

FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI
Corso di Laurea Magistrale in Fisica Applicata

**Realizzazione di un simulatore biomeccanico del
sistema ventricolo-aorta e studio della
contropulsazione passiva**

Tesi di Laurea Magistrale in Fisica Applicata

Relatore:
Chiar.mo Prof.
ROMANO ZANNOLI

Presentata da:
ELISA BONAFÈ

Correlatore:
Dott. IVAN CORAZZA

II Sessione
Anno Accademico 2014/2015

Dedico questo lavoro a chi, nella mia vita, mi ha aiutata con altruismo. Una dote rara, di cui io non dispongo granchè, all'interno dei ritmi frenetici che hanno caratterizzato la mia vita negli ultimi anni. Tutto quello che sono riuscita a fare in questo periodo di tempo, insieme a questa facoltà, è in buona parte merito della mia volontà e della mia tenacia, ma non sarebbe stato possibile senza le persone che mi hanno sempre accompagnata in questo percorso. Prima di tutti ringrazio quindi i miei familiari, per il loro amore, il loro aiuto in ogni singolo momento, la capacità di supportarmi (e sopportarmi) nelle tante giornate difficili, nelle tante sfide, da quelle più piccole a quelle più grandi, anche quando siamo in disaccordo.

In secondo luogo voglio ringraziare l'amore della mia vita, che si è sobbarcato tutta la mia lunaticità ed è ancora qui, nonostante i mille problemi, alla vigilia della nostra vita insieme. Tanti piccoli passi, un traguardo dopo l'altro.

Voglio ringraziare il mio migliore amico, che ha vissuto con me buona parte di questi anni condividendo lo studio, le paure, le vittorie, e le passioni che coltiviamo insieme e ci accomunano. Insieme a lui, le mie migliori amiche, che non vedo mai ma che sono sempre lì, salde come la nostra amicizia.

Un'altra persona è stata più che fondamentale in questi ultimi mesi: il mio correlatore, che mi ha aiutata in tutti i modi durante questo lavoro, sopportandomi con una pazienza estrema. Grazie a lui e ai miei colleghi, Lorenzo e Valentina, siamo giunti in fondo a questo capitolo.

E voglio ringraziare l'essere più altruista di tutti, il mio gatto, che mi ha amata dell'amore più puro per 21 anni, accompagnandomi (quasi) fino a questo momento.

Quello che ho imparato al termine di questo percorso, e che porterò nel cuore, è quanto io sia stata fortunata ad essere circondata da persone come voi. Grazie.

Indice

Introduzione	iv
1 Fondamenti medici e biomeccanici	3
1.1 Fisiologia cardiaca	4
1.1.1 La contrazione cardiaca	5
1.1.2 Il ciclo cardiaco	17
1.2 Il sistema circolatorio - descrizione biomeccanica	26
1.2.1 Modello ad elastanza tempo variante	32
2 L'insufficienza ventricolare	35
2.1 Il contropulsatore attivo - IABP	38
2.1.1 Struttura	38
2.1.2 Effetti emodinamici	39
2.1.3 Modalità di inserimento e sincronizzazione	43
2.1.4 Problematiche e obiettivi	44
2.2 Il contropulsatore passivo - PIABP	46
2.2.1 Meccanismo di funzionamento	46
2.2.2 Struttura dell'apparato	47
3 Sperimentazione in vitro	50
3.1 Costruzione e progettazione dell'apparato	53
3.2 Acquisizione dei dati	57
3.3 Simulazione andamenti basali	58
3.4 Simulazione andamenti patologici	59
3.4.1 Caso di studio: aumento dell'elastanza aortica	59
3.4.2 Caso di studio: diminuzione dell'elastanza ventricolare	61
3.4.3 Simulazione di quattro condizioni patologiche di scompenso nel caso di un'aorta mediamente irrigidita	63
3.4.4 Valutazione della gittata	66
4 Contropulsazione attiva e passiva	67
4.1 Applicazione della contropulsazione attiva e passiva ai quattro casi patologici	68
4.1.1 Primo livello di scompenso ventricolare	68
4.1.2 Secondo livello di scompenso ventricolare	71
4.1.3 Terzo livello di scompenso ventricolare	74
4.1.4 Quarto livello di scompenso ventricolare	76
5 Conclusioni e sviluppi futuri	80
Appendice	81
Bibliografia	101

Abstract

La sinergia tra diverse aree scientifiche svolge oggi un ruolo preminente nella risoluzione di problematiche molto complesse: in ambito medico, un massiccio intervento delle scienze fisico-matematiche ha portato, grazie alla ricerca sulle proprietà subatomiche (NMR), sulla funzione elettromeccanica tissutale (pace-makers) e sulla biocompatibilità di materiali innovativi, ad un completo rinnovamento e miglioramento delle terapie tradizionali, delineando nuove strategie terapeutiche.

In questo quadro di attiva collaborazione si colloca la ricerca in ambito biomeccanico cardiovascolare che, approfondendo la funzionalità del cuore e dei vasi in condizioni normali e patologiche, propone soluzioni terapeutiche alternative all'approccio farmacologico, impensabili fino a pochi anni fa. Uno di questi ambiti è l'insufficienza cardiaca: al ventricolo incapace di produrre l'energia necessaria alla perfusione ematica viene associato un sistema di pulsazione meccanica che riduce il carico durante l'eiezione ed aumenta la perfusione coronarica in diastole.

Tuttavia, benché l'efficacia della contropulsazione intra-aortica sia riconosciuta da decenni, alcune problematiche rimangono irrisolte: l'inapplicabilità su pazienti aritmici, l'eccessiva sollecitazione meccanica in pazienti vasculopatici, la complessità e l'alto costo dell'apparecchiatura.

Questo lavoro affronta la validazione e la caratterizzazione di una soluzione terapeutica alternativa, di tipo completamente passivo, il cui effetto non è basato sulla somministrazione di energia meccanica dall'esterno, attraverso la pulsazione, ma sull'adattamento di impedenza biomeccanica tra la sorgente elastica pulsatile (il ventricolo) ed il carico (l'aorta). Per verificare l'ipotesi funzionale è stato realizzato un sistema contrattile che simulasse diversi livelli di insufficienza ventricolare ed un sistema vascolare con resistenza idraulica ed elastanza variabili. Sono stati rilevati i parametri fisiologici (pressioni, flusso, potenza ed efficienza) nelle diverse condizioni di accoppiamento biomeccanico e si sono ripetuti i rilievi inserendo il dispositivo di contropulsazione passiva.

La validazione sperimentale ha prodotto risultati coerenti con quanto atteso ed è stata indispensabile per l'ottenimento, da parte del Comitato Etico, dell'autorizzazione per la sperimentazione clinica del sistema in oggetto.

Introduzione

Questo lavoro di tesi è incentrato sulla caratterizzazione funzionale di un dispositivo per contropulsazione aortica di tipo passivo, utile per il trattamento di pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

La soluzione standard per questa problematica si è basata, nell'ultimo cinquantennio, sull'utilizzo di un contropulsatore aortico di tipo attivo, in grado di ridurre l'afterload cardiaco durante la sistole e di aumentare la perfusione coronarica durante la diastole, attraverso il forzato gonfiaggio e sgonfiaggio di un palloncino, inserito nella parte discendente dell'arco aortico.

La metodica alternativa oggetto del presente lavoro contempla un approccio di tipo biomeccanico diverso, non basato sulla somministrazione di energia dall'esterno (gonfiaggio e sgonfiaggio forzato del palloncino) ma sul miglioramento dell'accoppiamento biomeccanico che si ottiene mantenendo il palloncino passivamente gonfio in aorta. Quello proposto è quindi un dispositivo di interesse in tutti i casi in cui l'adattamento meccanico e la conseguente efficienza di trasferimento energetico tra pompa e carico risultino alterati, condizione che si verifica in alcune patologie come insufficienza ventricolare, infarto del miocardio, dissezione aortica.

Lo studio è partito dall'evidenza clinica di alcune problematiche applicative della metodica dell'*intra-aortic-balloon-counterpulsation* (IABP), dovute all'impossibilità di utilizzo in caso di pazienti aritmici, ai possibili danni provocati alla parete arteriosa dalla violenta pulsazione del pallone e agli alti costi dell'apparecchiatura.

Questo ha portato alla proposta di un prototipo di contropulsatore passivo, caratterizzato dall'assenza del sistema di pompaggio e della sincronizzazione cardiaca. Esso risulta quindi di più semplice utilizzo, dal momento che richiede una metodica operativa meno complessa rispetto a quella indispensabile per il contropulsatore attivo, non necessita del sofisticato sistema di pompaggio collegato all'elettrocardiogramma in tempo reale, e non è inficiato da problematiche di aritmie.

Di fatto, quindi, la soluzione avanzata non si sostituisce a quella IABP, ampiamente validata ed universalmente accettata, ma si propone di integrarla o sostituirla nei casi in cui questa non sia applicabile o risulti potenzialmente pericolosa (es. dissezione aortica); il tutto con costi considerevolmente minori.

Questo elaborato si focalizza sulla validazione in vitro di questa metodica ed è articolato in due sezioni principali: la prima si apre con un'estesa introduzione teorica, necessaria alla comprensione delle basi fisiologiche, biomeccaniche e biochimiche del si-

stema circolatorio e, nello specifico, dell'accoppiamento ventricolo-aorta; prosegue poi con la trattazione della problematica di scompenso ventricolare e delle sue soluzioni, individuate nella metodica di contropulsazione a cui si è accennato.

La seconda sezione riporta invece la sperimentazione fisica, effettuata su di un simulatore in vitro, anche questa divisa in due fasi. La prima fase dell'esperimento riguarda la realizzazione del simulatore ventricolare e vascolare e lo studio dell'accoppiamento meccanico ventricolo-aorta; la seconda è focalizzata sull'applicazione della metodica di contropulsazione passiva come soluzione ai problemi di disadattamento meccanico e di recupero dell'efficienza biomeccanica del sistema.

Capitolo 1

Fondamenti medici e biomeccanici

La biomeccanica gioca una parte di grande rilievo nell'ambito della ricerca sul cuore e sulla sua funzionalità, fondamentale perché il ruolo principale di questo organo altro non è se non il pompaggio meccanico del sangue attraverso la circolazione sistemica.

Di conseguenza uno studio accurato della biomeccanica cardiaca risulta in molti casi illuminante per la comprensione delle malattie cardiovascolari, delle loro cause e delle possibili soluzioni, dal momento che innumerevoli patologie risultano essere molte volte una diretta conseguenza di un fenomeno di disadattamento meccanico.

Infatti, per quanto la funzionalità cardiaca di un cuore sano o ammalato possa apparire di semplice ed immediata valutazione tramite parametri standard come la misurazione dell'output cardiaco, la struttura sottostante ed il funzionamento di quest'organo risultano essere invece estremamente complessi: per questo motivo, la ricerca scientifica non solo focalizza la propria attenzione su procedure sperimentali che coinvolgano l'organo intatto, ma svolge anche studi incentrati sulla funzionalità del tessuto muscolare e delle cellule muscolari cardiache, oltre che sui ruoli delle singole proteine all'interno della cellula e della matrice extracellulare.

In tal modo è possibile esaminare non solo le basi strutturali dello sviluppo dello stress tissutale e della funzionalità cardiaca globale, ma anche la risposta delle cellule e dei tessuti a differenti condizioni esterne, ad esempio ad un improvviso aumento di stress. Quando si verifica una condizione simile, la normale risposta di un cuore sano si traduce in un'ipertrofia delle cellule e dei tessuti. Questo avviene grazie alla complessa struttura cardiaca, che è non solo in grado di alterare la propria funzionalità in caso di stress acuto ma ha addirittura, a lungo termine, l'abilità di rimodellare sé stessa per adattarsi alle differenti condizioni creatisi, in un tentativo di continuare a fornire al corpo il fabbisogno di sangue necessario.

Quando però un trauma risulta troppo grande per una risposta compensatoria adeguata, o quando si verifica un deficit nella trasmissione dei segnali meccanici, si può arrivare ad una crescita compensatoria inadeguata, ed in molti casi al fallimento della pompa meccanica.

Una patologia cardiaca di notevole gravità e strettamente correlata a questi fenomeni è l'*insufficienza ventricolare sinistra*: questa malattia è caratterizzata da una ridotta contrattilità del miocardio, che risulta di conseguenza non più in grado di fornire il quantitativo di sangue necessario al corretto funzionamento degli organi e dei tessuti.

Tale condizione può essere provocata da problemi sia organici sia funzionali. Tra le cause più comuni si trovano l'infarto del miocardio, l'ischemia miocardica, l'ipertensione, le valvulopatie, le cardiomiopatie, le malattie metaboliche, le malattie autoimmuni e le malattie causa di distrofia muscolare.

Le terapie standard per la cura dell'insufficienza cardiaca sono di tipo farmacologico e/o meccanico: nello specifico, nell'ambito biomeccanico, la soluzione classicamente utilizzata nell'ultimo cinquantennio è l'applicazione di un contropulsatore aortico. Questo dispositivo, la cui applicazione viene affiancata alle cure farmacologiche, è in grado di fornire un supporto momentaneo al ventricolo scompensato, fino al ripristino di una condizione di lavoro più favorevole.

Per poter capire appieno il problema dell'insufficienza ventricolare e la validità della soluzione proposta, che risulterà essere complementare a quella fornita dal contropulsatore attivo, introduciamo brevemente le basi fisiologiche e biomeccaniche dell'apparato circolatorio.

1.1 Fisiologia cardiaca

Il cuore è un muscolo cavo che, attraverso le sue contrazioni, spontanee e ritmiche, fa circolare il sangue in due differenti circuiti, quello polmonare o piccola circolazione, e quello sistemico o grande circolazione.

Attraverso la piccola circolazione il sangue venoso, ovvero quello saturo di anidride carbonica, viene pompato dalla parte destra del cuore verso i polmoni, dove si ricarica di ossigeno per poi ritornare al lato sinistro del muscolo cardiaco. Da qui riparte per la grande circolazione: viene cioè immesso nelle arterie e raggiunge ogni parte dell'organismo, dove cede l'ossigeno alle cellule. A questo punto torna verso il cuore attraverso le vene, per rientrare nel circuito polmonare e ricominciare il percorso.

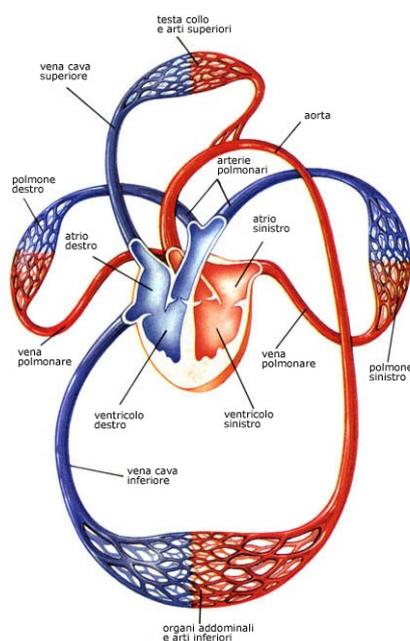


Figura 1.1: Sistema circolatorio

Il sangue venoso e quello arterioso non entrano mai in contatto: il cuore infatti, sezionato in senso longitudinale, appare nettamente distinto in due aree, divise da un setto verticale. Nella parte destra passa il sangue venoso, mentre in quella sinistra il sangue arterioso. Queste due aree sono a loro volta suddivise in due camere: quella superiore viene indicata con il nome di atrio, quella inferiore con il termine ventricolo. Gli atri hanno la funzione di raccogliere il sangue in arrivo, i ventricoli invece hanno quella di sospingerlo nella circolazione. Atri e ventricoli sono separati da valvole monodirezionali, che assicurano che il sangue proceda in un solo verso: la valvole mitrale per il lato sinistro e la valvola tricuspide per il lato destro.

Il cuore, con riferimento in particolare ai ventricoli, è caratterizzato da una determinata *funzionalità sistolica*, ovvero la capacità di contrarsi isovolumetricamente e di espellere conseguentemente un certo volume di sangue (chiamato gittata sistolica), e da una *funzionalità diastolica*, cioè la capacità di rilassarsi e distendersi per accogliere il sangue proveniente dall'atrio.

La funzionalità cardiaca globale riflette principalmente il corretto funzionamento dei due ventricoli: in particolare, come accennato, questo lavoro di tesi è focalizzato sulla funzionalità del ventricolo sinistro, responsabile della maggior parte del lavoro compiuto dal cuore durante un battito cardiaco, e sul suo collegamento con il condotto aortico.

Nello specifico, le proprietà ventricolari dipendono da vari fattori: dalle caratteristiche del miocardio, dalla quantità di massa muscolare, dalla struttura e dalla geometria della camera ventricolare.

1.1.1 La contrazione cardiaca

Dal momento che il compito principale del cuore è quello di contrarsi, gran parte della massa cardiaca è costituita da un tessuto muscolare striato, chiamato *miocardio*. Le proprietà anatomiche, metaboliche e biochimiche delle cellule miocardiche sono per certi aspetti comparabili a quelle presenti negli altri tipi di tessuto muscolare (liscio e striato volontario). Difatti, analogamente alla muscolatura liscia, che controlla i movimenti involontari degli organi interni (bronchi, utero, tubo digerente, vasi sanguigni ecc.), le cellule cardiache sono piccole e mononucleate. Ma dal momento che il muscolo cardiaco è striato come quello scheletrico, risulta essere organizzato in maniera molto simile: partiamo quindi dall'analisi della muscolatura scheletrica per capire tramite quali meccanismi avvenga il fenomeno di contrazione muscolare.

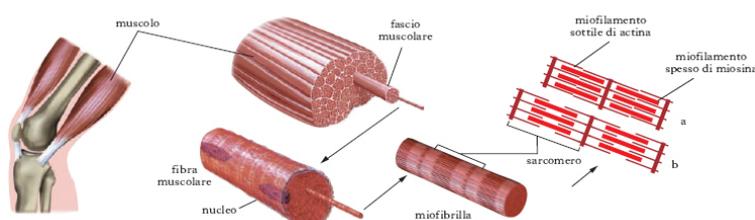


Figura 1.2: Ultrastruttura del tessuto muscolare

Tutti i muscoli striati sono formati da cellule allungate che vengono chiamate *fibre muscolari*, poste in parallelo tra loro. Al pari delle altre cellule dell'organismo, le fibre muscolari sono circondate da una membrana plasmatica, chiamata *sarcolemma*; in analogia al citoplasma intracellulare, questa membrana racchiude il *sarcoplasma*.

Ogni fibra rappresenta un'unità cellulare ed è costituita in gran parte da tante *miofibrille*, disposte anch'esse in parallelo. Queste sono strutture contrattili formate da filamenti proteici (miofilamenti) arrangiati in unità chiamate *sarcomeri*: la striatura che le caratterizza è dovuta alla presenza di due tipi di filamenti diversi, disposti parallelamente tra loro. Il primo tipo sono i filamenti di *miosina*, più spessi, mentre il secondo tipo sono quelli di *actina*, più sottili.

Durante la contrazione muscolare questi filamenti proteici scorrono gli uni sugli altri: sovrapponendosi, determinano l'accorciamento delle miofibrille e, di conseguenza, anche quello della fibra muscolare. Quindi alla base del fenomeno della contrazione muscolare vi è lo scorrimento dei filamenti di actina su quelli di miosina.

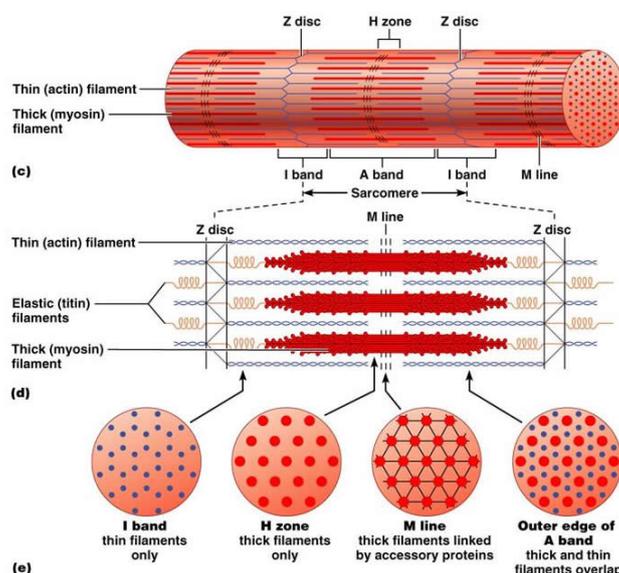


Figura 1.3: Schema miofibrille

Esaminando una sezione longitudinale delle miofibrille si può notare l'alternarsi di bande scure o bande A (Anisotrope, costituite sia da actina che da miosina) e bande I (Isotrope, costituite solo da actina) più chiare; le bande I sono divise a metà dalla stria Z, costituita da strutture proteiche a zig zag che fungono da sito di attacco per i filamenti sottili. Il sito di attacco dei filamenti spessi è rappresentato dalla linea M, mentre una banda più chiara, chiamata zona H, divide a metà la banda scura A. Il tratto di miofibrilla compreso tra due linee Z è detto sarcomero: la successione di queste unità strutturali, composte quindi da due dischi Z e dai filamenti tra essi compresi, costituisce la miofibrilla.

All'interno del sarcomero sono presenti altri due tipi di proteine accessorie: una di queste è la *titina*, una proteina elastica che occupa tutta la distanza tra disco Z e linea M. Questa ha la funzione di agevolare il ritorno del sarcomero allungato alla sua lunghezza di riposo e di stabilizzare la disposizione dei filamenti all'interno del sarcomero, con l'aiuto della seconda proteina, non elastica, chiamata *nebulina*. La nebulina si trova di fianco ai

filamenti sottili e si attacca ai dischi Z, garantendo l'allineamento dei filamenti di actina.

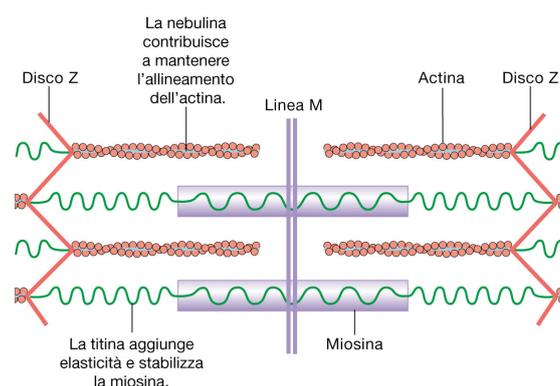


Figura 1.4: Le proteine accessorie

Alla base del complesso fenomeno della contrazione vi è l'ultrastruttura dei due tipi di filamenti proteici, che risulta essere di fondamentale importanza affinché questi possano cooperare: come si può notare in figura, l'actina è composta da due filamenti ad elica (F-actina) costituiti da unità globulari in serie (G-actina), da due filamenti di tropomiosina e da alcuni complessi globulari di troponina.

Per quanto riguarda la miosina, invece, ciascun filamento è costituito da due catene polipeptidiche ad α -elica, ognuna delle quali comprende una coda (meromiosina leggera), una testa ed un collo (meromiosina pesante). I filamenti di miosina si aggregano a formare un fascio bipolare, in cui le teste sono sfasate tra di loro di alcuni nanometri. La disposizione delle teste di miosina è tale per cui il filamento spesso del sarcomero risulta per metà orientato in una direzione e per l'altra metà orientato nella direzione opposta.

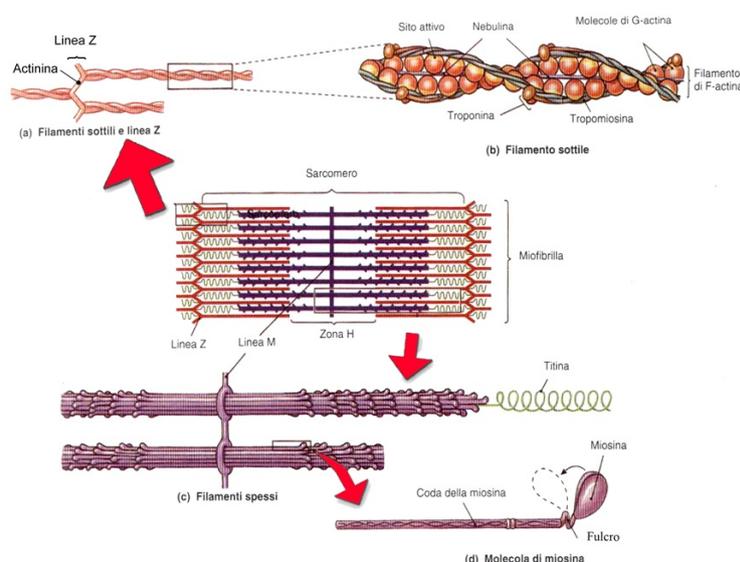


Figura 1.5: Struttura dei sarcomeri

Durante la contrazione, i filamenti spessi e quelli sottili vengono connessi da ponti trasversali, detti anche ponti crociati, costituiti dalle teste di miosina che si legano lassamente ai filamenti di actina. Ogni molecola di G-actina ha un singolo sito di legame per una testa di miosina. Questo legame, di tipo reversibile, rende possibile il movimento: i

filamenti di actina e miosina scorrono gli uni sugli altri senza accorciarsi; il movimento di scorrimento viene guidato dalle teste di miosina, che si muovono verso l'estremità ancorata al disco Z del filamento di actina adiacente. I filamenti di actina penetrano quindi fino al centro della banda A, mentre i dischi Z, a cui sono ancorati i filamenti di actina, tendono ad avvicinarsi al centro del sarcomero, che può così accorciarsi, provocando una sensibile diminuzione dello spessore delle bande H ed I, come illustrato in Figura 1.6.

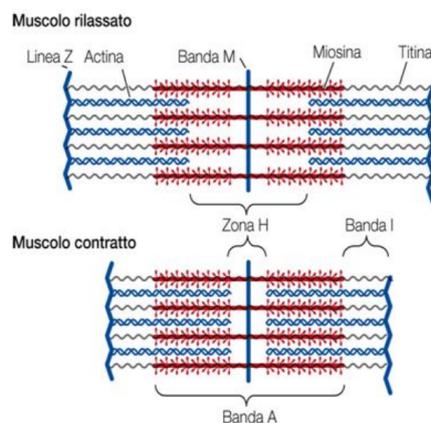


Figura 1.6: Il fenomeno della contrazione

Tutte le parti costituenti la struttura dei filamenti giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo del fenomeno contrattile: come accennato, legate ai filamenti di actina vi sono altre due sostanze, la troponina e la tropomiosina. Esse risultano di primaria importanza in quanto, in assenza di calcio, impediscono lo scorrimento dei filamenti di actina su quelli di miosina. Questo avviene dal momento che, in assenza di Ca^{2+} , la tropomiosina blocca i siti attivi sull'actina. Quando il Ca^{2+} si lega alla troponina, questa cambia configurazione, spostando la tropomiosina ed esponendo i siti di binding dell'actina per la miosina. Così facendo, l'actina e la miosina possono interagire. Per quanto riguarda la molecola della miosina, questa presenta due siti di legame, uno per una molecola di ATP ed uno per l'actina. La sua attività ATPasica le consente di idrolizzare l'ATP ad ADP + fosfato inorganico e di utilizzare l'energia così sviluppata per generare il movimento.

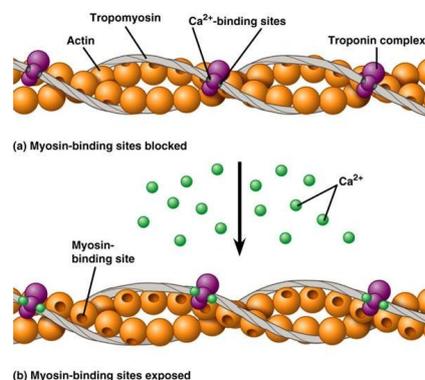


Figura 1.7: Troponina e tropomiosina

L'interazione è guidata quindi non solo dalla presenza di calcio, ma anche da quella di ATP: esaminiamo le varie fasi con l'aiuto del diagramma in Figura 1.8.

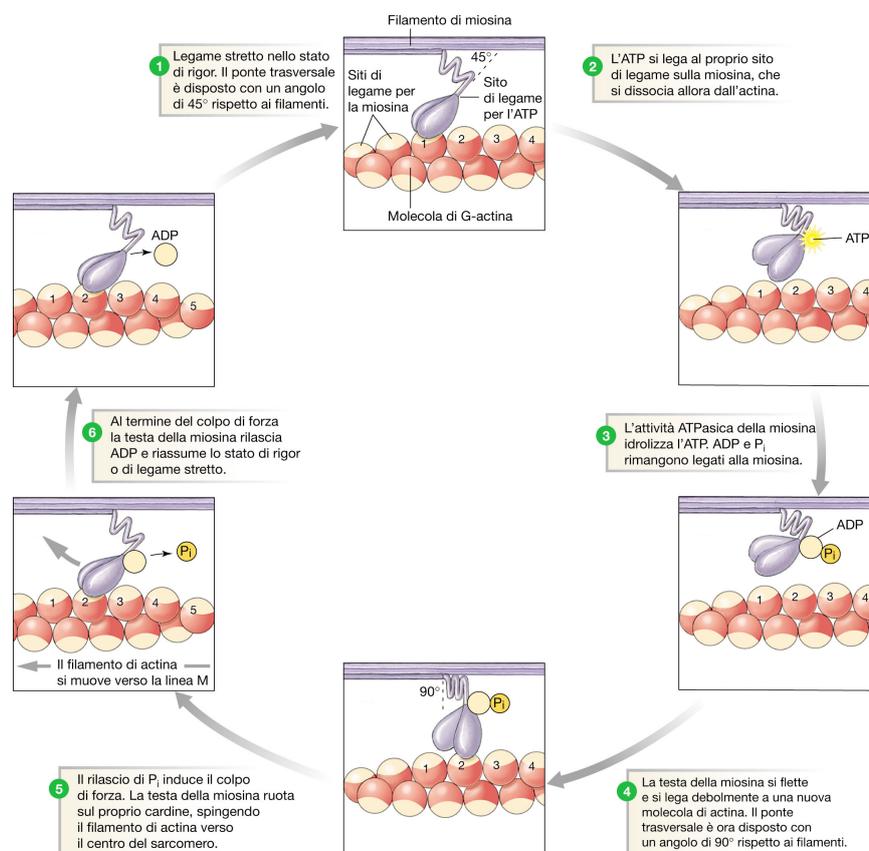


Figura 1.8: Le fasi della contrazione

- 1. Stato di rigor:** le teste della miosina sono strettamente legate alle molecole di G-actina. In questo stadio non ci sono nucleotidi (ADP o ATP) sul secondo sito di legame della testa di miosina.
- 2.** Una molecola di ATP si lega alla testa della miosina cambiandone l'affinità di legame per l'actina: come risultato, la testa si stacca dalla G-actina.
- 3. Idrolisi dell'ATP:** il sito della testa della miosina che lega l'ATP la idrolizza in ADP e fosfato inorganico. Entrambi i prodotti rimangono legati alla miosina.
- 4.** La miosina lega nuovamente l'actina, con un legame debole: grazie all'energia rilasciata dall'ATP, la testa della miosina compie una rotazione e si lega debolmente ad una nuova molecola di G-actina, distante una o due posizioni dalla molecola a cui era legata prima. A questo punto la miosina possiede energia potenziale, ed è pronta ad eseguire il colpo di forza che fa scorrere l'actina.
- 5. Rilascio di P_i e colpo di forza:** inizia quando il fosfato inorganico è rilasciato dal suo sito di legame con la miosina. Quando la testa della miosina ruota verso la linea M (passando da un angolo di 90° ad uno di 45° rispetto ai due filamenti), tira anche il filamento di actina nella stessa direzione.

6. Nell'ultima tappa del ciclo contrattile, la miosina rilascia l'ADP rimasta. A questo punto, la testa della miosina è strettamente legata all'actina, nello stato di rigor. Il ciclo è pronto a ricominciare quando una nuova molecola di ATP si lega alla miosina.

La miosina agisce quindi da proteina motrice, essendo in grado di convertire il legame chimico dell'ATP in energia meccanica.

Si evince da questo discorso come la forza che guida la formazione dei ponti trasversi sia l'idrolisi dell'ATP in parallelo all'azione degli ioni calcio. Ma come avviene il fenomeno di regolazione della concentrazione degli ioni calcio attorno alle miofibrille? Nel sarcoplasma, come nel citoplasma di tutte le cellule, lo ione Ca^{2+} in forma libera è presente in concentrazione minima, ed è per la stragrande maggioranza intrappolato in organelli intracellulari ed in particolare all'interno del reticolo sarcoplasmatico. Questo è possibile grazie alle proteine di cui è dotata la membrana del reticolo (dette sequestrine), capaci di legare il calcio e di tenerlo rinchiuso, tramite un tappo di rianodina, all'interno della membrana. Viene in questo modo mantenuta una bassa concentrazione di calcio libero, facendo risultare di conseguenza minore il gradiente contro cui la pompa per il calcio deve lavorare per portare lo ione all'interno della cellula.

Il reticolo sarcoplasmatico è costituito da un sistema di membrane interne; esse formano una rete di tubuli disposti in modo longitudinale tra le miofibrille, e dotati di dilatazioni terminali chiamate *cisterne*. La membrana delle cisterne viene in intimo contatto con la membrana di altri tubuli, orientati invece perpendicolarmente al RS: questo sistema di tubuli trasversi è detto sistema T e deriva da invaginazioni del sarcolemma. La membrana dei tubuli T contiene canali del Na^+ e K^+ , ed ha la funzione di trasmettere il potenziale d'azione in profondità all'interno della fibra muscolare. Contiene inoltre proteine voltaggio-dipendenti che innescano il rilascio del Ca^{2+} da parte del reticolo sarcoplasmatico, in risposta ad un potenziale d'azione. In aggiunta, la particolare struttura dei tubuli trasversi permette la rapida trasmissione dello stimolo elettrico, senza latenze, all'interno della fibra muscolare.

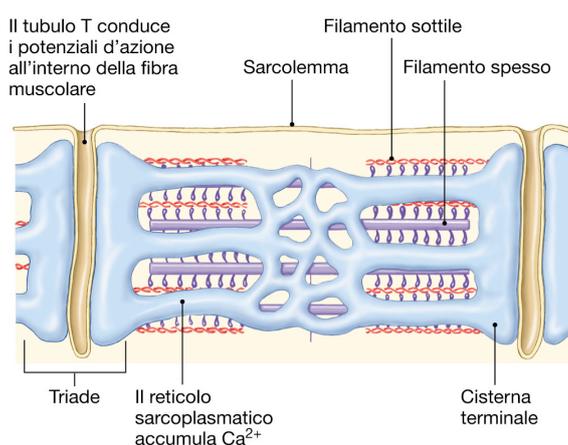
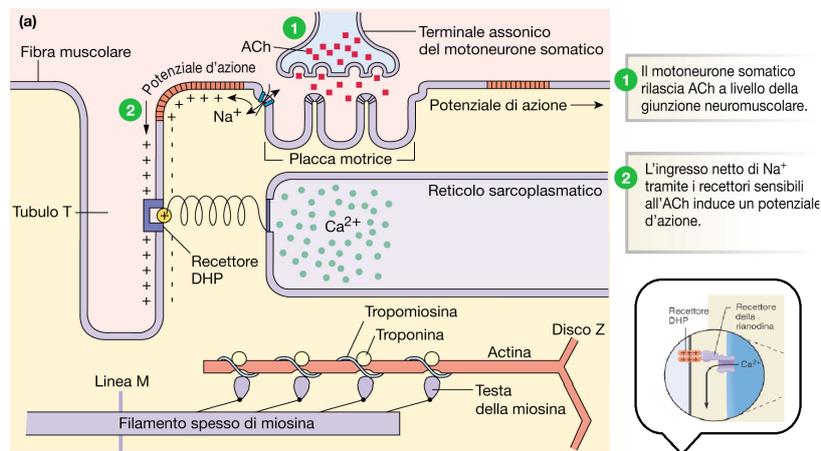


Figura 1.9: Struttura del reticolo sarcoplasmatico

Il complesso costituito dal tubulo trasverso e dalle cisterne terminali, poste ai suoi lati, costituisce la cosiddetta *triade funzionale*. Come accennato, il tubulo trasverso è regolato da una proteina-recettore voltaggio-dipendente, la cui attivazione, al giungere del potenziale d'azione, stimola il rilascio del Ca^{2+} dalle cisterne terminali. L'aumentata

concentrazione di questi ioni rappresenta l'evento iniziale della contrazione muscolare. Vediamo ora cosa accade, in maniera più analitica:

1. Quando un segnale elettrico si propaga attraverso l'assone del motoneurone fino alla giunzione neuromuscolare, si aprono i canali del calcio voltaggio dipendenti. L'afflusso di calcio nella terminazione assonica provoca la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana presinaptica, con conseguente rilascio di acetilcolina (AC).
2. L'acetilcolina (AC) si lega ai recettori per l'AC della membrana postsinaptica provocando l'entrata di sodio nella cellula muscolare. L'afflusso di sodio provoca la depolarizzazione del sarcolemma.



3. La depolarizzazione della membrana dei tubuli T induce una modificazione conformazionale dei recettori DHP presenti sulla membrana stessa.
4. Poiché i recettori DHP sono collegati fisicamente ai canali per il calcio, la loro modificazione provoca anche un cambiamento conformazionale dei canali stessi, che di conseguenza si aprono, lasciando fuoriuscire lo ione nel sarcolemma.

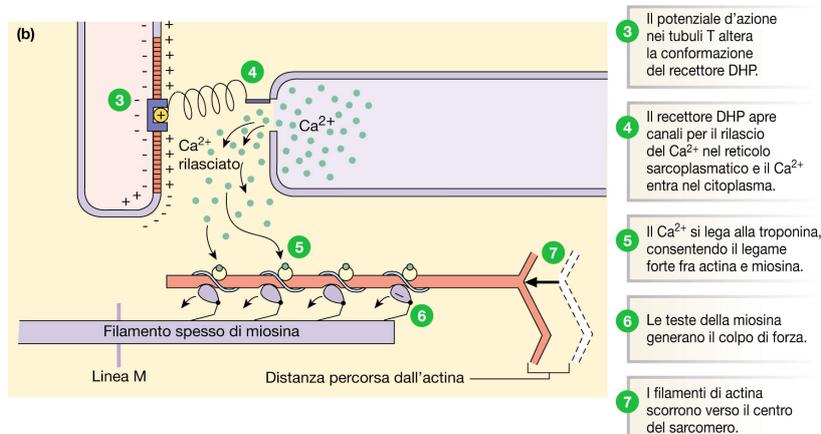


Figura 1.10: Le fasi del calcio

Una volta liberato il calcio, questo si lega all'actina, come visto precedentemente, dando il via al vero e proprio meccanismo contrattile.

Questo processo, in cui l'acetilcolina rilasciata da un motoneurone somatico determina la comparsa di un potenziale d'azione e la conseguente catena di eventi descritta sopra (nota anche come *accoppiamento eccitazione-contrazione*), si verifica in maniera molto simile anche nel miocardio, con la differenza che il potenziale d'azione è originato in modo spontaneo a livello delle cellule pacemaker cardiache e si diffonde alle cellule contrattili attraverso le gap junctions, speciali giunzioni elettriche.

Infatti, a differenza delle cellule muscolari scheletriche, le singole cellule miocardiche sono fortemente ramificate in modo da potersi collegare tra loro e formare una rete complessa, chiamata sincizio. Le giunzioni cellulari, note come dischi intercalari, sono costituite da membrane che contengono desmosomi, strutture robuste che mantengono unite tra loro cellule adiacenti e ne consentono la connessione meccanica, oltre che elettrica. In questo modo l'onda di depolarizzazione può diffondersi velocemente da cellula a cellula, facendo sì che le cellule cardiache si contraggano quasi simultaneamente.

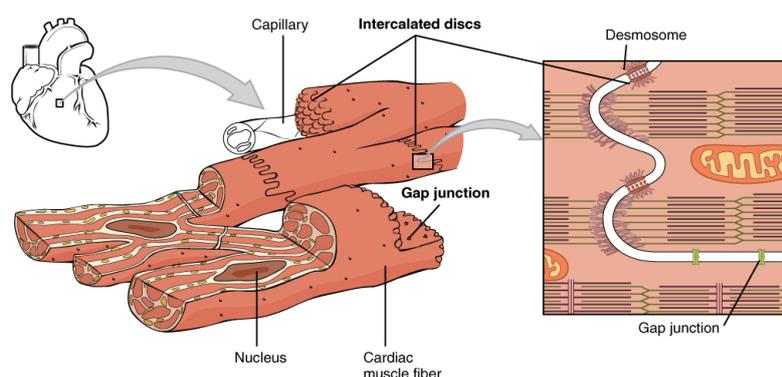


Figura 1.11: Ultrastruttura delle cellule cardiache

Il pacemaker primario del cuore è un nodo di cellule muscolari cardiache modificate, chiamato nodo seno-atriale, localizzato al limite tra la vena cava superiore e l'atrio destro. Questo sistema, chiamato tessuto autoritmico, è in grado di generare ritmicamente impulsi elettrici che si propagano in modo ordinato (prima agli atri poi ai ventricoli) grazie alla presenza di un sistema di conduzione che riesce a coordinare la contrazione del muscolo cardiaco. Questo sistema di conduzione comprende, oltre al nodo seno-atriale, tre diverse componenti:

- il nodo atrio-ventricolare, ovvero un secondo nodo di cellule muscolari cardiache modificate, situato al limite tra gli atri e i ventricoli;
- il fascio di His, costituito da fibre di cellule muscolari cardiache modificate, non contrattili, ma in grado di trasmettere molto rapidamente l'eccitamento (tessuto di conduzione). Queste fibre corrono tra atri e ventricoli dividendosi poi in due branche, destra e sinistra, dirette agli apici dei ventricoli;
- le fibre di Purkinje, che si diramano dal fascio di His attraverso la massa muscolare del ventricolo.

Un normale battito cardiaco ha origine con un impulso prodotto nel nodo seno-atriale. Questo impulso si diffonde velocemente attraverso le cellule degli atri grazie alle giunzioni, causando la contrazione simultanea delle camere superiori. Poiché non esistono giunzioni tra le cellule degli atri e quelle dei ventricoli, l'eccitamento non si diffonde direttamente anche alle camere inferiori, che di conseguenza non si contraggono all'unisono con gli atri. La contrazione degli atri stimola il nodo atrio-ventricolare: con un leggero ritardo, esso genera impulsi che vengono condotti ai ventricoli attraverso il fascio di His e le fibre di Purkinje. Lo stimolo viene così diffuso attraverso la massa muscolare dei ventricoli a partire dalla loro parte più bassa, causandone la contrazione.

Dal momento che le cellule cardiache presentano qualche differenza rispetto alle cellule della muscolatura scheletrica, ripercorriamo brevemente le fasi più delicate della contrazione, con l'aiuto dello schema in Figura 1.12: quando un potenziale d'azione raggiunge una cellula contrattile si diffonde lungo il sarcolemma e i tubuli T, a livello dei quali determina l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} presenti nella membrana cellulare. Attraverso questi canali, il calcio entra nella cellula e promuove l'apertura dei recettori-canali per la rianodina presenti nel reticolo endoplasmatico. I recettori per la rianodina sono dei canali per il calcio e la loro apertura innesca un processo noto come rilascio del Ca^{2+} calcio-indotto. Il Ca^{2+} accumulato nel reticolo sarcoplasmatico fluisce nel citosol, provocando una scarica di ioni calcio. Questi diffondono attraverso il citosol verso gli elementi contrattili, e si legano alla troponina innescando il ciclo di formazione dei ponti trasversali e quindi il movimento.

