



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE, TORACICHE E VASCOLARI**

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN:  
“SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI”**

**INDIRIZZO: “SCIENZE CARDIOVASCOLARI”  
CICLO XXVI**

**TITOLO TESI**

***ASSISTENZE MECCANICHE AL CIRCOLO:  
PADUA HEART PROJECT: A TOTAL ARTIFICIAL HEART***

**DIRETTORE DELLA SCUOLA: CH.MO PROF. GAETANO THIENE**

**COORDINATORE: CH.MO PROF. GAETANO THIENE**

**SUPERVISORE: CH.MO PROF. GINO GEROSA**

**DOTTORANDO: DOTT. MATTEO MICCIOLO**



“.....nel pomeriggio del 7 settembre 1896 a Francoforte, il giardiniere W. Justus, coinvolto in una rissa, venne accoltellato al torace. I medici diagnosticarono una ferita al cuore. Le sue condizioni col passare delle ore si aggravavano progressivamente. Il Professor Ludwig Rehn, nell'estremo tentativo di salvargli la vita, decise di operarlo. Rehn iniziò l'intervento il pomeriggio del 9 settembre 1896. Aprì il torace e il pericardio, che appariva teso e ricolmo di sangue e coaguli. Inciso il sacco pericardico sangue e coaguli fuoriuscirono, sulla superficie del cuore era ben visibile una lacerazione di 1.5 cm di lunghezza che ad ogni battito gettava sangue. Rehn applicò tre punti di sutura in seta chiudendo la breccia. Il paziente si avviò verso una guarigione completa. Negli anni successivi gli interventi di questo tipo si moltiplicarono. Il successo di quel primo intervento pose fine alla diffusa credenza che il cuore fosse oltre i limiti della chirurgia.....”

“Viaggio nel Cuore, Storia e Storie della Cardiochirurgia”

Ugo Filippo Tesler



## INDICE

RIASSUNTO	pag.7
I SISTEMI DI ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO:	pag.11
1. Introduzione	pag.11
2. Cenni storici	pag.13
3. Terminologia e classificazione	pag.15
4. Funzionamento dei VAD	pag.17
5. Impianto di LVAD:tecnica chirurgica	pag.19
6. Impianto di TAH : tecnica chirurgica	pag.23
7. Indicazione e selezione del paziente candidato al VAD	pag.25
8. Terapia farmacologia associata	pag.32
9. Complicanze dei VAD	pag.33
10. Descrizione dei principali VAD	pag.36
a. Pompe centrifughe	pag.36
b. ECMO	pag.37
c. Pompe miniaturizzate	pag.39
d. Pompe assiali	pag.43
e. Dispositivi a flusso pulsato	pag.50
11. Storia del cuore artificiale	pag.60
12. Total artificial heart: TAH	pag.65
13. Storia del cuore artificiale in Italia	pag.76
PADUA HEART PROJECT	pag.77
CONCLUSIONI	pag.90
BIBLIOGRAFIA	pag.93
CURRICULUM VITAE	pag.105



## RIASSUNTO

Studio dello stato dell'arte del cuore artificiale totale (TAH) nella pratica clinica: la ricerca bibliografica è stata orientata all'analisi delle più recenti esperienze cliniche con TAH per individuarne limiti e punti di forza. L'obiettivo di tale ricerca documentale era quello di dedurre le specifiche per un nuovo TAH, in grado di soddisfare le esigenze terapeutiche ancora parzialmente o totalmente irrisolte dai sistemi attualmente disponibili:

- CARATTERISTICHE DI PESO E INGOMBRO IDEALI: diametro <90 mm, lunghezza < 100 mm; peso < 800 gr (peso del cuore naturale 300- 400 gr), per poter essere impiantato anche in pazienti di piccola BSA
- ATTUATORE impiantabile, elettromeccanico, efficiente, silenzioso, in grado di produrre un flusso medio di circa 6 L/min contro una pressione media di circa 100 mmHg, con capacità di sostenere sovraccarichi e picchi di flusso, con bassa dissipazione di calore verso il sangue e i tessuti
- DISEGNO DELLE CAMERE VENTRICOLARI E DELLE VALVOLE rispetto al flusso ematico tale da minimizzare l'emolisi e le zone di stagnazione del flusso e il conseguente pericolo di formazione di trombi
- MATERIALI USATI BIO ED EMOCOMPATIBILI: plastica, metallo, materiale biologico (PERICARDIO DECELLULARIZZATO), con caratteristiche di non tossicità, non carcinogenicità, stabilità chimica e resistenza meccanica, sterilizzabilità
- INTERFACCIA DEL TAH con il circolo (atri, arterie) rispettosa dell'anatomia e con agevoli meccanismi di aggancio
- DURATA DISPOSITIVO : circa 5 anni (per un sistema pulsatile, ciò corrisponde ad un numero di cicli variabile tra 225 e 350 Milioni, a seconda che lo Stroke Volume vari tra 70 e 45 ml), per poter offrire un supporto di lungo termine

Studio di nuovi modelli di TAH ancora in corso di sviluppo e ricerca brevettuale su TAH innovativi: attraverso tale ricerca sono stati individuati gli spunti più interessanti tra le tecnologie in divenire ed è stato definito come orientare il progetto del TAH di Padova. In particolare, si è optato per un sistema con pompe volumetriche, a camere flessibili valvolate, azionate da motori elettrici lineari (quindi, con meno trasduzioni) di piccole dimensioni. L'attuazione prevede un movimento push-pull del piano delle valvole, che realizza contemporaneamente il riempimento e

l'eiezione dalle camere ventricolari. Questo consente, a parità di ingombro, l'aumento della portata o, viceversa, a parità di portata una considerevole riduzione di volume della pompa. Sono stati disegnate diverse possibili configurazioni della pompa push-pull e infine viene scelta soluzione con movimento dei piani valvolari, interposti tra sacco ventricolare e "atri", disposti a "U", con frequenza minima 60 b/min, SV 80 ml (40ml +40ml). Primi test su banco: il sistema push-pull con uno stroke volume complessivo di 80 ml ottenuto attraverso 2 eiezioni successive di 40 ml ciascuna, con frequenza di salita/discesa del motore lineare di 60b/min (1Hz) riesce a pompare 4,8 L/min contro un afterload di 120 mmHg. Aumentando la frequenza a 92b/min, il sistema riesce a erogare una portata di 7.2 L/min contro lo stesso postcarico. Emerge l'originalità progettuale del disegno in cui le valvole si comportano sia da organi di intercettazione sia da elementi di spinta della massa fluida. Prove su banco di confronto Drive Units di dispositivi in uso clinico (Cardiowest Companion vs Freedom): sono state eseguite prove su banco di unità di controllo differenti impiegate sullo stesso modello di TAH (Cardiowest) allo scopo di individuare le variabili di controllo salienti su cui basare il sistema di attuazione del nuovo TAH. Lo spunto è stato fornito da un reale "clinical dilemma": il paziente 1Z, a cui era stato impiantato il CardioWest nel 2007, ha iniziato a manifestare problemi di dispnea con edema polmonare, nonostante un flusso di 5 L/min, appena è passato dal sistema di attuazione Companion al più recente Freedom. Non aveva tali sintomi coi precedenti drive units Excor e Companion; nessun altro organo presentava segnali di scompenso. Le prove su banco hanno dimostrato che la più recente drive unit (Freedom), essendo molto rigida, poiché non permette la regolazione delle pressioni di attuazione dei due ventricoli, e non avendo alcun feedback sulle pressioni di riempimento del paziente, può determinare squilibri tra circolo destro e sinistro. Appare quindi molto importante nel progetto di nuovo TAH includere la possibilità di modulazione della portata in funzione delle pressioni di riempimento. Progetto di fitting virtuale del TAH: lo studio si propone di convertire TAC del torace in un modello 3D semplice rapido e affidabile della cavità toracica. I risultati attesi consistono nella definizione ottimale degli ingombri e delle forme della protesi impiantabile del TAH che si sta progettando, incluse le interfacce con atri e grandi vasi del ricevente. Inoltre, lo strumento sarebbe disponibile per la determinazione ottimale pre-operatoria del fitting anatomico in un dato paziente di un dato sistema di supporto circolatorio impiantabile. La ricerca è stata avviata in collaborazione con l'Unità di Ricerca "3DOM" della Fondazione Bruno Kessler di Trento.



# ABSTRACT

## Background

While the prevalence of heart failure (HF) in Europe and the USA has increased constantly in the last decades up to 12 million patients, we are still missing available, effective therapeutic options for advanced HF refractory to medical management, accounting for 5% of the total HF patient population. In fact, cardiac transplantation remains the primary option for a select group of end-stage HF patients but it is strongly limited due to the shortage of donor organs. The research in the field of mechanical devices to support or substitute the pumping function of failing heart is therefore strongly pursued. Since the end of the 90's, thanks to the improved performance and safety of left ventricular assist devices (LVADs), their clinical use has increased both as a bridge to cardiac transplantation (BTT) and as a lifelong therapy. In case of end-stage biventricular failure or candidates with restrictive or infiltrative cardiomyopathies with ventricular cavities too small to accommodate apical inflow cannulae, LVADs are not a viable option: bi-ventricular assist devices (BiVAD) or total artificial hearts (TAH) are needed. To date, in INTERMACS records, only less than 5% of implanted mechanical circulatory support devices are BiVAD or TAH; however these figures do not reflect the real need for total replacement of heart function due to the limitations of available TAH (SynCardia).

## State of the Art

The only clinically available TAH to date is the pneumatically driven SynCardia, that was FDA approved for BTT in 2004. It requires no surgical pocket, can provide up to 10 L/min flow with physiological control through both pulsatile pumping chambers. However, the TAH requires adequate mediastinal space to accommodate the dual-chambered pump. Its last generation portable pneumatic controller allows patients to be discharged from the hospital, although patients' quality of life is limited by noise and weight of the drive unit (6 kg) that they need to carry. Device malfunction, along with bleeding, stroke, and infection, remain concerns with this technology.

## New TAHs research and development

Several new TAH projects were started and stopped at different stage of development such as Abiomed Abiocr, Cleveland Clinic Foundation Magscrew, Aachen AME ReinHeart, only to quote few recent ones. Either technical issues prevented projects to get regulatory approval for clinical use or lack of research funding did not allow project completion. At the time being, Carmat TAH

(Carmat SA) is undergoing pre-clinical tests. It is an implantable, electro-hydraulically driven, pulsatile flow device with four bioprosthetic valves. The stroke volume (30–65 ml) and the beat rate (35–150 b/min) of the prosthesis adapt automatically in response to changes in preload and the resulting pulsatile blood flow ranges from 2 to 9 l/min. Its blood-pumping surfaces consist of processed bioprosthetic pericardial tissue, potentially allowing for the reduction of anti-coagulation. Despite such innovative aspect, the implantable pump is huge and needs sternum-to-vertebral column minimum distance of 13 cm to be implanted.

### Conclusion: Padua Heart Project

In order to provide an innovative solution in the field of MCS, Padua Heart Project (PHP) pursues the design of a small size, electromechanically driven TAH, that can deliver pulsatile blood flow to meet physiological need. While all of the above mentioned TAH projects are based on rotary motors with a conversion gear, thus consisting of many wear-prone parts, limiting their durability, PHP is based on a linear motor having only one moving component. Due to its original design and control mode, the size of the linear motor can be only slightly larger than the blood sacs. Furthermore, its inner lining can be coated by processed pericardial tissue. As a proof of concept, a first linear drive prototype was developed and set up. The movable part of the linear motor consists of a flat magnet including two valvular prostheses. Its linear movement back and forward within the driving coil, allows compression and relaxation of a flexible blood sac and its filling and emptying through the valves. The prototype has been tested in a simple mock loop to deliver flow varying between 4.5 and 7.5 L/min with 120 mmHg of afterload. Further tests are under way to optimize blood sac shape and control mode at different sets of preload and afterload conditions.

# I SISTEMI DI ASSISTENZA MECCANICA AL CIRCOLO

## INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca (IC) è attualmente una delle principali cause di ospedalizzazione e di morte nei paesi industrializzati. La prevalenza dello scompenso cardiaco nella popolazione generale è stata stimata tra lo 0.4 e il 2%. Essa tende rapidamente ad aumentare con l'età. L'American Heart Association stima che almeno 400 000-500 000 nuovi casi di IC siano diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti con più di 34 miliardi di dollari all'anno di spesa per le cure mediche di questi pazienti. Nonostante i numerosi progressi delle terapie mediche, l'IC è, negli Stati Uniti, la principale causa di morte di oltre 40 000 pazienti ed una concausa in altri 250 000 decessi l'anno.

Nei paesi della Comunità Europea l'IC è presente nel 2.5% della popolazione sopra i 45 anni ed è causa di 5000 ricoveri ospedalieri per milione di abitanti, con una spesa annua di oltre 30 milioni di Euro.

La prognosi dello scompenso cardiaco risulta essenzialmente sfavorevole qualora la causa sottostante non sia correggibile. In circa la metà dei pazienti in cui sia stata posta diagnosi di scompenso cardiaco, l'exitus si verifica entro 4 anni, mentre in metà di quelli affetti da scompenso cardiaco grave il decesso avviene entro 1 anno.

