

POLITECNICO DI MILANO
Facoltà di Ingegneria Industriale e dell'Informazione
Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



**OTTIMIZZAZIONE DI UN SET-UP PER L'ADDESTRAMENTO A
PROCEDURE TRANSCATETERE PER IL SISTEMA
CARDIOCIRCOLATORIO**

Relatore: Prof. Riccardo VISMARA
Correlatori: Ing. Federico LUCHERINI
Dott. Michal Lukasz JAWOREK

Tesi di Laurea di:
Federico VOLPARI
876026

Anno Accademico 2018/2019

INDICE:

SOMMARIO	I
ABSTRACT	XI
INTRODUZIONE	1
1. ANATOMIA, FISIOLOGIA E INTERVENTISTICA CARDIACA.....	2
1.1. Ciclo cardiaco.....	2
1.2. Valvole cardiache.....	3
1.3. Fossa Ovalis	3
1.4. Patologie valvolari: stenosi e insufficienza.....	4
1.5. Tecniche chirurgiche mininvasive	5
1.5.1. Puntura transeptale.....	6
1.6. Dispositivi medici cardiaci impiantabili	7
1.6.1. Valvole cardiache mininvasive.....	7
1.6.2. Mitraclip.....	8
1.7. Tecniche d'imaging.....	9
1.7.1. Ecografia.....	10
1.7.2. Fluoroscopia.....	11
2. STATO DELL'ARTE.....	12
2.1. Banchi prova per applicazioni cardiache	12
2.1.1. Banchi prova senza tessuti biologici.....	14
2.1.2. Banchi prova per valvole cardiache naturali.....	14
2.1.2.1. Valvola Mitrale: Georgia Tech	15
2.1.2.2. Valvola Aortica: ARFU	15
2.1.3. Banco prova per un cuore biologico con pressurizzazione interna.....	16
2.1.4. Banco prova per un cuore biologico con pressurizzazione esterna	18
2.2. Atrio artificiale.....	20
2.2.1. Confronto tra il cuore umano e quello porcino.....	21
2.2.2. Studi su operazioni mininvasive attraverso l'atrio sinistro e il setto interatriale	22
2.3. Precarico attivo.....	24
2.3.1. Replicazione delle condizioni atriali fisiologiche.....	25

3. MATERIALI E METODI.....	26
3.1. Introduzione	26
3.2. Strumenti utilizzati.....	26
3.2.1. Strumenti di misura: trasduttori di pressione e flussimetri	27
3.2.2. Stampante 3D.....	27
3.2.3. Materiali: PLA e silicone	28
3.2.4. Ecografia.....	30
3.2.5. Software: Solidworks, Cura, Labview, Excel, Radiant	32
3.3. Descrizione del banco prova complessivo e del suo funzionamento	33
3.4. Atrio sinistro artificiale rigido e flessibile	35
3.4.1. Specifiche progettuali	35
3.4.2. Atrio rigido	38
3.4.3. Atrio flessibile.....	41
3.4.4. Realizzazione: Disegno CAD, stampa 3D e colata siliconica	46
3.4.5. Compliance degli atri.....	47
3.5. Caratterizzazione delle pompe continue	49
3.5.1. Protocollo di caratterizzazione.....	50
3.5.2. Caratterizzazione pompa Whale	51
3.5.3. Caratterizzazione pompa Europump 300.....	52
3.5.4. Caratterizzazione pompa Osculati 800	53
3.5.5. Confronto tra le tre pompe continue e scelta d'utilizzo.....	55
3.6. Doppio sistema attivo.....	55
3.6.1. Precarico attivo	56
3.6.2. Pompa pulsatile a pistone	57
3.6.3. Sistema pompante complessivo	57
3.7. Camera di pressurizzazione esterna ventricolare	57
3.7.1. Specifiche progettuali	58
3.7.2. Disegno CAD.....	60
3.8. Prove sperimentali.....	62
3.8.1. Prove sperimentali senza componente naturale	62
3.8.1.1. Configurazione del circuito sperimentale	62
3.8.1.2. Protocollo di test	65

3.8.2. Prove sperimentali con componente naturale	66
3.8.2.1. Configurazione del circuito sperimentale	67
3.8.2.2. Protocollo di test	70
4. RISULTATI E DISCUSSIONE.....	74
4.1. Risultati delle prove sperimentali senza componente naturale	74
4.1.1. Confronto tra le grandezze al variare della tensione applicata nel precarico attivo	74
4.1.2. Comportamento della valvola mitrale in sistole	77
4.1.3. Conclusioni della prova sperimentale senza componente naturale.....	79
4.2. Risultati delle prove sperimentali con il solo cuore naturale	79
4.2.1. Confronto tra le portate acquisite al variare della tensione applicata nel precarico attivo.....	80
4.2.2. Confronto tra le pressioni acquisite	83
4.2.3. Comportamento delle valvole cardiache al variare della tensione applicata nel precarico attivo	86
4.3. Risultati delle prove sperimentali con l'atrio artificiale rigido	89
4.3.1. Confronto tra le portate acquisite al variare della tensione applicata nel precarico attivo.....	89
4.3.2. Confronto tra le pressioni acquisite	93
4.3.3. Comportamento delle valvole cardiache al variare della tensione applicata nel precarico attivo	95
4.4. Confronto tra atrio naturale e artificiale.....	100
4.4.1. Comparazione delle portate, delle pressioni e del comportamento della valvola mitralica ed aortica	100
4.4.2. Considerazioni sulla compliance degli atri	102
5. CONCLUSIONE, LIMITI E SVILUPPI FUTURI	104
5.1. Conclusioni	104
5.2. Limiti e sviluppi futuri	105
BIBLIOGRAFIA.....	107
APPENDICE A.....	109
APPENDICE B.....	116

SOMMARIO

INTRODUZIONE

Le patologie cardiovascolari sono tra le principali cause di morte nel mondo occidentale. È quindi necessario sviluppare dei dispositivi medici che garantiscano il corretto funzionamento del cuore, affinché il paziente possa guarire senza eccessivi effetti collaterali. Inoltre, è opportuno evitare danneggiamenti ai tessuti circostanti ai device impiantabili e garantire che questi si mantengano sicuri nel tempo durante il loro periodo di funzionamento. Poiché le condizioni dei pazienti potrebbero essere tali da non permettere loro di sostenere un'operazione a cuore aperto molto invasiva, si ha uno sviluppo di dispositivi transcateretere, che garantiscono un intervento meno pericoloso per il paziente grazie ad un accesso percutaneo. Questo scopo è raggiungibile solo se gli operatori sono addestrati per eseguire correttamente il processo d'applicazione di questi dispositivi. Una procedura non corretta comporta il rischio di un errato funzionamento dei device e di danneggiare ulteriormente il paziente. Di conseguenza, è opportuno che i medici si esercitino con un banco prova realistico

delle condizioni in cui si troveranno ad operare: comportamento del cuore secondo la fisiologia; andamenti adeguati delle grandezze fluidodinamiche rilevanti; applicabilità dei dispositivi mininvasivi.

Il presente lavoro di tesi si orienta al miglioramento di un banco prova esistente per l'addestramento in ambito cardiaco mininvasivo. In particolare si utilizza un cuore animale e vengono progettati e realizzati un atrio sinistro artificiale con un accesso per procedure mininvasive, in una versione rigida e in una flessibile, e un doppio sistema attivo per il funzionamento del set-up. Inoltre si progetta in modo preliminare una camera ventricolare che permette un particolare alloggiamento del cuore e la sua attuazione. L'obiettivo consiste nel replicare un ambiente d'addestramento che sia il più realistico possibile in termini di fedeltà anatomica, prevedendo anche la compatibilità degli oggetti realizzati con alcune tecniche d'imaging tipiche di queste procedure, come l'ecografia e la fluoroscopia, al fine di porre gli operatori nelle migliori condizioni di lavoro possibili.

Queste migliorie sono necessarie perché i set-up esistenti di Vismara [1] e di Leopaldi [2] presentano delle limitazioni. Il sistema di Vismara, infatti, necessita di un foro nell'apice del cuore per l'attuazione che di conseguenza modifica l'anatomia cardiaca, creando un'espansione non fisiologica delle pareti ventricolari in fase sistolica. Quello di Leopaldi ha anch'esso un vincolo apicale, modificando comunque l'anatomia, ma al contrario del primo garantisce un movimento fisiologico del ventricolo; quest'ultimo tuttavia non permette una semplice esecuzione delle procedure transcateretere con il banco prova in funzione. Risulta perciò necessario un nuovo set-up che permetta sempre l'applicazione dei dispositivi e che abbia un sistema d'attuazione che non modifichi l'anatomia cardiaca. Riferendosi ai set-up precedenti si implementano quindi un atrio artificiale, una camera ventricolare ed un precarico attivo, che costituisce il secondo elemento del sistema attivo. L'atrio artificiale serve per eseguire le procedure con il banco prova in funzione; la camera ventricolare serve per alloggiare e pressurizzare dall'esterno in modo fisiologico il cuore attraverso l'uso di una pompa a pistone pulsatile, oltre a poter

applicare un LVAD (*Left Ventricular Assist Device*) nell'apice libero dell'organo. Il precarico attivo, costituito da una pompa continua centrifuga, si aggiunge alla pompa pulsatile e garantisce il corretto riempimento del ventricolo in diastole, considerando che il solo funzionamento della camera di pressurizzazione esterna non sarebbe sufficiente.

MATERIALI E METODI

I disegni per la progettazione dell'atrio artificiale e della camera di pressurizzazione ventricolare esterna sono stati eseguiti con il software CAD Solidworks. La realizzazione dell'atrio artificiale nella versione rigida, nonché degli stampi in cui colare il silicone per l'atrio artificiale nella versione flessibile, sono realizzati con la stampante 3D in PLA (acido polilattico); il modello elastico è creato polimerizzando la gomma siliconica PRO-LASTIX 20 all'interno di apposite matrici.

Banco prova complessivo

Il banco prova complessivo è quindi costituito da un precarico attivo connesso all'atrio, sia naturale che artificiale in entrambe le versioni. È utilizzato un cuore passivo animale di suino per avere un'alta fedeltà anatomica perché

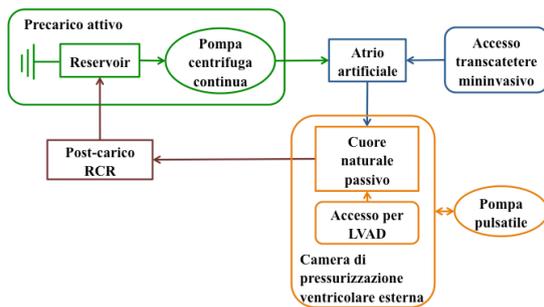


Figura I: Schema del banco prova complessivo: Precarico attivo, atrio artificiale, camera di pressurizzazione ventricolare esterna e post-carico.

confrontabile con quello umano [3], [4], [5]. Una parte del tessuto biologico atriale serve da connessione con l'atrio artificiale; l'organo è posto nella camera di pressurizzazione ventricolare a cui è collegata la pompa pulsatile. In uscita dal ventricolo e dopo l'aorta è presente un post-carico su modello RCR per replicare gli andamenti e i valori fisiologici delle grandezze d'interesse, pressione e portata, caratteristici della circolazione sistemica; infine il fluido presente nel circuito è riportato nuovamente nel reservoir.

Atrio sinistro cardiaco artificiale

L'atrio artificiale replica quello naturale e fornisce la possibilità d'eseguire

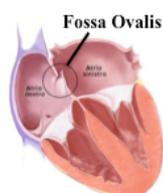


Figura II: Posizione della Fossa Ovalis (FO) all'interno dell'anatomia cardiaca.

procedure mininvasive in modo standardizzato e ripetibile tramite un accesso transcatetere attraverso la Fossa Ovalis (FO) [6], [7], la zona anatomica del setto interatriale con il minor spessore in assoluto. Inoltre sono presenti due connessioni: con il precarico del banco prova nella zona superiore dell'atrio e con la parte del tessuto biologico nella zona inferiore. Infine, ci sono due accessi separati creati per una videocamera e una sonda ecografica. L'atrio, attraverso queste aperture, deve mantenere la tenuta idraulica e meccanica per mantenere in posizione gli strumenti inseriti; queste parti sono composte da due elementi filettati, di cui uno incollato al corpo principale dell'atrio, con l'interposizione di una membrana siliconica per la versione rigida, mentre è presente solo del silicone con uno spessore maggiore nella versione flessibile. In entrambi i casi i sistemi che replicano la Fossa Ovalis e l'accesso per la sonda ecografica hanno le stesse dimensioni, mentre quello per la videocamera ha un diametro inferiore. Dato che né il PLA né il PRO-LASTIX 20 sono compatibili con l'ecografia, non è possibile posizionare la sonda ecografica all'esterno dell'atrio artificiale perché la valvola mitrale o altre strutture naturali d'interesse non

sarebbero visibili. Di conseguenza questo elemento del set-up, in entrambe le versioni, deve permettere l'accesso della sonda per visualizzare direttamente dall'interno la valvola mitrale senza rumore sull'immagine e senza ostacolare l'intervento. Per questa motivazione l'atrio ha delle dimensioni tali da consentire la presenza contemporanea dei cateteri per la procedura mininvasiva e della sonda ecografica. Le dimensioni permettono inoltre d'eseguire la puntura transeptale attraverso la Fossa Ovalis in posizioni differenti, in modo da replicare numerosi scenari clinici al fine di seguire la variabilità anatomica.



Figura III: Atrio artificiale rigido. Si notino le superfici per l'incollaggio delle parti filettate.

L'atrio flessibile è realizzato attraverso una colata di silicone che avviene all'interno di apposite matrici stampate in 3D, seguendo le medesime caratteristiche dimensionali e geometriche della versione rigida con uno spessore delle pareti compreso tra 5 mm e 10 mm in funzione del loro ruolo. Sono presenti alcune accortezze aggiuntive date



Figura IV: Sistema per gli accessi laterali. 1) Elemento filettato per comprimere il cilindro di silicone interposto con degli alloggiamenti per l'utensile per l'avvitamento. 2) Cilindro di silicone da interporre. 3) Elemento filettato da incollare al corpo principale dell'atrio rigido e con la superficie d'appoggio per il cilindro di silicone.

dall'utilizzo del silicone, come degli sfiati per la fuoriuscita dell'aria onde evitare che rimanga intrappolata all'interno e delle geometrie con limitati sottosquadri per facilitare la rimozione del silicone dopo la sua polimerizzazione. Nel dettaglio gli elementi che compongono lo stampo sono quattro, indicati in figura V: uno inferiore (A), ha un piano d'appoggio e il punto d'inserimento del silicone, sopra questo e su un'apposita flangia si fissa un secondo elemento (B), entrambi generano la superficie esterna dell'oggetto finale. Per creare la superficie interna si ha un terzo elemento (C), che ha un opportuno punto di centraggio con l'elemento inferiore A mentre un quarto elemento (D) garantisce il bloccaggio tra B e C.

Per confrontare l'atrio artificiale deformabile con quello naturale è stata considerata la compliance (C) come

parametro meccanico, per quello flessibile si ha, in media, $C=1,09$ ml/mmHg mentre per quello naturale si ha come valore medio $C=4,9$ ml/mmHg [8]. I due atri hanno un'elasticità differente ma comparabile.

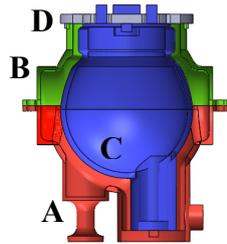


Figura V: Stampi per la colata di silicone assemblati in Solidworks, vista in sezione. A) In rosso. B) In verde. C) In blu. D) In grigio.



Figura VI: 1) Versione rigida in PLA. 2) Versione flessibile in PRO-LASTIX 20.

Caratterizzazione delle pompe continue per il precarico attivo

La scelta del generatore continuo da applicare nel precarico attivo del set-up è avvenuta tramite la caratterizzazione di tre pompe centrifughe: "Whale", "Europump 300" e "Osculati 800". Per ognuna la costruzione della curva caratteristica è avvenuta tramite il circuito idraulico rappresentato in figura VII. Viene impostata una tensione d'alimentazione del generatore (PC) e si

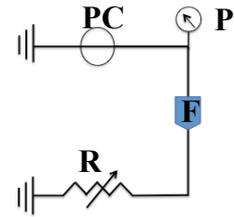


Figura VII: Circuito idraulico di caratterizzazione delle pompe continue centrifughe. PC) Pompa continua. P) Trasduttore di pressione. F) Flussimetro. R) Resistenza variabile.

modifica una resistenza variabile (R) per acquisire i valori corrispondenti di prevalenza ΔP , rispetto alla pressione atmosferica, e di portata Q; questo è ripetuto per ogni voltaggio. I punti più rilevanti sono quelli corrispondenti a $\Delta P=0$, oppure ΔP minimo, e a $Q=0$ perché relativi, rispettivamente, alla portata massima generata in diastole e alla pressione massima necessaria per avere $Q=0$ in sistole. La migliore tra queste è l'"Osculati 800" perché genera portate elevate con perdite di pressione

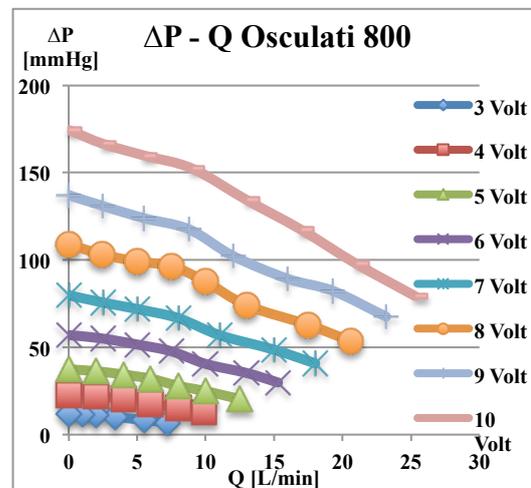


Grafico I: Curve caratteristiche della pompa centrifuga Osculati 800 al variare della tensione.

limitate, importante per la diastole, mentre per la sistole è presente un valore pressorio nell'intorno fisiologico per avere un flusso nullo; l'intervallo di tensione applicata è limitato tra 3V e 8V.

Doppio sistema attivo

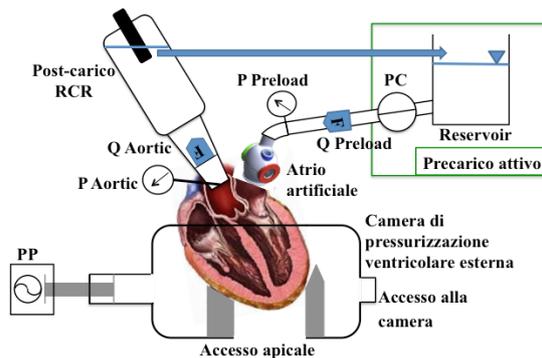


Figura VIII: Struttura del set-up con il doppio sistema attivo. PC) Pompa continua centrifuga. PP) Pompa pulsatile.

Il sistema attivo è costituito da due elementi, una pompa continua (PC) nel precarico ed una pulsatile (PP) applicata alla camera di pressurizzazione ventricolare progettata. Il precarico attivo permette il corretto riempimento del ventricolo durante la diastole. La pompa pistone invece comprime dall'esterno il cuore in modo fisiologico affinché questo possa eiettare una certa gittata in sistole, dipendente dal volume e dalla frequenza cardiaca impostati; la pressione nella camera diminuisce con il ritorno del pistone.

Camera ventricolare di pressurizzazione esterna

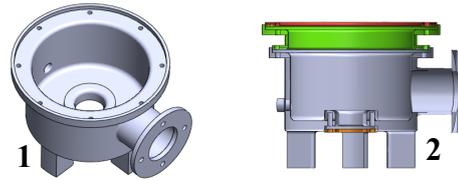


Figura IX: Camera ventricolare di pressurizzazione esterna. 1) Vista superiore della sola camera. 2) Vista in sezione della camera e dei sistemi per la tenuta meccanica ed idraulica.

Questa parte del banco prova alloggia il cuore in modo che in sistole possa ridursi il volume del ventricolo. Nel dettaglio, la pompa pistone incrementa la pressione di un fluido all'esterno del cuore, si comprimono le pareti ventricolari diminuendone il volume e aumentando la pressione all'interno. È presente un alloggiamento per l'apice dell'organo con la possibilità d'applicarvi un LVAD, si hanno due accessi laterali: per la pompa pistone e per accedere all'interno della camera. Inoltre, si ha un sistema per la tenuta meccanica ed idraulica nella parte superiore affinché il cuore resti sempre in posizione evitando la fuoriuscita del fluido di pressurizzazione. I sistemi per la tenuta meccanica ed idraulica sono molto simili tra loro ma distinti, sono composti da due parti rigide che comprimono una membrana di silicone, quella per la tenuta meccanica è anche rinforzata con delle fibre e ha delle aperture nelle zone di passaggio dell'atrio e dell'aorta.

PROVE SPERIMENTALI

L'obiettivo è di comprendere le differenze tra gli atri rispetto a quello naturale e gli effetti del precarico attivo sul funzionamento del cuore.

Configurazione del set-up sperimentale

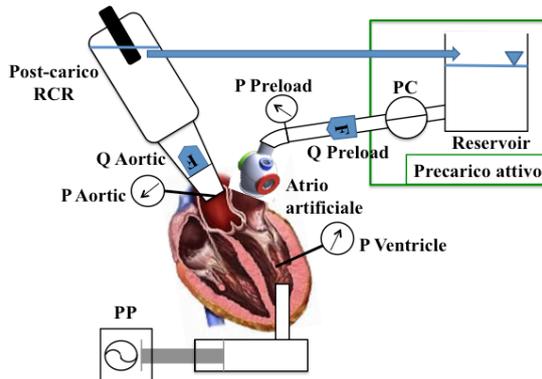


Figura X: Schema del circuito di test con il precarico attivo.

Le prove sperimentali sono condotte sul sistema a pressurizzazione interna dato che la camera ventricolare è solamente progettata. In ingresso al set-up è presente il precarico attivo composto da un reservoir e dalla pompa centrifuga Osculati 800; in seguito si ha la connessione all'atrio sinistro e quindi all'intero cuore animale porcino. Nell'apice dell'organo è inserita la pompa pulsatile che genera il volume da eiettare ad una precisa frequenza. Il fluido in uscita dalla valvola aortica raggiunge il post-carico che replica la circolazione sistemica su modello RCR. Infine, il fluido è raccolto nuovamente nel reservoir. Con lo scopo di studiare i

fenomeni fluidodinamici e il comportamento delle valvole sono inseriti due flussimetri e tre trasduttori di pressione: in uscita dal precarico attivo ($Q_{\text{Precarico}}$ e $P_{\text{Precarico}}$), in uscita dalla valvola aortica (Q_{Aortica} e P_{Aortica}) e nel ventricolo ($P_{\text{Ventricolare}}$). Nello svolgimento delle procedure è inserita all'interno dell'atrio una videocamera, le versioni artificiali consentono anche la presenza di una sonda ecografica per visualizzare la mitrale e l'aortica.

Protocollo di test

Una prima prova prevede il solo atrio naturale insieme al doppio sistema attivo in modo da valutare gli effetti di quest'ultimo sull'intero organo e sulle valvole cardiache; i dati acquisiti fungono da riferimento per un confronto successivo con gli atri artificiali. Un secondo test, condotto nelle medesime condizioni, considera l'atrio artificiale rigido; il modello flessibile non è stato testato perché ha una compliance simile a quella naturale. In entrambe le sperimentazioni vengono impostati i seguenti parametri: $SV = 78$ ml e $BPM = 60$ sulla pulsatile per ogni prova, tensione sulla centrifuga pari a 0 V, 2 V, 4 V e 6 V, differenti dalla caratterizzazione a causa del diverso circuito. Il voltaggio

nullo equivale ad un precarico passivo così da avere un caso di riferimento per le comparazioni successive sugli effetti del precarico attivo. La $P_{Aortica}$, corrispondente alla pressione sistemica, non viene regolata ma dipende dagli altri parametri del circuito. Una condizione standard e ripetibile, senza modificare alcune impostazioni, garantisce una migliore comprensione degli effetti dati dagli elementi da testare.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Test 1: Atrio naturale

Si riportano i grafici limite a 0V e a 6V. Dalla prima prova senza atrio artificiale con un aumento della tensione si ha un incremento della $Q_{Precarico}$ e gli estremi delle curve sono molto più distanziati, ad indicare che la quantità di flusso retrogrado attraverso la mitrale è crescente. Questo si verifica anche sulla $Q_{Aortica}$ con variazioni meno marcate perché l'effetto del precarico è minore. Le tre pressioni sono analizzate insieme per comprendere il loro rapporto a parità di tensione applicata. Tutte aumentano la propria misura al crescere del voltaggio e modificano il tracciato. $P_{Precarico}$ cresce, a 4 V e a 6 V raggiunge valori molto elevati superiori a 20 mmHg e a 50 mmHg, non fisiologici (3 mmHg). Si

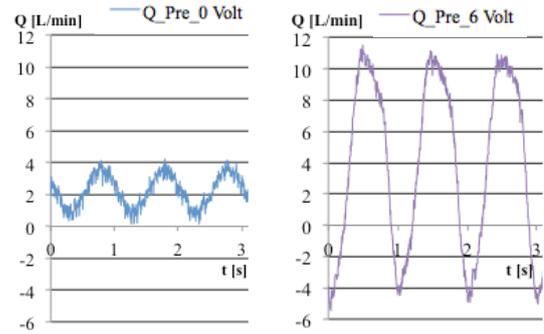


Grafico II: Curve di $Q_{Precarico}$ a 0V (blu) e 6V (viola). Set-up con il solo cuore animale.

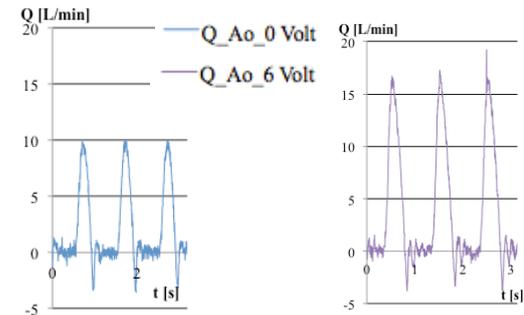


Grafico III: Curve di $Q_{Aortica}$ a 0V (blu) e 6V (viola). Set-up con il solo cuore animale.

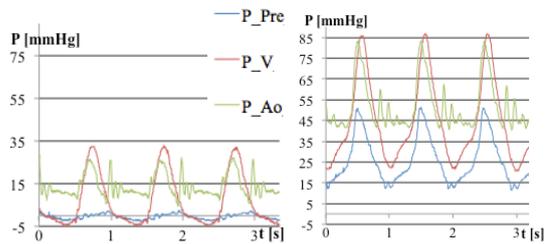


Grafico IV: Curve di $P_{Precarico}$ (blu), $P_{Ventricolare}$ (rosso), $P_{Aortica}$ (verde). A sinistra per 0V e a destra per 6V. Set-up con il solo cuore animale.

presenta $P_{Ventricolare} < P_{Precarico}$ in diastole solo a basse tensioni (0V e 2V), poi la loro differenza ΔP_{MV} aumenta; $P_{Ventricolare} > P_{Aortica}$ in sistole si verifica sempre ma con l'incremento della tensione diminuisce la differenza ΔP_{AV} e il periodo temporale utile all'apertura è molto più breve.

Gli andamenti delle grandezze hanno un'elevata influenza sul comportamento delle valvole. Infatti, a 0V e a 2V il comportamento è corretto, da Q_Precarico e Q_Aortica si riscontra un retroflusso limitato e caratteristico della chiusura valvolare. Le pressioni non hanno valori fisiologici, poiché la pressione sistemica non è stata imposta, ma i loro andamenti relativi sono adeguati per il funzionamento valvolare. Invece, a 4 V e a 6 V il retroflusso diventa significativo e le relazioni tra le pressioni non sono più rispettate; P_Precarico è molto elevata perciò in sistole i lembi non coaptano correttamente e a 6 V la mitrale rimane sempre aperta nonostante ΔP_{MV} sia favorevole per la chiusura. Ciò è avvalorato dalle immagini sulla valvola. Anche sull'aortica le variazioni sono riscontrabili nei tracciati di Q_Aortica e P_Aortica per cui la valvola ha dei differenti periodi di apertura e chiusura, anche se meno influenzata dal precarico.

Test 2: Atrio artificiale rigido

Le condizioni sperimentali sono le medesime del test 1 eccetto che per l'applicazione dell'atrio rigido e l'uso dell'ecografia; le differenze tra le grandezze sono riportate in tabella I. Gli effetti sul cuore, studiati tramite le curve

Tensione applicata	ΔQ_{Ao} [L/min]		ΔQ_{Pre} [L/min]		ΔP_{Pre} Max [mmHg]
	Min	Max	Min	Max	
0 V	0,6	3	3,1	0,8	7,5
2 V	0,6	2,6	3	0,3	6,8
4 V	0,8	0,9	1	0,4	2,9
6 V	1	6,8	0,8	0,5	2,8

Tabella I: Differenze in modulo per le grandezze d'interesse tra l'atrio naturale e rigido.

sperimentali, sono circa gli stessi precedenti ad indicare che l'influenza maggiore è data dal generatore continuo e non dall'atrio rigido. I valori di tutte le grandezze considerate sono comunque leggermente superiori; una differenza rilevante si riscontra con un'alta P_Precarico nell'atrio rigido rispetto a quello naturale, a basso voltaggio a causa della loro differenza di compliance. A fine sistole, con un elevato volume di fluido all'interno e la mitrale ancora chiusa si ha un incremento della pressione, l'atrio naturale quindi espande il proprio volume mantenendo limitata la pressione. Al contrario, il modello rigido è indeformabile e la pressione interna aumenta senza nessuno smorzamento. Poiché la versione flessibile ha una compliance simile a quella naturale, non è stata testata e comunque non si attendono differenze significative rispetto al caso biologico. La pressione maggiore nell'atrio crea una forma concava sulla mitrale quando è chiusa ma senza

comprometterne il funzionamento, neanche l'aortica riscontra problematiche a basse tensioni. Invece a 4 V e 6 V, a causa dell'elevata pressione, la mitrale rimane sempre aperta senza mai una completa chiusura. L'aortica invece mostra delle fluttuazioni dei lembi quando è aperta e il periodo di chiusura in diastole diventa molto breve rispetto a quello sistolico. Utilizzando l'ecografia è possibile notare questi rapidi movimenti della valvola non fisiologici.

CONCLUSIONI, LIMITI E SVILUPPI FUTURI

Gli atri artificiali rispettano le caratteristiche e il funzionamento del cuore, ad eccezione della compliance atriale nel modello rigido; inoltre, consentono l'alloggiamento della strumentazione necessaria.

Il doppio sistema attivo può compromettere il movimento delle valvole qualora il precarico avesse una tensione d'alimentazione eccessiva, risulta perciò fondamentale una sua adeguata taratura in base al circuito.

Tutte le parti realizzate e caratterizzate possono quindi essere applicate al set-up creando un ambiente cardiaco verosimile. È garantito un adeguato addestramento e

si possono anche compiere ricerche e studi in ambito cardiocircolatorio.

Limiti e sviluppi futuri

Il set-up necessita della camera ventricolare di pressurizzazione esterna per un'adeguata attuazione del cuore, al fine di incrementare la fedeltà fisiologica relativa alla sua contrazione.

Gli atri artificiali sono stati progettati per la porzione sinistra del cuore ma un adattamento a quella destra è possibile con delle modifiche della zona di connessione, in modo da ampliare le opzioni di test e d'addestramento. La loro geometria può diventare più fedele all'anatomia attraverso l'uso di tecniche d'imaging per la rappresentazione grafica della forma atriale, anziché eseguire il disegno manualmente con un software CAD. Al contempo gli atri possono essere realizzati in più taglie per adattarsi al meglio alle dimensioni della corrispondente parte naturale.

La tensione per il precarico attivo deve essere invece resa univoca per evitarne una continua taratura in base alla configurazione del circuito. Ciò può avvenire tramite la realizzazione di un sistema apposito per la connessione con il precarico.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Cardiovascular pathologies are among the main causes of death in the modern world. It is so necessary to develop medical devices which guarantee the correct functionality of the heart in order that the patient can heal without excessive side effects. Then it is also advisable to avoid damages to the surrounding tissues near the implantable objects and guarantee that they remain safe during their period of operation. Because the conditions of the patients might not be adequate to enable them to withstand an open-heart surgery, highly invasive, there is a development of transcatheter devices which ensure a less dangerous surgery for the patient thanks to a percutaneous access.

To achieve this goal it's necessary that the operators are adequately trained to perform the procedures for the application of these devices. Otherwise, there is the risk of a their malfunction and to create other damages to the patient. As consequences, it is appropriate that the surgeons can train their self with a set-up which replicates properly the realistic working conditions in which they will be

operating: behaviour of the heart as physiology; proper waveforms of some relevant fluid dynamic quantities; applicability of minimally invasive devices.

This work of thesis is so oriented to the improvement of an existing set-up for the training in minimally invasive cardiac intervention, in particular it is utilized an animal heart and some elements are designed and realized as an artificial left atrium with an access for minimally invasive procedures, in a rigid and in a flexible version, and a double active system for operating the set-up. Then it is preliminarily designed a ventricular chamber which allows a particular positioning of the heart and its actuation. The aim is to replicate a training environment that is the most realistic as possible in terms of anatomical and physiological fidelity, providing also the compatibility of the realized objects with some of the main imaging techniques characteristic of these procedures, as the echography and the fluoroscopy, in order to provide the best working condition to the operators.

These improvements are necessary because the existing set-ups of Vismara

[1] and of Leopaldi [2] have some limitations. Indeed, the system of Vismara needs an opening in the apex of the heart for the actuation which, as consequence, modifies the cardiac anatomy and a not physiological expansion of the ventricular walls takes place in systolic phase. The system of Leopaldi still has an apical constrains, modifying so the anatomy, but guarantees a physiological movement of the ventricle; however, this system doesn't allow a simple performance of the procedures while the set-up is running. It is so necessary a new mock loop which always allows the application of the devices and an actuation system that does not modify the cardiac anatomy. Considering the previous set-ups, an artificial atrium, a chamber for the external ventricular pressurization and an active preload, which is the second element of the double active system, are implemented. The artificial atrium is utilized to perform the procedures while the set-up is running. The ventricular chamber, instead, is utilized to house and to pressurize from the external side the heart in a physiological manner through a pulsatile pump, then the application of an LVAD (Left Ventricular Assist Device) in the unconstrained apex of the organ is

also allowed. The active preload, made by a continuous centrifugal pump, is added to the pulsatile pump and it guarantees the correct filling of the ventricle during diastole because the only functioning of the ventricular external pressurization chamber would not be enough.

MATERIALS AND METHODS

The drawings for the designing of the artificial atrium and the ventricular pressurization chamber are made with the CAD software Solidworks. The realization of the artificial atrium in the rigid version and of the molds in which pour the silicone for the flexible version are made with the 3D printer in PLA (polylactic acid); the elastic version is made by pouring the silicone rubber PRO-LASTIX 20 inside proper molds.

Overall test bench

The overall test bench is so composed by an active preload connected to the atrium, natural or artificial in both versions. It is utilized an animal porcine heart to have a high anatomical and physiological fidelity and the possibility to compare it with the human heart [3], [4], [5]. Part of the atrial biological tissue is useful for the connection with the artificial atrium; the organ is placed inside the ventricular

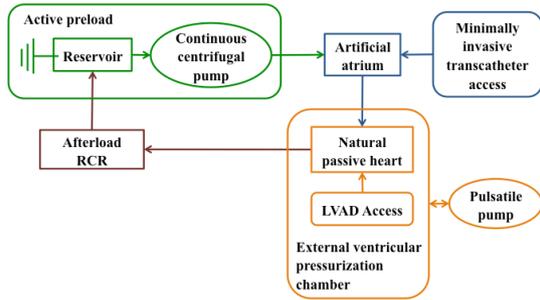


Figure I: Scheme of the overall test bench: Active preload, artificial atrium, ventricular external pressurization chamber and afterload.

chamber to which the piston pump is connected. At the exit of the ventricle and after the aorta is present an afterload based on an RCR model to replicate the physiological waveforms and the physiological values of the magnitudes of interest, pressure and flow rate, characteristic of the systemic circulation; finally the fluid present in the circuit is carried back into the reservoir.

Artificial cardiac left atrium

The artificial atrium replicates the natural one and gives the possibility to perform minimally invasive procedures in a standardized and repeatable way with a transcatheter access through the Oval Fossa (OF) [6], [7], the anatomical region



Figure II: Position of the Oval Fossa (OF) inside the cardiac anatomy.

of the interatrial septum with the absolute lowest thickness. Then two connections are also present: one with the preload of the mock loop in the superior region of the atrium and one with the biological tissue in the lower region. Then two separate accesses for a camera and an echography probe are implemented. The atrium through these openings has to maintain the hydraulic and mechanical sealing to keep in position the instruments inserted; these parts are made by two screwed elements, one of them is attached to the main body of the atrium, with a silicone membrane interposed for the rigid version while in the flexible model is present only silicone with an higher thickness. In both typologies, the systems which replicates the Oval Fossa and the access for the echography probe have the same dimensions, while the one for the camera has a lower diameter.

Because neither the PLA neither the PRO-LASTIX 20 are compatible with the echography, it is not possible to place the echographic probe outside the artificial atrium because the mitral valve and other natural structures would not be visible. As consequence this artificial chamber in both versions has an access for the probe to visualize directly from the inside the mitral valve without noise on the images

and without interfering with the surgical procedure. For this reason the atrium has particular dimensions to allow the presence of the catheters for the minimally invasive procedure and of the probe together. These dimensions also allow to perform the transeptale puncture through the Oval Fossa in slightly different positions in order to replicate many different clinical scenarios to follow the variability of the anatomy.



Figure III: Rigid artificial atrium. Note the surfaces for the connection of the screwed parts

The flexible atrium is made by silicone poured inside proper matrices printed in 3D, following the same dimensional and geometrical characteristic of the rigid version with a wall thickness in the range of 5 mm and 10 mm according to their function. There are some additional carefulness given by the use of a silicone rubber, as some openings to promote the emission outside of air avoiding that it remains entrapped inside and some particular geometries to facilitate the removing of the silicone after its polymerization. In detail, the elements building up the mold are four, shown in



Figure IV: System for the lateral accesses. 1) Screwed element to compress the interposed silicone cylinder with the housing for the screwing tool. 2) Silicone cylinder to be interposed. 3) Screwed element to be fixed to the main body of the rigid atrium and with the support surface for the silicone cylinder.

figure V: one inferior (A), it has a flat plane and the point for the insertion of the silicone, upper side to this and over a proper flange is fixed a second element (B), both create the external surface of the final object. To realize the inner surface there is a third element (C), which has a proper centring point with the inferior element A while a fourth element (D) guarantees the blockage between B and C.

To compare the deformable artificial atrium with the natural one it has been considered the compliance (C) as mechanical parameter, for the flexible it has in average $C=1,09$ ml/mmHg while the natural one has, as mean value, $C=4,9$ ml/mmHg [8]. They have a different elasticity but comparable.

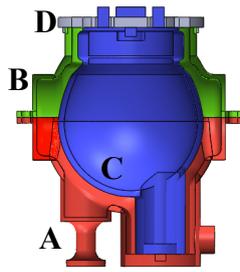


Figure V: Molds for the silicone pouring assembled in Solidworks, sectional view. A) In red. B) In green. C) In blue. D) In grey.



Figure VI: 1) Rigid version in PLA. 2) Flexible version in in PRO-LASTIX 20.

Continuous pumps characterization for the active preload

The choice of the continuous generator to be applied in active preload of the set-up is made by the characterization of three continuous centrifugal pumps: “Whale”, “Europump 300” and “Osculati 800”. For each one the construction of the characteristic curve has been done through the hydraulic circuit shown in figure VII. A tension for the alimentation of the generator (PC) is imposed and a variable resistance (R) is modified to acquire the corresponding values of prevalence ΔP , respect to the atmospheric pressure, and of flow rate Q; this is repeated for each voltage. The most relevant points are the ones corresponding to $\Delta P=0$, or minimum ΔP ,

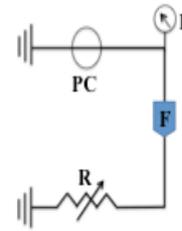
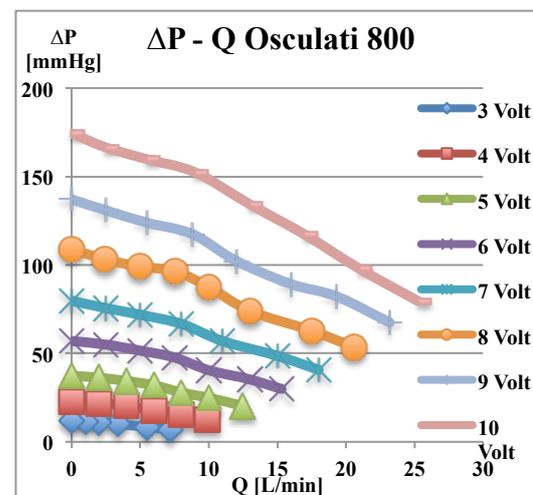


Figure VII: Hydraulic circuit for the characterization of the continuous centrifugal pumps. PC) Continuous pump P) Pressure transducer. F) Flowmeter. R) Variable resistance.

and to $Q=0$ because relative, respectively, to the maximum flow rate generated in diastole and to the maximum pressure needed to have $Q=0$ in systole. The best among these pumps is the “Osculati800” because it can generate high flow rate with limited pressure losses, important aspect for the diastole, while in systole the pressure is in a physiological range to have a null flux; always remaining in the interval of tension applied limited between 3V and 8V.



Graphic I: Characteristic curves of the centrifugal pump at different voltage.

Double active system

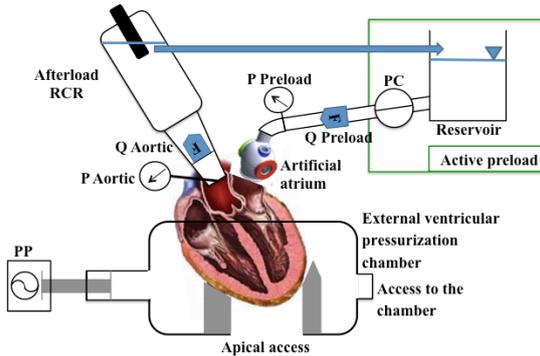


Figure VIII: Structure of the set-up with the double active system. PC) Continuous centrifugal pump. PP) Pulsatile pump.

The active system is composed by two elements, a continuous pump (PC) in the preload and a pulsatile one (PP) applied to the designed chamber for the external ventricular pressurization. The active preload allows the correct filling of the ventricle during diastole, the piston pump instead compresses from the external side the heart in a physiological way in order that the organ can generate a certain ejection in systole according to the cardiac volume and the cardiac frequency set; the pressure inside the chamber diminishes when the piston returns back.

Chamber of ventricular external pressurization

This part of the mock loop houses the heart in order that during systole the volume of the ventricle can reduce. In detail, the piston pump increments the pressure of a fluid outside the heart, the

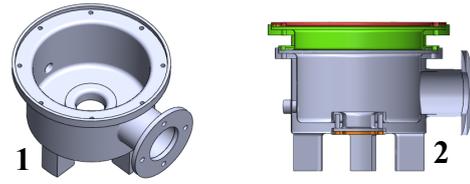


Figure IX: External ventricular pressurization chamber. 1) Superior view of the chamber only. 2) Sectional view of the chamber and of the systems for the mechanical and hydraulic sealing.

ventricular walls are compressed reducing their volume and increasing the pressure in the inner side. It is present an housing point for the apex of the organ with the possibility to apply an LVAD, there are two lateral accesses: for the piston pump and to reach the interior of the chamber. Then there is also a system for the mechanical and hydraulic sealing in the upper part in order that the heart stays in position to avoid leakages of the pressurization fluid. The systems for the mechanical and the hydraulic sealing are very similar to each other but separated, they are composed by two rigid parts which compress a silicone membrane, the one for the mechanical sealing is also reinforced with fibres and it has openings to allow the presence of the atrium and of the aorta.

EXPERIMENTAL TESTS

The aim is to understand the differences between the atria and the natural one and

the effects of active preload on the functioning of the heart.

Experimental set-up configuration

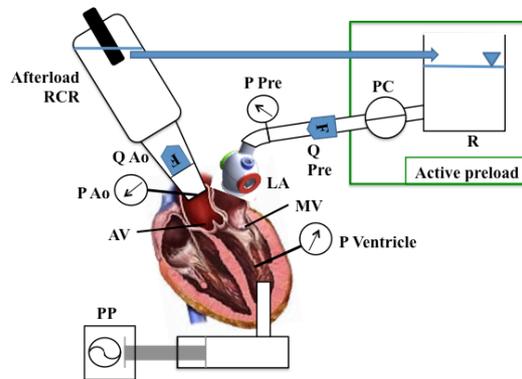


Figure X: Scheme of the test circuit with the active preload.

