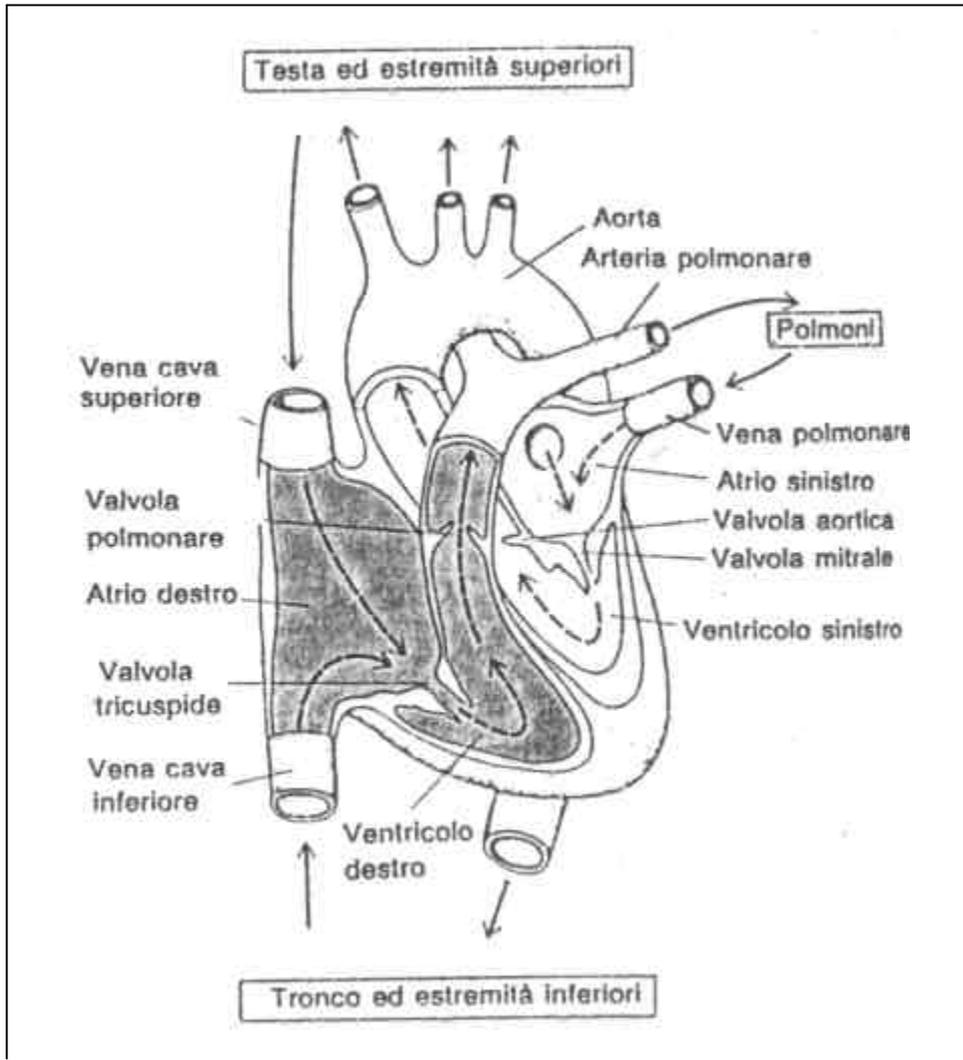


Cuore Artificiale



A cura di:

Federico Carpi
Pamela Federighi

Corso di "Organi Artificiali e Protesi", anno accademico 1999-2000

Capitolo 1. Fisiologia del cuore

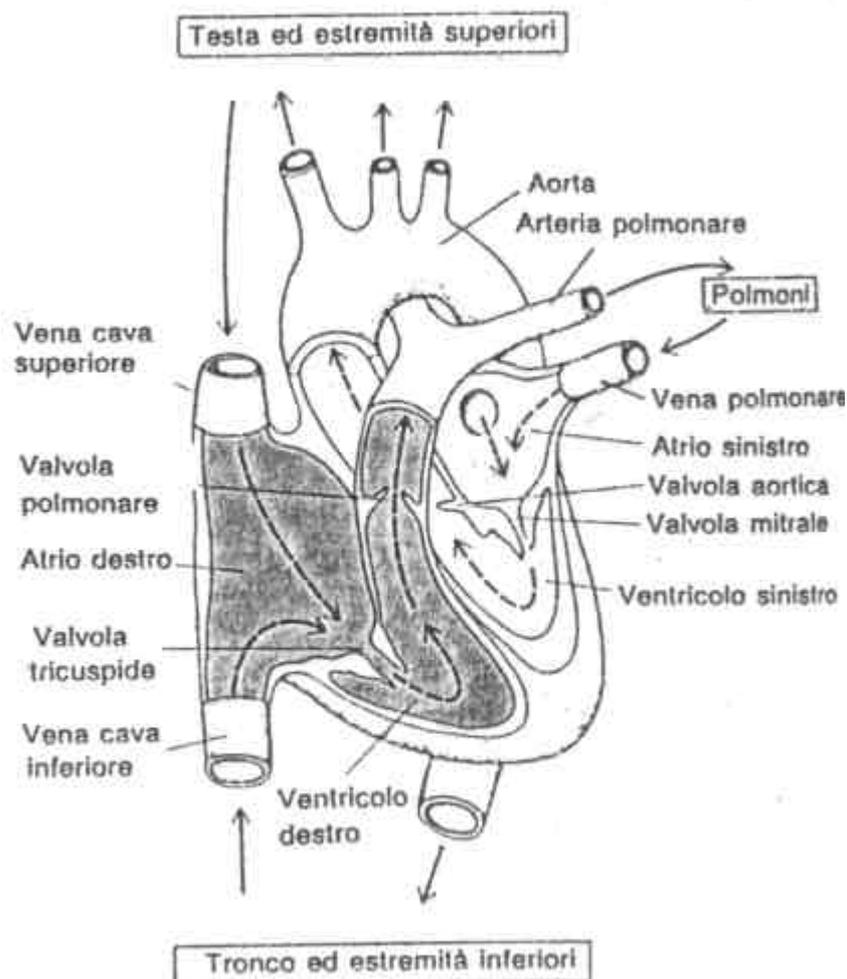
[i dettagli del presente capitolo non verranno chiesti in sede di esame]

IL CUORE COME ORGANO

Il cuore (avente le dimensioni circa di un pugno chiuso) non è una semplice pompa per il sangue che dalla parte sinistra invia (immettendolo nell'aorta) il sangue ossigenato (ricevuto dalla vena polmonare) a tutti i tessuti del corpo, e dalla parte destra riceve (dalla vena cava superiore e inferiore) il sangue povero di ossigeno per inviarlo (immettendolo nell'arteria polmonare) ai polmoni per essere nuovamente arricchito di tale elemento vitale. Il cuore infatti è anche un produttore di ormoni, un sito di recettori per diverse sostanze che circolano nel sangue, e una stazione e bersaglio neuronale (scambio di informazioni tra: cuore con se stesso, cuore e vasi, albero coronarico e circolazione sistemica e polmonare, cuore e cervello, cervello e cuore).

IL CUORE COME POMPA

Il cuore, come risulta dalla figura seguente, è in realtà costituito da due pompe distinte: un *cuore destro*, che pompa il sangue attraverso i polmoni, ed il *cuore sinistro*, che spinge il sangue attraverso tutti gli altri organi e tessuti. Ciascuna di queste due parti del cuore, a sua volta, è una pompa a due camere costituita da un *atrio* e da un *ventricolo*. Gli atri fungono principalmente da cavità di raccolta del sangue e da vie d'accesso ai ventricoli, ma effettuano anche una debole azione di pompaggio che facilita il passaggio del sangue dagli atri stessi ai ventricoli. I ventricoli forniscono quasi tutta l'energia che spinge il sangue ai polmoni ed a tutti gli altri distretti corporei. Speciali meccanismi nel cuore assicurano la ritmicità cardiaca e la trasmissione di potenziali d'azione all'intera muscolatura cardiaca per promuoverne la contrazione.



FISIOLOGIA DEL MIOCARDIO

Il cuore è costituito da tre principali tipi di muscolatura: la muscolatura atriale, quella ventricolare ed il tessuto muscolare specifico, specializzato per l'eccitazione e per la conduzione dell'eccitamento. La muscolatura atriale e quella ventricolare si contraggono quasi esattamente come il muscolo scheletrico, salvo che la durata di contrazione è molto più lunga. Le fibre specializzate per l'eccitazione e per la conduzione, invece, si contraggono solo debolmente, in quanto contengono un esiguo numero di miofibrille contrattili.

ANATOMIA FUNZIONALE DEL MIOCARDIO

La muscolatura cardiaca é striata, come il muscolo scheletrico. Il muscolo cardiaco, in effetti, possiede tipiche miofibrille che contengono filamenti di *actina* e di *miosina* pressoché simili a quelli del muscolo scheletrico e questi filamenti, tra loro intercalati, scorrono gli uni sugli altri durante il processo della contrazione, proprio come nel muscolo scheletrico. Le fibre miocardiche sono costituite da numerose cellule muscolari connesse in serie l'una con l'altra: le membrane cellulari si fondono l'una con l'altra per formare le "giunzioni serrate", che lasciano diffondere pressoché liberamente gli ioni. Pertanto la muscolatura cardiaca costituisce un *sincizio funzionale* nel quale le cellule miocardiche sono così strettamente connesse fra loro che, quando una di esse viene eccitata, il potenziale d'azione si propaga a tutte le altre trasmettendosi di fibra in fibra, anche lateralmente.

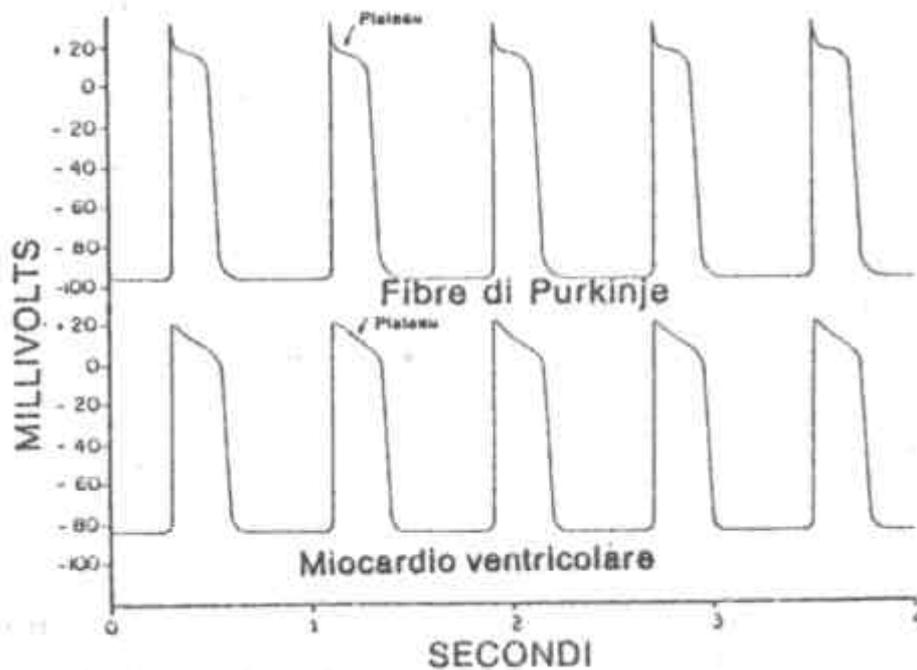
Il cuore è costituito da due distinti sincizi funzionali: il sincizio atriale, che costituisce le pareti degli atri, ed il *sincizio ventricolare*, che forma le pareti dei ventricoli. Questi due sincizi sono separati l'uno dall'altro dal tessuto fibroso che sta intorno agli anelli valvolari, ma il potenziale d'azione può propagarsi dal sincizio atriale a quello ventricolare attraverso un sistema di conduzione specifico, il *fascio atrio-ventricolare* (A-V). Questa divisione della massa muscolare del cuore in due distinti sincizi funzionali permette che gli atri si contraggano in anticipo rispetto ai ventricoli, il che è di estrema importanza per il funzionamento della pompa cardiaca. Gli atri hanno una parete più sottile di quella dei ventricoli, perché questi ultimi devono sviluppare una grande forza contrattile per creare una grande pressione che possa vincere le resistenze dell'apparato circolatorio a valle. Il volume dei ventricoli è uguale, ma facendo una sezione parallela al piano delle valvole tricuspide e mitrale (a metà dei ventricoli) si osserva che il ventricolo sinistro è circa circolare e più grande, mentre quello destro è circa una semicirconferenza.

Il cuore è irrorato (e quindi nutrito) da una rete di capillari che si originano dalla suddivisione delle arterie coronarie, a loro volta provenienti dall'aorta; la perfusione sanguigna si ha però soltanto in diastole (cioè in fase di rilasciamento), perché in sistole (cioè in fase di contrazione) i capillari sono schiacciati e pertanto il cuore non può ricevere sangue.

POTENZIALI DI AZIONE DEL MIOCARDIO

Il potenziale di riposo della membrana cellulare del miocardio aspecifico va da circa -85 a -95 mV, mentre nelle fibre specifiche di conduzione (le fibre di Purkinje) il potenziale di riposo va da -90 a -100 mV circa.

Si ha un potenziale di azione quando il potenziale di membrana sale da un valore fortemente negativo ad uno leggermente positivo di circa + 20 mV; poi, dopo la *punta* (*spike*) iniziale, la membrana resta depolarizzata per circa 0,2 secondi nella muscolatura atriale e per 0,3 secondi in quella ventricolare mostrando, come appare nella figura seguente, un *plateau* alla fine del quale si ha una brusca ripolarizzazione. La presenza di questo "plateau" nel potenziale di azione fa sì che la contrazione muscolare duri da 20 a 50 volte più a lungo nel muscolo cardiaco che nel muscolo scheletrico.



Nel muscolo cardiaco il potenziale di azione è provocato dall'apertura di due tipi di canali transmembrana voltaggio-dipendenti: 1) *canali rapidi del sodio* (come quelli del muscolo scheletrico) e 2) un'altra serie di canali, chiamati *canali lenti del calcio* o anche *canali calcio-sodio* (sono più lenti ad aprirsi e restano aperti più a lungo). A seguito della apertura dei canali rapidi per il sodio si ha che il sodio entra velocemente nella cellula, determinando la rapidissima crescita del potenziale di membrana (vedi figura qui sopra); successivamente grandi quantità sia di ioni sodio che di ioni calcio attraverso i canali lenti continuano ad entrare nella fibra muscolare cardiaca e ciò prolunga il periodo di depolarizzazione ed è la causa del plateau nel potenziale di azione. Inoltre gli ioni calcio che entrano nella fibra muscolare durante il potenziale di azione hanno un ruolo importante in quanto (come vedremo più avanti) partecipano all'eccitazione del processo contrattile della fibra. Quando, al termine di 0,2-0,3 secondi, i canali calcio-sodio lenti si chiudono e l'ingresso di ioni calcio e sodio cessa, allora la permeabilità della membrana per il potassio aumenta molto rapidamente e la perdita rapida di ioni potassio da parte della fibra fa tornare il potenziale di membrana al suo livello di riposo, ponendo fine così al potenziale di azione. Le pompe per il sodio, per il potassio, per il calcio ristabiliranno infine le originarie concentrazioni ioniche intra ed extra cellulari.

Velocità di conduzione nel miocardio.

La velocità di propagazione del potenziale di azione nelle fibre muscolari atriali e ventricolari è di circa 0,3-0,5 metri/secondo, ossia 1/250 circa di quella delle più grosse fibre nervose ed 1/10 circa di quella delle fibre muscolari scheletriche. La velocità nelle diverse parti del sistema specifico di conduzione varia da 0,02 a 4 metri/secondo.

Periodo di refrattarietà del muscolo cardiaco.

Viene di solito definito come l'intervallo di tempo durante il quale un normale impulso cardiaco non è capace di rieccitare una zona di miocardio già eccitata.

Di norma il periodo refrattario del miocardio ventricolare è di 0,25-0,30 secondi, tempo che corrisponde all'incirca alla durata del potenziale di azione. Nel miocardio atriale il periodo refrattario dura meno che nel ventricolo (circa 0,15 secondi), perciò la frequenza delle contrazioni negli atri può essere molto più elevata che nei ventricoli.

CONTRAZIONI DEL MUSCOLO CARDIACO

Accoppiamento eccitazione-contrazione.

Con la denominazione di "accoppiamento eccitazione-contrazione" si intende il meccanismo attraverso il quale il potenziale di azione fa contrarre le miofibrille del muscolo. Come avviene nel muscolo scheletrico anche nel miocardio quando un potenziale di azione si trasmette lungo la membrana esso si propaga anche all'interno della fibra muscolare. I potenziali di azione provocano la apertura dei canali per gli ioni calcio che quindi diffondono nelle miofibrille dove catalizzano le reazioni chimiche che promuovono lo slittamento dei filamenti di actina e di miosina gli uni rispetto agli altri, dando luogo alla contrazione muscolare.

Al termine del plateau del potenziale di azione l'ingresso di ioni calcio nella fibra muscolare cardiaca viene improvvisamente arrestato e gli ioni calcio che si trovano nel sarcoplasma vengono rapidamente rimossi dalla pompa; di conseguenza la contrazione cessa fino a quando non sopraggiunga un nuovo potenziale di azione.

