed i sistemi di acquisizione video con cui il banco prova è interfacciabile.

3.1 Unità di misura adottate

Il presente lavoro, come la maggior parte degli studi biomedici, si inserisce in un ambito di ricerca che non risulta di esclusivo interesse ingegneristico ma che abbraccia aspetti medici. Ciò implica la necessità di adottare, frequentemente, unità di misura radicate in ambito medico dove, ad esempio, la pressione viene generalmente espressa in mmHg mentre le portate in l/min. Nel presente lavoro, quindi, si farà ampio uso sia di unità di misura del sistema internazionale (S.I.) che di quelle riscontrabili in campo medico. In Tabella 3.1, si riportano alcune corrispondenze tra le unità di misura comunemente adottate in ambito clinico e le corrispondenti nel S.I.

Grandezza	S.I.	Sistema medico corrente
Pressione	Pa	mmHg = 133,32 Pa
Portata volumica	$\text{m}^3 \text{s}^{-1}$	l/min = $1,67 \cdot 10^{-5} \text{m}^3 \text{s}^{-1}$
Compliance	$\text{kg}^{-1} \text{m}^4 \text{s}^2$	1/mmHg = $7,5 \cdot 10^{-6} \text{kg}^{-1} \text{m}^4 \text{s}^2$
Resistenza idraulica	$\text{kg m}^{-4} \text{s}^{-1}$	mmHg min l^{-1} = $8 \cdot 10^{-6} \text{kg m}^{-4} \text{s}^{-1}$

Tabella 3.1: corrispondenze fra unità di misura in S.I. e nel sistema medico corrente.

3.2 Set-up sperimentale

3.2.1 Layout generale

Il layout generale del banco prova è riportato in Figura 3.1. Senza entrare nei dettagli dei singoli componenti, che saranno descritti approfonditamente nei paragrafi successivi, verrà qui fornita una descrizione generale del setup sperimentale sviluppato.

L'elemento centrale del sistema è rappresentato da un cuore porcino integro, il cui ventricolo sinistro è collegato al sistema pompante pulsatile mediante un connettore suturato in posizione apicale. Il connettore apicale è a sua volta connesso ad un collettore, che permette il collegamento di una pompa peristaltica ausiliaria, utilizzata esclusivamente in fase di riempimento del sistema, e del sistema pompante pulsatile. Il circuito di postcarico è costituito da un simulatore di impedenza sistemica, collegato al campione biologico a livello dell'aorta ascendente mediante un apposito sistema di connessione a doppio cono. A valle del postcarico è posto un reservoir che funge da precarico per la camera atriale sinistra, chiudendo il circuito. A livello

apicale ed aortico sono presenti appositi accessi video per consentire l'imaging delle strutture cardiache.

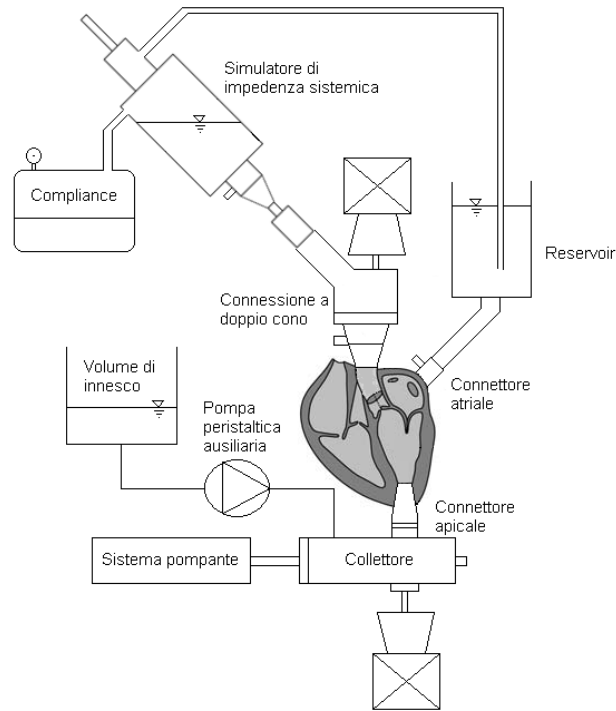


Figura 3.1: layout generale del banco prova sviluppato nel presente lavoro.

Il presente lavoro si è avvalso di un sistema pompante e di un simulatore di impedenza sistemica, disponibili presso il μ BS Lab, progettati e realizzati quali componenti di banchi prova per lo studio di radici aortiche *ex vivo* [18]. La scelta di utilizzare tali elementi, che verrà discussa nei paragrafi successivi, ha implicato una serie di vincoli progettuali al fine di renderli compatibili con il resto del circuito.

Dalla Figura 3.1 emerge una discreta complessità del layout sperimentale. È stato quindi anche necessario progettare un telaio di servizio, descritto nel paragrafo 3.5, che consentisse di regolare la disposizione spaziale del reservoir atriale e del postcarico, in funzione delle dimensioni del campione biologico e delle esigenze sperimentali. Una corretta disposizione spaziale dei suddetti elementi risulta, infatti, indispensabile per agevolare il lavoro dello sperimentatore ed ottimizzare la fluidodinamica del sistema.

3.2.2 Sistema pompante pulsatile

Nel banco prova oggetto del presente studio i cuori vengono azionati passivamente mediante un sistema pompante pulsatile. La scelta di quest'ultimo, quindi, risulta importante ai fini di ottenere delle condizioni fluidodinamiche adeguate. Il sistema pompante dovrà essere in grado di generare onde fisiologiche di portata ed essere, al tempo stesso, versatile, permettendo di simulare un ampio range di condizioni di funzionamento.

Il sistema pompante presente al μ BS Lab consiste in una pompa volumetrica a pistone in grado di replicare fedelmente le onde di portata cardiaca sistolica e diastolica, riproducendo quindi il comportamento del ventricolo sinistro durante l'intero ciclo cardiaco (Figura 3.2). In fase sistolica la pompa genera una portata coerente con l'espressione analitica riportata da Swanson e Clark [21]. In fase diastolica, invece, l'andamento analitico di riferimento è quello ricavato da Talukder e Reul [22], che presenta il tipico andamento a doppio picco dovuto al riempimento diastolico passivo ed alla successiva contrazione atriale. Le equazioni sono riportate nel paragrafo 3.3.

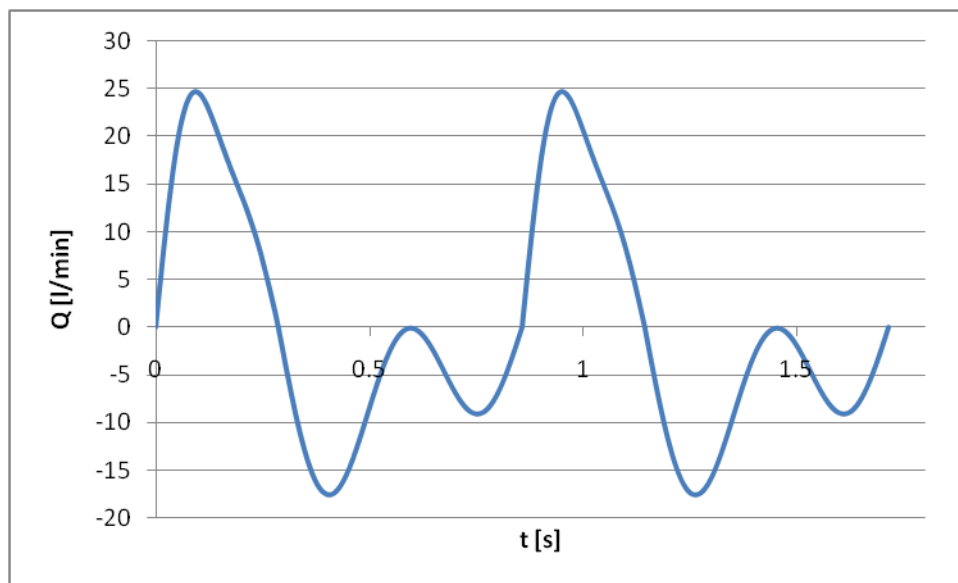


Figura 3.2: andamento della portata generata dal sistema pompante pulsatile durante due cicli. I valori positivi indicano le portate uscenti dal ventricolo, quelli negativi le portate entranti.

Per quanto riguarda i dettagli tecnici, il sistema pompante consiste in un motore brushless a bassa inerzia (MCS06C41, Lenze, Hameln, Germany) controllato elettronicamente da una centralina (Servo 9322EK, Lenze). Il motore muove una vite senza fine a ricircolo di sfere (SH12.7.12.7R, SKF, Goteborg, Sweden) che trasforma il movimento rotazionale del motore stesso nella traslazione assiale di un pistone (CPA Series Cylinders, Waircom-MBS, Granby, QC, Canada).

Grazie al sistema di controllo elettronico del motore è possibile, mediante un apposito software, impostare e modificare svariati parametri di interesse quali, ad esempio, frequenza di eiezione e gittata. Ciò consente, quindi, di simulare differenti condizioni di lavoro. In Figura 3.3 è riportata una fotografia della pompa.

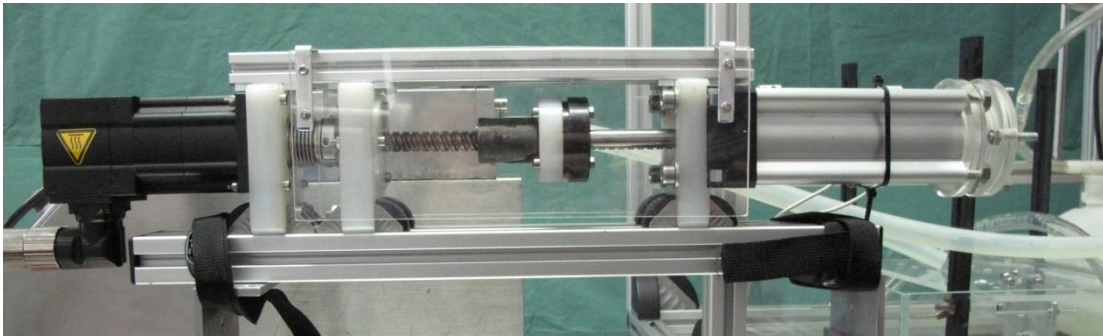


Figura 3.3: sistema pompante pulsatile disponibile presso il μ BS Lab ed il ForCardio Lab.

La scelta di utilizzare questo sistema pompante appare valida e ragionevole alla luce delle sue principali caratteristiche: la volumetricità, che garantisce condizioni di prova più controllabili per lo sperimentatore, la fisiologicità delle curve di portata generate e la regolabilità del sistema stesso. La verifica dell'adeguatezza delle prestazioni del sistema pompante alle condizioni di lavoro cui il banco prova sarà sottoposto è stata effettuata in fase di dimensionamento del sistema.

La decisione di utilizzare un sistema pre-esistente ha comportato il rispetto di alcuni vincoli geometrici, riguardanti l'interfaccia tra il sistema pompante ed il circuito (Figura 3.1), che saranno discussi nel paragrafo 3.4.2.

3.2.3 Simulatore di impedenza sistemica

Come emerso dall'analisi dello stato dell'arte, trattata nel paragrafo 2.4, risulta fondamentale prevedere, come postcarico, un simulatore di impedenza sistemica al fine di ottenere un'opportuna forma d'onda di pressione arteriosa in uscita dalla valvola aortica.

Lo scopo di questo elemento è quello di garantire un'impedenza idraulica atta ad ottenere forme d'onda di pressione il più simili possibile, nel dominio delle frequenza e del tempo, a quelle riscontrabili *in vivo*.

Nel presente lavoro è stato utilizzato un simulatore di impedenza sistemica, già sviluppato e disponibile presso il μ BS Lab e ForCardio Lab [18], costituito da 3 parametri concentrati: una resistenza caratteristica R_c ($0,9 \text{ mmHg l}^{-1} \text{ min}$), posta in serie ad un circuito parallelo costituito da una capacitance C ($0,141 \text{ l min}^{-1} \text{ mmHg}^{-1} \text{ s}$) ed una resistenza periferica R_p ($16 \text{ mmHg l}^{-1} \text{ min}$). Si presenta in Figura 3.4 una foto ed uno schema del simulatore.

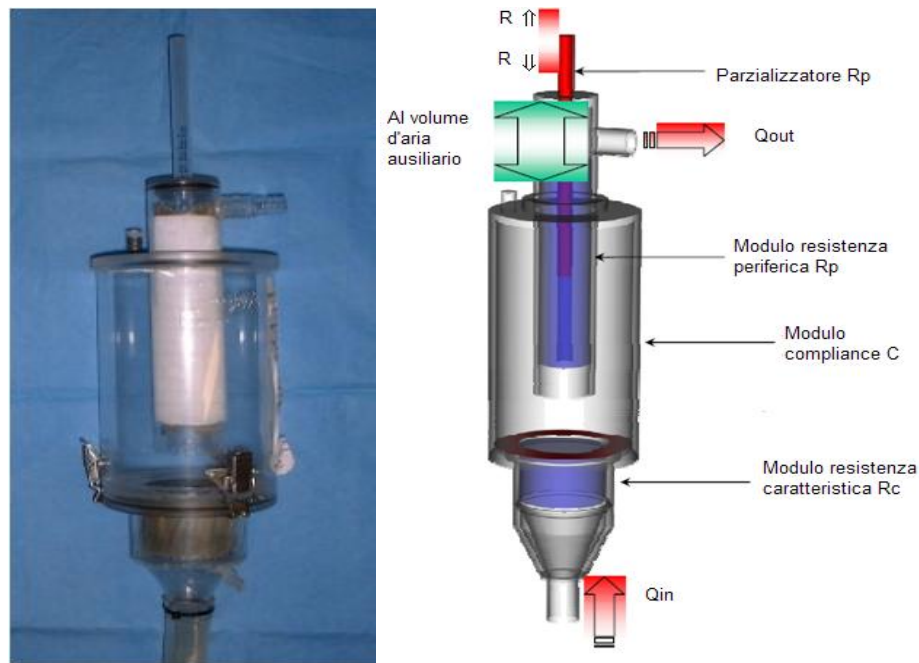


Figura 3.4: Sinistra – Fotografia del simulatore di impedenza sistemica utilizzato. Destra – Schema circuitale, in cui vengono inoltre indicati i vari componenti.

La scelta di utilizzare un circuito a 3 elementi per riprodurre l'impedenza sistemica di ingresso della circolazione sistemica è supportata dal lavoro di Sharp e Dharmalingam [26], che confrontarono tra loro i modelli a parametri concentrati di differenti simulatori di impedenza sistemica (RC, RCR, RLCR), nel tentativo di individuare quale fosse quello che fornisse il miglior compromesso tra accuratezza e complessità. Essi conclusero che il modello a tre elementi (RCR) era quello che forniva una ragionevole corrispondenza con le forme d'onda fisiologiche senza complicare eccessivamente un'eventuale realizzazione fisica. Inoltre, la possibilità di regolare i moduli di resistenza periferica e compliance, permettendo di simulare un ampio spettro di condizioni fisiologiche e patologiche, rende il postcarico in questione coerente con le specifiche progettuali riportate nel Capitolo 2.

Il simulatore di impedenza appena descritto è in grado di garantire una certa versatilità in termini di orientamento spaziale. Gli stativi abitualmente utilizzati per sostenere e posizionare il simulatore, tuttavia, risultano insufficienti per il presente lavoro. Come sarà discusso approfonditamente nel paragrafo 3.5, infatti, la variabilità anatomica e dimensionale dei campioni biologici ha reso necessaria la realizzazione di un telaio che assicurasse libertà roto-traslazionale al componente.

3.3 Modello a parametri concentrati utilizzato in fase di progettazione e dimensionamento

Per coadiuvare la fase di progettazione e dimensionamento è stato sviluppato un modello idraulico a parametri concentrati, descrittivo del banco prova e dei suoi elementi, il cui schema elettrico equivalente è riportato in Figura 3.5.

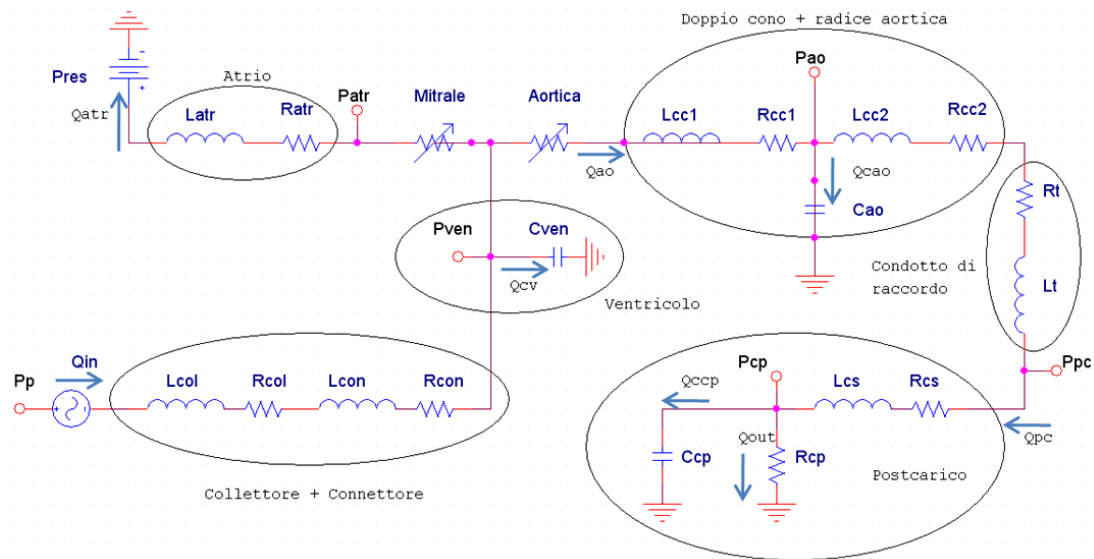


Figura 3.5: schema circuitale del modello a parametri concentrati sviluppato per descrivere il banco prova. I blocchi indicano le differenti componenti circuitali modellizzate.

L'obiettivo del modello è stato quello di identificare dei vincoli nei valori di resistenza, inertanza e compliance dei vari componenti circuitali, al fine di ottimizzare, in via preliminare, il comportamento fluidodinamico del sistema. Sulla base dei risultati ottenuti con il modello è stato quindi verificato il dimensionamento degli elementi circuitali. Nei casi in cui fossero presenti vincoli esterni, legati ad altre esigenze progettuali, che conducessero a valori non in linea con quelli limite, identificati matematicamente, si è verificato l'effetto che il nuovo dimensionamento avrebbe avuto sulla fluidodinamica complessiva del banco prova.

Il circuito è governato da un sistema lineare di equazioni differenziali ed algebriche, riportate in Appendice, in cui le variabili di stato sono rappresentate dalle portate Q_{ao} ,

Q_{ps} e Q_{atr} e dalle pressioni P_{ven} , P_{ao} e P_{cp} . La forzante, invece, è costituita dalla portata fornita dal sistema pompante pulsatile; come anticipato nel paragrafo 3.2.2, la pompa è in grado di replicare fedelmente le onde fisiologiche di portata cardiaca sistolica e diastolica. In fase sistolica, essa genera una portata coerente con l'espressione analitica riportata da Swanson e Clark [21]:

$$Q_{sc} = Q_a [0.924 \sin\left(\frac{\pi}{T_s} t\right) + 0.23 \sin\left(2\frac{\pi}{T_s} t\right) + 0.092 \sin\left(3\frac{\pi}{T_s} t\right)]$$

$$0 < t < T_s \quad T_s = \sqrt{0.096 s T_c} \quad Q_a = 1.65 Q_m \frac{T_c}{T_s} \quad T_c = \frac{1}{f}$$

In fase diastolica, invece, l'andamento analitico di riferimento è quello ricavato da Talukder e Reul [22]:

$$Q_{tr} = -Q_d [0.52 \sin\left(\frac{\pi}{T_c - T_s} t\right) + 0.257 \sin\left(2\frac{\pi}{T_c - T_s} t\right) + 0.479 \sin\left(3\frac{\pi}{T_c - T_s} t\right)]$$

$$T_s < t < T_c \quad Q_d = 2.32 Q_m \frac{T_c}{T_c - T_s}$$

In Figura 3.5 sono evidenziate alcune regioni, che corrispondono ai componenti circuitali riportati in Figura 3.1. Le scelte modellistiche sono riportate in elenco:

- Collettore e connettore: entrambi i componenti, date le loro caratteristiche meccaniche e geometriche, sono stati assunti rigidi; ciascuno è stato quindi modellizzato utilizzando esclusivamente una resistenza ed un'inertanza poste in serie (R_{col} , L_{col} , R_{con} , L_{con}).
- Camera ventricolare: i contributi inerziali e resistivi del ventricolo sono difficilmente stimabili ed, in seguito a considerazioni geometriche relative alla ridotta lunghezza ed all'elevata sezione, sono stati trascurati. Il ventricolo è stato quindi rappresentato come una compliance (C_{ven}), posta in derivazione rispetto al circuito, che rappresenta il comportamento elastico passivo della parete ventricolare di un campione di cuore *ex vivo*.
- Valvole cardiache: le valvole cardiache sono state modellizzate come delle resistenze variabili (R_{mitr} , R_{aor}), il cui valore è determinato dal verso della

portata che le attraversa. Nel caso in cui essa sia anterograda, la resistenza ha valore pari a zero; in caso di portata retrograda, il valore di resistenza imposto è idealmente infinito (nella simulazione numerica si utilizzerà un valore sufficientemente elevato a questo scopo), per rappresentare il comportamento di una valvola di non ritorno.

