

POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei Sistemi

Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica



**CHIRURGIA RIPARATIVA DELLA VALVOLA
AORTICA: STUDIO FLUIDODINAMICO *IN VITRO*
DELL'ANNULOPLASTICA SUBCOMMISSURALE**

Relatore: Prof. G. Beniamino FIORE

Correlatori: Ing. Riccardo VISMARA

Dott. Andrea MANGINI

Tesi di Laurea di:

Annalisa PALUMBO matr. 720972

Elena Silvia VASILICO' matr. 721331

Anno Accademico 2009-2010

INDICE

SOMMARIO	I
SUMMARY	IX
INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1 - L'UNITÀ FUNZIONALE RADICE AORTICA	3
1.1 ANATOMIA	4
1.1.1 Morfologia	5
1.1.2 Dimensioni.....	10
1.2 FISILOGIA	12
1.2.1 Il ciclo cardiaco	12
1.2.2 Funzione della radice aortica.....	15
1.2.3 Meccanica della radice aortica	16
CAPITOLO 2 - L'INSUFFICIENZA AORTICA: PATOLOGIA E CHIRURGIA...	20
2.1 PATOLOGIE DELLA RADICE AORTICA	21
2.2 L'INSUFFICIENZA AORTICA	22
2.2.1 L'insufficienza aortica cronica	23
2.2.2 L'insufficienza aortica acuta	24
2.2.3 Eziologia.....	25
2.2.4 Terapia chirurgica.....	27
2.3 INSUFFICIENZA AORTICA: ALTERAZIONI MORFOLIGICHE DELLA VALVOLA E TRATTAMENTO CHIRURGICO	30
2.3.1 Alterazione dei lembi.....	31
2.3.2 Prolasso dei lembi.....	32
2.3.3 Dilatazione dell'annulus aortico	33
2.4 ANNULOPLASTICA SUBCOMMISSURALE	35
2.4.1 Risultati clinici.....	39
2.4.2 Studio computazionale	41
CAPITOLO 3 - MATERIALI E METODI	44
3.1 INTRODUZIONE	45
3.2 IL BANCO PROVA	46

3.2.1 Componenti fondamentali	47
3.3 OTTENIMENTO DEI CAMPIONI.....	52
3.4 PROTOCOLLO DI PROVA	54
3.4.1 Strumentazione e acquisizione dati	54
3.4.2 Procedure di test	56
3.5 PROCEDURE DI ELABORAZIONE	58
3.5.1 Grandezze di controllo.....	59
3.5.2 Grandezze di valutazione.....	60
3.5.3 Analisi statistica.....	63
3.6 MODELLO A PARAMETRI CONCENTRATI	64
3.6.1 Costruzione del circuito idraulico.....	66
3.6.2 Equazioni del circuito.....	70
3.6.3 Protocollo di simulazione	72
CAPITOLO 4 - RISULTATI	75
4.1 RISULTATI SPERIMENTALI.....	76
4.1.1 Condizioni di lavoro	76
4.1.2 Effetti idrodinamici delle procedure chirurgiche.....	83
4.1.3 Effetti sulla cinematica dei foglietti valvolari: tempi di apertura e di chiusura	93
4.1.4 Considerazioni sui risultati sperimentali	95
4.2 RISULTATI DELLE SIMULAZIONI	98
4.2.1 Portata.....	98
4.2.2 Caduta di pressione transvalvolare	99
CAPITOLO 5 - CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI	104
BIBLIOGRAFIA	111
APPENDICE - Codice Simnon.....	115
APPENDICE – Risultati in condizione di esercizio.....	117

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1 Schema della radice aortica.....	I
Figura 2 Rappresentazione schematica della tecnica di annuloplastica subcommissurale. .	II
Figura 3 Schema di funzionamento del banco prova.	III
Figura 4 Modellizzazione dell'apparato sperimentale.	V
Figura 5 Andamento nel tempo della p_s (rosso) e di Q (blu).	V
Figura 6 Andamento del Δp_{medio} (in alto) e dell'EOA (in basso) in funzione di h	V
Figura 7 Andamento dei valori medi dei tempi di apertura (blu) e di chiusura (rosso) in funzione di h	VI
Figura 8 Superficie di coaptazione (in alto) e area dell'orifizio (in basso). A sinistra è rappresentata la configurazione 0%, a destra la configurazione 80%.	VI
Figura 9 Andamento di Q_{SC} e Q_{AO} ottenute dalla simulazione (in alto) rispetto a Q misurata sperimentalmente (in basso).	VI
Figura 10 Andamento del Δp ottenuto dalle simulazioni (in alto) rispetto a quello ottenuto sperimentalmente (basso).	VII
Figura 1. 1 Studio dei vasi coronarici e delle valvole cardiache di Leonardo da Vinci (Royal Collection).	4
Figura 1. 2 Schema della radice aortica.....	5
Figura 1. 3 Radice aortica aperta longitudinalmente tagliando a metà un seno aortico. La linea rossa indica la giunzione anatomica ventricolo-arteriosa, quella azzurra l'inserzione semilunare dei foglietti valvolari.	6
Figura 1. 4 Sezione longitudinale della radice; si notano i foglietti valvolari, i triangoli subcommissurali, la STJ e la giunzione ventricolo-arteriosa.	8
Figura 1. 5 Triangolo subcommissurale, che ha come vertice la commissura e come base la linea che unisce i nadir dei foglietti valvolari.	9
Figura 1. 6 I triangoli subcommissurali nel contesto dell'UFRA; sono indicati i rapporti con le commissure, la STJ, i seni di Valsalva, la giunzione ventricolo-arteriosa e il tessuto muscolare del ventricolo sinistro.	10
Figura 1. 7 Relazioni geometriche tra gli elementi della radice aortica [David, 2003].....	11
Figura 1. 8 Rappresentazione schematica dei quattro livelli della radice aortica dove sono state effettuate le misurazioni [Kunzelman].	12

Figura 1. 9 Diagramma di Wiggers che mostra l'andamento delle pressioni nelle camere cardiache sinistre e nell'aorta. 1: chiusura della valvola mitralica; 2: apertura della valvola aortica; 3: chiusura della valvola aortica (incisura dicrota); 4: apertura della valvola mitralica.	13
Figura 1. 10 Diagramma che mostra le relazioni tra le pressioni nel ventricolo sinistro e in aorta e i volumi presenti nel ventricolo sinistro nelle varie fasi del ciclo cardiaco.....	14
Figura 1. 11 Cambiamenti dinamici dell'area della sezione ai diversi livelli della radice aortica in relazione alle pressioni nel ventricolo sinistro e nell'aorta. Ao: pressione aortica; LV: pressione ventricolare sinistra; B: base; STJ: giunzione sinotubulare; C: commissure; AA: aorta ascendente; IVC: contrazione isovolumetrica; IVR: rilasciamento isovolumetrico [Lansac].....	17
Figura 1. 12 Istanti di tempo corrispondenti all'inizio dell'espansione di ogni livello della radice aortica misurati a partire dall'inizio della contrazione isovolumica. La linea orizzontale più spessa indica il valore medio; I cerchi corrispondono a cinque misure isolate. Si noti che: (1) la mediana dell'inizio dell'espansione della base (B) e delle commissure (C) è simile; (2) la mediana dell'inizio dell'espansione della giunzione sinotubulare (STJ) e dell'aorta ascendente (AA) sono ritardate verso la fine della contrazione isovolumica; (3) le misure isolate corrispondono all'area di passaggio della STJ. [Lansac].	18
Figura 1. 13 Area della radice aortica alla fine della diastole (a) e nel momento di massima espansione durante l'eiezione (b). B: base; SoV: seni di Valsalva; STJ: giunzione sinotubulare; C: commissure [Lansac].	18
Figura 2. 1 Stenosi aortica.	21
Figura 2. 2 Insufficienza aortica: esame ecocardiografico e rappresentazione grafica. L'area colorata in blu rappresenta il reflusso di sangue dall'aorta al ventricolo durante la diastole.....	22
Figura 2. 3 Aumento dello spessore della parete del miocardio a seguito di ipertrofia.	23
Figura 2. 4 Nell'insufficienza aortica cronica, almeno nelle fasi iniziali della patologia, la pressione diastolica rimane inalterata a causa dell'aumentata compliance del ventricolo. Successivamente, si ha un incremento considerevole della pressione	

sistolica e uno lieve di quella diastolica che possono portare allo scompenso cardiaco.	
Il simbolo N-↑ indica che la pressione non aumenta.....	24
Figura 2. 5 Nell'insufficienza aortica acuta la pressione diastolica cresce rapidamente, a causa dell'aumento repentino del volume diastolico, senza dilatazione del ventricolo sinistro. Questo provoca edema polmonare e ipotensione. Il simbolo ↑↑ indica un aumento di pressione, il simbolo ↑↑↑ indica un consistente aumento di pressione. ...	25
Figura 2. 6 Schematizzazione delle modifiche morfologiche del triangolo subcommissurale in seguito alla dilatazione dell'annulus.	27
Figura 2. 7 Fasi dell'intervento di sostituzione valvolare aortica.	28
Figura 2. 8 Diagramma che mette in relazione ogni tipologia di rigurgito aortico con il corrispondente intervento chirurgico.....	30
Figura 2. 9 Calcificazione del margine libero dei foglietti.....	31
Figura 2. 10 Perforazione del foglietto e correzione con un patch di pericardio.	31
Figura 2. 11 Prolasso dei foglietti valvolari: valvola normale (a sinistra) e valvola patologica (a destra).	32
Figura 2. 12 Resezione triangolare (a) e plicatura centrale (b).	33
Figura 2. 13 Estensione dei foglietti valvolari.....	34
Figura 2. 14 Annuloplastica circolare rinforzata con strisce di Teflon.	34
Figura 2. 15 Identificazione dei diversi diametri della radice aortica.	35
Figura 2. 16 Annuloplastica aortica bassa: i punti di sutura vengono dati a livello dell'annulus aortico.	36
Figura 2. 17 Annuloplastica aortica alta: i punti di sutura vengono dati a livello della STJ.	37
Figura 2. 18 L'area di coaptazione della lunula è determinata dall'altezza del triangolo subcommissurale (A): al diminuire dell'altezza aumenta l'area di coaptazione (B) [Fraser o Cosgrove].	38
Figura 2. 19 Rappresentazioni schematiche della tecnica di annuloplastica subcommissurale: (a) si osservano i triangoli e i punti di sutura che vanno a plicare il triangolo, rinforzati con pledget di teflon; (b) vista aortica della tecnica chirurgica: a sinistra si osserva il posizionamento dei pledgets e dei punti ad U, a destra è rappresentata la valvola a intervento ultimato con i foglietti chiusi.....	39

Figura 2. 20 Distribuzione degli sforzi massimi principali al picco diastolico in condizioni fisiologiche, patologiche e post-intervento.....	41
Figura 2. 21 Andamento dell'area di coaptazione (AC) in funzione del variare della distanza a cui vengono messi i punti (Δh).....	42
Figura 2. 22 Andamento dell'area di rigurgito (AR) in funzione del variare della distanza a cui vengono messi i punti (Δh).....	42
Figura 2. 23 Andamento del diametro dell'annulus (Da) in funzione del variare della distanza a cui vengono messi i punti (Δh).....	43
Figura 3. 1 Schema di riferimento delle diverse altezze di applicazione dei punti di sutura: 50% (sinistra), 60% (centro) e 80% (destra) dell'altezza totale del triangolo subcommissurale.	45
Figura 3. 2 Banco prova.	46
Figura 3. 3 Schema di funzionamento del banco prova.	47
Figura 3. 4 Sistema pompante: attuatore idraulico (a) e relativa pulsantiera di comando (b).	48
Figura 3. 5 Schema delle camere ventricolare e atriale con supporto del campione.....	49
Figura 3. 6 Supporto del campione collegato alla camera ventricolare. Le pareti della riserva atriale sono state rimosse per una migliore visione.	50
Figura 3. 7 Supporto del campione con radice aortica inserita.	50
Figura 3. 8 Schema del simulatore di impedenza sistemica.	51
Figura 3. 9 Preparazione della radice aortica, fase di sutura delle coronarie.	52
Figura 3. 10 Preparazione della radice aortica, fase di sutura del lembo mitralico.....	53
Figura 3. 11 Montaggio del campione all'interno dell'holder.	53
Figura 3. 12 Posizionamento dell' <i>holder</i> nella camera atriale.	54
Figura 3. 13 Allestimento del laboratorio durante un esperimento. Nello schermo di sinistra vengono visualizzati i tracciati di pressioni e portata, mentre in quello di destra le immagini acquisite dalla videocamera ad alta velocità.	55
Figura 3. 14 Preparazione del campione. La chirurgia viene applicata senza smontare il campione dal supporto (a) alle diverse altezze percentuali: 50% (b), 60% (c) e 80% (d).	57

Figura 3. 15 Andamento qualitativo della portata misurata, riportato a titolo d'esempio. L'area in giallo rappresenta il volume eiettato sistolico, pari all'integrale della portata nel tempo di sistole (t_s).	60
Figura 3. 16 Andamento qualitativo della portata nel tempo. L'area in giallo rappresenta il volume di rigurgito; t_{pd} (protodiastole) rappresenta la fase di rigurgito dinamico, mentre t_{td} (telediastole) quella di rigurgito statico. Q_{mtd} è la portata media telediastolica.	62
Figura 3. 17 Fase di apertura della valvola aortica dal primo orifizio visibile (a sinistra) all'apertura completa (a destra).	63
Figura 3. 18 Fase di chiusura della valvola aortica dalla diminuzione dell'orifizio visibile (a sinistra) al primo contatto tra i tre lembi (a destra).	63
Figura 3. 19 Modellizzazione del sistema pompante mediante generatore di corrente.	66
Figura 3. 20 Forma d'onda di Swanson e Clark.	67
Figura 3. 21 Modello del campione di radice aortica.	68
Figura 3. 22 Schema rappresentativo dell'impedenza periferica.	69
Figura 3. 23 Modellizzazione dell'apparato sperimentale.	70
Figura 4. 1 Andamento nel tempo della portata del campione 10; $f=70$ bpm e $h=0\%$.	77
Figura 4. 2 Andamento della portata nel tempo del campione 7; $f=70$ bpm; $h=0\%-50\%-60\%-80\%$.	79
Figura 4. 3 Valori medi del volume eiettato al variare dell'altezza di applicazione dell'annuloplastica; condizioni di riposo. Le barre rappresentano la deviazione standard. Il confronto avviene tra i campioni sottoposti a chirurgia (blu) e quelli fisiologici (grigio).	79
Figura 4. 4 Valori medi del volume eiettato al variare dell'altezza di applicazione dell'annuloplastica; condizioni di sforzo. Le barre rappresentano la deviazione standard. Il confronto avviene tra i campioni sottoposti a chirurgia (blu) e quelli fisiologici (grigio).	80
Figura 4. 5 Andamento nel tempo della pressione del simulatore di impedenza (rosso) e della portata (blu) del campione 8; $f=70$ bpm, $h=0\%$.	81
Figura 4. 6 Andamenti nel tempo della p_s del campione 8; $f=70$ bpm; $h=0-50-60-80\%$.	83

Figura 4. 7 Andamenti della pressione ventricolare, della pressione di valle e del Δp del campione 7, $f=70$ bpm, $h=0\%$.	83
Figura 4. 8 Andamento nel tempo della differenza di pressione transvalvolare (rosso) e della portata (blu) del campione 8; $f=70$ bpm, $h=0\%$.	84
Figura 4. 9 Andamento di Δp in funzione del tempo al variare di h del campione 10; $f=70$ bpm, $h=0-50-60-80\%$.	85
Figura 4. 10 Andamento del Δp di tutti i campioni in funzione di h , condizione di riposo. I riquadri neri identificano i valori medi corrispondenti alle configurazioni 0%, 50%, 60% e 80%.	86
Figura 4. 11 Andamento del Δp di tutti i campioni in funzione di h , condizioni di esercizio. I riquadri neri identificano i valori medi corrispondenti alle configurazioni 0%, 50%, 60% e 80%.	86
Figura 4. 12 Box plot rappresentante la caduta di pressione transvalvolare in condizioni di riposo per $h=0\%-50\%-80\%$. Il rettangolo è delimitato dal primo e dal terzo quartile; la linea orizzontale indica la mediana; i segmenti verticali sono delimitati dal valore minimo e massimo.	88
Figura 4. 13 Andamento dell'EOA di tutti i campioni in funzione di h , condizione di riposo. I riquadri neri identificano i valori medi corrispondenti alle configurazioni 0%, 50%, 60% e 80%.	89
Figura 4. 14 Valori medi del volume di rigurgito al variare dell'altezza di applicazione dell'annuloplastica; condizioni di riposo. Le barre rappresentano la deviazione standard. Il confronto avviene tra i campioni sottoposti a chirurgia (blu) e quelli fisiologici (grigio).	91
Figura 4. 15 Valori medi della frazione di rigurgito al variare dell'altezza di applicazione dell'annuloplastica; condizioni di riposo. Le barre rappresentano la deviazione standard. Il confronto avviene tra i campioni sottoposti a chirurgia (blu) e quelli fisiologici (grigio).	92
Figura 4. 16 Andamento dei tempi di apertura (blu) e dei tempi di chiusura (rosso) di tutti i campioni in funzione di h , condizione di riposo. I riquadri neri identificano i valori medi corrispondenti alle configurazioni 0%, 50%, 60% e 80%.	94

Figura 4. 17 Fasi di apertura della valvola. Nella colonna rappresentante la valvola chiusa dall'alto verso il basso è visibile un aumento della superficie di coaptazione, mentre in quella rappresentante la valvola aperta una diminuzione dell'orifizio valvolare....	97
Figura 4. 18 Andamento di Q_{AO} (blu), ottenuta dalle simulazioni, e di Q_{SC} (rosso), forzante di ingresso del modello.....	98
Figura 4. 19 Andamento della portata misurata sperimentalmente.....	99
Figura 4. 20 Andamento del Δp del modello; $Q=4.9$ l/min, $EOA=3$ cm ²	100
Figura 4. 21 Andamento del Δp sperimentale; $f=70$ bpm, $h=50\%$	100
Figura 4. 22 Fase sistolica del Δp ottenuto dalla simulazione (in alto) e quello ottenuto sperimentalmente (in basso).	101
Figura 4. 23 Andamento del Δp ottenuto dalle simulazioni ($EOA=1\div 4$ cm ² ; $Q=4.5\div 5$ l/min).	102
Figura 4. 24 Andamento del Δp ottenuto sperimentalmente; $f=70$ bpm, $h=0-50-60-80\%$	102
Figura 5. 1 Andamento qualitativo della caduta di pressione transvalvolare in funzione dell'altezza percentuale di applicazione dei punti di sutura (h). La linea tratteggiata indica il livello corrispondente al 50% dell'altezza del triangolo.	106
Figura 5. 2 Andamento qualitativo dell'area dell'orifizio efficace in funzione dell'altezza percentuale di applicazione dei punti di sutura (h). La linea tratteggiata indica il livello corrispondente al 50% dell'altezza del triangolo.	107
Figura 5. 3 Valvola chiusa. La superficie di coaptazione aumenta con l'altezza di applicazione dei punti.....	109
Figura 5. 4 Valvola aperta. L'area dell'orifizio valvolare diminuisce con l'altezza di applicazione dei punti provocando una stenosi evidente in configurazione 80%.	109

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1. 1 Dimensioni delle cuspidi aortiche [David,1999].	11
Tabella 1. 2 Dimensioni della radice aortica. Le misurazioni sono state effettuate a quattro livelli: 1 cm sopra la giunzione sinotubulare (STJ ₁), alla giunzione sinotubulare (STJ ₀), al centro dei seni di Valsalva (SINUS) e alla base di impianto della radice (BASE). Il diametro ₁ si riferisce a misurazioni in vivo, mentre il diametro ₂ è stato ricavato dall'EOA [Kunzelman].	12
Tabella 3. 1 Condizioni di lavoro utilizzate per il test di ogni radice aortica.	56
Tabella 3. 2 Numero di campioni testati nelle diverse condizioni di prova.	58
Tabella 3. 3 Valori impostati di EOA e Q_{media} per simulare l'applicazione dell'annuloplastica alle diverse altezze e avere un confronto qualitativo con il risultato sperimentale.	73
Tabella 3. 4 Valori di resistenza, inertanza e capacitanza utilizzati nelle simulazioni.	74
Tabella 4. 1 Media, deviazione standard e numero di campioni testati della Q_{media} [l/min] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	77
Tabella 4. 2 Media, deviazione standard e numero di campioni testati della Q_{media} [l/min] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di esercizio.	78
Tabella 4. 3 Media, deviazione standard e numero di campioni testati dello SV [ml] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	80
Tabella 4. 4 Media, deviazione standard e numero di campioni testati dello SV [ml] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di sforzo.	80
Tabella 4. 5 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative tra le configurazioni 0% e 80% in condizioni di riposo.	81
Tabella 4. 6 Media, deviazione standard e numero di campioni testati della p_s [mmHg] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	82
Tabella 4. 7 Media, deviazione standard e numero di campioni testati della p_s [mmHg] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di esercizio.	82
Tabella 4. 8 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del Δp_{medio} [mmHg] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	87

Tabella 4. 9 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del Δp_{medio} [mmHg] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di esercizio.	87
Tabella 4. 10 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative tra la configurazione 0% e 80% e tra la configurazione 50% e 80%.	88
Tabella 4. 11 Media, deviazione standard e numero di campioni testati dell'EOA [cm ²] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	90
Tabella 4. 12 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative tra la configurazione 0% e 80% e tra la configurazione 50% e 80%.	90
Tabella 4. 13 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del RV [ml] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	91
Tabella 4. 14 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative tra la configurazione 50% e 80%.	92
Tabella 4. 15 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del RV [ml] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	93
Tabella 4. 16 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del tempo di apertura [ms] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	94
Tabella 4. 17 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del tempo di chiusura [ms] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.	94
Tabella 4. 18 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative nei tempi di apertura dei foglietti tra tutti i gruppi.	95
Tabella 4. 19 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative nei tempi di chiusura dei foglietti tra tutti i gruppi.	95
Tabella 4. 20 Grandezze di valutazione in condizioni di riposo. I valori sono riportati nella forma $\text{media} \pm \text{SD}$	96
Tabella 4. 21 Caduta di pressione media sistolica transvalvolare [mmHg] ottenuta dalle simulazioni.	101

SOMMARIO

Chirurgia riparativa della valvola aortica: studio fluidodinamico *in vitro* dell'annuloplastica subcommissurale

1. INTRODUZIONE

La valvola aortica è una struttura passiva preposta ad assicurare un flusso sanguigno unidirezionale, dal ventricolo sinistro in aorta, durante il ciclo cardiaco: permette il passaggio di sangue in sistole e ne previene il retroflusso in diastole [Sacks].

Il corretto svolgimento di questa funzione è dato dall'interazione della valvola con le diverse strutture circostanti.

Infatti, l'unità funzionale radice aortica (UFRA) comprende diverse substrutture: la giunzione sinotubulare, i seni di Valsalva, i foglietti valvolari, la giunzione ventricolo-arteriosa (o annulus) e i triangoli subcommissurali (figura 1).



Figura 1 Schema della radice aortica.

I triangoli subcommissurali comprendono lo spazio, sul versante ventricolare, delimitato in alto dal vertice della commissura, lateralmente dal bordo di inserzione dei lembi valvolari e alla base da un'ideale linea di congiunzione tra i nadir dei foglietti.

La continenza dipende non solo dalla capacità di coaptazione diastolica delle cuspidi, ma anche dalla sinergia tra le componenti circostanti. Infatti, le cause che determinano l'insorgenza di insufficienza aortica includono anomalie anatomo-funzionali sia a livello dei foglietti valvolari sia a livello della radice aortica (dilatazione della giunzione sinotubulare, distorsione di uno dei seni di Valsalva e dilatazione patologica dell'annulus aortico), sia una combinazione di questi problemi [Furukawa].

La dilatazione dell'annulus può dipendere dalla dilatazione dei triangoli subcommissurali. Essi, infatti, presentano in condizioni fisiologiche una forma simile ad un triangolo isoscele con angolo subcommissurale acuto, mentre in presenza di dilatazione dell'annulus si verifica un cambiamento nella loro conformazione: l'apice di ogni triangolo si abbassa in dipendenza dall'entità dell'allargamento e il triangolo diventa equilatero, in caso di dilatazione

modesta, o isoscele con angolo subcommissurale ottuso, in presenza di dilatazione severa.

Il ripristino della funzionalità dell'UFRA, persa a causa dell'insufficienza, può avvenire o per sostituzione o per riparazione valvolare. L'insieme delle difficoltà legate all'intervento di sostituzione ha fornito una spinta consistente allo studio dell'emodinamica della radice aortica che ha portato ad una maggiore comprensione dei meccanismi che stanno alla base della continenza valvolare: è così che gruppi di cardiocirurghi hanno messo a punto tecniche di ricostruzione e riparazione della radice aortica, che, in generale, rispettano maggiormente l'emodinamica della valvola, non necessitano di terapie di supporto e minimizzano il rischio di reintervento.

La tecnica chirurgica di annuloplastica subcommissurale, che consiste nella plicatura della parete aortica in corrispondenza delle commissure, permette di ridurre il diametro dell'annulus e restringere i triangoli dilatati incrementando la superficie di coaptazione a livello delle cuspidi (figura 2) [Minakata].

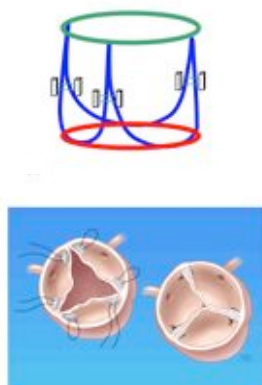


Figura 2 Rappresentazione schematica della tecnica di annuloplastica subcommissurale.

La scelta della distanza di applicazione del punto rispetto alla commissura (definita come altezza percentuale h del triangolo subcommissurale) è fondamentale per l'esito dell'intervento: quanto più il triangolo è allargato e l'insufficienza valvolare importante, tanto più il livello di posizionamento del punto di sutura sarà profondo, in modo da recuperare il maggior grado di coaptazione possibile.

Scopo del lavoro è lo studio con tecniche *in vitro* dell'alterazione indotta dall'annuloplastica subcommissurale sulla funzionalità valvolare. In particolare, si analizzeranno le variazioni dell'idrodinamica dell'UFRA sottoposta a diversi livelli di chirurgia rispetto alla condizione fisiologica.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Il banco prova

In figura 3 si riporta uno schema del set up sperimentale adottato, precedentemente sviluppato presso il laboratorio μ BS del Politecnico di Milano in collaborazione con il ForCardiolab dell'Ospedale Sacco. La funzione pompante è regolata da un sistema cilindro-pistone comandato da un *driver* programmabile (d in figura 3). L'impedenza sistemica è riprodotta mediante un simulatore basato su un modello a tre parametri, con una resistenza caratteristica R_C in serie ad un parallelo tra resistenza periferica R_P e compliance C . Esso è realizzato in modo da soddisfare i requisiti di linearità e regolabilità, che garantiscono una semplice e immediata gestione del banco e permettono un'ampia versatilità nel simulare diverse condizioni fisiologiche e patologiche (e).

La sezione per l'alloggiamento del campione è costituita da tre parti

principali, realizzate in PMMA per consentire le ispezioni visive: il serbatoio (*b*), che funge da riserva atriale, la camera ventricolare (*c*), e il supporto per il campione (*holder*, *a*).

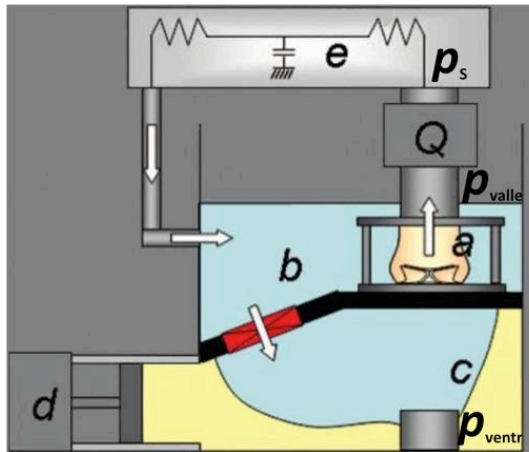


Figura 3 Schema di funzionamento del banco prova.

Il comportamento idrodinamico del sistema viene studiato rilevando simultaneamente tracciati di pressione, mediante trasduttori piezoresistivi, in tre siti di interesse (p_s , p_{valle} e p_{ventr}), e il tracciato di portata (*Q*) mediante un flussimetro a ultrasuoni con una sonda da 1 pollice.

Il banco prova è dotato di una videocamera digitale ad alta velocità (Phantom Miro2, Vision Research, Wayne, NJ, USA), con una frequenza di acquisizione di 1200 fps, posizionata sopra la valvola e in asse con l'*holder* in modo da poter ottenere una visualizzazione del campione dal lato aortico ed estrarre informazioni sulla cinematica dei foglietti valvolari.

I tracciati vengono acquisiti mediante un convertitore A/D e registrati su file di testo mediante PC con un software, sviluppato in ambiente LabView, con una frequenza di acquisizione di 200 Hz [Vismara].

2.2 Protocollo di prova

Sono stati sottoposti a sperimentazione 11 campioni, ottenuti isolando radici aortiche da cuori porcini. Essi vengono montati sull'*holder* e ancorati alla riserva atriale del banco prova. Gli andamenti delle grandezze di interesse vengono rilevati inizialmente su campioni fisiologici (non sottoposti a chirurgia) e successivamente sugli stessi con annuloplastica effettuata a diversi livelli man mano crescenti. Si vogliono valutare le variazioni fluidodinamiche indotte dalla procedura chirurgica effettuata allo stesso livello normalmente eseguito in sala operatoria (che corrisponde a circa il 50% dell'altezza del triangolo subcommissurale e che quindi verrà da ora in poi chiamato *configurazione 50%*), ad un livello leggermente superiore (corrispondente a circa il 60% dell'altezza e quindi denominato *configurazione 60%*) e, infine, ad un livello abbastanza profondo da compromettere la funzionalità valvolare senza provocare una totale occlusione (corrispondente a circa l'80% dell'altezza e quindi denominato *configurazione 80%*). Per analogia, la valvola non trattata viene definita *configurazione 0%*.

Il protocollo di prova prevede il test di ogni campione di UFRA in due condizioni di lavoro, definite facendo variare la frequenza di pompaggio del sistema cilindro-pistone da 70 bpm a 100 bpm a parità di volume eiettato (impostato a 70 ml). La condizione di lavoro con frequenza pari a 70 bpm viene definita *riposo*, quella con frequenza pari a 100 bpm *esercizio*.

Le acquisizioni delle immagini e dei tracciati vengono avviati, simultaneamente, quando si raggiunge una condizione di regime, per una durata di almeno cinque cicli cardiaci.

2.3 Procedure di elaborazione

I dati sono presentati come media \pm DS valutata su cinque cicli consecutivi.

Le grandezze di controllo, che vengono analizzate per verificare che le condizioni di lavoro imposte al banco prova (fig 3) vengano effettivamente rispettate, sono:

- valore medio e forma d'onda della pressione del simulatore di impedenza (p_s) [mmHg];
- valore medio e forma d'onda della portata (Q) [l/min];
- volume eiettato sistolico (*Stroke Volume*, SV):

$$SV = \int_{t_s} Q(t)dt \text{ [ml].}$$

Gli effetti idrodinamici delle procedure chirurgiche, vengono analizzati mediante grandezze di valutazione funzionale e cinematica della valvola, quali:

- caduta di pressione transvalvolare:

$$\Delta p(t) = p_{\text{ventr}}(t) - p_{\text{valle}}(t) \text{ [mmHg];}$$

- area dell'orifizio efficace (*Effective Orifice Area*, EOA):

$$EOA = \frac{Q_{\text{rms}}}{3.1\sqrt{\Delta p_{\text{medio}}}} \text{ [cm}^2\text{];}$$

- volume di rigurgito (*Reverse Volume*, RV):

$$RV = \int_{t_d} Q_{\text{mtd}}(t)dt \text{ [ml]}$$

dove Q_{mtd} è la portata media telediastolica;

- frazione di rigurgito (*Regurgitant Fraction*, RF):

$$RF = \frac{|RV|}{SV} \text{ [%];}$$

- tempi di apertura e chiusura dei foglietti valvolari [ms], valutati in modo semi-quantitativo a partire dalle

registrazioni video tramite conteggio dei frames (nota la frequenza di acquisizione della videocamera, $f=1200$ fps).

2.4 Analisi statistica

Per valutare la significatività statistica dei dati, si è ricorsi ad un'analisi della varianza ad una via per misure ripetute (test Anova, eventualmente seguito dal test *post-hoc* di Tukey), dopo verifica di distribuzione normale tramite test di Kolgorov-Smirnov. Nel caso di distribuzioni non normali viene usato il test Anova RM *on ranks* (sempre seguito eventualmente dal test di Tukey).

2.5 Modello a parametri concentrati

E' stato sviluppato un modello a parametri concentrati (figura 4) con l'obiettivo di chiarire alcuni aspetti dei tracciati sperimentali. In particolare, si vuole fornire uno strumento di valutazione dei tracciati di caduta di pressione transvalvolare e portata misurate durante le attività sperimentali, nelle diverse configurazioni.

Il sistema pompante è modellizzato mediante un generatore di tensione (riquadro blu) e come forzante di ingresso viene utilizzata una forma d'onda composta da un picco in fase sistolica (portata di Swanson e Clark, Q_{SC}) e una fase diastolica a portata nulla [Swanson e Clark]. La radice aortica viene schematizzata mediante un modello che comprende gli effetti dissipativi, viscoelastici ed inerziali (riquadro rosso). L'impedenza periferica corrisponde al circuito del simulatore (riquadro viola).

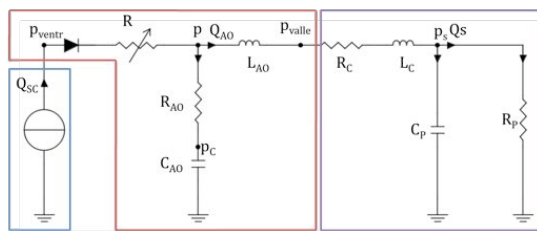


Figura 4 Modellizzazione dell'apparato sperimentale.

Per rappresentare la perdita di carico concentrata dovuta all'applicazione della chirurgia si utilizza la relazione quadratica

$$\Delta p = kQ^2$$

dove k è il coefficiente che caratterizza la variazione di resistenza (R in figura 4) e viene ricavato dal sistema:

$$\begin{cases} \int_0^{t_s} \Delta p dt = k \int_0^{t_s} Q^2 dt + L \int_0^{t_s} \frac{dQ}{dt} dt \\ \Delta p_{medio} = \frac{Q_{rms}^2}{3.1^2 EOA^2} \end{cases}$$

k è quindi legato all'EOA mediante la relazione:

$$k = \frac{60^2}{3.1^2 EOA^2} [\text{mmHg} \cdot \text{s}^2 / \text{l}^2]$$

con EOA espresso in cm^2 .

Per valutare la variazione della resistenza valvolare in funzione dell'altezza di applicazione dell'annuloplastica si fa variare l'EOA tra 1 e 4 cm^2 . Viene fatta variare anche la portata media per poter ottenere tracciati confrontabili con quelli acquisiti sperimentalmente, nei quali il picco sistolico diminuisce all'aumentare dell'altezza della chirurgia a causa della portata di rigurgito che fluisce attraverso la valvola mitrale per l'elevata pressione ventricolare.

3. RISULTATI

I tracciati nel tempo della pressione del simulatore di impedenza (p_s) e di portata

(Q) hanno andamenti come quello mostrato in figura 5 a titolo d'esempio.

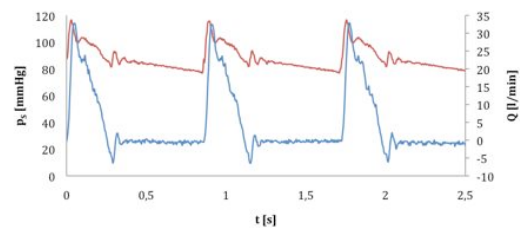


Figura 5 Andamento nel tempo della p_s (rosso) e di Q (blu).

Le grandezze di controllo non hanno mostrato variazioni statisticamente significative nelle diverse condizioni di prova, ad indicare che nelle campagne sperimentali sia la portata sia il parametro che rappresenta la pressione arteriosa centrale sono stati imposti in modo ragionevolmente ripetibile.

In figura 6 è riportato il valore medio (tra tutti i campioni a parità di condizione e configurazione di prova) della caduta di pressione transvalvolare media sistolica (Δp_{medio}) e dell'EOA in funzione di h (definito nella sezione precedente come altezza percentuale del triangolo subcommissurale a cui vengono applicati i punti).

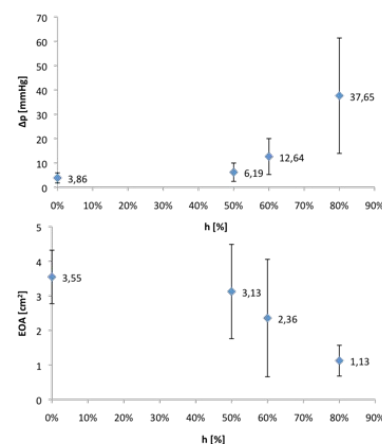


Figura 6 Andamento del Δp_{medio} (in alto) e dell'EOA (in basso) in funzione di h.

Δp_{medio} aumenta per $h=80\%$, mentre l'EOA diminuisce. Per $h=50\%$ e $h=60\%$, invece, non ci sono variazioni

significative rispetto alla valvola non trattata. Tali differenze risultano statisticamente significative.

Il Δp_{medio} non aumenta significativamente tra la configurazione 0% e quella 50% (da 3.9 ± 2.1 a 6.2 ± 3.8 mmHg), ma solo tra la configurazione 50% e quella 80% (6.2 ± 3.8 a 37.6 ± 23.7 mmHg). EOA, invece, non diminuisce significativamente tra la configurazione 0%, e quella 50% (da 3.5 ± 0.8 a 3.1 ± 1.4 cm²), ma solo tra la configurazione 50% e quella 80% (da 3.1 ± 1.4 a 1.1 ± 0.4 cm²).

Il volume di rigurgito diminuisce significativamente solo tra la configurazione 50% e quella 80% (da -4.5 ± 2.9 a -2.5 ± 1.8 ml), mentre la frazione di rigurgito resta invariata.

A differenza delle altre grandezze, i tempi di apertura dei foglietti valvolari diminuiscono progressivamente passando dalla configurazione 0% a quella 50% a quella 80% (rispettivamente da 28.3 ± 5.8 a 20.1 ± 3.6 a 11.8 ± 3.1 ms), così come quelli di chiusura (rispettivamente da 56.1 ± 5.6 a 48.3 ± 6.2 a 34.5 ± 7.5 ms) (figura 7).

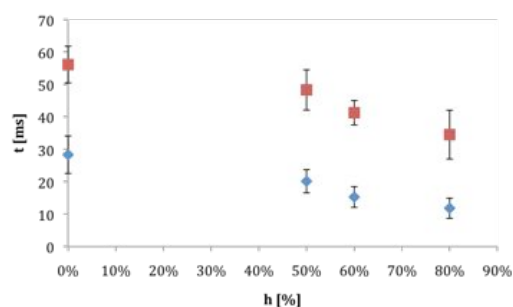


Figura 7 Andamento dei valori medi dei tempi di apertura (blu) e di chiusura (rosso) in funzione di h.

Le differenze significative dei tempi di apertura e chiusura nelle diverse configurazioni di prova può essere legata

alle variazioni morfologiche che subisce la valvola dopo l'applicazione dei punti.

In figura 8 vengono mostrati la superficie di coaptazione e l'orifizio valvolare, valutati dalle immagini acquisite dalla videocamera.

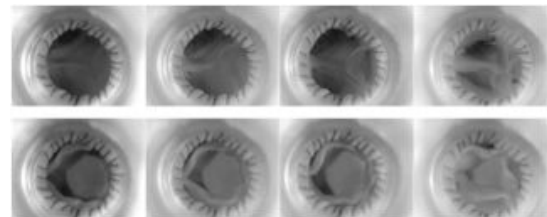


Figura 8 Superficie di coaptazione (in alto) e area dell'orifizio (in basso). A sinistra è rappresentata la configurazione 0%, a destra la configurazione 80%.

La superficie di coaptazione aumenta passando dalla configurazione 0% a quella 80%, mentre l'orifizio diminuisce.

Il modello a parametri concentrati fornisce tracciati di portata e di caduta di pressione transvalvolare confrontabili qualitativamente in sistole con quelli sperimentali (figura 9 e 10).

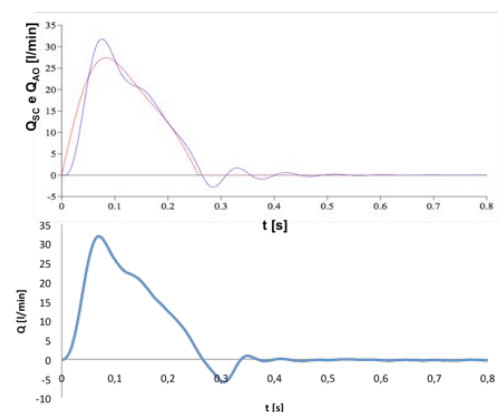


Figura 9 Andamento di Q_{sc} e Q_{ao} ottenute dalla simulazione (in alto) rispetto a Q misurata sperimentalmente (in basso).