Experimental tests are conducted on the internal pressurization system since the ventricular chamber for the external pressurization is only designed in a preliminary way. At the beginning of the set-up there is the active preload composed by a reservoir and the centrifugal pump Osculati 800; then there is the connection to the left atrium, natural or artificial, and therefore to the whole porcine heart. In the apex of the organ is inserted the pulsatile piston pump that generates the stroke volume at a precise frequency. The fluid going out through the aortic valve reaches the afterload that replicates the systemic circulation on the RCR model. Finally, the fluid is collected again in the reservoir. In order to study the fluid dynamic phenomena and the behaviour of

the valves two flowmeters and three pressure transducers are inserted: at the outlet of the active preload ($Q_{Preload}$ and $P_{Preload}$), at the outlet of the aortic valve (Q_{Aortic} and P_{Aortic}) and in the ventricle ($P_{Ventricular}$). While performing the procedure a camera is inserted inside the atrium, the artificial versions also allow an echographic probe to visualize the mitral and aortic valves.

Test protocol

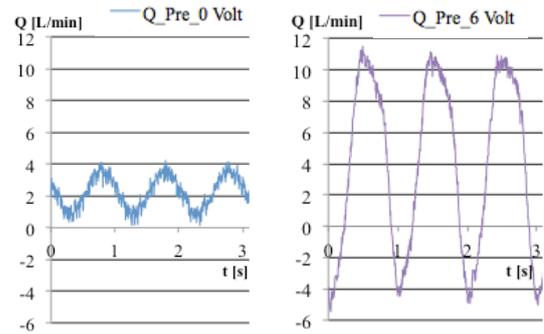
A first test involves only the natural atrium with the double active system in order to evaluate its effects on the all organ and on the heart valves. The acquired data act as a reference for a following comparison with the artificial atria. A second test, performed under the same conditions, uses the rigid artificial atrium; the flexible model has not been tested because its mechanical characteristics are similar to the natural one. In both experiments the following parameters are set: $SV = 78$ ml and $BPM = 60$ on the pulsatile pump, voltage on the centrifugal one equal to 0 V, 2 V, 4 V e 6 V, different from the one of the characterization due to a different set-up configuration. The zero voltage is equivalent to a passive preload so it is possible to have a reference case for the following comparisons on the effects of

the active preload. The P_{Aortic} , corresponding to the systemic pressure, is not set but depends on the other parameters of the circuit. A standard and repeatable condition, without modifying the settings, guarantees a better understanding of the effects given by the elements that have to be tested.

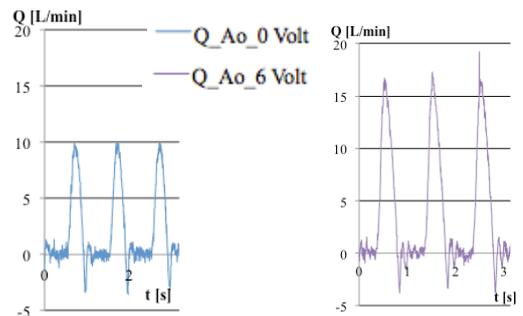
RESULTS AND DISCUSSION

Test 1: Natural atrium

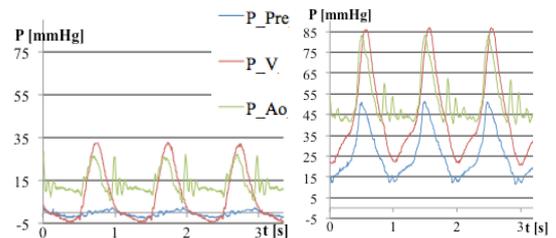
The graphs at 0V and at 6V are reported. From the first test without the artificial atrium it emerges that with a rising tension there is an increasing of $Q_{Preload}$, the extreme points on the curves are much more distant from each other, showing that the amount of back flow through the mitral valve is growing. This also occurs on Q_{Aortic} with less marked variations because the effect of the preload is smaller. The three pressures are analyzed together to understand how they relate to each other with the same applied voltage. All them raises their values and modify their behaviour as the voltage increases. $P_{Preload}$ grows and at 4 V and 6 V it reaches very excessive values higher than 20 mmHg and 50 mmHg, not physiological (3 mmHg). It occurs $P_{Ventricular} < P_{Preload}$ in diastole



Graphic II: Curves of $Q_{Preload}$ at 0V (blue) and 6V (purple). Set-up with the animal heart only.



Graphic III: Curves of Q_{Aortic} 0V (blue) and 6V (purple). Set-up with the animal heart only.



Graphic IV: Curves of $P_{Preload}$ (blue), $P_{Ventricular}$ (red), P_{Aortic} (green). On the right side for 0V and on the left side for 6V. Set-up the animal heart only.

only at low voltages (0V and 2V), then their difference ΔP_{MV} increases; $P_{Ventricular} > P_{Aortic}$ in systole always happens but with the raising voltage the difference ΔP_{AV} decreases and the opening period is much more reduced. The trends of the quantities highly influence the behaviour of the valves. Indeed, at 0V and at 2V the

behaviour is correct, considering $Q_{Preload}$ and Q_{Aortic} there is a limited backflow and it is characteristic of the valve closure. The pressures do not have physiological values, since the systemic pressure has not been imposed, but their relative trends show a correct behaviour of the valves. Instead, at 4 V and 6 V the backflow becomes significant and the relationships among the pressures are not respected; $P_{Preload}$ is very high so in systole the leaflets do not come in contact correctly and at 6 V always the mitral valve remains open despite the ΔP_{MV} is favourable for the closure. This is supported by the images on the mitral valve recorded with the camera. Also on the aortic valve there are some variations which can be understood considering the curves of Q_{Aortic} and P_{Aortic} , showing that the valve has different opening and closing periods, even if it is less affected by the preload.

Test 2: Artificial rigid atrium

The experimental conditions are the same of test 1 except for the application of the rigid atrium and the use of the echography; the differences among the magnitudes are shown in table I. The effects on the heart, studied through the experimental curves, are quite the same

Tension applied	ΔQ_{Ao} [L/min]		ΔQ_{Pre} [L/min]		ΔP_{Pre} Max [mmHg]
	Min	Max	Min	Max	
0 V	0,6	3	3,1	0,8	7,5
2 V	0,6	2,6	3	0,3	6,8
4 V	0,8	0,9	1	0,4	2,9
6 V	1	6,8	0,8	0,5	2,8

Tabel I: Differences in module for the quantity of interest between the natural atrium and the rigid one.

as before to indicate that the major influence is given by the continuous generator and not by the rigid atrium. However, the values of all the quantities considered are slightly higher; the main difference is found with a high $P_{Preload}$ in the rigid atrium compared to the natural one, at low voltage due to their compliance difference. At the end of the systole, with a high volume of fluid inside the atrium and the mitral valve still closed, there is an increasing pressure so the natural atrium expands its volume while keeping a low pressure value. In an opposite, the rigid atrium can not deform and the internal pressure increases without any damping. Since the flexible version has a similar compliance to the natural one, it has not been tested and no significant differences are expected with respect to the biological case.

The greater pressure in the atrium creates a concave shape on the mitral valve when it is closed but without compromising its

functioning, not even on the aortic concerns are found at low tensions. Instead at 4 V and 6 V, due to the high pressure, the mitral valve remains always open without a complete closure. The aortic valve shows fluctuations of the leaflets when it is open and in diastole the closing period becomes very short compared to the systolic time. Utilizing the echography these rapid not physiological valve movements can be noted

CONCLUSIONS, LIMITS AND FUTURE DEVELOPMENTS

The artificial atria respect the characteristics of the heart without influencing its functioning, the atrial compliance in the rigid model is an exception. Moreover they allow the housing of all the necessary instrumentation at the same time to make the set-up more realistic.

The double active system can compromise the movement of the valves if the preload has an excessive voltage, so it is essential a proper setting according to the test circuit.

Therefore, all the parts created and characterized can be applied to the set-up because they create a realistic cardiac environment. An adequate training for is

consequently guaranteed, then researches and studies can also be performed in the cardiovascular field.

Limits and future developments

The set-up requires the external ventricular pressurization chamber for a proper actuation of the heart, to further increase the physiological fidelity related to its contraction.

The artificial atria have been designed for the left side of the heart, but an adaptation to the right one is possible with some changes in the connection area, in order to widen the test and training options. Their geometry can become more accurate to anatomy through the use of imaging techniques for the graphic representation of the atrial shape, instead of drawing it manually with a CAD software. At the same time the atria can be made in several sizes in order to apply the best one according to the dimensions of the corresponding natural part.

Instead, the voltage for the active preload must be unique to avoid a continuous calibration based on the configuration of the experimental circuit. This can be done with the realization of a specific connection system for the preload.

INTRODUZIONE

Nel mondo odierno la popolazione è sempre più affetta da patologie cardiache, infatti in Europa ogni anno oltre quattro milioni di persone muoiono per malattie cardiovascolari e queste sono le principali cause di morte nel 49% delle donne e nel 41% degli uomini [9]. È quindi necessario sviluppare dei dispositivi medici che consentano la guarigione aiutando il cuore a svolgere le sue funzioni in modo corretto e senza effetti collaterali a carico dei pazienti. Quando applicati, questi device devono mantenersi sicuri nel tempo evitando danneggiamenti ai tessuti naturali circostanti e cercando di prevenire l'insorgenza di ulteriori patologie.

Un aspetto particolarmente importante riguardante le modalità chirurgiche utilizzate per impiantarli è la preparazione degli operatori per questo scopo, affinché i dispositivi siano applicati adeguatamente e, di conseguenza, possano funzionare correttamente. Per addestrare i chirurghi nello svolgere le azioni opportune è necessario avere un sistema artificiale su cui si possano esercitare, in particolare bisogna che questo sia compatibile con l'anatomia e il funzionamento del cuore affinché l'ambiente di lavoro durante l'addestramento sia il più coerente possibile con quello di un paziente reale. Il sistema artificiale dovrebbe permettere quindi di replicare delle condizioni simili a quelle naturali, di applicare un particolare dispositivo, affinché gli operatori possano addestrarsi adeguatamente, e nel quale si abbia la possibilità di valutare il comportamento e l'efficacia del device nelle sue condizioni di funzionamento.

Il presente lavoro di tesi è quindi orientato allo sviluppo di un set-up esistente in cui è previsto l'utilizzo di un cuore animale, per renderlo idoneo a permettere un'adeguata esercitazione agli operatori per interventi miniminvasivi nell'ambito cardiaco. In particolare ci si concentra sulla realizzazione di un atrio sinistro artificiale con un accesso per procedure transcateretere e sul sistema attivo necessario al funzionamento del set-up; inoltre si progetta una differente modalità d'alloggiamento del cuore all'interno del banco prova che consiste in un'opportuna camera ventricolare. Si ha quindi l'obiettivo di replicare le migliori condizioni di lavoro per avere un ambiente cardiaco verosimile a quello reale, si deve perciò inevitabilmente mantenere un'adeguata fedeltà anatomica e fisiologica.

1. ANATOMIA, FISIOLOGIA E INTERVENTISTICA CARDIACA

Il cuore è l'organo fondamentale che permette la circolazione sanguinea all'interno dell'organismo con una portata media di circa 5 L/min e pulsa con una frequenza variabile compresa tra 60 e 80 battiti al minuto. È composto da quattro camere, due di queste poste nella parte superiore sono denominate atri e ciascuna di esse è in comunicazione con i rispettivi ventricoli sottostanti tramite un'opportuna valvola interposta. Da questi ultimi dipartono le due circolazioni principali, quella sistemica, detta anche grande circolazione, si sviluppa dalla porzione sinistra del cuore e porta il sangue a tutti i distretti corporei, infine è raccolto nell'atrio destro. La circolazione polmonare, denominata anche piccola circolazione, si sviluppa dalla porzione destra dell'organo e porta il sangue ai polmoni affinché sia ossigenato, in seguito è riportato nuovamente al cuore nell'atrio sinistro [10].

1.1. Ciclo cardiaco

Il riempimento dei ventricoli e l'eiezione del sangue nelle due circolazioni seguono delle fasi precise e ripetute nel tempo, formando così il ciclo cardiaco. Esso si suddivide in due periodi: sistole e diastole. Durante la fase di sistole avviene la contrazione del muscolo cardiaco che provoca un aumento della pressione interna al ventricolo e una diminuzione del suo volume affinché ci possa essere l'eiezione del sangue in aorta e nell'arteria polmonare. Nella fase di diastole invece si ha il riempimento dei ventricoli con il sangue proveniente dagli atri; ciò accade in modo passivo per differenza di pressione tra le due camere, tuttavia poco prima del termine della fase diastolica si ha una contrazione degli atri in modo da spostare un'ulteriore quantità di volume di sangue all'interno dei ventricoli sottostanti, superando così le resistenze ventricolari presenti in questa fase temporale causate dal suo totale riempimento. Questo periodo diastolico ha quindi una durata temporale maggiore di quello sistolico ma tuttavia le tempistiche precise delle due fasi dipendono dalla frequenza cardiaca [10].

1.2. Valvole cardiache

Nel cuore sono presenti quattro valvole: la bicuspidata, denominata anche mitrale, tra atrio e ventricolo sinistro; l'aortica tra ventricolo sinistro e aorta; la tricuspide tra atrio e ventricolo destro; la polmonare tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare. Si trovano nel distretto cardiaco chiamato piano valvolare e sono costituite da tre lembi molto sottili, eccetto la mitrale che ne possiede solo due. Questi non ostacolano il passaggio del sangue durante la loro apertura che avviene sempre in modo passivo quando è presente un'adeguata differenza di pressione. I lembi impediscono il passaggio del sangue in direzione retrograda rispetto a quella corretta del flusso in precise fasi del ciclo cardiaco. In particolare la mitrale e la tricuspide sono chiuse durante la sistole e aperte durante la diastole, al contrario l'aortica e la polmonare sono aperte in sistole e chiuse in diastole. Per mantenere la chiusura hanno delle particolari geometrie ottimizzate al fine di sostenere il carico pressorio, la mitrale e la tricuspide hanno inoltre delle strutture aggiuntive, le corde tendinee e i muscoli papillari, per migliorarne la chiusura poiché la sola geometria non sarebbe sufficiente a mantenere la coaptazione dei lembi con le pressioni ventricolari presenti. Le corde tendinee sono connesse da un lato ai lembi valvolari e dall'altro ai muscoli papillari che, contraendosi durante la sistole insieme al miocardio, pongono in tensione le corde tendinee mantenendo così la valvola chiusa [10].

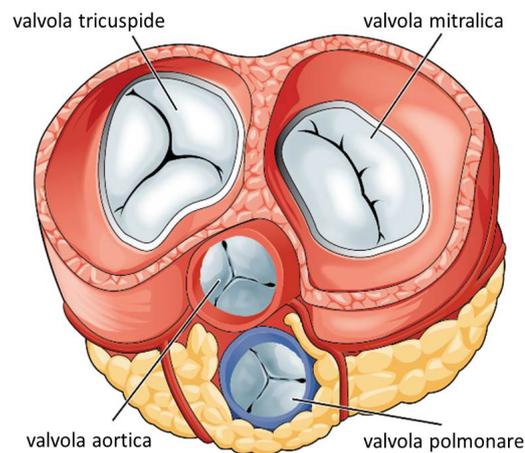


Figura 1.1: Valvole cardiache

1.3. Fossa Ovalis

Un'altra struttura anatomica d'interesse è il setto interatriale che separa l'atrio destro da quello sinistro. È presente una depressione situata nell'atrio destro superiormente

e a sinistra dell'apertura della vena cava inferiore denominata Fossa Ovalis (FO). Poiché è caratterizzata dal possedere il minor spessore in assoluto dell'intero setto interatriale, cioè la distanza interposta tra i due atri è minima, si utilizza questa peculiarità in particolari interventi transcateretere per spostarsi dal lato destro del cuore a quello sinistro agevolmente, in quanto deve essere forata e attraversata una parete già sottile.

La FO è composta da tessuto fibroso creato dalla fusione di due lembi dopo la nascita, il "septum primum" nell'atrio destro e il "septum secundum" nell'atrio sinistro. Nell'82% dei casi ha una forma ovale, altrimenti circolare, e mediamente ha un diametro trasversale pari a 14,53 mm e un diametro verticale di 12,60 mm. [11]. Prima della nascita o nella patologia del Forame Ovale Pervio (PFO) il "septum primum" e il "septum secundum" non aderiscono bene ed è quindi presente un'apertura, necessaria durante la gestazione e problematica successivamente.

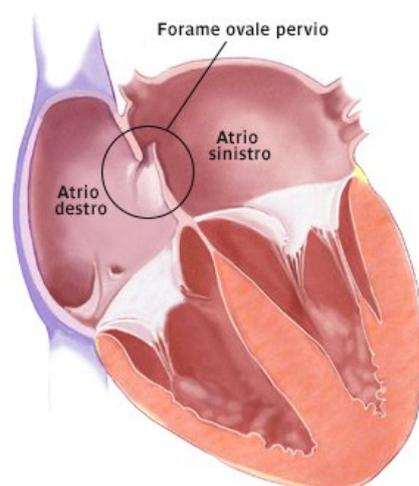


Figura 1.2: Posizione della Fossa Ovalis nel caso del Forame Ovale Pervio nell'anatomia cardiaca.

1.4. Patologie valvolari: stenosi e insufficienza

Le patologie d'interesse per lo sviluppo del banco prova riguardano le valvole cardiache. Le valvole maggiormente soggette a danneggiamenti e a patologie sono quelle del lato sinistro del cuore, mitrale ed aortica, in quanto lavorano a pressioni molto superiori rispetto alla porzione destra, diventando così stenotiche oppure insufficienti. Una stenosi valvolare è presente quando i lembi non si aprono correttamente mentre un'insufficienza valvolare è un'errata chiusura della valvola, ossia i lembi non hanno un'adeguata coaptazione.

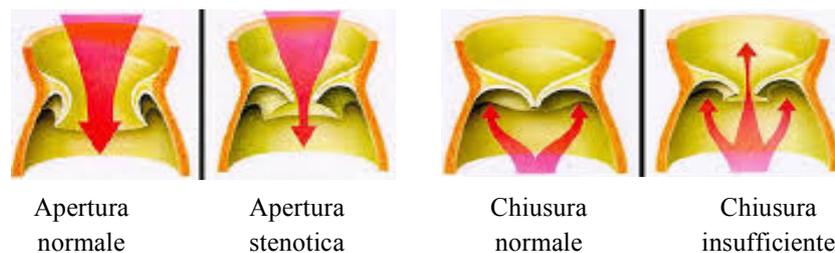


Figura 1.3: Valvole sane e patologiche

1.5. Tecniche chirurgiche mininvasive

Esistono numerose tipologie d'interventi chirurgici relativi a differenti distretti anatomici, tuttavia si distinguono quelli *classici* da quelli *mininvasivi*. I metodi classici prevedono, di solito, un'elevata invasività sia per raggiungere il sito d'interesse che per il trattamento della patologia. Questi interventi hanno sempre dei rischi intrinseci elevati e degli effetti gravosi sul paziente, il quale in seguito necessiterà di molto tempo per riprendersi dagli effetti post-operatori e per svolgere un'eventuale riabilitazione. Il soggetto è quindi costretto a riprendersi anche dall'operazione oltre che dalla patologia. In alcuni casi potrebbe rendersi necessario un secondo intervento dopo un certo periodo di tempo per numerose cause, ad esempio il fallimento di un dispositivo impiantato oppure un peggioramento delle condizioni del paziente in seguito alla prima operazione. Un'altra chirurgia potrebbe essere molto più complicata della precedente, il soggetto potrebbe non essere nelle condizioni per affrontarla oppure potrebbero verificarsi entrambe le situazioni e di conseguenza un secondo intervento chirurgico sarebbe molto più gravoso per il l'individuo con notevoli difficoltà successive per il recupero.

Gli interventi mininvasivi permettono d'evitare queste potenziali complicanze, soprattutto in caso di reintervento. Ciò è possibile perché prevedono uno o più accessi di piccole dimensioni per raggiungere il sito d'interesse e la patologia è poi risolta con l'eventuale applicazione di dispositivi a basso ingombro. Questa tecnica interventistica ha il notevole vantaggio di ridurre le conseguenze sul paziente poiché la procedura prevede che si crei una lesione molto inferiore in dimensioni e ha una durata inferiore rispetto all'operazione chirurgica classica permettendo così al soggetto di non avere molteplici complicanze post-operatorie. L'intervento transcateretere ha lo svantaggio di non permettere all'operatore di vedere precisamente cosa stia accadendo nel sito d'interesse o nel percorso per raggiungerlo se non tramite alcuni strumenti d'imaging. Si ha quindi una difficoltà

maggiore rispetto alla tipologia ad alta invasività legata proprio all'impossibilità di visualizzare direttamente le azioni da eseguire, perciò è importante svolgere gli addestramenti in modo che gli operatori siano preparati adeguatamente per eseguire la procedura anche con l'ausilio di tenciche d'imaging ecografiche o fluoroscopiche in tempo reale.

1.5.1. Puntura transeptale

La puntura transeptale è un passaggio fondamentale di alcuni interventi cardiaci mininvasivi in cui si prevede la foratura della Fossa Ovalis, al fine di passare con lo strumento chirurgico dall'atrio destro al sinistro ed infine raggiungere la valvola mitrale oppure il ventricolo sottostante. Questo avviene perché l'accesso con un catetere può essere più semplice tramite una vena e raggiungere l'atrio destro ed in seguito il sinistro piuttosto che attraverso un'arteria e giungere direttamente al ventricolo sinistro, in quanto le pressioni sono maggiori e la direzione di spostamento catetere sarebbe opposta a quella del flusso sanguineo.

Lo svolgimento della procedura prevede i seguenti passaggi:

1. S'inscrive un catetere e un dilatatore nella vena impiegata come punto d'accesso percutaneo, femorale oppure radiale, si attraversa una delle due vene cave, superiore oppure inferiore, e si raggiunge così la FO.
2. Nel catetere s'inscrive un ago fino a raggiungere la FO.
3. Il catetere e l'ago vengono ruotati in modo tale da essere perfettamente posizionati sulla superficie della FO.
4. La FO viene forata attraverso una lieve forza applicata con l'ago.

In questa procedura vengono utilizzate immagini in fluoroscopia oppure ecocardiografiche per stabilire il corretto posizionamento della strumentazione; per valutare l'effettiva foratura della puntura transeptale, oltre alle tecniche di imaging, si acquisisce il valore pressorio poiché molto rapidamente questa grandezza non è più conforme alla misura caratteristica dell'atrio destro ma di quello sinistro. In alternativa all'ago per la puntura transeptale, ma seguendo la medesima procedura, si possono impiegare strumenti simili che utilizzano l'energia delle radiofrequenze o del laser [6].

Questa operazione transcateretere richiede una certa esperienza e manualità dell'operatore poiché non può effettivamente vedere ciò che accade all'interno ma deve affidarsi esclusivamente alle immagini e alla sua sensibilità nell'utilizzo dello strumentario. L'atrio artificiale e l'intero banco prova possono aiutare l'operatore nello sviluppare queste competenze, perciò il set-up deve necessariamente garantire l'utilizzo delle tecniche d'imaging oltre a replicare le condizioni cardiache reali in modo da porre il medico in una situazione che sia la più verosimile possibile.

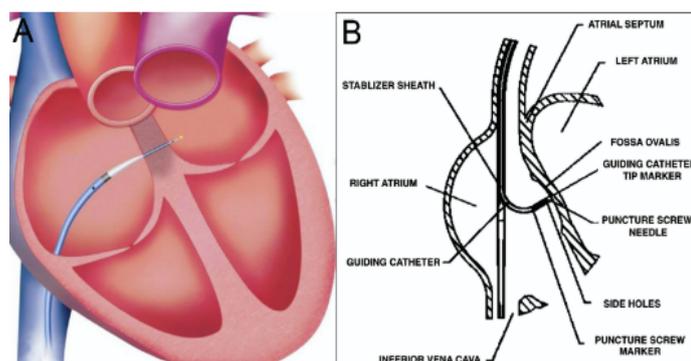


Figura 1.4: A) Puntura transeptale in una vista in sezione del cuore. B) Strumentazione utilizzata e suo posizionamento durante lo svolgimento della puntura transeptale, si noti la punta per forare la FO ruotata verso destra.

1.6. Dispositivi medici cardiaci impiantabili

Esistono numerosi e differenti dispositivi medici impiantabili per il cuore, sia per interventi ad alta che a bassa invasività. Si considerino tuttavia solo quelli con un approccio transcateretere inerenti al presente lavoro di tesi.

1.6.1. *Valvole cardiache mininvasive*

Per quanto concerne le valvole cardiache, l'approccio classico per quelle meccaniche e biologiche prevede d'impiantarle con una chirurgia a cuore aperto e circolazione extracorporea. Con i device più recenti è invece possibile un approccio mininvasivo in quanto non prevedono la rimozione della valvola naturale, la quale verrà mantenuta aperta dal dispositivo applicato e ancorato al tessuto cardiaco circostante. Il suo trasporto in posizione è tramite catetere, si accede alla circolazione sanguinea da un particolare punto d'accesso in posizione radiale o inguinale e si raggiunge il sito d'interesse percorrendo i relativi vasi sanguigni in base alla valvola da sostituire. Il banco

prova deve permettere di replicare le fasi di maggiore criticità dell'intervento come la puntura transeptale, i movimenti del catetere nell'atrio e il posizionamento corretto della valvola.

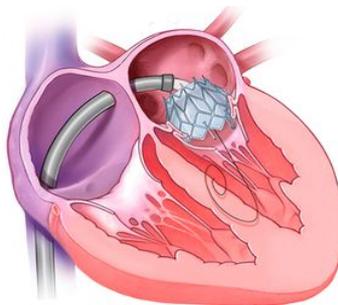


Figura 1.5: Sostituzione della valvola mitrale con foratura del setto interatriale attraverso la Fossa Ovalis.

1.6.2. *Mitraclip*

La Mitraclip è un dispositivo mininvasivo che permette di risolvere l'insufficienza della valvola mitrale e il conseguente flusso retrogrado del sangue dal ventricolo all'atrio durante la sistole. Il dispositivo è costituito da una graffetta che unisce i due lembi valvolari nella zona patologica, quindi si eliminano il retroflusso e l'insufficienza ed è mantenuta un'adeguata apertura della mitrale durante la fase diastolica. La clip inoltre segue i movimenti cardiaci per non ostacolare le funzioni fisiologiche e per mantenere la coaptazione nel sito d'interesse senza danneggiare le strutture naturali.

La Mitraclip viene inserita da un accesso percutaneo e trasportata in posizione tramite un catetere, si percorre la circolazione venosa fino all'atrio destro e con una puntura transeptale attraverso la Fossa Ovalis si raggiunge l'atrio sinistro e quindi la mitrale. Il posizionamento e il fissaggio ai lembi valvolari sono delle fasi fondamentali dell'operazione transcaterale, bisogna infatti evitare che il dispositivo consenta del retroflusso a causa di un errato posizionamento ed inoltre non deve verificarsi un distacco del dispositivo durante il suo funzionamento.

Questo device permette quindi la risoluzione di una patologia grave mantenendo intatte tutte le strutture naturali e senza la sostituzione della valvola nativa, in aggiunta non prevede eccessive conseguenze post-operatorie al paziente in quanto l'operazione è transcaterale e non a cuore aperto. Tuttavia, affinché il posizionamento e il fissaggio siano corretti e si abbia una completa riuscita dell'operazione, è necessario che il chirurgo sia ben addestrato e con l'atrio artificiale del set-up sviluppato può esercitarsi nelle fasi più

critiche della procedura come la foratura della Fossa Ovalis e l'applicazione del dispositivo alla valvola naturale.



Figura 1.6: Mitraclip.

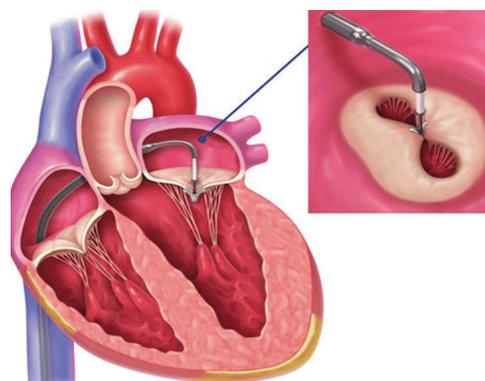


Figura 1.7: Applicazione del dispositivo Mitraclip alla valvola.

1.7. Tecniche d'imaging

Le tecniche d'imaging permettono di visualizzare le strutture e le funzioni anatomiche di un particolare distretto d'interesse a fini diagnostici ed interventistici. Poiché nelle operazioni transcateretere gli operatori non possono vedere ciò che effettivamente accade nel sito d'interesse come negli interventi ad alta invasività, è fondamentale disporre della tecnologia che permetta di visualizzare in tempo reale la posizione del catetere e del dispositivo durante il trasporto in posizione e di valutare la correttezza della connessione.

Le tecniche principalmente utilizzate sono l'ecografia e la fluoroscopia che generano delle immagini in tempo reale durante l'operazione, tuttavia possiedono delle limitazioni causate dai propri metodi di funzionamento, in particolare si può avere una distorsione dell'immagine e una riduzione della risoluzione per l'ecografia e si ha invece la mancanza di una dimensione spaziale nella fluoroscopia. Bisogna perciò scegliere opportunamente in base alla situazione quale tecnica impiegare e avere sempre delle accortezze durante il loro utilizzo affinché l'immagine risultante sia adeguata.

Il set-up sviluppato deve quindi essere compatibile con queste tecnologie di visualizzazione caratteristiche degli interventi mininvasivi, in modo da poter addestrare gli operatori nelle procedure in uno scenario il più realistico possibile non solo in considerazione delle strutture anatomiche e delle funzioni fisiologiche ma anche in relazione alla strumentazione effettivamente utilizzata.

1.7.1. Ecografia

L'ecografia è una tecnica d'imaging che permette di visualizzare i tessuti all'interno dell'organismo distinguendoli su una scala di grigi in base alla loro densità dopo un'emissione di onde ultrasonore.

La risoluzione dell'immagine è fondamentale per capire al meglio la composizione dei tessuti d'interesse, tuttavia questa dipende dalla frequenza e dalla larghezza del cono di emissione delle onde. Aumentando la frequenza si può ottenere una risoluzione migliore ma non si possono raggiungere profondità elevate; un cono d'emissione limitato genera un'immagine migliore giungendo anche a distanze maggiori in quanto le onde sono molto concentrate, tuttavia si ha una porzione ridotta del sito d'interesse perdendo informazioni sui tessuti circostanti. In base a ciò che si vuole rilevare e alla distanza bisogna trovare un opportuno valore di frequenza degli ultrasuoni e dell'ampiezza del cono d'emissione. Considerando il caso della puntura transeptale attraverso la FO, l'ecografia permette di visualizzare il tessuto cardiaco grazie ad una sua differente densità rispetto al sangue e alla strumentazione chirurgica, questa tecnica è perciò utilizzabile non solo per le diagnosi ma anche durante gli interventi mininvasivi per valutare il corretto avanzamento dell'operazione.

Possono essere presenti degli errori di rilevazione causati da molteplici fattori che inficiano la risoluzione dell'immagine finale. Funzionando a seconda della densità bisogna evitare che siano presenti delle variazioni indesiderate, ad esempio delle modifiche del segnale possono essere causate dall'aria interposta oppure dal materiale che riflette il segnale: l'ecografo deve quindi essere posto a contatto con la superficie della zona d'interesse per ridurre la maggiore quantità d'aria interposta possibile e senza la presenza materiali non compatibili con questa tecnica. Inoltre per diminuire ulteriormente le possibili distorsioni del segnale si applica un apposito gel sulla superficie esterna. Un altro possibile errore può essere causato dall'operatore in seguito ad un mal posizionamento dello strumento durante la rilevazione, tuttavia questa fonte di variabilità sul risultato non è eliminabile completamente ma solo riducibile con un'adeguata abilità dell'utilizzatore, eventualmente esercitandosi su un banco prova che permetta l'utilizzo dell'ecografia.

1.7.2. Fluoroscopia

La fluoroscopia permette di visualizzare in modo continuo e in tempo reale i movimenti delle strutture anatomiche di un particolare distretto corporeo. Prevede l'emissione di radiazioni ionizzanti (raggi-X) che attraversano il paziente e vengono quindi rilevate da degli opportuni sensori; in base alle deviazioni e alle attenuazioni si ricostruisce l'immagine, eventualmente anche con l'impiego di un mezzo di contrasto per distinguere meglio gli elementi nella zona d'interesse.

Nell'immagine finale può esserci una diminuzione della qualità e della risoluzione spaziale a causa del rumore registrato dai sensori causato da una deviazione laterale del segnale emesso quando sono attraversati i numerosi tessuti biologici. Per ridurre l'effetto indesiderato si possono utilizzare dei particolari strumenti oppure impostare opportunamente i parametri d'emissione delle radiazioni elettromagnetiche.

Le immagini in movimento acquisite sono in due dimensioni perciò durante lo svolgimento delle operazioni cardiache manca un riferimento rispetto alla profondità, di conseguenza l'operatore non ha un supporto totalmente preciso nel rilevare il posizionamento degli strumenti e dei dispositivi impiantabili.

Il risultato dell'immagine fluoroscopica, a differenza dell'ecografia, non dipende dall'abilità o dagli errori dell'operatore durante l'acquisizione in quanto non è impiegata una sonda con un posizionamento manualmente e così è possibile ottenere un risultato con una qualità migliore.

Considerando la risoluzione, l'ecografia presenta delle zone riflesse o nascoste a causa dei materiali interposti come l'aria o per un errore dell'utilizzatore. Al contrario della fluoroscopia quest'ultima tecnica genera delle immagini anche in tre dimensioni, invece che solo in due, migliorando così il riferimento spaziale all'operatore. Durante l'interventistica cardiaca si possono quindi utilizzare queste tecniche d'imaging ed è perciò opportuno che il banco prova sviluppato sia compatibile con almeno una di esse affinché i medici possano esercitarsi adeguatamente.

2. STATO DELL'ARTE

2.1. Banchi prova per applicazioni cardiache

Un banco prova per testare *in vitro* dispositivi cardiaci e le relative procedure chirurgiche è un sistema basato su un circuito idraulico costituito da differenti componenti che permette di riprodurre in laboratorio particolari condizioni fluidodinamiche d'interesse. Poiché negli ultimi decenni le patologie cardiache si sono diffuse sempre di più nella popolazione, è stato necessario sviluppare questi sistemi affinché fosse possibile studiarle più approfonditamente, testare dispositivi medici sempre più avanzati e preparare gli operatori sia nelle procedure d'applicazione di questi device sia nelle simulazioni di alcune circostanze particolari prima di operare direttamente su un paziente.

Questo set-up deve quindi funzionare sia considerando i parametri fisiologici di un soggetto sano, sia variandoli notevolmente per replicare quelli patologici. Ne esistono numerose a livello cardiaco e di conseguenza nel tempo sono stati sviluppati molti dispositivi medici e procedure chirurgiche per curare i pazienti affetti da queste problematiche. Lo sviluppo di banchi prova adeguati risulta fondamentale per testare i nuovi device ed insegnare agli operatori come impiantarli. In base a ciò che si desidera sperimentare, replicare e simulare sono stati realizzati i corrispondenti set-up, quindi non tutti i sistemi sono adatti per ogni patologia ma sono orientati verso alcune particolari malattie e i relativi dispositivi per curarle.

In base allo scopo del set-up, questo può contenere anche una componente naturale in modo da aumentare ulteriormente la fedeltà all'anatomia reale e, di conseguenza, deve prevedere un adeguato alloggiamento per il tessuto biologico d'interesse e i device da testare. Ciò implica delle complessità aggiuntive da considerare nella realizzazione del banco prova, in particolare sono presenti delle difficoltà riguardanti il fissaggio del componente biologico all'interno del banco prova, alle modalità di regolazione della parte naturale, alla sua conservazione nel tempo e alla possibile variabilità dei risultati nei test relativi al medesimo distretto naturale ma proveniente da campioni animali differenti. L'elemento biologico utilizzato dipende da ciò che si desidera testare e alla fedeltà anatomica richiesta, perciò può trattarsi di un intero organo, come ad esempio un cuore, di una sua parte, come una valvola cardiaca, oppure solo di una porzione di tessuto. Per non

incorrere nelle complessità di parti naturali derivanti da animali, alcuni set-up prevedono di sostituirle completamente con repliche artificiali avendo così un miglioramento relativo alla loro gestione con una perdita di fedeltà anatomica limitata.

I banchi prova in base alle loro caratteristiche progettuali e al loro obiettivo hanno degli aspetti positivi e negativi, principalmente correlati alla presenza di un campione biologico. I set-up composti da sole parti artificiali permettono di replicare in modo semplici differenti scenari clinici, sia fisiologici che patologici, in funzione di come sono stati progettati. Inoltre, consentono d'ottenere dei risultati ripetibili poiché tutte le componenti utilizzate si comportano sempre nello stesso modo a parità di parametri impostati. Nel caso sia presente un tessuto *ex vivo* questo non è garantito in quanto esiste una variabilità intrinseca tra campioni biologici del medesimo sito anatomico e una variazione nel tempo del comportamento del campione stesso, perciò a volte non si ottengono negli stessi test i medesimi risultati. È inoltre complesso replicare condizioni patologiche con un modello preciso perché non sempre è possibile modificare il campione per rappresentare queste situazioni in modo univoco e ripetibile dato che si è comunque vincolati alle sue caratteristiche. Tuttavia, la presenza all'interno di un banco prova di una componente naturale, sia una singola parte come una valvola o un intero organo come un cuore, aumenta notevolmente la fedeltà anatomica e permette di studiare meglio numerosi fenomeni fisiologici rispetto ad un set-up completamente artificiale; in aggiunta consente di eseguire un addestramento a particolari interventi. Incrementa di conseguenza la difficoltà di gestione dell'intero sistema in quanto si devono interfacciare degli elementi intrinsecamente variabili, come quelli naturali, con altri standardizzati artificiali. Inoltre ci sono delle ulteriori problematiche relative al tessuto biologico che deve essere reperito, deve avere particolari caratteristiche, non deve essere danneggiato e deve essere conservato e smaltito seguendo particolari processi. Un'alternativa valida sono i banchi prova con una replica artificiale di una componente naturale. Questi hanno il vantaggio di mantenere un'adeguata fedeltà anatomica con la possibilità di realizzare modelli patologici, garantiscono una ripetibilità dei risultati evitando le criticità inerenti alle caratteristiche di un tessuto biologico e alla sua gestione.

I set-up possono quindi avere degli obiettivi tali per cui è possibile trascurare la componente naturale, ma spesso per replicarla con dei modelli o con delle strutture artificiali anatomicamente corrette bisogna aumentare la complessità del banco prova. Per

evitare simulatori difficili da utilizzare e molto ingombranti potrebbe essere più semplice inserirvi una parte *ex vivo*, nonostante si presentino delle altre complessità non trascurabili.

2.1.1. Banche prova senza tessuti biologici

Esistono numerosi simulatori idraulici che non prevedono l'utilizzo di campioni di origine animale, per non incorrere in un'alta complessità di funzionamento e di gestione e in riferimento alle conoscenze che si vogliono acquisire e alle sperimentazioni che si desiderano eseguire. Alcuni esempi di questi set-up si possono riscontrare nei quattro seguenti banche prova: Ferrari [12], Pantalos [13], Timms [14] e Batuhan [15].

Il modello realizzato da Ferrari [12] è strutturato per la sola circolazione sistemica ma è molto complesso e non si ha nessuna fedeltà anatomica perché nessun tessuto biologico è previsto nel set-up. Il simulatore di Pantalos [13] è anch'esso orientato alla circolazione sistemica di un adulto ma consente di testare i VAD. Sono state realizzate due camere rappresentanti l'atrio e il ventricolo sinistro con la possibilità di connettersi i LVAD e d'inserirvi delle sonde per delle misurazioni. Un terzo simulatore è quello di Timms [14] che replica in modo compatto l'intera circolazione cardiaca, sia sistemica che polmonare, e permette lo studio di ciò che avviene all'interno dell'apparato cardiocircolatorio favorendo lo sviluppo di nuovi dispositivi medici in funzione dei dati raccolti. Un ultimo esempio di banco prova senza tessuti biologici è quello creato da Batuhan [15] in cui si ha un ventricolo sinistro artificiale che possa comportarsi in modo simile a quello naturale in condizioni sia fisiologiche che patologiche. Riesce autonomamente tramite un sistema di controllo a muoversi in modo fisiologico e a generare un volume d'eiezione e una frequenza cardiaca di differenti scenari clinici.

2.1.2. Banche prova per valvole cardiache naturali

Un altro banco prova prevede l'implementazione all'interno del sistema di una porzione di tessuto biologico per studiarlo, valutarlo ed eventualmente applicarci un dispositivo medico. Una tipologia di circuito idraulico prevede di testare le sole valvole cardiache senza il resto del cuore per cui si deve prevedere il sistema d'alloggiamento per la sola valvola desiderata e non per l'intero organo.

2.1.2.1. Valvola Mitrale: Georgia Tech

Per compiere delle sperimentazioni sulla valvola mitrale bisogna considerare la sua intera struttura, che comprende annulus, foglietti valvolari e corde tendinee. In questo set-up bisogna quindi fornire un alloggiamento per i lembi e un opportuno fissaggio regolabile per le corde tendinee, i muscoli papillari invece sono trascurati perché in questa configurazione non sarebbero attivi e di conseguenza non risulterebbero funzionali nell'applicazione.

Un simulatore per la valvola mitrale è stato creato dalla Georgia Tech [16]. Esso comprende due camere artificiali, una per riprodurre l'atrio e un'altra per riprodurre il ventricolo con un alloggiamento interposto per la valvola mitrale. All'interno del ventricolo sono state posizionate delle particolari barre per il fissaggio e la regolazione delle corde tendinee, in uscita dalla camera è presente una valvola meccanica che funge da valvola aortica, il circuito idraulico termina quindi nel post-carico basato su modello RCR.

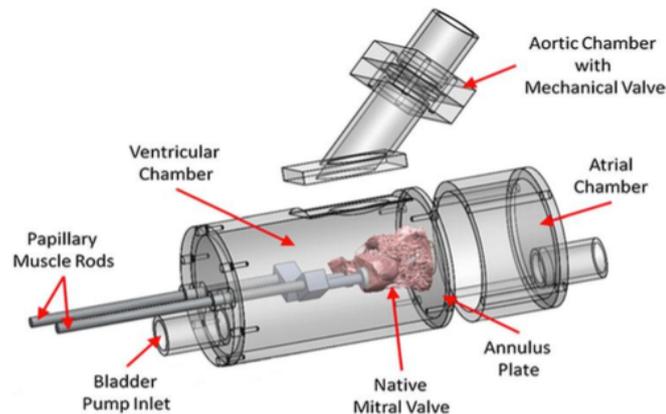


Figura 2.1: Parte del banco prova per la valvola mitrale della Georgia Tech. [16]

2.1.2.2. Valvola Aortica: ARFU

Questo banco prova permette di compiere delle valutazioni sulla valvola aortica, tuttavia per avere il suo corretto funzionamento non sono sufficienti i soli lembi valvolari ma è necessaria l'intera unità funzionale aortica (ARFU, *Aortic Root Functional Unit*). Ciò è essenziale a causa della struttura della valvola e delle sue relazioni con l'aorta e il ventricolo perciò il campione biologico per essere testato nelle sue reali condizioni di lavoro deve contenere anche questi tessuti circostanti che costituiscono l'ARFU.

Il set-up considerato per l'ARFU è quello di Vismara [17] in cui è presente una camera che funge da ventricolo, al cui ingresso è presente una valvola meccanica rappresentante la

mitrale mentre l'unità funzionale aortica è posizionata in uscita in un apposito alloggiamento. A valle dell'ARFU il circuito è collegato ad un sistema che riproduce l'impedenza sistemica della circolazione su modello RCR. Il sistema d'attuazione è costituito da una pompa pulsatile collegata alla camera e permette d'impostare i valori di volume d'eiezione e di frequenze desiderati. Questo banco prova può quindi essere utilizzato per un numero elevato d'applicazioni per cui è opportuno avere la sola unità funzionale aortica invece dell'organo intero.

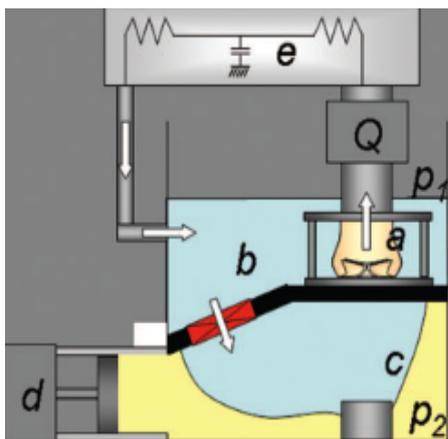


Figura 2.2: Banco prova per l'unità funzionale della radice aortica (ARFU): a) ARFU. b) Valvola di servizio in posizione mitralica. c) Camera ventricolare. d) Sistema d'attuazione composto da una pompa pistone pulsatile. e) Post-carico basato su modello RCR. Q) Flussimetro. P1) Pressione a valle dell'aorta. P2) Pressione nella camera ventricolare. [17]

2.1.3. Banco prova per un cuore biologico con pressurizzazione interna

Una tipologia di banco prova con l'alloggiamento per un intero cuore d'animale espantato [1] è utilizzato per valutare non solo il comportamento delle valvole aortica e mitralica, singolarmente, in interazione tra loro e in riferimento all'intera anatomia cardiaca, ma anche per studiare il funzionamento del cuore nella sua interezza e per svolgere esercitazioni chirurgiche. Considera tutti i vincoli anatomici circostanti e non le valvole singole in modo che il comportamento globale sia il più realistico possibile nonostante aumenti la complessità del banco prova.