- Radice aortica e connessione a doppio cono: questo distretto è stato rappresentato utilizzando un modello a “T”, in cui è presente una compliance (C_{ao}) che tiene conto degli effetti capacitivi dovuti all’elasticità della parete della radice aortica. Gli effetti inerziali e resistivi sono modellizzati con l’utilizzo di due resistenze (R_{cc1} , R_{cc2}) e due inertanze (L_{cc1} , L_{cc2}).
- Collegamenti con il simulatore di impedenza sistemica: il collegamento tra sistema di connessione aortico e circuito di postcarico è costituito da un condotto, modellizzato ponendo una resistenza (R_t) in serie ad un’induttanza (L_t).
- Simulatore di impedenza sistemica: è stato mutuato il modello a parametri concentrati che era già stato sviluppato in fase di progettazione del simulatore [18]; esso si differenzia dal modello RCR ideale del componente in quanto, oltre alla compliance C_{cp} ed alla resistenza caratteristica R_{cs} e periferica R_{cp} , presenta un’inertanza L_{cs} , che rappresenta il comportamento del connettore d’ingresso.
- Reservoir di precarico: è stato modellizzato come un generatore di tensione continua (P_{res}), il cui valore dipende dalla differenza di quota esistente tra il pelo libero del fluido contenuto reservoir di precarico e la camera atriale.
- Atrio sinistro: l’intero complesso costituito dal condotto di raccordo con il precarico, dal connettore atriale e dall’atrio sinistro è stato modellizzato utilizzando una resistenza R_{atr} ed un’inertanza L_{atr} , poste in serie. La compliance atriale è stata trascurata perché le variazioni pressorie a questo livello risultano essere minime.

Il dimensionamento dei parametri del modello è stato effettuato imponendo valori di primo tentativo calcolati teoricamente sulla base di ragionevoli ipotesi sulla possibile geometria dei componenti. Le resistenze distribuite sono state calcolate utilizzando la formula di Poiseuille:

$$R = \frac{8\mu l}{\pi r^4}$$

Mentre le inertanze sono state ricavate utilizzando la relazione:

$$L = \frac{\rho l}{A}$$

La stima delle perdite di carico resistive utilizzando la relazione di Poiseuille può portare ad un'estrema sottostima delle reali condizioni presenti nel banco prova, soprattutto per quanto riguarda i distretti circuitali presenti subito a valle della valvola aortica. Le ipotesi di laminarità, stazionarietà, flusso sviluppato e sezione cilindrica costante, infatti, non saranno ragionevolmente riscontrabili in fase di funzionamento del banco prova. Al fine di non complicare eccessivamente il modello ma mantenere una verosimile descrizione della fluidodinamica del sistema in fase di dimensionamento, i valori di resistenza teorici dei componenti che rappresentano la radice aortica ed il sistema di connessione a doppio cono sono state maggiorati di un fattore di sicurezza pari a 300.

Per quanto riguarda la compliance della radice aortica, si è fatto riferimento al lavoro di Vismara et al. [25]; il valore imposto come primo tentativo è stato quindi pari a 0,1 ml/mmHg. La stima della capacitance ventricolare è stata effettuata sulla base dei dati riportati in fisiologia [3], linearizzando la relazione pressione-volume del ventricolo sinistro nella fase di diastole (EDPRV). Una trattazione più dettagliata di questo aspetto è fornita nel paragrafo 3.3.1. Per quanto concerne il circuito di postcarico, invece, i valori dei parametri sono stati reperiti in letteratura [18].

I valori di primo tentativo, riportati in Tabella 3.2, sono stati quindi variati all'interno di range ritenuti ragionevoli, al fine di verificare gli effetti dei loro cambiamenti sulla fluidodinamica del sistema.

Componenti	Parametri	Valori nominali [S.I.]
Collettore Connettore apicale	$L_{col} [kg m^{-4}]$	61 115
	$R_{col} [kg m^{-4} s^{-1}]$	377
	$R_{90} [kg m^{-4} s^{-1}]$	9 625 512 446
	$L_{con} [kg m^{-4}]$	190 986
	$R_{con} [kg m^{-4} s^{-1}]$	15 279
Ventricolo	$C_{ven} [m^3 Pa^{-1}]$	V. Par. 3.4
Atrio	$L_{atr} [kg m^{-4}]$	197 352
	$R_{atr} [kg m^{-4} s^{-1}]$	9 789
Precarico	$P_{res} [Pa]$	2000
Doppio cono Radice aortica	$L_{cc1} - L_{cc2} [kg m^{-4}]$	196 488
	$R_{cc1} - R_{cc2} [kg m^{-4} s^{-1}]$	$5.8 * 10^6$
	$C_{ao} [m^3 Pa^{-1}]$	$7.5 * 10^{-10}$
Condotto di collegamento	$L_t [kg m^{-4}]$	296 029
	$R_t [kg m^{-4} s^{-1}]$	14 683
Simulatore di impedenza sistemica	$L_{cs} [kg m^{-4}]$	500 000
	$R_{cs} [kg m^{-4} s^{-1}]$	$11 * 10^6$
	$R_{cp} [kg m^{-4} s^{-1}]$	$173 * 10^6$
	$C_{cp} [m^3 Pa^{-1}]$	$2.7 * 10^{-8}$

Tabella 3.2: valori nominali dei parametri del modello utilizzati in fase di dimensionamento.

3.3.1 Modellazione del campione biologico

I campioni biologici utilizzati in questo studio, come già anticipato, sono costituiti da cuori porcini che derivano da scarti di macellazione industriale ad uso alimentare (Figura 3.6). Poiché il cuore rappresenta l'elemento centrale del banco prova, è di fondamentale importanza assicurarne l'assoluta integrità anatomica e funzionale. L'integrità del miocardio e l'assenza di evidenti patologie a carico delle strutture cardiache sono state verificate, per ciascun campione, dal personale clinico coinvolto negli esperimenti.

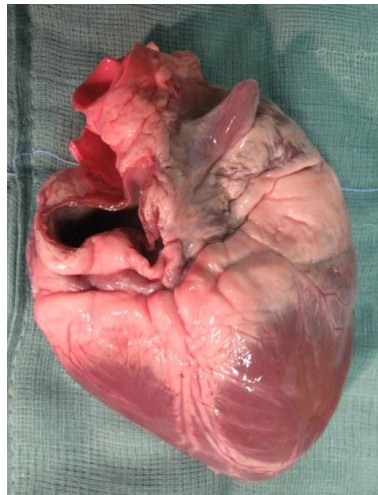


Figura 3.6: fotografia di un cuore porcino intero utilizzato nel presente lavoro.

In fase di modellizzazione, il ventricolo sinistro è stato rappresentato, trascurando gli effetti resistivi ed inerziali, come una compliance costante (paragrafo 3.3). La caratteristica pressione-volume del ventricolo in fase diastolica, indicata generalmente come EDPRV (*end diastolic pressure-volume relationship*), è tuttavia non lineare. Ciò implica che la compliance dipenda dal valore di pressione presente all'interno della camera ventricolare. In fase di scelta del sistema pompante, si sono sottolineati i vantaggi dovuti all'utilizzo di un sistema volumetrico; tuttavia, la presenza di un elemento compliant a valle della pompa fa sì che le forme d'onda ed i valori medi delle portate fluenti nel circuito non rispettino quelle imposte dal sistema pompante.

Per valutare l'influenza che la compliance ventricolare ha sulla volumetricità del sistema, quindi, sono state effettuate alcune simulazioni utilizzando il modello utilizzato per il dimensionamento. Sono stati imposti 3 differenti valori di compliance ventricolare, ottenuti linearizzando a tratti l'EDPRV, come riportato in Figura 3.7.

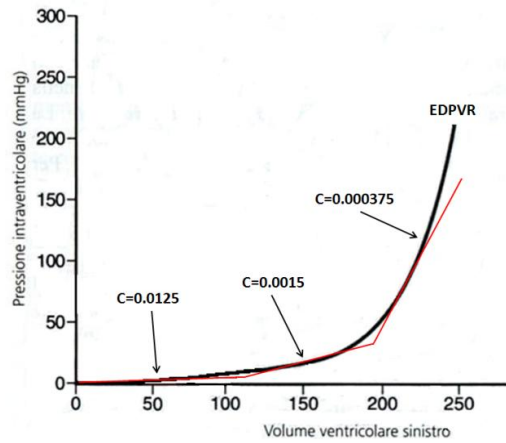


Figura 3.7: linearizzazione a tratti dell'EDPRV. Per ciascun tratto sono riportati i valori di compliance ricavati, espressi in ml/mmHg.

In Figura 3.8 si riportano gli andamenti della portata generata dal sistema pompante (Q_{in}) e affluente al simulatore (Q_{pc}), per i differenti valori di compliance individuati:

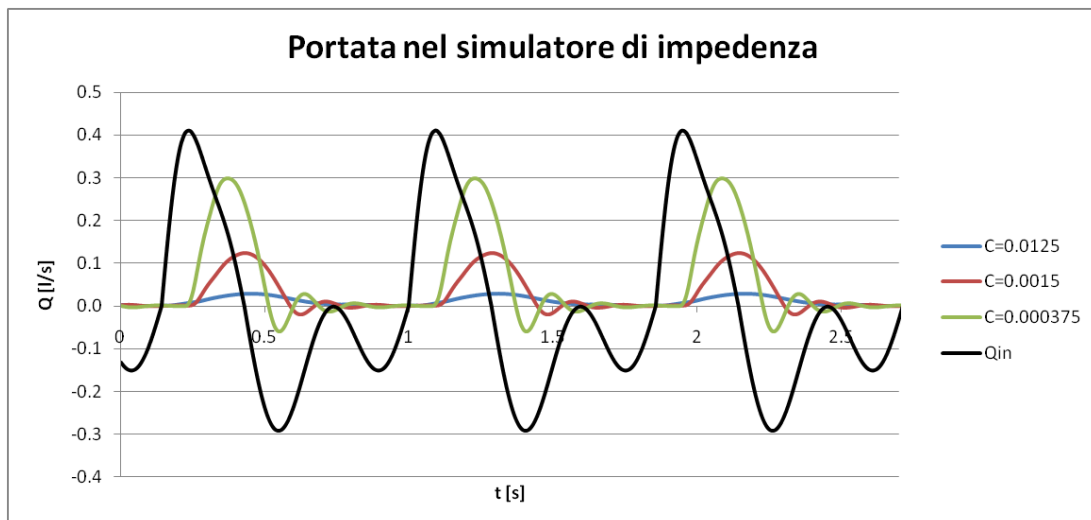


Figura 3.8: andamento della portata imposta dal sistema pompante (Q_{in}) e di quella fluente nel circuito (Q_{pc}), in funzione di differenti valori di compliance ventricolare.

In Figura 3.9, invece, si riportano gli andamenti della pressione ventricolare.

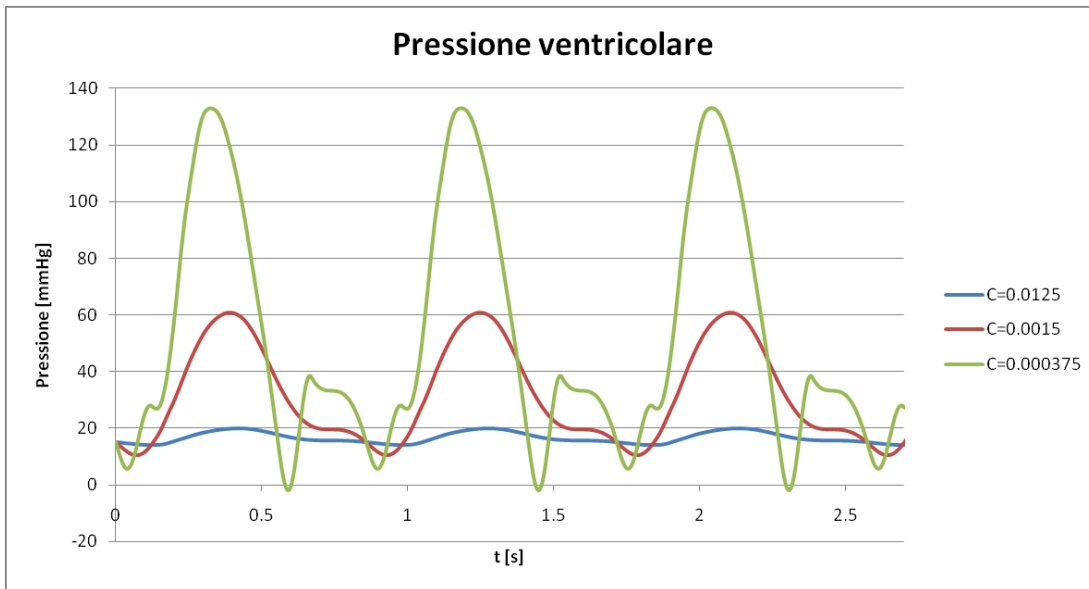


Figura 3.9: andamento della pressione ventricolare in funzione di differenti valori di compliance ventricolare.

In Figura 3.10, infine, è mostrato il tracciato di pressione aortica.

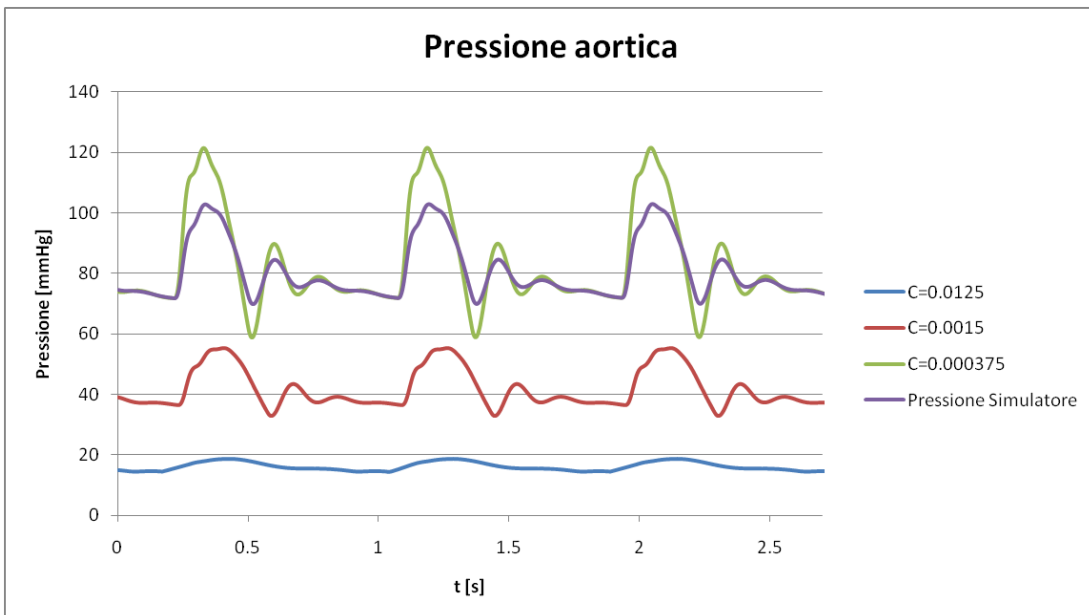


Figura 3.10: andamento della pressione aortica in funzione di differenti valori di compliance ventricolare.

Come era atteso, all'aumentare della compliance diminuisce il grado di volumetricità del sistema, in quanto una quota parte crescente della portata generata dalla pompa non raggiunge il circuito a valle della valvola aortica, ma viene assorbita dalla camera ventricolare. Analoghe considerazioni valgono per i tracciati di pressione ventricolare ed aortica, il cui andamento pulsatile è sempre più smorzato nel caso di compliance ventricolari elevate.

Sebbene la caratteristica passiva pressione-volume dei campioni biologici non sia controllabile, in quanto dipendente dalle caratteristiche del cuore in esame, in fase sperimentale è possibile modificare le condizioni cui il sistema è sottoposto. In questo modo, con riferimento alla Figura 3.7, è possibile lavorare nella zona in cui la caratteristica pressione-volume del ventricolo sinistro presenta una pendenza maggiore e, quindi, la compliance del sistema biologico risulta essere minore. Ciò, come emerge dai grafici riportati in Figura 3.8, 3.9 e 3.10, permette di migliorare la volumetricità del sistema ed ottenere curve di pressione quantitativamente significative. Una delle possibili modalità di variazione delle condizioni di lavoro consiste nella modifica della quota del reservoir; aumentando la pressione del precarico atriale, infatti, è ragionevole attendersi un aumento della pressione intraventricolare ed una conseguente diminuzione della compliance. Altra possibile soluzione consisterebbe nell'utilizzo di un sistema di costrizione esterna del campione biologico, in modo da limitarne la compliance.

Dall'analisi dei grafici in Figura 3.9 e 3.10 emerge tuttavia come, nel caso in cui la compliance cardiaca sia molto ridotta, siano presenti alcune oscillazioni, non fisiologiche, nei tracciati di pressione. Queste ultime sono poco pronunciate a livello ventricolare, mentre risultano discretamente rilevanti a livello aortico. In ogni caso, le oscillazioni presenti in aorta appaiono smorzate a livello del simulatore di impedenza sistemica, come appare evidente dal confronto delle due curve in Figura 3.10.

Tali andamenti pressori, sebbene non completamente coerenti con i tipici andamenti fisiologici, sono stati ritenuti soddisfacenti, in quanto esito di un compromesso tra le esigenze di stretta ottimizzazione fluidodinamica, le caratteristiche intrinseche del campione biologico e le restanti specifiche progettuali.

Per garantire condizioni di funzionamento accettabili del banco prova, quindi, occorrerà tenere conto delle considerazioni appena svolte. Alla luce di queste, in fase di verifica del dimensionamento dei componenti del banco prova è stato utilizzato, come valore nominale di compliance ventricolare, quello corrispondente alla regione meno compliante dell'EDPRV, pari a $3.75 \cdot 10^{-4}$ ml/mmHg.

3.4 Progettazione dei componenti idraulici del banco prova

3.4.1 Linee guida generali per la progettazione

Facendo riferimento alla Figura 3.1, i componenti che sono stati progettati, dimensionati e realizzati nell'ambito del presente lavoro sono stati: collettore, connettore apicale, sistema di connessione a doppio cono aortico, collegamento con il postcarico, reservoir e connettore atriale. Prima di descrivere singolarmente tali elementi, è opportuno elencare le principali linee guida che sono state seguite in fase di dimensionamento degli stessi. In particolare, si è cercato di:

- Ridurre le resistenze idrauliche, sia distribuite che concentrate, presenti lungo il circuito.
- Minimizzare le inertanze idrauliche presenti, al fine di ridurre i fenomeni oscillatori legati alla pulsatilità delle condizioni di lavoro.
- Minimizzare le perdite di fluido dovute alla mancanza di tenuta stagna.
- Progettare componenti che fossero facilmente realizzabili alle macchine utensili; tutti gli elementi del banco prova, infatti, sono stati prodotti con le tecnologie disponibili presso il μ BS Lab.
- Semplificare le operazioni necessarie per l'allestimento dell'apparato ed, in particolare, per connettere il cuore con il banco prova.
- Contenere i costi di realizzazione dei componenti.
- Contenere pesi ed ingombri.

Il materiale utilizzato per la costruzione di tutti i componenti è stato il PMMA (Polimetilmetaacrilato). Facilmente lavorabile alle macchine utensili, può essere incollato in modo rapido ed efficace mediante apposite colle acriliche; è inoltre trasparente e possiede proprietà meccaniche adeguate agli scopi del presente lavoro. Non degrada a contatto con l'acqua ed è compatibile con fluidi biologici.

3.4.2 Collettore

Il collettore (Figura 3.1) deve rispettare le seguenti specifiche:

1. Collegare il sistema pompante con il resto del circuito, permettendo al pistone di movimentare il fluido di lavoro.
2. Permettere la connessione con il connettore apicale.
3. Consentire l'accesso di una lente endoscopica da 10 mm, coassiale al connettore apicale; deve essere possibile variare la lunghezza di inserimento dell'ottica all'interno del ventricolo al fine di modificare il campo visivo.
4. Rendere possibile la connessione del circuito con un sistema pompante peristaltico (Figura 3.11); quest'ultimo sarà utilizzato in fase di innesco del banco prova, in quanto permette un agevole riempimento in regime stazionario.
5. Facilitare il debollaggio del banco prova in fase di riempimento.
6. Prevedere un accesso per monitorare la pressione generata dal sistema pompante pulsatile.



Figura 3.11: pompa peristaltica utilizzata in fase di innesco del banco prova.

I vincoli geometrici relativi a questo componente derivano principalmente dalla connessione con il sistema pompante:

- Il collettore dovrà essere cilindrico, con un diametro interno pari a 40 mm.
- Il collettore dovrà essere compatibile con il sistema di connessione della pompa. Essa presenta una flangia forata, avente diametro 80 mm, che consente l'inserimento di 4 barre filettate di acciaio inox da 8 mm per permettere il serraggio con altri componenti. La testa pompante ospita inoltre una guarnizione che assicura la tenuta idraulica dell'interfaccia.

In fase di dimensionamento, quindi, l'unica misura libera è costituita dalla lunghezza del collettore, direttamente correlata con la resistenza e l'inertanza dello stesso. Questi due parametri influiscono principalmente sulle forme d'onda pressorie generate dalla pompa e non hanno quindi effetti rilevanti sul circuito a valle del campione biologico.

Poiché il sistema pompante è in grado di lavorare a livelli pressori massimi di 500 mmHg [28], sono state effettuate alcune simulazioni, variando resistenza ed inertanza del collettore, al fine di verificare che in nessuna condizione di lavoro si potessero raggiungere tali valori limite. I parametri del modello sono stati calcolati ipotizzando tre differenti lunghezze: 60, 120 e 180 mm. I risultati hanno evidenziato la scarsa influenza che tali variazioni hanno sul carico cui il sistema pompante è sottoposto.

Il dimensionamento è stato quindi effettuato sulla base di un compromesso tra compattezza e maneggevolezza; la presenza di molte connessioni (Figura 3.12) ha, infatti, suggerito di non minimizzare la lunghezza per permettere una maggiore comodità in fase sperimentale. Il valore identificato è stato quindi pari a 75 mm; una foto del collettore è riportata in Figura 3.12.

L'attacco Luer A, incollato sulla superficie superiore del collettore, permette il debollaggio del banco prova; l'accesso per la misura di pressione è costituito dall'attacco Luer B. La connessione con il sistema pompante peristaltico è consentita dal porta gomma, del diametro di ½ pollice, indicato in figura con la lettera C.