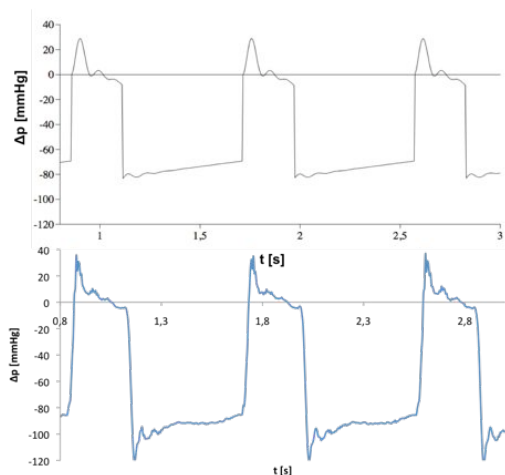


Figura 10 Andamento del Δp ottenuto dalle simulazioni (in alto) rispetto a quello ottenuto sperimentalmente (basso).

4. DISCUSSIONE

In accordo con le osservazioni effettuate dai cardiocirurghi *in vivo* e con lo studio computazionale svolto nel 2007 in collaborazione tra il Politecnico di Milano e l'Ospedale Sacco, una delle indicazioni principali emerse da questo studio, che ha una ricaduta immediata sull'applicazione clinica della tecnica, è che l'esecuzione di un'annuloplastica al 50% dell'altezza del triangolo non altera in modo significativo l'idrodinamica della valvola. Inoltre, dalle valutazioni fatte con l'annuloplastica effettuata ad al 60% e all'80% dell'altezza del triangolo si può ritenere di avere un certo margine di applicazione dei punti di sutura senza provocare un'eccessiva stenoticità della valvola.

Pur tenendo conto del fatto che il chirurgo applica i punti basandosi esclusivamente su punti di repere anatomici e sulla propria esperienza e che, di conseguenza, riesce a posizionarli sempre alla stessa altezza più per la configurazione 50% che per le altre, generando una dispersione dei risultati, le conclusioni tratte possono essere ritenute affidabili. L'individuazione di un sistema di misura più adeguato

permetterebbe l'individuazione del reale punto limite di applicazione della chirurgia, oltre ad essere uno strumento utilizzabile anche *in vivo*.

Inoltre, l'utilizzo di strumenti di indagine ecocardiografica permetterebbe di effettuare ulteriori misure sui tempi di apertura e chiusura della valvola, sulla superficie di coaptazione e sull'area dell'orifizio.

La modellizzazione a parametri concentrati ha confermato l'andamento del Δp al variare dell'altezza di applicazione della chirurgia, variando l'EOA imposto.

L'utilizzo di un modello che tenga conto anche di tutti gli effetti capacitivi ed inerziali del campione e del banco prova e che utilizzi una forzante di ingresso completa di fase diastolica, permetterebbe di rappresentare meglio il set up sperimentale.

Infine, sarebbe interessante utilizzare campioni di radice aortica patologica ed eseguire la procedura chirurgica ad ulteriori altezze comprese tra la configurazione 50% e quella 80%, per poter identificare il limite di applicazione dell'annuloplastica subcommissurale oltre il quale si compromette la funzionalità valvolare.

BIBLIOGRAFIA

Furukawa K., Otheki H., Cao Z. L., Doi K., Narita Y., Minato N., Itoh T., *Does dilatation of the sinotubular junction cause aortic regurgitation?*. Ann Thorac, Surg, 1999; 68 (3): 949-53.

Minakata K., Schaff H., Zehr K., Dearani J., Daly R., Orszulak T., Puga F., Danielson G., *Is repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement?*. J Thorac

Cardiovasc Surg, 2004; 127 (3): 645-653.

Sacks M.S., Yoganathan A.P., *Heart valve function: a biomechanical perspective*. Phil Trans R Soc B, 2007; 362: 1369-1391.

Swanson W.M., Clark R.E., *A simple cardiovascular system simulator: design and performance*. J Bioeng, 1977; 31: 776-81.

Vismara R., Fiore G.B., Mangini A., Contino M., Lemma M., Redaelli A., Antona C., *A novel approach to the in vitro hydrodynamic study of the aortic valve: mock loop development and test*. ASAIO J, 2010; 56 (4): 279-28.

SUMMARY

Surgical repair of the aortic valve: *in vitro* fluid-dynamic study of the subcommissural annuloplasty

1. INTRODUCTION

Aortic valve is a passive structure ensuring unidirectional blood flow from left ventricle into aorta during cardiac cycle: it allows the passage of blood during systole and prevents regurgitation during diastole [Sacks].

The function of the aortic valve is strictly dependent on the biomechanical interaction among each of its surrounding structures.

The aortic root functional unit (ARFU) includes several substructures: the sinotubular junction, the sinuses of Valsalva, the aortic valve leaflets, the ventriculo-arterial junction (aortic annulus) and the interleaflets triangles (Figure 1).

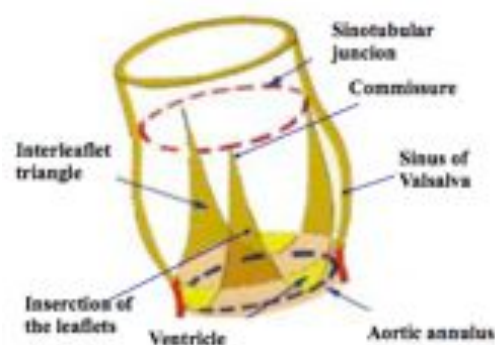


Figure 1 Anatomy of the aortic root

The interleaflets triangles include areas on the ventricular side. They are delimited at their apex by the

commissures, laterally from the semilunar edge of the leaflets and at their base from the ideal line between the nadirs of the aortic cusps.

Aortic valve continence depends not only on the ability of coaptation of the cusps, but also from the synergy between the surrounding components.

Causes of aortic insufficiency include cusp prolapse or perforation, aortic root pathologies (dilatation of the sinotubular junction, distortion of the sinuses of Valsalva and annulus dilatation), or a combination of both [Furukawa].

Annular dilatation can be caused by the expansion of the interleaflets triangles. In physiological conditions, their shape is similar to isosceles triangle with acute angle. In presence of annular dilatation their conformation changes. Depending on the enlargement entity, the apex of each triangle decreases and they become equilateral, in case of modest dilatation, or isosceles with obtuse subcommissural angle, in case of severe dilation.

Treatment of aortic valve regurgitation includes valve replacement and valve repair. Limitations and complications of prosthetic valves encouraged studies of the aortic root hemodynamic leading to a better understanding of aortic valve features. Groups of cardiac surgeons developed new repair procedures that may be a useful option for selected patients. This type of surgery allows a

better respecting of the aortic root hemodynamic, doesn't require chronic anticoagulation therapy and minimizes risk of reoperation.

The subcommissural annuloplasty is accomplished by plication of the aortic wall at each commissure. The repair reduces the circumference of the annulus and the dilatated triangles and increases the surface area of cuspal coaptation (Figure 2) [Minakata].

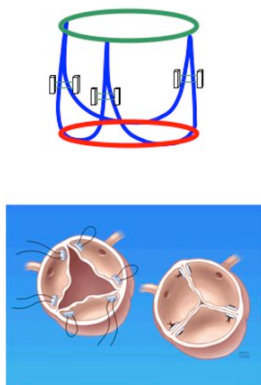


Figure 2 Annular dilatation of aortic valve causes central regurgitation. Plication stitches are placed in the aortic wall at each commissure.

The selection of the distance between the plication stitches and the commissure (named point's percentual height, h) is central for the functional outcome after aortic valve repair: triangles more expanded and annular dilatation more severe need higher annuloplasty to increase surface area of cuspal coaptation.

The aim of this study is evaluate the functionality of the ARFU after subcommissural annuloplasty using an *in vitro* approach.

2. MATERIALS E METHOD

2.1 Architecture of the simulator

Figure 3 shows a schematic of the simulator, already developed near the μ BS laboratory of Politecnico di Milano in collaboration with ForCardiolab of Sacco Hospital.

The pumping system consists of a low-inertia brushless motor driven by an electronic controller (d in Figure 3).

The afterload simulator is based on a three-parameter model, with characteristic resistance R_C in series with the parallel circuit of a peripheral resistance R_P and a compliance C . Resistance and compliance elements can be easily changed to set the impedance to specific experimental requirements, such as for the simulation of physiological and pathological conditions (e).

The section for the sample consists of three basic parts, made of PMMA to allow visual inspection: the main reservoir (b), which acts as atrial reserve, the ventricular chamber (c), and the sample holder (a).

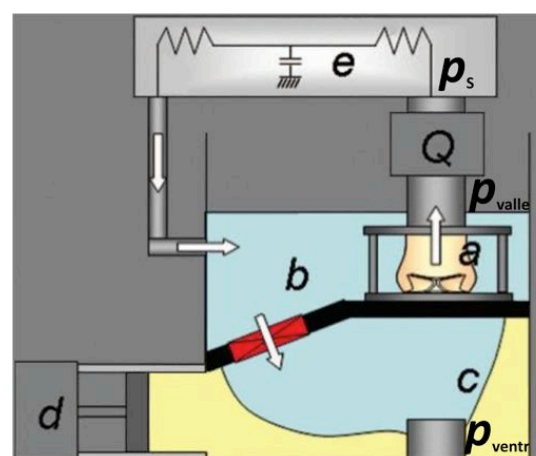


Figure 3 Schematic of the simulator. White arrows indicate flow direction.

The hemodynamic measurements are done simultaneously with piezoresistive

pressure transducers in three sites of interest (p_s , and p_{valve} p_{ventr}) and using an ultrasound flow meter, equipped by 1 inch probe, in one site of interest (Q).

High frame rate videos displaying the opening-closing kinematics of the valve were recorded with a charge-coupled device (CCD) camera at 1200 fps and 680x480 resolution (Phantom Miro2, Vision Research, Wayne, NJ, USA).

Data were acquired with A/D converter and recorded on a text file using a PC with software developed in LabView Development System 8.6, with an acquisition frequency of 200 Hz [Vismara].

2.2 Experimental assessment

Eleven samples, obtained isolating the aortic root from porcine heart, were tested. The samples are blocked in the holder and anchored to the atrial reserve of the simulator. The performance tests are done on physiological sample (untreated), then the subcommissural annuloplasty were applied, on the same sample and the tests run again without removing them. The plication of the interleaflets triangles were applied at three increasing levels, after removing the previous stitches: the fluid-dynamic evaluation was done for the level normally used in the operating room (corresponding to about 50% of the interleaflets triangles height and hereafter named *configuration 50%*), for one slightly increased level (corresponding to about 60% of the height and named *configuration 60%*) and, finally, for a level compromising the functionality without causing total stenosis (corresponding to about 80% of the height and named *configuration 80%*). Analogously, untreated valve is named *configuration 0%*.

For each sample, different hydrodynamic conditions were set with the simulator changing the beat rate from 70 bpm to 100 bpm with an imposed stroke volume (70 ml). The condition at $f=70$ bpm is called *basal* and the condition at $f=100$ bpm is called *exercise*.

Acquisition of images, pressure and flow rate are launched simultaneously, when the regime condition is reached, for a period of at least five cardiac cycles.

2.3 Data processing

Data are evaluated on five consecutive cycles as mean \pm SD.

To verify the behaviour of the simulator with respect to beat rate, stroke volume and afterload imposed, the following quantities were evaluated:

- pressure of the afterload simulator (p_s) [mmHg];
- flow rate (Q) [l / min];
- stroke volume

$$SV = \int_{t_s} Q(t) dt \text{ [ml]}.$$

Hydrodynamic effects due to surgical procedure, were evaluated by functional and kinematic quantities:

- pressure drop across the sample

$$\Delta p(t) = p_{ventr}(t) - p_{valve}(t) \text{ [mmHg];}$$

- Effective orifice area:

$$EOA = \frac{Q_{rms}}{3.1\sqrt{\Delta p_{medio}}} \text{ [cm}^2\text{];}$$

where Q_{rms} is the root mean square systolic flow rate;

- Reverse volume

$$RV = \int_{t_d} Q_{mtd}(t) dt \text{ [ml]}$$

- where Q_{mtd} is the flow rate mean telediastolic;

- regurgitant fraction

$$RF = \frac{|RV|}{SV} [\%];$$

- Opening and closure times of valve leaflets [ms], evaluated in semi-quantitative method counting the frames of the video acquired from by the videocamera (f=1200 fps).

2.4 Statistical analysis

To assess the statistical significance of the data, was used an analysis of variance one way for repeated measures (Anova test, followed if needed by Tukey's test *post hoc*), after verification of normal distribution with Kolgorov-Smirnov test.

2.4 Concentration parameters model

A concentration parameters model was developed with the aim of clarifying certain features of the experimental layout. In particular, the aim was providing an evaluation instrument of the pressure drop across the sample and the flow rate measured during the experiments in different configurations.

The pumping system is modeled by a current generator (blue square) and a waveform consisting of a systolic peak and void diastolic phase is used as input forcing (Swanson and Clark flow rate, Q_{SC}) [Swanson].

The aortic root was outlined by a model including dissipative, viscoelastic and inertial effects (red square). The peripheral impedance corresponds to the afterload simulator (violet square).

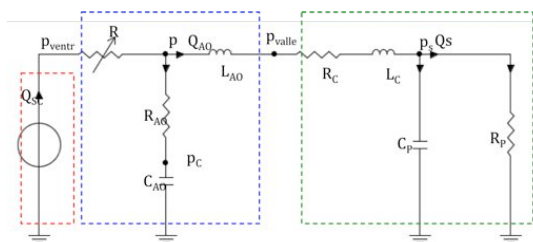


Figure 4 Layout of the mock loop

To represent the pressure drop due to the application of the surgery the quadratic relationship is used

$$\Delta p = kQ^2$$

where k is the coefficient which characterizes the change of resistance (R in figure 4) and is derived from the system:

$$\begin{cases} \int_0^{t_s} \Delta p dt = k \int_0^{t_s} Q^2 dt + L \int_0^{t_s} \frac{dQ}{dt} dt \\ \Delta p_{medio} = \frac{Q_{rms}^2}{3.1^2 EOA^2} \end{cases}$$

k is therefore linked to EOA according to the relationship:

$$k = \frac{60^2}{3.1^2 EOA^2} [\text{mmHg} \cdot \text{s}^2 / \text{l}^2]$$

with EOA in cm^2 .

To assess the change of valvular resistance as a function of the height of the annuloplasty EOA must be varied between 1 and 4 cm^2 . The flow rate is also varied in order to obtain layout comparable to those obtained experimentally, in which the systolic peak decreases with increased height of surgery caused by the regurgitant flow through the mitral valve for high values of ventricular pressure.

3. RESULTS

The layout of pressure of the afterload simulator (p_s) and flow rate (Q) have the shape shown in figure 5.

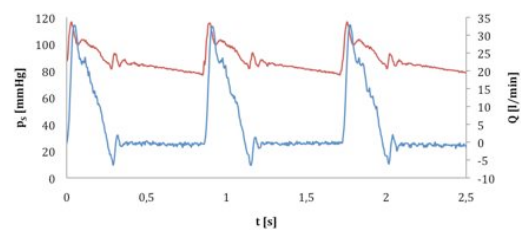


Figure 5 Example p_s (red) and Q (blue) tracings measured with the simulator.

The control variables didn't show statistically significant variations related to the different proof configurations, indicating that both the flow rate and the parameter representing afterload pressure were imposed in a reasonably repeatable way.

Figure 6 shows tracings of Δp_{med} and EOA as a function of h (where h is the percentual height of interleaflets triangle where surgery is applied).

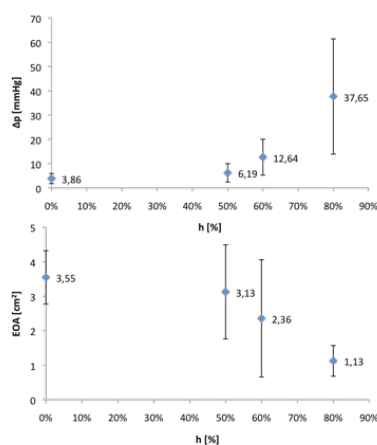


Figure 6 Mean values of Δp_{med} (blue) and EOA (red) in the different configuration.

Δp_{med} increases at configuration 80%, while EOA decreases. At configuration 50% and 60% there are no significant changes compared to untreated valve. These differences are statistically significant.

Δp_{medio} increases between configuration 0% and 80% (from 3.9 ± 2.1 to 37.6 ± 23.7 mmHg) and between configuration 50% and 80% (from 6.2 ± 3.8 to 37.6 ± 23.7 mmHg). EOA decreases between configuration 0% and 80% (from 3.5 ± 0.8 to 1.1 ± 0.4 cm²) and between configuration 50% and 80% (from 3.1 ± 1.4 to 1.1 ± 0.4 cm²).

The reverse volume decreased from configuration 50% to 80% (from $-4.5 \pm$

2.9 to -2.5 ± 1.8 ml), while the regurgitation fraction remains unchanged.

The opening times of the valve leaflets decreases gradually from configuration 0% to 50% to 80% (respectively from 28.3 ± 5.8 to 20.1 ± 3.6 to 11.8 ± 3.1 ms), as well as the closing times (respectively from 56.1 ± 5.6 to 48.3 ± 6.2 to 34.5 ± 7.5 ms) (Figure 7).

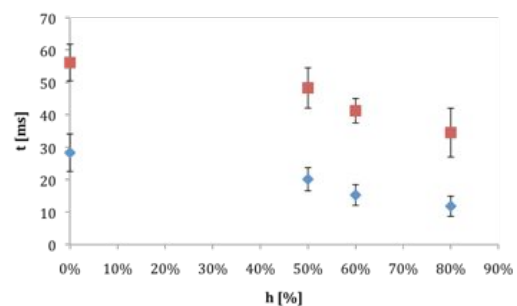


Figure 7 Mean values of opening (blue) and closing (red) time in the different configuration.

In figure 8 the changes in the morphology of the valve are shown: the surface area of cuspal coaptation increases and the valvular orifice decreases.

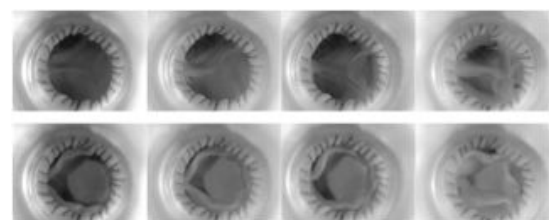


Figure 8 Surface area of cuspal coaptation (top) and valvular orifice (bottom). Configuration 0% is represented on the left, and configuration 80% on the right.

The concentration parameters model provides waveforms of flow rate and pressure drop across the sample comparable qualitatively with the experimental ones (figure 9 and 10).

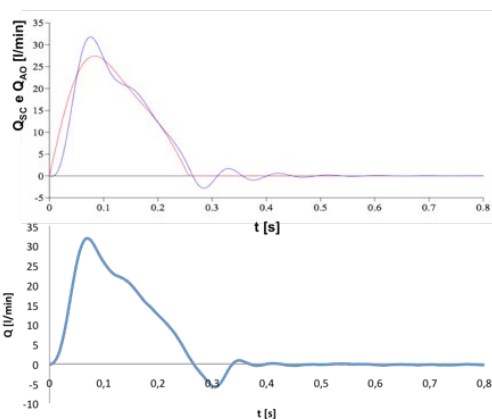


Figure 9 Flow waveform obtained from the simulation (top) compared with the experimental flow waveform (bottom).

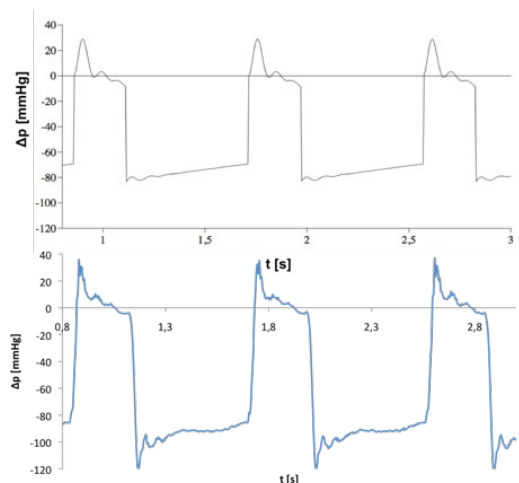


Figure 10 Δp waveform obtained from the simulation (top) compared with the experimental Δp waveform (bottom).

4. DISCUSSION

According to the observations made by cardiac surgeons in vivo and the computational study carried out in 2007 at the Politecnico di Milano in cooperation with Sacco Hospital, the main indication of this study is that annuloplasty applied at $h=50\%$ doesn't significantly alter the aortic valve hydrodynamic. That indication has an immediate impact on the clinical application of the surgical procedure. In addition, as result of the evaluation of the

annuloplasty applied at $h=60\%$ e 80% , there is some degree of security in the application of the stiches without causing an excessive aortic valve stenosis.

These results may be considered reliable even if the surgeon performs the annuloplasty based only on his experience and anatomical structures and consequently the stiches at $h=50\%$ are likely better positioned than the others.

The identification of a more appropriate measurement system would allow the identification of the real threshold for the application of the surgery and could be used also in vivo.

In addition, the use of ecocardiographic instruments would allow additional measures on the opening and closing time of the valve, the surface are of cusp coaptation and orifice area.

Concentration parameters modeling has confirmed the decreasing of the D_p depending on the height of surgery application varying the imposed EOA.

Using a model that takes into account all the capacitive and inertial effects of the sample and the simulator and using an input flow rate including diastolic phase, would allow to better represent the experimental set up.

Finally, it would be interesting to use pathological samples and perform the surgical procedure to additional heights between $h=60\%$ and $h=80\%$ in order to identify the threshold for the application of the subcommissural annuloplasty beyond which the valvular functionality is compromised.

REFERENCES

Furukawa K., Otheki H., Cao Z. L., Doi K., Narita Y., Minato N., Itoh T., *Does dilatation of the sinotubular junction cause aortic regurgitation?*. Ann Thorac Surg, 1999; 68 (3): 949-53.

Minakata K., Schaff H., Zehr K., Dearani J., Daly R., Orszulak T., Puga F., Danielson G., *Is repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement?*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004; 127 (3): 645-653.

Sacks M.S., Yoganathan A.P., *Heart valve function: a biomechanical perspective*. Phil Trans R Soc B, 2007; 362: 1369-1391.

Swanson W.M., Clark R.E., *A simple cardiovascular system simulator: design and performance*. J Bioeng, 1977; 31: 776-81.

Vismara R., Fiore G.B., Mangini A., Contino M., Lemma M., Redaelli A., Antona C., *A novel approach to the in vitro hydrodynamic study of the aortic valve: mock loop development and test*. ASAIO J, 2010; 56 (4): 279-284.

INTRODUZIONE

La valvola aortica è una struttura passiva preposta ad assicurare un flusso sanguigno unidirezionale dal ventricolo in aorta durante il ciclo cardiaco: permette il passaggio di sangue in sistole e ne previene il retroflusso in diastole. Questa continenza dipende non solo dalla capacità di coaptazione diastolica delle cuspidi aortiche, ma anche dalla complessa interazione dinamica di tutti i componenti dell'unità funzionale radice aortica (UFRA). L'insufficienza può insorgere in seguito all'incompetenza di uno qualsiasi di tali elementi e al conseguente alterarsi della corretta interazione con gli altri.

Il ripristino della funzione di continenza della valvola aortica può avvenire o per sostituzione o per riparazione valvolare. L'insieme delle difficoltà legate all'intervento di sostituzione valvolare ha fornito una spinta consistente allo studio dell'emodinamica dell'UFRA che ha portato alla messa a punto di tecniche di ricostruzione della valvola e della radice aortica. La chirurgia riparativa e ricostruttiva della valvola aortica rappresenta la soluzione ottimale per alcuni tipi di pazienti, dal momento che non comporta complicazioni di tipo emorragico o trombo-embolico.

I dati clinici e i follow-up chirurgici, seppur incoraggianti, non forniscono ancora informazioni sufficienti per ottimizzare questo tipo di interventi, che dipendono in buona parte dall'abilità e dall'esperienza del chirurgo che li esegue. Da qui la necessità di studi fluidodinamici, sia computazionali sia *in vitro*, che permettano di approfondire la conoscenza di ciascuna tecnica ripartiva in modo da renderla il più standardizzata possibile.

E' proprio in questo contesto che si inserisce il presente studio, il cui scopo è quello di valutare la tecnica di anuloplastica subcommissurale. In accordo con l'equipe medica del Reparto di Cardiocirurgia dell'Ospedale Sacco, si è deciso di effettuare delle campagne sperimentali, su campioni di radici aortiche prelevate da cuori porcini, al fine di confrontare il comportamento idrodinamico di valvole fisiologiche con quello delle stesse sottoposte a chirurgia. Le campagne sperimentali sono state eseguite presso il laboratorio ForCardiolab per consentire ai cardiocirurghi di effettuare le operazioni.

Non ci si è limitati a studiare la tecnica così come viene applicata in sala operatoria, ma si sono valutate anche altre condizioni di esecuzione. Infatti, come evidenziato da studi computazionali svolti precedentemente sempre in collaborazione tra il Politecnico di Milano e l'Ospedale Sacco, la variazione del punto di applicazione della chirurgia può comportare notevoli variazioni sulla fluidodinamica valvolare.

Tale influenza è stata studiata mediante l'acquisizione e l'elaborazione di grandezze specifiche indici della funzionalità e della cinematica valvolare. Inoltre, per chiarire alcune peculiarità presenti nei tracciati sperimentali, i test *in vitro* sono stati affiancati dalla modellizzazione a parametri concentrati.

La tesi è stata organizzata in cinque capitoli.

Nel Capitolo 1 sono descritte l'anatomia e la fisiologia dell'unità funzionale radice aortica.

Nel Capitolo 2 vengono prese in considerazione le alterazioni anatomo-funzionali determinanti l'insorgenza di insufficienza aortica, la loro possibile eziologia e le relative tipologie di trattamento chirurgico possibili, focalizzando l'attenzione sulla tecnica di anuloplastica subcommissurale.

Nel Capitolo 3 sono descritti il banco prova utilizzato per le campagne sperimentali, la modalità di ottenimento dei campioni, il protocollo di prova seguito e il modello a parametri concentrati sviluppato per l'interpretazione dei dati. Inoltre, vengono presentate le procedure di elaborazione dei dati sperimentali e quelle di simulazione.

Nel Capitolo 4 vengono illustrati e commentati sia i risultati sperimentali sia quelli ottenuti dalle simulazioni.

Nel Capitolo 5 vengono esposte le conclusioni finali e i possibili sviluppi futuri.

Infine, nell'Appendice vengono riportati sistematicamente i grafici significativi dei risultati sperimentali (ad integrare quelli riportati nel Capitolo 4) e il codice utilizzato per implementare il modello a parametri concentrati in Simnon3®.

Capitolo 1

L'unità funzionale radice aortica

1.1 ANATOMIA

Lo studio del cuore e dei grandi vasi ha compiuto un lungo cammino dai tempi di Andreas Vesalio, l'illustre anatomista del XVI secolo, che riconobbe l'importanza dell'anatomia nella pratica della medicina. In Europa, nel corso del Rinascimento, l'approccio tomografico allo studio dell'anatomia cardiaca divenne popolare per i suoi aspetti artistici. Ciò è descritto con precisione nei disegni di Leonardo da Vinci, che è stato definito il primo studioso di anatomia comparata dai tempi di Aristotele (fig 1.1). Tuttavia, nel corso dei successivi quattrocento anni, l'interesse per l'anatomia cardiaca è stato assai sporadico e limitato a pochi zelanti e intraprendenti medici, anatomisti e artisti.



Figura 1. 1 Studio dei vasi coronarici e delle valvole cardiache di Leonardo da Vinci (Royal Collection).

Il XIX secolo ha introdotto l'era della dissezione anatomica per lo studio dei processi fisiologici e fisiopatologici.

Il rinnovato interesse per lo studio dell'anatomia e della patologia cardiaca venne favorito, nella prima metà del XX secolo, dall'aumento del numero di autopsie in Europa e nel Nord America. Tutti i risultati ottenuti, tuttavia, erano limitati ad analisi *post mortem*. L'avvento della cardiocirurgia, a metà del XX secolo, seguita dall'angiografia coronarica, divenne il principale impulso per promuovere lo studio delle correlazioni anatomiche alla patologia

clinica *in vivo*. Comunque, con lo sviluppo delle nuove tecniche di *imaging* non invasive, come l'ecocardiografia, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM), la tomografia computerizzata a singola emissione di fotoni (SPECT, *Single-Photon-Emission Computed Tomography*), negli ultimi tre decenni la conoscenza dell'anatomia e della fisiopatologia cardiaca sono cambiate radicalmente per la medicina in generale e per la cardiocirurgia in particolare [6].

La struttura e la funzione della valvola aortica hanno stuzzicato la curiosità scientifica dal XV secolo, a partire dagli studi di Leonardo da Vinci sulla mobilità aortica e sul ruolo dei seni di Valsalva nella chiusura dei lembi. Cinque secoli di sviluppi tecnologici e scientifici permettono di apprezzare oggi “la bella semplicità e l'incredibile complessità della valvola e della radice aortica” [Cheng].

1.1.1 Morfologia

L'unità funzionale radice aortica (UFRA) comprende diverse strutture: la giunzione sinotubulare (STJ, *Sino-Tubular Junction*), i seni di Valsalva (o seni aortici), i foglietti valvolari, la giunzione ventricolo-arteriosa e i triangoli subcommissurali (fig 1.2) [Sutton, Ruvolo].



Figura 1. 2 Schema della radice aortica.

La valvola aortica è una struttura passiva preposta ad assicurare un flusso sanguigno unidirezionale, dal ventricolo sinistro in aorta, durante il ciclo cardiaco: permette il passaggio di sangue in sistole e ne previene il retroflusso in diastole [Sacks]. E' una valvola semilunare ventricoloarteriosa e non ha un apparato tensore (corde tendinee o muscoli papillari) [6].

La continenza della valvola aortica dipende non solo dalla capacità di coaptazione diastolica delle cuspidi, ma anche dalla sinergia tra le componenti della radice [8].

Per una completa comprensione della complessa biomeccanica dell'UFRA è necessario fare un'analisi sia strutturale sia funzionale delle sue componenti anatomiche e delle modalità in cui interagiscono tra loro [Sacks].

La **giunzione sinotubulare** separa le porzioni del seno e tubulare dell'aorta ascendente ed è composta prevalentemente da tessuto elastico. Essa delimita superiormente la radice e i seni valvolari e sostiene l'attaccatura periferica dei lembi aortici [6].

L'unione tra la parete fibroelastica dell'aorta e le strutture di supporto del ventricolo sinistro è situata al di sotto dell'origine delle coronarie e viene comunemente chiamata **giunzione anatomica ventricolo-arteriosa** (fig 1.3).

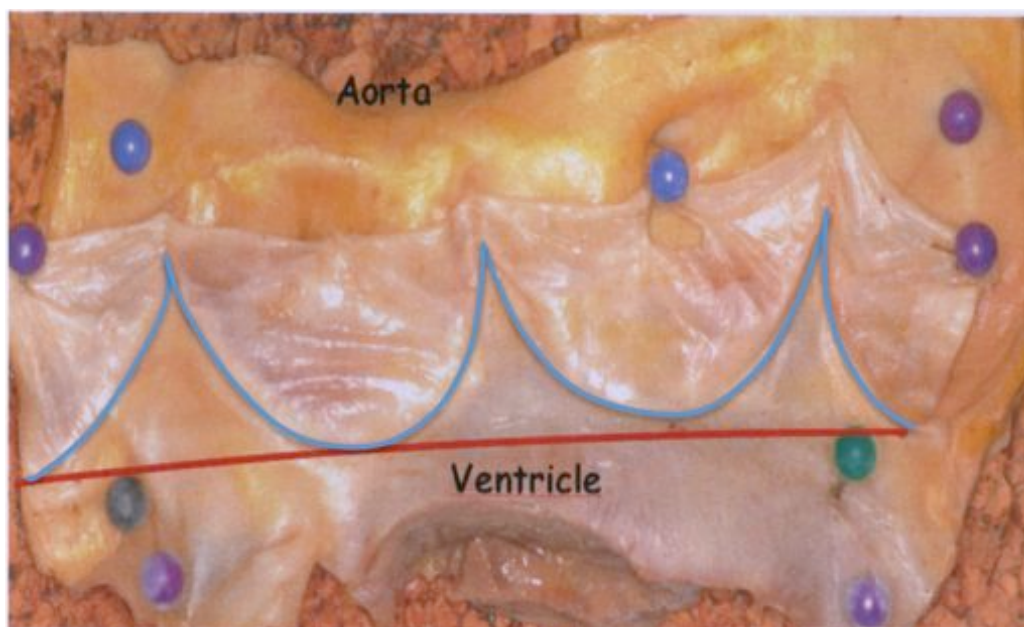


Figura 1. 3 Radice aortica aperta longitudinalmente tagliando a metà un seno aortico. La linea rossa indica la giunzione anatomica ventricolo-arteriosa, quella azzurra l'inserzione semilunare dei foglietti valvolari.

Anche se viene considerata un'unità funzionale, la radice aortica viene convenzionalmente divisa dall'inserzione semilunare dei foglietti valvolari (fig 1.3) nelle componenti sopra e sottovalvolari. Gli elementi sopravalvolari sono essenzialmente i seni aortici, che però contengono alla loro base strutture di origine ventricolare. Le parti di supporto sottovalvolari sono prevalentemente ventricolari, ma si allungano sotto forma di tre triangoli fino alla STJ.

Nella parte dell'aorta ascendente subito a valle della valvola vi sono tre estroflessioni emisferiche: i **seni di Valsalva**.

Essi occupano la maggior parte della radice aortica e confinano a livello prossimale con gli attacchi dei foglietti valvolari e a livello distale con la STJ. La nomenclatura dei seni viene in genere assegnata in base alla presenza degli orifizi coronarici: si distinguono quindi il destro coronarico (CD), il sinistro coronarico (CS) e il non coronarico (o posteriore, NC), che è più grande degli altri due [Sutton, Hurst].

Le tre **cuspidi aortiche** semilunari sono disposte a nido di rondine e formano lembi di tessuto a forma di tasca [6]. Esse costituiscono la parte più mobile della radice e separano, dal punto di vista emodinamico, l'aorta ascendente dal ventricolo sinistro. Gli apici dell'attaccatura dei foglietti si trovano nella giunzione sinotubulare, mentre i punti più bassi sono situati a livello, o addirittura al di sotto, della giunzione anatomica ventricolo-arteriosa [Sutton].

Ogni lembo valvolare possiede un punto cardine (un'area di giunzione alla radice aortica), un corpo, una superficie di coaptazione (margine di sovrapposizione tra le cuspidi a valvola chiusa o lunula) e un margine libero. Al centro della lunula, è identificabile un piccolo rialzo fibroso, che prende il nome di nodulo di Aranzio [Sutton, Ho].

La superficie di coaptazione, o ridondante, assolve a due funzioni fondamentali: da un lato fornisce una riserva funzionale grazie alla quale la valvola riesce a chiudersi senza rigurgito, dall'altro trasferisce il carico pressorio dalla porzione centrale dei foglietti alle commissure [Sutton, Hurst].

Nelle valvole morfologicamente normali sono presenti tre commissure posizionate immediatamente sotto la giunzione sinotubulare e rappresentate dalle zone di apposizione.

Aperto la radice aortica con un taglio longitudinale, è possibile notare che la superficie di ogni foglietto si inserisce nella parete aortica lungo una linea a mezzaluna che segue il margine di inserzione del seno correlato (fig 1.4). Questa struttura smerlata, simile ad una corona a tre punte, è costituita da un'area di condensazione collagenasica in diretta continuità con la lamina parietale dei lembi. Tale profilo viene definito scalloppato, dal termine inglese *scallop*, che designa una struttura festonata. L'annulus non è una struttura fissa, ma si espande quando il ventricolo si riempie e si stringe quando il ventricolo si contrae. Questo meccanismo fa diminuire la distanza che i foglietti valvolari devono ricoprire per chiudere l'orifizio aortico. La base della valvola segue quindi la dinamica ventricolare [Sutton, Ruvolo].

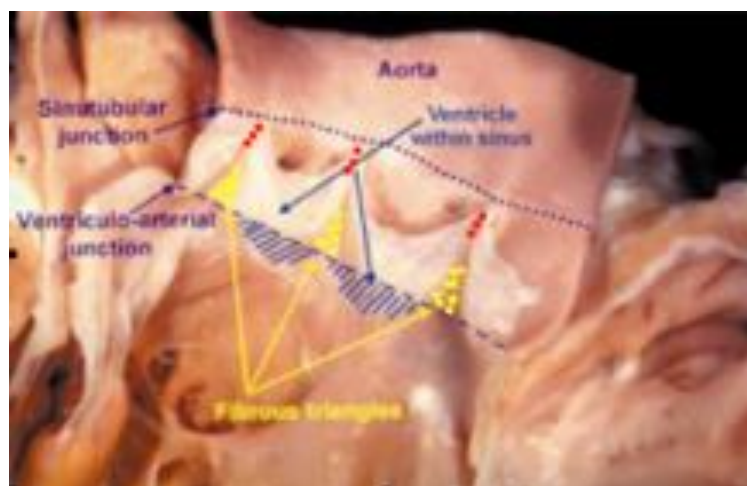


Figura 1. 4 Sezione longitudinale della radice; si notano i foglietti valvolari, i triangoli subcommissurali, la STJ e la giunzione ventricolo-arteriosa.

La linea di inserzione scalloppata dei lembi valvolari nella parete dei seni corrisponde alla giunzione ventricolo-arteriosa emodinamica o **annulus anatomico**. Esso, estendendosi fino al nadir di ogni foglietto valvolare, incrocia la giunzione anatomica ventricolo-arteriosa. In questo modo, parte della parete delle strutture di supporto ventricolare risulta incorporata tra i tre seni valvolari, tra cui tre triangoli di parete arteriosa localizzati subito sotto gli apici della zona di apposizione dei lembi nei punti di attaccatura alla STJ: si tratta dei **triangoli subcommissurali** (fig 1.5).

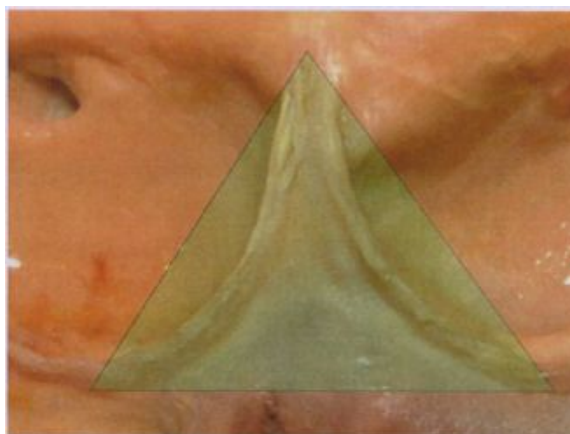


Figura 1. 5 Triangolo subcommissurale, che ha come vertice la commissura e come base la linea che unisce i nadir dei foglietti valvolari.

I triangoli non forniscono esclusivamente supporto al punto che funge da perno dei lembi valvolari: essi, infatti, occupano lo spazio cuneiforme tra i seni arteriosi e sono delimitati dalla loro inserzione semilunare, risultando così circondati dalla parete fibrosa assottigliata dall'aorta compresa tra le espansioni dei seni (fig 1.6). Grazie alla presenza di queste strutture fibrose, i seni possono muoversi in maniera indipendente l'uno dall'altro. Misurati a livello della base dei seni, costituiscono in media il 54% della circonferenza totale.

I triangoli subcommissurali sono soggetti all'emodinamica del ventricolo sinistro nonostante facciano parte dell'UFRA. Essi, infatti, possono essere considerati come estensioni del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT, *Left Ventricular Outflow Tract*) che raggiungono il livello della STJ [Sutton].

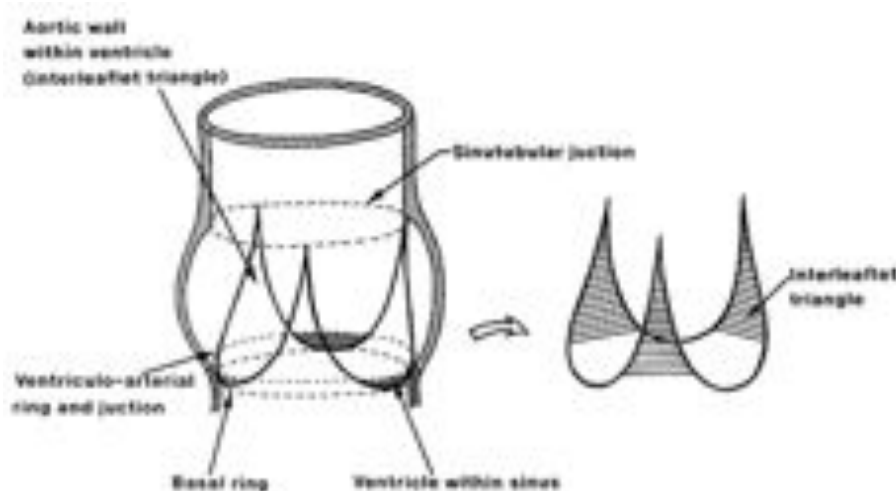


Figura 1. 6 I triangoli subcommissurali nel contesto dell'UFRA; sono indicati i rapporti con le commissure, la STJ, i seni di Valsalva, la giunzione ventricolo-arteriosa e il tessuto muscolare del ventricolo sinistro.

