

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Caratterizzazione di dispositivi
di assistenza meccanica ventricolare**

Mauro Grigioni, Carla Daniele, Cristina Romanelli,
Umberto Morbiducci, Costantino Del Gaudio, Vincenzo Barbaro

Dipartimento di Tecnologie e Salute

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

04/3

Istituto Superiore di Sanità

Caratterizzazione di dispositivi di assistenza meccanica ventricolare.

Mauro Grigioni, Carla Daniele, Cristina Romanelli, Umberto Morbiducci, Costantino Del Gaudio, Vincenzo Barbaro
2004, 45 p. Rapporti ISTISAN 04/3

Lo scompenso cardiaco, gravoso peso per la salute pubblica, ha come terapia elettiva il trapianto cardiaco, ma per la difficoltà della procedura e per la scarsità di organi disponibili non è una soluzione sempre praticabile. Quindi è necessario rivolgersi ad altre soluzioni: le assistenze meccaniche al circolo. Lo svilupparsi delle tipologie di assistenze e del loro impiego ha portato alla necessità di valutarle e di caratterizzarle correttamente con opportuni banchi di prova. Utilizzando il sistema di prove (già realizzato presso il Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità) e l'Hemopump®HP31 come dispositivo da caratterizzare, questo lavoro fornisce una possibile linea guida per le prove, non strettamente secondo normative tecniche, ad oggi non ancora consolidate, e propone un'analisi del dispositivo nella situazione di cuore patologico e fisiologico con la possibilità di variare parametri per consentire vari gradi di assistenza. I risultati ottenuti dipenderanno dalle scelte effettuate e dalla messa a punto sperimentale, e rappresenteranno una caratterizzazione del dispositivo confrontabile con dati forniti da letteratura.

Parole chiave: Dispositivi di assistenza ventricolare, Banco di prova, Scompenso cardiaco, Esperimento di caratterizzazione

Istituto Superiore di Sanità

Hypothesis of tests for the characterisation of ventricular assist devices.

Mauro Grigioni, Carla Daniele, Cristina Romanelli, Umberto Morbiducci, Costantino Del Gaudio, Vincenzo Barbaro
2004, 45 p. Rapporti ISTISAN 04/3 (in Italian)

The heart failure is a great problem for the public welfare and has like gold standard heart transplant, but it is not a common treatment because of the complexity of procedure and of small amount of organs. It is necessary to apply to other solutions: mechanical cardiac system support. The development of types and use of assistance devices induces the need to characterize them with appropriate test bench. Given the test system, created in the Department of Technology and Health of the Istituto Superiore di Sanità (the Italian National Institute of Health), and the device under test (Hemopump®HP31), this study provides a "philosophy" of test in accordance with an analysis of device on physiological and pathological conditions of heart with the possibility to change the support. The results are due to the choice made and set up, but they are a characterisation of the device comparable with datum of literature.

Key words: Ventricular assist device, Mock circulatory system, Heart failure, Experiment of characterisation

Per informazioni su questo documento scrivere a: grigioni@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2004

INDICE

Introduzione	1
Scompenso cardiaco	2
Perché e come definirlo	2
Dati statistici	3
Dispositivi di assistenza al circolo	5
Introduzione.....	5
Tipologie.....	5
VAD a flusso non pulsatile: “resuscitative device”	5
VAD a flusso non pulsatile: supporto esterno.....	7
VAD pulsatili: supporto esterno.....	7
VAD impiantabili permanentemente.....	8
Prove sperimentali in laboratorio.....	12
Modalità e finalità	13
Protocolli.....	15
Esperimento di caratterizzazione	16
Introduzione.....	16
Dispositivo testato	16
Pompa assiale.....	17
Motore magnetico	18
Pannello di controllo	18
Esecuzione dell’esperimento	19
Messa a punto del banco di prova.....	21
Procedura seguita	22
Sequenza delle prove.....	24
Definizione dei parametri di analisi	26
Risultati della caratterizzazione del dispositivo	28
Situazione fisiologica.....	29
VIA pieno (0 mL di aria)	29
VIA semi pieno (60 mL di aria).....	31
VIA vuoto (120 mL di aria)	32
Prima situazione patologica: cardiomiopatia ipertrofica.....	34
VIA pieno (0 mL di aria)	34
VIA semi pieno (60 mL di aria).....	36
VIA vuoto (120 mL di aria)	37
Seconda situazione patologica: cardiomiopatia ischemica	39
VIA pieno (0 mL di aria)	39
VIA semi pieno (60 mL di aria).....	41
VIA vuoto (120 mL di aria)	42
Bibliografia	44

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco è ormai riconosciuto come uno dei problemi più sentiti per la salute pubblica a causa di un'incidenza in continua crescita e degli alti costi delle frequenti riospedalizzazioni e dei trattamenti farmacologici vitalizi.

Studi epidemiologici hanno mostrato come l'incidenza di tale patologia, in un anno, sulla popolazione si attesti in un intervallo di 1-5 casi per mille, dati che subiscono una notevole crescita spostandosi in una fascia di età che parte dai 75 anni, arrivando, così, fino a più di 30 casi su 1000 in un anno (1); per quanto riguarda la prevalenza, invece, si hanno valori di circa 1-2% (2).

Alla luce di queste evidenze è fondamentale capire in ogni sua sfaccettatura la patologia sotto esame e studiare i metodi di cura più efficaci. Il *gold standard* per lo scompenso è il trapianto cardiaco, ma per la difficoltà della procedura, per i canoni di scelta dei pazienti estremamente rigidi (3), ma, soprattutto, per la scarsità di organi disponibili non è possibile utilizzare questa procedura come standard di cura. È necessario rivolgersi ad altre soluzioni, come per esempio alle assistenze meccaniche al circolo (*Mechanical Cardiac Support System*, MCSS).

L'avvento delle MCSS ha portato nuove speranze per la cura dei soggetti affetti da scompenso cardiaco permettendo a chi era in attesa di un trapianto di sopravvivere fino all'arrivo dell'organo compatibile, a chi non poteva rientrare nei criteri di scelta per il trapianto di essere supportato meccanicamente riuscendo, inoltre, a recuperare fino al 60-70% dopo solo 100 giorni dall'impianto (4) e ad altri di migliorare la loro condizione, rendendo reversibili alcuni dei danni, con tecniche di "svezzamento", ovvero sollevando il cuore dal carico di lavoro eccessivo e permettendogli, così, di ripristinare delle funzioni native.

Con l'aumento delle tipologie di assistenze meccaniche disponibili e del loro impiego in clinica, sono cresciuti la necessità di testarle e di caratterizzarle nel modo più corretto e, conseguentemente, il bisogno di mettere a punto un banco di prova specializzato in tal senso (5).

Questo lavoro si occupa propriamente di fornire quella che vuole essere una filosofia di prove, non ai sensi di norme tecniche, non ancora esistenti nel campo delle MCSS, ma cercando di riproporre un'analisi del dispositivo di fronte a situazioni differenti che modellizzano tutte le condizioni del cuore dalla patologica alla fisiologica con la possibilità di variare i parametri delle assistenze al circolo come se queste fossero veramente impiantate.

Per ottenere ciò, dato il banco di prova, già realizzato presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dato il dispositivo di assistenza da caratterizzare, gentilmente prestato dall'ospedale Bambino Gesù di Roma, si deve solo creare un protocollo, una procedura da seguire per effettuare gli esperimenti di caratterizzazione.

I risultati ottenuti dipenderanno dalle scelte effettuate e dal set-up sperimentale, ma potranno, comunque, essere di riferimento per una caratterizzazione del dispositivo sotto esame e confrontabili con ulteriori dati forniti da letteratura.

SCOMPENSO CARDIACO

Perché e come definirlo

Quando in medicina o nell'ambiente medico si parla di scompenso cardiaco la speranza è che questo concetto sia interpretato correttamente da tutti, ma purtroppo non è così. La definizione scompenso cardiaco, *heart failure* nel mondo, suscita ancora molte controversie soprattutto perché l'uso del termine da parte dei clinici e quello da parte degli scienziati e degli epidemiologi è molto diverso, infatti, nel primo caso serve per definire lo stato di un singolo individuo, nel secondo caso indica una generica situazione di cuore compromesso non focalizzando la natura e le proprietà della particolare patologia (6).

Nel tempo sono state date moltissime definizioni di scompenso cardiaco come si può leggere nella Tabella 1.

Tabella 1. Alcune delle definizioni di scompenso cardiaco date nella storia

Anno	Autore	Definizione di scompenso cardiaco
1933	Lewis	Una condizione nella quale il cuore fatica a far fuoriuscire il suo contenuto adeguatamente
1950	Wood	Uno stato in cui il cuore fatica a mantenere un'adeguata circolazione per le necessità del corpo nonostante un soddisfacente livello di pressione
1980	Braunwald	Uno stato patologico nel quale una funzionalità cardiaca anormale è responsabile dell'incapacità del cuore di pompare con una frequenza commensurata con le richieste dal metabolismo dei tessuti
1985	Poole-Wilson	Una sindrome clinica causata da un'anomalia cardiaca e riconosciuta da uno schema di risposta emodinamico, renale, ormonale e neuronale caratteristico
1987	Harris	... sindrome... che interviene quando il cuore è incapace cronicamente di mantenere alta, in modo adeguato, la pressione sanguigna senza un supporto
1988	Cohn	Una sindrome in cui la disfunzione cardiaca è associata ad una tolleranza ridotta dell'esercizio ad un'alta incidenza delle aritmie ventricolari e ad un'aspettativa di vita ridotta
1993	Denolin e altri	Lo scompenso è la condizione di ogni patologia cardiaca in cui, nonostante un riempimento ventricolare corretto, o il volume di pompata è ridotto o in cui il cuore è incapace di pompare alla frequenza adeguata per soddisfare le richieste dei tessuti che mantengono dei parametri funzionali entro limiti normali
1994	Lenfant	La funzione principale del cuore è di accogliere il sangue dal circolo venoso, spingerlo nei polmoni dove viene ossigenato, e pompare il sangue così "pulito" verso tutti i tessuti del corpo. Uno scompenso cardiaco interviene quando queste funzioni sono disturbate in modo sostanziale.
1996	Poole-Wilson	Funzione ventricolare anormale, sintomi o segni di scompenso con o senza trattamenti

Tale confusione ha portato ad ottenere risultati molto diversi in vari studi epidemiologici per quanto riguarda la prevalenza e l'incidenza dei nuovi casi su popolazioni differenti, errore dovuto più a definizioni non concordi che a differenze in segni, sintomi e trattamenti dei campioni presi in esame (7).

Una corretta dicitura è legata alla conoscenza che si ha della patologia e, quindi, come si vede dalla Tabella 1, in circa cinquant'anni si sono sviluppate molte definizioni a seconda dell'aspetto della malattia che spiccava o che aveva suscitato più attenzione (per esempio, il riempimento cardiaco, l'esercizio fisico, l'adeguato supporto al corpo, le aritmie e così via).

Ancor oggi non si è giunti ad un'unica soluzione in questa diatriba e lo scompenso cardiaco viene etichettato mediante tre evidenze fondamentali:

- struttura o funzionalità anormale del cuore;
- fatica, ritenzioni di liquidi, problemi respiratori presenti con o senza trattamenti;
- ritenzione severa di liquidi, edemi diffusi.

Come si sarà già notato almeno uno di questi fattori è sempre presente nelle definizioni viste prima, ma l'enfasi con cui viene proposto crea le differenze sostanziali. E differenze sostanziali si hanno anche nel metodo di indagine che muta a seconda del parametro che si considera fondamentale, così se si pone l'attenzione sulla struttura e funzionalità cardiaca si indagherà mediante strumenti creati per diagnostica del cuore (ecocardiogrammi, ecografia transesofagea, elettrocardiogramma e così via), se, invece, si mira a riscontrare una ritenzione di liquidi sarà sufficiente un accurato esame visivo.

Si può concludere che la creazione di una definizione universale per lo scompenso cardiaco è una necessità per permettere ai clinici, agli epidemiologi e agli scienziati di tutto il mondo di continuare a studiare e a confrontarsi partendo da concetti e procedure di base comuni.

Dati statistici

Lo scompenso cardiaco è una patologia in costante crescita, come è stato accennato precedentemente, nonostante gli sforzi fatti nel migliorare i trattamenti e le cure, e un contributo fondamentale, all'instaurarsi di questa situazione, è dato dall'invecchiamento della popolazione media di anno in anno.

Gli studi hanno mostrato, infatti, come la natura e il decorso della malattia nella popolazione anziana risultino differenti da quelli nella popolazione giovane a causa della nascita di maggiori complicanze, di interazioni tra eziologie multiple e della difficoltà nell'effettuare correttamente tutta la diagnostica necessaria.

L'impatto di questa malattia sui servizi sanitari e sulla popolazione dei paesi occidentali sta diventando così dirompente da essere considerato ormai un vero e proprio problema economico, come si rileva dai dati statistici raccolti negli ultimi anni e aggiornati al 2001.

Per esempio solo in Italia nel 1997 sono stati ricoverati per scompenso cardiaco 139659 pazienti, secondo le statistiche dei registri ospedalieri (*Diagnosis Related Groups* DRG 127- insufficienza cardiaca e shock cardiogenico), e per ciascuno di essi la media del periodo di ricovero si aggirava intorno ai 10,2 giorni. Tutta questa situazione ha comportato un costo, durante l'anno preso in considerazione, di circa 393.212.000 Euro per il Paese (8).

Tale situazione si è aggravata nel 1999, quando i ricoveri per scompenso in Italia sono arrivati a 175.420 in un anno e il periodo medio di degenza a 10,3 giorni (9).

L'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ha creato, da marzo 1995, un database nazionale per lo scompenso cardiaco sfruttando le informazioni provenienti dalla rete italiana delle unità cardiologiche ospedaliere (*Italian Network on Congestive Heart Failure*, IN-CHF). Proprio grazie a questo lavoro si è potuto osservare non solo l'incidenza della

patologia, ma anche quale, in Italia, sia la causa scatenante più comune e quale la percentuale di mortalità.

Così considerando, per esempio solo il mese di Gennaio del 2000, si può rilevare che su 11.070 pazienti ricoverati in 150 unità cardiologiche diffuse in tutta la nazione solo il 33,5% era in un'età superiore ai 70 anni e l'eziologia più frequente risultava essere per il 39,8% una compromissione ischemica, per il 31,0% una cardiomiopatia dilatativa e in fine per il 12,9% l'ipertensione. Approssimativamente un quarto dei pazienti ha subito una riospedalizzazione durante il primo anno di follow-up di cui più della metà dei casi considerata urgente.

Degli schedati il 29,8% appartenevano ad una classe NYHA (*New York Heart Association*) III-IV.

Purtroppo la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco è scarsa e solo l'84,4% di questi rimane vivo dopo un anno. Si ricorda che la sopravvivenza ad un anno per la classe NYHA I-II è del 89,5% e che per quella III-IV è del 73,1%.

Gli studi effettuati hanno, quindi, rilevato come si possano delineare correttamente l'evoluzione epidemiologica della patologia, la risposta dei clinici e le forze impiegate dal sistema sanitario, ma anche come solo una piccola parte dei casi di scompenso siano in effetti seguiti da cardiologi, situazione che non facilita il diffondersi di un'esperienza specifica tanto quanto servirebbe (8).

DISPOSITIVI DI ASSISTENZA AL CIRCOLO

Introduzione

Come si è precedentemente affermato, lo sviluppo delle assistenze ventricolari ha avuto, negli ultimi anni, un incremento esponenziale e tutte le ditte produttrici le considerano come delle carte vincenti da giocare per il futuro impiegando quindi sempre più tecnologie e contributi intellettuali anche sfruttando il supporto di altre associazioni come per esempio la NASA (*National Aeronautics and Space Administration*).

Il progetto di questi sistemi di assistenza ventricolare toccando vari aspetti, ingegneristici e non, risulta molto complesso. Come primo scopo c'è quello della funzionalità dal punto di vista medico ovvero come usare, impiantare e gestire il dispositivo, poi ci sono gli aspetti più tecnici come quello fluidodinamico, essere in grado di manipolare correttamente i flussi di sangue, quello meccanico, creare motori e pompe dimensionate al problema e con la massima efficienza, quello elettronico, gestire completamente il dispositivo per mezzo della console e controllare i parametri di funzionamento con la telemetria, e quello elettrico, l'alimentazione del sistema vero nodo cruciale.

Alla luce di ciò le scelte possibili sono moltissime e così, sullo scenario mondiale, si possono ad oggi trovare diverse tipologie di assistenze ventricolari ciascuna differente dall'altra e ciascuna volta ad uno specifico utilizzo; per aiutare nella catalogazione mentale nel paragrafo successivo si cercherà di fornire un'istantanea, anche se non completa, della situazione attuale.

È doveroso sottolineare che se pur lo sviluppo procede velocemente, tanto non si può dire dell'impiego che soffre di una ancor debole informazione e di una scarsa cultura riguardo l'argomento.

Tipologie

Le assistenze meccaniche al circolo (MCSS), o più comunemente chiamate di assistenza ventricolare VAD (*Ventricular Assist Device*), possono supportare sia la parte sinistra (LVAD: *Left Ventricular Assist Device*) che la parte destra (RVAD: *Rigth Ventricular Assist Device*) del cuore od entrambe (BVAD: *Biventricular Assist Device*).

Attualmente in commercio si possono trovare quattro categorie di assistenze (di seguito descritte) legate alle quattro modalità fondamentali di utilizzo, in cui successivamente è possibile effettuare ulteriori sottodivisioni più specifiche dovute alle forme, alla tipologia di impianto, alla durata del supporto e alle altre caratteristiche peculiari dei dispositivi.

VAD a flusso non pulsatile: “resuscitative device”

Questi sono usati principalmente nei laboratori di cateterizzazione cardiaca, nelle unità di terapia intensiva (*Intensive Care Unit, ICU*), nei dipartimenti addetti alle emergenze per pazienti sofferenti a causa di uno shock cardiogenico acuto che non rispondono alla terapia farmacologia o all'uso delle pompe intraortiche.

Questi dispositivi, non pulsatili, sono composti da una membrana polmonare, da uno scambiatore di calore e da una pompa centrifuga, tutte queste parti, poi, sono connesse ad una sorgente di gas attraverso un mixer che permette appropriati scambi dei flussi gassosi.

Il flusso di sangue attraversa la membrana polmonare mentre l'ossigeno e l'anidride carbonica vengono diffusi dalla stessa. Lo scambiatore di calore serve per mantenere il sangue sempre ad una temperatura costante.

Il corpo centrale è la *pompa centrifuga* che, pur essendo la prima forma di VAD usata, è ancora sul mercato grazie alla sua semplicità, accessibilità e facile applicabilità. Questa pompa, inserita tra l'apice e la base del cuore, crea un flusso non pulsatile attraverso un rotore magnetico alimentato a corrente. La forza centrifuga è usata per generare energia che spinge il sangue, entrato dalla sommità della pompa, ad uscire dalla base della stessa nella direzione corretta del flusso. L'uscita della pompa è proporzionale alla velocità di rotazione del rotore e riesce a provvedere alle necessità circolatorie dell'organismo.

Questo è un supporto che può essere impiegato sia per la parte destra che per la parte sinistra del cuore e, normalmente, si tende a non prolungare il tempo di utilizzo (circa dieci giorni per gli adulti, un po' di più per i bambini) per limitare le complicanze.