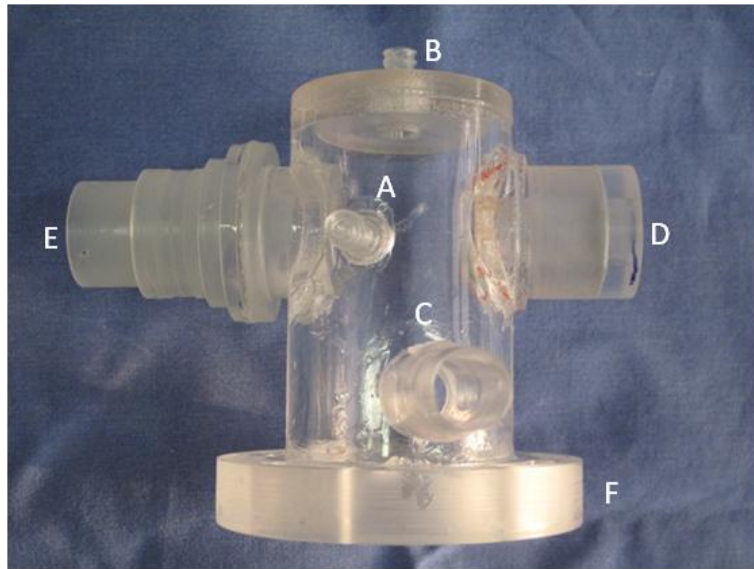


Figura 3.12: fotografia del collettore. A – Luer per il debollaggio. B – Attacco Luer per la misura della pressione. C – Porta gomma per la connessione della pompa di servizio. D – Accesso per l’ottica endoscopica. E – Connettore apicale. F – Flangia di connessione con il sistema pompante.

L’elemento D, infine, rappresenta l’accesso per la lente endoscopica ed è composto da due cilindri cavi identici aventi diametro esterno 30 mm. Uno di questi viene incollato sul collettore; il secondo, opportunamente lavorato (Figura 3.13), ospita la cava per una guarnizione O-Ring O2037 e viene incollato sull’elemento sottostante. Per consentire il collegamento del connettore (E) con il collettore, è stato praticato un foro, coassiale all’accesso per l’ottica endoscopica.



Figura 3.13: Boccia porta lente completa di cava e guarnizione O-Ring O2037.

3.4.3 Sistema di connessione apicale

La decisione di utilizzare l'apice cardiaco come punto di accesso dal quale effettuare l'azionamento del cuore non è nuova nello stato dell'arte. Come già discusso nel Capitolo 2, infatti, tale soluzione è già stata proposta da Richards nel suo studio [15] ed è correntemente utilizzata in molti dispositivi biomedici, quali i VAD (Ventricular Assisted Device). Tutti questi sistemi, infatti, necessitano di un accesso cardiaco che sia meccanicamente affidabile e che non interferisca in modo rilevante con le strutture valvolari.

Nel suo studio, Richards ha utilizzato una semplice cannula vincolata al miocardio mediante incollaggio; tale tecnica risulta indubbiamente rapida e di semplice realizzazione ma presenta alcuni problemi. Le cannule, infatti, rappresentano una soluzione sub ottimale sia dal punto di vista geometrico sia fluidodinamico; coerentemente con le linee guida progettuali, quindi, tale soluzione è stata scartata.

Per quanto riguarda la tenuta idraulica e meccanica dell'interfaccia, Richards ha utilizzato della colla; tale soluzione implica che il sistema di connessione sia monouso. Poiché i componenti sono stati realizzati in casa, tale soluzione è stata scartata in quanto non ottimale in termini di tempi e risorse.

Il sistema di connessione apicale è stato quindi progettato, dimensionato e realizzato *ad hoc*; le specifiche da rispettare sono state:

- Consentire il collegamento del collettore con il sistema biologico.
- Garantire la tenuta meccanica ed idraulica dell'interfaccia.
- Permettere, oltre al passaggio del fluido di lavoro, l'accesso della lente endoscopica.

Il sistema di connessione, schematicamente illustrato in Figura 3.14, è costituito da un cilindro cavo in plexiglas, che viene inserito nel ventricolo sinistro attraverso un foro praticato chirurgicamente a livello apicale. Il vincolo meccanico con il sistema biologico è assicurato da un tubo in Dacron, ricavato a partire da una protesi vascolare, che riveste esternamente il connettore; la protesi è suturata al miocardio e vincolata al connettore mediante fascettatura.

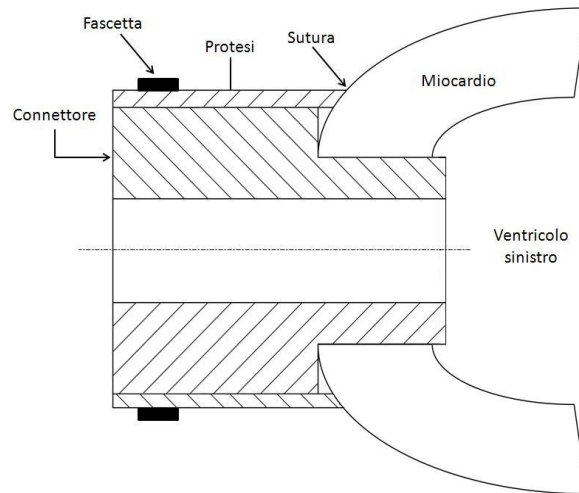


Figura 3.14: schema esplicativo del sistema di connessione apicale. La protesi viene suturata al miocardio e fascettata al connettore. Quest'ultimo viene inserito nell'apice ventricolare attraverso un foro praticato chirurgicamente.

Poiché la tenuta meccanica della connessione, di fondamentale importanza per il corretto funzionamento del banco prova, è assicurata dalla sutura chirurgica, il problema è stato analizzato con l'aiuto dell'equipe cardiocirurgia. La soluzione a cui si è giunti prevede una sutura realizzata mediante 16 punti singoli (Ty-Cron 2.0) disposti lungo la circonferenza esterna al foro di accesso apicale. Come da prassi chirurgica, sono stati utilizzati appositi *pledget* per non lacerare il miocardio durante il fissaggio dei punti. L'efficacia della tenuta meccanica dipende principalmente da due fattori: l'uniformità nella disposizione geometrica dei punti di sutura, che permette una corretta distribuzione degli sforzi nel tessuto, e l'ampiezza della regione di miocardio suturata, dipendente dal diametro della protesi che, quindi, va massimizzato.

Per garantire la tenuta idraulica, inoltre, è stato necessario impermeabilizzare la protesi di Dacron; quest'ultima, infatti, ha una struttura porosa dovuta al processo di tessitura con cui viene realizzata. *In vivo*, interfacciandosi con il sangue, l'impermeabilizzazione del condotto è assicurata dai fenomeni coagulativi. Poiché però il fluido di lavoro utilizzato nel banco prova è acqua, è stato necessario rivestire esternamente la protesi con un film in materiale silconico (Vacker E43).

In questo modo si è raggiunto il duplice obiettivo di eliminare le perdite di acqua per trasudamento e di evitare l'eventuale pescaggio di aria all'interno del circuito durante la fase di aspirazione. La tenuta idraulica a livello dei punti di sutura è stata ottenuta rivestendo la regione con colla ciano-acrilica (Attack).

Il dimensionamento del connettore è stato effettuato sulla base dei principali vincoli esistenti:

- La lente endoscopica ha un diametro di 10 mm; la sezione del connettore dovrà essere notevolmente maggiore per consentire il passaggio del fluido senza creare perdite di carico eccessive.
- La dimensione massima del foro di accesso apicale, tale da non compromettere la funzionalità ventricolare, è stata individuata sulla base di considerazioni anatomiche e consultando i cardiocirurghi ed è pari a circa 25 mm.
- Il diametro massimo delle protesi di Dacron a disposizione era di 30 mm.
- Lo spessore della parete ventricolare in corrispondenza dell'apice cardiaco, sulla base di misure effettuate su alcuni cuori esaminati, è pari a circa 12 mm.

Per quanto riguarda la porzione di connettore inserita nel miocardio, il diametro esterno è vincolato alla dimensione massima del foro apicale (25 mm); al fine di massimizzare l'area di passaggio disponibile per il fluido, lo spessore in questo tratto è stato ridotto fino ad un valore di 1,5 mm.

L'unico parametro da dimensionare consiste nella lunghezza, che deve essere maggiore dello spessore di parete per evitare che il miocardio possa occludere la sezione di passaggio disponibile per il fluido. Una lunghezza eccessiva rischierebbe tuttavia di interferire con le strutture cardiache; si è quindi ritenuto ragionevole imporre un valore di 15 mm.

La regione del connettore su cui va calzata la protesi deve avere un diametro esterno leggermente inferiore a quello della protesi stessa (30 mm), al fine di agevolarne l'inserimento. Il gioco tra protesi e connettore, tuttavia, non deve essere eccessivo per

garantire l'efficacia della tenuta idraulica da parte della fascetta; un diametro esterno di 29.8 mm ha permesso il rispetto di entrambi i requisiti.

In Figura 3.15 si riporta il disegno tecnico del connettore apicale.

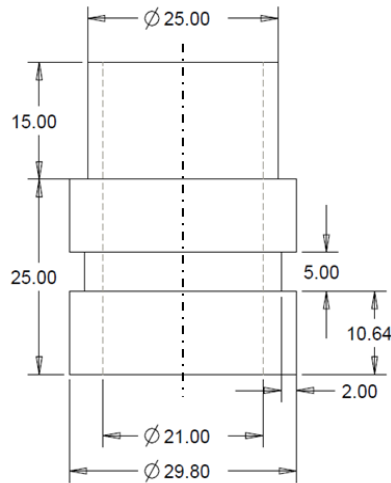


Figura 3.15: disegno tecnico del connettore apicale.

3.4.4 Sistema di connessione aortico

L'arteria aorta presenta, mediamente, un diametro interno di circa 22 mm [9] ed uno spessore di parete di circa 2 mm. Traendo ispirazione da applicazioni idrauliche e meccaniche, per collegare la radice aortica al circuito di postcarico, si è pensato di realizzare un sistema a doppio cono che, senza necessità di suture o guarnizioni, potesse assicurare la tenuta della connessione. Tale soluzione, già stata sviluppata e validata nell'ambito di precedenti studi [29], è stata ottimizzata nell'ambito del presente lavoro.

Il componente progettato è composto quindi da due elementi conici cavi, tra loro coassiali, di identica conicità. Inserendo la parete del vaso tra di essi si garantisce il vincolo meccanico tra cuore e circuito di valle ed al tempo stesso, si assicura la tenuta idraulica del sistema. Il tessuto della parete aortica, compresso tra le due superfici coniche, funge, infatti, da guarnizione idraulica.

Il sistema di connessione aortico deve:

- Prevedere un accesso, coassiale ai coni, per una lente endoscopica avente diametro di 10 mm.
- Essere in grado di vincolare aorte con differenti diametri.
- Contenere le ineranze e le resistenze idrauliche.
- Prevedere un accesso per la misura della pressione a valle della valvola aortica.

In fase di progettazione preliminare sono state effettuate alcune simulazioni, al fine di analizzare l'influenza che differenti valori di ineranza del sistema a doppio cono potessero avere sulla fluidodinamica del banco prova. Il valore di primo tentativo ($L_{cc}=1.47 \text{ mmHg s}^2 \text{ l}^{-1}$) è stato ricavato ipotizzando un diametro medio di 18 mm ed una lunghezza complessiva di 100 mm. Tale valore è stato quindi variato in un range -50%, +100%. In Figura 3.16 si riporta l'andamento della pressione aortica in funzione dei differenti valori di ineranza imposti.

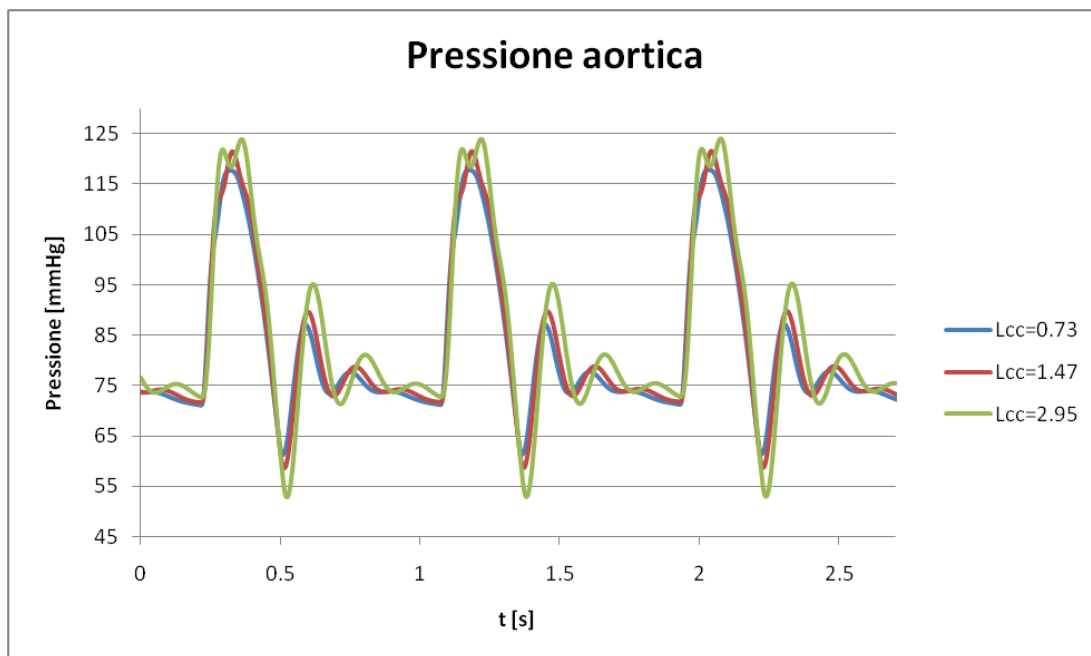


Figura 3.16: andamento della pressione aortica in funzione di differenti valori di L_{cc1} ed L_{cc2} .

L'andamento qualitativo dei tracciati, come già discusso nel paragrafo 3.3.1, si discosta dalla fisiologicità principalmente a causa delle oscillazioni presenti in fase diastolica. Dall'analisi del grafico emerge come una maggiore ineranza del sistema di connessione provochi sia uno sfasamento temporale delle curve di pressione aortica, sia un incremento nell'ampiezza e nella frequenza delle suddette oscillazioni. In ogni caso, la differenza tra le curve è relativamente contenuta rispetto alle notevoli variazioni imposte sui valori di ineranza.

Il dimensionamento del sistema di connessione è stato condizionato da alcuni vincoli geometrici, derivanti dalle caratteristiche anatomiche del ramo aortico e dalle caratteristiche del circuito di postcarico:

- Il condotto di raccordo con il postcarico ha un diametro di 1 pollice, vincolato dalle dimensioni del porta-gomma presente sul simulatore di impedenza sistemica.
- Il diametro delle radici aortiche è compreso nel range 20-24 mm.
- La regione che circonda la radice aortica presenta alcuni ingombri anatomici (arteria polmonare, auricola destra).
- La lunghezza della radice aortica è compresa nel range 50-70 mm.

Il sistema di connessione aortico è costituito da quattro componenti principali (cono interno, cono esterno, sistema di ancoraggio, raccordo di uscita) di cui verranno descritti singolarmente il dimensionamento e la progettazione.

Cono interno (CI). Il diametro esterno minimo del cono interno deve essere tale da permettere l'inserimento nella radice aortica; esso è stato posto pari a 20 mm, con uno spessore di parete del componente di 1.5 mm. Sebbene, infatti, alcune radici aortiche presentino un diametro leggermente inferiore, la deformabilità del tessuto consente ugualmente l'inserimento del CI.

Poiché il circuito di valle ha un diametro costante, e pari ad 1 pollice, la sezione di uscita del cono interno deve avere il medesimo valore. Volendo ridurre al minimo i disturbi fluidodinamici, dovuti alla divergenza del condotto, è stata scelta una conicità interna pari a 3° . Tale valore conduce ad una lunghezza complessiva di 54 mm, compresa nel range dimensionale delle radici aortiche.

La scelta del valore di conicità esterna è stata effettuata sulla base di due considerazioni; una minor conicità permette di limitare gli sforzi cui il tessuto aortico è sottoposto in fase di serraggio. Per contro, rende difficoltosa la regolazione del gioco presente tra i due coni; per un fissato avanzamento relativo tra i due elementi, infatti, il gioco diminuisce in modo proporzionale alla tangente dell'angolo di conicità. Il compromesso tra queste due esigenze è stato individuato imponendo un valore di conicità esterna pari a 6° . In Figura 3.17 è riportato il disegno tecnico del cono interno.

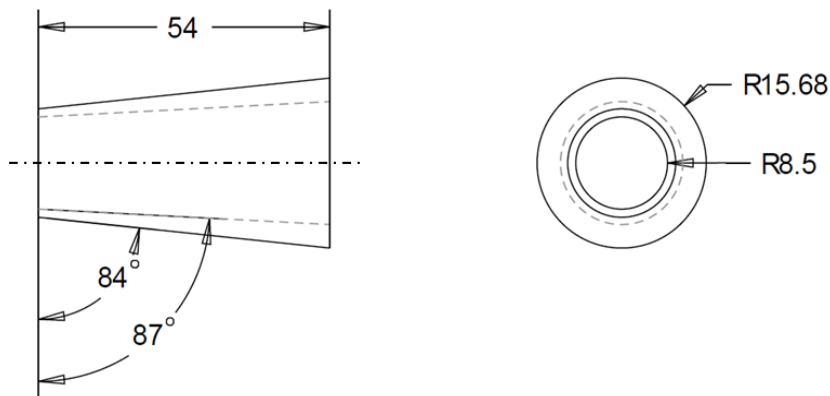


Figura 3.17: disegno tecnico quotato del cono interno (CI).

Cono esterno (CE). Il valore di conicità interna di questo componente deve essere pari a quello di conicità esterna del cono interno, ovvero 6° . Il diametro interno minimo deve permettere l'inserimento delle radici aortiche (diametri 20-24 mm), ed è stato quindi posto pari a 26 mm. La lunghezza deve essere tale da permettere, anche

nel caso in cui lo spessore della parete aortica sia molto piccolo, l'ottenimento del vincolo meccanico senza che il cono interno sia completamente inserito nel CE. Sulla base di considerazioni geometriche, essa è stata posta pari a 38 mm.

Il diametro esterno del CE è stato minimizzato per non interferire con le strutture che circondano la radice aortica; il valore minimo ottenibile, al fine di garantire uno spessore di parete di 3 mm, è stato pari a 40 mm. Nella porzione corrispondente al minor diametro interno, infine, è stato praticato uno smusso esterno in modo da facilitare il vincolo del sistema di ancoraggio con il cono interno, che verrà descritto in seguito. In Figura 3.18 è riportato il disegno tecnico quotato del cono esterno.

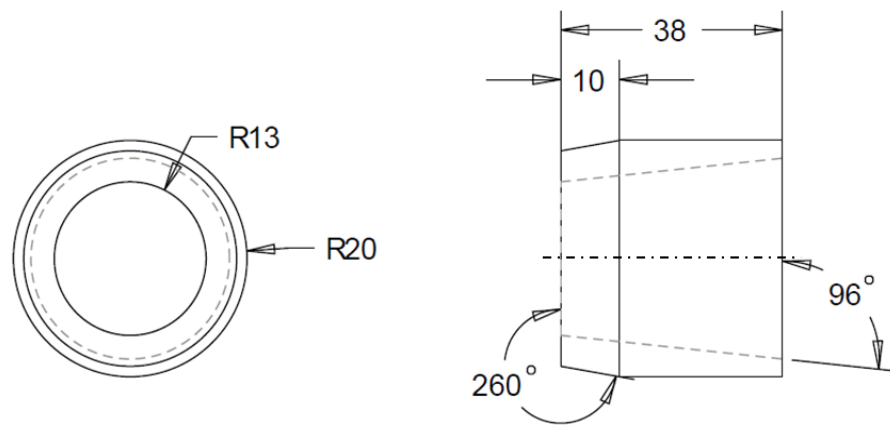


Figura 3.18: disegno tecnico quotato del cono esterno.

Sistema di ancoraggio. Il requisito principale che il sistema di ancoraggio tra cono esterno e cono interno deve assicurare è costituito dalla possibilità di regolare il gioco presente tra i due componenti; in questo modo, infatti, è possibile variare il grado di compressione cui l'aorta è sottoposta. Si è deciso di sviluppare un sistema basato sull'utilizzo di cricchetti sub millimetrici (Figura 3.19). Tali componenti sono utilizzati in molte applicazioni in cui si debba garantire un vincolo meccanico permettendo, al tempo stesso, una facile e fine regolazione: si pensi, ad esempio, alla

chiusura delle calzature per ciclismo piuttosto che al serraggio degli attacchi per snowboard.

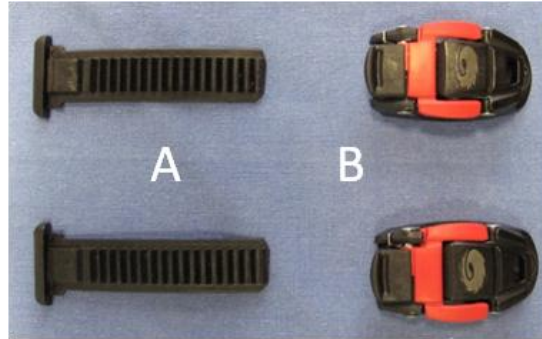


Figura 3.19: cricchetti sub millimetrici. A – Linguette dentate. B – Attacchi regolabili.

L'attacco dei cricchetti è stato fissato al cono esterno mediante una vite; per permettere la connessione della linguetta dentata al cono interno, invece, è stato necessario progettare e realizzare un componente *ad hoc*, riportato in Figura 3.20.