Questo set-up è costituito da numerose componenti, ciascuna con uno scopo specifico, elencate di seguito:

- Un precarico a pelo libero (PR).

- Una connessione atriale (ATC) tra il precarico e l'atrio sinistro.
- Un cuore *ex vivo*.
- Un connettore apicale (APC).
- Due accessi endoscopici (EA).
- Un sistema pulsatile attivo (PD).
- Un simulatore d'impedenza sistemica (SIS).
- Un sistema a doppio cono per connettere l'aorta e il SIS (DCS).

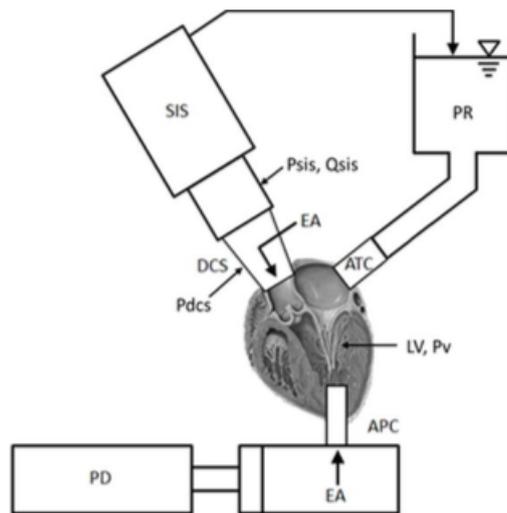


Figura 2.3: Schema delle componenti del banco prova con pressurizzazione interna. [1]

Il precarico a pelo libero (PR) è connesso all'atrio sinistro tramite un opportuno connettore (ATC) e genera una pressione costante in ingresso regolata dall'altezza geodetica del reservoir. Poiché l'organo utilizzato è passivo, è necessario un sistema attivo che permetta al cuore di pulsare; ciò avviene tramite un sistema di pressurizzazione connesso alla parte interna del ventricolo. È utilizzata una pompa volumetrica controllabile (PD) che per essere applicata al cuore e all'intero banco prova necessita di un foro nell'apice del ventricolo sinistro e di un particolare connettore (APC). Il PD permette di generare come parametri fisiologici un certo volume da eiettare e una frequenza cardiaca pressurizzando il cuore dall'interno, ma per ottenere gli andamenti fisiologici della portata e delle pressioni è necessario avere un simulatore dell'intera impedenza sistemica (SIS). Il SIS è collegato all'aorta, funge da post-carico e replica la circolazione sistemica modificando i parametri di resistenza e di compliance secondo il modello RCR [18].

Questo banco prova ha il notevole vantaggio di garantire l'alloggiamento di un intero cuore, mantenendo così intatte le strutture anatomiche con l'eccezione dell'apice. È

così possibile valutare il comportamento fisiologico di un cuore, delle valvole naturali mitralica ed aortica con le relative strutture funzionali circostanti; permette inoltre di testare protesi valvolari e di eseguire degli addestramenti chirurgici per lo svolgimento di particolari operazioni.

Esistono tuttavia dei limiti che influenzano il comportamento complessivo del banco prova ma che comunque non ne compromettono il suo utilizzo.

La connessione nell'apice del cuore è un aspetto critico poiché il foro non naturale modifica l'anatomia, i movimenti fisiologici dell'organo e la fluidodinamica all'interno del ventricolo quando è posto in pressione. In particolare, durante la sistole, il fluido è spinto dal PD all'interno del ventricolo, attraversa la valvola aortica e raggiunge la circolazione sistemica rappresentata dal SIS; in questa fase il cuore, considerando la fisiologia, si dovrebbe contrarre riducendo il suo volume e aumentando la pressione del fluido per aprire la valvola aortica, con questo banco prova tuttavia si rileva un comportamento opposto. Il volume del ventricolo aumenta con un allargamento delle pareti cardiache poiché il volume di fluido portato all'interno è elevato, la pressione è elevata e la loro combinazione provoca un'espansione del cuore e non una sua contrazione. Questo fenomeno crea un movimento opposto a quello fisiologico con un allontanamento dei lembi valvolari mitralici tra loro, ossia si ha un effetto indesiderato che può influenzare i risultati delle sperimentazioni.

2.1.4. Banco prova per un cuore biologico con pressurizzazione esterna

Un banco prova simile al precedente è stato realizzato da Leopaldi [2] con lo scopo d'evitare il movimento opposto a quello fisiologico causato dalla pressurizzazione interna. È quindi necessario modificare la connessione tra il cuore e il sistema attivo attraverso cui comprime correttamente l'organo dall'esterno durante la sistole.

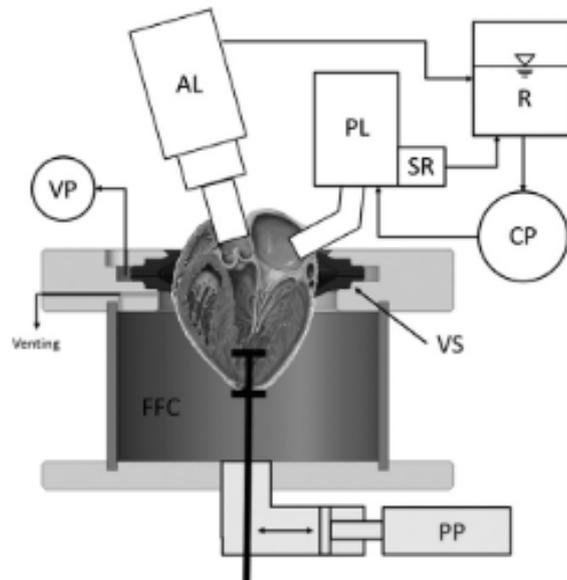


Figura 2.4: Banco prova con pressurizzazione esterna

Questo set-up prevede l'utilizzo delle seguenti componenti:

- Un reservoir a pelo libero (R).
- Una pompa continua (CP).
- Un precarico (PL).
- Un resistore di Starling (SR).
- Un post-carico che rappresenta l'impedenza sistemica (AL).
- Un cuore *ex vivo*.
- Un sistema pulsatile attivo (PP).
- Una camera riempita di fluido (FFC, *Fluid Filled Chamber*).
- Un fissaggio posto nell'apice del cuore
- Un sistema per la creazione del vuoto composto da una pompa a vuoto (VP) e da una membrana per sigillare (VS).

Il reservoir a pelo libero (R) è collegato ad una pompa continua (CP) connessa con il precarico (PL) e con un resistore di Starling (SR) interposto. Il precarico è connesso all'atrio sinistro del cuore mentre in aorta è presente la parte di post-carico (AL) che rappresenta la circolazione sistemica secondo modello RCR [18]. La pompa volumetrica pulsatile (PP) pressurizza un fluido posto in una camera (FFC) che, di conseguenza,

comprime il ventricolo e mette in pressione un secondo fluido al suo interno. Il banco prova ha inoltre un sistema unificato per la tenuta meccanica e per quella idraulica, infatti bisogna mantenere il cuore in posizione nel suo alloggiamento e bisogna evitare che il fluido nella camera (FFC) fuoriesca quando è pressurizzato. È stata quindi sfruttata una sigillatura con il vuoto (VS), realizzato da un'apposita pompa (VP), intorno al piano valvolare consentendo così il fissaggio corretto del cuore senza che il liquido esca all'esterno. In aggiunta l'apice cardiaco è vincolato per impedire che durante la pressurizzazione il cuore si muova con il rischio di perdita di tenuta meccanica ed idraulica, si crea quindi un foro non fisiologico che potrebbe creare degli effetti indesiderati per quanto concerne la fedeltà anatomica.

Questo banco prova replica fedelmente i parametri cardiaci d'interesse quali le pressioni, le portate e le frequenze oltre ad avere un corretto movimento ventricolare e non opposto come nel caso dell'attuazione con pressurizzazione interna, rispettando e mantenendo intatte le strutture cardiache per avere un elevato rispetto dell'anatomia. Sono tuttavia presenti delle limitazioni, ad esempio le procedure chirurgiche possono essere realizzate solo prima d'inserire il cuore nel circuito poiché successivamente le strutture interne e le aperture principali non saranno più accessibili, di conseguenza non è possibile eseguire operazioni con il banco prova in funzione. Un ulteriore limite riguarda il movimento della valvola mitrale durante la sistole, questa ha un prolasso all'interno dell'atrio pur mantenendo la coaptazione e senza generare un flusso retrogrado. Nonostante non ci siano modifiche rilevanti inerenti la fluidodinamica, è comunque presente un movimento non fisiologico da evitare soprattutto nel caso in cui si vogliono testare dei dispositivi e valutarne gli effetti a livello della mitrale.

2.2. Atrio artificiale

All'interno del banco prova a pressurizzazione esterna s'implementa un accesso transcateretere mininvasivo affinché sia possibile simulare delle operazioni transcateretere durante il funzionamento del set-up; allo stato attuale qualunque dispositivo deve essere applicato al cuore prima del suo inserimento nel banco prova.

Dato che nel laboratorio sperimentale in cui è stato svolto il lavoro di tesi non è possibile applicare al cuore la pressurizzazione esterna e l'apposita camera ventricolare è solo progettata e non realizzata, il circuito sperimentale utilizzato è quello che consente una

pressurizzazione interna dell'organo attraverso un accesso apicale. Nonostante ci sia questa modifica di set-up, la problematica relativa all'accesso mininvasivo permane in quanto questa configurazione non consentirebbe un passaggio agevole per il catetere. In aggiunta l'operatore sarebbe costretto ad eseguire la procedura in una particolare zona anatomica che dipende dalle caratteristiche specifiche dell'organo utilizzato, non potendo così cambiare il punto d'accesso al fine di simulare differenti scenari clinici sullo stesso organo biologico.

Considerando che le operazioni transcateretere cardiache attraverso la puntura transeptale sono prevalentemente a carico della valvola mitrale e che risulta necessario superare le limitazioni degli accessi mininvasivi del banco prova, si sviluppa un atrio sinistro artificiale che replica queste operazioni transcateretere e che consente di visualizzare direttamente la valvola. Si vuole mantenere intatta la mitrale naturale perciò la connessione dell'atrio artificiale deve avvenire con il tessuto biologico atriale e bisogna prevedere un opportuno sito di fissaggio.

L'atrio artificiale è quindi un componente principale del set-up sviluppato e per la sua realizzazione è necessario considerare sia le caratteristiche di quello naturale, a cui deve essere connesso, sia quelle necessarie allo svolgimento di operazioni mininvasive. Sono quindi stati analizzati alcuni studi sulle relative procedure che coinvolgono l'atrio sinistro e la puntura del setto interatriale nella Fossa Ovalis e sulla comparazione dell'anatomia cardiaca umana e di suino dato l'utilizzo in laboratorio di cuori di questo animale.

2.2.1. Confronto tra il cuore umano e quello porcino

Nello sviluppo dell'atrio artificiale è stata necessariamente considerata l'anatomia umana come riferimento ma anche quella di un cuore porcino a causa della somiglianza tra i due organi. Le caratteristiche umane sono studiate in quanto l'addestramento chirurgico è da applicarsi ad un paziente, mentre quelle dell'animale sono analizzate perché l'atrio artificiale vi si deve interfacciare durante le prove sperimentali. Per questi aspetti sono stati considerati i lavori svolti da Maceira [3] e da Ho [4] per le dimensioni, le caratteristiche e le posizioni relative delle numerose componenti del cuore e dell'atrio sinistro umani, mentre lo studio di Garg [5] è stato analizzato per il confronto tra gli organi cardiaci dell'uomo e di questo animale.

2.2.2. Studi su operazioni mininvasive attraverso l'atrio sinistro e il setto interatriale

Per eseguire molteplici simulazioni d'operazioni mininvasive in modo ripetibile e utilizzando solo una componente biologica, l'atrio artificiale è implementato nel banco prova e deve possedere delle caratteristiche per questo scopo. Al fine del raggiungimento dell'obiettivo sono stati considerati i lavori svolti da Batuhan [15] e da Cook [19], i quali utilizzano componenti artificiali affinché non avessero le complessità tipiche delle parti naturali e per simulare differenti scenari clinici in modo agevole. Batuhan prevedeva d'utilizzare un ventricolo non biologico all'interno del suo banco prova, mentre Cook considerato l'impiego di un cuore artificiale impiantabile.

Nello sviluppo di questa camera sono analizzate le procedure d'intervento tramite puntura transeptale e che prevedono un movimento del catetere all'interno dell'atrio, in particolare a livello della valvola mitrale.

Secondo Labrousse [7] la procedura d'applicazione della Mitraclip nel caso d'insufficienza valvolare prevede la foratura del setto interatriale e alcuni opportuni movimenti all'interno della camera con lo strumentario chirurgico per il posizionamento e per l'applicazione del dispositivo, utilizzando sia l'ecografia che la fluoroscopia come tecniche d'imaging. In particolare il foro della puntura transeptale nell'atrio sinistro deve trovarsi ad una distanza dall'annulus mitralico compresa tra 4 cm e 5 cm, riducibile fino ad un minimo di 3,5 cm ma non ulteriormente per evitare di complicare la procedura. Inoltre bisogna avere un sufficiente spazio all'interno dell'atrio affinché il catetere e il dispositivo possano essere ben posizionati prima di raggiungere i lembi mitralici, infatti secondo la procedura è necessario che lo strumento sia completamente parallelo alla valvola prima di essere ruotato e spostato verso il sito d'interesse [7].

Nel caso di una stenosi della mitrale o di altre sue patologie in cui risultasse necessaria la sua sostituzione, si può eseguire un approccio percutaneo per posizionare una valvola mininvasiva all'interno di quella naturale da fissare ai lembi della mitrale e al tessuto circostante. Per questa operazione è previsto un passaggio attraverso il setto interatriale e l'atrio sinistro come per la Mitraclip, illustrato da Fanari [20]. È una procedura valida e con minori rischi rispetto ad una chirurgia classica a cuore aperto e di conseguenza questa tipologia d'intervento è stata considerata nello sviluppo dell'atrio artificiale.

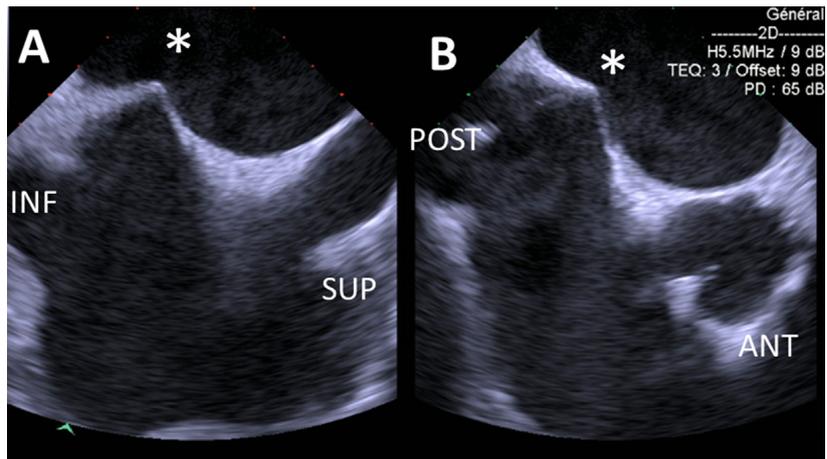


Figura 2.5: Puntura transeptale con immagine ecografica da due viste differenti. Il simbolo “*” indica la posizione dell’ago per la foratura posto ad una distanza ideale di circa 4 cm dal piano valvolare mitralico. [7]

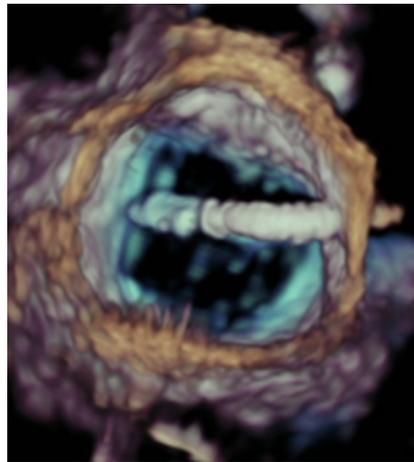


Figura 2.6: Il catetere con il dispositivo ha attraversato il setto interatriale ed è all’interno dell’atrio sinistro all’inizio della rotazione verso la valvola mitrale, immagine con ecografia 3D. [7]

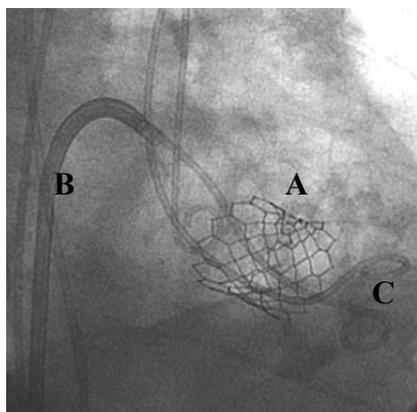


Figura 2.7: Immagine fluoroscopica della sostituzione della valvola mitrale con accesso percutaneo. Si notano la valvola mitrale mininvasiva applicata (A) e il catetere che attraversa il setto interatriale (B) e raggiunge l’apice del cuore all’interno del ventricolo sinistro (C). [20]

2.3. Precarico attivo

Il precarico è una parte iniziale del circuito idraulico che permette di regolare la pressione in ingresso al fine di impostare opportunamente i valori d'esercizio di questa grandezza in funzione delle sperimentazioni da eseguire. La regolazione può essere passiva oppure attiva. La prima prevede il posizionamento di un reservoir a pelo libero ad una certa altezza rispetto al circuito in modo da impiegare il fattore geodetico come generatore di pressione [1], [21]; la modalità passiva genera un valore pressorio costante e non variabile se non modificando l'altezza tra il reservoir e il circuito idraulico. La seconda tipologia prevede un precarico attivo in cui è presente una pompa che preleva il fluido da un reservoir e lo immette nel circuito [2]; quest'ultima modalità permette di variare la pressione o la portata in ingresso in base alla tipologia di pompa utilizzata.

Si è deciso d'implementare nel banco prova un precarico attivo e non passivo affinché si possa avere una corretta espansione del ventricolo durante la diastole qualora questo fosse posto in un set-up che preveda l'utilizzo di una camera per la pressurizzazione esterna del cuore e non interna. Infatti, la pressione esercitata dall'esterno garantirebbe una corretta contrazione del ventricolo durante la sistole e non un'espansione come con la pressurizzazione interna. In diastole la diminuzione di pressione all'interno della camera non sarebbe sufficiente per espandere il ventricolo e favorirne di conseguenza il riempimento; in questa configurazione risulta quindi fondamentale un sistema che garantisca l'espansione delle pareti ventricolari e l'apporto di un'adeguata quantità di volume in base alla gittata e alla frequenza cardiaca. Ciò è ottenuto tramite l'applicazione al banco prova di un precarico attivo che in fase diastolica consenta il riempimento del ventricolo e che non comprometta il comportamento della valvola mitrale in sistole, ossia non si deve aprire a causa di una pressione eccessiva generata dalla pompa.

Il banco prova con la pressurizzazione esterna non è tuttavia disponibile in laboratorio e la camera ventricolare è solamente progettata in modo preliminare, perciò il precarico attivo è applicato al set-up a pressurizzazione interna con alcuni accorgimenti affinché si possa comunque ottenere un adeguato funzionamento.

2.3.1. *Replicazione delle condizioni atriali fisiologiche*

La curva di pressione in figura 2.9 è caratteristica dell'atrio sinistro e garantisce un corretto riempimento del ventricolo con un adeguato volume di sangue per generare in seguito la gittata opportuna.

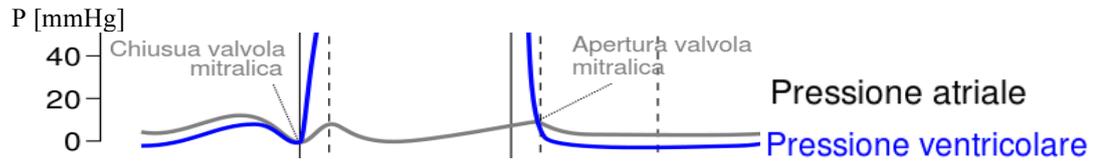


Figura 2.9: Andamento della pressione atriale in grigio e ventricolare in blu in un ciclo cardiaco.

Per replicare le precise condizioni fisiologiche il precarico deve seguire questi andamenti, poiché le variazioni all'interno di un singolo ciclo sono minime, in letteratura si riscontrano lavori in cui il precarico utilizzato è passivo con un reservoir a pelo libero [1], [21]. Qualora si volessero seguire gli andamenti fisiologici atriali, è necessaria la presenza di un elemento attivo, eventualmente insieme a degli ulteriori componenti che permetta di correlare tra loro i valori pressori naturali con quelli desiderati. Un esempio di generatore in questa parte del circuito lo si può riscontrare nel banco prova realizzato da Leopaldi [2]: è inserito un resistore di Starling nel precarico insieme ad una pompa centrifuga, posta tra un reservoir e il resistore di Starling affinché si generi una pressione variabile in base ai fenomeni a valle.

Nella presente tesi il precarico ha quindi il compito di riempire il ventricolo in fase diastolica con un volume opportuno e senza modificare il comportamento della valvola mitrale naturale, tuttavia in letteratura non sono stati riscontrati studi con questo obiettivo specifico nonostante avessero utilizzato una parte attiva, come nel caso del set-up di Leopaldi [2].

3. MATERIALI E METODI

3.1. *Introduzione*

Il presente lavoro di tesi prevede la progettazione e la realizzazione di più componenti interconnesse tra loro da applicare ad un banco prova al fine di permettere un adeguato addestramento degli operatori in ambito cardiaco mininvasivo in un ambiente che rappresenti l'anatomia e la fisiologia del cuore in modo realistico, superando le limitazioni dei set-up esistenti. In particolare è stato progettato e realizzato un atrio sinistro artificiale, è stato strutturato un precarico attivo ed è stato realizzato un progetto preliminare della camera di pressurizzazione esterna per il ventricolo cardiaco.

In particolare sono stati costruiti un atrio artificiale rigido ed uno flessibile, utilizzabili a seconda delle sperimentazioni che si desiderano eseguire. Entrambe le versioni prevedono degli opportuni accessi per la strumentazione chirurgica e di laboratorio come un catetere, una sonda ecografica e una videocamera oltre alle necessarie connessioni per applicare l'atrio all'interno del circuito idraulico e al cuore. Il sistema attivo è costituito da una pompa continua e da una pulsatile adeguatamente interconnesse in modo da replicare differenti scenari clinici con i corretti andamenti di portata, volume d'eiezione, pressione e frequenza cardiaca mantenendo il comportamento fisiologico delle valvole cardiache dell'organo animale utilizzato. La camera di pressurizzazione esterna progettata è finalizzata a permettere una contrazione più fisiologica dell'organo, in particolare delle sue pareti ventricolari per migliorare ulteriormente le condizioni dell'addestramento e delle sperimentazioni da eseguire.

Nella modellazione e nella creazione di questi elementi all'interno del banco prova sono stati considerati numerosi requisiti progettuali e sono stati utilizzati degli appositi strumenti, materiali e software per identificare e valutare alcuni vincoli realizzativi oltre che per concretamente costruire le parti previste. Tutti questi componenti appartenenti al set-up e all'attrezzatura verranno descritti in modo approfondito nel presente capitolo.

3.2. *Strumenti utilizzati*

Per comprendere al meglio alcune scelte progettuali e realizzative è necessario conoscere le caratteristiche e le limitazioni della strumentazione utilizzata in quanto

bisogna interfacciarsi e adeguarsi alle relative specifiche. L'attrezzatura comprende una stampante 3D e il materiale con essa compatibile, i software per la progettazione, per l'elaborazione dei dati raccolti con delle apposite sonde e per la visualizzazione delle immagini ecografiche, il silicone per l'atrio flessibile e le matrici correlate per la sua preparazione, le parti del banco prova esistente e il relativo circuito idraulico.

3.2.1. Strumenti di misura: trasduttori di pressione e flussimetri

Nel set-up e durante le fasi di test alcune sonde consentono l'acquisizione della pressione e della portata all'interno del circuito idraulico in particolari punti d'interesse.

I trasduttori di pressione sono della marca Honeywell di tipo differenziale con un loro specifico range di funzionamento (± 130 mmHg oppure ± 780 mmHg).

I flussimetri sono della marca Transonic e sono da applicare all'esterno delle tubazioni in modo che queste possano essere alloggiare all'interno. Quelli utilizzati sono adatti ai tubi con un diametro interno pari a 1" e 3/8" che corrispondono rispettivamente a 25,4 mm e 9,525 mm; la sonda da 1" ha una risoluzione di 25 ml/min mentre quella da 3/8" di 2,5 ml/min.

3.2.2. Stampante 3D

La stampante 3D utilizzata è la Delta WASP 2040 che permette di realizzare degli oggetti con dimensioni massime pari a 200 mm di diametro e 400 mm d'altezza in modo rapido e con una precisione accettabile se i parametri di stampa sono impostati in modo adeguato. Il funzionamento consiste nel depositare un filamento di materiale per ogni strato seguendo la geometria data, al completamento di un piano l'estrusore si solleva per la realizzazione dello strato successivo. Il materiale, acido polilattico (PLA), è riscaldato fino alla temperatura di fusione ($195^{\circ}\text{C} - 215^{\circ}\text{C}$) affinché possa essere estruso e aderire nel punto previsto.

Alcuni parametri sono fissati dalle caratteristiche della stampante oppure del materiale, mentre tra quelli variabili i più importanti sono l'altezza dello strato e la densità di materiale nello spessore delle pareti. Nel dettaglio, un'altezza dello strato piccola permette d'ottenere un'elevata precisione dell'oggetto finale ma aumentando la durata della lavorazione, impostazione utile per gli accoppiamenti tra parti; la densità di materiale

all'interno, invece, è fondamentale nel caso in cui sia richiesta la tenuta idraulica come per l'atrio rigido. I dettagli dei parametri impostati si trovano nelle appendici A e B.

Questo macchinario può generare degli errori nel pezzo stampato e delle imprecisioni dimensionali dovute alla presenza di materiale depositato in punti non corretti che tuttavia devono essere rimossi per questioni funzionali tramite appositi utensili abrasivi.



Figura 3.1: Stampante 3D Delta Wasp 2040

3.2.3. *Materiali: PLA e silicone*

I materiali prevalentemente considerati nella realizzazione dell'atrio artificiale sono l'acido polilattico (PLA) e tre tipologie di silicone.

Il PLA è un polimero termoplastico biodegradabile impiegato nella stampante 3D Delta Wasp per tutti gli oggetti realizzati con questa tecnica di prototipazione rapida. La sua temperatura di fusione è compresa tra 195°C e 215°C e quella ottimale di stampa è di 210°C. Con il PLA sono state realizzate tutte le parti rigide principali: l'atrio artificiale; le parti filettate per realizzare le aperture laterali e superiore; gli stampi in cui colare il silicone per la realizzazione dell'intera camera flessibile. Inoltre sono stati creati dei provini per identificare i parametri di stampa ottimali e le tolleranze dimensionali adeguate.

Con il silicone invece è avvenuta la creazione nei minimi dettagli di tutte le parti flessibili, che comprendono l'intero atrio e i punti d'accesso al suo interno, ossia la Fossa Ovalis e le zone per l'inserimento di una sonda ecografica e di una videocamera. Sono state considerate tre differenti tipologie di silicone: GLS-50 e PRO-LASTIX 20 dell'azienda Prochima e il Dragon Skin 30 dell'azienda Smooth-on. Il GLS-50 è stato utilizzato in una fase preliminare, il Dragon Skin 30 è stato scartato e il PRO-LASTIX 20 è

stato scelto come materiale definitivo. I fattori che hanno suggerito il loro possibile utilizzo sono elencati di seguito e riportati in tabella 3.1 distinti per ogni materiale:

- Tempo di lavorazione (Pot-Life): è il tempo utile in cui il silicone può essere lavorato e colato all'interno dello stampo, prima che s'indurisca eccessivamente.
- Tempo di polimerizzazione (Cure time): è il tempo necessario per la polimerizzazione completa del silicone, può essere diminuito aumentando la temperatura dell'ambiente circostante.
- Viscosità del materiale durante il tempo di lavorazione: deve essere possibile la fuoriuscita delle bolle d'aria dal composto per evitare che restino intrappolate all'interno.
- Colore: per le applicazioni oggetto del lavoro si predilige la trasparenza.
- Durezza in scala Shore: permette di valutare gli effetti di un oggetto con un'elasticità maggiore o minore.

Silicone	Pot – Life [min]	Cure time [h]	Viscosità [mPa*s]	Colore	Durezza [Shore A]
GLS-50	120	24	150000	Rosa	18
PRO-LASTIX 20	80	24	7000±2000	Traslucido	20
Dragon Skin 30	45	16	20000	Traslucido	30

Tabella 3.1: Caratteristiche dei materiali siliconici utilizzati.

La Pot-Life comprende le fasi di debollaggio e di colata all'interno dello stampo, è quindi necessario disporre di un tempo sufficiente per lo svolgimento di queste procedure altrimenti se fosse troppo breve non si potrebbero eseguire correttamente questi passaggi e l'oggetto finale non sarebbe adeguato. La viscosità influenza la difficoltà di fuoriuscita delle bolle d'aria dal composto durante la lavorazione, per facilitare il fenomeno è sempre stato impiegato un apposito macchinario per la creazione del vuoto e, successivamente alla colata, è sempre possibile debollare ulteriormente grazie alle aperture superiori presenti

negli stampi. Il PRO-LASTIX 20 e il Dragon Skin 30 sono traslucidi e non completamente trasparenti ma è comunque possibile intravedere ciò che si trova al loro interno.

3.2.4. *Ecografia*

L'ecografia è utilizzata come parte integrante dell'addestramento degli operatori e ha vincolato la scelta del materiale sulla base della compatibilità con questa tecnica d'imaging. Sono stati visualizzati dei provini di materiale rigido e di silicone applicati ad un cuore con le immagini in 2D e in 3D visualizzate successivamente tramite il software Radiant. Nel dettaglio sono stati seguiti i seguenti passaggi per acquisire le immagini ecografiche:

- Il cuore è immerso in un volume d'acqua distillata, in modo che gli ultrasuoni non siano influenzati dalla presenza dell'aria.
- Ogni provino è posto a contatto con il tessuto biologico sopra la zona d'interesse, in questa prova il distretto anatomico considerato è la valvola tricuspide.
- Acquisizione delle immagini in 2D e in 3D del campione.
- Rimozione del provino testato ed applicazione di un nuovo campione per l'acquisizione successiva.

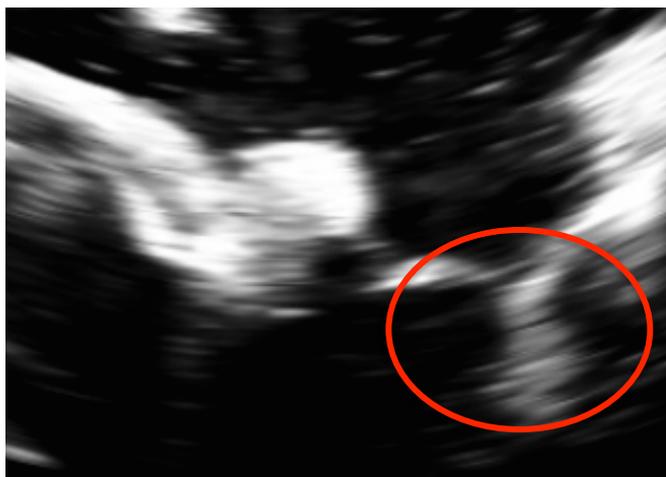


Figura 3.2: La valvola tricuspide all'interno dell'ovale rosso è visibile senza materiali sovrapposti, quest'immagine fa da riferimento per le successive. (Ecografia 2D)



Figura 3.3: La valvola tricuspide all'interno dell'ovale rosso è invisibile con il provino di PRO-LASTIX 20 sovrapposto. (Ecografia 2D)

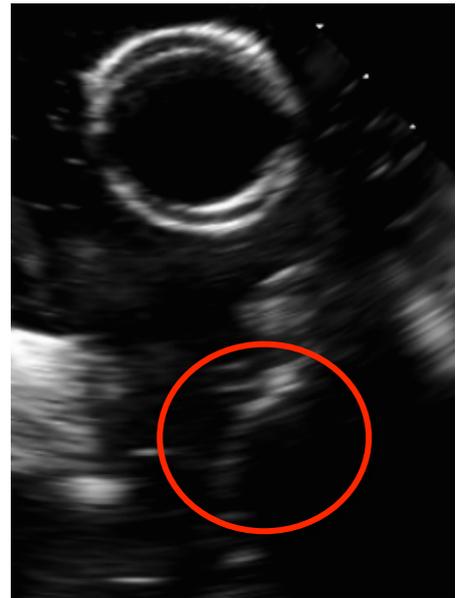


Figura 3.4: La valvola tricuspide all'interno dell'ovale rosso non è visibile con il provino di Dragon Skin 30 sovrapposto. (Ecografia 2D)



Figura 3.5: La valvola tricuspide all'interno dell'ovale rosso non è visibile con il provino di Dragon Skin 30 sovrapposto. (Ecografia 3D)



Figura 3.6: La valvola mitrale all'interno dell'ovale rosso non è visibile con l'atrio rigido in PLA. (Ecografia 2D)

Per valutare l'efficacia dei materiali selezionati si utilizzano le ecografie per osservare la valvola tricuspide, impiegata come campione biologico nella porzione destra del cuore. Non si è considerata la mitrale nel lato sinistro perché l'organo su cui si è svolta

la procedura ne consentiva una facile visualizzazione, al contrario della mitrale. Nell'immagine 3.2 sono osservabili i lembi valvolari in quanto nessun materiale vi è stato sovrapposto, in tutte le successive ecografie (figure 3.3, 3.4 e 3.6) ciò non accade dato che è visibile solamente il provino. I siliconi testati sono il PRO-LASTIX 20 e il Dragon Skin 30 mentre per il provino rigido è stato impiegato l'acido polilattico (PLA) della stampante 3D presente all'interno di un atrio artificiale .

Da queste immagini emerge che nessun materiale selezionato è compatibile con l'ecografia perché la valvola tricuspide è sempre nascosta. Poiché non è stato possibile scegliere altri materiali più compatibili, si è deciso di modificare l'atrio artificiale aggiungendo alle specifiche di progetto la possibilità d'inserirvi all'interno una sonda ecografica per vedere direttamente e senza ostacoli le parti naturali d'interesse; si superano di conseguenza le problematiche di visualizzazione correlate ad un posizionamento della sonda ecografica all'esterno dell'atrio artificiale.

3.2.5. *Software: Solidworks, Cura, Labview, Excel, Radiant*

In tutto lo sviluppo del lavoro si sono utilizzati Solidworks, Cura, Labview, Excel e Radiant.

Solidworks è un programma di disegno CAD ed è servito per realizzare graficamente tutte le parti dell'atrio artificiale, gli stampi in cui colare il silicone e per la progettazione della camera di pressurizzazione esterna ventricolare. Inoltre consente di visualizzare l'interfaccia tra le singole parti in modo da comprendere la struttura e le relazioni del sistema complessivo e modificarlo qualora si riscontrino degli errori.

Cura serve per impostare tutti i parametri della stampante 3D e mostra come verranno realizzati gli oggetti disegnati precedentemente in Solidworks, così da valutare come effettivamente avverrà la stampa del pezzo ed eventualmente correggerla.

Labview è l'ambiente in cui è stato creato il software per l'acquisizione di dati sulla pressione e sulla portata provenienti dalle sonde connesse al circuito idraulico, in seguito i valori registrati sono stati trasferiti in Excel per essere elaborati, analizzati e posizionati in grafici affinché una comprensione globale su tutte le misurazioni effettuate.

Radiant è un software che permette la visualizzazione delle immagine ecografiche, è stato quindi utilizzato nella scelta del materiale siliconico e nella decisione conseguente di

modificare alcune specifiche progettuali per rendere gli oggetti compatibili con questa tecnica d'imaging.

3.3. *Descrizione del banco prova complessivo e del suo funzionamento*

In figura 3.7 è rappresentato lo schema funzionale complessivo del set-up.

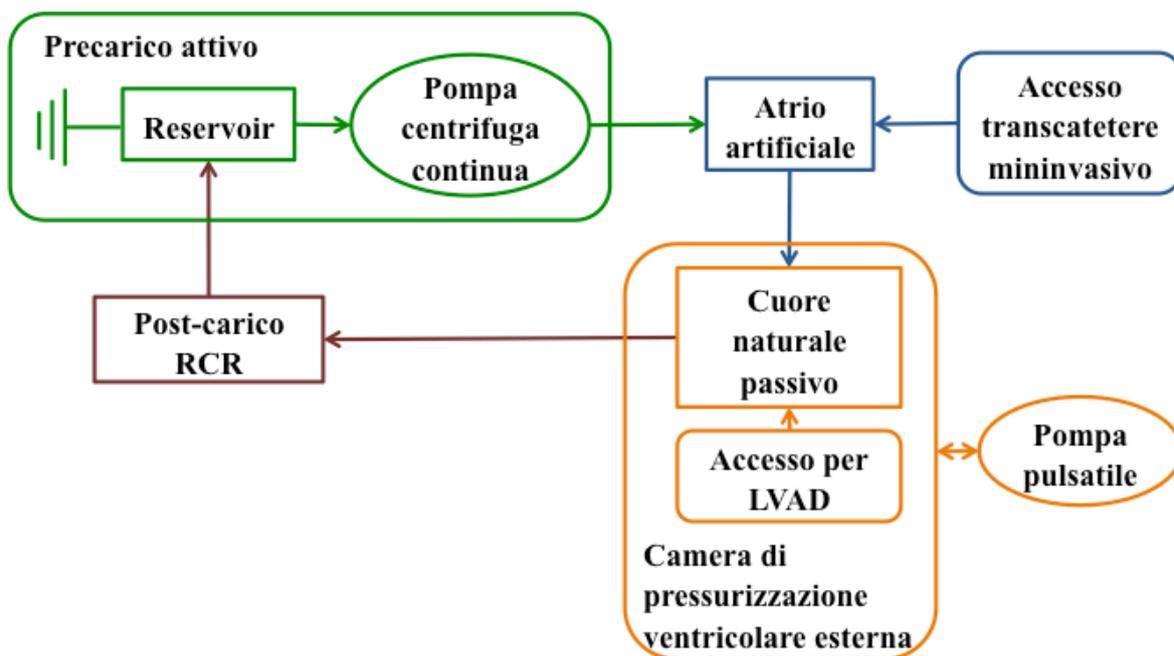


Figura 3.7: Schema del set-up complessivo che illustra gli elementi presenti e le loro interconnessioni.

Il banco prova complessivo è costituito da tre parti principali: precarico attivo, costituito da un reservoir e dalla pompa continua, atrio artificiale e camera di pressurizzazione esterna ventricolare, nonostante sia stata progettata solo preliminarmente, a cui è applicata la pompa pulsatile; la pompa continua centrifuga e quella pulsatile a pistone costituiscono il doppio sistema attivo del set-up. Tutte le parti sono interconnesse tra loro dato che il funzionamento complessivo del set-up, in particolare durante le fasi di test e d'addestramento, avviene con i tre elementi applicati e i risultati dipendono totalmente dal loro comportamento.

Da un reservoir la pompa centrifuga del precarico preleva il fluido e lo invia nell'atrio artificiale e nel ventricolo sinistro. Il cuore, dopo essere stato riempito dal fluido, è messo in pressione dalla pompa pulsatile in modo da generare un flusso in uscita dal ventricolo; questo generatore pressurizza un fluido all'interno della camera ma all'esterno dell'organo, di conseguenza si ha una compressione delle pareti ventricolari con una diminuzione del

volume interno e un aumento della pressione nel ventricolo come in fisiologia, senza un suo movimento opposto come nel caso d'applicazione di una pressurizzazione interna. La portata generata raggiunge quindi il post-carico, basato su modello RCR, che simula la circolazione sistemica affinché gli andamenti e i valori delle grandezze siano quelli attesi; in seguito il fluido ritorna nel reservoir del precarico per essere reimpresso nuovamente nel circuito.

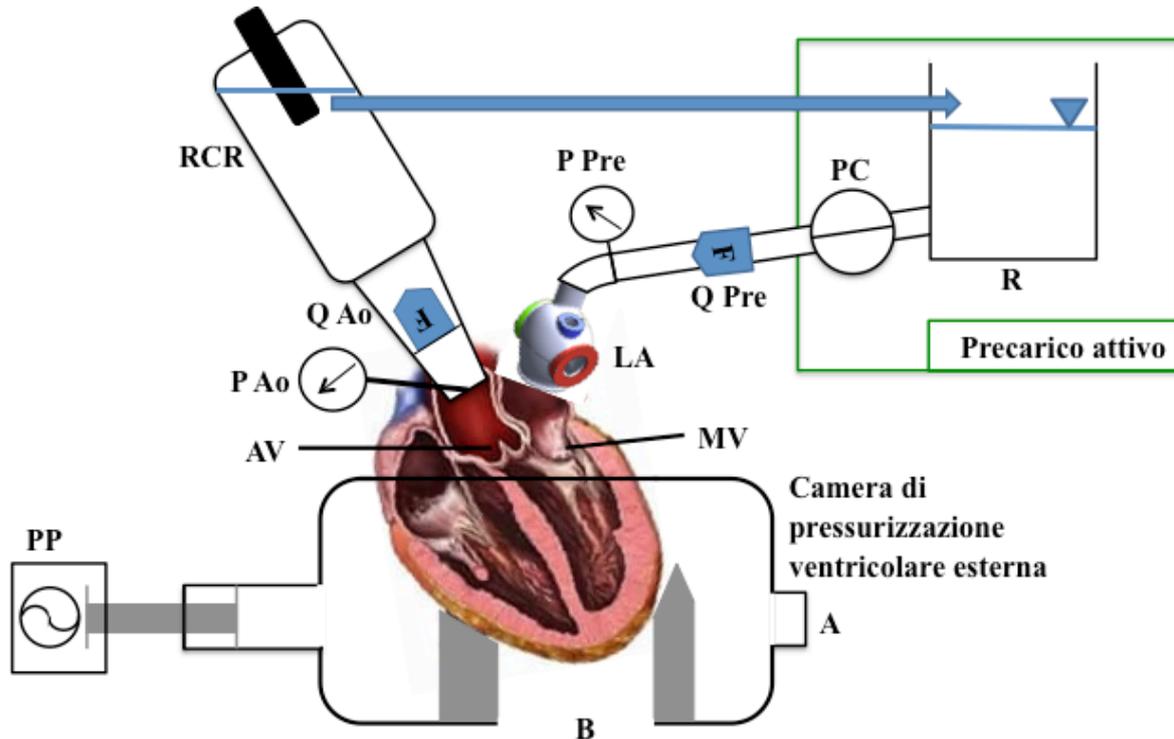


Figura 3.8: Schema del set-up complessivo considerando il circuito idraulico e i punti d'acquisizione delle grandezze d'interesse, pressione (P) e portata (Q). R) Reservoir. PC) Pompa Continua centrifuga. F) Flussimetro. Q Pre) Q_Precarico, portata del precarico in ingresso. P Pre) P_Precarico, pressione nel precarico. LA) Left Atrium, atrio sinistro artificiale. MV) Valvola Mitrale. AV) Valvola Aortica. PP) Pompa Pulsatile a pistone. A) Accesso laterale per il riempimento e lo svuotamento della camera con il fluido di pressurizzazione. B) Accesso apicale, mantiene in posizione il cuore ed è possibile raggiungere il suo apice. Q Ao) Q_Aortica, portata in aorta in uscita dal cuore. P Ao) P_Aortica, pressione in aorta. RCR) Post-carico su modello RCR per simulare la circolazione sistemica.

Sono presenti alcune criticità riguardanti il corretto riempimento del ventricolo: la chiusura della valvola aortica durante la diastole e la chiusura della valvola mitrale durante la sistole. Infatti, il precarico attivo deve riempire con un'adeguata portata il ventricolo espandendolo in modo fisiologico, dato che la sola diminuzione di pressione del fluido contenuto nella camera di pressurizzazione non sarebbe sufficiente ad allargare le pareti

ventricolari per garantire un corretto riempimento. In sistole, invece, la pompa continua non deve aprire la mitrale generando a monte di essa una pressione eccessiva; è opportuno quindi identificare l'intervallo ottimale di tensione a cui alimentare la pompa centrifuga al fine di garantire il migliore comportamento delle valvole cardiache sia in sistole che in diastole. Sempre in fase sistolica la pompa pulsatile pressurizza il fluido della camera che, comprimendo il ventricolo, deve generare un'eiezione di volume in aorta verso il post-carico senza aprire la mitrale. È quindi necessario sperimentare alcune configurazioni per identificare quelle ottimali e quelle critiche, nonostante non si abbia a disposizione la camera di pressurizzazione esterna ma un set-up a pressurizzazione interna.