I vantaggi, ricapitolando, sono sicuramente nella semplicità e nell'adattabilità dell'utilizzo, nella protezione da emboli e nel minimo trauma che produce nel sangue e nel corpo non necessitando di estese incisioni toraciche.

Gli svantaggi sono legati al tempo di utilizzo ovvero alla capacità di ridurre o limitare il flusso d'uscita del sangue prima che la pressione raggiunga un limite tanto elevato da danneggiare le piastrine e i globuli rossi.

Un secondo VAD che si può annoverare in questo primo gruppo è la *membrana di ossigenazione extracorporea* (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO*), detta anche supporto cardio-polmonare, che si compone di una membrana ossigenatrice di uno scambiatore di calore e in linea con i precedenti di una *roller pump* (descritta successivamente) o di una pompa centrifuga. Questo tipo di supporto richiede una somministrazione continua di eparina che non sempre è possibile in pazienti che hanno avuto una cardiectomia.

I migliori risultati si hanno quando l'ECMO è inserita entro 30 minuti dopo l'intervento e usata per non più di 24 ore. Nel caso in cui a farne uso sono pazienti destinati ad un trapianto, la ECMO deve essere sostituita da un elemento di assistenza più sofisticato nell'arco di 12 o 24 ore dopo l'istituzione del supporto cardio-polmonare.

Sempre tra i dispositivi non pulsatili è da ricordare la *roller pump* che inizialmente fu subito usata per il recupero dopo una cardiectomia, data la sua estrema adattabilità agli standard delle macchine di bypass cuore-polmone.

Il sistema consiste in una cannula, un insieme di tubi per circolazione extracorporea e una pompa rotante che provvede a pompare il sangue in circolo con una velocità di circa 5 L/min.

I vantaggi, chiaramente, sono il basso costo e la facilità di utilizzo, mentre gli svantaggi sono la possibilità di ostruzione e cavitazione della cannula, la necessità di impiegare anticoagulanti, le limitazioni di flusso, il trauma delle cellule del sangue e l'emolisi dovuta alle forze di *shear* generate e la non pulsatilità.

Normalmente l'uso della *roller pump* è limitato al supporto durante gli interventi chirurgici come circolazione extracorporea nei bambini e nei neonati che, date le dimensioni corporee, richiedono un flusso più basso rispetto agli adulti.

Simile alla *roller pump* come utilizzo è anche l'*Hemopump*.

Questa assistenza consiste in una pompa assiale ad alta velocità intravascolare, contenuta in una cannula a perfusione che è inserita attraverso la valvola aortica dentro il ventricolo sinistro. Il dispositivo si occupa di fornire un supporto ventricolare garantendo un flusso di 4-5 L/min.

Se pure di dimensioni ridotte, facile da inserire con un'incisione contenuta, di costo relativamente basso, caratteristiche atte a rendere il dispositivo molto desiderabile e diffuso, l'*Hemopump* nel tempo non ha riscosso il successo sperato.

VAD a flusso non pulsatile: supporto esterno

Questi dispositivi di assistenza sono costituiti da tutte le parti elencate per la categoria precedente e hanno le stesse specifiche, la differenza si trova nella modalità d'uso. Infatti i primi vengono utilizzati per un tempo limitato, per situazioni di emergenza contingente e si deve sottoporre il paziente ad una continua terapia anticoagulante; questi, invece, sono indicati come supporti esterni per pazienti in attesa di un trapianto cardiaco. Il tempo di supporto varia chiaramente a seconda delle disponibilità di organi, ciò implica che i dispositivi devono essere in grado di mantenere delle condizioni di funzionamento fisiologico del cuore per un tempo più lungo evitando di compromettere sia la struttura dei globuli rossi, cercando di ridurre l'emolisi, che il sistema immunitario del paziente, cercando di evitare possibili infezioni.

VAD pulsatili: supporto esterno

Sono la più recente e la più avanzata forma di supporto meccanico usato in tutto il mondo. Si tratta di dispositivi che sfruttano getti o soffi d'aria che comprimono delle sacche creando un flusso pulsatile controllabile dall'esterno tramite una console pneumatica.

Possono operare in tre diversi modi basati sulle necessità del paziente:

- *frequenza fissa*
una frequenza asincrona rispetto a quella cardiaca, modalità usata quando c'è bisogno di un flusso basso, quando si è nella fase di prossimo abbandono dell'assistenza o in quella dei trattamenti preventivi;
- *modo sincrono*
una frequenza sincrona con quella cardiaca, modalità in cui si possono ottenere volumi di pompata e frequenze cardiache variabili a seconda delle richieste del corpo;
- *riempimento volumetrico*
è il VAD stesso in questo caso a fissare il volume di pompata e a variare la frequenza cardiaca basandosi sull'ECG del paziente. In questo modo si ottiene il massimo della gettata cardiaca.

Gli svantaggi più grandi di questi VAD sono la complessità, i costi e la preparazione che si deve fornire all'operatore per gestirli. Dall'altra parte si propongono come dispositivi versatili che possono essere usati mono e biventricolarmente e la cui cannula consente un accesso sia atriale che ventricolare.

I dispositivi esterni pulsatili non sono adatti a terapie per bambini, ma solo per adulti dato che il loro flusso non basso (da 4,5 a 6 L/min) potrebbe causare ipertensione in piccoli pazienti. Sono dotati inoltre di valvole sintetiche, e questo comporta la necessità di somministrare anticoagulanti per ventiquattro ore dopo l'impianto.

Si può ora procedere ad una rapida rassegna di vari tipi di VAD pulsatili da uso esterno.

Nei due modelli *Thoratec® VAD* e *Symbolon® VAD*, per esempio, si lavora con una cannula che attraversa la parete addominale anteriore e il dispositivo pompa lavorando in parallelo con la circolazione naturale.

Il *Symbolon® VAD* approssimativamente ha un flusso di circa 5 L/min ed è efficace per pazienti fino ad un peso massimo di 80 kg.

Il *Thoratec®* è considerato molto versatile, si può usare come supporto sia a lungo che a breve termine e la sua posizione lo rende pratico per i pazienti che hanno appena subito una cardiectomia o che stanno attendendo un trapianto cardiaco.

La caratteristica, vero punto di forza del *Thoratec®*, è essere stato progettato e disegnato come se fosse un VAD impiantabile, da cui, naturalmente, differisce per la posizione di utilizzo

(viene posizionato sulla parete addominale esterna del torace e collegato da una cannula al cuore), per la necessità di somministrazione di anticoagulanti, a causa della presenza di componenti meccanici delle valvole, e per la presenza di una console.

Quest'ultima ha, al suo interno, due moduli di controllo uno che provvede alla creazione della condizione di vuoto nella vescica, l'altro della corretta pressione; questo meccanismo permette alla pompa a sacca elastica, contenuta nel *case* di plastica, di contrarsi e di distendersi e, quindi, al sangue di essere pompato in modo corretto.

La pompa ha un volume di pompata di 65 mL ed è in grado di produrre un flusso di circa 6,5 L/min con una frequenza cardiaca di 100 battiti per minuto.

Il dispositivo si può utilizzare sia come supporto univentricolare che biventricolare curandosi solo di effettuare due montaggi differenti per il caso del singolo o del doppio dispositivo.

Un'altra assistenza che si può prendere in esame è la *ABIOMED BVS 5000® VAD*, un sistema pneumatico pulsatile che simula il funzionamento fisiologico del cuore attraverso un flusso pulsatile esterno.

La caratteristica è che la camera della pompa non si alloggia sul torace, ma vicino al paziente come una vera circolazione extracorporea. La vescica atriale si riempie passivamente per mezzo di una cannula, mentre quella ventricolare è unita direttamente alla console mediante una linea pneumatica da 0,63 cm. Quest'ultima si autoregola cambiando il flusso del sangue e la frequenza in base al riempimento della pompa sotto la guida di un microprocessore.

Le due vesciche sono separate dai tubi di uscita mediante due valvole tripla flangia (*trileaflet*) in poliuretano create appositamente per questo sistema. Le cannule sono di Dacron rivestite per migliorare l'accoppiamento con i tessuti nei siti d'uscita. Il volume di *priming* del circuito misura circa 600 mL e a regime la pompa è in grado di produrre un flusso di 5 L/min.

In ultimo è bene ricordare che, solitamente, questo dispositivo è usato quando il recupero del miocardio è atteso e certo (in seguito ad una miocardite acuta o ad una cardiectomia, per esempio).

VAD impiantabili permanentemente

Sono dispositivi di assistenza dotati di pompe elettriche o pneumatiche che vengono impiantati nel torace in modo permanente. Le loro caratteristiche tecniche garantiscono un flusso elevato e, teoricamente, non necessitano dell'uso di anticoagulanti a meno che non siano dotati di valvole meccaniche. La loro compattezza e posizione di impianto prossima all'apice del ventricolo sinistro, inoltre, donano al paziente una mobilità senza vincoli ed è tale libertà il grande vantaggio rispetto ai dispositivi precedentemente illustrati.

Queste assistenze sono, tuttavia, destinate solo all'uso negli adulti dato che il loro flusso è particolarmente elevato, circa 8-9 L/min, e anche nella dinamica d'impianto si preferisce che il paziente sia grande e non solo d'età infatti, sia pure di dimensioni ridotte, il dispositivo si posiziona male in persone eccessivamente magre o di piccola corporatura.

Lo svantaggio maggiore è che si presentano come dispositivi a camera specifica, disegnati, quindi, come LVAD sono adatti ad una cannulazione sinistra del ventricolo, e non possono essere usati in altro modo non prevedendo né una cannulazione del ventricolo destro né dell'atrio sinistro. Non è da dimenticare poi, che, essendo dispositivi impiantabili sorge anche il problema dello spazio nella cavità addominale che, nel caso di un RVAD, sarebbe insufficiente.

L'impianto di VAD risulta essere ancora un'operazione delicata e stressante psicologicamente per il paziente dato che comporta un bypass cardiopolmonare. La procedura ideale per questo impianto è quella di sottoporre il paziente ad una terapia inotropica in dosi pesanti e posizionare il dispositivo prima della comparsa di disfunzioni renali misurabili. Dopo l'operazione temporaneamente, per i primi giorni, si deve far uso di un supporto esterno che

aiuti la parte destra del cuore (RVAD). Infatti, il bypass cardiopolmonare e le trasfusioni comportano un repentino aumento del ritorno venoso nel ventricolo destro e anche un aumento temporaneo della pressione nell'arteria polmonare. Il supporto esterno, quindi, permette di limitare questo flusso iniziale a 5-6 L/min per poi riaumentarlo lentamente. In aggiunta a ciò, l'inserimento temporaneo del RVAD limita le disfunzioni epatiche e le coagulopatie.

I VAD impiantabili pur essendo molto costosi suppliscono a questo inconveniente con i benefici dati dalla possibilità di deambulazione. Questa opportunità, infatti, aiuta la guarigione e riduce il rischio di infezioni, previene la perdita di forza, resistenza e coordinazione motoria e diminuisce l'insorgere di complicanze respiratorie, gastrointestinali, renali e psicologiche legate ad un paziente costretto a letto. Migliorando la qualità della vita risulta anche più facile accettarlo come dispositivo di "attesa" in vista di un futuro trapianto limitando, nello stesso tempo, i rischi di un'emergenza improvvisa di trapianto cardiaco.

Si può portare l'esempio di vari modelli come il *Novacor*® un'assistenza ventricolare della parte sinistra che è fatta da due pompe a forma di sacca che lavorano dualmente e sono impiantate nella parete addominale e sorrette dalla muscolatura. Un cavo sottocutaneo arriva dall'esterno e dà la possibilità di un monitoraggio e di un'alimentazione.

Anche i dispositivi *HeartMate*® sono impiantabili, ma non completamente scollegati da una, sia pur piccola, console esterna che si occupa del monitoraggio e dell'alimentazione. Se ne possono trovare due tipi uno controllato pneumaticamente e l'altro elettricamente.

Il primo, nato circa nel 1986 e diffuso a livello mondiale nel 1994, si chiama *IPLVAS (Implantable Pneumatic Left Ventricular Assist System)* ed è costituito da una pompa in lega di titanio, composta da una camera per il sangue e una per l'aria, separate da un diaframma in poliuretano flessibile, un cavo di pilotaggio e due canali uno d'uscita e uno d'ingresso. Ogni canale è un condotto fatto da una gabbia di titanio che contiene una valvola porcina di 25 mm di diametro, tutto all'interno di una maglia di Dacron, un materiale biocompatibile. La pompa al suo interno facilita l'adesione delle cellule biologiche sulla sua superficie evitando o comunque limitando la crescita di colonie batteriche.

La console di comando è sufficientemente piccola ed è attrezzata con un pannello che mostra, contemporaneamente, la frequenza di pompaggio, il volume di pompata e il flusso totale; la stessa risulta semplice da programmare e da far funzionare e, inoltre, si può agevolmente trasportare su di un carrello in modo da permettere al paziente la deambulazione.

Il *IPLVAS* come bilancio totale garantisce un volume di pompata di 83 mL, una frequenza cardiaca al massimo di 140 battiti/min e un flusso di circa 12 L/min.

Il secondo tipo di *HartMate*® è il *VELVAS (Vented Electric Left Ventricular Assist System)* un dispositivo recente, si usa dal 1991 circa, e relativamente facile da usare e semplice da trasportare. Grazie a queste caratteristiche può essere gestito dal paziente o dai suoi familiari al di fuori dell'ospedale. Il malato può ricominciare a condurre una vita quasi normale e anche a lavorare aspettando, per esempio, un donatore compatibile per il trapianto.

I componenti della pompa sono i medesimi del modello precedente (*IPLVAS*), solo che la camera dell'aria qui è sostituita dalla camera del motore alimentato elettricamente. La console esterna è molto piccola e include un'unità base, delle batterie e un corredo di cavi molto lunghi e, tramite questa, vengono mostrati continuamente i parametri di controllo del VAD e le informazioni riguardanti l'impianto. Il dispositivo nel complesso può operare con un volume di pompata di 83 mL ad una frequenza cardiaca di 120 battiti/min e ottenere un flusso di circa 10 L/min.

Sempre nella gamma dei dispositivi di assistenza impiantabili, ma che prevedono un'alimentazione esterna, rientra lo studio dal 1960 di DeBakey che finalmente nel 1966 riuscì ad impiantare il suo primo VAD e dopo dodici anni, esattamente nel 1988, con l'assistenza degli ingegneri della NASA a creare il *MicroMed DeBakey VAD*™.

Tale dispositivo rientra in una nuova generazione di assistenze al circolo impiantabili, infatti, il suo peso è di appena 7 grammi e le sue dimensioni sono 30 mm per 76 mm, che, approssimativamente, si possono considerare come un decimo di quelle dei dispositivi di assistenza in uso normalmente. Proprio queste dimensioni lo fanno pensare come prodotto di largo consumo, intendendo con ciò di possibile uso da parte anche delle persone per cui risultasse impossibile l'impianto di oggetti eccessivamente voluminosi. Anche il posizionamento di questo VAD è influenzato dalle sue ridotte dimensioni, risultando, infatti, più semplice degli altri.

Il MicroMed DeBakey VAD™ è una pompa assiale in miniatura che prendendo sangue dal ventricolo sinistro attraverso una cannula in titanio inserita nell'apice del cuore lo porta all'aorta ascendente mediante un tubo di Dacron.

Nella piccola pompa c'è solo una parte che si muove detta induttore, sulle cui palette sono fissati magneti che lavorano con il motore per ottenere uno *spin* tra 7500 e 12500 giri al minuto e fornire un flusso di più di 10 L/min. La pompa è comandata da un motore a corrente continua, collegato con l'esterno mediante un cavo che passa attraverso l'addome in corrispondenza della cresta iliaca destra. Questo cavo porta ad un *controller*, contenente l'alimentazione del sistema, che per le sue ridotte dimensioni e per il suo minimo peso consente un movimento illimitato del paziente.

Degno di nota è anche il progetto della Cleveland Clinic Foundation un VAD totalmente impiantabile come supporto al ventricolo sinistro chiamato *IVAS (Innovative Ventricular Assist System)*. Il tutto si basa su un nucleo centrale, dato da una pompa centrifuga non pulsatile molto piccola, guidata da un motore alimentato da un sistema di trasferimento di energia transcutaneo (*TETS Transcutaneous Energy Transfer System*), anche questo un ritrovato molto innovativo e particolare. Una batteria interna provvede ai casi d'emergenza. La pompa lavora in parallelo con il ventricolo sinistro, alleggerendo il carico dato al cuore tanto che il sistema si propone di ottenere il 90% di riabilitazione in 5 anni di utilizzo. Nella Figura 7 si mostra il dispositivo e un disegno esplicativo per il sistema di alimentazione.

I vantaggi di questo dispositivo, oltre a quello di garantire un ottimo recupero, sono il costo e le dimensioni. Infatti lo *IVAS* è piccolo abbastanza per essere impiantato bene in qualsiasi tipologia di paziente ed è molto meno costoso di qualsiasi altro dispositivo o di un trapianto; in più presenta il grande vantaggio di essere totalmente impiantabile senza cavi o tubi esterni.

L'ultimo tipo di VAD impiantabile che si presenta in questo sommario elenco è il *Heartsaver VAD™*, un dispositivo completo e, anch'esso, interamente impiantabile, risulta, infatti, monitorato, alimentato e controllato in modo remoto sfruttando il sistema di trasferimento di energia transcutaneo (*Transcutaneous Energy Transfer System, TETS*) e una tecnologia di biotelemetria. Tutto ciò permette al paziente di riacquistare totalmente le sue abitudini e anche psicologicamente di sentirsi meno limitato e, quindi, in un certo senso, non più affetto dalla patologia.

Anche la forma di questo VAD è stata progettata nella ricerca di funzionalità e comodità infatti, il *case* (cassa esterna) del dispositivo segue l'andamento della parete toracica e con dei condotti relativamente piccoli unisce l'apice del ventricolo con l'aorta ascendente.

Ritornando a parlare del *TETS*, esso consiste in un conduttore avvolto a spirale da applicare esternamente sulla pelle in corrispondenza di un'altra spirale, questa volta impiantata, entrambe sono collegate a due controlli, uno esterno e uno interno. Con il *TETS* è possibile così, trasferire l'energia necessaria al dispositivo dall'esterno all'interno del corpo. La batteria interna ha una certa autonomia, in modo da permettere di staccare quella esterna consentendo al paziente maggiore libertà e la possibilità di non essere limitato in nulla dalla presenza del dispositivo, e magari, di potersi concedere anche un bagno nei periodi estivi.

Il tutto viene affiancato da un sistema di biotelemetria, che permette un monitoraggio da parte dei medici, basato sulla trasmissione bidirezionale dei dati attraverso la pelle e i tessuti mediante infrarossi. Il clinico, a distanza, basandosi su di un collegamento telemetrico può monitorare il paziente e variare i parametri di controllo senza la necessità della presenza fisica del malato.

Non avere più necessità di incidere la pelle, data l'assenza di collegamenti esterni riduce il rischio di infezioni e rende il dispositivo più tollerabile da parte del paziente.

Sono ancora due le tipologie di VAD che restano da analizzare relativamente alle assistenze totalmente impiantabili e si configurano come la tipologia più semplice e quella più complessa.