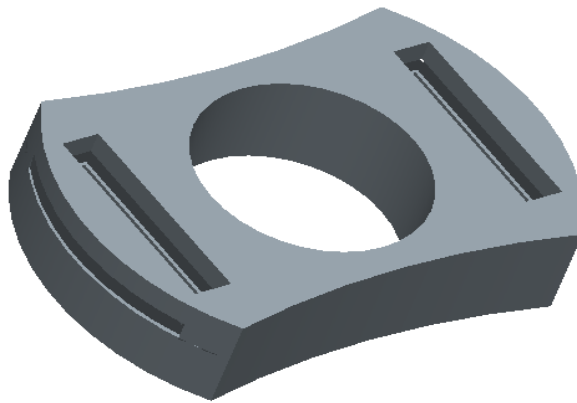


Figura 3.20: disegno 3D della flangia che permette di fissare le linguette dentate al cono interno.

Tale pezzo è stato quindi incollato al cono interno, permettendo l'alloggiamento delle linguette e, quindi, la connessione delle stesse con gli attacchi presenti sul cono esterno. Sulla superficie laterale di questo componente è stato inoltre incollato un connettore Luer per consentire la registrazione delle onde di pressione presenti a valle della valvola aortica.

Raccordo con il postcarico. Il sistema di connessione a doppio cono doveva essere collegato con il postcarico, costituito dal simulatore di impedenza sistemica. La necessità di prevedere un accesso per la lente endoscopica per l'imaging della valvola aortica che fosse coassiale con i coni ha impedito una connessione rettilinea tra i componenti.

È stato quindi necessario progettare un raccordo che permettesse di deviare la portata uscente dalla radice aortica in direzione del postcarico. Dal punto di vista fluidodinamico risulterebbe fondamentale ridurre l'entità della deviazione imposta dal raccordo; i vincoli riguardanti gli ingombri di postcarico, sistema di imaging e flussimetro e la disposizione relativa tra essi ed il cuore hanno però condizionato il dimensionamento, consentendo di raggiungere un angolo di 45° .

Il componente di collegamento è riportato in Figura 3.21.

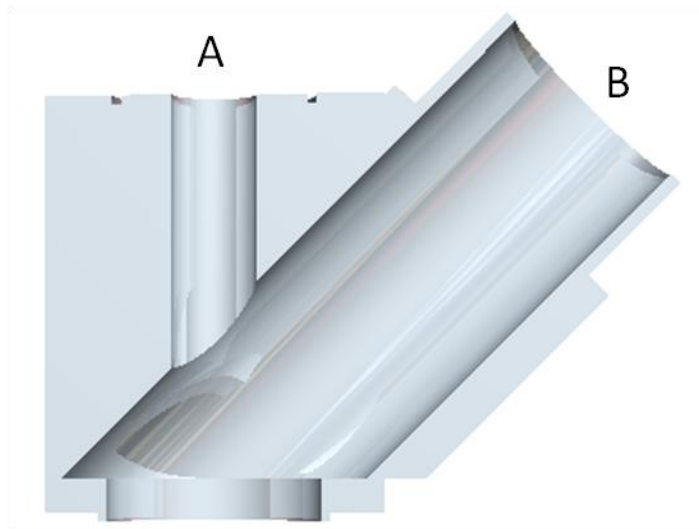


Figura 3.21: disegno 3D in sezione del raccordo di uscita. A – Accesso per la lente endoscopica. B – condotto di uscita del sistema a doppio cono.

Alcune immagini dei componenti realizzati sono riportate in Figura 3.22.

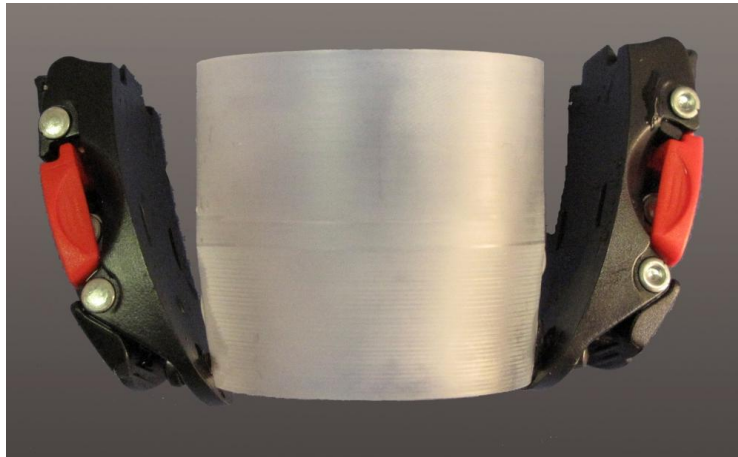


Figura 3.22: fotografie dei componenti del sistema di connessione aortico. Alto – Cono esterno con attacchi dei cricchetti. Sinistra – Cono interno con raccordo di uscita. Destra – Assieme.

3.4.5 Sistema di connessione atriale

I campioni biologici provenienti dal sito di macellazione presentano, a livello atriale, caratteristiche molto peculiari legate al processo di macellazione. Ciò ha reso impossibile lo sviluppo di un sistema di connessione semplice e standardizzato quale quello adottato a livello aortico.

Queste considerazioni hanno portato ad analizzare la fattibilità di un sistema di connessione estremamente semplificato, consistente nella semplice esecuzione di una sutura a borsa di tabacco (Figura 3.23) con cui vincolare il condotto proveniente dal reservoir di precarico al tessuto atriale. Questa soluzione, che avrebbe notevolmente semplificato le operazioni in fase sperimentale, è stata tuttavia scartata in seguito ad alcuni test preliminari che hanno dimostrato l'impossibilità di ottenere una tenuta idraulica sufficiente.

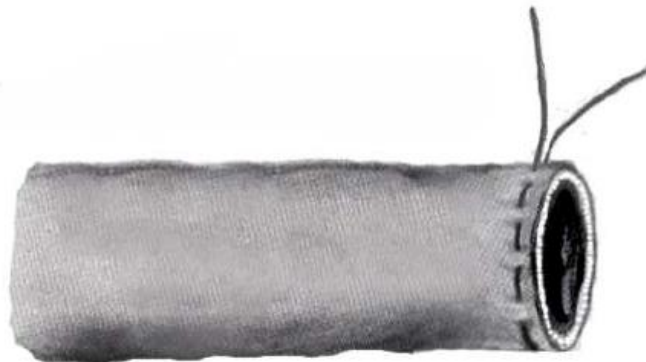


Figura 3.23: schema di sutura a "borsa di tabacco".

Si è quindi deciso di adottare una soluzione analoga a quella utilizzata a livello apicale progettando un connettore cavo, circondato esternamente da una protesi di Dacron suturata al miocardio atriale e fascettata al connettore stesso. Date le minori pressioni in gioco, è stato possibile garantire la tenuta idraulica del sistema con un minor numero di punti di sutura, variabile da 8 a 10 a seconda delle condizioni del tessuto. Anche in questo caso, per garantire la tenuta idraulica, la protesi è stata rivestita in materiale siliconico (Vacker E43) ed i punti di sutura sono stati rivestiti con colla ciano-acrilica (Attack). Poiché il condotto di collegamento con il reservoir

atriale presenta una sezione di 1 pollice per consentire l'inserimento della sonda del flussimetro (paragrafo 3.6) e deve essere calzato sul connettore, il diametro esterno di quest'ultimo è di 28 mm. Per massimizzare la sezione di passaggio, analogamente a quanto fatto per il connettore apicale, lo spessore di parete è stato di 1,5 mm. La lunghezza del connettore è stata minimizzata, compatibilmente con la necessità di connessione del condotto di ingresso e della protesi, e posta pari a 40 mm. In Figura 3.24 è riportato il disegno tecnico del connettore atriale.

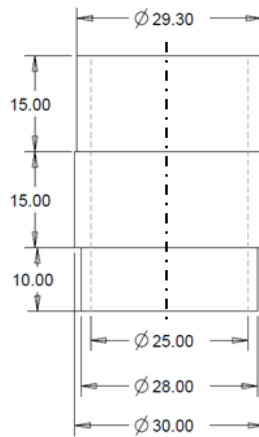


Figura 3.24: disegno tecnico quotato del connettore atriale.

Sul connettore è stato inserito inoltre un attacco Luer che permettesse l'inserimento di un trasduttore di pressione per la registrazione dei valori di pressione atriale. In Figura 3.25 è riportata la foto del connettore atriale.

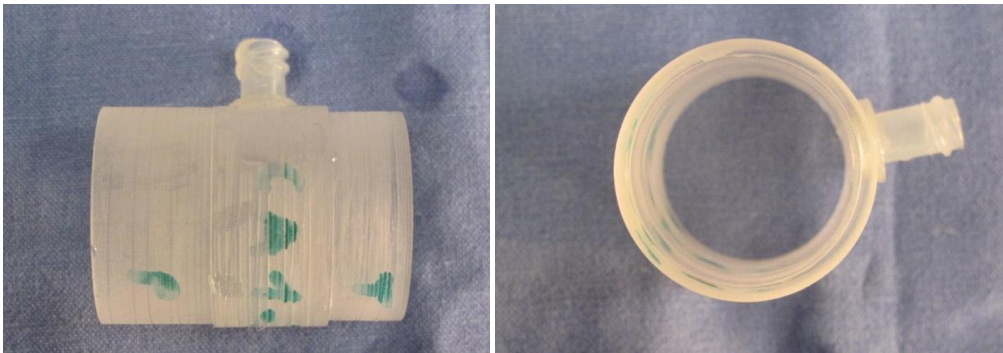


Figura 3.25: fotografie del connettore atriale. In evidenza l'attacco Luer per la misura della pressione atriale.

3.4.6 Reservoir per il precarico atriale

Il reservoir per il precarico deve rispettare le seguenti specifiche:

- Assicurare una pressione pressoché costante in atrio sinistro.
- Permettere la regolazione della pressione a livello atriale per evitare che, in fase di aspirazione della pompa, le pressioni ventricolari diventino negative.
- Contenere il volume di innesco del circuito.
- Contenere gli ingombri complessivi.
- Prevedere un attacco da 1 pollice, per connettere il condotto di uscita e consentire il posizionamento della sonda del flussimetro per la misurazione della portata.

Si è scelto, pertanto, di utilizzare un reservoir di forma cilindrica; tale soluzione risulta essere la più semplice ed efficace alla luce delle specifiche appena esposte.

È indispensabile assicurare, in fase diastolica, che la pressione all'interno del ventricolo rimanga strettamente positiva; il raggiungimento di valori sub atmosferici, infatti, potrebbe causare il collasso delle pareti cardiache, compromettendo la funzionalità del banco prova ed impedendo un funzionamento fisiologico dei complessi valvolari. Inoltre, qualora le depressioni relative raggiunte fossero elevate, potrebbe verificarsi l'ingresso di aria nel circuito dai punti più critici per la tenuta quali, ad esempio, le suture.

In fase di dimensionamento di questo componente, quindi, sono state effettuate alcune simulazioni al fine di monitorare l'andamento della pressione ventricolare in funzione di differenti valori di quota geodetica, determinati dall'altezza del battente idraulico imposto dal reservoir. Sono state imposte tre differenti pressioni: 5, 15 e 30 mmHg, corrispondenti rispettivamente a circa 7, 20 e 40 cmH₂O. Va sottolineato come, nel modello, il valore di pressione imposto rappresenta la differenza di quota esistente tra il pelo libero del reservoir e la camera atriale. Essa è composta sia dalla

colonna di fluido contenuta nel reservoir stesso, sia da quella presente nel condotto di collegamento. In Figura 3.26 sono riportati i risultati delle simulazioni.

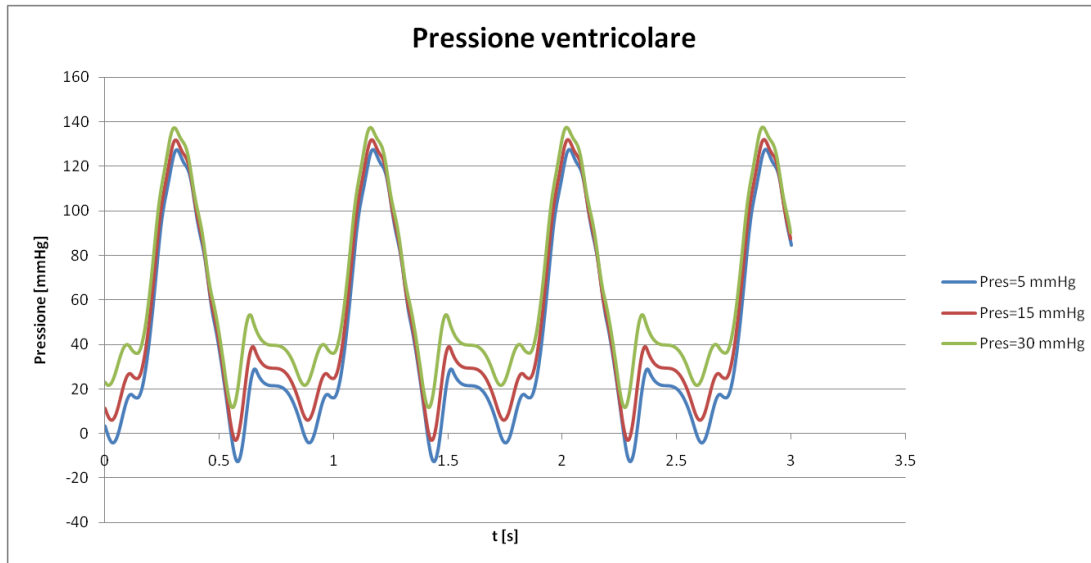


Figura 3.26: andamenti della pressione ventricolare, ottenuti con il modello, in funzione di differenti valori di pressione del reservoir di precarico atriale.

Come è possibile osservare dagli andamenti riportati in figura, la diminuzione del valore della pressione atriale va a ridurre il livello della pressione all'interno della camera ventricolare. In particolare, anche con pressioni atriali di circa 15 mmHg, la pressione ventricolare assume valori prossimi allo zero, condizione che bisogna strettamente evitare.

L'altezza del reservoir è stata dimensionata sulla base delle osservazioni appena svolte. Volendo assicurare un dislivello tra pelo libero e camera atriale compreso tra 30 e 40 cm, e sapendo che il condotto in uscita dal reservoir sarà lungo 8 cm per permettere l'eventuale inserimento di un flussimetro, l'altezza del recipiente è stata individuata in 32 cm. Per quanto riguarda la sezione del recipiente, è stato necessario individuare un ragionevole compromesso tra le esigenze di riduzione del volume di priming e degli ingombri, e la necessità di ridurre l'ampiezza delle oscillazioni del fluido di lavoro nel reservoir. Dopo una breve ricerca di mercato sulle dimensioni disponibili di cilindri cavi in plexiglass, il diametro interno è stato scelto di 113 mm

con uno spessore di parete di 6 mm. Il fondo del recipiente, incollato al cilindro cavo, è stato dotato di un porta-gomma da 1 pollice su cui calzare il condotto di uscita. Il reservoir di precarico è visibile in Figura 3.27.



Figura 3.27: fotografia del reservoir di precarico atriale.

3.5 Ottimizzazione del layout e realizzazione di un telaio di supporto

L'orientamento relativo tra il cuore ed i componenti ad esso connessi, ovvero collettore, simulatore di impedenza e reservoir atriale, influisce direttamente, in modo rilevante, sulla funzionalità del banco prova.

A livello apicale occorre assicurare che la posizione relativa tra il cuore ed il collettore sia corretta per evitare che il lume di passaggio possa essere occluso dalla superficie interna della parete ventricolare. Ciò implicherebbe la generazione di una resistenza locale concentrata, con conseguente incremento della pressione generata nella pompa pulsatile. Sarebbe inoltre impossibile un corretto inserimento dell'ottica endoscopica nella camera ventricolare.

È stato quindi progettato e realizzato un apposito telaio. Esso è composto da un pianale in PMMA (250x200 mm) su cui il cuore viene adagiato in fase di test; il pianale può scorrere all'interno di 4 guide verticali in PVC, alte 300 mm, assicurando quindi la regolabilità dell'inclinazione del cuore rispetto al piano orizzontale e della sua altezza rispetto al collettore. Il pianale può essere fissato nella configurazione desiderata tramite galletti. Il telaio è contenuto all'interno di una vasca (400x350x130 mm) che permette il recupero di eventuali perdite idrauliche del circuito (Figura 3.28).

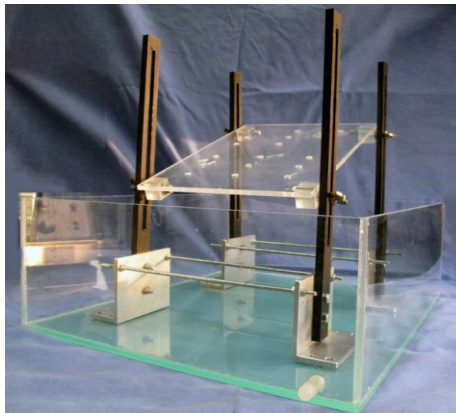


Figura 3.28: struttura di sostegno del cuore; la posizione del pianale può essere regolata sfruttando le guide verticali. Il pianale è alloggiato in una vasca per il recupero di eventuali perdite idrauliche.

A livello aortico, la problematica principale riguarda le possibili deformazioni, spesso di tipo torsionale, cui l'arteria può essere sottoposta a causa del non perfetto allineamento tra il raccordo di uscita del doppio cono ed il simulatore di impedenza sistemica. L'uscita del raccordo conico, infatti, risulta essere inclinata rispetto al piano orizzontale e l'entità di tale inclinazione è estremamente variabile in funzione del campione biologico. È quindi necessario assicurare la libertà roto-traslazionale del postcarico per non pregiudicare la corretta funzionalità della valvola aortica.

A livello atriale è invece necessario garantire che il connettore sia coassiale con l'orifizio mitralico e non sia eccessivamente inserito nella camera atriale per permettere il mantenimento della funzionalità mitralica. Configurazioni differenti provocano una distorsione dell'unità morfologica funzionale che conduce alla generazione di elevate depressioni, in fase di aspirazione, a livello del ventricolo; la resistenza offerta dalla valvola mitrale in tali condizioni, infatti, risulta estremamente elevata. Bisogna quindi permettere la libertà traslazionale nelle tre direzioni del reservoir atriale.

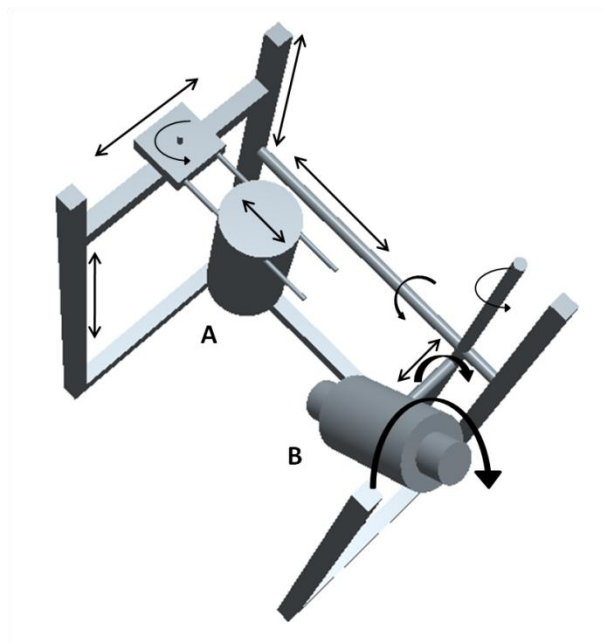


Figura 3.29: schema tridimensionale che illustra i gradi di libertà che la struttura portante assicura al reservoir di precarico (A) ed al simulatore di impedenza sistemica (B).

Per consentire il corretto posizionamento di reservoir e simulatore di impedenza sistemica, nel rispetto dei suddetti vincoli, è stata realizzata una struttura esterna portante che permettesse il loro fissaggio nella posizione ottimale per il funzionamento del banco prova (Figura 3.29). La struttura è stata realizzata utilizzando profilati in alluminio (Rexroth, Bosch Group) dotati di guide che permettono il loro scorrimento relativo ed il fissaggio nella configurazione desiderata. La struttura è costituita da una base “ad U” sulla quale, in corrispondenza dei vertici, sono fissate 4 colonne.

Come evidenziato in Figura 3.29, la struttura garantisce, sfruttando le guide esistenti sulle colonne, lo scorrimento verticale. Il reservoir è stato forato per permettere l’inserimento di due barre filettate da 8 mm, che fungono da supporto; queste ultime sono connesse ad un apposita slitta che garantisce, oltre alla libertà traslazionale, quella rotazionale sul piano orizzontale (Figura 3.30). Il reservoir può essere fissato nella posizione desiderata mediante un sistema vite-bullone.



Figura 3.30: dettagli del sistema di regolazione della struttura portante. Sinistra – elemento di connessione tra la guida trasversale ed il reservoir atriale; il foro centrale permette la rotazione e la traslazione del componente. Destra – sistemi a vite di sostegno per il fissaggio relativo delle aste di sostegno del postcarico.

Per quanto riguarda il simulatore di impedenza sistemica, dovendo garantire i 4 gradi di libertà rotazionale indicati in Figura 3.29, è stato sviluppato un sistema costituito da 3 barre, il cui orientamento relativo può essere modificato, vincolabili nella

configurazione desiderata mediante sistemi a vite (Figura 3.30). L'asta trasversale (A) è stata filettata alle estremità e connessa ad apposite slitte, libere di scorrere all'interno delle guide presenti nelle colonne. A questa barra è stata connessa un'asta verticale (B); il simulatore è vincolato ad un'ulteriore barra (C), perpendicolare rispetto alle precedenti.

In Figura 3.31 è riportata una fotografia d'insieme del setup sperimentale.