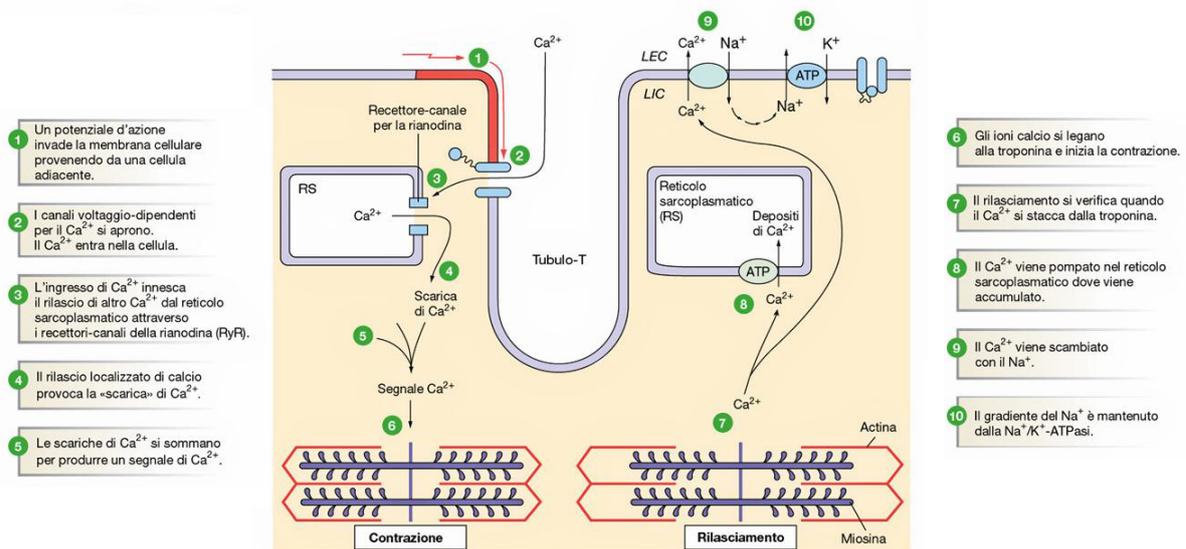


Figura 1.12: Catena di eventi nella contrazione delle cellule cardiache

La differenza fondamentale rispetto a quanto visto prima sta nel fatto che il rilascio di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico delle cellule cardiache è guidato dal fenomeno del rilascio di calcio indotto da calcio. Questo meccanismo è leggermente diverso rispetto alle cellule muscolari: infatti, per quanto riguarda le fibre muscolari scheletriche, tutto il calcio proviene dalle riserve interne della cellula. Invece, nel caso delle cellule muscolari cardiache, il calcio che avvia il ciclo dei ponti trasversi comprende in primis una frazione

di ioni che entra all'interno della cellula attraverso canali sul sarcolemma, e solo in un secondo tempo una frazione che fuoriesce dal reticolo sarcoplasmatico, grazie all'innescato dato dall'entrata del calcio proveniente dall'esterno. Al termine della contrazione muscolare e al calare della concentrazione di calcio citosolico libero, si verifica la fase di rilasciamento, con il calcio che viene nuovamente raccolto nel reticolo sarcoplasmatico da una pompa calcio-ATPasi.

Dopo aver compreso il fenomeno della contrazione a livello biochimico è importante, soprattutto ai fini della valutazione dell'efficienza cardiaca, focalizzarsi anche sulle condizioni fisiologiche ottimali per lo sviluppo della tensione muscolare.

All'interno della singola fibra, la tensione sviluppata dalla contrazione riflette direttamente la lunghezza dei sarcomeri prima che la contrazione inizi. Ogni sarcomero si contrarrà con il massimo della forza se si trova alla lunghezza ottimale, e non è né troppo lungo né troppo corto. Infatti, a livello molecolare, la lunghezza del sarcomero riflette la sovrapposizione tra filamenti spessi e sottili: di conseguenza la tensione che la fibra muscolare può generare è direttamente proporzionale al numero di ponti trasversali che si formano tra i filamenti spessi e sottili.

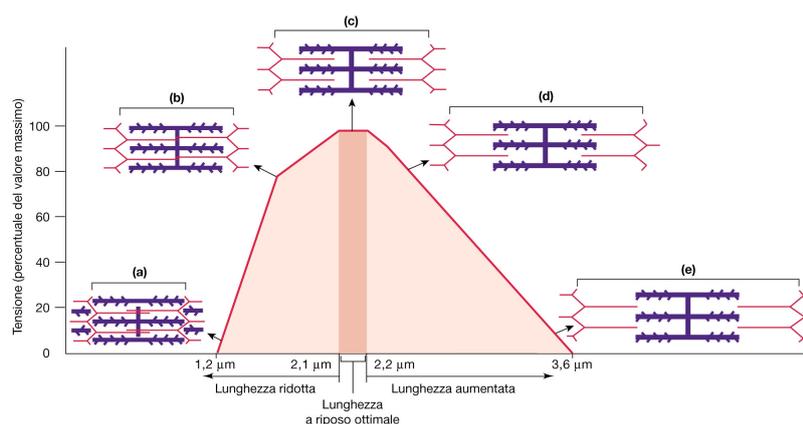


Figura 1.13: Rapporto lunghezza-tensione del sarcomero

Se la fibra comincia la contrazione quando il sarcomero è troppo lungo, i filamenti sottili e spessi sono scarsamente sovrapposti, e formano pochi ponti trasversali. Ne consegue che nella parte iniziale della contrazione i filamenti possono interagire solo in misura minima, generando una forza minore. Alla lunghezza ottimale, invece, c'è un maggior numero di ponti trasversali tra filamenti spessi e sottili, e la fibra può generare il suo massimo di forza. La lunghezza iniziale dei sarcomeri è, nell'ambito della fisiologia cardiaca, identificata con il termine di *preload*, parametro che risulta di fondamentale importanza per la sua influenza sulla gittata cardiaca, come vedremo nel seguito. Sta quindi ad indicare la lunghezza iniziale delle fibre muscolari del ventricolo nel momento di maggiore distensione immediatamente precedente all'evento di contrazione.

Quando un potenziale innesca il fenomeno contrattile, si genera una *scossa muscolare*, la cui durata dipende dal tipo di fibra muscolare in esame. Si ha una grande differenza nel caso che si tratti di cellule muscolari scheletriche o cardiache: la durata di una sin-

gola contrazione cardiaca è infatti circa 10-15 volte maggiore della durata di una singola contrazione di un muscolo scheletrico medio. Questo perché, per un adeguato funzionamento del cuore, la contrazione deve essere sufficientemente lunga da riuscire a spingere il sangue fuori dalle sue cavità.

Si ha una differenza sostanziale anche a livello della durata del potenziale d'azione: nel caso muscolare dura 1-3 ms, mentre nei miociti cardiaci ha una durata molto maggiore. Questa differenza riflette la diversa funzionalità di queste cellule e il loro diverso comportamento: a livello delle cellule scheletriche possono avvenire stimolazioni ripetute date da potenziali d'azione ravvicinati, dal momento che queste cellule hanno un periodo refrattario estremamente breve. Questo fenomeno consiste nel non totale rilasciamento della fibra prima di una nuova stimolazione, e causa la *sommazione*, fenomeno che consiste in una contrazione più intensa, come illustrato in Figura 1.14. Se i potenziali d'azione continuano a stimolare ripetutamente la fibra a intervalli brevi, il rilasciamento tra le contrazioni diminuirà fino a quando la fibra muscolare non avrà raggiunto uno stato di contrazione massimale, noto come tetano. Due sono i tipi di tetano: in quello incompleto, la velocità di stimolazione è più lenta, e la fibra si rilascia leggermente tra gli stimoli. Nel tetano completo, invece, la velocità di stimolazione è abbastanza alta, di modo che la fibra non abbia il tempo di rilasciarsi: raggiunge di conseguenza la massima tensione e la mantiene.

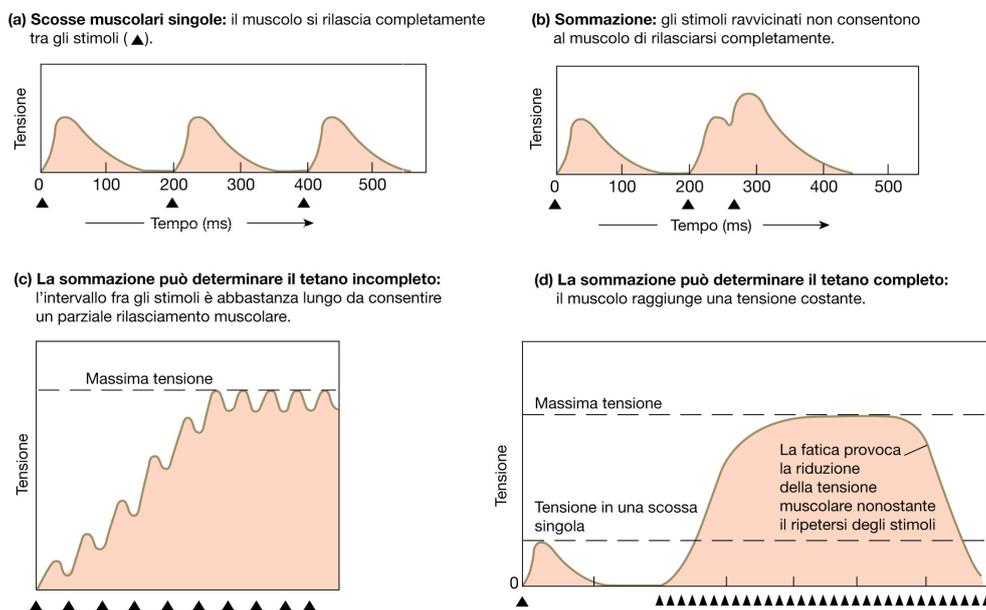


Figura 1.14: Il fenomeno della sommazione

Il fenomeno appena descritto non può verificarsi a livello del miocardio, dal momento che il periodo refrattario e la contrazione terminano quasi contemporaneamente a causa del potenziale d'azione di lunga durata. Difatti, quando si verifica un secondo potenziale d'azione, la cellula miocardica è già rilasciata e di conseguenza la sommazione non può avvenire. Quindi la situazione è molto diversa da quella che si ha nel muscolo scheletrico, nel quale la refrattarietà assoluta termina ancor prima che inizi la contrazione, come illustrato in Figura 1.15.

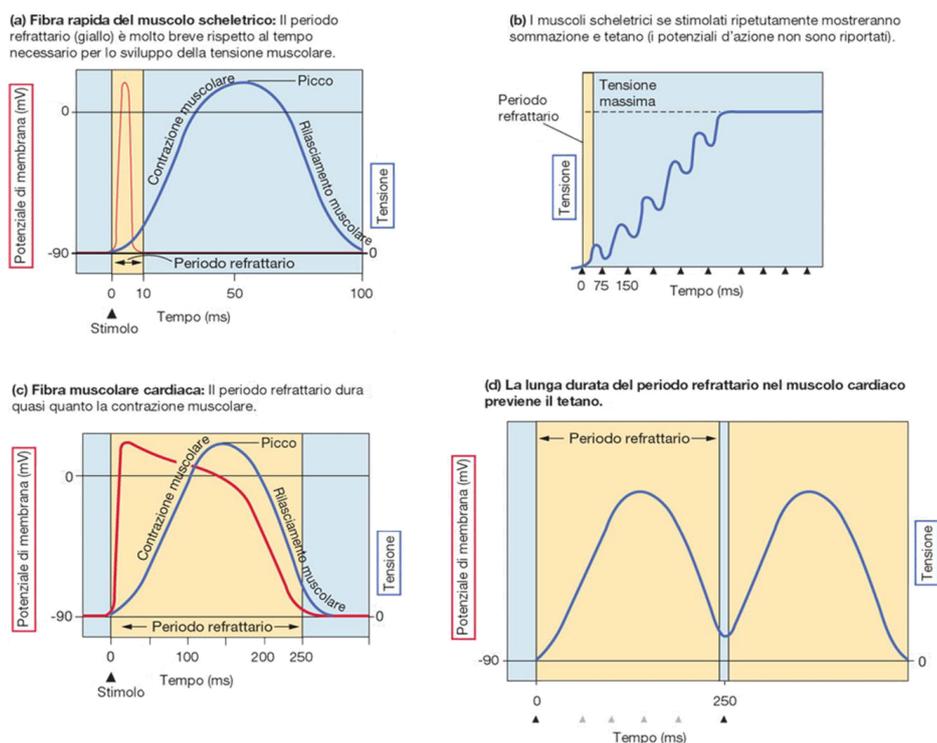


Figura 1.15: Confronto tra muscolo scheletrico e cardiaco

Per concludere questa panoramica sulla contrazione e prima di passare all'analisi del ciclo cardiaco, esaminiamo brevemente le due modalità contrattili utilizzate dal miocardio in maniera sequenziale, chiamate contrazione isometrica ed isotonica.

Una contrazione che genera forza e sposta un carico si dice isotonica: il muscolo si contrae sollevando un peso. Viene invece definita isometrica una contrazione che genera forza senza spostamento: in questo caso i muscoli producono forza senza accorciarsi in maniera significativa.

Questo può avvenire grazie alla presenza di elementi elastici nel muscolo: infatti, tutti i muscoli contengono fibre elastiche nei tendini e nel tessuto connettivo che li fissa alle strutture ossee, oltre che nel tessuto connettivo intramuscolare.

Queste parti del muscolo, dette *componente elastica* (CE), non generano attivamente forza e servono solo a trasmetterla in maniera passiva ai capi della fibra. Quando un muscolo si contrae isometricamente, la componente contrattile (CC) si accorcia mentre si stira la CE, provocando tensione ai capi del muscolo: si ha così un accorciamento dei sarcomeri ed un allungamento degli elementi elastici. In questo modo si ottiene una variazione globale pari a zero, che consente alle fibre di mantenere una lunghezza costante anche quando i sarcomeri si accorciano e generano tensione. Quando gli elementi elastici si sono stirati e la forza generata dai sarcomeri è pari al carico, il muscolo si contrae in modalità isotonica ed è in grado di sollevarlo.

1.1.2 Il ciclo cardiaco

Le contrazioni ritmiche di atri e ventricoli costituiscono il ciclo cardiaco: al suo interno si susseguono due periodi caratteristici, sistole e diastole, caratterizzati da varie fasi di contrazione e rilassamento muscolare. Quando si parla di ciclo cardiaco si fa solitamente riferimento agli eventi meccanici dei ventricoli ed in particolare del ventricolo sinistro, poiché questo è responsabile della gittata sistolica nell'aorta e quindi della pressione sistemica. Pertanto con i termini di sistole e diastole si fa riferimento di norma a quelle ventricolari: per gli atri si deve parlare di conseguenza di sistole e diastole atriale.

In entrambi i casi, comunque, la sistole, ovvero la contrazione cardiaca, è il lasso di tempo durante il quale il muscolo passa dal suo stato di completo rilassamento a quello di massima attivazione meccanica, grazie al lavoro dei sarcomeri: come abbiamo visto, il muscolo trasforma energia chimica in meccanica producendo lavoro esterno (spostamento) quando si accorcia e lavoro interno (tensione) quando rimane a lunghezza costante. La diastole rappresenta invece la fase di distensione e rilassamento della parete muscolare, durante la quale il sangue viene raccolto nuovamente all'interno della cavità cardiaca. Seguiamo l'andamento delle contrazioni e dei rilassamenti atriali e ventricolari all'interno del ciclo cardiaco, suddivisibile grossolanamente in cinque fasi principali:

1. Il cuore a riposo: *diastole atriale e ventricolare*. Si può iniziare l'analisi del ciclo cardiaco dal breve istante in cui sia gli atri sia i ventricoli sono rilassati. In questa fase gli atri sono in fase di riempimento e i ventricoli hanno appena terminato la fase di contrazione. Appena i ventricoli si rilasciano, le valvole AV si aprono permettendo al sangue di fluire dalle camere superiori a quelle inferiori. I ventricoli rilasciati si espandono per accogliere il sangue che entra.
2. Completamento del riempimento delle camere inferiori: *sistole atriale*. Nonostante la gran parte del sangue fluisca all'interno dei ventricoli mentre gli atri sono rilassati, un ulteriore 20% del riempimento si verifica grazie alla contrazione atriale. La sistole atriale, che inizia quando l'onda di depolarizzazione attraversa le camere superiori, è responsabile dell'aumento di pressione che spinge il sangue nei ventricoli.
3. *Inizio della contrazione ventricolare e primo tono cardiaco*. Durante la contrazione atriale, l'onda di depolarizzazione procede lentamente attraverso le cellule di conduzione del nodo AV, poi più velocemente lungo le cellule del Purkinje, fino al raggiungimento dell'apice del cuore. La sistole ventricolare inizia in questo momento, grazie a fasci muscolari con una particolare disposizione a spirale, capaci di spingere il sangue verso l'alto. Questo, esercitando una pressione sui lembi inferiori delle valvole AV, ne determina la chiusura, in modo da impedire il reflusso del fluido verso gli atri. Il primo tono cardiaco, S1, è proprio generato dalle vibrazioni dovute alla chiusura delle valvole AV. In questo momento la camera ventricolare non è collegata all'esterno, poiché sia la valvola mitrale che la valvola aortica sono chiuse. I ventricoli, tuttavia, continuano a contrarsi, determinando la fase di contrazione isovolumetrica, così chiamata per sottolineare il fatto che il volume di sangue presente nel ventricolo non varia all'aumentare della pressione intraventricolare. Al termine

di questa fase si raggiungono, all'incirca, 80 mmHg di pressione. Mentre i ventricoli iniziano a contrarsi, le fibre muscolari atriali si ripolarizzano e si rilasciano.

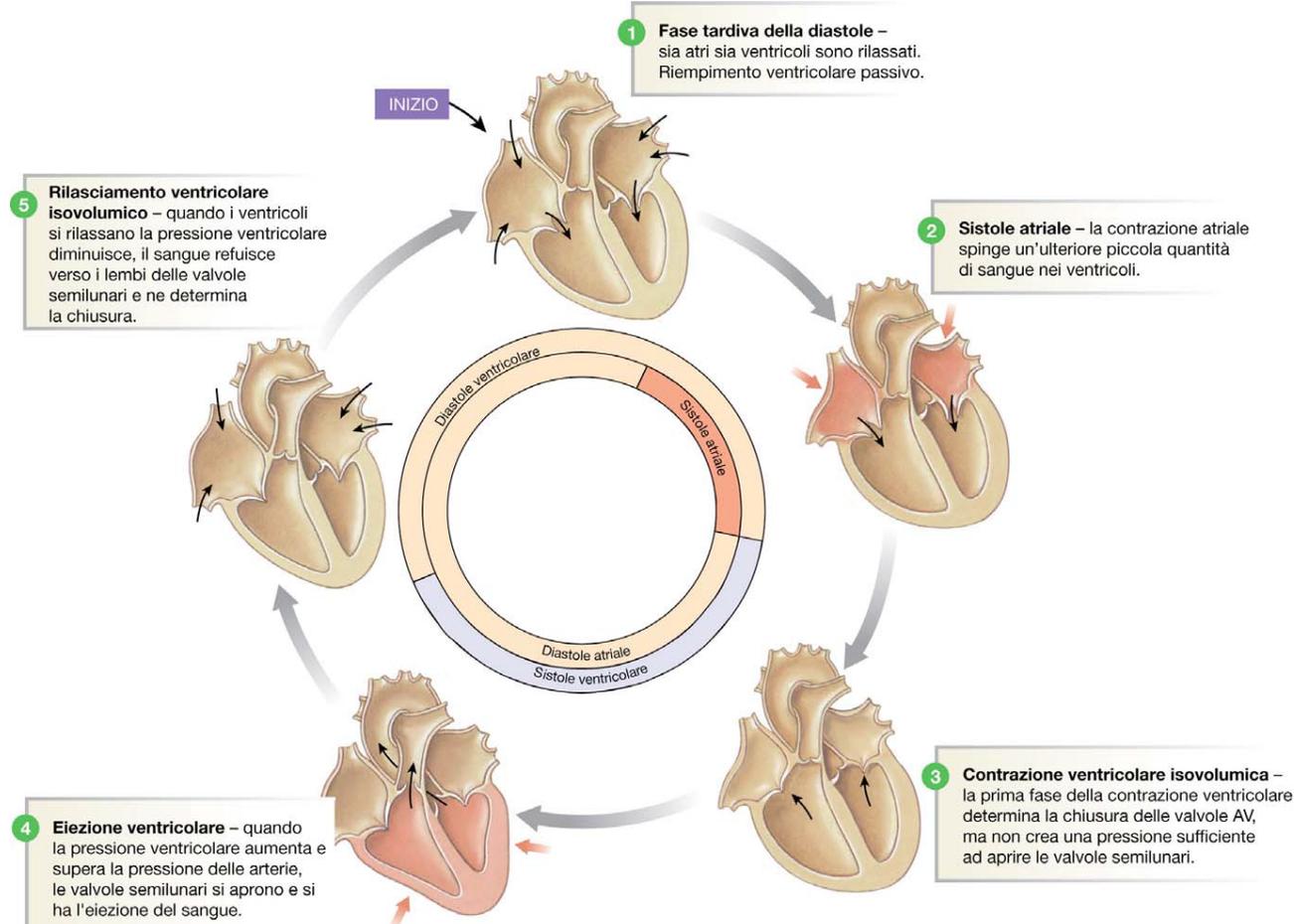


Figura 1.16: Il ciclo cardiaco

4. *Eiezione ventricolare.* Non appena i ventricoli in contrazione riescono a generare una pressione sufficiente, si verifica l'apertura delle valvole semilunari, che permette il passaggio del sangue nelle arterie. Questa fase, denominata eiezione rapida, è individuabile grazie al verificarsi dell'apertura della valvola aortica, dall'aumento di pressione nel vaso e dalla diminuzione del volume ventricolare, con un picco di pressione che si aggira intorno ai 125-130 mmHg. Il periodo successivo, più difficile da individuare, è chiamato di *eiezione lenta* e ha inizio quando la curva del volume ventricolare mostra un rallentamento nella velocità di efflusso. Durante tutta la fase di eiezione i fasci muscolari si accorciano, fino ad arrivare, al termine dell'eiezione, ad un valore di pressione di circa 100 mmHg. Com'è ovvio, la pressione generata dalla contrazione ventricolare diventa la forza motrice del flusso sanguigno. Durante questa fase le valvole AV restano chiuse, mentre gli atri continuano a riempirsi.
5. *Rilassamento ventricolare e secondo tono cardiaco.* Non appena termina l'eiezione ventricolare, i ventricoli iniziano a rilassarsi. Quando questo si verifica la pressione all'interno delle camere diventa inferiore a quella presente nelle arterie ed il sangue comincia a rifluire verso il cuore: questo flusso retrogrado riempie le cuspidi delle valvole semilunari, forzandole verso la posizione di chiusura e determinando le vi-

brazioni responsabili del secondo tono cardiaco, S2. Inoltre, non appena la pressione ventricolare diventa inferiore a quella atriale, le valvole AV si aprono. Come conseguenza, il sangue accumulato a livello atriale durante la contrazione ventricolare fluisce rapidamente nei ventricoli, facendo ricominciare il ciclo cardiaco dall'inizio.

Il processo è controllato elettricamente dalle cellule pacemaker cardiache di cui abbiamo parlato prima, ed è possibile seguirne l'andamento attraverso l'elettrocardiogramma (Figura 1.17): inizia con la depolarizzazione atriale (onda P), che determina la contrazione degli atri e fa passare il sangue nei ventricoli. Lo stimolo elettrico si trasferisce quindi al ventricolo attraverso il nodo atrio-ventricolare ed attiva la contrazione ventricolare, identificabile tramite il complesso QRS sull'ECG, responsabile dell'espulsione del sangue nelle arterie sovrastanti.

Il diagramma di Wiggers riportato ci permette inoltre di seguire, in parallelo all'andamento dell'ECG, anche quello dei valori pressori di ventricolo, aorta e atrio e del volume ventricolare durante tutto il ciclo.

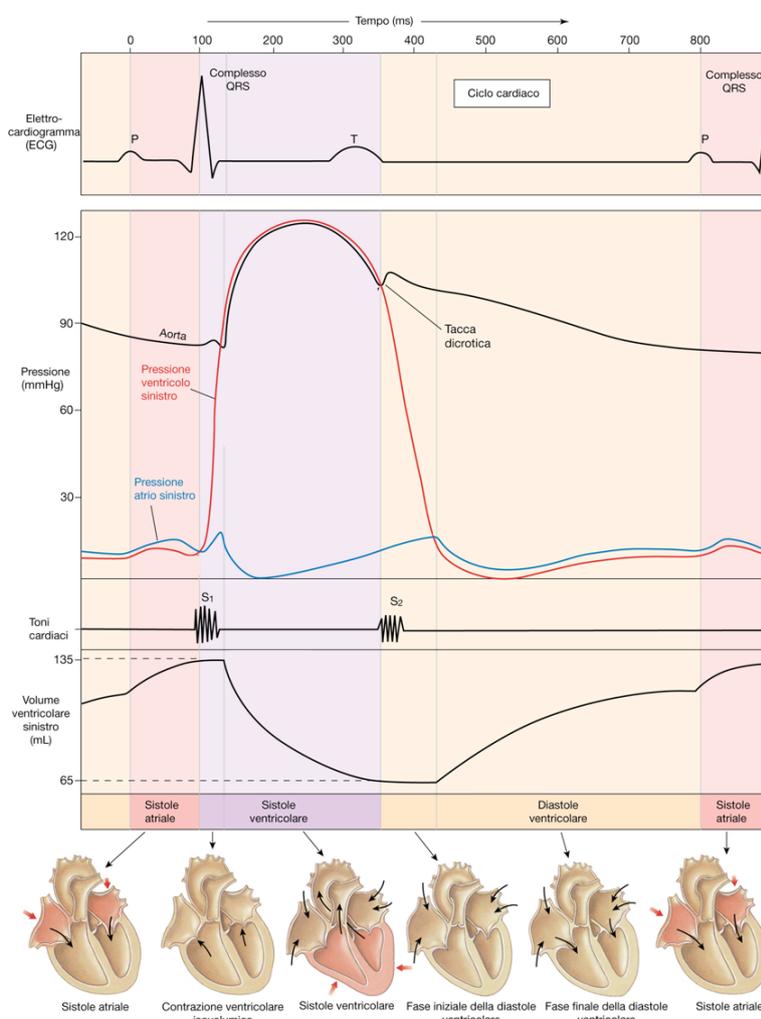


Figura 1.17: Diagramma di Wiggers

L'elettrocardiogramma è un esame fondamentale per la valutazione della funzionalità cardiaca e proprio sul suo utilizzo si basa il contropulsatore attivo, come vedremo nel seguito.

L'ECG consente, con una metodica non invasiva, di registrare l'attività elettrica del cuore, restituendo un tracciato ottenibile posizionando degli elettrodi metallici a livello dei polsi e delle caviglie, o sul torace. Gli elettrodi sono definiti in base al loro posizionamento: BD e BS sono quelli collegati rispettivamente al braccio destro e sinistro, così come GD e GS si riferiscono alle gambe. A due a due, gli elettrodi sono connessi ad un amplificatore in grado di registrare i potenziali elettrici cutanei che arrivano dal cuore. Tramite un commutatore la registrazione dei potenziali elettrici è rivelata prima tra una coppia di elettrodi, poi tra altri due, eccetera. Si ottiene così una serie di tracciati elettrocardiografici che rappresentano le variazioni di potenziale elettrico associate all'attività cardiaca rilevata su vari piani, che risultano ovviamente di bassa intensità rispetto al potenziale d'azione cardiaco effettivo, in quanto il segnale viene fortemente smorzato dai tessuti che separano il cuore dagli elettrodi. L'ECG registra fundamentalmente le variazioni di potenziale elettrico cardiaco, quindi quello che si osserva è qualcosa di simile alla derivata temporale del reale potenziale. Risulta quindi pari a zero per tutti i potenziali elettrici costanti (come nelle fasi di plateau del potenziale d'azione), mentre assume valori ben definiti durante le variazioni rapide del potenziale, corrispondenti alle onde a cui abbiamo accennato poco fa.

La disposizione delle coppie di elettrodi di registrazione forma il *triangolo di Einthoven*, su ogni lato del quale viene registrato un tracciato dell'ECG. L'ECG risulta quindi essere la registrazione della proiezione su un piano delle variazioni del PA. Dal momento che l'elettrodo della gamba sinistra serve per il collegamento a terra, i piani formati dagli elettrodi sono tre, chiamati *derivazioni* ed evidenziati con i numeri romani in Figura 1.18.

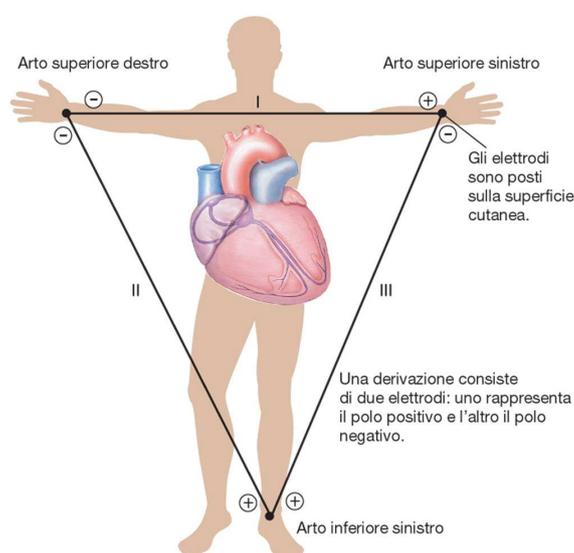


Figura 1.18: Il triangolo di Einthoven

L'ECG rappresenta quindi l'andamento della proiezione del vettore di propagazione associato al potenziale d'azione: si ottiene così una rappresentazione che indica la direzione delle correnti elettriche che generano il PA; convenzionalmente, il vettore è considerato di valore positivo quando è diretto nel verso di propagazione dell'eccitamento.

Le tre derivazioni sono coincidenti con i piani formati dalle coppie di elettrodi: cono-

scendo i valori dei potenziali registrati in due delle tre direzioni, è possibile ricostruire il terzo con una semplice somma vettoriale. Il vettore complessivo si modifica con il propagarsi del PA e di conseguenza si modificano anche le proiezioni. Quando il vettore viene valutato rispetto all'onda R rappresenta l'asse elettrico cardiaco.

Come accennato, il tracciato elettrocardiografico è formato da cinque onde, denominate P, Q, R, S, T. L'onda P rappresenta il potenziale d'azione che si propaga negli atri, ed appare caratterizzata da un'ampiezza relativamente piccola rispetto alle altre poiché la massa muscolare atriale è minore rispetto a quella dei ventricoli. La depolarizzazione procede dall'atrio destro verso il sinistro e verso il nodo AV: il vettore risultante è diretto da destra verso sinistra e dall'alto verso il basso, ed è quindi positivo (vedi Figura 1.19). Nella fase di plateau del PA atriale la derivata diventa zero, e questo periodo è di conseguenza rappresentato nell'ECG da una linea isoelettrica prossima alla linea di base. Quando il PA raggiunge il nodo AV attiva il fascio di His: i primi cardiomiociti che si attivano sono quelli del setto, con il vettore risultante (onda Q) che procede da sinistra a destra e dal basso verso l'alto, ed ha quindi una direzione opposta rispetto all'onda P, risultando di conseguenza di segno negativo. Il potenziale si dirige successivamente verso l'apice del cuore e la parete dei ventricoli: il vettore risultante in questo caso è rivolto da destra a sinistra e dall'alto verso il basso, ed è pertanto nuovamente positivo (onda R) e di grande ampiezza perché coinvolge una grande massa muscolare.

Infine il PA raggiunge la base del cuore, con il vettore risultante che procede da sinistra a destra, dal basso verso l'alto, e ritorna di conseguenza negativo (onda S). All'onda S segue un periodo isoelettrico e poi inizia l'onda T, corrispondente al momento di ripolarizzazione: il vettore risultante durante questa fase è diretto in senso opposto rispetto a quella di depolarizzazione iniziale ed ha anche un segno opposto, risultando di conseguenza di segno positivo.

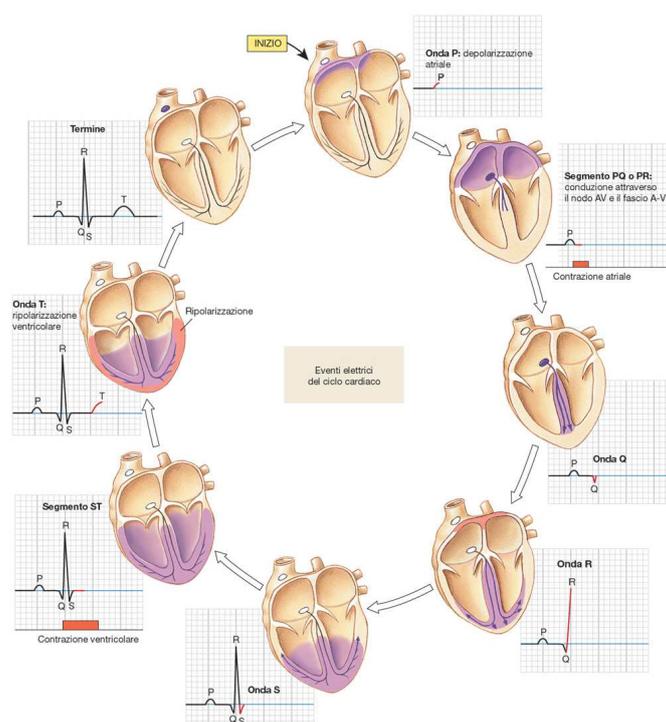


Figura 1.19: Fasi elettrocardiogramma

Chiaramente il flusso di sangue nel cuore è regolato dallo stesso principio che regola il flusso di liquidi e gas: si sposta da zone a pressione più elevata a zone a pressione più bassa. Come abbiamo appena visto, quando il cuore si contrae la pressione aumenta e di conseguenza il sangue ne fuoriesce, per dirigersi verso zone a pressione minore. L'intero ciclo si svolge quindi grazie alla differenza pressoria che viene a crearsi tra atri e ventricoli e tra ventricoli ed arterie (aortica e polmonare).

L'approccio più intuitivo ed usato comunemente per la valutazione delle proprietà sistoliche e diastoliche ventricolari utilizza una rappresentazione grafica visibile in Figura 1.20, basata sull'analisi del ciclo pressione-volume ventricolare e sulla relazione pressione-volume telesistolica (ESPVR) e telediastolica (EDPVR).

Le fasi del ciclo che abbiamo visto prima possono essere riconosciute facilmente sul diagramma: il segmento AB rappresenta il riempimento ventricolare, mentre il segmento superiore CD rappresenta la fase di eiezione. I due segmenti verticali, BC e DA, rappresentano rispettivamente le due fasi di contrazione e rilasciamento isovolumetrico. La differenza tra i due rappresenta la gittata sistolica, ovvero la quantità di sangue che il ventricolo espelle nell'arteria con cui è connesso; l'area delimitata dal loop, invece, rappresenta il lavoro compiuto dal ventricolo sinistro ad ogni battito per immettere il sangue in aorta (lavoro trasferito).

La sistole non svuota completamente il ventricolo: la quantità di sangue che rimane è detta residuo sistolico. Tale quantità, che è all'incirca uguale alla gittata, può anche essere espressa in termini di frazione di eiezione, ovvero come percentuale di sangue residua rispetto al riempimento massimo ventricolare a fine diastole. La frazione di eiezione è pertanto all'incirca il 50% del riempimento diastolico ventricolare.

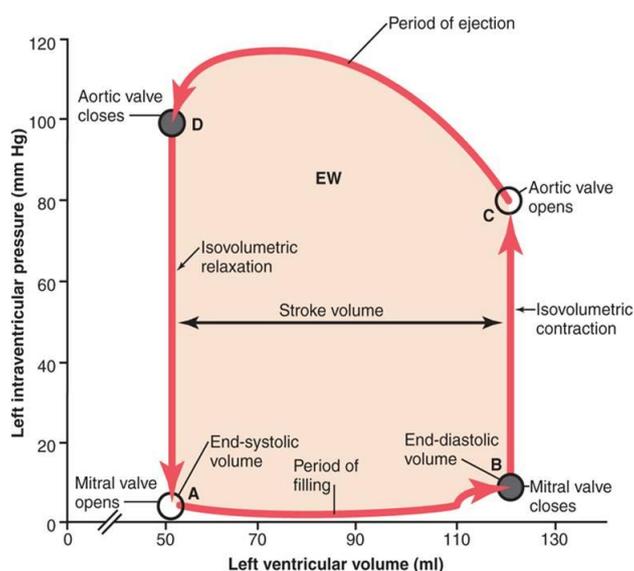


Figura 1.20: Il ciclo P-V

L'ESPVR è la curva caratteristica pressione-volume di fine sistole, ovvero, nel caso di Figura 1.20, la retta che passa per V_0 (intersezione con l'asse delle ascisse della ESPVR e della EDPVR, indicata col doppio tratteggio) e per il punto D (che indica il volume

a fine sistole). Tutti i diversi cicli PV hanno il punto di fine sistole sulla curva ESPRV, come visibile in Figura 1.21B.

Il valore della ESPVR descrive quindi la pressione massima che può essere sviluppata dal ventricolo ad ogni dato volume. Come vedremo, la pendenza dell'ESPVR rappresenta l'elastanza a fine sistole, ed è un indice molto affidabile della funzionalità contrattile.

Per quanto riguarda l'End-Diastolic Pressure Volume Relationship, questa descrive la curva di riempimento passivo del ventricolo e quindi le proprietà passive del miocardio. Nell'ultimo grafico di Figura 1.21 vediamo che l'energia totale di contrazione (PVA) è data dalla somma dell'energia potenziale elastica telesistolica PE e dal lavoro esterno compiuto dal ventricolo EW.

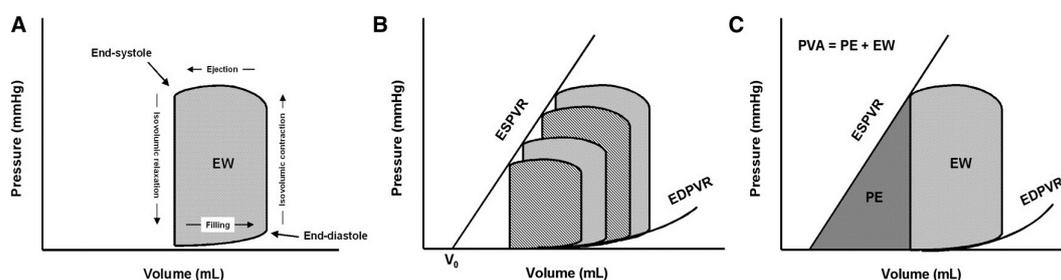


Figura 1.21: ESPVR, EDPVR

La relazione pressione volume è diventata di utilizzo comune dal momento che fornisce la correlazione tra la gittata (SV), il volume a fine diastole (EDV), e la frazione di eiezione, rendendo rappresentabili su uno stesso diagramma queste tre grandezze, tramite la valutazione istante per istante dei valori di pressione e volume ventricolari all'interno del ciclo cardiaco.

Tutti i parametri riportati sul diagramma risultano strettamente correlati alla contrattilità e quindi allo stato della muscolatura cardiaca, come vedremo più specificatamente nel seguito.

Il ciclo cardiaco viene valutato tramite la misurazione con cateteri delle pressioni endoatriale (dell'atrio destro), endoventricolare (del ventricolo sinistro) e aortica. Con altri cateteri (flussimetri) si misura la gittata sistolica (ml/min), mentre il volume ventricolare può oggi essere valutato con un metodo non invasivo, l'ecodoppler.

Per quanto riguarda la gittata, questa è classicamente influenzata da tre variabili principali, su cui è opportuno spendere due parole:

- *precarico (preload)*: a livello fisiologico il precarico è dato dalla lunghezza delle fibre muscolari prima che si verifichi la contrazione. Di conseguenza, nel cuore il preload è rappresentato dal volume ventricolare al termine della diastole. La relazione tra precarico cardiaco e SV è mostrata nella Figura 1.22A, in cui si può notare come il cuore sia in grado di modificare la propria gittata per adeguarsi a cambiamenti nella quantità di sangue in entrata (il ritorno venoso), in modo da mantenerla equivalente a quella in uscita (output cardiaco).

- postcarico (*afterload*): è il carico, dato dall'insieme delle resistenze periferiche, contro cui il cuore deve eiettare lo stroke volume. Questo agisce contro la parete ventricolare durante ogni istante dell'eiezione, e può essere immaginato come lo stress (definito come $\frac{P_{ventr} * r_{ventr}}{d_{parete}}$) che ogni cardiomiocita deve sopportare dopo l'inizio della contrazione.

Il postcarico risulta aumentato in tutte quelle condizioni in cui si verifica un aumento della pressione aortica rispetto a quella ventricolare, dalla stenosi della valvola aortica alla dilatazione del ventricolo. Chiaramente, l'aumento del postcarico riduce la portata cardiaca, a parità di precarico e contrattilità.

- contrattilità: il cuore è in grado di modificare la forza che genera, indipendentemente dal precarico. Il meccanismo fondamentale che regola la contrattilità (inotropismo) è il sistema nervoso autonomo: l'attivazione del sistema simpatico fa aumentare la contrattilità ventricolare, mentre la stimolazione del sistema parasimpatico può farla diminuire leggermente. Un aumento dell'inotropismo consente di aumentare la gittata, a parità di precarico.

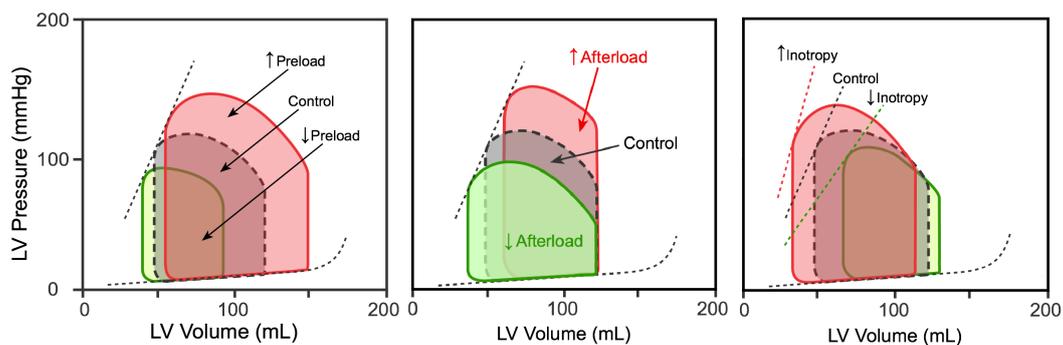


Figura 1.22: Variazione di preload, afterload, contrattilità

Secondo quanto detto prima, ad ogni ciclo cardiaco la muscolatura si contrae e si rilassa, provocando l'irrigidimento della parete ventricolare durante la sistole, e il suo rilassamento durante la diastole. Da questo si evince come le proprietà elastiche e meccaniche del ventricolo siano tempo-varianti, dal momento che cambiano in maniera ciclica in un intervallo di tempo definito dalla durata del ciclo cardiaco stesso. Si è da tempo osservato come la caratterizzazione della meccanica cardiaca per mezzo dell'andamento nel tempo di pressione e volume ventricolari risulti un potente strumento di diagnosi.

In quest'ottica si collocano gli studi di H. Suga e K. Sagawa, che per primi introdussero la possibilità di caratterizzare l'andamento temporale delle proprietà meccaniche ventricolari attraverso lo studio del parametro chiamato elastanza $E(t)$. Questa grandezza viene definita come rapporto della pressione sul volume ventricolare istantanei, tramite la relazione: $E(t) = \frac{P_v(t)}{V(t) - V_0}$, in cui $P_v(t)$ è la pressione ventricolare, $V(t)$ il volume ventricolare e V_0 un fattore di correzione determinato sperimentalmente.

Questo parametro rappresenta fondamentalmente la rigidità, in ogni momento, della camera: data una pressione istantanea nel ventricolo e il volume ventricolare corrispondente, si può calcolare, per piccoli intervalli, la variazione di pressione rispetto alla variazione

di volume. Osservando il ciclo PV si può notare come questa grandezza sia data dalla tangente alla curva del ciclo. Nella fase isovolumetrica però, essendo la variazione di volume nulla, per quantificare il valore dell'elastanza si fa solitamente riferimento alla retta che collega il punto in esame con il valore V_0 , $P = 0$ (il punto di completo rilassamento della parete della camera ventricolare). Questo consente di raggiungere il punto di interesse tramite un percorso alternativo rispetto alla sequenza lungo il ciclo stesso, rendendo così possibile la valutazione dell'elastanza in ogni momento del ciclo cardiaco attraverso la sola conoscenza della curva PV.

Suga, negli studi che compì su ventricoli di cane, osservò che il rapporto istantaneo $P_v(t)/V(t)$ della pressione sul volume ventricolare era quasi indipendente dal valore del volume telediastolico e della pressione arteriosa, mentre invece variava in maniera evidente se venivano effettuati degli interventi di tipo inotropo.

Partendo da queste considerazioni, si giunse alla conclusione che il rapporto pressione-volume ventricolari potesse fungere da elemento caratterizzante la contrattilità ventricolare. Successivi approfondimenti mostrarono infatti che le curve, sotto vari stati contrattili, dell'elastanza, avevano tutte la stessa forma fondamentale, nonostante presentassero notevoli differenze nell'ampiezza e nella larghezza. Dopo un'opportuna normalizzazione delle varie curve rispetto al valore massimo E_{max} e al tempo T_{Emax} a cui si verifica il valore massimo stesso, è stato possibile paragonare i risultati ottenuti sotto diverse condizioni di carico e differenti stati contrattili.

Si concluse che E_{max} e T_{Emax} erano indipendenti, in un dato stato inotropo, da cambiamenti nelle condizioni di preload e afterload anche di una certa entità, mentre variavano in maniera consistente a seguito di interventi sulla contrattilità.