Il primo risalente al 1972, il *IABP (Intra Aortic Balloon Pump)*, rappresenta l'assistenza circolatoria più semplice e più comunemente usata per un supporto momentaneo dopo, per esempio, uno shock cardiogeno, un posizionamento di stent od un bypass cardiopolmonare. Il dispositivo si compone di un pallone di polietilene montato su un catetere semirigido che viene inserito, generalmente, dall'arteria femorale. Tale palloncino, viene posizionato nell'aorta discendente circa a 2 cm dall'arteria subclavia sinistra e viene riempito di elio, un gas inerte, che ha una bassa viscosità e si diffonde velocemente in caso di rottura. Il riempimento del pallone può essere sincronizzato all'elettrocardiogramma, al segnale della pressione sanguigna, ad un pacemaker o ad un suo *clock* interno fino a supportare una frequenza cardiaca di 140 battiti/minuto. La console che lo pilota è piuttosto ingombrante e pesante (le sue dimensioni sono di 109x56x41 cm e il suo peso circa 85 kg), ed è fornita di batterie che le permettono un monitoraggio continuo per due ore. Il IAPB può essere usato per pazienti di ogni età con l'accortezza di variare, in base a quest'ultima, la dimensione della pompa (sono disponibili valori che variano da 2.5 cc a 50 cc).

Il secondo tipo è il *Total Artificial Heart (TAH)* questo è un dispositivo che provvede al controllo completo del sistema cardiovascolare garantendo sempre un flusso di 8-10 L/min. Il VAD in questione rende il paziente libero di muoversi come i modelli impiantabili, ma non è particolarmente usato date le complicanze che comporta, come trombo-emboli, infezioni e a lungo termine problemi meccanici. Attualmente si limita l'uso dei TAH per quei pazienti destinati ad un futuro trapianto cardiaco, ma l'idea è quella di creare un dispositivo che supporti soprattutto quella categoria di persone che hanno forti limitazioni (fisiche, strutturali, psicologiche, e così via) per il trapianto e che, in questo modo, avrebbero maggiori possibilità di sopravvivenza. Molto importante è anche l'aiuto che il TAH darebbe per colmare il forte divario tra pazienti in attesa di trapianto e disponibilità e di organi ed, infine, risulta particolarmente indicato anche in tutti quei casi in cui sono state precedentemente impiantate, nel paziente, delle valvole meccaniche.

Tra i dispositivi di assistenza meccanica totalmente impiantabili ne ricordiamo due tra i più conosciuti: il JARVIK ed il LIOTTA.

I passi da giganti fatti negli ultimi anni nello sviluppo dei VAD, ci fanno pensare di essere solo all'inizio; ci sono ancora scogli da superare come l'incompatibilità tissutale, le emorragie che colpiscono il 30%-50% dei pazienti, i fenomeni di trombo-emboli, le ostruzioni delle cannule, le complicanze a vari organi, tra cui i reni, la necessità di assistere non solo il ventricolo sinistro, ma anche la parte destra (risolta dall'aggiunta anche di un RVAD o di un BIVAD) e la modalità di alimentazione, tuttavia il futuro di questi dispositivi è pieno di grandi e utili traguardi, fino a diventare degli elementi indispensabili nella cura dello scompenso cardiaco.

Prove sperimentali in laboratorio

Dal momento in cui un dispositivo medico viene progettato a quello in cui viene certificato CE e immesso sul mercato trascorrono vari anni in cui si cerca, da una parte di validarne, a differenti livelli, l'efficienza, la funzionalità, la forma, il comportamento e ogni caratteristica e dall'altra di proseguire nello studio di nuove soluzioni che permettano continui miglioramenti.

Per quanto riguarda il primo aspetto i passi e la tempistica da seguire sono quelli di effettuare inizialmente le prove *in vitro*, indagini sperimentali in laboratorio, per poi spostarsi a quelle *in vivo*, prove direttamente su animali, e solo successivamente alle sperimentazioni cliniche su pazienti umani. Il quadro si conclude dopo molti anni quando si è in grado di effettuare anche l'analisi della riuscita e dei problemi a "lungo termine".

Per il secondo aspetto da tempo si sono creati vari progetti preposti alla ricerca e alla sperimentazione come per esempio il *Medical and Health Research Programme* della Commissione della Comunità Europea (*Commission of the European Communities, CEC*), attivo dal 1989, che coinvolse ricercatori, clinici e gruppi industriali attivi nel settore in una struttura chiamata HEART (*Heart Assist and Replacement Technology*). La CEC si occupava di tutti gli aspetti al livello organizzativo (viaggi, meeting, congressi, pubblicazioni, informazione e così via) mentre le ricerche erano finanziate dai singoli stati membri.

Le attività da gestire in questo campo sono molte ed eterogenee, risulterà, quindi, più semplice pensarle divise in quattro grandi fasce:

- *Sviluppo dei supporti meccanici di assistenza circolatoria (MCSS)*
L'obiettivo di quest'area è il supporto tecnologico allo sviluppo delle pompe cardiache con particolare cura, soprattutto, verso il loro l'aspetto meccanico e ingegneristico. Per esempio vengono curati il disegno meccanico della pompa, il trasferimento e la trasformazione di energia, le caratteristiche fluidodinamiche, la caratterizzazione *in vitro* e così altre.
- *Biomateriali per le MCSS*
In questo caso lo scopo è quello di supportare la ricerca nella scelta dei materiali più appropriati per l'uso clinico delle MCSS alla luce delle possibili interazioni tra il materiale biologico e quello meccanico.
- *Applicazioni cliniche delle MCSS*
Lo scopo primario di questa area è quello di migliorare le tecniche e le procedure d'impianto in modo che siano sicure e di successo così da poter ridurre o, nel migliore dei casi, eliminare i rischi di infezioni od errati posizionamenti. Anche in questo caso ci sono protocolli e metodiche, tuttora in studio, da seguire e alle quali appoggiarsi per operare correttamente.
- *Alimentazioni delle MCSS*
Questi dispositivi, per piccoli e innovativi che possano diventare, avranno sempre bisogno di essere alimentati ed è proprio questo un nodo difficile da sciogliere che affligge non poco i ricercatori. L'alimentazione deve essere nello stesso tempo duratura il più possibile, ma piccola e leggera per permettere al paziente una migliore condizione di vita, innovativa, ma non apportare problemi col tempo. Uno degli ultimi approcci è quello del passaggio di energia per radio frequenza in modo transcutaneo e ora è in studio una forma di energia auto generata esattamente dai muscoli scheletrici che sembra essere veramente valida, se non altro alle basse frequenze, dato che arrivati a circa 150 battiti per minuto il muscolo non reagisce più agli stimoli. Il muscolo che si preferisce usare è quello dorsale della fascia lata. Il decorso post operatorio richiede, ogni giorno per due

settimane dopo l'operazione e ogni due settimane per il tempo a venire, un controllo con la fluoroscopia, esame che risulta essere vicino ad un'ecocardiografia, ma, in più, offre l'opportunità di osservare il movimento del cuore all'interno del torace durante la stimolazione muscolare. Tale investigazione aiuta a dosare correttamente la forza di contrazione del muscolo in esame.

Modalità e finalità

Questo lavoro si occupa di analizzare i risultati della caratterizzazione di un dispositivo di assistenza mediante prove *in vitro* con un *Mock Loop Circulatory System* ovvero con un banco di prova preparato opportunamente.

Non è solo questo il possibile approccio allo studio dei dispositivi di assistenza infatti le tipologie di circuiti per il test di tali strumenti di supporto ventricolare sono varie (10), divise essenzialmente in base allo scopo della loro indagine, e possono essere classificate in tre fasce principali:

– *Caratterizzazione del dispositivo*

Si occupano di analizzare il dominio di operatività dell'assistenza ventricolare sotto esame, le sue curve di lavoro, la pressione ai suoi capi, il flusso che ci passa attraverso e così via tutti i parametri che la possono in qualche modo caratterizzare.

– *Test di emolisi*

Effettuati per investigare quanto il dispositivo provochi danni permanenti, come coagulazione o problemi nel trasporto dell'ossigeno, alla struttura corpuscolare del sangue imponendo ad essa continuamente dei forti stress. Questa analisi è basata sull'impiego di un indice d'emolisi; tra i molti esistenti si può per esempio fare riferimento a quello suggerito da H. Engelhardt e R.M. Müller:

$$IH'' = \frac{V(1 - HK)PHb10^6}{FtHB}$$

dove: V è il volume nel sistema di test espresso in litri;
 HK è l'ematocrito;
 PHb è l'aumento dell'emoglobina nel plasma libero espresso in mg/100 mL di siero;
 F è il flusso come L/min;
 t è il periodo di pompata in minuti;
 Hb è l'ammontare totale dell'emoglobina g/100 mL di sangue.

– *Test a fatica*

Sono test il cui scopo è valutare il comportamento dell'assistenza ventricolare a lungo termine ovvero dopo giorni, mesi di funzionamento e operano seguendo delle linee guida della *Food and Drug Administration* (FDA) che mirano a scoprire i possibili mal funzionamenti. I criteri di giudizio si basano sull'analisi non solo dei possibili danni strutturali, ma anche delle circostanze in cui il sistema non presenta un corretto funzionamento e quindi non è in grado di soddisfare le richieste cliniche. La procedura da seguire è chiara e precisa e si può sintetizzare nella dicitura della FDA stessa: "Almeno quattro dispositivi, senza alcun difetto, sotto condizioni di test specifiche per un periodo almeno doppio di quello previsto nell'applicazione clinica". Le linee guida, poi, suggeriscono di operare con pressioni e flussi paragonabili a quelli fisiologici e che le prove siano effettuate in tempo reale.

Il sistema descritto in questo lavoro si posiziona nella prima fascia tra quelle viste nell'elenco soprastante, quella che ingloba tutti i sistemi detti *mock loop* o duplicatori di impulsi che sono in grado, con le dovute approssimazioni, di simulare il sistema circolatorio. Lo scopo principe è quello di valutare il funzionamento del dispositivo basandosi sull'analisi dei suoi parametri emodinamici e osservare la sua adattabilità ai cambiamenti fisiologici che il sistema simula.

La modellizzazione di un sistema circolatorio è complessa e non priva di ostacoli, il carico fisiologico contro cui il cuore naturalmente pompa è dato da più fattori: l'inerzia del sangue, le proprietà elastiche del sistema circolatorio e le forze d'attrito che sono distribuite attraverso il sistema in modo differente a seconda dell'individuo.

Tutte queste masse, resistenze e capacità sono, in natura, parametri distribuiti e non concentrati come nei sistemi di simulazione.

Inoltre un modello matematico è in grado di formulare una descrizione continua delle pressioni e dei flussi del sistema vascolare in differenti situazioni fisiologiche, ma non può mai prendere in considerazione altre condizioni al contorno come le proprietà viscoelastiche dei vasi o la contrazione attiva delle fibre della parete muscolare cardiaca, non essendo questi processi modellizzabili linearmente.

Al termine di questa analisi, quindi, si può solo dire che questi sistemi di prova sono delle semplici approssimazioni che cercano di risolvere nel miglior modo possibile, compatibilmente con i loro limiti di progetto, il compito richiesto loro.

Durante gli anni sono stati presentati diversi tipi di *mock loop*, ma sicuramente il modello che si può quasi sempre ritrovare alla base è quello di Windkessel che prevede in serie elementi rappresentanti capacità e resistenze, in forma di variabili concentrate, prendendo in considerazione anche la massa inerziale dei vasi e del sangue.

Nel momento in cui questi sistemi lavorano per la validazione delle assistenze ventricolari diventano un carico idraulico che dovrebbe essere quanto più chiuso rispetto alle proprietà dinamiche di un carico fisiologico in modo da garantire il corretto flusso e la corretta pressione al dispositivo. È semplice affermare che il sistema, nel suo complesso, funziona tanto meglio quanto più le varie parti che lo compongono sono in sintonia.

Nel corso della progettazione e costruzione di un tale sistema di test è necessario rispettare alcuni requisiti fondamentali dettati sia da necessità di progetto che dalla natura dell'apparato fisiologico che si vuole riprodurre, ma, soprattutto, dalle linee guida o dalle normative tecniche che gli enti governativi di controllo hanno pubblicato in materia.

Le richieste base per strutturare correttamente questo sistema sono:

- Garantire la simulazione di un carico fisiologico all'interfaccia del dispositivo con il circuito di test; il tutto sarà caratterizzato come un'impedenza di ingresso e di uscita del sistema.
- Garantire che le resistenze e i volumi possano cambiare mantenendosi, però, sempre in intervalli che, a seconda dei differenti dispositivi sotto esame e delle differenti condizioni di circolazione, approssimino i valori fisiologici.
- Garantire l'accuratezza delle misure, dei controlli e delle variazioni dei parametri del sistema.
- Garantire che la costruzione del sistema risulti semplice e affidabile in modo da permettere la riproducibilità delle prove effettuate.
- Garantire la possibilità di testare anche un dispositivo di assistenza biventricolare o un TAH.
- Garantire mediante un design compatto ed essenziale, quanto funzionale, che sia possibile trasportare, smontare e rimontare il sistema.

Al fine della caratterizzazione, le complicate funzioni del sistema vascolare sotto differenti influenze fisiologiche non devono essere trasferite nei minimi particolari nella struttura di test tanto che il sistema finale si può ridurre, in prima approssimazione, a tre elementi fondamentali:

- elemento Windkessel con un volume d'aria variabile per simulare la *compliance*;
- resistore regolabile per simulare la resistenza periferica;
- sistema di tubi per simulare il sistema venoso e l'atrio.

Protocolli

I protocolli su cui si basano i test sono il frutto di studi che coinvolgono molti esperti in vari campi, infatti, hanno un ruolo importante sia i costruttori della parte meccanico-idraulica che i clinici, come, anche, i ricercatori.

La procedura prevede che si effettuino numerose prove e che, successivamente vengano sottoposte, insieme con i risultati corrispondenti ottenuti nelle prove *in vitro* su animali e su pazienti, al giudizio critico dell'ente governativo preposto a validare tali idee.

L'ipotesi, se accettata, diventa linea guida e, quindi, normativa. Da questo momento in poi chiunque voglia valicare e certificare quel tipo di dispositivo o costruirne uno nuovo si deve basare su quel protocollo e rispettarlo in ogni sua parte.

Nel caso delle assistenze ventricolari non esistono molti protocolli accettati e si parla poco anche di linee guida sono, quindi, in sperimentazione, in tutta Europa, dispositivi non ancora approvati dalla FDA, ma per i quali, la stessa, sta cercando sulla base della consultazione di articoli scientifici e documentazione ufficiale delle diverse aziende produttrici di stilare delle normative che includano analisi di rischi e precisi test *in vitro* oltre al protocollo da seguire durante la sperimentazione *in vivo*.

È per questa ragione che dai primi anni novanta diversi gruppi, a diffusione mondiale, tentano, in collaborazione con gli organi governativi di controllo, di dar vita a delle *recommendation* che comprendano sia la catalogazione dei dispositivi e delle loro caratteristiche, che l'elenco delle procedure da seguire durante prove *in vitro*, *in vivo* su animali e nella sperimentazione clinica, e, inoltre, un'adeguata e completa analisi del rischio di mal funzionamenti e degli effetti che questi possono causare sui pazienti impiantati.

Sulla base della letteratura trovata in merito si è creato, in questo lavoro, di creare un protocollo atto a caratterizzare precisi dispositivi di supporto al circolo (le pompe assiali e le pompe centrifughe), ma che fosse versatile, allo stesso tempo, in modo di poter svolgere test su differenti tipologie di assistenze, rispetto a quelle per cui era nato, semplicemente cambiando i parametri di impostazione del sistema stesso.

ESPERIMENTO DI CARATTERIZZAZIONE

Introduzione

Il lavoro che si sta descrivendo consta nel progetto e nell'attuazione di un esperimento in tutte le sue parti, dalla scelta della soluzione impiegata per il test, alla scelta degli strumenti e della loro posizione nel banco di prova, dalla acquisizione dei vari segnali e dei risultati d'interesse alla loro analisi.

Si ricorda che il fine ultimo di queste prove è la caratterizzazione dei dispositivi di assistenza meccanica ventricolare, che possono presentare notevoli differenze tra loro e, quindi, ci si trova davanti alla necessità di realizzare un sistema flessibile i cui parametri e impostazioni iniziali si possano adattare a seconda del dispositivo scelto.

In particolare l'esperimento tenuto nei laboratori dell'ISS si è interessato della caratterizzazione di una pompa assiale, Hemopump® Cardiac Assist Device, impiegando una cannula di 24 F posta in posizione transapicale.

Il banco di prova (5), messo a punto nel laboratorio dell'ISS, ha come fulcro il duplicatore di impulsi Superpump della Vivitro System Inc. a cui è saldamente attaccata la struttura che modella le due camere sinistre del cuore, atrio e ventricolo, e l'aorta con la sua relativa radice. Sono impiegati come strumenti di misura tre flussimetri e un amplificatore di pressione a cui fanno riferimento tre trasduttori per i tre differenti siti di rilevamento.

Il tutto è connesso ad un personal computer (un Pentium®III con 64 Mbyte di memoria e 20 Gbyte di hard disk) e alla scheda di generazione e di acquisizione, PCI-MIO-16E-4 della National Instruments, mediante una morsettiera di connessione, BNC-2090 anche questa della National Instruments, con il relativo cavo schermato.

Il software di gestione (5, 11) è stato creato appositamente per pilotare le apparecchiature presenti nel banco di prova e per generare e acquisire, tramite la scheda National Instruments, ogni segnale desiderato.

Le alimentazioni di tutti gli strumenti sono collegate per mezzo di un filtro di rete ad uno stabilizzatore per ridurre i disturbi e il rumore provenienti direttamente dalla rete.

La descrizione dei singoli componenti di questo set-up verrà tralasciata, rimandando per ogni chiarimento ai riferimenti bibliografici (5), e si concentrerà il fuoco sulle modifiche apportate al circuito idraulico, per permettere il montaggio transapicale, e sul dispositivo sotto test Hemopump® HP31.

Dispositivo testato

Dovendo effettuare una scelta sul dispositivo di assistenza ventricolare da testare per avvalorare la tipologia di prove ideata per la caratterizzazione dai ricercatori dell'ISS, ci si è orientati su di una turbina assiale. Tale scelta è stata guidata da varie motivazioni, tra cui la possibilità di un montaggio semplice e la maneggiabilità date dalle ridotte dimensioni, e la rispondenza all'idea di testare, almeno per il momento, una condizione parziale o totale a breve o a medio termine.

L'ospedale "Bambino Gesù" di Roma ha gentilmente messo a disposizione, per questi test, il dispositivo Medtronic Hemopump® Cardiac Assist Device corredato dal suo kit di cannule e dalla sua console.

Una breve storia di questo strumento faciliterà la sua conoscenza (12).

L'Hemopump fu disegnata dal dottor Richard Wampler, ed è basata sul principio della pompa a vite senza fine creata dagli egiziani e più tardi descritta da Archimede in uno dei suoi lavori nel 200 a.C.

La pompa permette di tramutare l'energia elettrica in energia di rotazione, con cui si alimenta un rotore ad alta velocità che genera un flusso sanguigno da un punto a bassa pressione (l'interno del ventricolo) ad uno ad alta pressione (l'aorta).