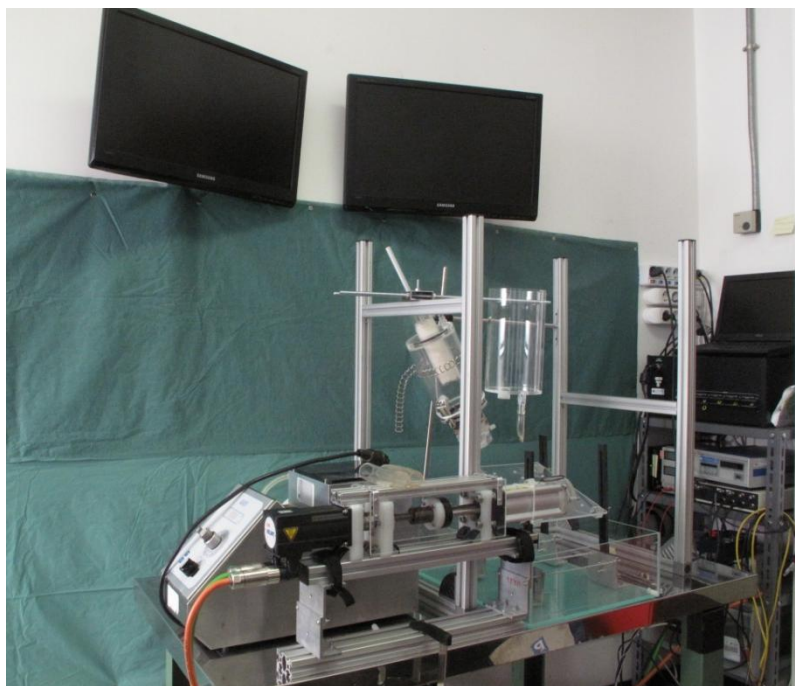


Figura 3.31: fotografia del setup sperimentale.

3.6 Strumentazione del banco prova

In Figura 3.32 è riportato uno schema circuitale in cui sono evidenziati gli accessi che sono stati utilizzati per le rilevazioni della portata e delle pressioni.

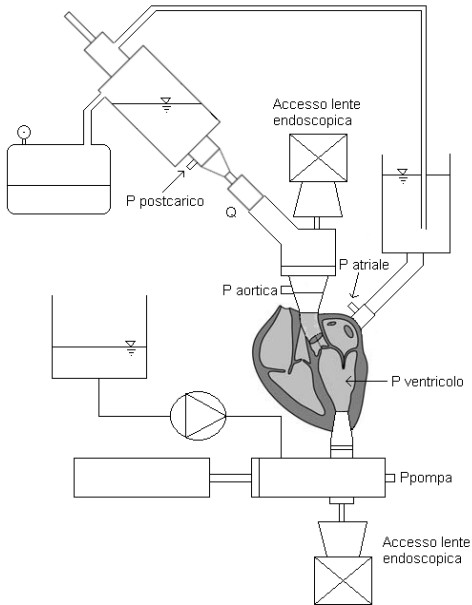


Figura 3.32: schema circuitale in cui sono evidenziati gli accessi per le misure di portata e pressione.

Durante le prove sperimentali effettuate, sono state misurate:

- La portata a valle della valvola aortica
- La pressione generata dal sistema pompante
- La pressione a livello della camera ventricolare
- La pressione a valle della radice aortica
- La pressione in ingresso al postcarico
- La pressione a livello atriale.

L'accesso per la misura della pressione ventricolare è stato ottenuto perforando la parete cardiaca con un ago, del diametro di 18 gauge. Le misure di portata sono state acquisite mediante un flussimetro a tempo di transito (HT110R Transonic systems

inc) equipaggiato con una sonda da 1 pollice (Figura 3.33). Per quanto riguarda, invece, le misure di pressione, sono state effettuate utilizzando dei trasduttori piezoresistivi (PC140 series, Honeywell Inc., Morristown, NJ) (Figura 3.33). Tutti i dati sono stati acquisiti, ad una frequenza di campionamento di 200 Hz, mediante un convertitore analogico-digitale (USB-6009, National Instruments, Austin, TX).

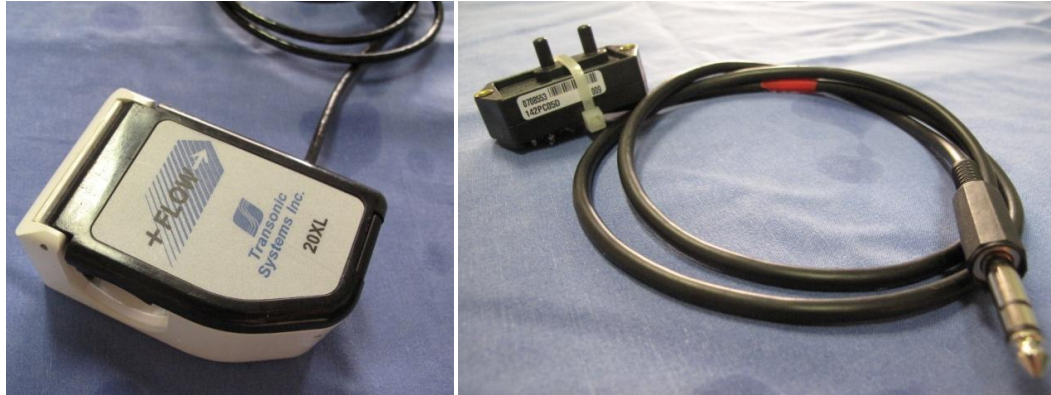


Figura 3.33: fotografia degli strumenti di misura utilizzati. Sinistra – Sonda da 1 pollice del flussimetro a tempo di transito. Destra – Trasduttore piezoresistivo.

3.7 Sistemi di acquisizione video

Il banco prova prevede 2 accessi, rispettivamente a livello apicale ed aortico (Figura 3.32), al fine di garantire la possibilità di effettuare imaging delle strutture valvolari cardiache. Tali accessi permettono l'utilizzo di una lente endoscopica; nel presente studio è stata utilizzata una lente Olympus rigida da 10 mm di diametro (Figura 3.34), capace di fornire un rapporto di ingrandimento 1:1.



Figura 3.34: lente endoscopica Olympus da 10 mm.

Tale lente è provvista di un canale luce coassiale che, in fase di indagine, è stato alimentato mediante una colonna per illuminazione Olympus Visera CLV-S40, collegata all'endoscopio mediante fibra ottica. Il sistema ottico appena descritto può essere interfacciato, con una colonna per immagini Olympus Visera OTV-S7 Digital Processor (Figura 3.35), che permette l'acquisizione di filmati a colori. I dati acquisiti vengono trasferiti direttamente, tramite cavo firewire, su personal computer e possono essere quindi salvati in formato wmv.



Figura 3.35: colonna per illuminazione Olympus Visera CLV-S40 (sotto) e colonna per immagini Olympus Visera OTV-S7(sopra).

Alternativamente, è possibile collegare la lente endoscopica ad una videocamera ad elevato frame-rate; in particolare, il dispositivo presente al ForCardio Lab è la videocamera digitale Phantom Miro 2 (Figura 3.36).

Essa consente di registrare filmati con un frame-rate di 1200 fotogrammi al secondo alla risoluzione massima di 640x480 pixel. La videocamera registra immagini monocromatiche in toni di grigio con una profondità colore di 8 bit ed è dotata di una DRAM interna che funge da buffer durante l'acquisizione video.

L'output può essere presentato a schermo e registrato su compact flash dedicata da 2 Gb, oppure trasferito direttamente su personal computer tramite cavo ethernet. Il tempo di registrazione massimo è di circa 4 secondi.



Figura 3.36: Videocamera Phantom Miro 2. Sinistra – vista frontale. Destra – vista posteriore.

Il banco prova permette l'acquisizione di misure ecocardiografiche; nel presente studio è stato utilizzato un ecografo Philips HDI 5000 con una sonda Philips L12-3 (Figura 3.37), che permette di acquisire immagini eco-Doppler.



Figura 3.37: sonde ecografiche Philips L12-3.

4 PROTOCOLLI SPERIMENTALI ED ELABORAZIONE DEI DATI

4.1 Protocolli di prova

In questo paragrafo verranno riportate, in forma schematica, le procedure di esecuzione delle prove sperimentali, con un'indicazione della durata approssimativa di ciascuna fase.

1. Preparazione del campione biologico (2 h 30'): una volta prelevati dal macello, i cuori porcini vengono accuratamente lavati ed immersi in un bagno di soluzione fisiologica ed eparina per circa 2 ore al fine di rimuovere eventuali coaguli. Il cuore isolato viene quindi preparato per la prova sperimentale; vengono rimossi eventuali depositi adiposi a livello della radice aortica, consentendo l'isolamento della stessa e la chiusura delle arterie coronarie con filo 2.0 in prolene.
2. Esecuzione delle procedure chirurgiche (1 h 30'): in primo luogo la protesi di Dacron, su cui verrà calzato il connettore atriale, viene suturata a livello dell'atrio destro, utilizzando punti di sutura Ty-Cron con *pledget* (Figura 4.1). Qualora la camera atriale presentasse lacerazioni, queste vengono riparate chirurgicamente. Una volta terminate le operazioni a livello atriale, viene ricavato il foro di accesso ventricolare. Utilizzando un bisturi, il miocardio apicale viene carotato ottenendo un foro di accesso approssimativamente cilindrico di diametro 25 mm. Sulla circonferenza esterna del foro vengono apposti 16 punti di sutura Ty-Cron con *pledget*, che vengono fissati sulla protesi in Dacron da vincolare al connettore apicale (Figura 4.2).

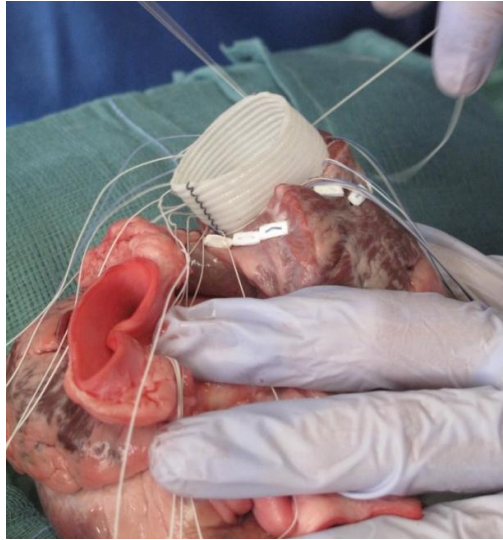


Figura 4.1: sutura della protesi in Dacron a livello dell'atrio sinistro.

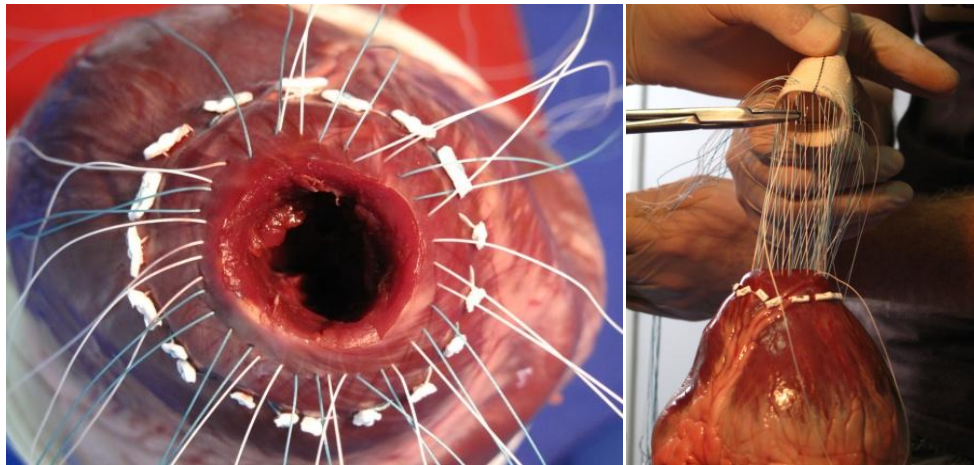


Figura 4.2: sutura della protesi in Dacron a livello apicale.

3. Connessione del cuore al banco prova (10'): il connettore atriale viene inserito nella protesi di Dacron e vincolato alla stessa mediante fascettatura. La protesi apicale viene collegata in modo analogo al connettore apicale. Una volta inseriti i connettori, tutti i punti di sutura vengono rivestiti con colla ciano-acrilica (Attack) per eliminare possibili trafilamenti. Il cuore viene quindi alloggiato nel banco prova, sull'apposito pianale. Il collettore viene vincolato al sistema pompante pulsatile (Figura 4.3) ed il

connettore atriale viene connesso, mediante un condotto da 1 pollice, al reservoir di precarico (Figura 4.4 A).

Successivamente si procede alla connessione della radice aortica al simulatore di impedenza sistemica mediante il sistema a doppio cono (Figura 4.4 B). Il raccordo di uscita del doppio cono viene quindi connesso al simulatore di impedenza mediante un condotto del diametro di 1 pollice. Il condotto di uscita del postcarico, infine, viene connesso al reservoir atriale mediante un condotto da 1/2 pollice.



Figura 4.3: connessione del campione biologico al sistema pompante.

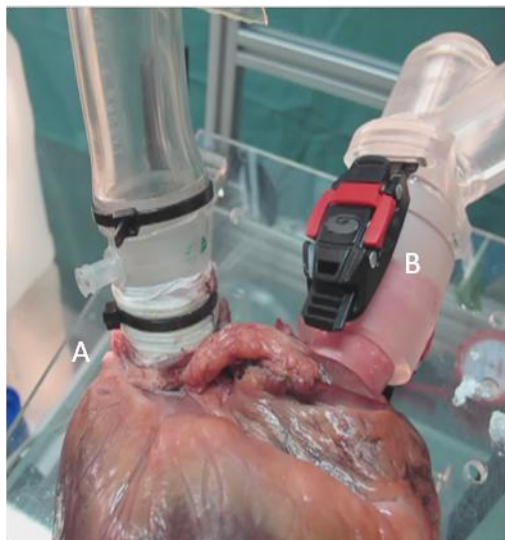


Figura 4.4: sistema di connessione aortico ed atriale.

Prima di procedere al riempimento del circuito occorre accertare, mediante ispezione visiva, che la disposizione relativa dei componenti sia tale da non distorcere significativamente le strutture cardiache e da non generare torsioni a livello della radice aortica. Qualora questo avvenisse, occorre regolare la posizione del reservoir di precarico e del simulatore di impedenza fino al raggiungimento della configurazione corretta (Figura 4.5).

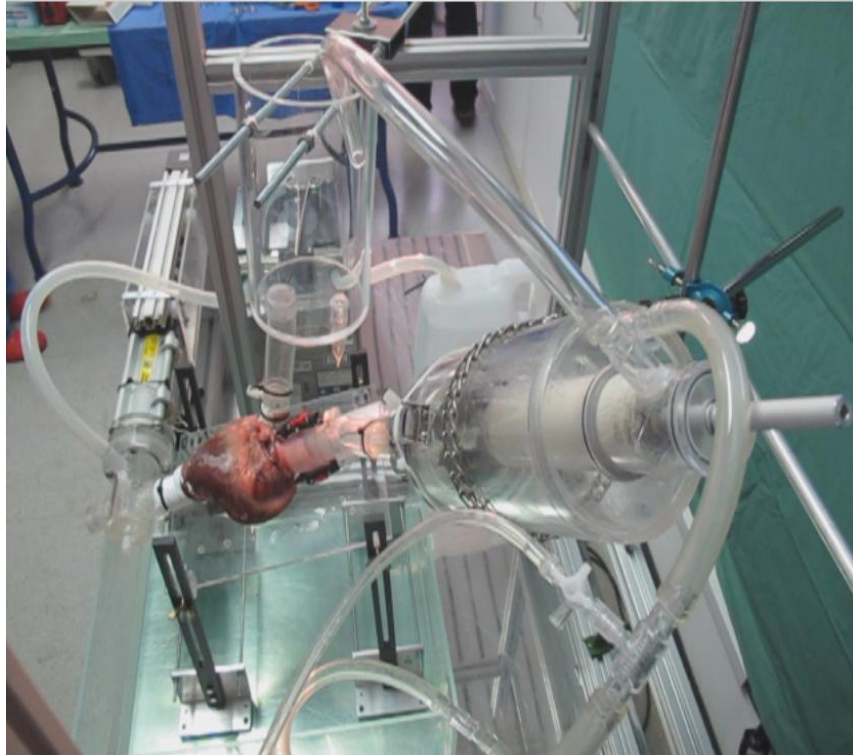


Figura 4.5: layout del banco prova prima dell'innescò.

4. Innesco del circuito (5'): il banco prova viene riempito utilizzando l'apposita pompa peristaltica di servizio, connessa al collettore, mantenendo portate di circa 1 l/min. Il campione biologico viene delicatamente massaggiato al fine di facilitare il debollaggio; il layout del banco prova è tale per cui le eventuali bolle rimanenti si accumulano nel collettore (Figura 3.1) e possono essere eliminate da quest'ultimo mediante l'apposito connettore Luer. Terminata la fase di riempimento e debollaggio, la pompa peristaltica viene arrestata ed il circuito di servizio viene isolato tramite clampaggio.

5. Azionamento del banco prova (10'): una volta assicurato il corretto riempimento del circuito e l'assenza di bolle d'aria, viene azionato il sistema pompante pulsatile. Nelle prime fasi viene mantenuta una frequenza di 30 bpm e viene effettuata, utilizzando l'accesso apicale per la lente endoscopica, un'ispezione della camera ventricolare che consente di verificare la corretta dinamica dei complessi valvolari. In caso di esito positivo, la frequenza di lavoro viene gradualmente aumentata, con step di 10 bpm, fino al raggiungimento della condizione di lavoro di 70 bpm, con una gittata pari a 70 ml.
6. Acquisizione dei dati sperimentali: una volta raggiunta la condizione di lavoro, vengono acquisite tre serie di misure di pressione e portata, ad una frequenza di campionamento di 200 Hz, per una durata di 10 s.

4.2 Elaborazione ed interpretazione dei dati sperimentali

Dai tracciati sperimentali grezzi di portata e pressione sono stati ricavati, in primo luogo, i valori medi di portata aortica e pressione presente nel postcarico, al fine di verificare che le condizioni di lavoro del banco prova rientrassero in un range accettabile.

Al fine di interpretare, in modo quali-quantitativo, l'andamento sperimentale delle pressioni e delle portate presenti nel sistema in fase di test è stato utilizzato il modello descritto nel paragrafo 3.3, già utilizzato in fase di dimensionamento. Lo schema circuitale del modello è riportato in Figura 4.6.

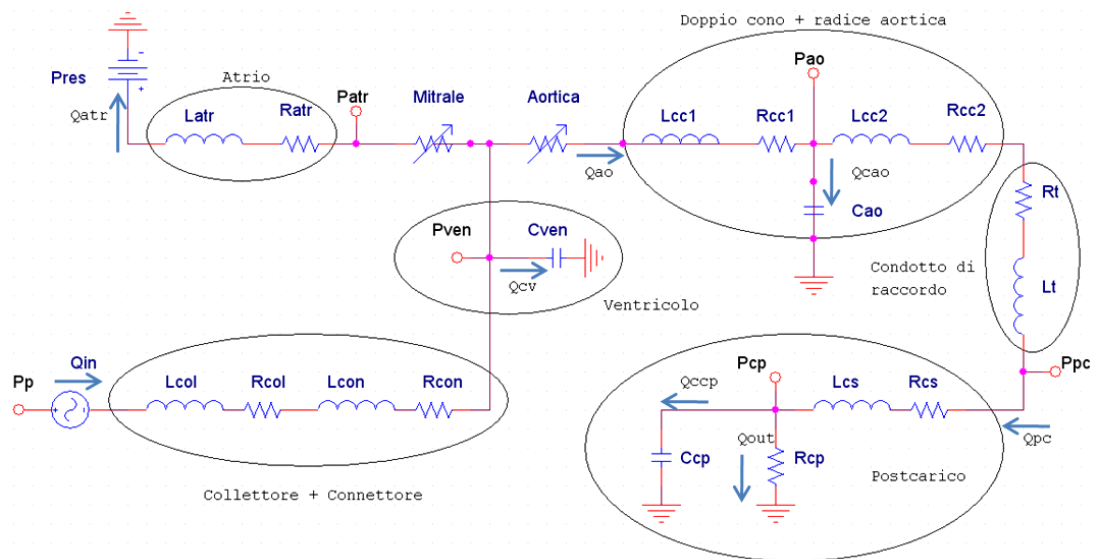


Figura 4.6: schema circuitale del modello a parametri concentrati sviluppato per descrivere il banco prova. I blocchi indicano le differenti componenti circuitali modellizzate.

I valori nominali dei componenti induttivi presenti tra la valvola aortica ed il postcarico sono stati ricavati, in questa fase, interpolando i tracciati sperimentali di portata e pressione, ottenuti nei rispettivi distretti. L'interpolazione è stata effettuata utilizzando l'equazione governante il modello idraulico, opportunamente modificata:

$$P_1 + \rho gh_1 + \frac{1}{2}\beta\rho v_1^2 = P_2 + \rho gh_2 + \frac{1}{2}\beta\rho v_2^2 + \mathcal{L}\frac{dQ}{dt} + RQ$$

L'obiettivo è stato quello di effettuare una stima quantitativa delle inertanze. Le cadute di pressione presenti a cavallo della valvola aortica e tra il tronco aortico ed il circuito di postcarico sono state quindi modellate introducendo, oltre ad i classici termini Bernoulliani di pressione, quota geodetica e quota cinetica ed al termine resistivo lineare che rappresenta le perdite distribuite lungo il circuito, un termine, linearmente dipendente dalla derivata della portata, che tiene conto degli effetti inerziali legati alla pulsatilità del sistema.

Per quanto riguarda la caduta di pressione a cavallo della valvola aortica, l'espressione generale può essere ridotta a:

$$P_v - P_{ao} = \frac{1}{2}\beta\rho v_{ao}^2 + \mathcal{L}\frac{dQ}{dt} + RQ$$

La geometria del banco prova consente, infatti, di trascurare la differenza di quota esistente tra i trasduttori presenti a livello aortico e ventricolare; al tempo stesso, è ragionevole assumere che la velocità del fluido presente nella camera ventricolare sia sufficientemente piccola da rendere trascurabile il contributo cinetico. Per quanto riguarda invece la caduta di pressione presente tra il tronco aortico e l'ingresso del circuito di postcarico, il modello generale può essere riscritto come:

$$P_{ao} - P_{pc} = \rho gh_{pc} + \mathcal{L}\frac{dQ}{dt} + RQ$$

In questa regione del circuito, infatti, la sezione di passaggio dei condotti è costante e, quindi, i contributi cinetici sono coincidenti. Tuttavia, a causa del layout del banco prova, non è possibile trascurare la differenza di quota esistente tra i due trasduttori.