1.1.2 Dimensioni

La complessa geometria della radice aortica implica la rilevazione di numerose misure che hanno un'importanza notevole nell'ambito della ricostruzione chirurgica. Le dimensioni dei foglietti valvolari nei soggetti sani sono correlate al diametro dell'annulus aortico, a quello della giunzione sinotubulare e all'estensione dei seni di Valsalva.

La radice è più larga a livello dei seni aortici rispetto sia alla giunzione sinotubulare sia all'attaccatura basale dei lembi valvolari.

La base dei foglietti è approssimativamente più lunga del loro margine libero e la loro altezza è compresa tra i 12 e i 18 mm [Underwood]. La lunghezza del margine libero varia da lembo a lembo in ogni individuo: il non coronarico tende a essere il più ampio dei tre, seguito dal destro (tab 1.1) [David, 1999].

	Destro	Sinistro	Non coronarico	Media
Altezza (cm)	1.33±0.06	1.39±0.08	1.37±0.04	1.36±0.06
Lunghezza margine libero (cm)	3.30±0.14	3.15±0.14	3.27±0.13	3.24±0.13
Lunghezza bordo attaccato (cm)	4.64±0.20	4.76±0.22	4.81±0.16	4.74±0.19
Perimetro (cm)	7.94±0.33	7.91±0.35	8.08±0.28	7.98±0.31
Area (cm)	2.97±0.17	3.09±0.27	3.17±0.18	3.07±0.21

Tabella 1. 1 Dimensioni delle cuspidi aortiche [David,1999].

Il diametro medio della giunzione sinotubulare è 21.1 ± 1.0 mm: esso è più piccolo del 30% rispetto alla lunghezza media dei margini liberi [David, 2003]. La parte superiore delle commissure valvolari si inserisce subito sotto la STJ e il diametro della radice aortica a questo livello è assimilabile a quello dell'annulus [Underwood].

Il diametro dell'annulus aortico è più grande del 15-20% di quello della STJ (fig 1.7) [David, 2003].

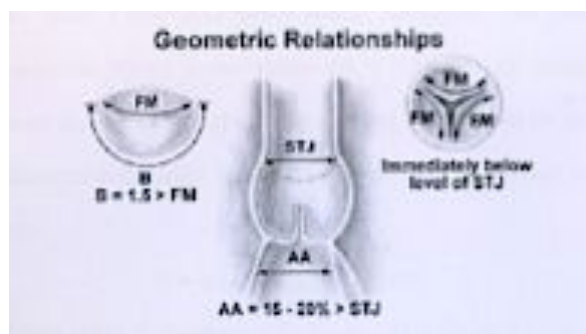


Figura 1. 7 Relazioni geometriche tra gli elementi della radice aortica [David, 2003].

La radice aortica ha una forma costante con dimensioni variabili [Kunzelman]. In particolare, per quanto concerne l'area dell'orifizio e il relativo diametro, il punto più stretto della radice si trova alla STJ, mentre quello più largo a livello dei seni di Valsalva; a livello della base di attacco della radice, invece, il diametro diminuisce leggermente. Anche lo spessore della parete è variabile sia in base al livello della misurazione, essendo

massimo a livello dell'aorta ascendente e progressivamente decrescente in direzione della base, sia nell'ambito di ogni sezione trasversale, con il massimo spessore vicino alle commissure e la maggiore sottigliezza nel centro dei seni aortici (fig 1.8 e tab 1.2).

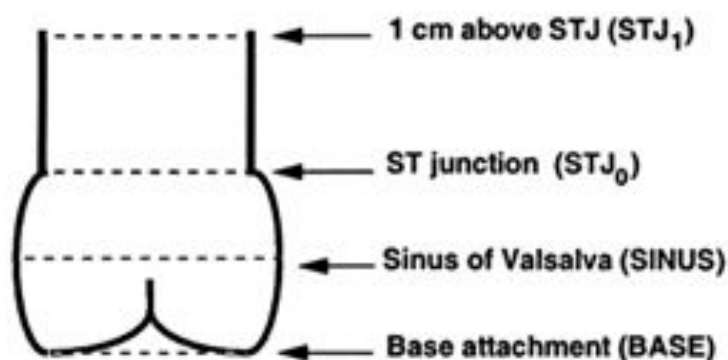


Figura 1. 8 Rappresentazione schematica dei quattro livelli della radice aortica dove sono state effettuate le misurazioni [Kunzelman].

Livello	Area Orifizio (cm ²)	Diametro ₁ (mm)	Diametro ₂ (mm)	Spessore della parete (mm)	Distanza tra i livelli (mm)
STJ ₁	3.40±0.38	21.1±1.0	20.6±1.0	1.9±0.2	-
STJ ₀	2.98±0.32	18.9±0.9	19.3±0.9	1.8±0.2	10.0±0.0
SINUS	4.49±0.40	22.4±1.7	23.7±1.0	1.3±0.1	7.3±0.4
BASE	4.24±0.44	23.4±1.2	23.0±1.1	0.8±0.1	62.4±0.4

Tabella 1. 2 Dimensioni della radice aortica. Le misurazioni sono state effettuate a quattro livelli: 1 cm sopra la giunzione sinotubulare (STJ₁), alla giunzione sinotubulare (STJ₀), al centro dei seni di Valsalva (SINUS) e alla base di impianto della radice (BASE). Il diametro₁ si riferisce a misurazioni in vivo, mentre il diametro₂ è stato ricavato dall'EOA [Kunzelman].

1.2 FISILOGIA

1.2.1 Il ciclo cardiaco

Per descrivere il ciclo cardiaco è fondamentale fare un'analisi della variazione dei regimi pressori e dei volumi delle camere cardiache e dell'aorta (fig 1.9 e 1.10). Di seguito viene fornita una breve descrizione del ciclo cardiaco nel cuore di sinistra, cioè del periodo compreso tra l'inizio di una sistole e quella successiva.

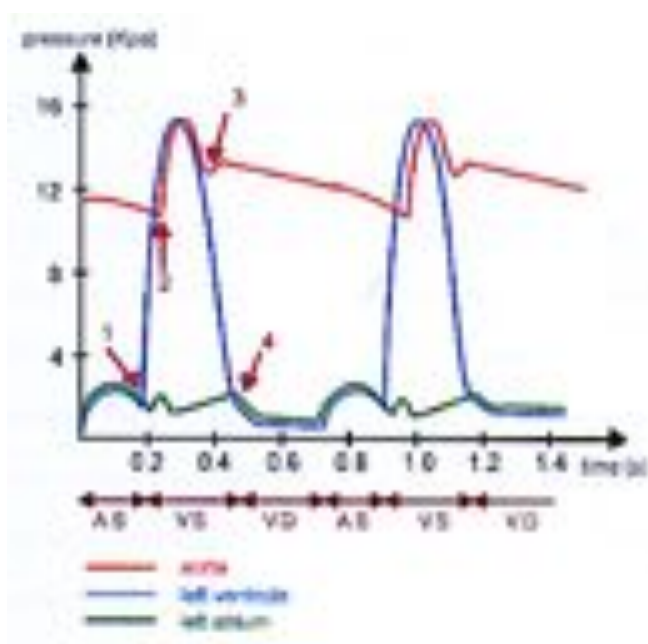


Figura 1. 9 Diagramma di Wiggers che mostra l'andamento delle pressioni nelle camere cardiache sinistre e nell'aorta. 1: chiusura della valvola mitralica; 2: apertura della valvola aortica; 3: chiusura della valvola aortica (incisura dicrota); 4: apertura della valvola mitralica.

La sistole ventricolare può essere suddivisa in tre fasi [d]:

- **Contrazione isovolumetrica:** è l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio della sistole ventricolare e l'apertura della valvola aortica. La valvola è ancora chiusa perché nell'aorta la pressione è più elevata rispetto al ventricolo sinistro. La contrazione muscolare avviene a volume costante e la pressione ventricolare aumenta bruscamente fino a raggiungere il valore di circa 80 mmHg.
- **Eiezione rapida:** quando la pressione del ventricolo sinistro raggiunge e supera la pressione dell'aorta (circa 80 mmHg), la valvola aortica si apre e il sangue viene espulso nell'arteria. Il volume ventricolare diminuisce rapidamente e la pressione continua a salire per effetto della progressione della contrazione. Nell'aorta, che è ora in comunicazione con la camera ventricolare, la pressione sale rapidamente e la curva di flusso mostra un brusco incremento, perché in questo periodo circa i $\frac{3}{4}$ del volume di eiezione passano dalla camera ventricolare all'aorta.
- **Eiezione lenta:** alla fine della fase di espulsione rapida la velocità di efflusso dal ventricolo si riduce drasticamente, la curva del volume ventricolare tende a livellarsi e le pressioni ventricolare e aortica iniziano a scendere. Al termine di questa fase, in cui la pressione ventricolare torna ad essere inferiore a quella aortica, la valvola si chiude.

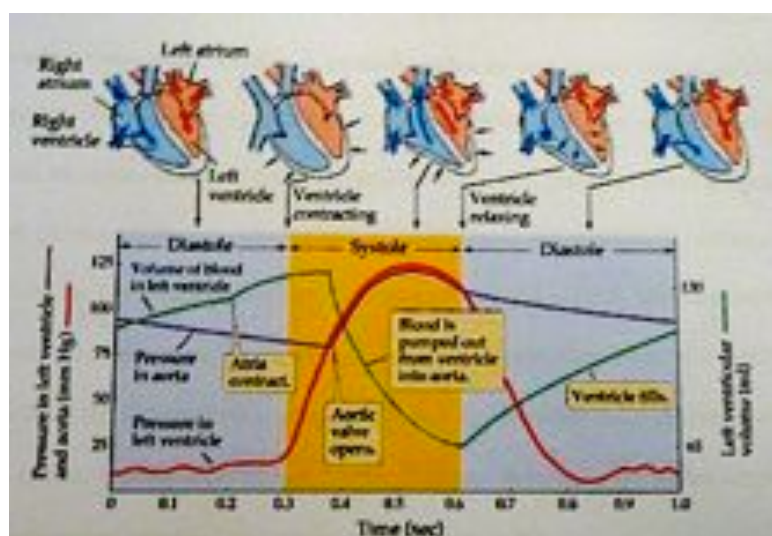


Figura 1. 10 Diagramma che mostra le relazioni tra le pressioni nel ventricolo sinistro e in aorta e i volumi presenti nel ventricolo sinistro nelle varie fasi del ciclo cardiaco.

La diastole si suddivide invece in quattro fasi [4]:

- **Rilasciamento isovolumetrico:** il muscolo cardiaco cessa di contrarsi. La pressione del ventricolo si abbassa rapidamente verso i 20 mmHg, il flusso si arresta e la valvola aortica si chiude in quanto la pressione aortica supera quella ventricolare, che continua comunque a scendere per l'effetto del rilasciamento muscolare. Poiché sia la valvola aortica sia la mitrale sono chiuse, il volume di sangue rimasto nei ventricoli (volume residuo, circa 50 ml a riposo) è costante. Quando la pressione del ventricolo cade al di sotto di quella atriale, la mitrale si apre passivamente e inizia la fase di riempimento.
- **Riempimento ventricolare rapido o protodiastole:** a riposo, ha una durata pari al primo terzo della diastole. La muscolatura cardiaca è rilasciata e la valvola mitrale permette che il sangue proveniente dalle vene polmonari fluisca liberamente e rapidamente nel ventricolo sinistro spinto dalla pressione venosa, che è maggiore di quella endocavitaria. In questa fase all'aumento di volume può corrispondere una diminuzione della pressione ventricolare.
- **Riempimento ventricolare lento o diastasi:** si verifica nel secondo terzo della diastole. Nel ventricolo fluisce in maniera continuativa, attraverso la valvola mitrale aperta, una piccola quantità di sangue che arriva all'atrio dalle vene polmonari e passa direttamente nel ventricolo. In questa fase all'aumento di volume corrisponde un modesto aumento di pressione.

- **Telediastole:** nell'ultimo terzo del riempimento, la pressione ventricolare tende ad aumentare di circa 5 mmHg per effetto della contrazione degli atri, contribuendo per circa il 15-20% al riempimento del ventricolo. Il volume di sangue nel ventricolo alla fine della fase di riempimento è detto volume diastolico finale e corrisponde a circa 120 ml.

1.2.2 Funzione della radice aortica

L'UFRA si comporta come un sistema emodinamico indipendente e il suo funzionamento è molto complesso.

La porzione superiore della radice è esposta ai cambiamenti di pressione aortici e quindi si comporta come il resto del vaso: si espande durante la sistole, permettendo la retrazione dei foglietti e l'apertura della valvola. La parte più prossimale della radice, al contrario, è esposta ai cambiamenti di pressione ventricolari: si espande al riempirsi del ventricolo e si contrae al picco della sistole, facendo diminuire la distanza che i lembi valvolari devono coprire per coaptare [Underwood].

I seni di Valsalva rappresentano l'unità anatomica e funzionale basilare della radice aortica. Sono fondamentali sia in fase di apertura sia in fase di chiusura della valvola. Essi, infatti, accolgono i foglietti valvolari aperti nel corso della sistole ventricolare e, grazie alla formazione di vortici al loro interno, garantiscono una chiusura competente della valvola [Sutton]. Dal punto di vista del volume, i seni sono più larghi quando la valvola è chiusa e servono da *reservoirs* durante la diastole ventricolare, permettendo alle arterie coronarie di riempirsi [Ho].

Nel corso del ciclo cardiaco, i foglietti si aprono inizialmente grazie all'effetto della dilatazione della radice aortica; infatti, aumenti sostanziali del diametro della radice si verificano durante la sistole, prima dell'effettiva apertura della valvola aortica [Gnyaneshwar].

L'UFRA svolge un ruolo fondamentale anche nella deformazione dell'annulus mitralico, attraverso le varie fasi del ciclo cardiaco. Infatti, queste due valvole, situate entrambe nell'orifizio comune alla base del ventricolo sinistro e separate dal corpo fibroso intervalvolare, hanno in comune la cosiddetta tendina aortica, una struttura costituita da

tessuto fibroso che mette in contatto il triangolo subcommissurale situato tra il seno non coronarico e quello coronarico sinistro con il lembo anteriore della mitrale.

In conclusione, si può affermare che l'unità morfologica radice aortica nella sua interezza assolve a una funzione di contrazione e rilassamento: la perdita di tale funzione, in conseguenza di una sostituzione della radice stessa, può determinare un sovraccarico di stress sui foglietti valvolari ed eventuali calcificazioni e fibrosi a carico delle cuspidi [Kvitting].

1.2.3 Meccanica della radice aortica

I seni di Valsalva sono serbatoi deformabili in grado di accumulare energia potenziale elastica durante la contrazione cardiaca e trasformarla poi in energia cinetica durante il rilassamento ventricolare. Questa caratteristica garantisce un flusso pulsatile, ma intermittente, nelle arterie, nonostante la pompa cardiaca sia di tipo pulsatile alternato, e permette di ottimizzare il lavoro del cuore. Il movimento di dilatazione radiale della parete dell'aorta al passaggio dell'onda pressoria è sostanzialmente in fase con le variazioni dell'onda sfigmica, indicando che il vaso risponde alle sollecitazioni pressorie, comportandosi come una struttura quasi puramente elastica. Le caratteristiche meccaniche della parete dei seni di Valsalva possono essere considerate paragonabili a quelle dell'aorta [4].

La pressione che un vaso sviluppa in risposta alla pressione trasmurale è descritta dalla legge di Young-Laplace, secondo la quale in un sistema deformabile a parete sottile, considerando una geometria qualunque, la pressione trasmurale è pari a [Dubini]:

$$\Delta p = T \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right)$$

in cui T rappresenta la tensione sviluppata dalla parete e r_1 e r_2 i raggi longitudinale e trasversale del sistema considerato.

La geometria della radice aortica subisce delle variazioni nel tempo, in relazione a ogni fase del ciclo cardiaco, che vengono definite in base all'andamento delle pressioni in aorta e nel ventricolo sinistro (fig 1.11).

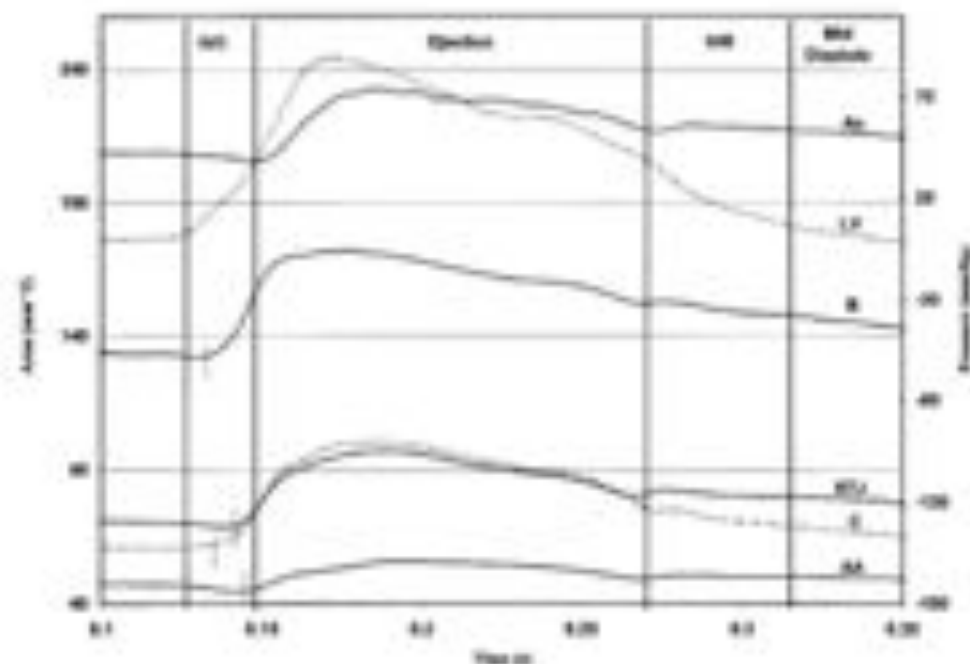


Figura 1. 11 Cambiamenti dinamici dell'area della sezione ai diversi livelli della radice aortica in relazione alle pressioni nel ventricolo sinistro e nell'aorta. Ao: pressione aortica; LV: pressione ventricolare sinistra; B: base; STJ: giunzione sinotubulare; C: commissure; AA: aorta ascendente; IVC: contrazione isovolumetrica; IVR: rilasciamento isovolumetrico [Lansac].

In generale, nel corso della sistole, il volume della radice aortica aumenta. L'espansione inizia durante la fase di contrazione isovolumetrica, coinvolgendo innanzi tutto la regione della base e le commissure, seguite dalla giunzione sinotubulare e quindi dall'aorta ascendente (fig 1.12 e 1.13). La più grande variazione di area avviene a livello delle commissure. Alla fine della sistole il volume della radice aortica si riespande, ma con dinamiche differenti ad ogni livello: le regioni basale e commissurale si riespandono, mentre la giunzione sinotubulare e l'aorta ascendente continuano a diminuire in volume.

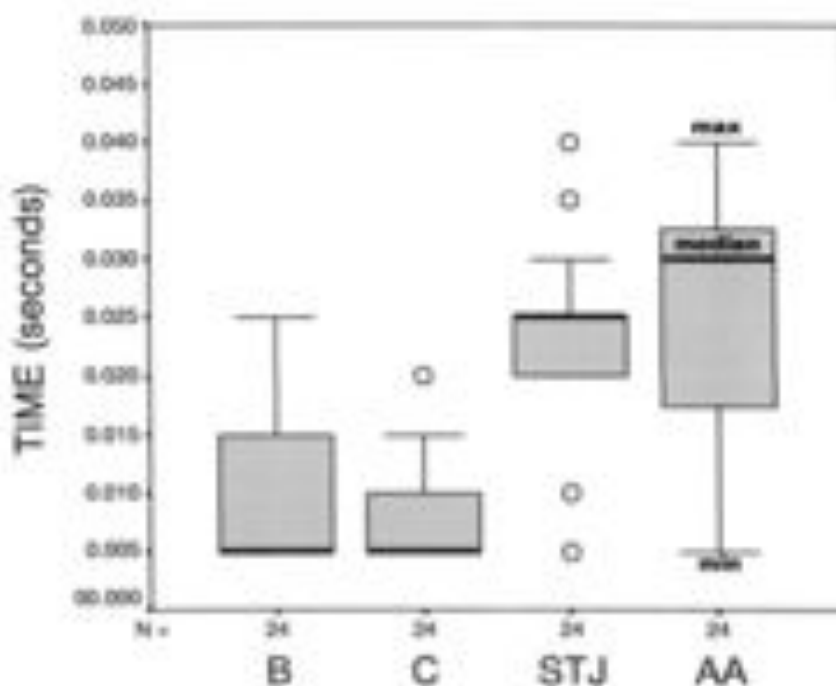


Figura 1. 12 Istanti di tempo corrispondenti all'inizio dell'espansione di ogni livello della radice aortica misurati a partire dall'inizio della contrazione isovolumica. La linea orizzontale più spessa indica il valore medio; I cerchi corrispondono a cinque misure isolate. Si noti che: (1) la mediana dell'inizio dell'espansione della base (B) e delle commissure (C) è simile; (2) la mediana dell'inizio dell'espansione della giunzione sinotubulare (STJ) e dell'aorta ascendente (AA) sono ritardate verso la fine della contrazione isovolumica; (3) le misure isolate corrispondono all'area di passaggio della STJ. [Lansac].

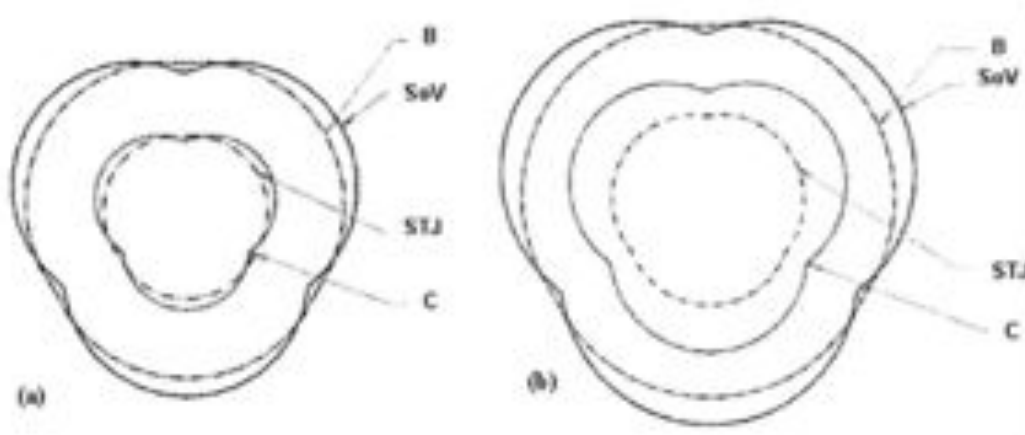


Figura 1. 13 Area della radice aortica alla fine della diastole (a) e nel momento di massima espansione durante l'eiezione (b). B: base: SoV: seni di Valsalva: STJ: giunzione sinotubulare; C: commissure [Lansac].

Nel corso della fase di eiezione, l'annulus subisce una contrazione circonferenziale, mentre la giunzione sinotubulare continua la sua espansione. La contrazione avviene in maniera non uniforme: i settori sinistro e destro si contraggono molto più del non coronarico [Dagum]. In particolare, durante il primo terzo dell'eiezione, la radice aortica raggiunge la massima area di espansione a tutti i livelli: l'area commissurale, che alla fine della diastole è più piccola dell'area della giunzione sinotubulare, in questa fase raggiunge dimensioni maggiori della giunzione. Negli ultimi due terzi della fase di eiezione il volume della radice decresce: la diminuzione iniziale è lenta, mentre poi si ha un calo rapido a ogni livello [Lansac].

Durante il rilasciamento isovolumetrico, la radice aortica è sottoposta a un'ulteriore contrazione circonferenziale sia a livello dell'annulus sia a livello della giunzione. Infine, nella diastole precoce, la radice aortica indietreggia dalla configurazione emodinamicamente carica raggiunta alla fine del rilassamento isovolumetrico: l'annulus e la STJ si espandono e la radice aortica subisce un allungamento in senso longitudinale [Dagum].

Il fatto che le dinamiche a livello delle commissure e della giunzione sinotubulare siano diverse durante la contrazione isovolumetrica e la fine della diastole suggerisce la presenza di due differenti meccanismi nell'espansione della radice aortica: il primo miocardio-correlato, che coinvolge le regioni basali e commissurali, e il secondo aorto-correlato, che influenza le zone della giunzione sinotubulare e dell'aorta ascendente. In questa prospettiva, i triangoli subcommissurali assumono un ruolo di rilievo [Lansac, 33]. Infatti l'annulus aortico, inteso come regione subaortica funzionale, è formato dalla base di questi tre triangoli piuttosto che dalla linea di inserzione scalloppata dei lembi valvolari. Come conseguenza, mentre la base della radice si muove in relazione alla meccanica ventricolare, la sua porzione superiore inizia a espandersi solo quando i triangoli si distendono; in questo modo, la massima espansione dei seni e della giunzione sinotubulare, risultano direttamente correlati al grado di dilatazione dei triangoli subcommissurali [Hopkins].

Capitolo 2

L'insufficienza aortica: patologia e chirurgia

2.1 PATOLOGIE DELLA RADICE AORTICA

La valvola aortica può andare incontro a modificazioni strutturali e funzionali che determinano la comparsa di quadri di stenosi e di insufficienza valvolare. Entrambe le patologie o l'insieme delle due possono alterare la normale funzione pompante del cuore modificando anche il flusso ematico a livello periferico.

La **stenosi aortica** consiste in un restringimento dell'orifizio valvolare tale da ostacolare il normale passaggio del sangue dal ventricolo sinistro in aorta durante la sistole (fig 2.1).



Figura 2. 1 Stenosi aortica.

L'**insufficienza aortica** rappresenta l'incapacità della valvola di chiudersi completamente durante la fase diastolica del ciclo cardiaco, generando un reflusso di sangue dall'aorta verso il ventricolo sinistro (fig 2.2).

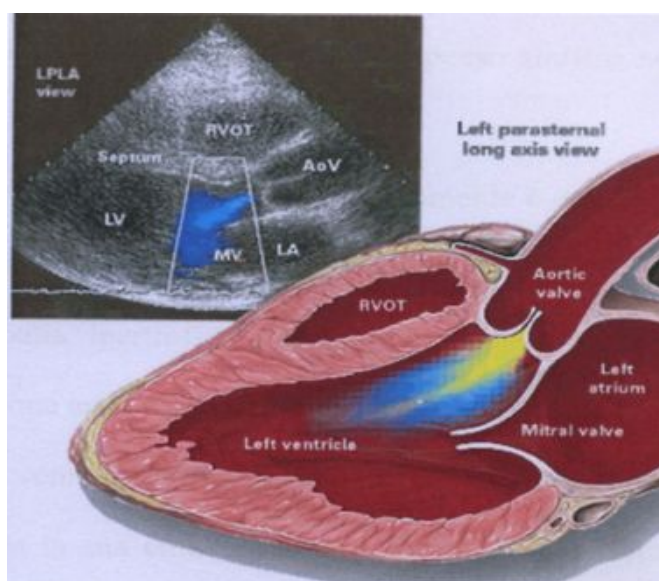


Figura 2. 2 Insufficienza aortica: esame ecocardiografico e rappresentazione grafica. L'area colorata in blu rappresenta il reflusso di sangue dall'aorta al ventricolo durante la diastole.

2.2 L'INSUFFICIENZA AORTICA

In un soggetto sano i foglietti valvolari coaptano correttamente, impedendo il flusso retrogrado del sangue. L'apparato valvolare nella sua interezza è responsabile del mantenimento della funzione di competenza, perciò qualsiasi processo patologico che coinvolga non solo i foglietti, ma anche la radice aortica, o una combinazione dei due, può generare un rigurgito valvolare.

Globalmente, per effetto di un'insufficienza, si ha un aumento del lavoro del cuore, che deve pompare una maggior quantità di sangue per ottenere la stessa portata uscente. Inoltre, il cattivo funzionamento della valvola scatena una risposta adattativa che modifica la struttura e la geometria del muscolo cardiaco [Underwood].

Il reflusso diastolico (rigurgito aortico) attraverso la valvola insufficiente aumenta il riempimento del ventricolo sinistro e impone un sovraccarico di lavoro sul miocardio. Il volume di rigurgito è funzione dell'area di rigurgito, della differenza di pressione diastolica ai capi della valvola e della durata della diastole [David, 1999]. L'entità del sovraccarico dipende dalla cronicità e dalla gravità della mancata tenuta. Anche una piccola area incompetente può produrre col passare del tempo un significativo rigurgito aortico. L'incremento del volume ventricolare determina un aumento della massa e una

dilatazione del ventricolo sinistro. Ciò porta ad una crescita della tensione ventricolare necessaria a sviluppare un dato livello di pressione sistolica.

2.2.1 L'insufficienza aortica cronica

Uno sviluppo cronico della patologia permette alla camera ventricolare sinistra di rimodellarsi e sviluppare un'ipertrofia eccentrica: l'aumento della tensione muscolare promuove la replicazione dei sarcomeri, con conseguente aumento dello spessore della parete, in analogia con la legge di Young-Laplace (fig 2.3).



Figura 2. 3 Aumento dello spessore della parete del miocardio a seguito di ipertrofia.

L'ipertrofia permette di preservare inizialmente la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, nonostante l'ispessimento della parete. Tuttavia, col progredire della patologia, lesioni secondarie possono deprimere la capacità contrattile del ventricolo e determinare un aumento del volume e della pressione telediastolici e una diminuzione della compliance. Ciò si riflette in un aumento della pressione atriale sinistra con conseguente ipertensione venosa polmonare. Il cuore aumenta la propria massa e assume una forma sferoidale, che riflette il sovraccarico di volume del ventricolo sinistro (fig 2.4).

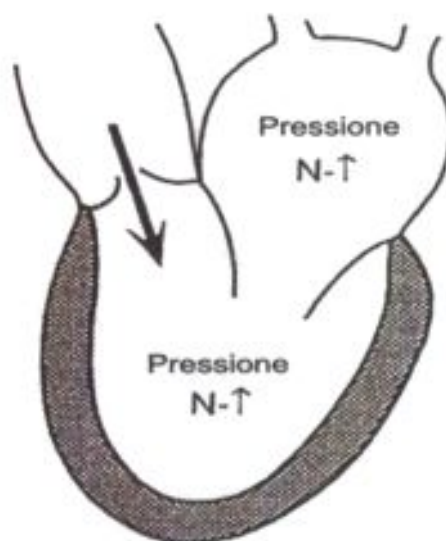


Figura 2. 4 Nell'insufficienza aortica cronica, almeno nelle fasi iniziali della patologia, la pressione diastolica rimane inalterata a causa dell'aumentata compliance del ventricolo. Successivamente, si ha un incremento considerevole della pressione sistolica e uno lieve di quella diastolica che possono portare allo scompenso cardiaco. Il simbolo N-↑ indica che la pressione non aumenta.

A differenza dell'insufficienza aortica acuta, non si ha una chiusura prematura della valvola mitrale, ma si può verificare uno sbandieramento del lembo anteriore della stessa [2].

Le conseguenze emodinamiche dell'insufficienza aortica cronica dipendono dall'intensità e dal livello di cronicità della patologia.

2.2.2 L'insufficienza aortica acuta

Un sovraccarico acuto, quale conseguenza di endocardite, trauma o dissezione dell'aorta, determina uno scompenso immediato e segni di scompenso sinistro non appena viene superato il normale volume telediastolico.

Infatti, il ventricolo non riesce a dilatarsi rapidamente e quindi non è in grado di accogliere grandi quantità di flusso di rigurgito; questa incapacità di adattamento è più marcata in caso di cuori già affetti da cardiomiopatia ipertrofica concentrica.

La pressione diastolica nel ventricolo sinistro si innalza notevolmente anche in caso di rigurgiti lievi (fig 2.5).

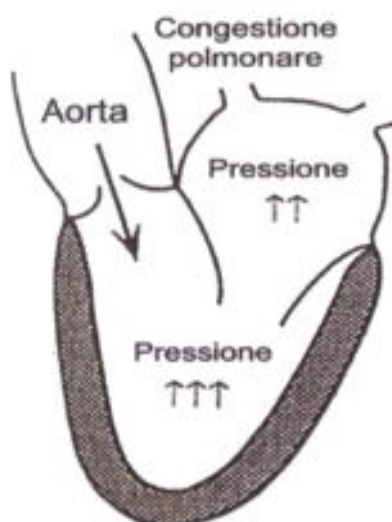


Figura 2. 5 Nell'insufficienza aortica acuta la pressione diastolica cresce rapidamente, a causa dell'aumento repentino del volume diastolico, senza dilatazione del ventricolo sinistro. Questo provoca edema polmonare e ipotensione. Il simbolo ↑↑ indica un aumento di pressione, il simbolo ↑↑↑ indica un consistente aumento di pressione.

L'improvviso incremento del riempimento ventricolare causa il rapido aumento della pressione diastolica, provocando la prematura chiusura della valvola mitrale in telediastole per ridurre l'afflusso di sangue nel ventricolo sinistro, prevenendo in questo modo un reflusso in atrio e nelle vene polmonari.

I principali effetti dello stato acuto della patologia sono quindi una diminuzione della frazione di eiezione associata ad un aumento della pressione diastolica ventricolare e della frequenza cardiaca. Questa situazione rappresenta un equilibrio precario che può sfociare in uno scompenso cardiaco congestizio come conseguenza di qualsiasi alterazione della frequenza cardiaca o del riempimento diastolico. Si possono anche presentare una congestione polmonare o un quadro di edema polmonare acuto [Braunwald; Hurst].

2.2.3 Eziologia

Le cause che determinano l'insorgenza di insufficienza aortica includono anomalie sia a livello dei foglietti valvolari (deformazioni e prolapsi) sia a livello della radice aortica stessa (dilatazione della giunzione sinotubulare, distorsione di uno dei seni di

Valsalva ed ectasia o dilatazione patologica dell'annulus aortico), sia una combinazione di questi problemi [Furukawa].

Le **valvulopatie primitive** nei due terzi dei casi sono di origine reumatica, con ispessimento, deformazione e accorciamento delle cuspidi, spesso con fusione commissurale. Le cuspidi vengono infiltrate da tessuto fibroso e si retraggono, un processo che impedisce la loro apposizione durante la diastole e che di solito comporta rigurgito all'interno del ventricolo sinistro attraverso un difetto situato nella porzione centrale della valvola. Altre cause primitive di insufficienza aortica comprendono la stenosi aortica calcifica, in cui è presente un certo grado (di solito lieve) di insufficienza, l'endocardite infettiva, in cui l'infezione può distruggere o provocare la perforazione di un lembo valvolare, e i traumi che provocano una lacerazione dell'aorta ascendente, nei quali la perdita di sostegno delle commissure può causare prolasso di una cuspidi aortica. Altre cause meno comuni includono varie forme di valvulopatia congenita, come le valvole unicommissurali, bicuspidi e quadricuspidi o la rottura di una valvola congenitamente fenestrata, soprattutto in presenza di ipertensione [7].

In caso di **malattia primitiva della radice aortica** si ha una dilatazione della radice in assenza di un coinvolgimento delle cuspidi valvolari. Diverse malformazioni all'interno di questa categoria possono contribuire all'instaurarsi dell'insufficienza valvolare. Innanzi tutto, una dilatazione della giunzione sinotubulare può spostare le commissure valvolari verso l'esterno, così che i margini dei lembi non possono coaptare in diastole; in questo caso la dilatazione della radice può anche determinare un allungamento e un ispessimento secondari a livello del margine libero dei foglietti valvolari [Furukawa]. In secondo luogo anche una malattia dei seni, a causa dell'interferenza con la loro fondamentale funzione, può alterare la competenza valvolare. Infine l'ectasia dell'annulus aortico e le conseguenti dilatazione dei triangoli subcommissurali e separazione dei lembi possono rendere la valvola deficitaria.

I triangoli, infatti, presentano in condizioni fisiologiche una forma simile ad un triangolo isoscele con angolo subcommissurale acuto, mentre in presenza di dilatazione dell'annulus si verifica un cambiamento nella loro conformazione: l'apice di ogni triangolo si abbassa in dipendenza dall'entità dell'allargamento e il triangolo diventa equilatero in caso di dilatazione modesta o isoscele, con angolo subcommissurale ottuso, in presenza di dilatazione severa (fig 2.6).

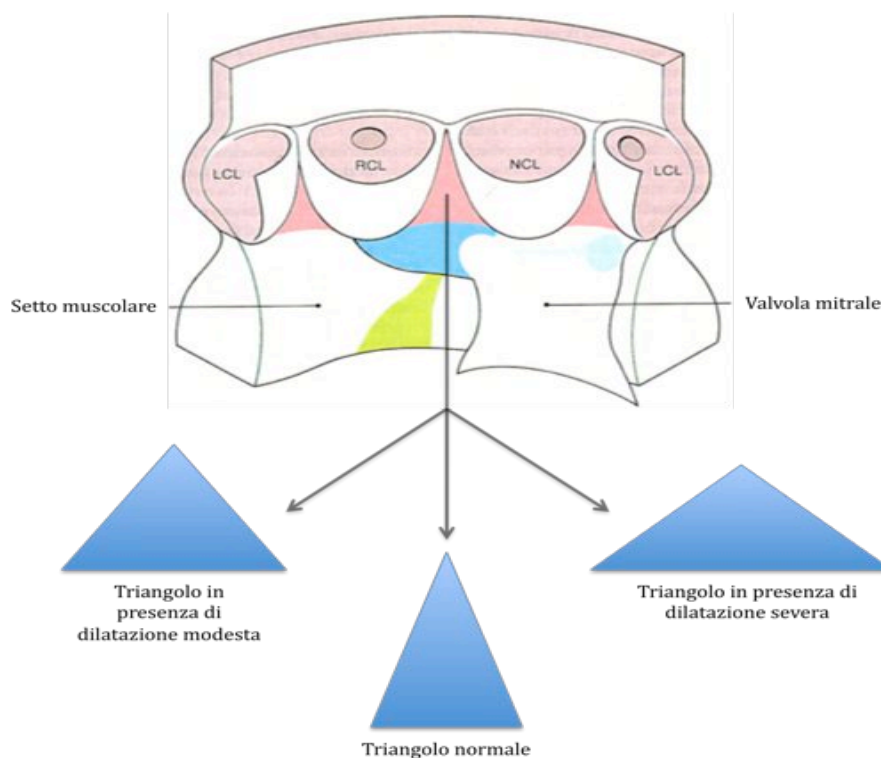


Figura 2. 6 Schematizzazione delle modifiche morfologiche del triangolo subcommissurale in seguito alla dilatazione dell'annulus.

Le condizioni patologiche associate alla dilatazione della radice aortica includono l'aortite, la sindrome di Marfan, la dissezione aortica, l'ipertensione o altre patologie associate ad anomalie del connettivo come la medionecrosi cistica, la sindrome di Ehlers-Danlos o l'osteogenesi imperfetta. Il conseguente rigurgito aortico centrale può anche produrre effetti secondari sulla valvola aortica poiché causa tensione e incurvamento delle singole cuspidi, che si possono ispessire, retrarre o diventare troppo corte per l'adeguata chiusura dell'orifizio aortico. Ciò comporta un aggravamento dell'insufficienza, che, dilatando ulteriormente l'aorta ascendente, crea un circolo vizioso in cui "l'insufficienza genera insufficienza" [7].

2.2.4 Terapia chirurgica

L'**insufficienza acuta** va trattata in tempi stretti con una sostituzione valvolare. Infatti, essendo troppo breve il tempo a disposizione del ventricolo sinistro per compensare

con lo sviluppo dell'ipertrofia, si possono instaurare rapidamente scompenso cardiaco, tachicardia e conseguente diminuzione della gittata cardiaca [2].

Al contrario, l'**insufficienza cronica** compensata è meglio tollerata dalla maggior parte dei pazienti. L'intervento di **sostituzione valvolare** (fig 2.7) non è raccomandato per i soggetti asintomatici anche in presenza di insufficienza severa, purché la funzione ventricolare sia nella norma e la resistenza allo sforzo fisico sia buona. La sostituzione valvolare è necessaria anche in assenza di sintomatologia quando si ha un deterioramento della funzione ventricolare.