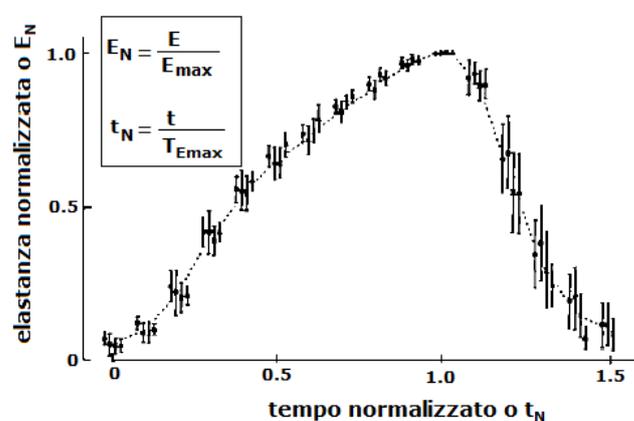


Figura 1.23: Risultato della sovrapposizione di molte curve di elastanza normalizzate (Suga et al., 1973)

Concludendo, il risultato principale degli studi citati è la possibilità di rappresentare, tramite i parametri E_{max} e T_{Emax} , la curva $E(t)$ del rapporto di pressione e volume ventricolari istantanei, e il fatto che le variazioni di questi parametri riflettano in maniera esplicita i cambiamenti nello stato contrattile del ventricolo.

Se osserviamo l'andamento dell'elastanza intesa come tangente al ciclo PV, si può notare che questa è minima nella parte più bassa del ciclo (riempimento diastolico), e massima alla fine dell'eiezione (fine sistole). Quindi concludiamo che l'elastanza aumenta e cala ad ogni ciclo, in maniera corrispondente allo stato di attivazione meccanica del muscolo.

1.2 Il sistema circolatorio - descrizione biomeccanica

Come abbiamo accennato, il cuore ha la funzione di imprimere ad un certo volume di sangue, in esso contenuto, la pressione necessaria affinché questo possa essere spinto nei vasi sanguigni della circolazione sistemica e ritornare al punto di partenza, in modo da irrorare efficacemente i tessuti e gli organi dell'intero organismo.

Il sistema circolatorio è fondamentalmente schematizzabile come un sistema di pompaggio, costituito dal cuore, collegato ad un sistema di trasporto, formato dai grandi vasi, e da un sistema di distribuzione e raccolta, di cui fanno parte una serie di piccoli vasi che consentono un rapido scambio di sostanze tra il sangue e i tessuti. Di conseguenza il sistema risulta meccanicamente rappresentabile come una pompa pulsatile collegata ad una serie di tubazioni, caratterizzate da diversi parametri.

Per poter studiare in termini meccanici il problema, prendiamo per prima cosa in esame un sistema di tipo generale per il trasferimento di un fluido tra due serbatoi, collegati tramite una pompa e posti a diverse altezze, come illustrato in Figura 1.24A e rappresentato nello schema di sistema di Figura 1.24B.

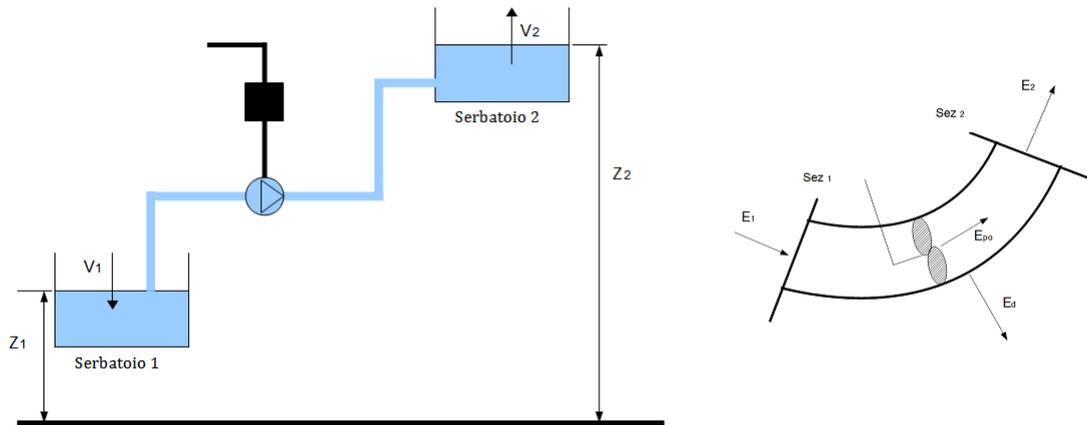


Figura 1.24: Impianto generale e schema di sistema

Nello schema di sistema abbiamo:

E_1 ed E_2 , ovvero l'energia che possiede il fluido quando si trova nella sezione 1 e nella sezione 2;

E_{po} , che è l'energia che il fluido riceve dalla girante della pompa;

$E_{d1,2}$ che è l'energia che il fluido perde nell'attraversare il sistema di tubazioni fra la sezione 1 e 2. Il peso specifico è $\gamma = \frac{mg}{V}$.

Per il principio di conservazione dell'energia si ha che $E_1 + E_{po} = E_2 + E_{d1,2}$.

Mettendo in evidenza i contributi delle energie nelle due sezioni, si ottiene:

$E_{pot1} + E_{cin1} + E_{p1} + E_{po} = E_{pot2} + E_{cin2} + E_{p2} + E_{d1,2}$, ovvero:

$$mgz_1 + \frac{1}{2}mv_1^2 + mg\frac{p_1}{\gamma} + E_{po} = mgz_2 + \frac{1}{2}mv_2^2 + mg\frac{p_2}{\gamma} + E_{d1,2}$$

Nello studio dei circuiti idraulici normalmente si dividono entrambi i membri col peso

$Q = mg$, ottenendo così:

$$z_1 + \frac{v_1^2}{2g} + \frac{p_1}{\gamma} + \frac{E_{po}}{Q} = z_2 + \frac{v_2^2}{2g} + \frac{p_2}{\gamma} + \frac{E_{d1,2}}{Q}$$

Chiamiamo il rapporto $\frac{E_{po}}{Q}$ *prevalenza* della pompa (H), e indichiamo con $Y_{12} + y_{12} = \frac{E_{d1,2}}{Q}$ le perdite di carico che avvengono fra le due sezioni. Nello specifico, indichiamo con Y_{12} le perdite che avvengono nei tubi rettilinei, e con y_{12} quelle dovute alle discontinuità del circuito. È possibile a questo punto risolvere rispetto ad H per ottenere la prevalenza della pompa, definita come l'energia per unità di peso data dalla pompa al fluido:

$$H = z_2 - z_1 + \frac{v_2^2 - v_1^2}{2g} + \frac{p_2 - p_1}{\gamma} + Y_{12} + y_{12}$$

Vogliamo ora prendere in esame più da vicino i parametri introdotti: H, Y_{12}, y_{12} .

Il primo di questi, la prevalenza, è funzione solo della pompa, mentre gli altri due sono funzione del circuito (in quanto rappresentano le perdite). Per renderci graficamente conto dell'andamento di queste grandezze, andiamo a semplificare il problema: consideriamo un impianto per il sollevamento di un fluido con precise caratteristiche che ci permettano di non tenere conto di alcuni contributi. In questo caso poniamo come piano di riferimento per le quote la superficie libera del liquido nel serbatoio 1 (da cui $z_1 = 0$), e assumiamo che i serbatoi siano aperti (quindi $p_1 = p_2 = p_{atm}$). Inoltre, assumendo che le sezioni dei serbatoi siano molto ampie rispetto alle sezioni dei tubi del circuito, ne consegue che la velocità con cui variano i livelli del liquido nei due serbatoi sia trascurabile (ovvero $v_1, v_2 \rightarrow 0$). Con queste ipotesi l'equazione vista prima si semplifica e diventa: $H = z_2 + Y_{12} + y_{12}$, in cui il primo membro è funzione solo della pompa, e il secondo membro solo delle caratteristiche dell'impianto. Dunque z_2 rappresenta l'energia per unità di peso che il fluido ha guadagnato nel passaggio dalla sezione 1 alla sezione 2, e $Y_{12} + y_{12}$ l'energia dissipata all'interno del sistema di tubazioni.

L'equazione mostra quindi che il fluido assorbe dalla pompa un'energia H che serve per lo spostamento dal serbatoio 1 al serbatoio 2. In tale trasferimento, guadagna l'energia potenziale data dall'altezza z_2 e perde l'energia $Y_{12} + y_{12}$.

I termini $H, [z_2 + Y_{12} + y_{12}]$ sono funzione della portata in volume Q_v . I loro grafici si chiamano curve caratteristiche ed hanno qualitativamente l'andamento mostrato in figura:

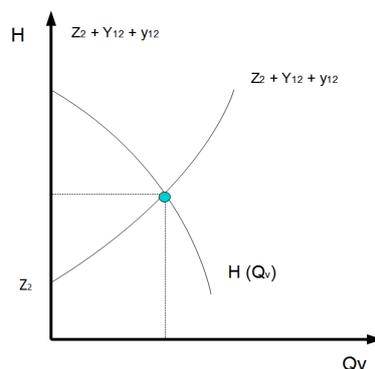


Figura 1.25: Punto di lavoro

Dal momento che i due membri dell'equazione ricavata devono essere uguali, l'unico punto in cui questa condizione è soddisfatta è rappresentato dall'intersezione delle due curve, ed è chiamato *punto di lavoro*. Questo punto risulta fondamentale poiché individua l'unica condizione in cui è possibile il corretto accoppiamento pompa-carico.

Come si evince facilmente da quanto detto fino ad ora, il ventricolo sinistro e l'aorta possono essere meccanicamente visualizzabili come una pompa collegata ad un circuito, pur essendo dotati di particolari caratteristiche elastiche che verranno attentamente prese in considerazione in seguito.

Per andare ad applicare quanto appena visto al caso concreto del cuore, iniziamo con lo studio delle caratteristiche di un modello semplificato che non tenga conto del comportamento pulsatile della pompa cardiaca: in questo caso la pompa può essere simulata in prima approssimazione con una pompa rotatoria, dotata di un sistema in grado di variare la frequenza di rotazione ed il flusso. Concentrandoci per un momento solo sulla pompa, notiamo che questo sistema produce un flusso costante, corrispondente ad una certa portata (considerando un regime stazionario). Analogamente ai casi precedenti, colleghiamo la pompa ad un recipiente dal quale prelevi del liquido, che viene spinto in un tubo di uscita. Come visto prima, la quantità di fluido passante per la sezione di uscita è correlata all'altezza del tubo: si può facilmente intuire come, man mano che la sezione di uscita si sposta verso l'alto, la portata, cioè la quantità di sangue in uscita, diminuisca, fino ad arrivare ad una certa altezza massima in cui non esce più liquido. Viceversa, abbassandolo fino a farlo arrivare in posizione orizzontale, si otterrà il valore massimo di portata. La variazione di altezza produce un cambiamento di pressione idrostatica: spostando l'altezza del tubo si ottiene la curva prevalenza-portata della pompa, che collega di conseguenza una certa pressione ad un certo flusso.

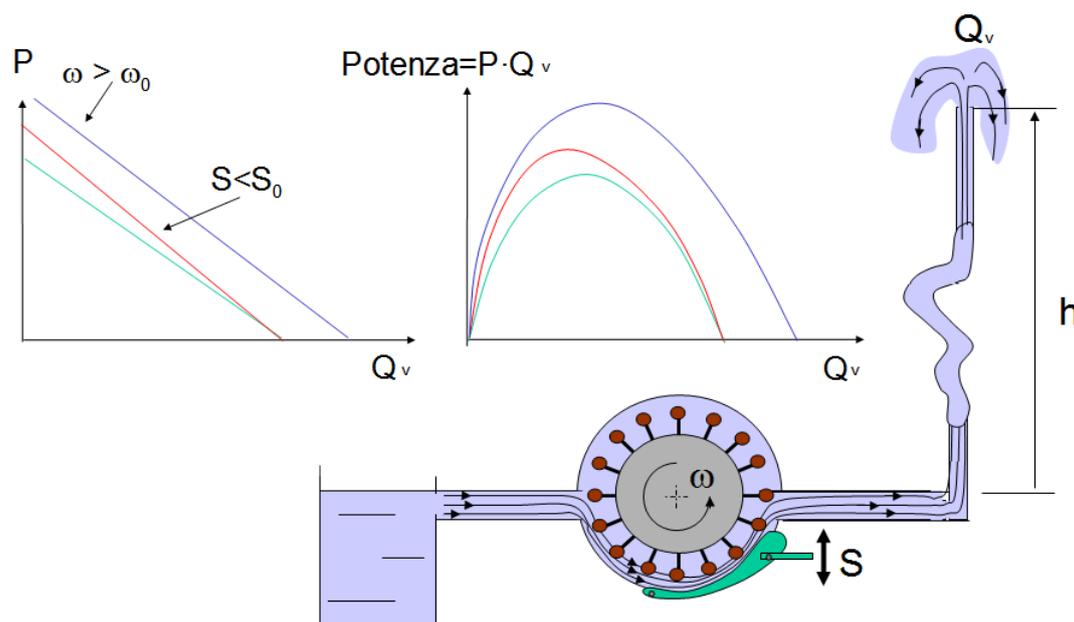


Figura 1.26: Caratterizzazione della pompa

Nella nostra pompa rotatoria la curva può essere modificata agendo su due parametri: variando la frequenza ω (e quindi la velocità di rotazione), nel qual caso la curva si sposta in senso parallelo, o modificando la distanza tra le pale rotanti ed il contenitore del rotore della pompa (S). Nel secondo caso si ottiene una variazione della pendenza, con un cambiamento della pressione prodotta dalla pompa.

Valutiamo ora la potenza generata dalla nostra pompa, data dal prodotto della pressione

per la portata in volume ($Potenza = \frac{E_{po}}{t} = \frac{H * Q}{t} = \frac{H * \gamma * V}{t} = H * \gamma * Q_v$, ove la pressione è data da $H * \gamma$). Calcolando la potenza generata per ogni punto sulla retta caratteristica, si ottiene una curva parabolica con valori nulli agli estremi. Dal grafico riportato si può notare come la potenza massima trasferita dalla pompa al fluido si abbia per un valore intermedio di pressione e di portata, mentre quando ci si trova in condizioni di alta pressione e bassa portata, o viceversa, la pompa lavora in un regime energeticamente non efficiente.

Come visto precedentemente, modificando la frequenza rotatoria o variando la contrattilità si ottiene una variazione della curva pressione-portata: ne seguiranno perciò anche differenti curve di potenza, relative alle condizioni di questi due parametri caratteristici della sorgente, come illustrato in Figura 1.26.

Per quanto riguarda il cuore, gli studi più importanti sul comportamento della pompa sono stati condotti da Frank e Starling, che hanno dimostrato come, se si prende il cuore isolato e si vanno a modificare contrattilità, precarico e frequenza cardiaca, la curva prevalenza-portata si modifica in maniera simile a quanto visto finora, pur non essendo altrettanto lineare. La curva reale pressione-portata del ventricolo, infatti, non è una retta come quella a cui abbiamo fatto riferimento, ma mostra comunque una diminuzione del valore della pressione all'aumentare della portata.

Nello specifico, Frank studiò la variazione della pressione mantenendo la portata costante al variare di precarico, contrattilità, frequenza. Starling invece valutò i cambiamenti nella portata, mantenendo la pressione costante e modificando gli stessi tre parametri.

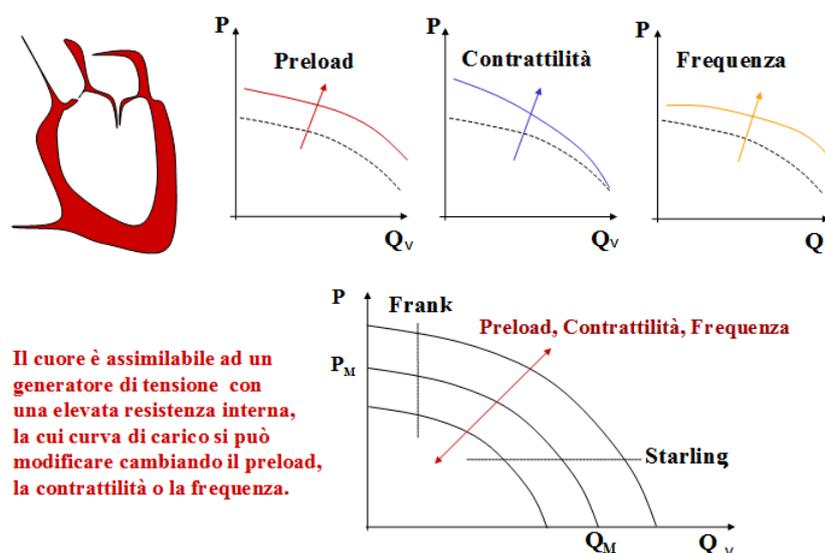


Figura 1.27: Legge di Frank e Starling

Per quanto riguarda il condotto, invece, che nel caso cardiaco corrisponde ai vasi, questo è di tipo passivo e caratterizzato da una certa resistenza idraulica. La curva che lo rappresenta (vedi Figura 1.28), riporta altezza e perdite di carico in funzione della portata (genericamente sull'asse y possiamo indicare un valore di pressione, in quanto possiamo pensare le perdite di carico come una maggiore colonna di liquido da superare).

Come abbiamo visto si ha una certa portata in uscita dalla pompa, portata che viene immessa nel circuito. Nell'analogia cardiaca consideriamo le sezioni 1 e 2 del condotto coincidenti, perché siamo in un caso di circuito chiuso. Ciò che si ottiene è una curva che parte dall'origine e che risulta essere proporzionale alla portata al quadrato. Per semplificare il problema, si opera una linearizzazione della curva, ottenendo a questo punto una retta passante per l'origine, che risulta di conseguenza rappresentare P come proporzionale a Q_v . In questo modo si ottiene che la retta è data da $P = R_c * Q_v$, da cui si ha che la portata è definita come $Q_v = \frac{P}{R}$: quindi, ad una variazione di pressione, con R costante, è correlata una variazione di portata.

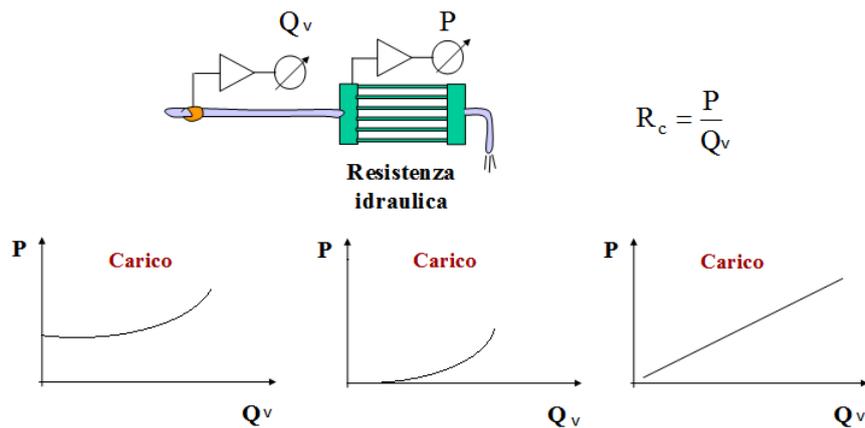


Figura 1.28: Caratterizzazione del carico

Ci troviamo ora a valutare il collegamento tra il generatore e il carico: come accennato precedentemente, il punto di lavoro si trova in corrispondenza dell'intersezione tra le curve caratteristiche. La potenza trasferita è definita come il prodotto della pressione nel punto di lavoro per la portata del punto di lavoro. (*Potenza = Pressione * Portata*)

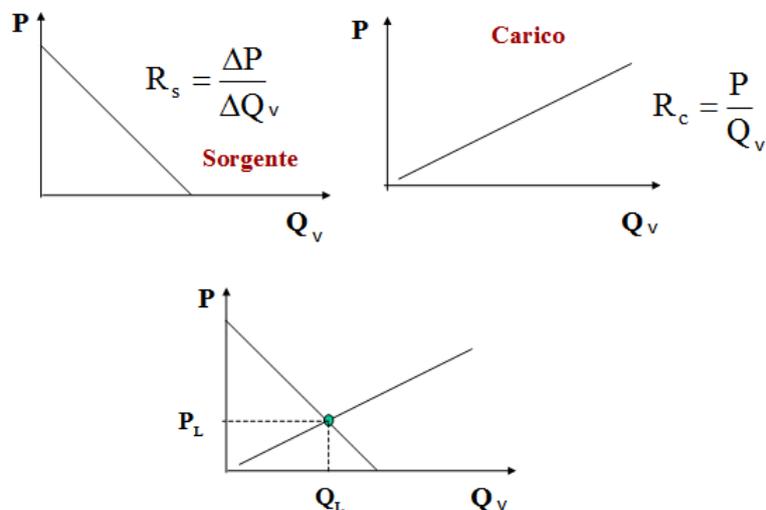


Figura 1.29: Collegamento pompa-carico

Nel caso in cui vengano collegati ad una medesima pompa circuiti di caratteristiche diverse (ovvero rappresentati da rette caratterizzate da varie pendenze), si ottengono punti di lavoro diversi: ognuno di essi restituisce di conseguenza un ben determinato valore della potenza trasferita.

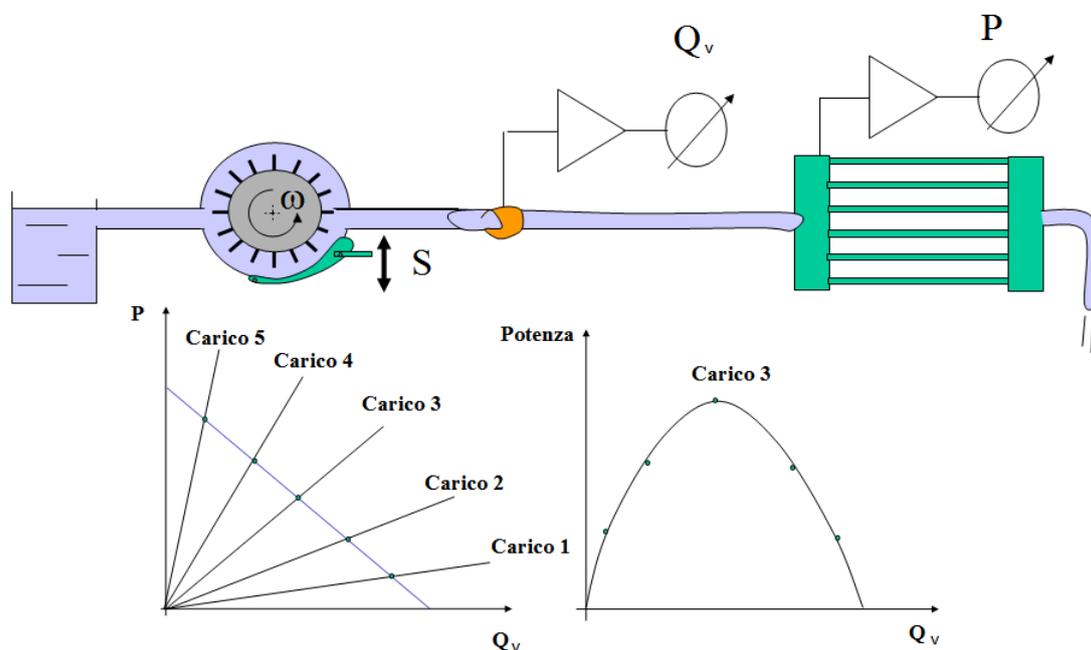


Figura 1.30: Potenza in funzione del carico

Come si può notare dal grafico, il massimo di potenza trasferita si ha per uguali valori di resistenza del generatore e del carico, ovvero quando ci si trova nella condizione in cui le due rette caratteristiche hanno la stessa pendenza (condizione di adattamento, che rappresenta il carico ottimale per una pompa data).

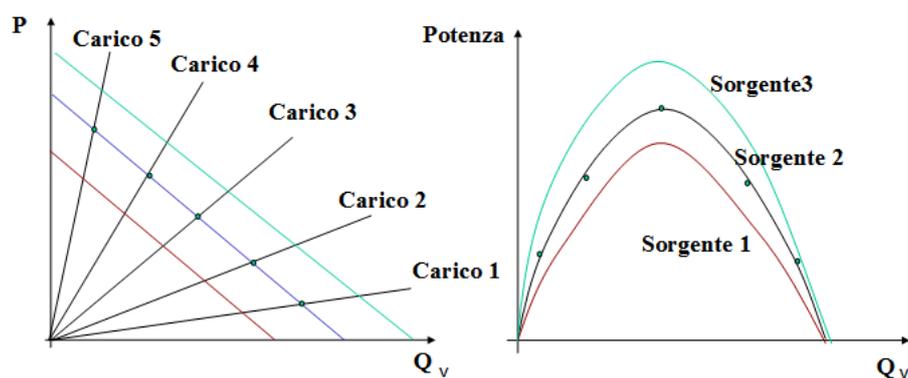


Figura 1.31: Potenza in funzione della sorgente

1.2.1 Modello ad elastanza tempo variante

Passiamo ora ad una modellizzazione più realistica del problema, valutando anche il comportamento pulsatile e quello elastico del sistema aorto-ventricolare. Difatti, nel caso reale, il generatore ed il carico sono elementi elastici, caratterizzati da una curva pressione-deformazione non lineare, cosa che fa sì che il trasferimento di energia non sia immediatamente comprensibile. Anche in condizioni fisiologiche il matching ventricolo-aortico istantaneo non è mai perfetto: l'efficienza del trasferimento energetico raggiunge il valore massimo del 56%. Inoltre, bisogna tenere presente la necessità di sostituire alla pompa rotatoria una pompa pulsatile, in grado di generare impulsi di flusso.

Il cuore ed il sistema arterioso cercano di adattarsi l'uno all'altro, essendo tra loro collegati sia meccanicamente che energeticamente. Da un punto di vista energetico, si ha un matching ottimale, e quindi un trasferimento di energia pienamente efficiente, quando, durante la sistole, ventricolo ed arteria si comportano come un corpo unico caratterizzato dalla stessa distensibilità elastica. Come abbiamo accennato, ci si riferisce a questo tipo di comportamento dinamico come ad un sistema ad elastanza variabile nel tempo, secondo il modello proposto da Suga e Sagawa. In Figura 1.32 è riportato l'andamento dell'elastanza, in parallelo a quello del volume e della pressione ventricolari.

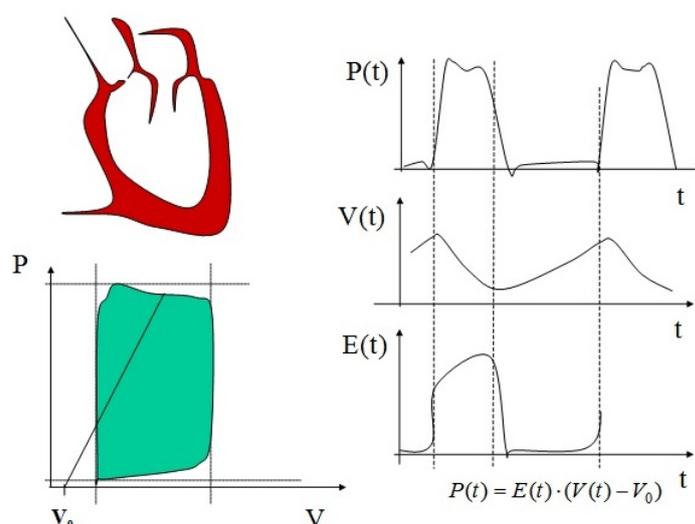


Figura 1.32: Elastanza tempo-variante

Avendo finora parlato dell'elastanza ventricolare, è opportuno sottolineare come anche l'aorta sia caratterizzata da un comportamento elastico proprio, che viene illustrato in Figura 1.33. Per descrivere la capacità del carico elastico di modificare il proprio volume al variare della pressione interna, viene comunemente utilizzata la grandezza chiamata *compliance*, definita come il rapporto tra la variazione di volume avvenuta e la variazione pressoria responsabile dell'espansione/contrazione. Si può notare come, a livello puramente matematico, la compliance sia definita come l'inverso dell'elastanza: rappresenta quindi la distensibilità elastica del vaso. D'ora in avanti si farà riferimento all'elastanza arteriosa anziché alla compliance, in modo da poter raffrontare con maggiore semplicità le caratteristiche del vaso con quelle della pompa.

Le arterie presentano un'elastanza non lineare, con un andamento fortemente dipendente

dalle pressioni considerate. Inoltre, la modifica strutturale dei vasi dovuta a cause fisiologiche o patologiche comporta alterazioni nella curva di elastanza, passibile di mutamenti di notevole entità, ad esempio in funzione dell'età o dell'arteriosclerosi.

Per rendersi conto di come si traducano queste variazioni a livello della curva, si consideri la stessa gittata (stessa variazione di volume) ventricolare su due arterie diverse, la prima sana, la seconda caratterizzata invece dalla mancanza di elasticità tipica dell'ipertensione arteriosa. Per lo stesso quantitativo di sangue immesso, si avranno una pressione media ed un polso pressorio molto differenti, come visibile in Figura 1.33. Si deduce quindi che il comportamento meccanico del tubo cambia molto al variare delle sue caratteristiche elastiche. L'elastanza dell'arteria, che sarà anche qui definita dal rapporto $\Delta P/\Delta V$, è sempre individuabile nella tangente in ogni punto della curva, e sarà quindi più elevata nel paziente iperteso.

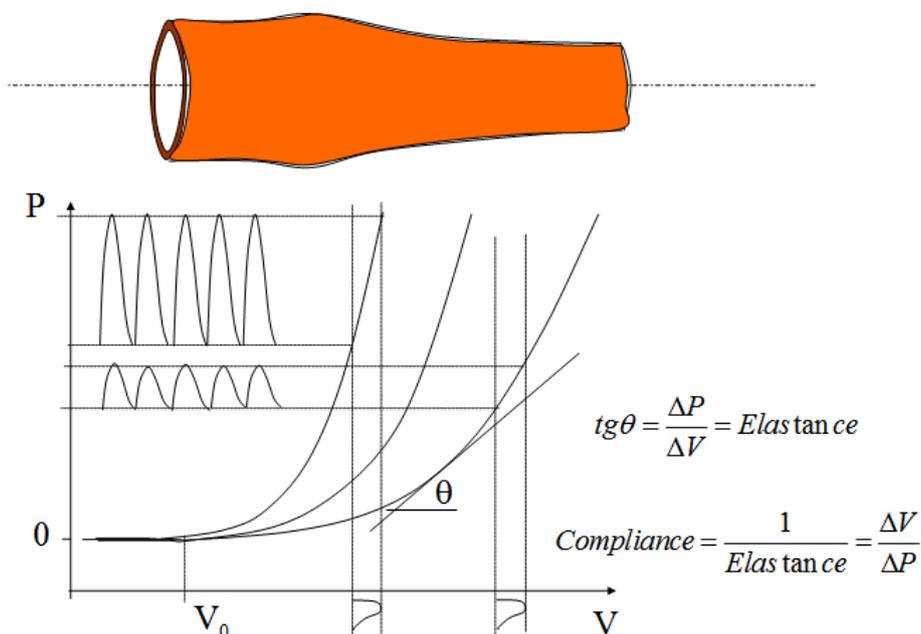


Figura 1.33: Elastanza e compliance aortiche

Una possibilità di rappresentazione del carico arterioso può quindi essere tramite una conduttura elastica che abbia la capacità di deformarsi modificando il proprio volume al momento del passaggio del fluido ematico al suo interno. Lo scorrimento del sangue è causato dalla pressione che viene esercitata dalla pompa cardiaca connessa al carico, il quale si dilata fino a quando le forze di richiamo delle pareti diventano pari al valore della pressione interna. Ciò che accade è che solo una parte dell'energia trasferita dalla pompa al carico viene spesa per spingere il flusso sanguigno, dal momento che la parte restante è necessaria per la dilatazione delle pareti del vaso. Come accennato, la condizione ideale in cui il ventricolo trasferisce il massimo di potenza è quella in cui, per ogni punto durante l'eiezione, l'elastanza della camera è la stessa dell'arteria: questo vuol dire che ventricolo ed aorta hanno la stessa variazione di volume e pressione, e si comportano quindi come un corpo unico, dal momento che il ventricolo si svuota di quanto l'arteria riesce a dilatarsi. Se questo è vero dal punto iniziale a quello finale del ciclo, abbiamo una condizione di

adattamento ottimale, che si traduce in un trasferimento di volume, e quindi di potenza, pienamente efficace, come viene illustrato in Figura 1.34.

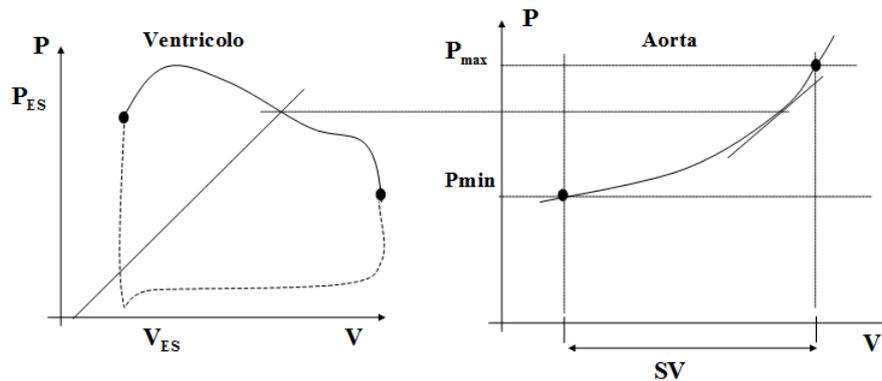


Figura 1.34: Confronto elastanze

Il sistema cerca di mantenersi sempre in questa condizione, sforzandosi di compensare eventuali disallineamenti che possono risultare, ad esempio, quando si verifica un aumento nell'elastanza aortica. In tal caso non vi è più un corretto allineamento tra le due elastanze, dal momento che quella del ventricolo risulta inferiore: il ventricolo sano cerca di porre rimedio a questo mismatch meccanico con una risposta compensatoria e si ipertrofizza, spostando la propria curva PV in modo che la pendenza della tangente diventi più alta, adeguandosi al cambiamento intervenuto.

In condizioni di forte disadattamento, come in caso di scompenso ventricolare o di dissezione aortica, l'efficienza del sistema può scendere fino al 10% rispetto a quanto visto prima: questo dato fa intuire quanto sia rilevante un approccio di tipo biomeccanico per la risoluzione delle situazioni in cui si verifica una condizione patologica di disallineamento.

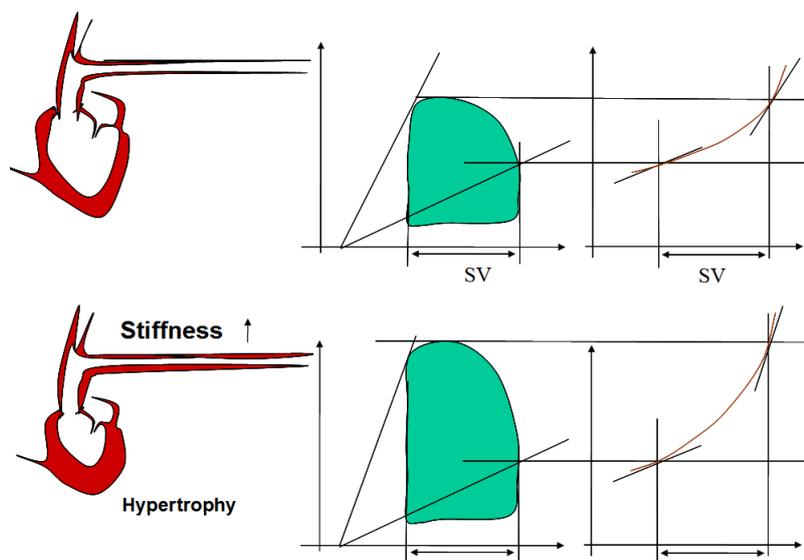


Figura 1.35: Adattamento per miglioramento del mismatch

Capitolo 2

L'insufficienza ventricolare

L'insufficienza cardiaca è una patologia che si verifica quando il cuore risulta non più in grado di fornire una quantità adeguata di sangue rispetto alle normali esigenze dell'organismo.

Questo tipo di problema può comparire a seguito di un evento improvviso (nel qual caso viene denominato insufficienza cardiaca acuta), oppure può svilupparsi lentamente, divenendo cronico a seguito dell'azione continuativa di una patologia che agisce sul cuore, compromettendone la funzione di pompa in maniera progressiva. Nel primo caso l'IC è solitamente dovuta alla necrosi di una parte del tessuto miocardico, condizione che si verifica a seguito di un infarto e produce una drastica riduzione della capacità contrattile; nel secondo caso può essere dovuta a varie patologie responsabili di un danno diffuso alle fibre miocardiche (come nelle cardiomiopatie), oppure a problematiche che coinvolgono le valvole cardiache o, ancora, a malattie quali l'ipertensione arteriosa e l'embolia polmonare. In questi casi lo stato di insufficienza cardiaca si verifica al termine di un processo più o meno lungo in cui il cuore tenta di porre rimedio alle patologie elencate. Ad ogni modo, il punto chiave di questa patologia consiste nell'indebolimento del muscolo cardiaco, che genera quindi una forza contrattile ridotta. La più immediata conseguenza di questa minore contrattilità si traduce nella riduzione del volume di eiezione ventricolare e quindi della gittata sistolica: di conseguenza, i tessuti periferici rischiano di soffrire di carenza di ossigeno e nutrienti, in quanto il cuore non riesce a pompare il sangue con una potenza sufficiente a soddisfare il fabbisogno fisiologico.

Fortunatamente il corpo umano è in grado, al verificarsi di malfunzionamenti in un distretto o in un organo, di sviluppare meccanismi compensatori anche di notevole entità: allo stesso modo il cuore, quando è costretto da qualche patologia a funzionare in condizioni non fisiologiche, mette in atto una serie di contromisure per mantenere la propria funzionalità.

Va comunque tenuto presente che il verificarsi di un'alterazione della contrattilità, del precarico, del postcarico o anche della frequenza cardiaca provoca inizialmente non uno scompenso vero e proprio, ma solo una condizione di predisposizione alla reale insufficienza. Fino a che questa condizione risulta compensata grazie al reciproco adattarsi dei diversi fattori che regolano la funzionalità cardiaca, il cuore è in grado di funzionare regolarmente che si manifestino problematiche. I meccanismi di compenso che si mettono in atto e che fanno sì che per un certo periodo di tempo la patologia rimanga asinto-

matica consistono fondamentalmente in un adattamento delle fibrocellule miocardiche, e comprendono ipertrofia e dilatazione ventricolare. L'ipertrofia, con replicazione dei sarcomeri in parallelo, è dovuta ad un sovraccarico di pressione, mentre la dilatazione, con replicazione dei sarcomeri in serie, è dovuta all'aumento del precarico.

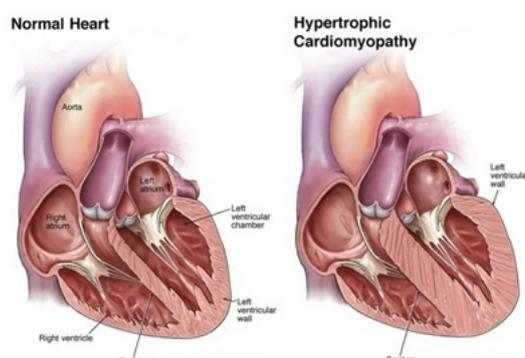


Figura 2.1: Ipertrofia ventricolare sinistra

Quando il meccanismo di compenso raggiunge la propria capacità limite e il cuore non riesce più ad arginare questi sovraccarichi emodinamici, la pompa cardiaca inizia a non funzionare più correttamente, provocando l'insorgere di una serie ben precisa di sintomi. Nello specifico, la condizione di insufficienza vera e propria si considera instaurata nel momento in cui il ventricolo non riesce ad espellere il sangue in misura adeguata, provocandone l'accumulo. A questo consegue un aumento della pressione nell'atrio e, a seguire, in tutto il sistema venoso a monte. Inoltre, l'incapacità del muscolo cardiaco di accorciarsi contro un carico altera la relazione tra pressione ventricolare telesistolica e volume, così da causare un aumento del volume telesistolico.

La condizione limite di insufficienza cardiaca è rappresentata dallo *shock cardiogeno*, uno stato di inadeguata perfusione tissutale causato da un grave malfunzionamento della pompa: questa condizione può rappresentare la fase terminale di uno scompenso cardiaco in repentino peggioramento o essere la manifestazione clinica di un infarto del miocardio, una condizione patologica che provoca un grave danno al tessuto cardiaco e che si verifica quando uno o più dei vasi responsabili dell'alimentazione del cuore si blocca.

Ad oggi, lo shock cardiogeno rappresenta la più frequente causa di morte nei pazienti che presentano infarto miocardico acuto con sopralivellamento del tratto ST (STEMI - ST elevation myocardial infarction). In questa specifica situazione clinica, lo shock si verifica in una percentuale variabile tra il 7 ed il 10% dei pazienti e fino agli anni Ottanta aveva un tasso di mortalità pari all'80%; un dato in progressiva decrescita fino a valori significativamente minori (attualmente intorno al 50%), principalmente grazie all'introduzione nel trattamento dello STEMI di terapie di rivascularizzazione miocardica precoce (trombolisi ed angioplastica primaria).

Parallelamente a queste terapie, l'approccio standard secondo le linee guida internazionali consiste in supporto ventilatorio, controllo emodinamico, terapia con inotropi positivi e sostegno meccanico alla circolazione mediante contropulsazione aortica o tramite altri meccanismi di assistenza ventricolare.

In questo quadro risultano di particolare interesse le soluzioni che si basano su un approccio di tipo biomeccanico. Gli studi in merito prendono in considerazione la condizione, determinata dall'insufficienza ventricolare, di disallineamento tra le caratteristiche meccaniche della pompa e quelle del sistema vascolare: infatti, ciò che si verifica in questo stato patologico è una drastica diminuzione nel valore dell'elastanza ventricolare, a fronte di un'elastanza aortica invariata. Il disadattamento che si verifica tra ventricolo ed aorta è responsabile di una notevole diminuzione nell'efficienza del trasferimento energetico fra pompa e carico, diminuzione che coadiuva il generarsi del circolo vizioso responsabile della fisiopatologia dello shock cardiogeno.

Per visualizzare in termini matematici la problematica che viene a verificarsi nel caso di un'insufficienza cardiaca prendiamo in esame la Figura 2.2. Nella parte sovrastante è rappresentato il ciclo PV nel caso di un cuore sano. Nel grafico sottostante vediamo invece rappresentato il ciclo registrato in condizioni di ipertrofia: mostra uno spostamento verso un volume più grande, con una conseguente flessione della curva di elastanza. Va inoltre tenuto in considerazione il fatto che spesso il paziente mostra anche un aumento dell'elastanza aortica, che peggiora il mismatch. La dilatazione del ventricolo causa un aumento della tensione di parete, secondo la legge di Laplace: a questa consegue uno sforzo maggiore e quindi un maggiore consumo di ossigeno, che porta ad un'ulteriore diminuzione dell'efficienza energetica.

Di conseguenza, nel caso di insufficienza ventricolare, ci troviamo in una condizione in cui non solo la pompa malata produce un quantitativo minore di energia, ma deve fare fronte anche ad una maggiore difficoltà di trasferimento al carico dell'energia che è riuscita a produrre.

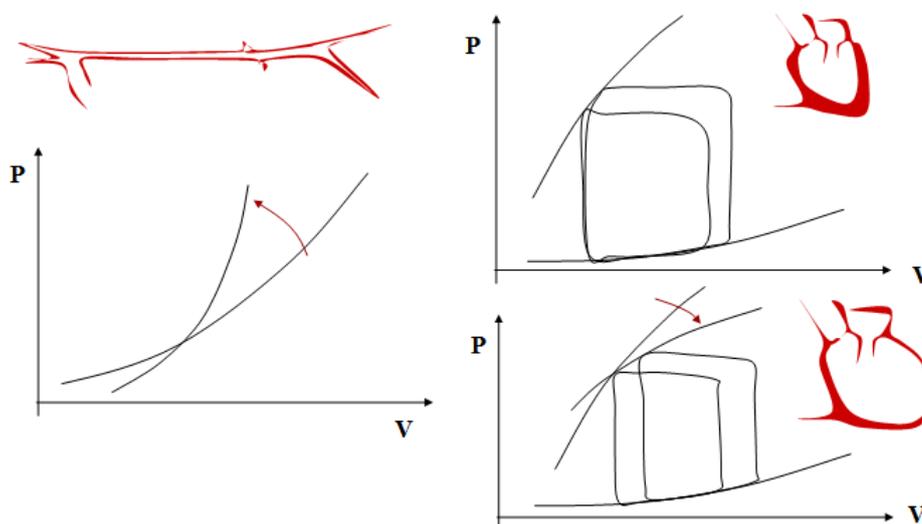


Figura 2.2: Insufficienza cardiaca

Quando ci si trova nella condizione di ventricolo già molto dilatato si tenta solitamente di intervenire a livello farmacologico, riducendo il carico vascolare mediante vasodilatatori o cercando di migliorare la funzione contrattile. Ma si tratta di soluzioni dall'efficacia limitata e pressochè inutili a lungo termine: nel caso in cui il problema complessivo sia in buona parte dovuto alla difficoltà di trasferimento causata dal disallineamento, una

soluzione per migliorare la condizione di mismatch risulta quella di diminuire l'elastanza aortica a livello meccanico, invece che farmacologico. Questo risultato può essere conseguito tramite l'inserzione di un dispositivo di smorzamento (un palloncino) nel vaso, con lo scopo di facilitare l'eiezione ventricolare e il trasferimento di energia al carico. Questa metodica viene chiamata Intra-Aortic-Balloon-Pump.