Importanti progressi sono stati raggiunti negli ultimi due decenni nel trattamento farmacologico dei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

È noto che il trapianto cardiaco (TC) viene oggi considerato il "gold standard" per il trattamento dell'IC terminale. Dopo l'introduzione della ciclosporina nel 1980, i risultati del TC sono significativamente migliorati. Sebbene il TC sia considerato la terapia "ottimale" per i soggetti con IC terminale, tale opzione è riservata solamente ad una ristretta percentuale di pazienti. La percentuale di malati che possono beneficiare del TC è limitata da un lato dal ristretto numero di donatori reperibili, dall'altro dall'inapplicabilità di tale procedura in pazienti anziani o in quelli con controindicazioni assolute al TC per comorbilità e condizioni cliniche. L'International Society for Heart and Lung Transplantation ha riportato una sostanziale stabilità del numero di trapianti cardiaci effettuati negli anni 2000 con un soddisfacimento del fabbisogno pari a circa il 45-50%. Questo fenomeno ha condotto ad un allarmante incremento del tempo medio d'attesa in lista, che attualmente in Italia per il trapianto di cuore è superiore ai 2 anni. L'incremento dei tempi d'attesa, unitamente all'estensione delle indicazioni al trapianto, ha condotto negli anni ad un progressivo

peggioramento clinico dei pazienti in lista con un rischio elevato per molti di loro di andare incontro ad un deterioramento emodinamico acuto spesso irreversibile. La necessità di avere a disposizione delle alternative al TC e l'esigenza di supportare i pazienti con progressivo deterioramento clinico o i pazienti che, dopo intervento cardiocirurgico, non riprendono un'adeguata funzione contrattile, hanno stimolato da molti anni la ricerca di supporti meccanici al circolo.

Nell'ultimo decennio, l'impiego clinico di supporti circolatori temporanei come ponte al TC è straordinariamente cresciuto, e la disponibilità di sistemi portatili che consentono l'attesa del trapianto a domicilio ha aperto delle incredibili ed affascinanti prospettive sul futuro dei malati con IC avanzata. L'Institute of Medicine statunitense ha calcolato che dal 2010 un numero di pazienti fra 35 000 e 70 000 potrebbe annualmente beneficiare di un supporto circolatorio a lungo termine. Nonostante il successo dei sistemi di assistenza ventricolare (ventricular assist devices [VAD]) e la loro crescente affidabilità negli ultimi 10 anni, rimangono tuttora aperti alcuni problemi tecnologici che hanno una conseguente ripercussione clinica. La miniaturizzazione dei componenti, le fonti di energia, la completa impiantabilità, la biocompatibilità e la durata nel tempo delle pompe sono continuo oggetto di ricerca.

## CENNI STORICI

La storia delle assistenze meccaniche alla circolazione (MCSS) parte già dal XIX secolo: il primo ad ipotizzare il loro utilizzo fu Cesar Legallois, medico francese, che nel 1812 scriveva così “se si potesse sostituire il cuore con una sorta di iniezione e nello stesso tempo si fosse potuta fornire all’iniezione in modo continuo una provvista di sangue arterioso sia naturale sia artificiale, si sarebbe arrivati a mantenere la vita indefinitamente”.



Figura 1 :

Cèsar Legallois 1812

Tuttavia solo nel 1953 Gibbon mise a punto la macchina per la Circolazione Extracorporea che diede inizio alla cardiocirurgia come la conosciamo oggi e che rappresentava di fatto una assistenza meccanica al circolo “ante litteram”. Già da allora si iniziò ad osservare che un dispositivo meccanico in grado di produrre flussi ematici adeguati poteva garantire una buona perfusione multiorganica e vicariare la defaillance cardiaca. Poco più tardi nel 1963, De Bakey, fu il primo ad applicare un dispositivo di assistenza meccanica al circolo in un paziente affetto da scompenso terminale. Negli anni 70 e 80 la ricerca e lo sviluppo di nuovi dispositivi meccanici

subirono un notevole incremento, culminando nel 1982 con l'impianto da parte di De Vries del Jarvik-7, il primo cuore artificiale totale del mondo.

Successivamente, l'implementazione di queste tecnologie subì un netto rallentamento dovuto in parte allo sviluppo esponenziale del trapianto cardiaco, che alla eccessiva incidenza di complicanze osservate durante i vari tentativi di applicazione di questi dispositivi.

Negli ultimi decenni, nonostante i notevoli progressi sia in ambito medico che chirurgico, la mortalità legata allo scompenso cardiaco non ha accennato a ridursi. Si calcola che negli Stati Uniti il numero di decessi per scompenso cardiaco grave sia di 250000 casi/anno con una mortalità del 50% ad un anno e del 70% a 5 anni. Le grandi aspettative alimentate dai risultati estremamente confortanti del trapianto cardiaco, unica vera scelta terapeutica definitiva e radicale, si sono ridimensionate di fronte al numero limitato di organi disponibili. Nonostante un innegabile sforzo organizzativo di tutta la comunità scientifica finalizzato a diffondere la mentalità della donazione, ancora oggi il numero dei donatori di cuore disponibili riesce a soddisfare non più del 35-40% delle richieste/anno. Per fare fronte alla necessità di fornire una opportunità terapeutica al numero crescente di pazienti affetti da scompenso severo, negli ultimi dieci anni si è assistito alla rinascita di interesse intorno ai dispositivi di assistenza meccanica al circolo.

Oggi, l'offerta terapeutica è sufficientemente differenziata e consente di proporre diversi dispositivi adeguati alle condizioni cliniche di ciascun paziente garantendo un livello più che adeguato di qualità della vita.

## TERMINOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

È importante chiarire alcuni elementi terminologici e classificativi impiegati nella pratica comune. Con l'abbreviazione MCSS si intende “mechanical cardiac system support” e raggruppa tutti i sistemi di assistenza meccanica al circolo.

In linea generale l'abbreviazione comunemente utilizzata per definire i dispositivi di assistenza meccanica al circolo è VAD che è l'acronimo del termine inglese “ventricular assist device”, il quale, a sua volta, può essere preceduto dalle lettere L o R a seconda che l'assistenza supporti il cuore sinistro o il destro o B se entrambi.

Un dispositivo meccanico in grado di sostituire per intero la funzione del cuore e che venga impiantato in posizione anatomica, ovvero dopo cardiectomia completa, si definisce cuore artificiale totale, TAH (total artificial heart).

Accanto a questa classificazione ve ne sono altre mirate a definire i MCSS tenendo conto di alcune loro caratteristiche:

- *Posizione rispetto al paziente*: intracorporei (dispositivi totalmente impiantati all'interno del paziente), paracorporei (dispositivi visibili all'esterno del paziente ma connessi al cuore da corte cannule e quindi trasportabili dal paziente), extracorporei (dispositivi connessi al paziente da lunghe cannule connessi con sistemi di propulsione totalmente esterni);
- *Caratteristiche del flusso ematico generato*: pulsatile (dotato di una vera e propria escursione sistodiastolica misurabile), assiale o lineare (ovvero continuo, esprimibile come una pressione media di perfusione in assenza di una escursione sisto-diastolica);
- *Durata potenziale*;
- *Finalità terapeutica*: tre categorie: BTT-bridge to transplant (si utilizza il VAD come “ponte” in attesa di un trapianto cardiaco), BTR-bridge to recovery (si utilizza il VAD in attesa di un recupero della funzione cardiaca), BTB-bridge to bridge (il VAD è utilizzato come “ponte” per un altro VAD, con caratteristiche differenti), ATT-alternative to transplant (il VAD diventa il trattamento definitivo per il paziente non candidabile ad altre alternative, la cosiddetta destination therapy).

# Classificazione dei VAD

## Classe 1 Breve Durata

- Pompe su catetere
- Contropulsatore aortico
- Pompe centrifughe
- ECMO

## Classe 2 Durata Intermedia

- Pompe centrifughe
- ECMO

## Classe 3 Durata Prolungata

### BTR

- Pompe pulsatili paracorporee
- Pompe pulsatili intracorporee
- Pompe assiali intracorporee

### BTT

- TAH
- Pompe assiali intracorporee
- Pompe pulsatili intracorporee

### ATT

- TAH
- Pompe pulsatili intracorporee
- Pompe assiali intracorporee

Figura 2:

Classificazione in base alla durata.



## FUNZIONAMENTO DEI VAD

I VAD sostituiscono i ventricoli cardiaci nella loro funzione propulsiva. Tutti i VAD sono dotati di una via di connessione al cuore chiamata “INFLOW” attraverso la quale sarà prelevato il sangue proveniente dagli atri: si tratta di una cannula anastomizzata chirurgicamente o all’atrio di pertinenza del ventricolo disfunzionante o al ventricolo stesso (tramite abboccamento a livello dell’apice ventricolare, nel caso del sinistro). Attraverso la via preferenziale dell’inflow il sangue viene convogliato al sistema propulsivo del VAD da dove verrà reindirizzato verso il paziente. La via di uscita dal VAD è denominata “OUTFLOW”: anch’essa è una cannula anastomizzata chirurgicamente ai grandi vasi del paziente: al tronco dell’arteria polmonare nel caso di un RVAD o all’aorta (sia essa ascendente o, in alcuni casi, discendente toracica) nel caso di un LVAD.

Il flusso ematico attraverso l’outflow di un LVAD raggiungerà per via anterograda e/o retrograda tutti i rami arteriosi che si staccano dall’aorta, includendo anche le coronarie. Il mantenimento di un’adeguata perfusione coronarica è la premessa per la preservazione della funzione contrattile residua nonché, nel caso di un BTR, il punto di partenza per un tentativo di recupero ventricolare.

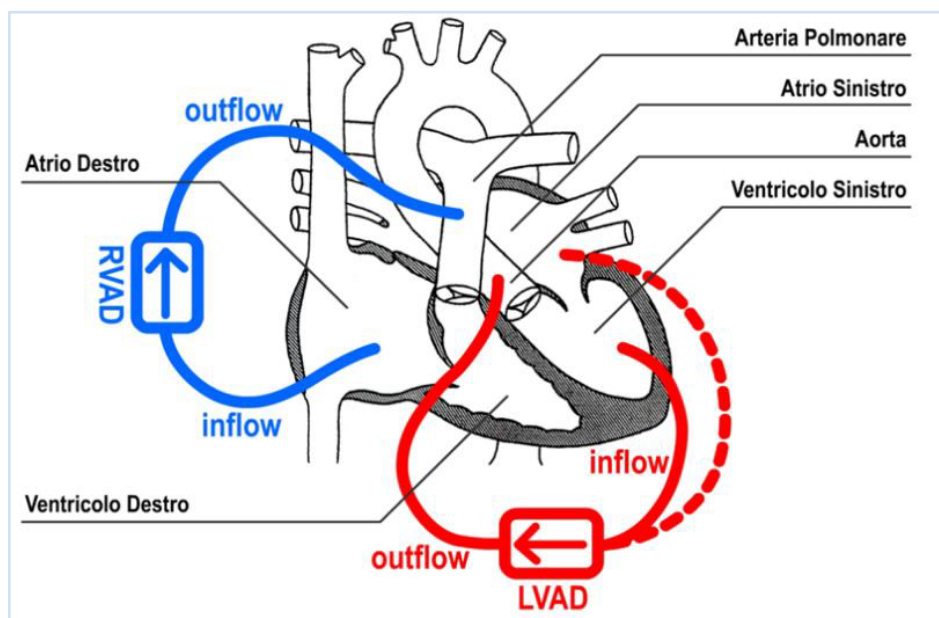
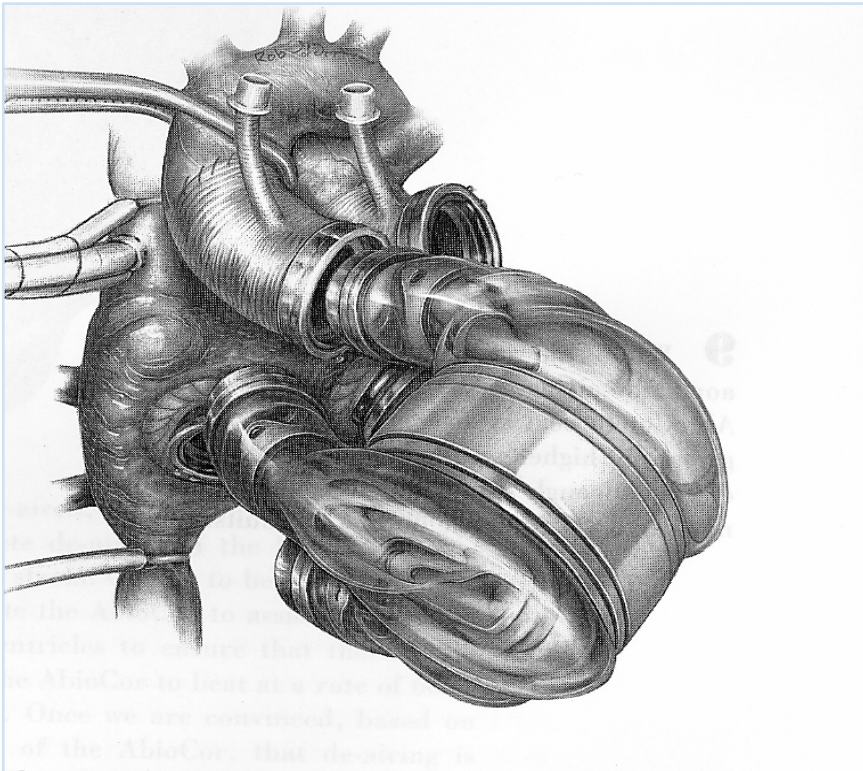


Figura 3:

Rappresentazione schematica del posizionamento di LVAD e RVAD.

Il TAH, invece, prevede un concetto fondamentale diverso, dal momento che esso viene impiantato in posizione ortotopica dopo una cardiectomia completa: in questo caso pertanto sarà lo stesso TAH a fungere da camera di raccolta e propulsione del sangue. Dal punto di vista chirurgico il TAH verrà anastomizzato allo stesso modo di un trapianto cardiaco: anastomosi atriali, e le anastomosi ai grossi vasi.