3.4. Atrio sinistro artificiale rigido e flessibile

Con l'utilizzo della strumentazione descritta precedentemente è stato possibile progettare e realizzare un atrio cardiaco sinistro artificiale. Questa camera ha l'obiettivo di replicare quella naturale durante l'addestramento a procedure mininvasive che prevedono il passaggio attraverso questa zona anatomica, in particolare della puntura transeptale della Fossa Ovalis. L'atrio artificiale risulta fondamentale affinché si possano eseguire un numero elevato di simulazioni in modo ripetibile, senza incorrere nella variabilità anatomica e con la possibilità d'utilizzare un solo organo naturale per lo svolgimento di più procedure. Quest'oggetto permette quindi di rendere i procedimenti transcatetere e i risultati acquisiti più standardizzati.

L'atrio è realizzato in una versione rigida e in una flessibile. Entrambe devono consentire all'operatore d'eseguire correttamente l'intervento, quello rigido ha il vantaggio di non danneggiarsi e garantisce l'intercambiabilità rapida delle parti da forare ma non replica le condizioni naturali. Infatti, proprio in conseguenza all'elasticità delle pareti cardiache è stato sviluppato l'atrio flessibile che crea un ambiente verosimile

3.4.1. Specifiche progettuali

Per entrambe le versioni di atrio le specifiche progettuali sono le medesime eccetto alcune caratteristiche solo del modello rigido oppure di quello flessibile. Si indicano di seguito i requisiti fondamentali che questa camera deve possedere.

- Geometria e dimensioni comparabili con l'anatomia.
- Un accesso per l'approccio mininvasivo tramite la Fossa Ovalis considerandone la variabilità anatomica.
- Compatibilità con ecografia.
- Un accesso per una sonda ecografica.
- Un accesso per una videocamera.
- Non danneggiare la valvola mitrale e una parte del tessuto cardiaco atriale.
- Dimensioni adeguate per le connessioni con il tessuto naturale e con il precarico del circuito idraulico.
- Dimensioni adeguate per non ostacolare il segnale ecografico indirizzato verso il piano valvolare.
- Volume interno dell'atrio adeguato per utilizzare tutti gli strumenti quali catetere, sonda ecografica e videocamera.
- Tenuta idraulica e meccanica nelle zone di fissaggio con le altre componenti, anche nei punti d'accesso della strumentazione.
- Tenuta idraulica attraverso le pareti dell'atrio rigido, specifica necessaria relativa alla stampa 3D.
- Evitare la presenza di bolle d'aria all'interno dell'atrio flessibile, realizzato in silicone.

La camera atriale deve rispettare le dimensioni e le geometrie della corrispondente parte naturale in modo da creare un ambiente realistico, tuttavia delle differenze sono necessarie affinché sia possibile accedere al suo interno con gli strumenti chirurgici, una sonda ecografica e una videocamera. Poiché si vuole replicare uno scenario interventistico in cui si utilizza un approccio mininvasivo, bisogna permettere al catetere d'attraversare le pareti e raggiungere la zona patologica d'interesse. Nell'atrio sinistro si sfrutta quindi la Fossa Ovalis, implementata, considerando una sua dimensione diametrale maggiore rispetto a quella naturale in modo da replicare con un unico accesso un numero maggiore di posizioni anatomiche a seconda dello scenario clinico da simulare. Infatti, la Fossa Ovalis si può trovare in zone leggermente differenti del setto interatriale a causa della variabilità naturale.

L'atrio deve anche essere compatibile con l'ecografia in modo da poter utilizzare questa tecnica d'imaging durante l'addestramento come in una situazione realistica con un paziente; si vuole inoltre visualizzare e registrare ciò che effettivamente accade sulla valvola mitrale durante lo svolgimento di un'intera procedura transcateretere. Tuttavia, i materiali utilizzati non sono compatibili con l'ecografia e la sonda deve di conseguenza essere posizionata all'interno e non all'esterno dell'atrio, allo stesso modo anche la videocamera. Per rispettare questi requisiti servono degli opportuni accessi per questi strumenti senza che ostacolino il catetere durante lo svolgimento dell'operazione.

Le dimensioni e le geometrie di alcune parti dell'oggetto si discostano da quelle naturali a causa di alcuni requisiti progettuali e della presenza delle zone di connessione con le altre parti del circuito. Infatti, il fissaggio avviene in due punti opposti tra loro, il primo è con il precarico e avviene nella parte superiore della camera dove si deve connettere un tubo del circuito idraulico con un diametro interno standard di 1", il corrispondente diametro esterno sull'atrio deve avere la medesima dimensione. La seconda zona di fissaggio è situata inferiormente e avviene con il tessuto cardiaco naturale dell'atrio preservato, perciò la sua geometria deve essere adatta a questo scopo. La componente biologica viene posizionata intorno a quella indeformabile e fissata grazie ad un elemento meccanico esterno di bloccaggio. Questa sezione è attraversata dal segnale proveniente dalla sonda ecografica e non deve essere ostacolato dai materiali circostanti in quanto non compatibili, è perciò opportuno dilatare l'atrio nella zona di connessione per non generare un'immagine disturbata della zona d'interesse. Inoltre, poiché non bisogna danneggiare la valvola mitrale né il tessuto nella zona di fissaggio, il volume interno della camera deve poter contenere tutta la strumentazione senza interferenze.

Per il funzionamento del dispositivo complessivo durante le sperimentazioni è necessario mantenere in posizione l'atrio e la strumentazione senza perdite di fluido quando pressurizzato. Il fissaggio con il cuore e con il precarico deve garantire la tenuta meccanica ed idraulica, l'atrio quindi non si deve spostare o distaccare totalmente e allo stesso tempo bisogna evitare che il liquido al suo interno possa fuoriuscire, altrimenti si comprometterebbe l'intera prova. La tenuta meccanica ed idraulica è importanti anche per la strumentazione, deve essere mantenuta nel punto previsto e il fluido interno non deve trafilare all'esterno né attraverso il foro di passaggio né nello spazio tra alcuni elementi filettati. Uno loro spostamento indesiderato non garantirebbe uno svolgimento della

procedura corretto e modificherebbe le grandezze pressorie e di flusso. I fori realizzati in entrambe le tipologie atriali sono di 8 mm per il passaggio della sonda ecografica e di 3 mm per l'accesso della videocamera e del catetere del dispositivo impiantabile. Il materiale siliconico in cui sono eseguite queste aperture è elastico, perciò un diametro inferiore a quello degli strumenti garantisce la loro tenuta meccanica ed idraulica.

La versione rigida e quella flessibile hanno delle differenze legate ai loro metodi realizzativi, nonostante abbiano le medesime specifiche progettuali. L'atrio indeformabile ha delle peculiarità relative alle caratteristiche della stampa 3D, è opportuno impostare correttamente la densità di stampa del materiale, pari al 100%, affinché non siano lasciati degli spazi vuoti nello spessore dell'oggetto per non avere una fuoriuscita di fluido attraverso le pareti. Alcune parti stampate vengono poi incollate tra loro per garantire un'alta qualità del dispositivo finale, tuttavia per rispettare sempre i requisiti di tenuta meccanica ed idraulica è necessario utilizzare una colla acrilica opportuna, in questo caso specifico è stata impiegata l'Acrifix della Evonik.

Con lo scopo di creare una camera artificiale che avesse caratteristiche meccaniche simili a quelle naturali è stata realizzata anche una versione elastica. L'atrio flessibile necessita di alcune accortezze nella sua realizzazione e nelle zone d'accesso per la strumentazione, come uno spessore maggiore per evitare lacerazioni e per rispettare sempre i requisiti progettuali di tenuta meccanica ed idraulica. Le pareti sono composte completamente di silicone, perciò durante la fase di colata bisogna evitare l'incapsulamento di bolle d'aria per non compromettere la resistenza della parete giungendo ad una sua possibile rottura, con la totale perdita di funzionalità dell'oggetto.

3.4.2. *Atrio rigido*

L'atrio rigido, come in figura 3.9, è composto da:

- Un corpo principale (A).
- Aperture e connessioni (B e C) applicate ad A affinché l'atrio possa essere applicato all'interno del banco prova.
- Superfici (D, E e F) per il fissaggio tramite incollaggio degli elementi necessari alla realizzazione degli accessi laterali e superiore per il catetere (D), per la sonda ecografica (E) e per la videocamera (F).

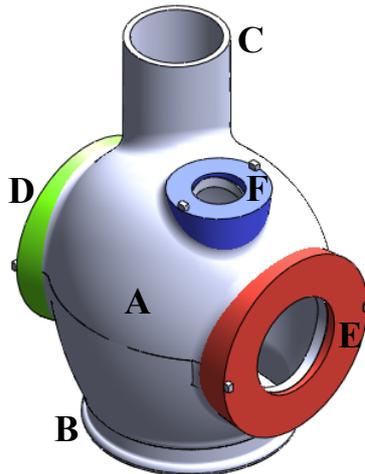


Figura 3.9: Disegno in Solidworks dell'atrio artificiale rigido con le aperture e le superfici su cui incollare le altre componenti. A) Corpo principale dell'atrio rigido. B) Zona inferiore per la connessione con il tessuto biologico dell'atrio naturale. C) Zona superiore per la connessione con il precarico. D) Apertura laterale e superficie d'incollaggio per l'accesso attraverso la Fossa Ovalis. E) Apertura laterale e superficie d'incollaggio per l'accesso della sonda ecografica. F) Apertura superiore e superficie d'incollaggio per l'accesso di una videocamera.

Le geometrie sono scelte sia per rispettare le specifiche progettuali sia per seguire la forma anatomica dell'atrio. Ha uno spessore costante di 3 mm, ritenuti sufficienti se abbinati ad altri particolari parametri impostati per la stampa 3D. L'interno è completamente cavo affinché sia possibile eseguirvi gli interventi transcateretere; le aperture sono presenti inferiormente (B), superiormente (C, F) in due distinti settori e ai lati (D, E). Le aperture laterali, una di fronte all'altra, sono per il passaggio del catetere del dispositivo mininvasivo (D) e per la sonda ecografica (E); i due passaggi superiori servono per la connessione con il precarico (C) e per la videocamera (F), quest'ultima consente di vedere dall'alto i lembi della valvola mitrale; l'apertura inferiore (B) serve per accedere liberamente al piano valvolare con lo strumentario e fa scorrere senza impedimenti il fluido utilizzato nel banco prova. B ha un incavo per facilitare il fissaggio del tessuto naturale atriale con un elemento di bloccaggio esterno. I varchi laterali e quello superiore per la videocamera prevedono, esternamente al corpo principale, una superficie sulla quale è possibile incollare le componenti per la realizzazione il sistema d'accesso. Inoltre, sono stati predisposti sia sulle superfici del corpo principale che sull'elemento da incollare dei punti d'accoppiamento per facilitare il posizionamento relativo delle parti, il loro centraggio e quindi il loro assemblaggio.

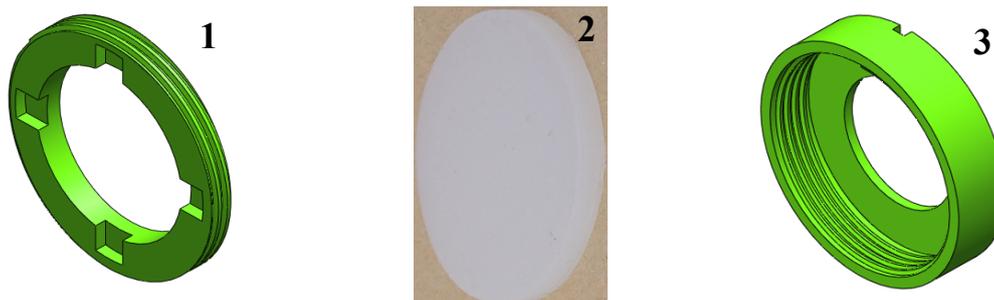


Figura 3.10: Elementi per realizzare gli accessi della Fossa Ovalis, della sonda ecografica e della videocamera. 1) Disegno in Solidworks dell'elemento filettato per comprimere il cilindro di silicone interposto e ha degli alloggiamenti in cui applicarvi un apposito utensile per l'avvitamento. 2) Membrana di silicone da posizionare tra i due elementi filettati. 3) Elemento filettato da incollare al corpo principale dell'atrio rigido e con la superficie sulla quale posizionare il cilindro di silicone.

Le zone d'accesso all'atrio sono composte da un opportuno sistema in quanto devono garantire la tenuta meccanica ed idraulica e devono consentire l'accesso degli strumenti in punti variabili della loro superficie a seconda dell'addestramento da condurre. Queste zone d'accesso devono quindi essere sostituibili nel caso di realizzazione di una nuova foratura. Per questi requisiti i punti d'accesso sono composti ciascuno da tre componenti, due rigide e una flessibile. La parte elastica è quella che permette la foratura e la tenuta meccanica ed idraulica dello strumento, è realizzata in silicone e ha una geometria cilindrica in cui il diametro è notevolmente maggiore dell'altezza. Questo cilindro di silicone deve rimanere in posizione e garantire una sigillatura idraulica anche durante il passaggio del catetere e della sonda, perciò deve essere fissato e mantenuto in tensione adeguatamente attraverso l'uso delle due parti rigide.

Queste ultime hanno una forma circolare forata al centro, prevedono un accoppiamento filettato tra loro e un alloggiamento interposto per l'elemento flessibile in modo da poterlo comprimere. Il cilindro siliconico, a causa della pressione esercitata dall'avvitamento degli elementi filettati, tende a diminuire la sua altezza e ad espandersi lateralmente verso le pareti, in questa configurazione s'ottiene quindi tenuta idraulica intorno al suo bordo e si fissa la sua posizione, inoltre è posto in tensione affinché questa condizione sia mantenuta anche durante la foratura e il passaggio di uno strumento.

Una delle due parti solide predispone di una superficie sulla quale il cilindro siliconico può essere posizionato e ha una zona con un adeguato centraggio per essere incollata al corpo principale, generando così l'atrio rigido complessivo. L'altro elemento

filettato indeformabile, invece, tramite un particolare utensile consente il suo avvitamento e la compressione della parte elastica. Questo sistema è utilizzato per tutti i punti d'accesso, in particolare quelli per il catetere e per la sonda ecografia hanno le stesse dimensioni mentre per la videocamera si ha un diametro ridotto.

Il presente sistema garantisce una rapida e semplice sostituzione del cilindro interposto qualora ce ne fosse bisogno, poiché è sufficiente svitare con l'apposito utensile l'elemento filettato per rimuovere e cambiare il silicone.

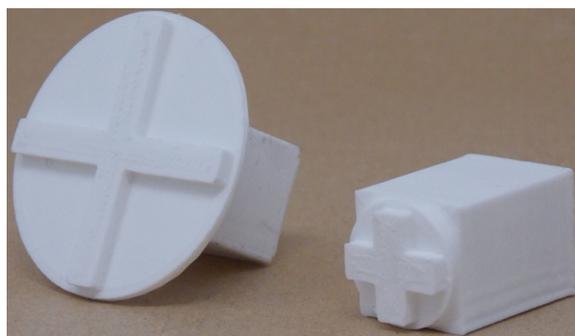


Figura 3.11. Utensili per l'avvitamento degli elementi filettati. Hanno dimensioni differenti in base alle corrispondenti parti da avvitare.

Tutte le parti rigide del corpo principale e delle aperture sono state realizzate con la stampante 3D utilizzando come materiale l'acido polilattico (PLA); è stato possibile ottenere rapidamente l'oggetto desiderato mantenendo un'alta qualità e con delle opportune tolleranze dimensionali, soprattutto per le parti filettate in modo da non avere né un'interferenza né un gioco eccessivi.

3.4.3. *Atrio flessibile*

L'atrio flessibile ha molte caratteristiche simili a quello rigido in quanto condividono gli stessi requisiti progettuali.

È un oggetto realizzato in un unico componente ma con le medesime caratteristiche della versione rigida. Le uniche aperture presenti sono quella inferiore, a cui si connette il tessuto cardiaco, e quella superiore per la connessione con il precarico, le altre sono da realizzare attraverso una foratura del materiale nelle zone previste.

L'atrio flessibile è realizzato in silicone PRO-LASTIX 20 che, insieme allo spessore, ne conferisce una certa elasticità. Poiché deve essere vincolato al precarico e al cuore, poiché deve resistere a determinati valori di pressione e poiché deve essere forato in

alcune zone, bisogna evitare che si laceri mantenendo sempre la tenuta meccanica ed idraulica. Di conseguenza lo spessore della parete è pari a 5 mm eccetto che nei punti di foratura in cui è pari a 10 mm per evitare delle possibili rotture del materiale intorno al foro di passaggio. Inoltre il fissaggio con il tessuto naturale necessita di una parte rigida in quanto non sarebbe possibile unire due parti flessibili tra loro.

Per la realizzazione della versione elastica bisogna sviluppare degli opportuni stampi con la forma desiderata all'interno dei quali colare il silicone. Le geometrie e le caratteristiche sono le medesime dell'atrio rigido ed è quindi stato possibile utilizzarlo come prototipo e come riferimento prima di creare la versione elastica, pur considerando le differenze riguardanti gli spessori delle pareti. Nello sviluppo della matrice sono state implementate delle modifiche in funzione di alcuni aspetti fondamentali e peculiari delle colate siliconiche:

- Favorire l'uscita dell'aria dall'interno dello stampo.
- Bisogna evitare l'incapsulamento di bolle d'aria all'interno del silicone.
- Bisogna evitare i sottosquadri.
- Necessità di un centraggio preciso tra gli elementi che costituiscono lo stampo complessivo.
- Necessità che gli elementi che costituiscono lo stampo stiano saldamente in posizione tra loro e non ci siano movimenti relativi.

L'aria all'interno del silicone non deve essere presente affinché l'oggetto finale sia resistente nonostante sia anche elastico. Non ci devono essere delle bolle d'aria interposte per cui è opportuno che la matrice ne favorisca la fuoriuscita sia predisponendo delle apposite aperture nella parte superiore sia con delle adeguate geometrie che permettano all'aria di muoversi senza rimanere bloccata all'interno.

Lo stampo è costituito da più parti da fissare tra loro prima di eseguire la colata siliconica, ciascuna serve per riprodurre delle particolari geometrie senza incorrere nella problematica dei sottosquadri e permette la rimozione dell'oggetto finale dalla matrice. Questi elementi hanno tutti dei riferimenti relativi che garantiscono sempre il centraggio e il loro posizionamento reciproco in modo preciso; è anche previsto un punto da cui inserire il silicone all'interno dello stampo in modo da evitare il più possibile l'incapsulamento

dell'aria, in particolare questo è situato nella parte inferiore cosicché il silicone possa salire all'interno della matrice e garantire un migliore debollamento rispetto ad una colata compiuta dall'alto.

Gli stampi per la colata siliconica prevedono che in questa fase l'atrio flessibile sia capovolto rispetto alla sua normale posizione di funzionamento. Ciò avviene perché il debollaggio e la rimozione successiva del silicone dalla matrice risultano più semplici con la zona d'unione al tessuto cardiaco posta superiormente invece che inferiormente. Le parti dello stampo sono quattro:

- Una inferiore (A), zona dell'atrio per la connessione con il precarico e l'accesso superiore per la videocamera, ha inoltre un ampliamento nella geometria per realizzare una metà verticale degli accessi laterali.
- Una superiore (B), serve per creare l'altra metà degli accessi laterali e la connessione con il tessuto cardiaco; si accoppia e si fissa con A.
- Una interna (C), è l'anima interna per avere l'atrio flessibile cavo ma con un adeguato spessore, 5 mm eccetto nei punti da forare in cui è di 10 mm; segue le geometrie delle corrispondenti parte esterne. Ha un punto di centraggio con A.
- Una per il centraggio (D), consente l'accoppiamento relativo e il bloccaggio tra B e C.

Tutte le componenti dello stampo prevedono quindi dei riferimenti per il corretto posizionamento delle parti, inoltre tra quella inferiore e quella superiore che si uniscono a metà dell'altezza dell'atrio è presente su entrambe una flangia con dei fori in modo da permetterne il fissaggio relativo con delle viti ed evitare un loro spostamento durante la colata e la polimerizzazione del silicone. Un'ulteriore accortezza consiste nell'applicare della colla a caldo nelle zone di contatto per assemblare meglio gli stampi senza incorrere in difficoltà durante la rimozione successiva del silicone.



Figura 3.12: Anello rigido per il fissaggio stabile tra l'atrio flessibile e il tessuto naturale, è quindi da applicare nell'atrio flessibile nella zona preposta.

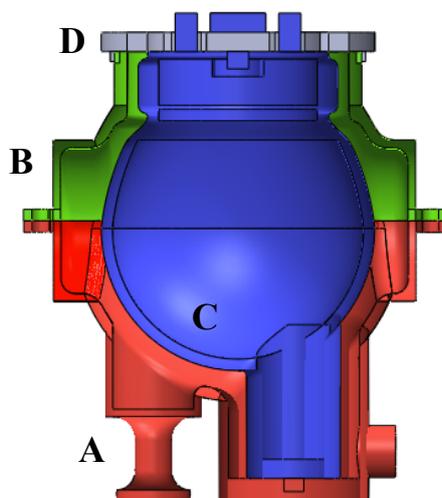


Figura 3.13: Stampi assemblati per la colata di silicone. A) Parte in rosso corrispondente allo stampo inferiore. B) Parte verde corrispondente allo stampo superiore. C) Parte blu corrispondente allo stampo interno. D) Parte grigia corrisponde all'elemento superiore per il centraggio di B e C. Disegni e assemblaggio realizzati in Solidworks.

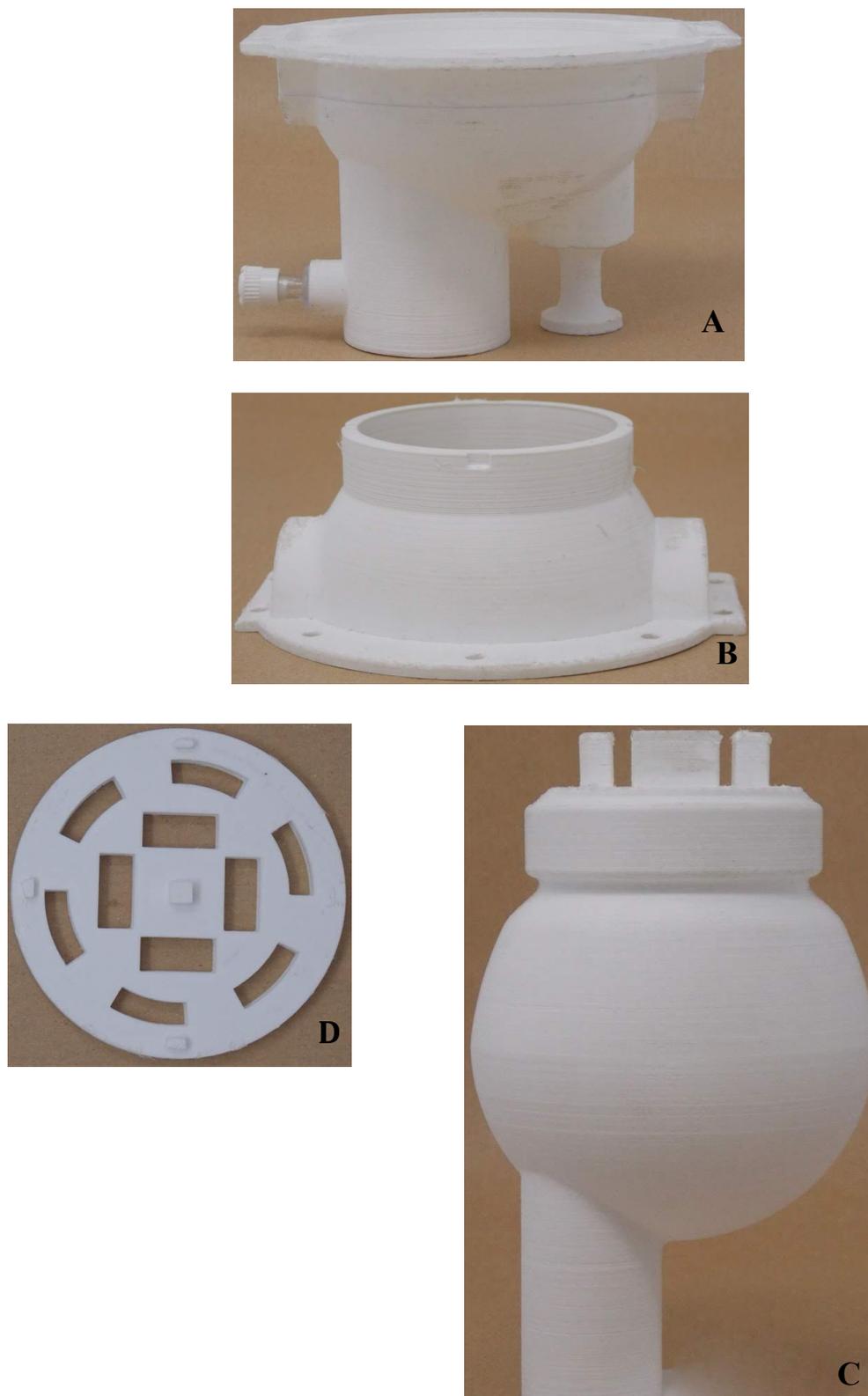


Figura 3.14: Elementi della matrice stampati in 3D per la realizzazione dell'atrio artificiale flessibile in cui colare il silicone quando assemblati, riferimento alla figura 3.13. A) Stampo inferiore con le basi d'appoggio e il punto d'accesso per la siringa da cui inserire il silicone. B) Stampo superiore. C) Stampo interno. D) Stampo per il centraggio tra gli elementi B e C e ha delle aperture per la fuoriuscita dell'aria.

3.4.4. *Realizzazione: Disegno CAD, stampa 3D e colata siliconica*

Gli atri in entrambe le versioni prevedono un percorso realizzativo molto simile tra loro. Inizialmente si esegue un disegno CAD, realizzato con il software Solidworks, con cui è possibile costruire nei dettagli tutte le parti d'interesse e gli accoppiamenti necessari tra le parti, considerando l'anatomia cardiaca, le geometrie, le dimensioni e i requisiti progettuali. In seguito si visualizza l'assieme di tutti gli elementi disegnati per valutare che gli accoppiamenti e i posizionamenti reciproci siano tutti corretti. La possibilità di verifica è fondamentale prima di realizzare concretamente degli oggetti con degli errori al loro interno. Questa funzione di Solidworks è stata molto importante anche nel disegno degli stampi per la colata siliconica, in particolare per il centraggio tra le parti.

Dal software CAD il disegno è trasferito in formato STL al software Cura, apposito per la stampante 3D per realizzare concretamente tutti gli elementi in PLA. Infatti una caratteristica di questa tecnologia è il lasciare delle porosità all'interno del materiale e qualora fosse necessario avere tenuta idraulica è fondamentale ridurre completamente gli spazi vuoti interposti massimizzando la densità del materiale estruso (100%). Un altro parametro rilevante è l'altezza di un singolo strato (0,1 mm) per avere un'elevata qualità di stampa quando questo parametro può inficiare la funzionalità dell'oggetto, come nel caso degli accoppiamenti filettati. L'atrio rigido, le parti riguardanti le aperture, la realizzazione degli stampi per il silicone sono tutte stampate in 3D.

Successivamente, per la realizzazione delle parti elastiche la gomma siliconica è colata all'interno della matrice, procedura che prevede le seguenti fasi:

1. Pesare separatamente le parti che verranno miscelate tra loro nel giusto rapporto e in base al peso finale dell'oggetto, che dipende dal volume che occuperà il silicone dentro alle matrici e dalla densità del silicone stesso.
2. Miscelare insieme le parti evitando l'incapsulamento d'aria. Da questo momento inizia il tempo utile di lavorazione (Pot-Life).
3. Eseguire il debollaggio del composto tramite una pompa a vuoto.
4. Colare il silicone all'interno dello stampo, eventualmente con l'ausilio di una siringa tramite l'accesso predisposto. Prestare attenzione a non inserirvi dell'aria nonostante siano previste delle apposite aperture per la sua fuoriuscita. Questo passaggio deve avvenire prima del termine della Pot-Life.

5. Trascorso il tempo di polimerizzazione (Cure time), che può essere ridotto aumentando la temperatura dell'ambiente circostante, è possibile rimuovere il silicone dallo stampo ed ottenere così l'oggetto finale flessibile.

I parametri impostati nella stampante 3D e i dimensionamenti di tutte le parti realizzate sono riportati nell'appendice A per l'atrio rigido e nell'appendice B per l'atrio flessibile.



Figura 3.15: Atri artificiali realizzati. 1) Versione rigida in PLA, vista frontale. 2) Versione flessibile in PRO-LASTIX 20, vista laterale.

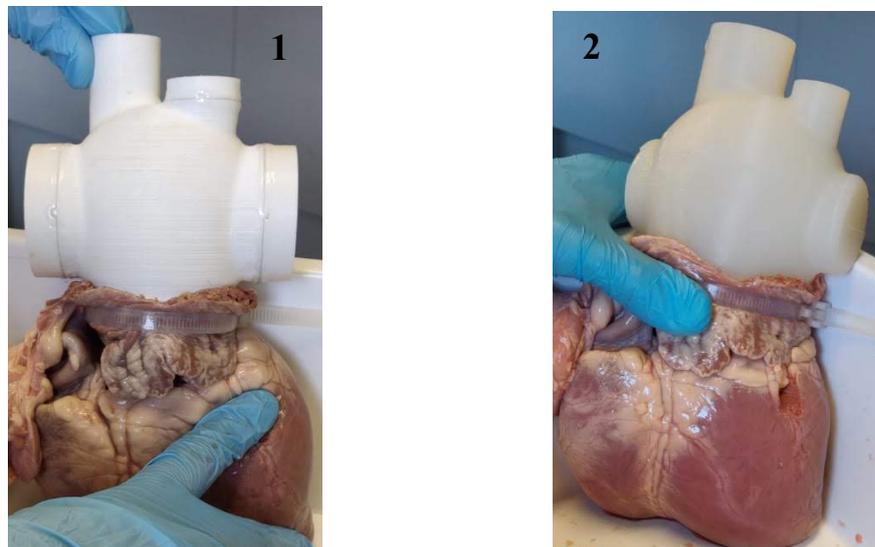


Figura 3.16: Atri artificiali applicati al cuore animale. 1) Atrio rigido. 2) Atrio flessibile

3.4.5. Compliance degli atri

Gli atri devono essere caratterizzati dal punto di vista meccanico affinché si possano compiere dei confronti tra loro e comprendere meglio il loro comportamento. La

grandezza per la caratterizzazione è la compliance, l'unica applicabile in questo contesto relativo all'elasticità. Le misurazioni sono relative all'atrio naturale e a quello flessibile, non a quello rigido. Quest'ultimo per sua definizione e per le sue caratteristiche è indeformabile e non può modificare il suo volume interno ma solo la sua pressione.

La compliance C misura quindi la capacità delle camere di modificare il proprio volume al variare della pressione secondo la relazione:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

ΔV è la variazione di volume e ΔP è la variazione di pressione. Le misurazioni sono condotte per l'atrio artificiale flessibile e la C è stata confrontata con i valori riscontrati in letteratura per l'atrio naturale. Il protocollo di misurazione prevede i seguenti passaggi:

1. Chiusura dell'atrio affinché il fluido interno non fuoriesca.
2. Riempimento della camera con il fluido senza pressurizzarla.
3. Inserimento con l'aiusilio di una siringa graduata di un volume pari a 10 ml (ΔV) all'interno dell'atrio.
4. Misurazione dell'incremento di pressione (ΔP) tramite il trasduttore di pressione della Honewell.
5. Calcolo della compliance (C) secondo la formula indicata precedentemente.
6. Ripetere i punti 3, 4 e 5 per avere un numero di campioni sufficiente.
7. Calcolo della compliance dell'atrio come media tra tutte le misurazioni precedenti per avere un valore complessivo di questa grandezza.

Con l'atrio artificiale flessibile sono stati rilevati i seguenti valori di ΔV , rispetto ai 210 ml iniziali, di P, quindi di ΔP e di C.

ΔV [ml]	P [mmHg]	ΔP [mmHg]	$C = \Delta V / \Delta P$ [ml/mmHg]
10	29	29	0,34
20	48	19	0,53

30	58	10	1,00
40	66	8	1,25
50	73	7	1,43
60	78	5	2

Tabella 3.2: Misurazioni di ΔV , ΔP e C per la caratterizzazione dell'atrio artificiale flessibile.

La compliance media dell'atrio artificiale flessibile è quindi pari a 1,09 ml/mmHg.

Il grafico 3.1 mostra l'andamento delle grandezze pressorie e volumetriche durante le acquisizioni.

Per la compliance dell'atrio sinistro naturale sono invece stati considerati i dati raccolti da Ko [8] che ha calcolato un intervallo compreso tra 2,1 ml/mmHg e 7,7 ml/mmHg per cui il valore medio è di 4,9 ml/mmHg.

L'atrio artificiale flessibile quindi non replica la compliance di quello naturale ma ha un valore confrontabile, queste rilevazioni permettono di comprendere le possibili differenze di comportamento nel set-up.

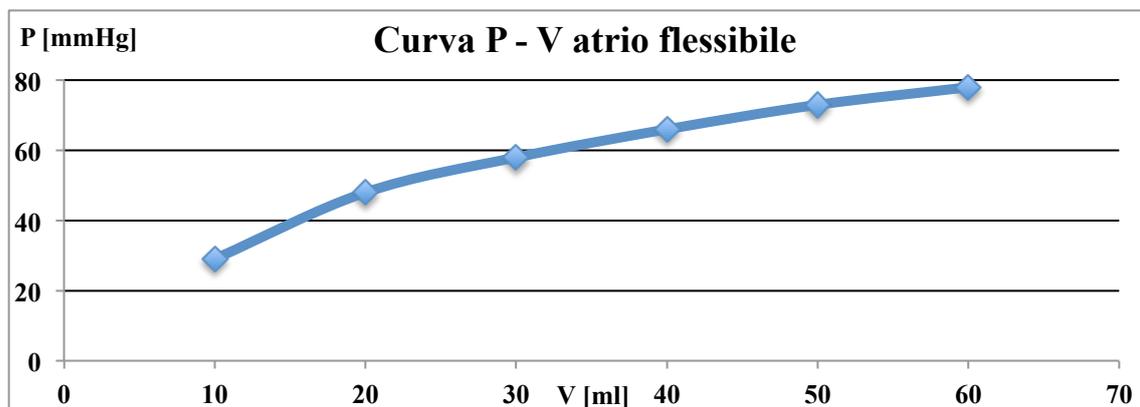


Grafico 3.1: Andamento della caratterizzazione P – V dell'atrio artificiale flessibile.

3.5. Caratterizzazione delle pompe continue

Le pompe continue servono per il riempimento del ventricolo durante la diastole, costituendo così il precarico attivo del circuito; bisogna però impedire che queste aprano la valvola mitrale durante la sistole a causa dell'elevata pressione che possono generare. Sono state considerate tre differenti pompe per ottenere valori delle grandezze d'interesse comparabili con quelli fisiologici. Tutte sono state caratterizzate al variare di una resistenza per valutare il loro effetto sulla valvola mitrale in sistole ed individuare quindi il

voltaggio migliore di funzionamento. Le pompe d'interesse sono denominate “Whale”, “Europump 300” e “Osculati 800”.

3.5.1. Protocollo di caratterizzazione

Le curve caratteristiche di ogni pompa, riportate nei grafici con i valori della differenza di pressione (ΔP) in ordinata e quelli di portata (Q) in ascissa, sono tutte costruite con il medesimo procedimento in modo da porre tutti i generatori nelle medesime condizioni di funzionamento. Il circuito idraulico per la caratterizzazione è composto da un reservoir, a pressione atmosferica, da cui la pompa preleva un fluido, acqua, e lo immette nel circuito. I tubi hanno una sezione variabile, in uscita dalla pompa è presente una connessione da 1/2”, nella sezione del flussimetro è da 1” e il tubo di ritorno al reservoir è anch'esso da 1/2”; i raccordi e le lunghezze dei tubi sono state minimizzate per evitare delle resistenze localizzate e distribuite non controllabili. Per la costruzione della caratteristica è stata impiegata una resistenza variabile applicata al tubo di ritorno al reservoir e ad ogni suo incremento sono state misurate la portata e la pressione con i trasduttori posizionati in uscita dalla pompa continua.

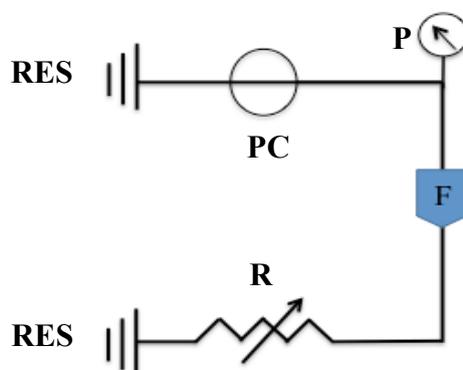


Figura 3.17: Schema del circuito idraulico per la costruzione delle curve caratteristiche delle pompe continue centrifughe. RES) Reservoir a pelo libero, si ha pressione atmosferica. PC) Pompa continua centrifuga da caratterizzare. P) Trasduttore di pressione. F) Flussimetro. R) Resistenza variabile.

Agli estremi di ogni curva caratteristica si devono identificare due punti particolari di fondamentale importanza, corrispondenti ad una pressione massima con portata nulla e ad una pressione minima con portata massima. Questi servono per comprendere il comportamento della pompa rispettivamente in sistole e in diastole; infatti, quando la mitrale è chiusa la pompa centrifuga deve percepire una resistenza tale per cui la pressione che genera non sia sufficiente a creare una portata, altrimenti la valvola s'aprirebbe. Al

contrario, durante la diastole con la mitrale aperta bisogna garantire un adeguato volume per il corretto riempimento del ventricolo in un certo intervallo di tempo. Queste misurazioni sono necessarie per ogni voltaggio a cui lavora la pompa per trovare l'impostazione migliore, infatti ad una tensione maggiore entrambi i punti sono spostati in una zona del grafico che corrisponde a dei valori più elevati di queste grandezze. Vengono rilevati anche altri punti intermedi per determinate misure di portata e di pressione al variare della resistenza, affinché sia possibile costruire precisamente la curva della pompa e studiarne il corrispondente comportamento.

Queste misurazioni sono eseguite per ogni voltaggio in modo da costruire il grafico $\Delta P - Q$ caratteristico così da identificare il punto di lavoro migliore per il generatore in base alle condizioni complessive di funzionamento. La tensione massima dei tre generatori è pari a 12 V ma durante la caratterizzazione non sono stati superati i 10 V. La variazioni di voltaggio presente tra le curve caratteristiche è di 1 V ad eccezione della pompa Whale.

3.5.2. Caratterizzazione pompa Whale

Questo generatore continuo prevede una connessione in ingresso ed una in uscita, perciò solo per questa configurazione sono stati utilizzati due trasduttori di pressione.



Figura 3.18: Pompa centrifuga Whale.

Il grafico 3.2 $\Delta P - Q$ della Whale è stato costruito utilizzando degli incrementi di voltaggio in funzione degli andamenti dei dati raccolti durante le misurazioni, per la medesima motivazione non sono stati raggiunti i 10 V previsti e la caratterizzazione è terminata a 9 V. Infatti, dalle curve emerge che i due punti estremi sono sempre in condizioni critiche, in quanto la portata massima genera una caduta di pressione elevata nonostante il circuito sia completamente pervio, mentre quando la portata è nulla con una resistenza totalmente oclusiva la pressione rilevata è elevatissima. Di conseguenza, per avere un riempimento del ventricolo fisiologico, serve una tensione appartenente al range tra 6 V e 7 V, ma durante la fase sistolica con questo voltaggio la pressione agente sulla mitrale è superiore a 150 mmHg, maggiore dei 120 mmHg tipici della fisiologia per cui si

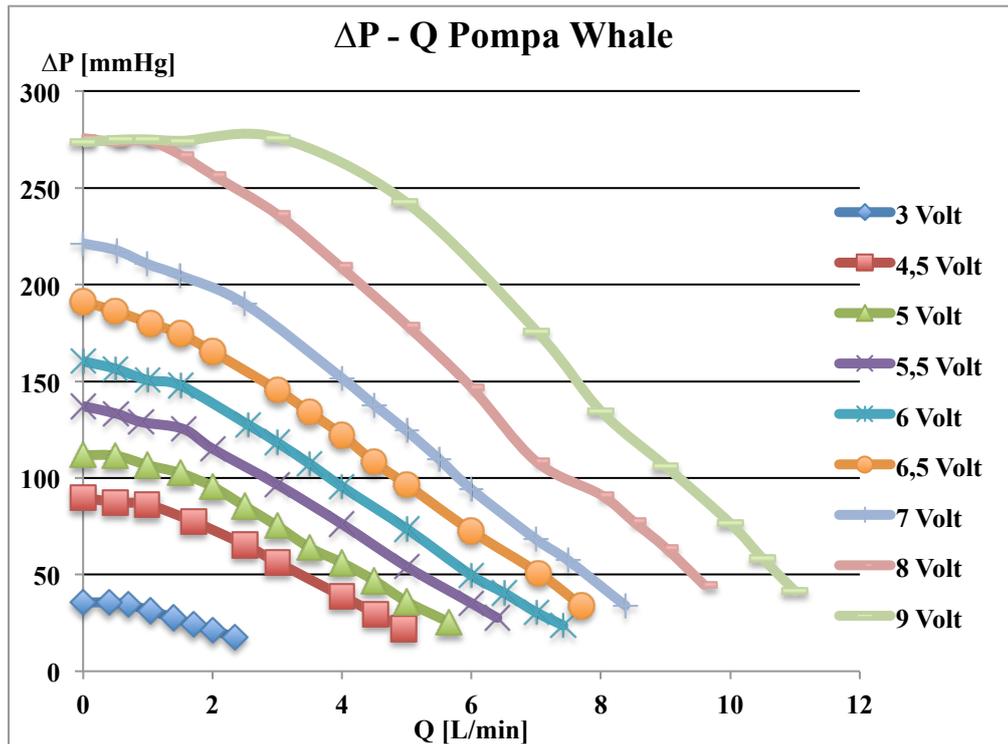


Grafico 3.2: Curve caratteristiche della pompa Whale.

avrebbe l'apertura della valvola mitrale. Per evitare quest'apertura indesiderata è necessaria una pressione inferiore data da un voltaggio più basso, tuttavia questa condizione non consentirebbe un'adeguata portata per un riempimento del ventricolo corretto.

3.5.3. Caratterizzazione pompa Europump 300



Figura 3.19: Pompa centrifuga Europump 300.

Questa è una pompa centrifuga ad immersione perciò è posta all'interno del reservoir senza tubazioni in ingresso; la corrispondente pressione di riferimento è quella

atmosferica di conseguenza è utilizzato un solo trasduttore di pressione in uscita dal generatore.

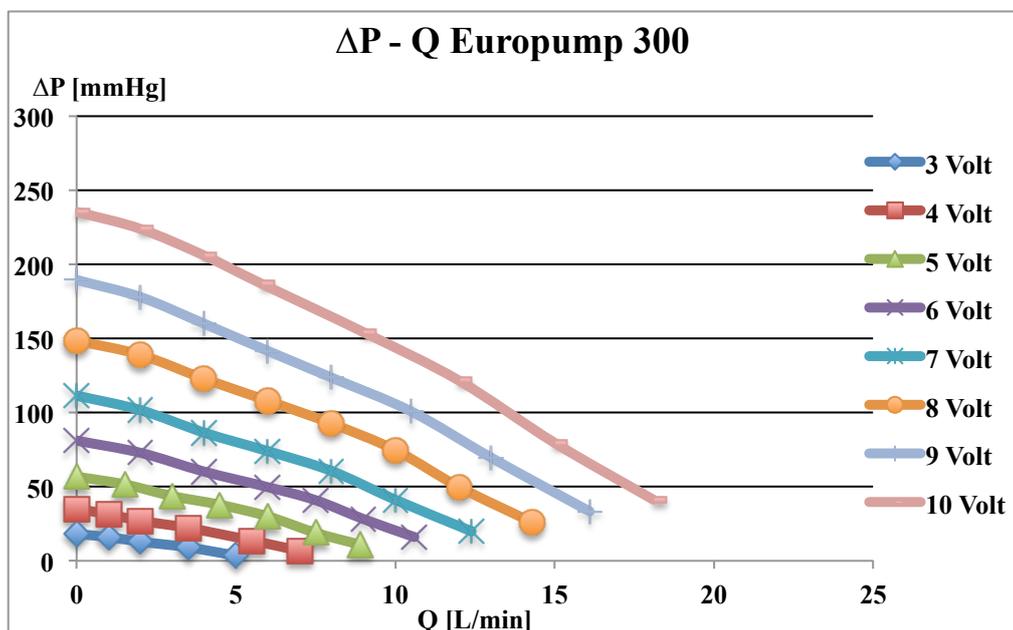


Grafico 3.3: Curve caratteristiche della pompa Europump 300.

La caratteristica (Grafico 3.3) è stata costruita da un valore di tensione minimo di 3 V fino al massimo di 10 V con incrementi di 1 V. Tutte le curve hanno l'andamento atteso tipico di una pompa centrifuga reale per cui, a parità di voltaggio, si ha una diminuzione della pressione all'aumentare della portata. Per il punto d'interesse con il circuito completamente pervio si ottengono portate in range fisiologici con corrispondenti valori pressori limitati, invece con una resistenza occlusiva si ha una portata nulla con cadute di pressione adeguate con cui si può prevedere la chiusura della valvola mitrale. Questo comportamento adeguato per entrambe le fasi cardiache si ottiene per intervalli di tensione compresi tra 4 V e 7 V.