2.1 Il contropulsatore attivo - IABP

La contropulsazione attiva è attualmente la metodica di assistenza circolatoria maggiormente impiegata in tutto il mondo. Lo studio del meccanismo di contropulsazione risale al 1952, anno in cui iniziarono esperimenti su animali da parte di Adrian e Arthur Kantrowitz. La metodica, inizialmente pensata come extracorporea, venne sviluppata e modificata fino ad approdare al prototipo dell'attuale pallone intra-aortico. Fin dal suo primo utilizzo in pazienti con shock cardiogeno, avvenuto nel 1968 sempre ad opera di Kantrowitz, il contropulsatore intra-aortico ha visto crescere il suo utilizzo nell'assistenza dei pazienti affetti da patologie critiche. Al momento della sua introduzione era impiegato solitamente solo per pazienti in fase terminale da shock cardiogeno: man mano che sono divenuti evidenti i benefici di questa metodica ne è stato allargato il campo di applicazione, che attualmente copre innumerevoli patologie in diversi stadi di gravità. L'applicazione è diventata infatti sempre più precoce nel decorso patologico del paziente, al fine di prevenire gli stadi terminali piuttosto che limitarsi ad arginarli una volta verificatisi. Negli anni la strumentazione è diventata sempre più raffinata e di minori dimensioni, in modo da ridurre le problematiche dovute all'utilizzo del sondino all'interno dei vasi. Dal 1983 la tecnica maggiormente usata è l'inserzione percutanea del palloncino, con tecnica over the wire per via femorale.

La metodica dell'Intra Aortic Balloon Counterpulsation basa i propri effetti benefici sul principio della contropulsazione, essendo il sangue pompato o spostato in opposizione di fase con il normale ciclo cardiaco (ovvero durante la diastole ventricolare sinistra), come vedremo più dettagliatamente nel seguito.

2.1.1 Struttura

Il contropulsatore aortico è costituito da una consolle esterna, che sviluppa energia e determina il sincronismo, e dal sistema catetere-pallone, illustrati in Figura 2.3.

Il dispositivo esterno comprende:

- la consolle con monitor e comandi
- la bombola con l'elio (He)
- la pompa di gonfiaggio del palloncino
- il disco di sicurezza.

Il catetere, a doppio lume, ha un diametro variabile tra i 7 e i 9.5 French (Fr): il lume interno serve a misurare la pressione aortica, mentre quello esterno a veicolare il gas. E' munito all'estremità distale di un pallone non distensibile in poliuretano: quest'ultimo ha un volume che va dai 25 ai 50 ml (a seconda del paziente), una lunghezza massima di 25 cm e un diametro di 16 mm, che a pallone gonfio occlude il lume dell'aorta toracica

discendente di circa il 70–80%. Risale al 2008 l'introduzione del catetere con diametro di 7 Fr, in grado di ridurre ulteriormente i rischi legati all'ischemia dell'arto, dal momento che permette, rispetto ai cateteri usati precedentemente, un incremento del 15% del flusso nell'arteria femorale.

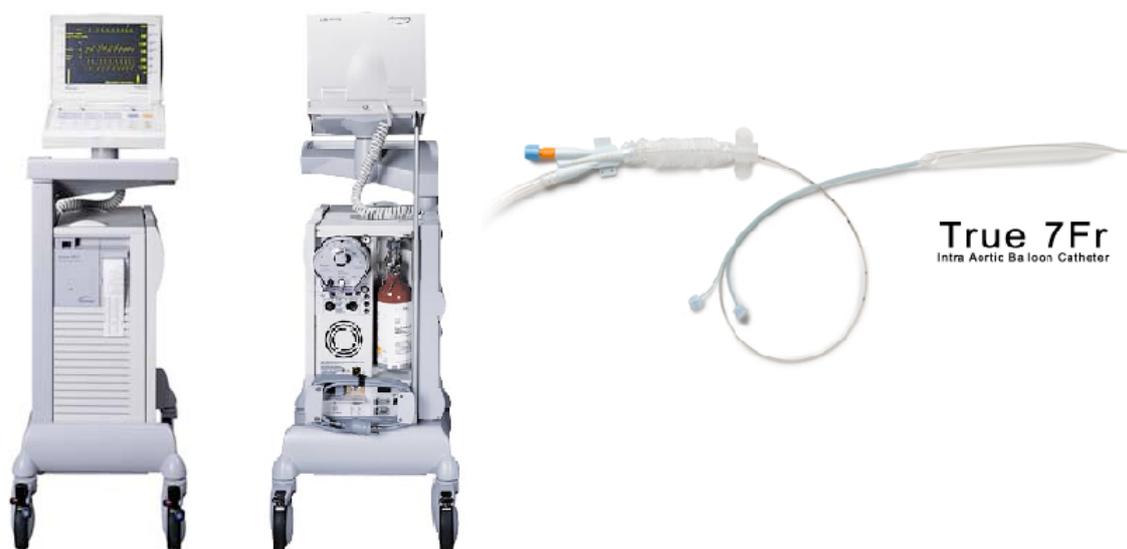


Figura 2.3: Struttura contropulsatore

2.1.2 Effetti emodinamici

Come accennato precedentemente, a livello biomeccanico il fondamento logico alla base dell'IABP mira alla riduzione del mismatch tra il ventricolo in difficoltà ed il carico vascolare durante la sistole. In molti casi la ridotta funzionalità ventricolare è associata ad una diminuzione dell'elastanza globale della camera, che si trova ad interagire con un carico vascolare di elastanza intatta o addirittura aumentata (ad esempio nei pazienti in età avanzata). Secondo la condizione vista prima, il trasferimento energetico è ottimale quando i valori dell'elastanza delle due cavità sono comparabili: ciò che accade nel caso di una ridotta elastanza ventricolare è la rottura dell'equilibrio, che causa una brusca diminuzione nell'efficienza meccanica del sistema.

Per tentare un ritorno all'equilibrio si sfrutta il principio della contropulsazione sincronizzata, che risulta essere il fondamento principale della terapia IABP e viene regolato sulla base dell'elettrocardiogramma.

Il palloncino, gonfiato e sgonfiato grazie al contropulsatore, è caratterizzato da un'elastanza intrinseca: grazie a questa caratteristica risulta possibile modificare quella dell'arteria. Infatti l'aorta con all'interno il palloncino gonfiato mostra un'elastanza ridotta che di conseguenza si riavvicina al valore di quella ventricolare, producendo così un miglior adattamento meccanico. A livello fisiologico, la finalità principale di questa metodica è quella di migliorare la funzionalità miocardica, sia aumentando il rifornimento di ossigeno al miocardio sia, contemporaneamente, diminuendone la richiesta e riducendo la tensione di parete del ventricolo sinistro.

Il gonfiaggio del pallone avviene all'inizio della diastole, in modo da aiutare lo spostamento del sangue: si ha così un aumento del flusso coronarico ed un riempimento attivo

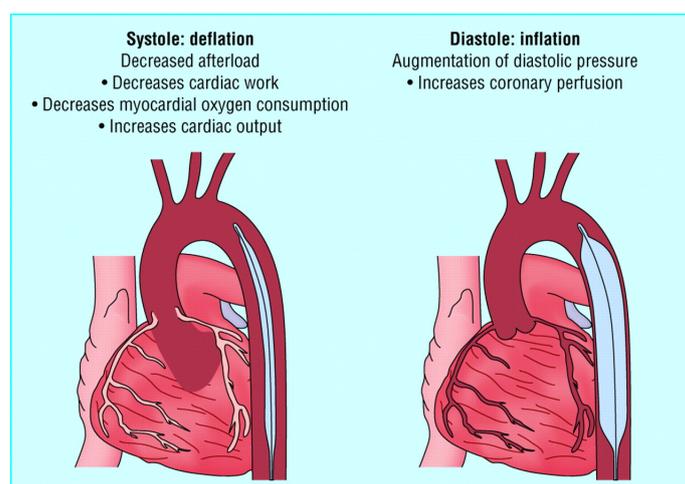


Figura 2.4: IABP

e forzato delle arterie coronarie, che si traduce in un aumento della pressione aortica diastolica.

Lo sgonfiaggio del pallone si verifica invece a inizio sistole: questo si traduce in una riduzione dell'afterload, che causa una decrescita del carico di lavoro del ventricolo sinistro e quindi una diminuzione del consumo di ossigeno miocardico.

Osservando l'andamento pressorio, l'insufflazione del pallone in diastole determina un aumento della P diastolica, mentre la desufflazione in sistole induce una diminuzione della P sistolica, come rappresentato in Figura 2.5. Questo si traduce in un carico di lavoro inferiore per il ventricolo.

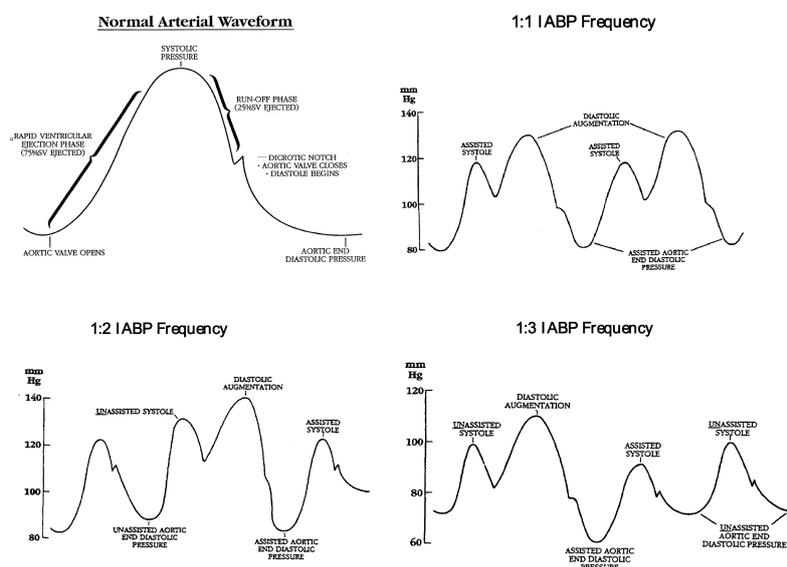


Figura 2.5: Pressioni aortiche con e senza contropulsatore

La contropulsazione può essere applicata a tutti i battiti cardiaci oppure in rapporto 1:2 o 1:3, in base alla necessità del paziente. La possibilità di utilizzo non a tutti i battiti è estremamente utile anche per procedere allo svezzamento del paziente, processo che risulta in questo modo più graduale e meno traumatico. Normalmente l'assistenza tramite IABP ha una durata di 48-72 ore, e supera raramente le 96 ore, a meno di casi particola-

ri in cui il dispositivo viene utilizzato come soluzione temporanea pre-trapianto o come strumento di assistenza ventricolare in attesa dell'applicazione di devices di assistenza più sofisticati e completi, oltre che come supporto emodinamico in pazienti cardiopatici in attesa di interventi di chirurgia generale.

Riassumendo, gli effetti principali del contropulsatore sono la riduzione del postcarico del ventricolo sinistro, con diminuzione della tensione parietale e del consumo di ossigeno, l'aumento della perfusione coronarica e in ultimo la diminuzione del precarico (dal momento che si riduce la pressione telediastolica). Il ventricolo fa quindi meno fatica a svuotarsi e nei pazienti con il cuore in uno stato di grave scompenso e/o in shock cardiogeno si nota un aumento della pressione aortica media, della gittata sistolica e della portata cardiaca.

Per quanto riguarda l'aumento del flusso coronarico, ciò che risulta dalle sperimentazioni è che nei soggetti sani, normotesi, con circolo coronarico indenne, lo IABP mostra un effetto nullo o scarso, mentre nei pazienti gravemente ipotesici (Kern et al.) lo IABP si dimostra in grado di aumentare in maniera consistente il flusso coronarico. Questa differenza dipende dal funzionamento del sistema di autoregolazione coronarica, un meccanismo che mantiene costante il flusso coronarico nonostante si verifichino fluttuazioni nella pressione di perfusione: quando la pressione diventa estremamente bassa o alta (al di fuori del range 45-125 mmHg), l'autoregolazione diviene insufficiente a preservare la perfusione coronarica, e l'effetto dell'aumento del flusso diventa evidente.

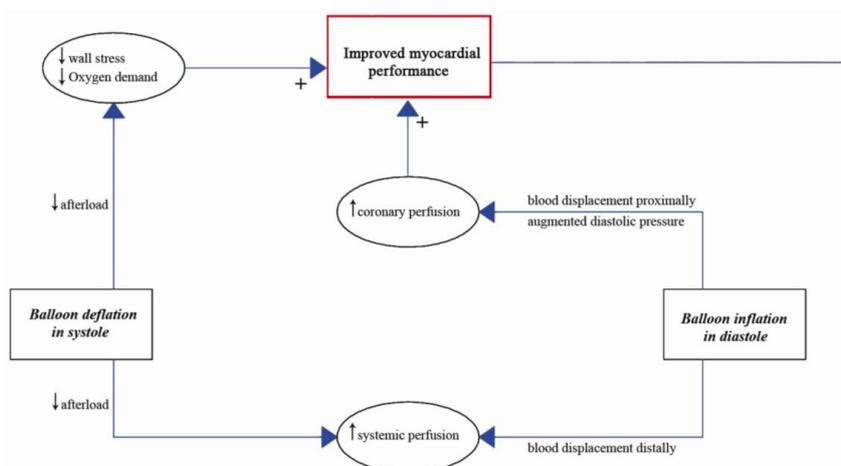


Figura 2.6: Effetti IABP

La presenza del pallone, come risultato complessivo, permette quindi non solo un migliore trasferimento dell'energia prodotta dal ventricolo in difficoltà, ma ne fornisce un'ulteriore quantità grazie al gonfiaggio diastolico, supportando così la pressione aortica e l'aumento dell'output cardiaco. Per quantificare gli effetti del contropulsatore bisogna comunque tenere presente un certo numero di fattori, tra cui la relazione tra il volume del pallone e la dimensione del vaso, la compliance aortica, la frequenza ed il ritmo cardiaci. Genericamente ci si aspetta una diminuzione della pressione sistolica di circa il 20%, un incremento di quella diastolica di circa il 30%, e un miglioramento dell'output cardiaco intorno al 20%.

In Figura 2.7 possiamo vedere come si riflette l'effetto dell'inizio della contropulsazione sui segnali: è riportato il grafico del volume del ventricolo sinistro (VLV), la pressione ventricolare sinistra (PLV), la pressione arteriosa (Pao) e, per ultimo, il loop pressione-volume (PLV vs VLV). Vediamo come l'effetto del pallone sia evidente già dal primo battito di contropulsazione, e come raggiunga la piena efficacia in quattro battiti: si nota lo spostamento in basso e a sinistra del ciclo PV, che indica una riduzione nel volume ventricolare, mentre il suo allargamento è indice di una maggiore gittata.

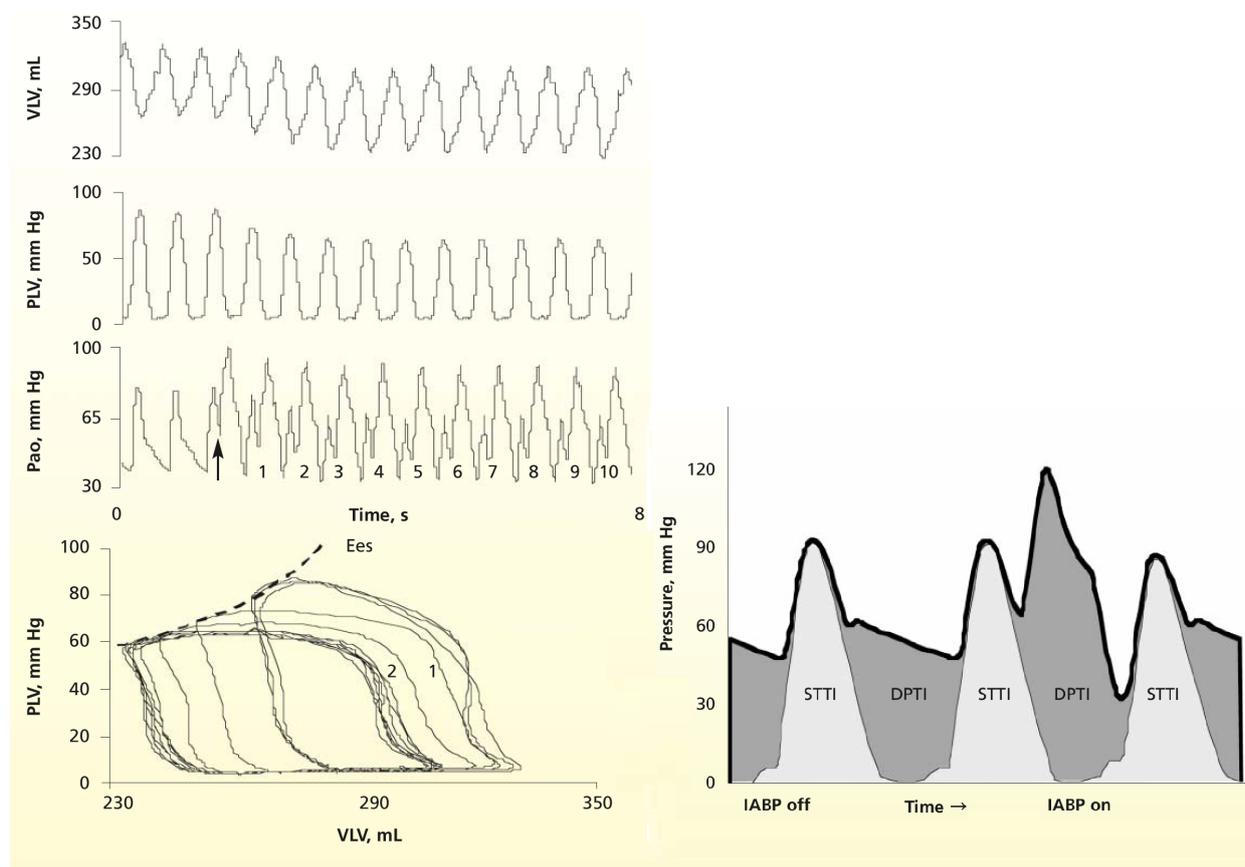


Figura 2.7: Effetti sui segnali

Nel lato destro della figura possiamo notare l'effetto dell'IABP sul rapporto di vitalità endomiocardica, ovvero il bilanciamento tra il rifornimento e la richiesta di ossigeno. L'STTI (Systolic Tension Time Index) rappresenta la domanda di ossigeno, e la DPTI (Diastolic Pressure Time Index) il rifornimento: la contropulsazione aumenta la DPTI durante il gonfiaggio e diminuisce la STTI a seguito dello sgonfiaggio, migliorando quindi il rapporto tra rifornimento e domanda di ossigeno.

2.1.3 Modalità di inserimento e sincronizzazione

Come abbiamo accennato, il catetere viene inserito chirurgicamente dall'arteria femorale e viene sospinto fino al tratto discendente dell'aorta toracica. Viene posizionato con la punta a 2-3 cm dall'origine dell'arteria succlavia sinistra, solitamente sotto guida fluoroscopica. Il gas utilizzato è l'elio che, essendo caratterizzato da una bassa viscosità e da un alto coefficiente di diffusione, si trasmette rapidamente dalla bombola al pallone e viceversa, oltre a non creare problematiche gravi nel caso di rottura dello stesso all'interno dei vasi. La pompa utilizza un volume predeterminato di gas (30-50 ml di elio) ed è in grado di effettuare un rapido gonfiaggio e sgonfiaggio del pallone in modo sincrono con il ciclo cardiaco, grazie al trigger che si basa sul tracciato ECG. Il display del contropulsatore (in questo caso ci riferiamo al modello Datascope System 98 XT) riporta il tracciato dell'elettrocardiogramma, l'andamento pressorio ed il tracciato di gonfiaggio del pallone, oltre alle indicazioni di frequenza cardiaca, pressione sistolica, diastolica e media.

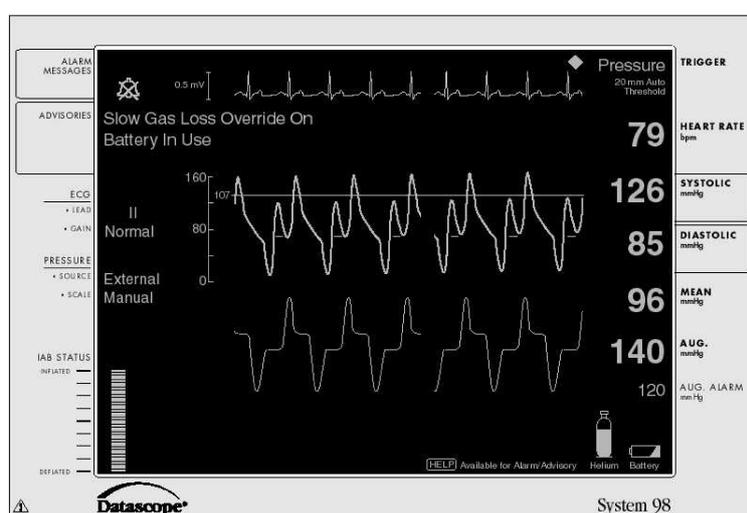


Figura 2.8: Schermata Datascope System 98XT

Per dare il massimo dei benefici emodinamici il timing di gonfiaggio e sgonfiaggio è fondamentale: attualmente ci si può basare, come trigger, sia sul tracciato elettrocardiografico sia su quello della pressione arteriosa sistemica (in questo caso l'onda di pressione aortica viene rilevata dal catetere stesso, dotato di un trasduttore con una soglia prefissata). Il gonfiaggio del pallone deve coincidere con l'inizio della diastole ventricolare, corrispondente al punto medio dell'onda T dell'elettrocardiogramma, equivalente all'incisura dicrota nell'onda di pressione aortica (quindi alla chiusura della valvola aortica). Il pallone deve essere poi velocemente sgonfiato a inizio sistole, in corrispondenza del picco dell'onda R. Questo timing, che funziona anche nel caso di pazienti con pacemaker, diventa particolarmente difficoltoso nel caso di pazienti aritmici, con conseguenze anche gravi. Infatti, se la regolazione tra gonfiaggio e sgonfiaggio è sub-ottimale, non solo il paziente non trarrà beneficio dalla contropulsazione, ma si potrebbero verificare conseguenze negative: un gonfiaggio troppo precoce, così come uno sgonfiaggio troppo tardivo, ostacola la sistole, con aumento del post carico e del consumo di ossigeno e riduzione dello stroke volume. Al contrario, un gonfiaggio tardivo o uno sgonfiaggio precoce

determinano un minor incremento della pressione diastolica rispetto a quello atteso, con minori benefici sul post-carico e sulla perfusione coronarica. La Figura 2.9 mostra come gli errori di timing influiscano sull'andamento pressorio.

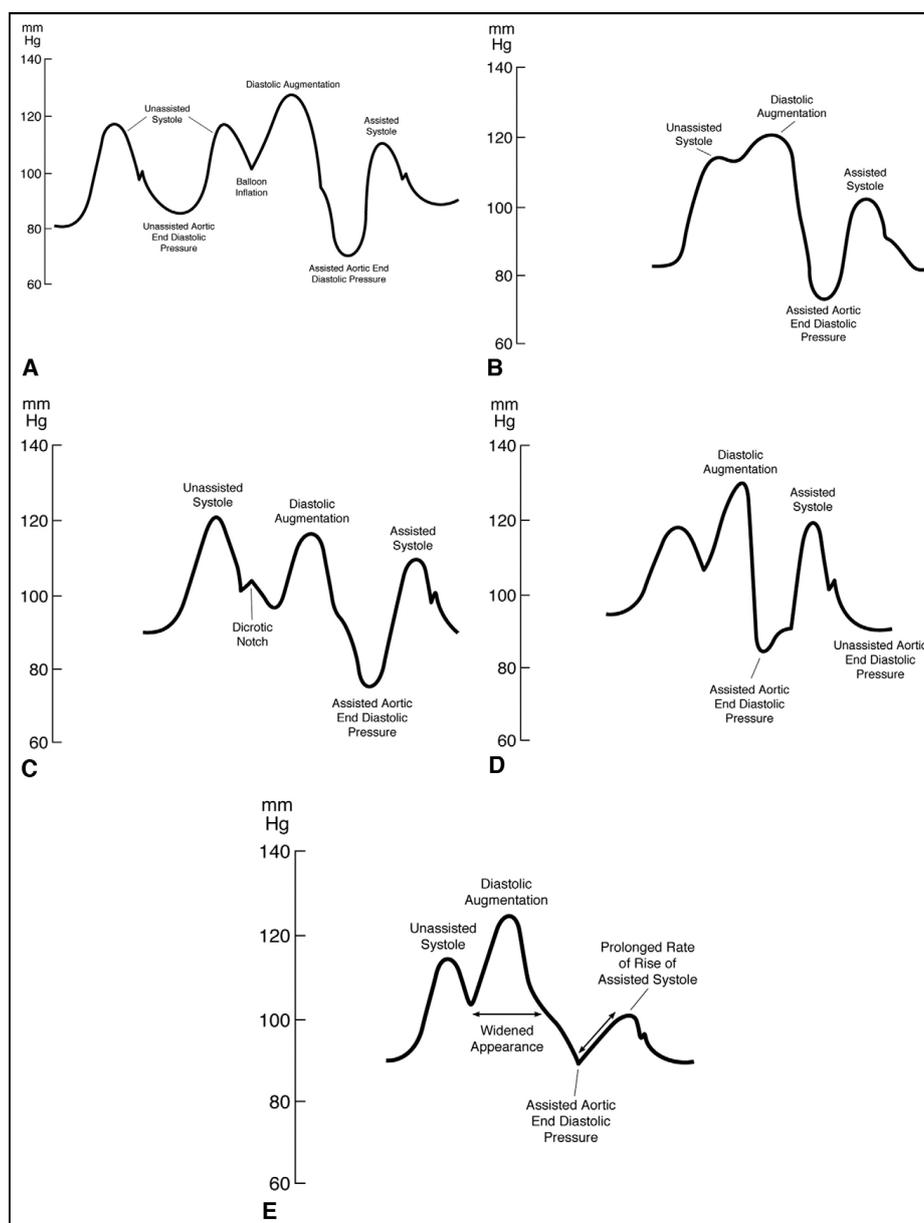


Figura 2.9: Gonfiaggio e sgonfiaggio ottimali e sub ottimali: tracciati pressori:

- A - Normale funzionamento IABP, 1:2 (1 gonfiaggio ogni 2 cicli cardiaci)
- B - Gonfiaggio anticipato, prima della chiusura della valvola aortica;
- C - Gonfiaggio ritardato, ben oltre l'inizio della diastole;
- D - Sgonfiaggio anticipato, prima della fine della diastole;
- E - Sgonfiaggio ritardato, dopo la fine della diastole

2.1.4 Problematiche e obiettivi

La maggior parte delle complicazioni operatorie che possono emergere a seguito dell'introduzione del pallone sono correlate alla presenza del catetere ed alla tecnica utilizzata per l'inserzione dello stesso. Parallelamente, il rapido gonfiaggio e sgonfiaggio del pallone

può essere causa di traumi alle cellule del sangue e alle piastrine, e provocare problemi di anemia e/o di trombocitopenia, consistente in un ridotto numero di piastrine in circolazione. Altri rischi significativi sono dati dalla formazione di trombi e la conseguente presenza di emboli causati dallo strumento: per questo motivo, ai pazienti con inserito l'IABP vengono somministrati solitamente farmaci anticoagulanti, che aumentano però il rischio di emorragia nel sito d'inserzione. Altre problematiche possono essere le ischemie periferiche o la rottura del pallone, evenienza piuttosto rara, che può essere indicata da un'improvvisa perdita di pressione o dalla presenza di sangue nella linea del catetere. Se si verifica una rottura, la strumentazione segnala il guasto ed immediatamente aspira l'elio dal pallone, per scongiurare il rischio di emboli causati dal gas. In ogni caso, secondo la Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry (primo registro su larga scala di contropulsazione intra-aortica), la statistica su 1700 pazienti che si sono sottoposti alla terapia con IABP dal 1996 al 2000 rivela che questo tipo di complicazioni si sono verificate solo nel 2.8% dei casi, dimostrando quindi la relativa sicurezza della metodica. La contropulsazione intra-aortica si prospetta quindi, dai dati di registro, come un'opzione terapeutica fundamentalmente a basso rischio applicata ad un target di pazienti ad alto rischio.

I dati aggiornati al febbraio 2002 del Benchmark Registry sono stati analizzati in uno studio di Urban et al., che ha ulteriormente confermato che la mortalità direttamente legata a IABP e le complicanze maggiori associate sono basse. Gli autori infine hanno dimostrato che anche il periodo di tempo intercorrente tra l'ingresso in ospedale ed il posizionamento del contropulsatore è fortemente correlato alla positività dell'intervento, motivo per cui un posizionamento precoce del device risulta fondamentale per migliorare le probabilità di sopravvivenza.

In questo quadro va comunque tenuto presente il fatto che il contropulsatore è in grado di assicurare un supporto circolatorio minimale (0,3-0,6 L/min), condizione che rende indispensabili requisiti quali il mantenimento di un certo grado di funzionalità ventricolare residua e la possibilità di sincronizzazione con un ritmo cardiaco efficace. Questo limite di portata circolatoria può essere tuttavia superato dai più nuovi sistemi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) o bi-ventricolare, impiantabili per via percutanea, nati come alternativa al contropulsatore nel sostenere meccanicamente la funzione cardiaca.

Nonostante quindi gli effetti benefici di questa procedura siano noti, tre principali lati negativi rimangono irrisolti: il primo di questi è l'alto costo del sistema di pompaggio, che richiede, come abbiamo visto, un controllo sofisticato del timing gonfiaggio-sgonfiaggio; il secondo riguarda la difficoltà e l'inadeguatezza dell'utilizzo di questo dispositivo nel caso di pazienti aritmici, mentre il terzo riguarda le problematiche dovute alla pesante sollecitazione meccanica a cui viene sottoposta la parete arteriosa, che può arrecare fastidi al paziente, oltre alla possibilità di provocare danni a lungo termine.

Una soluzione che porta a risolvere tutte e tre queste problematiche consiste in un approccio di tipo passivo, in grado di sfruttare le variazioni di pressione fisiologiche senza bisogno di energia fornita dall'esterno: questo contropulsatore di tipo passivo è attualmente oggetto di studio presso l'Università di Bologna, ed è stato ad oggi testato con

simulazioni a banco e con una prima fase clinica su dieci pazienti. Questo lavoro di tesi affronta un'ulteriore fase di validazione in vitro, più specifica della precedente, e si colloca a fianco di una seconda sperimentazione clinica che si svolgerà nel prossimo futuro, studi entrambi miranti all'ottenimento di risultati più precisi, che confermino ulteriormente la validità della metodica.

2.2 Il contropulsatore passivo - PIABP

Come abbiamo detto, fondamentalmente lo scopo del contropulsatore è la riduzione dell'afterload ventricolare durante la sistole e l'aumento della perfusione coronarica durante la diastole. Infatti, secondo quanto spiegato prima, il ventricolo danneggiato mostra un'elastanza diminuita rispetto alla condizione fisiologica, a fronte di una elastanza aortica inalterata. Questa condizione crea un mismatch meccanico che va ad aggravare lo stato del ventricolo: questo, che già versa in condizioni di performance ridotta, si trova a dover fare uno sforzo ulteriore per portare a termine il trasferimento energetico. Tramite l'utilizzo del palloncino si riesce a ridurre il disallineamento tra l'elastanza ventricolare e quella aortica, dal momento che l'applicazione del pallone si traduce, dal punto di vista del ventricolo, in un'apparente diminuzione dell'elastanza vascolare dell'aorta. Il contropulsatore di tipo passivo si basa esattamente sullo stesso fondamento logico di quello attivo, ma sfrutta, invece dell'energia fornita dall'esterno, le variazioni pressorie fisiologiche che, nelle giuste condizioni, risultano in grado di indurre il gonfiaggio e lo sgonfiaggio del pallone senza necessità di fornire energia supplementare.

2.2.1 Meccanismo di funzionamento

Per iniziare a comprendere il funzionamento del contropulsatore passivo consideriamo come prima cosa la situazione di un pallone posizionato in aorta, che sia gonfiato ad un valore di pressione corrispondente circa a quello medio all'interno del vaso. Durante il ciclo cardiaco il valore della pressione nel vaso passa dal minimo diastolico al massimo sistolico, ed il gas nel pallone risente delle variazioni che si verificano: quando la pressione nell'arteria, durante la sistole, supera quella del pallone, questo collassa, facilitando lo svuotamento del ventricolo. Quando poi, durante la diastole, la pressione arteriosa cala, scendendo sotto il valore medio del pallone, si verifica la situazione inversa: il pallone si gonfia, favorendo la perfusione coronarica.

E' evidente il cambiamento sostanziale rispetto al contropulsatore attivo, visto che nel caso passivo le fasi di gonfiaggio e sgonfiaggio sono regolate dal flusso sanguigno invece che triggerate dall'esterno. Si è però osservato che in queste condizioni il cambiamento di volume del pallone è piuttosto ridotto e non sufficiente per il raggiungimento dei miglioramenti emodinamici possibili con la contropulsazione attiva. Per incrementare il volume scambiato, si è deciso di collegare il palloncino con un serbatoio esterno: questo, agendo come camera di compensazione, rende possibile un aumento consistente nel quantitativo di gas scambiato, amplificando di conseguenza l'effetto di diminuzione dell'elastanza aortica.

In conclusione, nel dispositivo passivo il palloncino viene collegato, anziché alla pompa e al trigger attivi, ad una sacca esterna riempita di elio, con volume e pressione regolabili, e l'intero sistema palloncino-serbatoio viene gonfiato ad una pressione pari circa a quella media misurata in aorta. Secondo quanto mostrato in Figura 2.10, durante la sistole ventricolare, l'aumento della pressione intraortica induce lo sgonfiaggio passivo del palloncino, facendo passare un certo quantitativo di gas nella camera esterna. Durante la diastole ventricolare, invece, il gas rifluisce dal serbatoio al palloncino, dal momento che la pressione della sacca risulta in questo momento maggiore della pressione in aorta.

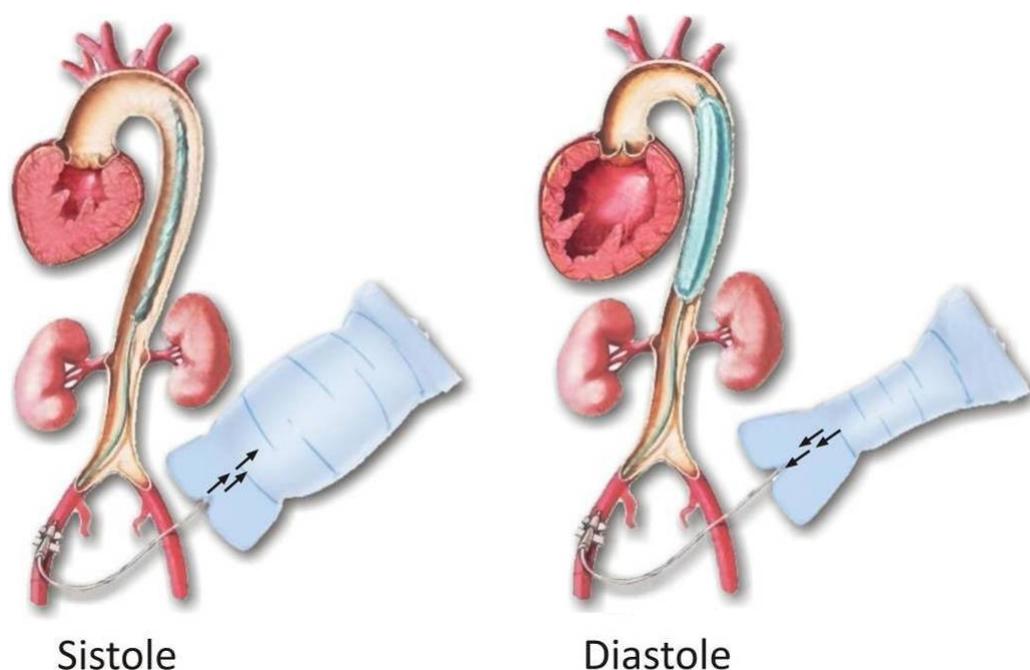


Figura 2.10: Funzionamento del damper

Per un corretto funzionamento il serbatoio esterno deve avere un volume di almeno 10 volte quello del palloncino e deve essere mantenuto al valore della pressione aortica media, cosa piuttosto semplice grazie al sensore che si trova sul catetere. Il valore di pressione viene mantenuto o progressivamente aumentato, in base alla risposta del ventricolo: difatti, se il ventricolo guadagna in efficienza di trasferimento, si verificherà un aumento della gittata, con un innalzamento della pressione aortica media. Infatti, come vedremo, la condizione ottimale si verifica ad un valore di pressione di gonfiaggio leggermente superiore a quello medio basale.

2.2.2 Struttura dell'apparato

Passiamo ora ad una descrizione più accurata del sistema di contropulsazione passiva, che vediamo schematizzato in Figura 2.11.

Il contropulsatore passivo è costituito dalla bombola di elio (A), da una sacca di riempimento (B), da una siringa che consente un riempimento controllato (C), da un serbatoio per lo smorzamento (D), collegato a un manometro che ne verifica la pressione. Tramite il rubinetto per lo switch attivo-passivo (S) è collegato alla centralina dell'IABP, al pallone aortico, all'ECG e al trasduttore di pressione in aorta.

Il contropulsatore, che restituisce segnali di tipo analogico, è interfacciato con una workstation Light (Spark S.r.l., Bologna, Italia), un sistema di acquisizione di segnali bioelettrici in grado di effettuare la conversione analogico/digitale di 8 segnali analogici variabili in un range tra $-2,5$ e $+2,5$ Volt, a 10 bit. Tale sistema consente di inviare tramite fibra ottica gli andamenti pressori ed elettrocardiografici al PC collegato, con una risoluzione pari a 5mV .

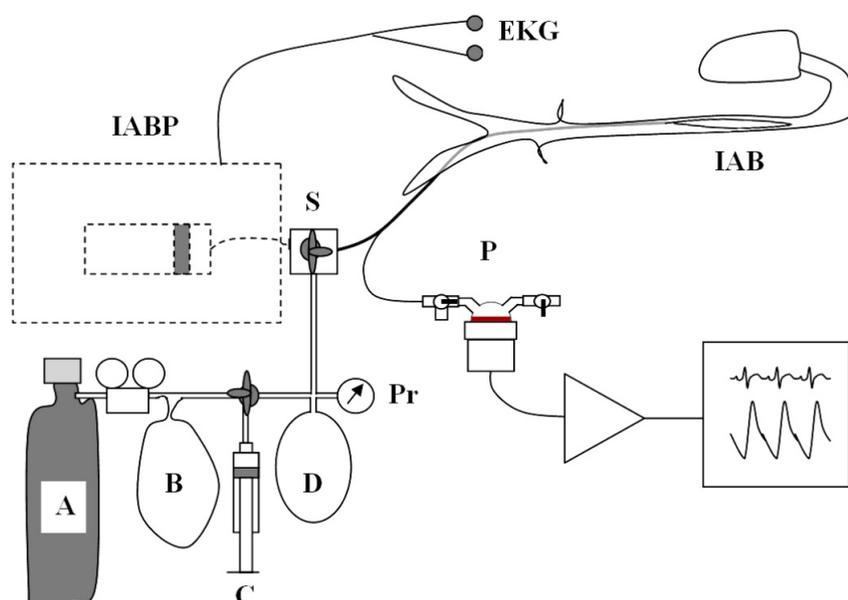


Figura 2.11: Struttura del contropulsatore passivo

Il dispositivo è già stato utilizzato, dopo i primi test in vitro, su un primo gruppo di dieci pazienti, a seguito dell'approvazione del protocollo di applicazione da parte del comitato etico.

Lo switch tra attivo e passivo consente l'immediata reversibilità tra un device e l'altro: il device è infatti stato studiato appositamente in modo da consentire un passaggio immediato dallo stato di contropulsazione passiva a quello di contropulsazione attiva, a garanzia della massima sicurezza nel caso di applicazione in vivo. Lo switch, facendo riferimento alla più dettagliata figura Figura 2.12, è realizzato con rubinetto a tre vie. Altri rubinetti analoghi (A, B, C) sono utilizzati lungo la linea in modo da poter isolare tutte le singole componenti, ovvero la siringa, il serbatoio e la sacca di sicurezza. La siringa garantisce un accurato controllo del quantitativo di gas immesso.

La strumentazione utilizzata sia per la precedente esperienza sia per quella oggetto di questo lavoro, consiste in:

- Palloncino (Datascope®) in poliuretano di varie misure, non distensibile, con catetere vascolare a doppio lume per contropulsazione attiva.
- Serbatoio esterno, costituito da una normale sacca per soluzione fisiologica con capacità 1000ml , vuota e asciutta.
- Bombola di elio al 99%, ad uso medicale, con capacità 5l a 200bar , cui è stato applicato un apposito riduttore di pressione; l'uscita del riduttore è collegato ad una sacca di sicurezza in PVC morbido con capacità 2l : in questa sacca viene

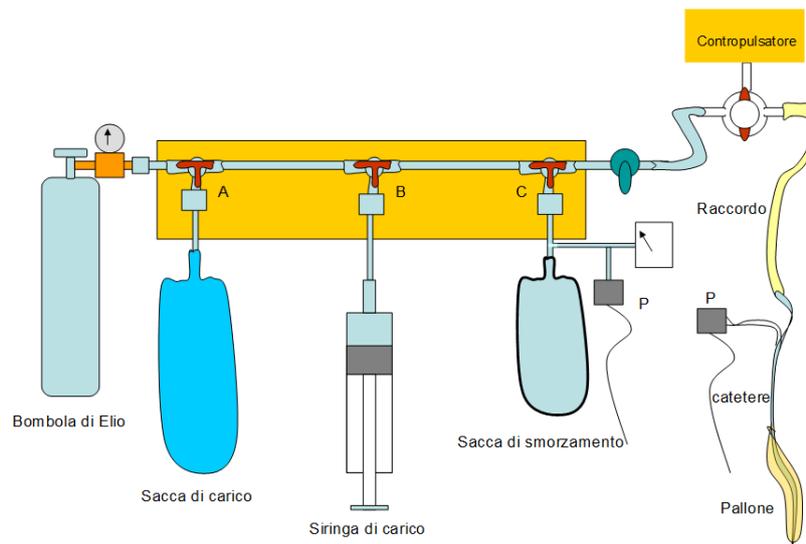


Figura 2.12: Schema dispositivo

immesso l'elio dalla bombola, tenendo lo scarico a croce chiuso, in modo tale da non collegare direttamente tutto il sistema alla bombola aperta e scongiurare il rischio che un eccesso di pressione danneggi sacca e palloncino.



Figura 2.13: Contropulsatore passivo

Capitolo 3

Sperimentazione in vitro

La prima fase del lavoro sperimentale è consistita in una simulazione in vitro, necessaria per la valutazione dell'efficacia della contropulsazione attiva e passiva in casi patologici. Per poter realizzare misurazioni che consentissero una valutazione quantitativa non approssimata, è stato necessario costruire un simulatore del sistema pompa-carico. Infatti, la maggior parte degli studi in merito ha incontrato notevoli difficoltà nella riproduzione di un ventricolo la cui elastanza fosse modificabile, difficoltà che hanno reso spesso necessario l'impiego di ventricoli asportati o di animali, con ovvie problematiche di controllo e di ripetibilità delle misure.

Per le simulazioni meccaniche viene solitamente impiegata, come modello di ventricolo, una pompa pulsatile connessa ad una siringa; questa viene collegata, tramite due valvole unidirezionali, ad un modello di aorta e di atrio. Se l'aorta in cui viene riversata la gittata della siringa è caratterizzata da una parete elastica ed è connessa con un condotto a resistenza idraulica variabile, è possibile ottenere una pulsazione pressoria che bene richiami quella fisiologica. Il suo andamento può essere modificato variando lo *stroke volume* della siringa o il volume e l'elasticità della camera, oppure ancora la resistenza del condotto. Questo sistema è abbastanza funzionale per una serie di simulazioni vascolari, ad esempio per lo studio del comportamento meccanico delle valvole, ma non permette una riproduzione accurata delle varie condizioni di adattamento che vengono a crearsi tra un ventricolo reale ed il sistema arterioso connesso, rendendo quindi difficili anche le valutazioni sul trasferimento energetico, la cui efficienza abbiamo visto essere di grande interesse per il miglioramento di alcune condizioni patologiche.