Il primo a fabbricare l'Hemopump fu la Nimbus Medical, Inc. nel 1982, da allora partì il progetto di studio delle potenzialità e capacità del dispositivo mediante test *in vitro* e *in vivo* che vennero sottoposti poi, al giudizio della FDA.

Nel 1988 il dispositivo ricevette il primo brevetto, presso il Texas Heart Institute, dove si evidenziava come pazienti non rientranti nei criteri di trapianto cardiaco potessero ugualmente essere supportati con successo da questo dispositivo di assistenza.

Nel 1990 la tecnologia dell'Hemopump fu comprata dalla Johnson & Johnson International Systems e successivamente nel 1995 dalla Medtronic, Inc.

Dopo questa breve storia del dispositivo ci si può avvicinare ai suoi componenti e al loro funzionamento.

L'Hemopump®, come già si era accennato, è una pompa assiale con un rendimento non fisso, ma dipendente dal ciclo cardiaco e dal sistema in cui è inserita; il suo posizionamento è strettamente legato alle dimensioni della cannula che si intende usare (13), il più comune è quello transvalvolare che la vede posizionata attraverso la valvola aortica ed è eseguito normalmente con una cannula di 24 F (equivalente a circa 8,1 mm) con approccio toracotomico, ma si trovano anche procedure che la vedono introdotta attraverso l'arteria femorale e per queste si usa una cannula da 14 F (equivalente a circa 4,72 mm), spesso usata anche durante interventi pediatrici.

Le cannule a disposizione dell'HP31 risultano differenti per il diametro, ma anche per i materiali utilizzati nel rivestimento delle turbine. Per focalizzare meglio le reali dimensioni delle cannule in esame è possibile effettuare un confronto con una matita che mostrerà come questi due oggetti si assomiglino nel diametro.

Le caratteristiche fondamentali del dispositivo lo etichettano come un supporto circolatorio intracorporeo che lavora con un flusso non pulsatile che oscilla teoricamente tra circa 0,5 L/min e 5 L/min, ma che in pratica è soggetto a tre fattori:

- il diametro della pompa: maggiore è il diametro e maggiore è il flusso;
- la velocità del rotore: maggiore è la velocità, maggiore è l'energia trasferita;
- il gradiente di pressione ai capi della pompa: più è basso il gradiente e più è elevato il flusso.

Il tutto si può riassumere dicendo che il rendimento della pompa dipende strettamente dalle caratteristiche meccaniche e idrauliche del sistema in cui è inserita.

Si analizzeranno ora in modo più preciso le tre strutture fondamentali di cui è composta l'Hemopump® (12).

Pompa assiale

Questa è la parte del sistema che entra in contatto direttamente con il sangue è monouso e si compone di tre sottoparti:

- *Pompa assiale*

Composta da un rotore di acciaio inossidabile, da uno statore, da un apparato di *sealing* e da una cannula in silicone di differenti dimensioni montata su un cilindro metallico che si ricollega direttamente al rotore.

– *Cavo guida*

Il cavo che guida (*drive cable*) il movimento del rotore e si trova a ruotare dentro una camicia di poliuretano, contenente una soluzione di acqua e destrosio al 40% usata come liquido lubrificante.

– *Circuito di lubrificazione*

Si compone di due vie, una di ingresso “INFLOW” (IN) che prendendo la soluzione di destrosio da una sacca attaccata sulla console la spinge verso la cannula, e da una in direzione opposta di uscita “OUTFLOW” (OUT) che dalla cannula porta il destrosio verso una seconda sacca di raccolta posta sempre sulla console. Il suo compito è quindi quello di assicurare il circolo della soluzione lubrificante verso e dalla pompa e prevenire le intrusioni del sangue nella pompa stessa. Alloggiato nella linea di IN vi è un trasduttore di pressione che non rileva un parametro relativo al paziente, ma solo relativo alla pompa e fa scattare un sistema di allarme sonoro quando i limiti previsti per il corretto funzionamento non sono rispettati (da 200 mmHg a 1200 mmHg durante la fase di preparazione pre-impianto e tra 200 mmHg e 1600 mmHg quando la cannula è *in situ*).

Motore magnetico

È il motore che ruota il cavo guida generando un campo magnetico di rotazione. La corrente assorbita dal motore è calcolata in base alla quantità di energia richiesta per far ruotare la pompa e per spostare il sangue. Nella Figura 1 si può osservare il suddetto motore.



Figura 1. Motore magnetico del dispositivo
(si nota il *drive cable* in uscita e il circuito di lubrificazione)

Un sistema di allarme controlla che anche la corrente rientri nei limiti di funzionamento normale, limiti che non sono statici, ma variano in base alla velocità di utilizzo della pompa. Si potranno avere, così, un range di normalità tra 0,26 A e 0,40 A per la velocità 1, la più bassa tra quelle disponibili e tra 0,45 A e 0,58 A per la velocità 7, la più elevata.

Pannello di controllo

Rappresenta la struttura di controllo del dispositivo che può essere agevolmente trasportata, date le sue contenute dimensioni ed il suo ridotto peso (circa 11 kg).

Sul suo pannello frontale si trovano i tasti di controllo mediante i quali si possono impostare e regolare tutte le funzioni del dispositivo, è presente anche un display a cristalli liquidi dove appaiono alcune informazioni sui passi da seguire durante il funzionamento e i messaggi di controllo sullo stato della pompa.

Nella console sono, inoltre, alloggiate delle batterie di emergenza qualora l'alimentazione elettrica venisse a mancare e due ganci opportuni per sorreggere le due sacche di soluzione di destrosio del circuito di lubrificazione come si vede nella Figura 2.



Figura 2. Console del dispositivo con le sacche di destrosio del circuito di lubrificazione

Esecuzione dell'esperimento

L'esperimento è stato eseguito presso l'ISS e ha seguito un protocollo di prove atte a caratterizzare il dispositivo sotto esame direttamente guidate dal software di gestione. L'intero processo si proponeva, da una parte, di studiare il comportamento del banco di prova a disposizione (5) e, dall'altra, di validare i dati trovati in letteratura sul comportamento dell'Hemopump in situazioni comparabili (13-15).

Verranno ora elencati in modo schematico i vari passi eseguiti durante le prove e una descrizione dei materiali usati e delle azioni compiute.

Per permettere di focalizzare meglio le situazioni che di seguito si proporranno si mostrano di seguito due fotografie (Figura 3 e Figura 4) della macchina e del set-up sperimentale che si è creato.



Figura 3. Visione laterale di una parte del banco di prova, dove si evidenzia il raccordo ad Y tra il tubo proveniente dall'aorta e il tubo proveniente dall'HP 31 in posizione transapicale



Figura 4. Visione della parte anteriore del banco di prova dove si evidenzia il montaggio per permettere al dispositivo di avere una posizione transapicale. Si noti la Y connessa al tubo di scarico (*drain*) per consentire la fuoriuscita del drive cable della pompa

Messa a punto del banco di prova

L'elenco che segue descrive le condizioni necessarie per predisporre il macchinario e tutti gli accessori collegati, per l'effettuazione dell'esperimento. Si analizzeranno la soluzione da utilizzare e la temperatura a cui mantenerla, le valvole cardiache impiegate e la tipologia di montaggio della MCSS:

- La soluzione usata è composta da acqua (H_2O) al 65%, da glicerina ($C_3H_8O_3$) al 35% e dallo 0,9% di cloruro di sodio ($NaCl$). Questo composto garantisce una densità di 1.040 g/cm^3 , e una viscosità cinematica di 3.466 cSt , in tutto paragonabili con quelle del sangue, mentre la quantità di sale conferisce al liquido la conducibilità necessaria al corretto funzionamento dei flussimetri elettromagnetici.
- La temperatura deve essere mantenuta costante (temperatura ambiente) in modo da non alterare la struttura chimica della soluzione e le risposte degli strumenti.
- Le valvole scelte per le prove sono state una Sorin Bileaflet, a doppia flangia, di 27 mm di diametro per la posizione aortica e una valvola di riferimento per la posizione mitralica. La valvola di riferimento, a molla, è stata appositamente progettata e realizzata nel Laboratorio dell'ISS in modo che fosse completamente priva di *leakage* (riflusso) così da non introdurre variabili aggiuntive, ma da rispettare un funzionamento noto.
- L'Hemopump® è stata montata in posizione transapicale, con la cannula in silicone da 24 F che attraverso il tubo dello scarico (*drain*) arriva direttamente dentro il ventricolo come mostrato dalla visione frontale di Figura 5 e da quella laterale di Figura 6.



Figura 5. Visione frontale del montaggio transapicale della cannula del dispositivo di assistenza ventricolare

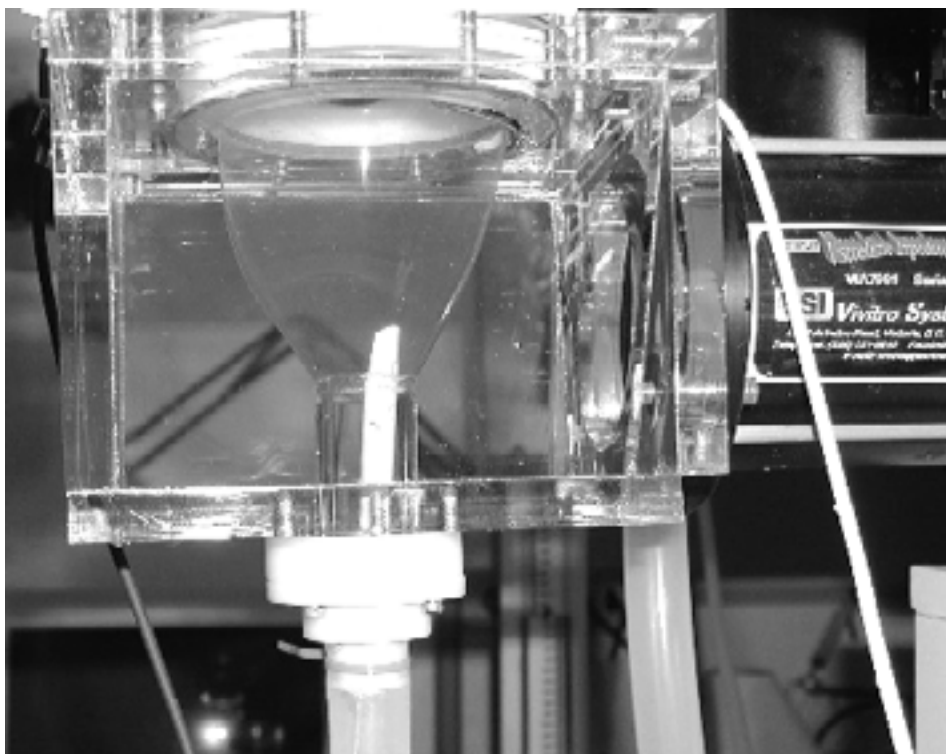


Figura 6. Visione laterale del montaggio transapicale del dispositivo

Procedura seguita

L'elenco, di seguito, descrive i passi da effettuare cronologicamente dall'inizio alla fine dell'esperimento. Si analizzeranno le azioni effettuate sugli strumenti per prepararli al test e quelle sul software per permettere la variazione dei parametri caratteristici del protocollo scelto:

- Gli strumenti vengono accesi e si attende il *warm up* (riscaldamento) di circa trenta minuti, necessario per far stabilizzare i componenti elettronici di cui gli strumenti stessi sono costituiti e permettere una corretta rispondenza.
- Si effettuano le calibrazioni dei tre flussimetri, rispettando l'ordine che vede prima quello in posizione aortica, poi quello in posizione mitralica e quindi, per ultimo, quello relativo al dispositivo di assistenza sotto test, successivamente si procede con le calibrazioni dei trasduttori di pressione.
- Nel corso del protocollo vengono utilizzate tre differenti onde pilota: una, internazionalmente riconosciuta come quella rappresentante una situazione fisiologica, chiamata Fda; e due, dette PATO_HYP e PATO_ISC, scelte, in questa sede, come rappresentative di due patologie a carico del ventricolo sinistro, rispettivamente la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiomiopatia ischemica. Queste onde sono state ricavate da studi clinici riportati in letteratura e opportunamente scalate per essere compatibili con il funzionamento e con le dinamiche del sistema impiegato nelle prove (16-18). In Figura 7 sono mostrati i grafici delle onde utilizzate durante l'esperimento.

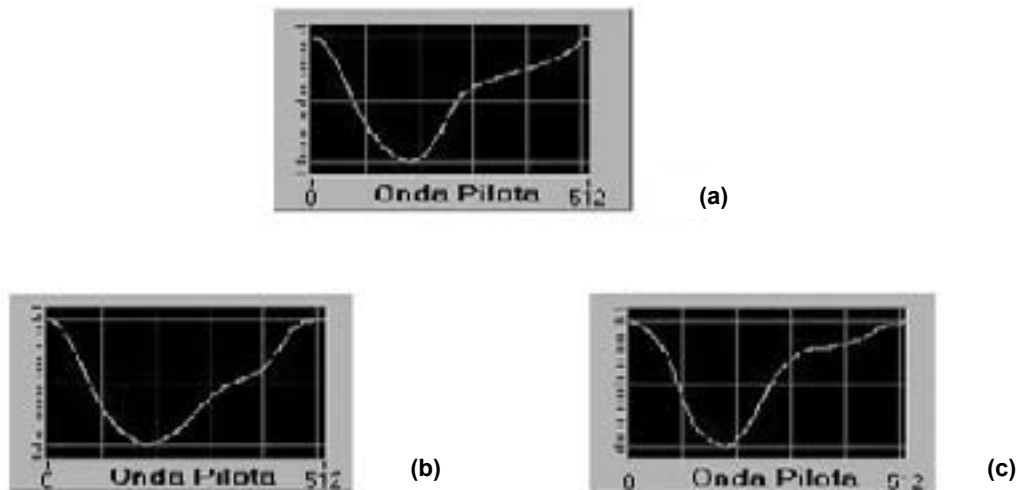


Figura 7. Le tre onde pilota usate durante le prove: la Fda (a); la rappresentativa della cardiomiopatia ipertrofica (b); e quella della cardiomiopatia ischemica (c)

- Durante la sequenza delle prove, sfruttando la versatilità della macchina, si cambieranno in successione diversi parametri in modo da ottenere un ventaglio di acquisizioni che permettano di caratterizzare il dispositivo in condizioni di utilizzo differenti. I parametri che sono sottoposti a tali cambiamenti sono il volume di pompata, la pressione aortica media, il riempimento del sistema di elasticità ventricolare VIA (*Viscoelastic Impedante Adapter*), atto a mutare la contrattilità ventricolare introducendo nel sistema un elemento capacitivo e, naturalmente, come visto prima l'onda pilota.
- Si vengono, così, a delineare tre situazioni:
 - *basale*
rappresenta la condizione di partenza, il paziente sano nel caso della situazione fisiologica (si utilizza l'onda pilota Fda) e il paziente malato prima di qualsiasi intervento negli altri casi (onde pilota patologiche).
 - *cuore compromesso*
situazione di paziente malato che necessita di una mezza assistenza a carico del dispositivo.
 - *cuore molto compromesso*
sempre una situazione di paziente malato, ma, questa volta, in modo più importante, che viene supportata da un'assistenza totale.
- Il VIA presenta, durante la caratterizzazione, un andamento decrescente ovvero nelle prime prove è completamente pieno di acqua (si dirà VIA=0 ovvero con 0 mL di aria al suo interno) per creare una situazione di ventricolo molto rigido, nelle prove successive lo si trova prima semi vuoto (si dirà VIA=60 ovvero con 60 mL di aria al suo interno) per una rigidità media del ventricolo e, poi completamente vuoto (si dirà VIA=120 ovvero con 120 mL di aria al suo interno) per una rigidità quasi nulla del ventricolo. È da notare come, fino a questo punto, si è descritto il funzionamento del VIA in cui si modifica una sola delle due capacità a disposizione, sarà possibile, successivamente, osservare il cambiamento nel momento in cui viene inserita la seconda capacità fatta variare da una situazione in cui risulta piena di acqua (ovvero con 0 mL di aria all'interno) a quella in cui è vuota (ovvero con 50 mL di aria all'interno).

Sequenza delle prove

Ora si elencheranno le prove effettuate durante uno degli esperimenti di caratterizzazione, questa sequenza è volta principalmente a mostrare il protocollo che si è impiegato ed a fissare la variazione dei parametri e l'entità di questo cambiamento attraverso i passi successivi.

Si ricordano brevemente le abbreviazioni che verranno usate successivamente: SV (*Stroke Volume*), volume di pompata per ogni battito; MAP (*Mean Aortic Pressure*), pressione aortica media; HR (*Heart Rate*), frequenza cardiaca; CO (*Cardiac Output*), volume di sangue in uscita dal cuore in un minuto; Fda, onda fisiologica; CMPHYYP, onda patologica rappresentante una cardiomiopatia ipertrofica; CMPISC, onda patologica rappresentante una cardiomiopatia ischemica; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare; e VIA, elemento capacitivo atto a variare la contrattilità cardiaca.

- **VIA=0 mL (per tutte e due le capacità))**
 - *Onda pilota Fda, HR =72 battiti/minuto*
 - Prova basale con: SV=83 mL e MAP=100 mmHg, CO 6 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 3 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).
 - Prova cuore molto compromesso con: SV=20 mL e MAP=40 mmHg, CO 1,5 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).
 - *Onda pilota CMPHYYP, HR =60 battiti/minuto*
 - Prova basale con: SV=60 mL e MAP=60 mmHg, CO 3.6 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 2.52 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).
 - Prova cuore molto compromesso con: SV=20 mL e MAP=40 mmHg, CO 1,2 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).
 - *Onda pilota CMPISC, HR =64 battiti/minuto*
 - Prova basale con: SV=64 mL e MAP=60 mmHg, CO 4.1 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 2,7 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).
 - Prova cuore molto compromesso con SV=20 mL e MAP=40 mmHg, CO 1.28 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).
- **VIA=60 mL per la prima capacità (per la seconda 0 mL)**
 - *Onda pilota Fda, HR =72 battiti/minuto*
 - Prova basale con: SV=83 mL e MAP=100 mmHg, CO 6 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 3 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).

- Prova cuore molto compromesso con: SV=20 mL e MAP=40 mmHg, CO 1.5 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).
- *Onda pilota CMPHYP, HR =60 battiti/minuto*
 - Prova basale con: SV=60 mL e MAP=60 mmHg, CO 3.6 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 2.52 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).
 - Prova cuore molto compromesso con: SV=20 mL e MAP=40 mmHg, CO 1.2 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).
- *Onda pilota CMPISC, HR =64 battiti/minuto*
 - Prova basale con: SV=64 mL e MAP=60 mmHg, CO 4.1 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 2.7 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).
 - Prova cuore molto compromesso con SV=20 e MAP=40, CO 1.28 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).
- **VIA=120 mL per la prima capacità (per la seconda 0 mL)**
 - *Onda pilota Fda, HR =72 battiti/minuto.*
 - Prova basale con: SV=83 mL e MAP=100 mmHg, CO 6 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 3 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).
 - Prova cuore molto compromesso con: SV=20 mL e MAP=40 mmHg, CO 1.5 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).
 - *Onda pilota CMPHYP, HR =60 battiti/minuto.*
 - Prova basale con: SV=60 mL e MAP=60 mmHg, CO 3.6 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 2.52 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).
 - Prova cuore molto compromesso con: SV=20 mL e MAP=40 mmHg, CO 1.2 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).
 - *Onda pilota CMPISC, HR =64 battiti/minuto*
 - Prova basale con: SV=64 mL e MAP=60 mmHg, CO 4.1 L/min, VAD spento.
 - Prova cuore compromesso con: SV=42 mL e MAP=60 mmHg, CO 2.7 L/min, VAD a differenti velocità (non si usano le velocità che portano il MAP a superare i 130-140 mmHg).
 - Prova cuore molto compromesso con: SV=20 mL e MAP=40 mmHg, CO 1.28 L/min, VAD a differenti velocità (mediamente fino ad ottenere la situazione in cui la valvola aortica non si apre).