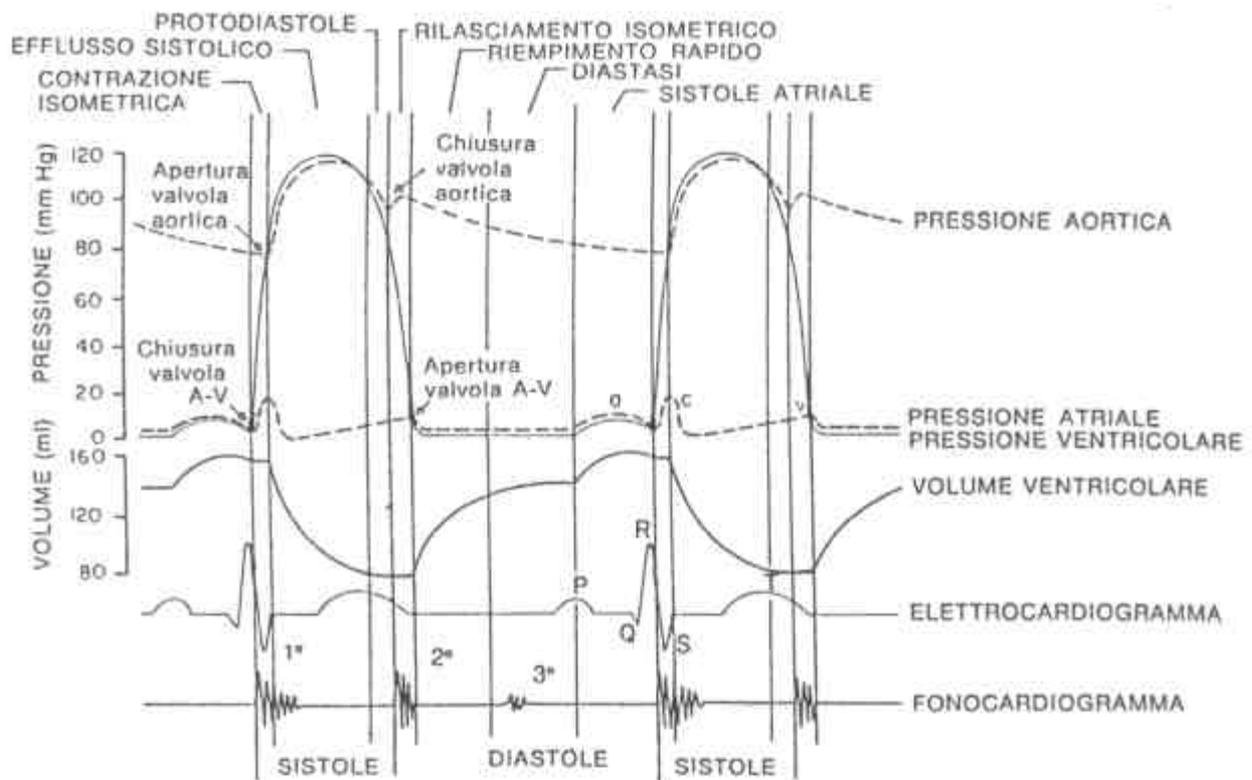
IL CICLO CARDIACO

Dicesi ciclo cardiaco il periodo intercorrente tra l'inizio d'una contrazione cardiaca completa e l'inizio di quella successiva. Ogni ciclo ha inizio con la generazione spontanea d'un potenziale d'azione nel nodo senoatriale (S-A), che pertanto funge da segnapasso (pacemaker) del cuore: le sue cellule sono infatti dotate, grazie alla particolarità dei propri canali di membrana, della capacità di autoeccitarsi, ossia di autodepolarizzarsi. Questo nodo è situato nella parete supero-laterale dell'atrio destro, in prossimità dello sbocco della vena cava superiore e, da qui, il potenziale d'azione si propaga rapidamente attraverso entrambi gli atri e poi, attraverso il nodo atrio-ventricolare (A-V) ed il fascio A-V, fino ai ventricoli. Esiste un ritardo di oltre 1/10 di secondo nella propagazione dell'impulso dagli atri ai ventricoli; di conseguenza gli atri si contraggono in anticipo rispetto ai ventricoli, pompando perciò sangue in questi ultimi prima che si verifichi la sistole ventricolare, molto energica. Pertanto gli atri funzionano come *pompe di innesco* per i ventricoli e sono questi ultimi che forniscono la principale potenza per la spinta del sangue attraverso il sistema vascolare.

Sistole e diastole

Il ciclo cardiaco consiste di un periodo di rilasciamento detto *diastole* e di un periodo di contrazione detto *sistole*.

La figura seguente illustra i differenti eventi che si verificano durante il ciclo cardiaco. Le tre curve in alto mostrano rispettivamente le modificazioni di pressione nell'aorta, nel ventricolo sinistro e nell'atrio sinistro. La quarta curva del diagramma descrive le variazioni del volume ventricolare, la quinta l'elettrocardiogramma, mentre il sesto tracciato è la registrazione dei toni cardiaci o fonocardiogramma.



Rapporto tra elettrocardiogramma e ciclo cardiaco

L'elettrocardiogramma della figura precedente mostra le onde P, Q, R, S e T. Esse rappresentano i voltaggi generati dal cuore e registrati alla superficie del corpo mediante l'elettrocardiografo. *L'onda P* è prodotta dalla *propagazione della depolarizzazione* attraverso gli atri, che precede la contrazione del miocardio atriale, la quale provoca una lieve ascesa nella curva della pressione atriale immediatamente dopo l'onda P. Approssimativamente 0,16 secondi dopo l'inizio dell'onda P, compaiono le *onde Q R S* che sono manifestazione della depolarizzazione dei ventricoli. Questo evento dà l'avvio alla contrazione del miocardio ventricolare, per cui la pressione ventricolare comincia ad elevarsi, come illustrato nella figura. Quindi il complesso QRS comincia in anticipo rispetto all'inizio della sistole ventricolare.

Infine, nell'elettrocardiogramma si osserva l'onda ventricolare T. Questa rappresenta lo stadio della ripolarizzazione della muscolatura ventricolare, nel momento in cui il miocardio ventricolare comincia a rilassarsi.

Pertanto l'onda T si verifica un poco prima della fine della contrazione ventricolare.

FUNZIONE DI POMPA DEGLI ATRI

Normalmente il sangue scorre ininterrottamente dalle grosse vene agli atri, e di solito circa il 75% di esso passa direttamente attraverso gli atri nei ventricoli, ancor prima che gli atri si contraggano. Successivamente, la contrazione atriale aggiunge il rimanente 25% al riempimento ventricolare. Perciò, gli atri funzionano come semplici pompe di innesco che aumentano di circa il 25% l'efficienza della pompa ventricolare.

FUNZIONE DI POMPA DEI VENTRICOLI

1) Riempimento ventricolare.

Durante la sistole ventricolare, essendo chiuse le valvole A-V, si accumula molto sangue negli atri e le pressioni atriali aumentano. Pertanto non appena la sistole è terminata e le pressioni ventricolari di nuovo cadono verso i loro bassi valori diastolici, scendendo al di sotto delle pressioni degli atri, si aprono le valvole A-V permettendo al sangue di fluire rapidamente nei ventricoli, come dimostra la *curva del volume ventricolare* della figura precedente. Le pressioni atriali cadono quasi al livello delle pressioni ventricolari, poiché i normali diametri delle valvole A-V sono così ampi da non opporre quasi alcuna resistenza al flusso sanguigno.

Nell'ultima fase della diastole gli atri si contraggono imprimendo una spinta addizionale al flusso di sangue verso i ventricoli e contribuendo per circa il 25% al riempimento ventricolare ad ogni ciclo cardiaco.

2) Eiezione di sangue dai ventricoli durante la sistole.

2a. contrazione Isometrica (isovolumetrica). Immediatamente dopo l'inizio della contrazione ventricolare, la pressione all'interno dei ventricoli sale rapidamente, come illustrato nella figura precedente, determinando la chiusura delle valvole atrio-ventricolari. Successivamente i ventricoli sviluppano una pressione sufficiente a spingere le valvole semilunari (aortica e polmonare) ad aprirsi, vincendo le pressioni vigenti rispettivamente nell'aorta e nell'arteria polmonare. Perciò, durante tale periodo, pur avendosi la contrazione dei ventricoli, questi non si svuotano.

2b. Periodo di eiezione. Non appena la pressione ventricolare sinistra supera gli 80 mmHg e quella ventricolare destra gli 8 mmHg, le valvole semilunari si aprono ed il sangue comincia a riversarsi fuori dai ventricoli.

2c. Periodo di rilasciamento isometrico (isovolumetrico).

Alla fine della sistole inizia subito il rilasciamento ventricolare per cui si ha una rapida caduta della pressione ventricolare. Le pressioni nelle grandi arterie distese risultano più alte di quelle ventricolari, per cui spingono immediatamente sangue verso i ventricoli e determinano in tal modo la brusca chiusura delle valvole aortica e polmonare. La muscolatura ventricolare continua a rilassarsi pur non modificandosi il volume dei ventricoli. Durante questo periodo, le pressioni intraventricolari scendono rapidamente ai loro bassi valori diastolici.

Volumi finali diastolico e sistolico dei ventricoli; gittata sistolica

Durante la diastole, il riempimento ventricolare normalmente fa aumentare il volume di ciascun ventricolo fino a 150-180 ml. Questo volume viene definito *volume diastolico finale (volume telediastolico)*. Successivamente, durante la sistole si ha l'espulsione da parte di ognuno dei ventricoli di circa 70 ml di sangue, che costituiscono la *gittata sistolica*. Ciò che rimane per ogni ventricolo è detto *volume sistolico finale (volume telesistolico)*.

FUNZIONE DELLE VALVOLE

Le *valvole A- V (tricuspide e mitrale)* impediscono durante la sistole il reflusso di sangue dai ventricoli agli atri, mentre le *valvole semilunari, aortica e polmonare*, impediscono durante la diastole il reflusso di sangue dall'aorta e dall'arteria polmonare ai ventricoli. Tutte queste valvole si chiudono e si aprono *passivamente*, ossia si chiudono quando si instaura un gradiente di pressione tendente a spingere il sangue a refluire indietro e si aprono quando il gradiente di pressione forza il sangue a fluire in avanti.

CURVA DELLA PRESSIONE AORTICA

Quando il ventricolo sinistro si contrae, la pressione ventricolare sale rapidamente sino a quando non si apre la valvola aortica. Da questo momento la pressione ventricolare, come mostra la figura precedente, sale molto meno a causa dell'immediato passaggio di sangue dal ventricolo nell'aorta.

L'ingresso del sangue nelle arterie determina la distensione delle loro pareti e l'innalzamento della pressione nel sistema arterioso. Successivamente, alla fine della sistole, quando il ventricolo sinistro ha smesso di emettere sangue e la valvola aortica si chiude, il ritorno elastico delle pareti delle arterie mantiene in queste una pressione sanguigna piuttosto elevata anche durante la diastole.

Quando la valvola aortica si chiude compare nella curva della pressione aortica la cosiddetta incisura (v. fig. prec.). Questa è provocata dal brusco arresto, dovuto alla chiusura della valvola, del momentaneo reflusso di sangue verso il ventricolo alla fine della sistole.

Una volta chiusa la valvola, la pressione aortica scende lentamente per tutta la durata della diastole perché il sangue accumulato nelle arterie elastiche distese scorre continuamente verso i vasi periferici e le vene. Al momento in cui il ventricolo sta per contrarsi di nuovo la pressione aortica generalmente sarà scesa fino a circa 80 mmHg (*pressione diastolica*). Durante la fase di eiezione invece si ha nella aorta la pressione massima pari a 120 mmHg (*pressione sistolica*). La curva della pressione nell'arteria polmonare è simile a quella della pressione aortica, salvo che nella prima i valori pressori sono molto più bassi.

REGOLAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA

Nell'individuo a riposo, il cuore deve pompare soltanto 4-6 litri di sangue al minuto, mentre durante lo svolgimento d'una intensa attività muscolare può rendersi necessario pompare una quantità di sangue da 4 a 7 volte maggiore. Esistono due meccanismi fondamentali per regolare il volume di sangue pompato dal cuore: 1) l'autoregolazione intrinseca, in risposta alle modificazioni di volume del sangue che affluisce al cuore, 2) il controllo del cuore da parte del sistema nervoso autonomo.

REGOLAZIONE INTRINSECA DELL' ATTIVITA' CARDIACA: LA LEGGE DEL CUORE DI FRANK-STARLING

Uno dei principali fattori che regolano la quantità di sangue pompata dal cuore ad ogni minuto è la quantità di sangue che dalle vene affluisce al cuore, cioè il *ritorno venoso*. Ogni tessuto periferico dell'organismo regola il proprio flusso sanguigno e tutta la quantità del sangue che scorre attraverso tutti i tessuti periferici ritorna lungo le vene all'atrio destro. Il cuore a sua volta pompa automaticamente nelle arterie sistemiche tutto questo sangue, che così ritorna di nuovo in circolo.

Questa capacità intrinseca del cuore di adattarsi a volumi variabili di afflusso ematico viene espressa come *legge del cuore di Frank-Starling*. Sostanzialmente la legge del cuore stabilisce che quanto più l'organo viene riempito durante le diastole, tanto maggiore sarà la quantità di sangue pompata nell'aorta, ossia entro limiti fisiologici *il cuore pompa tutto il sangue che giunge ad esso, evitando ogni eccessivo ristagno di sangue nelle vene*.

Basi della legge di Frank-Starling.

Quando una quantità extra di sangue affluisce ai ventricoli, le fibre miocardiche vengono stirate fino ad assumere una lunghezza maggiore: ciò a sua volta determina una contrazione muscolare di maggior forza a seguito dello stiramento iniziale dei filamenti di actina e di miosina. Pertanto il ventricolo, grazie all'incremento della sua forza propulsiva, automaticamente pompa nelle arterie la quantità extra di sangue ricevuta dalle vene.

Limitata influenza della pressione arteriosa sulla gittata cardiaca.

Uno dei principali aspetti della legge di Frank-Starling sta nel fatto che, entro limiti ragionevoli, variazioni del carico di pressione nelle arterie, contro cui opera la pompa cardiaca, non hanno quasi effetto sulla quantità di sangue pompata dal cuore stesso al minuto (gittata cardiaca).

CONTROLLO NERVOSO DELL' ATTIVITA' CARDIACA

Il cuore é riccamente innervato da fibre simpatiche e parasimpatiche (vagali) che influenzano l'efficacia della pompa cardiaca. La stimolazione del simpatico può far aumentare, spesso più del 100%, la *gittata cardiaca*, cioè la quantità di sangue pompata dal cuore al minuto ($\text{gittata cardiaca} = \text{frequenza cardiaca} \times \text{gittata sistolica}$); al contrario la stimolazione vagale può farla cadere fino a zero o quasi.

Eccitazione del cuore da parte del sistema nervoso simpatico.

Una forte stimolazione simpatica può aumentare la frequenza cardiaca nell'uomo fino a 200 e raramente anche 250 battiti al minuto. Aumenta anche la forza con la quale il muscolo cardiaco si contrae, con aumento del volume di sangue pompato e della pressione di eiezione. A seguito di una stimolazione simpatica, così, la gittata cardiaca può spesso aumentare di due o anche tre volte.

Un'inibizione del sistema simpatico può provocare, al contrario, una moderata diminuzione dell'attività della pompa cardiaca. In condizioni normali, infatti, le fibre nervose simpatiche dirette al cuore scaricano continuamente impulsi a bassa frequenza che mantengono l'attività cardiaca su un livello del 30% superiore a quello che si ha in assenza completa di stimolazione simpatica. Pertanto quando questa attività tonica del sistema simpatico viene inibita, diminuiscono sia la frequenza cardiaca sia la forza della contrazione ventricolare e si riduce così fino in misura del 30% l'azione di pompa del cuore.

Stimolazione parasimpatica (vagale) del cuore.

Un'intensa stimolazione vagale del cuore può addirittura arrestare il battito cardiaco per pochi secondi, ma poi di solito il cuore comincia di nuovo a battere (la cosiddetta "fuga" dal vago) a una frequenza di 20-30 battiti al minuto. Una forte stimolazione parasimpatica, inoltre, riduce la forza della contrazione cardiaca del 20-30%: come si nota tale diminuzione non é assai rilevante, in quanto le fibre vagali si distribuiscono prevalentemente agli atri e poco ai ventricoli, dove si sviluppa la forza di contrazione del cuore. Nonostante ciò il forte abbassamento della frequenza cardiaca associato alla pur lieve diminuzione della forza di contrazione può ridurre l'attività della pompa ventricolare anche più del 50%.

EFFETTO DELLA FREQUENZA CARDIACA SULLA FUNZIONE DI POMPA DEL CUORE

Generalmente quanto più frequenti sono i battiti del cuore tanto maggiore é la quantità di sangue da esso pompata per ogni minuto ma con limitazioni molto importanti. Per esempio quando la frequenza cardiaca sale al di sopra di un certo livello critico, diminuisce la forza stessa del cuore, e inoltre il periodo diastolico tra una contrazione e l'altra viene ad essere così ridotto che il sangue non ha il tempo di affluire in quantità adeguata dagli atri ai ventricoli. Per queste ragioni se si fa aumentare artificialmente la frequenza cardiaca *stimolando elettricamente* il cuore, si può constatare che esso presenta la sua massima capacità di pompare sangue ad una frequenza compresa tra 100 e 150 battiti al minuto. Se invece la frequenza viene fatta aumentare mediante *stimolazione del simpatico*, la capacità massima di pompaggio del cuore si verifica ad una frequenza tra 170 e 220 battiti al minuto. Tale differenza é dovuta al fatto che la stimolazione simpatica non solo aumenta la frequenza ma anche la forza di contrazione del cuore. Nello stesso tempo, inoltre, la stimolazione simpatica riduce la durata della sistole lasciando quindi più tempo per il riempimento diastolico.

INDICAZIONI AL TRAPIANTO DI CUORE E POTENZIALMENTE AI SISTEMI DI ASSISTENZA MECCANICA

Le malattie cardiache più severe che impongono il ricorso ad un trapianto di cuore e potenzialmente ad un cuore artificiale sono: disfunzione cardiaca grave, aterosclerosi coronarica inoperabile, pazienti già sottoposti a precedenti interventi cardiaci, pazienti che non riescono ad uscire da pompa dopo intervento cardiaco.

Le cause di tali malattie vanno individuate in: cardiomiopatie postischemiche, cardiomiopatie dilatative primitive, cardiomiopatie associate a valvulopatie, malattie infiammatorie del miocardio, cardiomiopatie secondarie (endocrinopatie, cause tossiche e metaboliche), cardiomiopatia ipertrofica.

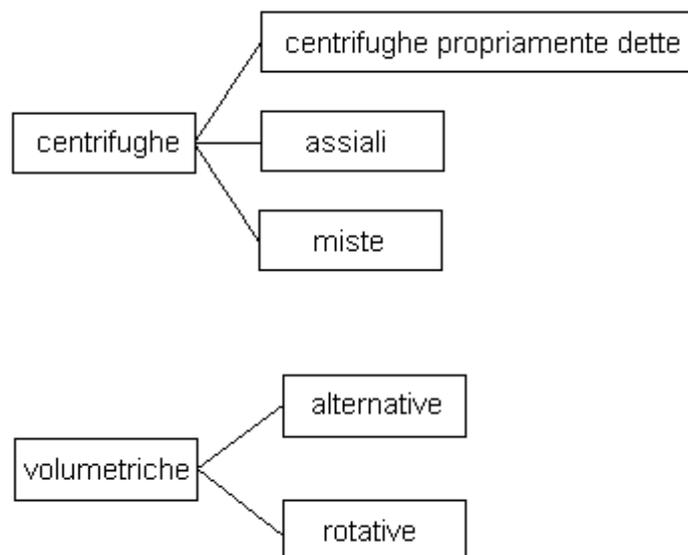
Capitolo2. Pompe per il sangue

Il componente più importante e problematico del sistema cuore artificiale è la pompa .