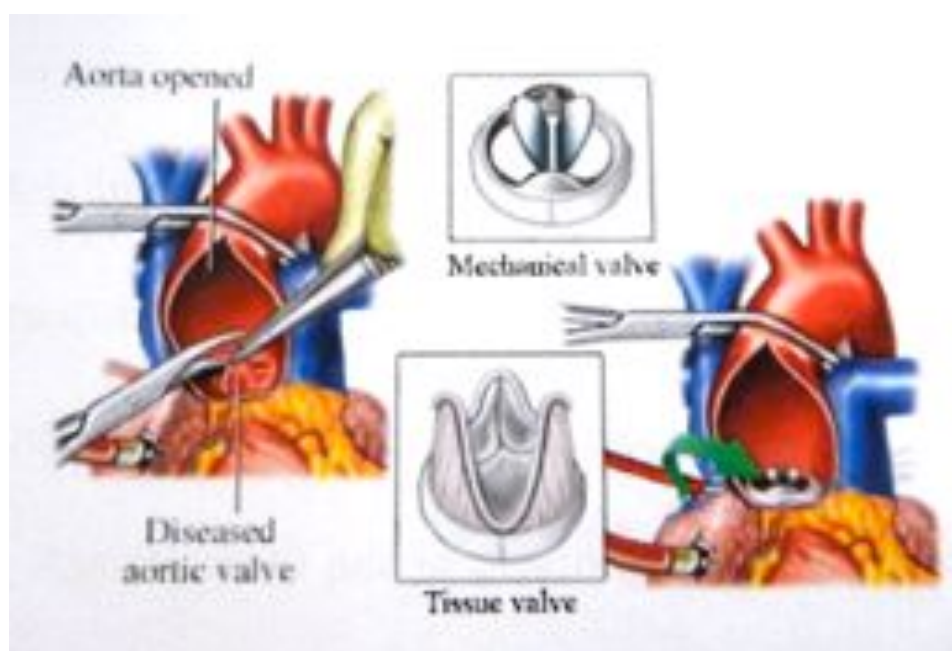


Figura 2. 7 Fasi dell'intervento di sostituzione valvolare aortica.

Nonostante gli eccellenti risultati a lungo termine di questo tipo di interventi, esistono notevoli limitazioni e complicazioni legate all'utilizzo di protesi valvolari, tra cui le principali sono il distacco della protesi, le tromboembolie, il sanguinamento dovuto alla terapia anticoagulante, le disfunzioni meccaniche della protesi, l'endocardite infettiva e l'ostacolo alla crescita dell'annulus (soprattutto per i pazienti più giovani).

Tutti i pazienti sottoposti ad una sostituzione valvolare con protesi meccanica devono seguire permanentemente un trattamento anticoagulante, il che rende l'intervento

controindicato per pazienti anziani e donne in età fertile che hanno intenzione di avere figli.

Per quanto riguarda le protesi di tessuto biologico, invece, il principale svantaggio è dato dal loro deterioramento meccanico, la cui incidenza decresce all'aumentare dell'età. Bioprotesi alternative sono gli omoinnesti o gli eteroinnesti da cadavere o criopreservati, gli autoinnesti con pericardio o quelli dalla valvola polmonare del malato trasferiti in sede aortica (intervento di Ross) [5].

L'insieme delle difficoltà legate all'intervento di sostituzione valvolare ha fornito una spinta consistente allo studio dell'emodinamica della radice aortica che ha portato ad una maggiore comprensione dei meccanismi che stanno alla base della continenza valvolare: è così che gruppi di cardiocirurghi hanno messo a punto tecniche di **ricostruzione valvolare** e di **ricostruzione della radice aortica**. Questi interventi non mirano a prendere il posto occupato dalla sostituzione valvolare, in quanto sono utilizzati per curare tipologie diverse di patologie. La chirurgia riparativa e ricostruttiva della valvola aortica può essere la procedura migliore per trattare l'insufficienza valvolare senza complicazioni di tipo emorragico o trombo embolico e perciò rappresenta la soluzione ottimale per alcuni tipi di pazienti.

Ci sono alcune difficoltà legate a questo tipo di chirurgia che vanno prese in considerazione: innanzi tutto, l'individuazione della lesione responsabile dell'insufficienza e la selezione delle adeguate manovre operative da mettere in atto per correggere queste anomalie [Haydar, Talwar]. Inoltre, non vanno sottovalutate le difficoltà di apprendimento della procedura da parte dei cardiocirurghi e la sua ottimizzazione. Infatti, mentre gli interventi di sostituzione valvolare sono ormai caratterizzati da una procedura standard di esecuzione e sono quindi relativamente semplici da effettuare, quelli riparativi sono più legati alle capacità e all'esperienza dei cardiocirurghi. Si rendono quindi necessari studi fluidodinamici sia computazionali sia in vitro, che, uniti agli studi clinici e al follow-up chirurgico, permettano di approfondire la conoscenza delle tecniche riparative in modo tale da rendere gli interventi il più standardizzati possibile, limitando la dipendenza dalle abilità e dalle competenze del chirurgo che li esegue, e ottimizzarli.

Nel paragrafo successivo verrà fornita una classificazione delle varie lesioni che possono intaccare la continenza della valvola aortica in relazione al meccanismo di

insorgenza della patologia e alle strategie chirurgiche che possono essere applicate per correggere ognuno di questi difetti.

2.3 INSUFFICIENZA AORTICA: ALTERAZIONI MORFOLGICHE DELLA VALVOLA E TRATTAMENTO CHIRURGICO

L'insufficienza aortica può essere determinata da una molteplicità di meccanismi. Le varie anomalie alla base del rigurgito possono essere classificate in tre gruppi principali: l'alterazione dei lembi (calcificazione e fibrosi), il prolasso dei lembi e la dilatazione dell'annulus.

Ad ogni tipologia di rigurgito aortico corrisponde un intervento riparativo diverso (fig 2.8).

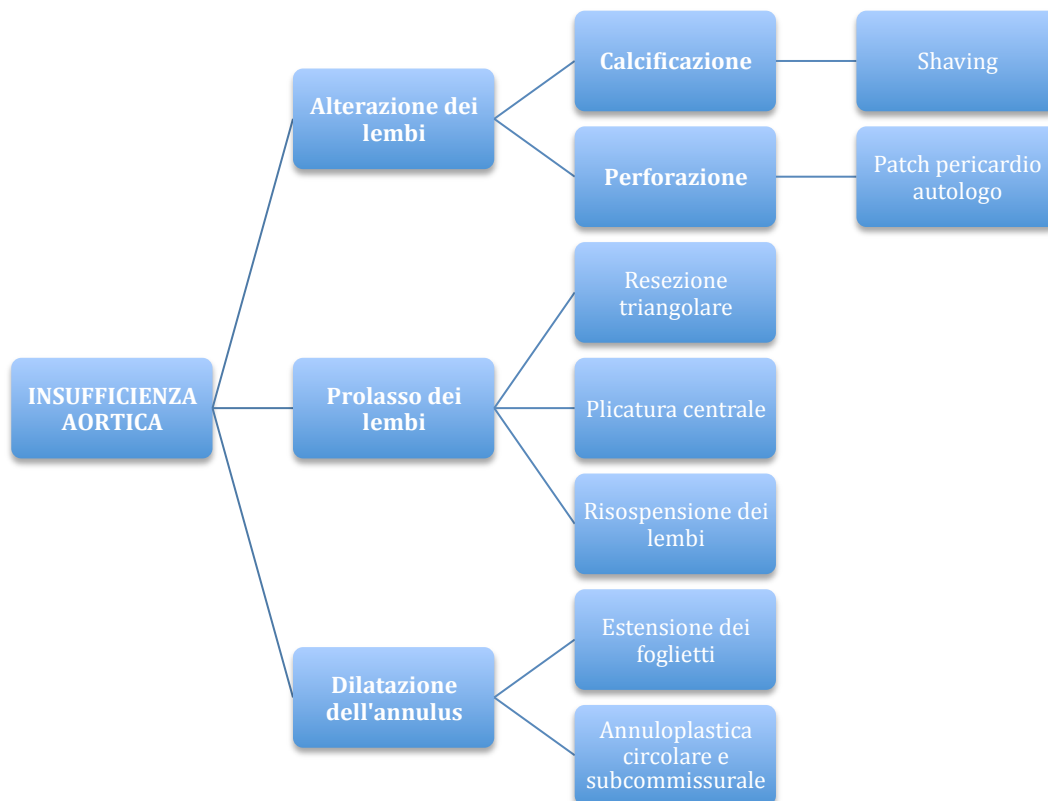


Figura 2. 8 Diagramma che mette in relazione ogni tipologia di rigurgito aortico con il corrispondente intervento chirurgico.

2.3.1 Alterazione dei lembi

L'alterazione dei foglietti valvolari comprende la calcificazione e la fibrosi del foglietto (fig 2.9), conseguenti a malattie degenerative, e la perforazione, causata da endocardite infettiva attiva o cicatrizzata e da lesioni traumatiche. Le prime due vengono trattate con la tecnica di *shaving* nella quale si recide il margine libero calcificato per ripristinare la flessibilità dei foglietti e aumentare l'area di coaptazione. Questa tecnica può essere associata all'estensione dei foglietti valvolari, che restituisce alla valvola la sua competenza [Carr].



Figura 2. 9 Calcificazione del margine libero dei foglietti.

La perforazione dei foglietti valvolari, invece, viene riparata suturando un **patch di pericardio autologo** al foglietto per ripristinarne la continuità (fig 2.10). In presenza di endocardite infettiva attiva è importante rimuovere i margini della lesione per poter effettuare la riparazione su un'area di tessuto sano non infetto [El Khoury].



Figura 2. 10 Perforazione del foglietto e correzione con un patch di pericardio.

2.3.2 Prolasso dei lembi

Il prolasso dei foglietti è presente quando il margine libero di un lembo si trova ad un diverso livello rispetto a quello dei foglietti adiacenti (fig 2.11). Il prolasso impedisce una corretta coaptazione delle cuspidi, inducendo rigurgito aortico.

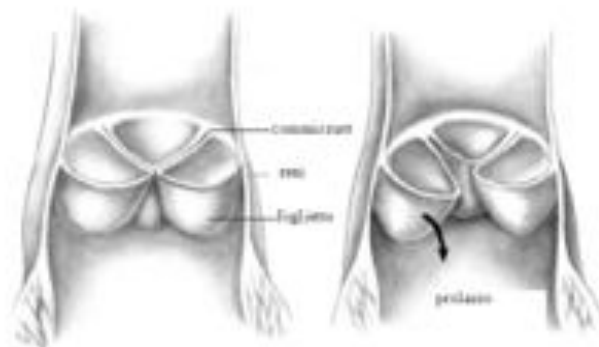


Figura 2. 11 Prolasso dei foglietti valvolari: valvola normale (a sinistra) e valvola patologica (a destra).

Si può avere prolasso dei foglietti in caso di valvola tricuspide o bicuspid. Nella maggior parte dei pazienti con valvola bicuspid il rigurgito è causato dalla retrazione o prolasso delle cuspidi congiunte, normalmente sotto i seni coronarici destro e sinistro. Possono essere applicate due principali strategie chirurgiche: la resezione triangolare e la plicatura centrale.

La **resezione triangolare** (fig 2.12a) prevede l'escissione di un triangolo di tessuto nella zona centrale del lembo prolassante e il successivo accostamento dei due margini resecati per ridurre la lunghezza trasversale del foglietto. Tale operazione riduce e solleva il lembo libero permettendo una giusta apposizione con la cuspid non coronarica. Per garantire la durata di questa riparazione, viene realizzato un rinforzo del margine libero del foglietto con Gore-tex [Minakata].

La **plicatura centrale** (fig 2.12b), invece, consiste nel suturare la zona centrale del foglietto per eliminare il tessuto in eccesso e viene applicata nel caso in cui il margine libero non sia eccessivamente allungato e il foglietto non ispessito.

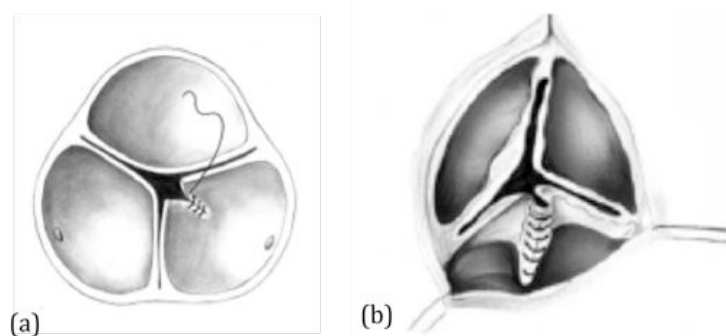


Figura 2. 12 Resezione triangolare (a) e plicatura centrale (b).

Un altro tipo di riparazione è la **risospensione dei lembi**: si applica una plicatura tra il margine libero adiacente alla parete aortica e la parete aortica stessa, riportando così le superfici di coaptazione allo stesso livello e ristabilendo la competenza valvolare [Minakata, Carr].

Il prollasso dei foglietti valvolari non è sempre un'alterazione isolata; ad esso è spesso associata la dilatazione dell'annulus aortico. Pertanto, le tecniche di riparazione descritte vengono combinate con una plicatura commissurale.

2.3.3 Dilatazione dell'annulus aortico

In questa categoria le cuspidi aortiche appaiono normali sia strutturalmente sia per quanto riguarda il loro movimento: il rigurgito aortico è dunque determinato da alterazioni a carico dell'annulus [David, 1999].

Le tecniche chirurgiche applicate in presenza di dilatazione dell'annulus senza alterazione dei lembi si differenziano in estensione dei foglietti valvolari, annuloplastica circolare e annuloplastica subcommissurale.

L'**estensione dei foglietti valvolari** è il metodo più complesso dei tre. Essa viene realizzata cucendo delle strisce di pericardio bovino sul margine libero, al fine di aumentare la dimensione dei lembi e, di conseguenza, la superficie di coaptazione (fig 2.13). Le dimensioni delle strisce variano in funzione dell'entità della dilatazione.



Figura 2. 13 Estensione dei foglietti valvolari.

L'**annuloplastica circolare** è realizzata ponendo una sutura continua con un filo 2-0 non riassorbibile dall'interno all'esterno della radice aortica in corrispondenza del punto di attacco dei lembi valvolari; questa sutura viene alla fine tirata in maniera salda per embricare la parete dell'aorta, ridurre la circonferenza e conferire ai lembi una coaptazione migliore. Tali suture passano attraverso una striscia di Teflon che ha lo scopo di ridurre il diametro dell'annulus; la lunghezza della striscia viene scelta in base al diametro che si desidera ottenere (fig 2.14).

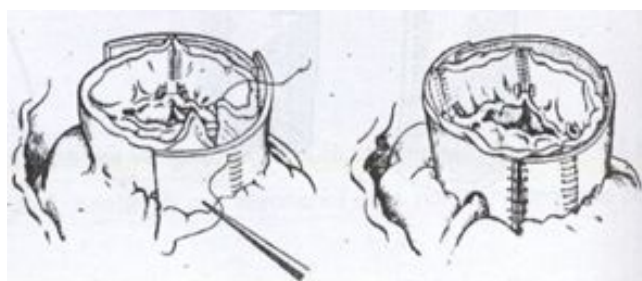


Figura 2. 14 Annuloplastica circolare rinforzata con strisce di Teflon.

L'**annuloplastica subcommissurale** prevede la plicatura della radice aortica a livello commissurale. Essa consiste nel ridurre il diametro dell'annulus aortico agendo sui triangoli subcommissurali. Viene realizzata tramite il posizionamento di tre punti dotati di pledget che vengono passati in maniera orizzontale a U in corrispondenza di ogni commissura.

Essendo oggetto del presente studio, l'annuloplastica subcommissurale merita una trattazione più dettagliata, che viene proposta nel paragrafo successivo.

2.4 ANNULOPLASTICA SUBCOMMISSURALE

Una delle tecniche più utilizzate nella riparazione della valvola aortica con dilatazione dell'annulus è l'annuloplastica aortica, messa a punto da Cabrol insieme ai suoi collaboratori, Guiraudon e Bertrand, negli anni '60. Essi, infatti, dopo aver osservato che molto spesso le valvole aortiche insufficienti mostravano dei lembi ancora utilizzabili, associati a una costante dilatazione dell'annulus aortico, hanno messo a punto questa tecnica, che restituisce continenza alla valvola attraverso la diminuzione del calibro aortico.

Le basi anatomiche sulle quali poggia l'annuloplastica comprendono il riconoscimento di tre diametri valvolari aortici: il diametro superiore (giunzione sinotubulare), i foglietti e il diametro inferiore (annulus aortico) (fig 2.15).

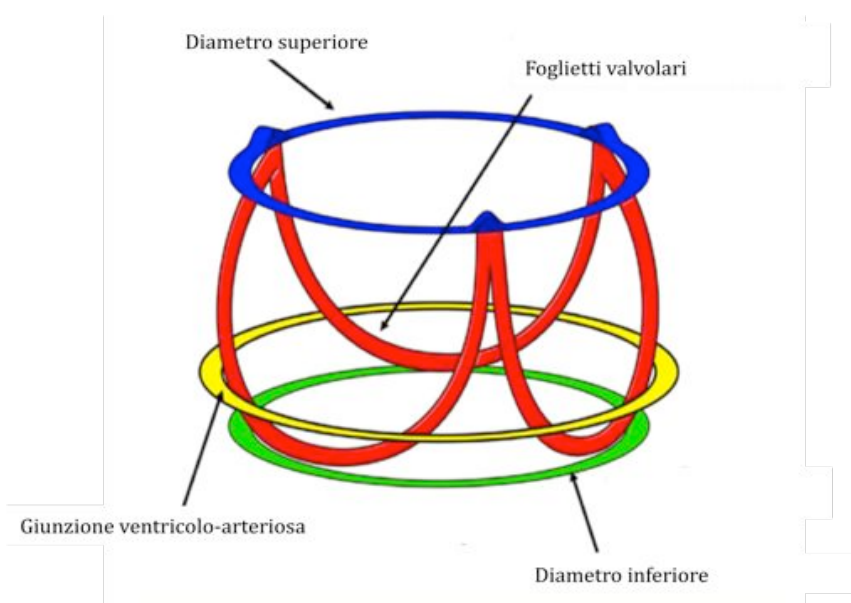


Figura 2. 15 Identificazione dei diversi diametri della radice aortica.

A seconda che il meccanismo patogenetico riguardi il diametro superiore o quello inferiore, la tecnica messa a punto da Cabrol prevede due varianti.

L'**annuloplastica aortica bassa** (fig 2.16), da applicare nel caso di dilatazione del diametro inferiore, consiste nel riavvicinare tra di loro gli archi fibrosi e quindi i seni di Valsalva. Prevede il posizionamento sotto ogni commissura di uno o due punti a U (con o

senza pledget) passati da un seno all'altro; i punti vengono annodati nel seno non coronarico oppure, per ciò che concerne il punto passato tra i seni destro e sinistro, nel seno coronarico destro.



Figura 2. 16 Annuloplastica aortica bassa: i punti di sutura vengono dati a livello dell'annulus aortico.

L'**annuloplastica aortica alta** (fig 2.17), invece, applicabile nel caso di dilatazione del diametro superiore, permette di riavvicinare le commissure al centro dell'aorta, riducendo il calibro del vaso a questo livello. Comporta il posizionamento di tre punti all'altezza delle tre commissure stesse e quindi ad un livello molto più alto rispetto all'annuloplastica bassa. Inoltre in questo caso il filo penetra la parete aortica dall'esterno all'interno a livello di uno dei seni di Valsalva, all'altezza e leggermente distanziati dalla commissura, esce dal vaso proprio davanti alla commissura, rientra di nuovo nel lume aortico, dall'altro lato della stessa commissura, ed infine esce dal seno di Valsalva un po' più lontano. Questi fili vengono quindi legati all'esterno della parete aortica, ove per maggiore sicurezza viene inserito un pledget in Teflon [Cabrol].

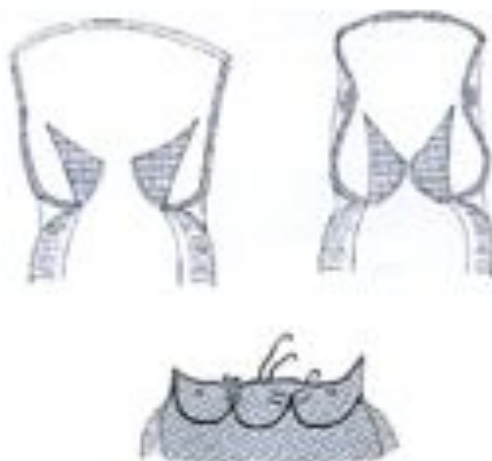


Figura 2. 17 Annuloplastica aortica alta: i punti di sutura vengono dati a livello della STJ.

Successivamente, negli anni '80, anche Cosgrove e Fraser considerarono il ruolo svolto dai triangoli subcommissurali nell'ambito della fisiologia e della patologia valvolare aortica: infatti l'area della lunula (margine di sovrapposizione dei lembi a valvola chiusa) risulta essere determinata in gran parte dalla distanza intercommissurale, ovvero dalle dimensioni (altezza e angolo al vertice) dei triangoli subcommissurali stessi (fig 2.18).

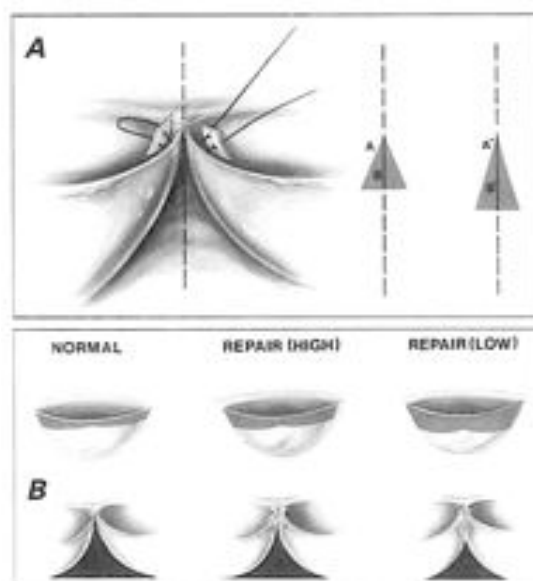


Figura 2. 18 L'area di coaptazione della lunula è determinata dall'altezza del triangolo subcommissurale (A): al diminuire dell'altezza aumenta l'area di coaptazione (B) [Fraser o Cosgrove].

La tecnica chirurgica di anuloplastica subcommissurale ha come obiettivo la riduzione dei triangoli subcommissurali dilatati. Essa consiste nel plicare la parete aortica in corrispondenza delle commissure. Tale plicatura viene realizzata tramite il posizionamento di un punto di sutura in 3-0 mersilene, passato orizzontalmente a U attraverso la parete aortica, con una coppia di pledget in Teflon inseriti come rinforzo all'interno della parete del seno, vicino alla zona di inserzione del foglietto, allo scopo di evitare la lacerazione del tessuto plicato (fig 2.19). In questo modo si ottiene la riduzione del diametro dell'annulus, il restringimento degli angoli in corrispondenza delle commissure e l'incremento della superficie di coaptazione a livello delle cuspidi [Minakata].

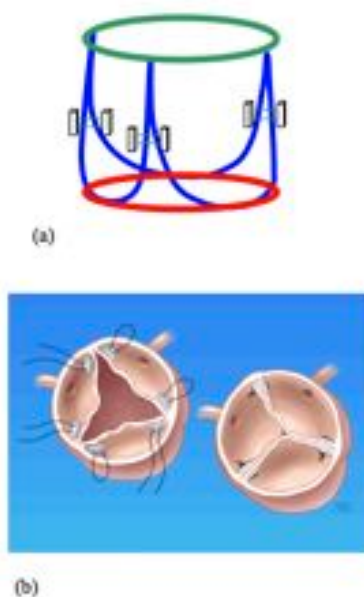


Figura 2. 19 Rappresentazioni schematiche della tecnica di annuloplastica subcommissurale: (a) si osservano i triangoli e i punti di sutura che vanno a plicare il triangolo, rinforzati con pledget di teflon; (b) vista aortica della tecnica chirurgica: a sinistra si osserva il posizionamento dei pledgets e dei punti ad U, a destra è rappresentata la valvola a intervento ultimato con i foglietti chiusi.

La scelta dell'altezza di applicazione della chirurgia dipende dal grado di dilatazione del triangolo e dall'entità del rigurgito valvolare: quanto più il triangolo è allargato e l'insufficienza valvolare importante, tanto più il livello di collocamento del punto di sutura sarà profondo, in modo da recuperare il maggior grado di coaptazione possibile. Il corretto posizionamento dei punti è importante, in quanto si deve garantire il ripristino della funzionalità della valvola incontinente evitando il restringimento eccessivo, che potrebbe determinare l'insorgenza di una stenosi aortica funzionale.

2.4.1 Risultati clinici

L'annuloplastica subcommissurale risulta essere il metodo più adottato in caso di pazienti affetti da insufficienza aortica dovuta a dilatazione dell'annulus aortico. Infatti presenta una percentuale di fallimento inferiore rispetto alle tecniche basate sull'estensione dei foglietti valvolari ed è di più facile realizzazione rispetto ad esse.

Dati incoraggianti sono forniti dai risultati della chirurgia riparativa aortica elaborati sulla casistica del Dipartimento di Cardiocirurgia dell'Ospedale Luigi Sacco di Milano.

Nel periodo compreso tra aprile 2003 e aprile 2007 complessivamente 413 pazienti sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico sulla valvola aortica. Di questi pazienti il 49% era affetto da stenosi aortica, il 33% da rigurgito valvolare e infine il 18% da entrambe le disfunzioni. Quindi in totale 211 pazienti hanno subito un intervento a causa del rigurgito valvolare. A 126 di questi soggetti la valvola aortica è stata sostituita (26% per rigurgito valvolare e 32% per rigurgito associato a stenosi aortica); 85 pazienti invece sono stati sottoposti ad un intervento di riparazione valvolare (40% affetto da rigurgito aortico e 2% con stenosi e rigurgito valvolare).

Di questi 85 soggetti, dei quali nessuno aveva già subito un intervento di chirurgia valvolare o coronarica in precedenza, 77 sono stati sottoposti ad anuloplastica parziale subcommissurale: in 60 casi a livello del triangolo NC-CD, in 59 interventi al triangolo NC-CS, in 58 pazienti al triangolo CS-CD. Nella maggior parte dei casi l'anuloplastica subcommissurale non è stato l'unico gesto chirurgico compiuto a carico della valvola aortica: in 42 pazienti è stato effettuato anche uno shaving dei foglietti, in 15 una resezione triangolare dei lembi valvolari, in 15 una plicatura, in 39 un rinforzo del margine libero, in 13 una resezione seguita dalla riparazione del lembo con patch di pericardio, in 8 una procedura di *remodelling* della giunzione sinotubulare, in 53 la sostituzione dell'aorta ascendente, in 12 la sostituzione della radice aortica, in 11 un intervento di Tyron David II. Inoltre, a 12 dei pazienti sono stati confezionati anche dei by-pass aorto-coronarici. Solo a 5 di questi 77 pazienti l'intervento di anuloplastica subcommissurale è stata l'unica procedura chirurgica a carico della valvola aortica. Il tempo necessario per realizzare l'anuloplastica è stato in media di 14.2 ± 5.5 minuti.

Tra questi 77 pazienti si annovera un solo decesso. I reinterventi sono stati 4, di cui due sono avvenuti in sede intra-operatoria dopo il controllo ecocardiografico transesofageo e gli altri due prima della dimissione. Durante il secondo intervento solo in un caso si è proceduto al confezionamento di una nuova plastica, mentre negli altri tre casi la valvola è stata sostituita. In tutti i casi la causa del fallimento della riparazione non sembrava essere la plastica aortica subcommissurale.

Ad un follow-up medio di 480 giorni tutti i pazienti sono risultati essere in buone condizioni di salute.

2.4.2 Studio computazionale

Uno studio computazionale [Quadri] effettuato dal Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano, in collaborazione con il laboratorio ForCardioLab dell'Ospedale Sacco, ha definito quantitativamente la relazione che sussiste tra la posizione del punto ad U di sutura e le grandezze di interesse nella valutazione dell'entità dell'insufficienza aortica (area di coaptazione, diametro dell'annulus ed area di rigurgito) ed ha analizzato il comportamento meccanico, durante il ciclo cardiaco, della radice aortica in condizioni fisiologiche, patologiche e dopo la correzione chirurgica. A tale scopo sono stati sviluppati tre modelli tridimensionali agli elementi finiti: un modello della radice aortica fisiologica, un modello che simula una condizione patologica acuta di dilatazione del 30% dell'annulus aortico e un modello post-intervento.

L'analisi della distribuzione degli sforzi sui foglietti valvolari ha evidenziato come la correzione chirurgica apporti modifiche significative alla condizione patologica, ripristinando le condizioni di sforzo fisiologiche (fig 2.20).

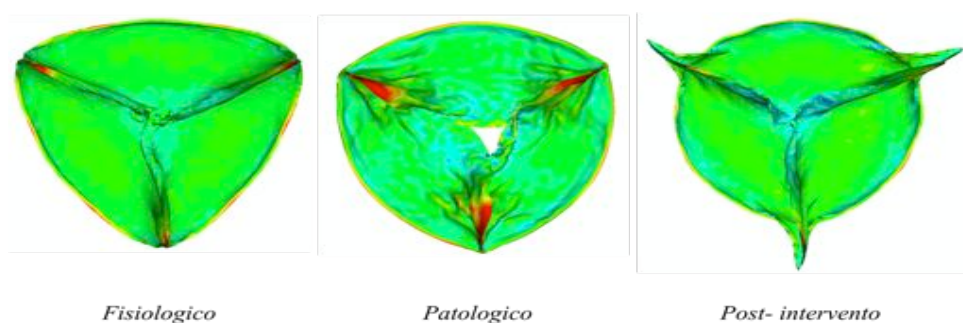


Figura 2. 20 Distribuzione degli sforzi massimi principali al picco diastolico in condizioni fisiologiche, patologiche e post-intervento.

Gli andamenti dell'area di coaptazione (AC), dell'area di rigurgito (AR) e del diametro dell'annulus (Da) al variare della distanza del punto ad U dall'apice del triangolo (Δh) sono risultati di tipo lineare (fig 2.21, 2.22 e 2.23).

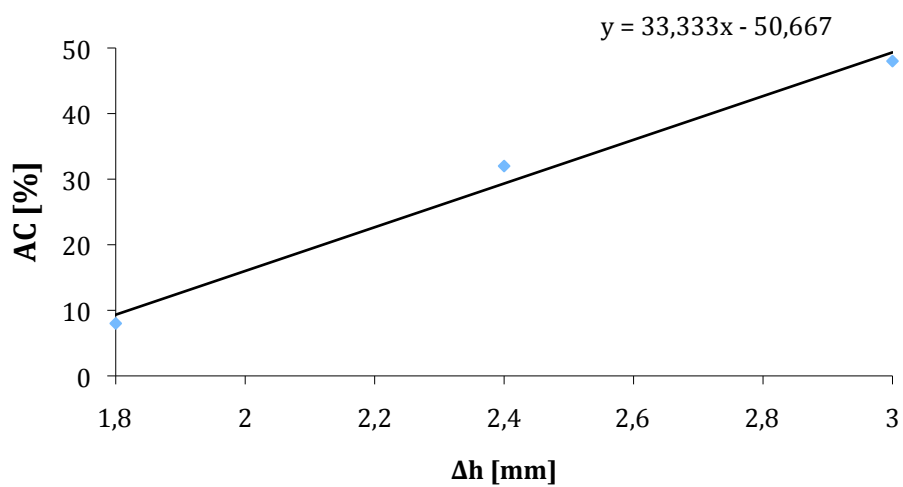


Figura 2. 21 Andamento dell'area di coaptazione (AC) in funzione del variare della distanza a cui vengono messi i punti (Δh).

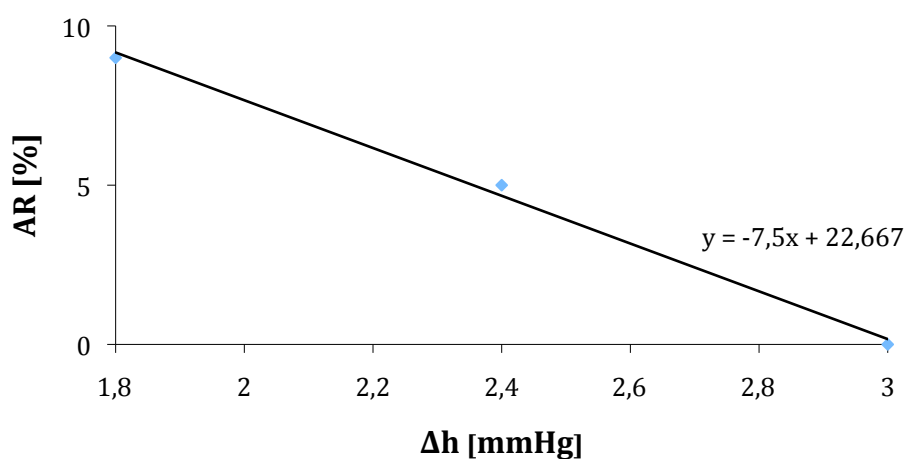


Figura 2. 22 Andamento dell'area di rigurgito (AR) in funzione del variare della distanza a cui vengono messi i punti (Δh).

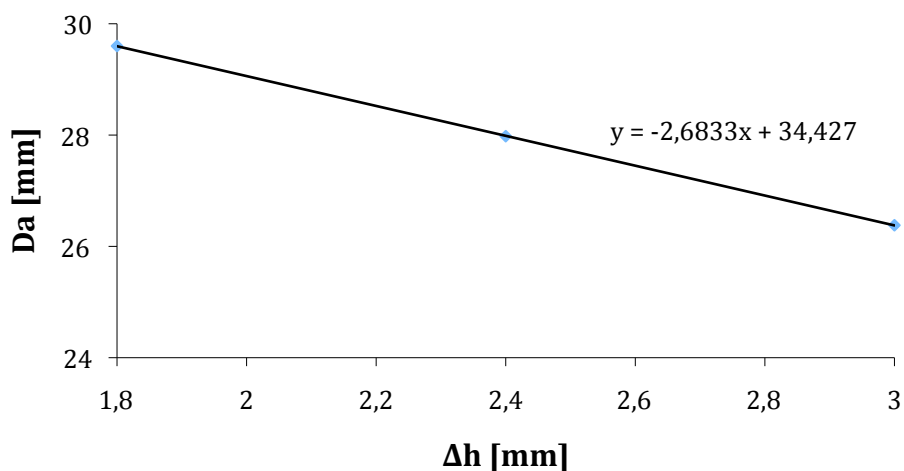


Figura 2. 23 Andamento del diametro dell'annulus (Da) in funzione del variare della distanza a cui vengono messi i punti (Δh).

Sulla base delle analisi svolte è stato possibile ricavare la posizione ideale del punto chirurgico, che coincide con la distanza di 3 mm dall'apice del triangolo. In termini percentuali, essendo l'altezza del triangolo pari a 6.3 mm nel modello patologico, corrisponde ad una distanza dall'apice pari al 48% dell'altezza del triangolo.

Visti i risultati dello studio computazionale è quindi possibile affermare che l'annuloplastica subcommissurale consente di ottenere sia una distribuzione degli sforzi simile a quella fisiologica sia il ripristino della corretta coaptazione dei foglietti.

Essendo l'annuloplastica subcommissurale una tecnica riparativa in uso già da diversi anni e vista la positiva incidenza in termini di ripristino funzionale, si è ritenuto necessario intraprendere uno studio sperimentale in vitro al fine di valutare l'influenza di tale approccio sulla fluidodinamica dell'UFRA.

Capitolo 3
Materiali e metodi

3.1 INTRODUZIONE

Lo scopo dell'annuloplastica subcommissurale è quello di aumentare l'area di coaptazione dei lembi, per ripristinare la continenza della valvola, e di stabilizzare i triangoli subcommissurali in modo da evitare l'aggravarsi dell'insufficienza.

L'obiettivo dei test *in vitro* oggetto del presente lavoro è valutare la variazione del comportamento fluidodinamico della valvola aortica in seguito alla chirurgia. In particolare, si vuole analizzare l'influenza dell'altezza di applicazione dei punti di sutura. A tale scopo, i campioni di radice aortica sono stati sottoposti a diversi livelli di annuloplastica: 50%, 60% e 80% (fig 3.1), considerando lo 0% come l'apice del triangolo subcommissurale e il 100% come la base. La valvola in configurazione fisiologica (cioè non sottoposta a trattamento chirurgico) è stata denominata per analogia *configurazione 0%*.

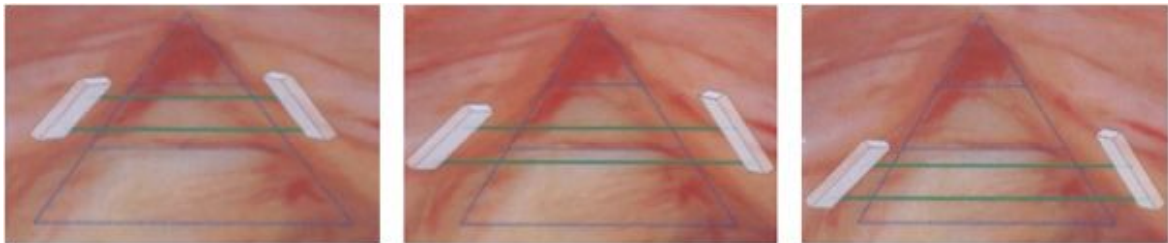


Figura 3. 1 Schema di riferimento delle diverse altezze di applicazione dei punti di sutura: 50% (sinistra), 60% (centro) e 80% (destra) dell'altezza totale del triangolo subcommissurale.

La configurazione 0% viene scelta come termine di paragone per valutare le variazioni delle grandezze fluidodinamiche rispetto ai valori fisiologici; la configurazione 50% per valutare la procedura chirurgica così come viene eseguita in sala operatoria; la configurazione 60% per verificare fino a che livello si possa spingere la chirurgia senza compromettere il funzionamento della valvola; la configurazione 80%, infine, per evidenziare gli effetti della tecnica suturando i triangoli al livello massimo compatibile con il fatto di non provocare una totale occlusione della valvola.

In questo capitolo verranno descritti il set-up sperimentale, la procedura di ottenimento dei campioni e la procedura di prova. Infine verranno introdotti i metodi di elaborazione dei dati che hanno permesso di effettuare l'analisi fluidodinamica.

3.2 IL BANCO PROVA

Il banco prova utilizzato in questa campagna sperimentale [Vismara] è in grado di ospitare il campione di UFRA e permette di effettuare l'intervento chirurgico direttamente su di esso con semplici manovre. Esso è provvisto di un sistema pompante volumetrico pulsatile controllato da una centralina dedicata, le cui impostazioni vengono modificate mediante un PC, di una sezione per l'alloggiamento del campione, di un simulatore di impedenza a tre elementi regolabili, di sistemi di misura delle grandezze emodinamiche di interesse (portata e pressioni) e di una videocamera ad alta velocità per la registrazione della cinematica dei foglietti valvolari (fig 3.2).

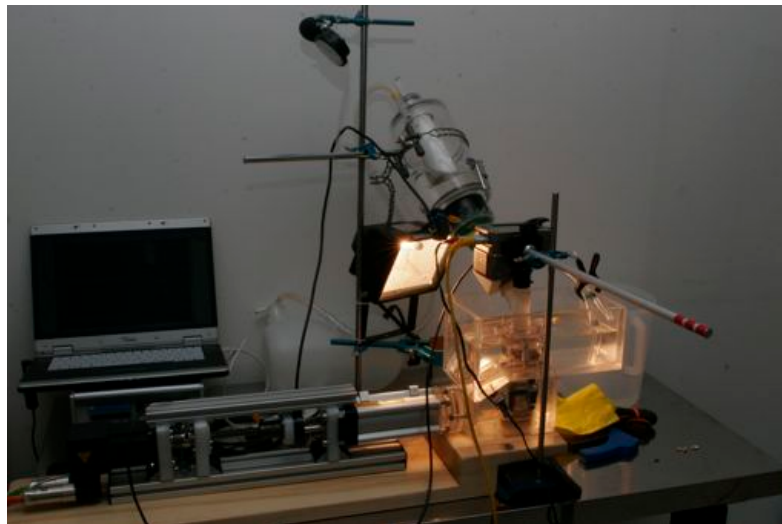


Figura 3. 2 Banco prova.

Come mostrato in figura 3.3, il sistema pompante (d) mette alternativamente in pressione o depressione il fluido di lavoro nella camera ventricolare (c). Durante la sistole il fluido viene spinto attraverso il campione di radice aortica (a) e il condotto di collegamento nel simulatore di impedenza sistemica (e), per poi passare nella riserva a pelo libero (b).

Durante la diastole il fluido di lavoro passa dalla riserva di nuovo all'interno della camera ventricolare, attraverso la valvola di servizio che svolge la funzione della valvola mitralica (in rosso).

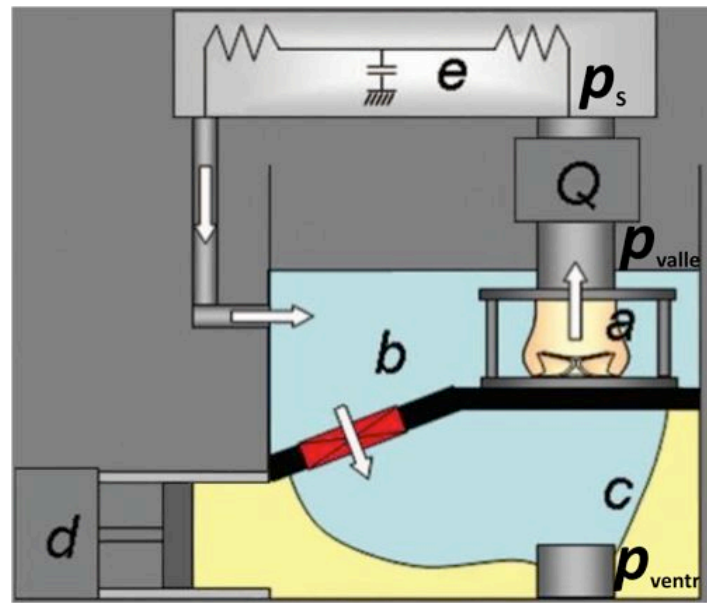


Figura 3. 3 Schema di funzionamento del banco prova.