Definizione dei parametri di analisi

Il software che pilota l'esperimento si occupa anche di gestire la memorizzazione e l'analisi dei dati.

Vengono, così, raccolte tutte le acquisizioni degli otto canali, i valori dei risultati delle calibrazioni e tutte le specifiche di ogni prova, oltre all'informazione sul nome dell'operatore e sulla data e ora di esecuzione.

I dati così ottenuti vengono successivamente analizzati e se ne estrae una lista di parametri e delle curve rappresentative che opportunamente combinate serviranno per creare il rapporto finale e quella serie di grafici descrittivi il funzionamento del dispositivo sotto esame.

Ai dati strettamente legati al dispositivo di assistenza sono affiancati quelli relativi alle valvole cardiache usate così da avere parallelamente anche un'informazione relativa alle specifiche protesi utilizzate e alla loro influenza sul comportamento del VAD sotto test (11).

Si riporta di seguito nella Tabella 2 l'elenco dei parametri calcolati durante l'analisi, questi saranno forniti con la relativa unità di misura e correlati da una breve, ma esauriente, spiegazione.

Dalla combinazione dei parametri di tale tabella, a discrezione dell'operatore, è possibile derivarne altri secondo le necessità dello studio di quel momento e questa seconda fase di analisi è resa più agevole dalla possibilità di gestire i dati mediante fogli di lavoro in ambiente Excel.

Tabella 2. Definizione dei parametri calcolati dal software durante l'analisi

Parametro	Unità misura	Definizione
HR	bpm	Frequenza cardiaca
SV A	mL	Volume espulso dal ventricolo ad ogni pompata attraverso la valvola aortica (integrale del flusso nella fase sistolica)
SV M	mL	Volume espulso dal ventricolo ad ogni pompata attraverso la valvola mitralica (integrale del flusso nella fase diastolica)
MAP	mmHg	Pressione aortica media calcolato durante tutto il ciclo cardiaco
F VAD medio	mL/s	Flusso medio attraverso il dispositivo calcolato su tutto il ciclo cardiaco
F VAD min	mL/s	Flusso minimo attraverso il dispositivo calcolato su tutto il ciclo cardiaco
F VAD max	mL/s	Flusso massimo attraverso il dispositivo calcolato su tutto il ciclo cardiaco
F VAD diast	mL/s	Flusso medio attraverso il dispositivo calcolato solo nella fase diastolica
F VAD sist	mL/s	Flusso medio attraverso il dispositivo calcolato solo nella fase sistolica
F Ao medio	mL/s	Flusso medio attraverso la valvola aortica calcolato sull'intero ciclo cardiaco
F Ao max	mL/s	Flusso massimo attraverso la valvola aortica calcolato sull'intero ciclo cardiaco
F Ao rms	mL/s	Flusso quadratico medio passante attraverso la valvola aortica calcolato durante la fase di sistole
F Mt medio	mL/s	Flusso medio attraverso la valvola mitralica calcolato sull'intero ciclo cardiaco
F Mt max	mL/s	Flusso medio attraverso la valvola mitralica calcolato sull'intero ciclo cardiaco
F Mt rms	mL/s	Flusso quadratico medio passante attraverso la valvola mitralica calcolato durante la fase di diastole
CO A	L/min	Gettata cardiaca ovvero il volume di sangue che passa attraverso la valvola aortica in un ciclo al netto del rigurgito
CO M	L/min	Gettata cardiaca ovvero il volume di sangue che passa attraverso la valvola mitralica in un ciclo al netto del rigurgito
CO VAD	L/min	Volume di sangue che passa attraverso l'apice del ventricolo (praticamente dato il set-up attraverso il dispositivo) in un ciclo
DP VAD medio	mmHg	Differenza di pressione media ai capi del circuito in cui è inserito il dispositivo calcolata sul tutto il ciclo cardiaco (Pvt-PAo)

segue

continua

Parametro	Unità misura	Definizione
DP VAD min	mmHg	Differenza di pressione minima ai capi del circuito in cui è inserito il dispositivo calcolata sul tutto il ciclo cardiaco (PVt-PAo)
DP VAD max	mmHg	Differenza di pressione massima ai capi del circuito in cui è inserito il dispositivo calcolata sul tutto il ciclo cardiaco (PVt-PAo)
DP VAD diast	mmHg	Differenza di pressione massima ai capi del circuito in cui è inserito il dispositivo calcolata nella fase diastolica (PVt-PAo)
DP VAD sist	mmHg	Differenza di pressione massima ai capi del circuito in cui è inserito il dispositivo calcolata nella fase sistolica (PVt-PAo)
DP A medio	mmHg	Perdita di Carico media ai capi della valvola Aortica aperta durante la fase di sistole, perciò è legata alla differenza (Pventr-Paorta)
DP M medio	mmHg	Perdita di Carico media ai capi della valvola Mitralica aperta durante la fase di diastole, perciò è legata alla differenza (Patrio-Pventr)
P Ao min	mmHg	Pressione aortica minima
P Ao max	mmHg	Pressione aortica massima
P Vt medio	mmHg	Pressione ventricolare media calcolata sull'intero ciclo cardiaco
P Vt max	mmHg	Pressione ventricolare massima
P Vt min	mmHg	Pressione ventricolare minima
P Vt telediast	mmHg	Pressione telediastolica ovvero la pressione ventricolare alla fine della fase di diastole
P At media	mmHg	Pressione atriale media calcolata sull'intero ciclo cardiaco
Pulse Press	mmHg	Differenza tra il massimo della pressione aortica e il suo minimo in un ciclo cardiaco
VR	mmHg* min/l	Resistenza periferica calcolata come rapporto tra la differenza della pressione aortica con quella atriale, entrambe medie, e il CO totale su tutto il ciclo cardiaco
dp/dt max	mmHg/ s	Massima velocità di variazione della pressione ventricolare durante la sistole isovolumetrica
BP A	mmHg	Contropressione media ai capi della valvola Aortica chiusa durante la fase di diastole
BP M	mmHg	Contropressione media ai capi della valvola Mitralica chiusa durante la fase di sistole
Close A	mL	Volume di rigurgito calcolato durante la fase di chiusura della valvola aortica (perdita dinamica)
Close M	mL	Volume di rigurgito calcolato durante la fase di chiusura della valvola mitralica (perdita dinamica)
Leak A	mL	Volume di rigurgito calcolato con la valvola aortica chiusa (perdita statica)
Leak M	mL	Volume di rigurgito calcolato con la valvola mitralica chiusa (perdita statica)
EOA A	cm ²	Area valvolare idraulica esprime l'area effettiva attraverso la quale scorre il flusso ed è calcolata mediante una relazione strettamente legata al sito di misura
EOA M	cm ²	Area valvolare idraulica, esprime l'area effettiva attraverso la quale scorre il flusso ed è calcolata mediante una relazione strettamente legata al sito di misura
R fract A	%	Frazione di rigurgito della valvola aortica rispetto al volume di pompata
R fract M	%	Frazione di rigurgito della valvola mitralica rispetto al volume di pompata
V reg A	mL	Volume di rigurgito totale attraverso la valvola aortica dato dalla somma dei due precedenti (Close A+Leak A)
V reg M	mL	Volume di rigurgito totale attraverso la valvola Mitralica dato dalla somma dei due precedenti (Close M+Leak M)
SCR A	%	Rapporto tra la durata della pompata, ovvero la fase sistolica, e la durata dell'intero ciclo cardiaco
SCR M	%	Rapporto tra la durata della pompata, ovvero la fase diastolica, e la durata dell'intero ciclo cardiaco

RISULTATI DELLA CARATTERIZZAZIONE DEL DISPOSITIVO

Come risultati della caratterizzazione del dispositivo di assistenza al circolo non si presenteranno i fogli di lavoro con l'elenco di tutti i parametri calcolati e il loro rispettivo valore, ma si proporranno i grafici derivanti dall'acquisizione dei segnali provenienti dagli strumenti di misura. Le tipologie di grafico presenti sono tre:

– *Grafico ad anello*

Mostra il legame fra le grandezze del flusso e della pressione non rispetto al ciclo cardiaco, ma relazionate tra di loro: il flusso sull'asse delle Y e la pressione su quello delle X. Le geometrie risultanti, che abbiamo chiamato per comodità "anelli", sono in realtà dei cicli d'isteresi dovuti all'impiego di una pompa assiale in un sistema pulsatile. Per spiegare questa ultima affermazione si consideri che in un sistema statico, per la natura dell'Hemopump e per quella del sistema stesso, data una configurazione con una certa pressione si avrà sempre lo stesso flusso (13); in un sistema pulsatile ci saranno due momenti in cui si otterrà la stessa pressione, ma non le stesse condizioni meccanico-idrauliche e quindi necessariamente non lo stesso flusso (fase di sistole e di diastole). Al crescere della velocità impostata per il dispositivo questi anelli si traslano verso l'alto dato che il valore del flusso aumenta, ma non si allargano appiattendosi come visto in riferimenti da letteratura (14-15) a causa del montaggio transapicale differente da quello transvalvolare proposto nei suddetti studi di confronto. Il cambiamento della contrattilità ventricolare non mostra sostanziali cambiamenti nella struttura degli anelli tanto da essere presi in considerazione.

– *Grafico dei flussi*

Mostra l'andamento dei flussi all'interno del dispositivo sotto test rispetto al ciclo cardiaco, al variare della velocità impostata per la pompa, partendo dalla fase sistolica (tale velocità verrà indicata con le lettere HP seguite da un numero compreso tra 1 e 7 ad indicare la velocità scelta tra le sette a disposizione). Si noti come, in tutti i casi, all'aumentare della velocità anche il valore di flusso all'interno del dispositivo aumenta; questo risultato, che può sembrare intuitivo, è importante dato che la quantità di fluido pompata dall'Hemopump non dipende dalla velocità settata, ma dalle condizioni meccanico-idrauliche del circuito in cui è inserita. Da questa ultima osservazione deriva che ad incrementi uguali di velocità non corrispondono uguali incrementi di flusso, come si osserva in ogni grafico, e che si instaura un processo di saturazione per cui gli incrementi via via che le velocità aumentano diventano sempre più piccoli a causa di un cambiamento minore delle condizioni del sistema. È da notare, poi, la condizione basale in cui il flusso dell'assistenza risulta quasi nullo nella fase di sistole e negativo in quella di diastole dato che si presenta, nel sistema, come un foro nell'apice del ventricolo da cui può entrare o uscire liquido liberamente (si crea una differenza di pressione negativa).

– *Grafico della pressione*

Mostra la differenza di pressione ai capi del dispositivo (pressione ventricolare meno pressione aortica) rispetto al ciclo cardiaco al variare della velocità impostata, partendo dalla fase sistolica (tale velocità verrà indicata con le lettere HP seguite da un numero compreso tra 1 e 7 ad indicare la velocità scelta tra le sette a disposizione). Anche in questi grafici, sia pure in modo meno evidente, si nota un crescere dei valori della

pressione al crescere delle velocità nella parte diastolica (in quella sistolica la pressione è praticamente nulla dato che la valvola aortica è aperta). Si può osservare, poi, le aperture e le chiusure della valvola meccanica (aortica) come siano ritardate temporalmente al crescere della velocità e come siano differenti a seconda del caso compromesso o molto compromesso al cambiare della contrattilità ventricolare. Più il VIA si riempie d'aria e meno tempo rimane aperta la valvola aortica nel caso di assistenza totale si vedranno le curve relative nel grafico impennarsi prima delle altre per raggiungere la fase diastolica.

Situazione fisiologica

In questa sezione si mostreranno i grafici delle prove di caratterizzazione del dispositivo nella situazione in cui si testava con due valvole una di riferimento, in modo da non presentare rigurgito, in sede mitralica, e l'altra una valvola meccanica a doppia flangia della Sorin con il diametro di 27 mm, in sede aortica. La condizione sotto esame è quella di paziente fisiologico, l'onda pilota, quindi, è una Fda, riconosciuta da normativa onda standard, il volume di pompata è 83 mL che garantisce, ad una frequenza di 72 battiti al minuto, una gettata cardiaca di 6 L/min.

VIA pieno (0 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presenti una "rigidità assoluta" ovvero entrambe le capacità regolabili dell'elemento capacitivo VIA sono posizionate a 0 mL di aria. Si danno nelle Figure 8-10 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

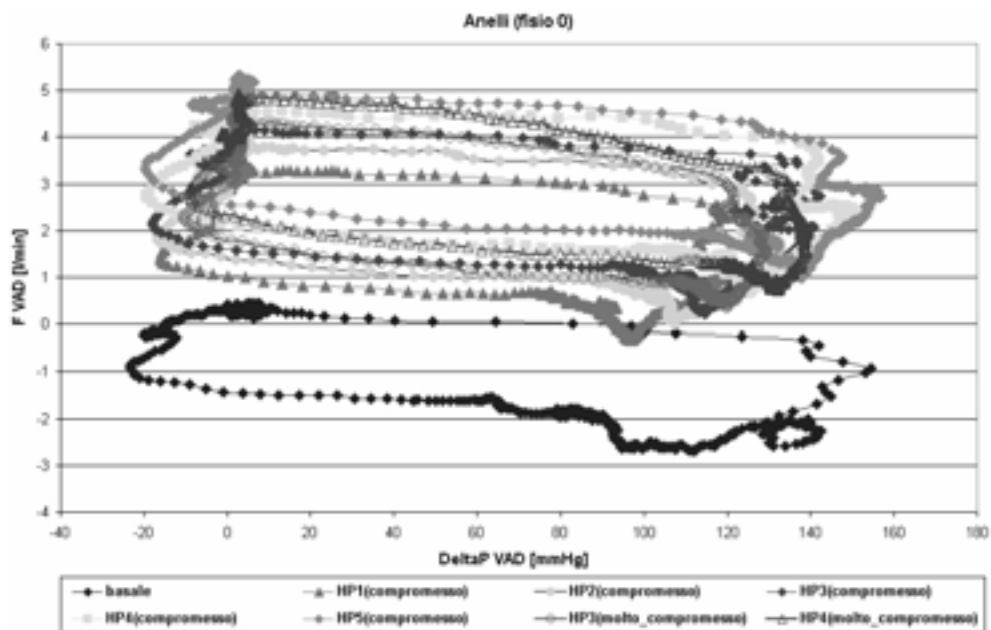


Figura 8. VIA 0 mL: anelli derivanti dall'interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull'intero ciclo cardiaco

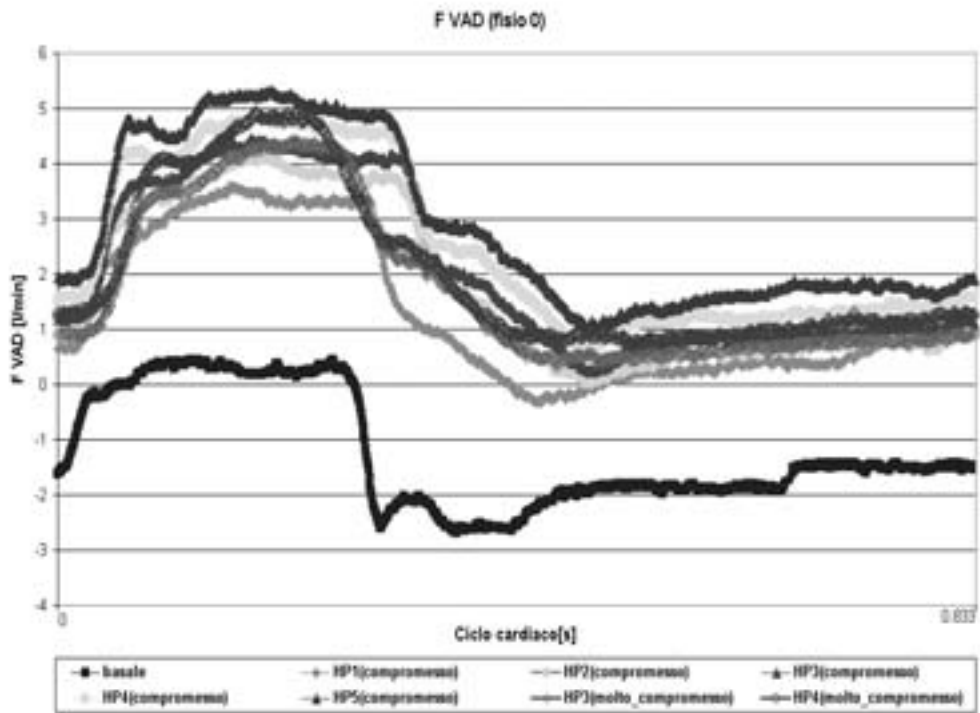


Figura 9. VIA 0 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

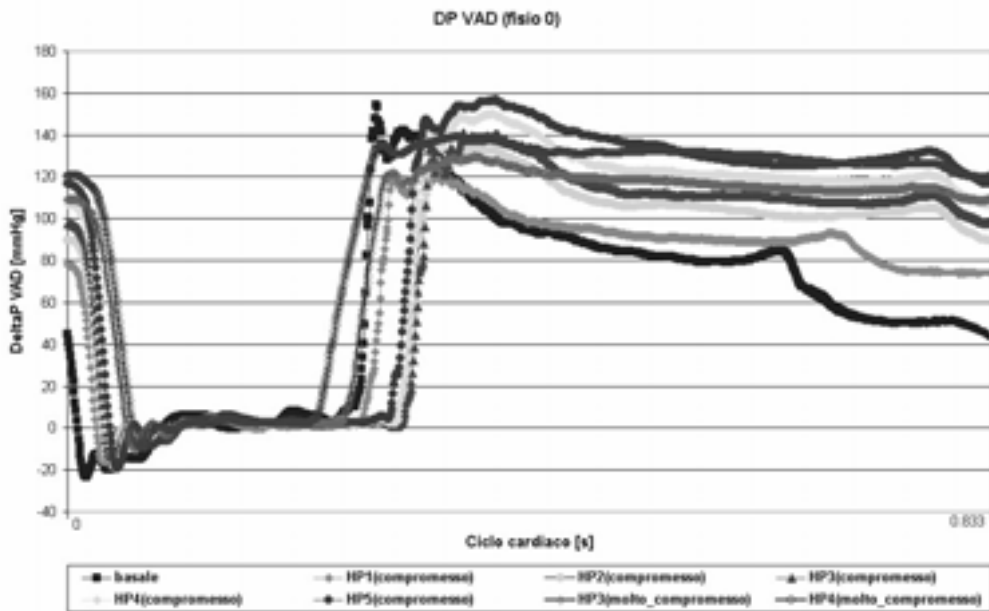


Figura 10. VIA 0 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

VIA semi pieno (60 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presentie una “rigidità media” ovvero una delle capacità dell’elemento capacitivo VIA è mantenuta a zero mentre l’altra è regolata a 60 mL di aria. Si danno nelle Figure 11-13 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