3.5.4. Caratterizzazione pompa Osculati 800

L'Osculati 800 è una pompa centrifuga ad immersione come l'Europump 300, perciò il circuito idraulico è identico al caso precedente.



Figura 3.20: Pompa centrifuga Osculati 800.

Il grafico 3.4 è stato realizzato in un intervallo di tensione tra 3 V e 10 V con incrementi di 1 V ottenendo la forma delle curve precedenti ma con valori differenti di ΔP e Q a parità di voltaggio. Nel dettaglio si hanno dei valori più alti rispetto a quelli dell'Europump 300 in quanto questa pompa ha delle dimensioni maggiori e può quindi garantire delle grandezze più elevate. Inoltre le misure relative ai due punti estremi permettono di prevedere un comportamento fisiologico se il range d'alimentazione è compreso tra 3 V e 8 V.

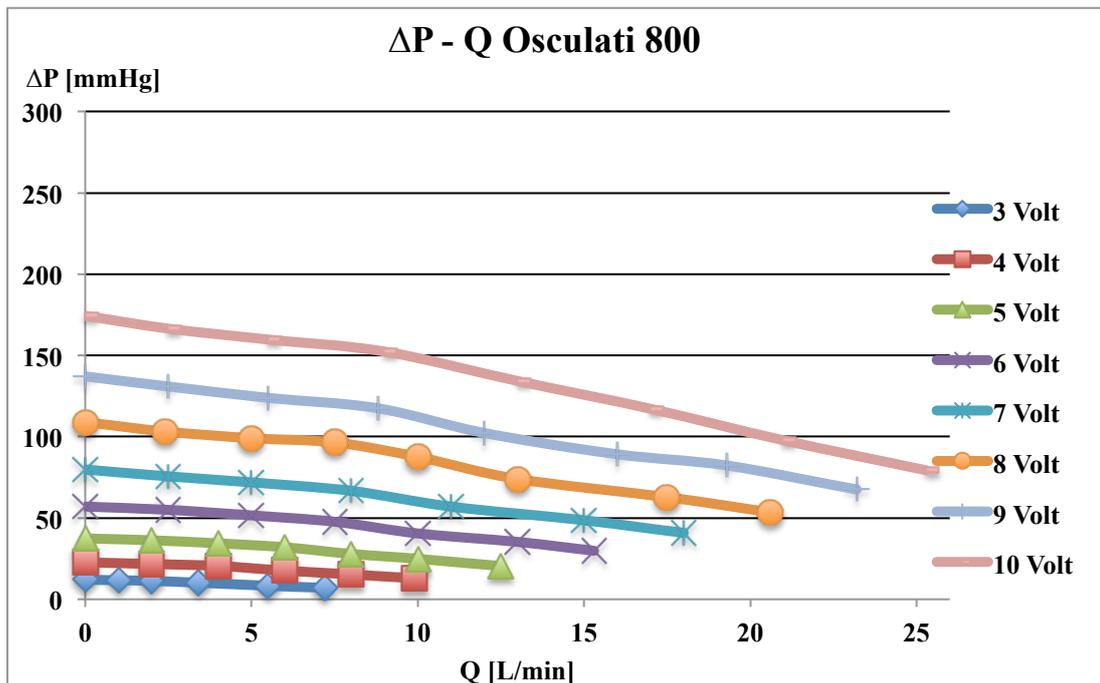


Grafico 3.4: Curva caratteristica della pompa Osculati 800

3.5.5. *Confronto tra le tre pompe continue e scelta d'utilizzo*

Dal confronto tra i grafici 3.2, 3.3 e 3.4 emergono le distinzioni tra la Whale e le altre due pompe centrifughe. La pompa continua Whale ha dei valori che non garantiscono degli andamenti fisiologici nel precarico attivo senza modificare il voltaggio tra sistole e diastole per rispettare la chiusura della valvola mitrale in sistole e un adeguato riempimento del ventricolo in diastole. Questo generatore di pressione è quindi stato escluso dagli studi e dalle sperimentazioni successive perché non risulta adeguato. L'Europump 300 e l'Osculati 800 hanno invece una curva caratteristica confrontabile, entrambe riescono a garantire delle grandezze fisiologiche ma con valori d'alimentazione differenti; l'Osculati 800 genera pressioni e portate maggiori rispetto all'altra pompa e, conseguentemente, uno stesso punto sul grafico può essere ottenuto con una tensione inferiore. L'Osculati 800 è perciò da preferire perché garantisce un range più ampio di tensioni da utilizzare e quindi la possibilità di testare e di simulare un numero maggiore di grandezze fluidodinamiche nel precarico attivo.

3.6. *Doppio sistema attivo*

Il doppio sistema attivo replica la pulsatilità del cuore in sistole con una pompa pistone pulsatile e garantisce il riempimento ventricolare attivo in diastole con una pompa centrifuga. Questo abbinamento è fondamentale per il funzionamento complessivo della camera ventricolare con pressurizzazione esterna perché la sola pompa pistone in questa configurazione non garantirebbe il riempimento del ventricolo in diastole, risulta quindi imprescindibile la presenza della pompa continua centrifuga nel precarico.

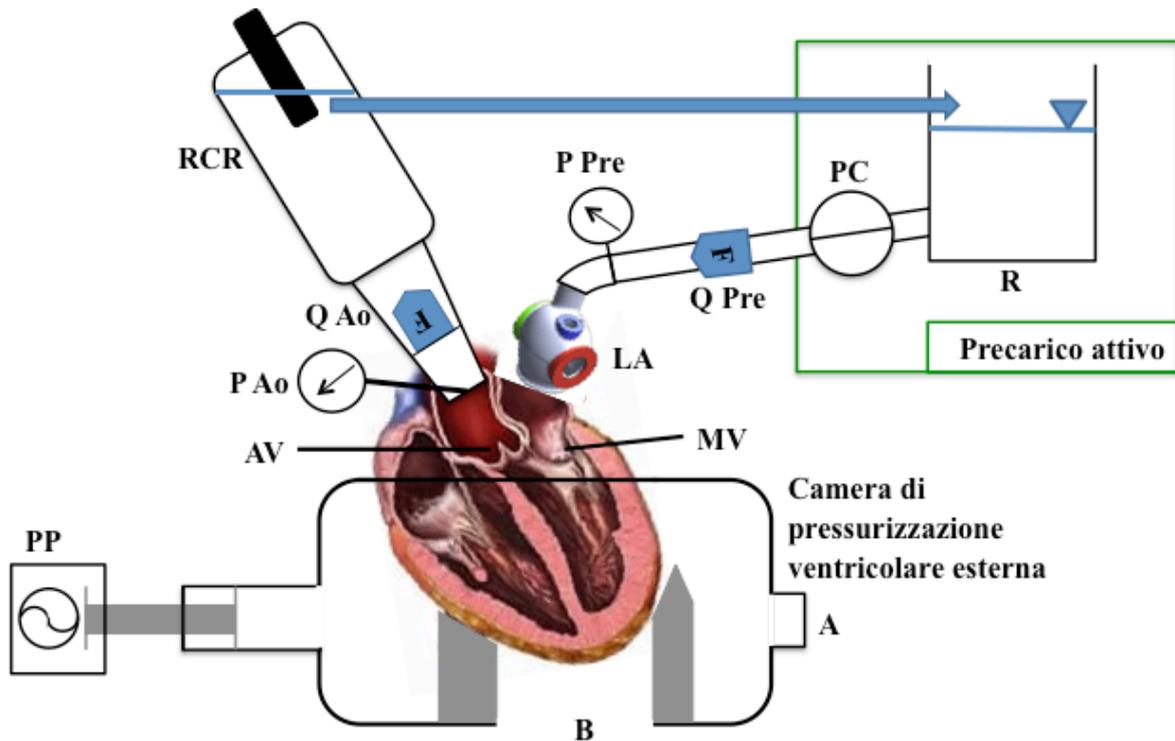


Figura 3.21: Schema del set-up complessivo considerando il circuito idraulico e i punti d'acquisizione delle grandezze d'interesse, pressione (P) e portata (Q). R) Reservoir. PC) Pompa Continua centrifuga. F) Flussimetro. Q Pre) Q_Precarico, portata del precarico in ingresso. P Pre) P_Precarico, pressione nel precarico. LA) Left Atrium, atrio sinistro artificiale. MV) Valvola Mitrale. AV) Valvola Aortica. PP) Pompa Pulsatile a pistone. A) Accesso laterale per il riempimento e lo svuotamento della camera con il fluido di pressurizzazione. B) Accesso apicale, mantiene in posizione il cuore ed è possibile raggiungere il suo apice. Q Ao) Q_Aortica, portata in aorta in uscita dal cuore. P Ao) P_Aortica, pressione in aorta. RCR) Post-carico su modello RCR per simulare la circolazione sistemica.

3.6.1. Precarico attivo

Il precarico attivo deve garantire il corretto riempimento del ventricolo durante la diastole e la chiusura della valvola mitrale in sistole dato che, essendo un generatore continuo, è sempre in funzione indipendentemente dalla fase cardiaca considerata. È costituito da una pompa centrifuga, scelta tramite la caratterizzazione precedente, che deve lavorare in un particolare range di valori di portata e di pressione individuando la tensione d'alimentazione più indicata in base alle condizioni di lavoro.

Questa sezione è situata nella parte iniziale del banco prova e deve garantire l'adeguato funzionamento delle componenti successive fornendo le opportune grandezze fluidodinamiche. Inoltre, è definito "attivo" proprio perché è presente una pompa, in

alternativa sarebbe definito “passivo” qualora ci fosse solamente un reservoir a generare pressione tramite la sua altezza geodetica, tuttavia non sufficiente per questa tipologia d’applicazione.

3.6.2. *Pompa pulsatile a pistone*

La pompa pulsatile a pistone è volumetrica e riesce a garantire una portata senza essere vincolata da ciò che accade nel circuito. Quella utilizzata è comandata da un apposito software attraverso cui impostare il volume d’iezione, che corrisponde quindi alla gittata cardiaca d’interesse, e la frequenza in modo da replicare differenti scenari clinici. Questa pompa andrebbe a porre in pressione il fluido presente nella camera di pressurizzazione esterna, ma poiché questa parte del banco prova è solamente progettata e non realizzata, il generatore volumetrico è applicato al set-up a pressurizzazione interna. Sarà pertanto collegato all’apice cardiaco nel ventricolo sinistro tramite un apposito connettore.



Figura 3.22: Pompa a pistone pulsatile [23].

3.6.3. *Sistema pompante complessivo*

Il doppio sistema attivo è quindi composto da entrambi i generatori che devono necessariamente lavorare insieme affinché sia garantito un corretto andamento delle grandezze fluidodinamiche e il corretto funzionamento delle valvole cardiache. Oltre alla loro apertura e chiusura in precisi istanti temporali, bisogna anche evitare la presenza di flussi indesiderati sia anterogradi che retrogradi.

3.7. Camera di pressurizzazione esterna ventricolare

Questo elemento del set-up serve per alloggiare le pareti ventricolari in modo che possano contrarsi in modo fisiologico durante la sistole ed evitare quindi, in questa fase del ciclo cardiaco, una loro espansione tipica della connessione della pompa volumetrica in posizione apicale. Per questo scopo è quindi necessario mettere in pressione il ventricolo

dall'esterno e non dall'interno, bisogna perciò avere un'opportuna camera che garantisca questa pressurizzazione esterna, oltre che il corretto alloggiamento del cuore. Questo sistema deve poi essere implementato all'interno del banco prova complessivo per svolgere procedure transcateretere mininvasive per le quali è ottimale che il cuore si contragga fisiologicamente, in modo che l'operatore possa ritrovarsi nello scenario realistico di un paziente.

3.7.1. *Specifiche progettuali*

Nella progettazione sono state considerate numerose specifiche affinché fosse possibile utilizzare la camera per ulteriori applicazioni oltre che per il corretto funzionamento del cuore, di seguito sono elencate e successivamente sono descritte approfonditamente:

- Pressurizzazione dall'esterno dei ventricoli.
- Alloggiamento per il cuore.
- Sistema di tenuta meccanica per il cuore.
- Sistema di tenuta idraulica per l'intera camera.
- Non pressurizzazione degli atri e dell'aorta.
- Corretti andamenti delle grandezze fluidodinamiche.
- Corretto movimento delle pareti ventricolari e delle valvole.
- Corretto riempimento e svuotamento del ventricolo nelle fasi previste.
- Accesso per il sistema di pressurizzazione.
- Accesso per un LVAD.
- Accesso per il riempimento e lo svuotamento della camera.
- Stabile posizionamento della camera.
- Compatibilità con l'ecografia e la fluoroscopia.

Il sistema di pressurizzazione del cuore dall'esterno prevede di porre in pressione un fluido contenuto all'interno di una camera che, di conseguenza, comprime l'organo posizionato al centro della stessa in uno specifico alloggiamento. Con questa modalità è possibile replicare la contrazione cardiaca durante la sistole in modo fisiologico senza

danneggiare le strutture naturali, dato che non è previsto un foro in zona apicale se non nel caso d'applicazione di un LVAD.

Il cuore, passivo di origine animale, deve necessariamente essere posizionato all'interno della camera in modo adeguato affinché possa comportarsi in modo fisiologico, di conseguenza bisogna prevedere delle adeguate dimensioni in modo tale che l'organo possa sempre trovarsi nei punti previsti nonostante la variabilità presente tra campione naturali.

Poiché il cuore è pressurizzato dall'esterno, è necessaria la presenza di un sistema di fissaggio che lo blocchi meccanicamente ed eviti un suo spostamento indesiderato, altrimenti non si avrebbe più un funzionamento fisiologico e si avrebbe la perdita della tenuta idraulica. Quest'ultimo aspetto è fondamentale a causa della presenza di un fluido all'interno della camera e all'esterno del cuore che viene pressurizzato, infatti qualora dovesse fuoriuscire non si avrebbe più la pressione prevista e comprometterebbe l'intero banco prova. Di conseguenza, per garantire sempre il funzionamento del set-up, è assolutamente fondamentale un sistema che isoli idraulicamente l'interno della camera da ciò che si trova al suo esterno ed inoltre bisogna evitare di pressurizzare delle zone cardiache che non devono essere pressurizzate, come l'aorta e gli atri, sempre per garantire il corretto funzionamento complessivo.

La camera di pressurizzazione deve garantire che le pressioni e le portate seguano l'andamento di quelle fisiologiche e che l'apertura e la chiusura della valvole avvenga in modo corretto e nelle fasi del ciclo cardiaco previste. Ciò è correlato alla pressurizzazione esterna che deve comprimere il miocardio per generare un aumento della pressione interna al ventricolo e quindi la fuoriuscita del fluido in aorta, se questo accadesse correttamente sarebbe possibile ottenere gli andamenti fisiologici d'interesse.

Oltre ad un'apertura nella zona superiore per il passaggio dell'atrio e dei vasi, è prevista un ulteriore punto d'accesso laterale a cui connettere il sistema pompante pulsatile per pressurizzare il fluido presente all'interno. Il fluido per la pressurizzazione deve poter essere inserito nella camera anche quando è sigillata in base alle necessità, perciò è prevista un'apertura apposita che ne permette sia l'ingresso che l'uscita. Inoltre, poiché il sistema non intacca l'apice del cuore, questa zona anatomica può essere utilizzata per testare dei dispositivi medici come i LVAD (*Left Ventricular Assist Device*) che per funzionare devono essere posizionati proprio nell'apice, di conseguenza tra i requisiti progettuali è stata inserita la possibilità d'utilizzo della camera per testare questi

dispositivi. In particolare è presente un'ulteriore apertura nella zona inferiore attraverso cui il LVAD può essere applicato e quindi connesso all'apice; così s'incrementa anche la tenuta meccanica dell'organo ma si ha un foro aggiuntivo attraverso cui non deve avvenire una fuoriuscita di fluido.

Dato che la parte inferiore della camera non può funzionare come piano d'appoggio a causa dell'alloggiamento del LVAD, si prevedono sia uno spazio apposito in cui questo dispositivo possa essere posizionato, sia un opportuno sistema di appoggi che permetta alla struttura di restare stabile su una superficie, come ad esempio con degli appositi sostegni che non interferiscano con l'eventuale LVAD presente.

Come specifica progettuale è richiesta la compatibilità con l'ecografia e la fluoroscopia affinché sia possibile visualizzare ciò che accade all'interno del cuore durante il funzionamento del set-up, in particolare durante addestramenti miniminvasivi in cui sono utilizzate queste tecniche d'imaging per lo svolgimento della procedura. Sono tuttavia presenti delle criticità, in particolare per l'ecografia poiché per ottenere una risoluzione elevata bisogna posizionare la sonda a contatto con il tessuto cardiaco, soluzione per la quale sarebbe necessario avere un accesso apposito attraverso le pareti della camera.

3.7.2. Disegno CAD

La camera di pressurizzazione esterna è stata disegnata in Solidworks (Figura 3.23) in modo tale che potesse rispettare le specifiche progettuali.

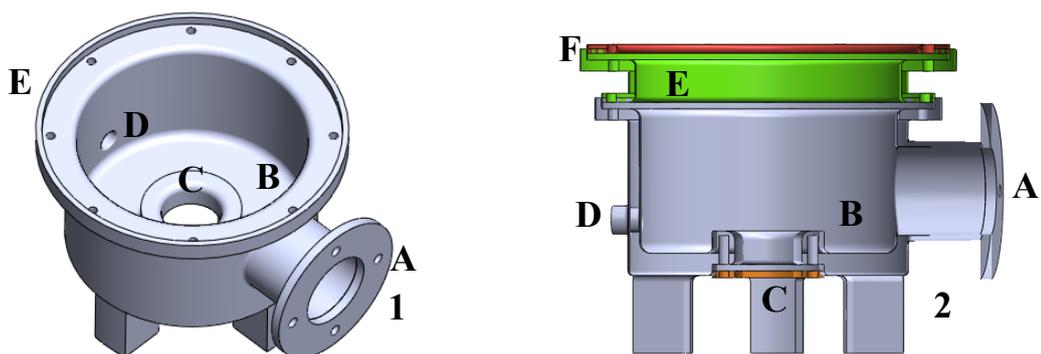


Figura 3.23: 1) Disegno in Solidworks della camera ventricolare di pressurizzazione esterna. 2) Assieme in Solidworks della camera con i sistemi di compressione per la tenuta idraulica (verde e marrone) e per la tenuta meccanica (rosso).A) Accesso per la pompa pistone pulsatile per pressurizzare il fluido. B) Fluido all'interno della camera per pressurizzare dall'esterno il cuore. C) Alloggiamento per l'apice del cuore e accesso per un LVAD. D) Accesso per il riempimento e lo svuotamento della camera. E) Sistema per la tenuta idraulica. F) Sistema per la tenuta meccanica.

L'alloggiamento del cuore avviene tramite un'apertura nella zona inferiore del dispositivo in cui posizionare l'apice, la stessa consente anche il passaggio e l'applicazione del LVAD. Questa parte della camera corrisponde anche alla superficie preposta all'appoggio dell'intero sistema su un piano, per evitare un ingombro dimensionale eccessivo causato proprio dalla possibile presenza del LVAD sono stati previsti dei sostegni tali per cui l'intera camera è sollevata dal piano d'appoggio e non interferiscono con il funzionamento del dispositivo. Altri due accessi sono invece previsti nella parete laterale della camera, ad uno si connette la pompa pulsatile per la pressurizzazione e l'altro serve come punto d'inserimento e di prelievo del fluido di pressurizzazione.

Per ciò che concerne la tenuta meccanica ed idraulica, è necessario rispettare queste specifiche in modo da non inficiare il comportamento del cuore e gli andamenti delle grandezze d'interesse. Inoltre, un adeguato sistema di tenuta meccanica posto superiormente è necessario per mantenere l'organo in posizione poiché il solo vincolo con l'atrio artificiale e l'alloggiamento apicale non sarebbero sufficienti.

Sono stati ipotizzati due sistemi distinti ma con una struttura e un funzionamento simile tra loro, in particolare la tenuta idraulica avviene con una membrana siliconica forata al centro per la presenza del cuore mentre per il fissaggio meccanico s'utilizza una rete oppure un'altra membrana siliconica rinforzata con fibre da forare nei punti di passaggio degli atri e dell'aorta. Per entrambi i sistemi si prevede un'apposita flangia sulla cui superficie posizionare il sistema di tenuta in modo da comprimerlo superiormente grazie ad un ulteriore apposito elemento, per bloccare infine queste parti con delle viti. Come posizionamento relativo rispetto al cuore, al livello del piano valvolare sulla camera è presente la flangia per la tenuta idraulica, dato che bisogna pressurizzare solo i ventricoli posti nella zona sottostante, ed il suo elemento superiore per il bloccaggio funge anche da base d'appoggio per il sistema di tenuta meccanica.

Le modalità per l'impermeabilizzazione e il fissaggio sono da considerarsi tra le criticità della camera, infatti oltre a queste si hanno delle problematiche relative alla compatibilità ecografica, al materiale da utilizzare per la costruzione della camera e la conseguente tecnologia. Sono state sviluppate in modo preliminare e di conseguenza non è stato possibile realizzarle concretamente in quanto anche con un solo requisito non rispettato la camera di pressurizzazione non funzionerebbe. Di conseguenza, non è stato possibile valutare il suo effettivo comportamento fluidodinamico e se le grandezze di

pressione e di flusso avessero i valori e gli andamenti appropriati, così come non è stato possibile valutare la correttezza del movimento e ventricolare e valvolare. A causa di queste criticità non totalmente risolte, non è stata realizzata la camera di pressurizzazione ventricolare esterna ma è stata solamente progettata in modo preliminare.

3.8. Prove sperimentali

S'illustrano i set-up di test utilizzati e le procedure di prova eseguite durante le sperimentazioni riguardanti gli elementi del banco prova realizzati e caratterizzati, sia senza componente biologica sia con un cuore animale applicato.

In quest'ultimo caso, non avendo disponibile la camera di pressurizzazione esterna, le modalità di test e il set-up sono relativi al banco prova a pressurizzazione interna.

Gli elementi valutati durante le fasi di prove sperimentali sono gli atri artificiali e la pompa centrifuga Osculati 800, tuttavia è stata anche utilizzata l'Europump 300 nella fase di prova senza elementi naturali.

3.8.1. Prove sperimentali senza componente naturale

Questo test consente di studiare il comportamento del doppio sistema attivo, in particolare del precarico, senza l'influenza di una componente biologica né dell'atrio artificiale. In questo modo nel confronto con le sperimentazioni successive con un organo animale è possibile discriminare meglio gli effetti causati dalle singole parti, come l'atrio artificiale o naturale e il doppio sistema attivo.

3.8.1.1. Configurazione del circuito sperimentale

Il circuito sperimentale ha un reservoir nel quale è immersa la pompa centrifuga continua Europump 300 che genera una pressione per muovere il fluido dal precarico alla pompa pulsatile. È stata utilizzata l'Europump 300 nonostante l'Osculati 800 fosse migliore, come descritto in precedenza, perché al momento del test quest'ultima non era disponibile; in aggiunta si ritiene che non ci siano modifiche rilevanti sui risultati se non la tensione d'alimentazione della pompa per generare le medesime grandezze fluidodinamiche.

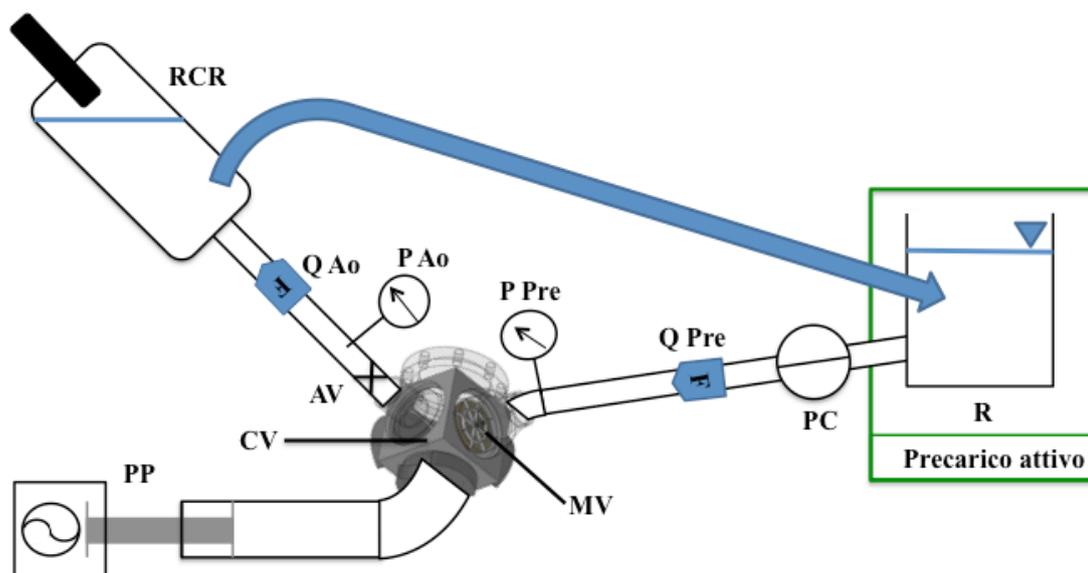


Figura 3.24: Schema del set-up sperimentale senza componente biologica. R) Reservoir. PC) Pre carico Attivo. Q Pre) Portata del pre carico. P Pre) Pressione del pre carico. MV) Valvola mitrale. AV) Valvola Aortica [22]. CV) Camera ventricolare. PP) Pompa pulsatile. P Ao) Pressione aortica. Q Ao) Portata aortica. RCR) Post-carico su modello RCR. F) Flussimetri.

Nel banco prova, fissato alla pompa pistone, è presente uno specifico dispositivo per replicare artificialmente la funzione del ventricolo senza considerare la sua anatomia; questa camera ventricolare ha tre connessioni: un ingresso per il pre carico, un'uscita per il post-carico e un'apertura per il pistone della pompa. Per replicare le fasi cardiache sono applicate alla camera ventricolare due valvole che rappresentano la mitrale e l'aortica, la prima è direttamente inserita nell'ingresso del pre carico all'interno del connettore, mentre la seconda in materiale siliconico è applicata all'uscita del dispositivo a tre vie. Proseguendo nel circuito si ha un post-carico regolabile basato su modello RCR per replicare la circolazione sistemica e gli andamenti delle curve caratteristiche.

Due trasduttori di pressione e due flussimetri sono posizionati nel circuito prima di accedere alla camera ventricolare e dopo la valvola aortica siliconica. Questi consentono di comprendere il funzionamento complessivo del doppio sistema attivo e di prevedere i movimenti dei lembi valvolari in differenti condizioni di funzionamento. I dati acquisiti hanno infatti una notevole importanza poiché non è possibile applicare in questo set-up una videocamera oppure una sonda ecografica per visualizzare direttamente le valvole. Il dispositivo ventricolare artificiale con tre connessioni non dispone di ulteriori accessi, pertanto non è possibile applicarvi all'interno un trasduttore per acquisire i valori di pressione corrispondenti a quelli ventricolari, grandezza molto utile per calcolare le cadute

di pressione sulle valvole artificiali e di conseguenza comprendere meglio il loro movimento.

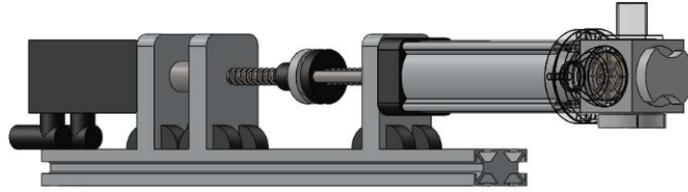


Figura 3.25: Pompa pulsatile a pistone con la camera ventricolare applicata [23].

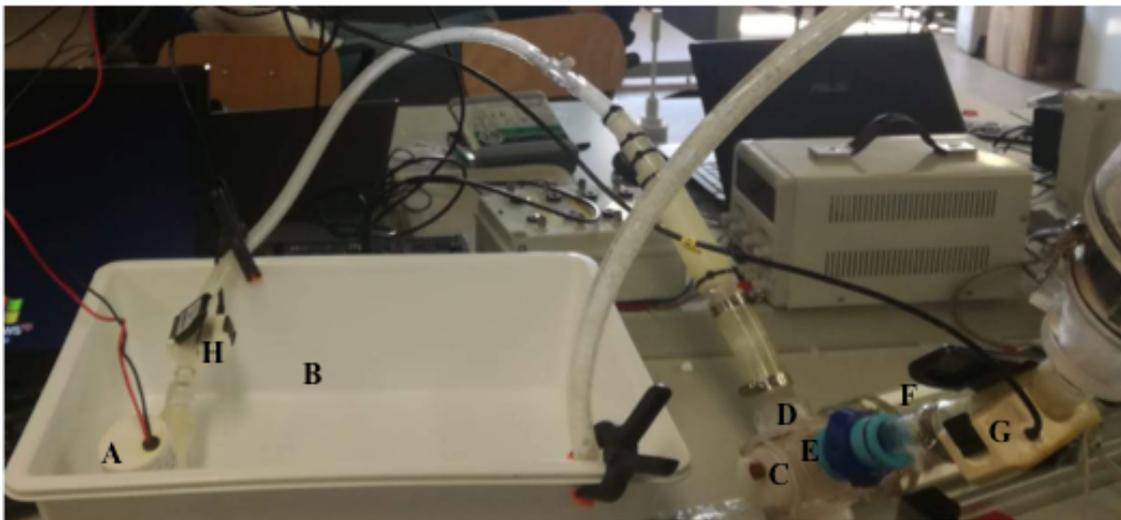


Figura 3.26: Set-up sperimentale senza componente biologica. A) Pompa centrifuga Europump 300. B) Reservoir in cui è immersa A. C) Connettore a tre vie. D) Ingresso del precarico in C con all'interno una valvola per replicare la mitrale. E) Uscita verso il post-carico da C e valvola aortica siliconica applicata. F) Pompa pulsatile a pistone a cui è fissata C. G) Flussimetro dopo la valvola aortica. ($Q_{Aortica}$).

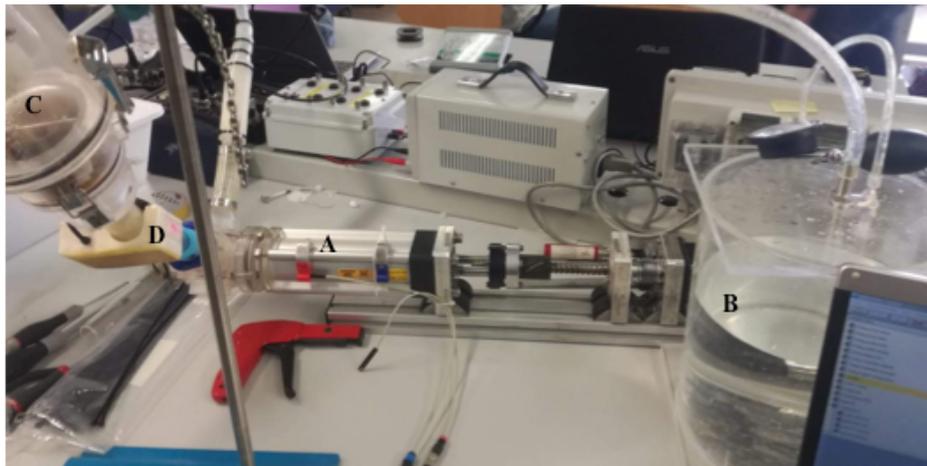


Figura 3.27: Parte del set-up sperimentale senza componente biologica. A) Pompa pulsatile a pistone. B) Compliance del post-carico su modello RCR. C) Post-carico su modello RCR. D) Flussimetro dopo la valvola aortica

3.8.1.2. Protocollo di test

Il protocollo sperimentale prevede d'acquisire alcune grandezze in punti caratteristici del circuito e d'impostare alcuni parametri. Nel dettaglio si fissano la frequenza cardiaca (BPM) e lo stroke volume (SV) mentre la pressione aortica (P_{Aortic}) è stata fissata a 100 mmHg come valore intermedio fisiologico tra 80 mmHg e 120 mmHg:

P_{Aortic} [mmHg]	SV [ml]	BPM	
100	70	60	
		70	
		80	
	80	80	60
			70
			80
	92	92	60
			70
			80

Tabella 3.3: Parametri da impostare per lo svolgimento della prova sperimentale.

La tensione d'alimentazione della pompa centrifuga Europump 300 è stata impostata in base ai risultati delle relative curve caratteristiche, per ogni caso indicato nella tabella precedente i voltaggi applicati sono di: 5,5 V - 6 V - 6,5 V - 7 V.

Le grandezze da acquisire invece sono:

- Portata in uscita dal precarico attivo ($Q_{\text{Precarico}}$).
- Portata in uscita dalla valvola aortica siliconica (Q_{Aortica})
- Pressione nel precarico ($P_{\text{Precarico}}$).
- Apertura e chiusura delle due valvole tramite gli andamenti di $Q_{\text{Precarico}}$ e Q_{Aortica} .

Il protocollo di prova richiede di seguire i seguenti passaggi:

1. Impostare sulla pompa pulsatile volumetrica uno stroke volume (SV) e una frequenza (BPM).
2. Impostare sulla pompa continua centrifuga la tensione d'alimentazione.
3. Modificare il post-carico affinché la pressione aortica sia del valore previsto.
4. Acquisire il valore delle grandezze d'interesse.
5. Modificare la tensione d'alimentazione della pompa continua centrifuga.
6. Ripetere i punti 3, 4 e 5 per tutti i voltaggi previsti.
7. Modificare la frequenza cardiaca e, di conseguenza, il post-carico per mantenere la pressione P Aortica prevista.
8. Ripetere i punti da 2 a 7 per tutte le frequenze previste.
9. Modificare lo Stroke Volume e ripetere i passaggi precedenti del protocollo.

3.8.2. Prove sperimentali con componente naturale

L'obiettivo di questi test è comprendere se gli atri siano adeguati ad essere utilizzati in un addestramento a procedure transcatetere ed individuare gli effetti del precarico attivo sul cuore. Queste prove sperimentali permettono quindi di valutare il comportamento del doppio sistema attivo, pompa continua insieme al generatore pulsatile, in particolare si possono comprendere i pregi e i difetti relativi alle loro modalità d'attuazione e il funzionamento della mitrale e dell'aortica in ogni fase del ciclo cardiaco. Infine, è

possibile individuare la tensione migliore d'alimentazione della pompa continua del precarico; ciò risulta necessario poichè nella prova precedente era utilizzata l'Europump 300 e non l'Osculati 800 e in aggiunta si trova applicato un organo biologico che necessita di un circuito idraulico differente rispetto al set-up completamente artificiale.

3.8.2.1. Configurazione del circuito sperimentale

Il circuito sperimentale (Figura 3.28) si basa sul modello a pressurizzazione interna con un'apertura in posizione apicale del ventricolo sinistro per connettervi la pompa pulsatile, in riferimento a quello descritto nel paragrafo 2.1.3 [1].

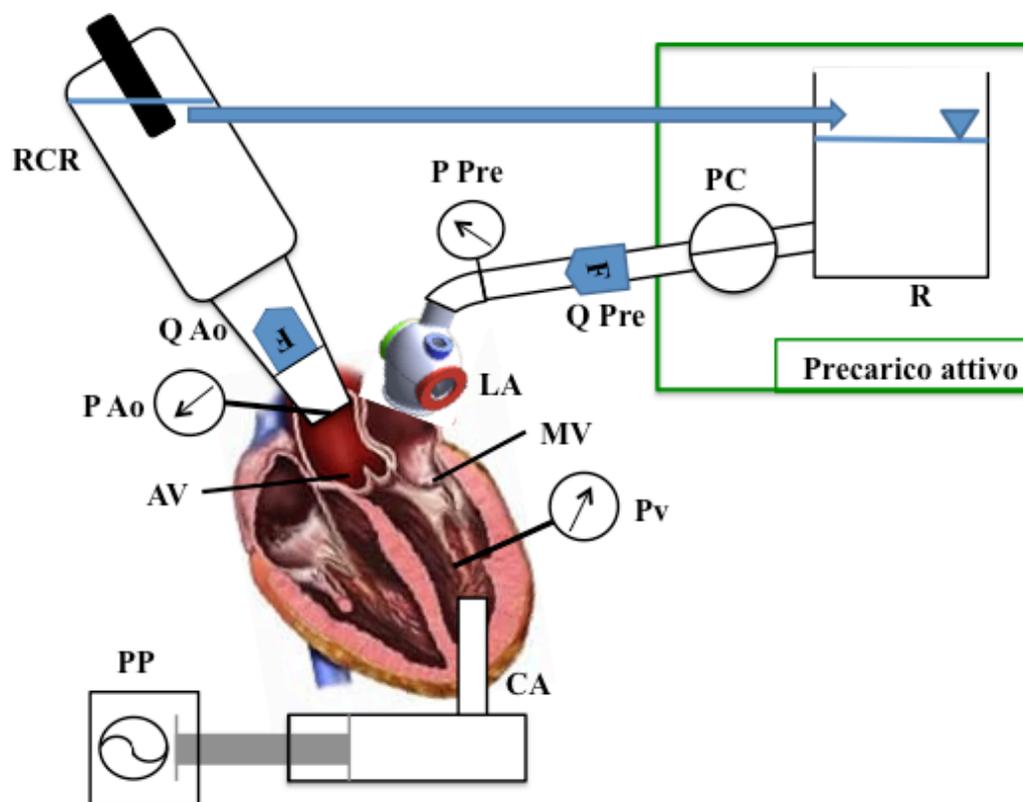


Figura 3.28: Schema del circuito idraulico per le prove sperimentali con il precarico attivo, sono indicati i punti d'acquisizione delle grandezze d'interesse, pressione (P) e portata (Q). R) Reservoir. PC) Pompa Continua centrifuga F) Flussimetro. Q Pre) Q Precarico, portata del precarico in ingresso. P Pre) P Precarico, pressione nel precarico. LA) Left Atrium, atrio sinistro artificiale. MV) Valvola Mitrale. AV) Valvola Aortica. Pv) Pressione Ventricolare. PP) Pompa Pulsatile a pistone. CA) Connettore Apicale per applicare PP al cuore. Q Ao) Q Aortica, portata in aorta in uscita dal cuore. P Ao) P Aortica, pressione in aorta. RCR) Post-carico su modello RCR per simulare la circolazione sistemica.

A differenza del set-up a pressurizzazione interna non si ha un semplice reservoir a pelo libero ma è presente anche la pompa continua centrifuga Osculati 800 caratterizzata in precedenza, costituendo così il precarico attivo. Questa funziona solo se immersa nel fluido, perciò è stata alloggiata direttamente all'interno del reservoir del circuito sperimentale. In merito agli altri elementi del set-up, il precarico attivo è connesso ad un atrio che, a sua volta, è fissato al cuore naturale. Si considera la sola parte sinistra dell'organo perché relativa alla valvola mitrale ed aortica nonché alla circolazione sistemica, elementi biologici d'elevata rilevanza in ambito cardiocircolatorio. La pompa pulsatile volumetrica viene applicata all'apice del cuore per la pressurizzazione interna e ha un software che permette d'impostare il volume d'eiezione e la frequenza cardiaca desiderati. In uscita dal ventricolo dopo la valvola aortica si ha la connessione al post-carico basato sul modello RCR affinché sia possibile replicare e variare gli andamenti fisiologici e i valori delle curve caratteristiche della circolazione sistemica.

In merito alle fasi cardiache, la diastole è resa attiva in quanto il fluido è portato all'interno del ventricolo in modo forzato dalla pompa centrifuga; la tensione d'alimentazione fornita deve essere sufficiente a garantire il riempimento del ventricolo in funzione del volume d'eiezione e della frequenza cardiaca impostati. Al contempo, in sistole bisogna evitare l'apertura della mitrale causata da una possibile elevata pressione del precarico, di conseguenza si deve trovare un adeguato voltaggio della pompa affinché non si abbia questo fenomeno.

All'interno del set-up sono necessariamente applicati due flussimetri e tre trasduttori di pressione al fine di acquisire queste grandezze e poter studiare ciò che accade nel banco prova durante le sperimentazioni in particolari condizioni di funzionamento. Sono presenti tre trasduttori di pressione: uno nel precarico attivo prima dell'accesso all'atrio, sia questo naturale o artificiale, un altro all'interno del ventricolo, per cui è stato necessario inserire il trasduttore attraverso le pareti della camera, ed un terzo in aorta prima del post-carico. I flussimetri per misurare la portata sono stati posizionati nel precarico prima della connessione con l'atrio ed in uscita dall'aorta, entrambi in prossimità dei trasduttori di pressione.



Figura 3.29: Set-up complessivo per la prova sperimentale con il cuore naturale. A) Precarico attivo: Reservoir e pompa continua centrifuga Osculati 800 immersa all'interno. B) Connettore tra il precarico e l'atrio naturale, ha un accesso per un trasduttore di pressione del precarico (P_Precarico) ed uno per una videocamera. C) Cuore naturale di suino. D) Accesso per il trasduttore di pressione ventricolare (P_Ventricolo). E) Connettore apicale per applicare la pompa pistone pulsatile al cuore animale. F) Connettore in uscita dall'aorta, ha un accesso per un trasduttore di pressione aortico (P_Aortica). G) Post-carico RCR per replicare la circolazione sistemica. H) Tubo di ritorno al precarico attivo A. I) Pompa pistone pulsatile e pulsantiera per azionarla. L) Tubi sui quali applicare i flussimetri (Q_Precarico e Q_Aortica). M) Trasduttori di pressione.

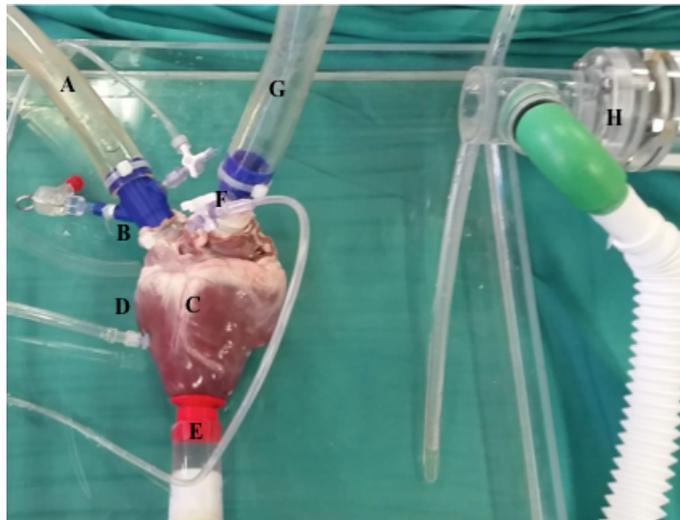


Figura 3.30: Dettaglio sulle connessioni applicate al cuore di animale. A) Precarico attivo in ingresso e punto d'applicazione del flussimetro (Q_Precarico). B) Connettore tra il precarico e l'atrio naturale. C) Cuore naturale di suino. D) Accesso per il trasduttore di pressione ventricolare (P_Ventricolo). E) Connettore apicale per applicare la pompa pistone pulsatile al cuore animale. F) Connettore in uscita dall'aorta, ha un accesso per un trasduttore di pressione aortico (P_Aorta). G) Uscita verso il post-carico e punto d'applicazione del flussimetro (Q_Aorta.) H) Pompa pistone pulsatile.



Figura 3.31: Dettaglio del precarico attivo. Pompa centrifuga Osculati 800 immersa nel reservoir e con il tubo per la connessione all'atrio applicato al cuore.

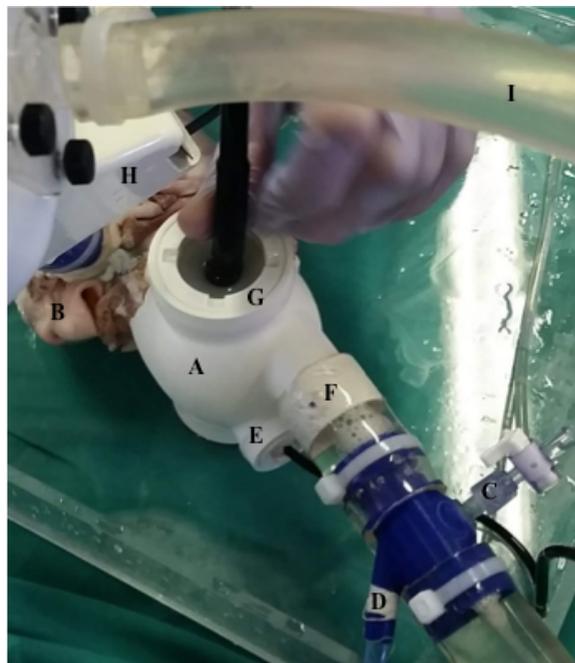


Figura 3.32: Parte del set-up sperimentale con l'atrio artificiale rigido applicato all'atrio del cuore animale. A) Atrio artificiale rigido. B) Cuore di suino. C) Accesso per il trasduttore del precarico. D) Accesso per la videocamera utilizzato con il solo cuore animale. E) Accesso superiore dell'atrio rigido per la videocamera. F) Connessione dell'atrio rigido al precarico attivo. G) Accesso laterale dell'atrio rigido per la sonda ecografica. H) Parte del flussimetro all'uscita dall'aorta. I) Tubo di ritorno dal post-carico al reservoir.