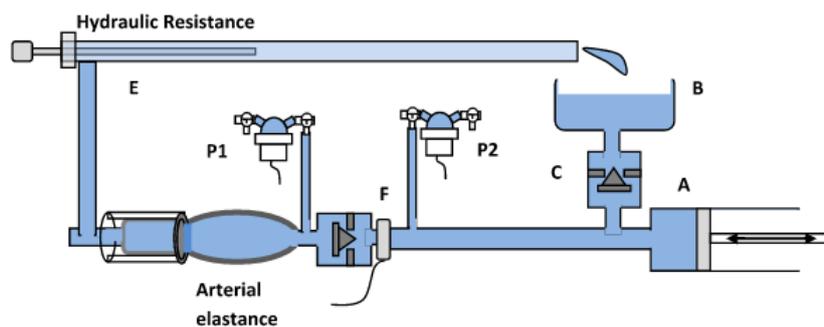


Figura 3.1: Aorta ad elastanza variabile

Negli studi di Suga e Sagawa a cui abbiamo accennato, il trasferimento di energia tra ventricolo ed arteria risulta fortemente dipendente dalle elastanze istantanee delle due camere, di cui il setup sperimentale appena descritto non è in grado di simulare la variabilità fisiologica. Per ovviare a questo problema ed avvicinarsi ad una rappresentazione più realistica si possono chiaramente costruire tubi di diverse forme, dimensioni ed elasticità, in grado di riprodurre l'elastanza del sistema arterioso, ma risulta estremamente complesso costruire un sistema di pompaggio con elastanze istantanee simili a quelle ventricolari. Per ottenere la possibilità di modificare anche l'elastanza ventricolare oltre a quella aortica, si è pensato di utilizzare un nuovo prototipo che consentisse una variazione continua nei valori di elastanza ventricolare. Questo modello, riportato in Figura 3.2, ha reso possibile il raggiungimento di valori di elastanza anche molto piccoli, che ben simulano condizioni patologiche come insufficienza cardiaca, infarto, etc.

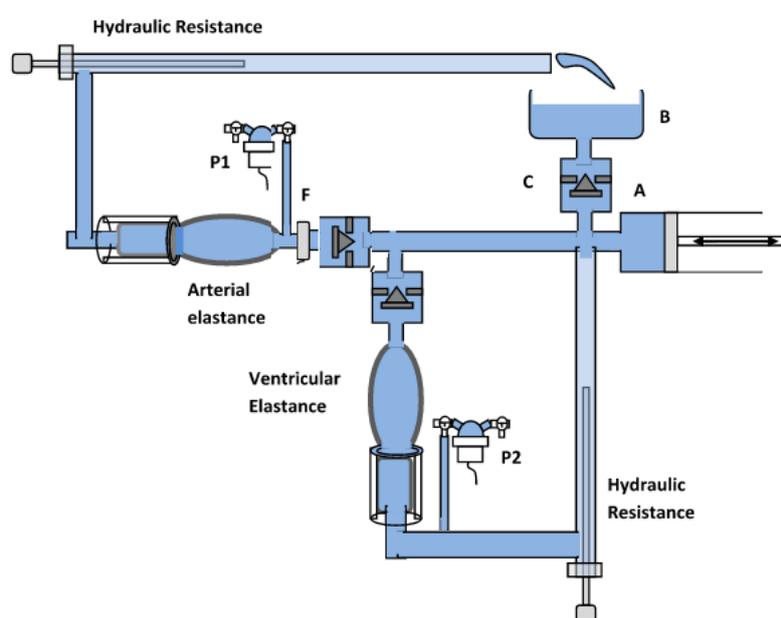


Figura 3.2: Simulatore - struttura

Per ovviare ai problemi elencati prima si è utilizzato il seguente espediente: una camera elastica, di dato volume e spessore, è stata collegata all'uscita della siringa, in parallelo alla linea aortica. Questo setup fa sì che, durante l'eiezione dalla siringa, il fluido eiettato possa andare sia verso l'arteria sia verso la camera parallela, in base all'elastanza reciproca delle due camere. Più alta sarà l'elastanza della camera parallela, maggiore sarà il flusso che passa nel ramo aortico. Per poter modificare l'elastanza delle camere sono stati inclusi nel progetto due cilindri che, scorrendo sulle camere, sono in grado di modificarne la rigidità in maniera continua.

Il setup proposto necessita, per un corretto funzionamento, di alcune valvole unidirezionali applicate in zone strategiche: il sistema infatti funziona correttamente durante la sistole, ma rivela delle problematiche durante la diastole. Questo avviene poichè durante il riempimento della siringa si verifica un ritorno di fluido dalla camera parallela. Per evi-

tare questo flusso retrogrado è stata inserita una valvola all'ingresso della camera, mentre resistenza idraulica variabile si trova sull'altro ingresso. Grazie a questi accorgimenti, quando la valvola aortica si chiude al termine dell'eiezione dalla siringa, la costante di tempo del decadimento pressorio arterioso risulta dipendente solo dall'elastanza arteriosa e dalla resistenza idraulica del vaso. Nella fase di riempimento invece, la siringa riceve il fluido sia dal serbatoio che simula l'atrio, sia dalla camera laterale, in base alla pressione della camera e alla resistenza idraulica della connessione. Il valore di questa resistenza deve essere regolata in modo da avere, all'inizio dell'eiezione, la stessa pressione nella camera laterale e nell'aorta. Questo fa sì che la costante di decadimento delle due camere sia la stessa, pur avendo complianze differenti.

Con il modello descritto si ottiene un ventricolo con elastanza variabile ed un'arteria con elastanza e resistenza idraulica settabili. Risulta a questo punto possibile misurare il lavoro trasferito all'arteria grazie al prodotto dell'integrale del flusso per la pressione arteriosa, ed il lavoro prodotto dalla siringa, dato dal prodotto pressione-flusso all'uscita della stessa. Questo ci permette di osservare le variazioni nell'efficienza della produzione energetica e del suo trasferimento man mano che vengono a modificarsi l'elastanza ventricolare, quella aortica, e la resistenza idraulica.

Per poter eseguire le osservazioni quantitative necessarie, sono stati inseriti all'interno del circuito di Figura 3.2 due trasduttori di pressione (P_1 e P_2) ed un flussimetro (F). I trasduttori sono stati posizionati uno dopo la valvola aortica e l'altro all'uscita della camera ventricolare, in modo da valutare il valore pressorio nel ventricolo e nell'arteria. I trasduttori, Baxter Edwards TrueWave, sono inseriti nel simulatore tramite dei cateteri, e sono collegati, all'altra estremità, a un circuito di amplificazione e modulazione del segnale, poi connesso al dispositivo di raccolta dati. Il segnale di flusso è prelevato tramite flussimetro Biotrenex BL-610, posizionato subito dopo la valvola aortica, in modo da misurare il flusso in ingresso nell'aorta. Il flussimetro è poi collegato al dispositivo di registrazione dati.

All'uscita del ramo aortico è stato inoltre posizionato preventivamente un rubinetto a tre vie, necessario all'inserzione, nella seconda fase della sperimentazione, del catetere del contropulsatore.

3.1 Costruzione e progettazione dell'apparato

Per costruire il modello di aorta e di ventricolo si è scelto di utilizzare dei tubi di silicone, collegati tra loro tramite altri tubi prefabbricati, di diversi diametri. Sono stati realizzati due tipi di tubo per simulare le due camere: uno più compliant, creato a partire da una lastra di silicone bianco stesa a mano, ed uno più rigido, costruito utilizzando un foglio siliconico prefabbricato, opportunamente tagliato e sigillato. I tubi sono stati dimensionati in modo da entrare a misura all'interno del tubo esterno necessario per una corretta simulazione della parete irrigidita: è infatti risultato fondamentale il fatto che i tubi elastici fossero sufficientemente stretti da permettere lo scorrimento del tubo rigido esterno, e allo stesso tempo sufficientemente larghi da non permettere alla parete elastica di estendersi in condizioni di pressioni elevate prima di arrivare a contatto con esso.



Figura 3.3: Tubi in silicone

Per poter collegare i tubi al sistema sono stati costruiti degli appositi connettori con la stampante 3D: questi sono stati progettati in modo da avere una delle due estremità di diametro pari all'incirca a quella del tubo elastico, mentre l'altra, più stretta, di diametro tale che si incastrasse senza perdite all'interno dei tubi siliconici costituenti il circuito.

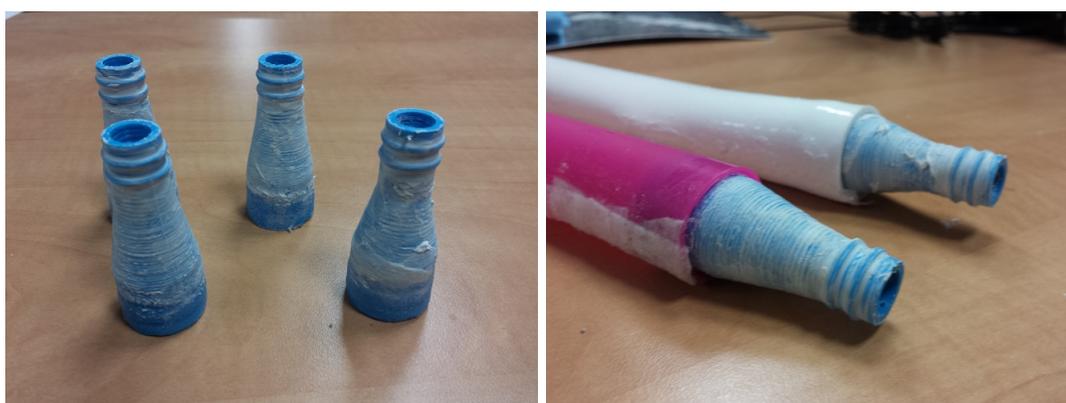


Figura 3.4: Connettori

I tubi sono stati poi collegati in maniera ermetica ai connettori utilizzando del teflon. Prima di procedere ad assemblare il setup sperimentale sono stati impostati la lunghezza dei tubi ed il valore della resistenza idraulica necessari per ottenere il range pressorio desiderato; è poi stato fondamentale misurare l'elastanza dei due tubi di silicone deputati alla simulazione del ventricolo e dell'aorta, in modo da variarne la lunghezza e la rigidità

in maniera idonea e più vicina possibile ad una simulazione realistica.

Si è a questo punto passati alla misurazione dell'elastanza dei tubi prodotti: si è collegata l'entrata del tubo elastico ad una siringa che fosse in grado di aspirare acqua da un contenitore in modo da variare con continuità il volume di acqua all'interno del tubo, mentre l'uscita dello stesso è stato collegata ad un manometro.



Figura 3.5: Setup per il calcolo dell'elastanza

Conoscendo il volume di partenza contenuto all'interno del tubo e tenendo traccia man mano del quantitativo di acqua inseritovi, e registrando corrispondentemente i valori di pressione, si è potuta graficare la curva di elastanza del tubo: in questo modo è stato possibile valutarne il range operativo e adattare di conseguenza la lunghezza sia del tubo interno sia di quello esterno. Le curve ottenute corrispondono a varie condizioni di elastanza, dal momento che il tubo esterno è stato spostato man mano in modo da ricoprire il tubo interno da una lunghezza nulla alla lunghezza complessiva di 20 cm, a step di 5 cm alla volta. Sono quindi state registrate le curve corrispondenti a $\Delta X = 0, 5, 10, 15, 20\text{cm}$ sia per il tubo bianco sia per quello rosa.



Figura 3.6: Setup per il calcolo dell'elastanza

Come incertezza sulla lettura del manometro viene considerato $\pm 2\text{mmHg}$, corrispondente alla singola tacca. Per quanto riguarda la siringa, la precisione è di $\pm 1\text{ml}$. Considerando che nel simulatore la gittata cardiaca è di circa 20 ml e che questa si ripartisce grosso modo 2/3 nell'arteria e 1/3 nel ventricolo, si sono potute a questo punto effettuare

valutazioni quantitative sugli andamenti ottenuti, al fine di scegliere quale dei due tubi fosse più appropriato. Vengono riportati i grafici dell'andamento dell'elastanza ricavata sperimentalmente dai valori di volume e pressione rispettivamente nel tubo rosa e nel tubo bianco.

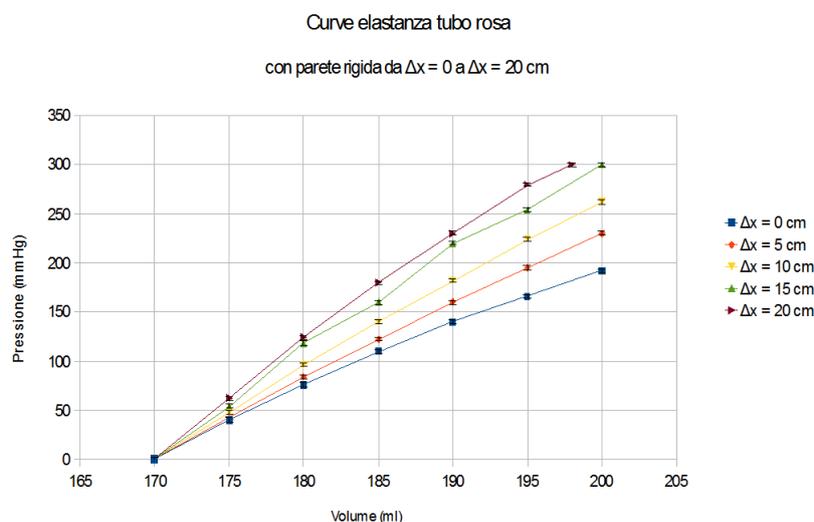


Figura 3.7: Curve di elastanza del tubo rosa

Il tubo più rigido, lungo circa 30cm , si è dimostrato già ben adatto a riprodurre l'andamento pressione-volume aortico fisiologico: come si può notare dal grafico, considerando una gittata di circa 13 ml e un range pressorio da 80 a 130 mmHg , la curva che meglio si adatta all'intervallo risulta quella blu, corrispondente alla parete rigida non inserita.

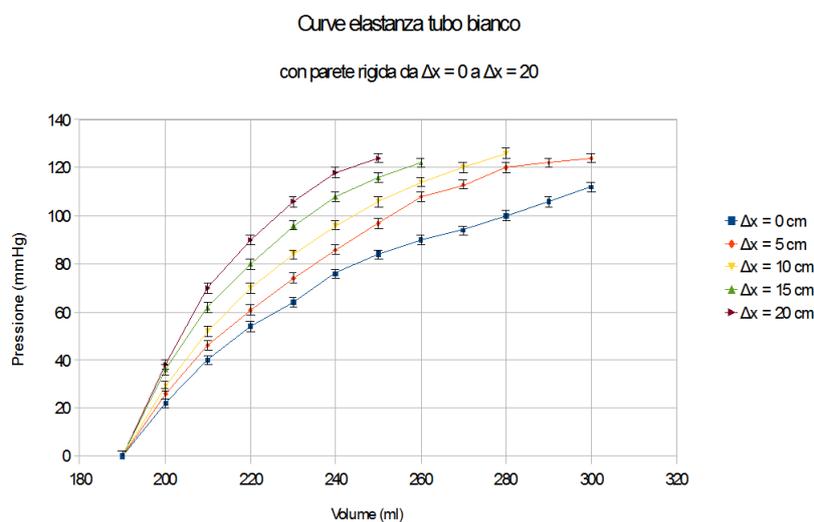


Figura 3.8: Curve di elastanza del tubo bianco

Per quanto riguarda il tubo bianco, si può facilmente notare come risulti eccessivamente compliant per i nostri scopi, dal momento che i valori pressori fisiologici sono difficilmente raggiungibili anche con grandi variazioni di volume. Si è dunque optato per utilizzare un secondo tubo rosa anche per la realizzazione del ventricolo. In questo caso la condizione senza parete rigida deve rappresentare il valore minimo di elastanza,

dovuto ad una condizione patologica. Di conseguenza, per la simulazione della condizione fisiologica si è scelto di intervenire con l'applicazione della parete rigida esterna, rimuovendo la quale è possibile ottenere la condizione patologica di ventricolo con elastanza diminuita. Per ottenere un range pressorio fisiologico con un ΔV di soli 7 ml si è scelto di accorciare il tubo in modo da ottenere curve ancora più ripide che meglio rappresentassero la condizione voluta.

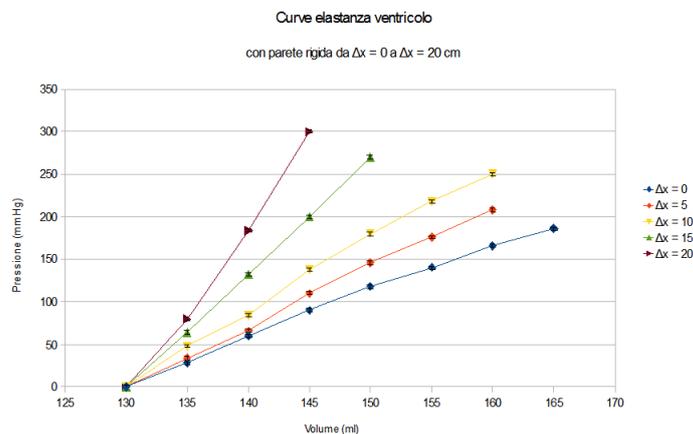


Figura 3.9: Curve di elastanza del tubo rosa accorciato

Per la rappresentazione del ventricolo si considera un range pressorio da 0 a 160mmHg che, con una gittata di 7 ml circa risulta descritta in maniera abbastanza realistica dalla curva più ripida.

Dal momento che le curve ottenute per i tubi rosa mostrano andamenti lineari, si sono estrapolate le rette da cui sono stati ricavati i coefficienti angolari, rappresentativi del valore di elastanza media di ogni condizione.

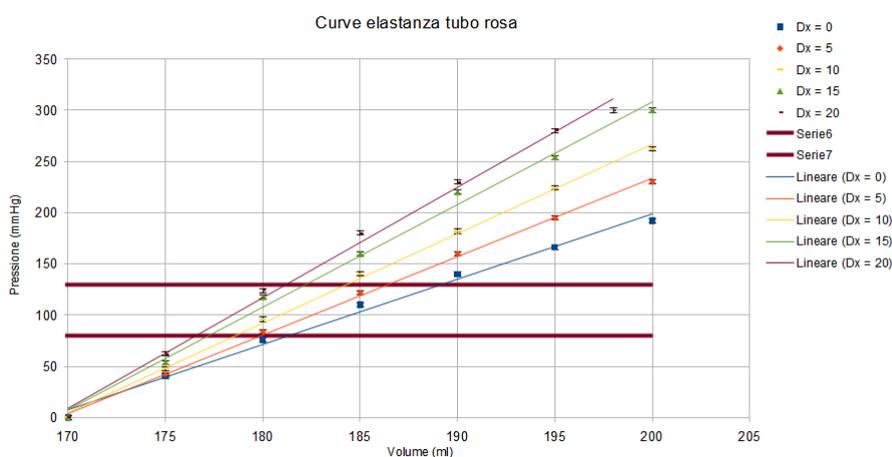


Figura 3.10: Regressione lineare

I coefficienti angolari sono stati quindi plottati insieme al valore di Δx corrispondente, consentendo in questo modo di ricavare l'andamento dell'elastanza in funzione di Δx , che, come si può notare in figura, è pressochè lineare ($R^2 = 0,9946$).

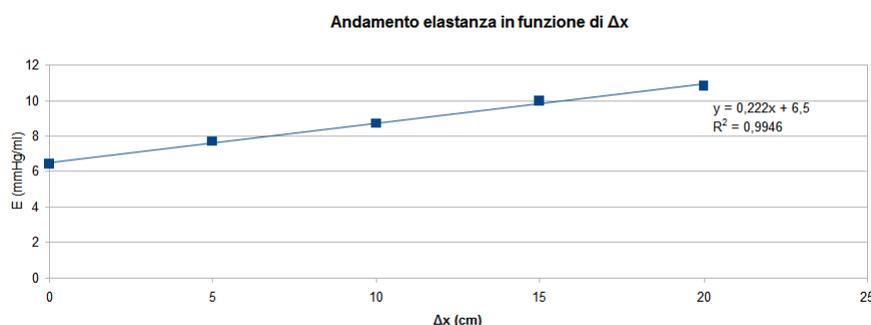


Figura 3.11: Andamento del valore di elastanza

Grazie all'equazione di quest'ultima retta, sarà possibile ricavare il Δx necessario per ottenere uno specifico valore di elastanza.

3.2 Acquisizione dei dati

Tutti gli strumenti di misura citati in precedenza ed inseriti nel setup sperimentale sono stati cablati al sistema Light che, come accennato, è un dispositivo di registrazione e analisi dei segnali. Light è un sistema di acquisizione e digitalizzazione della SparkBio srl, tramite il quale è possibile convertire fino a otto segnali analogici nel range $[0,5]$ V, campionandoli ad una frequenza di 1000 Hz e memorizzandoli a 10 bit. I segnali vengono poi trasmessi su fibra ottica al computer per l'elaborazione.

Prima di iniziare l'acquisizione dei dati è stato necessario calibrare i trasduttori di pressione ed il flussimetro.

Per i primi è stato sufficiente aprire i rubinetti dei trasduttori stessi in modo da avere pressione zero, poi mandare un impulso noto di valore corrispondente a 100 mmHg in modo da salvarne l'ampiezza, affinché costituisse il valore di riferimento per tutto lo svolgimento dell'esperimento.

Per la calibrazione del flussimetro si è raccolto il volume di acqua corrispondente a dieci giri della pompa nell'assetto definitivo, da cui si è estrapolato il valore della singola eiezione aortica, pari a $14ml$. Questo valore è stato confrontato con l'area sottesa alla curva, in modo da ottenere così la corrispondenza digit-volume.

3.3 Simulazione andamenti basali

Per prima cosa, una volta assemblato il setup descritto, sono stati ricavati gli andamenti della pressione aortica, ventricolare e del flusso aortico corrispondenti ad una situazione che per lo studio successivo verrà assunta come basale.

La condizione che è stata fissata come riferimento è quella corrispondente a ventricolo non scompensato (quindi con un valore di elastanza massima dato da un totale inserimento della parete rigida) e ad aorta non irrigidita (ovvero con un valore di elastanza minima conseguente alla completa assenza del tubo esterno).

Questa condizione è stata poi gradualmente modificata simulando diverse situazioni patologiche di scompenso del ventricolo e di irrigidimento dell'aorta, per ognuna delle quali sono stati registrati gli andamenti di pressioni e flusso. Tramite il software sono anche state estrapolate le curve medie della pressione e del flusso aortici. Tutti questi valori, che sono stati registrati durante l'intera sperimentazione per valutare quantitativamente i cambiamenti introdotti durante le fasi di simulazione degli stati patologici, sono risultati necessari per il calcolo del lavoro prodotto, del lavoro trasferito e dell'efficienza del trasferimento energetico, secondo quanto detto precedentemente.

Da queste prime acquisizioni è risultato come il comportamento elastico dei vasi in condizioni di fluido in movimento sia leggermente diverso dai risultati ottenuti in condizioni statiche, con una curva di elastanza che sale in maniera più brusca. Inoltre, a causa della geometria del sistema, non è stato possibile ottenere resistenze periferiche sufficientemente basse, che consentissero di ottenere valori pressori realmente fisiologici. Queste due motivazioni non hanno reso possibile ricreare un range pressorio fisiologicamente coincidente con quello umano: come si può notare dal grafico, gli andamenti riportati individuano valori pressori intorno a $94 - 160\text{mmHg}$, che corrisponderebbero ad uno stato di ipertensione. Tuttavia, essendo l'obiettivo dello studio quello di valutare i cambiamenti indotti da condizioni di scompenso più che la riproduzione fedele dei valori fisiologici, questa condizione è stata comunque assunta come basale: essa ha quindi costituito il riferimento per i casi di scompenso che sono stati simulati.

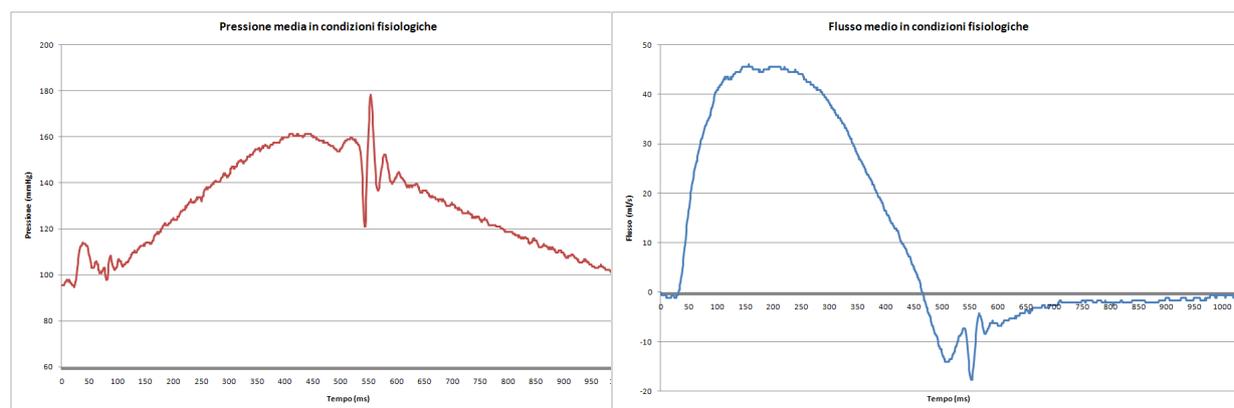


Figura 3.12: Pressione e flusso fisiologici

3.4 Simulazione andamenti patologici

Una volta ottenuti gli andamenti basali si è iniziata la sperimentazione dei casi patologici, ottenuti mediante l'aumento dell'elastanza aortica o la diminuzione di quella ventricolare. Si è condotto un primo studio che valutasse la modifica di una sola delle due elastanze per volta, in modo da valutare l'effetto dato dal singolo aumento/diminuzione. Si sono poi simulate varie condizioni di scompenso che riportassero sia un aumento dell'elastanza aortica sia una diminuzione di quella ventricolare, in modo da avvicinarsi il più possibile a quel che accade nelle normali situazioni patologiche.

3.4.1 Caso di studio: aumento dell'elastanza aortica

E' stata eseguita una serie di prove per verificare l'impatto sugli andamenti pressori e di flusso del graduale inserimento, quattro centimetri alla volta, della parete rigida sull'aorta, considerando il ventricolo nella condizione di base, corrispondente alla parete rigida totalmente inserita.

cm aorta ($\pm 0,1cm$)	cm ventricolo ($\pm 0,1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
0	0	94	160	116,0	66
4	0	88	163	113,0	75
8	0	86	169	113,7	83
12	0	82	173	112,3	91
16	0	77	178	110,7	101
20	0	65	188	106,0	123

Tabella 3.1: Valori pressori - Aumento elastanza aortica con elastanza ventricolare fisiologica (0 cm)

I valori pressori sono rappresentati in Figura 3.13. Si può facilmente notare come la pressione media diminuisca gradualmente, in corrispondenza ad un aumento del polso. Questo avviene dal momento che l'aorta più rigida causa un incremento della pressione sistolica, mentre la pressione diastolica cala, a causa del minore ritorno elastico della parete.

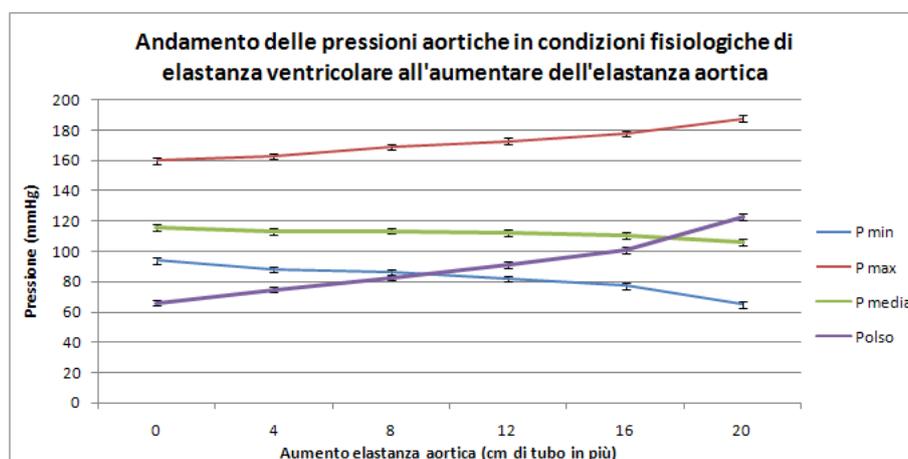


Figura 3.13: Tracciati pressori - Aumento elastanza aortica con elastanza ventricolare fisiologica (0 cm)

Lo stesso andamento è ben visibile osservando i complessi pressori medi: la curva diventa progressivamente più piccata, rivelando il chiaro aumento della P sistolica, che fa alzare il picco, mentre la diminuzione della P diastolica si riflette in un restringimento delle code.

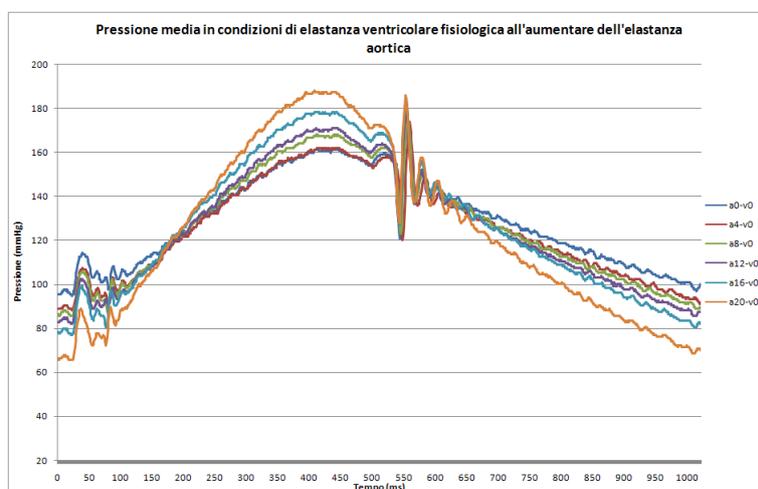


Figura 3.14: Complessi medi pressione - Aumento elastanza aortica con elastanza ventricolare fisiologica (0 cm)

Osservando l'andamento del flusso si può notare che non si verificano sostanziali differenze: come vedremo nell'analisi delle altre condizioni di elastanza, solo la diminuzione della rigidità ventricolare causa una decrescita del flusso aortico, che rimane invece invariato nel caso in cui l'unica elastanza che varia sia quella aortica.

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventr ($\pm 0, 1cm$)	Gittata (ml)
0,0	0,0	13,9
4,0	0,0	14,2
8,0	0,0	14,3
12,0	0,0	14,4
16,0	0,0	13,7
20,0	0,0	13,8

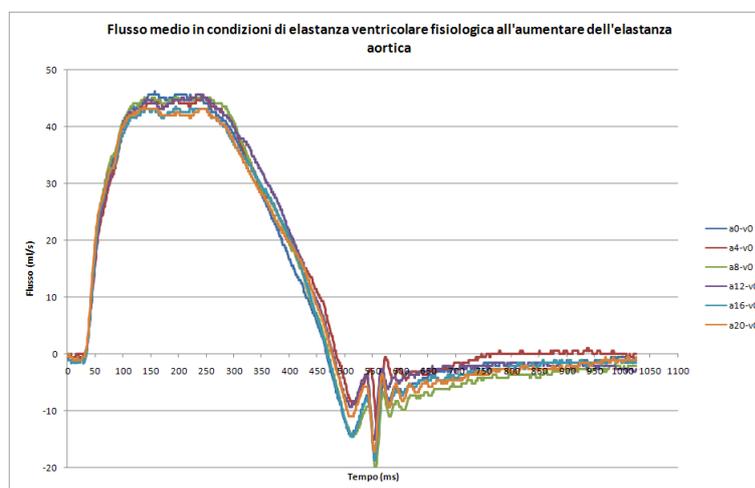


Figura 3.15: Flusso - Aumento dell'elastanza aortica con elastanza ventricolare fisiologica (0 cm)

3.4.2 Caso di studio: diminuzione dell'elastanza ventricolare

La minore lunghezza del ventricolo rispetto all'aorta è stata sfruttata in modo da poter simulare le due condizioni estreme di elastanza, rappresentate rispettivamente dal totale inserimento o dalla mancanza della parete rigida. E' stata quindi eseguita una serie di prove per verificare l'impatto provocato dalla graduale rimozione, anche in questo caso di quattro centimetri alla volta, della parete rigida del ventricolo, sugli andamenti pressori e di flusso. Durante questa fase della sperimentazione l'aorta è stata lasciata nella condizione basale, quindi senza l'inserimento della parete rigida.

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventricolo ($\pm 0, 1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
0,0	0,0	94	160	116	66
0,0	-4,0	90	156	112	66
0,0	-8,0	80	140	100	60
0,0	-12,0	76	136	96	60
0,0	-20,0	66	123	85	57

Tabella 3.2: Valori pressori - Diminuzione dell'elastanza ventricolare con elastanza aortica fisiologica (0 cm)

In questo secondo caso i tracciati pressori si comportano in maniera profondamente diversa: al progressivo allentarsi della camera ventricolare si verifica una diminuzione sia della P sistolica sia della P diastolica. Per quanto riguarda il polso, essendo il decremento di massima e minima pressochè parallelo, non si hanno sostanziali variazioni. Chiaramente la pressione media cala parallelamente alla sistolica ed alla diastolica.

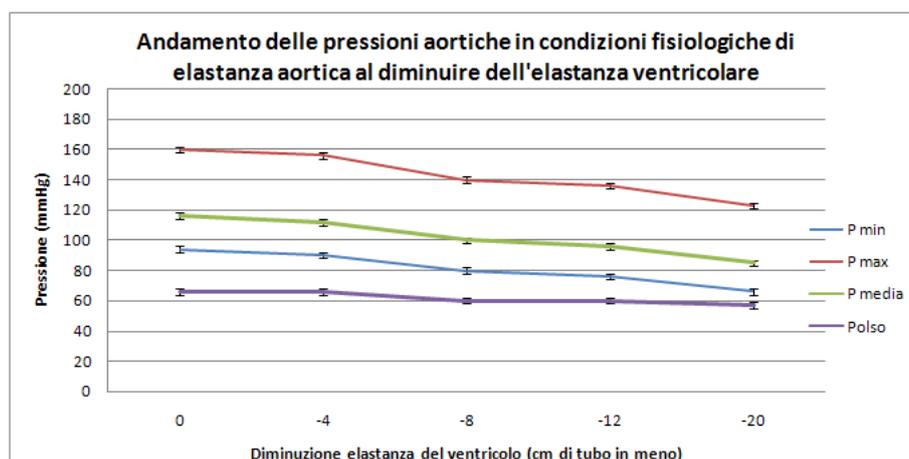


Figura 3.16: Tracciati pressori - Diminuzione dell'elastanza ventricolare con elastanza aortica fisiologica (0 cm)

In questa condizione, essendo la camera ventricolare più compliant, si verifica un maggiore afflusso proprio all'interno del ventricolo rispetto all'aorta, cambiamento di cui la diminuzione pressoria è chiara conseguenza. Il calo si riflette bene nel complesso pressorio medio: come si può notare facilmente in Figura 3.17, la curva si abbassa in maniera sempre maggiore al peggiorare dello stato di scompenso ventricolare, con una differenza di quasi 40 mmHg dalla curva basale a quella di massimo scompenso.

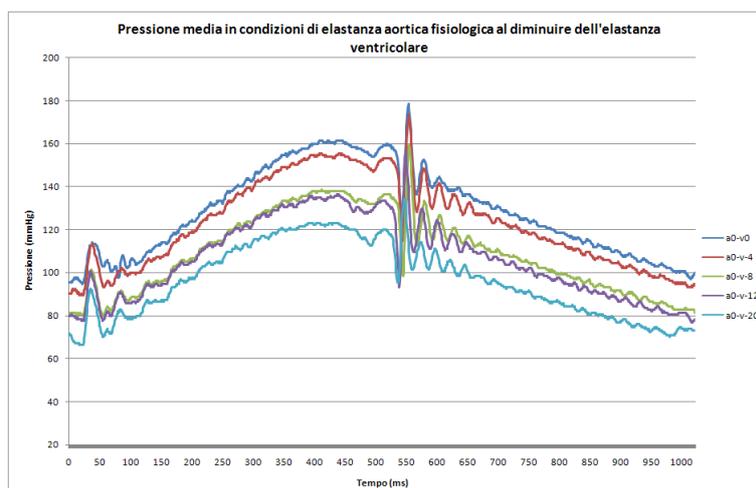
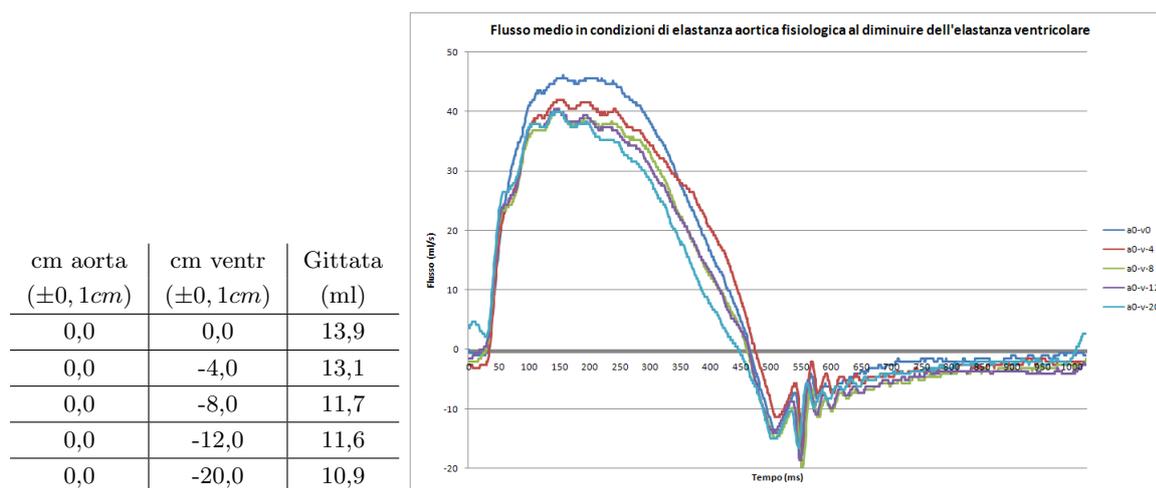


Figura 3.17: Complessi medi pressione - Diminuzione dell'elastanza ventricolare con elastanza aortica fisiologica (0 cm)

Come infatti possiamo vedere nei complessi medi di flusso, l'area sottesa alla curva cala in maniera sensibile, passando dalla curva basale (la più piccata, rappresentata in blu) a quella più bassa di tutte (in azzurro).



cm aorta ($\pm 0,1cm$)	cm ventr ($\pm 0,1cm$)	Gittata (ml)
0,0	0,0	13,9
0,0	-4,0	13,1
0,0	-8,0	11,7
0,0	-12,0	11,6
0,0	-20,0	10,9

Figura 3.18: Flusso - Diminuzione dell'elastanza ventricolare con elastanza aortica fisiologica (0 cm)

Nei casi di diminuzione dell'elastanza ventricolare è quindi significativo il calcolo della componente energetica: i dati rivelano come, al diminuire dell'elastanza del ventricolo, calino sia il lavoro prodotto sia, in misura ancor più evidente, il lavoro trasferito.

cm aorta ($\pm 0,1cm$)	cm ventr ($\pm 0,1cm$)	L tot(J) ($\pm 10\%$)	L trasf (J) ($\pm 10\%$)	Efficienza
0,0	0,0	0,355	0,234	0,658
0,0	-4,0	0,342	0,209	0,611
0,0	-8,0	0,305	0,175	0,575
0,0	-12,0	0,301	0,168	0,557
0,0	-20,0	0,277	0,135	0,488

Tabella 3.3: Calcolo del lavoro e dell'efficienza - Diminuzione dell'elastanza ventricolare con elastanza aortica fisiologica (0 cm)

Questa variazione si riflette in un netto peggioramento dell'efficienza energetica del sistema pompa-carico, condizione che esemplifica bene quel che accade nei casi di scompenso, in cui la maggiore compliance del ventricolo (spesso accoppiata ad un irrigidimento dell'aorta) fa sì che il trasferimento energetico si riduca in maniera sensibile.

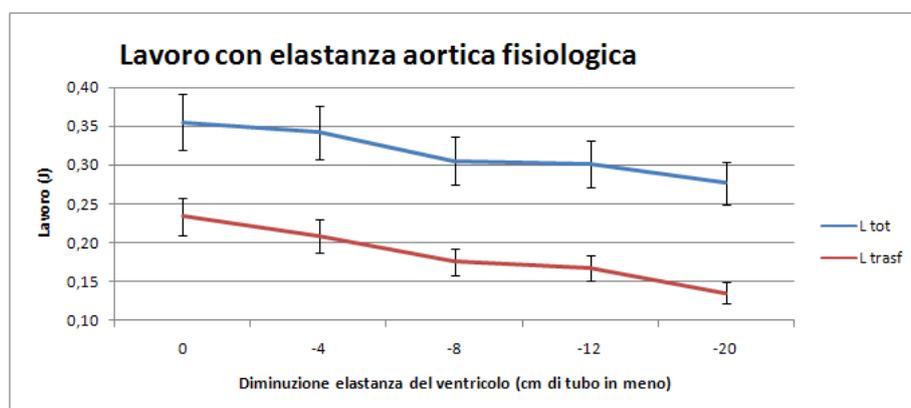


Figura 3.19: Lavoro prodotto e trasferito - Diminuzione dell'elastanza ventricolare con elastanza aortica fisiologica (0 cm)

3.4.3 Simulazione di quattro condizioni patologiche di scompenso nel caso di un'aorta mediamente irrigidita

Dopo aver esaminato le condizioni in cui veniva modificato un parametro alla volta, sono stati eseguiti controlli incrociati per la valutazione di condizioni miste.

Per l'aorta sono state simulate, oltre alla condizione basale già vista, una condizione di incremento medio ed una di incremento elevato dell'elastanza: queste due situazioni sono state realizzate inserendo la parete rigida fino ad una lunghezza rispettivamente di 10 e 20 cm. Le tre casistiche sono state combinate con situazioni di scompenso lieve, medio, alto e grave del ventricolo: in questo caso la parete rigida è stata man mano sfilata di 4, 8, 12, e 20 cm.

La realizzazione di tutte le condizioni incrociate (i cui andamenti sono riportati integralmente in Appendice insieme ai valori corrispondenti) è servita per valutare a quale delle condizioni di elastanza aortica applicare la contropulsazione in riferimento alle quattro situazioni patologiche di scompenso ventricolare di differente gravità.

Il miglior modo per simulare condizioni patologiche realistiche è sembrato quello di combinare un aumento dell'elastanza aortica con una diminuzione di quella ventricolare: infatti nelle reali situazioni di scompenso la condizione di diminuzione di elastanza ventricolare è non di rado associata ad un'aumentata elastanza aortica dovuta all'età del paziente.

Dopo aver quindi analizzato le due condizioni di aumento di elastanza aortica citate, abbinare alle quattro condizioni di scompenso, si è scelto di utilizzare il valore di elastanza aortica intermedio: vengono quindi riportati per esteso i valori e gli andamenti delle quattro simulazioni che corrispondono alla condizione di inserimento della parete rigida in aorta di 10 cm e rispettivamente a -4, -8, -12, -20 cm di parete rigida nel ventricolo. A questi si farà riferimento come a quattro livelli di scompenso di gravità crescente.

Man mano che lo scompenso aumenta si verifica, come visto anche nel caso di aorta senza parete rigida, una diminuzione parallela nei valori della pressione sistolica e diastolica.

cm aorta ($\pm 0,1\text{cm}$)	cm ventricolo ($\pm 0,1\text{cm}$)	P min ($\pm 2\text{mmHg}$)	P max ($\pm 2\text{mmHg}$)	P media ($\pm 2\text{mmHg}$)	Polso ($\pm 4\text{mmHg}$)
10,0	-4,0	73	152	99,3	79
10,0	-8,0	70	150	96,7	80
10,0	-12,0	63	139	88,3	76
10,0	-20,0	53	126	77,3	73

Tabella 3.4: Valori pressori - Diminuzione elastanza ventricolare con elastanza aortica media (10 cm)

Il calo è anche in questo caso dovuto alla maggiore complianza ventricolare, che si riflette ancora una volta in una diminuzione del flusso aortico e dell'efficienza energetica.