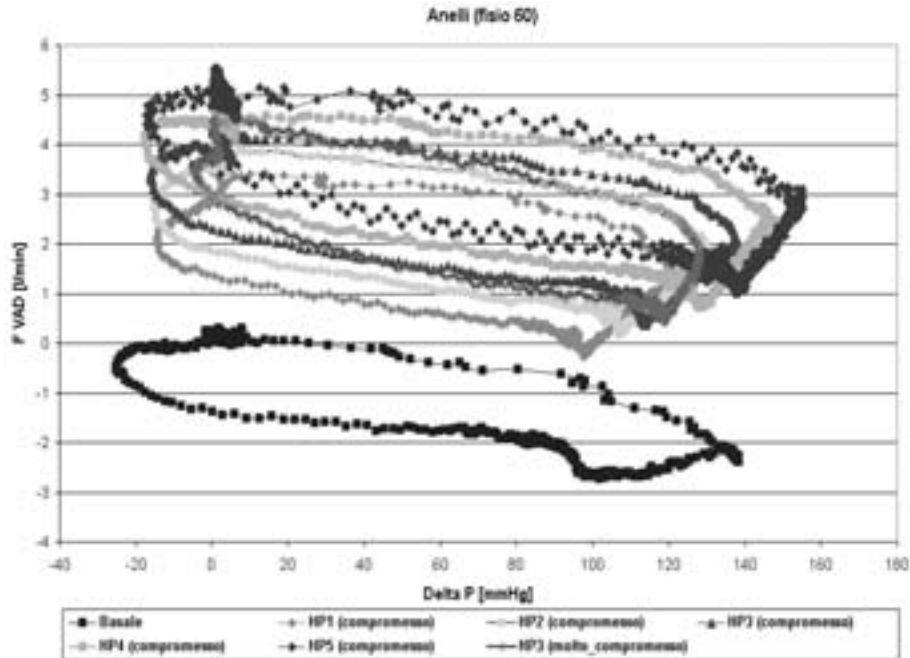


Figura 11. VIA 60 mL: anelli derivanti dall’interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull’intero ciclo cardiaco

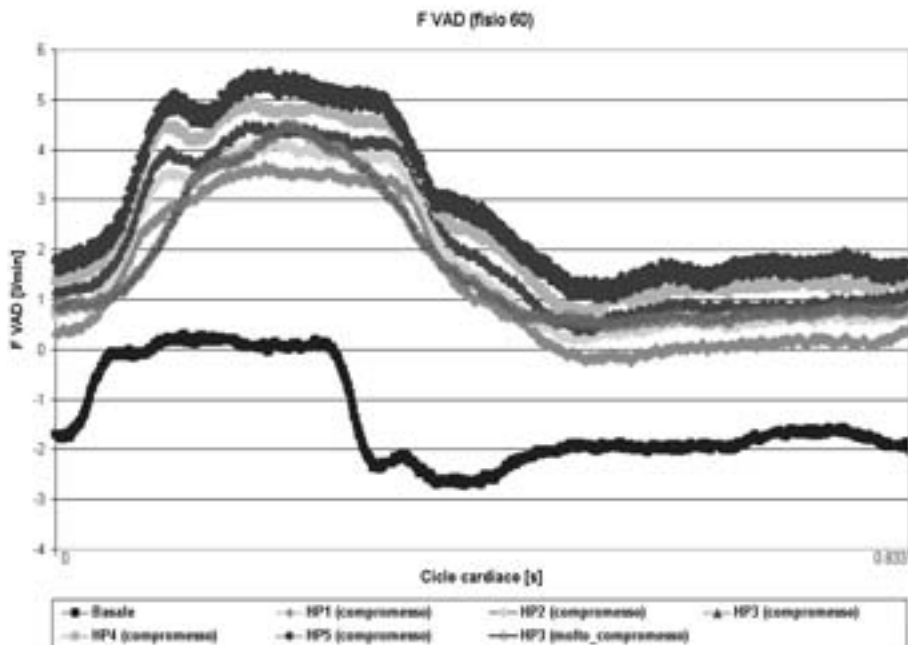


Figura 12. VIA 60 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

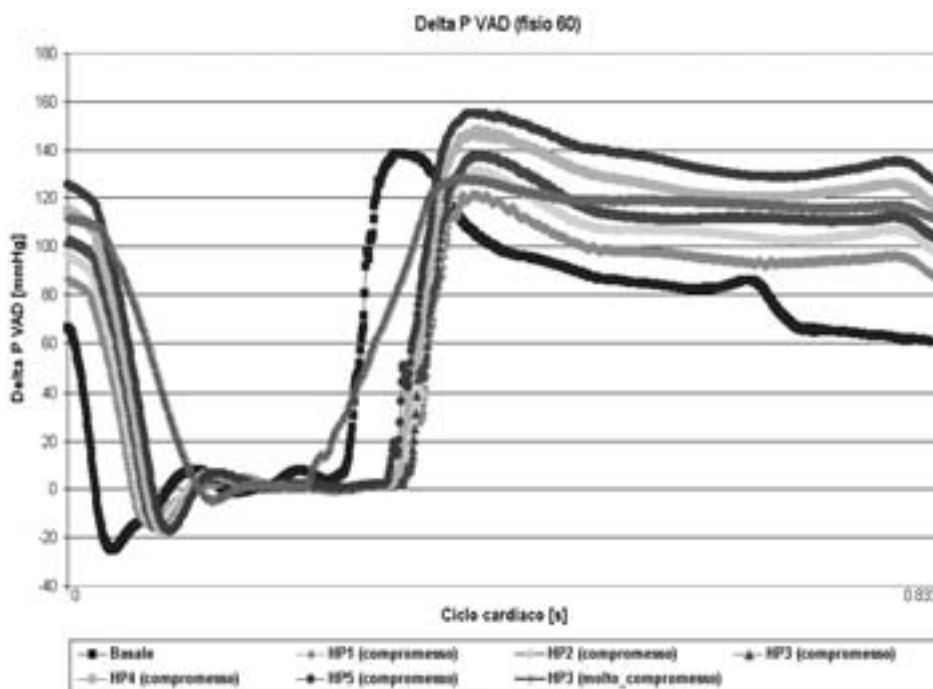


Figura 13. VIA 60 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

VIA vuoto (120 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presenti una “rigidità nulla” ovvero una delle capacità dell’elemento capacitivo VIA è regolata a 120 mL di aria mentre l’altra 0 mL di aria. Si danno nelle Figure 14-16 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

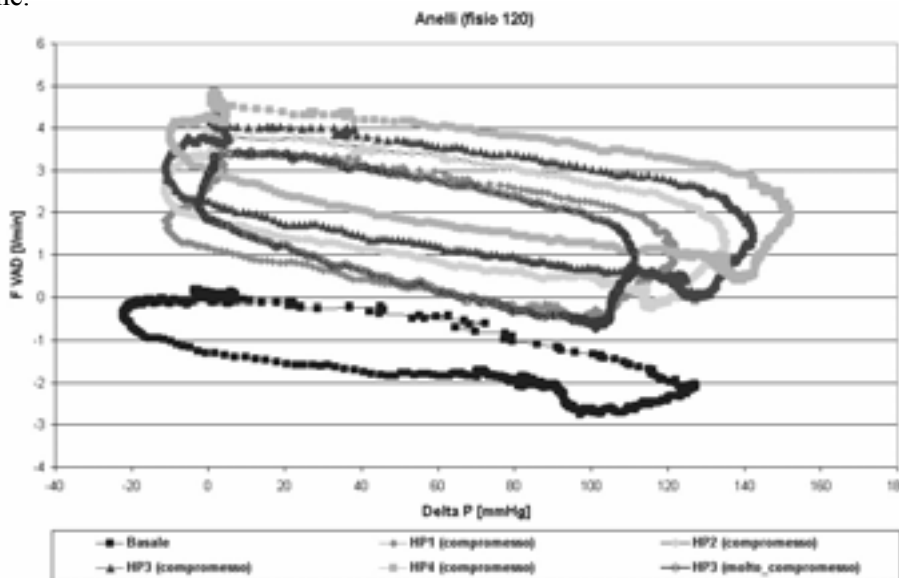


Figura 14. VIA 120 mL: anelli derivanti dall’interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull’intero ciclo cardiaco

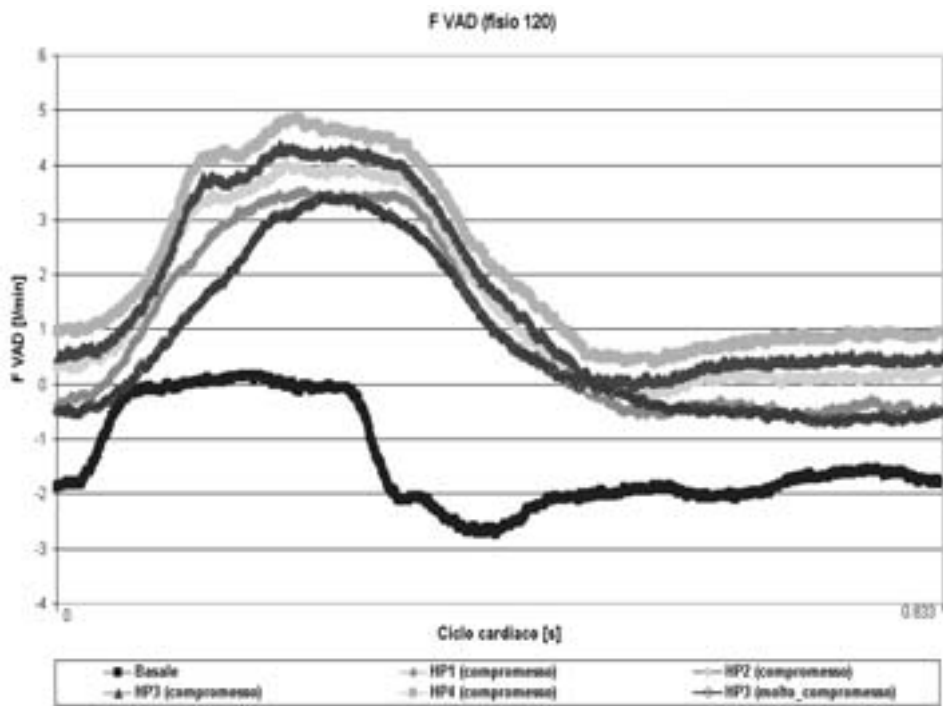


Figura 15. VIA 120 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

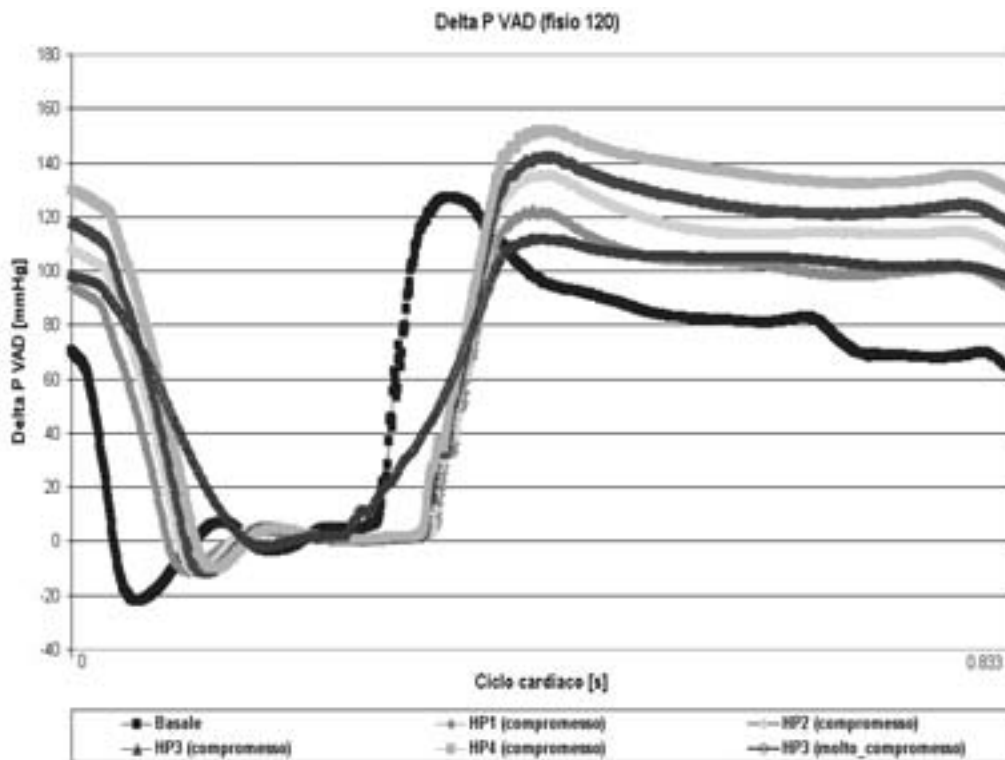


Figura 16. VIA 120 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

Prima situazione patologica: cardiomiopatia ipertrofica

In questa sezione si mostreranno i grafici delle prove di caratterizzazione del dispositivo nella situazione in cui si testava con la medesima disposizione valvolare della sezione precedente.

La condizione che si considera è quella di paziente patologico affetto da una cardiomiopatia ipertrofica, le onde sono state ricavate da studi clinici riportati in letteratura (16-18) e opportunamente trattate per essere adeguate al sistema in uso.

VIA pieno (0 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presenti una “rigidità assoluta” ovvero entrambe le capacità regolabili dell’elemento capacitivo VIA erano posizionate a 0 mL di aria. Si danno nelle Figure 17-19 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

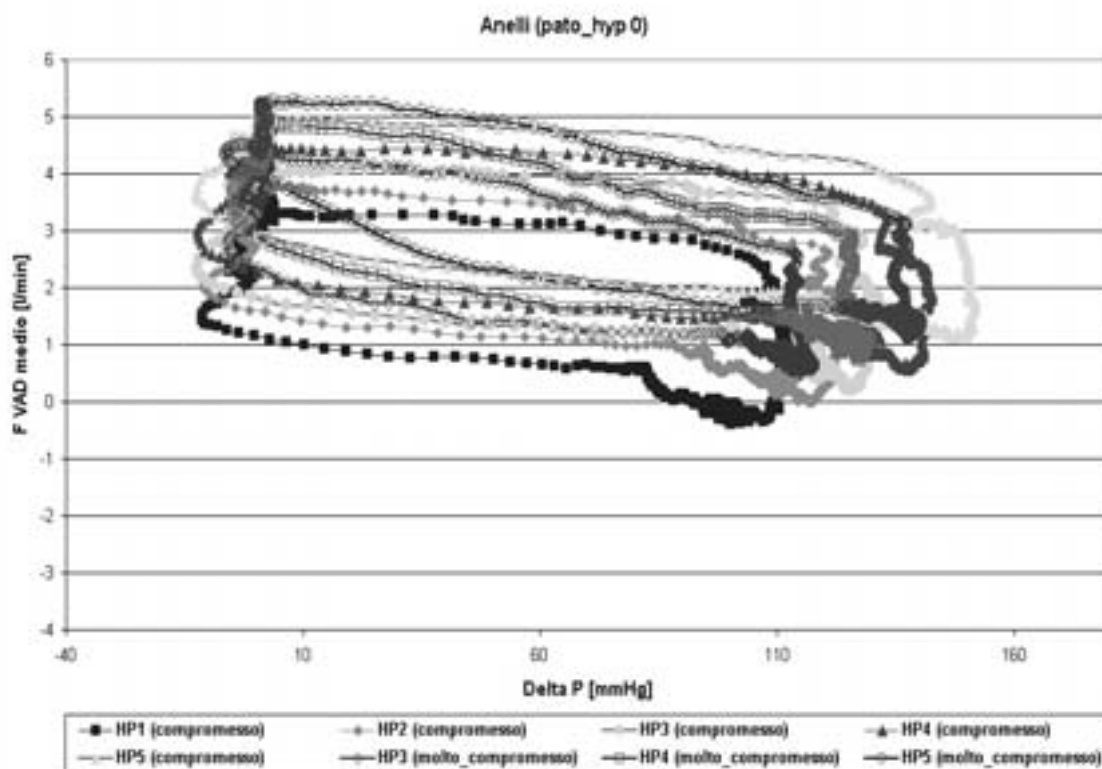


Figura 17. VIA 0 mL: anelli derivanti dall’interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull’intero ciclo cardiaco

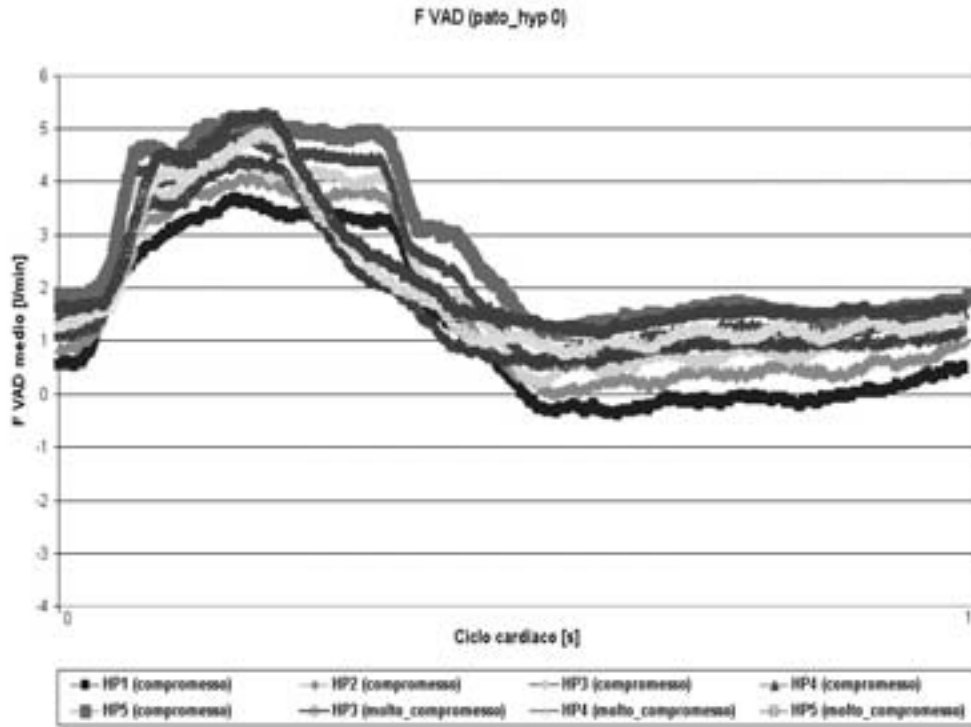


Figura 18. VIA 0 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

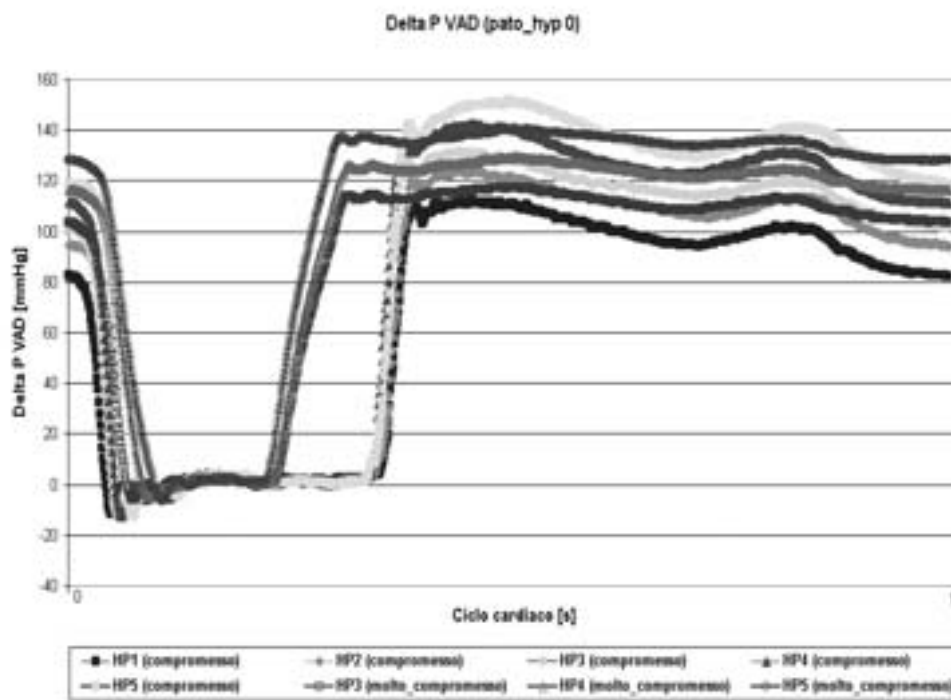


Figura 19. VIA 0 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

VIA semi pieno (60 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presenti una “rigidità media” ovvero una delle capacità dell’elemento capacitivo VIA è mantenuta a zero mentre l’altra è regolata a 60 mL di aria. Si danno nelle Figure 20-22 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