3.8.2.2. *Protocollo di test*

Gli atri studiati nelle prove sperimentali sono quello naturale e quello rigido. Il caso naturale garantisce dei dati di riferimento con cui comparare i test successivi e mostra gli effetti della pompa centrifuga ad esso applicata. L'atrio rigido deve essere testato per

valutare il suo comportamento e per individuare le differenze rispetto al caso biologico, aspetto di particolare rilevanza qualora fosse utilizzato durante un addestramento alle procedure transcateretere. Una sua sperimentazione risulta assolutamente necessaria in quanto, in precedenza, non è stato possibile caratterizzarlo attraverso il parametro meccanico della compliance a causa della sua indeformabilità. L'atrio flessibile, invece, è escluso dal protocollo di prova perché dalla caratterizzazione precedente relativa alla compliance è emerso che questa versione elastica fosse comparabile con quella naturale, di conseguenza non sono previste variazioni significative sul funzionamento del banco prova tra questo atrio flessibile e il biologico.

Alcuni parametri impostati sono mantenuti fissi e non modificati per tutte le sperimentazioni. Una causa è perché gli elementi oggetto del test sono da impiegare nell'addestramento degli operatori e si richiede quindi di mantenere una condizione di funzionamento standard. Un'altra motivazione riguarda la volontà di comprendere gli effetti della pompa centrifuga sul circuito posto sempre nelle medesime condizioni di lavoro, di conseguenza viene modificato il voltaggio della Osculati 800 e non i parametri del banco prova. I valori di altre grandezze d'interesse sono invece da acquisire perché dipendono dai fenomeni che avvengono nel circuito sperimentale.

Atrio	Frequenza Cardiacca [BPM]	Stroke Volume [ml]	Tensione pompa centrifuga [Volt]
Naturale	60	78	0
			2
			4
			6
Rigido	60	78	0
			2
			4
			6

Tabella 3.4: Grandezze da impostare e da acquisire.

La frequenza cardiaca e lo stroke volume sono impostati sulla pompa pistone attraverso un apposito software.

La tensione d'alimentazione della pompa centrifuga Osculati 800 varia in un range compreso tra 0 Volt e 6 V in modo da comprendere come questa influenzi il set-up posto sempre nelle medesime condizioni di lavoro. L'intervallo dell'alimentazione non è quello indicato dalle curve caratteristiche e neanche quello della sperimentazione precedente perché la configurazione del circuito idraulico, le lunghezze delle tubazioni, i raccordi, le resistenze fluidodinamiche e la pompa centrifuga sono differenti, perciò a parità di voltaggio l'Osculati 800 non genera la medesima pressione di quando era applicata al set-up di caratterizzazione. Le curve caratteristiche hanno comunque svolto un ruolo molto rilevante nella scelta del generatore continuo.

Inoltre, con una tensione di 0 V si crea una condizione di precarico passivo e la pressione nel precarico dipende solamente dall'altezza del fluido nel reservoir e dagli effetti dati dalla pompa pistone; questa configurazione con la pompa centrifuga spenta consente di creare un caso di riferimento per comparare gli effetti dati dalla presenza del generatore continuo nel precarico.

La pressione in aorta dipende dagli eventi presenti nel circuito sperimentale e non viene imposta perché richiede delle complesse regolazioni del post-carico che modificherebbero gli altri parametri settati, anche il confronto successivo con il variare del voltaggio applicato risulterebbe poco agevole.

I parametri di pressione e di portata sono da acquisire per comprendere i fenomeni presenti nel set-up, in particolare il comportamento della valvola mitralica ed aortica grazie al calcolo delle differenze di pressione tra monte e valle di ogni valvola:

- Pressione nel precarico ($P_{\text{Precarico}}$).
- Pressione nel ventricolo ($P_{\text{Ventricolo}}$).
- Pressione in aorta (P_{Aortica}).
- Calcolo della caduta di pressione sulla mitrale ΔP_{MV} ($\Delta P_{\text{MV}} = P_{\text{Ventricolo}} - P_{\text{Precarico}}$).
- Calcolo della caduta di pressione sulla mitrale ΔP_{AV} ($\Delta P_{\text{AV}} = P_{\text{Aortica}} - P_{\text{Ventricolo}}$).
- Portata nel precarico ($Q_{\text{Precarico}}$).
- Portata in aorta (Q_{Aortica}).

Due tecniche d'acquisizione d'immagini sono applicate al banco prova per visualizzare direttamente ciò che accade nel set-up. Una modalità prevede che per entrambi gli atri sia applicata una videocamera al loro interno sopra la mitrale per vederla e per studiare meglio gli effetti del precarico attivo su di essa. Per le medesime motivazioni è utilizzata anche l'ecografia, applicata però solo alla versione rigida all'interno della camera atriale grazie all'accesso predisposto per la sonda. Entrambe le tecniche permettono di vedere nitidamente la valvola mitrale; l'aortica è invece visibile solo con l'ecografia applicata alla versione rigida, perciò il funzionamento dell'aortica con l'atrio biologico si può comprendere solo attraverso l'analisi delle grandezze acquisite.

Il protocollo di prova prevede quindi d'eseguire i seguenti passaggi:

1. Considerare l'atrio naturale oppure applicare quello rigido al tessuto cardiaco naturale.
2. Impostare sulla pompa pulsatile a pistone lo stroke volume di 78 ml e la frequenza di 60 bpm.
3. Impostare il voltaggio d'alimentazione sulla pompa continua centrifuga.
4. Acquisire per ogni voltaggio i valore delle grandezze d'interesse, $P_{\text{Precarico}}$, $P_{\text{Ventricolo}}$, P_{Aortica} , $Q_{\text{Precarico}}$, Q_{Aortica} .
5. Registrare le immagini con la videocamera e la sonda ecografica.
6. Ripetere i punti 3, 4, 5 modificando la tensione d'alimentazione della pompa continua, da 0 V a 6 V con incrementi di 2 V.

4. RISULTATI E DISCUSSIONE

4.1. *Risultati delle prove sperimentali senza componente naturale*

Dalle prove sperimentali senza il cuore naturale applicato sono ricavati gli andamenti delle grandezze fluidodinamiche di principale rilevanza: $Q_{\text{Pre carico}}$, Q_{Aortica} , $P_{\text{Pre carico}}$ e P_{Aortica} . Da queste curve si possono conoscere i fenomeni dovuti al doppio sistema attivo della pompa continua abbinata alla pompa pulsatile a pistone considerando il funzionamento delle valvole cardiache artificiali. I risultati e gli eventi riscontrabili al variare della tensione d'alimentazione sono i medesimi in tutte le prove, vengono quindi riportati solo quelli svolti nelle stesse condizioni dei test in cui vi è presente una componente naturale. Si riportano di seguito le impostazioni della prova (P_{aortica} considera la pressione sistemica imposta dal post-carico RCR):

- Stroke Volume = 70 ml.
- Frequenza Cardiaca = 60 bpm.
- $P_{\text{Aortica}} = 100$ mmHg.
- Tensione d'alimentazione: 5,5 V – 6 V – 6,5 V – 7 V.

4.1.1. *Confronto tra le grandezze al variare della tensione applicata nel precarico attivo*

Le grandezza fluidodinamiche sono rappresentate nei grafici al variare della tensione.

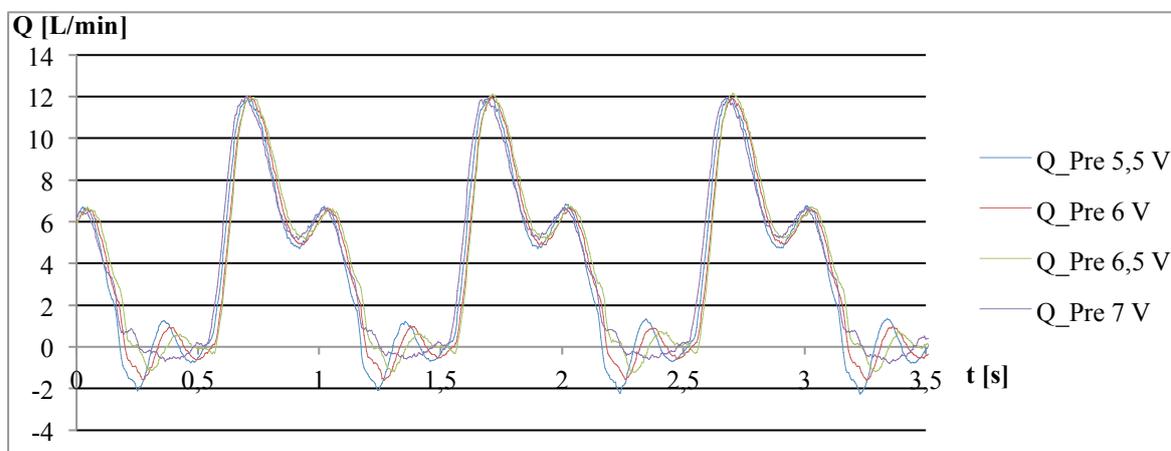


Grafico 4.1: Curva della portata nel precarico $Q_{\text{Pre carico}}$ nel set-up senza componente biologica.

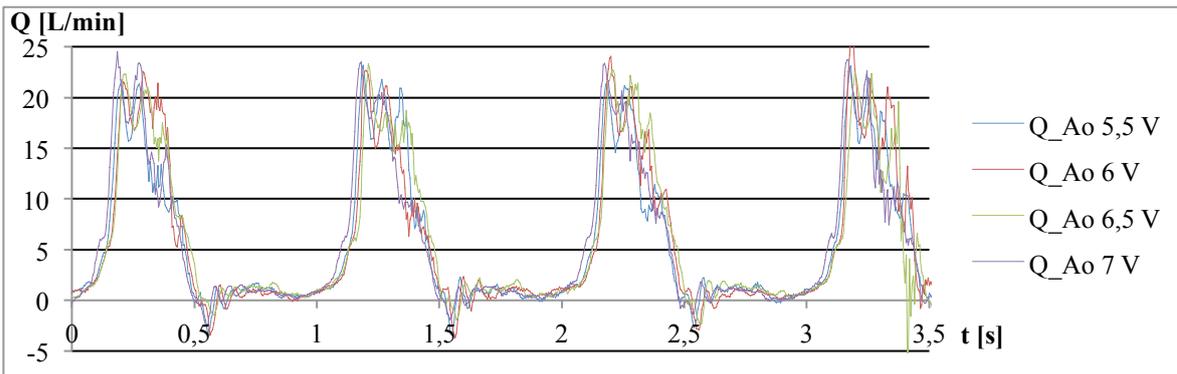


Grafico 4.2: Andamento della portata in aorta $Q_{Aortica}$ al variare della tensione nel set-up senza componente biologica.

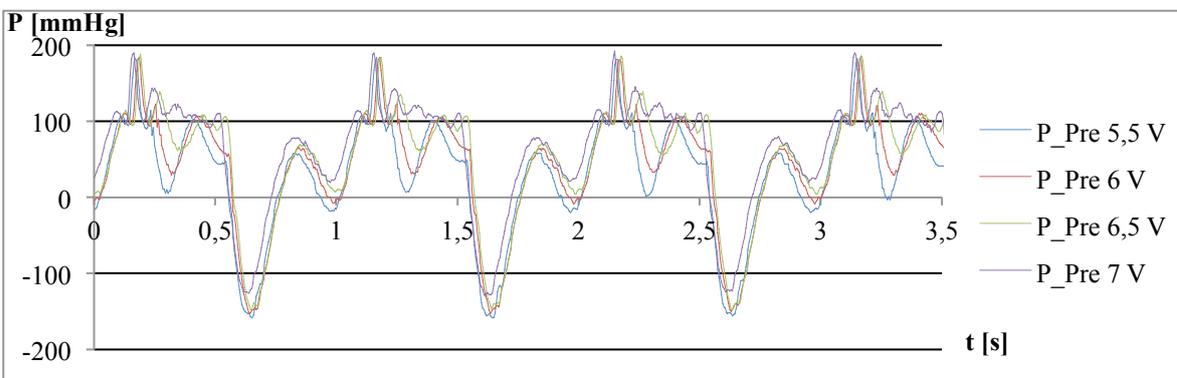


Grafico 4.3: Andamento della pressione nel precarico $P_{Prearico}$ al variare della tensione nel set-up senza componente biologica.

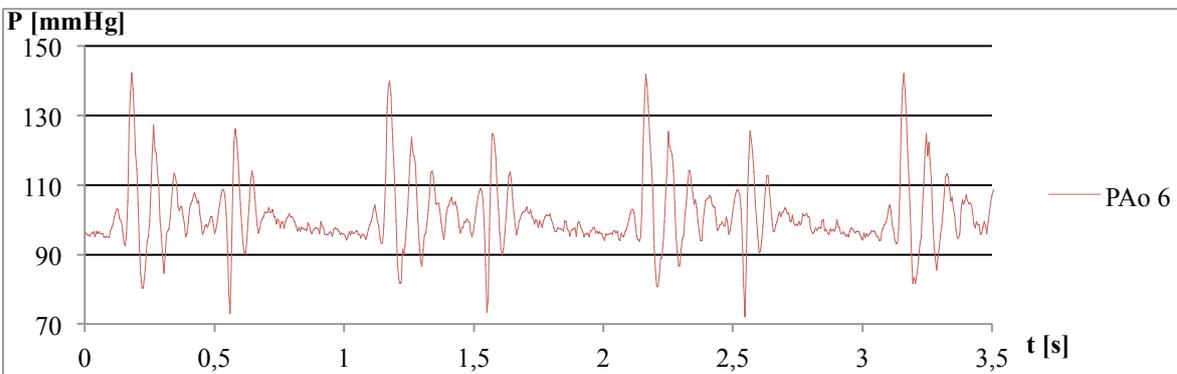


Grafico 4.4: Andamento della pressione in aorta $P_{Aortica}$ a 6 Volt nel set-up senza componente biologica. Alle altre tensioni si ha il medesimo comportamento.

Dal grafico 4.3 su $P_{Prearico}$, acquisita prima della camera ventricolare artificiale, emerge una chiara distinzione tra le fasi di sistole e di diastole per ogni valore di tensione. In sistole si hanno dei picchi di pressione con valori simili a quelli dell'aortica dovuti ad un ritardo nella chiusura della valvola mitrale rispetto all'inizio della fase sistolica a causa del funzionamento della pompa centrifuga; la differenza di pressione (ΔP_{MV}) sulla valvola

raggiunge il valore corrispondente alla chiusura in un istante temporale successivo rispetto a quello previsto. Infatti, la pompa pistone causa un incremento fino a delle misure caratteristiche della sistole all'interno della camera ventricolare ma al contempo anche la pompa centrifuga mantiene un certo valore pressorio in ingresso alla valvola, di conseguenza ΔP_{MV} è limitato e non è tale da consentire la chiusura della mitrale. Al contrario con un precarico passivo senza generatore nel reservoir, la pressione data dalla pompa pulsatile è da confrontare con una $P_{Precarico}$ limitata, che dipende dalla sola altezza geodetica del reservoir, aumentando così ΔP_{MV} che garantirebbe l'immediata chiusura della valvola mitrale senza ritardi.

In seguito al picco iniziale $P_{Precarico}$ subisce delle oscillazioni variabili in funzione del voltaggio tra circa 50 mmHg e 100 mmHg dovute al movimento dei lembi valvolari. Alcune differenze tra le curve (Grafico 4.3) si notano al variare del voltaggio, infatti a 5,5 V, 6 V e 6,5 V queste hanno il medesimo andamento nonostante abbiano dei valori di massimo e di minimo differenti, mentre il tracciato a 7 V non ha oscillazioni successive al picco sistolico ma un valore costante a causa di una non chiusura della valvola mitrale.

In diastole invece $P_{Precarico}$ è negativa a causa del prelievo di fluido del pistone nella fase di riempimento della camera ventricolare; la centrifuga favorisce questo passaggio di volume ma non riesce ad aumentare la pressione. Questo comportamento accade con ogni valore di tensione applicata, perciò è un fenomeno caratteristico del sistema.

La pressione in uscita dall'aortica (Grafico 4.4), invece, ha una quantità elevata di oscillazioni causate sia dai fenomeni fluidodinamici che da possibili difetti della valvola siliconica [22] utilizzata. In fase sistolica si raggiungono valori di $P_{Aortica}$ compatibili con la fisiologia. In diastole, le misurazioni si assestano nell'intorno dei 100 mmHg impostati da un'opportuna regolazione del post-carico RCR.

Una ripetibilità degli andamenti è riscontrabile per ogni valore di tensione d'alimentazione a significare che si ha uno smorzamento degli effetti della pompa centrifuga in questa sezione del circuito, i fenomeni dipendono quindi prevalentemente dalla pompa pistone e dalle caratteristiche della valvola.

La portata in aorta (Grafico 4.2) è correlata agli andamenti della $P_{Aortica}$ e ha un andamento fisiologico raggiungendo sempre il valore di massimo sistolico pari a 23 L/min. Dopo questo picco si ha una riduzione della curva fino allo zero caratteristico della fase diastolica in cui non si ha portata con la valvola chiusa. In questo periodo temporale si

riscontra un'oscillazione tra -3 L/min ed un valore inferiore a 1 L/min ad indicare la chiusura della valvola aortica, fenomeno tipico anche nella fisiologia. Durante il movimento dei lembi si crea inizialmente un flusso retrogrado dall'aorta verso il ventricolo e in un istante temporale immediatamente successivo, prima che i lembi coaptino, una limitata quantità di fluido attraversa la valvola generando $Q_{Aortica} \approx 1$ L/min.

All'inizio della fase diastolica $Q_{Aortica}$ è sempre compresa in un intervallo di 0,2 L/min e 0,9 L/min e ciò non dovrebbe verificarsi se la valvola aortica fosse completamente chiusa, di conseguenza si ha un passaggio di fluido attraverso i lembi valvolari causato da dei possibili difetti presenti nella valvola artificiale e non da dei comportamenti indesiderati del doppio sistema attivo.

Gli andamenti di $Q_{aortica}$ sono ripetibili in ogni fase del ciclo cardiaco simulato e per ogni tensione applicata, come riscontrato per $P_{Aortica}$, ad indicare ulteriormente che i fenomeni causati della pompa centrifuga sono molto attenuati nella sezione successiva alla valvola aortica. Questo smorzamento avviene grazie alla presenza di numerosi elementi del circuito idraulico dopo la pompa centrifuga che influenzano maggiormente la sezione aortica e diminuiscono gli effetti del precarico attivo.

La portata nel precarico (Grafico 4.1) permette di comprendere meglio insieme alla $P_{Precarico}$ il comportamento della mitrale. La valvola rimane aperta in diastole permettendo il riempimento della camera ventricolare grazie al movimento del pistone e alla pressione generata dalla pompa centrifuga. Per ogni tensione applicata si raggiunge sempre un picco di $Q_{Precarico}$ pari a 12 L/min perché in questa fase la pompa pulsatile ha un ruolo predominante che tende a ridurre gli effetti della centrifuga. In sistole sono presenti notevoli oscillazioni della portata tra un valore negativo ed uno positivo e variano significativamente in funzione del voltaggio applicato, influenzando così la funzionalità della valvola mitrale.

4.1.2. *Comportamento della valvola mitrale in sistole*

Il funzionamento della valvola mitrale in sistole è strettamente correlato al doppio sistema attivo e alla tensione applicata alla pompa centrifuga del precarico. Si riportano quindi nella tabella sottostante i dati minimi e massimi di $Q_{Precarico}$ acquisiti per ogni prova sperimentale a 60 bpm e con 70 ml di stroke volume.

Tensione applicata [V]	Q_Precarico minima [L/min]	Q_Precarico massima [L/min]
5,5	-2	1,2
6	-1,3	0,9
6,5	-1	0,5
7	-0,6	2

Tabella 4.1: Valori minimi e massimi di Q_Precarico al variare della tensione applicata in sistole.

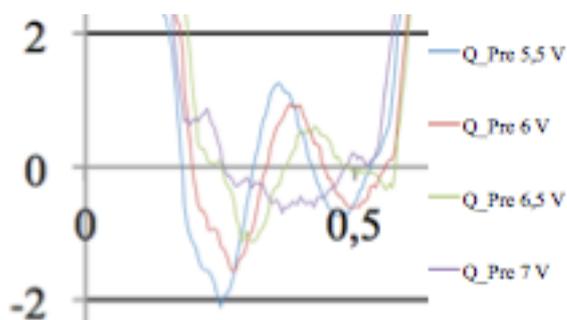


Grafico 4.5: Andamento della portata del precarico in sistole al variare della tensione. Si notino le oscillazioni in questa fase del ciclo cardiaco ad indicare un errato movimento della valvola mitrale. Unità di misura: secondi in ascissa per il tempo; L/min in ordinata per la portata.

Il valore negativo presente ad ogni voltaggio è caratteristico, anche in fisiologia, della chiusura della valvola come nella situazione di Q_Aortica, tuttavia ad una tensione maggiore corrisponde un minore dato negativo (Tabella 4.1 e Grafico 4.5). Al contrario la misura nella sezione positiva del grafico è maggiore per un valore inferiore di voltaggio. I limiti estremi di una curva di Q_Precarico in fase sistolica sono più distanti tra loro quanto più la tensione applicata è bassa, di conseguenza una tensione elevata della pompa centrifuga crea una variazione dei valori contenuta.

Le oscillazioni di Q_Precarico in sistole (Grafico 4.5) sono strettamente correlate al voltaggio ma dipendono dagli effetti creati dall'accoppiamento dei due sistemi attivi sui lembi valvolari. Infatti, una tensione elevata genera una pressione altrettanto elevata ma comunque inferiore a quella ventricolare, la mitrale tuttavia si mantiene aperta e la Q_Precarico presenta una direzione retrograda. Questo fenomeno a 7 V mostra un andamento pressoché costantemente negativo pari a -0,6 L/min e solamente al termine della sistole ha un incremento a 0,2 L/min; ciò è causato dalla costante apertura della mitrale data da una pressione del precarico attivo che ne impedisce la chiusura. Al contrario, ad esempio con 5,5 V di tensione, si ha un'ampia oscillazione di Q_Precarico e

quindi dei lembi valvolari; inizialmente la pressione della camera ventricolare è maggiore del precarico per cui si ha un flusso retrogrado, in seguito succede l'opposto a livello pressorio e si genera di conseguenza una portata positiva. Questi fenomeni continuano ad alternarsi muovendo così i lembi mitralici artificiali che possono smorzarsi solo con l'incremento della tensione applicata, nonostante questa generi un flusso retrogrado verso il precarico.

4.1.3. Conclusioni della prova sperimentale senza componente naturale

Tramite i fenomeni emersi dalla presente prova sperimentale con soli elementi artificiali è possibile attuare degli accorgimenti per l'adeguato funzionamento del set-up. Gli andamenti di $P_{Aortica}$ e $Q_{Aortica}$ indicano una bassa influenza della pompa centrifuga nella sezione successiva alla valvola aortica, in quanto per ogni tensione applicata le curve di queste grandezze sono le medesime.

Il movimento della valvola mitrale in sistole, invece, crea dei fenomeni non fisiologici dipendenti dal voltaggio che devono essere modificati per ottenere degli andamenti realistici del caso naturale, eventualmente eseguendo il test con una valvola biologica.

In conseguenza a questi principali eventi riscontrati, è opportuno testare il set-up con un cuore naturale in modo da verificare i fenomeni in condizioni più verosimili e comprendere se siano sempre presenti oppure se legati a questa specifica configurazione del circuito sperimentale. Bisogna controllare l'effettiva indipendenza dell'aorta dal precarico attivo e il comportamento della mitrale, in particolare si deve individuare il preciso range di tensione di funzionamento che dipende dalla configurazione del set-up sperimentale.

La componente biologica, in aggiunta, può alloggiare l'atrio artificiale da confrontare con quello naturale e verificare di conseguenza il funzionamento degli elementi dell'intero banco prova per l'addestramento a procedure transcateretere.

4.2. Risultati delle prove sperimentali con il solo cuore naturale

Le grandezze d'interesse acquisite sono le medesime precedenti ($P_{Precarico}$, $Q_{Precarico}$, $P_{Aortica}$, $Q_{Aortica}$); $P_{Aortica}$ non è imposta in accordo con il protocollo di prova e rappresenta la pressione sistemica data dal post-carico RCR. In aggiunta, tramite

l'inserimento un trasduttore attraverso le pareti cardiache, è acquisita la pressione ventricolare (P_Ventricolare) per studiare meglio il comportamento delle valvole.

4.2.1. *Confronto tra le portate acquisite al variare della tensione applicata nel precarico attivo*

I grafici sotto riportati mostrano l'andamento della portata data dal precarico attivo prima di giungere nell'atrio naturale al variare della tensione d'alimentazione della pompa centrifuga Osculati 800. Insieme alle curve del flusso in uscita dalla valvola aortica è possibile analizzare gli effetti del precarico sul cuore e sul suo funzionamento.

Nel grafico 4.6 la portata del precarico è strettamente correlata al voltaggio applicato al generatore centrifugo, infatti ad un suo aumento i valori estremi delle curve sono incrementati sia in positivo che in negativo; ciò tuttavia deve essere correlato alle fasi cardiache per garantire il corretto funzionamento del cuore.

Nel caso di riferimento a 0 Volt Q_Precarico oscilla sempre nella porzione positiva del grafico senza mai essere negativa. Nelle altre prove in cui l'Osculati 800 è funzionante Q_Precarico raggiunge un valore minimo di poco inferiore a 0 L/min a 2 V mentre per tensioni superiori si ha un rilevante flusso negativo ad indicare che è presente una direzione retrograda della portata, fenomeno legato al funzionamento della mitrale. Insieme al grafico 4.6, la tabella 4.2 sotto riportata consente d'apprezzare ulteriormente queste differenze tra gli estremi delle curve di Q_Precarico considerando entrambe le fasi cardiache e di notare gli effetti di un incremento di voltaggio.

Tensione applicata [V]	Q_Preca rico minima [L/min]	Q_Preca rico massima [L/min]
0	0,3	4,3
2	-0,2	5,4
4	-3	8,3
6	-5	11,2

Tabella 4.2: Valori minimi e massimi di Q_Precarico al variare della tensione applicata alla pompa centrifuga considerando entrambe le fasi cardiache.

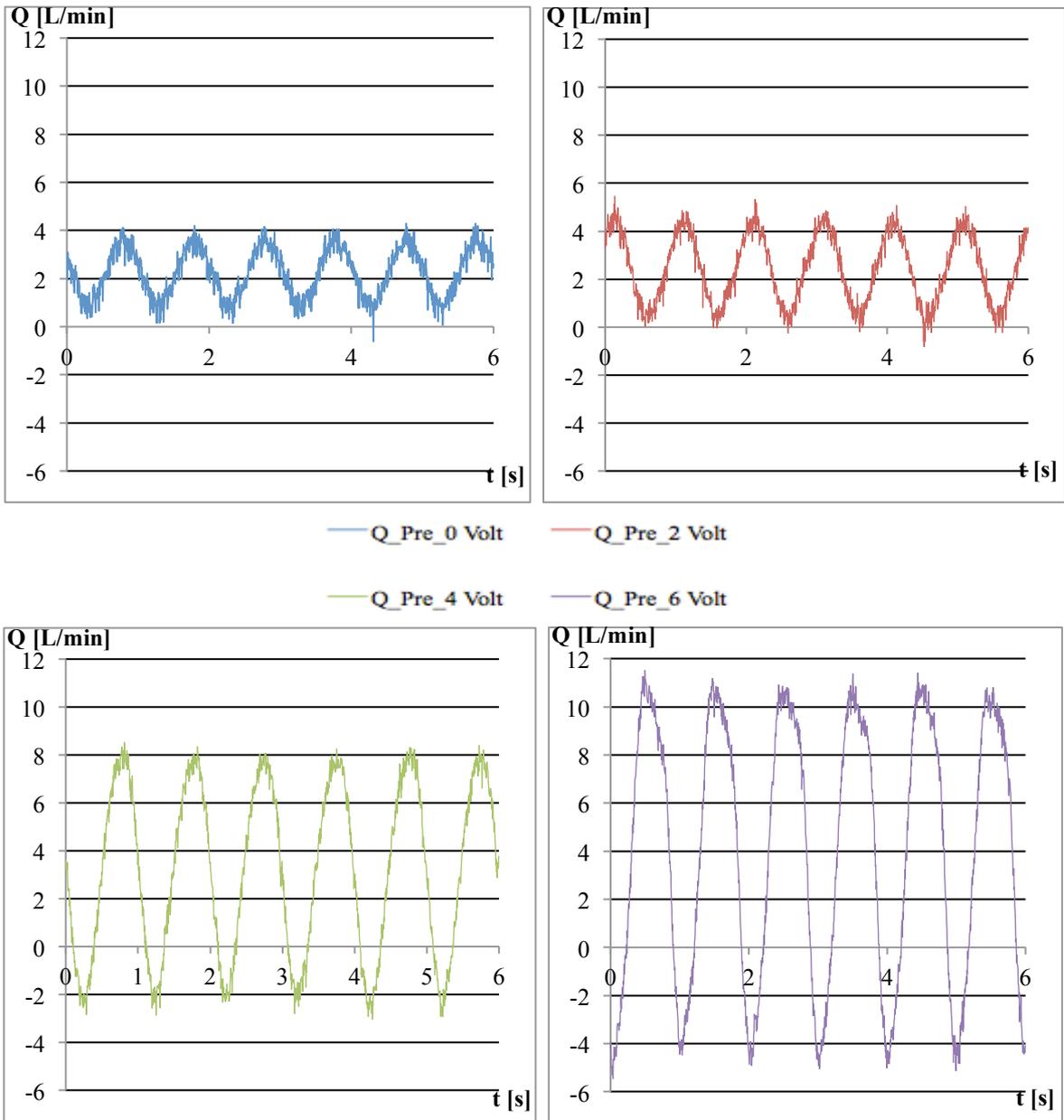


Grafico 4.6: Andamenti della portata del precarico $Q_{Precarico}$ al variare della tensione d'alimentazione del precarico attivo nel set-up con il solo cuore animale.

Di seguito invece sono raffigurati i tracciati delle portate in aorta per ogni voltaggio

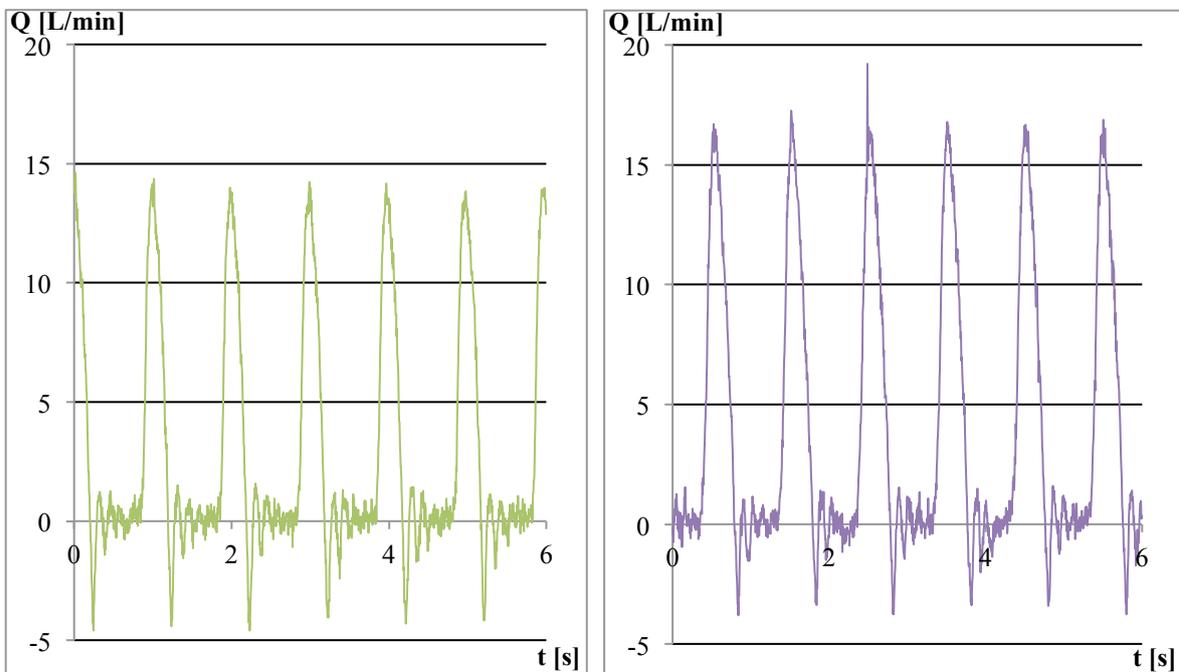
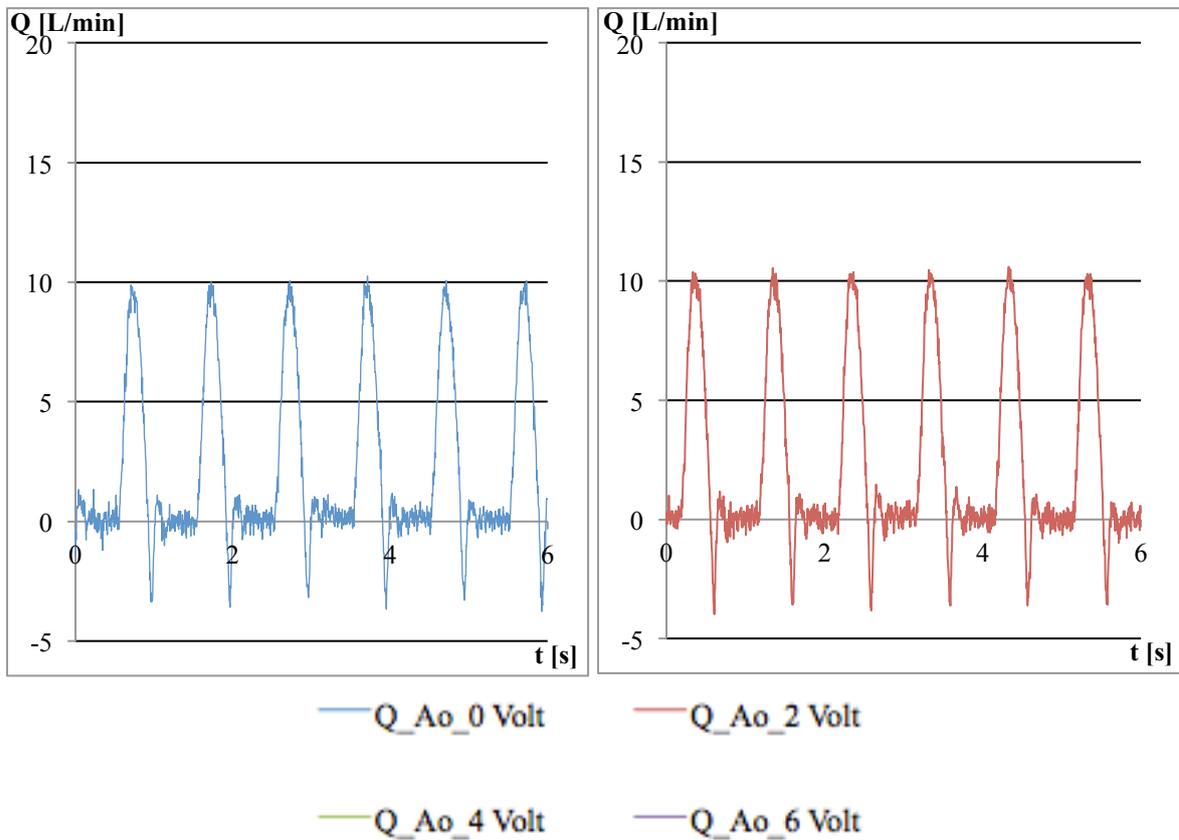


Grafico 4.7: Andamenti della portata in uscita dalla valvola aortica $Q_{Aortica}$ al variare della tensione d'alimentazione del precarico attivo nel set-up con il solo cuore animale.

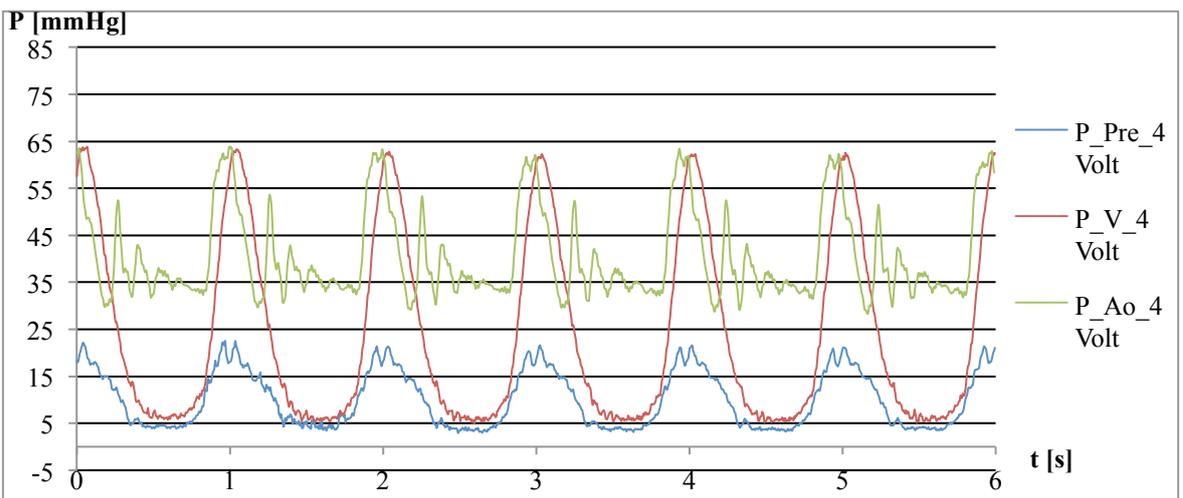
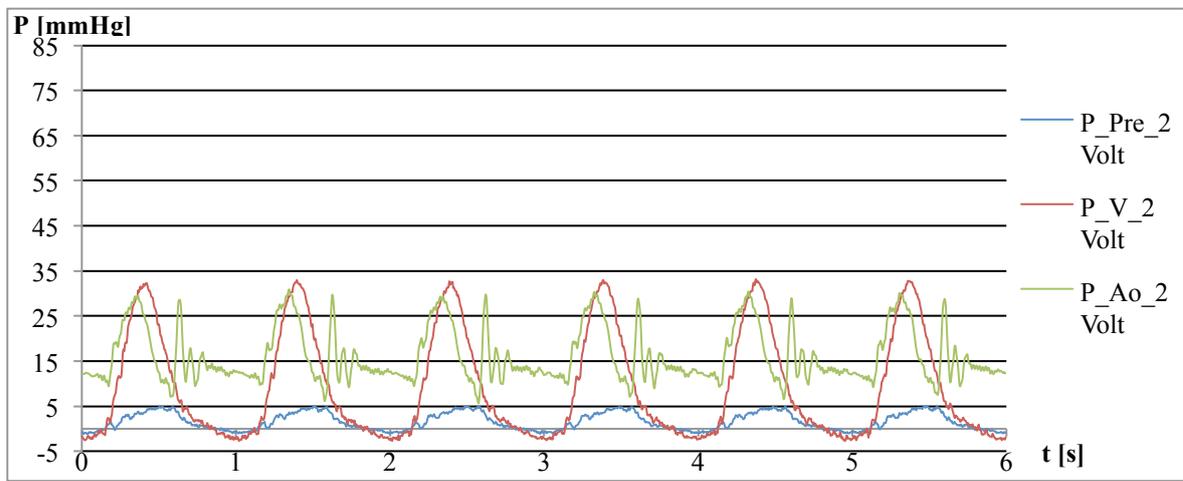
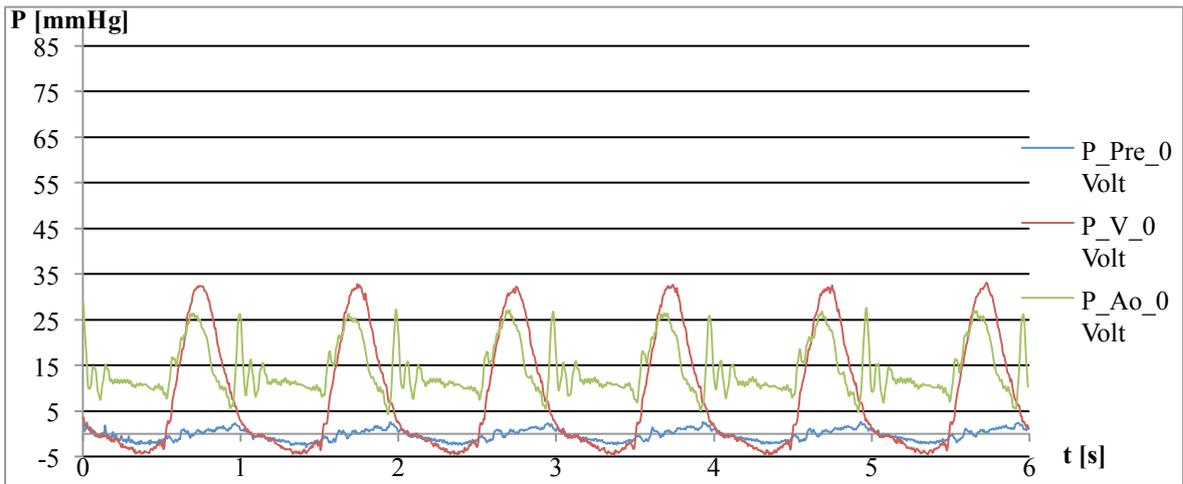
La portata in aorta (Grafico 4.7), a differenza del test senza componente naturale, dipende dal precarico. Ciò si verifica perché all'interno del ventricolo viene trasferita una maggiore quantità di volume all'aumentare dell'alimentazione, tuttavia gli estremi non subiscono variazioni significative quanto quelli di $Q_{\text{Precarico}}$, in particolare per i punti di minimo queste differenze sono ancora più contenute. $Q_{\text{Precarico}}$ massimo non raggiunge le misure previste dalla fisiologia [10] poiché, come la pressione sistemica, non è stata impostata ma solo rilevata in base al voltaggio applicato. Anche la portata in aorta non presenta i picchi massimi previsti in quanto è correlata al flusso di riempimento del ventricolo. In questa fase sperimentale il comportamento complessivo del set-up vuole essere valutato mantenendo fissate alcune grandezze mentre altre possono variare in base ai fenomeni presenti nel circuito in funzione del voltaggio. I punti estremi di massimo e minimo acquisiti sono indicati nella tabella sottostante 4.3. Questi valori sono molto indicativi per comprendere l'apertura e la chiusura della valvola aortica e per valutare in modo complessivo il funzionamento del banco prova e le conseguenze della pompa centrifuga.

Tensione applicata	$Q_{\text{Aortica minima}}$	$Q_{\text{Aortica massima}}$
[V]	[L/min]	[L/min]
0	-3,3	10
2	-3,6	10,7
4	-4,4	14,4
6	-3,5	16,4

Tabella 4.3: Valori minimi e massimi di Q_{Aortica} al variare della tensione applicata alla pompa centrifuga considerando entrambe le fasi cardiache.

4.2.2. *Confronto tra le pressioni acquisite*

Le pressioni sono analizzate a parità di tensione applicata tra quelle rilevate nei tre punti caratteristici del circuito sperimentale, $P_{\text{Precarico}}$, $P_{\text{Ventricolare}}$ e P_{Aortica} , ed in seguito confrontate con le stesse acquisite ad un voltaggio differente.



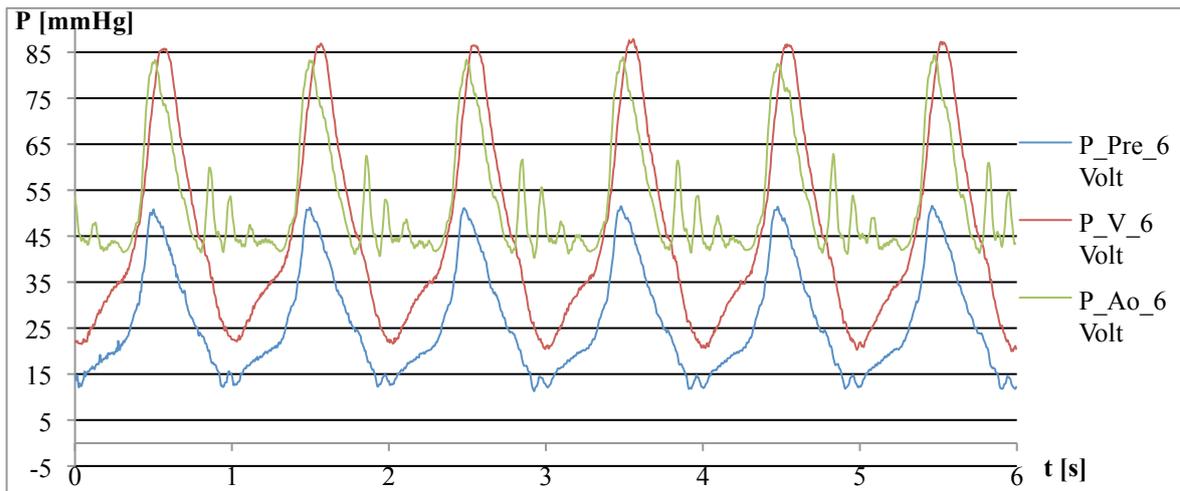


Grafico 4.8: Andamento delle pressioni nel precarico (P_Precarico), nel ventricolo (P_Ventricolare) e all'uscita dall'aorta (P_Aortica) al variare del voltaggio del precarico attivo nel set-up con il cuore animale.