Le interpolazioni sono state effettuate mediante uno strumento numerico, disponibile sul foglio di calcolo elettronico (strumento risolutore di Microsoft Excel[®]), che minimizza o massimizza una funzione variando uno o più parametri da cui la funzione stessa dipende. In questo caso, in particolare, è stato minimizzato lo scarto

quadratico medio tra le differenze di pressione sperimentali e quelle stimate dal modello.

I valori dei parametri così ottenuti sono stati quindi confrontati con dei valori di riferimento teorici calcolati sulla base di stime geometriche. L'induttanza teorica è stata quindi calcolata come:

$$L = \frac{\rho l}{A}$$

Per quanto riguarda i restanti parametri del modello a parametri concentrati, i valori nominali sono stati calcolati in base alla geometria dei pezzi realizzati; i moduli resistivi presenti a livello della radice aortica sono stati mantenuti maggiorati di un fattore 300, come discusso nel paragrafo 3.3, per evitare di sottostimare in modo eccessivo le perdite di carico esistenti. Il valore di compliance ventricolare, essendo l'unico parametro non noto a priori né facilmente stimabile, è stato variato in un range ritenuto ragionevole, al fine di ottimizzare lo scarto esistente tra gli andamenti sperimentali e quelli teorici calcolati dal modello.

5 RISULTATI E DISCUSSIONE

In questo capitolo verranno esposti e discussi i risultati ottenuti nei test di verifica funzionale del banco prova. La prima parte del capitolo riguarderà gli aspetti fluidodinamici; verranno riportati i tracciati di portata e pressione misurati, che saranno quindi elaborati ed interpolati utilizzando il modello a parametri concentrati descritto nel paragrafo 4.2. Nella seconda parte del capitolo verranno invece riportati esempi di immagini ottenute mediante tecniche endoscopiche ed ecografiche.

5.1 Tracciati sperimentali di portata e pressione

Sono state effettuate 3 prove di verifica funzionale del banco prova; nel seguito verranno riportati alcuni andamenti ritenuti esemplificativi della fluidodinamica del sistema. In Figura 5.1 è riportato il tracciato di portata fluente nel circuito di simulatore di impedenza sistemica.

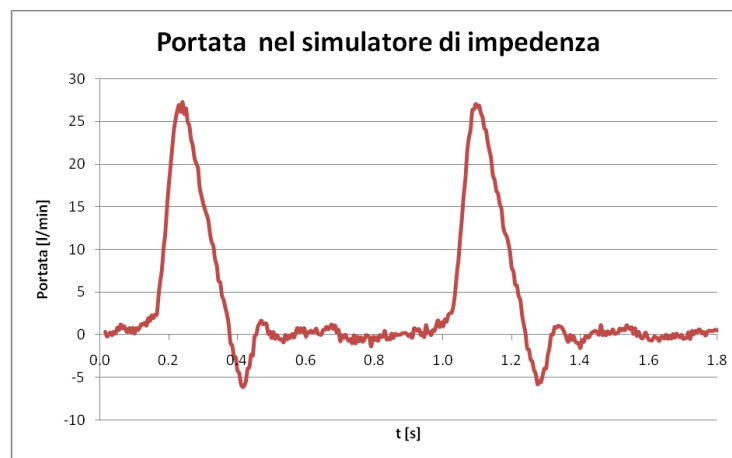


Figura 5.1: andamento sperimentale della portata in ingresso al postcarico.

I valori medi di portata ottenuti nelle prove di verifica funzionale del banco prova sono stati pari a 3.50 ± 0.1 l/min, inferiori rispetto ai 5 l/min erogati dal sistema pompante. Ciò è probabilmente dovuto all'effetto compliant del ventricolo sinistro che, come già discusso nel paragrafo 3.3.1, assorbe parte della portata generata dalla pompa. In fase diastolica, inoltre, i tracciati di portata presentano un retroflusso, interpretabile come effetto della chiusura della valvola aortica e del riempimento dei lembi valvolari che causano un'oscillazione del fluido di lavoro.

In Figura 5.2 sono invece presentati gli andamenti delle pressioni rilevate a livello ventricolare, aortico, atriale e del simulatore di impedenza.

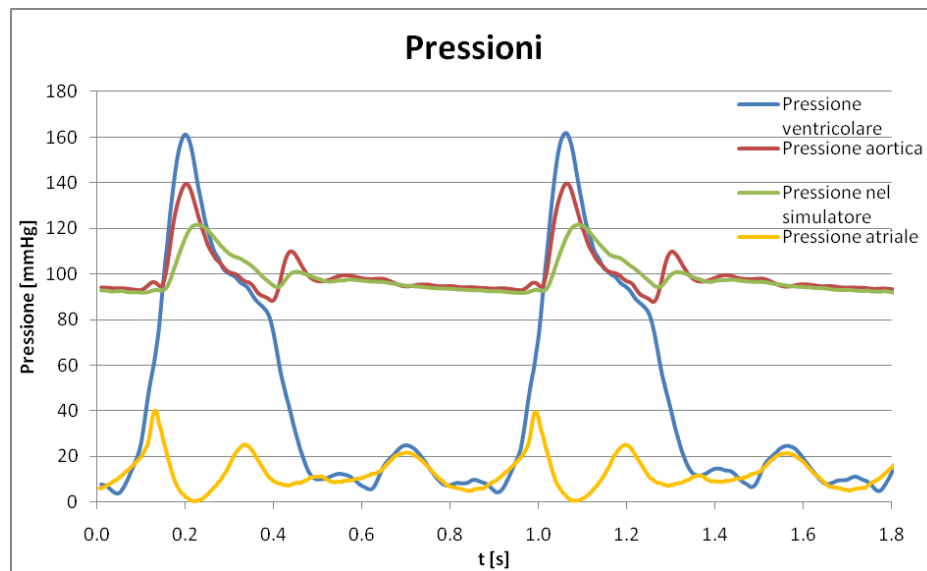


Figura 5.2: andamenti sperimentali delle pressioni presenti a differenti livelli del banco prova.

La pressione media di lavoro del simulatore di impedenza sistemica è pari a 105 ± 13 mmHg ed è compresa nel range 90-120 mmHg, mostrando quindi una buona corrispondenza con i tipici valori fisiologici. La pressione ventricolare di picco è pari a 160 mmHg, mentre in fase diastolica si attesta nel range 5-25 mmHg. La pressione aortica è compresa tra 90 e 140 mmHg e presenta alcune oscillazioni, in fase diastolica, comprese tra 90 e 110 mmHg. La differenza tra i valori di pressione registrati a livello aortico e ventricolare in fase sistolica, come verrà discusso in modo più dettagliato nel seguito, è dovuta principalmente ai contributi inerziali e cinetici.

Durante la fase di diastole le curve di pressione sistemica ed aortica presentano una buona sovrapposizione, come ragionevole attendersi a seguito della chiusura della valvola aortica. Esistono tuttavia, analogamente a quanto riscontrato nei tracciati di portata, alcune oscillazioni dovute alla presenza delle inertanze idrauliche ed alla compliance del campione biologico. Quest'ultima comprende sia il contributo dovuto alla radice aortica, sia quello legato al riempimento dei lembi valvolari.

Le oscillazioni presenti a livello atriale, invece, sono ragionevolmente causate dalla dinamica delle strutture cardiache in fase sistolica; la pompa pulsatile, infatti, dilata le pareti cardiache provocando oscillazioni del fluido di lavoro presente nella camera atriale.

In Figura 5.3 si riportano i tracciati delle differenze di pressione a cavallo della valvola mitrale ed aortica.

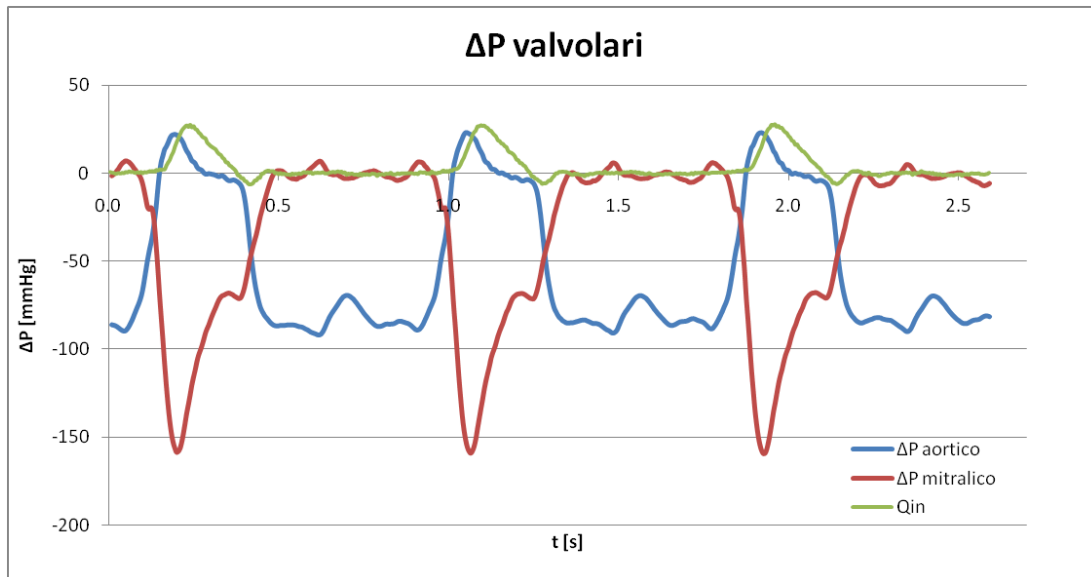


Figura 5.3: andamenti sperimentali delle differenze di pressione transvalvolari.

La caduta di pressione media a cavallo della valvola mitrale, in fase diastolica, è pari a 2.8 ± 0.2 mmHg, coerente con i tipici valori fisiologici [3]. La caduta di pressione media a livello della valvola aortica è invece pari a 6.7 ± 1.9 mmHg ed è confrontabile con i risultati riportati in studi *in vitro* su valvole aortiche [9]. Come emerge dal confronto con la curva di portata aortica, inoltre, la dinamica valvolare

appare corretta. L'elevata differenza di pressione (160 mmHg) presente, a cavallo della valvola mitralica, in corrispondenza del picco sistolico, è dovuta agli elevati valori pressori presenti all'interno della camera ventricolare.

5.2 Confronto delle curve sperimentali con gli andamenti calcolati dal modello a parametri concentrati

Come descritto nel paragrafo 4.2, le differenze di pressione presenti tra il ventricolo sinistro e la radice aortica e tra quest'ultima ed il simulatore di impedenza sistemica, sono state interpolate al fine di ricavare i valori di inerzia idraulica.

In Figura 5.4 e 5.5 sono riportati i tracciati sperimentali e quelli interpolanti.

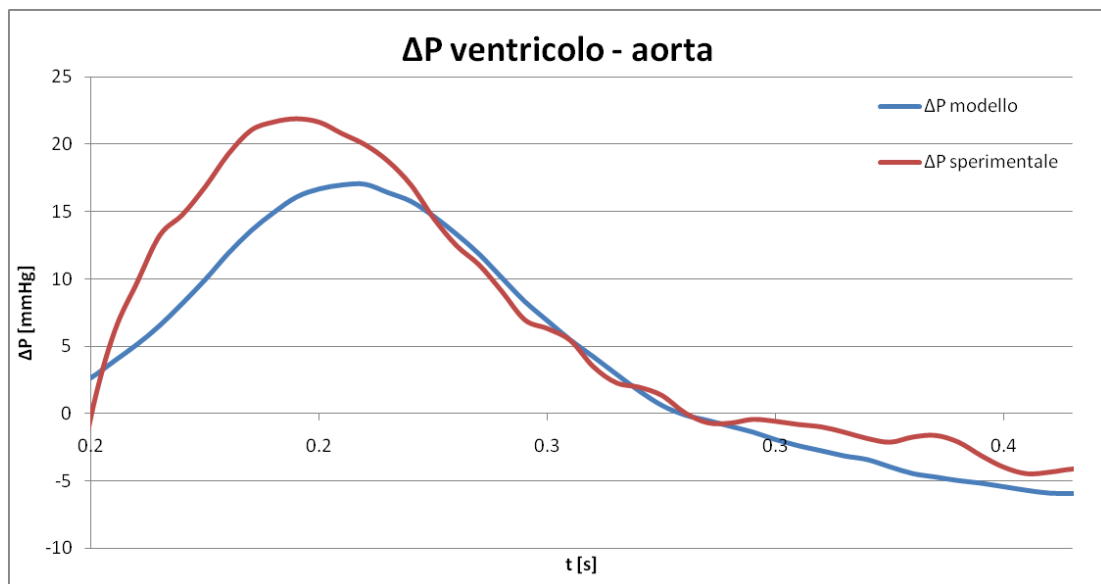


Figura 5.4: andamenti, sperimentale e modellizzato, della ΔP a cavallo della valvola aortica.

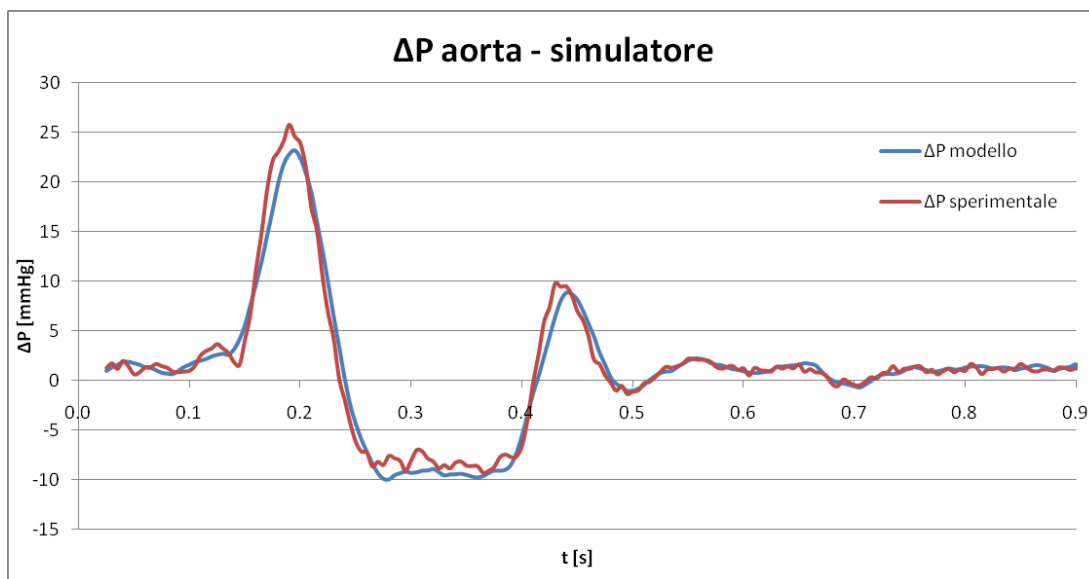


Figura 5.5: andamenti, sperimentale e modellizzato, della ΔP tra radice aortica e postcarico.

Come si può osservare, il modello predice in modo soddisfacente entrambi gli andamenti. I valori di induttanza teoricamente e ricavati dall'interpolazione sono riportati in Tabella 5.1.

	Valori teorici	Valori interpolanti
ΔP ventricolo – aorta	255 000	237 000
ΔP aorta - simulatore	421 000	416 300

Tabella 5.1: valori di induttanza teorici e calcolati interpolando i dati sperimentali con il modello descritto nel paragrafo 4.2.

Come emerge dai dati in tabella, il modello interpolante restituisce valori confrontabili con quelli calcolabili sulla base della geometria dei componenti. Gli scarti tra i valori teorici e quelli predetti dal modello sono contenuti entro il 7.5%.

L'interpolazione effettuata ha permesso di valutare il peso che gli effetti inerziali e cinetici hanno sulla differenza di pressione esistente, in fase di sistole, tra i valori di pressione aortica e ventricolare.

In Tabella 5.2 sono riportati, a titolo esemplificativo, i valori dei due contributi in corrispondenza di tre istanti temporali, rispettivamente antecedenti, coincidenti e posteriori al picco di eiezione ventricolare e temporalmente intervallati di 0.05 s.

	T₁	T₂	T₃
<i>Contributo cinetico [mmHg]</i>	1.7	10.5	4.9
<i>Contributo inerziale [mmHg]</i>	11.8	1.3	-5.8

Tabella 5.2: contributi cinetici ed inerziali presenti, a livello aortico, in tre istanti rappresentativi della fase sistolica. T1 antecedente al picco sistolico di 0.05 s, T2 coincidente con il picco sistolico, T3 posteriore al picco sistolico di 0.05 s.

Come attendibile, il contributo inerziale, dipendendo dalla derivata della portata, riveste un ruolo molto rilevante nelle fasi antecedenti e successive al picco sistolico, mentre ha un effetto trascurabile in corrispondenza del picco stesso. I contributi cinetici, invece, dipendono quadraticamente dalla velocità del fluido e, quindi, risultano rilevanti negli istanti in cui la portata è massima.

I valori di inerzia, riportati in Tabella 5.1, sono stati utilizzati per dimensionare i corrispondenti parametri del modello descritto nel paragrafo 4.2 (L_{cc} , L_t), al fine di effettuare le simulazioni. L'unico parametro che è stato variato, al fine di ottimizzare l'interpolazione dei dati sperimentali, è stato quello relativo alla compliance ventricolare.

In Figura 5.6 sono riportati gli andamenti di portata e pressione in ingresso al simulatore di impedenza, ottenuti imponendo nel modello differenti valori di compliance ventricolari.

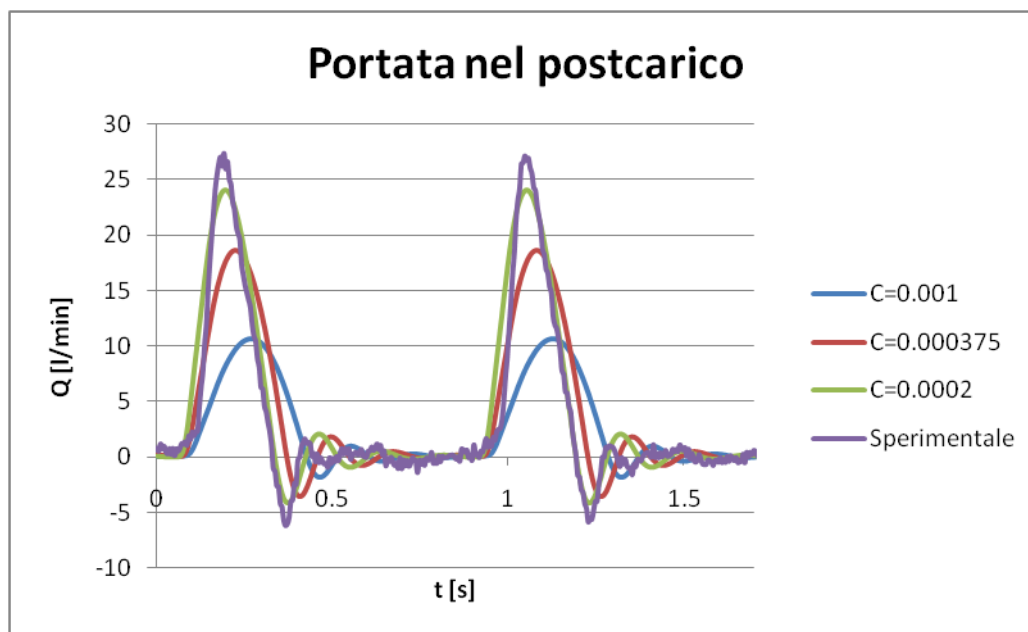


Figura 5.6: confronto fra l'andamento sperimentale e quello modellizzato della portata fluente nel postcarico, per differenti valori di compliance ventricolare.

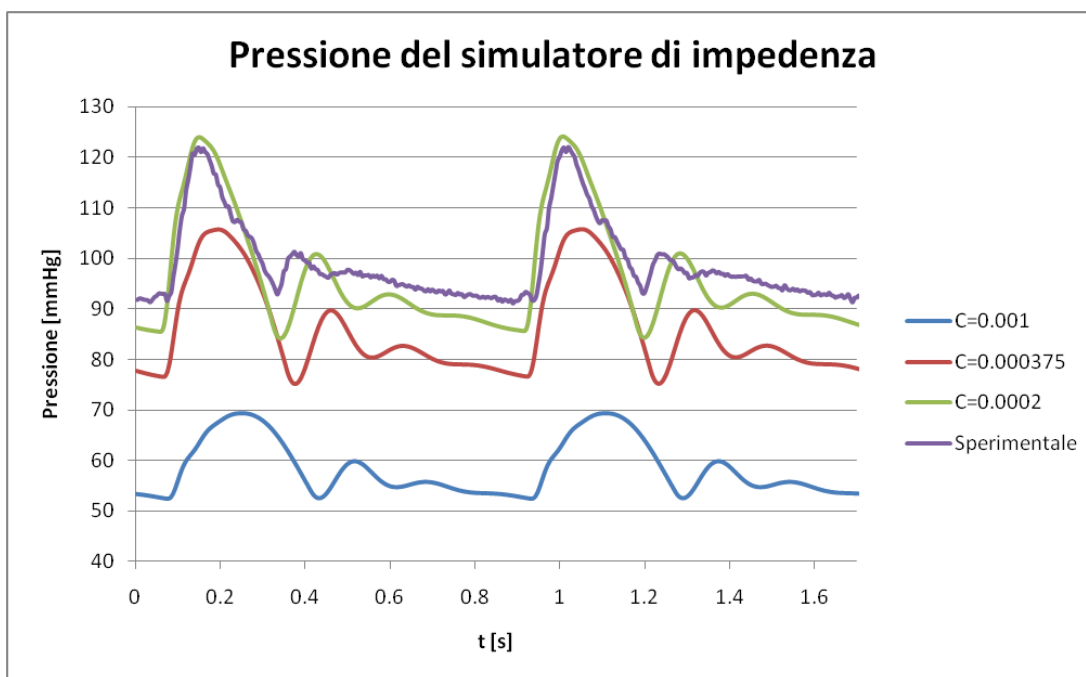


Figura 5.7: confronto fra l'andamento sperimentale e quello modellizzato della pressione in ingresso al postcarico, per differenti valori di compliance ventricolare.