**Figura 4:**

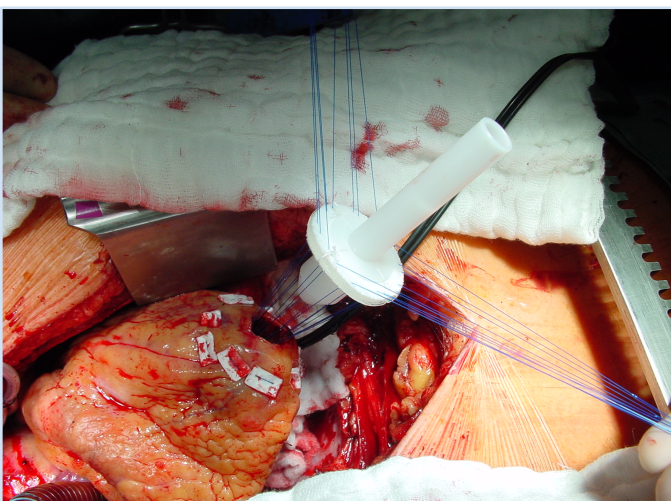
**Rappresentazione schematica di  
posizionamento TAH.**

## IMPIANTO DI LVAD: TECNICA CHIRURGICA

L'impianto di un VAD prevede la preparazione del paziente con anestesia generale e monitoraggio completo dei parametri emodinamici per via cruenta. L'accesso chirurgico usuale è quello sternotomico sebbene per alcune pompe assiali di piccole dimensioni si possa utilizzare anche la toracotomia laterale sinistra. Dopo la sternotomia, si procede alla pericardiotomia longitudinale mediana con esposizione del cuore e dei grossi vasi. Vengono confezionate le borse di tabacco utilizzate per l'istituzione della circolazione extracorporea che, nel caso di un LVAD, prevede la cannulazione dell' atrio destro e dell'aorta ascendente. Una volta attivata la circolazione extracorporea, si induce elettricamente una fibrillazione ventricolare che consente di operare su un cuore fermo sebbene non in arresto cardioplegico. Si procede al confezionamento della via di inflow mediante una piccola ventricolotomia apicale sinistra attraverso la quale verrà suturato l'estremo prossimale della cannula di inflow. Si procederà poi all'anastomosi termino-laterale tra l'estremo distale della cannula di outflow e l'aorta ascendente.

La fase finale della procedura chirurgica prevede la connessione di inflow ed outflow al device, una attenta esecuzione delle manovre di allontanamento dell'aria rimasta intrappolata nel sistema e l'attivazione del sistema stesso con progressivo svezzamento dalla circolazione extracorporea.

L'emostasi dovrà essere particolarmente curata al fine di limitare l'incidenza di sanguinamenti postoperatori.



**Figura 5:**

**Inserimento cannula di INFLOW in apice ventricolare sinistro.**

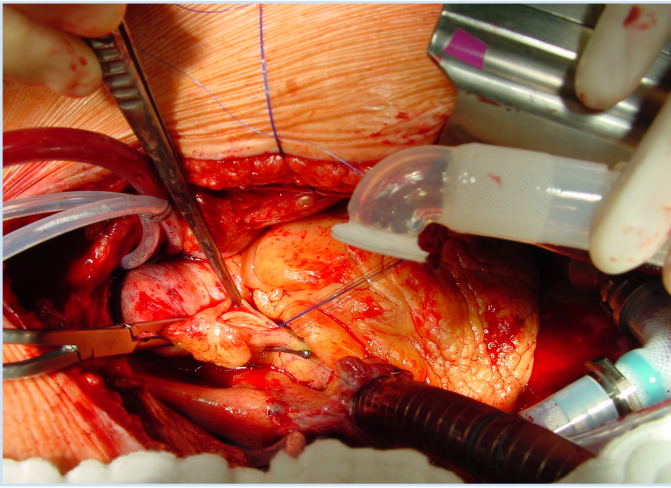


Figura 6:

Anastomosi cannula di OUTFLOW con aorta ascendente.

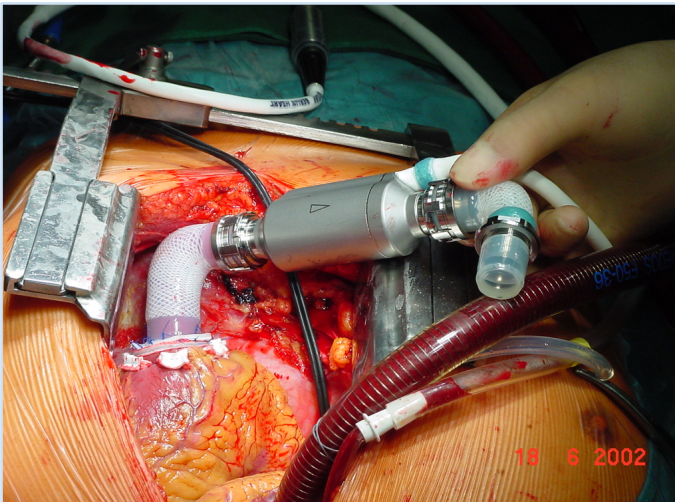


Figura 7:

Connessione del device.

Attualmente si cerca di posizionare l'LVAD con tecniche di chirurgia mininvasiva. I vantaggi sono molteplici: riduzione dei tempi chirurgici, ridotto rischio di sanguinamento, riduzione del "trauma" chirurgico, precoce estubazione e quindi precoce mobilizzazione del paziente. Possibilità di utilizzare L'ECMO al posto della circolazione extracorporea per ridurre la risposta infiammatoria, riduzione dell'eparina utilizzata e quindi riduzione ulteriore del rischio di sanguinamento.

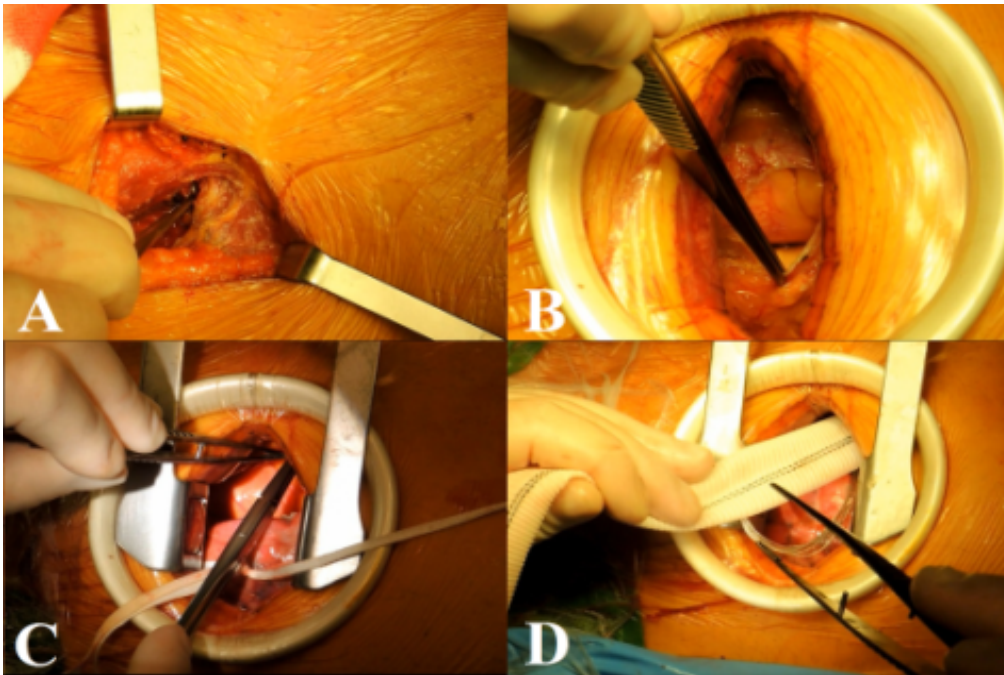


Figura 8: Esempio di minitoracotomia anteriore sinistra

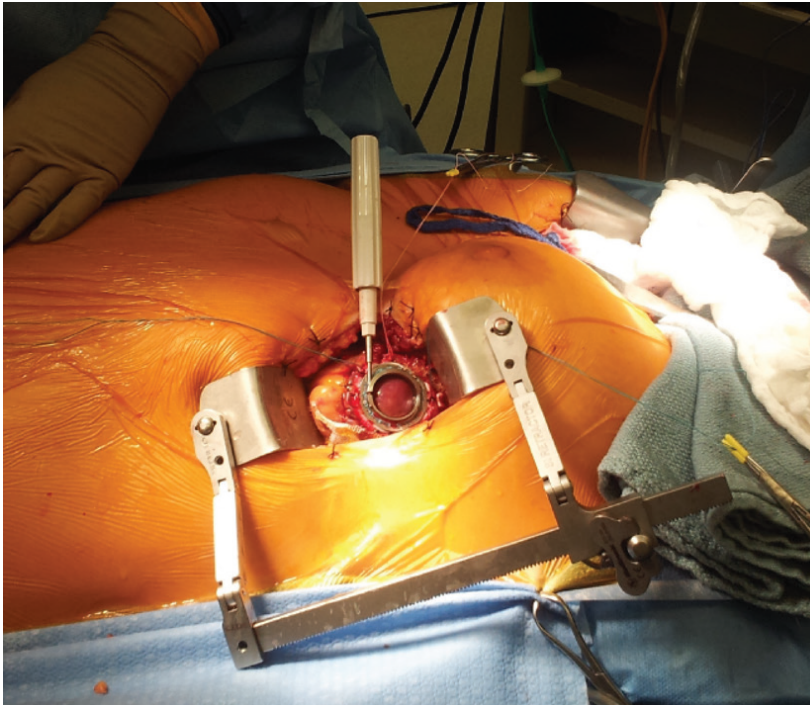


Figura 9: Esempio di minitoracotomia sinistra associata a ministernotomia superiore

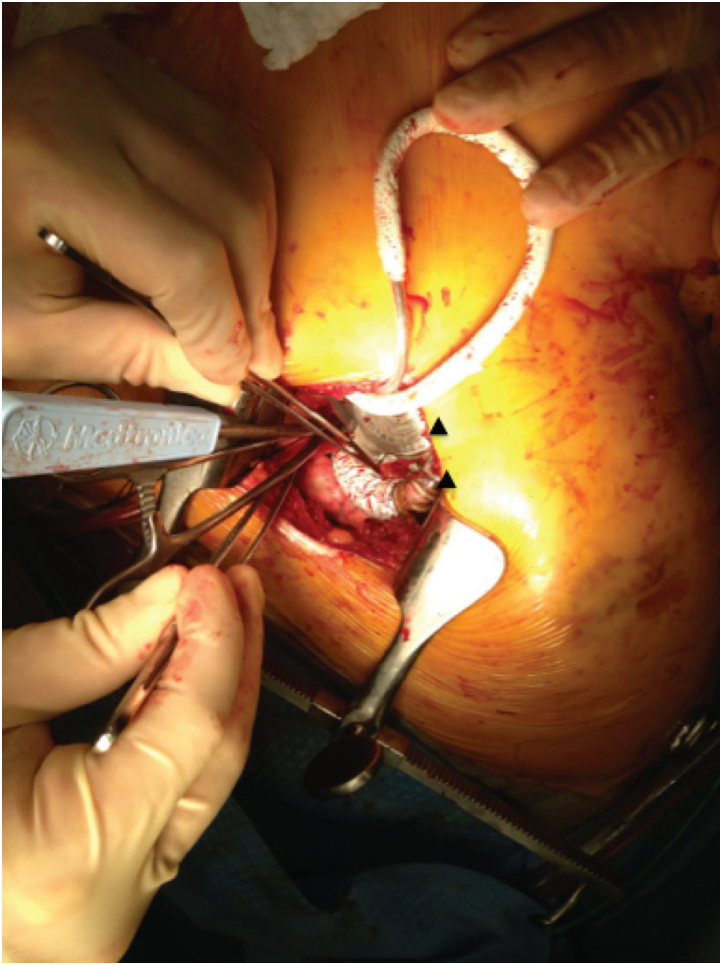


Figura 10: Esempio di impianto utilizzando strumentazione PortAccess HeartPort

## IMPIANTO DI TAH: TECNICA CHIRURGICA

Come già accennato in precedenza la differenza principale è che l'impianto di un TAH prevede la cardiectomia totale del ricevente. La preparazione del campo chirurgico prevede l'accesso sternotomico, e la cannulazione dei vasi femorali (arteria e vena) e della vena cava superiore per l'istituzione della circolazione extracorporea.

Dopo il clampaggio aortico, si procede alla cardiectomia completa che viene eseguita con tecnica simile al trapianto cardiaco. Al termine, vengono esposte le due cuffie atriali unite tra loro dal residuo del setto interatriale e i monconi dei due grossi vasi.

Vengono poi anastomizzate ai due atrii con due suture continue separate le cuffie di ancoraggio della via di inflow del TAH.

Vengono poi anastomizzate ai monconi dei due grossi vasi le protesi che fungeranno da via di outflow del TAH.