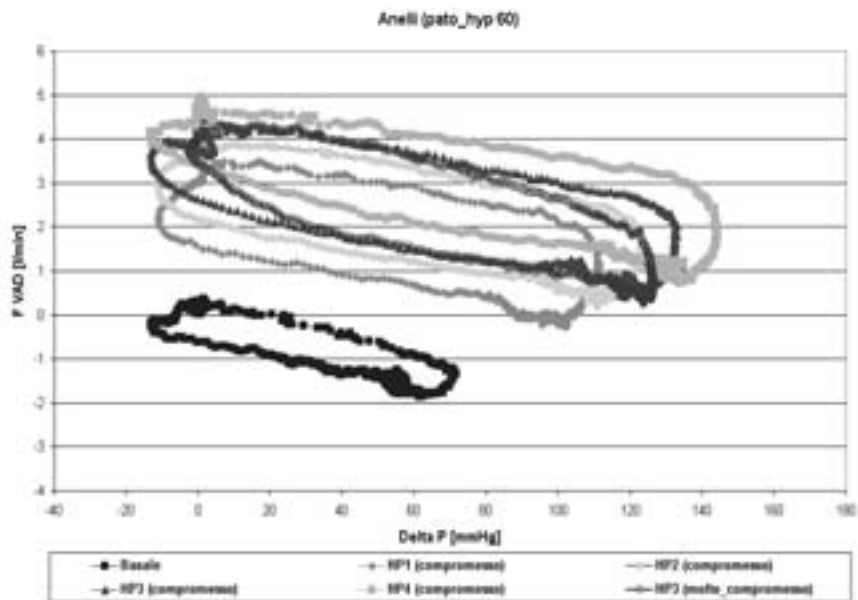


Figura 20. VIA 60 mL: anelli derivanti dall’interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull’intero ciclo cardiaco

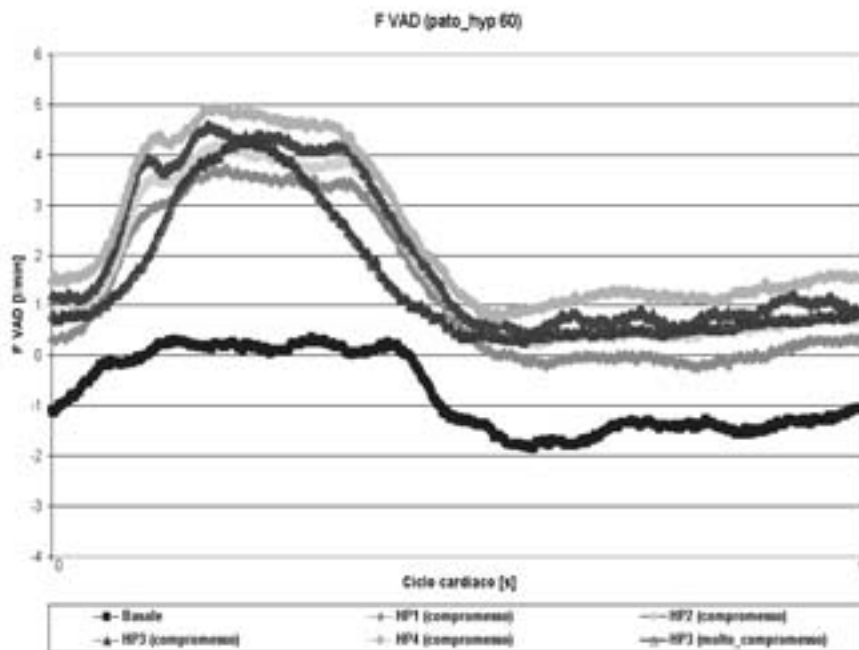


Figura 21. VIA 60 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

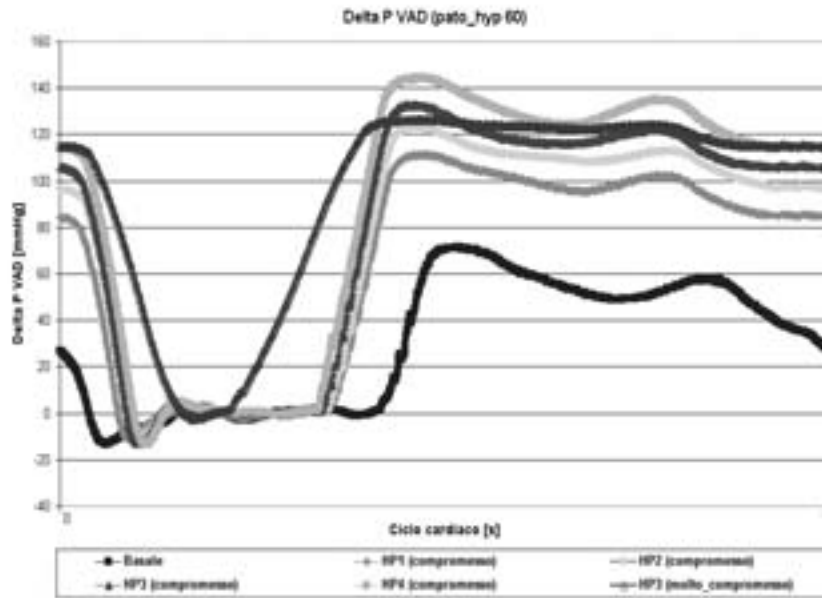


Figura 22. VIA 60 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

VIA vuoto (120 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presenti una “rigidità nulla” ovvero una delle capacità dell’elemento capacitivo VIA è regolata a 120 mL di aria mentre l’altra 0 mL di aria. Si danno nelle Figure 23-25 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

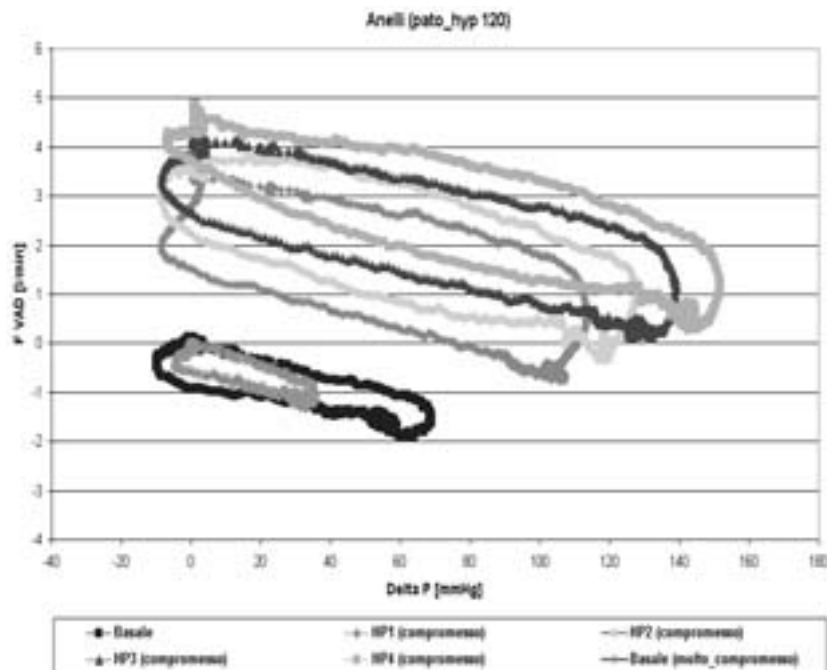


Figura 23. A VIA 120 mL: anelli derivanti dall’interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull’intero ciclo cardiaco

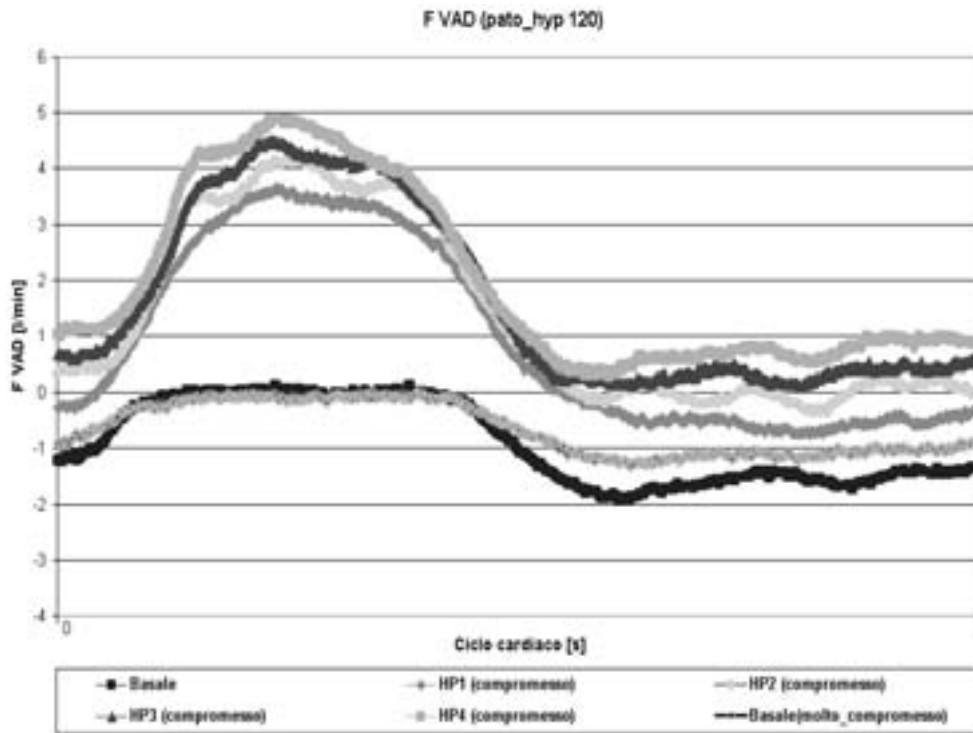


Figura 24. VIA 120 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

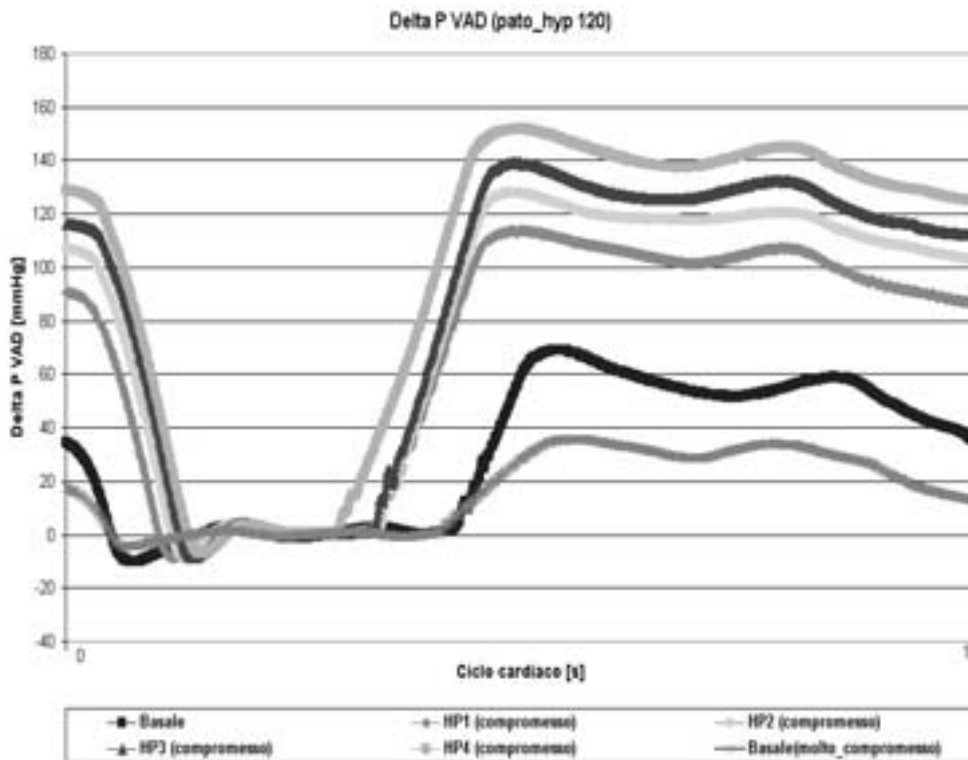


Figura 25. VIA 120 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

Seconda situazione patologica: cardiomiopatia ischemica

La situazione valvolare risulta la medesima dei due casi precedenti, mentre la condizione che si considera è quella di paziente patologico affetto da una cardiomiopatia ischemica. Le onde sono state ricavate, come per il caso precedente, da studi clinici riportati in letteratura (16-18) e opportunamente trattate per essere adeguate al sistema in uso.

VIA pieno (0 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presenti una “rigidità assoluta” ovvero entrambe le capacità regolabili dell’elemento capacitivo VIA erano posizionate a 0 mL di aria. Si danno nelle Figure 26-28 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

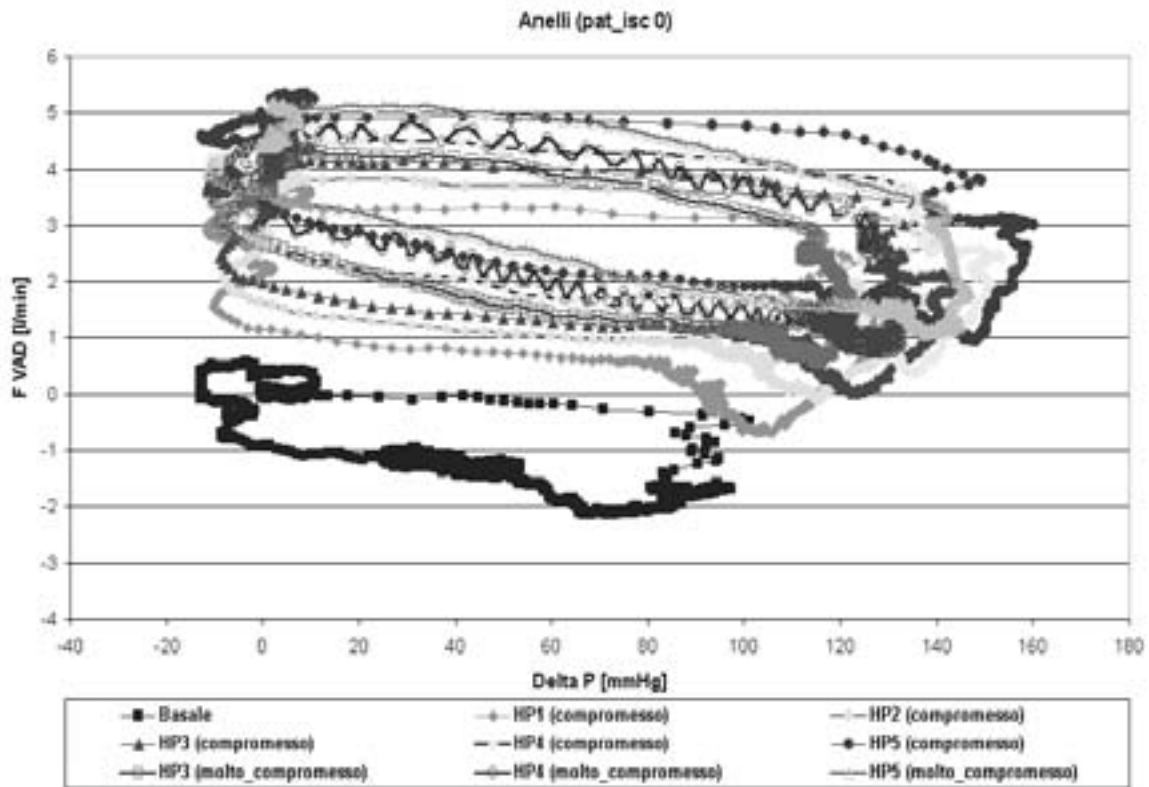


Figura 26. VIA 0 mL: anelli derivanti dall’interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull’intero ciclo cardiaco