Da un punto di vista del tutto generale le pompe sono macchine idrauliche operatrici che forniscono energia ad un liquido con lo scopo di trasferirlo da un punto a un altro, per raggiungere tale risultato provocano l'aumento dell'energia di pressione del liquido stesso.

In genere si ricorre a due tipi differenti di macchine : le pompe centrifughe e quelle volumetriche. **Le pompe centrifughe** trasferiscono energia meccanica al liquido a mezzo di una girante fornita di opportune pale; il liquido aumenta la sua energia parzialmente grazie alla forza centrifuga e parzialmente grazie all'aumento di energia cinetica che comunque deve essere trasformata in energia di pressione successivamente.

Le pompe volumetriche trasferiscono energia meccanica al liquido esercitando una forza sul liquido stesso mediante una superficie in movimento; se il moto di tale superficie è di tipo alterno si hanno le macchine alternative (pompe a membrana o a diaframma, pompe a stantuffo), se è unidirezionale senza inversione di senso si hanno le macchine rotative (pompe a ingranaggi, a lobi, a vite, a palette); in ogni caso il funzionamento di tali macchine è fondato sulla creazione di camere a volume variabile ciclicamente entro le quali il liquido subisce l'aumento di energia .



Come sopra si e' accennato, con il nome di pompa centrifuga si indicano macchine idrauliche operatrici nelle quali la trasformazione di energia meccanica in energia idraulica è ottenuta attraverso un effetto dinamico tramite l'azione centrifuga esercitata sul liquido da un opportuno organo mobile, il quale si muove ruotando attorno al proprio asse, la girante, solidale con un rotore(Fig.2). Tale trasformazione di energia permette di fare circolare il liquido all'interno di circuiti chiusi (pompe di circolazione), oppure in caso di differente utilizzo da quello ora esaminato di sollevarlo a quote elevate (pompe di sollevamento) o di inviarlo a utenze in pressione (pompe di alimentazione) o di aumentarne la pressione intermedia lungo un sistema di spinta (pompe booster).

Il rotore alloggia all'interno di una carcassa di contenimento di forma opportuna (statore), la quale è in grado di esercitare una azione di sollevamento tra l'ingresso e l'uscita della macchina provocando un aumento della quantità di moto del liquido; contemporaneamente il movimento del liquido attraverso la macchina produce un abbassamento di pressione in corrispondenza dell'ingresso che richiama altro liquido dalla bocca di aspirazione (Fig.1).

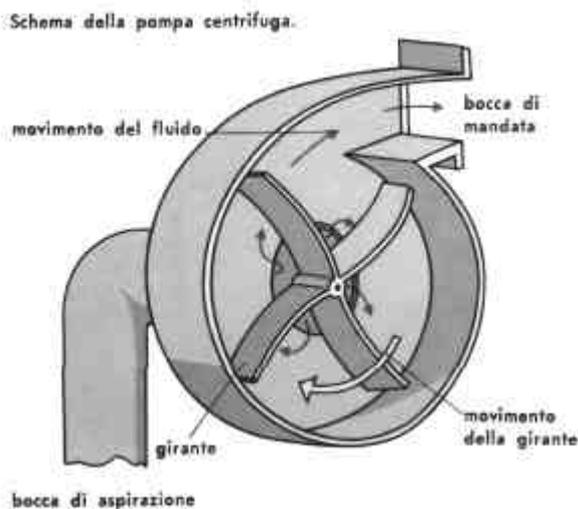


Fig.1-Pompa centrifuga (schema).

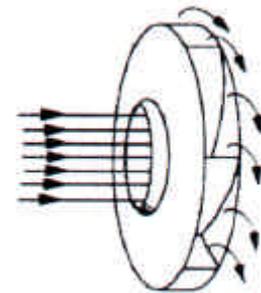


Fig.2-Azione di una girante centrifuga

L'entità dell'energia che il liquido acquista durante il processo di trasformazione è funzione sia della velocità che il liquido stesso ha all'interno della macchina sia della velocità di rotazione che possiede l'organo meccanico in movimento.

Per giungere ad una prima fondamentale classificazione delle pompe centrifughe si può osservare che, da un punto di vista del tutto generale, il liquido ha, all'interno della girante, una velocità che può essere scomposta nelle sue tre componenti; una componente assiale secondo l'asse della macchina, una componente radiale secondo il raggio della macchina ed una componente tangenziale normale alle prime due componenti. Esaminando la direzione di tale velocità del fluido risulta possibile distinguere tre famiglie di macchine.

Se la componente assiale è pressoché nulla si ha una pompa centrifuga propriamente detta all'interno della quale i filetti liquidi sono diretti dal centro verso la periferia; il rotore in questo caso è costituito da una serie di pale racchiuse tra due dischi (disco della corona e disco del mozzo).

Se la componente radiale è pressoché nulla si ha una pompa assiale con filetti liquidi che in pratica vengono a trovarsi sempre alla stessa distanza dall'asse della macchina; il rotore in tale caso è costituito da una elica formata da un mozzo centrale sul quale è calettato un numero ridotto di pale.

Quando la velocità presenta sia la componente assiale che quella radiale si hanno le pompe miste (non utilizzate per i nostri scopi); la forma del relativo rotore può essere giudicata una via intermedia fra le altre due.

In campo medico ci sono diverse indicazioni per l'applicazione di pompe per il sangue e varie tecnologie sono necessarie per offrire soluzioni soddisfacenti ad ognuna di esse.

Per la loro costruzione devono essere tenuti presenti i seguenti requisiti generali: i materiali non devono essere soggetti a corrosione ed essere il più possibile biocompatibili, la pompa deve avere alta resistenza a fatica (non deve subire degradazione per molti cicli), ed essere sigillata, assicurare il minimo di emolisi e trombogenicità con un desing emodinamico ottimale che assicuri assenza di zone a elevato shear stress o di stagnazione, il tutto in dimensioni anatomiche per necessità di impianto. La durata minima di funzionamento, visti gli attuali limiti, è prevista di almeno due anni. In riferimento ai parametri fisiologici l'uscita dalla pompa varia tra 7 e 10 l/min, il battito massimo è 120 l/min, pressione d'uscita (arteriosa) di 120 mmHg e pressione di riempimento minore di 15 mmHg.

Le pompe per il sangue di utilizzo odierno si dividono in tre categorie:

- pompe rotatorie
- pompe peristaltiche
- pompe a diaframma.

POMPE ROTATORIE

Le pompe rotatorie da un punto di vista costruttivo sono molto semplici, sono composte solo da un elemento fisso, lo statore, e uno mobile, il rotore, quest'ultimo, per utilizzo come pompe per il sangue, può essere alimentato da un campo magnetico per evitare problemi di sigillatura che possono presentarsi usando un sistema di trasmissione ad albero per la trasmissione di energia.

A questa classe appartengono pompe con comportamento centrifugale propriamente dette, centrifugale assiale, a spostamento.

I primi due tipi sono pompe centrifughe con le caratteristiche precedentemente descritte.

Le pompe a spostamento appartengono alla classe di pompe volumetriche; sono di vario tipo: a lobi, a vite, a pistoncini rotanti, a ingranaggi e a palette.

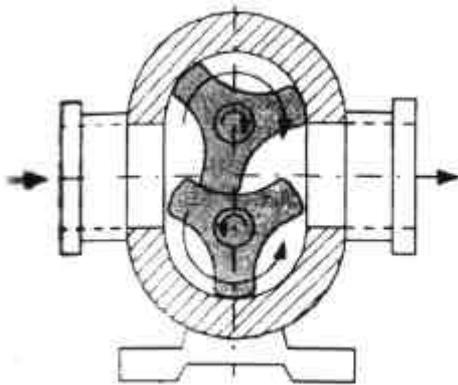


Fig.2 -Pompa volumetrica a lobi

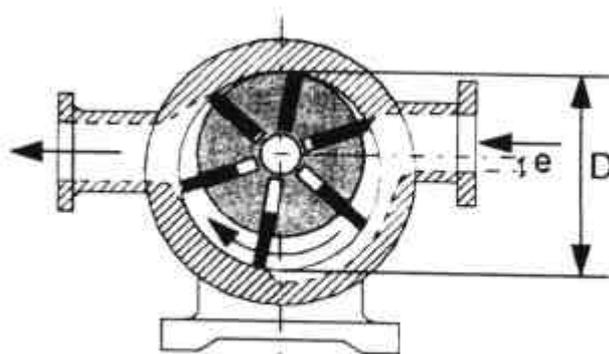


Fig.3-Pompa a palette (D diametro, del tamburo rotante, e eccentricità)

Nella pompa a lobi (fig.2) la quantità di liquido spostato dipende dal volume intercettato dai lobi contro rotanti .Nella pompa a palette (fig.3) il rotore interno alla pompe ruota intorno ad un asse eccentrico rispetto all'asse del corpo cilindrico .Lo spostamento del fluido è dovuto alla variazione

del volume racchiuso tra le palette .In genere il contributo cinetico è in queste macchine trascurabile se non nullo.

In figura 4 è rappresentato un esempio di pompa rotatoria a spostamento di utilizzo clinico.

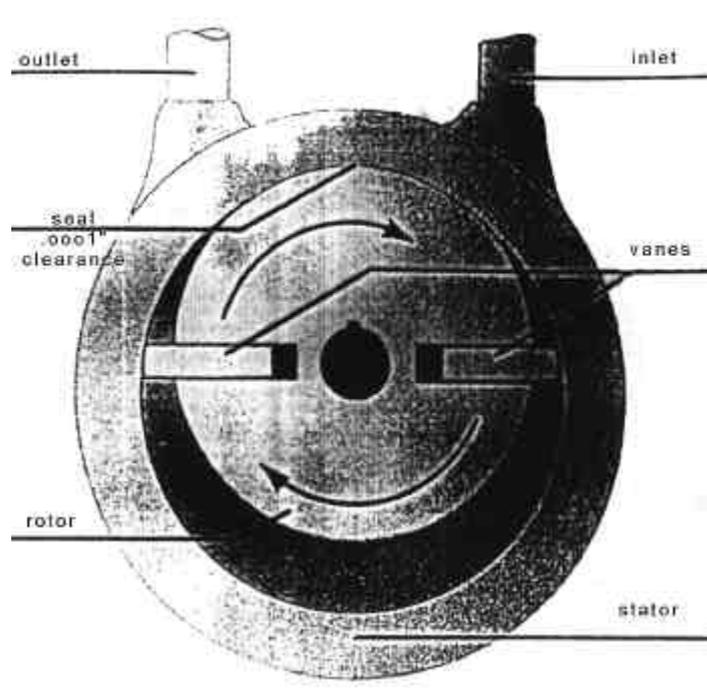


Fig.4-Pompa a spostamento

Negli ultimi anni il campo delle pompe rotatorie è stato largamente studiato, ciò ha portato alla nascita di nuovi progetti nello sviluppo di pompe centrifughe. Similmente a tutte le varie tecnologie, le pompe rotatorie hanno sia i vantaggi che svantaggi: a vantaggio dell'utilizzo di tali macchine abbiamo l'assenza di valvole e di diaframma, maggiore affidabilità, inoltre si riscontra un piccolo priming volume; sono causa però di una maggiore emolisi dovuta ad alto shear stress, ai materiali utilizzati e di problemi emodinamici che portano anche alla formazione di trombi.

Le pompe centrifughe e le assiali producono un flusso continuo, perché il rotore deve avere velocità costante, mentre quelle a spostamento variando la velocità del rotore possono ottenere flusso pulsante.

Il flusso fisiologico è pulsatile quindi le protesi artificiali dovrebbero riprodurre questo flusso altrimenti si possono riscontrare numerosi problemi. Gli effetti del flusso non pulsante si ripercuotono in svariate parti dell'organismo. Al livello del rene si riscontra una diminuzione della sua funzione, accompagnata da una diminuzione del volume urinario, della secrezione di renina e di sodio, si riscontra anche una minor deformazione delle arterie renali. Nei capillari i globuli rossi tendono ad aggregarsi e la loro velocità subisce un rallentamento (va notato comunque che una pressione di uscita di 120 mmHg danneggia sempre gli eritrociti). Grandi effetti si riscontrano sul metabolismo cellulare sottolineati da una marcata diminuzione del flusso linfatico e del consumo di ossigeno che porta all'eliminazione della diffusione convettiva tra cellule e fluido interstiziale. Altro organo interessato è il cervello che può subire danno ischemico e rigonfiamento cellulare dopo due ore dalla variazione da flusso pulsante a non pulsante. Infine si riscontra un aumento

delle resistenze periferiche che causa l'aumento della pressione media nella circolazione sistemica e polmonare (la p e il dp/dt sono molto importanti per le funzioni fisiologiche), i lattati aumentano mentre il pH diminuisce.

In campo medico sono usate due tipi di pompe rotatorie commerciali :

-pompa Biomedicus

-pompa Sarns

Comparando queste pompe rotatorie con le convenzionali macchine centrifughe usate per altre applicazioni tecniche si deducono importanti particolarità delle prime.

Per quanto riguarda Biomedicus la trasmissione di energia avviene attraverso frizione tra il cono rotante e il sangue, quindi il principio del funzionamento è basato sulla frizione. Per la Sarns il miglior regime di funzionamento, dal punto di vista idrodinamico, è situato in un regime non fisiologico. Ciò significa che le performance emodinamiche sono scarse.

Esperienze di utilizzo di pompe centrifughe

La pompa centrifuga, utilizzata come pompa per il sangue a breve e lungo termine, inizialmente ha dimostrato di avere buoni risultati e potenzialità.

Le conoscenze degli effetti negativi di un flusso non pulsatile (di cui abbiamo discusso in precedenza) prodotto da pompe centrifughe sono di recente acquisizione; in passato si sosteneva invece il loro possibile utilizzo, in quanto un flusso continuo si riteneva tollerabile dall'organismo.

Gli esperimenti sembravano dimostrare l'efficacia di queste pompe per realizzare un cuore artificiale impiantabile a lungo tempo.

Come esempio di pompa centrifuga, utilizzata come pompa per il sangue, si analizza il modello 1861 Medtronic. Lo scopo della sperimentazione era la risoluzione dei problemi che si presentano nel suo utilizzo come sostegno cardiaco riguardanti lo sviluppo di appropriate e sicure tecnologie e gli studi per dimostrare l'efficacia del flusso continuo non pulsatile.

La pompa ha un compartimento per il sangue fisicamente separato per mezzo di un diaframma in carbonio da un compartimento più basso che contiene una soluzione salina.

Il compartimento del sangue, quello superiore, contiene una ventola di carbonio pirolitico. La ventola è collegata ad un rotore da un'asta; l'asta si congiunge al rotore che è dentro la soluzione salina la quale ha la funzione di raffreddamento e di supporto idrodinamico per il rotore. Il rotore è accoppiato magneticamente a un motore DC controllato da una console.

Solitamente questi sistemi sono provvisti di strumenti a cristalli piezoelettrici per rivelare (Doppler ad ultrasuoni) alterazioni della velocità dei globuli rossi e fare monitoraggi sui flussi del sangue nei tubi.

Le cannule utilizzate, a livello clinico, per il supporto sono ricoperte da materiale che impedisce la formazione di trombi, il materiale utilizzato per la loro costruzione è polivinilcloruro ed hanno una forma piatta.

In figura 5 si osserva il tipo di impianto utilizzato in tali esperimenti nel passato.

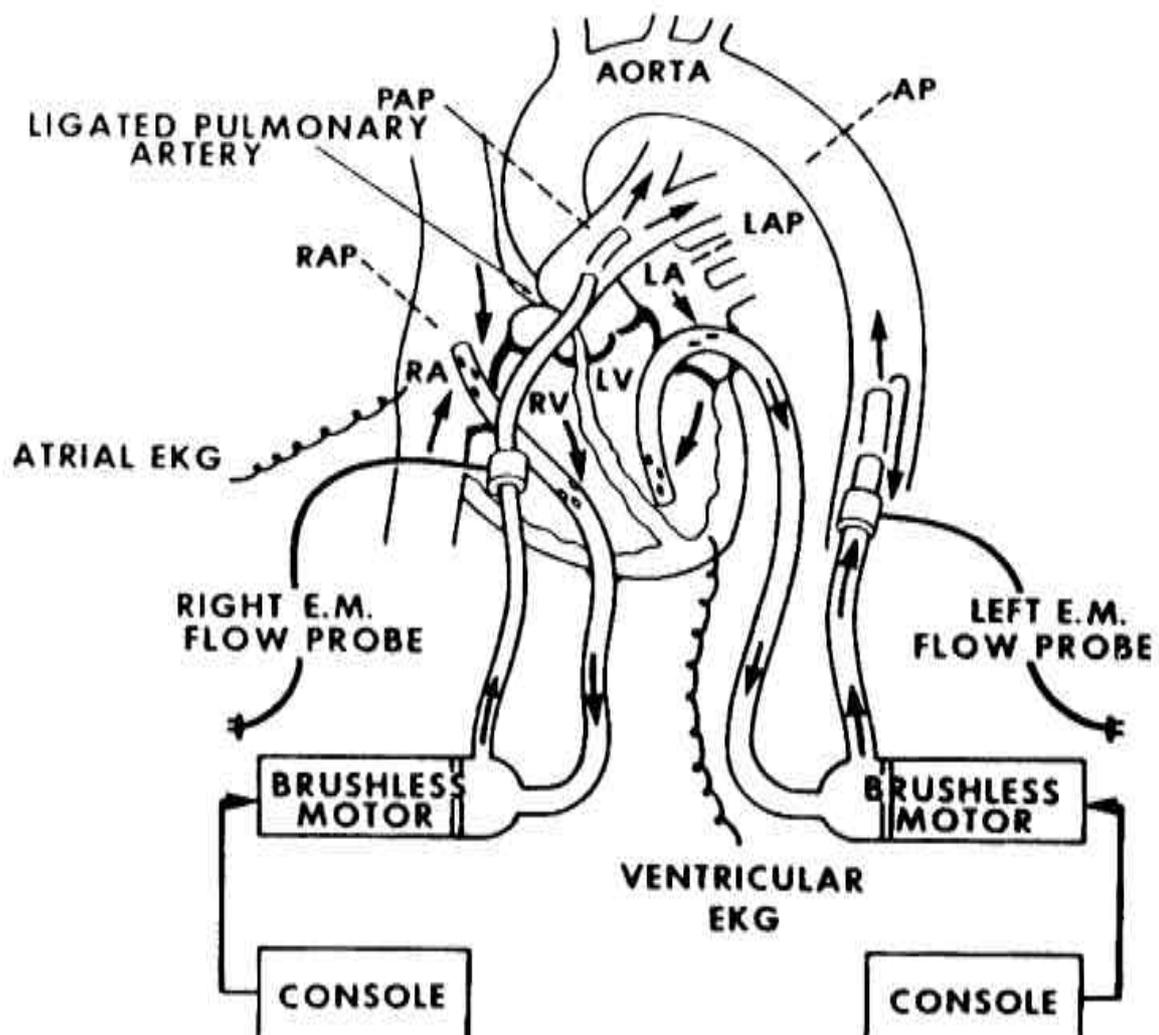


Fig 5 Esperimenti sugli effetti del flusso non pulsatile

I risultati di tali esperimenti portarono alla erronea conclusione che il flusso non pulsatile fosse compatibile con il mantenimento delle funzioni dei vari organi.