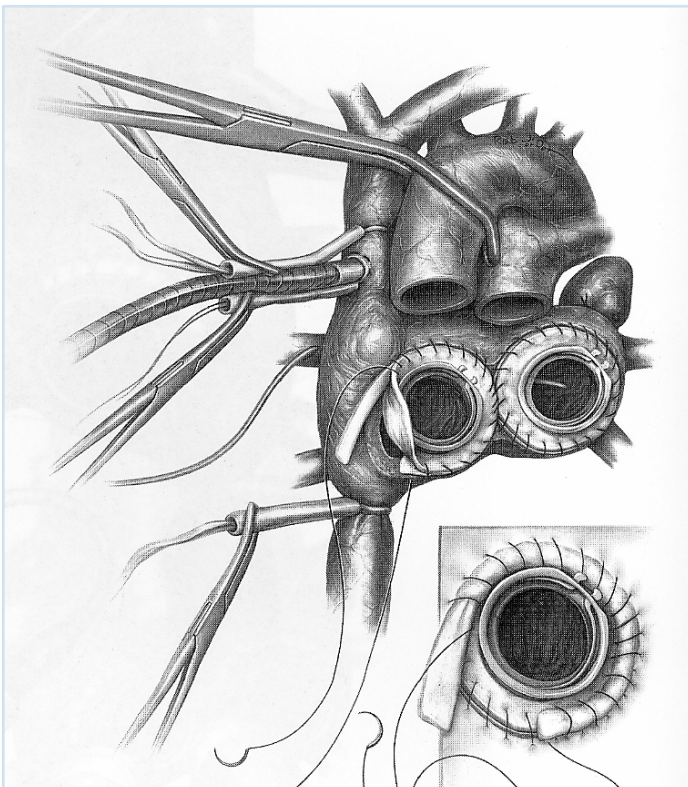
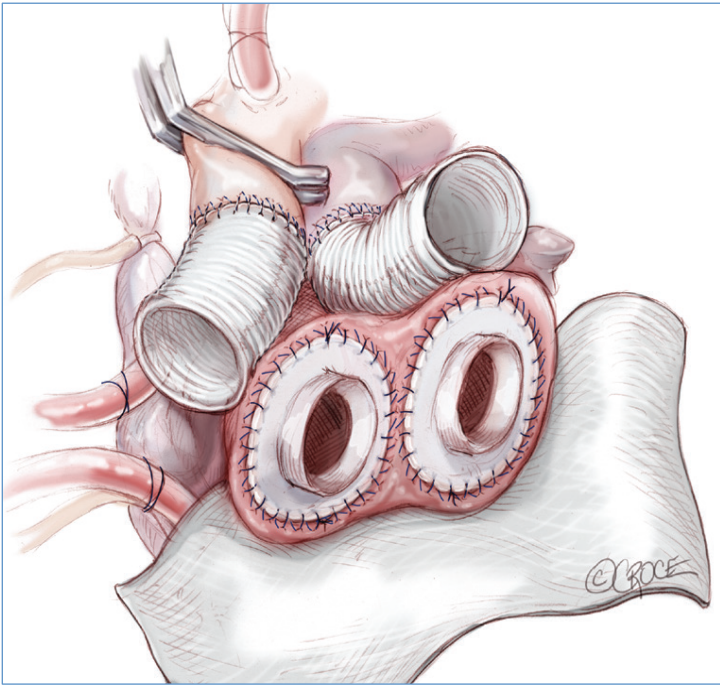
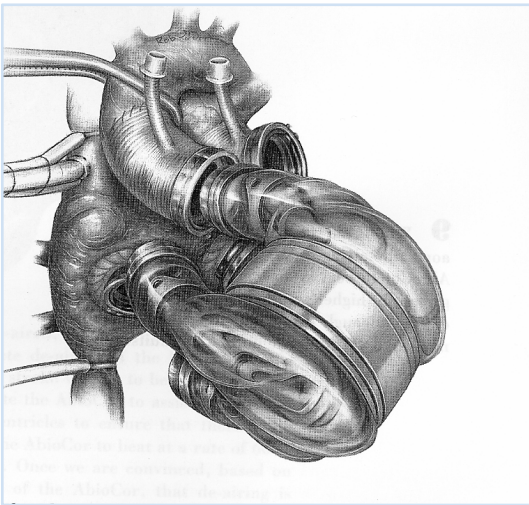


Figura 11:

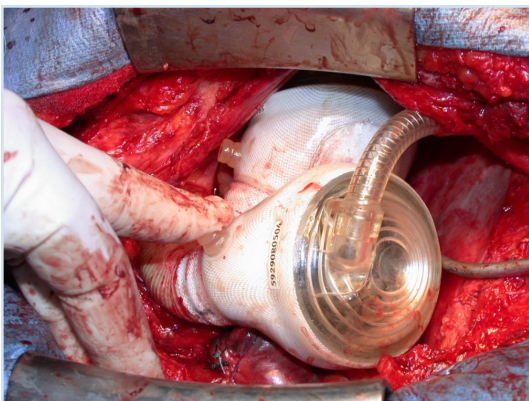
Cardiectomia e preparazione all'impianto del TAH.



**Figura 9:** Preparazione all'impianto dei ventricoli, viene posizionato anche un foglio di GoreTex per facilitare il rientro in torace; il ventricolo sinistro sarà impiantato poi per primo.



**Figura 12:**  
**Posizionamento TAH.**



**Figura 13:**  
**TAH posizionato in sede ortotopica.**



## INDICAZIONE E SELEZIONE DEL PAZIENTE CANDIDATO AL VAD

La selezione corretta dei candidati rappresenta la chiave del successo dell'impianto di qualsiasi VAD, sia per quanto riguarda l'efficacia terapeutica, sia per la gestione delle complicanze correlate all'utilizzo di questi dispositivi.

In questa ottica la valutazione del candidato al VAD non potrà prescindere da una attenta analisi di:

- Parametri emodinamici: il paziente deve essere in shock cardiogeno nonostante terapia farmacologica infusiva massimale, eventuale contropulsazione aortica ed ottimizzazione del precarico. I criteri emodinamici per la diagnosi di shock sono i classici:

- a. Indice Cardiaco  $< 2 \text{ L/m}^2/\text{min}$
- b. Resistenze Vascolari Sistemiche  $> 2100 \text{ dynes/cm}^3$
- c. Wedge  $> 20 \text{ mmHg}$
- d. Diuresi oraria  $< 20 \text{ mL/h}$

- Funzione ventricolare destra: la valutazione di questa variabile rappresenta un elemento cruciale nella selezione dei pazienti. Infatti, la maggior parte dei dispositivi intracorporei disponibili, è del tipo LVAD il cui corretto funzionamento ha come postulato una buona funzione ventricolare destra. Di fondamentale importanza è capire in caso di disfunzione del ventricolo destro, se l'impianto di un LVAD ne permette il recupero. Un fallimento in questa valutazione è la premessa di un insuccesso terapeutico.

- Coronaropatia associata: la presenza di coronaropatia, come accade nella cardiomiopatia dilatativa postischemica, non controindica all'impianto di un VAD: per contro, il miglioramento della perfusione coronarica garantito dal device dovrebbe ridurre l'ischemia miocardica. In ogni caso dopo l'impianto deve essere mantenuta una adeguata terapia antischemica, finalizzata prima di tutto alla protezione del miocardio ventricolare destro.

La Società Internazionale per il Trapianto di Cuore e di Polmoni ha pubblicato le prime linee guida per la gestione del paziente candidato all'impianto di VAD.

- Età (raccomandazione di Classe 1): nei pazienti maggiori di 60 anni di età la valutazione preimpianto non può prescindere da considerazioni legate all'esistenza di cofattori di rischio (livello di evidenza C). In ogni caso l'età elevata di per sé non dovrebbe essere considerata una

controindicazione al VAD (livello di evidenza C). Date le premesse poste in questo capitolo sulla riduzione relativa del numero delle donazioni a fronte dell'incremento esponenziale dello scompenso cronico soprattutto nell'età avanzata è comunque lecito attendersi che l'impegno della comunità scientifica sia nei prossimi anni orientato alla espansione del pool dei candidati ai device ben oltre i 60 anni di età, posto che tale terapia si dimostri vantaggiosa in termini di costo/beneficio.

- Dimensioni corporee (raccomandazione di Classe 1): i dispositivi pulsatili intracorporei (HeartMate XVE, Novacor LVAS) dovrebbero essere utilizzati esclusivamente nei pazienti con superficie corporea > 1.5 m<sup>2</sup>. Nei pazienti più piccoli è suggerito l'uso di dispositivi paracorporei o a flusso assiale (livello di evidenza C). La prospettiva futura è quella di una ulteriore miniaturizzazione non solo dei VAD ma anche di tutti i dispositivi di controllo sino alla loro totale impiantabilità.

- Funzionalità renale (raccomandazione di Classe 1): in tutti i candidati al VAD la funzionalità renale deve essere accuratamente studiata. Il rischio è aumentato nei candidati con Creatinina preoperatoria > 3mg/dl. Tali livelli di Creatinina sierica possono essere non considerati una controindicazione nei casi in cui essi derivino da una insufficienza renale sviluppatasi acutamente e dove si possa presumere un grado di recupero (ad esempio nel paziente in giovane età e con una buona funzione renale prima dell'aggravamento della sua condizione emodinamica (livello di evidenza C). La funzionalità renale preoperatoria è determinante di rischio in tutte le procedure cardiologiche. In particolare, nel paziente candidato al VAD la disfunzione renale assieme alla più banale valutazione dell'output urinario su base oraria sono in maniera empirica dei buoni criteri di valutazione dello stato di perfusione degli organi e quindi del livello della disfunzione cardiaca. L'oligo-anuria prolungata per oltre 3-4 ore debba imporre l'impianto urgente di un device.

- Funzionalità polmonare (raccomandazione di Classe 1): tutti i candidati al VAD debbono eseguire una radiografia del torace corredata di spirometria, quando possibile. Per il paziente intubato senza storia di pregressa pneumopatia non vi è controindicazione assoluta al VAD. E' suggerito un approfondimento di studio polmonare mediante esecuzione di TC del torace, soprattutto per escludere condizioni patologiche eventualmente non rilevate dalla semplice radiografia (livello di evidenza C). Raccomandazione di classe 3: non dovrebbero essere considerati candidabili al VAD i pazienti con pneumopatia severa già esclusi dalla lista per trapianto cardiaco (livello di evidenza C).

- Funzionalità epatica (raccomandazione di Classe 1): è suggerita una valutazione preoperatoria della funzione epatica in tutti i casi. I pazienti con livelli ematici di ALT o AST di 3 volte superiori

al normale sono a rischio elevato. Nel caso in cui la disfunzione epatica sia primariamente attribuibile ad una disfunzione ventricolare destra, si dovrà valutare in prima istanza l'indicazione ad un BiVAD (livello di evidenza C). Raccomandazione di classe 3: la cirrosi epatica e l'ipertensione portale sono controindicazioni al VAD (livello di evidenza C). Attenta valutazione preoperatoria degli indici epatici di sintesi (albumina ed INR) oltre che della bilirubinemia. La presenza di epatite ischemica associata ad insufficienza epatica dovute ad una bassa gittata cardiaca prolungata, rappresentano un importante fattore di rischio di mortalità perioperatoria nei pazienti sottoposti ad impianto di VAD.

- Disordini della coagulazione (raccomandazione di Classe 1): in ogni caso dovrebbe essere eseguita una valutazione preoperatoria del sistema emocoagulativo del candidato al VAD. I pazienti con INR spontaneo > 2.5 sono a rischio elevato di sanguinamento postoperatorio (livello di evidenza C). Raccomandazione di classe 3: i pazienti con anamnesi positiva per trombocitopenia indotta da eparina non sono candidabili al VAD. Utile valutazione dello stato di coagulazione preoperatorio di ciascun paziente deve includere anche un attento studio della funzione piastrinica mediante l'ausilio di tecniche come la tromboelastografia e l'aggregometria.

- Infezioni e patologie autoimmuni (raccomandazione di Classe 1): ogni focolaio infettivo dovrebbe essere identificato e trattato prima dell'impianto di un VAD. Raccomandazione di classe 3: i pazienti con una sepsi acuta non dovrebbero essere candidati al VAD (livello di evidenza C).

- Aritmie (raccomandazione di Classe 1): l'uso di un BiVAD in caso di aritmie maligne recidivanti trova un razionale esclusivamente nel trattamento delle cardiopatia aritmogena sottostante, ad esempio nella miocardite gigantocellulare. Durante il supporto con un LVAD una terapia antiaritmica adeguata, l'ablazione di foci aritmici o un AICD sono solitamente in grado di controllare adeguatamente eventuali aritmie" (le linee guida in questo paragrafo fanno riferimento alla osservazione comune secondo la quale eventi aritmici gravi ed emodinamicamente rilevanti sono ben tollerati anche nei pazienti con solo LVAD, citando la circolazione secondo Fontan. Fontan aveva infatti osservato che negli interventi di cardiocirurgia pediatrica per la correzione di patologie congenite complesse era possibile anastomizzare direttamente le vene cave alla arteria polmonare bypassando totalmente il ventricolo destro ma ottenendo in ogni caso delle buone portate attraverso il circolo polmonare. La spiegazione di tale circolazione sarebbe da attribuirsi alla forza propulsiva esercitata "a tergo" dal ventricolo sinistro in condizioni di normali pressioni nel circolo polmonare, ndr ).

- Funzione ventricolare destra (raccomandazione di Classe 1): dovrebbe essere eseguita una valutazione sul grado dell'ipertensione polmonare preVAD e sulla sua irreversibilità. L'utilizzo di un supporto biventricolare è suggerito nei casi di ipertensione polmonare irreversibile, o di disfunzione ventricolare destra. Nei pazienti > 65 anni di età esiste un rischio aumentato di scompenso ventricolare destro, che deve suggerire particolare cautela.

La valutazione della funzione ventricolare destra rappresenta infatti, un vero e proprio bivio sia nella scelta della strategia chirurgica che conseguentemente della tipologia di VAD. E' raccomandabile l'integrazione di più informazioni sul ventricolo destro provenienti dalla ecocardiografia (cinetica, caratteristiche del setto interventricolare, determinazione delle pressioni intracavitare, continenza della valvola tricuspide) dall'emodinamica mediante il posizionamento di un catetere di Swan Ganz, e più di recente dalla cine-RMN-cardiaca. A questo proposito, Ochiai e coll. hanno pubblicato una analisi retrospettiva condotta su 245 pazienti sottoposti ad impianto di LVAD identificando il sesso femminile, l'etiologia non ischemica della cardiopatia e la necessità di un supporto meccanico al circolo pre-VAD come predittori di scompenso ventricolare destro acuto.