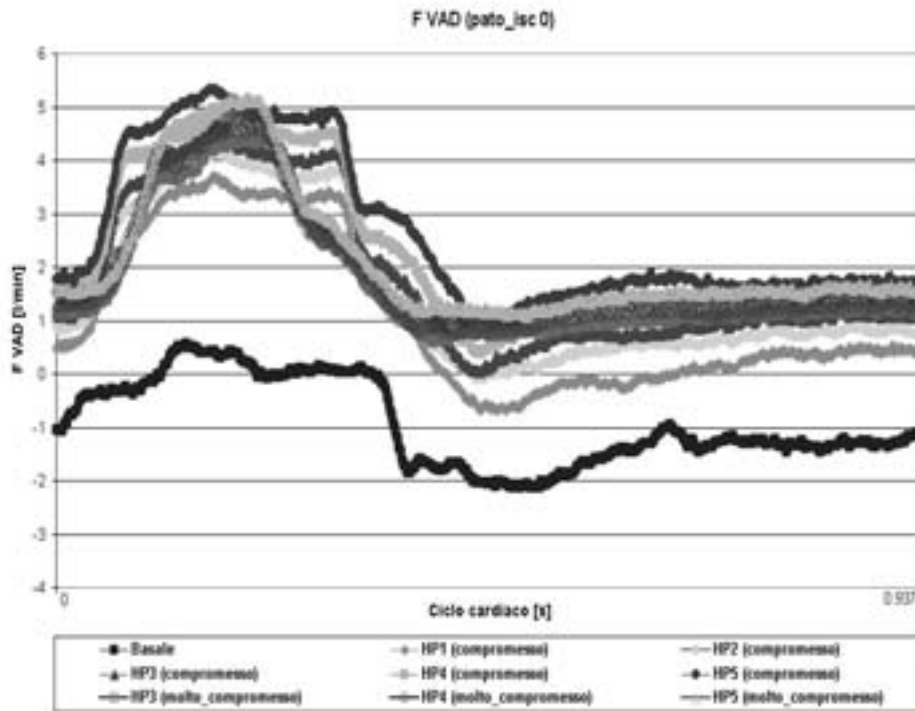


Figura 27. VIA 0 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

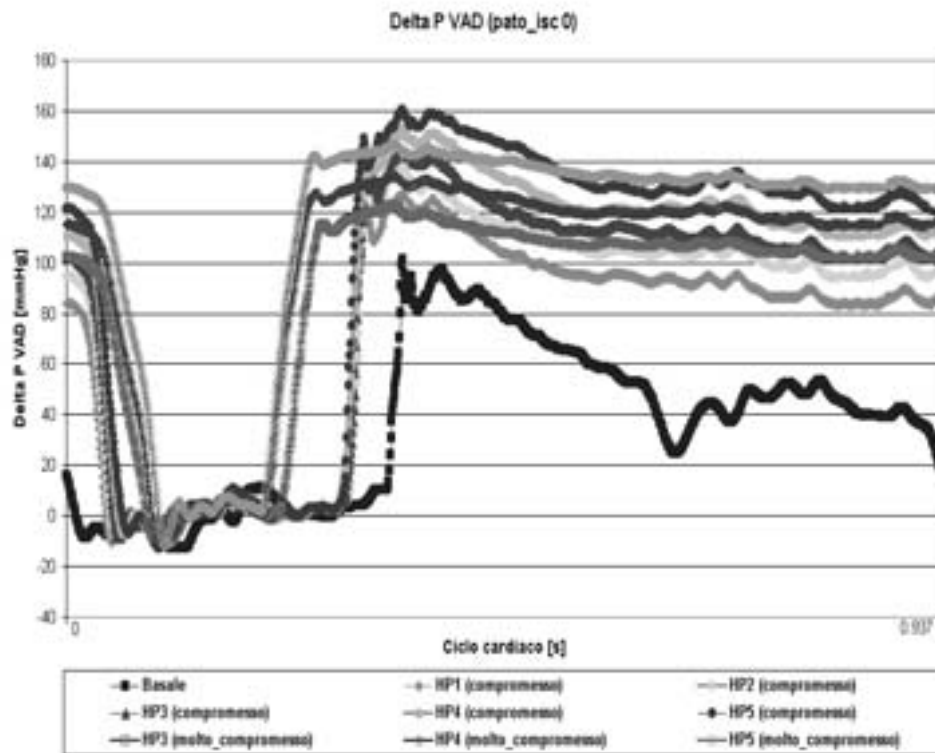


Figura 28. VIA 0 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

VIA semi pieno (60 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presenti una “rigidità media” ovvero una delle capacità dell’elemento capacitivo VIA è mantenuta a zero mentre l’altra è regolata a 60 mL di aria. Si danno nelle Figure 29-31 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

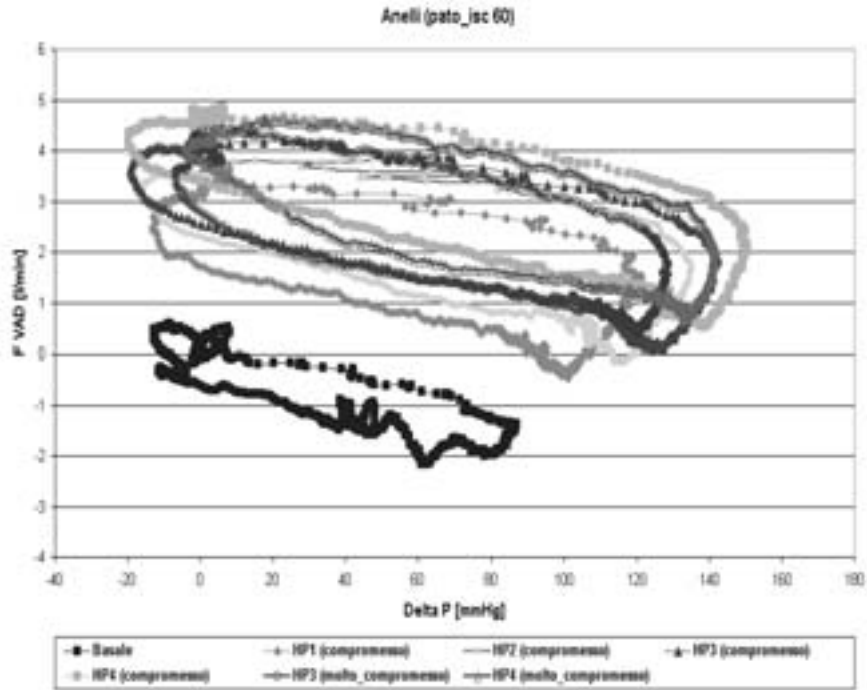


Figura 29. VIA 60 mL: anelli derivanti dall’interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull’intero ciclo cardiaco

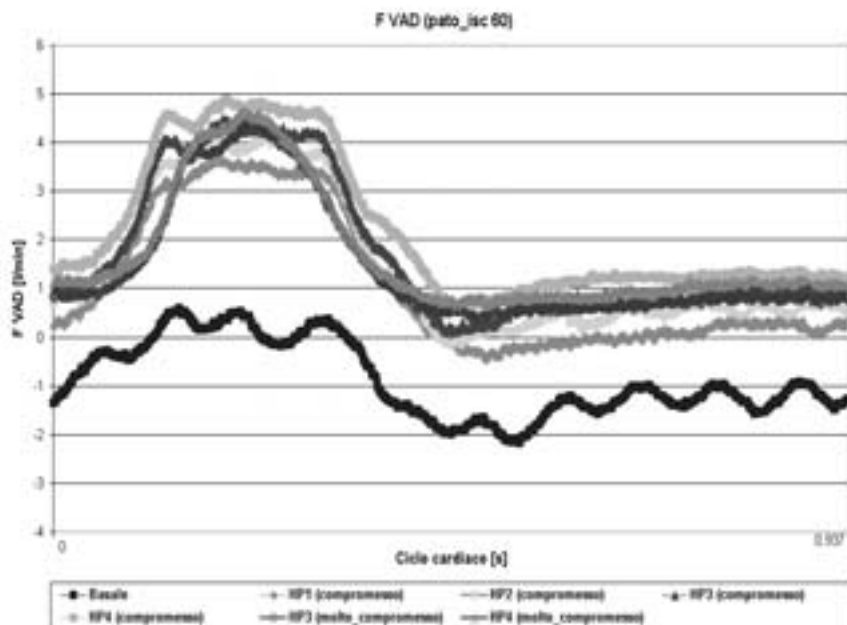


Figura 30. VIA 60 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

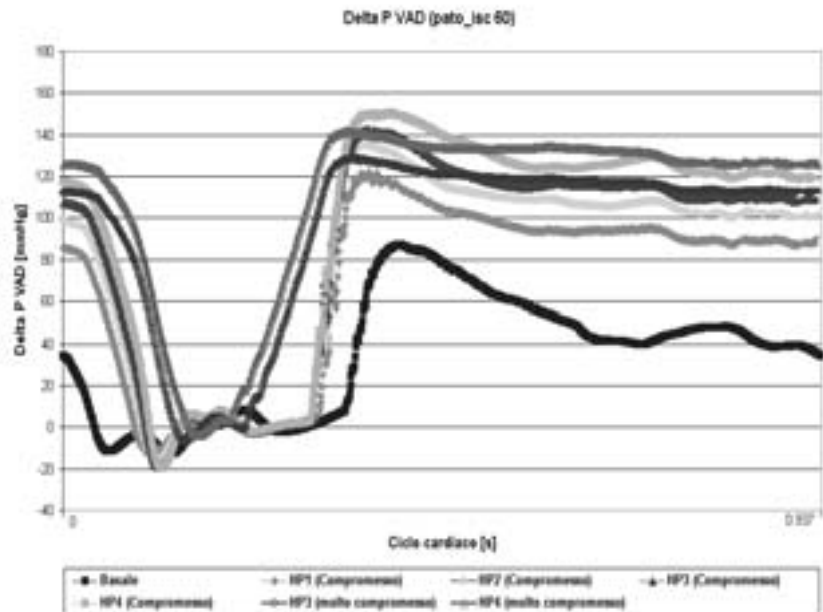


Figura 31. VIA 60 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

VIA vuoto (120 mL di aria)

Le prove mirano a studiare la situazione nel caso in cui il ventricolo presenti una “rigidità nulla” ovvero una delle capacità dell’elemento capacitivo VIA è regolata a 120 mL di aria mentre l’altra 0 mL di aria. Si danno nelle Figure 32-34 i tre tipi di grafici relativi a questa situazione.

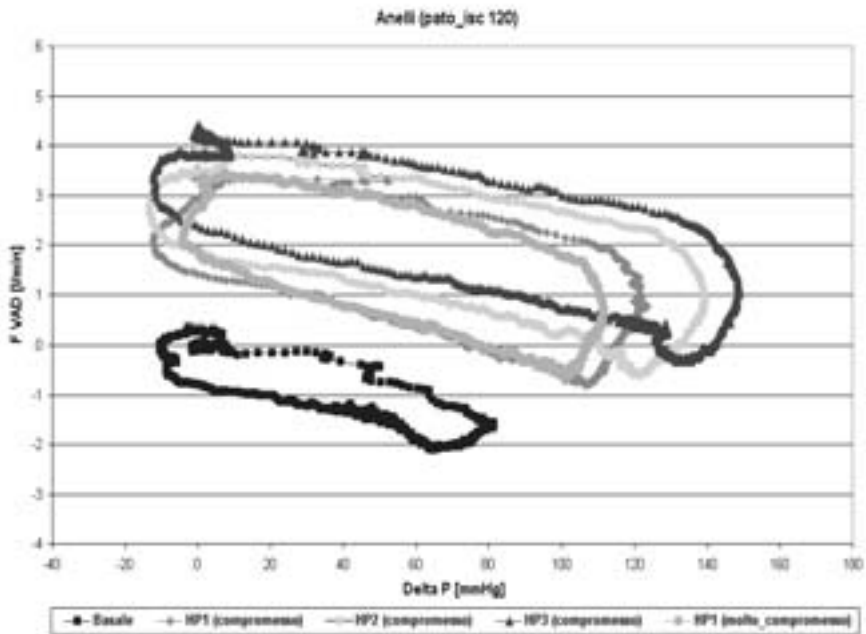


Figura 32. VIA 120 mL: anelli derivanti dall’interazione delle due grandezze, pressione e flusso, relative al dispositivo calcolate sull’intero ciclo cardiaco

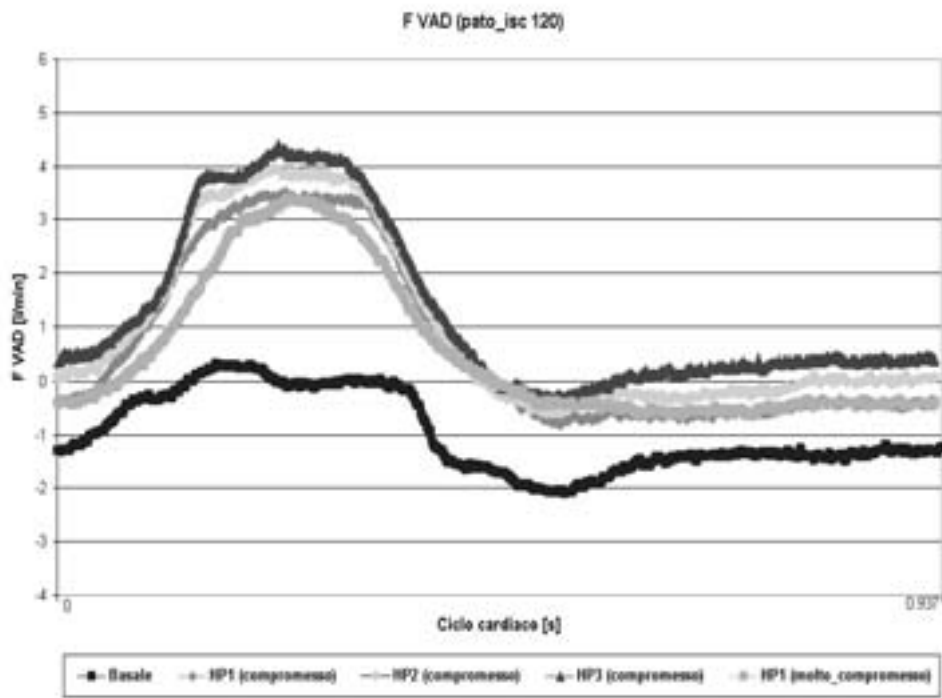


Figura 33. VIA 120 mL: flusso attraverso il dispositivo su tutto il ciclo cardiaco

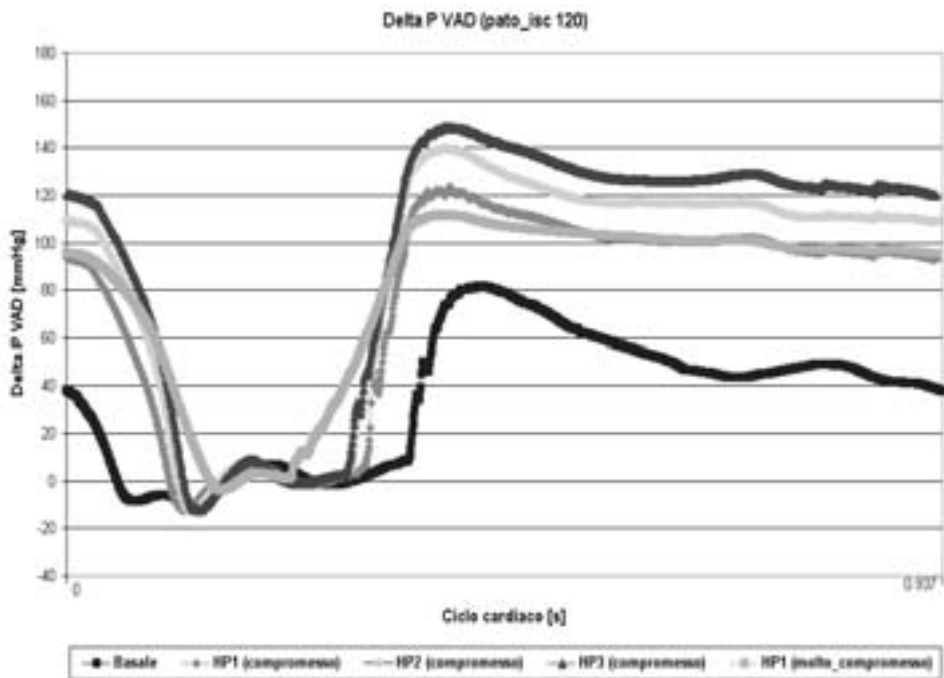


Figura 34. VIA 120 mL: delta di pressione ai capi del dispositivo rispetto al ciclo cardiaco

BIBLIOGRAFIA

1. Albanese MC, Plewka M, Gregori D, Fresco C, Avon G, Caliandro D, Grassi L, Rossi P, Udina P, Bulfoni A, Colle R, Cuzzato AL, Fioretti PM. Use of medical resources and quality of life of patients with chronic heart failure: a prospective survey in a large Italian community hospital. *Eur J Heart Fail* 1999;1:411-7.
2. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:283-91.
3. European Communities Medical and Health Research Programme. *Concerted action "HEART": guidelines and inventories-sections III, IV and V*. Report finalised during the meeting held in Rome, Italy. May 31-June 2, 1996.
4. Mohacsi P, Deng MC, Murphy R, Bergh C-H, Gronda E, Komajda M, Pacher R, Spinar J, Swedberg K, Cleland JF. Implantable left ventricular assist systems (LVAS): recent results. A report from a series of meetings sponsored by the study group on advanced heart failure of the working group on heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:13-8.
5. Grigioni M, Daniele C, Romanelli C, Barbaro V. *Banco di prova per la caratterizzazione di dispositivi di assistenza meccanica al circolo*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/21).
6. Purcell FI, Poole-wilson PA. Heart failure: why and how to define it? *Eur J Heart Fail* 1999;1:7-10.
7. Cowie RM, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
8. Senni M, Gavazzi A. How patients with heart failure are managed in Italy. *Eur J Heart Fail* 2001;3:257-60.
9. Silvestrini P, Pedicini C, Topolini G, Scherillo M. Scopenso cardiaco e sindromi coronariche acute gestite grazie all'impiego della telecardiologia. La rete di Benevento dallo start-up. *Cardiolink Scientific News* 2003;2(Suppl). Disponibile all'indirizzo: <http://www.cardiolink.it>; ultima consultazione 7/6/04.
10. Verdonck P, Verhoeven R, Rieu R, Pelissier R. *Cardiovascular fluid dynamics. Principles and clinical applications. Training material COMETT II*. 2nd ed. Marseille: Ecole Supérieure de Mécanique; 1994.
11. Romanelli C. *Progetto e realizzazione di un esperimento di caratterizzazione di dispositivi di assistenza meccanica ventricolare con simulazione della funzionalità fisiopatologica del cuore*. Roma: Università "La Sapienza" [Tesi di Laurea] anno accademico 2000-2001.
12. *Hemopump® Cardiac Assist System: Training manual*. Grand Rapids, MI: Medtronic, Emodynamics division; 1997.
13. Lönn U, Wulff J, Keck K-Y, Wranne B, Ask P, Peterzén B, Casimir-Ahn H. Flow characteristics of the Hemopump: an experimental *in vitro* study. *Ann Thorac Surg* 1997;63:162-6.
14. Siess T, Meyns B, Spielvogel K, Reul H, Rau G, Flameng W. Hemodynamic system analysis of intraarterial microaxial pumps *in vitro* and *in vivo*. *Artificial Organs* 1996;20(6):650-61.
15. Meyns B, Siess T, Laycock S, Reul H, Rau G, Flameng W. The heart-hemopump interaction: a study of hemopump flow as a function of cardiac activity. *Artificial Organs* 1996;20(6):641-9.
16. Schreuder JJ, Van der Veen FH, Van der Veen ET, Delahaye F, Alfieri O, Jegaden O, Lo russo R, Jansen JRC, Hoekesal SAAP, Finet G, Volterrani M, Kaulbach H-G, Baan J, Wellens HJJ. Left

- ventricular pressure-volume relationships before and after cardiomyoplasty in patients with heart failure. *Circulation* 1997;96:2978-86.
17. Otake M, Takeuchi M, Takaoka H, Hata K, Hayashi Y, Yokoyama M. Determination of left ventricular volume using a conductance catheter in the diseased human heart. *European Heart Journal* 1992;13 (supplement E):22-7.
 18. Schreuder JJ, Steendijk P, Van der Veen FH, Alfieri O, Van der Nagel T, Lo russo R, Van Dantzig J-M, Prenger KB, Baan J, Wellens HJJ, Batista RJV. Acute and short-term effects of partial left ventriculectomy in dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:2104-14.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, marzo 2004 (n. 1) 3° Suppl.