3.2.1 Componenti fondamentali

Il banco prova è costituito da tre blocchi principali: la pompa pulsatile, la sezione per l'alloggiamento del campione e il simulatore di impedenza sistemica.

La **pompa pulsatile** è composta da un sistema cilindro-pistone (fig 3.4a) che garantisce la volumetricità ed è azionata da un motore a magneti permanenti a bassa inerzia (MCS06C41, Lenze, Hameln, Germany) comandato da un *driver* programmabile. La connessione meccanica tra motore e pistone è realizzata mediante una vite senza fine a ricircolo di sfere (SH12.7-12.7R, SFK, Göteborg, Sweden), che trasforma il moto di rotazione dell'albero motore nella traslazione del pistone (CPA Series Cylinders, Waircom-MBS, Granby, QC, Canada), dotato di sensori magnetici di fine corsa (FM158, Waircom-MBS). Il *driver* programmabile da un lato gestisce l'azionamento del motore, la forma d'onda di velocità e la direzione di rotazione, mentre dall'altro comunica mediante

interfaccia seriale con il PC, dal quale riceve le impostazioni di movimentazione. Il comando di avvio e quello di arresto vengono dati mediante una pulsantiera (fig 3.4b).

Il sistema permette di impostare la frequenza di pompaggio e il volume eiettato (*stroke volume*, SV) [Vismara].

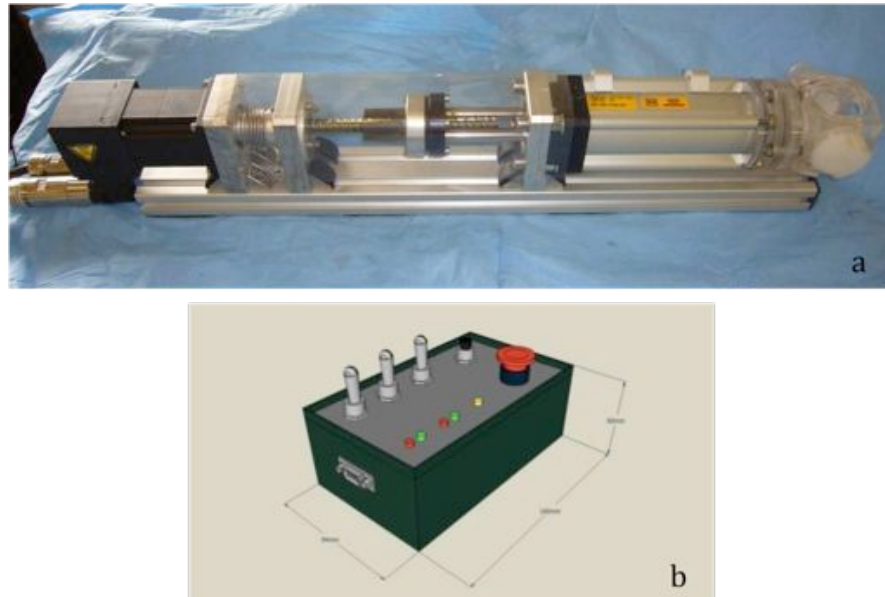


Figura 3. 4 Sistema pompante: attuatore idraulico (a) e relativa pulsantiera di comando (b).

La sezione per l'alloggiamento del campione (fig 3.5) è costituita da tre parti fondamentali, realizzate in PMMA in modo da consentire le ispezioni visive: il serbatoio principale, la camera ventricolare e il supporto per il campione (*holder*).

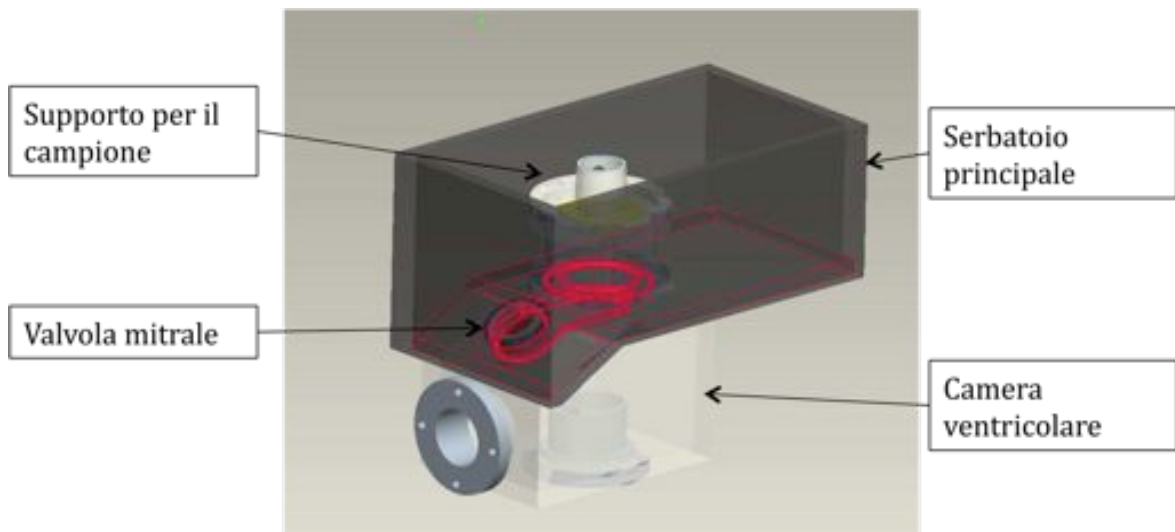


Figura 3. 5 Schema delle camere ventricolare e atriale con supporto del campione.

Il serbatoio principale viene utilizzato come sito per l'alloggiamento del campione e come riserva atriale. Esso è connesso alla camera ventricolare mediante una valvola di non ritorno di servizio, che funge da valvola mitrale. La connessione tra le due camere, realizzata senza interposizione di ulteriori condotti, minimizza l'inerzia del fluido durante il riempimento diastolico. Il supporto per il campione è ancorato alla riserva atriale mediante accoppiamento a baionetta ed è direttamente collegato alla camera ventricolare: in questo modo si crea continuità di flusso dal ventricolo al campione di UFRA, mentre le pareti esterne del vaso si trovano immerse nel fluido di lavoro a pressione pressoché atmosferica (fig 3.6).



Figura 3. 6 Supporto del campione collegato alla camera ventricolare. Le pareti della riserva atriale sono state rimosse per una migliore visione.

Come mostrato in figura 3.7, l'elemento di supporto è costituito da due piastre parallele la cui distanza è regolabile mediante tre distanziatori telescopici, consistenti in cilindri forati centralmente per l'inserimento di apposite viti. Tale elemento conferisce l'opportuna rigidità alla struttura valvolare, pur permettendo al tessuto i movimenti e le deformazioni che si verificano in vivo durante il ciclo cardiaco. Il campione viene suturato ad appositi patch in Dacron per interfacciare adeguatamente il tessuto naturale con la struttura rigida [Vismara].

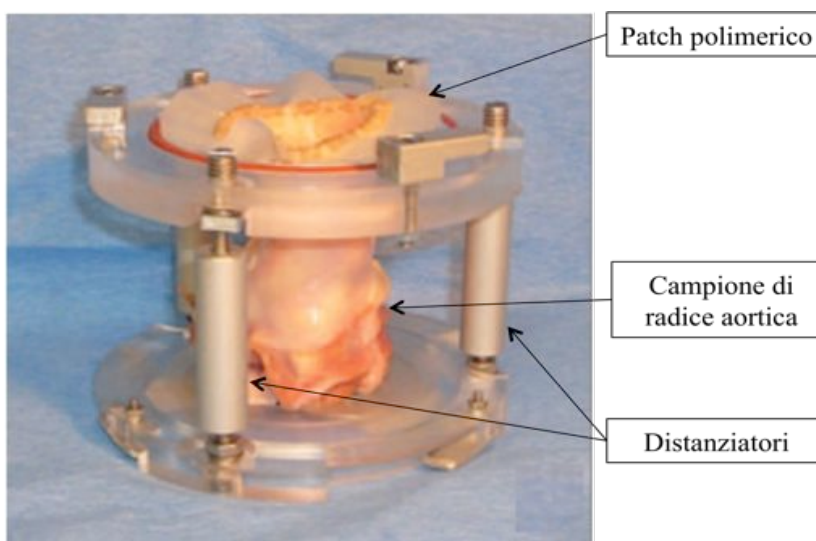


Figura 3. 7 Supporto del campione con radice aortica inserita.

Il **simulatore di impedenza sistemica** [Lanzarone] (fig 3.8) si basa su un modello a tre parametri, con la cosiddetta resistenza caratteristica R_c in serie a un parallelo tra resistenza periferica R_p e compliance C [Sharp]. Esso è realizzato in modo da soddisfare i requisiti di linearità e regolabilità, che garantiscono una semplice e immediata gestione del banco e permettono un'ampia versatilità nel simulare diverse condizioni fisiologiche e patologiche. Per il modulo che costituisce la resistenza periferica, la regolazione della caduta di pressione viene realizzata spostando assialmente un'asta rigida che ne costituisce l'anima, modificando la fluidodinamica e la geometria della sezione di ingresso. La regolazione del modulo di resistenza caratteristica, invece, è ottenuta tramite parzializzazione della sezione di passaggio. La compliance C è costituita da una camera d'aria di circa cinque litri di volume, suddiviso in due parti: una porzione, pari a circa un litro, integrata nel simulatore di impedenza e destinata ad accogliere le oscillazioni del fluido e la restante porzione, di circa quattro litri, tenuta separata dal simulatore per limitarne le dimensioni e collegata ad esso mediante un tubo [Vismara].

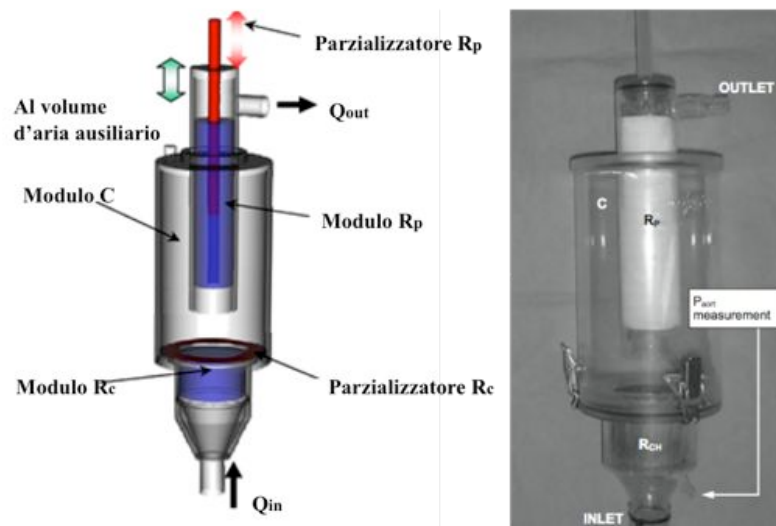


Figura 3. 8 Schema del simulatore di impedenza sistemica.

3.3 OTTENIMENTO DEI CAMPIONI

I campioni testati durante la campagna sperimentale comprendono l'intera radice aortica prelevata da cuori porcini. I cuori sono stati reperiti il giorno della macellazione dei capi di bestiame e sono stati utilizzati freschi o dopo conservazione per congelamento a -15°C .

La procedura per l'ottenimento dei campioni prevede diverse fasi.

Nel caso di utilizzo del cuore conservato, lo scongelamento viene eseguito a 4°C per circa ventiquattro ore.

Dal cuore intero si isola la radice aortica eliminando tutte le parti di tessuto fibroso e muscolare che la circondano. Poi si procede con la chiusura degli orifizi coronarici, per evitare perdite di fluido durante le prove (fig 3.9).



Figura 3. 9 Preparazione della radice aortica, fase di sutura delle coronarie.

Bisogna porre attenzione a conservare integro il lembo anteriore della mitrale, che viene suturato al tessuto paravalvolare (fig 3.10) in modo da ricostruire la giunzione ventricolo-arteriosa ottenendo una sezione di imbocco approssimativamente circolare.

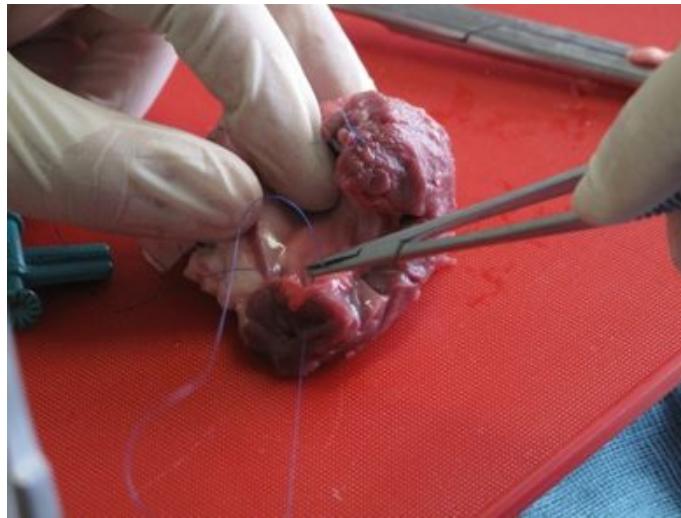


Figura 3. 10 Preparazione della radice aortica, fase di sutura del lembo mitralico.

Ottenuto il campione di UFRA, si procede con la sutura di due corone circolari in silicone rinforzato con Dacron che permettono di interfacciare la radice all'*holder*. Il diametro esterno dei due *patch* è imposto dalla dimensione del supporto, mentre quello interno viene determinato al momento, a seconda della dimensione della radice che si sta preparando. I *patch* vengono posizionati e bloccati in modo tale da tenere il campione in asse con l'*holder* e da non torcerlo (fig 3.11), ottenendo così acquisizioni video centrate senza compromettere i giusti movimenti della radice durante la prova.

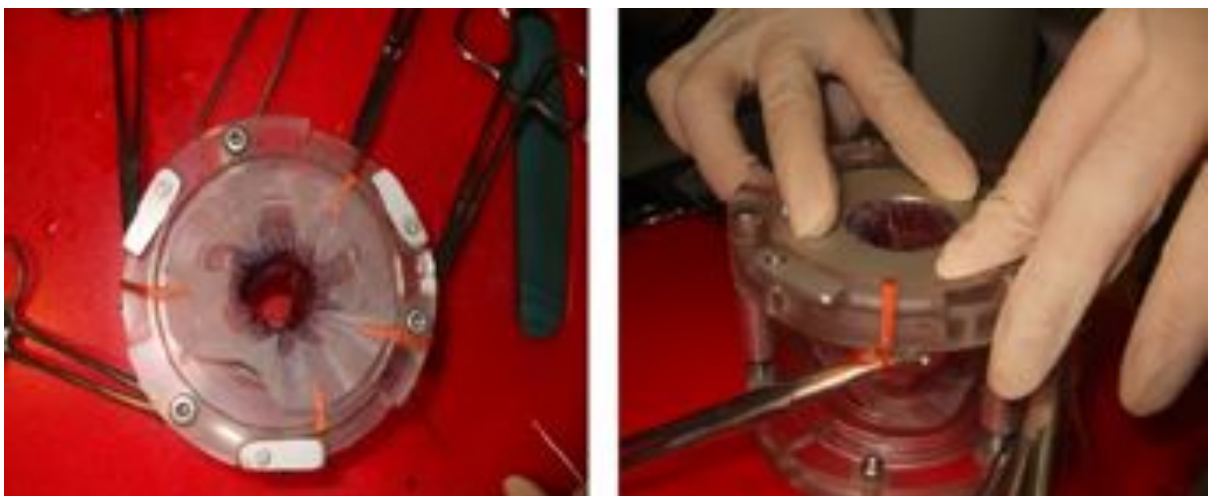


Figura 3. 11 Montaggio del campione all'interno dell'*holder*.

La distanza tra le due piastre parallele del supporto è regolata in funzione della lunghezza del tratto considerato.

L'*holder* che contiene il campione viene quindi ancorato alla sua sede nella riserva atriale del banco prova (fig 3.12).



Figura 3. 12 Posizionamento dell'*holder* nella camera atriale.

3.4 PROTOCOLLO DI PROVA

3.4.1 Strumentazione e acquisizione dati

Durante ogni esperimento, il comportamento idrodinamico del sistema viene caratterizzato rilevando simultaneamente tracciati di pressione (in tre siti di interesse) e di portata (in un sito di interesse).

Le pressioni sono misurate a monte della valvola (p_{ventr} in fig 3.3), a valle della valvola (p_{valle} in fig 3.3) e all'ingresso del simulatore di impedenza (p_s in fig 3.3). Tali misurazioni vengono fatte mediante trasduttori piezoresistivi, modello 143PC15 per la pressione ventricolare e modello 143PC05 per le pressioni di valle e del simulatore (Honeywell Inc, Morristown, NS, USA).

La portata è misurata all'uscita della valvola (Q in fig 3.3) mediante un flussimetro ad ultrasuoni (HT11R, Transonic System Inc, Itacha, NY, USA) con una sonda da 1 pollice,

ad una distanza tale da poter considerare il profilo di velocità non eccessivamente disturbato dalla dinamica dei foglietti valvolari.

Per poter ottenere misure attendibili, i trasduttori di pressione vengono calibrati e si interpone un gel tra la sonda del flussimetro e il tubo su cui è montata.

Contestualmente, si effettuano registrazioni video mediante una videocamera digitale ad alta velocità (Phantom Miro2, Vision Research, Wayne, NJ, USA), con una frequenza di acquisizione di 1200 fps. La videocamera è posizionata sopra la valvola e in asse con il supporto valvolare in modo da poter ottenere una visualizzazione del campione dal lato aortico ed estrarre informazioni sulla cinematica dei foglietti valvolari.

I tracciati vengono acquisiti mediante un convertitore A/D (USB-6009, National Instruments, Austin, TX, USA) e registrati su file di testo tramite PC con un software sviluppato in ambiente *LabView 8.6*, con una frequenza di acquisizione di 200 Hz.

I tracciati delle grandezze di interesse e i video vengono visualizzati in tempo reale su due monitor durante l'esperimento (fig 3.13).

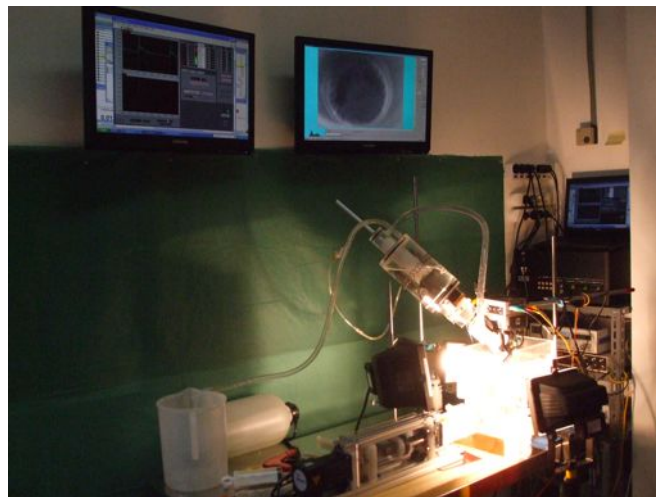


Figura 3. 13 Allestimento del laboratorio durante un esperimento. Nello schermo di sinistra vengono visualizzati i tracciati di pressioni e portata, mentre in quello di destra le immagini acquisite dalla videocamera ad alta velocità.

L'acquisizione di dati e immagini viene avviata quando si raggiunge una condizione di regime, con il circuito completamente debollato per ottenere tracciati ripetibili ed immagini di buona qualità. Le registrazioni dei valori delle grandezze

fluidodinamiche e delle immagini vengono eseguite simultaneamente e per una durata di almeno cinque cicli cardiaci. Per la sincronizzazione ci si avvale della funzione di trigger della videocamera: l'avvio della registrazione dei dati su PC attiva contemporaneamente la registrazione delle immagini video. Inoltre, il segnale di trigger è registrato contestualmente ai tracciati idrodinamici.

3.4.2 Procedure di test

All'inizio di ogni test, dopo aver montato l'*holder* sulla riserva atriale e averlo collegato con il simulatore di impedenza, si riempie il circuito con acqua distillata, si impostano la frequenza e il volume di eiezione e si fa partire la pompa, per verificare che non ci siano perdite a livello delle coronarie o in corrispondenza dei collegamenti idraulici, e, successivamente, a pompa ferma, si effettua l'offset delle pressioni.

Dopo aver eseguito tali operazioni si procede con il test, che prevede due condizioni di lavoro (ottenute variando la frequenza a parità di volume di eiezione della pompa) definite condizione di riposo e condizione di esercizio (tab 3.1).

CONDIZIONE DI LAVORO	FREQUENZA [bpm]	VOLUME DI EIEZIONE [ml]
Riposo	70	70
Esercizio	100	70

Tabella 3. 1 Condizioni di lavoro utilizzate per il test di ogni radice aortica.

Il protocollo di prova iniziale prevedeva il test di ogni campione di UFRA in entrambe le condizioni di lavoro, con livello di chirurgia effettuato allo 0%, al 50% e all'80% dell'altezza del triangolo, secondo la procedura descritta di seguito. La radice aortica non trattata (configurazione 0%), montata sull'*holder* e ancorata alla riserva atriale, viene testata nella condizione di riposo e, una volta terminate le acquisizioni, nella condizione di esercizio. Successivamente, il supporto viene staccato dal serbatoio principale e, senza smontare il campione (fig 3.14a), il cardiocirurgo effettua l'annuloplastica subcommissurale ad un livello pari al 50% dell'altezza su tutti e tre i

triangoli (fig 3.14b); si procede quindi con il test nelle due condizioni di lavoro. Infine, con la medesima procedura, si passa all'applicazione dei punti all'80% dell'altezza dei triangoli (fig 3.14d), dopo aver rimosso quelli applicati in precedenza, e si ripete il test a 70 bpm e a 100 bpm.

L'elaborazione dei dati e la loro analisi, svolta in collaborazione con l'equipe di cardiocirurghi, hanno portato, inoltre, ad una variazione del protocollo di prova *in itinere*: per alcuni campioni è stata eliminata la condizione di lavoro di esercizio ed è stata aggiunta quella ad un livello di chirurgia al 60% dell'altezza (fig 3.14c). Per questi campioni, dunque, il protocollo di prova prevede il test della radice aortica nelle configurazioni 0%-50%-60%-80% nella sola condizione di riposo.

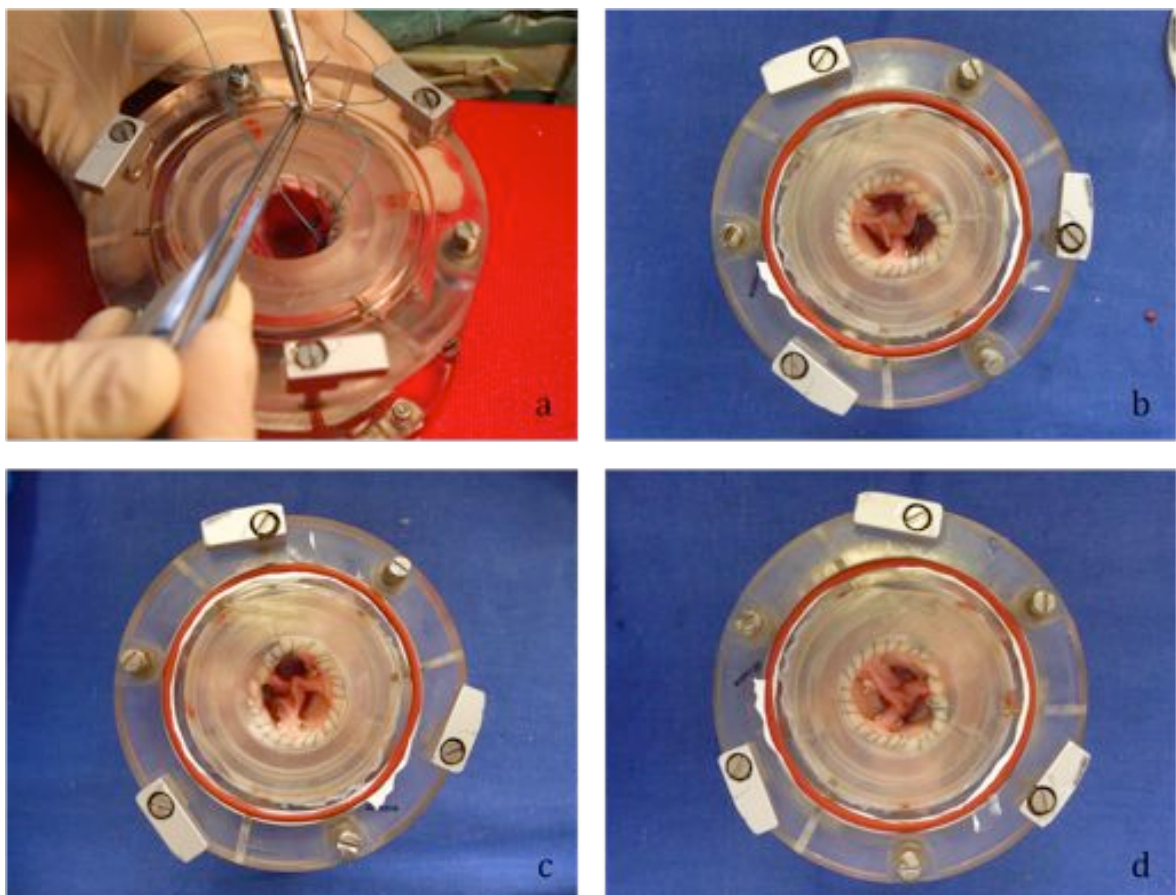


Figura 3. 14 Preparazione del campione. La chirurgia viene applicata senza smontare il campione dal supporto (a) alle diverse altezze percentuali: 50% (b), 60% (c) e 80% (d).

Sono stati svolti in totale undici esperimenti andati a buon fine. In tabella 3.2 viene riportato il numero di prove eseguite per ogni condizione di lavoro e configurazione chirurgica.

	Configurazione chirurgica			
Condizione di lavoro	0%	50%	60%	80%
RIPOSO	11	11	6	11
ESERCIZIO	6	6	1	5

Tabella 3. 2 Numero di campioni testati nelle diverse condizioni di prova.

Il numero di esperimenti è diverso per ogni condizione di lavoro a causa della variazione del protocollo di prova avvenuta a campagna sperimentale già avviata.

3.5 PROCEDURE DI ELABORAZIONE

Per ogni prova i dati registrati su file (di testo) vengono elaborati tramite Microsoft Excel (Microsoft Corp., Santa Rosa, CA, USA).

Le grandezze di interesse sperimentale, ottenute dall'acquisizione e dall'elaborazione, sono suddivise in due categorie: grandezze di controllo e grandezze di valutazione. Le prime permettono di verificare la ripetibilità dei dati, mentre le seconde consentono di valutare le variazioni fluidodinamiche dovute all'applicazione dell'annuloplastica subcommissurale.

Nell'analisi di ciascun tracciato, si considerano cinque cicli cardiaci consecutivi, a partire dalla prima sistole completa registrata. Le grandezze di interesse vengono calcolate per ogni ciclo e i valori finali sono il risultato della media sui cinque cicli.

Per confrontare i risultati ottenuti dalle diverse applicazioni della chirurgia con quelli della valvola fisiologica, si effettua uno studio statistico tramite il test di analisi della varianza (ANOVA).

3.5.1 Grandezze di controllo

Le grandezze di controllo sono la pressione del simulatore di impedenza, la portata eiettata e il volume di eiezione sistolico. Esse sono analizzate per verificare che le condizioni di lavoro imposte al banco prova vengano effettivamente rispettate.

La **pressione del simulatore di impedenza (p_s)**, viene sperimentalmente tenuta sotto controllo regolando il modulo di resistenza periferica in modo da ottenere in tutte le prove andamenti pulsatili, nel range compreso tra 80 mmHg (pressione diastolica) e 120 mmHg (pressione sistolica).

La **portata (Q)** deve essere costante a parità di condizioni di prova (4.5 l/min a riposo e 6.5 l/min esercizio). Il fatto che la portata istantanea misurata dal flussimetro non sia quella effettivamente erogata dal sistema pompante, in quanto la sonda viene posizionata a valle della valvola per esigenze costruttive del banco prova, comporta delle variazioni significative sul tracciato. Infatti, gli effetti inerziali, dovuti alla presenza dei collegamenti idraulici, e quelli capacitivi, dovuti alla presenza della radice aortica naturale, comportano un ritardo di propagazione dell'onda e una distorsione dell'onda stessa, che presenta picchi sistolici e diastolici più marcati.

Il **volume eiettato sistolico** (*stroke volume*, **SV**) è calcolato come

$$SV = \int_{t_s} Q(t)dt \text{ [ml]}$$

dove t_s è il tempo di sistole (intendendo come sistole l'intervallo di tempo in cui la portata misurata dal flussimetro è sempre positiva).

Esso corrisponde all'area sottesa dalla portata sistolica (fig 3.15, in giallo) e deve avere un valore il più possibile vicino a quello impostato sul sistema pompante (70 ml).

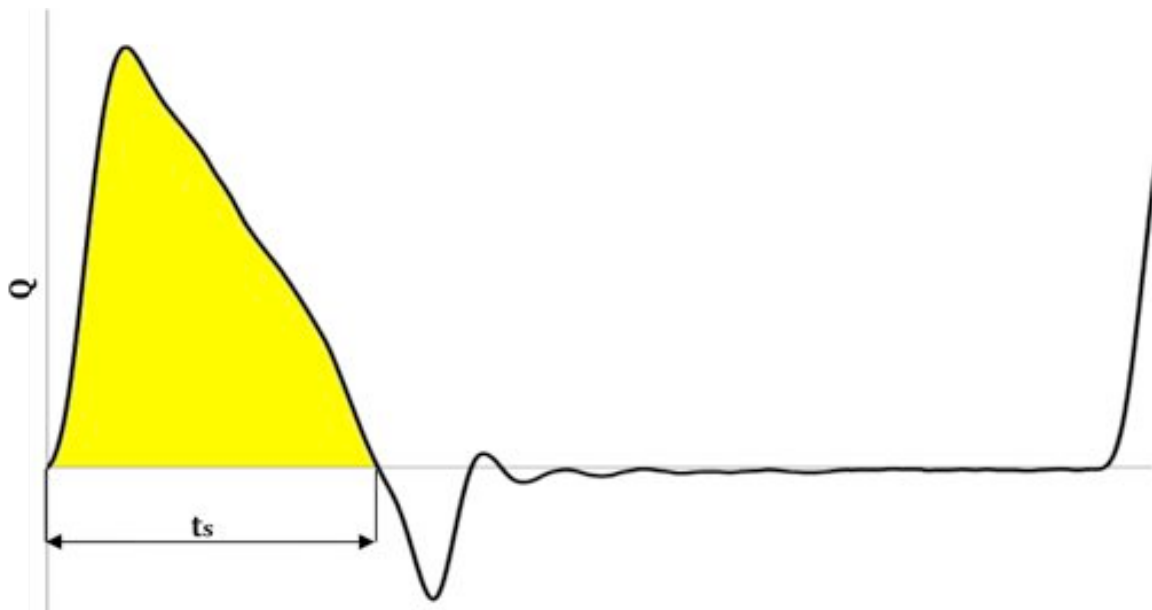


Figura 3. 15 Andamento qualitativo della portata misurata, riportato a titolo d'esempio. L'area in giallo rappresenta il volume eiettato sistolico, pari all'integrale della portata nel tempo di sistole (t_s).

3.5.2 Grandezze di valutazione

Le grandezze di valutazione sono quelle attraverso le quali si definisce il comportamento della valvola. In particolare, in questo lavoro sono stati considerati la caduta di pressione sistolica transvalvolare, l'area dell'orifizio efficace, il volume di rigurgito, la frazione di rigurgito (valutazione funzionale) e i tempi di apertura e chiusura dei foglietti valvolari (valutazione cinematica). Il confronto dei valori e dei tracciati ottenuti in configurazione fisiologica con quelli ottenuti nelle valvole sottoposte a chirurgia alle diverse altezze permette di valutare l'influenza dell'annuloplastica subcommissurale sulla funzionalità valvolare. Se i risultati hanno valori confrontabili, la chirurgia non ha comportato cambiamenti rilevanti; viceversa, se hanno valori significativamente diversi, la chirurgia ha compromesso l'efficienza valvolare.

La **caduta di pressione sistolica (Δp) istantanea** a cavallo della valvola viene calcolata come

$$\Delta p(t) = p_{\text{ventr}}(t) - p_{\text{valle}}(t) \text{ [mmHg]}$$

Particolare attenzione viene data anche al valore medio del Δp sistolico, calcolato come

$$\Delta p_{\text{medio}} = \frac{\int_{t_s} \Delta p(t) dt}{t_s} \text{ [mmHg]}$$

L'**area dell'orifizio efficace** (*Effective Orifice Area, EOA*), corrispondente all'area di un orifizio circolare non ostruttivo che provochi la stessa caduta di pressione della valvola, è stato calcolato come [Walker]:

$$\text{EOA} = \frac{Q_{\text{rms}}}{3.1 \sqrt{\Delta p_{\text{medio}}}} \text{ [cm}^2\text{]}$$

dove Q_{rms} è la portata quadratica sistolica media ed è calcolata come

$$Q_{\text{rms}} = \sqrt{\frac{\int_{t_s} Q^2 dt}{t_s}} \text{ [l/min]}$$

I valori della portata quadratica sistolica media dipendono dalle condizioni di prova e presentano valori tipici di 20 l/min in condizione di riposo e 30 l/min in condizione di esercizio.

Il **volume di riurgito** (*Reverse Volume, RV*) corrisponde alla quantità di fluido che in diastole passa dall'aorta al ventricolo sinistro ed è calcolato come

$$RV = \int_{t_d} Q_{\text{mtd}}(t) dt \text{ [ml]}$$

Per calcolare il volume di rigurgito si considera la portata telediastolica (Q_{mtd}), escludendo quindi il picco di rigurgito, e la si integra sull'intero intervallo diastolico (fig 3.15, in giallo).

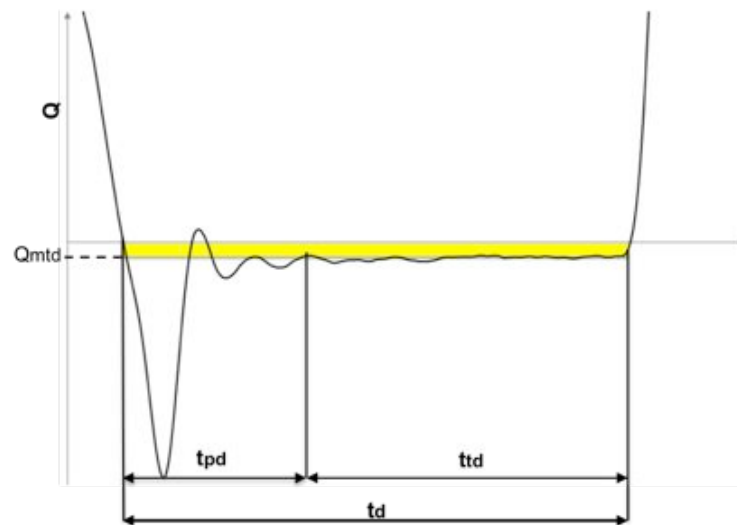


Figura 3. 16 Andamento qualitativo della portata nel tempo. L'area in giallo rappresenta il volume di rigurgito; t_{pd} (protodiastole) rappresenta la fase di rigurgito dinamico, mentre t_{td} (telediastole) quella di rigurgito statico. Q_{mtd} è la portata media telediastolica.

Si opta per questa modalità di calcolo poiché recenti studi *in vitro*, effettuati sulla valvola aortica, hanno mostrato che le oscillazioni di portata che hanno luogo subito dopo la chiusura della valvola sono un effetto transitorio la cui origine è da attribuirsi principalmente alle limitazioni del set up sperimentale e non alle prestazioni del campione valvolare. Infatti, i primi picchi negativi presenti in protodiastole sono dovuti principalmente all'interazione tra l'inertanza dei condotti idraulici e la compliance dei foglietti valvolari e mascherano la portata retrograda che si verifica in protodiastole [Vismara].

La **frazione di rigurgito** (*Regurgitant Fraction, RF*) corrisponde al rapporto tra RV e SV ed è espresso in termini percentuali

$$RF = \frac{|RV|}{SV} [\%]$$

Valori bassi di RF indicano una migliore continenza della valvola.

I **tempi di apertura e chiusura** [ms] dei foglietti valvolari sono valutati in modo semi-quantitativo a partire dalle registrazioni video attraverso il conteggio dei frames, nota la frequenza di acquisizione della videocamera (1200 fps). La fase di apertura (fig 3.17) è identificata a partire dalla comparsa del primo orifizio visibile fino alla completa apertura dei lembi. La fase di chiusura (fig 3.18), invece, è identificata a partire dall'inizio della riduzione dell'orifizio fino al primo contatto totale visibile tra i lembi valvolari.

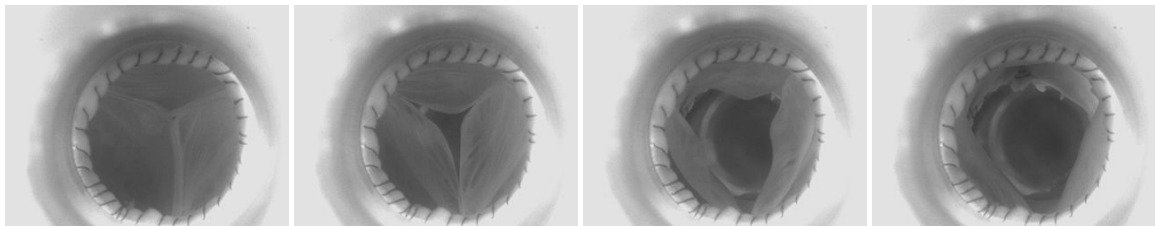


Figura 3. 17 Fase di apertura della valvola aortica dal primo orifizio visibile (a sinistra) all'apertura completa (a destra).

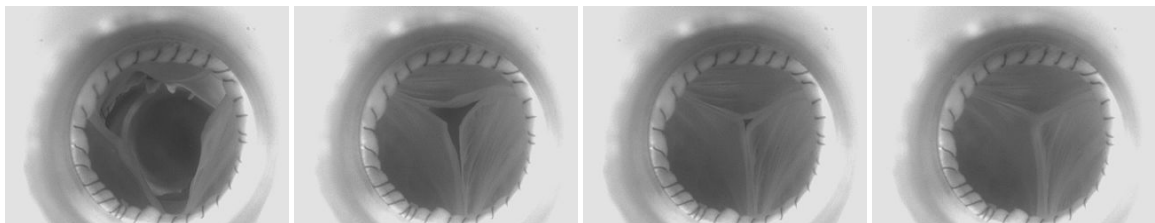


Figura 3. 18 Fase di chiusura della valvola aortica dalla diminuzione dell'orifizio visibile (a sinistra) al primo contatto tra i tre lembi (a destra).

3.5.3 Analisi statistica

L'analisi della varianza (ANOVA) è una metodologia statistica nata nell'ambito della ricerca sperimentale per valutare l'effetto di determinati fattori, variabili indipendenti, sulla variabile dipendente. L'ANOVA studia la varianza sia tra i campioni appartenenti allo stesso gruppo sia tra campioni appartenenti a gruppi diversi.

L'obiettivo del test è verificare o meno l'indipendenza statistica tra i valori delle grandezze di interesse al variare dell'altezza della chirurgia.

Dal momento che si ha una sola variabile indipendente (l'altezza della chirurgia) e che le misure vengono effettuate più volte sullo stesso soggetto, è necessario utilizzare il test ANOVA ad una via per misure ripetute.

La verifica di distribuzione normale si effettua mediante il test di Kolgorov-Smirnov. Nel caso di distribuzioni non normali viene usato il test ANOVA *on ranks* per misure ripetute.

Se l'analisi della varianza risulta significativa ($p < 0.05$) allora vuol dire che non tutte le medie dei gruppi considerati sono tra loro uguali. Occorre andare a ricercare quale o quali coppie di gruppi rendono significativa l'ANOVA, ossia si deve identificare quali coppie di medie siano significativamente differenti: per farlo si utilizza il test *post-hoc* di Tukey (significativo per $p < 0.05$).

Vengono analizzate solo le configurazioni 0%, 50% e 80% in condizioni di riposo poiché per le altre conformazioni non è disponibile un numero sufficiente di campioni.

3.6 MODELLO A PARAMETRI CONCENTRATI

Il modello a parametri concentrati viene sviluppato con l'obiettivo di chiarire alcune peculiarità riscontrabili nei tracciati sperimentali, basandosi sull'analisi dei fenomeni dinamici in gioco, senza tuttavia avere la pretesa di utilizzarlo come strumento predittivo.

In particolare, si valutano la caduta di pressione transvalvolare e la portata misurate durante le attività sperimentali, nelle diverse condizioni di prova.

La modellizzazione a parametri concentrati permette di descrivere un sistema dinamico mediante equazioni differenziali ordinarie, "concentrando" in parametri discreti il comportamento di sistemi distribuiti nello spazio.