- Valvulopatia associata (raccomandazione di Classe 1): l'insufficienza aortica di grado superiore al moderato deve essere corretta nel caso in cui si utilizzi un VAD pulsatile in grado di detendere completamente il ventricolo sinistro. Il razionale di tale affermazione è intuibile richiamando il posizionamento della cannula di outflow delle assistenze alla camera ventricolare sinistra: tale cannula posizionata in aorta ascendente infatti, promuove un flusso di sangue anterogrado in direzione dell'aorta stessa e dei suoi rami, e un flusso di sangue diretto verso la valvola aortica e il ventricolo sinistro. Solo se tale valvola è competente nella chiusura il sangue potrà irrorare le coronarie (fondamentale soprattutto la perfusione della coronaria destra in un paziente con LVAD) e non refluire nel ventricolo sinistro sovraccaricandolo. Si dovrebbe considerare inoltre la sostituzione con bioprotesi di una eventuale protesi aortica meccanica nel candidato al VAD prima di procedere all'assistenza meccanica (livello di evidenza C). La terapia anticoagulante è fortemente consigliata nei pazienti portatori simultaneamente di VAD e protesi valvolare (livello di evidenza C). In particolare tale raccomandazione va applicata nei pazienti con bioprotesi dove spesso il trattamento è esclusivamente antiaggregante. La stenosi mitralica severa dovrebbe essere trattata, l'insufficienza mitralica dovrebbe essere corretta, nei casi in cui si possa ipotizzare un futuro svezzamento dal VAD (livello di evidenza C)". Non esiste un parere consensuale sulla necessità di trattare una eventuale insufficienza tricuspide severa.

- *Status neurologico* (raccomandazione di Classe I): il paziente candidato al VAD deve eseguire una valutazione neurologica completa per escludere eventuali controindicazioni. In particolare si deve definire l'impatto sulla qualità della vita di eventuali deficit motori o cognitivi secondari a fenomeni ischemici cerebrali. Un ictus recente o non stabilizzato clinicamente è controindicazione temporanea al VAD. Nel caso in cui si debba ricorrere al posizionamento urgente di un VAD in un paziente nel quale diviene impossibile procedere ad una valutazione neurologica completa è suggerito l'utilizzo di VAD di breve durata, con il quale ricompensare il circolo del paziente e successivamente portare a termine l'assessment neurologico. (livello di evidenza C). In questo contesto, un esempio tipico è quello dei pazienti in shock cardiogeno acuto, intubati e sedati, dove si può ricorrere al posizionamento urgente di un ECMO come salvavita, durante o dopo un massaggio cardiaco esterno. In questi casi la valutazione dell'esito neurologico di tali procedure non può che essere demandata ad un momento successivo.

- *Stato nutrizionale* (raccomandazione di Classe IIb): la cachessia dovrebbe essere considerata un grande fattore di rischio nell'impianto di un VAD (livello di evidenza C). A ribadire la necessità di un timing adeguato al VAD, tenendo conto che la cachessia cardiaca è l'espressione clinicamente più evidente di uno stato di perfusione tissutale cronicamente insufficiente e tale da inficiare pesantemente l'outcome di un VAD.

- *Insufficienza multiorgano* (MOF) (raccomandazione di Classe III): la MOF dovrebbe essere considerata una forte controindicazione all'impianto di un VAD (livello di evidenza C). Dalla nostra esperienza, e da quanto si evince dalla letteratura internazionale, l'utilizzo di un VAD come rescue therapy è un concetto da proscrivere: quando un paziente è eccessivamente compromesso a causa della lunga durata della patologia cardiaca l'impatto dell'impianto di un device, e dello stress chirurgico associato, raramente si rivela favorevole.

- *Neoplasie* (raccomandazione di Classe IIb): i pazienti con neoplasie potenzialmente curabili possono essere candidati al VAD, come bridge al trapianto (livello di evidenza C).

- *Stato psicologico* (raccomandazione di Classe I): dovrebbe essere eseguita una attenta valutazione preoperatoria del candidato al VAD al fine di evidenziare fattori di rischio psichico che possano controindicare i VAD. Raccomandazione di Classe III: un disordine psichiatrico in fase acuta deve essere considerato controindicazione al VAD, dal momento che potrebbe compromettere la compliance del paziente alla terapia.

L'evidenza del vantaggio di tale strategia terapeutica deriva dall'analisi dei dati provenienti dallo studio REMATCH (11-12). La sopravvivenza dei pazienti randomizzati alla terapia inotropica cronica veniva confrontata con quella dei pazienti con caratteristiche equivalenti sottoposti all'impianto del device Thoratec Heart Mate. A 6 e 12 mesi la sopravvivenza era del 39% e del 24% nel gruppo in terapia medica mentre nei pazienti destinati all'impianto di un Thoratec la sopravvivenza era del 60% e del 49%. Dallo stesso studio emerge che la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cronico senza necessità di terapia inotropica cronica era del 67% e del 40% a 6 e 12 mesi: tali dati riguardavano una fetta di pazienti con una età media di 68 anni in IV classe NYHA. Da questi dati deriva la giustificazione razionale all'impiego della destination therapy nei pazienti in età avanzata, quindi non altrimenti candidabili al trapianto, e dipendenti dalla terapia inotropica, consentendo di ottenere un buon guadagno in termini di sopravvivenza.

Lo stato clinico del paziente è l'elemento dirimente per la scelta di un VAD nell'ambito delle varie classi: in questo senso i pazienti possono essere inquadrati in 4 categorie cliniche:

- 1) Elettivo: deterioramento emodinamico cronico in pz già in lista di attesa per Trapianto Cardiaco;
- 2) Permanente Scompenso cardiaco refrattario in paziente con controindicazioni al trapianto Cardiaco;
- 3) Urgente: deterioramento emodinamico acuto in paziente già in lista di attesa per Trapianto Cardiaco;
- 4) Emergente: Shock cardiogeno acuto in pz non in lista di attesa per Trapianto Cardiaco (IMA, miocardite, post-CEC);

Per i pazienti elettivi e per i pazienti con controindicazioni al trapianto (categorie 1 e 2), la scelta cadrà preferibilmente sui device di classe 3 e, allo scopo di garantire la migliore qualità della vita a domicilio, saranno privilegiati i dispositivi intracorporei. In questo caso le finalità terapeutiche saranno BTT e ATT. I pazienti appartenenti a queste due categorie presentano i segni emodinamici dello scompenso cronicizzato (Wedge > 20 mmHg, pressione sistolica media < 60 mmHg), iponatremia (Na sierico < 135 mmol/L), segni di cattiva perfusione poliorganica. In questi casi, l'intolleranza agli ACE inibitori costituisce ulteriore criterio di indicazione all'impianto di un VAD. Nelle categoria clinica 3 rientrano tutti i pazienti già in lista d'attesa per trapianto cardiaco nei quali lo scompenso degenera acutamente: Si tratta di pazienti che necessitano di ricovero presso un Unità di Terapie Intensive e che vengono considerati per un VAD solo dopo la dimostrazione di un fallimento della terapia farmacologica, eventualmente associata all'utilizzo di contropulsatore

aortico. Per questa categoria di malati si preferirà un VAD di classe 2 (come BTT, o BTR o BTB) di breve durata e, nel caso in cui non si rendesse rapidamente disponibile un cuore per il trapianto, si potrà passare ad un VAD di classe 3 con il quale perseguire la finalità del BTT su tempi più lunghi.

Nel paziente della categoria 4, data la acuzie del quadro clinico, lo spazio delle varie opzioni terapeutiche si riduce necessariamente: in questi casi sono da preferirsi dispositivi prontamente disponibili e, possibilmente, di facile impianto. I VAD di classe 1 sono quelli che meglio si prestano allo scopo: tra questi ricordiamo l'ECMO, le pompe centrifughe. Si tratta in tutti i casi di dispositivi extracorporei, a flusso continuo, utilizzabili come BTR o come BTB verso VAD di classe superiore dal momento che essi possono svolgere la loro funzione per periodi non molto lunghi.

## TERAPIA FARMACOLOGICA ASSOCIATA

Non è possibile stabilire una linea di condotta terapeutica comune ed applicabile a tutte le tipologie di device, tenuto conto che ognuno di questi presenta caratteristiche reologiche e meccaniche diverse (per metodo di propulsione del sangue, materiali e superfici caratterizzate da differenti gradi di biocompatibilità). In linea generale però, si può affermare che i tre pilastri fondamentali su cui fonda la terapia del paziente in VAD, a prescindere dalla finalità terapeutica per cui il device è stato applicato sono:

- terapia anticoagulante;
- terapia antiaggregante;
- terapia anticompenso.

Per quasi tutti i VAD l'anticoagulazione è indispensabile: essa è solitamente condotta con eparina in infusione endovenosa nel primo periodo postoperatorio, per essere poi embriicata con i dicumarolici. Usualmente il target di INR nel paziente in mantenimento è intorno ai 2.5-3.

La necessità di una antiaggregazione è un'acquisizione particolarmente recente, resa necessaria dall'introduzione dei VAD a flusso assiale caratterizzati da un maggiore grado di trombogenicità. E' possibile applicare metodiche di monitoraggio laboratoristico della funzionalità piastrinica, la tromboelastografia e i test di aggregazione piastrinica per ottimizzare ma soprattutto personalizzare la quantità di antiaggreganti utilizzata e quindi di contenere le possibili complicanze dovute a tale terapia.

Esistono numerose evidenze in letteratura che i VAD con la loro azione meccanica consentono una riduzione sostanziale del sovraccarico di pressione e volume cui il ventricolo sinistro malato è sottoposto. Questa azione favorevole dei VAD è alla base dell'attivazione di una serie di meccanismi molecolari che prevengono il remodeling ventricolare proprio dello scompenso. Oggi si ritiene che i pazienti in VAD possano ottenere il massimo beneficio terapeutico in termini di recupero o quantomeno preservazione della funzione ventricolare residua con l'associazione di una terapia anticompenso.



## COMPLICANZE

La maggior parte delle complicanze sono legate sia alla terapia cui i pazienti in VAD sono sottoposti sia alle limitazioni delle soluzioni tecnologiche attualmente adottate in questi dispositivi.

### Emorragie

La frequenza dei sanguinamenti postoperatori è piuttosto elevata dopo l'impianto di un VAD: la frequenza di eventi emorragici di rilevanza tale da richiedere una revisione chirurgica oscilla nelle varie casistiche tra il 20 ed il 50%. Tali eventi sono fatali nel 15% dei casi. Come già accennato, l'utilizzo di regimi di anticoagulazione particolarmente importanti predispone i pazienti in VAD ad un rischio maggiore di fenomeni emorragici: tra questi, i più preoccupanti sono quelli intracranici. Una recente revisione su 24 casi autoptici di pazienti sottoposti ad impianto di VAD ha dimostrato una incidenza di eventi emorragici cerebrali del 14.4%, rivelatisi fatali solo nel 24% dei casi.

Infezioni: I pazienti in VAD sono frequentemente affetti da infezioni batteriche che possono scaturire da contaminazioni localizzate ed evolvere in una successiva disseminazione sistemica. Numerosi sono i punti suscettibili di aggressione batterica: le cannule dei device paracorporei, le drivelines dei device intracorporei, le tasche di alloggiamento dei VAD ed infine i VAD stessi. L'incidenza di tali complicanze va dal 12 al 55% dei casi. L'evoluzione in sepsi porta a decesso nel 25% dei casi.

Eventi tromboembolici: Si tratta di una complicanza di grande rilievo, la cui eziopatogenesi è strettamente legata all'attivazione di una serie di processi coagulativi anomali dovuti alla interazione tra il sangue e le superfici dei VAD, nonché alla formazione di turbolenze a livello delle cannule o dei device stessi. Sebbene la biocompatibilità di questi dispositivi sia oggetto di continui miglioramenti, l'incidenza di fatti embolici varia tra il 7% ed il 47% nelle varie casistiche, anche in relazione al tipo di VAD. Gli eventi cerebrovascolari rappresentano il 25% dei casi.

Failure meccanica del device: Il malfunzionamento dei device con eventuale blocco completo del sistema è oramai, fortunatamente, un evento sempre più raro grazie gli alla continua evoluzione tecnologica e dei materiali. Va detto comunque che l'interruzione del funzionamento di un VAD per periodi ridotti non comporta necessariamente la morte del paziente, in quanto il cuore stesso può temporaneamente supplire alla funzione di pompa. In questo senso si deve segnalare che il

blocco dei device pulsatili è meglio tollerato dai pazienti poiché non comporta reflusso di sangue all'interno del ventricolo assistito data la costante presenza in questi dispositivi di valvole sia all'inflow che all'outflow. Per contro, il blocco di una pompa assiale che, per sue caratteristiche tecniche e dimensionali non può essere dotata di valvole, si associa ad un reflusso massivo ed acuto di sangue all'interno del ventricolo assistito con conseguente sovraccarico di volume ed "impairment" della già precaria funzione di pompa.

Insufficienza ventricolare destra: Nel programmare l'impianto di una assistenza ventricolare solo sinistra, è necessario cercare di limitare il più possibile il rischio di incorrere in una insufficienza ventricolare destra acuta. L'esperienza attuale ha limitato l'incidenza di questa evenienza al 10% dei casi di LVAD, un adeguato e mirato supporto inotropo nel postoperatorio in associazione all'unloading del ventricolo sinistro da parte del VAD, consentono in molti casi anche il recupero di ventricoli destri con funzione contrattile ai limiti inferiori.

Multiorgan failure: Rappresenta il 30% delle cause di decesso dei pazienti in VAD, spesso è l'evento finale di un percorso complicato da sepsi, sanguinamento, eventi tromboembolici ma talora può essere il punto di partenza. Infatti essa può insorgere ex-novo nei pazienti giunti al VAD in condizioni non ottimali e con i segni di una iniziale disfunzione d'organo dovuta ad una lunga storia di scarsa portata cardiaca.