Come si può apprezzare dagli andamenti riportati, il valore di compliance ventricolare che meglio interpola le curve sperimentali è pari a $2 \cdot 10^{-4}$ ml/mmHg. Richiamando l'andamento linearizzato dell'EDPRV (Figura 3.7), il valore identificato presenta un ordine di grandezza comparabile con la compliance utilizzata in fase di dimensionamento, pari a $3.75 \cdot 10^{-4}$ ml/mmHg e corrispondente a pressioni intraventricolari comprese tra 180 e 240 mmHg.

Nonostante le pressioni di lavoro del banco prova fossero inferiori a tali valori, è ragionevole supporre come le proprietà meccaniche di un cuore *in vivo* siano differenti da quelle post-espanto. Processi quali il *rigor mortis*, ad esempio, potrebbero aver irrigidito il miocardio, causando una diminuzione della compliance ventricolare.

Nelle Figure 5.7, 5.8, 5.9 e 5.10 si riportano quindi i tracciati sperimentali di portata e pressione misurati sul banco prova ed i corrispondenti andamenti ottenuti con il modello a parametri concentrati.

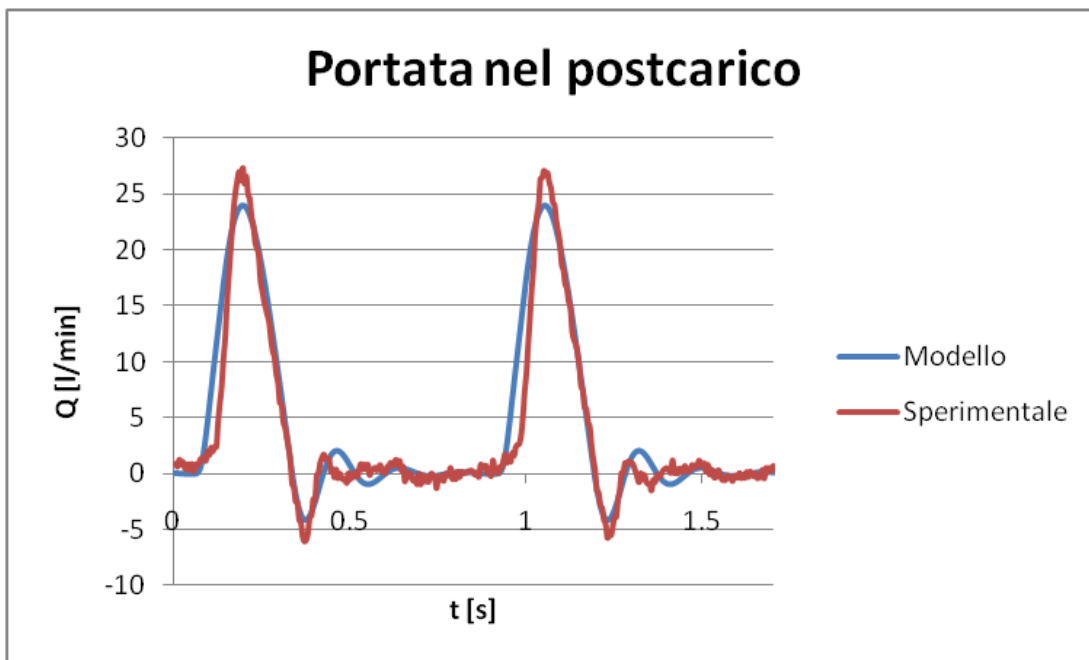


Figura 5.7: andamenti, sperimentale e modellizzato, della portata fluente nel postcarico.

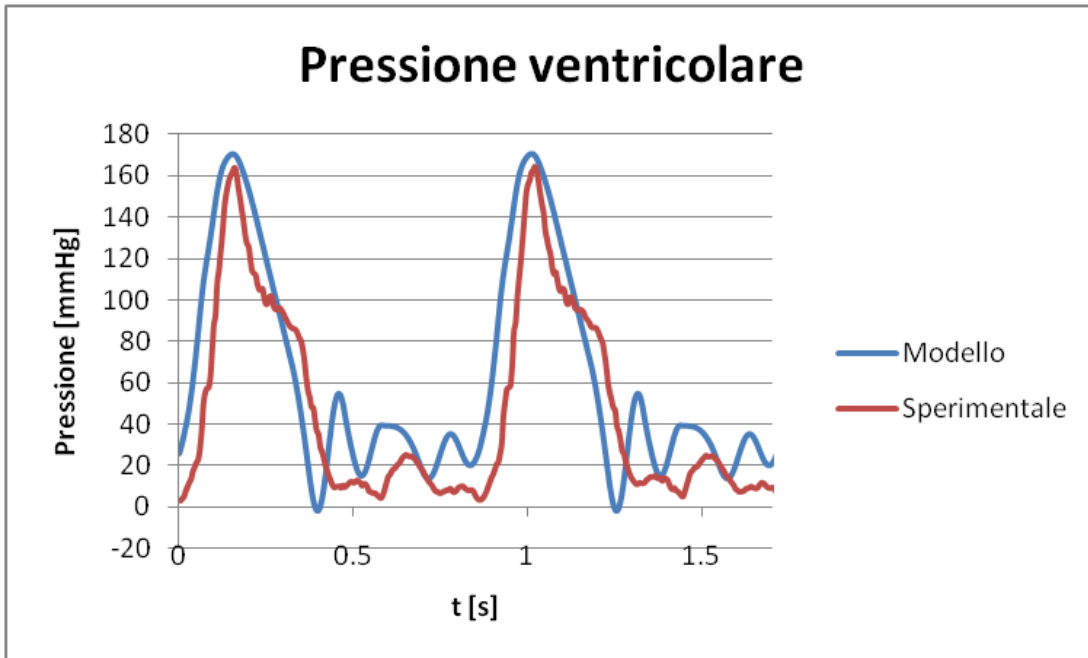


Figura 5.8: andamenti, sperimentale e modellizzato, della pressione ventricolare.

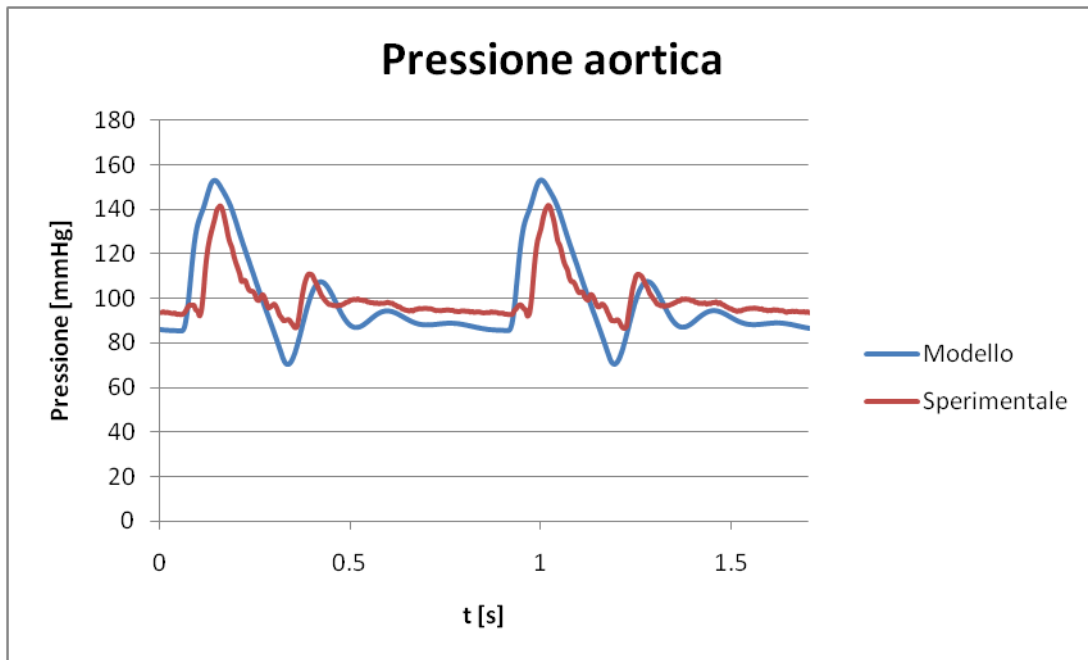


Figura 5.9: andamenti, sperimentale e modellizzato, della pressione aortica.

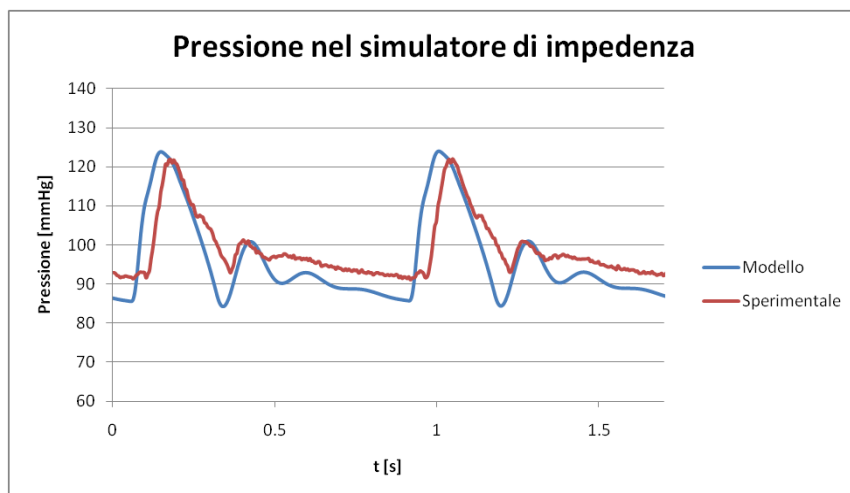


Figura 5.10: andamenti, sperimentale e modellizzato, della pressione nel postcarico.

Dai grafici riportati emerge una buona corrispondenza quali-quantitativa tra gli andamenti sperimentali e quelli interpolanti. Per quanto riguarda la portata in ingresso al simulatore di impedenza sistemica, in particolare, lo scostamento tra le curve appare minimo, mentre i tracciati di pressione calcolati dal modello evidenziano andamenti leggermente differenti da quelli sperimentali.

Tutti i tracciati presentano un carattere oscillatorio, dovuto all'interazione tra elementi capacitivi ed inerziali. A livello generale, tuttavia, è possibile osservare come gli andamenti interpolanti presentino oscillazioni molto più pronunciate di quelle effettivamente misurate. La differenza risiede nel fatto che, mentre nel modello a parametri concentrati sono previste esclusivamente resistenze lineari, sebbene già sovrastimate in fase di dimensionamento, nel circuito reale sono presenti resistenze concentrate. Si pensi, ad esempio, ai cambi di sezione presenti nel sistema a doppio cono oppure ai cambi di direzione imposti al flusso dal raccordo posizionato in uscita dal doppio cono stesso. In presenza del picco sistolico, inoltre, i valori del numero di Reynolds, pari a circa 20 000, indicano la possibile presenza di un regime di moto turbolento nella regione a valle della valvola aortica, sottolineando l'insufficienza di un modello esclusivamente lineare nel descrivere i fenomeni dissipativi. Alla luce di tali osservazioni, quindi, è ragionevole presumere che, nel banco prova, l'entità delle oscillazioni sia stato smorzato dalla presenza di resistenze quadratiche.

5.3 Imaging delle strutture valvolari cardiache

Nell'ambito delle prove di verifica funzionale del banco prova sono state realizzate alcune acquisizioni video, sia sfruttando gli accessi per la lente endoscopica presenti a livello apicale ed aortico, sia utilizzando un ecografo. I risultati sono riportati nei paragrafi seguenti.

5.3.1 Immagini endoscopiche

L'imaging endoscopico è stato realizzato utilizzando una lente endoscopica provvista di un canale luce coassiale ed interfacciata con una colonna per l'acquisizione di filmati a colori. In Figura 5.11 si riportano alcuni fotogrammi ottenuti sfruttando l'accesso aortico.

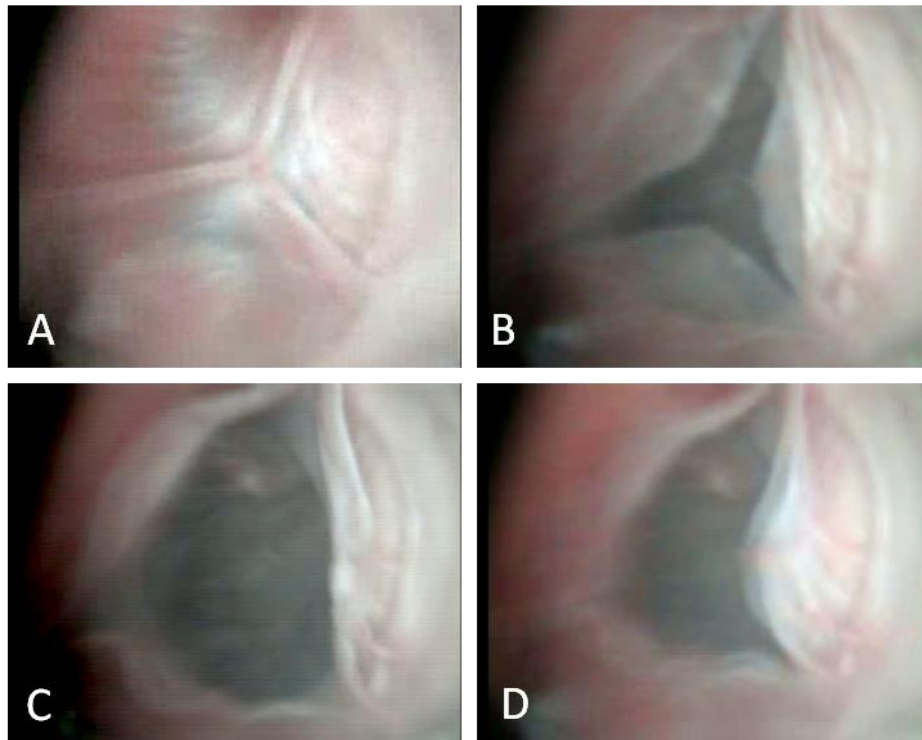


Figura 5.11: fotogrammi relativi alla cinematica della valvola aortica, ottenuti per via endoscopica. A – Valvola aortica chiusa. B – Valvola aortica in fase di apertura. C – Valvola aortica aperta. D – Valvola aortica in fase di chiusura.

Come è possibile apprezzare dalle immagini in Figura 5.10, la coassialità della lente con il sistema di connessione a doppio cono e, quindi, con la radice aortica, permette una buona visualizzazione della valvola. La possibilità di variare la lunghezza di inserimento della lente endoscopica, inoltre, consente di posizionarsi alla distanza desiderata rispetto al piano valvolare, permettendo di apprezzare la dinamica dei lembi durante l'intero ciclo cardiaco. È inoltre possibile constatare l'adeguatezza del sistema di illuminazione utilizzato, che garantisce una discreta nitidezza ed una buona profondità di campo alle immagini ottenute.

In Figura 5.12 si riportano alcuni fotogrammi della valvola aortica ottenuti sfruttando l'accesso apicale.



Figura 5.12: immagini della valvola aortica ottenute attraverso l'accesso apicale. Sinistra – Valvola aortica in fase diastolica. Destra – valvola aortica in fase sistolica.

Come è possibile osservare, l'accesso apicale ha permesso una discreta visualizzazione della valvola aortica. La non orientabilità dell'accesso endoscopico apicale, tuttavia, ha impedito di ottenere un posizionamento ottimale per l'imaging della valvola, a differenza di quanto accade a livello aortico dove l'ottica è perpendicolare al piano valvolare.

In Figura 5.13 si riportano alcune immagini della valvola mitrale che mostrano le potenzialità dell'accesso apicale nell'imaging delle strutture valvolari cardiache.

Esso, infatti, consente la visualizzazione simultanea della valvola aortica e del complesso mitralico. Per quanto riguarda quest'ultimo, in particolare, è possibile riconoscere le corde tendinee connesse ai lembi valvolari ed ancorate ai muscoli papillari. Il personale clinico ha inoltre sottolineato l'importanza di poter visualizzare, durante l'intero ciclo cardiaco, la dinamica della continuità funzionale mitro-aortica.

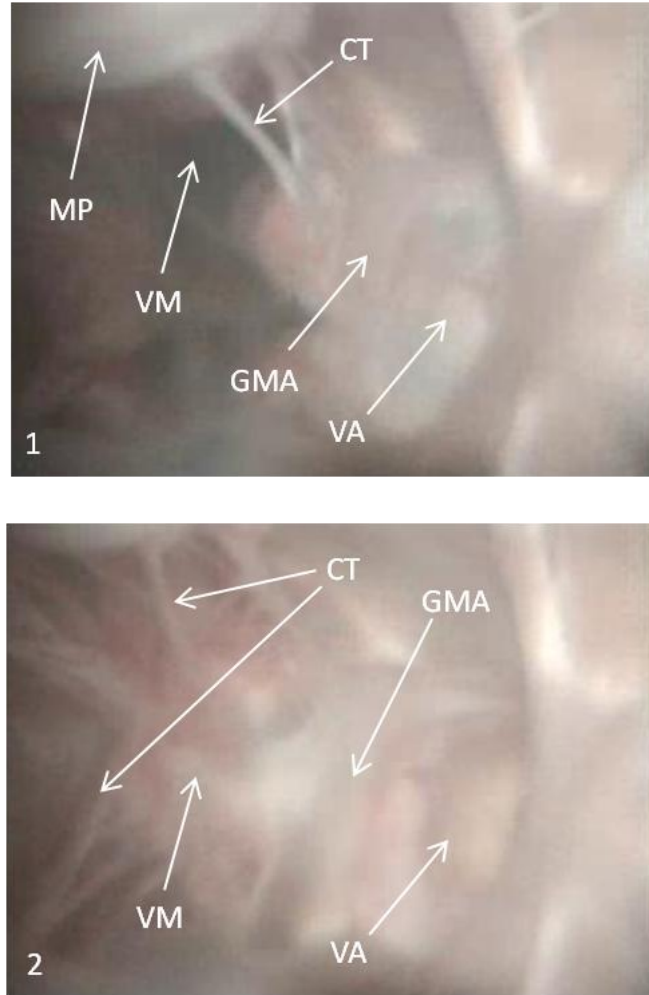


Figura 5.13: immagini del complesso mitralico e della valvola aortica, ottenuti sfruttando l'accesso apicale. 1 – Fase diastolica. 2 – Fase sistolica. VM – valvola mitrale. VA – valvola aortica. CT – Corde tendinee. MP – Muscoli papillari. GMA – Giunzione mitro-aortica.

I video ottenuti per via endoscopica hanno inoltre permesso di verificare la normale funzionalità valvolare, sia a livello aortico che mitralico. Tale risultato non era facilmente prevedibile a priori, in quanto, come già discusso nel paragrafo 2.4, il

sistema di azionamento esterno provoca una dinamica delle pareti cardiache opposta a quella riscontrabile *in vivo*.

5.3.2 Immagini ecocardiografiche

In fase sperimentale sono state acquisite alcune immagini ecografiche delle strutture valvolari, riportate in Figura 5.14 e 5.15.

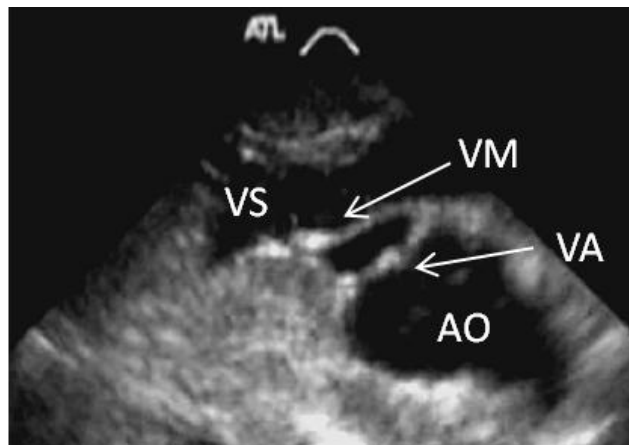


Figura 5.14: immagine ecografica in fase diastolica. VS – ventricolo sinistro. AO – aorta. VM – valvola mitrale. VA – valvola aortica.

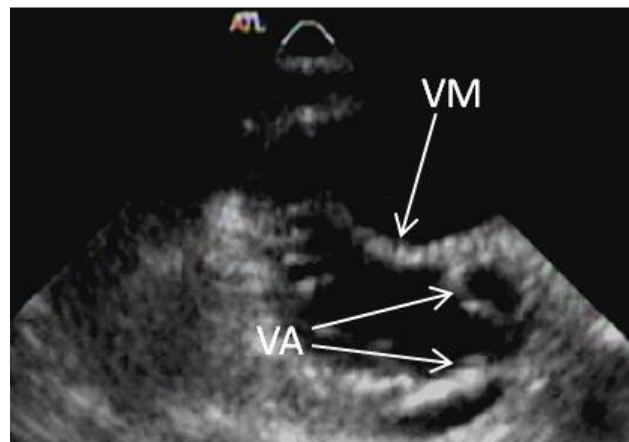


Figura 5.15: immagine ecografica in fase sistolica. VM – valvola mitrale. VA – valvola aortica.