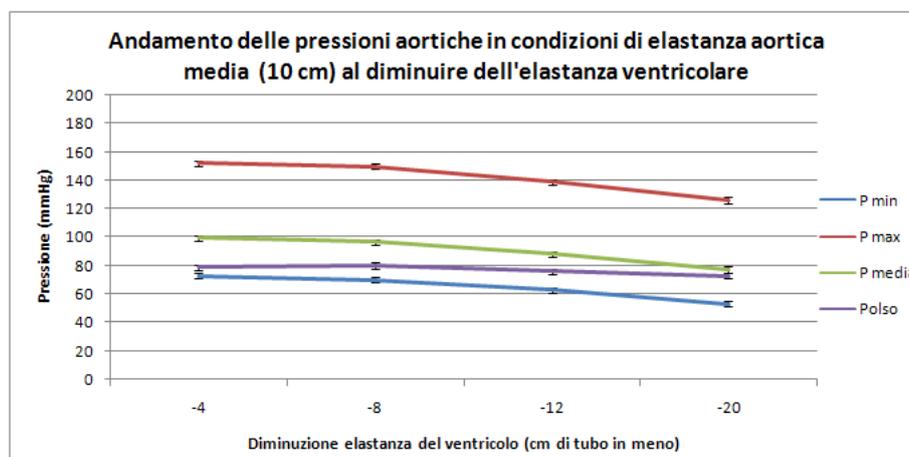


Figura 3.20: Tracciati pressori - Diminuzione elastanza ventricolare con elastanza aortica media (10 cm)

I complessi pressori riflettono esattamente l'andamento visto prima, con un marcato abbassamento della curva.

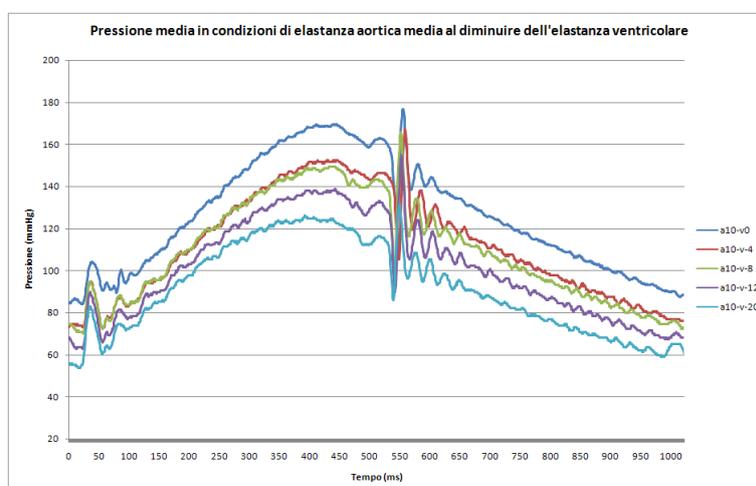


Figura 3.21: Complessi medi pressione - Diminuzione elastanza ventricolare con elastanza aortica media (10 cm)

Per quanto riguarda i flussi, si ha nuovamente una netta diminuzione dell'area sottesa alla curva e si può inoltre notare una progressiva variazione nella morfologia, che tende a diventare meno simmetrica e più piccata ad inizio sistole. Questo potrebbe essere conseguenza di un trasferimento energetico non equamente distribuito durante l'eiezione.

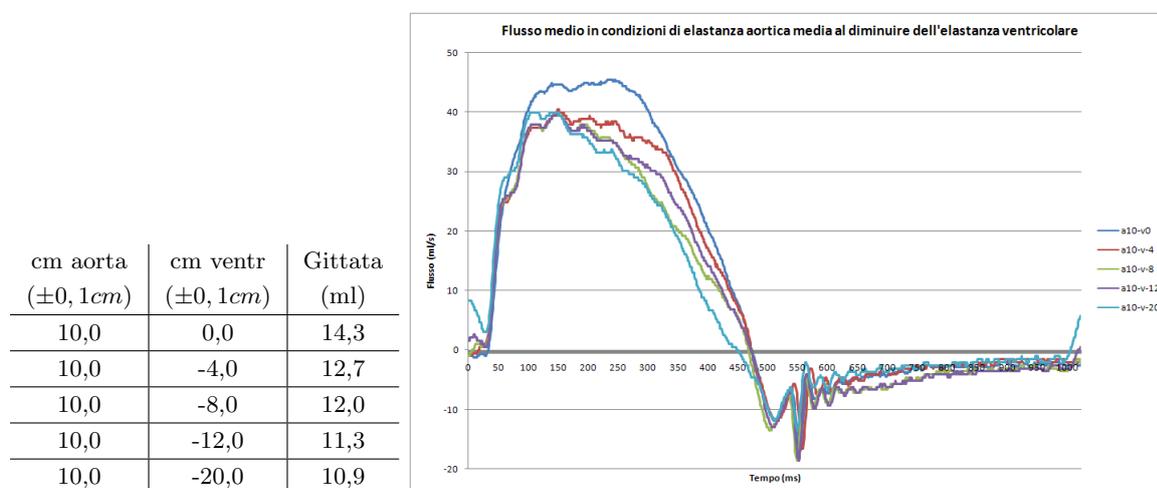


Figura 3.22: Flusso - Diminuzione elastanza ventricolare con elastanza aortica media (10 cm)

Il calcolo del lavoro rivela un calo progressivo, soprattutto nel quantitativo di lavoro trasferito, dovuto all'aorta irrigidita che acuisce la problematica di mismatch tra le elastanze delle due camere.

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventr ($\pm 0, 1cm$)	L tot (J) ($\pm 10\%$)	L trasf (J) ($\pm 10\%$)	Efficienza
10,0	-4,0	0,320	0,194	0,605
10,0	-8,0	0,319	0,171	0,536
10,0	-12,0	0,297	0,162	0,546
10,0	-20,0	0,276	0,129	0,467

Tabella 3.5: Calcolo del lavoro e dell'efficienza - Diminuzione elastanza ventricolare con elastanza aortica media (10 cm)

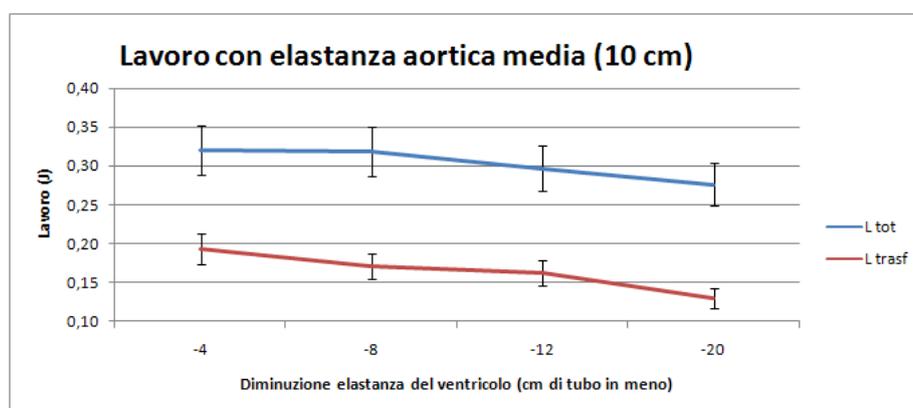


Figura 3.23: Lavoro prodotto e trasferito - Diminuzione dell'elastanza ventricolare con elastanza aortica media (10 cm)

3.4.4 Valutazione della gittata

Per una valutazione preventiva dell'efficacia della contropulsazione, il cui obiettivo è la diminuzione dell'elastanza aortica, sono stati confrontati i valori della gittata relativi alle varie condizioni di scompenso in rapporto al valore di elastanza aortica. I grafici in Figura 3.24 riportano un consistente aumento del flusso aortico al diminuire dell'elastanza imposta dall'esterno con la parete rigida.

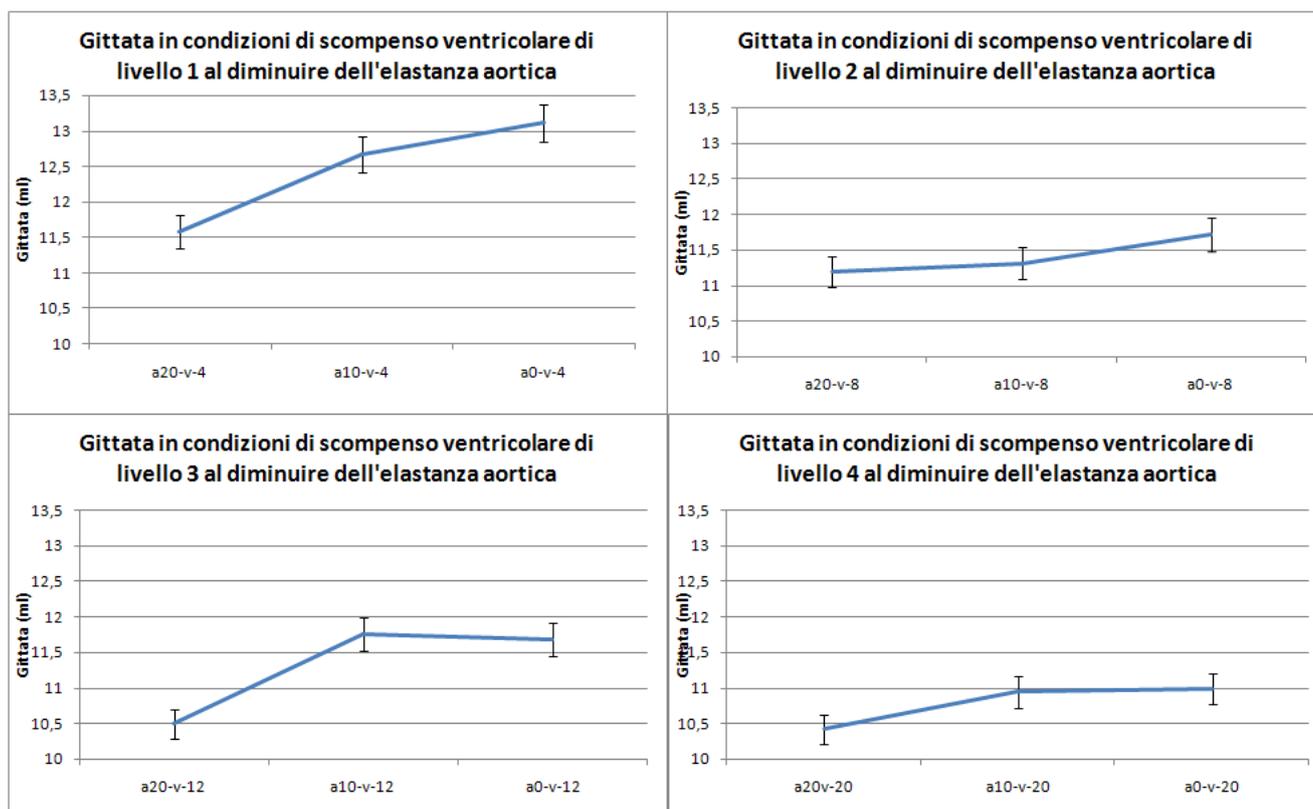


Figura 3.24: Andamento della gittata nei quattro livelli di scompenso al diminuire dell'elastanza aortica

Dal momento che un aumento ben visibile si verifica in tutti i casi considerati, è facile prevedere che l'effetto dato dalla diminuzione dell'elastanza aortica ottenibile tramite l'utilizzo del contropulsatore sarà analoga a quella ottenuta con la progressiva rimozione della parete rigida: si ha così la conferma della validità dell'approccio di tipo biomeccanico.

Capitolo 4

Contropulsazione attiva e passiva

Per poter applicare il catetere del contropulsatore è stato leggermente modificato il setup sperimentale, come si può notare in Figura 4.1: è stato inserito un rubinetto a tre vie, collegato all'introduttore del pallone, per consentire l'inserzione in aorta del catetere. La lunghezza del pallone, di 25 cm, è stata dimezzata per meglio adattarsi alla ridotta gittata della siringa del simulatore.

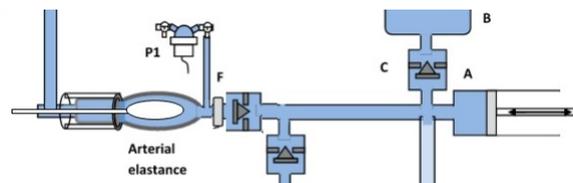


Figura 4.1: Setup per contropulsazione

L'applicazione della contropulsazione è ben visibile anche nei segnali non elaborati:

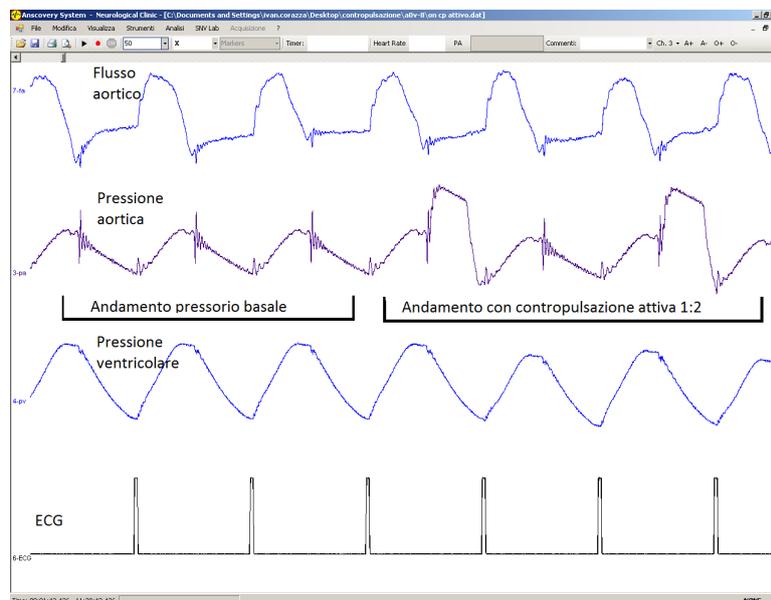


Figura 4.2: Schermata Light

4.1 Applicazione della contropulsazione attiva e passiva ai quattro casi patologici

L'ultima fase della sperimentazione è consistita nell'applicare la contropulsazione, prima attiva e poi passiva, ai quattro casi patologici descritti in precedenza. Questa fase è servita a verificare se e quanto l'impatto della terapia sia differente a seconda della gravità del mismatch e ad analizzare in quali condizioni risulti particolarmente indicato l'utilizzo del dispositivo passivo.

Per ogni condizione di scompenso ventricolare sono stati registrati in successione gli andamenti di pressioni e flusso prima senza contropulsazione, poi attivando la contropulsazione attiva. Per quanto riguarda la contropulsazione passiva, la camera collegata al catetere è stata portata gradualmente a pressioni sempre più elevate, a partire da un livello poco sopra la diastolica fino a circa il valore della sistolica. L'effetto di contropulsazione è iniziato una volta che la pressione nella camera ha raggiunto il valore medio di quella aortica: da questo valore in poi inizia infatti, in ogni condizione, un consistente scambio di gas tra camera e pallone, che è stato registrato tramite un trasduttore di pressione collegato alla sacca del gas. I valori della contropulsazione attiva sono riportati solo nella tabella in cui vengono raccolti i dati relativi al lavoro e nei grafici relativi al flusso e alla gittata: questo perchè nel caso di contropulsazione attiva l'andamento pressorio viene totalmente modificato e il valore della massima perde il proprio significato, cosa che la rende una condizione completamente a sè stante. Per quanto riguarda il flusso, invece, è parso opportuno riportare il tracciato della condizione attiva per poter valutare quantitativamente il suo effetto rispetto alla condizione passiva ottimale. Nelle tabelle del lavoro i valori della contropulsazione attiva sono stati inclusi per esemplificare come, in questo caso, il lavoro non risulti più totalmente a carico del ventricolo proprio perchè viene svolto dalla pompa che fornisce energia dall'esterno.

4.1.1 Primo livello di scompenso ventricolare

Per prima cosa sono stati registrati i valori di pressione in aorta corrispondenti alle varie condizioni di gonfiaggio della camera:

Condizione	P pallone ($\pm 2mmHg$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	ΔP pallone
Basale	0	68	151	95,7	0
cpp 60	60	70	152	97,3	2
cpp 70	70	75	156	102,0	3
cpp 80	80	78	155	103,7	2
cpp 90	90	81	153	105,0	5
cpp 100	100	88	145	107,0	7
cpp 110	110	95	138	109,3	9
cpp 120	120	105	127	112,3	12
cpp 130	130	100	133	111,0	11
cpp 140	140	83	139	101,7	7

Tabella 4.1: Valori pressori - Primo livello di scompenso ventricolare

Come si può notare, l'effetto massimo di variazione della pressione all'interno della camera stessa si verifica per un valore superiore alla media in aorta (massimo effetto del damper con il pallone a 120 mmHg rispetto ad una media di circa 95). Una volta superato questo valore, la pressione nella camera e nel pallone è troppo alta per permettere uno scambio di gas significativo, quindi, dopo di una fase di picco, l'effetto va gradualmente calando.

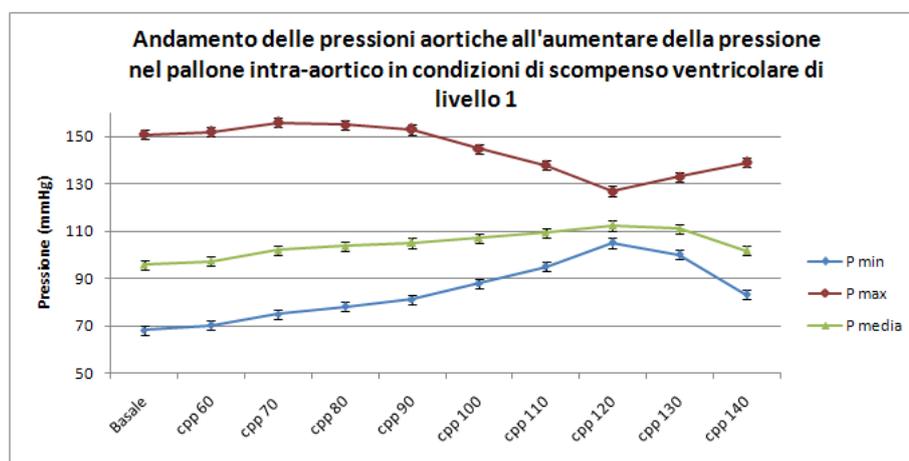


Figura 4.3: Tracciati pressori - Primo livello di scompenso ventricolare

I tracciati pressori evidenziano molto bene ciò che accade man mano che la condizione di gonfiaggio della camera si avvicina alla condizione ottimale: la sistolica cala bruscamente (di circa il 16%), mentre la diastolica si alza (del 54%), causando quindi un aumento nella pressione media (del 17%) e una diminuzione del polso pressorio. La forma della curva pressoria si appiattisce gradualmente: man mano che la sistolica cala, il picco decresce e allo stesso tempo le code aumentano. L'effetto è estremamente evidente nella differenza tra la condizione basale (in blu) e quella di massimo effetto della contropulsazione (in verde chiaro).

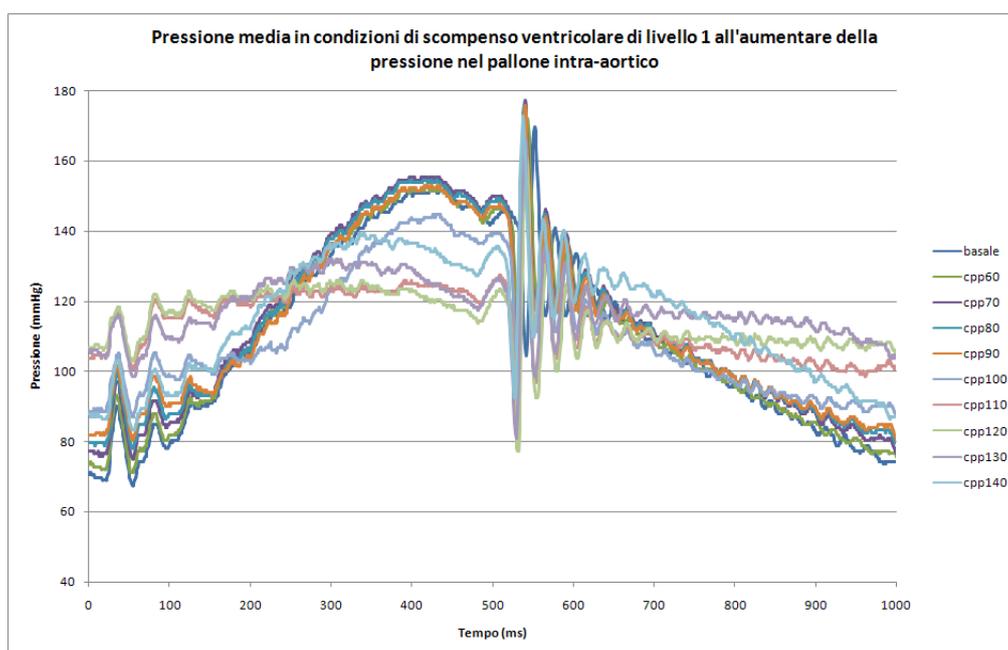


Figura 4.4: Pressione media - Primo livello di scompenso ventricolare

Nei complessi medi di flusso è stato riportato anche l'effetto della contropulsazione attiva, in modo da poter quantificare l'efficacia della contropulsazione passiva in paragone alla prima. Possiamo notare come il flusso aortico subisca un repentino innalzamento quando viene attivato il contropulsatore attivo, rappresentato in rosso. Un grande cambiamento si nota però anche nella condizione ottimale di funzionamento del contropulsatore passivo: la curva verde appare anch'essa molto più piccata rispetto a quella basale, rappresentata in blu.

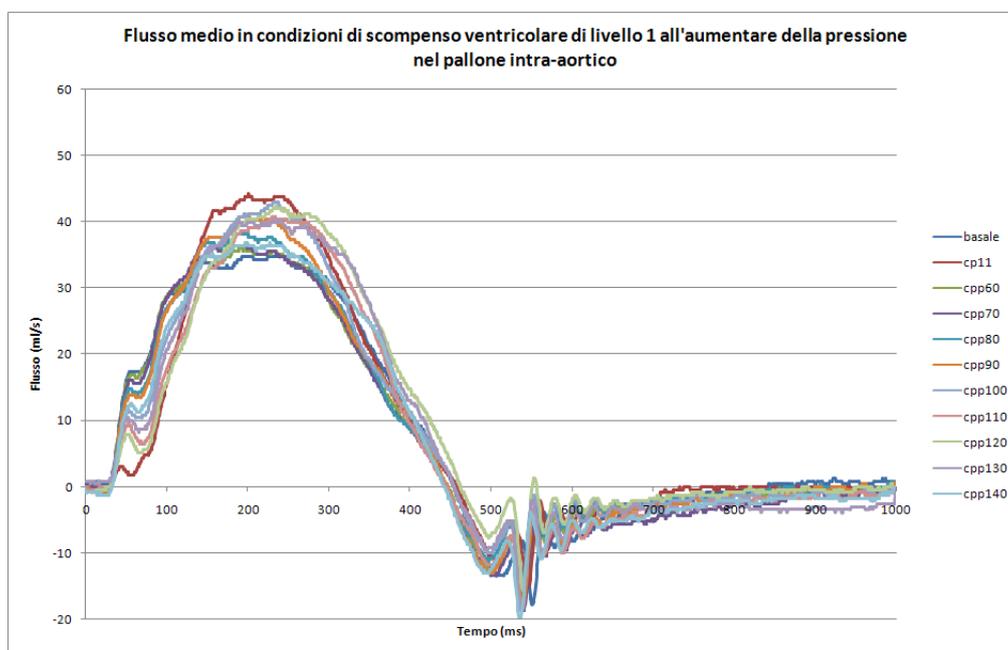


Figura 4.5: Flusso medio - Primo livello di scompenso ventricolare

Anche il calcolo dell'efficienza energetica rispecchia l'efficacia del contropulsatore passivo: in corrispondenza di una pressione di gonfiaggio di 120 mmHg vediamo che risulta presente, più che un aumento del lavoro totale, un consistente aumento del lavoro trasferito, il che dimostra l'efficacia della riduzione del disadattamento biomeccanico. L'efficienza presenta infatti un aumento di ben il 13,7%.

Condizione	L tot (J) (±10%)	L trasf (J) (±10%)	Efficienza
Basale	0,305	0,143	0,467
cp 1:1	0,179	0,080	0,448
cpp 60	0,309	0,136	0,440
cpp 70	0,317	0,145	0,457
cpp 80	0,315	0,136	0,434
cpp 90	0,312	0,147	0,471
cpp 100	0,300	0,148	0,493
cpp 110	0,312	0,144	0,461
cpp 120	0,314	0,167	0,531
cpp 130	0,319	0,167	0,522
cpp 140	0,313	0,143	0,459

Tabella 4.2: Valori lavoro

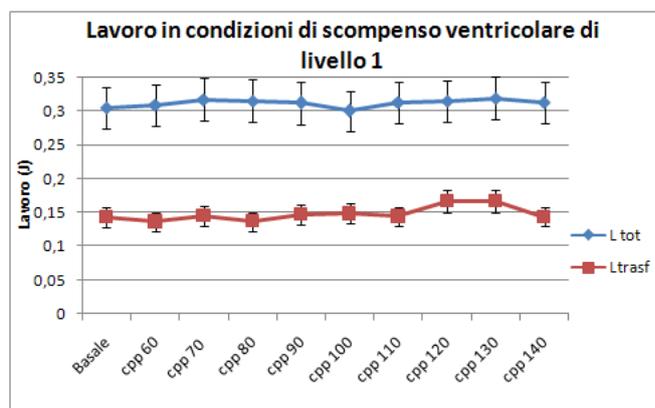


Figura 4.6: Andamento L tot - L trasf

In ultimo vediamo che la gittata presenta un picco significativo, rispetto alla condizione basale, proprio nella condizione attesa di 120 mmHg di gonfiaggio della camera.

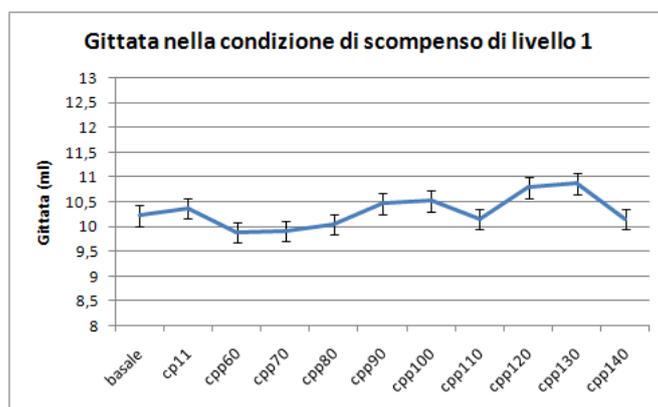


Figura 4.7: Gittata - Primo livello di scompenso ventricolare

4.1.2 Secondo livello di scompenso ventricolare

La procedura appena descritta è stata ripetuta nella seconda condizione di scompenso, che mostrava come valori basali una massima di 142 ed una minima di 61.

L'andamento delle pressioni, man mano che aumenta il gonfiaggio del catetere, riflette quanto visto nella trattazione dello scompenso di livello 1, con un rapido decremento della pressione sistolica, che passa da 142 a 118 mmHg, mentre la diastolica ha un incremento da 61 a 96 mmHg; questo causa, come visto prima, un aumento della pressione media ed una brusca diminuzione del polso.

Condizione	P pallone ($\pm 2\text{mmHg}$)	P min ($\pm 2\text{mmHg}$)	P max ($\pm 2\text{mmHg}$)	P media ($\pm 2\text{mmHg}$)	ΔP pallone
Basale	0	61	142	88,0	0
cpp 60	60	67	143	92,3	3
cpp 70	70	70	142	94,0	3
cpp 80	80	73	140	95,3	4
cpp 90	90	81	137	99,7	7
cpp 100	100	89	123	100,3	10
cpp 110	110	96	118	103,3	14
cpp 120	120	107	127	113,7	13
cpp 130	130	73	132	92,7	6

Tabella 4.3: Valori pressori - Secondo livello di scompenso ventricolare

Come si può notare facilmente dal grafico che riporta gli andamenti pressori, il raggiungimento di questa condizione è graduale: man mano che aumenta la pressione nel damper si nota un effetto di contropulsazione sempre maggiore, fino al raggiungimento dei valori citati in corrispondenza di una pressione nella sacca di 110 mmHg.

Il punto di massimo scambio di gas tra catetere e sacca esterna è facilmente individuabile osservando dove il ΔP della sacca è massimo.

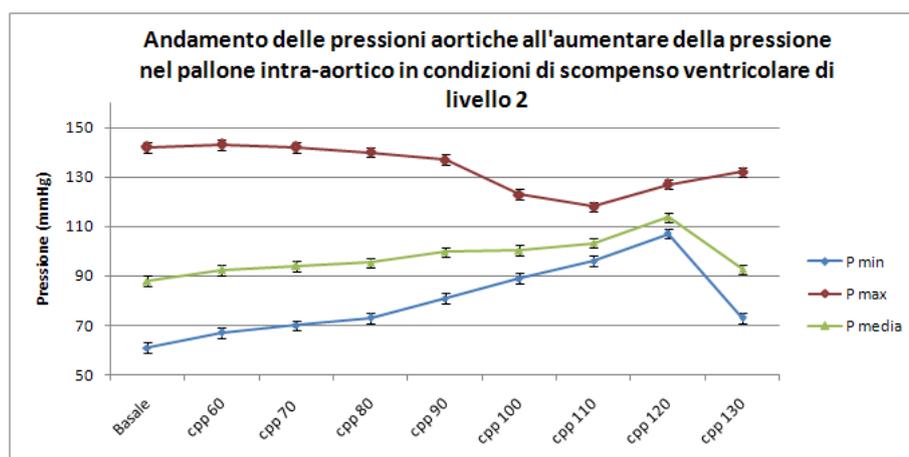


Figura 4.8: Tracciati pressori - Secondo livello di scompenso ventricolare

In questo caso abbiamo una diminuzione della sistolica di circa il 17%, un aumento della diastolica del 57% e della media del 17%: i valori sono perfettamente in linea con quanto visto nel caso precedente.

Possiamo notare come gli andamenti pressori rispecchino, ancora una volta, il consistente cambiamento dato dall'applicazione del contropulsatore, con una forma d'onda che si appiattisce in maniera estremamente evidente, passando dal tracciato blu corrispondente al valore basale alla traccia rosa relativa alla pressione di 110 mmHg nella sacca.

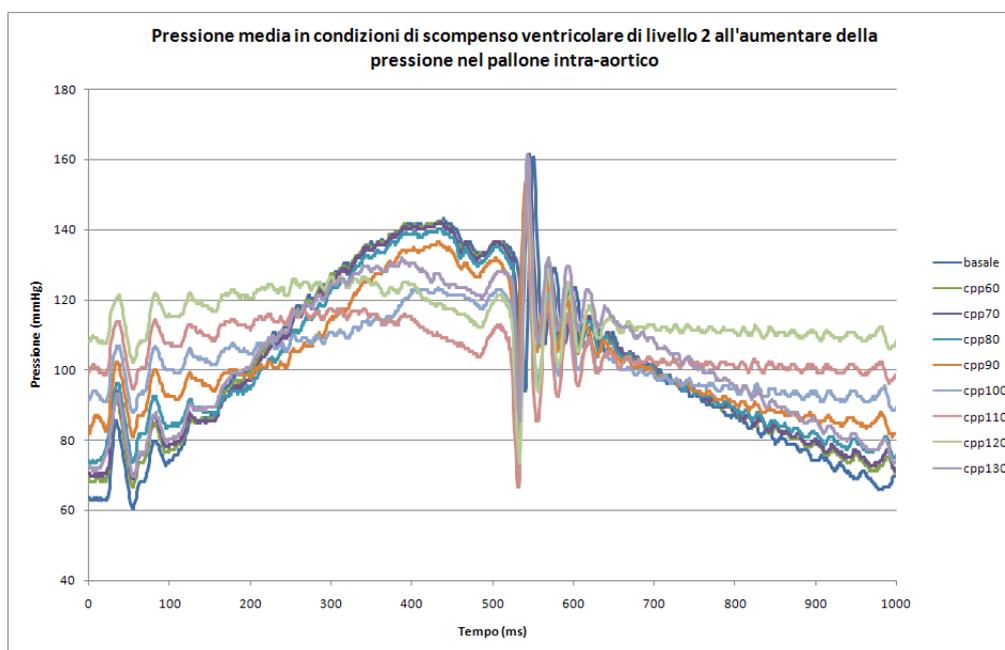


Figura 4.9: Pressione media - Secondo livello di scompenso ventricolare

Anche i complessi medi di flusso rispecchiano l'efficacia della metodica, dal momento che la curva di massimo effetto risulta ancora una volta abbastanza vicina a quella data dalla contropulsazione attiva (le curve sono rispettivamente quella in rosa e quella in rosso).

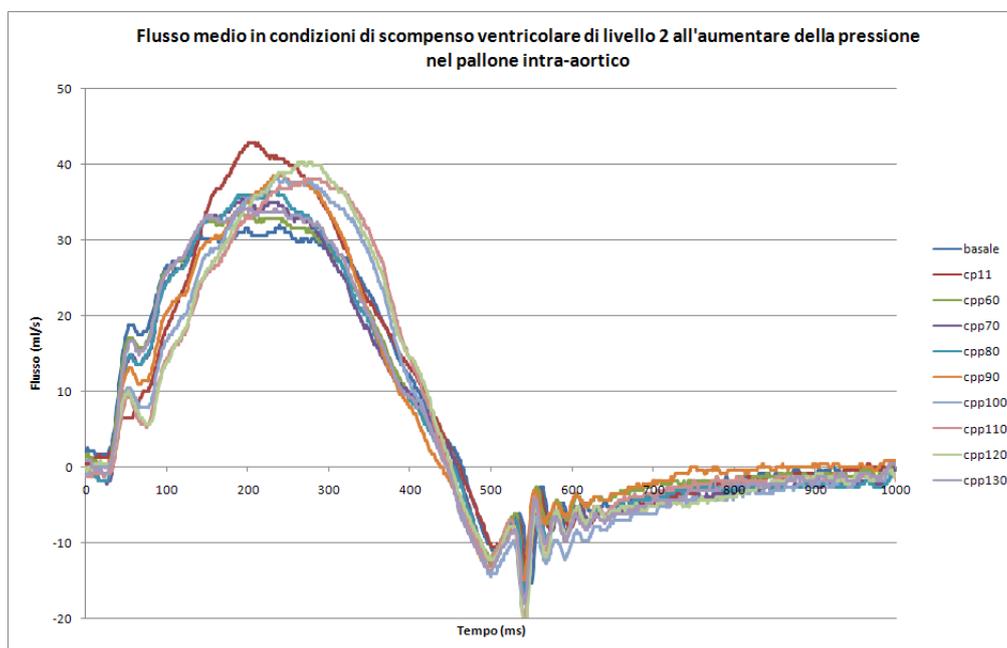


Figura 4.10: Flusso medio - Secondo livello di scompenso ventricolare

Nella condizione di contropulsazione ottimale si ha un notevole aumento del lavoro trasferito, mentre il lavoro totale cresce in maniera minore, coerentemente con il miglioramento del matching dato dalla diminuzione di elastanza aortica causata dal pallone. L'efficienza del trasferimento energetico ha infatti un incremento di più del 10%.

Condizione	L tot (J) ($\pm 10\%$)	L trasf (J) ($\pm 10\%$)	Efficienza
Basale	0,290	0,129	0,443
cp 1:1	0,167	0,070	0,420
cpp 60	0,291	0,124	0,427
cpp 70	0,289	0,119	0,410
cpp 80	0,287	0,126	0,438
cpp 90	0,285	0,126	0,443
cpp 100	0,283	0,138	0,487
cpp 110	0,295	0,144	0,490
cpp 120	0,317	0,146	0,460
cpp 130	0,286	0,125	0,436

Tabella 4.4: Valori lavoro

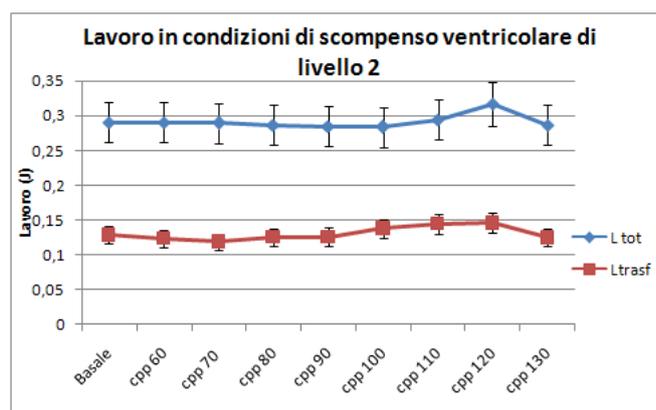


Figura 4.11: Andamento L tot - L trasf

In ultimo vediamo che la gittata, che mostra un chiaro picco nella condizione di contropulsazione attiva, rivela, come conseguenza del miglior accoppiamento energetico, un andamento progressivamente crescente all'innalzarsi della pressione nel pallone.

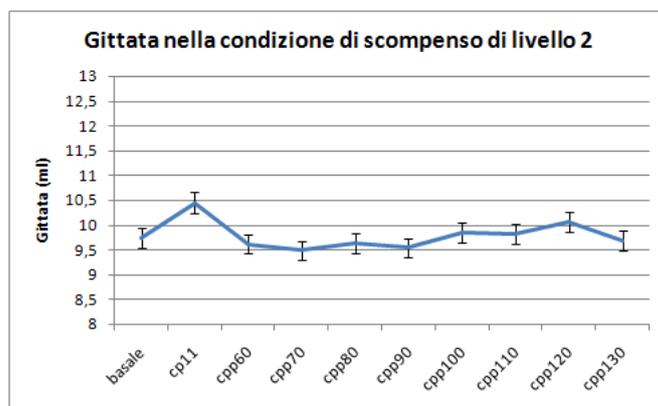


Figura 4.12: Gittata - Secondo livello di scompeso ventricolare

4.1.3 Terzo livello di scompeso ventricolare

Nella terza condizione di scompeso, che presenta una minima e una massima basali rispettivamente a 56 e 130 mmHg, la condizione ottimale di contropulsazione risulta invece intorno a 100 mmHg, sempre circa 20 mmHg al di sopra del valore medio.

Condizione	P pallone ($\pm 2mmHg$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	ΔP pallone
Basale	0	56	130	80,7	0
cpp 60	60	62	131	85,0	3
cpp 70	70	67	130	88,0	4
cpp 80	80	69	127	88,3	7
cpp 90	90	78	118	91,3	8
cpp 100	100	87	110	94,7	11
cpp 110	110	67	115	83,0	7
cpp 120	120	63	120	82,0	6

Tabella 4.5: Valori pressori - Terzo livello di scompeso ventricolare

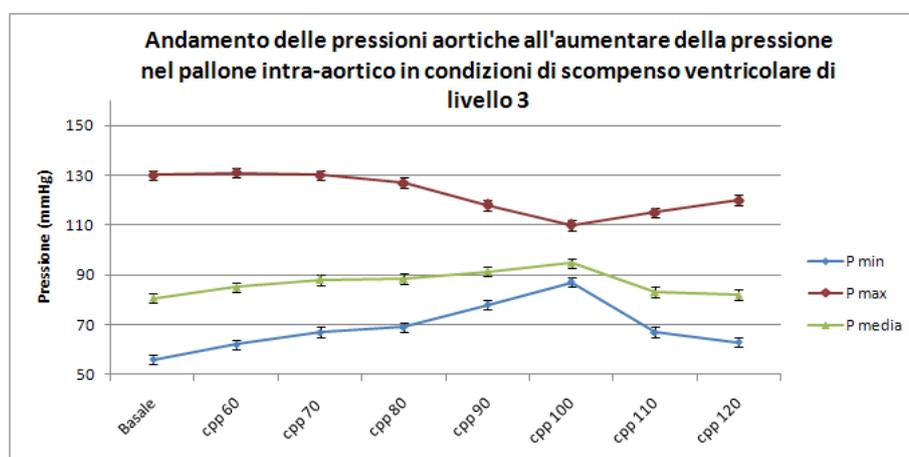


Figura 4.13: Tracciati pressori - Terzo livello di scompeso ventricolare

I tracciati pressori confermano l'andamento visto nelle condizioni precedenti: la sistolica subisce un decremento del 16%, la diastolica e la media un aumento rispettivamente del 50 e del 14%. La curva del complesso pressorio medio mostra il consueto appiattimento dato dall'avvicinarsi dei valori di massima e minima.

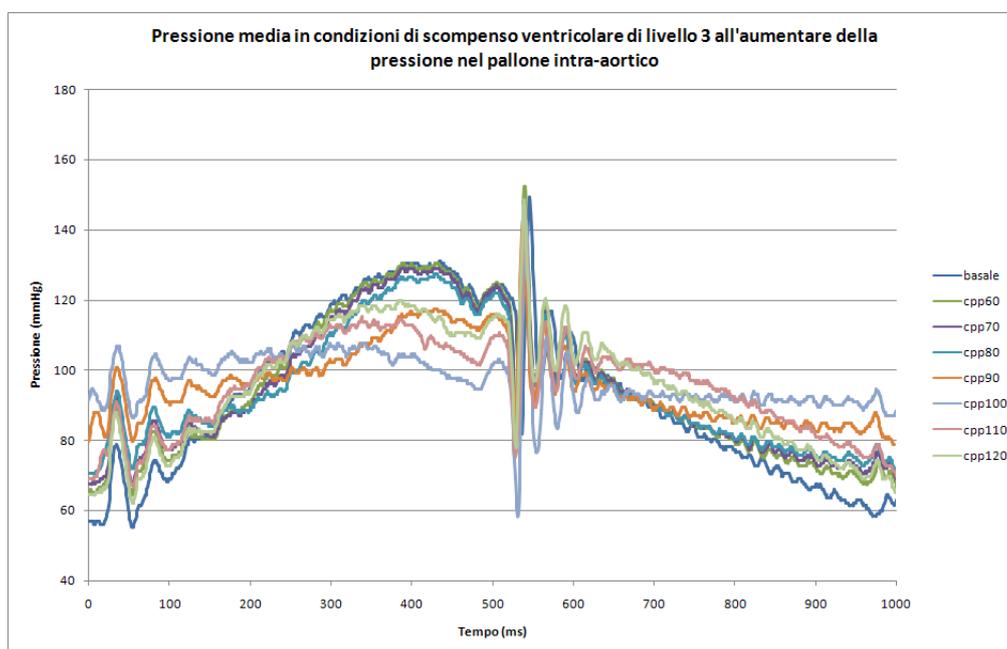


Figura 4.14: Pressione media - Terzo livello di scompensazione ventricolare

Anche per quanto riguarda i flussi si nota un incremento dell'area sottesa alla curva rispetto alla condizione basale, oltre ad un leggero cambiamento nella morfologia che si avvicina, nella condizione di contropulsazione ottimale (curva azzurro chiaro), a quella presente nel caso di contropulsazione attiva, di forma più stretta.

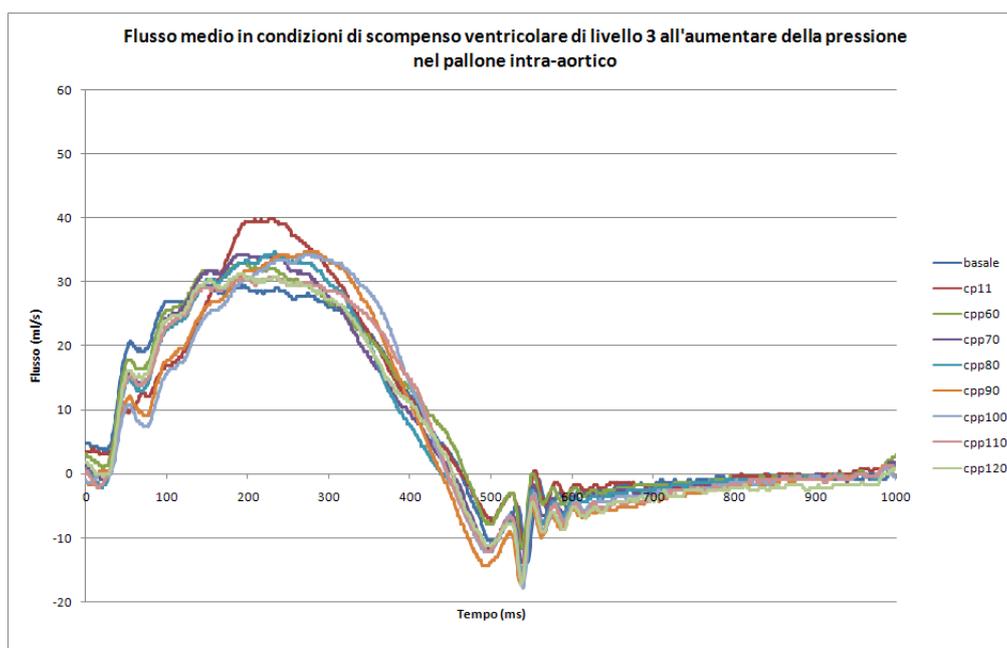


Figura 4.15: Flusso medio - Terzo livello di scompensazione ventricolare

Anche in questo caso vediamo come l'andamento del lavoro trasferito si comporti nella

stessa maniera vista nei due casi precedenti, con un incremento in corrispondenza della condizione ottimale di contropulsazione.