POMPE A DIAFRAMMA

Le pompe a diaframma o a sacco appartengono alla classe delle pompe volumetriche. Infatti il principio di funzionamento si basa sulla spinta che causa la variazione volumetrica in una opportuna camera, realizzata tramite un pistone, un "pusher-plate", o grazie alla spinta di aria o di un liquido sul diaframma che delimita la zona di contenimento del fluido da spingere (Fig.6). Nel caso della presenza di un diaframma si parla di "pompe a diaframma", potenziate da fluido gestito da un sistema pneumatico o idraulico; nel caso ci sia presenza di un piatto si parla di "pompe pusher-plate", meccaniche, gestite da un sistema pneumatico, idraulico ed elettrico.

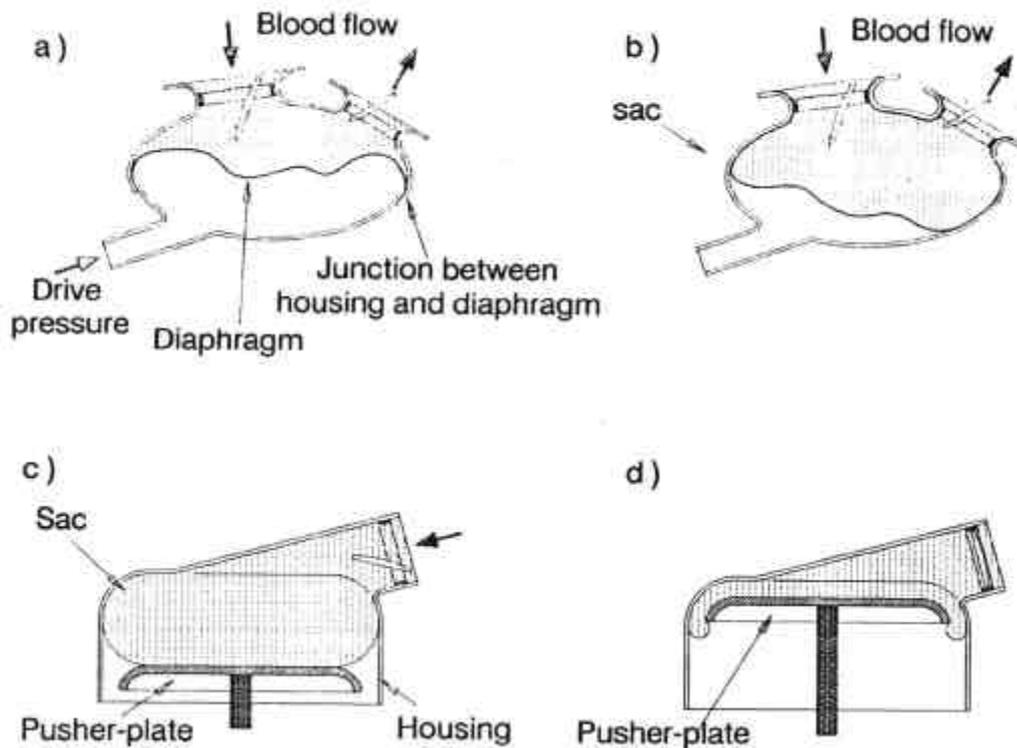


Fig.6-Pompe a diaframma e a sacco
 a) Pompa a diaframma pneumatica
 b) Pompa a sacco pneumatica
 c),d) Pompe a pusher-plate

Le prime, realizzate solitamente in poliuretano, sono state ottenute anche in dimensioni totalmente impiantabili e usate anche per realizzare un cuore artificiale totale. Grazie al loro sistema di funzionamento si riesce ad ottenere regimi emodinamici che provocano bassa emolisi.

Altro vantaggio risiede nel fatto che nel sacco non ci sono giunzioni, sono però necessarie valvole, solitamente realizzate in carbonio pirolitico [materiale biocompatibile], ed il sistema di alimentazione è complesso, quindi la pompa risulta costosa.

Rispetto alle pompe a diaframma quelle a pusher-plate consentono un facile controllo del flusso in quanto questo risulta essere proporzionale alla velocità del plate che è facilmente gestibile; esiste addirittura un sistema di feed-back sul piatto in modo da avere un facile controllo sul volume del sangue contenuto nella sacca che riceve la spinta. Quindi è possibile variare la quantità e la pressione di sangue che viene spinta in quanto le informazioni su queste grandezze vengono fornite dalla forza esercitata sul plate. Solitamente la deformazione dal sacco è costante e dipende dalla forma del disco.

La parte meccanica necessaria per il funzionamento di tali sistemi risulta impiantabile poiché il sistema complessivamente risulta piccolo.

Esistono diversi tipi di pompe a diaframma e a sacco realizzati in forme differenti con volumi variabili da 20 a 120 ml., in entrambi i casi i requisiti dei materiali utilizzati devono essere di flessibilità, resistenza a fatica e devono consentire la realizzazione di sistemi sigillati.

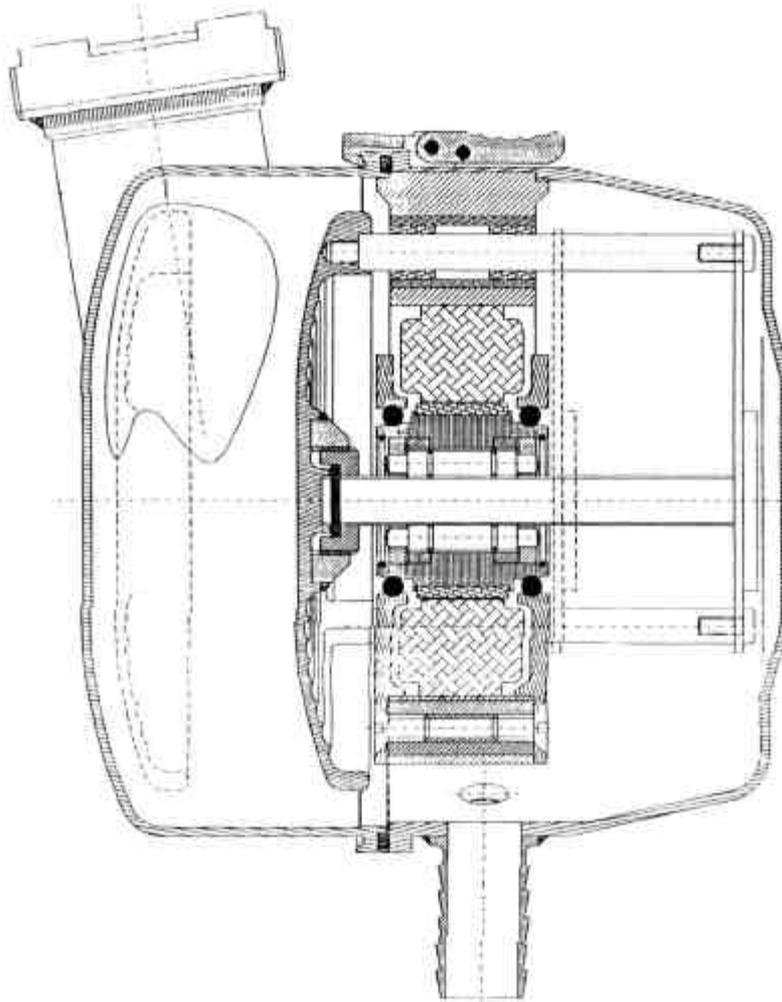


Fig.7-Pompa a sacco con pusher-plate

Esempi di pompe a diaframma per la realizzazione di “cuori artificiali” utilizzabili a livello clinico si hanno nel modello “Jarvik-7”, Jarvik-100” e “Utah-2000” [tutti sviluppati nell’universita’ dello Utah].

POMPE PERISTALTICHE

Le pompe peristaltiche sono volumetriche, sono in uso due tipi di tali pompe, a rullino e a dito con camera d’aria. Un esempio di pompe a rullino è costituito da un tubo flessibile contornato da rullini rotanti che, schiacciando il tubo, riescono a spingere il sangue contenuto nello stesso; solitamente usate in dialisi. Il requisito più importante, per il materiale utilizzato nella realizzazione del tubo, è la flessibilità.

Tabelle sulla prestazioni delle varie pompe:

| Characteristics | BLOODPUMPS I | | | | |
|---------------------|---------------------|-------------------------|---|----------------------------------|-----------------------|
| | Short-term < 12 h | | Intermediate term 12 h - 4 weeks | | |
| Type | Roller pump | Centrifugal pump | Pneumatic displacement pump | El. mechanical displacement pump | Centrifugal pump |
| Drive-system | Electromechanical | Electromechanical | Pneumatic | Electromechanical | Electromechanical |
| Pump-body | Displacement type | Centrifugal-Type | Membrane type | Piston type | Centrifugal-type |
| Energy-transmission | Roller, Tube | Rotor, Spiral-Housing | Membrane, Compressed Air | Membrane, Pusher plate | Rotor, Spiral-Housing |
| Materials | PVC, Tygon, PUR | Steel, Titanium, Carbon | Housing: PUR, Silicone, AL Membrane: PUR | | Steel, Carbon |
| Applications | HLM, Dialysis, ECMO | | LVAD, RVAD, BVAD, ECMO, after HLM, after Infarction | | |

Tabella1-Classificazione di pompe per il sangue

| Characteristics | BLOODPUMPS III | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|--|
| | Short-term < 12 h | | Intermediate term 12 h < 4 weeks | | |
| Type | Roller-pump | Centrifugal-pump | Pneumatic displacement-pump | El. mech. displacement-pump | Centrifugal-pump |
| Valves | None | None | Check-valves, mechanical, biological | | None |
| Advantages | Classical, well-known, easy to operate and to sterilize Disposable tubing, inexpensive and reliable, no valves | Small size, small filling volume Allows pumping time longer than 12 h, no flexible parts, no valves | Best approximation of physiological pressure and flow waveforms Good control by signals from: Drive-line | | Small size, small filling volume, no valves, no flexible parts, implantability |
| | | | | Position-sensor implantability transcut. energy transmission | |

Tabella2-Vantaggi dei vari tipi di pompe per il sangue

| Characteristics | BLOODPUMPS II | | | | |
|--|---|----------------------|--|-----------------------------|--------------------------|
| Appl. time | Short-term < 12 h | | Intermediate term 12 h - 4 weeks | | |
| Type | Roller-pump | Centrifugal-pump | Pneumatic displacement-pump | El. mech. displacement-pump | Centrifugal-pump |
| Demands | HLM: $Q \leq 8 \text{ l/min}$ $p \leq 400 \text{ mmHg}$ Dialysis: | | LVAD: $2 \text{ l/min} \leq Q \leq 6 \text{ l/min}$ $p \leq 150 \text{ mmHg}$ $f \leq 150/\text{min}$ Filling pressure $\leq 15 \text{ mmHg}$ | | |
| Physiological | $0.15 \text{ l/min} \leq Q \leq 0.25 \text{ l/min}$ $p \leq 200 \text{ mmHg}$ ECMO: $2 \text{ l/min} \leq Q \leq 4 \text{ l/min}$ $p \leq 200 \text{ mmHg}$ | | RVAD: $2 \text{ l/min} \leq Q \leq 6 \text{ l/min}$ $p \leq 40 \text{ mmHg}$ $f \leq 150/\text{min}$ Filling pressure $\leq 15 \text{ mmHg}$ | | |
| Compatibility with blood and tissue (non-toxic, non-corrosive, no thromboembolic complications, no pannus-formation), sufficient pressure and flow | | | | | |
| Anatomical | None, extracorporeal | | Extracorporeal, paracorporeal, intrathoracic, intraabdominal, no compression of tissue and large vessels | | |
| Pumping-mode | Non-pulsatile, pulsatile | | Pulsatile | Pulsatile | Non-pulsatile, pulsatile |
| Flow-regulation | Rotational speed occlusion | Rotational speed | Stroke-volume, pump-rate | | Rotational speed |
| Control | None, ECG-triggering | None, ECG-triggering | Stroke-volume, pump-rate or both | | Rotational speed |
| Technical | Efficiency, power, fluid-mechanics of blood compartments (stagnation, turbulence, high velocity gradients), heat dissipation, fatigue-life, reliability, vibration, noise, size, weight, handling, serviceability | | | | |

Tabella 3- Esigenze fisiologiche

| Characteristics | BLOODPUMPS IV | | | | |
|----------------------------|---|---|--|--|---|
| Application-time | Short-term < 12 h | | Intermediate term 12 h - 4 weeks | | |
| Type | Roller-pump | Centrifugal-pump | Pneumatic displacement-pump | El. mech. displacement-pump | Centrifugal-pump |
| Problems and Disadvantages | High hemolysis, max. application time about 6 h, high dp/dt necessary for pulsatility | Thrombi at shaft-seal caused by high velocity gradients and local heat, less hemolysis than roller-pump, low efficiency, heat dissipation | Extracorporeal, bulky drive-systems, big percutaneous drivelines, anatomical fit for small patients problematic Thrombus formation at valves may cause brain infarction and strokes | Extracorp. drive-system, percut. leads, battery-operated, only short-term, anatomical fit problematic because of implantable energy-converter and compliance chamber | Thrombi at shaft-seal by local heat generation, application only as RVAD because of non-pulsatile characteristics |
| Perspectives | Reduce hemolysis, provide pulsatile pumping mode | Drive without shaft-seal or by encapsulation of seal, increase pump efficiency, reduce stresses, provide pulsatile mode | Smaller drive-systems use pistons instead of magnetic valves for better control of dp/dt Development of improved valves in terms of hemodynamics and durability | Development of improved batteries (zinc-air), development of fully implantable systems | Battery development, no shaft-seal, improvement of efficiency, provide pulsatile mode |

Tabella 4- Problemi e prospettive dei vari tipi di pompe per il sangue

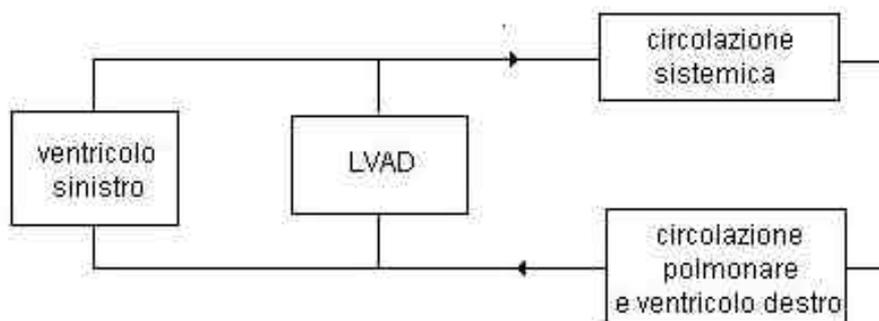
Capitolo3. Caratterizzazione di un cuore Artificiale e dispositivi realizzati

CLASSIFICAZIONE DEI DISPOSITIVI PER CUORE ARTIFICIALE

LVAD=Left Ventricular Assist Device
RVAD=Right Ventricular A D
BIVAD=BI-Ventricular A D
TAH=Total Artificial Heart
IABP=Intra Aortic Ballon Pump

I dispositivi di Assistenza Ventricolare (VAD) possono servire sia come aiuto al recupero di una funzione cardiaca (dopo cardiectomia, dopo infarto, dopo trapianto di cuore), sia come sistema ponte al trapianto (in situazioni di scompenso grave in pazienti in lista d'attesa per trapianto o ritrapianto); quando si impianta un VAD non viene asportata alcuna parte del cuore, in quanto il dispositivo viene messo in parallelo al cuore, dovendo soltanto aiutare il cuore e non sostituirne completamente la funzione.

Esempio: LVAD



Il TAH invece è un cuore completamente artificiale che viene impiantato dopo aver rimosso completamente il cuore o parte di esso (ad esempio entrambi i ventricoli).

L' IABP è un palloncino che viene messo nell'aorta (analogo a quello usato negli interventi di angioplastica): la funzione di pompaggio del sangue è ottenuta gonfiando e sgonfiando ciclicamente il palloncino.

CLASSIFICAZIONE IN BASE AL TEMPO DI APPLICAZIONE

Impianti a breve termine:<12 ore
Impianti di tipo intermedio:<2 settimane
Impianti a lungo termine:>2 settimane

APPLICAZIONI

Circolazione extracorporea, dialisi, plasmaferesi, assistenza ventricolare sinistra, assistenza ventricolare destra, assistenza biventricolare, cuore completamente artificiale.

COMPONENTI DI UN CUORE ARTIFICIALE

1. unità di comando (interna e/o esterna): tipicamente è un sistema di controllo elettronico della modalità di pompaggio, eventualmente programmabile dall'esterno; nei migliori dispositivi svolge un controllo di tipo adattivo, ossia è capace di regolare la funzione di pompaggio in relazione all'attività del paziente grazie al continuo monitoraggio di uno o più segnali funzionali quali ad esempio l'ECG.
2. pompa: è l'elemento chiave che fornisce la necessaria spinta al sangue.
3. convertitore di energia: converte la forma di energia erogata dalla particolare alimentazione del tipo di dispositivo usato (energia elettrica, meccanica, nucleare...) in energia spesa per il pompaggio.
4. alimentatore: fornisce l'energia (in una delle forme citate) utile per il pompaggio; tipicamente l'alimentatore è extracorporeo e il trasferimento di energia al dispositivo impiantato è o di tipo pneumatico, o meccanico, o con fili elettrici, o con trasformatore. (vedere avanti gli esempi di dispositivi analizzati).

I materiali utilizzati in un cuore artificiale sono plastiche, metalli, ceramiche, carboni.