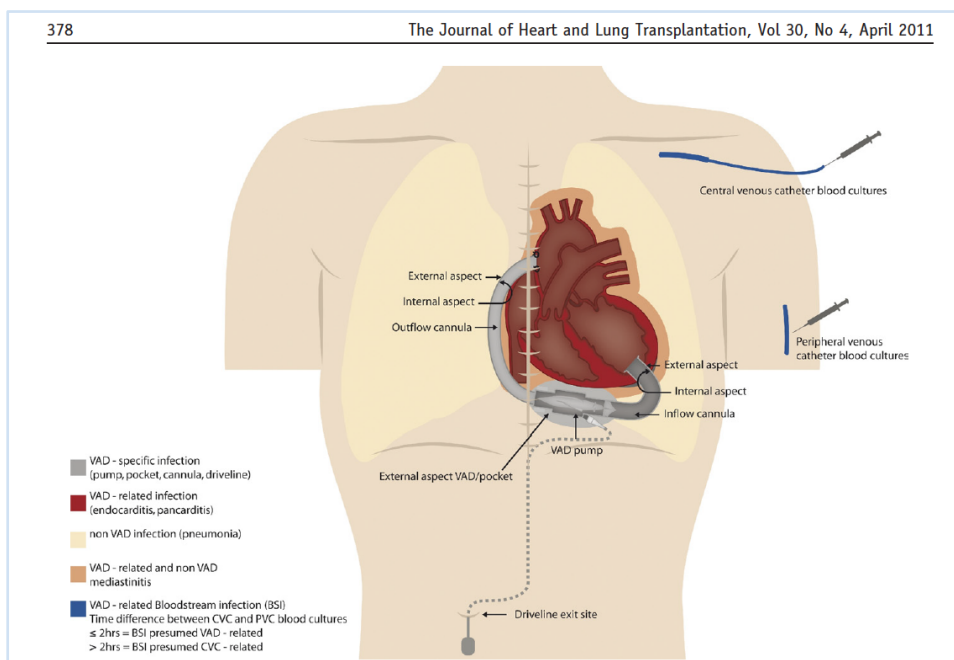


Figura 14:  
Possibili siti di infezione VAD related e non-VAD related.

PRIMARY CAUSE OF DEATH	Implant Date Period						TOTAL	
	Pre 2011		2011		2012 (Jan-Jun)			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Circulatory: Arterial Non-CNS Thromboembolism	20	1.7 %	7	1.9 %	.	.	27	1.7 %
Circulatory: CHF	36	3.2 %	10	2.8 %	4	4.5 %	50	3.2 %
Circulatory: Cardiac Arrhythmia	38	3.4 %	12	3.3 %	3	3.4 %	53	3.4 %
Circulatory: End Stage Cardiomyopathy	15	1.3 %	1	0.2 %	1	1.1 %	17	1.0 %
Circulatory: Heart Disease	2	0.1 %	3	0.8 %	.	.	5	0.3 %
Circulatory: Hemolysis	2	0.1 %	3	0.8 %	2	2.2 %	7	0.4 %
Circulatory: Ischemic Cardiomyopathy	7	0.6 %	2	0.5 %	1	1.1 %	10	0.6 %
Circulatory: Major Bleeding	59	5.3 %	11	3.0 %	4	4.5 %	74	4.7 %
Circulatory: Myocardial Infarction	6	0.5 %	3	0.8 %	3	3.4 %	12	0.7 %
Circulatory: Myocardial Rupture	1	0.0 %	.	.	.	.	1	0.0 %
Circulatory: Other, Specify	56	5.0 %	19	5.3 %	6	6.8 %	81	5.2 %
Circulatory: Pericardial Fluid Collection	2	0.1 %	.	.	.	.	2	0.1 %
Circulatory: Right Heart Failure	65	5.8 %	21	5.8 %	3	3.4 %	89	5.7 %
Circulatory: Ruptured Aortic Aneurysm	1	0.0 %	.	.	.	.	1	0.0 %
Circulatory: Sudden Unexplained Death	43	3.8 %	15	4.2 %	4	4.5 %	62	3.9 %
Device Malfunction	38	3.4 %	11	3.0 %	.	.	49	3.1 %
Digestive: Fluid/Electrolyte Disorder	6	0.5 %	1	0.2 %	.	.	7	0.4 %
Digestive: GI Disorder	1	0.0 %	2	0.5 %	.	.	3	0.1 %
Digestive: Hepatic Dysfunction	22	1.9 %	10	2.8 %	1	1.1 %	33	2.1 %
Digestive: Pancreatitis	1	0.0 %	.	.	.	.	1	0.0 %
Digestive: Renal Dysfunction	30	2.6 %	5	1.4 %	1	1.1 %	36	2.3 %
Major Infection	151	13.5 %	40	11.2 %	4	4.5 %	195	12.5 %
Multisystem Organ Failure	101	9.0 %	39	10.9 %	20	22.7 %	160	10.2 %
Nervous System: Neurological Dysfunction	205	18.4 %	65	18.2 %	12	13.6 %	282	18.1 %
Other (Protocol V2.3)*	31	2.7 %	10	2.8 %	.	.	41	2.6 %
Other: Cancer	12	1.0 %	3	0.8 %	.	.	15	0.9 %
Other: Trauma/accident, specify	8	0.7 %	2	0.5 %	.	.	10	0.6 %
Psychiatric Episode/Suicide	4	0.3 %	.	.	.	.	4	0.2 %
Respiratory: Respiratory Failure	57	5.1 %	19	5.3 %	8	9.0 %	84	5.3 %
Respiratory: Pulmonary: Other, specify	7	0.6 %	4	1.1 %	1	1.1 %	12	0.7 %
Respiratory: Venous Thromboembolism Event	4	0.3 %	1	0.2 %	1	1.1 %	6	0.3 %
Unknown (Protocol V2.3)*	38	3.4 %	16	4.4 %	.	.	54	3.4 %
Withdrawal of Support, specify	44	3.9 %	21	5.8 %	9	10.2 %	74	4.7 %
<b>TOTAL</b>	<b>1113</b>	<b>100.0 %</b>	<b>356</b>	<b>100.0 %</b>	<b>88</b>	<b>100.0 %</b>	<b>1557</b>	<b>100.0 %</b>

Figura 15: Primary Cause of Death (Registro INTERMACS)

## DESCRIZIONE DEI PRINCIPALI VAD

In questa rapida analisi dei VAD attualmente disponibili nella pratica clinica corrente cercheremo di descriverne le loro principali caratteristiche partendo dalla loro classificazione.

### DISPOSITIVI A FLUSSO CONTINUO

Si definiscono dispositivi a flusso continuo tutte quelle assistenze al circolo capaci di generare un flusso ematico continuo cioè privo di una escursione sisto-diastolica. Tra questi ricordiamo le pompe centrifughe (a rotazione meccanica, a levitazione magnetica), l'ECMO, le pompe miniaturizzate e le pompe assiali.

#### a) POMPE CENTRIFUGHE

Differiscono dalle pompe a flusso assiale poiché il flusso ematico entra dall'inlet della pompa e viene spinto dal rotore in maniera tale da fuoriuscirne attraverso l'outlet che si trova orientato con un angolo di 90° (pompe radiali) o di 45° (pompe diagonali) rispetto all'outlet.

Si tratta di dispositivi extracorporei che funzionano da L o R o BiVAD di breve durata, a flusso continuo la cui peculiarità è rappresentata dal fatto che il sangue è pompato sfruttando il movimento di rotori.

Vi sono dispositivi centrifughi a levitazione magnetica nei quali cioè il rotore non è direttamente connesso tramite un giunto al motore ma levita all'interno di un campo magnetico la cui modificazione delle forze ne attiva a sua volta il movimento. Il vantaggio di questi dispositivi è l'assenza di guarnizioni, cuscinetti e principalmente dell'albero di rotazione con conseguente notevole riduzione dell'usura dei componenti. L'eliminazione dell'attrito inoltre comporta la riduzione della produzione di energia termica e di riscaldamento del sangue circolante nel dispositivo, riducendo di fatto il rischio di emolisi e di formazione di trombi. La levitazione del rotore per altro limita i movimenti dello stesso attorno all'asse principale favorendo un lavaggio uniforme della superficie rotante e minimizzando le zone di potenziale stagnazione del sangue e di creazione di turbolenze con significativo miglioramento della reologia all'interno del device.

Questi VAD sono classicamente connessi agli atri per le vie di inflow e ai rami principali di aorta ed arteria polmonare per gli outflow., ma possono essere utilizzati anche attraverso cannulazioni dei

rami vascolari periferici. La principale limitazione di questi VAD è la mancanza di autoregolazione: i flussi generati dipendono completamente dalle resistenze incontrate sulla via dell'outflow e dalle pressioni di riempimento.



Figura 16 a-b: Esempio di pompa centrifuga tipo LEVITRONIX

b) ECMO

Si tratta di un VAD extracorporeo, attraverso il quale non solo si vicaria per intero alla funzione

cardiaca ma anche si provvede al controllo degli scambi gassosi, esso rappresenta pertanto un VAD “sui generis” tanto che lo si può considerare come una “estensione” della circolazione extracorporea.

Un ECMO è costituito da:

- ossigenatore che permette la gestione di PaO<sub>2</sub> e di PaCO<sub>2</sub> ematica;
- scambiatore di calore che permette un buon controllo della temperatura ematica;
- un rotore a pompa centrifuga per la propulsione dei flussi ematici. E evidente che nel caso di un ECMO veno-arterioso totale, l’inflow del sistema sarà una cannula a livello atriale destro (posizionata direttamente nell’atrio o fatta avanzare da una vena femorale ad es.) e l’outflow sarà una cannula in aorta ascendente (o in un altro grande ramo arterioso ad es. arteria femorale o ascellare).

L’utilizzo di circuiti biocompatibili pre-eparinati consente un certo controllo della elevata trombogenicità di un sistema extracorporeo così complesso che necessita comunque di terapia anticoagulante.

Sia le pompe centrifughe che l’ECMO consentono il mantenimento di perfusioni multiorganiche adeguate grazie alla produzione di flussi lineari e permettono l’unloading del cuore e, possibilmente, il recupero della sua funzione contrattile. Il management dei pazienti portatori di questi VAD è eseguito in Unità di Cure Intensive e prevede un monitoraggio completo di tutti i parametri emodinamici e della volemia efficace. Nel caso dell’ECMO, inoltre, sarà necessario un attento controllo dei dati emogasanalitici e la riduzione al minimo del supporto ventilatorio meccanico, solo ai fini della prevenzione di fenomeni di atelettasia polmonare. Questi dispositivi consentono di effettuare dei tentativi di svezzamento da essi attraverso una progressiva riduzione dei flussi generati e monitoraggio emodinamico ed ecocardiografico della ripresa dell’attività contrattile cardiaca e quindi una valutazione prognostica ed eventualmente l’attuazione di terapie alternative (come bridge to decision).

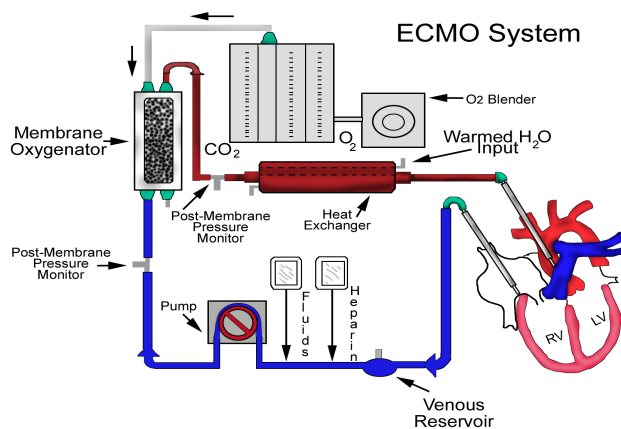


Figura 17:

Schema ECMO

### c) POMPE MINIATURIZZATE

Tra queste ricordiamo il dispositivo Tandem Heart e il dispositivo AB 180 iVAD (posizionato con tecnica chirurgica avendo come inflow l'atrio sinistro ed outflow l'aorta toracica discendente. Attualmente, dopo i primi impianti il dispositivo pare sia stato abbandonato e comunque non sono reperibili su di esso altre informazioni). Il tandem heart è invece un VAD extracorporeo di breve durata con posizionamento periferico attraverso cannulazione chirurgica o percutanea dei vasi femorali che utilizza una arteria femorale come outflow e la vena femorale come inflow, mediante cannulazione dell'atrio di sinistra con approccio transettale da destra. La letteratura riporta dati particolarmente favorevoli sul suo utilizzo in particolare nel trattamento dello shock cardiogeno acuto postinfartuale nell'ambito di uno studio multicentrico randomizzato dove il supporto in VAD veniva confrontato con il supporto mediante contropulsazione aortica. Dallo studio emerge un miglioramento dell'emodinamica a favore dei pazienti in Tandem Heart sebbene non sia apprezzabile una differenza significativa in termini di sopravvivenza.