Condizione	L tot (J) (±10%)	L trasf (J) (±10%)	Efficienza
Basale	0,272	0,118	0,435
cp 1:1	0,174	0,057	0,329
cpp 60	0,270	0,118	0,438
cpp 70	0,268	0,115	0,431
cpp 80	0,265	0,115	0,433
cpp 90	0,263	0,114	0,434
cpp 100	0,269	0,126	0,469
cpp 110	0,263	0,119	0,451
cpp 120	0,264	0,113	0,428

Tabella 4.6: Valori lavoro

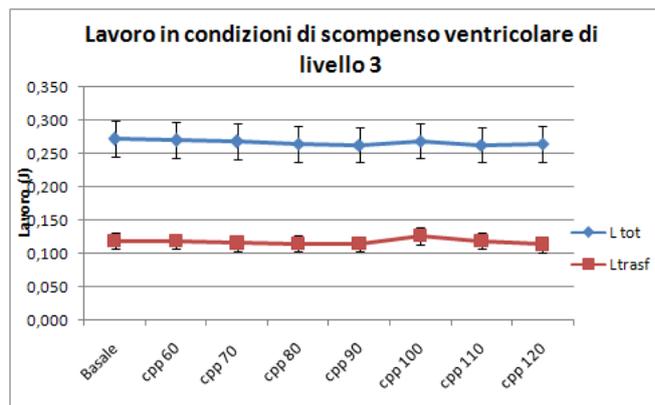


Figura 4.16: Andamento L tot - L trasf

Per quanto riguarda l'andamento della gittata, il tracciato si rivela simile ai casi già visti.

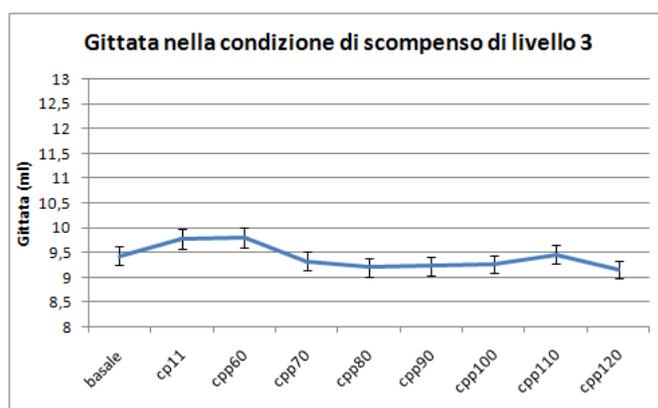


Figura 4.17: Gittata - Terzo livello di scompenso ventricolare

4.1.4 Quarto livello di scompenso ventricolare

Anche nell'ultimo livello di scompenso l'efficacia della contropulsazione è evidente: la sistolica presenta un decremento del 17%, mentre la diastolica cresce del 57% e la media del 17%. Le curve medie riflettono quanto visto fino ad ora, dimostrando che la contropulsazione passiva riesce ad avere effetto anche in condizioni di gravità differenti. Va comunque tenuto presente che in questo tipo di simulazioni il ventricolo, seppure scompensato, è comunque dotato di una funzionalità residua, che fa sì che il miglioramento nel trasferimento energetico abbia un effetto rilevante. In quest'ultimo caso la pressione di gonfiaggio in cui l'effetto del damper risulta massimo è di 100 mmHg, quindi, coerentemente con quanto visto prima, all'incirca 20 mmHg al di sopra del valore basale medio.

Condizione	P pallone ($\pm 2mmHg$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	ΔP pallone
Basale	0	56	130	80,7	0
cpp 40	40	57	124	79,3	2
cpp 50	50	58	126	80,7	2
cpp 60	60	56	125	79,0	2
cpp 70	70	63	120	82,0	4
cpp 80	80	70	123	87,7	5
cpp 90	90	80	114	91,3	9
cpp 100	100	88	108	94,7	12
cpp 110	110	96	115	102,3	11
cpp 120	120	66	119	83,7	4

Tabella 4.7: Valori pressori - Quarto livello di scompenso ventricolare

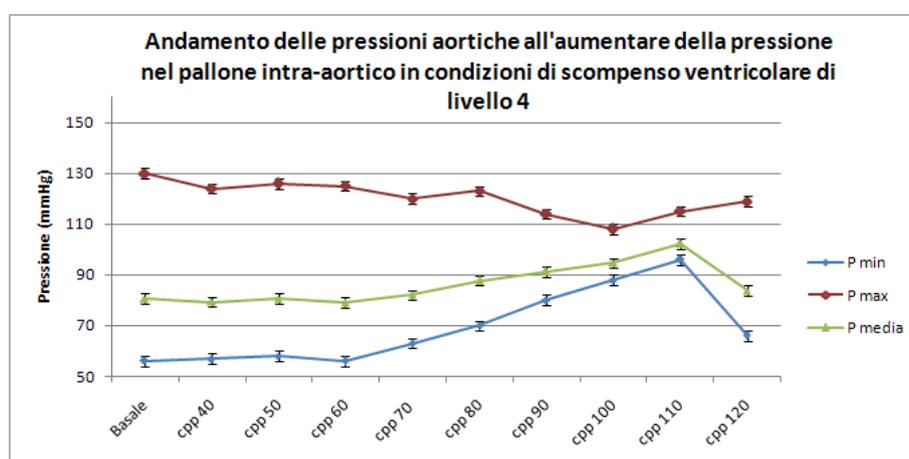


Figura 4.18: Tracciati pressori - Quarto livello di scompenso ventricolare

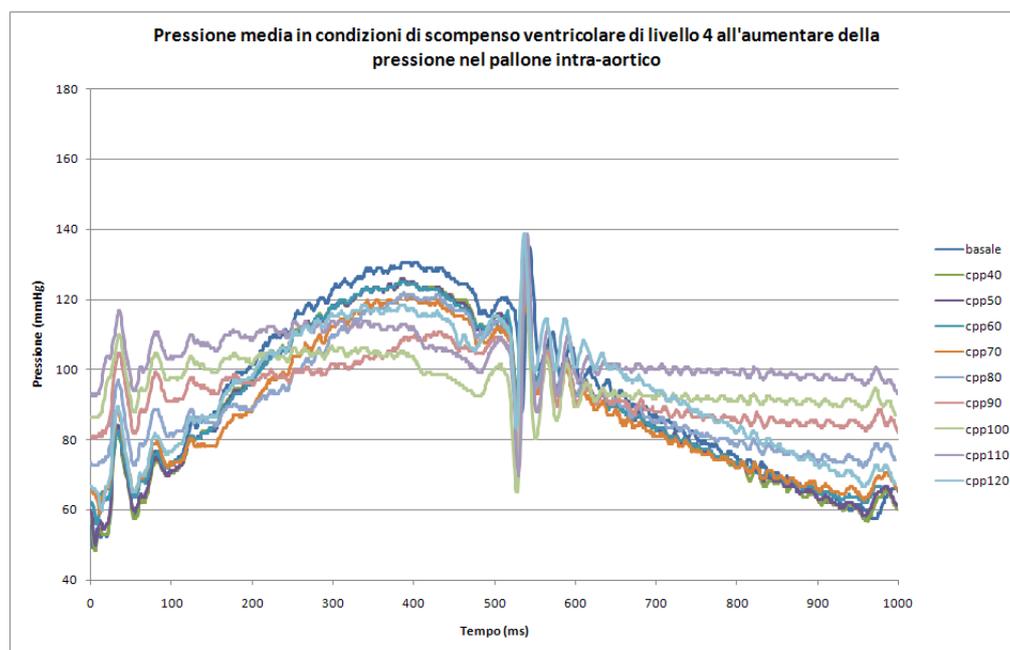


Figura 4.19: Pressione media - Quarto livello di scompenso ventricolare

Per quanto riguarda le curve di flusso, in questo caso la contropulsazione, più che far alzare la curva, ne provoca un allargamento, che potrebbe riflettere una durata dell'eiezione più lunga ed equamente distribuita nel tempo rispetto al flusso basale, caratterizzato da una morfologia più triangolare e piccata ad inizio sistole.

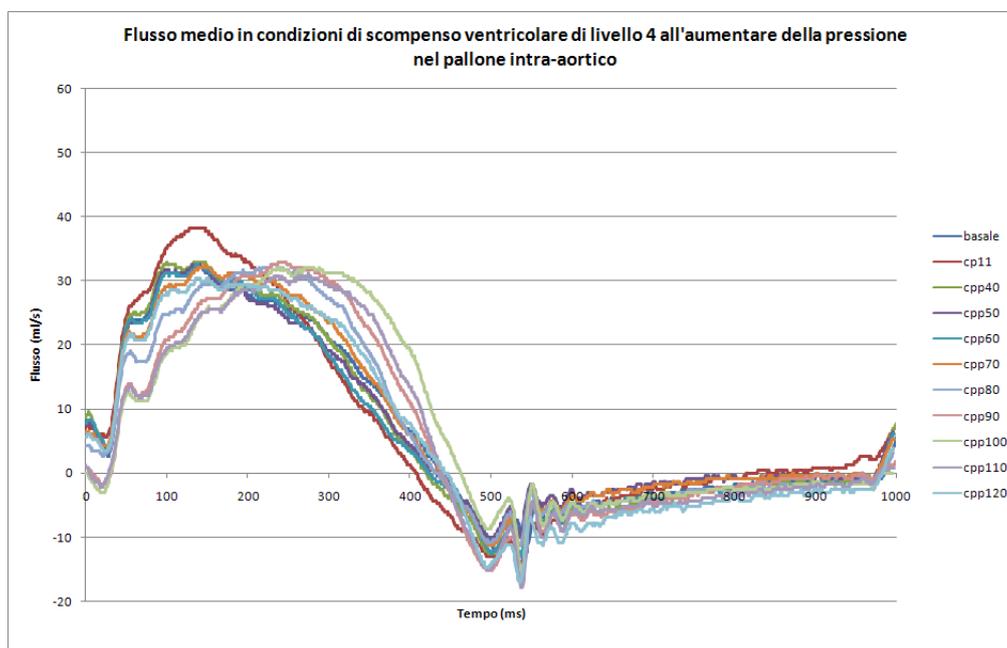


Figura 4.20: Flusso medio - Quarto livello di scompenso ventricolare

Il lavoro trasferito mostra, nella condizione di contropulsazione ottimale, un aumento consistente rispetto al lavoro totale, che anzi cala leggermente.

Condizione	L tot (J) (±10%)	L trasf (J) (±10%)	Efficienza
Basale	0,278	0,103	0,372
cp 1:1	0,175	0,094	0,341
cpp 40	0,267	0,100	0,374
cpp 50	0,267	0,103	0,385
cpp 60	0,267	0,105	0,391
cpp 70	0,256	0,107	0,418
cpp 80	0,258	0,112	0,435
cpp 90	0,257	0,119	0,463
cpp 100	0,265	0,122	0,460
cpp 110	0,284	0,121	0,428
cpp 120	0,266	0,107	0,401

Tabella 4.8: Valori lavoro

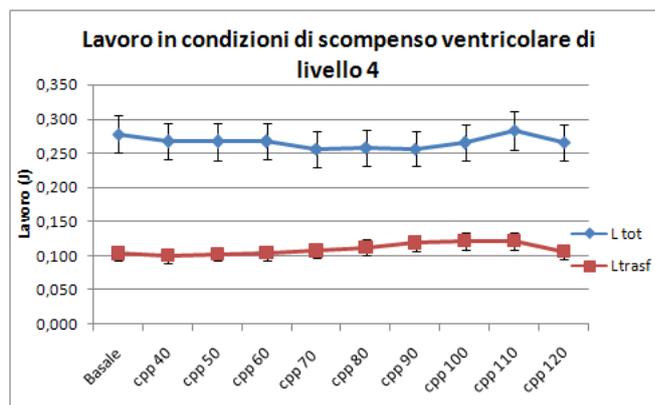


Figura 4.21: Andamento L tot - L trasf

La gittata mostra un aumento decisamente marcato in corrispondenza del gonfiaggio ottimale, rispecchiando appieno il consistente aumento nell'efficienza, che ha in questo caso un incremento maggiore del 20%. Questo dimostra come, all'aumentare del disallineamento tra le elastanze, l'applicazione della contropulsazione risulti estremamente funzionale per il ripristino di una condizione di miglior adattamento meccanico.

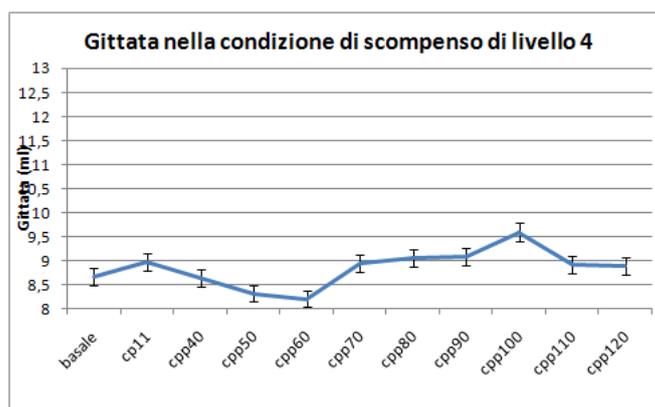


Figura 4.22: Gittata - Quarto livello di scempeso ventricolare

I dati delle quattro condizioni di scempeso risultano perfettamente coerenti all'interno dell'incertezza sperimentale: in tutti i casi, infatti, si ha un decremento della pressione sistolica intorno al 16%, un aumento della diastolica di circa il 50% e un generale aumento della media intorno al 17%. L'efficacia della contropulsazione viene ulteriormente confermata dall'aumento del lavoro trasferito, che si verifica in maniera consistente in tutta la casistica. Questo miglioramento riflette la migliore efficienza del sistema pompacarico raggiungibile con l'applicazione della metodica esposta, confermando appieno la validità della soluzione biomeccanica proposta.

Capitolo 5

Conclusioni e sviluppi futuri

La sperimentazione ha prodotto risultati pienamente coerenti con quanto atteso ed anticipato dagli studi condotti precedentemente, che presentavano un minor rigore procedurale. Infatti, la particolare realizzazione del simulatore ventricolare ed arterioso in oggetto ha permesso uno studio più preciso e più vicino alle reali condizioni fisiologiche di elastanza che si verificano in molte situazioni patologiche cardiache e vascolari, per le quali l'approccio biomeccanico viene sottovalutato in favore di soluzioni, spesso non risolutive, di tipo farmacologico.

La reale efficacia della contropulsazione è risultata evidente in primis dall'esame degli andamenti pressori, che rivelano sistematicamente un decremento della pressione sistolica in aorta, fino ad una diminuzione del 17%, un notevolissimo aumento della diastolica, con picchi superiori al 50%, ed un consistente incremento della media, che si attesta attorno al 17%.

Questi cambiamenti riflettono i miglioramenti che intervengono nell'ambito del trasferimento energetico, più che nell'aumento del lavoro prodotto, e di conseguenza hanno una forte ricaduta a livello di efficienza globale del sistema, con incrementi intorno al 10%.

Il parallelo aumento della gittata in aorta è ulteriore conferma del migliore accoppiamento pompa-carico, che risulta quindi un punto fondamentale ed assolutamente non trascurabile nella ricerca sui dispositivi di assistenza ventricolare e sulla funzionalità cardiaca in generale.

La sperimentazione da noi condotta ha confermato quanto emerso dagli studi precedenti, che rivelavano come l'effetto prodotto dal dispositivo passivo risulti minore rispetto a quello dato dal contropulsatore attivo: infatti il secondo fornisce energia dall'esterno, mentre il primo si limita ad assecondare e a migliorare il trasferimento energetico.

Ma proprio questa sua caratteristica lo rende particolarmente adatto al trattamento dei casi di gravità intermedia, cioè quelli in cui il paziente è comunque dotato di una certa funzionalità ventricolare residua: una possibilità applicativa da non sottovalutare, dal momento che gli alti costi e la complessità della strumentazione per la contropulsazione attiva fanno sì che il suo utilizzo venga sempre valutato attentamente in termini di costi-benefici.

Infatti proprio l'alto costo della strumentazione fa sì che l'IABP venga solitamente uti-

lizzato solo nei casi in cui risulti strettamente indispensabile per la sopravvivenza del paziente, e che venga rimosso non appena sia stata ripristinata una condizione clinica accettabile, anche nel caso di pazienti che potrebbero trarre giovamento da un prosieguo della terapia.

La rimozione della pompa triggerata proposta nel prototipo di contropulsatore passivo, invece, riduce drasticamente i costi e la complessità dell'apparato, eliminando peraltro le difficoltà in caso di aritmie. Per quanto quindi l'effetto emodinamico risulti meno eclatante, il contropulsatore passivo può essere un'ottima soluzione in tutti quei casi borderline in cui la situazione non è così grave da rendere indispensabile il contropulsatore attivo, ma in cui un aiuto sarebbe comunque utile alla ripresa del paziente.

Il PIABP può quindi essere considerato una metodica non necessariamente sostitutiva alla contropulsazione attiva, ma sicuramente complementare ad essa: infatti potrebbe essere applicabile con profitto in varie situazioni, come ad esempio nelle fasi post acute di SC o di HF, oppure anche ai fini dello svezzamento dopo la fase di trattamento con il contropulsatore attivo, per rendere al paziente meno traumatico, sia da punto di vista psicologico sia da quello fisiologico, il passaggio dalla fase di supporto del contropulsatore attivo al ritorno alla normalità.

Concludendo, lo studio ha permesso una più accurata validazione del prototipo di contropulsazione passiva, validazione che vedrà un ulteriore passo avanti in una riproduzione del sistema pompa-carico realizzato con elettrovalvole, già oggetto di studio presso il Centro di Fisica Medica.

Parallelamente sono in programma sperimentazioni cliniche su 10 pazienti, che permetteranno di valutare più in profondità l'efficacia in vivo della metodica, anche tramite l'impiego di nuove modalità di indagine rispetto alla prima fase clinica dello studio, avvenuta nel 2013.

Appendice

SYSTEM 98XT WITH CARDIOSYNC 2 SUMMARY TECHNICAL SPECIFICATIONS

EL Display:	8.3" (21.1 cm) W x 6.2" (15.8 cm) H; 160° viewing angle; Rotates 330°; Tilts 180°; Detachable; Laptop-like closure for storage and protection; Remote monitor mount (optional)	Size on Cart:	43.3"H x 16.8"W x 22.3"D (109 cm x 42.7 cm x 56.6 cm)
Preferences Menu:	User may select display <i>sweep speed</i> (25 or 50 mm/sec), <i>brightness</i> (low, med., high); <i>balloon waveform</i> (on/off); <i>ECG inflation markers</i> (on/off); <i>AP waveform auto-scaling</i> (on/off); <i>flashing alarms</i> (on/off)	Size off Cart:	26.9"H x 10.8"W x 20.5"D (68.3 cm x 27.4 cm x 52.1 cm)
ECG ECG Trigger:	Threshold dynamically adjusted by system for improved sensitivity and selectivity of the R-wave detection; Minimum = 120µV ± 20µV at normal gain; 40µV at max. gain	Console Weight:	76.8 lbs. (34.8 Kg)
Pressure Trigger:	<i>In automatic mode:</i> adjusted to 50% of the difference between peak systolic and end diastolic (avg. over multiple cycles); <i>In variable mode:</i> User adjustable between 7 and 30 mmHg ± 3 mmHg	Monitor:	9.45 lbs. (4.3 Kg)
Pacer A Trigger:	R-wave detection (as above) except blanking is extended to 100 ms	Hospital Cart Weight:	61.0 lbs. (27.7 Kg)
Pacer V/A-V Trigger:	<i>V Pacer:</i> fixed at rate up to 185 bpm (no demand pacing) <i>A-V Pacer:</i> fixed at rate up to 125 bpm (no demand pacing) with A-V intervals between 80-224 ms	Internal Battery:	34 lbs. (15.4 Kg)
Internal Trigger:	<i>Variable mode:</i> 40-120 bpm; <i>Normal mode:</i> 80 ± 1 bpm	UTS Version:	Rugged base which attaches to docking station (DS)
Tall T-Wave Rejection: (ECG and Pacer A mode)	Rejects all T-Waves where Q-T interval is <300 ms and the amplitude is <70% of QRS input amplitude	Lightweight DS: (Optional)	17.8" (45.1 cm) x 20.0" (50.8 cm)
Pacer Rejection: (ECG and Pacer A mode)	Rejects all pulses of amplitude ± 2.0 mV to ± 700 mV and durations between 0.1 ms to 2.0 ms with: 1) No tail; 2) 100 ms time constant tail < 1 mV; 3) 25 ms time constant tail < 1 mV; 4) 4 ms time constant tail < 2 mV	Basic DS:	21.5" (54.6 cm) x 21.5" (54.6 cm)
ECG Leads:	I, II, III, AVR, AVL, AVF, V (12 lead compatibility) On-keypad switch between direct leads and external monitor	Ext Battery: (Optional)	24 VDC (nominal), 17.2 Amp-hour, 1.8 hrs. (min. @ 120 bpm)
ECG Gain (default):	1 V output per 1 mV input ± 5% (waveform automatically scaled to occupy ECG display window)	Aux. DC Input:	20.5-35.0 VDC
Gain (variable):	0.15 cm to 3.0 cm/mV ± 20% (autoscaling disabled)	Shock and Vibration:	ECRI AIII.3.1, 3.2.2, 3.3, 3.4 Mil Std 810E method 514.4, Cat. I; RTCA DO-160C, 1989, Section B, Curve N
Frequency Response:	0.5-12 Hz (display); 0.5-135 Hz (Output to Monitor)	Op. Temp.:	10°C - 40°C
Defibrillator Protection:	Discharge levels " 360 J (trace returns to screen in 2 sec. max)	Op. Humidity:	5 - 95% (R.H.) non-condensing
ESIS:	Automatic suppression with internal ECG amplifier	Op. Altitude:	Up to 12,000 feet (3,657 m); automatic altitude correction for IAB pressure
AP Source Selection:	On-keypad switch (transducer/external)	Printer Type:	Thermal array - 50 mm wide
AP Input Sensitivity:	5.0µV/V/mm Hg	Printer Menu:	On-screen selection of waveforms; strip length; timed print; print on alarm; trend data; and alarm/trigger log
Excitation:	+5 VDC ± 5% @ 130 mA (max)	Waveforms (any 1 or 2):	ECG (lead number & size labeled), arterial pressure, BPW
Frequency Response:	0.5 to 12 Hz (-3 dB max atten.)	Event Markers:	Trigger pulse (upper), inflation interval
Timing Modes:	Automatic (R-Trac ON or OFF); Manual	Trend Graphs:	" 8 hrs of heart rate; peak systolic, end diastolic, mean, augmented diastolic
ECG Connector:	6-pin 5-lead AAMI standard	Additional Data:	Space for patient I.D.; Date; Time; Alarm and Advisory messages; Timing mode; Trigger; HR; Frequency; Syst/Dias (in 1:1); Assisted and Unassisted Syst/Dias (in 1:2 or 1:3); Augmented Pressure; Mean
Pressure Connector:	6-pin AAMI standard	Doppler:	8 MHz non-directional probe
External Mon. Inputs:	ECG: 1 V/mV (nominal); AP: 1 V/100 mm Hg (nominal)	Saline Pole:	Height adjustable
ECG/BP Output:	Phone Jack: ECG 1V / 1 mV, BP 1V/100 mm Hg	Simulator*:	Emulates ventricular rhythms; Pacers; HR; A-fib
Mains Voltage/Frequency:	100-120 VAC ± 10% or 220-240 VAC ± 10%; 50/60 Hz ± 3 Hz	Remote Mount*:	Mounts keypad/monitor on bypass pump
Internal Battery:	24 VDC (nominal), 17.2 Amp-hour, 2.25 hrs. (min. @ 120 bpm)	Storage Case*:	3-pocket design holds cables and spare items
Type:	Maintenance free; Sealed lead-acid	Pump Cover*:	Padded vinyl with pocket
System Compressor:	Dual head diaphragm pump with brushless DC motor	* (optional)	
IAB Helium (He⁺):	Medical-grade; 0.5 L (2900 psi) or 0.69 L (2200 psi)	• IEC601-1:1988/EN60601-1:1990	
He+ Endurance (nominal):	1.8 mo. (.5 L); 2 mo. (0.69 L): continuous operation - 24 hrs./day	• EC Medical Device Directive 93/42/EEC	
Condensate Removal:	Fully automatic condensate removal and disposal	• IEC 601-2-27:1994 and IEC 601-2-34:1994	
PC-IABP (optional):	Software for remote clinical assistance and training	• UL 2601-1:1997	
Service Diagnostics:	Built-in software for system analysis and troubleshooting	• CSA C22.2 No.601.1-M90	
Modem Data Rate:	Up to 9,600 baud		
Modem Certifications:	Registered with FCC and accepted in ≥89 countries		
		Metrics at 25°C, unless specified	
		Datascopie Corp.	
		15 Law Drive	
		Fairfield, NJ 07004	
		800.777.4222 (tel.)	
		973.244.6100 (tel.)	
		800.258.8762 (fax)	
		973.244.6299 (fax)	

CE 0044

Parte I - Studio elastanze

I dati sono stati raccolti in modo da valutare gli andamenti pressori in condizioni che presentassero un valore di elastanza aortica al variare dell'elastanza ventricolare e viceversa, partendo da valori di elastanza fisiologici ed arrivando al massimo aumento nel caso aortico e alla massima diminuzione nel caso ventricolare.

Per ogni condizione sono riportati i valori di pressione massima, minima, il lavoro prodotto e quello trasferito con le relative deviazioni standard, e l'efficienza.

Valori estrapolati dalle sperimentazioni:

Cm aorta ($\pm 1mm$)	Cm ventr ($\pm 1mm$)	P min ($\pm 1mmHg$)	P max ($\pm 1mmHg$)	L tot (J)	SD Ltot	Ltrasf (J)	SD L trasf	Eff
0	0	94	160	3,95E-04	1,57E-05	3,11E-04	1,28E-05	0,787
4	0	88	163	3,89E-04	2,11E-05	3,06E-04	1,69E-05	0,787
8	0	86	169	4,09E-04	2,78E-05	3,23E-04	2,39E-05	0,790
12	0	82	173	3,95E-04	4,44E-05	3,15E-04	3,76E-05	0,798
16	0	77	178	3,89E-04	3,44E-05	3,14E-04	2,93E-05	0,808
20	0	65	188	3,61E-04	1,99E-05	2,94E-04	1,77E-05	0,815
20	-4	49	154	2,42E-04	1,22E-05	2,25E-04	1,10E-05	0,928
20	-8	40	138	1,79E-04	1,79E-05	1,73E-04	1,63E-05	0,963
20	-12	42	134	1,73E-04	1,03E-05	1,77E-04	1,01E-05	1,019
20	-20	39	134	1,62E-04	1,47E-05	1,66E-04	1,53E-05	1,028
10	-4	73	152	2,90E-04	2,46E-05	2,57E-04	2,23E-05	0,889
10	-8	70	150	2,40E-04	2,46E-05	2,27E-04	2,36E-05	0,946
10	-12	63	139	2,25E-04	1,53E-05	2,16E-04	1,45E-05	0,958
10	-20	53	126	1,72E-04	1,95E-05	1,72E-04	2,01E-05	1,000
0	-4	90	156	3,21E-04	2,96E-05	2,78E-04	2,69E-05	0,867
0	-8	80	140	2,66E-04	2,56E-05	2,33E-04	2,37E-05	0,876
0	-12	76	136	2,44E-04	2,36E-05	2,23E-04	2,24E-05	0,914
0	-20	66	123	1,90E-04	1,62E-05	1,80E-04	1,57E-05	0,948

Aumento dell'elastanza aortica con elastanza ventricolare fisiologica (0 cm)

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventr ($\pm 0, 1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
0	0	94	160	116,0	66
4	0	88	163	113,0	75
8	0	86	169	113,7	83
12	0	82	173	112,3	91
16	0	77	178	110,7	101
20	0	65	188	106,0	123

Tabella 5.1: Valori pressori

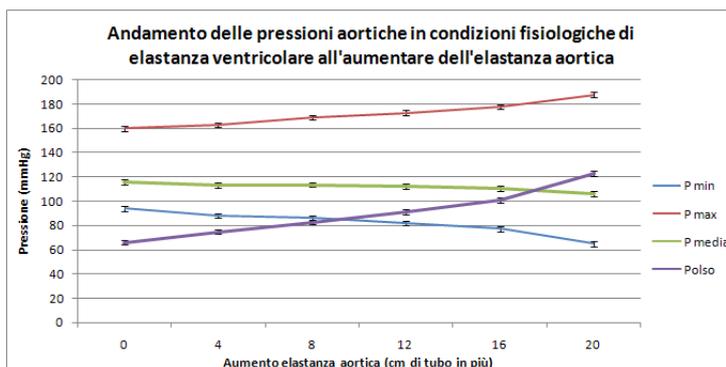


Figura 5.1: Tracciati pressori

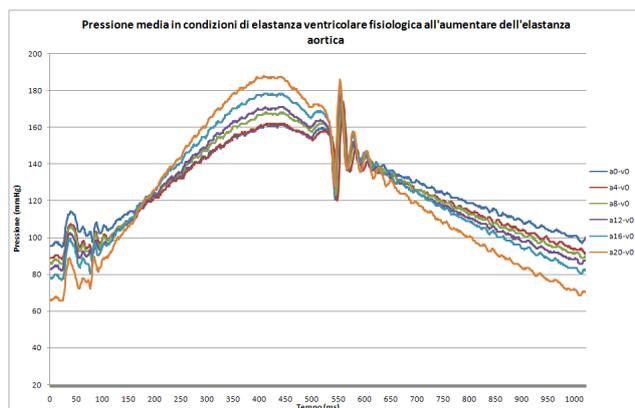


Figura 5.2: Pressione media

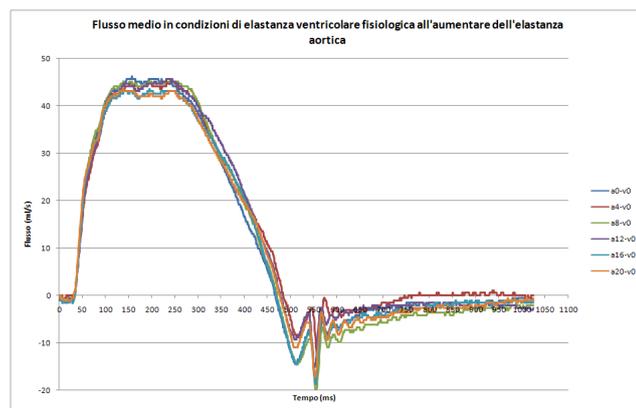


Figura 5.3: Flusso medio

Diminuzione dell'elastanza ventricolare con elastanza aortica fisiologica (0 cm)

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventr ($\pm 0, 1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
0	0	94	160	116	66
0	-4	90	156	112	66
0	-8	80	140	100	60
0	-12	76	136	96	60
0	-20	66	123	85	57

Tabella 5.2: Valori pressori

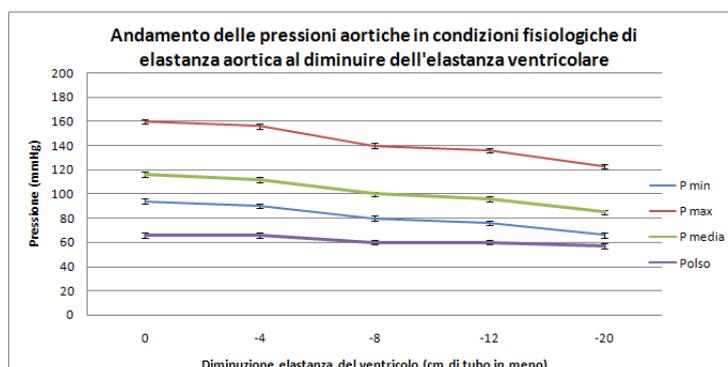


Figura 5.4: Andamenti pressori

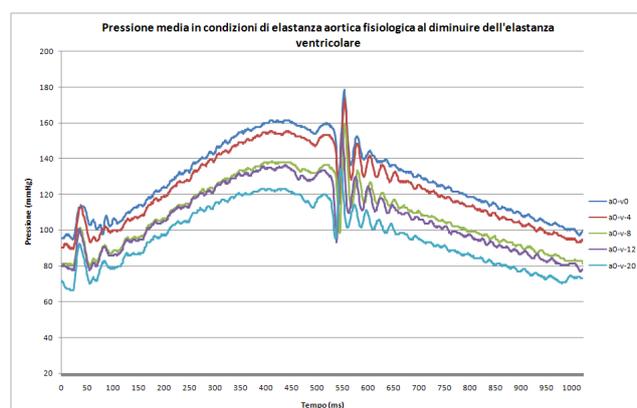


Figura 5.5: Pressione media

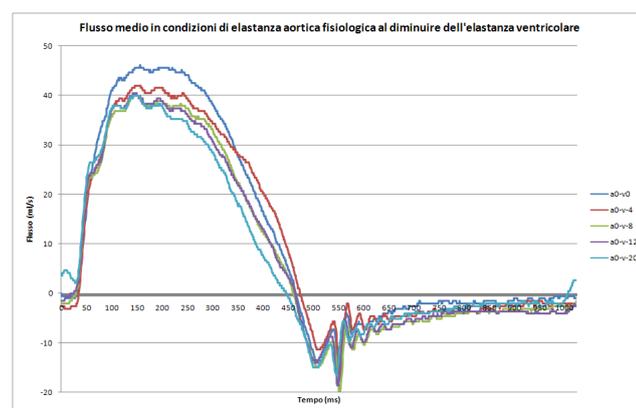


Figura 5.6: Flusso medio

Cm aorta	Cm ventr	L tot (J) ($\pm 10\%$)	L trasf (J) ($\pm 10\%$)	Efficienza
0	0	0,355	0,234	0,658
0	-4	0,342	0,209	0,611
0	-8	0,305	0,175	0,575
0	-12	0,301	0,168	0,557
0	-20	0,277	0,135	0,488

Tabella 5.3: Valori lavoro

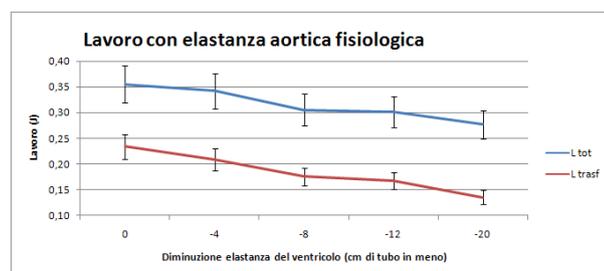


Figura 5.7: Andamenti lavoro

Diminuzione elastanza ventricolare con elastanza aortica media (10 cm)

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventr ($\pm 0, 1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
10	-4	73	152	99,3	79
10	-8	70	150	96,7	80
10	-12	63	139	88,3	76
10	-20	53	126	77,3	73

Tabella 5.4: Valori pressori

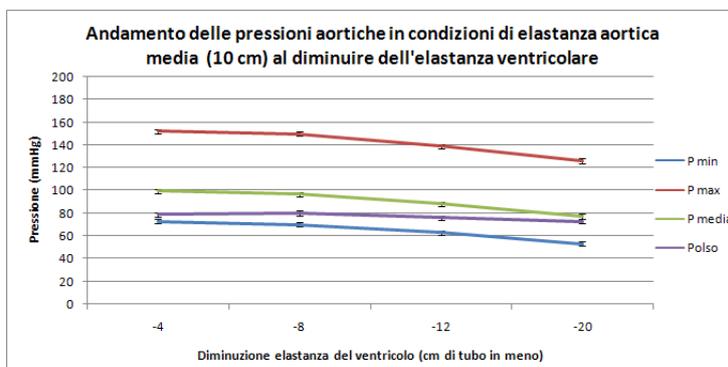


Figura 5.8: Andamenti pressori

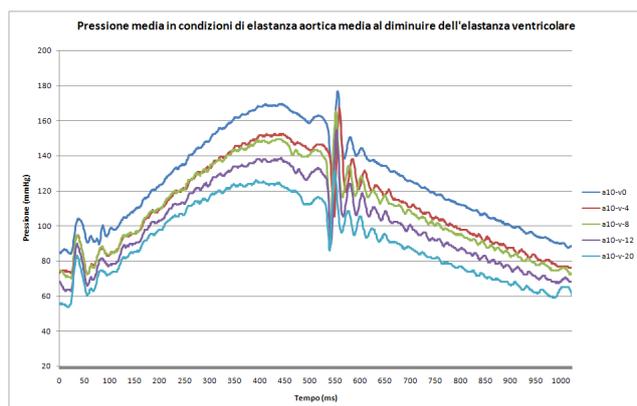


Figura 5.9: Pressione media

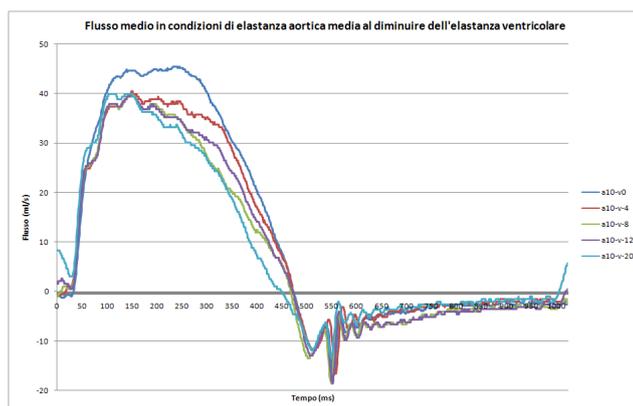


Figura 5.10: Flusso medio

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventr ($\pm 0, 1cm$)	L tot (J) ($\pm 10\%$)	L trasf (J) ($\pm 10\%$)	Efficienza
10	-4	0,320	0,194	0,605
10	-8	0,319	0,171	0,536
10	-12	0,297	0,162	0,546
10	-20	0,276	0,129	0,467

Tabella 5.5: Valori lavoro

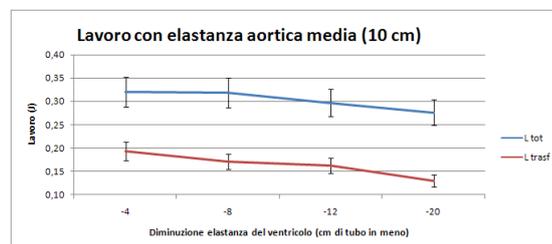


Figura 5.11: Andamenti lavoro

Diminuzione elastanza ventricolare con elastanza aortica massima (20 cm)

cm aorta ($\pm 0,1\text{cm}$)	cm ventr ($\pm 0,1\text{cm}$)	P min ($\pm 2\text{mmHg}$)	P max ($\pm 2\text{mmHg}$)	P media ($\pm 2\text{mmHg}$)	Polso ($\pm 4\text{mmHg}$)
20	0	65	188	106,0	123
20	-4	49	154	84,0	105
20	-8	40	138	72,7	98
20	-12	42	134	72,7	92
20	-20	39	134	70,7	95

Tabella 5.6: Valori pressori

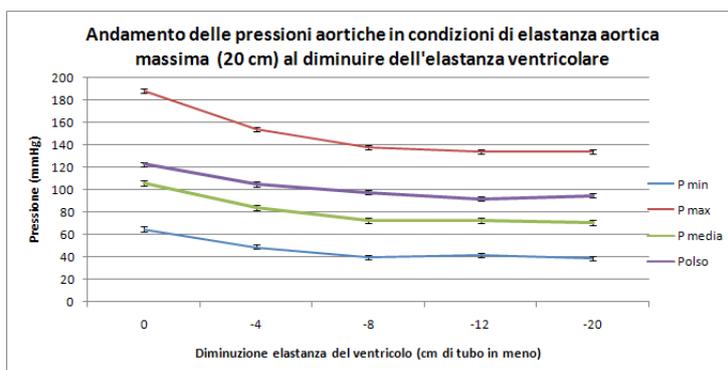


Figura 5.12: Andamenti pressori

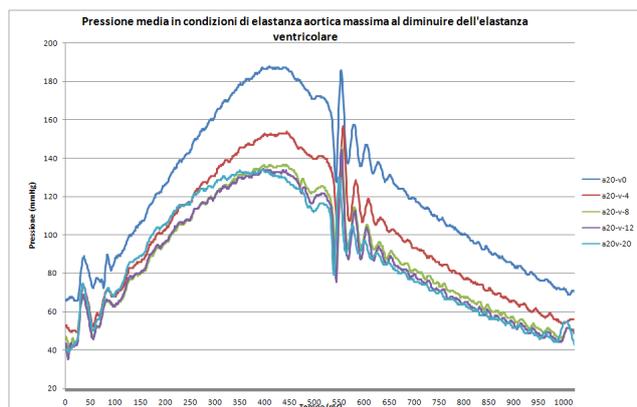


Figura 5.13: Pressione media

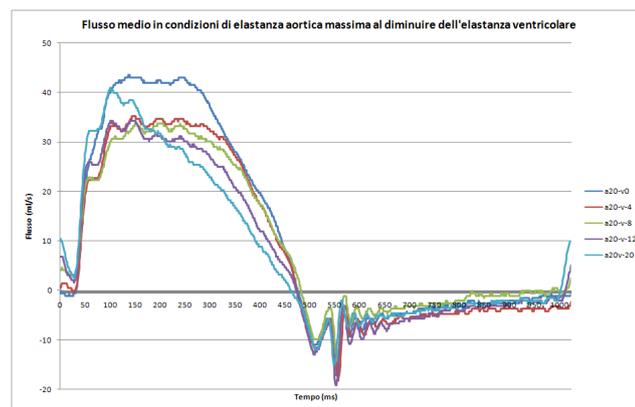


Figura 5.14: Flusso medio

cm aorta ($\pm 0,1\text{cm}$)	cm ventr ($\pm 0,1\text{cm}$)	L tot (J)	Ltrasf (J)	Efficienza
20	0	0,376	0,221	0,588
20	-4	0,306	0,169	0,553
20	-8	0,279	0,130	0,465
20	-12	0,279	0,133	0,477
20	-20	0,294	0,125	0,426

Tabella 5.7: Valori lavoro

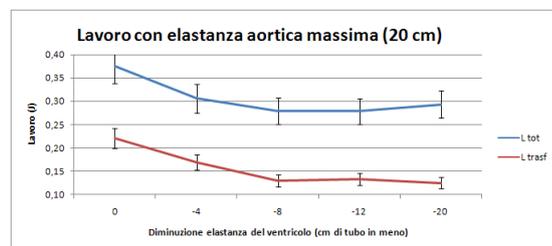


Figura 5.15: Andamenti lavoro

Aumento elastanza aortica con elastanza ventricolare leggermente diminuita (-4 cm)

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventricolo ($\pm 0, 1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
0	-4	90	156	112,0	66
10	-4	73	152	99,3	79
20	-4	49	154	84,0	105

Tabella 5.8: Valori pressori

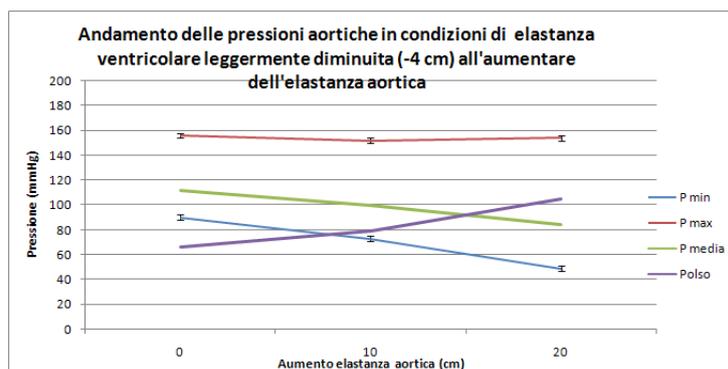


Figura 5.16: Andamenti pressori

Aumento elastanza aortica con elastanza ventricolare mediamente diminuita (-8 cm)

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventricolo ($\pm 0, 1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
0	-8	80	140	100,0	60
10	-8	70	150	96,7	80
20	-8	40	138	72,7	98