La comparazione tra le pressioni all'interno del medesimo test (Grafico 4.8) consentono di comprendere il movimento delle valvole e gli effetti del precarico sia in sistole che in diastole, in questa analisi la situazione di precarico passivo con l'Osculati 800 a 0V riveste un ruolo fondamentale come riferimento per le sperimentazioni successive.

Con la pompa centrifuga spenta tutte le pressioni sono generate dalla pompa pistone, gli andamenti di queste grandezze hanno un'alta fedeltà con la fisiologia ma i relativi valori sono molto contenuti perché il post-carico RCR non viene modificato per ottenere delle misure fisiologiche di P_Aortica, ossia di pressione sistemica:

- P_Precarico: Minima = -1,7 mmHg; Massima = 2,5 mmHg.
- P_Ventricolare: Minima = -4,4 mmHg; Massima = 32,4 mmHg.
- P_Aortica: Minima = 5 mmHg; Massima = 26,5 mmHg.

In sistole si ha un picco pressorio di P_Ventricolare che supera quella aortica ed apre la valvola, in seguito entrambe diminuiscono ma con la chiusura dei lembi si presenta un secondo massimo caratteristico per P_Aortica. P_Ventricolare tende invece ad una misura inferiore a quella di P_Precarico affinché sia possibile il riempimento del ventricolo in diastole garantendo l'apertura della valvola mitrale. P_Precarico aumenta verso il termine della sistole perché, essendo la mitrale ancora chiusa, un certo volume di fluido è accumulato al suo interno; all'apertura della valvola in diastole P_Precarico diminuisce pur

mantenendosi superiore a $P_{\text{Ventricolare}}$. All'inizio della successiva sistole in cui la pressione interna del ventricolo cresce, non è più rispettata la condizione precedente ma si verifica $P_{\text{Ventricolare}} > P_{\text{Precarico}}$ e la valvola mitrale si chiude di conseguenza.

All'accensione del generatore tutti i valori massimi e minimi di ogni grandezza sono spostati verso l'alto nell'asse delle ordinate, ciò accade perché la pompa centrifuga eroga una $P_{\text{Precarico}}$ sempre più elevata in ingresso e modifica di conseguenza le condizioni di funzionamento dell'intero set-up. Si ha pertanto un aumento delle altre pressioni del circuito sperimentale nonché un maggiore volume di riempimento del ventricolo in diastole, evento che provoca una $Q_{\text{Precarico}}$ e una Q_{Aortica} maggiori rispetto al caso di riferimento.

In particolare, con l'accensione dell'Osculati 800 a 2 V non ci sono differenze significative rispetto al precarico passivo; a 4 V e a 6 V la condizione $P_{\text{Ventricolare}} > P_{\text{Precarico}}$ è sempre verificata e s'incrementa ulteriormente la differenza tra queste due pressioni con conseguenze significative sulla valvola mitrale. La differenza tra P_{Aortica} e $P_{\text{Ventricolare}}$ invece non subisce modifiche importanti e di conseguenza il movimento della valvola aortica non soffre di particolari variazioni.

4.2.3. Comportamento delle valvole cardiache al variare della tensione applicata nel precarico attivo

L'analisi delle grandezze fluidodinamiche tramite i grafici precedenti permette di stabilire il funzionamento della valvola aortica e mitrale al variare della tensione nel precarico attivo, per quest'ultima componente anatomica si ha anche a disposizione una videocamera inserita all'interno dell'atrio naturale.

I lembi della valvola aortica in sistole si muovono correttamente perché dal rapporto tra $P_{\text{Ventricolare}}$ e P_{Aortica} si riscontra che ci sono due punti precisi in cui la prima ha un valore superiore all'altra grandezza e viceversa ad indicare gli istanti temporali in cui la valvola si apre e si chiude. In quest'ultimo periodo si ha un picco pressorio causato dall'avvicinamento dei lembi tra loro, in seguito P_{Aortica} diminuisce ad un valore costante prima di una nuova sistole; sono comunque presenti numerose oscillazioni che possono indicare un movimento dei foglietti valvolari che, così facendo, non garantiscono una corretta chiusura della valvola. Questo fenomeno è riscontrabile anche analizzando la Q_{Aortica} , infatti al termine della sistole presenta un valore negativo

tipico della chiusura e corrispondente al secondo picco pressorio, nel periodo diastolico mostra anch'essa delle oscillazioni nella parte positiva del grafico.

Considerando in aggiunta che sia $Q_{Aortica}$ e $P_{Aortica}$ dipendono dalla variazione di tensione sul precarico, si prevede che anche la valvola stessa ne sia influenzata. Con l'incremento del voltaggio le oscillazioni di $P_{Aortica}$ diminuiscono in numero ma hanno una durata temporale maggiore, imponendo perciò ai lembi valvolari un movimento più lento con delle fluttuazioni amplificate.

Questo comportamento della valvola mitrale è confermato, oltre che dai dati, dalle immagini registrate durante lo svolgimento del protocollo di prova.

La $P_{Precarico}$ incrementa in modo importante all'aumentare della tensione applicata alla pompa centrifuga, in particolare il valore corrispondente al picco sistolico è significativo per comprendere il comportamento della mitrale in questa fase del ciclo cardiaco.

I corrispondenti dati acquisiti sono riportati in tabella 4.4.

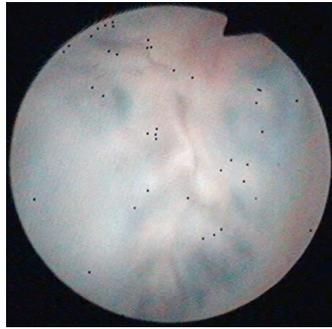
Tensione [Volt]	$P_{Precarico}$ [mmHg]
0	2,5
2	5
4	21,5
6	51,2

Tabella 4.4: Valore massimo della $P_{Precarico}$ al variare della tensione applicata alla pompa centrifuga in sistole.

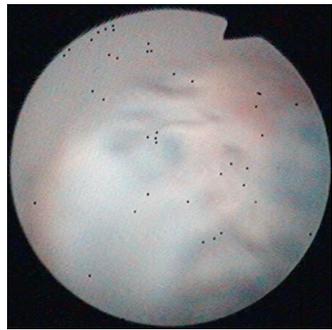
Con valori pressori nel precarico così elevati, nonostante $P_{Ventricolare}$ aumenti con il voltaggio, la ΔP_{MV} complessiva non è sempre sufficiente a garantire la chiusura della valvola in sistole. Misure pari a 2,5 mmHg e a 5 mmHg, corrispondenti ad una tensione di 0 V e di 2 V, sono in un range fisiologico e pertanto si ha un corretto comportamento della mitrale. Ciò è ulteriormente avvalorato dall'analisi di $Q_{Precarico}$, emerge infatti che per queste tensioni non si verifica un flusso retrogrado e questa situazione accade solo con una perfetta coaptazione dei lembi valvolari. Le immagini registrate con la videocamera consentono un'ultima verifica mostrando la chiusura e l'apertura fisiologica della mitrale in entrambe le fasi cardiache per un voltaggio di 0 V e 2 V.

SISTOLE

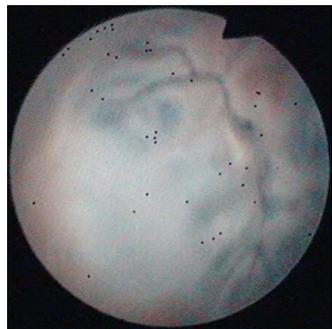
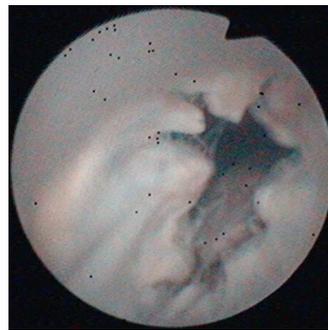
DIASTOLE



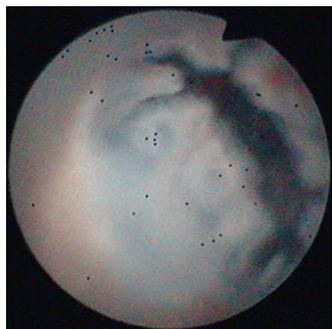
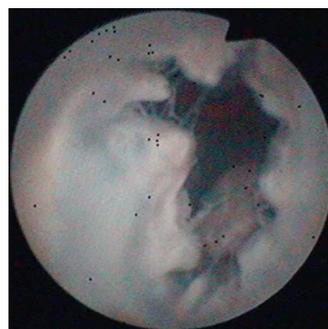
0 Volt



2 Volt



4 Volt



6 Volt

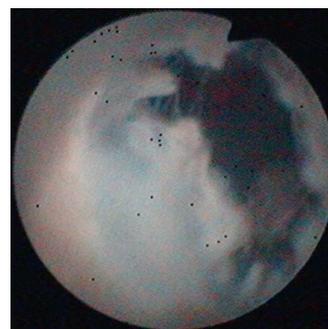


Figura 4.1: Immagini registrate con una videocamera posizionata all'interno dell'atrio naturale. È visibile la valvola mitrale durante la chiusura in sistole e durante l'apertura in diastole, al variare della tensione applicata al precarico attivo. Set-up con il solo cuore naturale.

La visualizzazione diretta permette al contempo di certificare un'errata chiusura in sistole per tensioni di 4 V e di 6 V. Dagli andamenti delle curve pressorie e di Q_Precarico per queste tensioni è infatti possibile dedurre questo comportamento non fisiologico. La portata mostra valori negativi causati dal flusso retrogrado presente con l'apertura della valvola; i valori di P_Precarico pari a 21,5 mmHg e 51,2 mmHg non riescono ad essere sostenuti dai lembi che quindi non riducono la loro distanza, ciò nonostante un'elevata pressione nel ventricolo. Infatti, P_Ventricolare a 4 V è maggiore di P_Precarico di 1,5 mmHg mentre a 6 V di 11 mmHg, ma l'apertura della mitrale avviene ugualmente a causa dell'elevata pressione presente nell'atrio naturale.

Dall'analisi di tutte le grandezze acquisite e delle immagini della mitrale viene riscontrato che questa valvola presenta un buon comportamento con un precarico limitato a 0 V e 2 V, soprattutto confrontandolo con le prove senza componente biologica. L'aortica invece non subisce modifiche significative da parte della pompa continua.

L'aumento del voltaggio infine consente una maggiore portata nonostante lo stroke volume impostato sulla pompa pistone sia sempre il medesimo. Il verificarsi di alcune problematiche sul funzionamento delle valvole impone che per applicare il precarico attivo all'interno del set-up sia fondamentale una precisa regolazione della tensione d'alimentazione, considerando che questa dipende dalla configurazione del circuito sperimentale.

4.3. Risultati delle prove sperimentali con l'atrio artificiale rigido

In questo test la posizione dell'organo nel set-up non è da trascurare poiché è lievemente differente rispetto a quella della prova sperimentale condotta in precedenza, per questa motivazione alcuni dati registrati potrebbero esserne parzialmente influenzati..

4.3.1. Confronto tra le portate acquisite al variare della tensione applicata nel precarico attivo

Le portate acquisite nel precarico ed in aorta, come per i test precedenti, servono per analizzare il funzionamento delle valvole cardiache al variare della tensione applicata alla pompa centrifuga Osculati 800. Di seguito sono illustrati separatamente i tracciati degli andamenti di Q_Precarico e di Q_Aortica in base al regime di funzionamento del precarico attivo.

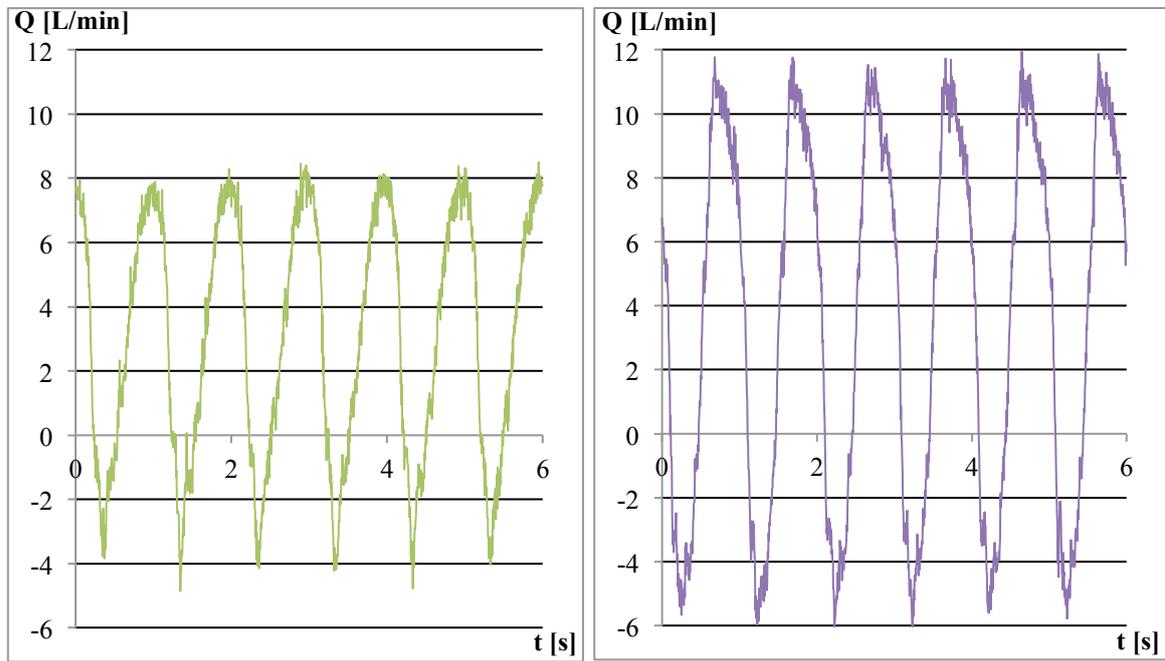
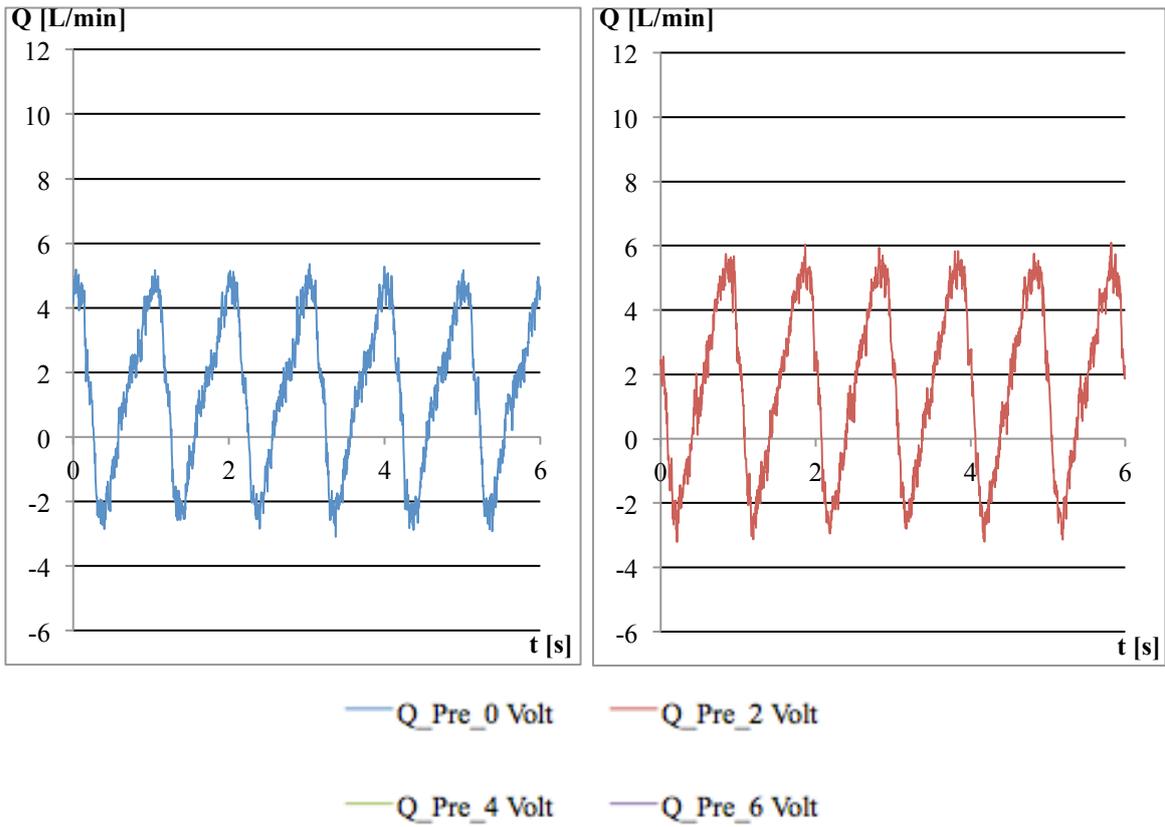


Grafico 4.9: Andamenti della portata del precarico Q_{Prearico} al variare della tensione d'alimentazione del precarico attivo nel set-up con l'atrio rigido.

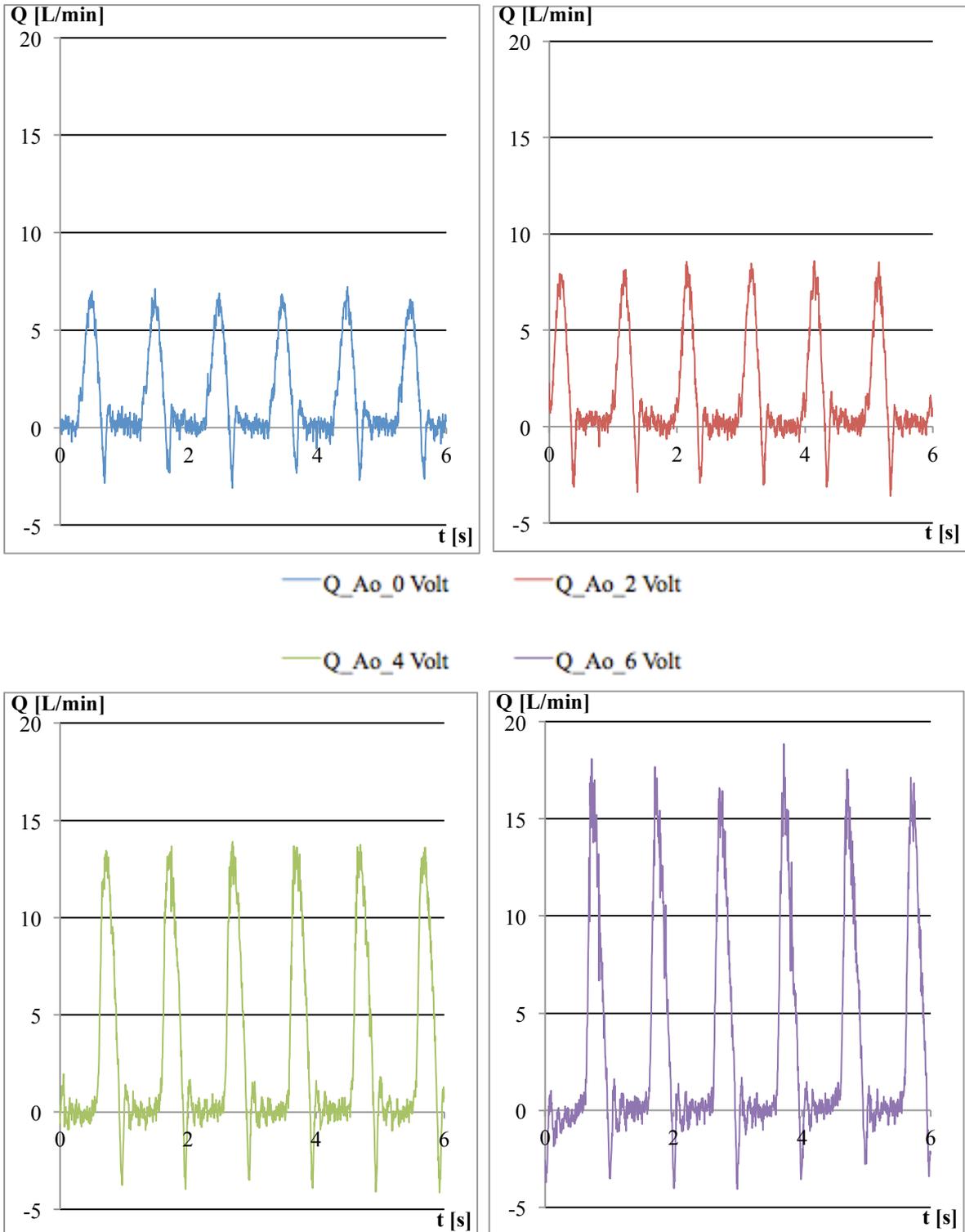


Grafico 4.10: Andamenti della portata in uscita dall'aorta $Q_{Aortica}$ al variare della tensione d'alimentazione del precarico attivo nel set-up con l'atrio rigido.

I valori minimi e massimi delle curve di $Q_{\text{Precarico}}$ aumentano in modulo con l'incrementare del voltaggio applicato alla Osculati 800, mentre il periodo di un ciclo cardiaco non subisce variazioni in quanto la frequenza impostata è sempre di 60 bpm. Tramite i punti minimi di ogni tracciato è possibile verificare la presenza di un flusso retrogrado attraverso la valvola mitrale qualora questi fossero negativi, mentre i massimi consentono di valutare l'adeguato riempimento del ventricolo. Sono quindi riportati i valori estremi delle curve:

Tensione applicata	$Q_{\text{Precarico}}$ minima	$Q_{\text{Precarico}}$ massima
[V]	[L/min]	[L/min]
0	-2,8	5,1
2	-3,2	5,7
4	-4	7,9
6	-5,8	11,7

Tabella 4.5: Valori minimi e massimi di $Q_{\text{Precarico}}$ al variare della tensione considerando entrambe le fasi cardiache; set-up con atrio artificiale rigido applicato.

In tutti i casi (Tabella 4.5) si ha un flusso rivolto verso il precarico anziché essere nullo in fase sistolica, in diastole la portata ha dei valori simili per il caso senza generatore e per quello a 2 V mentre a 4 V e a 6 V questa grandezza tende ad aumentare. I valori massimi consentono sempre un riempimento del ventricolo, fase facilitata dall'intervento della pompa pulsatile.

La Q_{aortica} invece consente di studiare il comportamento della rispettiva valvola e il condizionamento del precarico su questo distretto anatomico, inoltre conoscendone il valore è possibile stabilire se la portata in aorta sia quella fisiologica.

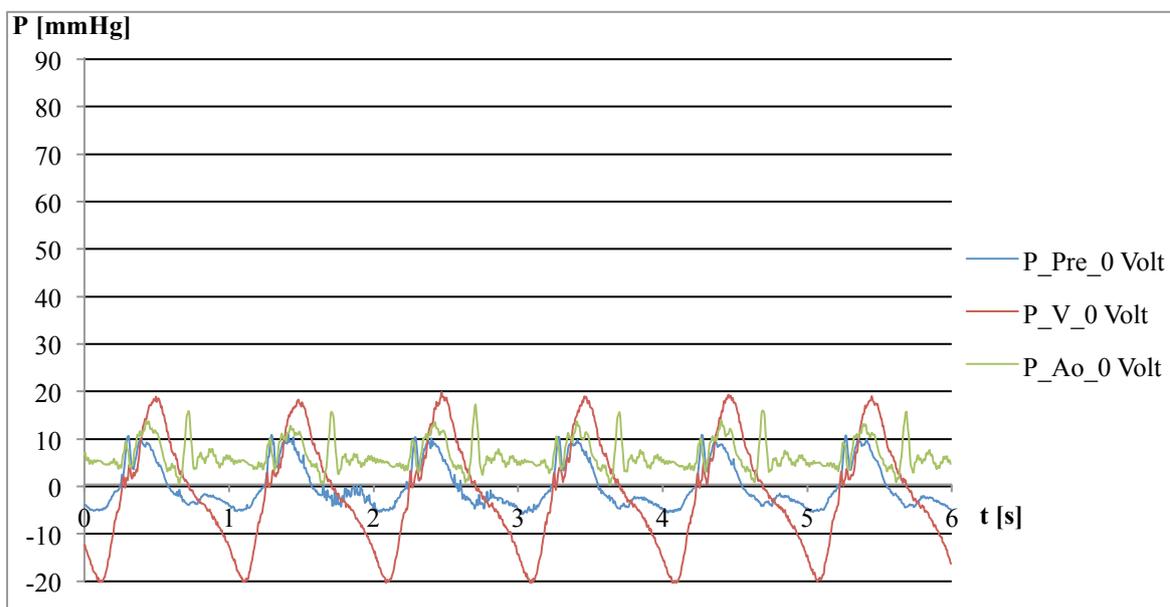
Tensione applicata [V]	Q_{Aortica} minima	Q_{Aortica} massima
	[L/min]	[L/min]
0	-2,7	7
2	-3	8,1
4	-3,6	13,5
6	-4	18

Tabella 4.6: Valori minimi e massimi di $Q_{Aortica}$ al variare della tensione considerando entrambe le fasi cardiache; set-up con atrio artificiale rigido applicato.

I dati minimi negativi sono molto simili tra loro ad indicare la presenza di un retroflusso verso il ventricolo, proprio a causa di questa somiglianza tra i valori si può dedurre che l'influenza del precarico attivo in diastole in questa sezione del circuito sperimentale sia molto limitata. Al contrario, in sistole si ha un elevato condizionamento da parte della pompa centrifuga, infatti questa riempie con più volume il ventricolo in diastole che quindi eietta verso l'aorta una portata maggiore in fase sistolica. Allo stroke volume (SV) impostato sulla pompa pulsatile a pistone si deve aggiungere la compliance del ventricolo che permette alla camera di espandersi per alloggiare una maggiore quantità di volume e di generare uno SV più elevato. Nonostante si abbia un aumento della $Q_{Aortica}$ con la tensione applicata non sono raggiunti i valori di picco fisiologici [10] come nel caso della prova precedente con l'atrio naturale.

4.3.2. Confronto tra le pressioni acquisite

Come per il circuito sperimentale precedente con il solo cuore naturale, anche per questo test con l'atrio artificiale sono acquisite e confrontate a pari voltaggio le pressioni nel precarico, nel ventricolo, e in uscita dalla valvola aortica; saranno analizzate al variare della tensione della pompa continua al fine di comprendere come questa le condizioni.



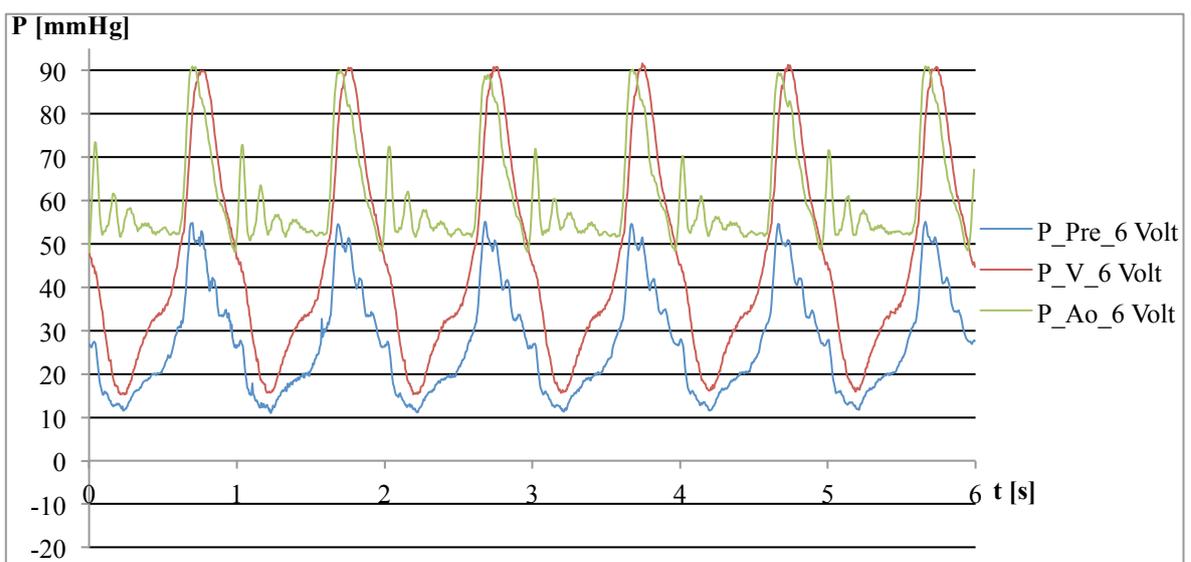
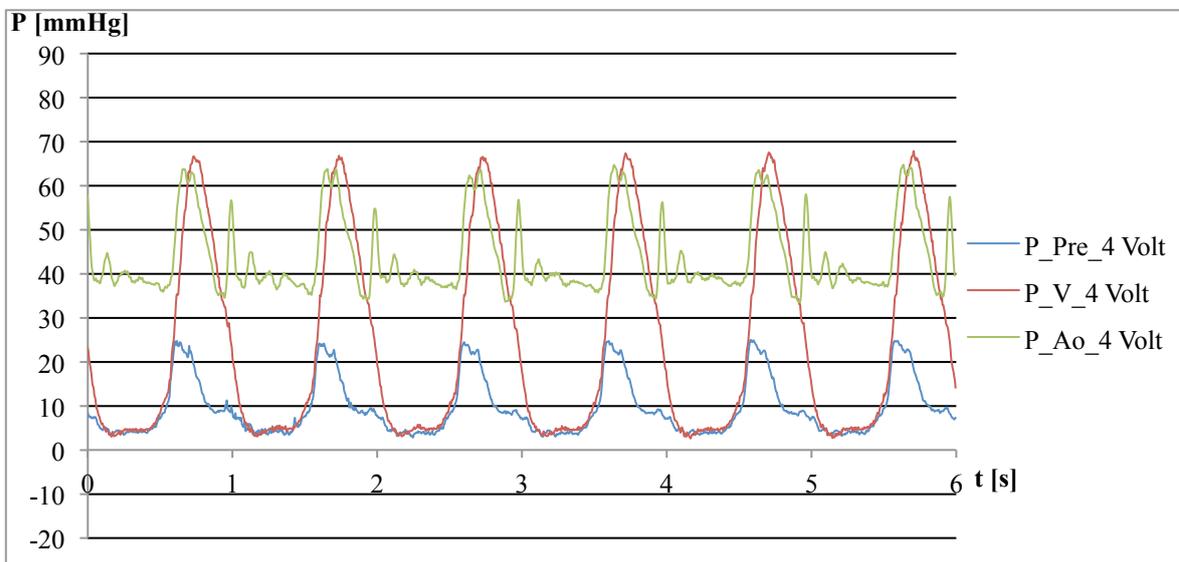
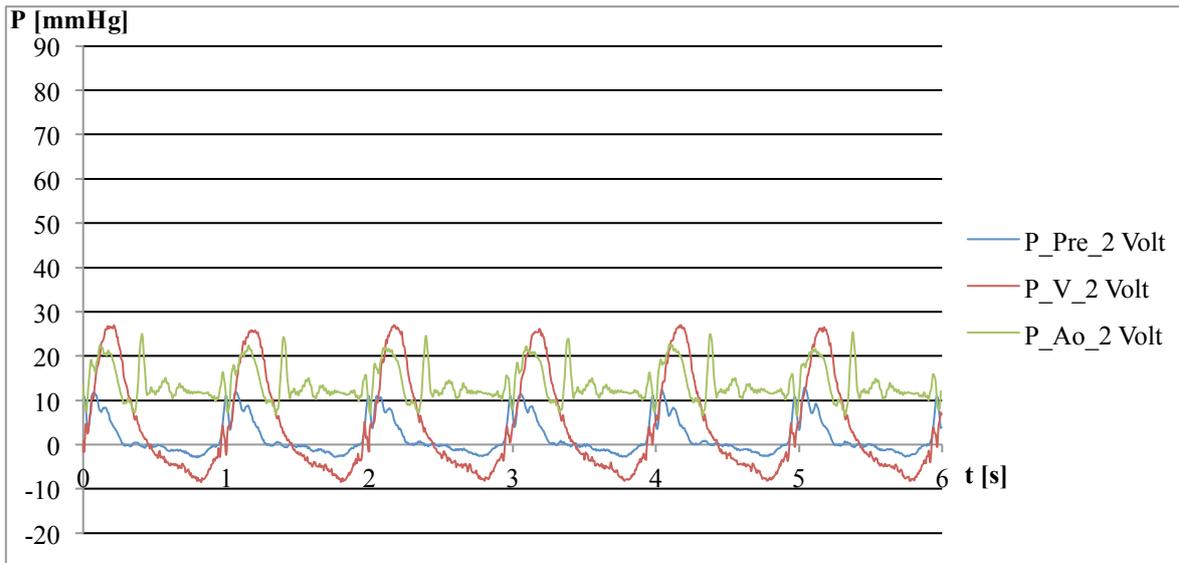


Grafico 4.11: Andamento delle pressioni nel precarico (P_Precarico), nel ventricolo (P_Ventricolare) e all'uscita dall'aorta (P_Aortica) al variare del voltaggio del precarico attivo nel set-up con l'atrio rigido.

I dati ottenuti dal caso di precarico passivo svolgono un ruolo di riferimento nei confronti con quelli di precarico attivo:

- P_Precarico: Minima = -5,7 mmHg; Massima = 10 mmHg;
- P_Ventricolare: Minima = -20,7 mmHg; Massima = 18,6 mmHg;
- P_Aortica: Minima = 2,3 mmHg; Massima = 15,4 mmHg;

Con il generatore continuo spento tutte le grandezze dipendono dalla pompa pulsatile a pistone, in fase diastolica in cui preleva il fluido dal reservoir genera una pressione negativa sia nel precarico che nel ventricolo, tuttavia la P_Precarico è comunque superiore e garantisce l'apertura della mitrale, sull'aortica invece è presente una pressione maggiore a valle della valvola che ne consente la chiusura. In sistole, invece, si ha una maggiore pressione nel ventricolo sia rispetto a quest'ultima sezione, per cui l'aortica si apre, sia rispetto al precarico in modo da avere ΔP_{MV} adeguato per la chiusura, nonostante P_Precarico abbia un valore superiore a quello fisiologico.

Nei casi successivi il precarico attivo condiziona molto l'intero funzionamento del set-up e del cuore. I valori di tutte le pressioni aumentano con l'incremento della tensione applicata e quando questi raggiungono i 4 V e i 6 V le relazioni tra le tre pressioni non corrispondono più alla fisiologia, compromettendo il movimento dei lembi valvolari mitralici ed aortici. Infatti, si ha sempre $P_{Ventricolare} > P_{Precarico}$ per entrambe le fasi del ciclo cardiaco e in alcuni periodi temporali queste pressioni hanno circa il medesimo valore; in riferimento alla P_Aortica, questa ha un punto di massimo molto simile a quello della P_Ventricolare e il breve intervallo di tempo in cui quest'ultima pressione è superiore a P_Aortica non garantisce un'adeguata apertura della valvola.

4.3.3. Comportamento delle valvole cardiache al variare della tensione applicata nel precarico attivo

Gli andamenti delle grandezze fluidodinamiche analizzate in precedenza sono stati considerati nello studio del movimento dei lembi valvolari mitralici ed aortici al variare del voltaggio d'alimentazione della pompa centrifuga. In aggiunta, le immagini registrate tramite una videocamera e una sonda ecografica poste all'interno dell'atrio artificiale hanno permesso un ulteriore riscontro preciso dei fenomeni che subiscono le valvole. In

particolare, quest'ultima tecnica d'imaging permette di visualizzare anche la valvola aortica nonostante la sonda si trovi molto vicina alla mitrale; non poteva essere adoperata nel set-up precedente senza atrio artificiale perché avrebbe richiesto un differente alloggiamento del cuore animale che avrebbe complicato e reso non più confrontabile il circuito sperimentale. Si riportano quindi le immagini acquisite con entrambi gli strumenti ad ogni valore di tensione applicata al precarico e distinte tra sistole e diastole.

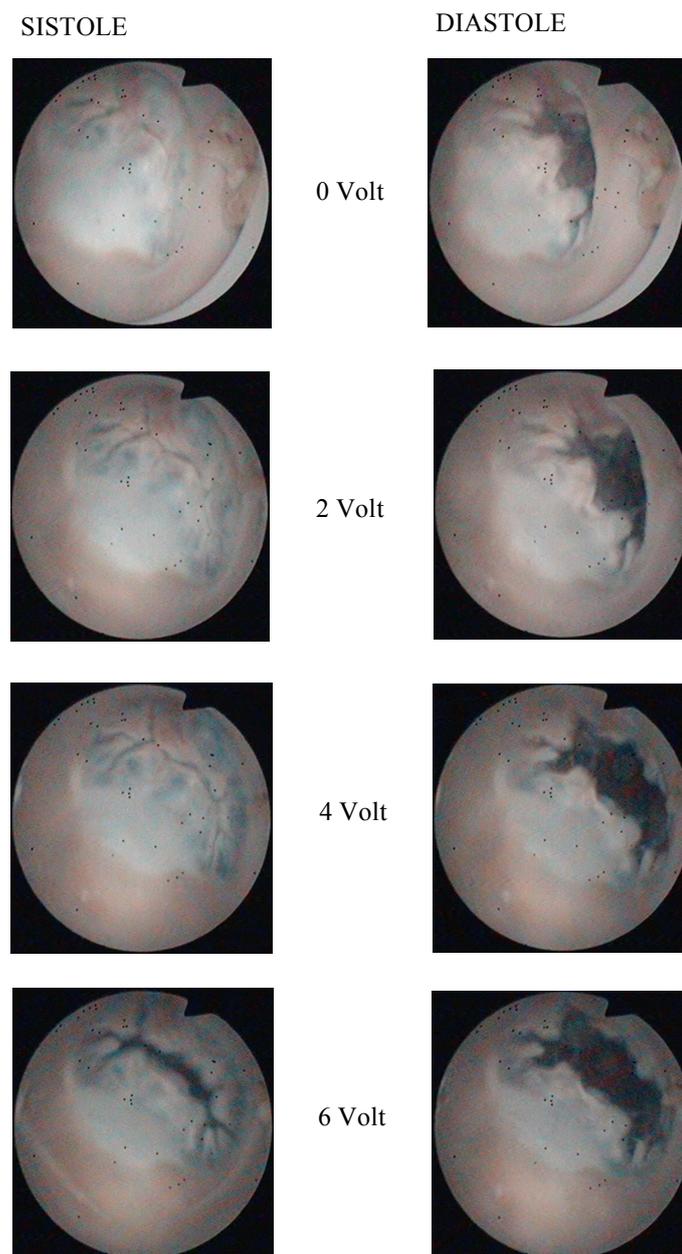


Figura 4.2: Immagini registrate con una videocamera posizionata all'interno dell'atrio della valvola mitrale durante la chiusura in sistole e durante l'apertura in diastole, al variare della tensione applicata al precarico attivo. Set-up con l'atrio rigido.

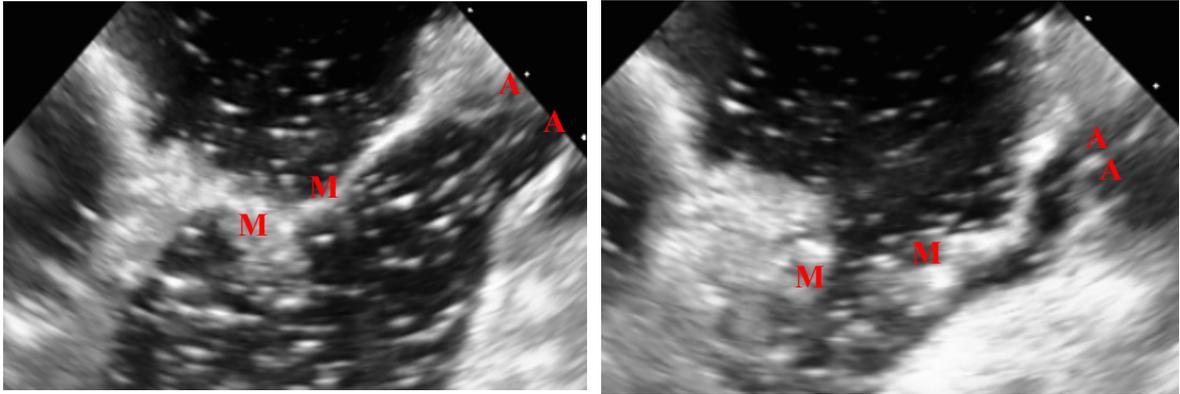


Figura 4.3: Ecografie della valvola mitralica ed aortica (in bianco) con la sonda posta nell'atrio rigido a 0 Volt. A sinistra fase di sistole, a destra fase di diastole. Movimenti fisiologici. M) Indica gli estremi dei lembi della mitrale. A) Indica gli estremi dei lembi dell'aortica.

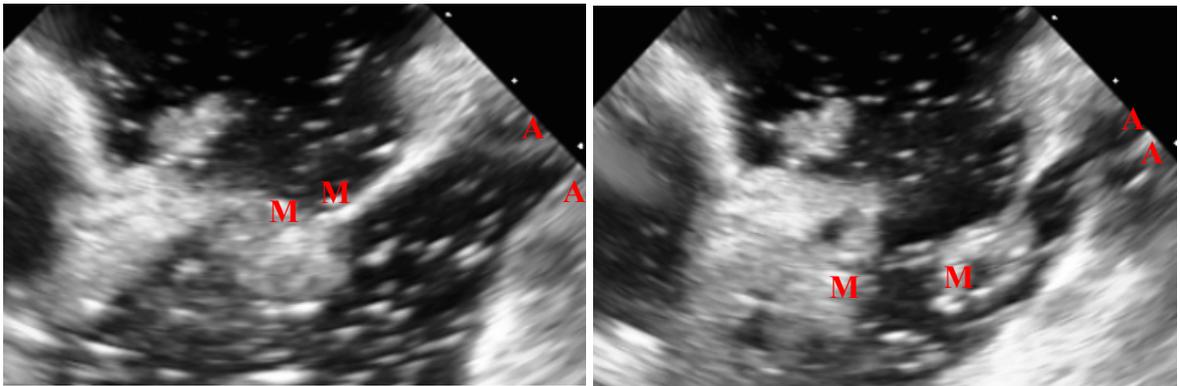


Figura 4.4: Ecografie della valvola mitralica ed aortica (in bianco) con la sonda posta nell'atrio rigido a 2 Volt. A sinistra fase di sistole, a destra fase di diastole. Movimenti fisiologici. M) Indica gli estremi dei lembi della mitrale. A) Indica gli estremi dei lembi dell'aortica.

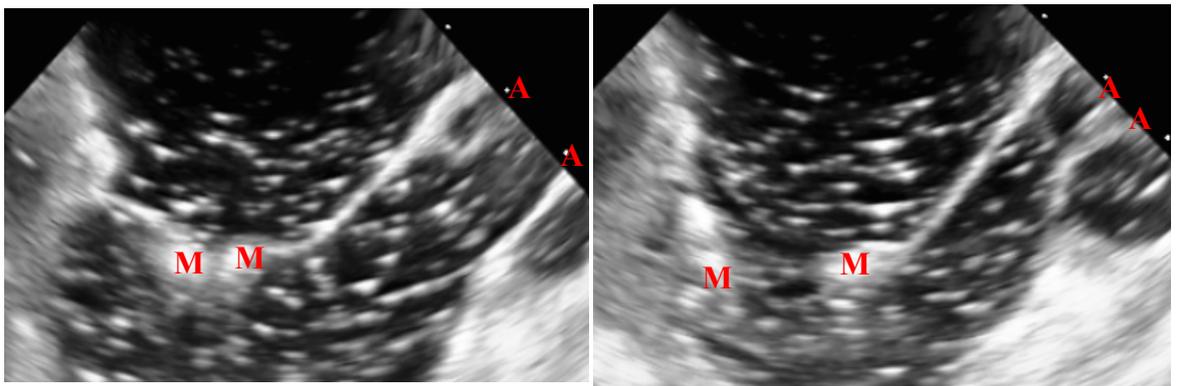


Figura 4.5: Ecografie della valvola mitralica ed aortica (in bianco) con la sonda posta nell'atrio rigido a 4 Volt. A sinistra fase di sistole, a destra fase di diastole. Lembi leggermente distanziati tra loro nelle fasi di chiusura. M) Indica gli estremi dei lembi della mitrale. A) Indica gli estremi dei lembi dell'aortica.