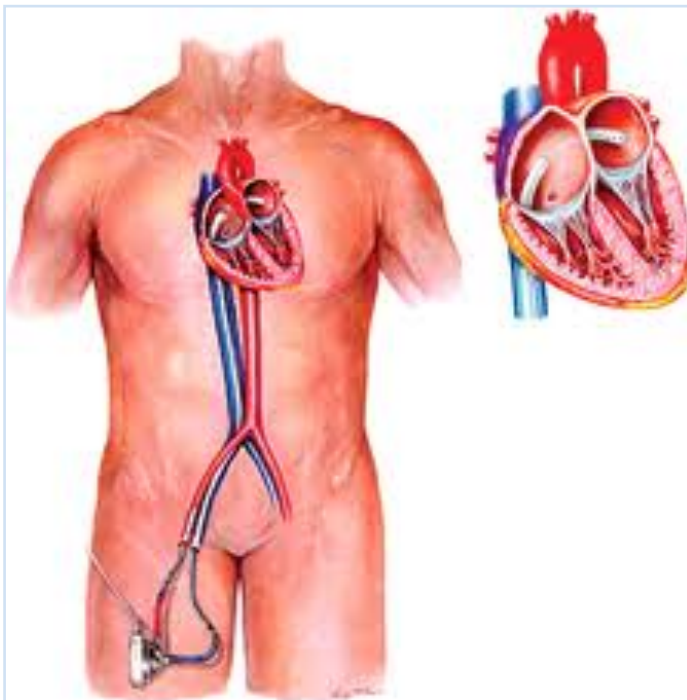


Figura 18:

Posizionamento Tandem Heart: Inflow cannula 21F da vena femorale e passaggio transettale in atrio sinistro; outflow cannula 15F-17F in arteria femorale



Figura 19:

Tandem Heart: 7500 rpm e portata di 4 L/min

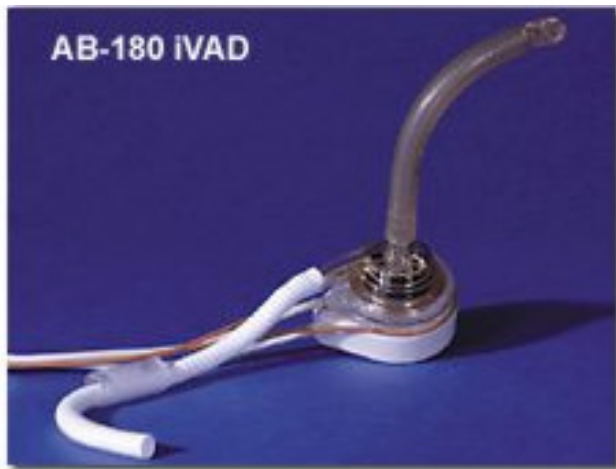


Figura 20:

Esempio di AB-180 iVAD

La miniaturizzazione dei dispositivi centrifughi ha raggiunto livelli applicativi particolarmente interessanti e tali da consentirne l'impiego anche come VAD intracorporei con interessanti premesse in termini di durata a lungo termine e di possibile riduzione della terapia anticoagulante/antiaggregante. Tra questi citiamo il Ventracor Ventrassist LVAD, dispositivo intracorporeo con possibili applicazioni di lunga durata. Si tratta di una pompa centrifuga a propulsione magnetica con un rotore sospeso passivamente per via idrodinamica e rivestito in carbonio al fine di limitare i processi di formazione e deposizione di aggregati piastrinici e di limitare la necessità di anticoagulanti nella gestione cronica. Il VAD viene posizionato in sede



sottodiaframmatica ma preperitoneale, con inflow all'apice del ventricolo sinistro mediante cannula in silicone ed outflow con tubo protesico in aorta ascendente. Allo stato attuale sono stati eseguiti più di 100 impianti nel mondo di questo LVAD, dei quali il più lungo è di oltre 2 anni. Il dispositivo ha ottenuto il marchio CE nel dicembre 2006, a seguito di un trial su 33 pazienti caratterizzato da una mortalità a 30 giorni del 6%, e una sopravvivenza cumulativa del 85%, confermandone l'efficacia e l'affidabilità come VAD per il BTT.

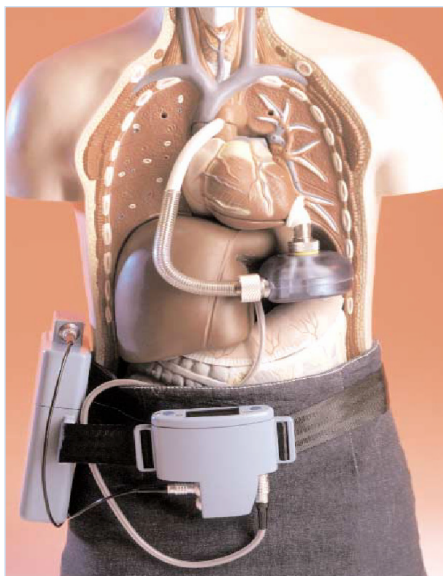


Figura 21:

Posizionamento di Ventracor Ventrassist

Ricordiamo inoltre il dispositivo CorAIDE prodotto da Arrow: anche esso è una pompa centrifuga a levitazione magnetica la cui valutazione clinica è iniziata con alterne vicende nel dicembre 2002 e risulta attualmente sospesa. Allo stato attuale sono stati eseguiti 12 impianti in Europa.



Figura 22:

CorAIDE

Il Dispositivo Dura Heart (prodotto da Terumo marchio CE ottenuto nel febbraio 2007) è un LVAD intracorporeo a flusso continuo per applicazione come BTT o DT nel medio-lungo termine. L'inflow a cannulazione apicale sinistra è garantito da un condotto

in titanio disponibile in 4 differenti taglie, il device pesa 540 grammi e misura 7.2 X 4.5 cm, l'outflow in aorta ascendente è ottenuto mediante l'impiego di un condotto protesico e il posizionamento del device è in una tasca addominale preperitoneale. Anche in questo caso la tecnologia è quella della pompa centrifuga a levitazione magnetica. Nel 2006, l'università di Vienna ha pubblicato il primo report clinico disponibile su 4 casi, tutti sopravvissuti alla procedura chirurgica e dimessi al domicilio in terapia anticoagulante e antiaggregante. Tutti i pazienti di questo gruppo sono stati trapiantati con successo ad una distanza massima di 202 giorni di follow-up.

Il dispositivo HeartWARE HVAD prodotto dalla ditta HeartWare: si tratta anche in questo caso di una pompa centrifuga a posizionamento intracorporeo, o meglio intra pericardico, in prossimità del cuore in virtù delle sue ridottissime dimensioni. Infatti la cannula di inflow in questo caso fa parte del device stesso garantendo una riduzione dello spazio occupato e riducendo di fatto lo spazio che intercorre tra la cavità ventricolare sinistra e il sistema propulsivo del VAD. Il rotore è sospeso all'interno della pompa mediante forze magnetiche ed idrodinamiche, e ruota a 2000-3000 rpm producendo flussi sino a 10 L/min.

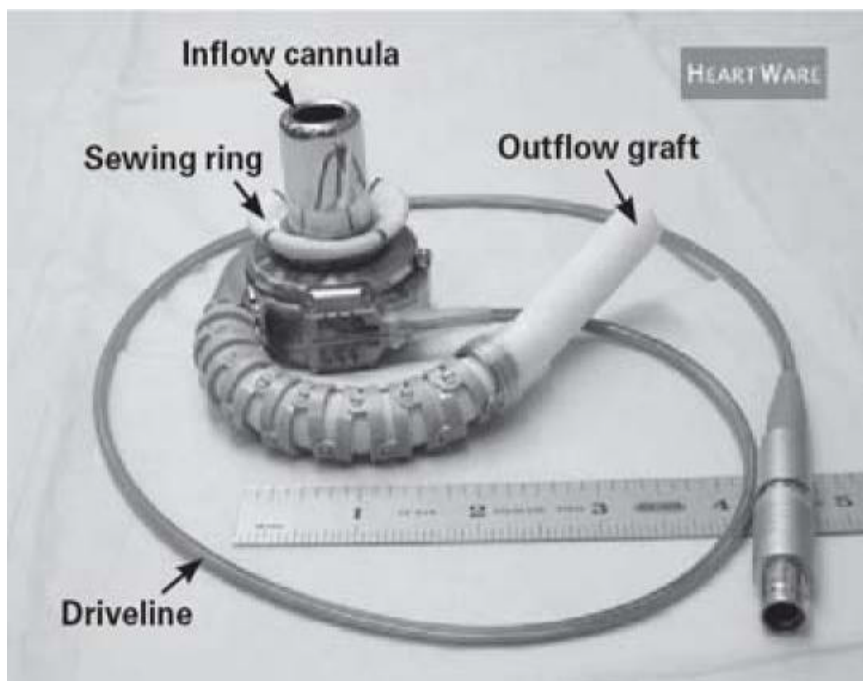


Figura 23:  
HeartWare

Citiamo inoltre il device HeartMate III, LVAD centrifugo, intracorporeo prodotto da Thoratec e il Levacor prodotto da World Heart, LVAD intracorporeo centrifugo con rotore sostenuto da cuscinetti ad attivazione magnetica.

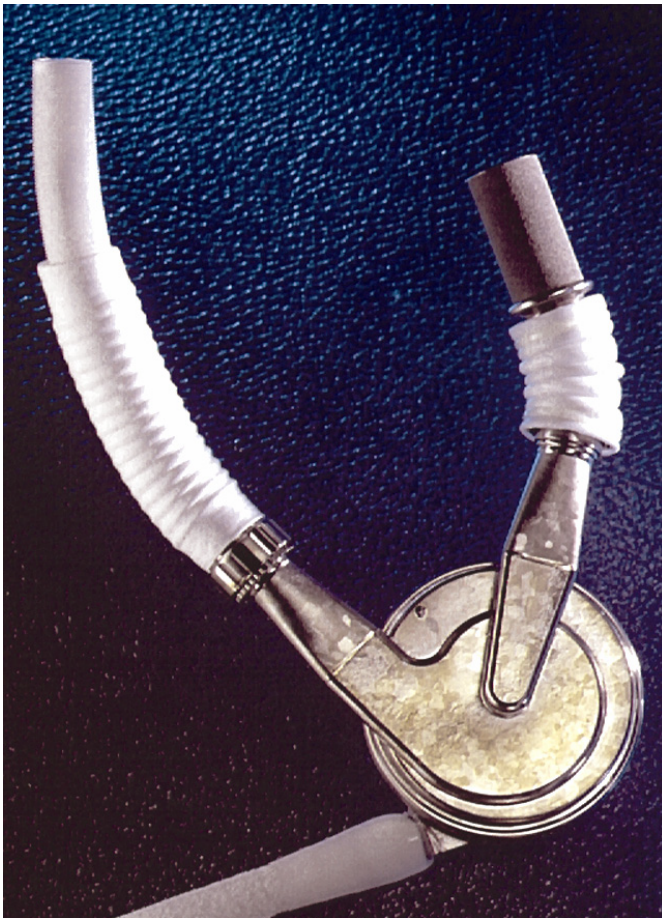


Figura 24:

HeartMate III

#### d) POMPE ASSIALI

Appartengono a questo gruppo tutti device a flusso continuo caratterizzati dall'esistenza di un sistema propulsore che riceve il sangue dal suo inlet posteriore attraverso la via di inflow e lo spinge, con modalità propulsive differenti, all'outlet anteriore del device : tutte queste componenti si trovano allineate lungo un unico asse longitudinale attraverso il quale il sangue si muove con flusso lamellare. Per mantenere il corretto allineamento longitudinale del sangue ed evitare di conseguenza forze tangenziali che potrebbero favorire fenomeni di emolisi marcata, questi device sono dotati di raddrizzatori di flusso all'inlet, e di diffusori di flusso all'outlet. Ciascun device inoltre si caratterizza per le peculiarità della configurazione delle lamine applicate ai rotori, i quali lavorano ad elevati regimi (tra i 12.000 e i 20.000 RPM).

Distingueremo questa categoria di VAD in funzione del loro posizionamento, ricordando da un lato il sistema impella (extracorporeo) e dall'altro le pompe assiali più note (intracorporee).

### *Pompa assiale extracorporea:*

#### IMPELLA

Si tratta di un VAD extracorporeo per supporto di breve durata che può essere sia mono che biventricolare. . La caratteristica innovativa di questo dispositivo è rappresentata dalle dimensioni estremamente contenute e dalla possibilità di impianto attraverso i vasi femorali, evitando così l'accesso chirurgico. L'elemento tecnologico che ha consentito una tale miniaturizzazione è un motore del diametro di soli 6.4 mm che, mettendo in rotazione una piccola turbina, è in grado di produrre flussi dai 5 ai 6 L/min.

Nel caso di impianto chirurgico, ad esempio per uno shock cardiogeno postpericardiotomico, si utilizza il sistema Impella Recover LD, posizionato a cavallo della valvola aortica attraverso una piccola incisione dell'aorta ascendente: in questa maniera la parte aspirante e propulsiva del VAD svuoteranno il contenuto del ventricolo sinistro al di sopra della valvola aortica stessa. La driveline del sistema sarà quindi tunnelizzata al di fuori del torace che potrà essere completamente chiuso in attesa del recupero ventricolare, limitando il rischio di processi infettivi.



Figura 25:

Particolare del rotore dell'Impella

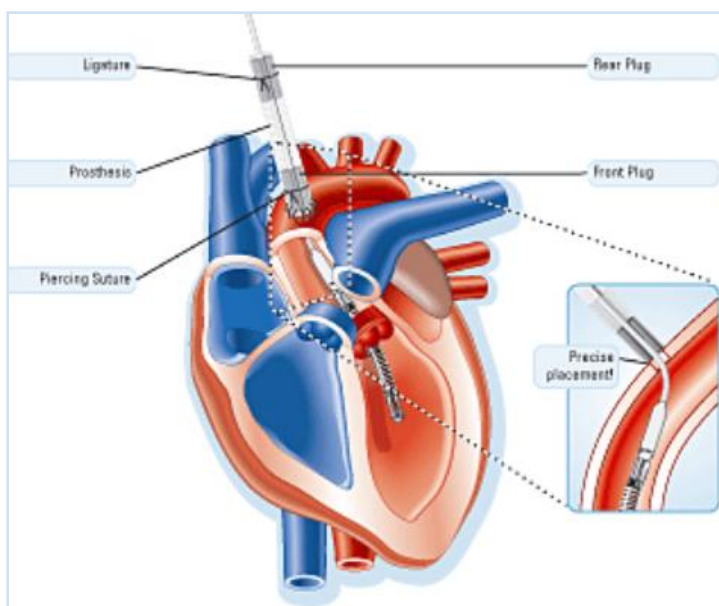


Figura 26:  
Posizionamento dell'Impella

Al momento della rimozione, si tratterà di sfilare il VAD dall'aorta e suturarne il punto di ingresso, ovviamente tramite un riaccesso sternotomico. La versione Recover LP del sistema, funge allo stesso modo da LVAD ma viene posizionato a cavaliere della valvola aortica facendolo progredire dall'arteria femorale, sotto guida fluoroscopica, evitando così la sternotomia: questo device trova la sua massima applicazione in tutte le condizioni di shock cardiogeno acuto non suscettibili di trattamento chirurgico associato (IMA massivo acuto, miocardite...).