Tabella 5.9: Valori pressori

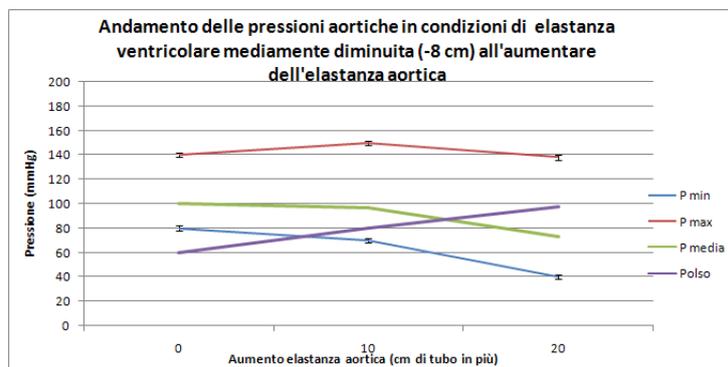


Figura 5.17: Andamenti pressori

Aumento elastanza aortica con elastanza ventricolare fortemente diminuita (-12 cm)

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventricolo ($\pm 0, 1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
0	-12	76	136	96,0	60
10	-12	63	139	88,3	76
20	-12	42	134	72,7	92

Tabella 5.10: Valori pressori

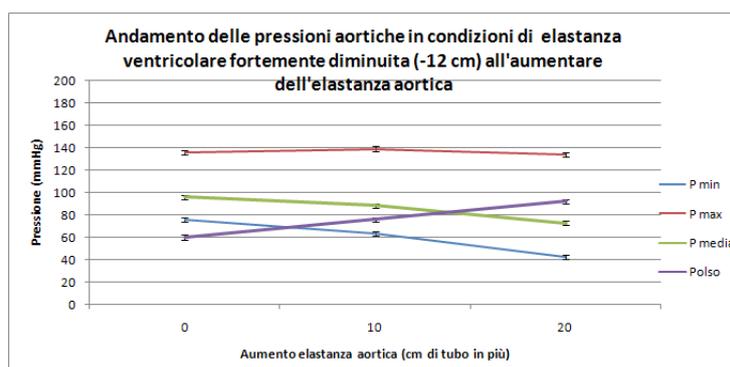


Figura 5.18: Andamenti pressori

Aumento elastanza aortica con elastanza ventricolare minima (-20 cm)

cm aorta ($\pm 0, 1cm$)	cm ventricolo ($\pm 0, 1cm$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	Polso ($\pm 4mmHg$)
0	-20	66	123	85,0	57
10	-20	53	126	77,3	73
20	-20	39	134	70,7	95

Tabella 5.11: Valori pressori

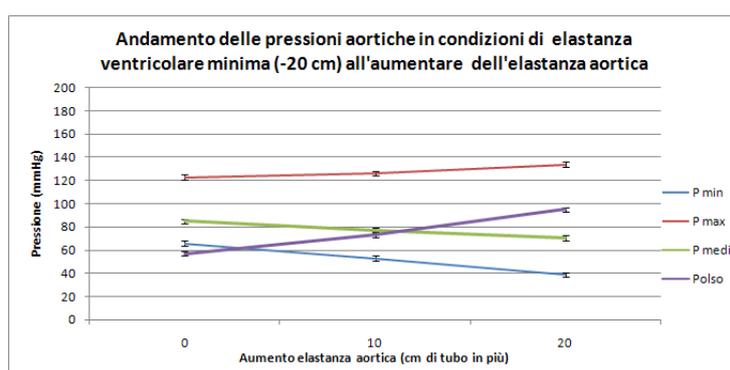


Figura 5.19: Andamenti pressori

Parte II - Contropulsazione

Aorta 0 - primo livello di scompenso ventricolare

Condizione	P pallone ($\pm 2mmHg$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	ΔP pallone
Basale	0	89	151	109,7	0
cpp 60	60	89	150	109,3	1
cpp 70	70	90	151	110,3	2
cpp 80	80	90	151	110,3	3
cpp 90	90	91	152	111,3	3
cpp 100	100	91	152	111,3	3
cpp 110	110	98	151	115,7	4
cpp 120	120	103	145	117,0	7
cpp 130	130	112	140	121,3	9
cpp 140	140	116	137	123,0	13
cpp 150	150	124	146	131,3	14

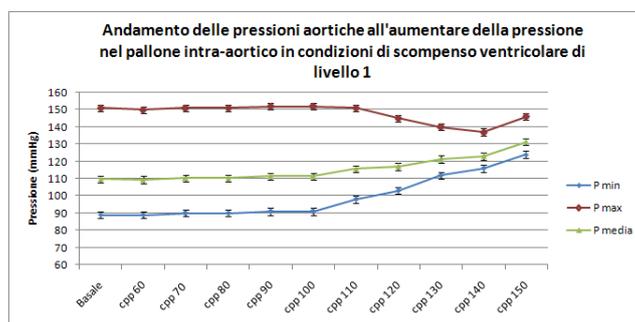


Figura 5.20: Valori e andamenti pressori

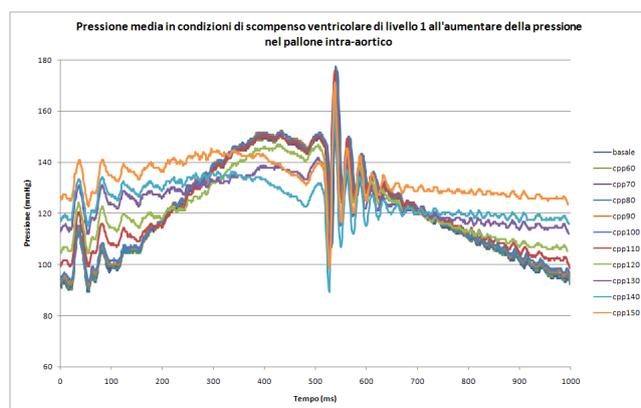


Figura 5.21: Pressione media

Condizione	L tot(J) ($\pm 10\%$)	L trasf(J) ($\pm 10\%$)
Basale	0,323	0,154
cp 1:1	0,237	0,116
cpp 60	0,320	0,153
cpp 70	0,321	0,161
cpp 80	0,322	0,151
cpp 90	0,325	0,156
cpp 100	0,325	0,152
cpp 110	0,326	0,156
cpp 120	0,325	0,156
cpp 130	0,333	0,165
cpp 140	0,337	0,178
cpp 150	0,357	0,174

Tabella 5.12: Valori lavoro

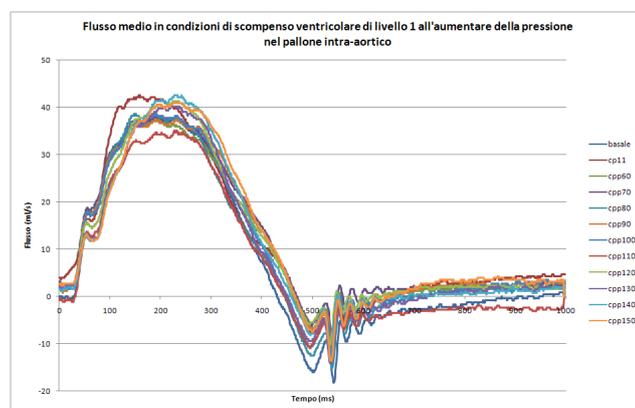


Figura 5.22: Flusso medio

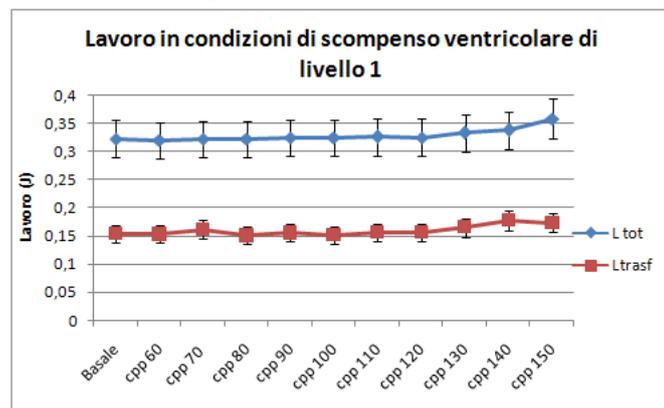


Figura 5.23: Andamenti lavoro

Aorta 0 - secondo livello di scompenso ventricolare

Condizione	P pallone ($\pm 2\text{mmHg}$)	P min ($\pm 2\text{mmHg}$)	P max ($\pm 2\text{mmHg}$)	P media ($\pm 2\text{mmHg}$)	ΔP pallone
Basale	0	77	133	95,7	0
cpp 90	90	83	137	101,0	2
cpp 100	100	88	135	103,7	5
cpp 110	110	92	128	104,0	7
cpp 120	120	98	120	105,3	12
cpp 130	130	103	126	110,7	11

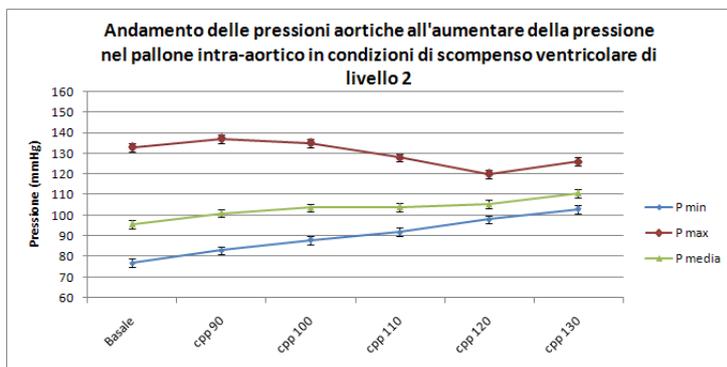


Figura 5.24: Valori e andamenti pressori

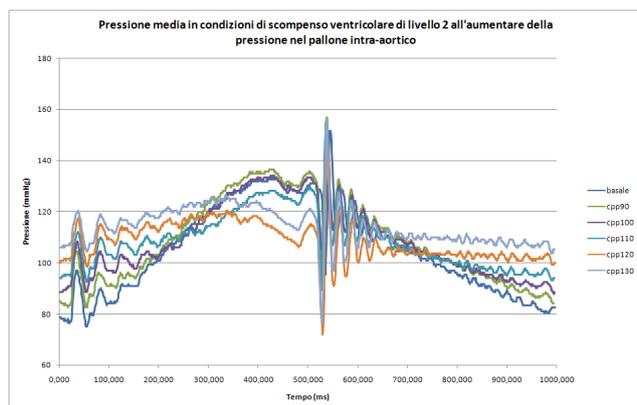


Figura 5.25: Pressione media

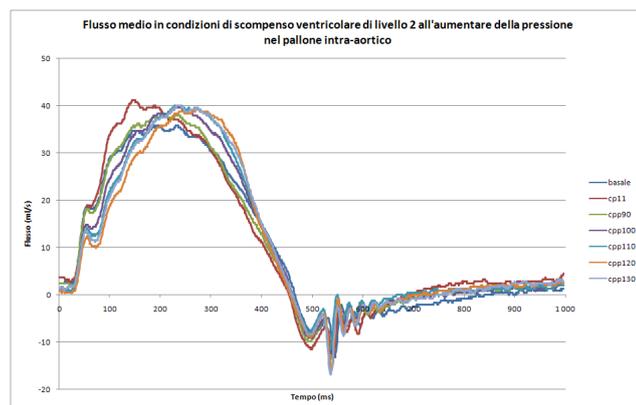


Figura 5.26: Flusso medio

Condizione	L tot(J) ($\pm 10\%$)	L trasf(J) ($\pm 10\%$)
Basale	0,290	0,147
cp 1:1	0,201	0,112
cpp 90	0,299	0,142
cpp 100	0,298	0,148
cpp 110	0,298	0,151
cpp 120	0,303	0,157
cpp 130	0,316	0,142

Tabella 5.13: Valori lavoro

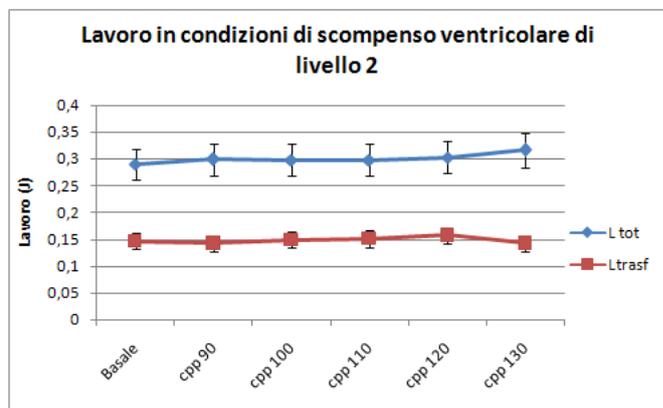


Figura 5.27: Andamenti lavoro

Aorta 0 - terzo livello di scompenso ventricolare

Condizione	P pallone ($\pm 2\text{mmHg}$)	P min ($\pm 2\text{mmHg}$)	P max ($\pm 2\text{mmHg}$)	P media ($\pm 2\text{mmHg}$)	ΔP pallone
Basale	0	73	127	91,0	0
cpp 80	80	76	126	92,7	1
cpp 90	90	80	122	94,0	2
cpp 100	100	86	117	96,3	3
cpp 110	110	92	112	98,7	4
cpp 120	120	77	116	90,0	5
cpp 130	130	73	120	88,7	6

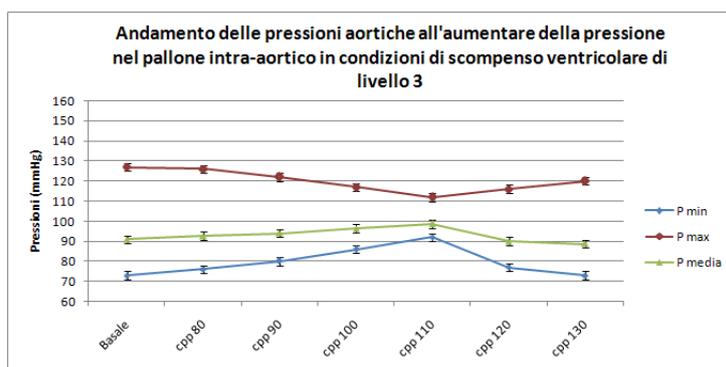


Figura 5.28: Valori e andamenti pressori

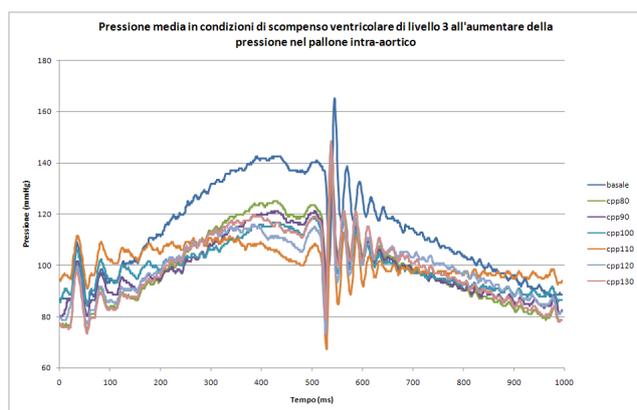


Figura 5.29: Pressione media

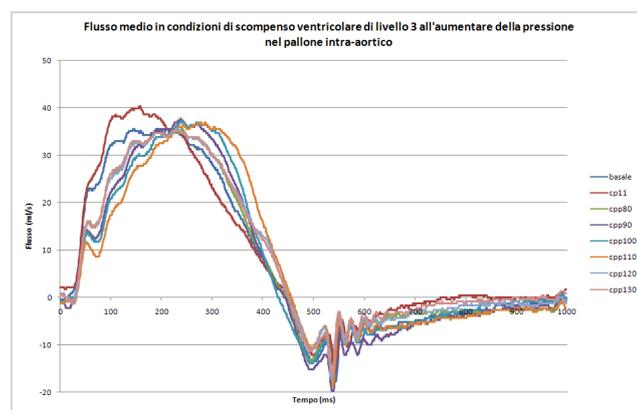


Figura 5.30: Flusso medio

Condizione	L tot(J) ($\pm 10\%$)	L trasf(J) ($\pm 10\%$)
Basale	0,305	0,150
cp 1:1	0,216	0,101
cpp 80	0,264	0,123
cpp 90	0,261	0,121
cpp 100	0,264	0,129
cpp 110	0,272	0,132
cpp 120	0,262	0,119
cpp 130	0,262	0,118

Tabella 5.14: Valori lavoro

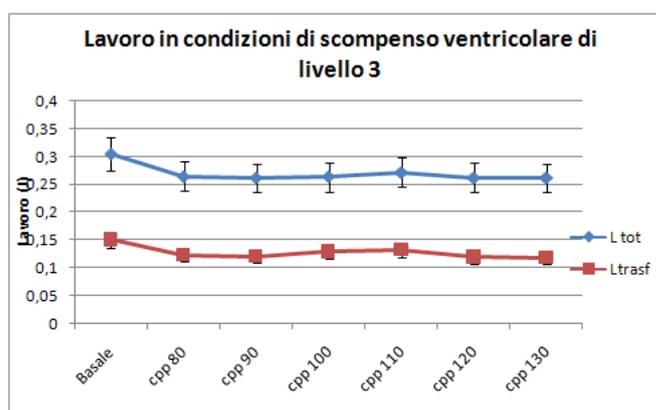


Figura 5.31: Andamenti lavoro

Aorta 0 - quarto livello di scompenso ventricolare

Condizione	P pallone ($\pm 2\text{mmHg}$)	P min ($\pm 2\text{mmHg}$)	P max ($\pm 2\text{mmHg}$)	P media ($\pm 2\text{mmHg}$)	ΔP pallone
Basale	0	77	110	88,0	0
cpp 60	60	63	114	80,0	2
cpp 70	70	66	114	82,0	3
cpp 80	80	70	112	84,0	4
cpp 90	90	76	108	86,7	6
cpp 100	100	82	100	88,0	9
cpp 110	110	88	110	95,3	11
cpp 120	120	66	109	80,3	4

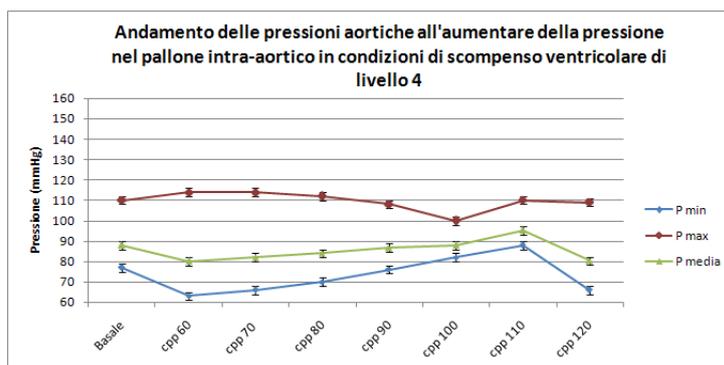


Figura 5.32: Valori e andamenti pressori

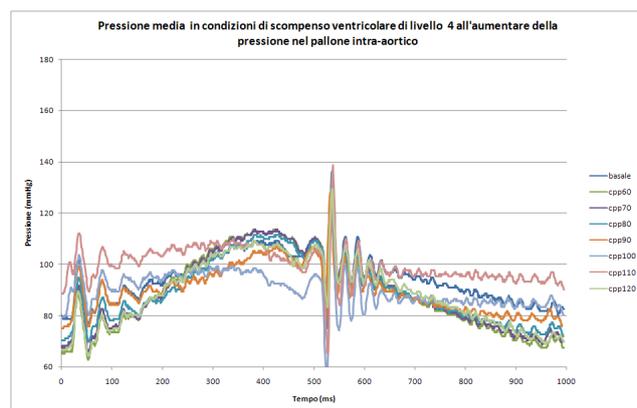


Figura 5.33: Pressione media

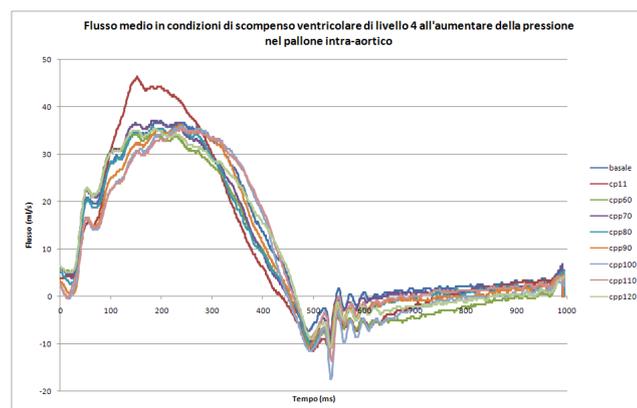


Figura 5.34: Flusso medio

Condizione	L tot(J) ($\pm 10\%$)	L trasf(J) ($\pm 10\%$)
Basale	0,258	0,136
cp 1:1	0,176	0,080
cpp 60	0,253	0,116
cpp 70	0,252	0,117
cpp 80	0,249	0,118
cpp 90	0,248	0,122
cpp 100	0,251	0,133
cpp 110	0,277	0,138
cpp 120	0,248	0,119

Tabella 5.15: Valori lavoro

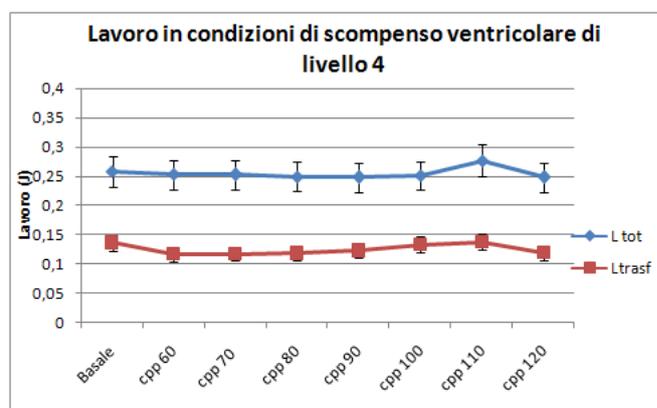


Figura 5.35: Andamenti lavoro

Aorta 20 - primo livello di scompenso ventricolare

Condizione	P pallone ($\pm 2\text{mmHg}$)	P min ($\pm 2\text{mmHg}$)	P max ($\pm 2\text{mmHg}$)	P media ($\pm 2\text{mmHg}$)	ΔP pallone
Basale	0	51	163	88,3	0
cpp 40	40	53	159	88,3	2
cpp 50	50	55	159	89,7	2
cpp 60	60	58	159	91,7	3
cpp 70	70	63	157	94,3	4
cpp 80	80	70	154	98,0	6
cpp 90	90	79	147	101,7	8
cpp 100	100	80	135	98,3	11
cpp 110	110	95	120	103,3	13
cpp 120	120	104	130	112,7	14
cpp 130	130	79	136	98,0	9
cpp 140	140	76	144	98,7	7
cpp 150	150	75	152	100,7	8

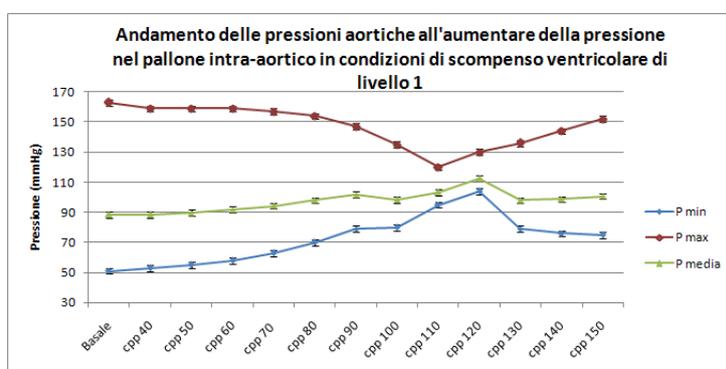


Figura 5.36: Valori e andamenti pressori

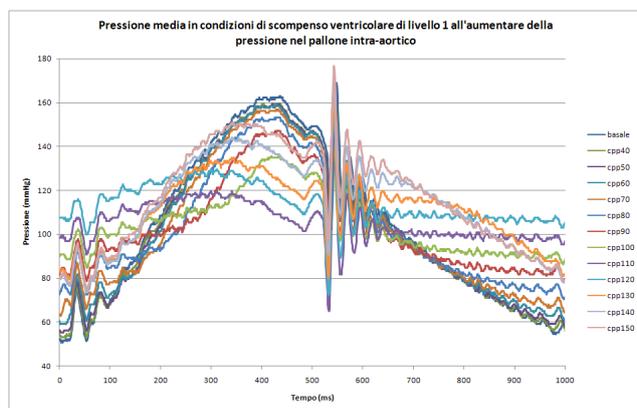


Figura 5.37: Pressione media

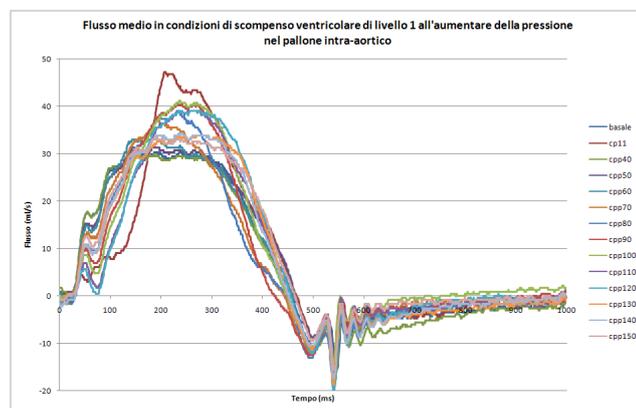


Figura 5.38: Flusso medio

Condizione	L tot(J) ($\pm 10\%$)	L trasf(J) ($\pm 10\%$)
Basale	0,316	0,141
cp 1:1	0,168	0,113
cpp 40	0,310	0,132
cpp 50	0,308	0,142
cpp 60	0,308	0,138
cpp 70	0,303	0,125
cpp 80	0,297	0,133
cpp 90	0,293	0,142
cpp 100	0,292	0,143
cpp 110	0,298	0,150
cpp 120	0,322	0,161
cpp 130	0,307	0,154
cpp 140	0,319	0,154
cpp 150	0,330	0,158

Tabella 5.16: Valori lavoro

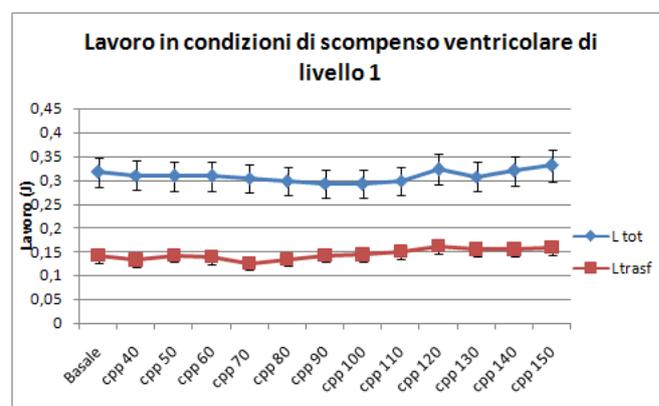


Figura 5.39: Andamenti lavoro

Aorta 20 - secondo livello di scempso ventricolare

Condizione	P pallone ($\pm 2mmHg$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	ΔP pallone
Basale	0	38	145	73,7	0
cpp 40	40	46	145	79,0	2
cpp 50	50	50	143	81,0	3
cpp 60	60	54	142	83,3	4
cpp 70	70	60	139	86,3	6
cpp 80	80	68	135	90,3	6
cpp 90	90	70	120	86,7	10
cpp 100	100	88	110	95,3	13
cpp 110	110	88	112	96,0	13
cpp 120	120	62	119	81,0	10
cpp 130	130	61	127	83,0	8
cpp 140	140	61	134	85,3	6

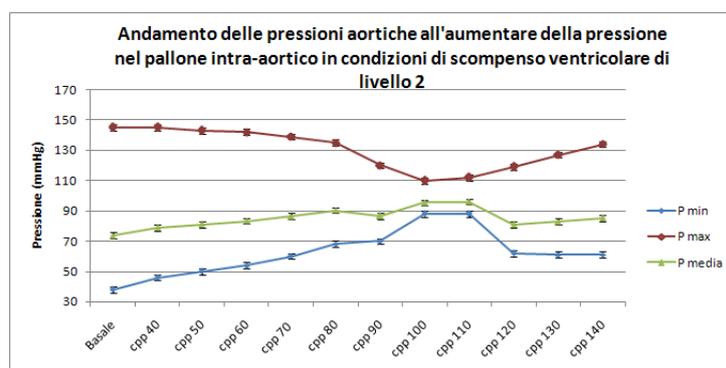


Figura 5.40: Valori e andamenti pressori

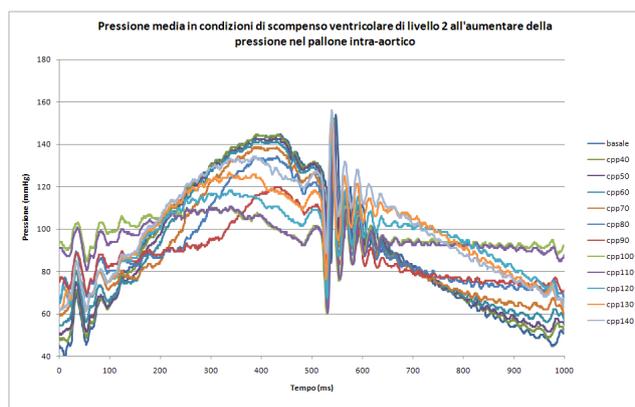


Figura 5.41: Pressione media

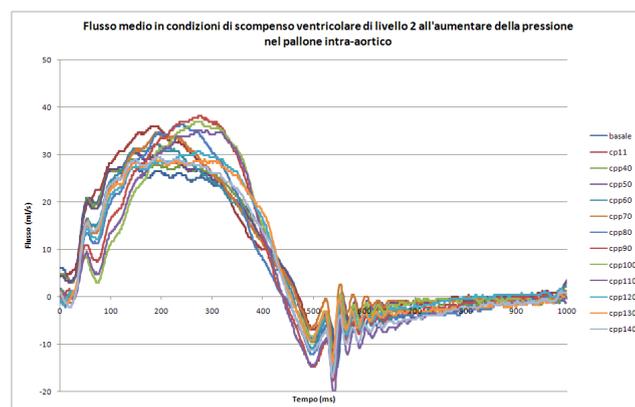


Figura 5.42: Flusso medio

Condizione	L tot(J) ($\pm 10\%$)	L trasf(J) ($\pm 10\%$)
Basale	0,290	0,119
cp 1:1	0,175	0,104
cpp 40	0,290	0,126
cpp 50	0,285	0,126
cpp 60	0,282	0,119
cpp 70	0,273	0,117
cpp 80	0,266	0,115
cpp 90	0,248	0,115
cpp 100	0,275	0,124
cpp 110	0,271	0,124
cpp 120	0,270	0,127
cpp 130	0,282	0,130
cpp 140	0,293	0,127

Tabella 5.17: Valori lavoro

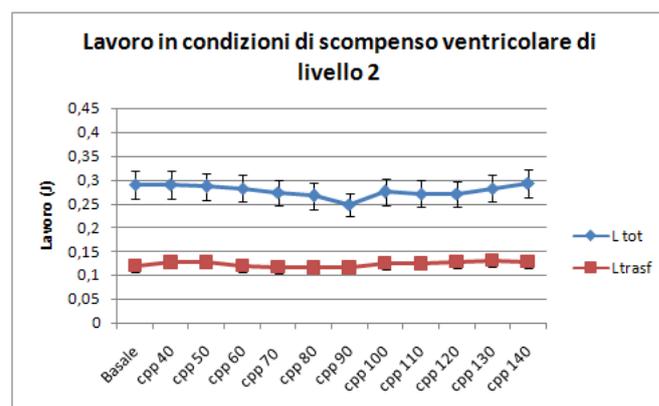


Figura 5.43: Andamenti lavoro

Aorta 20 - terzo livello di scempso ventricolare

Condizione	P pallone ($\pm 2mmHg$)	P min ($\pm 2mmHg$)	P max ($\pm 2mmHg$)	P media ($\pm 2mmHg$)	ΔP pallone
Basale	0	38	140	72,0	0
cpp 40	40	44	139	75,7	2
cpp 50	50	49	137	78,3	3
cpp 60	60	52	133	79,0	3
cpp 70	70	60	131	83,7	7
cpp 80	80	66	127	86,3	7
cpp 90	90	75	114	88,0	9
cpp 100	100	80	103	87,7	13
cpp 110	110	87	110	94,7	13
cpp 120	120	58	117	77,7	8
cpp 130	130	56	123	78,3	5
cpp 140	140	51	128	76,7	5

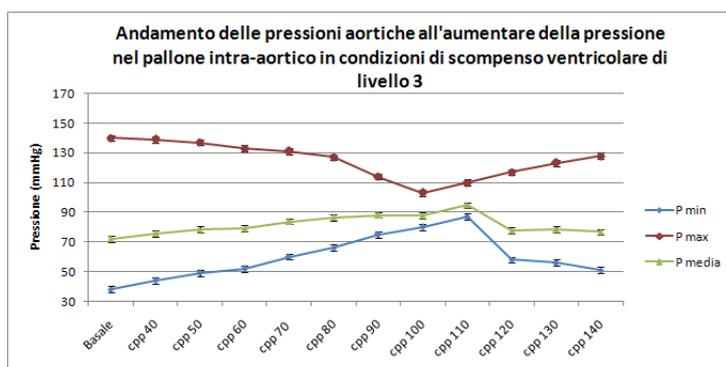


Figura 5.44: Valori e andamenti pressori

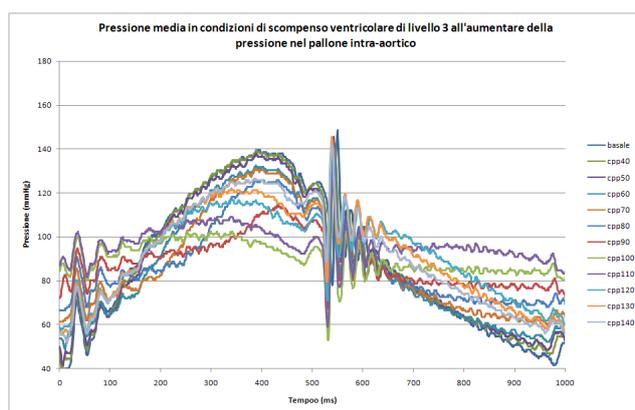


Figura 5.45: Pressione media

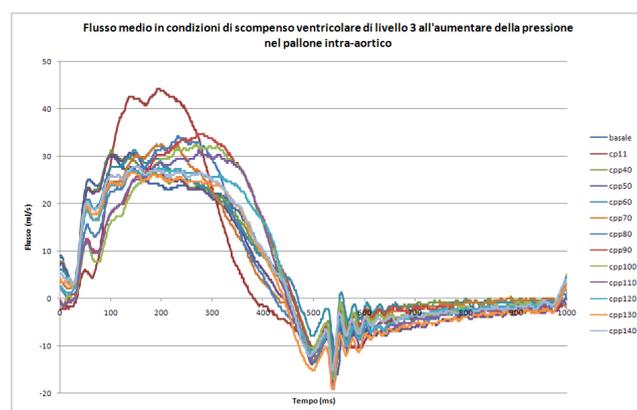


Figura 5.46: Flusso medio

Condizione	L tot(J) (±10%)	L trasf(J) (±10%)
Basale	0,286	0,105
cp 1:1	0,140	0,068
cpp 40	0,285	0,108
cpp 50	0,281	0,101
cpp 60	0,268	0,105
cpp 70	0,262	0,099
cpp 80	0,254	0,103
cpp 90	0,248	0,113
cpp 100	0,254	0,113
cpp 110	0,268	0,119
cpp 120	0,264	0,112
cpp 130	0,270	0,104
cpp 140	0,274	0,111

Tabella 5.18: Valori lavoro

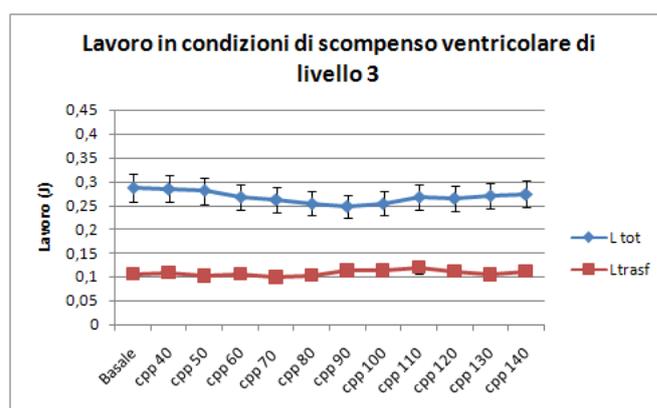


Figura 5.47: Andamenti lavoro

Aorta 20 - quarto livello di scompenso ventricolare

Condizione	P pallone ($\pm 2\text{mmHg}$)	P min ($\pm 2\text{mmHg}$)	P max ($\pm 2\text{mmHg}$)	P media ($\pm 2\text{mmHg}$)	ΔP pallone
Basale	0	38	139	71,7	0
cpp 40	40	43	141	75,7	2
cpp 50	50	48	140	78,7	3
cpp 60	60	55	139	83,0	5
cpp 70	70	63	136	87,3	6
cpp 80	80	70	132	90,7	7
cpp 90	90	78	118	91,3	9
cpp 100	100	86	109	93,7	16
cpp 110	110	92	116	100,0	13
cpp 120	120	54	123	77,0	5
cpp 130	130	52	129	77,7	5

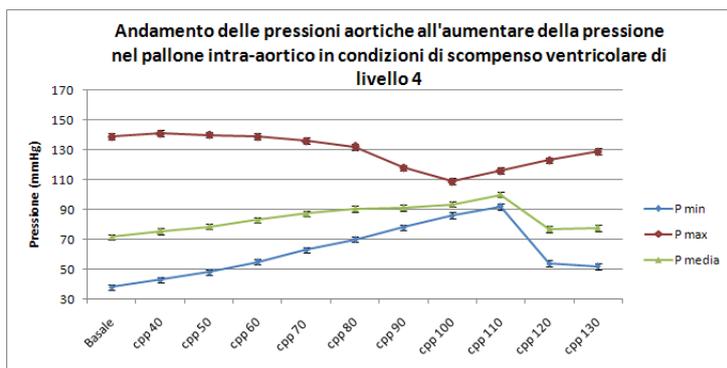


Figura 5.48: Valori e andamenti pressori

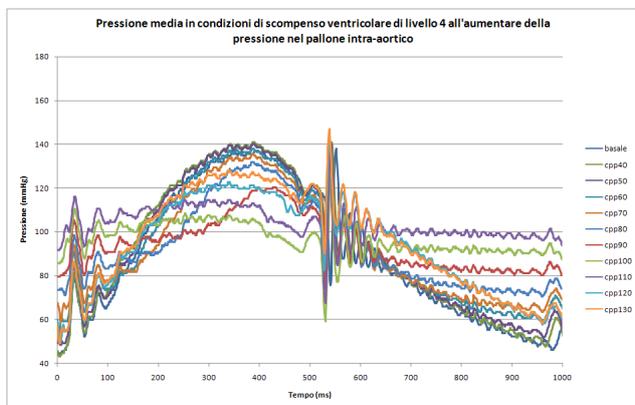


Figura 5.49: Pressione media

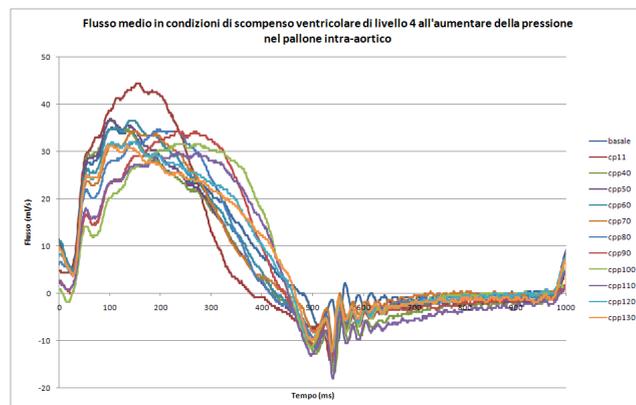


Figura 5.50: Flusso medio

Condizione	L tot(J) ($\pm 10\%$)	L trasf(J) ($\pm 10\%$)
Basale	0,296	0,118
cp 1:1	0,154	0,041
cpp 40	0,307	0,113
cpp 50	0,304	0,112
cpp 60	0,296	0,110
cpp 70	0,287	0,107
cpp 80	0,279	0,112
cpp 90	0,269	0,122
cpp 100	0,273	0,130
cpp 110	0,291	0,131
cpp 120	0,283	0,120
cpp 130	0,292	0,123

Tabella 5.19: Valori lavoro

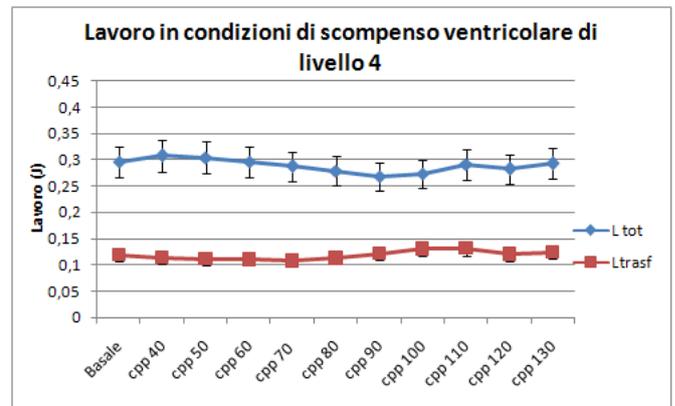


Figura 5.51: Andamenti lavoro

Bibliografia

Suga, H.: Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various end-diastolic volume. *Jap Heart J* 10:509-515, 1969

Suga, H.: Left ventricular pressure-volume ratio in systole as an index of myocardial inotropism. *Jap Heart J* 12:153-160, 1971.

Suga, H., K. Sagawa, and A.A. Shoukas. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ. Res.* 32: 314-322, 1973.

Zannoli R., Corazza I., Branzi A., Rossi PL: Aortoventricular mechanical matching: simulation of normal and pathological conditions *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* 8 (1): 109-120, 2008

Zannoli R., Corazza I., Marras L., Fabbiani L., Marangoni F., Branzi A.: Ventricular-aortic energy transfer: simulation of poor matching conditions and suggestion for biomechanical intervention *Journal of Biomechanics - 5th World Congress on Biomechanics Munich July 29- August 4, Vol 39 pp.6075 ISSN 0021-9290*

Corazza I., Melandri G., Nanni S., Marcelli E., Cercenelli L., Bianchini D., Vagnarelli F., Zannoli R.: Passive counterpulsation: biomechanical rationale and clinical validation *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* 13 (5): 134-145, 2013

E. Carbone, F. Cicirata, G. Aicardi: *Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati*, cap. 31 e 32, edizioni Edises, 2011

Shu Chien, Peter C. Y. Chen, Y. C. Fung: *An Introductory text to bioengineering*; World Scientific, Advanced Series in Biomechanics, Vol. 4

John K-J Li: *Dynamics of the vascular system*, World Scientific, Series on Bioengineering and Biomedical Engineering, Vol. 1

http://www.recentiproggressi.it/allegati/00480_2010_03/fulltext/99-105%20Attualit%C3%A0%20-%20Grazi.pdf

B. Alaour, W. English, *Intra-Aortic Balloon Pump Counterpulsation*, TOTW 220, 25/04/2011

E. P. Tsagalou, M. I. Anastasiou-Nana, J. N. Nanas, *Intra-Aortic Balloon*

Counterpulsation for the Treatment of Myocardial Infarction Complicated by Acute Severe Heart Failure, Congestive Heart Failure Volume 15, Issue 1, pages 35–40, January/February 2009

Contropulsazione Intra-aortica in Terapia Intensiva, Modalità di gestione dello IABP in UTIC, UTIC, Dipartimento Cuore e Vasi, AOU Careggi, Firenze, Direttore Prof. GF Gensini

Urban PM et al: In Hospital Mortality Associated With the Use Of Intra-Aortic Balloon Counterpulsation, Am J Cardiol 2004;94:181–185

Patricia M. Hanlon-Pena, RN, MBA, MSN/Ed and Susan J. Quaal, PhD, APRN: Intra-aortic balloon pump timing: review of evidence supporting current practice

Jan J. Schreuder, MD, PhD, Francesco Maisano, MD, Andrea Donelli, MS, Jos R. C. Jansen, PhD, Pat Hanlon, RN, Jan Boveland, CRNA, and Ottavio Alfieri, MD: Beat-to-Beat Effects of Intraaortic Balloon Pump Timing on Left Ventricular Performance in Patients With Low Ejection Fraction

Jan J. Schreuder, MD, PhD, Alessandro Castiglioni, MD, Andrea Donelli, MS, Francesco Maisano, MD, Jos R. C. Jansen, PhD, Ramzi Hanania, MS, Pat Hanlon, RN, Jan Boveland, CRNA, and Ottavio Alfieri, MD: Automatic Intraaortic Balloon Pump Timing Using an Intra-beat Dicrotic Notch Prediction Algorithm

Kern M, Aquirre F, Bach R, Donohue T, Siegel R, Segal J.: Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. Circulation, 1993;87:500-511.