Le ipotesi fondamentali sono le seguenti:

- fluido incomprimibile e viscoso;
- flusso in un generico tratto del circuito considerato come "zero-dimensionale": alla distribuzione di velocità si sostituisce la velocità media di sezione o, meglio, la portata in volume istantanea $Q(t)$, nei vari punti del circuito idraulico;

- si trascurano completamente i contributi rappresentati dai termini convettivi presenti nell'equazione di Navier-Stokes;
- la dissipazione dell'energia viene messa in conto mediante elementi resistivi il cui valore può derivare da considerazioni empiriche, da identificazioni del modello o da formulazioni teoriche, come quella di Poiseuille (condotto rettilineo di lunghezza l e diametro D):

$$R = \frac{128\mu L}{\pi D^4} \text{ [mmHg*s/l]}$$

- la deformabilità dei vasi, messa in conto come rapporto tra la variazione di volume ΔV del vaso e la variazione di pressione ai suoi capi Δp , è definita compliance C , che dipende dalle caratteristiche dimensionali (raggio, lunghezza e spessore) e meccaniche (modulo di elasticità) della parete del vaso

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p} \text{ [l/mmHg].}$$

In termini differenziali si può scrivere

$$dV = C dp$$

e quindi si può scrivere anche

$$\frac{dV}{dp} = C \frac{dp}{dt}$$

- gli effetti inerziali sono messi in conto mediante una grandezza chiamata inertanza (L), che discende dalla formulazione della conservazione della quantità di moto per un cilindro di fluido di lunghezza l e di diametro D :

$$L = k_u \frac{4\rho l}{\pi D^2} \text{ [mmHg*s}^2\text{/l]}$$

dove k_u è un fattore di forma che tiene conto del profilo di velocità [Jager].

- per la viscosità e la densità si considerano i valori dell'acqua a temperatura ambiente:

$$\mu = 1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$$

$$\rho = 1000 \text{ Kg/m}^3$$

3.6.1 Costruzione del circuito idraulico

Il modello a parametri concentrati riproduce il set-up sperimentale utilizzato per i test. Si possono distinguere tre blocchi fondamentali: il sistema pompante, la radice aortica e l'impedenza periferica.

Il **sistema pompante** è modellizzato mediante un generatore di corrente (fig 3.19).



Figura 3. 19 Modellizzazione del sistema pompante mediante generatore di corrente.

Come forzante di ingresso viene utilizzata la forma d'onda di Swanson e Clark (fig 3.20) [Swanson]:

$$Q_{sc} = 1.52Q_m \frac{T_C}{T_S} \left[\text{sen}\left(\frac{\pi t}{T_S}\right) + 0.25\text{sen}\left(\frac{2\pi t}{T_S}\right) + 0.1\text{sen}\left(\frac{3\pi t}{T_S}\right) \right]$$

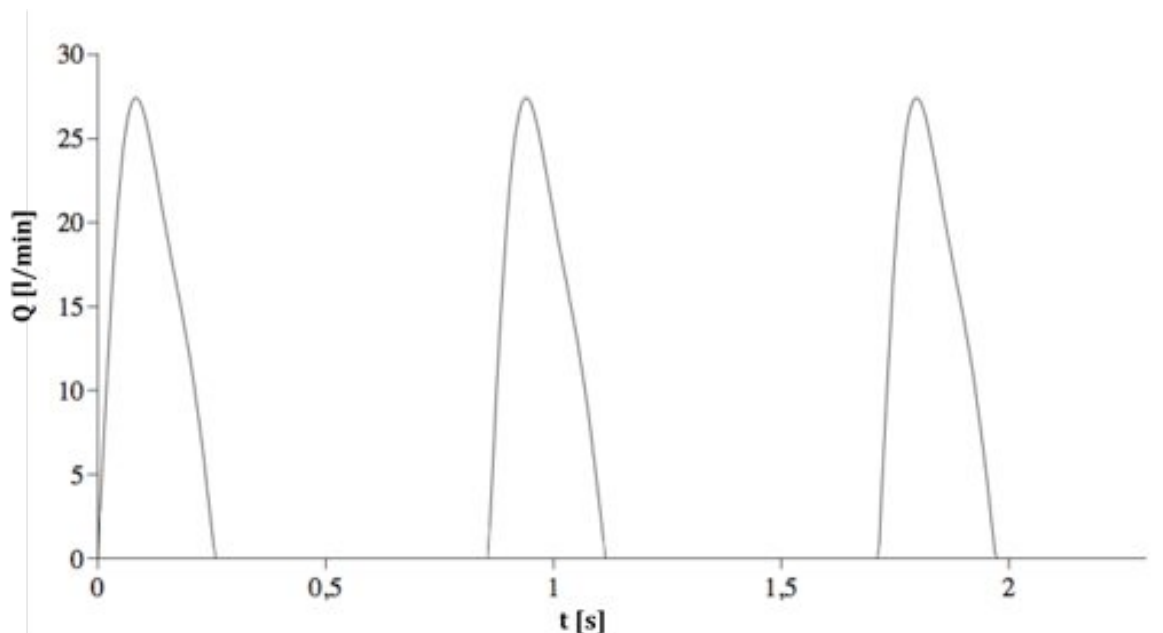


Figura 3. 20 Forma d'onda di Swanson e Clark.

Il fatto che la forma d'onda di Swanson e Clark abbia la diastole a portata nulla, comporta notevoli limitazioni nella modellizzazione a parametri concentrati. Dal momento che non si considerano la natura reale della valvola (*backflow* ed elasticità) e la presenza di componenti idraulici che modificano la portata (condotti, camera ventricolare, valvola mitrale e guarnizioni del pistone), la portata di Swanson e Clark non corrisponde a quella che effettivamente passa attraverso la valvola, ma si suppone ragionevolmente che ne sia una buona approssimazione. Infatti, lo scopo del modello a parametri concentrati non è predire, ma spiegare alcune peculiarità del comportamento idrodinamico del sistema.

La **radice aortica** viene schematizzata mediante un modello che comprende gli effetti dissipativi, viscoelastici e inerziali (fig3.21).

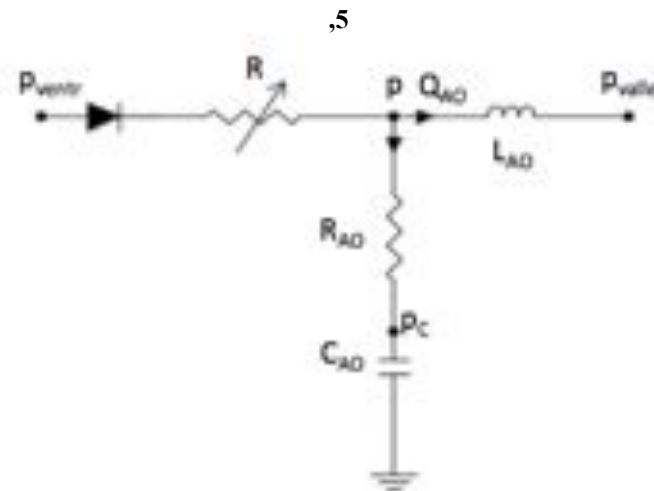


Figura 3. 21 Modello del campione di radice aortica.

dove

- il diodo rappresenta l'apertura e la chiusura della valvola.
- R rappresenta il termine dissipativo variabile legato alla perdita di carico concentrata dovuta all'applicazione della chirurgia alla diverse altezze.
- R_{AO} indica la resistenza della valvola aortica che funge da smorzatore dell'effetto capacitivo dovuto alla visco-elasticità della parete aortica. Non essendo posta in serie alla linea principale, comporta una dissipazione, ma non di tipo idraulico.
- C_{AO} è la compliance della valvola e tiene in considerazione l'elasticità della parete.
- L_{AO} rappresenta l'inertanza del campione, comprensivo quindi di giunzione ventricolo-arteriosa, valvola aortica e primo tratto di aorta ascendente.

La modellizzazione della radice aortica ha un limite fondamentali: non è presente un elemento che rappresenti la compliance dei foglietti valvolari. Tale mancanza modifica i tracciati della portata in protodiastole, dal momento che non c'è il picco negativo dovuto alla parte di portata che riempie i foglietti dal lato aortico subito dopo la chiusura dei lembi (visibile sperimentalmente perché la portata viene rilevata a valle della valvola). Visti gli scopi del modello, le variazioni dei tracciati non si ritengono significative.

L'impedenza periferica è mostrata in figura 3.22.

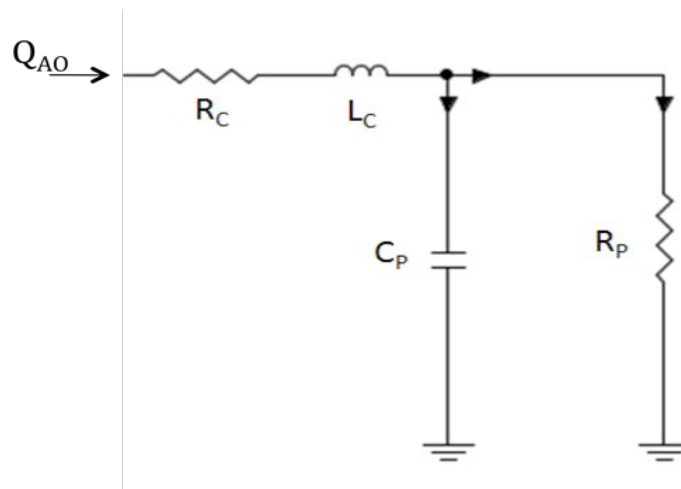


Figura 3. 22 Schema rappresentativo dell'impedenza periferica.

dove:

- R_c , R_p e C_p indicano, rispettivamente, il modulo di resistenza periferica, il modulo di resistenza caratteristica e la compliance (vedi paragrafo 3.2.1);
- L_c rappresenta l'inertanza del tubo, su cui viene posizionata la sonda del flussimetro, che collega il campione al simulatore di impedenza;
- Q_{AO} è la portata in ingresso al simulatore e corrisponde alla portata misurata sperimentalmente.

Il circuito elettrico che rappresenta l'intero apparato sperimentale è schematizzato in figura 3.23.

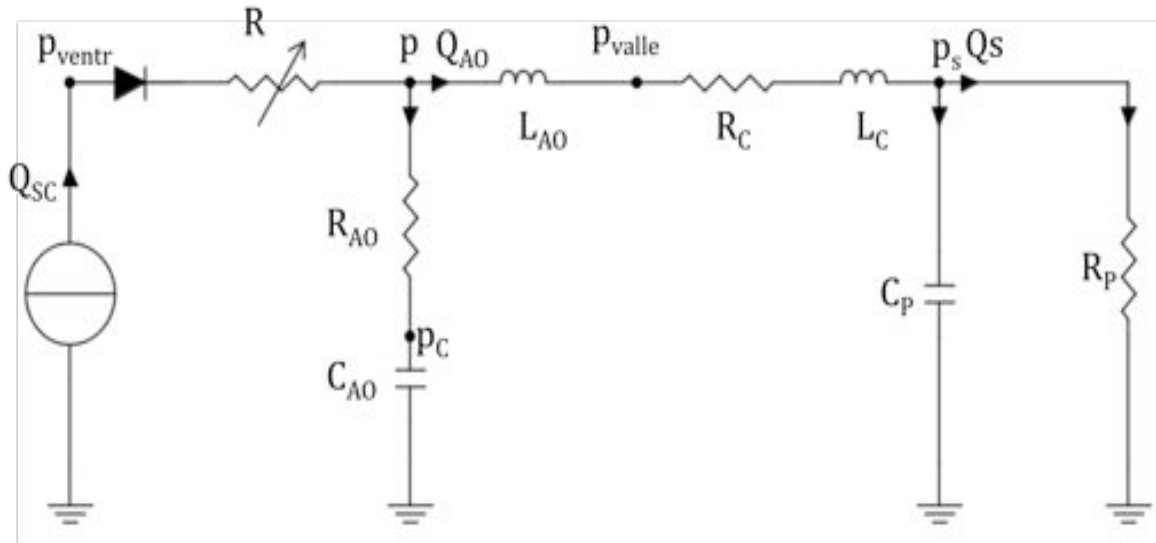


Figura 3. 23 Modellizzazione dell'apparato sperimentale.

dove

- p_{ventr} , p_{valle} e p_s indicano le pressioni che vengono acquisite durante la prova;
- p_c , p e Q_s non hanno interesse sperimentale, ma sono variabili ausiliarie presenti nelle equazioni che descrivono il modello.

3.6.2 Equazioni del circuito

Considerando un generico blocco RLC, con le ipotesi definite precedentemente, la conservazione della massa è espressa dall'equazione

$$Q_i(t) - Q_{i+1}(t) = \frac{dV_i}{dt} = C_i \frac{dp(t)}{dt}$$

mentre l'equazione di conservazione della quantità di moto diventa

$$p_{i-1}(t) - p_i(t) = L_i \frac{dQ(t)}{dt} + R_i Q_i(t)$$

dove $Q_i(t)$ e $Q_{i+1}(t)$ sono le portate in volume entrante e uscente dal blocco considerato, mentre $p_{i-1}(t)-p_i(t)$ è la caduta di pressione ai capi del medesimo blocco.

Le equazioni che risolvono il circuito elettrico rappresentato in figura 3.23 sono le seguenti:

$$Q_S = \frac{P_S}{R_P}$$

$$\frac{dp_S}{dt} = \frac{1}{C_P} (Q_{AO} - Q_S)$$

$$\frac{dQ_{AO}}{dt} = \frac{1}{L_C + L_{AO}} (p - p_S - R_C Q_{AO})$$

$$p_{valle} = L_C \frac{dQ_{AO}}{dt} + R_C Q_{AO} + p_S$$

$$\frac{dp_C}{dt} = \frac{1}{C_{AO}} (Q - Q_{AO})$$

$$p = R_{AO} (Q - Q_{AO}) + p_C$$

$$p_{ventr} = p + RQ$$

$$\Delta p = p_{ventr} - p_{valle}$$

Per la simulazione del modello a parametri concentrati si utilizza il software Simnon3®, che è in grado di risolvere sistemi dinamici non lineari. Si considera un sistema a tempo continuo, con un'accuratezza relativa richiesta alla soluzione pari a 0.01 e un *time step* di 0.005, corrispondente alla frequenza di acquisizione di 200 Hz impostata durante le prove sperimentali. I dati implementati vengono esportati su file di testo e successivamente elaborati in Microsoft Excel con le stesse modalità descritte per quelli sperimentali. Il codice implementato in Simnon3® per la simulazione viene riportato in Appendice.

3.6.3 Protocollo di simulazione

Per poter rappresentare la perdita di carico dovuta all'applicazione della procedura chirurgica si utilizza una relazione quadratica, rappresentativa di una dissipazione energetica associata ad una perdita di carico concentrata:

$$\Delta p = kQ^2$$

dove k è il coefficiente che caratterizza la variazione di resistenza con la portata ($R = kQ$ in fig 3.23) e viene ricavato dalle equazioni descritte in seguito.

Integrando l'equazione di conservazione della quantità di moto, scritta per il solo ramo che contiene gli elementi R e L , si ottiene:

$$\int_0^{t_s} \Delta p dt = k \int_0^{t_s} Q^2 dt + L \int_0^{t_s} \frac{dQ}{dt} dt$$

Dal momento che

$$\begin{aligned} \int_0^{t_s} \Delta p dt &= \Delta p_{medio} t_s \\ \int_0^{t_s} Q^2 dt &= Q_{rms}^2 t_s \\ \int_0^{t_s} \frac{dQ}{dt} dt &= \frac{1}{t_s} (Q|_{t_s} - Q|_0) = \frac{1}{t_s} (0 - 0) = 0 \end{aligned}$$

si ottiene:

$$\Delta p_{medio} t_s = k Q_{rms}^2 t_s$$

Inoltre, il Δp_{medio} si può ricavare dalla definizione di EOA (vedi paragrafo 3.5.2):

$$\Delta p_{medio} = \frac{Q_{rms}^2}{3.1^2 EOA^2}$$

Uguagliando le ultime due equazioni si ottiene l'espressione del coefficiente k in funzione dell'EOA (quest'ultimo espresso in cm^2):

$$k = \frac{60^2}{3.1^2 EOA^2} [\text{mmHg} \cdot \text{s}^2 / \text{l}^2].$$

Per valutare la variazione della resistenza valvolare in funzione dell'altezza di applicazione dell'annuloplastica, nelle simulazioni si fa variare l'EOA tra 1 e 4 cm^2 , considerando $EOA=1 \text{ cm}^2$ come rappresentativo della chirurgia all'80% e $EOA=4 \text{ cm}^2$ come rappresentativo della valvola fisiologica.

Per ottenere con il modello tracciati di portata rappresentativi delle condizioni sperimentali, passando da una configurazione all'altra bisogna variare anche la portata media. Infatti, mentre nei tracciati acquisiti sperimentalmente il picco sistolico diminuisce all'aumentare dell'altezza della chirurgia a causa della portata di rigurgito che fluisce attraverso la valvola mitrale per l'elevata pressione, nel modello la Q_{media} è un parametro utilizzato per generare l'onda di portata sistolica che costituisce la forzante. Nella simulazione è quindi necessario variare intenzionalmente la portata media per ottenere dei picchi sistolici confrontabili con quelli dei dati elaborati (tab 3.3)

EOA [cm^2]	Q_{media} [l/min]
4	5
3	4.9
2	4.8
1	4.5

Tabella 3. 3 Valori impostati di EOA e Q_{media} per simulare l'applicazione dell'annuloplastica alle diverse altezze e avere un confronto qualitativo con il risultato sperimentale.

I valori delle resistenze, inertanze e capacitance utilizzati nella simulazione sono riportati in tabella 3.4.

Resistenze [mmHg*s/l]	Inertanze [mmHg*s²/l]	Capacitanze [l/mmHg]
$R_{AO} = 0.130$	$L_{AO} = 1.974$	$C_{AO} = 0.0001$
$R_c = 49.6$	$L_c = 0.148$	-
$R_p = 927.8$	-	$C_p = 0.0036$

Tabella 3. 4 Valori di resistenza, inertanza e capacitanza utilizzati nelle simulazioni.

La frequenza cardiaca impostata nell'implementazione è di 70 bpm, con un tempo di sistole pari a 1/3 del tempo di diastole ($t_{ciclo} = 0.857$ s, $t_s = 0.214$ s).

Capitolo 4

Risultati

4.1 RISULTATI SPERIMENTALI

Per ogni grandezza analizzata, secondo le modalità descritte nel capitolo 3, vengono riportati un grafico esemplificativo dell'andamento nel tempo, una tabella contenente i valori medi (sulla media dei cinque cicli elaborati per ciascun campione), la deviazione standard e il numero di campioni testati in ciascuna configurazione chirurgica (0%, 50%, 60% e 80%), nella condizione di riposo e in quella di esercizio. Dove necessario, viene evidenziato l'andamento della grandezza di interesse in funzione dell'altezza percentuale di applicazione dei punti. Inoltre, per evidenziare le eventuali differenze tra i valori medi ottenuti in ogni configurazione, vengono riportati i risultati dei test statistici effettuati.

Con h si intende l'altezza percentuale di applicazione della chirurgia ($h=50\%$, 60% , 80%).

Con il termine *configurazione 0%* ($h=0\%$) si intende la valvola non trattata (fisiologica).

La condizione di lavoro con $f=70$ bpm viene definita riposo, quella con $f=100$ bpm sforzo.

Nelle prove effettuate in configurazione 60% in condizioni di esercizio, la deviazione standard è nulla perché è stato testato un solo campione.

4.1.1 Condizioni di lavoro

4.1.1.1 Portata attraverso il campione

Il tracciato della portata nel tempo è mostrato a titolo d'esempio in figura 4.1.

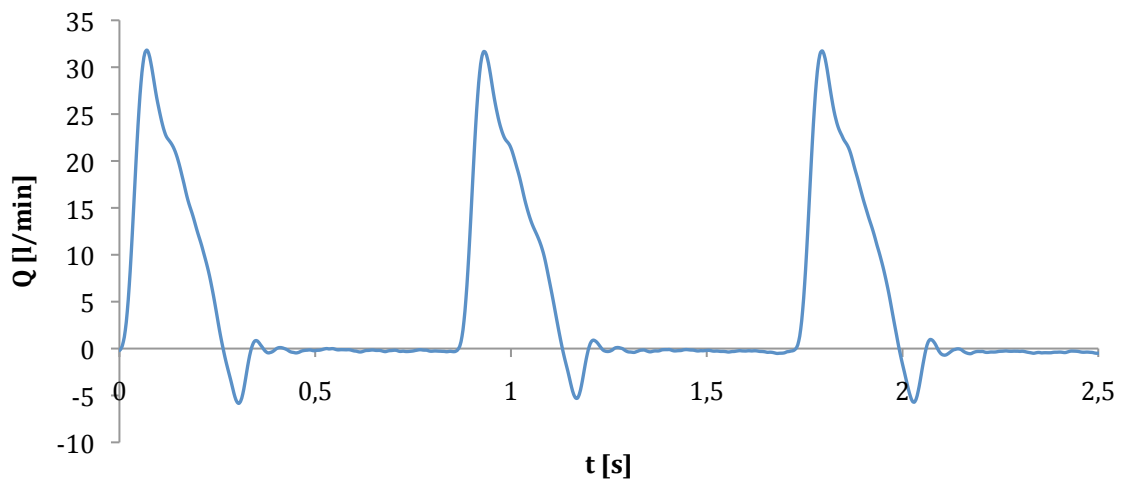


Figura 4. 1 Andamento nel tempo della portata del campione 10; $f=70$ bpm e $h=0\%$.

Il primo picco diastolico negativo è dovuto per la massima parte al fatto che alla chiusura della valvola, i foglietti prollassano leggermente, poiché devono predisporre a sopportare la pressione diastolica e, essendo il flussimetro posto a valle della valvola, questo spostamento di fluido viene letto dallo strumento come una portata retrograda.

I valori della Q_{media} , mediati per le diverse configurazioni di prova, sono riportati nelle tabelle 4.1 (riposo) e 4.2 (esercizio).

	CONFIGURAZIONI CHIRURGICHE			
	0%	50%	60%	80%
Media	4.6	4.5	4.5	4.4
SD	0.2	0.3	0.4	0.5
N	11	11	6	11

Tabella 4. 1 Media, deviazione standard e numero di campioni testati della Q_{media} [l/min] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

	CONFIGURAZIONI CHIRURGICHE			
	0%	50%	60%	80%
Media	6.4	6.4	6.2	6.5
SD	0.3	0.4	-	0.4
N	6	6	1	5

Tabella 4. 2 Media, deviazione standard e numero di campioni testati della Q_{media} [l/min] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di esercizio.

Il test ANOVA, eseguito per h pari a 0%, 50% e 80% in condizioni di riposo, non evidenzia differenze significative tra i campioni ($p=0.128$). I valori di Q_{media} possono quindi dirsi paragonabili tra loro a parità di condizioni di prova (circa 4.5 l/min riposo e circa 6.5 l/min esercizio) ad indicare che nella campagna sperimentale la portata è stata imposta in modo ragionevolmente ripetibile.

La forma d'onda della portata, invece, varia con l'altezza di applicazione della chirurgia: all'aumentare di h diminuiscono sia il picco sistolico sia quello diastolico e le oscillazioni dei tracciati risultano meno evidenti (fig 4.2). Tale comportamento è più evidente nella configurazione 80%: infatti, a questo livello, la chirurgia provoca un aumento di stenoticità tale da rendere la resistenza idraulica prevalente sugli effetti capacitivi ed inerziali, smorzando le oscillazioni. Inoltre, essendoci un'elevata perdita di carico in corrispondenza della valvola aortica, si ha un incremento della pressione sistolica ventricolare che fa aumentare il retroflusso nella valvola mitrale. Questo provoca un abbassamento del picco sistolico della portata eiettata in aorta.

I valori medi non mostrano significative differenze perché la diminuzione del picco sistolico è compensata dalla riduzione di quello diastolico.

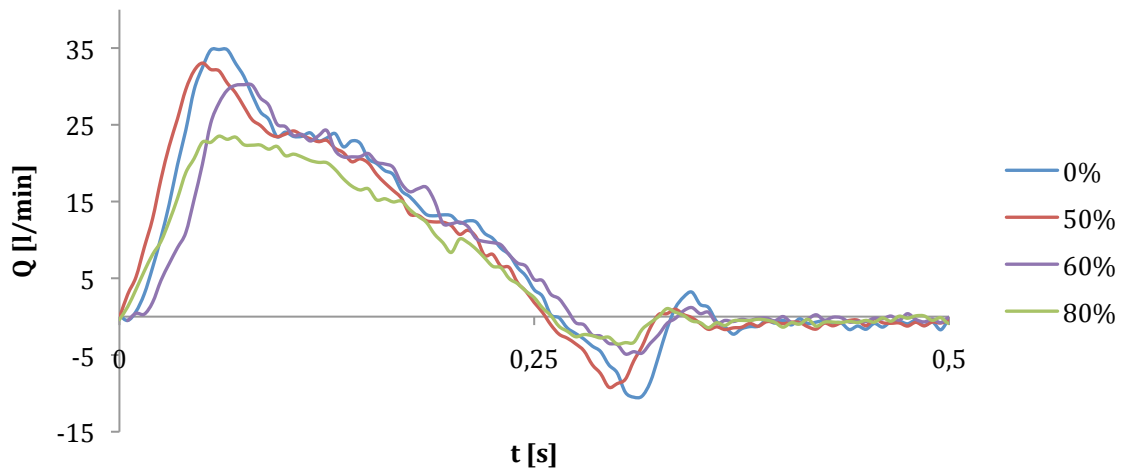


Figura 4. 2 Andamento della portata nel tempo del campione 7; $f=70$ bpm; $h=0\%-50\%-60\%-80\%$.

4.1.1.2 Volume di eiezione

I valori medi del volume di eiezione in funzione dell'altezza di applicazione della chirurgia sono mostrati nelle figure 4.3 (riposo) e 4.4 (esercizio).

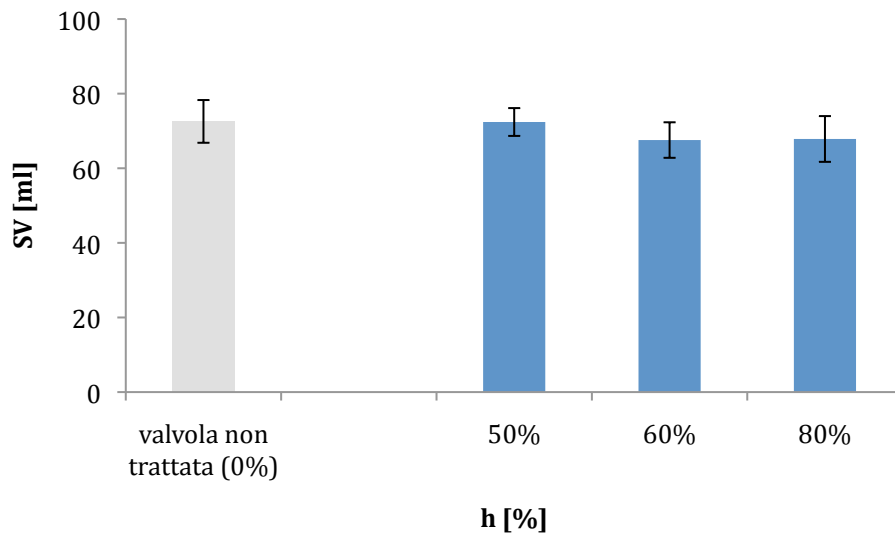


Figura 4. 3 Valori medi del volume eiettato al variare dell'altezza di applicazione dell'annuloplastica; condizioni di riposo. Le barre rappresentano la deviazione standard. Il confronto avviene tra i campioni sottoposti a chirurgia (blu) e quelli fisiologici (grigio).

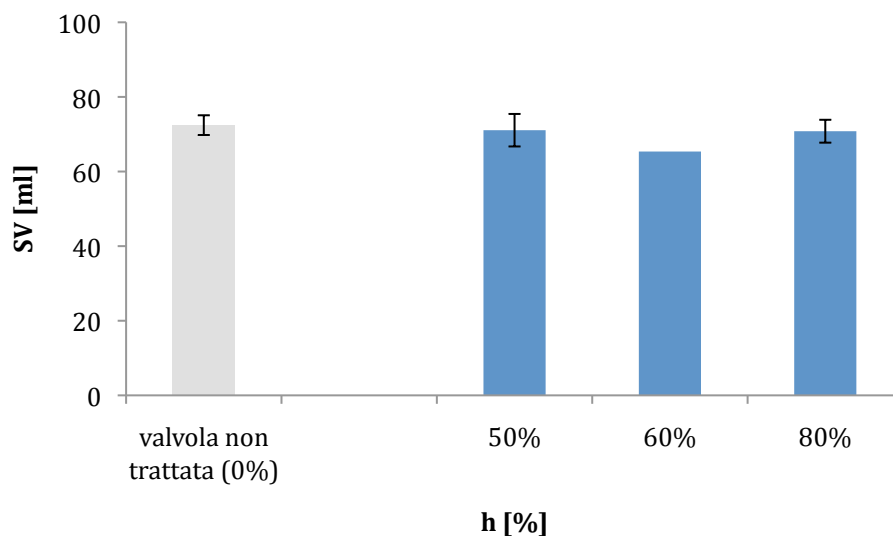


Figura 4. 4 Valori medi del volume eiettato al variare dell’altezza di applicazione dell’annuloplastica; condizioni di sforzo. Le barre rappresentano la deviazione standard. Il confronto avviene tra i campioni sottoposti a chirurgia (blu) e quelli fisiologici (grigio).

I valori medi del volume di eiezione sono riportati nelle tabelle 4.3 (riposo) e 4.4 (esercizio).

	CONFIGURAZIONI CHIRURGICHE			
	0%	50%	60%	80%
Media	72.6	72.4	67.6	67.8
SD	5.7	3.7	4.8	6.1
N	11	11	6	11

Tabella 4. 3 Media, deviazione standard e numero di campioni testati dello SV [ml] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

	CONFIGURAZIONI CHIRURGICHE			
	0%	50%	60%	80%
Media	72.4	71.1	65.4	70.8
SD	2.6	4.4	-	3.1
N	6	6	1	5

Tabella 4. 4 Media, deviazione standard e numero di campioni testati dello SV [ml] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di sforzo.

Il test ANOVA, eseguito per h pari a 0%, 50% e 80% in condizioni di riposo, rileva la presenza di differenze significative tra i gruppi di campioni ($p=0.026$). Per evidenziare quale condizione di test provochi tali differenze è stato eseguito il test *post-hoc* di Tukey (tab 4.5).

	0%-50%	0%-80%	60%-80%
p	0.996	0.042	0.051

Tabella 4. 5 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative tra le configurazioni 0% e 80% in condizioni di riposo.

Il volume eiettato risulta significativamente diverso solo se si confrontano i campioni testati in configurazione 0% e in configurazione 80% ($p<0.05$). Questo tipo di comportamento è imputabile alla diminuzione del picco di portata sistolica già analizzata nel paragrafo precedente.

4.1.1.3 Pressione del simulatore di impedenza

In figura 4.5 è mostrato a titolo d'esempio un tracciato della pressione del simulatore, sincronizzato con quello della portata.

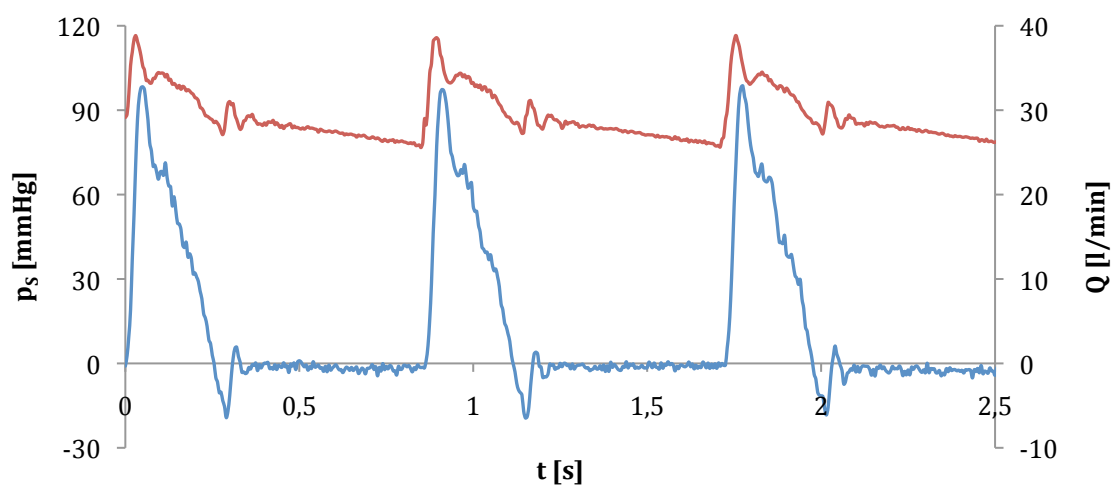


Figura 4. 5 Andamento nel tempo della pressione del simulatore di impedenza (rosso) e della portata (blu) del campione 8; $f=70$ bpm, $h=0\%$.

I valori medi della pressione del simulatore di impedenza sono riportati in tabella 4.6 (riposo) e 4.7 (esercizio).

	CONFIGURAZIONI CHIRURGICHE			
	0%	50%	60%	80%
Media	93.6	96.1	94.95	92.76
SD	6.6	8.9	6.26	8.05
N	11	11	6	11

Tabella 4. 6 Media, deviazione standard e numero di campioni testati della p_s [mmHg] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

	CONFIGURAZIONI CHIRURGICHE			
	0%	50%	60%	80%
Media	107.9	113.5	105.7	99.6
SD	19.4	27.5	-	15.4
N	6	6	1	5

Tabella 4. 7 Media, deviazione standard e numero di campioni testati della p_s [mmHg] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di esercizio.

Il test ANOVA, eseguito per h pari a 0%, 50% e 80% in condizioni di riposo, non evidenzia differenze significative tra i campioni ($p=0.307$). I valori medi della p_s possono quindi dirsi paragonabili tra loro, ad indicare che nella campagna sperimentale il parametro che rappresenta la pressione arteriosa centrale è stato imposto in modo ragionevolmente ripetibile.

A titolo d'esempio in figura 4.6 viene riportato un andamento della p_s per ogni configurazione chirurgica.

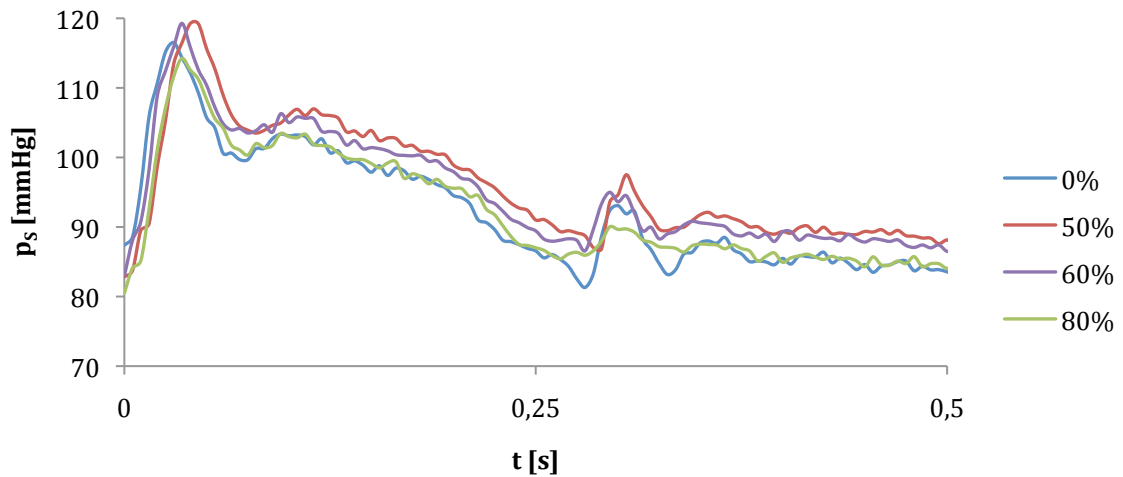


Figura 4. 6 Andamenti nel tempo della p_s del campione 8; $f=70$ bpm; $h=0-50-60-80\%$.

4.1.2 Effetti idrodinamici delle procedure chirurgiche

4.1.2.1 Andamento istantaneo della caduta di pressione tranvalvolare

La caduta di pressione tranvalvolare viene calcolata come differenza tra la pressione ventricolare e quella di valle (fig 4.7).

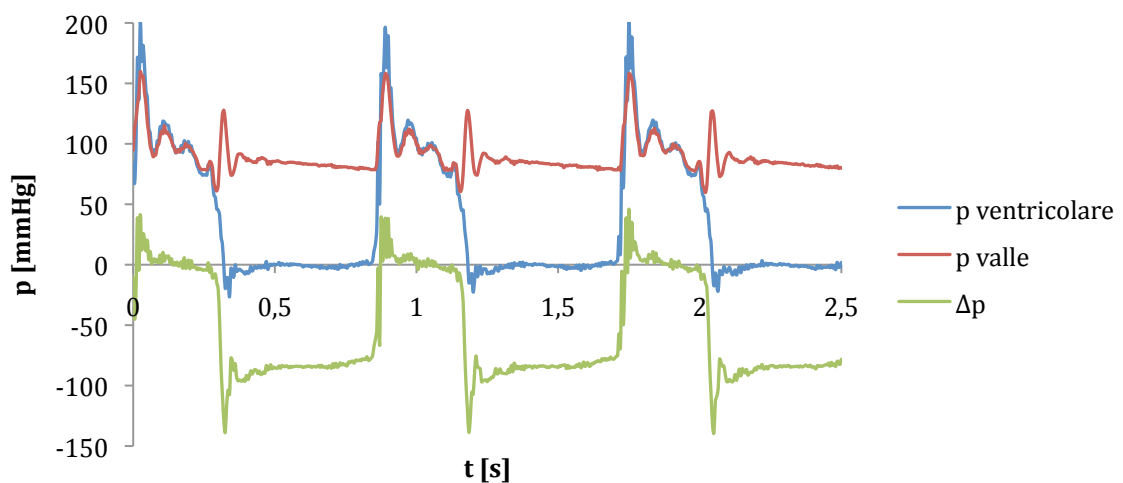


Figura 4. 7 Andamenti della pressione ventricolare, della pressione di valle e del Δp del campione 7, $f=70$ bpm, $h=0\%$.

L'andamento del Δp dovrebbe essere prossimo a zero in sistole (la valvola è aperta e la pressione ventricolare è di poco superiore a quella di valle) e negativo in diastole (la valvola è chiusa e la pressione ventricolare dipende dal lato mitralico, mentre quella di valle segue il suo corso dovuto alle impedenze arteriose). Tuttavia, nei tracciati sono presenti delle oscillazioni (fig 4.8).

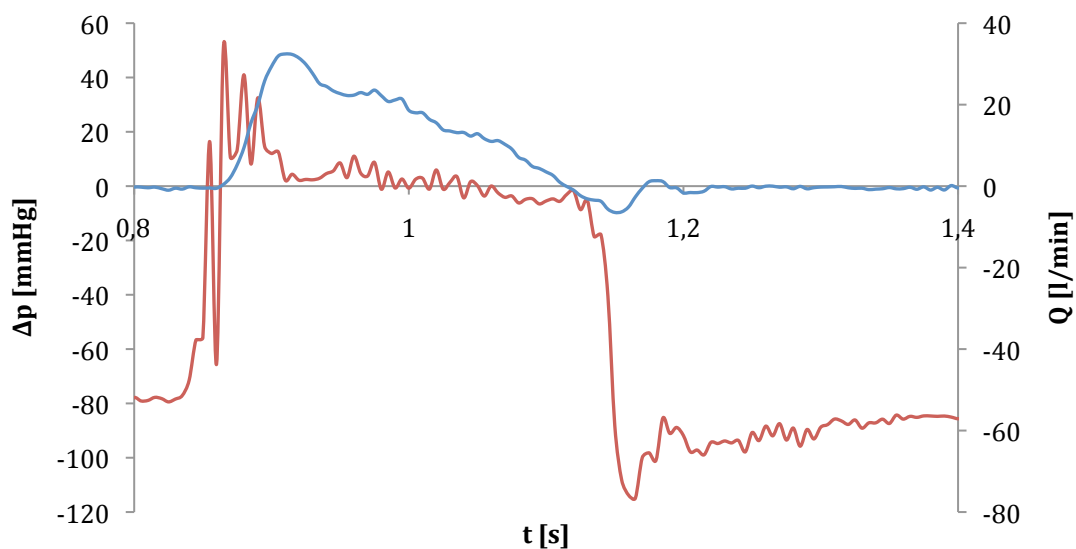


Figura 4. 8 Andamento nel tempo della differenza di pressione transvalvolare (rosso) e della portata (blu) del campione 8; $f=70$ bpm, $h=0\%$.

Infatti, il Δp dipende dalla combinazione di un termine dissipativo, un termine cinetico e un termine inerziale che variano all'aumentare ed al diminuire della portata.

I tracciati sistolici della caduta di pressione a cavallo della valvola variano con l'altezza di applicazione della chirurgia: sono poco distinguibili passando dalla valvola fisiologica (0%) alla configurazione 50%, iniziano a discostarsi per la configurazione 60% e subiscono una maggiore alterazione nella configurazione 80%. Come già visto per la portata (paragrafo 4.1.1.1), anche per il Δp all'aumentare di h le oscillazioni si smorzano (fig 4.9).