CONFRONTO QUALITATIVO TRA UN CUORE MECCANICO E UN CUORE PNEUMATICO

| | TAH meccanico totalmente impiantabile* | TAH pneumatico parzialmente impiantabile* |
|---------------------------------|---|--|
| complessità | grande | media (solo i ventricoli sono artificiali) |
| peso | grande | piccolo |
| dimensioni | grandi | piccole |
| adattamento anatomico | difficile | facile |
| manutenzione | difficile | facile |
| controllo | difficile | facile (no problemi di stabilità) |
| alimentazione | facile (con coils o fili) | problematica (tubi transcutanei) |
| perdite | con trasmissione transcute | pneumatiche |
| batterie | meglio se non impiantate | esterne |
| esperienza | poca su animali | molta su animali e esseri umani |
| aspetto estetico esterno | buono (dispositivo invisibile) | pessimo (tubi che escono dall'addome) |
| portatile | sì | solo se il driver esterno è portatile |

[* il cuore pneumatico, a differenza di quello meccanico, è solo parzialmente impiantabile perché necessita di un driver esterno che fornisca il gas (es. aria) compresso dall'esterno]

TAH meccanico totalmente impiantabile

Nella maggior parte dei casi è un cuore elettromeccanico che impiega un convertitore di energia che converte energia elettrica o termica in energia idraulica (spostamento di sangue). La sorgente di energia per ragioni di sicurezza e di spazio è collocata esternamente al corpo, ed il necessario trasferimento di energia può avvenire facilmente o con fili elettrici, o con trasformatore.

- vantaggi: è facilmente alimentabile, è invisibile.
- svantaggi: è complesso, ha grandi peso e dimensioni; difficili sono l'adattamento anatomico, la manutenzione e il controllo; si ha poca esperienza; nel caso in cui si usi un trasferimento di energia transcutaneo mediante trasformatore, è necessario impiantare comunque una batteria che sopperisca a tale funzione primaria nel caso in cui eventuali disallineamenti delle bobine (con conseguente perdita di efficienza di trasmissione) e nel caso di rimozione del trasmettitore esterno (ciò avviene almeno una o due volte al giorno

nella vita quotidiana del paziente): il problema fondamentale è riuscire allora a realizzare una batteria dalla durata più lunga possibile.

TAH pneumatico parzialmente impiantabile

Per la sua descrizione vedere avanti un esempio di tale dispositivo.

- vantaggi: è meno complesso, pesa meno, ha piccole dimensioni, ha un buon adattamento anatomico (fitting), permette una facile manutenzione (e quindi è più sicuro), è facilmente controllabile, è stato sperimentato molto (su animali).
- svantaggi: non è adatto per essere reso agilmente portatile; inoltre i tubi di plastica che portano il gas entrando dentro l'addome sono fonte di grandissimo disagio, difficoltà di movimenti, possibili infezioni, inestetismi, ...

CARATTERISTICHE DI UN CUORE ARTIFICIALE IDEALE

Un cuore artificiale ideale dovrebbe essere capace di fornire la portata ematica opportuna, adattandola inoltre alle esigenze fisiologiche dell'organismo in ogni momento (sistema adattivo); nel caso in cui il dispositivo non sostituisca completamente il cuore naturale, sarebbe idealmente auspicabile che fosse anche in grado di aumentare il flusso coronario, specialmente nell'eventuale area ischemica. E' evidente anche che un sistema ideale non dovrebbe causare complicanze nell'individuo che lo ospita, né avere controindicazioni: emolisi e trombogenicità sono sicuramente i due fattori negativi che nel caso ideale dovrebbero essere completamente annullati. Un dispositivo ideale dovrebbe inoltre essere facile da impiantare, dovrebbe possedere una elevata resistenza a fatica, dovrebbe essere portatile, e non dovrebbe essere costoso.

PERCHE' NON ANCORA UN DISPOSITIVO IDEALE

A dispetto della meccanica e della biocompatibilità dei materiali usati, ci sono ancora problemi irrisolti quali la trombogenicità dovuta alla fluidodinamica (a seconda delle condizioni di flusso uno stesso dispositivo può essere o meno emocompatibile) e alle impurità, le infezioni, la mancanza di modelli ideali per la sperimentazione e la complessità della fisiologia cardiovascolare. E' bene sottolineare che non esiste un sistema ideale potenzialmente valido per tutti i possibili tipi di pazienti, perché ogni situazione avrebbe in teoria bisogno di una soluzione ad essa calibrata.

Per quanto riguarda i dispositivi a lungo termine totalmente impiantabili, inoltre, allo stato attuale dell' "arte" i maggiori ostacoli sono rappresentati dalla bassa durata delle batterie [difficilmente superiore a due anni], e dalla scarsa affidabilità tecnica [rottura dei componenti meccanici].

COSTRUZIONE DI UN DISPOSITIVO: REQUISITI GENERALI

Tutte le superfici devono essere biocompatibili ed emocompatibili: il rischio di emolisi e trombogenicità deve essere ridotto al minimo, e il disegno emodinamico deve essere ottimale per evitare sia un elevato stress di scorrimento (shear stress), sia cavitazioni, sia "zone di stress". Il dispositivo deve fornire una portata di circa 7-10 l/min con una frequenza massima di 120 bpm e una pressione arteriosa di 120 mmHg; la pressione di riempimento deve essere minore di 15 mmHg. La parte impiantabile deve essere anatomicamente adeguata, a seconda della esatta collocazione che dovrà avere. Per quanto concerne la durata, si ha che, visti gli attuali limiti, le pompe impiantabili devono poter lavorare almeno due anni senza alcun intervento.

CLASSIFICAZIONE DEI MALFUNZIONAMENTI

1. Malfunzionamento catastrofico: perdita di capacità di effettuare la sua funzione primaria. Ne consegue una lesione grave o la morte.

2. Malfunzionamento critico: incapacità del sistema di continuare a funzionare in modo sicuro senza intervento immediato. Ne consegue una lesione grave o la morte.
3. Malfunzionamento marginale: ridotta capacità di funzionare del sistema. Ne consegue un danno lieve.
4. Malfunzionamento minore: necessario intervento di manutenzione. Non ne consegue alcun danno.

CONSEGUENZE DI UN CUORE ARTIFICIALE

Un grande deficit praticamente di ogni cuore artificiale sino ad ora realizzato è rappresentato dalla assenza sia di interazioni tra l'organismo e il dispositivo (riflessi), sia dalla mancanza delle sostanze neuromorali prodotte dal cuore: l'individuo con cuore totalmente artificiale è pertanto privo di quegli scambi tra cuore e resto del corpo utili per influenzare e regolare lo stato dell'intero organismo.

L'intero sistema cardiovascolare è sconvolto dalla presenza di cuore artificiale, che ne causa la perdita di continuità: in particolare si riscontrano aumenti (di tipo acuto) della pressione arteriosa, e diminuzioni (croniche) della pressione venosa.

PROBLEMI CON I DISPOSITIVI DEFINITIVI

Il primo problema fondamentale riguarda la durata del dispositivo: può essere valutata su "banco", mentre più difficoltosa risulta la sua valutazione in vivo (animali) per problemi bioetici. La reattività contro il dispositivo artificiale è un altro grande problema: infatti le interazioni tra il cuore artificiale e l'organismo animale sano sono diverse rispetto a quelle presenti in un organismo umano cronicamente ammalato.

PROBLEMATICA RELATIVA ALLE INFEZIONI DA IMPIANTO

Il maggior problema dei primi cuori artificiali totali (TAH) come il Jarvik-7 (vedi avanti) e' stata l'incidenza delle infezioni seguenti l'impiantazione intra-toracica, la quale inoltre cresceva quanto piu' il dispositivo era impiantato per lunghi periodi di tempo. Tale inconveniente invece non si riscontrava nell'impiantazione intra-addominale di alcuni tipi di dispositivi di assistenza del ventricolo sinistro (LVAD). A seguito di tali evidenze sperimentali, correntemente la tendenza generale e' quella di considerare non sicura l'impiantazione intra-toracica di una protesi cardiaca, a causa dell' alto grado di infezione. In realta' secondo alcuni autori per determinare la pericolosita' di un dispositivo (relativa alla possibilita' di infezioni) e' necessario distinguere se esso utilizza una pompa pulsatile o meno, per il motivo che di seguito andiamo a spiegare. E' fondamentale premettere che attorno all'involucro di ogni dispositivo impiantato si forma una capsula di tessuto; una pompa pulsatile fa vibrare anche il suo involucro, determinando conseguentemente la non aderenza della capsula biologica al dispositivo stesso e quindi la formazione di una cavita' che diviene ideale luogo di annidamento e crescita per batteri. Cio' non avviene nei dispositivi con pompe non pulsatili, a causa della mancanza di vibrazioni che permette la perfetta aderenza tra capsula e impianto. In conclusione, dunque, la predisposizione di un dispositivo all'innesco di infezioni deve essere valutata non tanto in relazione al luogo della sua impiantazione, bensì' al suo principio di funzionamento, o quantomeno alla entita' delle vibrazioni del suo involucro.

COMMENTI DI METODO

In passato veniva posta molta enfasi sul dispositivo come semplice pompa e non erano presi in considerazione altri aspetti ed altri problemi di rilevanza biologica e fisiologica. Attualmente l'attenzione ricade anche sulla biocompatibilità (con conseguente ricerca e scelta di biomateriali

appropriati), e vengono lanciate le grandi sfide sia cliniche (abbattimento delle infezioni, delle tromboembolie...) sia micromeccaniche ed elettroniche. Il futuro si presenta all'orizzonte come l'era della integrazione ottimale per la realizzazione di un dispositivo permanente con energia adeguata.

TEST IN VITRO

Per condurre un test in vitro è necessario disporre di un sistema per la simulazione delle condizioni fisiologiche e patologiche, incluso un sistema completo per ottenere dati di flusso e pressione. In particolare si dovrà far uso sia di un circuito per il test in vitro di emolisi, sia di un circuito per valutazione in dettaglio delle caratteristiche dei flussi generati dalle pompe, sia di un circuito per i test di fatica delle pompe ematiche.

TEST IN VIVO (su animali)

I test in vivo su animali si suddividono in due categorie: test su animale sano, e test su animale in cui sia stata simulata una patologia. Quando si conduce un test in vivo è necessario conoscere pertanto anche le leggi in materia di sperimentazione animale (vedi avanti), tenendo auspicabilmente in considerazione anche le implicazioni bioetiche che il test comporta. La sperimentazione deve essere condotta secondo determinate linee guida e protocolli (concernenti la scelta della specie di animale, il tipo di anestesia, il trattamento farmacologico durante chirurgia,...), garantendo sempre la riproducibilità delle tecniche chirurgiche e dei protocolli terapeutici. E' inoltre evidente che i costi rappresentano un fattore di grande incidenza nella realizzazione di ogni test, e quindi l'obiettivo della validazione in vivo consiste nell'ottenere il massimo dei risultati scientifici con il minimo di esperimenti.

Riportiamo di seguito come si presenta un tipico Dossier Sperimentale riguardante un test in vivo:

Sezione generale:

- 1) Laboratorio sperimentale (gruppo di ricerca, strumenti, stabulazione, permessi, fondi, collaborazioni)
- 2) Descrizione dei sistemi o dei componenti da testare

Sezione speciale:

- 1) Identificazione dei modelli sperimentali: specie animale, dimensioni, peso, sesso
- 2) Definizione dell'impiego del dispositivo: cuore artificiale totale permanente, ponte al trapianto, infarto miocardico, valvulopatie, cardiomiopatie
- 3) Tipo di assistenza meccanica:
 - cannulazione: LVAD, RVAD, BIVAD, TAH
 - tipo di pompa: rotante, pneumatica, centrifuga
- 4) Strumentazione: emodinamica, ECC, indagini specifiche (ultrasuoni, doppler, flussimetri)
- 5) Protocollo terapeutico: anticoagulanti, antiaggreganti, antibiotici, terapia infusione, ecc...
- 6) Risultati dei test: durata, capacità del sistema, complicanze:
 - mediche: sanguinamento, reintervento, insufficienza respiratoria, insufficienza renale, emolisi, tromboembolie, perfusione insufficiente, insufficienza cardiaca, infezioni, calcificazioni, altro
 - tecniche (malfunzionamento dell'unità di comando, malfunzionamento meccanico, malfunzionamento elettrico, perdite o infiltrazioni, ostruzione della cannula, rottura di valvole)
- 7) Motivi dell'interruzione dell'esperimento:
 - elettiva: esperimenti di breve durata, durata predefinita
 - non elettiva: morte per complicanze
- 8) Protocollo di autopsia:

- animale: anatomia microscopica, documentazione fotografica, colture microbiologiche, istologia, materiale per studi più approfonditi
- dispositivo: esame macroscopico, smontaggio documentazione fotografica, materiale per studi biochimica, microscopia ottica ed elettronica

COMMENTI SUI TEST IN VIVO (SECONDO IL GRUPPO DI LAVORO EUROPEO)

In base alla esperienza sino ad ora maturata, è stato accertato che: in primo luogo, le caratteristiche ematologiche, trombogeniche e reologiche dei dispositivi meccanici possono essere studiate più in dettaglio, e negli studi cronici è necessario il monitoraggio del metabolismo e delle funzioni d'organo; secondariamente si è dedotto che non esiste alcuna specifica sul rapporto ottimale dispositivo/flusso; non esistono inoltre linee guida sufficienti per i test di sicurezza sui dispositivi meccanici e per la qualità della sperimentazione animale.

ELEMENTI LEGISLATIVI E BIOETICI

La Direttiva europea: in materia di benessere degli animali utilizzati per sperimentazione (86/609/EEC) prevede che ciascun test posseda i seguenti requisiti: è necessario un preciso scopo (prevenzione, diagnosi e trattamento di malattie); deve essere garantita una stabulazione appropriata per gli animali e la presenza di un personale competente e autorizzato; è obbligatoria una documentazione dei test in vitro effettuati; è prevista l'interruzione della sperimentazione o elettiva o all'insorgenza di complicanze per evitare sofferenze e stress.

International Organization for Standard (ISO 10993):

Il documento "Biological evaluation on Medical devices" fornisce indicazioni per:

la scelta del tipo di test; la regolazione del benessere degli animali; l'esecuzione dei test per genotossicità, cancerogenicità, tossicità del sistema riproduttivo; la scelta di test per l'interazione col sangue; l'esecuzione di test per citotossicità: metodi in vitro; l'esecuzione di test per effetti locali dopo impianto; il trattamento dei residui della sterilizzazione in ossido di etilene; la validazione clinica; la degradazione dei materiali durante i test biologici; l'esecuzione di test per l'irritazione e la sensibilizzazione; l'esecuzione di test per la tossicità sistemica; la preparazione del campione.

Come esempio consideriamo quali sono le indicazioni ISO 10993 per la Valutazione dell'Emocompatibilità: è necessario individuare la presenza di eventuali trombi (valutandone l'occlusione %, la riduzione di flusso,...); è necessaria una indagine sui fattori di coagulazione (es. fibrinogeno) e una conta della piastrine valutandone anche il grado di aggregabilità; è necessaria infine una conta leucocitaria e una valutazione del grado di un'eventuale emolisi)

Test in vivo di dispositivi impiantabili:

- ISO 10993: stabilisce che: le proprietà dei materiali possono non essere le determinanti maggiori nell'interazione sangue/dispositivo; i parametri di flusso, la distensibilità, la porosità ed il disegno di impianto possono essere più importanti dell'emocompatibilità dei materiali; sistemi a velocità di flusso bassa e sistemi a velocità di flusso elevata possono dare risultati diversi con lo stesso materiale.
- Regole Europee: riportiamo alcune fra le regole più significative: la biocompatibilità in gran parte può essere valutata in vitro; la durata a lungo termine può essere valutata con simulatori; la cura degli animali di livello elevato per evitare infezioni, formazioni di trombi, inginocchiature dei tubi.

Dispositivi realizzati

NASCITA E SVILUPPO DELL' IDEA DI CUORE ARTIFICIALE

La prima esperienza di impianto di cuore artificiale considerata soddisfacente è avvenuta il 2 dicembre 1982 all'Università dello Utah, quando un modello di Jarvik-7 venne impiantato a Barney Clark, affetto da una cardiomiopatia all'ultimo stadio, che sopravvisse per 112 giorni dopo l'operazione. Questo evento ha rappresentato un grande progresso nella storia della circolazione assistita, infatti nel corso degli ultimi 20 anni, soprattutto negli Stati Uniti, le ricerche per lo sviluppo di un cuore artificiale utilizzabile a livello clinico sono state incrementate, considerando che le cardiopatie rappresentano tuttora una delle principali cause di morte.

Comunque il concetto di sostituire la funzione del cuore umano con un dispositivo meccanico non è assolutamente nuovo. Inizialmente il cuore meccanico fu concepito come un dispositivo per fornire il sangue soltanto a determinati organi e tessuti, sostituendo così soltanto una parte della circolazione. Nel 1812 Julien-Jean-César La Gallois osservò che se si fosse potuto sostituire il cuore con "una specie d'iniezione di sangue arterioso" sarebbe stato possibile mantenere in vita per un tempo indefinito qualsiasi parte dell'organismo.

I primi contributi allo sviluppo del cuore artificiale arrivano dalla sperimentazione di un sistema di perfusione di cuore e polmoni isolati, noto oggi come macchina cuore-polmoni, sviluppato già nel 1937 da John Gibbon e introdotto nella pratica clinica nel '53.

Nel 1928 H.H. Dale e E.H.J. Schuster in Inghilterra progettano ciò che probabilmente ha costituito la prima pompa a diaframma. Era stata studiata allo scopo di sostituire la funzione sia della cavità destra, sia di quella sinistra del cuore naturale e di fornire una circolazione completa nell'animale. In seguito, nel 1934 Michael DeBakey progetta una semplice pompa ruotante o "roller" che viene attualmente impiegata in tutte le macchine cuore-polmoni.

Tetsuzo Akutsu e Willem Kolff nel 1957 sviluppano il concetto di un cuore impiantabile completamente artificiale, inserendo due pompe compatte per il sangue nel torace di un cane in sostituzione del cuore (Fig.1). In questi primi esperimenti i cuori artificiali erano costituiti da cloruro di polivinile ed erano azionati da una fonte extracorporea di aria compressa. Un cane riuscì a sopravvivere per circa 90 minuti.