Le immagini ecografiche ottenute hanno permesso di visualizzare le principali strutture anatomiche e di studiarne la dinamica valvolare nell'intero ciclo cardiaco. La possibilità di posizionare la sonda ecografica direttamente sul miocardio consente, infatti, di ottenere immagini di discreta qualità, data l'assenza di strutture anatomiche interposte.

Un aspetto da sottolineare è l'influenza che le procedure di imaging abbiano sulla fluidodinamica del banco prova. In Figura 5.16 si riportano, a titolo esemplificativo, alcuni tracciati di portata misurati in fase di acquisizione di immagini endoscopiche.

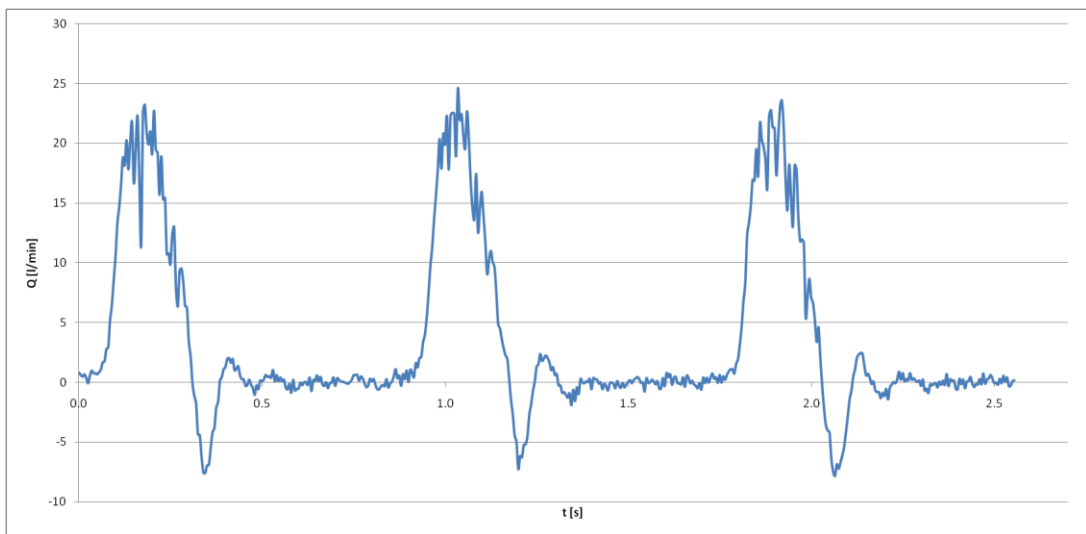


Figura 5.16: tracciati di portata acquisiti con la lente endoscopica inserita nella radice aortica.

Appare evidente, dal confronto con i tracciati riportati in Figura 5.1, come la presenza dell'ottica endoscopica introduca un disturbo fluidodinamico notevole. Le curve in Figura 5.16, infatti, presentano oscillazioni ad elevata frequenza ed un'elevata variabilità, da ciclo a ciclo, negli andamenti dei tracciati di portata. Ciò ha suggerito di non sovrapporre le fasi di acquisizione delle grandezze fluidodinamiche e di imaging delle strutture valvolari, al fine di evitare che esse si influenzassero negativamente in modo reciproco.

CONCLUSIONI, LIMITI E SVILUPPI FUTURI

Nel presente lavoro è stato progettato e realizzato un banco prova in grado di utilizzare cuori porcini isolati, sottoponendoli a condizioni fluidodinamiche comparabili con quelle fisiologiche e rendendo possibile l'imaging delle strutture valvolari cardiache con tecniche endoscopiche ed ecocardiografiche. Nonostante nell'ambito delle prove di validazione non sia stato possibile, per motivi strettamente temporali, simulare procedure chirurgiche riparative delle strutture valvolari, il personale medico specializzato ha confermato l'adeguatezza del banco prova anche in questa direzione.

Sulla base dell'analisi della letteratura si è deciso di sfruttare l'apice cardiaco per azionare passivamente il campione biologico mediante un sistema pompante pulsatile. Al fine di ottimizzare l'emodinamica del sistema è stato utilizzato, come postcarico, un simulatore di impedenza sistemica a tre parametri (RCR). In fase di progettazione è stata posta particolare attenzione alla riduzione delle resistenze e delle inertanze idrauliche; a tal proposito è stato sviluppato un modello a parametri concentrati, descrittivo del circuito idraulico. Tale modello è stato utilizzato sia in fase di dimensionamento del sistema, sia in fase di elaborazione dei dati sperimentali al fine di interpolare i tracciati di pressione e portata misurati sul banco prova.

La possibilità di effettuare imaging delle valvole è stata garantita predisponendo due accessi per lente endoscopica, a livello apicale ed aortico.

I risultati ottenuti in fase di verifica funzionale del banco prova hanno permesso di constatare il rispetto degli obiettivi prefissati. I tracciati di portata e pressione rilevati sono risultati coerenti, sia in termini qualitativi che quantitativi, con gli andamenti fisiologici. Le portate medie sono state pari a 3.5 l/min, mentre la pressione sistemica è compresa nell'intervallo 90-120 mmHg. Il modello a parametri concentrati, inoltre, descrive in modo adeguato il comportamento reale del sistema, sebbene presenti alcune oscillazioni dovute alla linearità delle resistenze imposte.

I risultati riguardanti l'imaging delle strutture cardiache hanno dimostrato l'efficacia degli accessi endoscopici predisposti a livello apicale ed aortico. Le immagini ottenute hanno permesso di visualizzare la dinamica dei lembi valvolari nelle diverse fasi del ciclo cardiaco e di osservare il ruolo della giunzione mitro-aortica nella funzionalità cardiaca. È stato inoltre possibile visualizzare in modo chiaro il complesso mitralico, apprezzando il ruolo svolto dalle corde tendinee e dai muscoli papillari. L'assenza di strutture adiacenti al miocardio ha permesso, infine, l'ottenimento di immagini ecocardiografiche di buona qualità.

Nonostante i soddisfacenti risultati ottenuti, il presente ha evidenziato alcune criticità. In primo luogo, i valori di portata media misurati sul banco prova sono risultati inferiori a quelli auspicabili; i tracciati sperimentali, inoltre, mostrano oscillazioni non fisiologiche. Gli sviluppi futuri del banco, quindi, dovranno essere indirizzati verso un'ottimizzazione del circuito idraulico, al fine di ridurre gli effetti inerziali e resistivi, riducendo quindi le oscillazioni non desiderate e massimizzando i valori di portata in fase di test. A questo riguardo, i componenti che risultano più critici sono indubbiamente quelli presenti tra la valvola aortica ed il circuito di postcarico, in quanto interessati da elevate portate in fase sistolica, e caratterizzati da una fluidodinamica sub ottimale.

Gli andamenti ottenuti utilizzando il modello a parametri concentrati, sebbene qualitativamente comparabili con i tracciati sperimentali, presentano significativi limiti dovuti alla presenza di resistenze esclusivamente lineari. Per questo motivo sarebbe auspicabile implementare un modello che sia in grado di rappresentare in modo più accurato la fluidodinamica del banco prova prevedendo, ad esempio, elementi resistivi quadratici a livello della radice aortica. La modellizzazione della camera ventricolare, inoltre, potrebbe essere ottimizzata inserendo un elemento resistivo che tenga conto della caratteristica viscoelastica del miocardio.

Per quanto riguarda l'acquisizione di immagini, la principale problematica riscontrata in fase sperimentale è causata dalla non orientabilità della lente endoscopica. Ciò ha impedito una visualizzazione ottimale delle valvole cardiache dall'accesso apicale. Sono possibili differenti strategie per ovviare a questo problema, quali, ad esempio, la

predisposizione di un accesso a cerniera sferica che permetta di orientare a piacere l'ottica endoscopica. Altra soluzione, già sperimentata in fase di validazione del banco prova, consiste nell'utilizzo di un fibroscopio, inserito in ventricolo sinistro da un accesso laterale praticato chirurgicamente; l'esecuzione di una semplice sutura a "borsa di tabacco" è sufficiente a garantire la tenuta idraulica e meccanica. L'orientabilità della sonda fibroscopica permette un posizionamento ottimale della stessa rispetto alle strutture valvolari oggetto di indagine, consentendo l'acquisizione di immagini di elevato impatto e di ottima qualità.

Uno dei più rilevanti sviluppi applicativi del banco prova realizzato, come già ampiamente discusso nell'introduzione, è costituito dalla possibilità di eseguire procedure chirurgiche riparative sul campione biologico, in condizioni pulsatili. Nell'immediato futuro, quindi, è auspicabile l'utilizzo del banco prova per il training di personale medico, per la didattica e per l'esecuzione di studi comparativi tra differenti tecniche chirurgiche. La nascita negli ultimi anni di tecniche mini invasive trans apicali per la riparazione valvolare, infine, potrebbe giustificare l'utilizzo di un differente distretto anatomico per l'azionamento del cuore. Ciò consentirebbe, quindi, di mantenere l'apice cardiaco disponibile per la simulazione di tali procedure.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Lambertini, *“Manuale di anatomia dell’uomo”*, 1968, Piccin Editore, Padova.
2. L. Testut, O. Jacob, *“Trattato di anatomia topografica”*, 1977, UTET, Torino.
3. C. Guyton, J. E. Hall, *“Fisiologia medica”*, 2007, EdiSES, Napoli.
4. F. Netter, *“Atlante di anatomia umana”*, 2007, Elsevier, Milano.
5. Perloff J.K., Roberts W.C., et al., *“The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation”*, 1972, *Circulation*, No. 46, 227:39.
6. S. R. Kaplan, G. Bashein, F. Sheehan, et al., *“Three-dimensional echocardiographic assessment of annular shape changes in the normal and regurgitant mitral valve”*, 2000, *Am Heart J*, No. 139, 378:87.
7. J. F. Cornhill, D. Phil, et al., *“An aortic-left ventricular pulse duplicator used in testing prosthetic aortic heart valves”*, 1977, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Vol. 73, No. 4, 550:558.
8. P. R. Verdonck, K. Dumont, et al., *“Mock Loop Testing of On-X Prosthetic Mitral Valve with Doppler Echocardiography”*, 2002, *Artificial Organs*, Vol. 26, No. 10, 872:878.
9. R. Vismara, G. B. Fiore, A. Mangini, et al., *“A Novel Approach to the In Vitro Hydrodynamic Study of the Aortic Valve: Mock Loop Development and Test”*, 2010, *ASAIO Journal*.
10. M. Arita, S. Tono, et al., *“Multiple purpose Simulator Using a Natural Porcine Mitral Valve”*, 2004, *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals*, Vol. 12, No. 4, 350: 356.
11. E. Chinchoy, et al., *“Isolated FourChamber Working Swine Hearth Model”*, 2000, *Ann Thorac Surg*, No. 70, 1607:1614.

12. A. J. Hill, T. G. Laske, et al., "*In Vitro Studies of Human Hearts*", 2005, *Ann Thorac Surg*, No. 79, 168:177.
13. Y. Araki, A. Usui, et al., "*Pressure-volume relationship in isolated working heart with crystalloid perfusate in swine and imaging the valve motion*", 2005, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, No. 28, 435:442.
14. S. Saito, Y. Araki, et al., "*Mitral valve motion assessed by high-speed video camera in isolated swine heart*", 2006, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, No. 30, 584:591.
15. A. L. Richards, R. C. Cook, et al., "*A dynamic Heart system to facilitate the development of mitral valve repair techniques*", 2009, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 37, No. 4, 651:660.
16. P. Haaf, M. Steiner, T. Attman, et al., "*A Novel Pulse Duplicator System: Evaluation of Different Valve Prostheses*", 2009, *Thorac Cardiovasc Surg*, No. 57, 10:17.
17. R. De Paulis, C. Schmitz, et al., "*In vitro evaluation of aortic valve prosthesis in a novel valved conduit with pseudosinuses of Valsalva*", 2005, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, No. 130, 1016:1021.
18. E. Lanzarone, R. Vismara, G. B. Fiore, "*A New Pulsatile Volumetric Device With Biomimetic Valves for the In Vitro Study of the Cardiovascular System*", 2009, *Artificial Organs*, Vol. 33, No. 12, 1048:1062.
19. D. Legendre, J. Fonseca, A. Andrade, et al., "*Mock Circulatory System for the Evaluation of Left Ventricular Assist Devices, Endoluminal Prostheses, and Vascular Diseases*", 2008, *Artificial Organs*, Vol. 32, No. 6, 461:467.
20. D. Timms, M. Hayne, et al., "*A Complete Mock Circulation Loop for the Evaluation of Left, Right and Biventricular Assist Devices*", 2005, *Artificial Organs*, Vol. 29, No. 7, 564:572.
21. W. M. Swanson, R. E. Clark, "*A simple cardiovascular system simulator: design and performance*", 1977, *Journal of Bioengineering*, No.1, 135:145.

22. N. Talukder, H. Reul, “*Fluid mechanics of natural cardiac valves*”, 1978, In: R. D. Bauer, R. Busse Editions, “*The arterial system – Dynamics, control theory and regulation*”, Springer-Verlag, 269:274.
23. R. Vismara, G. B. Fiore, “*Beat-dependent mitral flow patterns for in-vitro hemodynamic applications*”, 2010, ISAO, accepted for publication.
24. R. Vismara, K. Laganà, et al., “*Experimental Setup to Evaluate the Performance of Percutaneous Pulmonary Valved Stent in Different Outflow Tract Morphologies*”, 2009, Artificial Organs, Vol. 33, No. 1, 46:53.
25. R. Vismara, M. Soncini, et al. “*A Bioreactor with Compliance Monitoring for Heart Valve Grafts*”, 2010, Annuals of Biomedical Engineering, Vol. 38, No. 1, 100:108.
26. M. K. Sharp, R. K. Dharmalingam, “*Development of an Hydraulic Model of the Human Systemic Circulation*”, 1999, ASAIO Journal, Vol. 45, 535:540.
27. Y. C. Fung, “*Biomechanics; motion, flow, stress and growth*”, 1990, Springer-Verlag.
28. R. Vismara, “*Studio in vitro dell’emodinamica cardiovascolare*”, 2007, Tesi di Dottorato, Politecnico di Milano, Dipartimento di Bioingegneria.
29. M. Cervo, “*Progettazione e costruzione di un banco provaper l’acquisizione video di valvole cardiache su cuore isolato*”, 2009, Tesi di Laurea, Politecnico di Milano, Dipartimento di Bioingegneria.

APPENDICE

In Figura A.1 è riportato lo schema circuitale del modello a parametri concentrati.

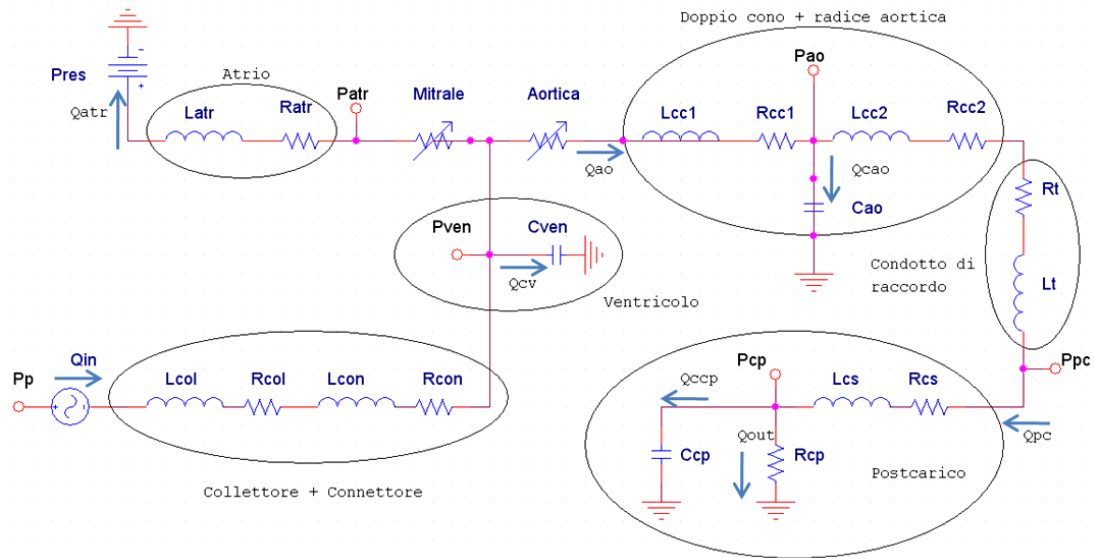


Figura A.1: modello a parametri concentrati del banco prova.

Le equazioni che governano il sistema sono:

$$Q_{in} - Q_{cv} + Q_{atr} = Q_{ao}$$

$$Q_{ao} - Q_{cao} = Q_{pc}$$

$$Q_{pc} = Q_{ccp} + Q_{out}$$

$$P_{res} - \mathcal{L}_{atr} \frac{dQ_{atr}}{dt} - (R_{atr} + R_{mit})Q_{atr} - P_{ven} = 0$$

$$P_{ven} + (R_{con} + R_{col})Q_{in} + (\mathcal{L}_{col} + \mathcal{L}_{con}) \frac{dQ_{in}}{dt} = P_{pom}$$

$$P_{ven} - (R_{aor} + R_{cc1})Q_{ao} - \mathcal{L}_{cc1} \frac{dQ_{ao}}{dt} - P_{ao} = 0$$

$$P_{ao} - (L_{cc2} + L_{cs} + L_t) \frac{dQ_{pc}}{dt} + (R_{cc2} + R_{cs} + R_t) Q_{pc} - P_{cp} = 0$$

$$P_{cp} = Q_{out} R_{cp}$$

$$Q_{cv} = C_{ven} \frac{dP_{ven}}{dt}$$

$$Q_{cao} = C_{ao} \frac{dP_{ao}}{dt}$$

$$Q_{ccp} = C_{cp} \frac{dP_{cp}}{dt}$$

Per risolvere il seguente sistema di equazioni lineari, differenziali ed algebriche, è stato implementato il seguente codice in ambiente Simnon 3.0.

CONTINUOUS SYSTEM Modello

```
STATE Pven Pao Pcp Qao Qpc Qatr
DER dPven dPao dPcp dQao dQpc dQatr
TIME tass
t=mod(tass,tc)
```

```
Qin=if t<ts then Qa*(Qsw1+Qsw2+Qsw3) else -Qd*(Qta1+Qta2+Qta3)
Qsw1=0.924*sin(pi*t/ts)
Qsw2=0.23*sin(2*pi*t/ts)
Qsw3=0.092*sin(3*pi*t/ts)
Qta1=0.52*sin(pi*(t-ts)/(tc-ts))
Qta2=0.257*sin(2*pi*(t-ts)/(tc-ts))
Qta3=0.479*sin(3*pi*(t-ts)/(tc-ts))
```

```
dQin=if t<ts then Qa*(dQsw1+dQsw2+dQsw3) else -
Qd*(dQta1+dQta2+dQta3)
dQsw1=0.924*pi/ts*cos(pi*t/ts)
dQsw2=0.230*2*pi/ts*cos(pi*t/ts)
dQsw3=0.092*3*pi/ts*cos(pi*t/ts)
dQta1=0.520*pi/td*cos(pi*t/(tc-ts))
dQta2=0.257*2*pi/td*cos(2*pi*t/(tc-ts))
dQta3=0.479*3*pi/td*cos(3*pi*t/(tc-ts))
dPven=Qcv/Cven
dPao=Qcao/Cao
```

```

dPcp=Qccp/Ccp
dQao=(Pven-Pao-Qao*(Rcc1+Raor))/Lcc1
dQpc=(-Pcp+Pao-Qpc*(Rcs+Rt+Rcc2))/(Lt+Lcc2+Lcs)
dQatr=(Pres-Qatr*(Ratr+Rmit)-Pven)/Latr
Ppom=Pven+Qin*(Rcol+Rcon)+dQin*(Lcol+Lcon)
Ppc=Pcp+Rcs*Qpc+Lcs*dQpc
Patr=Pres-Latr*dQatr-Ratr*Qatr
Paocin=Pao-(((abs(Qpc)/0.000507))^2)/133320
Ppccin=Ppc-(((abs(Qpc)/0.000507))^2)/133320
Qcv=Qin+Qatr-Qao
Qcao=Qao-Qpc
Qccp=Qpc-Qout
Qout=Pcp/Rcp
Rmit= if Qatr>0 then 0 else 100000
Raor= if Qao>0 then 0 else 100000

pi: 3.1415926          "pi greco
tc: 0.85714285        "durata ciclo cardiaco [s]
ts: 0.28685           "durata sistole [s]
td: 0.57028           "durata diastole [s]
Qa: 0.410859          "portata Swanson-Clark [l/s]
Qd: 0.290580          "portata Talukder-Reul [l/s]
Lcol: 0.4477           "induttanza collettore [mmHg s2/l]
Rcol: 0.00176857      "resistenza collettore [mmHg s/l]
Lcon: 0.955025        "induttanza connettore [mmHg s2/l]
Rcon: 0.0764020       "resistenza connettore [mmHg s/l]
Cven: 0.00025         "compliance ventricolo [l/mmHg]
Lcc1: 0.88851         "induttanza conil [mmHg s2/l]
Rcc1: 4.74275         "resistenza conil [mmHg s/l]
Lcc2: 0.88851         "induttanza conil2 [mmHg s2/l]
Rcc2: 4.74275         "resistenza conil2 [mmHg s/l]
Cao: 0.0001           "compliance aortica [l/mmHg]
Rt: 0.1821            "resistenza tubo [mmHg s/l]
Lt: 3.122277          "induttanza tubo [mmHg s2/l]
Lcs: 3.750375         "induttanza simulatore impedenza [mmHg
s2/l]
Rcs: 82.5082          "resistenza caratteristica [mmHg s/l]
Ccp: 0.0036           "compliance circolo sistemico [l/mmHg]
Rcp: 1297.63          "resistenza periferica [mmHg s/l]
Latr: 1.776417        "induttanza atrio [mmHg s2/l]
Ratr: 0.08810         "resistenza atrio [mmHg s/l]
Pres: 25              "Pressione reservoir [mmHg]

END

```