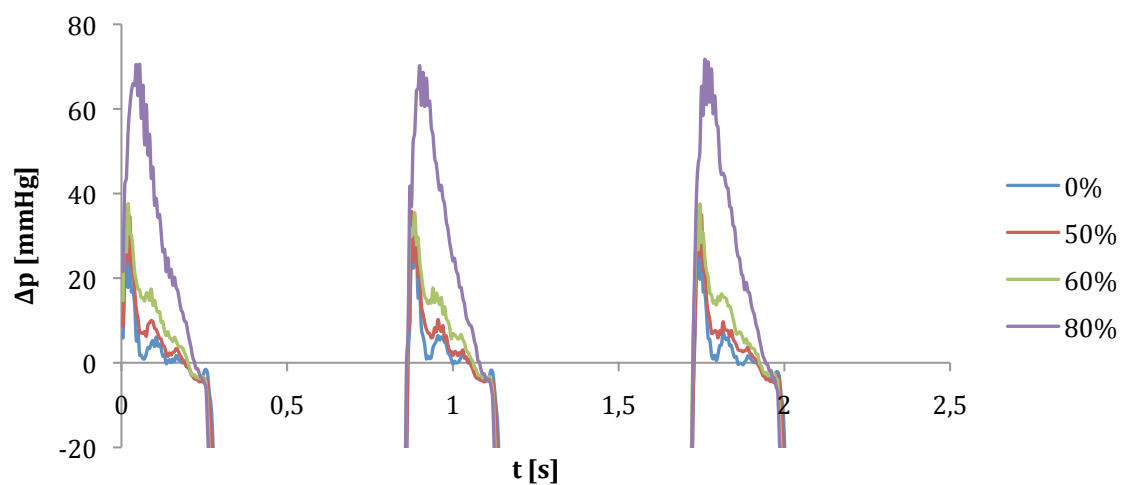


Figura 4. 9 Andamento di Δp in funzione del tempo al variare di h del campione 10; $f=70$ bpm, $h=0-50-60-80\%$.

4.1.2.2 Caduta di pressione media sistolica transvalvolare

L'andamento della caduta di pressione media sistolica sulla valvola, relativo a tutti i campioni, in funzione dell'altezza di applicazione dei punti è mostrata nelle figure 4.10 (riposo) e 4.11 (esercizio).

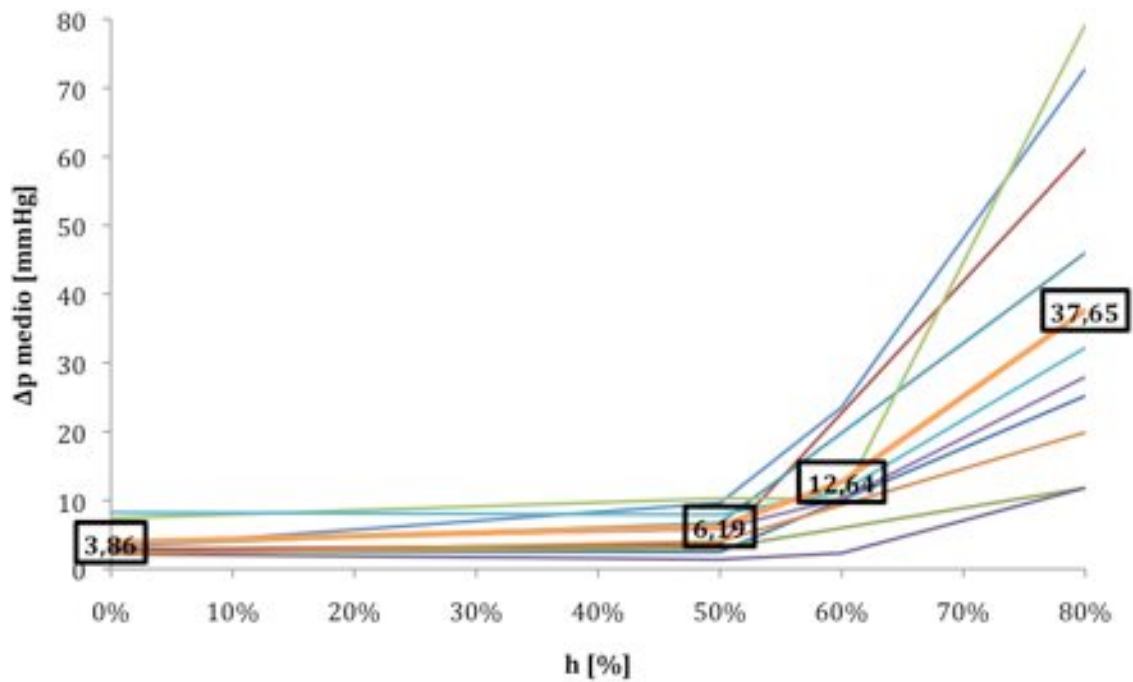


Figura 4. 10 Andamento del Δp di tutti i campioni in funzione di h , condizione di riposo. I riquadri neri identificano i valori medi corrispondenti alle configurazioni 0%, 50%, 60% e 80%.

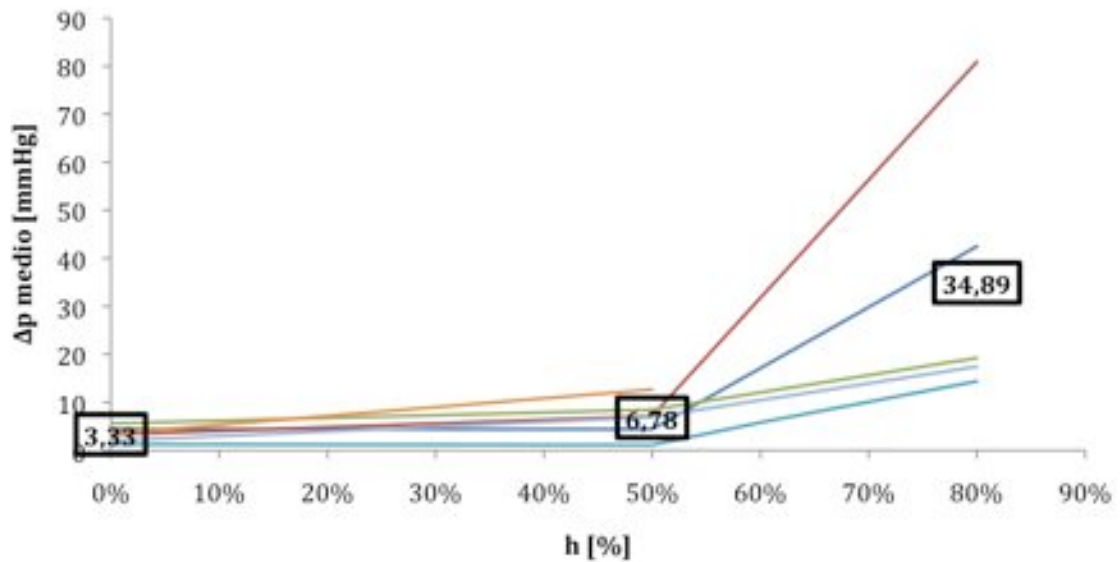


Figura 4. 11 Andamento del Δp di tutti i campioni in funzione di h , condizioni di esercizio. I riquadri neri identificano i valori medi corrispondenti alle configurazioni 0%, 50%, 60% e 80%.

Per tutti i campioni l'andamento del Δp_{medio} in funzione di h è simile ad una rampa: resta ragionevolmente piatto tra la configurazione 0% e la configurazione 50% (o 60% per i

campioni testati anche in questa configurazione) e si inclina tra la configurazione 60% e la configurazione 80%.

Si evidenzia una maggiore dispersione della distribuzione dei valori di Δp_{medio} nei campioni con annuloplastica effettuata all'80% rispetto agli altri. Si deve considerare, infatti, che il cardiocirurgo inserisce i punti di sutura basandosi esclusivamente sulla propria esperienza e su punti di repere anatomici. Essendo la condizione con punti applicati al 50% la riproduzione dell'intervento che viene eseguito normalmente in sala operatoria, per il medico è più semplice individuare tale livello anche durante l'esecuzione della chirurgia *in vitro*. La condizione con punti applicati all'80%, invece, è anomala e risulta più difficile applicare la chirurgia sempre alla stessa altezza. Inoltre, poiché in configurazione 80% piccole variazioni di h provocano elevate variazioni di Δp_{medio} , una minima variazione del posizionamento del punto comporta una più elevata dispersione dei valori.

I valori medi del Δp_{medio} sono riportati nelle tabelle 4.8 (riposo) e 4.9 (esercizio).

	CONFIGURAZIONE CHIRURGICA			
	0%	50%	60%	80%
Media	3.9	6.2	12.6	37.6
SD	2.1	3.8	7.4	23.7
N	11	11	6	11

Tabella 4. 8 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del Δp_{medio} [mmHg] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

	CONFIGURAZIONE CHIRURGICA			
	0%	50%	60%	80%
Media	3.3	6.8	5.79	34.9
SD	1.6	3.9	-	28.1
N	6	6	1	5

Tabella 4. 9 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del Δp_{medio} [mmHg] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di esercizio.

Il test ANOVA, eseguito per h pari a 0%, 50% e 80% in condizioni di riposo, rileva la presenza di differenze significative tra i gruppi di campioni ($p < 0.001$). Per evidenziare quale condizione di test provochi tali differenze è stato eseguito il test *post-hoc* di Tukey (tab 4.10).

	0%-50%	0%-80%	50%-80%
p	>0.05	<0.05	<0.05

Tabella 4. 10 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative tra la configurazione 0% e 80% e tra la configurazione 50% e 80%.

La configurazione 80% si differenzia in modo significativo sia dalla configurazione 50% sia dalla configurazione 0%, mentre le configurazioni 0% e 50% non evidenziano una differenza statisticamente significativa.

Il test Kolgorof-Smirnov ha evidenziato l'assenza di una distribuzione normale dei valori di Δp (fig 4.12).

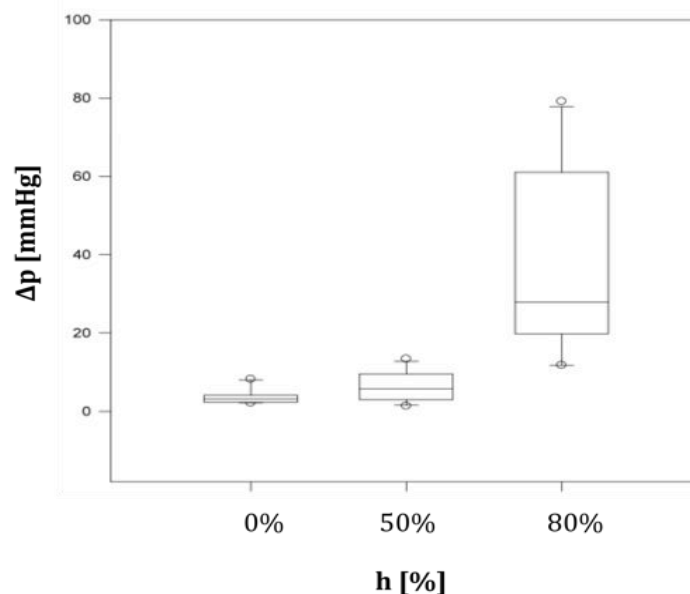


Figura 4. 12 Box plot rappresentante la caduta di pressione transvalvolare in condizioni di riposo per $h=0\%-50\%-80\%$. Il rettangolo è delimitato dal primo e dal terzo quartile; la linea orizzontale indica la mediana; i segmenti verticali sono delimitati dal valore minimo e massimo.

La distanza interquartile (tra terzo e primo quartile), che rappresenta la dispersione della distribuzione dei valori, aumenta passando dalla configurazione 0% a quella 50%, e,

soprattutto, a quella 80%. Nonostante l'elevata dispersione della distribuzione, il Δp_{medio} dei campioni in configurazione 80% è comunque statisticamente differente rispetto agli altri. Questo vuol dire che anche se non è possibile verificare che i punti vengano messi sempre alla stessa altezza, quelli applicati nella configurazione 80% (o nel suo intorno) provocano un cambiamento non trascurabile dell'idrodinamica valvolare.

Dal momento che le prove effettuate in condizioni di esercizio non aggiungono ulteriori informazioni riguardo all'influenza dell'altezza della chirurgia sulla differenza di pressione transvalvolare e che il numero di campioni è troppo piccolo per poter effettuare analisi statistiche, dal prossimo paragrafo verranno riportati i risultati relativi alla sola condizione di riposo per rendere la lettura più veloce e schematica. I risultati relativi ai campioni testati in condizione di esercizio sono consultabili in Appendice 2.

4.1.2.3 Area dell'orifizio efficace (EOA)

L'andamento dell'area dell'orifizio efficace (EOA), relativo a tutti i campioni, in funzione dell'altezza di applicazione dei punti è mostrato in figura 4.13.

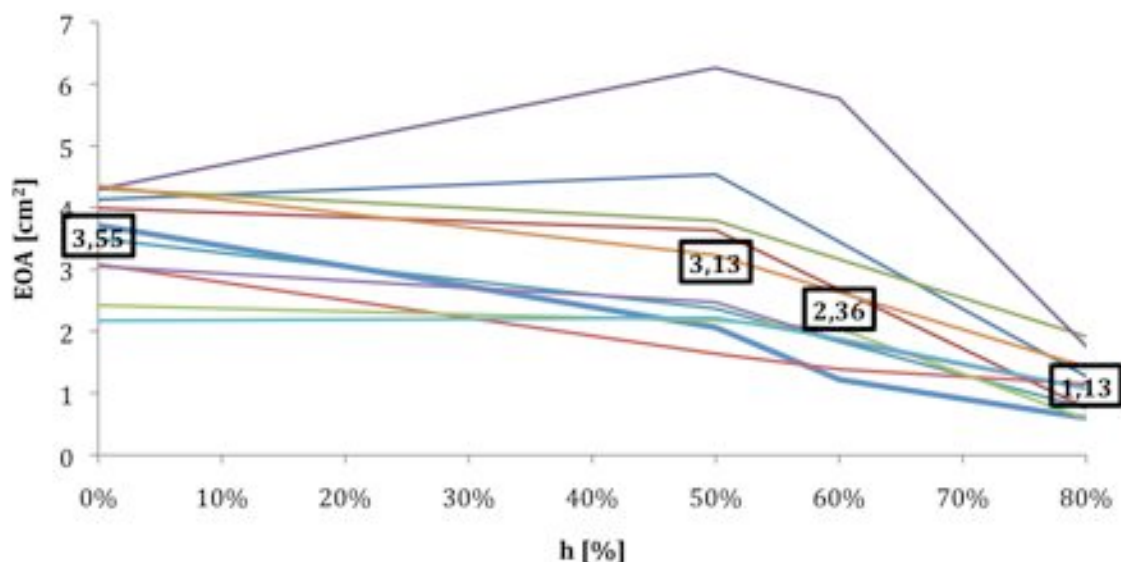


Figura 4. 13 Andamento dell'EOA di tutti i campioni in funzione di h, condizione di riposo. I riquadri neri identificano i valori medi corrispondenti alle configurazioni 0%, 50%, 60% e 80%.

Per tutti i campioni l'andamento dell'EOA in funzione di h è simile ad una rampa negativa: resta ragionevolmente piatto tra la configurazione 0% e la configurazione 50% (o 60% per i campioni testati anche in questa configurazione) e si inclina tra la configurazione 60% e la configurazione 80%.

I valori medi sono riportati in tabella 4.11.

	CONFIGURAZIONE CHIRURGICA			
	0%	50%	60%	80%
Media	3.6	3.1	2.4	1.1
SD	0.8	1.4	1.7	0.4
N	11	11	6	11

Tabella 4. 11 Media, deviazione standard e numero di campioni testati dell'EOA [cm²] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

Il test ANOVA, eseguito per h pari a 0%, 50% e 80%, rileva la presenza di differenze significative tra i gruppi di campioni ($p < 0.001$). Per evidenziare quale condizione di test provochi tali differenze è stato eseguito il test *post-hoc* di Tukey (tab 4.12).

	0%-50%	0%-80%	50%-80%
p	>0.05	<0.05	<0.05

Tabella 4. 12 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative tra la configurazione 0% e 80% e tra la configurazione 50% e 80%.

Come per la caduta di pressione transvalvolare, anche i valori di EOA in configurazione 80% sono significativamente diversi sia da quelli in configurazione 0% sia da quelli in configurazione 50%. Tra la configurazione 0% e la configurazione 50%, invece, non ci sono variazioni statisticamente significative.

4.1.2.4 Volume di rigurgito

L'andamento dei valori medi del volume di rigurgito in funzione dell'altezza di applicazione dei punti di sutura è mostrato in figura 4.14.

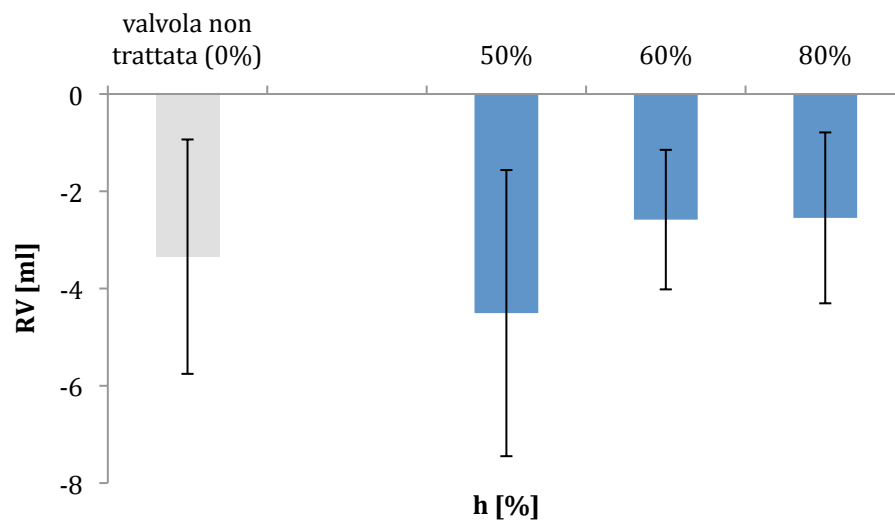


Figura 4. 14 Valori medi del volume di rigurgito al variare dell’altezza di applicazione dell’annuloplastica; condizioni di riposo. Le barre rappresentano la deviazione standard. Il confronto avviene tra i campioni sottoposti a chirurgia (blu) e quelli fisiologici (grigio).

I valori medi del volume di rigurgito sono riportati in tabella 4.13.

	CONFIGURAZIONI CHIRURGICHE			
	0%	50%	60%	80%
Media	-3.3	-4.5	-2.6	-2.5
SD	2.4	2.9	1.4	1.8
N	11	11	6	11

Tabella 4. 13 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del RV [ml] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

Il test ANOVA, eseguito per h pari a 0%, 50% e 80%, rileva la presenza di differenze significative tra i gruppi di campioni (p=0.039). Per evidenziare quale condizione di test provochi tali differenze è stato eseguito il test *post-hoc* di Tukey (tab 4.14).

	0%-50%	0%-80%	50%-80%
p	0.256	0.513	0.032

Tabella 4. 14 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative tra la configurazione 50% e 80%.

I valori medi del volume di rigurgito sono significativamente diversi solo tra la configurazione 50% e la configurazione 80%. Tale differenza, seppur statisticamente significativa, non è rilevante numericamente ed è determinata da errori sistematici e casuali dipendenti dal banco prova e dalla modalità di calcolo. Infatti, anche i campioni non sottoposti a chirurgia, che dovrebbero essere continenti, presentano un volume di rigurgito, dovuto principalmente alle perdite idrauliche tra i collegamenti compresi tra la valvola e il flussimetro, alle perdite dai punti di sutura dei *patch* polimerici e delle coronarie, alle perdite legate al deterioramento del tessuto del campione e alla variabilità dell'intervallo di telediastole scelto.

4.1.2.5 Frazione di rigurgito

L'andamento dei valori medi della frazione di rigurgito in funzione dell'altezza di applicazione dei punti è riportato in figura 4.15.

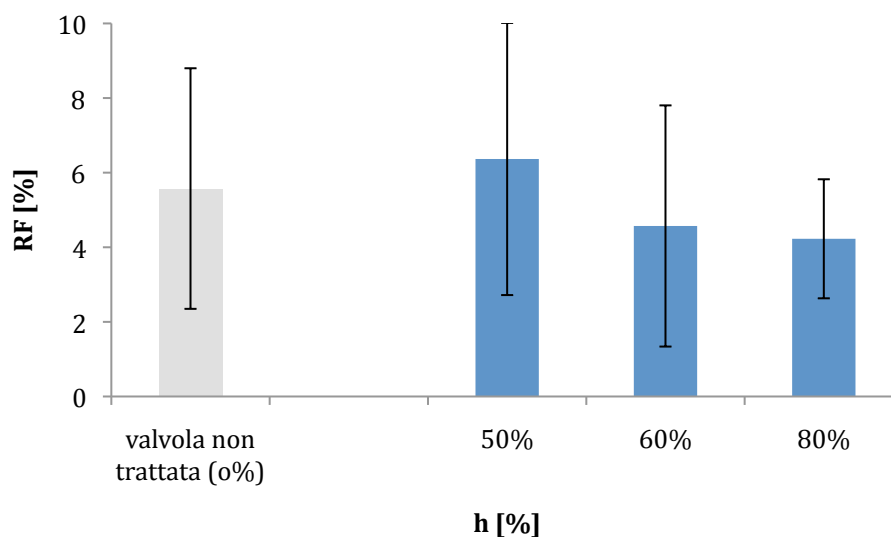


Figura 4. 15 Valori medi della frazione di rigurgito al variare dell'altezza di applicazione dell'annuloplastica; condizioni di riposo. Le barre rappresentano la deviazione standard. Il confronto avviene tra i campioni sottoposti a chirurgia (blu) e quelli fisiologici (grigio).

I valori medi sono riportati in tabella 4.15.

	CONFIGURAZIONE CHIRURGICA			
	0%	50%	60%	80%
Media	5.6	6.4	4.6	4.2
SD	3.2	3.7	3.2	1.6
N	11	11	6	11

Tabella 4. 15 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del RV [ml] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

Il test ANOVA, eseguito per h pari a 0%, 50% e 80%, non evidenzia differenze significative tra i campioni ($p=0.124$).

4.1.3 Effetti sulla cinematica dei foglietti valvolari: tempi di apertura e di chiusura

L'andamento dei tempi di apertura e chiusura dei foglietti valvolari di tutti i campioni in funzione dell'altezza di applicazione dei punti è riportato in figura 4.16.

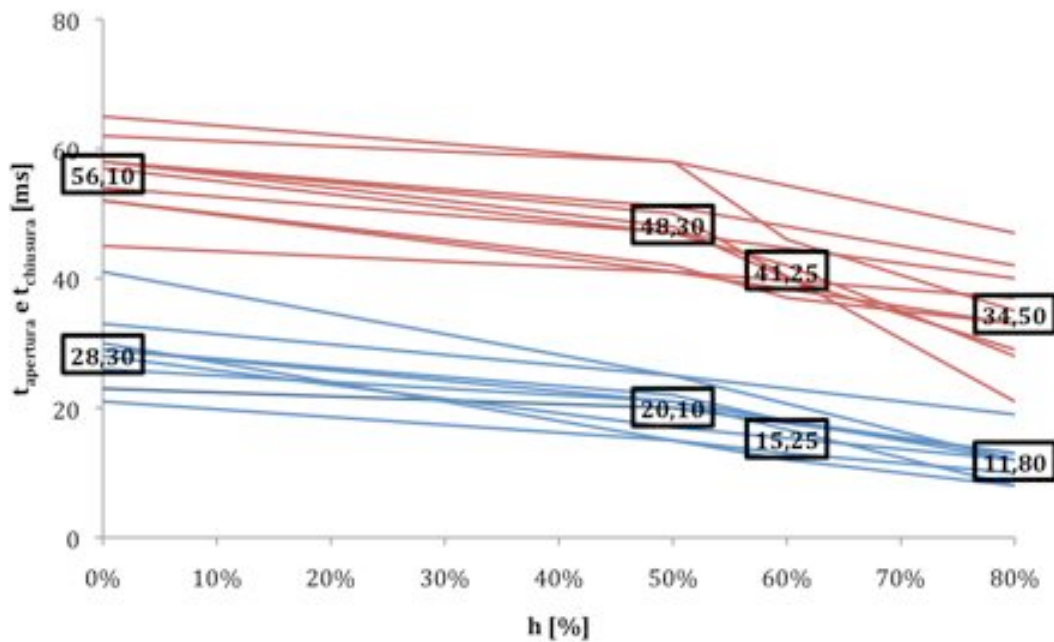


Figura 4. 16 Andamento dei tempi di apertura (blu) e dei tempi di chiusura (rosso) di tutti i campioni in funzione di h, condizione di riposo. I riquadri neri identificano i valori medi corrispondenti alle configurazioni 0%, 50%, 60% e 80%.

I tempi di apertura (tab 4.16) sono in genere minori di quelli di chiusura (tab 4.17) [3] ed entrambi diminuiscono all’aumentare dell’altezza di applicazione dei punti.

	CONFIGURAZIONE CHIRURGICA			
	0%	50%	60%	80%
Media	28.3	20.1	15.2	11.8
SD	5.8	3.6	3.2	3.1
N	10	10	4	10

Tabella 4. 16 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del tempo di apertura [ms] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

	CONFIGURAZIONE CHIRURGICA			
	0%	50%	60%	80%
Media	56.1	48.3	41.2	34.5
SD	5.6	6.2	3.8	7.5
N	10	10	4	10

Tabella 4. 17 Media, deviazione standard e numero di campioni testati del tempo di chiusura [ms] nelle diverse configurazioni chirurgiche; condizioni di riposo.

Il test ANOVA, eseguito per h pari a 0%, 50% e 80%, rileva la presenza di differenze significative tra i gruppi di campioni ($p < 0.001$). Per evidenziare quale condizione di test provochi tali differenze è stato eseguito il test *post-hoc* di Tukey (tab 4.18 apertura e 4.19 chiusura).

	0%-50%	0%-80%	50%-80%
p	<0.001	<0.001	<0.001

Tabella 4. 18 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative nei tempi di apertura dei foglietti tra tutti i gruppi.

	0%-50%	0%-80%	50%-80%
p	0.007	<0.001	<0.001

Tabella 4. 19 Valori di p del test Tukey. Sono presenti differenze significative nei tempi di chiusura dei foglietti tra tutti i gruppi.

Sia i tempi di apertura sia quelli di chiusura dei foglietti valvolari risultano significativamente diversi tra tutte le configurazioni chirurgiche. Una possibile interpretazione di questo comportamento è legata alle variazioni morfologiche subite dalla valvola sottoposta all'intervento di anuloplastica subcommissurale, che verranno esposte nel prossimo paragrafo.

4.1.4 Considerazioni sui risultati sperimentali

La tabella 4.20 riassume i risultati delle grandezze di valutazione funzionale idrodinamica e cinematica.

	0%	50%	60%	80%
Δp_{medio} [mmHg]	3.9±2.1	6.2±3.8	12.6±7.4	37.6±23.7
EOA [cm ²]	3.5±0.8	3.1±1.4	2.4±1.7	1.1±0.4
RV [ml]	-3.3±2.4	-4.5±2.9	-2.6±1.4	-2.5±1.8
RF [%]	5.6±0.03	6.4±0.04	4.6±0.03	4.2±0.02
t_{apertura} [ms]	28.3±5.8	20.1±3.6	15.2±3.2	11.8±3.1
t_{chiusura} [ms]	56.1±5.6	48.3±6.2	41.2±3.8	34.5±7.5

Tabella 4. 20 Grandezze di valutazione in condizioni di riposo. I valori sono riportati nella forma $\text{media} \pm \text{SD}$.

Dalle analisi statistiche emerge come l'applicazione della chirurgia alle diverse altezze provochi alcune significative differenze tra le grandezze di valutazione idrodinamica.

La caduta di pressione transvalvolare aumenta tra la configurazione 0% e quella 80% (da 3.9±2.1 a 37.6±23.7 mmHg) e tra la configurazione 50% e quella 80% (da 6.2±3.8 a 37.6±23.7 mmHg).

L'area dell'orifizio efficace diminuisce tra la configurazione 0% e quella 80% (da 3.5±0.8 a 1.1±0.4 cm²) e tra la configurazione 50% e quella 80% (da 3.1±1.4 a 1.1±0.4 cm²).

Le grandezze di valutazione cinematica, invece, presentano variazioni statisticamente significative passando da ciascuna configurazione chirurgica alla successiva. Infatti, i tempi di apertura dei foglietti valvolari diminuiscono progressivamente dalla configurazione 0% a quella 50% a quella 80% (da 28.3±5.8 a 20.1±3.6 a 11.8±3.1 ms), così come quelli di chiusura (da 56.1±5.6 a 48.3±6.2 a 34.5±7.5 ms). Tale comportamento può essere determinato dalle variazioni morfologiche che la valvola subisce in seguito all'applicazione della chirurgia. Dalle analisi delle immagini acquisite mediante videocamera ad alta velocità (fig 4.17) la superficie di coaptazione, a valvola totalmente chiusa, aumenta passando da una configurazione alla successiva, mentre l'orifizio valvolare, a valvola completamente aperta, diminuisce.

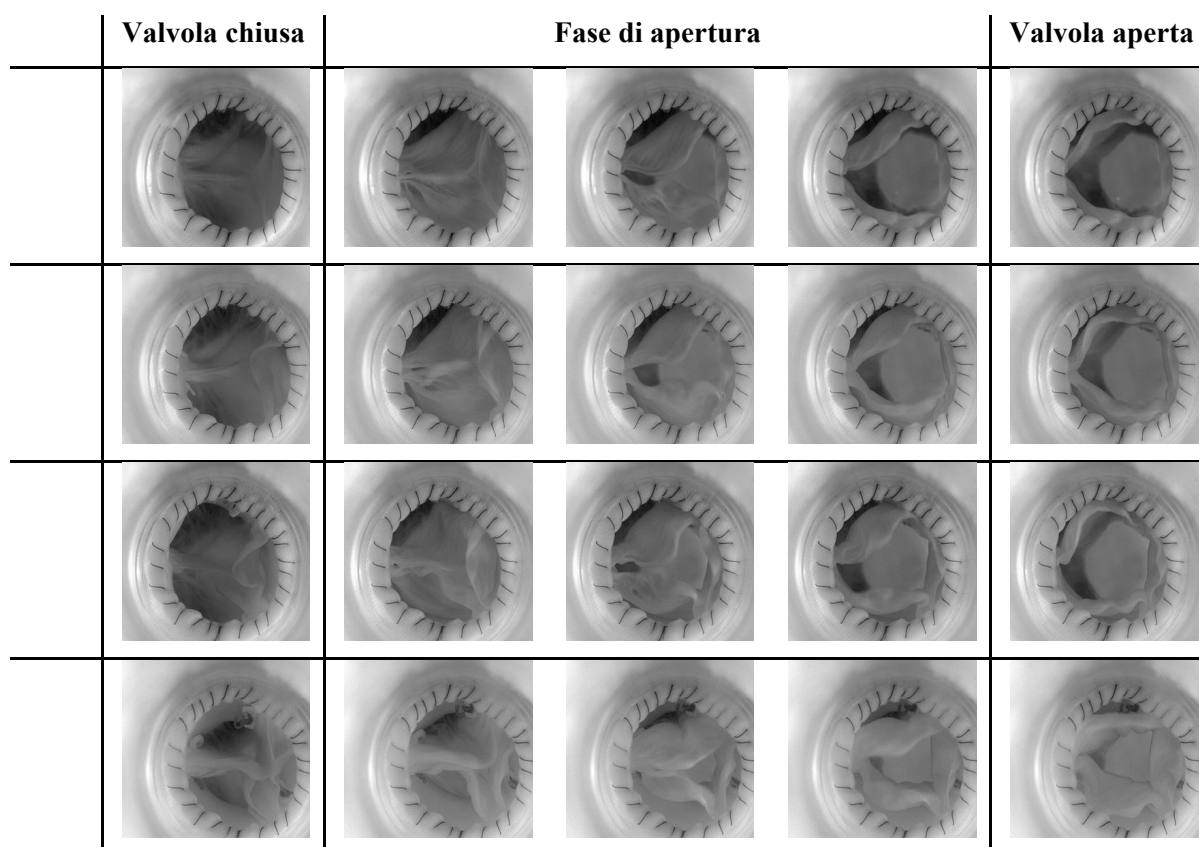


Figura 4. 17 Fasi di apertura della valvola. Nella colonna rappresentante la valvola chiusa dall'alto verso il basso è visibile un aumento della superficie di coaptazione, mentre in quella rappresentante la valvola aperta una diminuzione dell'orifizio valvolare.

La diminuzione dell'orifizio valvolare, che provoca anche l'aumento della superficie di coaptazione, comporta la diminuzione dei tempi di apertura e chiusura della valvola dal momento che si riduce la distanza che i foglietti devono ricoprire. Questo tipo di osservazioni viene fatto su immagini che riprendono la valvola dal lato aortico. L'utilizzo di strumenti per indagini ecocardiografiche permetterebbe una stima migliore di tali effetti.

L'annuloplastica applicata al 50% dell'altezza dei triangoli non provoca significative variazioni delle grandezze di valutazione della funzionalità valvolare (Δp , EOA, RV, RF) rispetto alle condizioni fisiologiche, ma varia la cinematica (tempi di apertura e chiusura) e la morfologia valvolare (superficie di coaptazione).

Anche se non è stata effettuata un'analisi statistica sull'annuloplastica applicata al 60%, per mancanza di un numero sufficiente di campioni, le grandezze di valutazione sembrano non variare significativamente, risultando più confrontabili con quelle ottenute al 50% rispetto a quelle ottenute all'80%.

4.2 RISULTATI DELLE SIMULAZIONI

Dal momento che il modello a parametri concentrati ha lo scopo di chiarire alcune peculiarità del comportamento idrodinamico del sistema (vedi Capitolo 3), ci si focalizza sui tracciati di portata e caduta di pressione transvalvolare ottenuti dalle simulazioni e si effettua un confronto qualitativo con quelli ottenuti durante le campagne sperimentali.

4.2.1 Portata

In figura 4.18 è riportato l'andamento della portata Q_{AO} e della portata Q_{SC} utilizzata come forzante di ingresso.

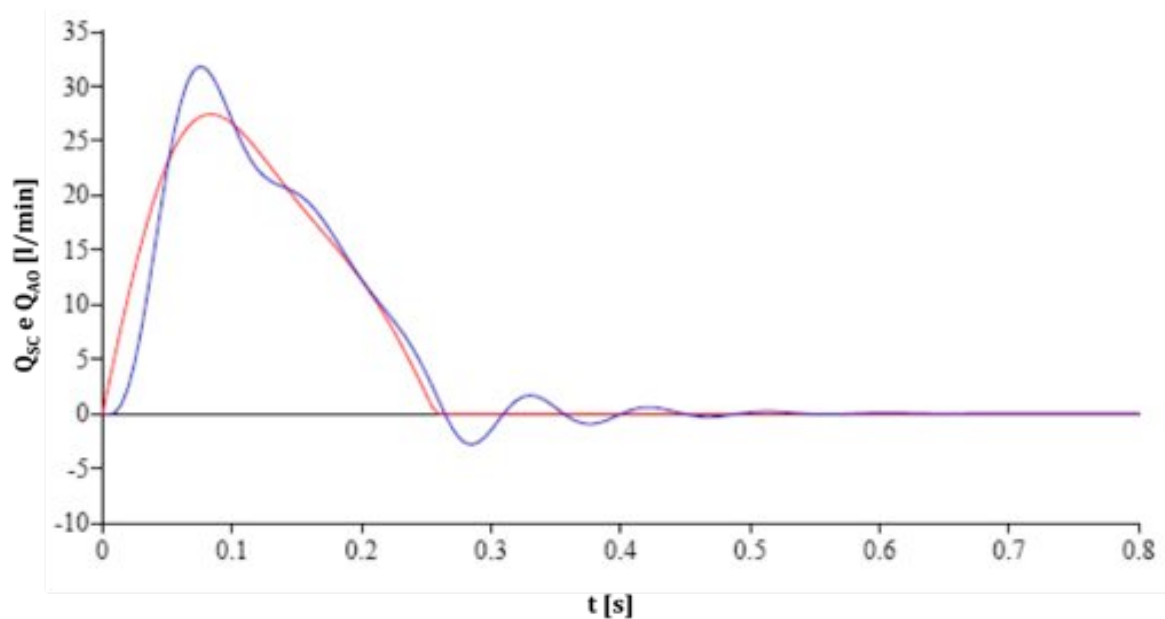


Figura 4. 18 Andamento di Q_{AO} (blu), ottenuta dalle simulazioni, e di Q_{SC} (rosso), forzante di ingresso del modello.

Rispetto alla forma d'onda della forzante di ingresso, la Q_{AO} presenta un ritardo, dovuto alla propagazione dell'onda, e maggiori oscillazioni, dovute alla presenza degli elementi capacitivi e viscoelastici che riproducono il comportamento della valvola naturale.

Non è possibile effettuare un confronto diretto tra la portata di Swanson e Clark e quella che, generata dal sistema cilindro-pistone, attraversa effettivamente la valvola dal

momento che, per esigenze costruttive, la sonda del flussimetro viene posta a valle della stessa.

Confrontando la Q_{AO} con la portata misurata sperimentalmente dal flussimetro, il cui andamento viene riportato in figura 4.19, si notano alcune peculiarità.

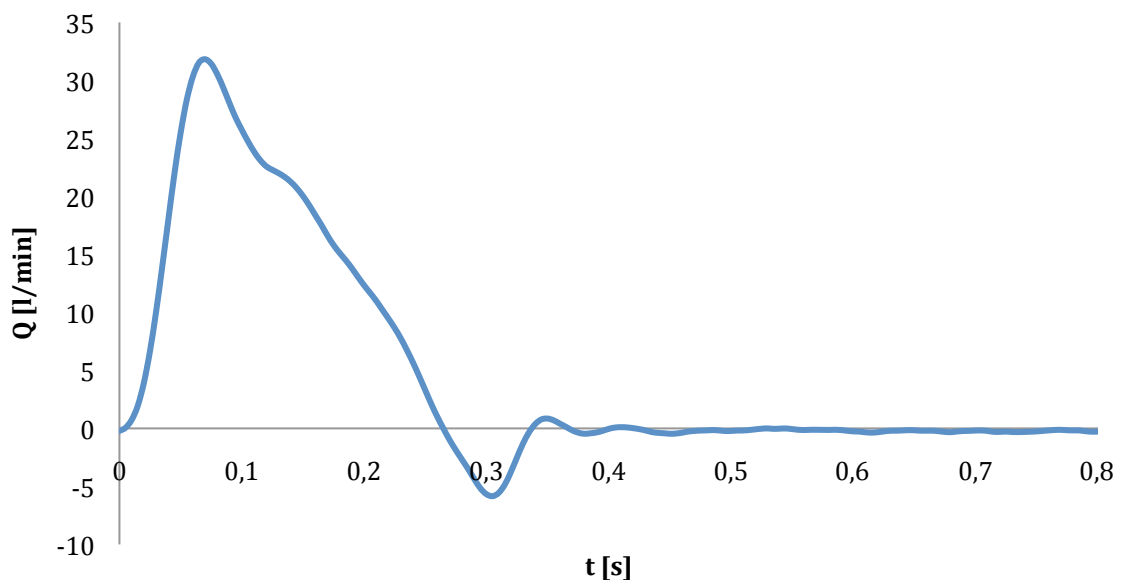


Figura 4. 19 Andamento della portata misurata sperimentalmente.

In fase sistolica l'andamento delle due portate è confrontabile. In fase diastolica, sono presenti le oscillazioni dovute agli effetti inerziali, ma si nota un picco più marcato nel caso sperimentale, determinato in massima parte dalla compliance dei foglietti valvolari, come già sottolineato nel capitolo 3.

4.2.2 Caduta di pressione transvalvolare

In figura 4.20 viene mostrato l'andamento nel tempo della caduta di pressione transvalvolare.

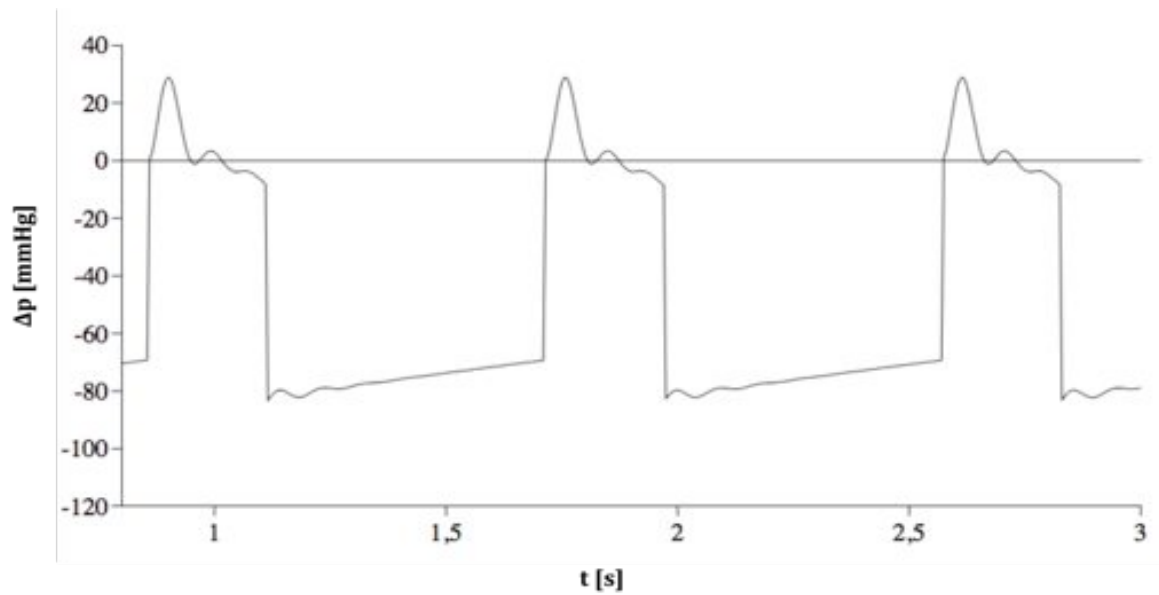


Figura 4. 20 Andamento del Δp del modello; $Q=4.9$ l/min, $EOA=3$ cm².