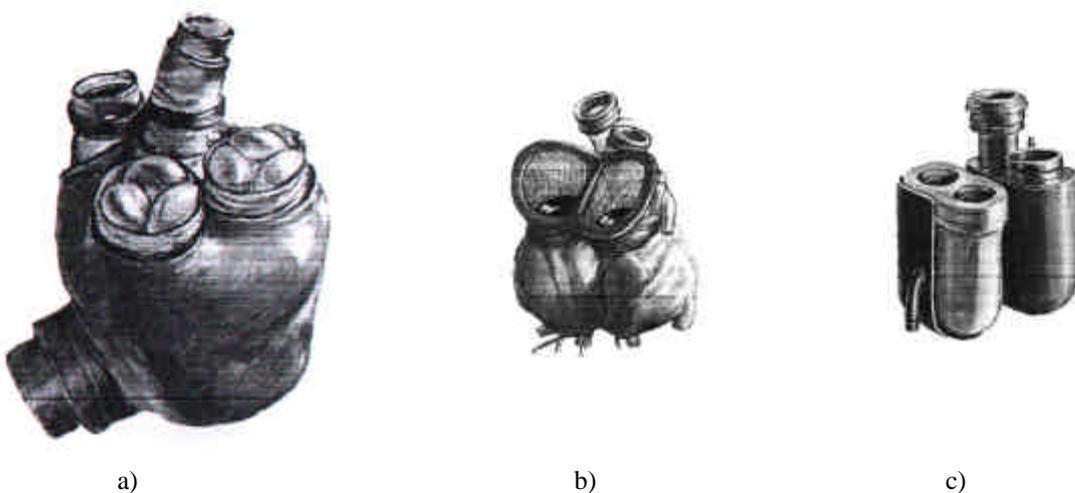


Fig.1-a)Cuore artificiale progettato da Kolff e Tetsuzo Akutsu ('57).

b)Cuore di Kolff ('60) ingomma di silicone, il sangue viene pompato da una compressione intermittente di sacchi di poliuretano.

c)Cuore di metallo rivestito in teflon, usa sacche pompanti in gomma di silicone.

Dieci anni più tardi saranno introdotti i primi progetti di cuori azionati da un sistema pneumatico, grazie al supporto delle discipline ingegneristiche, uno dei quali mantenne in vita un cane per 50 ore. Nel frattempo si svilupparono anche altri metodi di supporto miocardico parziale comprendenti un dispositivo per il supporto del ventricolo sinistro e la pompa a pallone intraortica impiegata in clinica per la prima volta nel 1967. Si cominciò a pensare a questi dispositivi di pompaggio come provvedimento di emergenza in attesa che si potesse disporre di un cuore adatto per il trapianto.

Nel corso del successivo decennio si è tentato di progettare un cuore artificiale ad energia nucleare ed un altro azionato da un motore elettrico.

In figura 2 è rappresentato un modello di cuore ad energia nucleare sviluppato nel '75. Il sangue viene pompato da un pistone a stantuffo azionato da un motore nucleare inserito nell'addome. Questo modello si dimostrò privo di utilità pratica a causa della radioattività e delle dimensioni.

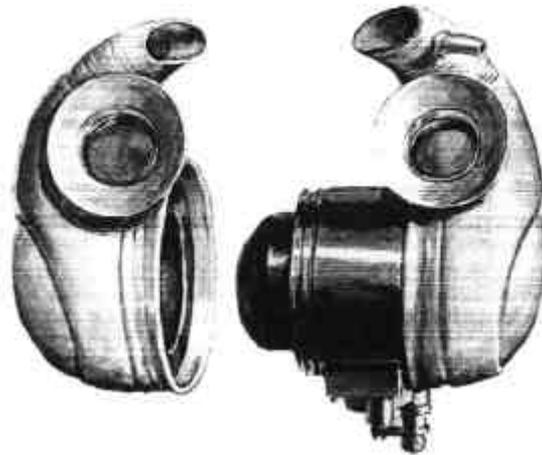


Fig.2-Cuore ad energia nucleare

Nel 1978 Rober Jarvik e Donald Olsen, collaborando con Kolff impiantarono un cuore azionato da un motore in un vitello che sopravvisse per 35 giorni; tuttavia, il cuore era voluminoso ed i difetti meccanici frequenti.

In seguito si arrivò allo sviluppo di un cuore azionato da un dispositivo pneumatico, il Jarvik-3, e nel 1981 un vitello visse 268 giorni con questo cuore totalmente artificiale, un record del tempo di sopravvivenza. La cavia morì perché la sua crescita fu eccessiva in rapporto alla capacità dell'apparecchio, un problema di frequente riscontro negli esperimenti condotti su bovini. Successivi sviluppi e modifiche portano alla realizzazione del modello di cuore artificiale totale Jarvik-7 (Fig.3).

JARVIK-7

I ventricoli del cuore Jarvik-7 presentano una superficie liscia a contatto con il sangue realizzata con poliuretano segmentato (Biomer). I diaframmi sono costituiti da fogli di Biomer a quattro strati altamente flessibili e quindi risultano estremamente pieghevoli. Questo cuore artificiale azionato da un sistema pneumatico è formato da due ventricoli separati con camere d'aria. L'aria viene spinta in modo intermittente dentro e fuori dalle camere d'aria con frequenza regolabile, attivando in tal modo il diaframma (Fig.4).

I ventricoli sono modellati in modo che la superficie a contatto con il sangue formi uno strato continuo con il sostegno. I due ventricoli hanno un volume complessivo pari a 680 cc ed ogni ventricolo ha una gettata di 100 ml. I ventricoli hanno una forma sferica e le aree di passaggio ai grandi vasi e agli atri sono poste in posizione anatomica.

Quattro valvole a disco in carbone pirolitico assicurano un flusso di sangue unidirezionale.

I manicotti atriali, realizzati in tessuto di Dacron, provvedono alla connessione con gli atri naturali. I manicotti sono uniti al cuore artificiale mediante sistemi di connessione rapida costituiti da segmenti rivestiti da policarbonato rigido.

Le protesi vascolari di Dacron provvedono alla connessione con i grandi vasi.

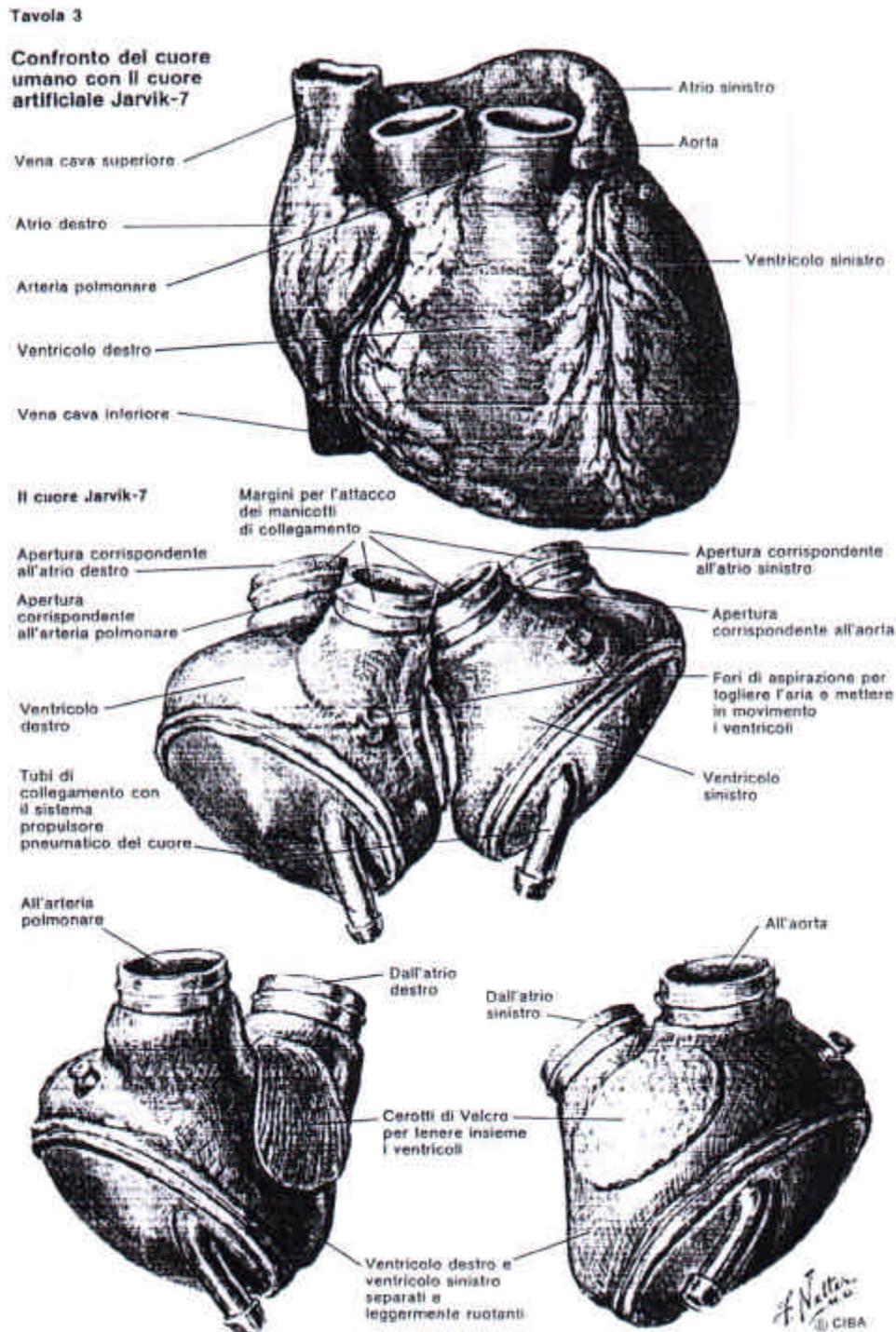


Fig.3

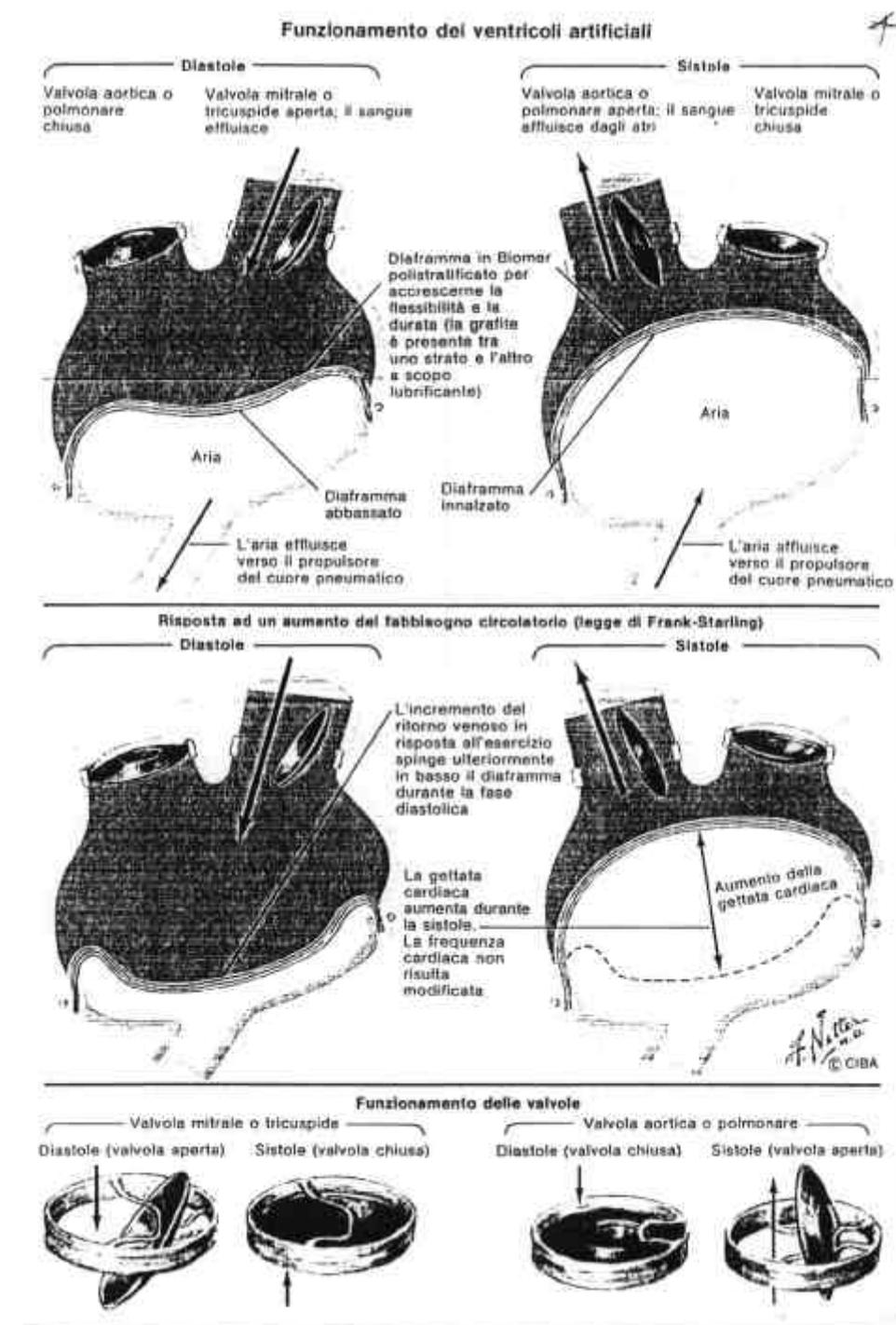


Fig.4-principio di funzionamento del cuore pneumatico

Speciali cavi di trasmissione collegano il cuore artificiale con la sorgente esterna di energia. I cavi di trasmissione, che sono costituiti da un tubo rinforzato in poliuretano del diametro di 3/8 di pollice, emergono dall'organismo a livello dell'area periombelicale sinistra (Fig 5). A livello della cute ogni cavo di trasmissione attraversa un bottone cutaneo costituito da tessuto di Teflon, che stimola la crescita tissutale intorno al cavo nonostante i frequenti movimenti del cavo stesso quando il paziente è in attività.

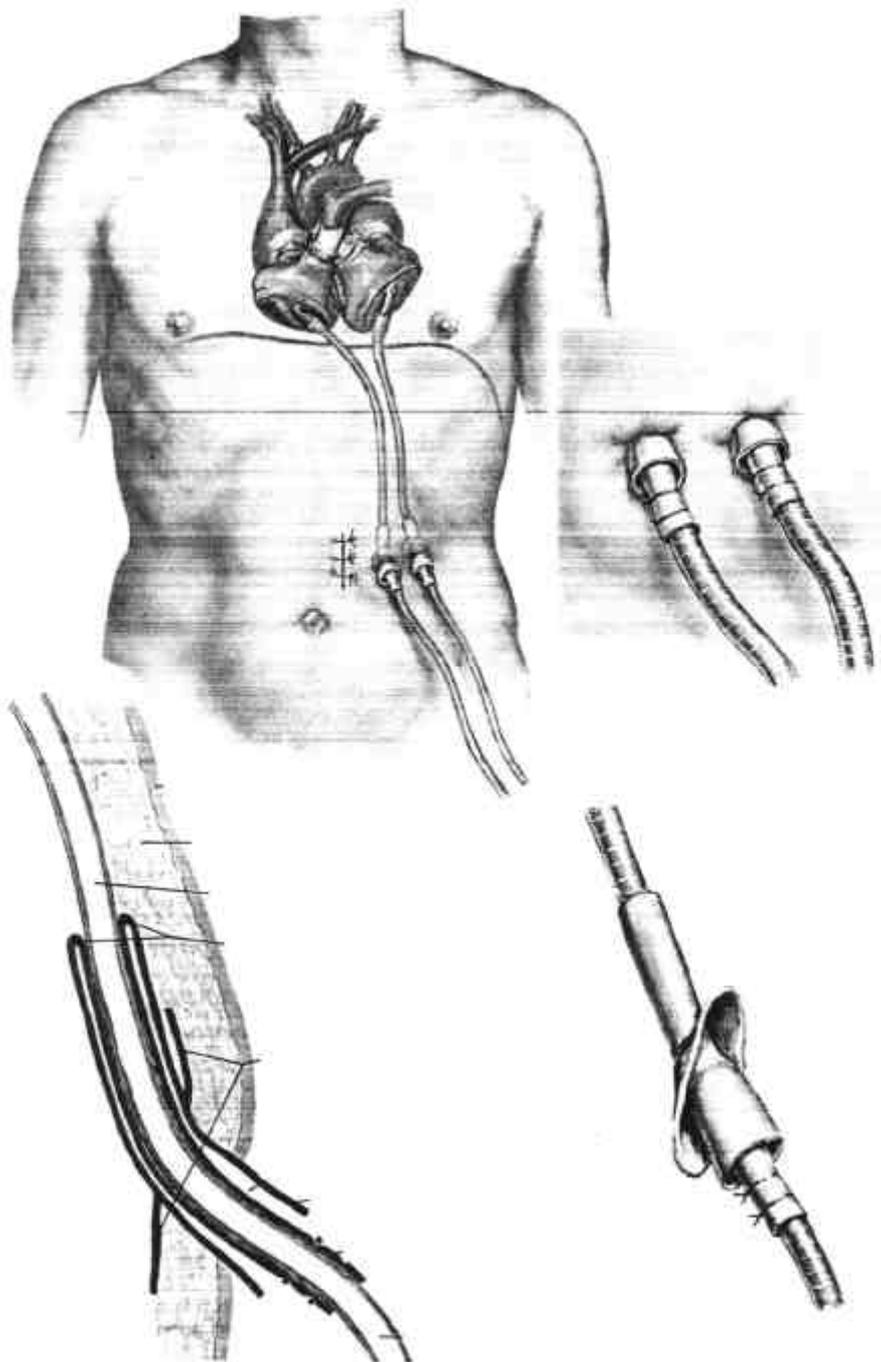


Fig.5-Inserimento dei cavi di trasmissione diretti al sistema propulsore del cuore pneumatico

I cavi di trasmissione sono collegati a due tubi di poliuretano, del diametro di 5/8 di pollice e lunghi 8 piedi, che a loro volta sono collegati con il sistema propulsore. Una cintura addominale assicura i tubi ai cavi di trasmissione.

Il sistema propulsore del cuore pneumatico dello Utah è collegato ad una fonte di aria compressa, di vuoto e di elettricità .

L'aria compressa può essere ottenuta da speciali attacchi che si trovano nell'ospedale o da serbatoi portatili di nitrogeno o di aria compressa. I serbatoi portatili, che hanno le dimensioni di due bombole da subacqueo, sono in grado di sostenere il paziente per circa 4-6 ore. Il collegamento con una fonte di vuoto pneumatico è facoltativo e non sembra migliorare la performance cardiaca complessiva nelle prove cliniche. In caso di mancanza di energia elettrica subentrano immediatamente le batterie ricaricabili poste sul carrello. Il sistema propulsore può essere messo a punto in modo da regolare il numero di battiti per minuto, le pressioni di propulsione del ventricolo destro e sinistro e la sistole percentuale per i due ventricoli. Le dimensioni dell'iniziale sistema propulsore sono circa il doppio di quelle di una sedia a rotelle per adulti ed il suo peso è pari a circa 375 libbre.

Il volume massimo della gettata del cuore artificiale corrisponde a circa 100 ml per ogni ventricolo, ma varia con la pressione di afflusso e segue quindi la legge di Frank Starling [v. pag.7]; l'apparecchio è di conseguenza sensibile al precarico e al postcarico. Una pressione di afflusso compresa tra 5 e 7 mmHg genera una gettata cardiaca compresa tra 4 e 5 l/min., mentre una pressione di afflusso compresa tra 10 e 15 mmHg darà luogo automaticamente ad una gettata cardiaca di 12-13 l/min senza che si verifichi una modificazione della frequenza cardiaca.