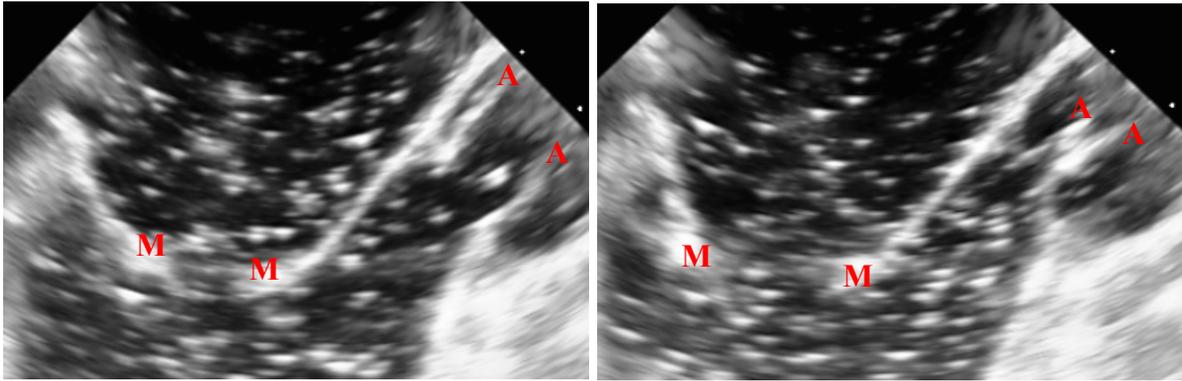


Figura 4.6: Ecografie della valvola mitralica ed aortica (in bianco) con la sonda posta nell'atrio rigido a 6 Volt. A sinistra fase di sistole, a destra fase di diastole. Movimento non fisiologico, lembi distanti tra loro in chiusura. M) Indica gli estremi dei lembi della mitrale. A) Indica gli estremi dei lembi dell'aortica.

La valvola mitrale con precarico passivo ha una chiusura corretta nonostante si possa evidenziare una forma maggiormente concava dei lembi valvolari in coaptazione tra loro rispetto alla medesima situazione con l'atrio naturale. Questo fenomeno è causato dalla pressione del precarico elevata (10 mmHg) rispetto al fisiologico di circa 3 mmHg comprimendo così la valvola che tuttavia si mantiene chiusa grazie ad una $P_{\text{Ventricolare}}$ maggiore. Un'altra possibile causa è un allargamento del tessuto biologico sovrastante la mitrale, che permette l'alloggiamento dell'atrio artificiale, tendendo di conseguenza i lembi valvolari e creando l'incavo. Il comportamento adeguato della valvola si riscontra dalle pressioni indicate in precedenza che mostrano un adeguato ΔP_{MV} , inoltre dalla portata del precarico emerge che il flusso retrogrado è molto contenuto, compatibile con la chiusura della mitrale. La $P_{\text{Precarico}}$ in sistole raggiunge valori elevati che compromettono la chiusura della valvola, per questa motivazione è riportata la tabella 4.7 con i rispettivi dati acquisiti al variare della tensione.

Tensione [Volt]	$P_{\text{Precarico}}$ [mmHg]
0	10
2	11,8
4	24,4
6	54

Tabella 4.7: Valori massimi di P_Precarico in sistole al variare della tensione applicata nel set-up con l'atrio artificiale rigido applicato.

Con una tensione di 2 V i lembi presentano un'oscillazione non fisiologica in fase di chiusura creando un ritardo temporale e un aumento del flusso retrogrado rispetto al precarico passivo. Un fenomeno simile accade in diastole con un voltaggio di 4 V in cui la valvola mostra delle oscillazioni durante la sua apertura in diastole mentre in sistole in fase di chiusura i lembi non coaptano correttamente. L'errata chiusura non emerge dalle immagini registrate ma dalla Q_Precarico di valore pari a -4 L/min e dalla P_Precarico molto elevata pari a 24,4 mmHg che non consentono un completo contatto tra i foglietti valvolari. A 6 V il suo funzionamento è invece totalmente compromesso, poiché durante il riempimento ventricolare la valvola non si apre completamente mentre in sistole i lembi si avvicinano ma non sono mai in contatto tra loro, generando così un elevato rigurgito valvolare pari a 5,8 L/min con una P_Precarico non fisiologica uguale a 54 mmHg.

La valvola aortica ha come immagini di verifica quelle date dall'ecografia da confrontare con le curve sperimentali. In modo simile alla mitrale, si ha un movimento adeguato sia con il precarico passivo che a 2 V. A voltaggi superiori invece la distinzione temporale tra le due fasi cardiache non è più rispettata poiché il periodo in cui i lembi sono in contatto in diastole è molto breve mentre in sistole questo intervallo di tempo è prolungato. In aggiunta sono anche rilevate delle fluttuazioni dei lembi aortici quando sono aperti a causa dell'elevata pressione esercitata dal precarico attivo su di essi.

Tensione applicata	P_Aortica minima	P_Aortica massima
[V]	[mmHg]	[mmHg]
0	2,3	15,4
2	6,8	24,8
4	35,3	63,8
6	48,1	90,1

Tabella 4.8: Valori minimi e massimi di P_aortica al variare della tensione applicata nel precarico attivo nel set-up con l'atrio artificiale applicato.

I valori di P_Aortica indicati in tabella 4.8 non sono caratteristici della pressione sistemica fisiologica, tuttavia consentono di studiare l'effetto del precarico attivo sulla valvola

aortica in funzione della tensione applicata alla pompa centrifuga. Ad ogni voltaggio si ha un incremento della pressione dell'intero set-up, tuttavia se questa grandezza è eccessiva si riduce la differenza di pressione sulla valvola aortica ΔP_{AV} , il periodo di chiusura diventa molto breve e in sistole i lembi presentano delle oscillazioni indesiderate. Dai grafici emerge inoltre una lieve differenza tra $P_{Ventricolare}$ e $P_{Aortica}$ invece di uno scostamento significativo necessario per un'adeguata apertura della valvola.

Dall'analisi dei dati e delle immagini acquisite nel set-up con l'atrio artificiale applicato al cuore naturale viene presentato un buon comportamento della mitrale e dell'aortica a 0 V e a 2 V, al contrario dei fenomeni fluidodinamici che accadono a 4 V e 6 V che non consentono un movimento dei lembi fisiologico. È opportuno, come nelle prove sperimentali precedenti, impostare l'adeguato intervallo della tensione d'alimentazione. L'atrio artificiale ha permesso l'utilizzo della videocamera e della sonda ecografica secondo quanto indicato nei requisiti progettuali, visualizzando direttamente la valvola mitrale e senza ostacolare il funzionamento del banco prova.

4.4. Confronto tra atrio naturale e artificiale

Tramite i due test con il cuore animale è possibile confrontare l'atrio artificiale con quello nativo al fine di comprendere se sia possibile implementarlo in un set-up per l'addestramento a procedure transcateretere. Nel dettaglio bisogna considerare i casi con la stessa alimentazione del precarico, mentre il funzionamento della pompa pulsatile a pistone è sempre stato mantenuto fissato per ogni prova. La configurazione del set-up potrebbe, in minima parte, aver influenzato i risultati ottenuti in quanto la connessione dell'atrio rigido con il precarico è diversa da quella con l'atrio naturale.

4.4.1. Comparazione delle portate, delle pressioni e del comportamento della valvola mitralica ed aortica

Dalle tabelle riassuntive riportate e dai grafici precedenti si possono comparare le grandezze d'interesse. I valori con Δ indicano la differenza in modulo tra il caso naturale e quello rigido.

Tensione applicata	Naturale		Rigido		$\Delta Q_{\text{Precarico}}$	
	Q_Pre min	Q_Pre max	Q_Pre min	Q_Pre max	Minimo	Massimo
0 V	0,3	4,3	-2,8	5,1	3,1	0,8
2 V	-0,2	5,4	-3,2	5,7	3	0,3
4 V	-3	8,3	-4	7,9	1	0,4
6 V	-5	11,2	-5,8	11,7	0,8	0,5

Tabella 4.9: Confronto tra le portate minime e massime del precarico al variare della tensione applicata. $\Delta Q_{\text{Precarico}}$ è la variazione in modulo tra la versione naturale e la rigida. Unità di misura: L/min.

Le differenze in modulo in tabella 4.9 tra i valori minimi e massimi a pari tensione mostrano un maggiore retroflusso con l'atrio rigido per ogni valore di tensione applicata e questo aumento è più marcato a bassi voltaggi. Ugualmente $Q_{\text{Precarico}}$ massima ha dei dati maggiori nel caso dell'atrio rigido ma con delle differenze molto più contenute.

Tensione applicata	Naturale		Rigido		ΔQ_{Ao}	
	Q_Ao min	Q_Ao max	Q_Ao min	Q_Ao max	Minimo	Massimo
0 V	-3,3	10	-2,7	7	0,6	3
2 V	-3,6	10,7	-3	8,1	0,6	2,6
4 V	-4,4	14,4	-3,6	13,5	0,8	0,9
6 V	-5	11,2	-4	18	1	6,8

Tabella 4.10: Confronto tra le portate minime e massime in aorta al variare della tensione applicata. $\Delta Q_{\text{Aortica}}$ è la variazione in modulo tra la versione naturale e la rigida. Unità di misura: L/min.

La Q_{Aortica} in tabella 4.10 non subisce differenze significative sul valore minimo relativo al retroflusso, mentre per 0 V, 2 V e 6 V ci sono delle variazioni importanti sull'estremo di massimo del tracciato, questo fenomeno tuttavia potrebbe essere dovuto alle minime differenze tra i circuiti sperimentali e non totalmente causate dall'atrio artificiale.

Tensione applicata	Naturale P_Precarico	Rigido P_Precarico	$\Delta P_{\text{Precarico}}$
0 V	2,5	10	7,5
2 V	5	11,8	6,8
4 V	21,5	24,4	2,9
6 V	51,2	54	2,8

Tabella 4.11: Confronto tra le pressioni massime del precarico al variare della tensione applicata. $\Delta P_{\text{Precarico}}$ è la variazione in modulo tra la versione naturale e la rigida. Unità di misura: mmHg.

La $P_{\text{Precarico}}$ in tabella 4.11 è maggiore per ogni voltaggio, in particolare per 0 V e 2 V. Ciò è dovuto ad una maggiore elasticità del tessuto biologico che consente un'espansione delle pareti atriali per accogliere maggiore volume senza incrementi rilevanti sulla pressione. La versione rigida non è compliante e nessun allargamento delle pareti è possibile, perciò ad un aumento del volume inserito si ha un conseguente incremento di pressione. Questo fenomeno si riscontra prevalentemente con la valvola mitrale chiusa poichè in questa fase l'atrio accoglie la massima quantità di volume incrementando molto la pressione. Ad alte tensioni in sistole la mitrale rimane aperta, non si registra quindi un accumulo di volume e la $P_{\text{Precarico}}$ rimane circa la medesima tra la versione naturale e quella rigida. Ciò è correlato ad un maggiore retroflusso nel precarico con l'atrio rigido sempre in fase sistolica.

Il comportamento delle valvole dipende totalmente dal precarico attivo e dalla diversa posizione dell'atrio nel set-up. L'atrio rigido influenza la $P_{\text{Precarico}}$ a basse tensioni ma non è una situazione problematica per la mitrale, la $P_{\text{precarico}}$ elevata è invece critica e dipende dalla tensione applicata alla pompa centrifuga. In modo simile questo fenomeno si riscontra sulla valvola aortica dove però l'influenza dell'atrio rigido è limitata a causa del ventricolo naturale interposto.

4.4.2. *Considerazioni sulla compliance degli atri*

Dalla $P_{\text{Precarico}}$ della tabella 4.11 si riscontra come la compliance (C) dell'atrio naturale sia fondamentale per non incorrere in picchi pressori elevati che possono alterare il comportamento delle valvole e della mitrale in particolare. L'atrio artificiale rigido ha

una $C=0$ proprio perché indeformabile ed influenza in modo rilevante la pressione in questa zona anatomica. L'atrio artificiale flessibile ha una compliance comparabile a quella cardiaca, come indicato nel capitolo precedente, perciò non sono attese variazioni importanti rispetto al normale andamento delle grandezze fluidodinamiche e rispetto al funzionamento delle valvole cardiache, nonostante non sia stato testato sperimentalmente nel banco prova.

Considerando che la versione rigida non modifica in modo significativo le caratteristiche del cuore nonostante la differente compliance e poiché questo parametro è comparabile tra l'atrio naturale e quello flessibile, è possibile applicare al set-up sperimentale entrambe le versioni atriali realizzate.

Il precarico attivo ha un ruolo rilevante all'interno del set-up e sugli intervalli massimi e minimi delle grandezze fluidodinamiche, perciò affinché sia applicabile nel circuito d'addestramento è essenziale un'adeguata tensione d'alimentazione della pompa centrifuga; il range di voltaggio deve essere sempre individuato con precisione perché dipende dalla precisa configurazione del banco prova.

5. CONCLUSIONE, LIMITI E SVILUPPI FUTURI

5.1. *Conclusioni*

Nel presente lavoro di tesi sono state progettate e realizzate due versioni di atri artificiali e il sistema attivo da utilizzarsi in un set-up per addestrare gli operatori ad eseguire interventi transcateretere con il fine d'applicare dispositivi medici mininvasivi in ambito cardiaco ai pazienti.

In letteratura è stata riscontrata la necessità di migliorare un banco prova esistente per incrementare la realistica delle procedure da eseguire. Lo sviluppo del set-up richiedeva una nuova camera per l'alloggiamento dell'organo, di un doppio sistema attivo per il suo corretto funzionamento e di un dispositivo che consentisse lo svolgimento dei procedimenti mininvasivi in modo ripetibile e controllato, limitando il numero di campioni biologici da utilizzare.

Lo strumento realizzato per lo svolgimento delle procedure transcateretere consiste in un particolare atrio artificiale da applicarsi all'organo naturale, da connettersi al set-up e garantire l'accesso dei cateteri e delle sonde per la registrazione delle immagini. Una versione è rigida e non modifica le sue dimensioni all'interno di un ciclo cardiaco come il cuore naturale, affinché lo svolgimento della procedura sia facilmente controllabile; questa tipologia è stata anche considerata come riferimento per lo sviluppo della versione dell'atrio successiva. Il secondo modello è, invece, flessibile e garantisce l'addestramento in un ambiente cardiaco più realistico in quanto le sue caratteristiche meccaniche sono confrontabili con quelle naturali.

Il sistema pompante richiede una pompa continua, oltre a quella pulsatile, da applicarsi in corrispondenza del precarico affinché sia garantito un corretto riempimento del ventricolo in fase diastolica mantenendo sempre un adeguato comportamento del cuore.

Nel processo realizzativo l'atrio rigido è costituito da PLA e costruito tramite la tecnologia della stampa 3D. Si ottiene così un dispositivo fedele alle specifiche progettuali

imposte e con tempi realizzative brevi. L'atrio flessibile invece è costituito dalla gomma siliconica PRO-LASTIX 20, polimerizzata all'interno di apposite matrici stampate in 3D. Il materiale è stato scelto per le sue caratteristiche ottimali sia nella fase realizzativa che in quella di utilizzo; possiede infatti delle proprietà meccaniche simili a quelle dell'atrio naturale e un colore traslucido per visualizzare, parzialmente, la strumentazione e i fenomeni cardiaci al suo interno.

Il generatore continuo per il precarico attivo è invece stato selezionato in seguito ad un processo di caratterizzazione di tre distinte pompe centrifughe, tra queste l'Osculati 800 assicurava le migliori.

I risultati ottenuti indicano che gli atri artificiali possono essere applicati al sistema complessivo per eseguire addestramenti di chirurghi e cardiologi interventisti ed entrambe le versioni garantiscono l'accesso in contemporanea di una videocamera e di una sonda ecografica, incrementando così la realistica dell'addestramento.

Una criticità riscontrata è l'aumento di pressione nella camera atriale rigida rispetto a quella naturale a causa di una compliance significativamente differente tra le due tipologie, tuttavia questa è risolvibile attraverso l'utilizzo della versione flessibile in quanto ha una compliance comparabile con quella atriale naturale.

Il generatore continuo nel precarico può essere utilizzato nel set-up ma la tensione d'alimentazione deve essere individuata con precisione, altrimenti il funzionamento del cuore e delle valvole cardiache in particolare risulterebbe compromesso.

5.2. Limiti e sviluppi futuri

L'intero set-up viene migliorato tramite un differente alloggiamento del cuore affinché ci sia una sua pressurizzazione esterna e non interna in sistole, la completa progettazione e conseguente realizzazione della camera ventricolare di pressurizzazione esterna risulta quindi fondamentale. Ad essa, gli atri artificiali e il precarico attivo potranno essere applicati poiché sono stati progettati e caratterizzati con questo obiettivo.

Il modello rigido e quello flessibile sono stati creati per l'addestramento degli operatori a procedure mininvasive a carico della porzione sinistra del cuore perché è quella maggiormente soggetta a patologie, possono comunque essere applicati al distretto destro

dato che i requisiti progettuali sono simili nonostante si debbano modificare alcune grandezze per eseguire la connessione tra il tessuto naturale e l'elemento artificiale.

Le loro geometrie e dimensioni sono state decise seguendo l'anatomia cardiaca nonostante siano state implementate alcune variazioni per rispettare i vincoli progettuali. La rappresentazione grafica è avvenuta manualmente in un software CAD e questo procedimento può aver introdotto degli errori nel disegno. Un miglioramento consistente per evitare le imprecisioni introdotte riguarda l'utilizzo di tecniche d'imaging sui distretti cardiaci d'interesse dalle quali ricavare la forma e le dimensioni con maggiore accuratezza, al fine d'incrementare ulteriormente la fedeltà anatomica del dispositivo finale.

In relazione alle caratteristiche dimensionali degli atri, sarebbe opportuno disporre di differenti taglie così da potersi adattare con semplicità alla variabilità naturale, in modo che il modello applicato ad uno specifico cuore sia sempre il più adatto.

Al contrario dell'adattabilità degli atri all'anatomia, la regolazione del voltaggio del precarico dovrebbe essere sempre la medesima senza l'esigenza di correzioni per ogni configurazione di set-up. Questa richiesta deriva da possibili differenze nelle resistenze fluidodinamiche del circuito che modificano la pressione erogata dalla pompa centrifuga. Una soluzione consiste nella realizzazione di tutte le connessioni riguardanti il precarico in modo da non cambiarle secondo il circuito sperimentale, evitando di tarare di conseguenza il generatore.

Gli atri artificiali e il doppio sistema attivo possono essere utilizzati non solo per l'addestramento ma anche per condurre prove sperimentali su nuovi dispositivi mininvasivi da valutare. La presente applicazione, oltre all'addestramento per le procedure, può anch'essa essere implementata sulla porzione destra del cuore e non solo sulla sinistra.

Con il presente lavoro di tesi è quindi stato migliorato un set-up sperimentale a vantaggio degli operatori durante il loro addestramento ma anche di tutti i possibili utilizzatori in ambito di ricerca e di studio sul sistema cardiocircolatorio.

BIBLIOGRAFIA

- [1] R. Vismara *et al.*, “In vitro assessment of mitral valve function in cyclically pressurized porcine hearts,” *Med. Eng. Phys.*, 2016.
- [2] A. M. Leopaldi *et al.*, “A novel passive left heart platform for device testing and research,” *Med. Eng. Phys.*, 2015.
- [3] A. M. Maceira, J. Cosín-Sales, M. Roughton, S. K. Prasad, and D. J. Pennell, “Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance,” *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 2010.
- [4] S. Y. Ho, J. A. Cabrera, and D. Sanchez-Quintana, “Left atrial anatomy revisited,” *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, 2012.
- [5] S. Garg, P. Singh, A. Sharma, and G. Gupta, “A Gross Comparative Anatomical Study of Hearts in Human Cadavers and Pigs,” *Int. J. Med. Dent. Sci.*, 2016.
- [6] V. C. Babaliaros, J. T. Green, S. Lerakis, M. Lloyd, and P. C. Block, “Emerging Applications for Transseptal Left Heart Catheterization. Old Techniques for New Procedures,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, no. 22. pp. 2116–2122, 03-Jun-2008.
- [7] L. Labrousse *et al.*, “Guidance of the MitraClip® procedure by 2D and 3D imaging,” *Archives of Cardiovascular Diseases*, vol. 111, no. 6–7. Elsevier Masson SAS, pp. 432–440, 01-Jun-2018.
- [8] Y. G. Ko *et al.*, “Effects of left atrial compliance on left atrial pressure in pure mitral stenosis,” *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 52, no. 3, pp. 328–333, 2001.
- [9] N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough, and M. Rayner, “Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015,” *European Heart Journal*. 2015.
- [10] L. Sherwood, *Fondamenti di fisiologia umana*, 4°. Piccin, 2012.
- [11] S. D. Joshi, H. K. Chawre, and S. S. Joshi, “Morphological study of fossa ovalis and its clinical relevance,” *Indian Heart J.*, 2016.
- [12] G. Ferrari *et al.*, “A hybrid mock circulatory system: Testing a prototype under physiologic and pathological conditions,” *ASAIO J.*, 2002.
- [13] G. M. Pantalos, S. C. Koenig, K. J. Gillars, G. A. Giridharan, and D. L. Ewert, “Characterization of an Adult Mock Circulation for Testing Cardiac Support Devices,” *ASAIO J.*, 2004.

- [14] D. L. Timms, S. D. Gregory, N. A. Greatrex, M. J. Pearcy, J. F. Fraser, and U. Steinseifer, "A Compact Mock Circulation Loop for the In Vitro Testing of Cardiovascular Devices," *Artif. Organs*, 2011.
- [15] T. Batuhan Baturalp and A. Ertas, "State of the Art Mock Circulation Loop and a Proposed Novel Design."
- [16] J. P. Rabbah, N. Saikrishnan, and A. P. Yoganathan, "A novel left heart simulator for the multi-modality characterization of native mitral valve geometry and fluid mechanics," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 2, pp. 305–315, 2013.
- [17] R. Vismara *et al.*, "A novel approach to the in vitro hydrodynamic study of the aortic valve: Mock loop development and test," *ASAIO J.*, 2010.
- [18] M. K. Sharp and R. K. Dharmalingam, "Development of a Hydraulic Model of the Human Systemic Circulation," pp. 535–540.
- [19] J. A. Cook *et al.*, "The total artificial heart," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 7, no. 12. Pioneer Bioscience Publishing, pp. 2172–2180, 2015.
- [20] Z. Fanari, H. Mahmaljy, S. Nandish, and N. J. Goswami, "Simultaneous transcatheter transfemoral aortic and transeptal mitral valve replacement using Edward SAPIEN S3," *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, vol. 92, no. 5, pp. 988–992, Nov. 2018.
- [21] E. Lanzarone, R. Vismara, and G. B. Fiore, "A new pulsatile volumetric device with biomorphic valves for the in vitro study of the cardiovascular system," *Artif. Organs*, 2009.
- [22] D. Schiena, "Progettazione, realizzazione e caratterizzazione di modello polimerici funzionali di valvole cardiache per il training cardiocirurgico," 2018.
- [23] C. Vecchiato, "Design and lumped-parameter modelling of an mri-compatible mock loop for aortic-valve applications," 2019.

APPENDICE A

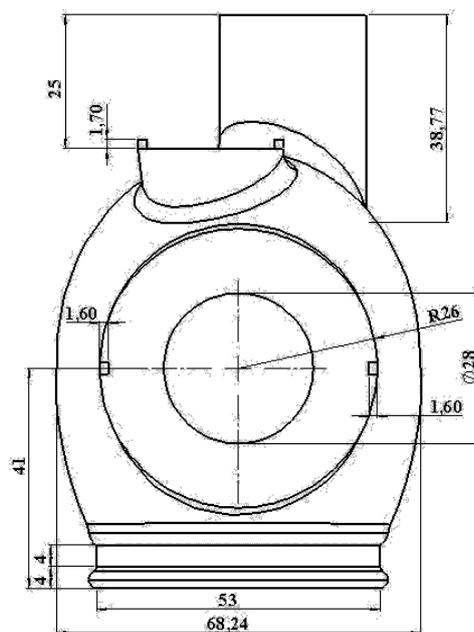
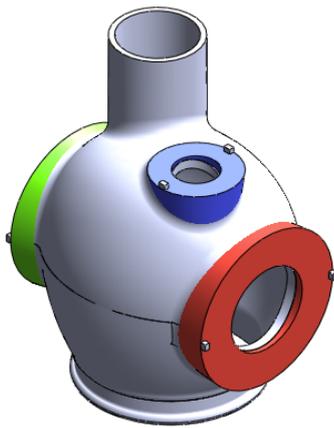
Sono di seguito indicati i valori dei parametri della stampa 3D all'interno del software Cura (Versione 15.04.6) per la realizzazione in PLA dell'atrio artificiale rigido, delle parti filettate che vi devono essere incollate e degli strumenti per avvitarne gli elementi che comprimono il silicone. Il Layer Height è fondamentale per la qualità finale, infatti con un suo valore basso la stampante lavora con un'elevata precisione su ogni strato, così si possono ottenere parti funzionali da accoppiare tra loro nonostante aumenti la durata della stamp; al contrario con uno strato alto questo obiettivo non è raggiungibile. La fill density al 100% è fondamentale per mantenere la tenuta idraulica attraverso le pareti degli oggetti stampati, in particolare per l'atrio artificiale rigido.

Parametro	Descrizione	Valore
Layer Height [mm]	Altezza dello strato di materiale depositato dall'estrusore.	0,1
Shell Thickness [mm]	Spessore dello strato dal bordo dell'oggetto in direzione orizzontale stampato con densità pari al 100%.	1,6
Bottom / Top Thickness [mm]	Spessore dello strato inferiore e superiore dell'oggetto in direzione verticale stampato con densità pari al 100%.	1
Fill Density [%]	Percentuale di volume riempito dal materiale all'interno dell'oggetto.	Atrio: 100 Altri elementi: 25
Print speed [mm/s]	Velocità di movimento dell'estrusore durante la stampa.	40
Printing Temperature [C]	Temperatura a cui il PLA è riscaldato per essere estruso.	210
Bed Temperature [C]	Temperatura del piano d'appoggio su cui viene depositato il materiale.	40

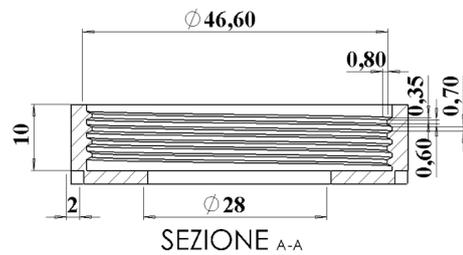
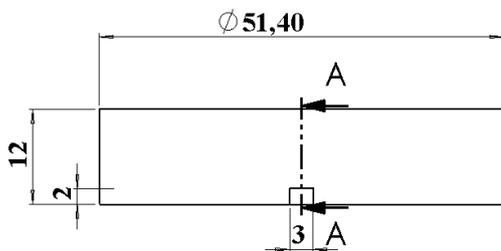
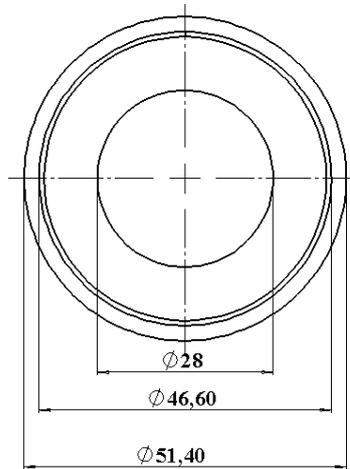
Support Type	Posizione dei supporti necessari per la corretta stampa dell'oggetto. Con <i>everywhere</i> sono costruiti anche a contatto con l'oggetto stesso.	Everywhere
Platform Adhesion Type	Tipologia di supporto per migliorare l'adesione tra il piano d'appoggio e l'oggetto da stampare.	None
Diameter [mm]	Diametro del filamento di PLA passante all'interno dell'estrusore	1,75

Di seguito sono illustrati i disegni tecnici con i dimensionamenti realizzati in Solidworks per la costruzione dell'atrio rigido.

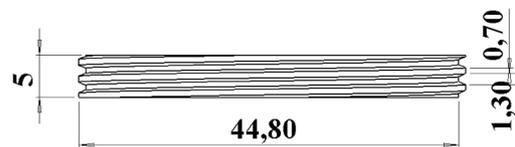
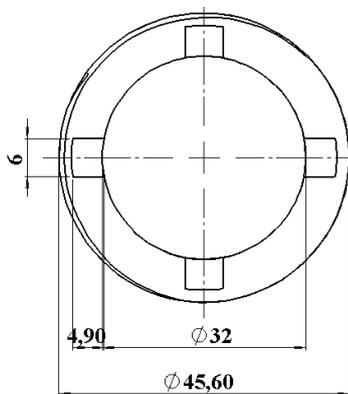
CORPO PRINCIPALE



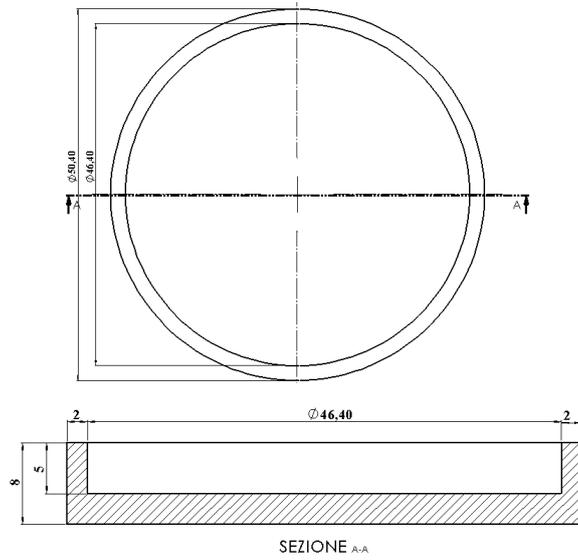
ELEMENTI FILETTATI DELLE APERTURE LATERALI PER LA FOSSA OVALIS E PER L'ACCESSO DELLA SONDA ECOGRAFICA



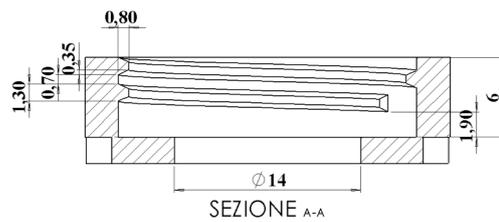
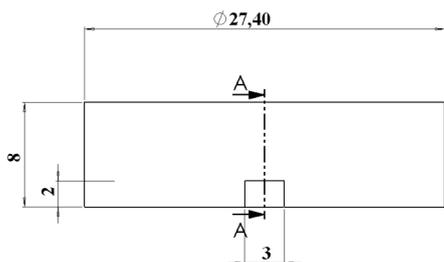
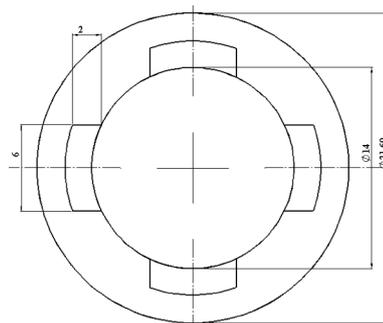
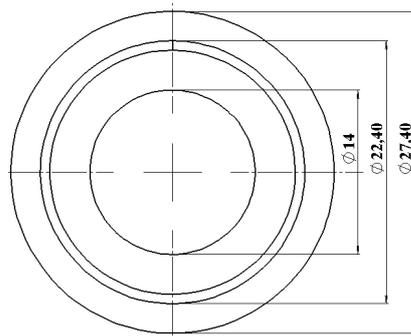
SEZIONE A-A

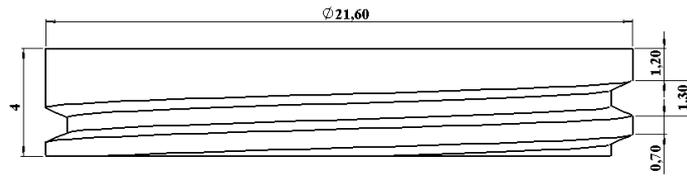


Stampo per il cilindro di silicone da interporre agli elementi filettati

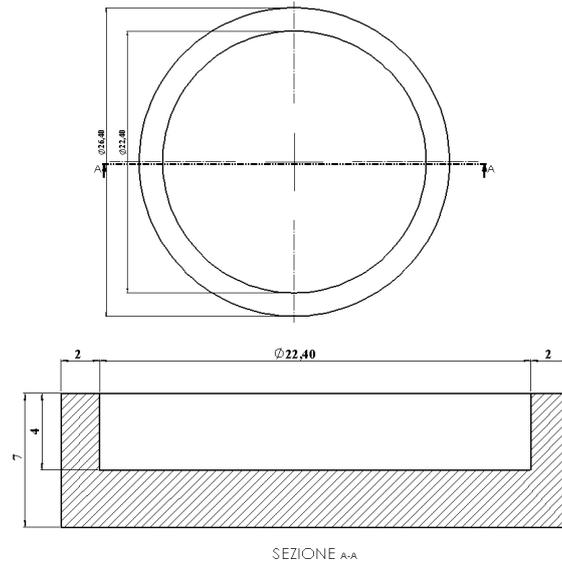


ELEMENTI FILETTATI DELL'APERTURA SUPERIORE PER L'ACCESSO DI UNA VIDEOCAMERA

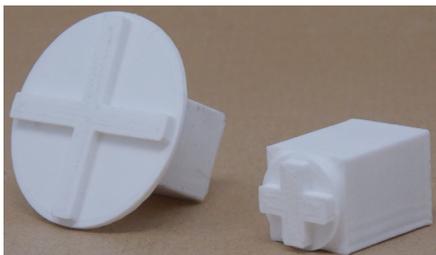
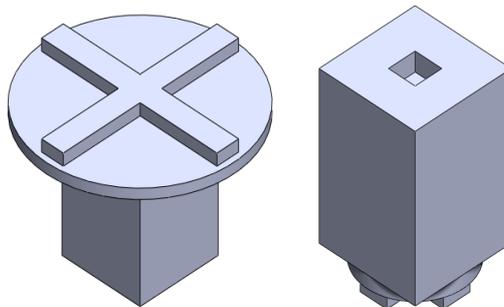




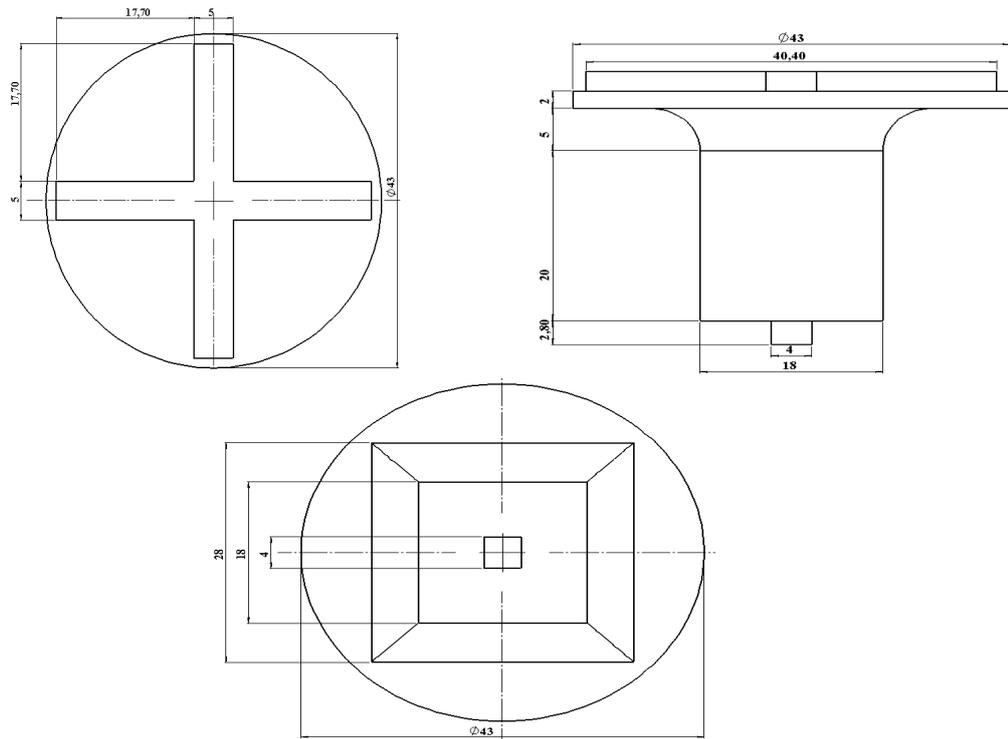
Stampo per il cilindro di silicone da interporre agli elementi filettati



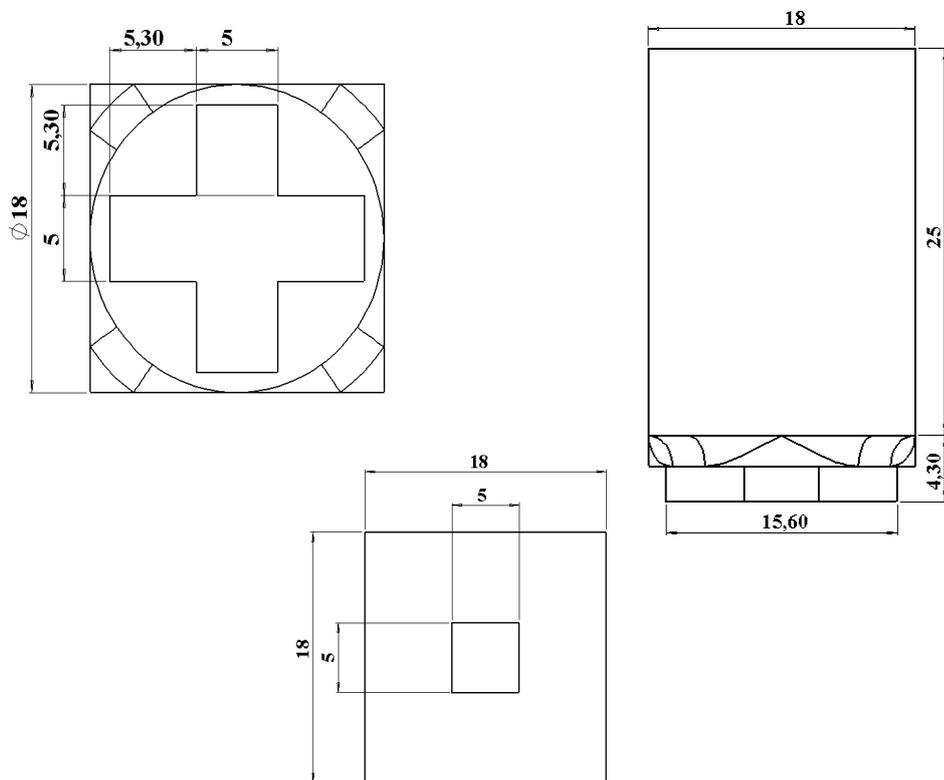
DISPOSITIVI PER L'AVVITAMENTO DEGLI ELEMENTI FILETTATI



Dispositivo grande



Dispositivo piccolo



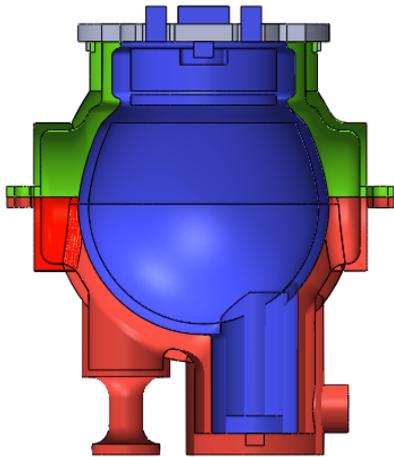
APPENDICE B

Sono di seguito indicati i valori dei parametri della stampa 3D all'interno del software Cura (Versione 15.04.6) per la realizzazione della matrice in PLA al cui interno è stato colato il silicone per creare l'atrio artificiale flessibile. La descrizione dei parametri è omessa perché sono i medesimi indicati nella tabella dell'appendice A.

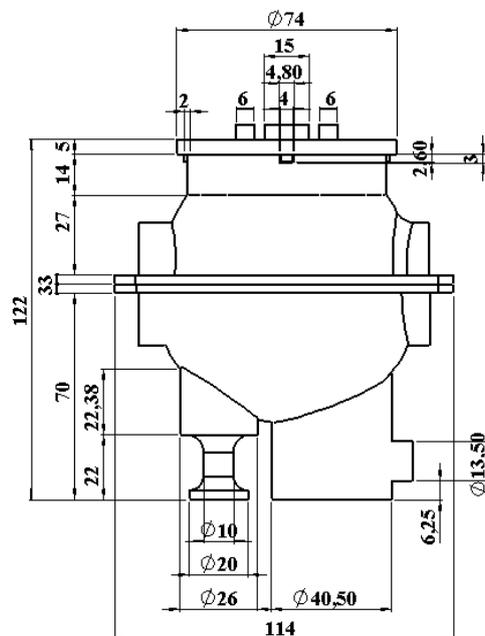
Parametro	Valore
Layer Height [mm]	0,1
Shell Thickness [mm]	1,6
Bottom / Top Thickness [mm]	1
Fill Density [%]	25
Print speed [mm/s]	40
Printing Temperature [C]	210
Bed Temperature [C]	40
Support Type	Everywhere
Platform Adhesion Type	None
Diameter [mm]	1,75

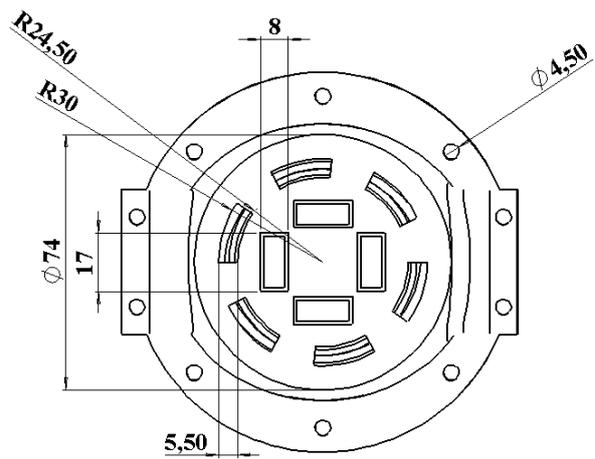
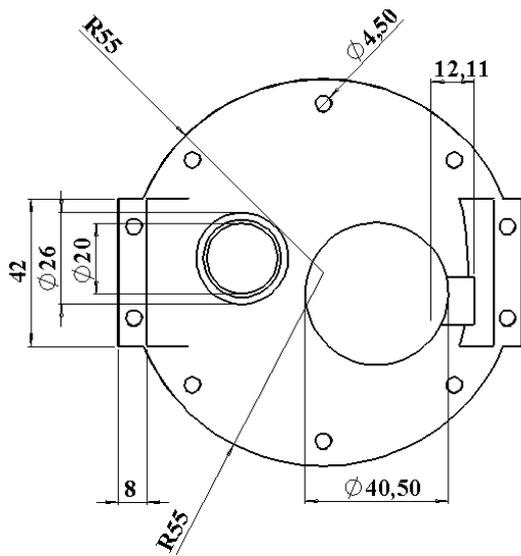
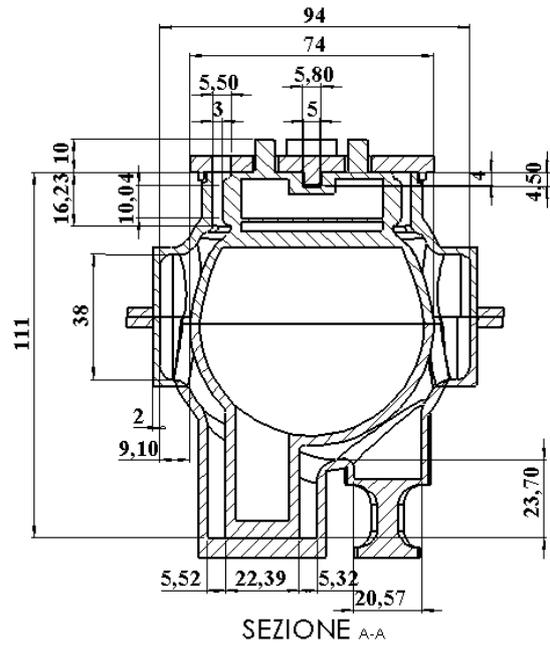
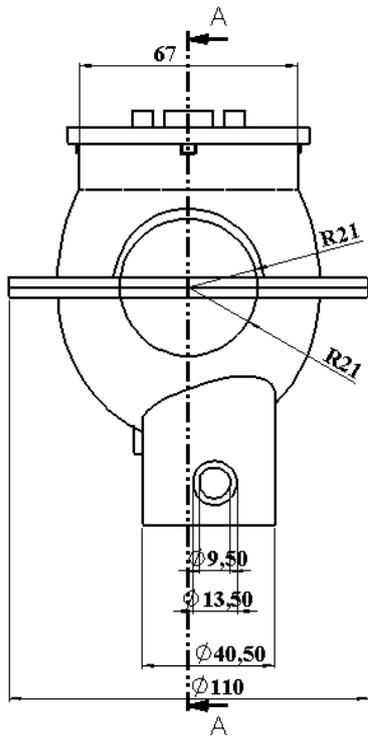
La principale differenza tra la stampa per l'atrio rigido e quello flessibile riguarda la fill density pari rispettivamente al 100% e al 25% dato che nel primo caso è necessario evitare perdita di fluido attraverso le pareti dell'oggetto quando pressurizzato.

Di seguito sono illustrati i disegni tecnici con i dimensionamenti realizzati in Solidworks per la costruzione degli stampi in cui colare il silicone per l'atrio artificiale flessibile.



ASSIEME DEGLI STAMPI PER LA REALIZZAZIONE DELL'ATRIO FLESSIBILE





ANELLO RIGIDO PER LA CONNESSIONE CON IL TESSUTO CARDIACO