Il tracciato presenta una fase sistolica con un picco positivo e una fase diastolica negativa, dovuta alla chiusura del diodo e al conseguente azzerarsi della pressione ventricolare.

Confrontando l'andamento della caduta di pressione transvalvolare ottenuto dalle simulazioni con quello elaborato dai dati sperimentali, mostrato in figura 4.21, si possono notare alcune peculiarità.

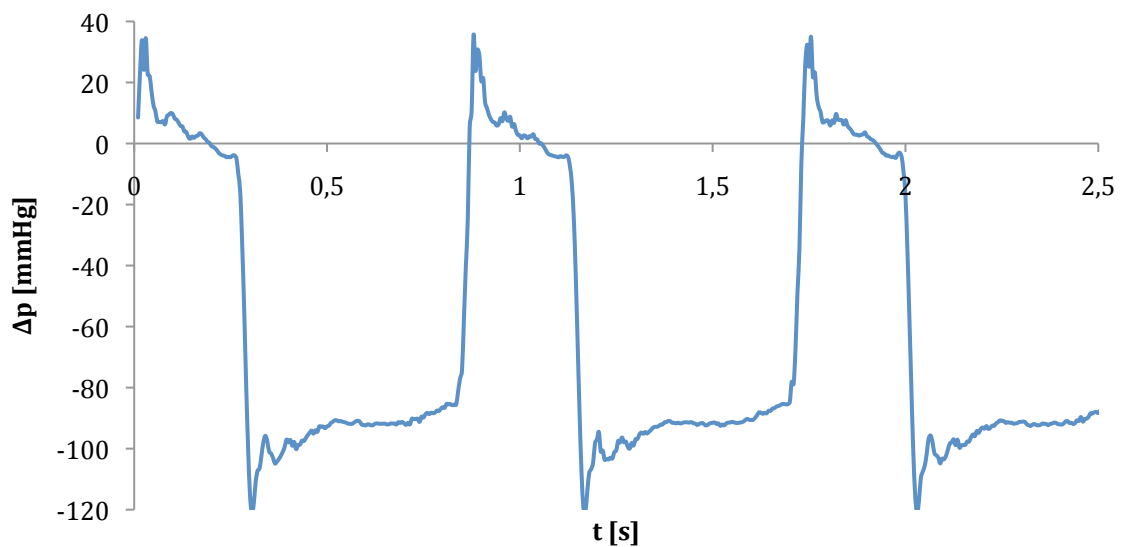


Figura 4. 21 Andamento del Δp sperimentale; $f=70$ bpm, $h=50\%$.

All'inizio della fase diastolica, il tracciato della portata sperimentale presenta un picco maggiore dovuto al fatto che la pressione ventricolare, prima di stabilizzarsi ad un valore prossimo a zero, presenta un picco negativo dovuto alla fase di aspirazione del pistone. La fase sistolica del Δp ottenuto dalle simulazioni e di quello sperimentale è evidenziata in figura 4.22.

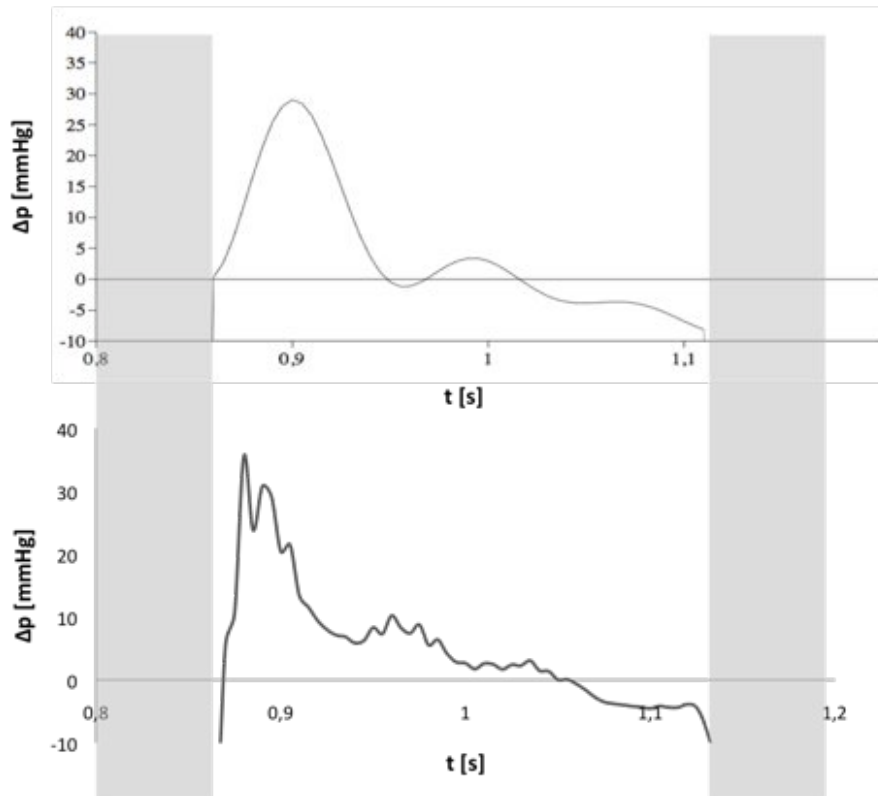


Figura 4. 22 Fase sistolica del Δp ottenuto dalla simulazione (in alto) e quello ottenuto sperimentalmente (in basso).

I tracciati presentano le medesime oscillazioni, anche se quello sperimentale è più sporco. I valori della caduta di pressione media sistolica transvalvolare ottenuta dalle simulazioni sono riportati in tabella 4.21.

	EOA=4 cm ²	EOA=3 cm ²	EOA=2 cm ²	EOA=1 cm ²
Media±SD	2.5±0.07	4.1±0.08	8.5±0.1	29.4±0.3

Tabella 4. 21 Caduta di pressione media sistolica transvalvolare [mmHg] ottenuta dalle simulazioni.

I tracciati della caduta di pressione sistolica transvalvolare variano a seconda dell'EOA imposto: sono poco distinguibili per $EOA=4 \text{ cm}^2$ e $EOA=3 \text{ cm}^2$, iniziano a discostarsi per $EOA=2 \text{ cm}^2$ e subiscono una maggiore alterazione per $EOA=1 \text{ cm}^2$ (fig 4.23).

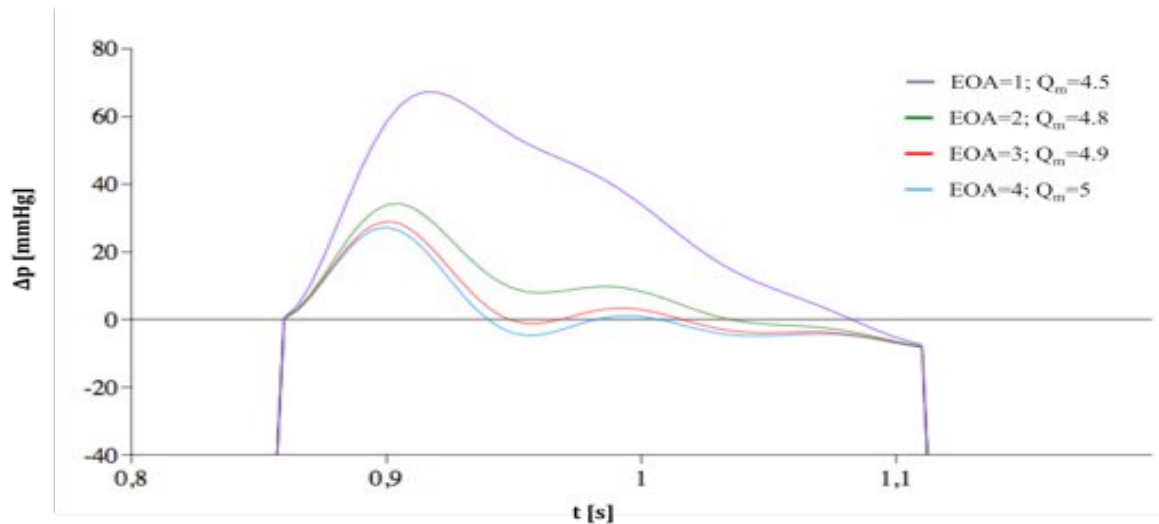


Figura 4. 23 Andamento del Δp ottenuto dalle simulazioni ($EOA=1+4 \text{ cm}^2$; $Q=4.5+5 \text{ l/min}$).

Il comportamento della caduta di pressione sistolica transvalvolare al variare dell'EOA imposto è paragonabile a quello che si osserva sperimentalmente al variare dell'altezza di applicazione della chirurgia (fig 4.24).

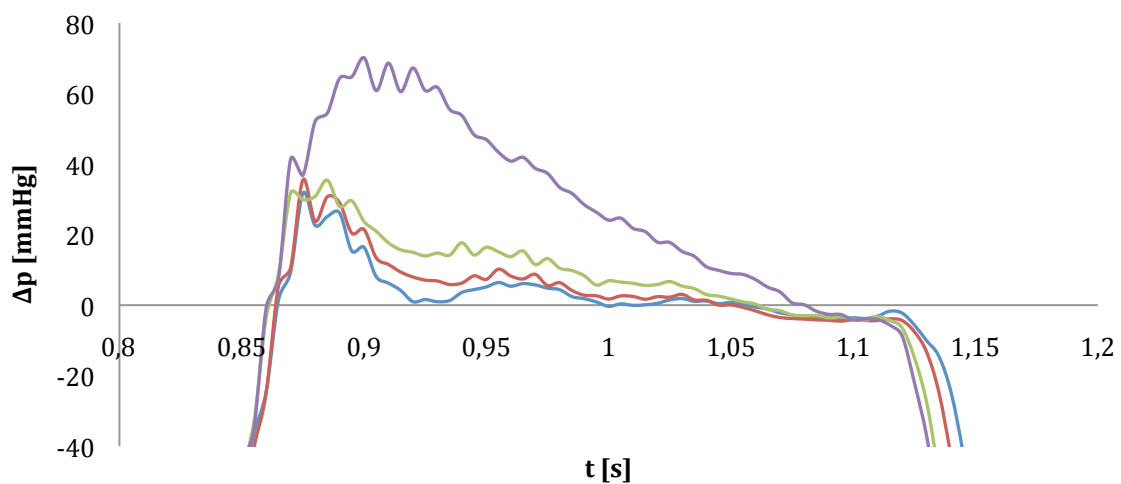


Figura 4. 24 Andamento del Δp ottenuto sperimentalmente; $f=70 \text{ bpm}$, $h=0-50-60-80\%$.

In entrambi i casi, le oscillazioni, dovute agli effetti inerziali, si smorzano al diminuire dell'EOA imposto (modello) e all'aumentare di h (sperimentalmente).

Capitolo 5

Conclusioni e sviluppi futuri

Nel presente lavoro di tesi si è studiata l'annuloplastica subcommissurale, una tecnica riparativa della valvola aortica utilizzata in casi di insufficienza dovuta a dilatazione dell'annulus. La procedura chirurgica, che consiste nella plicatura della parete aortica in corrispondenza delle commissure, riduce la dilatazione dei triangoli subcommissurali.

L'obiettivo del lavoro è stato valutare sperimentalmente come l'altezza di applicazione dei punti di sutura influenzi il funzionamento dell'UFRA (unità funzionale radice aortica). I campioni sono stati sottoposti alla stessa procedura chirurgica, effettuata a diverse altezze percentuali dei triangoli subcommissurali (h): 50%, che corrisponde alla posizione cui solitamente vengono inseriti i punti di sutura in sala operatoria, 60%, di poco superiore alla precedente, e 80%, che corrisponde ad un livello di annuloplastica che compromette la funzionalità della valvola senza causarne la completa occlusione. Il comportamento idrodinamico in corrispondenza dell'UFRA e la cinematica dei foglietti valvolari in queste tre configurazioni chirurgiche sono stati confrontati con quelli della valvola fisiologica (non sottoposta a chirurgia, configurazione 0%). L'analisi dell'annuloplastica è stata effettuata mediante lo studio dell'andamento di alcune grandezze fluidodinamiche, quali la caduta di pressione transvalvolare, l'EOA e il volume di rigurgito. Inoltre, si è condotta un'analisi semiquantitativa della cinematica di apertura e di chiusura della valvola in base a registrazioni video effettuate mediante videocamera digitale ad alta velocità.

Le condizioni di lavoro (portata, volume di eiezione e pressione del simulatore di impedenza) non hanno mostrato variazioni statisticamente significative: i risultati ottenuti indicano che, nelle diverse sessioni che hanno costituito la campagna sperimentale, la forma d'onda della portata e i parametri che rappresentano la pressione arteriosa centrale sono stati imposti in modo ragionevolmente ripetibile. Sulla base di questo risultato, si è ritenuto possibile eseguire le analisi di confronto con l'assunzione che i dati sperimentali da analizzare fossero omogenei fra le diverse prove.

Gli effetti idrodinamici delle procedure chirurgiche (valutati come caduta di pressione transvalvolare, area dell'orifizio efficace (EOA), volume di rigurgito e frazione di rigurgito) mostrano come la tecnica applicata nella configurazione 50%, così come in quella 60%, non influenzi significativamente la fluidodinamica valvolare, a differenza

della configurazione 80%. In particolare, analizzando l'andamento del Δp_{medio} e dell'EOA in funzione dell'altezza percentuale di applicazione dei punti, si è osservato un comportamento a gomito, crescente per il Δp_{medio} e decrescente per l'EOA, per chirurgie applicate a livelli superiori al 50% dell'altezza del triangolo. L'andamento evidenziato di queste due grandezze di valutazione è mostrato qualitativamente nelle figure 5.1 e 5.2: si può ipotizzare una ragionevole costanza fino ad una certa soglia, che identifica la configurazione chirurgica oltre la quale si hanno variazioni significative della caduta di pressione media sistolica transvalvolare e dell'EOA. Superata tale soglia, un piccolo scostamento dell'altezza di applicazione dei punti provoca un peggioramento della funzionalità della valvola aortica.

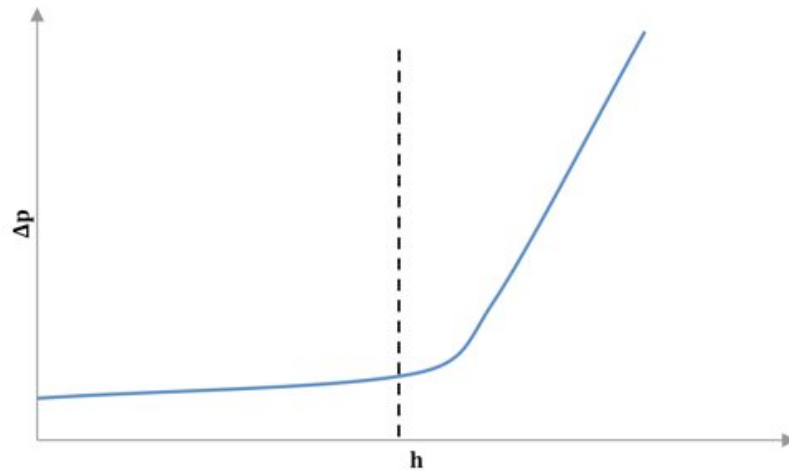


Figura 5. 1 Andamento qualitativo della caduta di pressione transvalvolare in funzione dell'altezza percentuale di applicazione dei punti di sutura (h). La linea tratteggiata indica il livello corrispondente al 50% dell'altezza del triangolo.

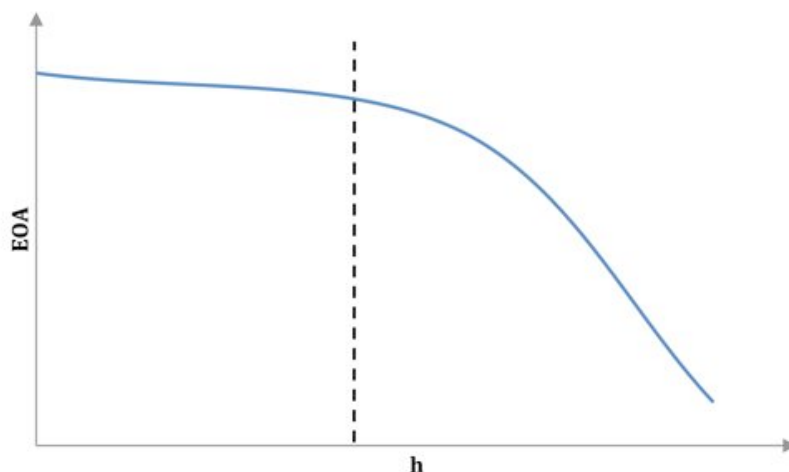


Figura 5. 2 Andamento qualitativo dell'area dell'orifizio efficace in funzione dell'altezza percentuale di applicazione dei punti di sutura (h). La linea tratteggiata indica il livello corrispondente al 50% dell'altezza del triangolo.

I dati sperimentali ottenuti non hanno consentito di identificare univocamente la soglia, anche se si può affermare che non si trova in corrispondenza di altezze percentuali inferiori al 50%. I risultati relativi alla configurazione chirurgica 60% sono di poco maggiori di quelli in configurazione 50%. Tuttavia, tale livello non può essere identificato come soglia in quanto non è stato possibile stimare in maniera univoca l'effettiva altezza di applicazione dei punti. Infatti, il chirurgo ha applicato l'annuloplastica solamente sulla base di punti di repere anatomici e sulla sua esperienza, non disponendo di un sistema di misura né in sala operatoria né in laboratorio. Dal momento che la configurazione 50% corrisponde a quella applicata normalmente in sala operatoria, per il cardiocirurgo è più semplice individuare tale livello in maniera ripetibile anche durante l'esecuzione della chirurgia *in vitro*. Per livelli superiori risulta più difficile applicare la chirurgia sempre alla stessa altezza percentuale. Tale considerazione si rafforza se si osservano i risultati ottenuti nella configurazione 80%. In questo caso, infatti, la dispersione della distribuzione dei valori di Δp_{medio} risulta maggiore rispetto a quella delle altre configurazioni chirurgiche in quanto, nell'intorno di tale valore, un piccolo errore sul posizionamento dell'annuloplastica provoca un significativo aumento della perdita di carico.

La mancanza di un metodo quantitativo di valutazione dell'altezza dei triangoli subcommissurali non ha rappresentato un limite per lo scopo di questo studio in quanto rientrava nelle normali condizioni di lavoro, volendo valutare la tecnica di annuloplastica

in vitro con le stesse condizioni che si presentano *in vivo*. Tuttavia, lo sviluppo di un sistema di misura permetterebbe di standardizzare meglio il parametro altezza percentuale del punto di applicazione della chirurgia (h). In questo modo si potrebbero ottenere andamenti delle grandezze funzionali rispetto ad h più reali, soprattutto in quel range dove i risultati sperimentali sono più sensibili alla variazione di altezza e quindi la precisione del cardiocirurgo non basta. Inoltre, si potrebbero ottenere informazioni riguardo al margine di sicurezza di esecuzione dell'atto chirurgico entro cui il cardiocirurgo deve stare per evitare di provocare un'eccessiva stenoticità della valvola.

La modellizzazione a parametri concentrati ha permesso di confrontare i tracciati di portata e di caduta di pressione transvalvolare sperimentali con quelli ottenuti dalle simulazioni. Tale confronto ha consentito di chiarire il ruolo relativo svolto dai diversi componenti idraulici nel circuito e, in particolare, il diverso effetto esercitato sui tracciati stessi dalla presenza di una valvola resa più o meno stenotica a causa dell'intervento chirurgico.

Il modello a parametri concentrati non è stato utilizzato come strumento predittivo in quanto non riproduce completamente il comportamento del set up sperimentale. Esso, infatti, ha una forzante di ingresso con portata diastolica nulla e non tiene conto di tutti gli effetti capacitivi e inerziali presenti sperimentalmente. Tuttavia la modellizzazione si ritiene accettabile dal momento che riesce a riprodurre in maniera ragionevolmente confrontabile il comportamento idrodinamico del sistema sperimentale in fase sistolica. La costruzione di un modello a parametri concentrati più completo permetterebbe di rappresentare meglio il set up sperimentale anche in fase diastolica.

L'effetto dell'applicazione dell'annuloplastica subcommissurale sul comportamento idrodinamico della valvola è stato ottenuto variando l'EOA imposto al sistema. Le variazioni dell'andamento del Δp sono confrontabili qualitativamente con quelle ottenute sperimentalmente, che dipendono dall'altezza di applicazione dei punti.

Gli effetti sulla cinematica dei foglietti valvolari (valutati come tempi di apertura e chiusura) mostrano come l'applicazione della tecnica riparativa influenzi sia la fase di apertura sia quella di chiusura della valvola, riducendone i tempi.

Dall'analisi delle immagini acquisite dalla videocamera ad alta velocità si osserva come l'annuloplastica provochi un aumento della superficie di coaptazione dei foglietti (fig 5.4) e una riduzione dell'area dell'orifizio valvolare (fig 5.5).

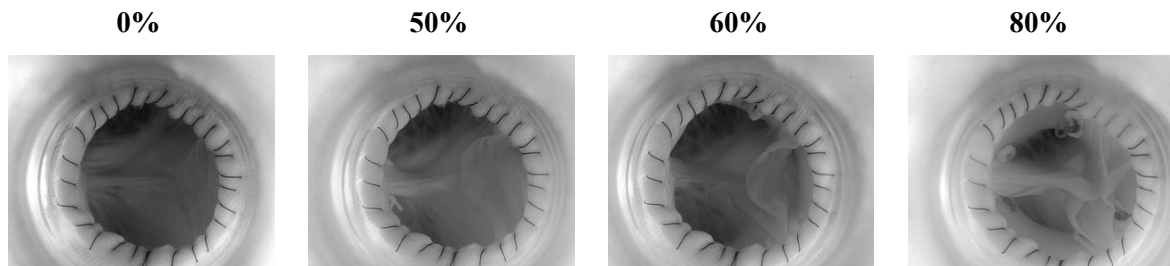


Figura 5. 3 Valvola chiusa. La superficie di coaptazione aumenta con l'altezza di applicazione dei punti.

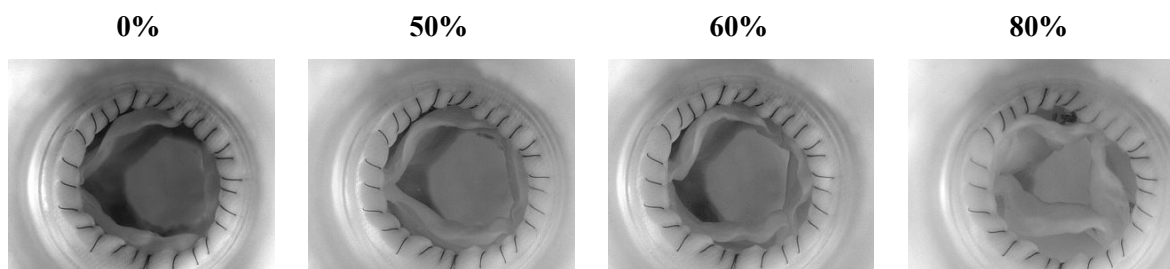


Figura 5. 4 Valvola aperta. L'area dell'orifizio valvolare diminuisce con l'altezza di applicazione dei punti provocando una stenosi evidente in configurazione 80%.

La riduzione dell'orifizio valvolare, che provoca anche l'aumento della superficie di coaptazione, comporta la diminuzione dei tempi di apertura e chiusura della valvola dal momento che si riduce la distanza che i foglietti devono ricoprire durante il movimento.

La valutazione cinematica si basa sull'analisi di immagini acquisite dal lato aortico. I tempi di apertura rilevati potrebbero non coincidere con quelli reali, dal momento che all'istante iniziale l'orifizio della valvola potrebbe non essere visibile a causa della superficie ridondante dei foglietti. Inoltre, la dinamica dei foglietti non dipende esclusivamente dalle caratteristiche morfologiche della valvola, ma anche dall'interazione fluido-struttura. In considerazione del fatto che l'obiettivo di tale analisi era confrontare la valvola fisiologica con quella sottoposta alla chirurgia alle diverse altezze, piuttosto che fornire valori quantitativi reali, le conclusioni tratte da questa fase del lavoro possono essere ritenute affidabili.

La cinematica valvolare è uno degli aspetti che sarebbe più interessante approfondire in futuro dal momento che è l'unica grandezza di valutazione che varia significativamente anche con l'annuloplastica effettuata in configurazione 50%.

L'utilizzo di strumenti che permettono di effettuare indagini ecocardiografiche consentirebbe una migliore valutazione dei tempi di apertura e chiusura dei foglietti valvolari, della superficie di coaptazione e dell'area dell'orifizio valvolare.

Un'ultima considerazione va fatta sul tipo di campione utilizzato: i test sono stati effettuati su radici aortiche morfologicamente fisiologiche, che non presentano alcuna insufficienza valvolare. Di conseguenza, non è stato possibile quantificare il ripristino della continenza valvolare legato all'annuloplastica. Tuttavia, dal punto di vista dell'analisi fluidodinamica, l'utilizzo di valvole sane non rappresenta un vero limite perché l'annuloplastica subcommissurale è una procedura chirurgica generalmente applicata insieme ad altre tecniche che ripristinano la continenza valvolare stabilizzandone il risultato nel tempo. Quindi lo studio su valvole continenti non è poi così lontano dal reale scenario di applicazione della tecnica. La riproduzione della patologia *in vitro* consentirebbe una valutazione più completa ed attendibile del ripristino della continenza valvolare in seguito ad applicazione di annuloplastica subcommissurale.

In conclusione, in accordo con le osservazioni effettuate dai cardiocirurghi *in vivo* e con lo studio computazionale svolto nel 2007, una delle indicazioni principali emerse da questo studio, che ha una ricaduta immediata sull'applicazione clinica della tecnica, è che l'esecuzione di un'annuloplastica al 50% dell'altezza dei triangoli subcommissurali non altera in modo significativo l'idrodinamica della valvola. Pertanto la procedura di esecuzione dell'annuloplastica applicata in sala operatoria sembrerebbe non inficiare la funzionalità dell'UFRA.

Inoltre, dalle valutazioni fatte con l'annuloplastica applicata ai livelli 60% e 80% dell'altezza dei triangoli si può osservare un certo margine di sicurezza nell'applicazione dei punti di sutura. Tuttavia, sarebbe interessante effettuare ulteriori campagne sperimentali in configurazioni comprese tra 60% e 80% per poter indicare al cardiocirurgo fin dove può spingersi senza provocare la comparsa di una stenosi che comprometterebbe il corretto funzionamento della radice aortica.

BIBLIOGRAFIA

ARTICOLI

Anderson R.H., *The surgical anatomy of the aortic root*. Multimedial manual of cardiothorac surg (MMCTS), 2007; 219: 2527.

Cabrol A., Guiraudon G., Bertrand M., *Le traitement de l'insuffisance aortique par l'anuloplastie aortique*. Arc des Mal du Coeur, 1966; 9: 1305-1312.

Carr J.A., Savage E.B., *Aortic valve repair for aortic insufficiency in adults: a contemporary review and comparison with replacement techniques*. Eur J Cardio-Thorac Surg, 2004; 25: 6-15.

Cheng A., Dagum P., Craig Miller D., *Aortic root dynamics and surgery: from craft to science*. Phil Trans R Soc B, 2007; 362: 1407-1419.

Dagum P., Green R.G., Nistal F.J., Daughters G.T., Timek T.A., Foppiano L.E., Bolger A.F., Ingels N.B., Miller D.C., *Deformation dynamics of the aortic root – Modes and physiologic determinants*. Circ, 1999; 100 (suppl II): II-54-II-62.

David T.E., *Current problem in surgery – Surgery of the aortic valve*. Ann Thorac Surg, 1999; 36 (6): 421-504.

David T.E., *Aortic valve sparing operations*. Ann thorac Surg, 2002; 73: 1029-1030.

El Khoury G., Glineur D., Rubay J., Verhelst R., D'Udekem D'Acotz Y., Poncelet A., Astarci P., Noirhomme Ph., Van Dyck M., *Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures*. Curr Opin Cardiol, 2005; 20: 115-121.

Fraser C.D., Cosgrove D.M., *Surgical techniques for aortic valvuloplasty*. Texas Heart

Inst J, 1994; 21 (4): 305-309.

Furukawa K., Otheki H., Cao Z. L., Doi K., Narita Y., Minato N., Itoh T., *Does dilatation of the sinotubular junction cause aortic regurgitation?*. Ann Thorac Surg, 1999; 68 (3): 949-53.

Gnyaneshwar R., Kumar R.K., Balakrishnan K., *Dynamic analysis of the aortic valve using a finite element model*. Ann Thorac Surg, 2002; 73: 1122-1129.

Haydar H.S., He G.W., Hovaguimian H., McIrvin D.M., King D.H., Starr A., *Valve repair for aortic insufficiency: surgical classification and techniques*. Eur J Cardio-Thorac Surg, 1997; 11: 258-265.

Ho S.Y., *Structure and anatomy of the aortic root*. Eur J Echocard, 2009; 10: i3-i10.

Hopkins R.A., *Aortic valve leale sparing and salvage surgery: evolution of tecniques for aortic root reconstruction*. Eur J Cardio-Thorac Surg, 2003; 24 (6): 886-897.

Jager GN, Westerhof N, Noordergraaf A. *Oscillatory flow impedance in electrical analog of arterial system*. Circ Res, 1965;16:121 – 33

Kunzelman K.S., Grande K.H., David T.E., Cochran R.P., Terrier E.D., *Aortic root and valve relationship – Impact on surgical repair*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994; 107: 162-170.

Kvitting J.P.E., Ebberts T., Wigström L., Engwall J., Olin C.L., Bolger A.F., *Flow patterns in the aortic root and the aorta stuied with time-resolved, 3-dimensional, phase-contrast magnetic resonance imaging: implications for aortic valve-sparing surgery*. J Thorac Caridiovasc Surg, 2004; 127 (6): 1602-1607.

Lansac E., Lim H.S., Shomura Y., Lim K.H., Rice N.T., Goetz W., Acar C., Duran C.M.G., *A four dimensional study of the aortic root dynamics*. Eur J Cardio-Thorac

Surg, 2002; 22 (4): 497-503.

Lanzarone E., Vismara R., Fiore G.B., *A new pulsatile volumetric device with biomorphic valves for the in vitro study of the cardiovascular system*. Artificial Organs, 2009; 33 (12): 1048-62.

Minakata K., Schaff H., Zehr K., Dearani J., Daly R., Orszulak T., Puga F., Danielson G., *Is repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement?*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004; 127 (3): 645-653.

Morishita K., Murakami G., Koshino T., Fukada J., Fujisawa Y., Mawatari T., Abe T., *Aortic root remodeling operation: how do we tailor a tube graft?*. Ann Thorac Surg, 2002; 73: 1117-1121.

Sacks M.S., Yoganathan A.P., *Heart valve function: a biomechanical perspective*. Phil Trans R Soc B, 2007; 362: 1369-1391.

Sharp M. K., Dharmalingam, R. K., *Development of an Hydraulic Model of the Human Systemic Circulation*. ASAIO j., 1999; 45: 535-540.

Swanson W.M., Clark R.E., *A simple cardiovascular system simulator: design and performance*. J Bioeng, 1977; 31: 776-81.

Talwar S., Saikrishna C., Saxena A., Kumar A.S., *Aortic valve repair for rheumatic aortic valve disease*. Ann Thorac Surg, 2005; 79: 1921-1925.

Sutton J.P., Ho S.Y., Anderson R.H., *The forgotten interleaflet triangles: review of the surgical anatomy of the aortic valve*. Ann Thorac Surg, 1995; 59: 419-427.

Underwood M.J., El Khoury G., Deronck D., Glineur D., Dion R., *The aortic root: structure, function and surgical reconstruction*. Heart, 2000; 69 (2): 556-61.

Vismara R., Fiore G.B., Mangini A., Contino M., Lemma M., Redaelli A., Antona C., *A novel approach to the in vitro hydrodynamic study of the aortic valve: mock loop development and test.* ASAIO J, 2010; 56 (4): 279-284.

Walker PG, Yoganathan AP, In vitro pulsatile flow hemodynamics of five mechanical aortic heart valve prostheses. Eur J Cardiothorac Surg, 1992; 6 Suppl 1: S113-123.

TESTI

1. Appunti del corso di Biofluidodinamica; G. Dubini.
2. Cardiac Surgery in the adult; L.M. Cohn, L.H. Edmunds; McGraw-Hill.
3. Cardiovascular Physiology; Milnor W.R., Oxford University Press.
4. Fisiologia e biofisica medica; AA. VV.; Poletto Editore.
5. E Harrison – Principi di medicina interna; AA. VV.; McGraw-Hill.
6. Hurst-Il cuore; V. Fuster, R.W. Alexander, R.A. O'Rourke; McGraw-Hill.
7. Malattie del cuore; E. Braunwald, P. Zipes Douglas, P. Libby; Elsevier.
8. Principi di cardiocirurgia; G. Ruvolo; Poletto Editore.

TESI

Comparolo Dario, *Sviluppo di un banco prova per lo studio in vitro di correzioni chirurgiche della valvola aortica.* AA 2006/2007.

Quadri Valentina, *Chirurgia ripartiva della valvola aortica: analisi dinamica agli elementi finiti della tecnica di anuloplastica subcommissurale.* AA 2004/2005.

APPENDICE - Codice Simnon

```

CONTINUOUS SYSTEM CIRCL
" Version:      1.0
" Abstract:
" Description:
" Revision:     1.0
" Author:
" Created:     20/09/2010

" States, derivates and time:
STATE ps Qao pc
DER dps dQao dpc
TIME t

" Initializations:

Q1=1.52*Qm*Tc/Ts*sin(3.14*tcur/Ts)
Q2=1.52*Qm*Tc/Ts*0.25*sin(2*3.14*tcur/Ts)
Q3=1.52*Qm*Tc/Ts*0.1*sin(3*3.14*tcur/Ts)
Qsw=Q1+Q2+Q3
Tc=1/f
Ts=0.3*Tc
tcur=mod(t,Tc)

" Equations:

Q=IF tcur<Ts THEN Qsw ELSE 0
Qs=ps/Rp
dps=1/Cp*(Qao-Qs)
dQao=1/(Lao+Lc)*(p-ps-Rc*Qao)
dpc=1/Cao*(Q-Qao)
p=Rao*(Q-Qao)+pc
pvalle=Lc*dQao+Rc*Qao+ps
deltap=pventr-pvalle
pv=k*Q^2+p
pventr=IF tcur<Ts THEN pv ELSE 0
k=374.61/(EOA^2*Ts)

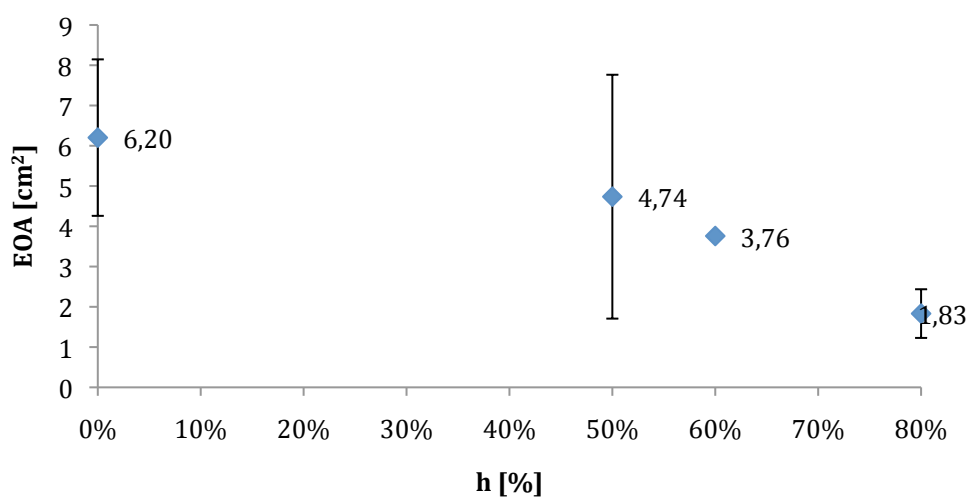
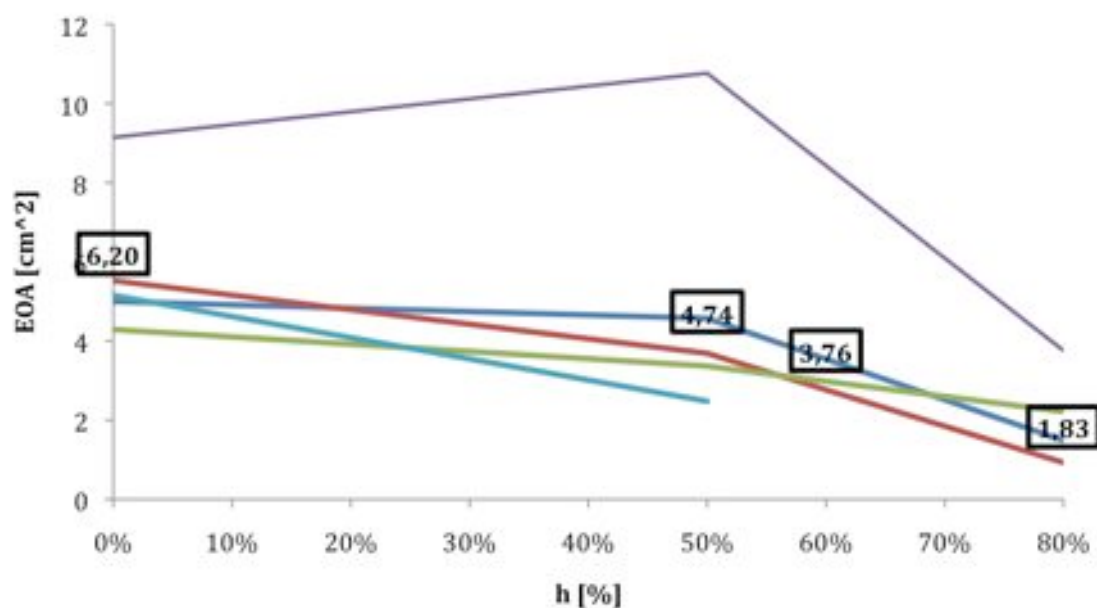
" Parameter values:
Qm:0.083
f:1.167
Rp:927.8
Rc:49.6
Cp:0.0036
Cao:0.0001
Lao:1.97
Lc:0.1481
Rao:0.1305
EOA:5

```

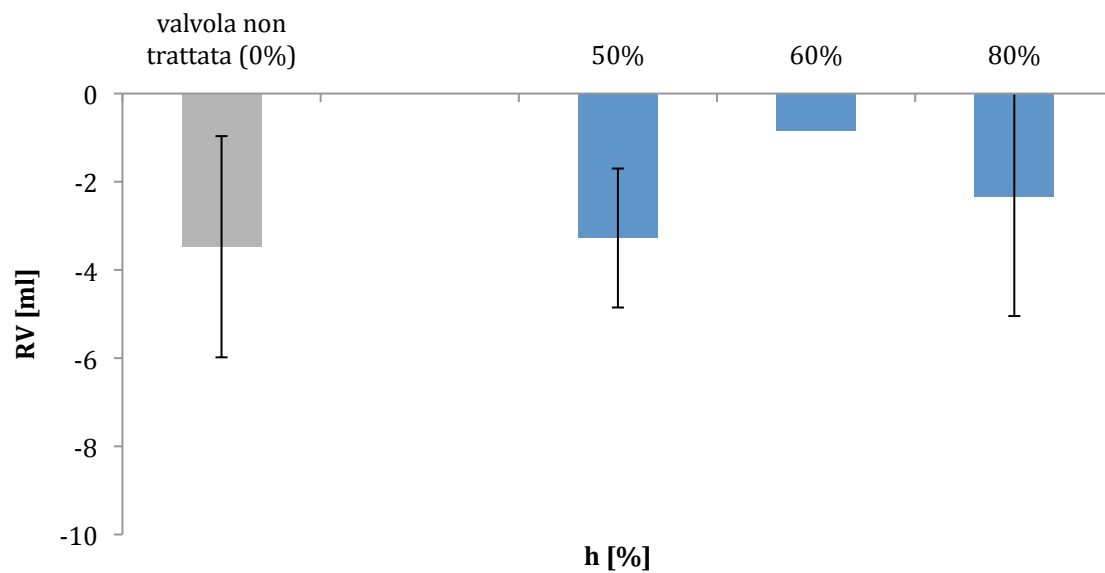
```
"valori iniziali  
ps:71  
pc:0  
  
END
```

APPENDICE – Risultati in condizione di esercizio

EOA IN FUNZIONE DI h



VOLUME DI RIGURGITO IN FUNZIONE DI h



FRAZIONE DI RIGURGITO IN FUNZIONE DI h