Numerosi test di simulazione della circolazione hanno dimostrato che i ventricoli del cuore artificiale dello Utah, così come il suo sistema propulsore, sono estremamente resistenti ed affidabili dal punto di vista meccanico .

I cuori Jarvik-7 ed i sistemi propulsori sono stati valutati in condizioni di stress fisiologico, in un sistema in vitro, per oltre 4 anni (408.079.500 cicli) senza che si manifestasse un deterioramento fisiologico.

Dal 1968 al 1990 circa 350 cuori artificiali sono stati impiantati sia su vitelli in fase di crescita, sia su ovini presso l'Università dello Utah. Il tempo medio di sopravvivenza di questi animali è passato da 10 ore nel 1969 ad oltre 75 giorni. Due vitelli sono vissuti per 221 giorni ed una pecora è sopravvissuta per 297 giorni.

Gli animali sopportano l'esercizio in modo soddisfacente . La causa della loro morte è variabile; molti vitelli ad esempio crescono in modo eccessivo rispetto alla capacità del cuore meccanico. In alcuni vitelli si sviluppa un tessuto connettivo fibroso (panno) intorno alle zone di afflusso, che determina una stenosi della tricuspide o della mitrale (Si ritiene che la formazione di questo tessuto cicatriziale sia una caratteristica esclusiva dei vitelli). L'infezione della protesi non costituisce più un problema frequente grazie all'introduzione di bottoni cutanei, appositamente progettati, che consentono una diminuzione delle infezioni intorno ai cavi della pompa. La morte per insufficienza meccanica dell'apparecchio si verifica raramente. Il danno agli elementi cellulari del sangue veniva una volta considerato un fattore limitante per la sopravvivenza dei vitelli con cuore artificiale totale; tuttavia, i miglioramenti apportati al progetto del cuore, al materiale, alle tecniche di fabbricazione e al trattamento postoperatorio hanno reso possibile la sopravvivenza degli animali per lunghi periodi in eccellenti condizioni di salute e con valori degli esami ematologici, clinici e della coagulazione entro i limiti della norma.

Nonostante questi miglioramenti, prima di poter impiegare nell'uomo il cuore utilizzato negli esperimenti sugli animali è stato necessario apportare ulteriori modifiche per la loro forma alle dimensioni del torace umano, il cui contorno differisce da quello degli animali .

L'impianto di questo cuore artificiale fu permesso in due categorie di pazienti.

La prima categoria comprende i pazienti che dopo un intervento sul cuore non possono più essere staccati dalla pompa dell'apparecchio per la circolazione extracorporea. Il cuore artificiale può

essere impiantato in questi pazienti quando ogni altra misura di supporto, compresi i farmaci e l'impiego della pompa intraortica a pallone, non sia riuscita a ristabilire un adeguato funzionamento del cuore naturale.

La seconda categoria di pazienti eleggibili comprende quei soggetti che nell'ambito dei pazienti con cardiomiopatia in fase terminale non risultano idonei al trapianto cardiaco. La disponibilità di organi di donatori e le relative spese limitano il numero dei possibili trapianti cardiaci.

Nel 1982 sono stati eseguiti negli Stati Uniti soltanto 45-50 trapianti; la più elevata percentuale di sopravvivenza, a un anno, ha raggiunto circa il 70%. A causa della marcata sproporzione tra il numero disponibile di organi di donatori e il numero di pazienti che necessitano di un trapianto, i criteri di selezione sono diventati estremamente rigidi e non sono generalmente considerati eleggibili coloro che hanno superato i 50 anni.

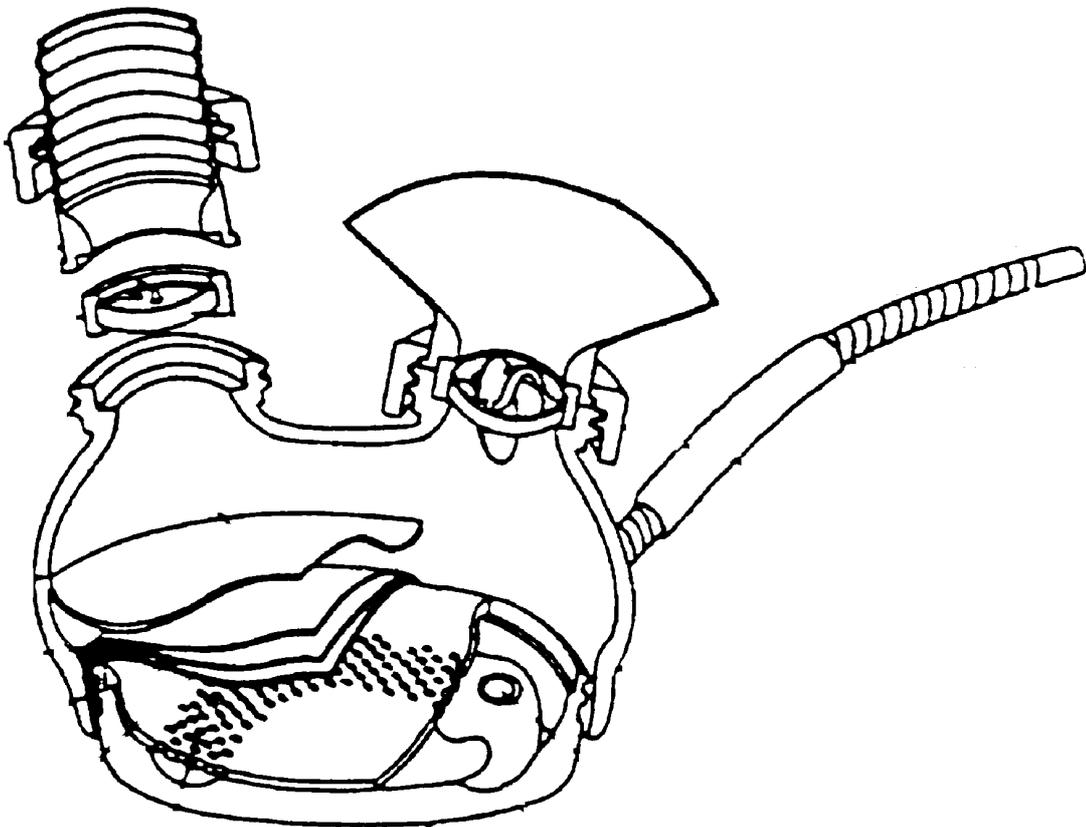
Più di un terzo dei pazienti selezionati per il trapianto cardiaco muore prima che si renda disponibile il cuore di un donatore; in futuro quindi si dovrà prendere in considerazione l'impianto di un cuore artificiale in quei pazienti considerati idonei per un trapianto, ma le cui condizioni peggiorano troppo rapidamente per attendere ulteriormente comunque i pazienti selezionati non dovranno presentare significative lesioni correggibili chirurgicamente come valvulopatie, coronopatie, aneurismi ventricolari e non devono presentare alcuna altra malattia invalidante (insufficienza renale cronica, trombosi o emorragia cerebrovascolare, ecc).

Esperimenti successivi sono rivolti allo sviluppo di un sistema propulsore più piccolo e compatto rispetto a quelli utilizzati per i primi pazienti, fino ad arrivare alla sperimentazione di un dispositivo pneumatico che può essere inserito in sede ectopica senza asportare il cuore naturale, ciò può consentire un parziale recupero del cuore malato.

Il cuore artificiale totale Utah-100 è stato progettato per migliorare l'affidabilità del Jarvik-7 e minimizzare i problemi di formazione di trombi senza venire meno alle sue funzioni. Infatti dai test in vivo è stato riscontrato che le funzioni degli organi sono state mantenute soddisfacentemente e i valori medi della emoglobina nelle cavie dopo un tempo di funzionamento più lungo di 100 gg erano meno di 100 mg/dl. L'emorragia risulta essere la principale causa di morte negli animali nei primi 30gg di impianto (38%); le infezioni sono l'altra causa di morte e di terminazione dell'esperimento (13%). La morte per fallimento meccanico è dovuta alle valvole e al diaframma in entrambi i casi, non sono stati riscontrati altri tipi di fallimento tecnici. Inoltre l'Utah-100 ha riscontrato superiori caratteristiche di antitrombogenesicità rispetto al precedente modello.

Il Jarvik-100 può essere considerato il predecessore del cuore artificiale totale impiantabile elettroidraulico.

Le differenze di forma e di funzionamento tra Utah-100 e Jarvik-7 si possono osservare dalla sezione trasversale del ventricolo (Fig. 1).



U100 Artificial Heart

Fig. 1 – sezione interna, taglio trasversale, del cuore artificiale Jarvik-100.

Il Jarvik-100 è guidato da un sistema pneumatico. Entrambi i ventricoli hanno una disposizione del diaframma che permette volumi massimi di 100 ml. Il materiale a contatto col sangue è Biomer.

Le caratteristiche e il design dell'Utah-100 che lo differenziano dal Jarvik-7 sono riassumibili nei seguenti punti :

- 1) Montatura della valvola fatta con la massima precisione . Il sistema connettore è fatto in modo da minimizzare spazi e fessure che risultano essere una causa della formazione di trombi.
- 2) Il sistema diaframma è molto flessibile per minimizzare lo stress dello stesso e eliminare le formazioni di trombi nelle giunzioni dell'alloggiamento del diaframma.
- 3) Sistema per minimizzare il logorio del diaframma e permettere l'aspirazione dell'aria dalla camera
- 4) Forma ellittica per essere più facilmente adattabile alla cavità del pericardio.

Il comportamento finale dell'U-100 è stato testato su 31 cavie, di cui 3 pecore, nel periodo dal 1986 al 1991, gli animali più piccoli, al momento dell'impianto, pesavano 54 Kg. Il tempo medio di sopravvivenza risulta di 78 giorni (range da 1 a 331 giorni) con 14 animali sopravvissuti oltre 60 giorni. Le tecniche chirurgiche di impiantazione, le cure postoperatorie e le performances cardiache sono simili a quelle del Jarvik-7. Durante gli esperimenti le cavie sono sottoposte ad esercizio fisico, al termine le cavie sono trattate con eparina per permettere la rimozione del dispositivo e studiare le patologie presenti. Dopo la rimozione i ventricoli vengono ripuliti diverse volte con soluzione salina, da un esame al microscopio degli stessi si può osservare la quantità dei trombi formati nel congegno.

La formazione trombotica si può classificare in tre categorie:

- 1) trombi leggeri sono considerati tali i piccoli e singoli trombi con diametro tra 0,5 e 3 mm, se circolari, altrimenti quando la loro larghezza è < 1mm e la lunghezza è < 2-6 mm.
- 2) trombi modesti sono classificati tali i singoli o multipli trombi con diametro di 3-6 mm, oppure quando la larghezza è 1-2 mm e la lunghezza fino a 3 cm.
- 3) Trombi occlusivi quando sono più larghi ed alterano in maniera significativa il flusso del sangue nell'area.

In tabella 1 sono mostrate l'incidenza e la quantità di trombi nel connettore e nelle valvole, comparando i risultati ottenuti per l'Utah-100 e il Jarvik-7. Si osserva che la formazione di trombi sia nelle valvole che nel connettore è significativamente diminuita nel ventricolo U-100. I trombi trovati nella zona di interfaccia dell'alloggio del diaframma sono il risultato di errori di fabbricazione o di assemblaggio, eliminabili facilmente con migliore qualità di controllo a livello di fabbricazione.

| | <i>J-7</i> | | <i>J-100</i> | |
|-------------------------|---|---|---|---|
| <i>Categorie trombi</i> | <i>Legati al connettore</i> <i>(116 connettori)%</i> | <i>Legati alle valvole</i> <i>(116 valvole)%</i> | <i>Legati al connettore</i> <i>(124 connettori)%</i> | <i>Legati alle valvole</i> <i>(124 valvole)%</i> |
| Leggeri | 23 | 23 | 2 | 10 |
| Modesti | 17 | 10 | 1 | 4 |
| Occlusivi | 11 | 6 | nessuno | 1 |
| Totale | 51 | 39 | 3 | 15 |

Tabella 1

Le cause di decesso sono le seguenti:

emorragia 19%, infezione 13%, incidente 13%, congestione del cuore 6%, edema cerebrale 3%, trombi cardiaci 3%, insufficienza renale 3%, rottura del diaframma 3%, rottura delle valvole 3%, anemia 3%, reazione alla trasfusione 3%, conclusione elettiva 26% .

Per riassumere si può osservare che l'organo artificiale totale Utah-100 (pneumatico) è stato progettato per superare l'affidabilità e l'adattabilità del Jarvik-7 e i ventricoli Utah-100 sperimentati in 31 animali mantengono normali multiple funzioni organiche per un periodo esteso di tempo.

Il cuore artificiale Utah-100 mostra superiore antitrombogenicità quando confrontato con il Jarvik-7 TAH, ciò è attribuibile alle variazioni del design dell'anello di tenuta delle valvole e del raccordo.

Sebbene la capacità di durata di entrambi i congegni sia simile, la Utah-100 TAH è stata impiantata successivamente in animali di piccolissime dimensioni ed è stata ottenuta lunghissima sopravvivenza animale.

L'Utah-100 cuore artificiale può essere un sicuro ed effettivo congegno per uso provvisorio come intervallo nel trapianto di cuore ma l'infezione rimane una questione aperta che deve essere esaminata quando il congegno è usato negli esseri umani.

NOVACOR LVAD (Left Ventricular Assist Device)

È un dispositivo impiantabile disegnato specificatamente per esseri umani e per uso a lungo termine. Esso aiuta il ventricolo sinistro a svolgere la sua funzione di pompaggio. Come si osserva dal suo schema a blocchi [Fig.1], il dispositivo è costituito da una parte completamente impiantabile (comprendente l'alimentazione interna, il controllo elettronico, un convertitore di energia, la pompa per il sangue e un sistema di compensazione di volume) e una parte extracorporea (comprendente l'alimentazione primaria, sistemi di controllo e di programmazione); le due parti comunicano mediante accoppiamento magnetico grazie ad un trasformatore avente un avvolgimento interno al paziente, sottocutaneo, ed uno esterno disposto a forma di cintura (i due avvolgimenti sono anelli concentrici): ciò permette di evitare una trasmissione via cavo e quindi di dover forare la pelle del paziente. Nonostante che il trasferimento di energia elettrica avvenga attraverso il trasformatore, la parte interna è comunque provvista di una batteria ricaricabile che garantisce una autonomia di funzionamento del dispositivo per circa 1 ora, indipendentemente dalla alimentazione esterna.

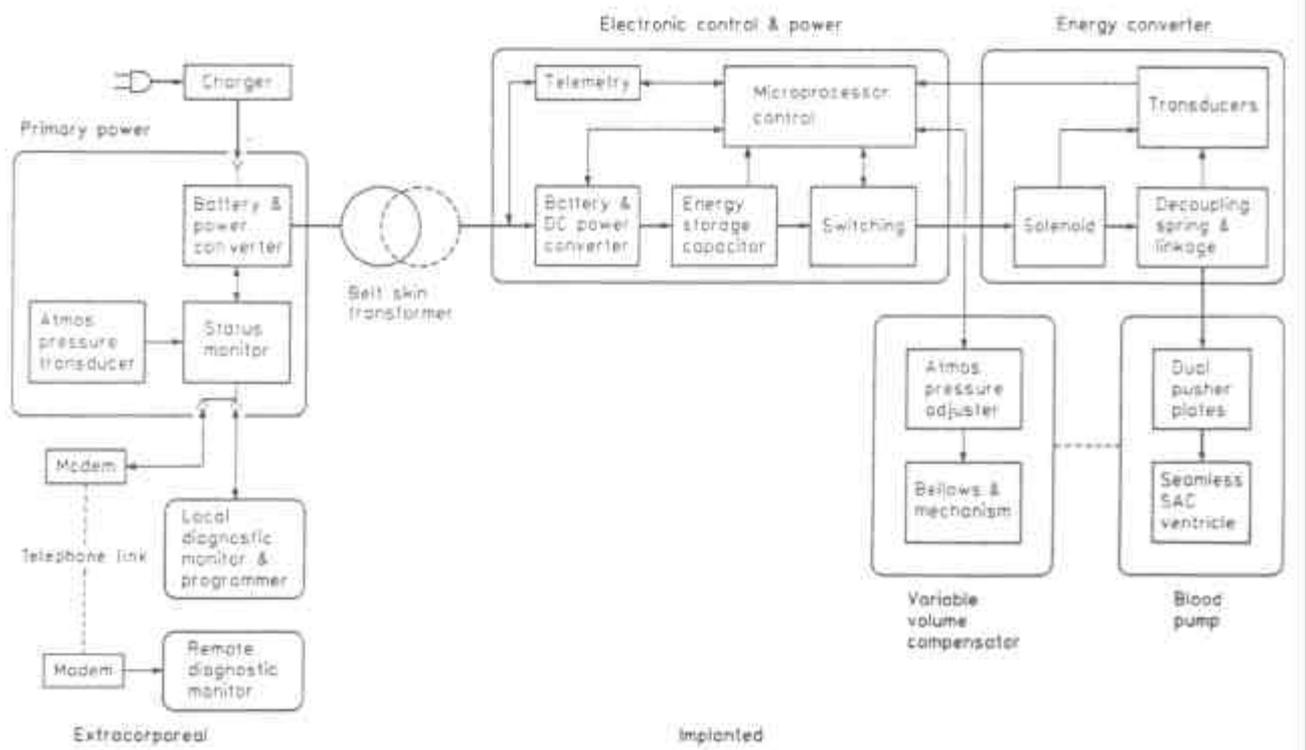


Fig.1-schema a blocchi del Novacor LVAD

La parte interna è impiantata nell'addome; il sangue viene prelevato dall' aorta, viene pompato dal dispositivo, per poi essere immesso nel ventricolo sinistro (Fig.2).

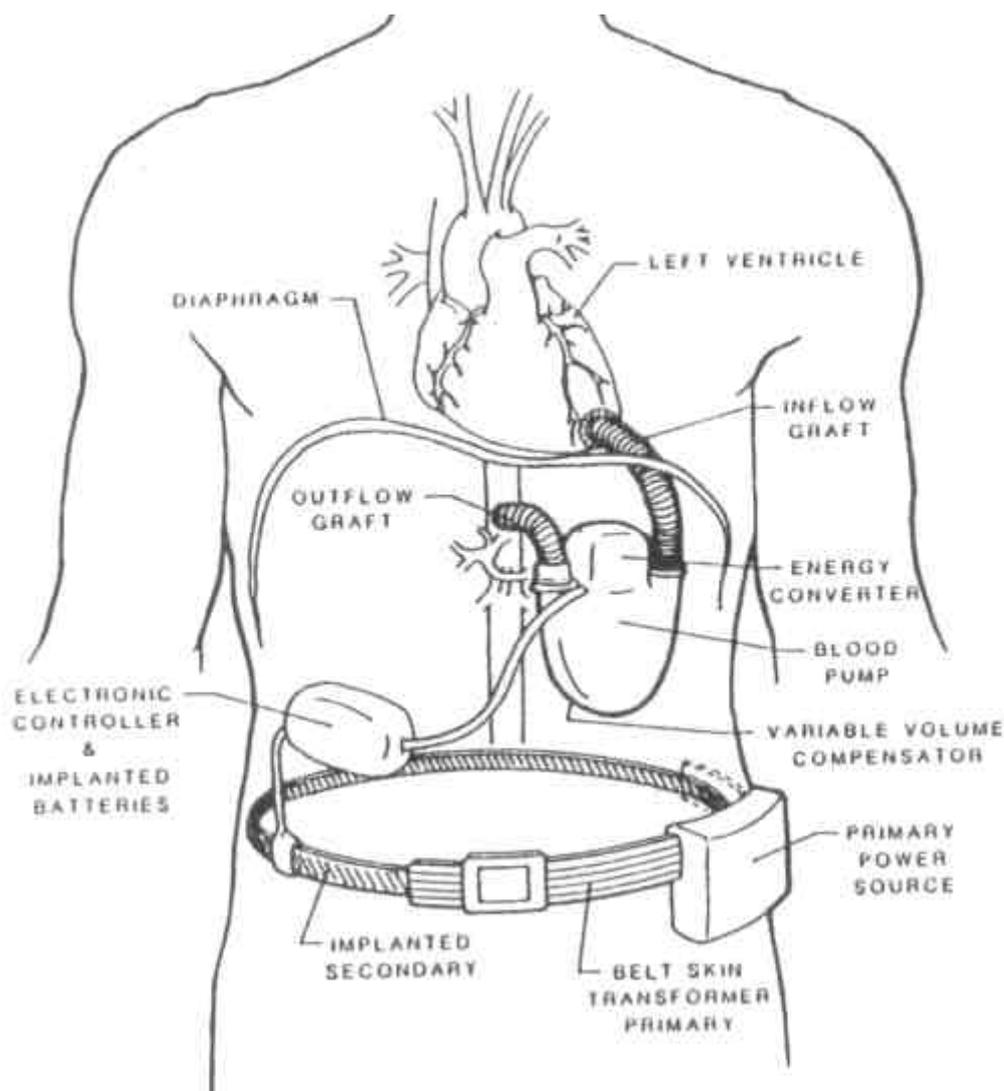


Fig.2-impianto e connessioni del Novacor LVAD

La pompa per il sangue.

E' una pompa di tipo volumetrico, di forma cilindrica e la funzione di pompaggio é svolta da due piatti paralleli di alluminio che vanno a comprimere una sacca di poliuretano contenente il sangue; i due piatti occupano posizioni opposte rispetto alla sacca al fine di fornirle una deformazione quanto più possibile simmetrica (ed é per tale motivo che se ne usano due); il sangue entra ed esce dalla sacca passando attraverso due valvole porcine (xenograft) trattate. La configurazione della pompa possiede ottime caratteristiche dal punto di vista del flusso sanguigno poiché non presenta aree di pericolosa stasi ematica né discontinuità di flusso (rischiosi fattori trombotogenici); a tale scopo, inoltre, tutte le superfici a contatto con il sangue sono accuratamente smussate, con una precisione che non ammette difetti più larghi di $0.5 \mu\text{m}$. La pompa del modello Novacor 120 LVA ha uno stroke volume di 83 ml, una massa di 95 g e un volume totale di 260 ml.

Solenoide convertitore di energia.

Si utilizza un solenoide per la conversione di energia elettrica in energia meccanica, da impiegare per effettuare il pompaggio. A tale scopo si dispongono le spire di un solenoide a contatto dei supporti dei piatti della pompa [Fig.3], di modo che, quando la corrente scorre nell' avvolgimento, le spire di questo si avvicinano (per effetto della forza su esse generata dal passaggio della corrente stessa), determinando l'avvicinamento dei due piatti e la conseguente compressione della sacca; pertanto quando nel solenoide scorre corrente elettrica il sangue viene espulso dalla sacca, mentre, quando nel solenoide viene interrotta la corrente, le spire riassumono la usuale interdistanza, rilasciando la sacca e permettendo così che essa possa riempirsi passivamente. Alimentando il solenoide con una corrente pulsata é possibile così realizzare un pompaggio pulsato del sangue. Un tipico solenoide da conversione ha una massa di 595 g e un volume di 140 ml.

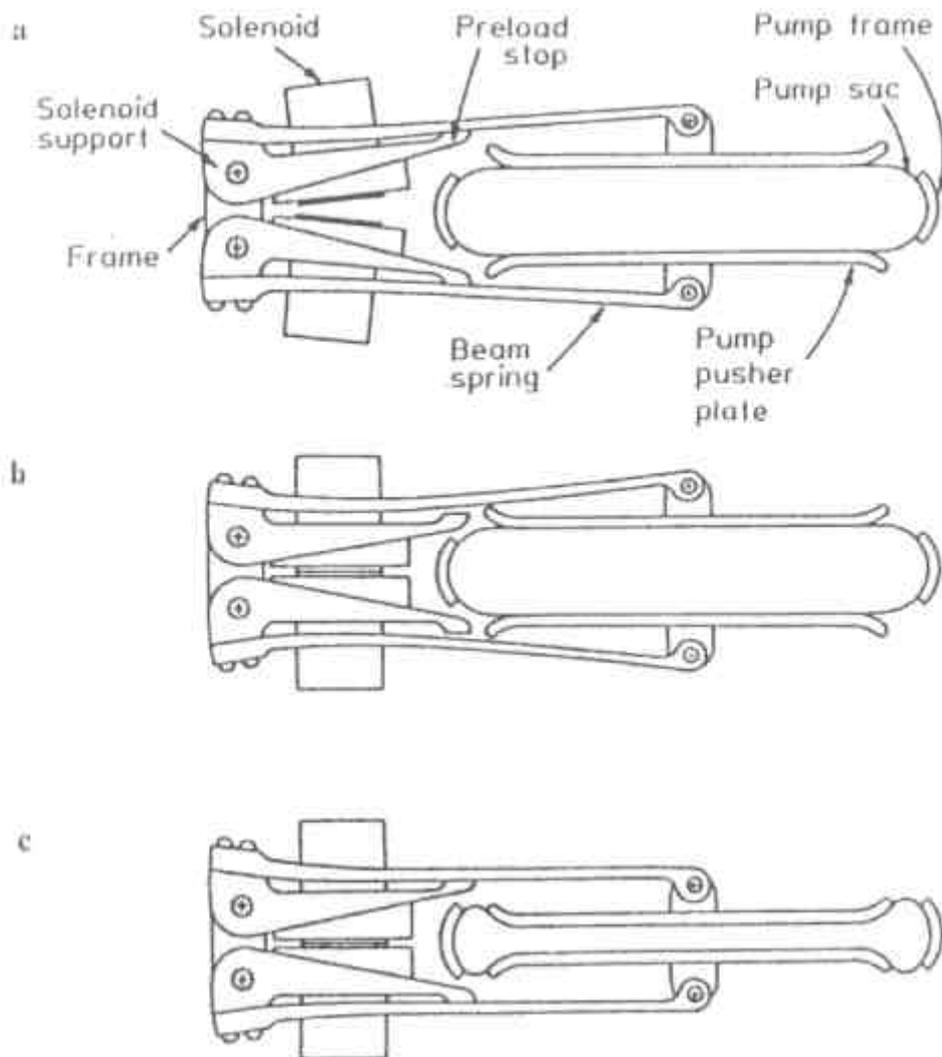


Fig.3- tre fasi successive di compressione della sacca ad opera dello schiacciamento del solenoide.

Controllo elettronico e sistema di alimentazione.

La parte impiantata del dispositivo include un microprocessore che effettua il controllo di tutte le funzioni dell' LVAD, compresa quella di immagazzinamento e di trasferimento dell'energia elettrica.

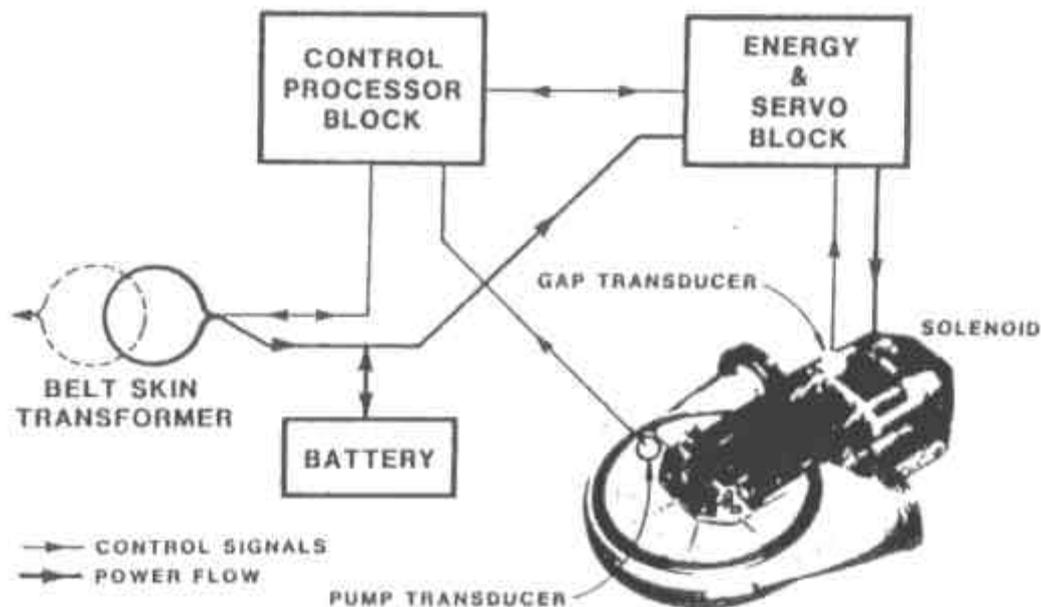


Fig.4-schema del controllo del solenoide

Come si osserva dallo schema, il controllo é reso possibile da trasduttori di deformazione (presenti sul solenoide) che forniscono continuamente al processore una misura della deformazione del solenoide e della posizione dei piatti della pompa. Il volume della pompa e la sua frequenza di cambiamento sono calcolate a partire dal segnale che trasduce la posizione dei piatti, e sono comparate con i rispettivi valori soglia (preventivamente programmati dall'esterno, mediante il trasformatore) al fine di monitorare e sincronizzare la sistole ventricolare e la eiezione della pompa. Sono possibili sia pompaggi asincroni, sia pompaggi sincroni triggherati dal segnale ECG, sia pompaggi con frequenza fissa (esattamente in analogia con quanto é possibile fare per il controllo della stimolazione cardiaca da parte di un pacemaker). Come già accennato, mediante telemetria via trasformatore é possibile programmare i parametri di controllo nel microprocessore e monitorare esternamente il suo stato (incluso lo stato di carica della batteria interna).

Trasformatore.

Come già accennato, è costituito da due bobine flessibili e concentriche intra ed extra corporee. Esso permette la trasmissione sia di energia elettrica (carica della batteria interna), sia di segnale (programmazione del microprocessore interno e monitoraggio esterno) lasciando intatta la pelle; la qualità di tale tipo di trasferimento é assicurata da un alto valore dell'efficienza di accoppiamento tra avvolgimento primario e secondario, grazie alla grande area centrale condivisa dai due.

Effetti fisiologici.

Gli esperimenti sugli animali non hanno evidenziato effetti fisiologici negativi che precludano l'impiego del dispositivo; in particolare esso risulta biocompatibile ed emocompatibile, con minimi effetti di emolisi.

Funzione.

Il Novacor LVAD nasce come dispositivo di assistenza permanente per il ventricolo sinistro, ma può ugualmente essere impiegato anche per il ventricolo destro o per entrambi, e in applicazioni a lungo o a breve termine.

Impiego clinico.

Il dispositivo non é ancora pronto per impiego clinico, essendo ancora necessari sia una ulteriore miniaturizzazione del sistema di controllo elettronico, sia un miglioramento del design di alcuni componenti meccanici come i condotti per il sangue e le interfacce per le valvole.

UN ESEMPIO DI TAH (Total Artificial Heart)

E' un dispositivo per uso temporaneo studiato, alla Cleveland Clinic Foundation, per sostituire completamente la funzione di pompaggio svolta da entrambi i ventricoli. E' costituito da due pompe a pusher-plate integrate in una singola unità e comandate, l'una indipendentemente dall'altra, da un sistema pneumatico a bassa pressione; ciascuna pompa muove il proprio piatto che a sua volta sposta un diaframma che con il suo moto va a pompare il sangue. Poiché il moto di ciascun piatto non ostacola quello dell'altro, una volta terminata la spinta ciascuna pompa é essenzialmente libera di riempirsi in risposta alla sua pressione di ingresso. Il dispositivo dovrà essere impiantato asportando soltanto la parte inferiore dei ventricoli (lasciando intatte, oltre alle valvole tricuspide e mitrale, anche quella aortica e polmonare) suturandovi i due ingressi delle due pompe: ciascuna pompa svolgerà quindi la funzione di pompaggio di un ventricolo, dal momento che l'unico accesso ad essa e' utilizzato sia come ingresso sia come uscita per sangue (Fig.1).

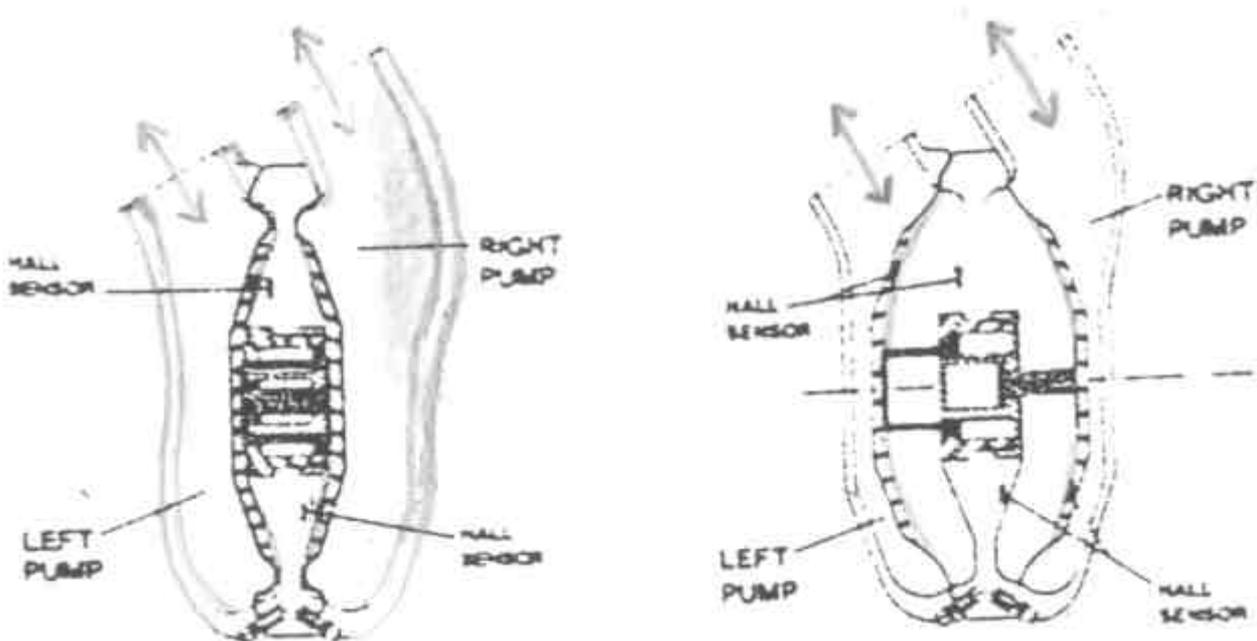


Fig.1-struttura del TAH

La posizione dei due diaframmi é trasdotta da due sensori di spostamento ad effetto Hall; grazie ad essi é possibile monitorare l'uscita del flusso dalle due pompe. E' inoltre possibile regolare lo stroke volume (volume eiettato), il cui valor medio é di circa 0.07 ml, e la modalit  di lavoro delle due pompe (indipendente, sincronizzata, a frequenza fissa o variabile).

Dimensioni e materiali.

Progettando i due meccanismi di guida dei piatti in modo tale da poterli "incastrare" l'uno nell'altro, si è potuta realizzare una profonda integrazione delle due pompe, ottenendo così un unico dispositivo molto compatto: due delle sue dimensioni risultano infatti essere di 5.7 * 10.7 cm (con un volume della portata pari a 70 mm³, informazione utile per avere una idea della terza dimensione, non riportata nell'articolo in nostro possesso). È necessario sottolineare l'importanza della compattezza: a causa della vicinanza tra la valvola mitrale e tricuspidale del cuore, infatti, i due ingressi delle due pompe-ventricolo devono rispettare tale vicinanza, rendendosi così necessario realizzare il setto interventricolare quanto più stretto possibile; ciò si riesce ad ottenere grazie alla sopra citata grande integrazione.

I componenti dei meccanismi di guida dei piatti sono realizzati in acciaio e Delrin (polimero rigido). Le superfici in contatto con il sangue sono in poliuretano.

Effetti sul flusso ematico.

I piatti che forniscono la spinta ai diaframmi hanno un unico meccanismo di guida al centro che assicura per ciascun diaframma un moto lineare; ciò garantisce la riduzione del rischio di emolisi e trombogenesi grazie sia ad una minimizzazione degli stress, sia ad una uniforme distribuzione del flusso sanguigno su tutto il diametro della pompa. L'emocompatibilità è inoltre ottenuta con l'impiego di selezionati materiali per le superfici in contatto con il sangue (es: poliuretano).

Funzione e utilizzo.

Il dispositivo, come già detto, è stato concepito per sostituire completamente la funzione dei due ventricoli, e per tale motivo è stata posta particolare attenzione sia alla distribuzione uniforme del flusso sanguigno, sia alla compattezza del sistema, sia all'adattamento per la sua collocazione nella sacca pericardica di un uomo adulto di media corporatura. Il suo possibile uso è di tipo temporaneo, limitato al periodo di attesa di trapianto cardiaco.

Impiego clinico.

Al momento il dispositivo non è ancora pronto per impiego clinico, essendo ancora in fase di conduzione i tests in vivo e una ottimizzazione del sistema.