È disponibile anche la versione RVAD denominata Impella Recover RD: il suo impianto richiede l'esposizione chirurgica delle sezioni destre del cuore e prevede l'inserimento di una estremità del VAD nell'atrio destro (inflow) e dell'altra estremità nel tronco dell'arteria polmonare (outflow), con tunnelizzazione extratoracica della piccola driveline. Anche in questo caso la rimozione dell'RVAD dovrà essere chirurgica per riaccesso sternotomico.

In tutti i casi la parte extracorporea del VAD è costituita da:

- una console esterna attraverso la quale viene alimentato e controllato il propulsore intracorporeo.
- una pompa siringa ad alta pressione, che inietta eparina nel sistema, garantendo un adeguato lavaggio della turbina e prevenendo fenomeni embolici (l'eparina somministrata in questa maniera non raggiunge dosaggi sistemici permettendo così il lavoro corretto del dispositivo senza una completa anticoagulazione del paziente).

### *Pompa assiale intracorporea:*

Questi VAD si caratterizzano per il fatto di produrre flussi ematici lineari, cioè privi di pulsatilità. Non sono ancora del tutto noti gli effetti prodotti da tali flussi sui vari organi, soprattutto quando impiegati per periodi di tempo prolungati.

Vi sono evidenze del fatto che nei pazienti portatori di pompe assiali non vi sia una totale abolizione della escursione sisto-diastolica, in parte per azione delle sistoli residue del ventricolo sinistro assistito, in parte per l'energia elastica accumulata dai grandi vasi arteriosi che verrebbe restituita al torrente sanguigno sotto forma di piccoli picchi pressori.

I VAD assiali rappresentano pertanto una reale alternativa ai VAD pulsatili nelle condizioni meno severe di scompenso, offrendo peraltro il vantaggio di non necessitare di tasche chirurgiche extratoraciche create ad hoc. Le loro piccole dimensioni li rendono estremamente interessanti anche nella prospettiva della destination therapy. Tra vari device ricordiamo: Micromed De Bakey, Jarvik 2000, Heartmate II, Incor.

Si tratta di dispositivi intracorporei di medio-lunga durata, originariamente intesi tutti con funzione di LVAD.

L'Incor LVAD prodotto da Berlin Heart, la via di inflow è ottenuta mediante cannulazione apicale del ventricolo sinistro, mentre l'outflow può essere posizionato in aorta ascendente o in aorta toracica discendente. L'Incor è alloggiato totalmente nel torace, al di sopra del diaframma e possiede una driveline che viene tunnellizzata all'esterno per emergere sul fianco destro del paziente. Il sistema poi comprende una unità di controllo e due batterie che il paziente trasporta con se su una borsa a tracolla del peso di circa 2 Kg. L'aspetto più innovativo dell'Incor è rappresentato dal sistema propulsivo, contenuto all'interno di un piccolo box di titanio del peso di 200 grammi. La turbina è dell'Incor, che ruotando ad un massimo di 13000 giri riesce a produrre flussi sino a 5 litri/minuto, è infatti completamente sospesa all'interno di un campo magnetico, e pertanto non è soggetta ad alcun tipo di attrito meccanico e può oscillare in senso assiale avvicinandosi rispettivamente al diffusore e al raddrizzatore di flusso che sono immobili. Di recente il produttore di Incor ha messo in atto una serie di implementazioni sul device che hanno riguardato il disegno delle lame del diffusore. Queste peculiarità tecniche consentono di ipotizzare una potenziale durata "infinita" del VAD e lo rendono particolarmente attraente per la destination therapy. Altro aspetto innovativo di questo VAD è la possibilità di ottenere in tempi brevissimi ampie variazioni della velocità di rotazione permettendo in questo modo al sistema di adeguarsi correttamente alle oscillazioni del riempimento ventricolare sinistro in funzione dell'attività fisica svolta dal paziente.

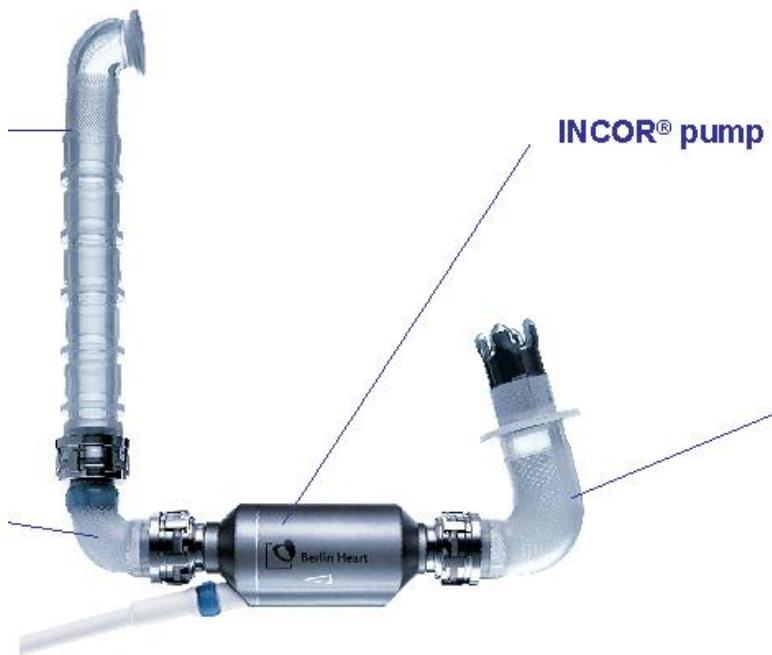


Figura 27:

Struttura dell'Incor Pump (200 gr; 10 cm di lunghezza e 3 cm di diametro)

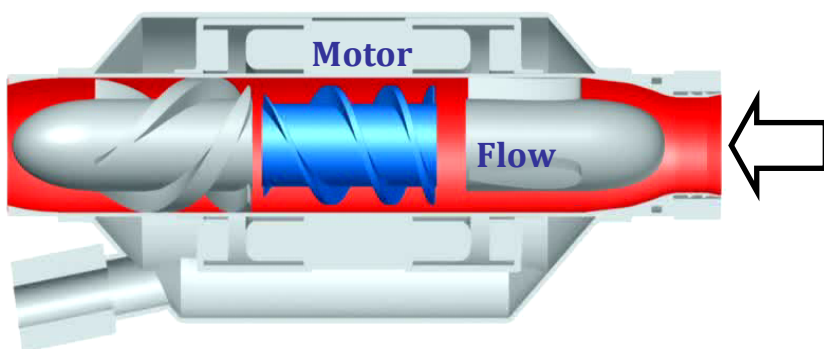
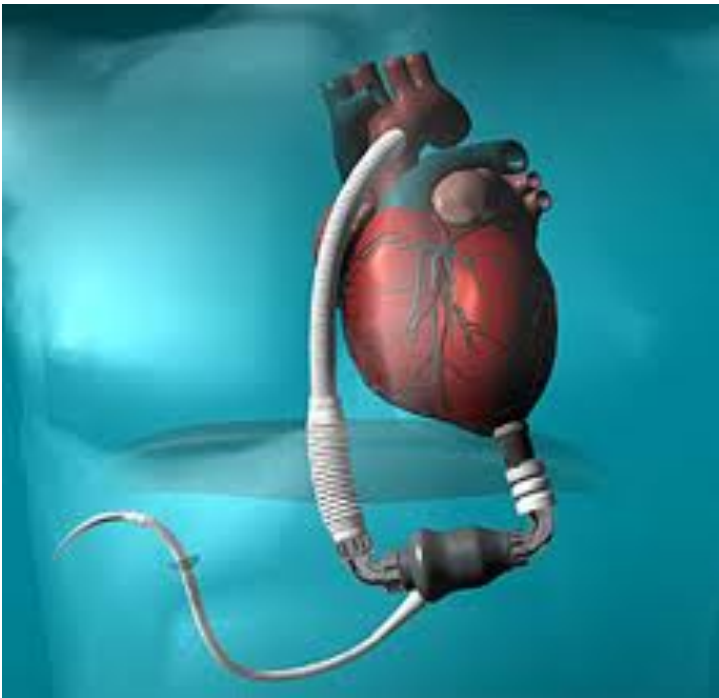


Figura 28:

Schema di funzionamento dell'INCOR

In antitesi all'Incor si pone l'HeartMate II, prodotto da Thoratec, LVAD intracorporeo a flusso assiale con sedi di inflow ed outflow identiche a quelle dell'Incor. Sempre ad attuazione elettromeccanica e con corpo in titanio, dal punto di vista tecnico il dispositivo si differenzia dall'Incor per la presenza di uno snodo flessibile sulla cannula di inflow che grazie alla particolare elasticità dovrebbe muoversi in maniera solidale con la sistole cardiaca residua riducendo la formazione di flussi turbolenti. Inoltre, esso dovrebbe garantire il corretto allineamento parallelo del maggior asse della cannula di inflow con il setto interventricolare anche in caso di ulteriore dilatazione ventricolare. La turbina è bloccata in senso assiale poiché impernata ai suoi estremi al diffusore ed al raddrizzatore di flusso per mezzo di cuscinetti di ceramica-rubino e azionata

magneticamente. L'interfaccia rubino-ceramica viene continuamente irrigata da un film di sangue, minimizzando così l'attrito tra i due materiali e limitando la produzione di calore. Tale accorgimento permetterebbe di contenere da un lato l'emolisi, anche in virtù della particolare configurazione assunta dal flusso attraverso le lame del rotore e dall'altro limiterebbe i fenomeni di aggregazione piastrinica.



**Figura 29:**

**HeartMate II: 375 grammi, 6 cm di lunghezza e 4 cm di diametro, range da 6000-15000 rpm per 10 L/min**



**Figura 30:**

**Esempio di pompa assiale LVAD MicroMed DeBakey del 1988: 75 mm x 25 mm di diametro, 10000 rpm**

L'idea del Jarvik 2000 è nata già nel 1988 ad opera del Jarvik Heart Inc. e del Texas Heart Institute. Si tratta sempre di una pompa assiale a flusso continuo con turbina che poggia su cuscinetti



ceramici e mossa da un campo magnetico, il tutto contenuto in un box in titanio di dimensioni ridotte (5.5 cm di lunghezza e 2.5 cm di diametro) e di peso esiguo (90 grammi). Il range operativo varia da 8000 a 12000 rpm (modificato manualmente dalla console esterna) e sviluppa una portata fino a 7 L/min. Caratteristica esclusiva del Jarvik 2000 è il cavo di alimentazione che è fissato in posizione retro-auricolare sull'osso temporale. Ciò abbatte il rischio di infezioni e migliora la qualità di vita del paziente.



**Figura 31:**  
**Dimensioni del Jarvik 2000**



**Figura 32:**  
**Posizione retro-auricolare del cavo di alimentazione**

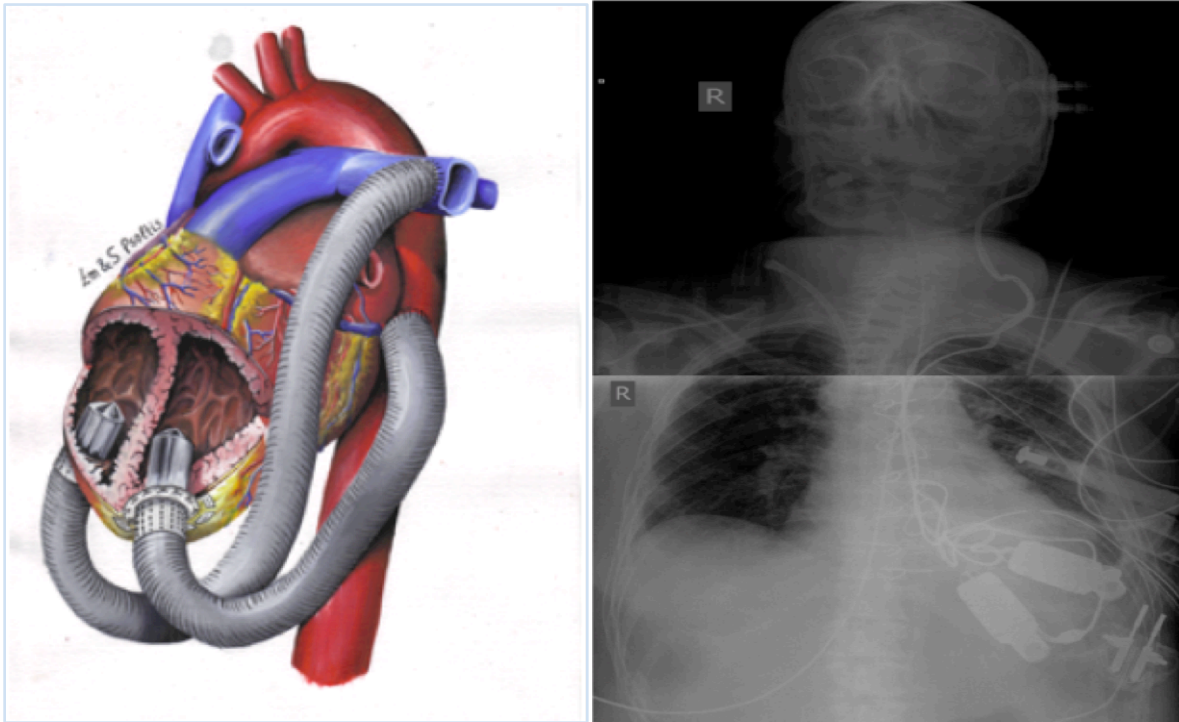


Figura 33: Possibilità del Jarvik 2000 di essere utilizzato come Bi-VAD

#### e) DISPOSTIVI A FLUSSO PULSATO

Questi VAD sono caratterizzati dalla capacità di produrre un flusso pulsato tale da determinare escursioni sistole-diastoliche della pressione sanguigna, molto simili a quelle fisiologiche. Dal punto di vista del loro funzionamento, essi sono costituiti da una camera di riempimento all'interno della quale il sangue si raccoglie proveniente dall'inflow e da cui viene eiettato con propulsione pneumatica o elettromeccanica nella via di outflow.

Distinguiamo due tipi di pompe:

- pompa a pistone: nella quale la camera di riempimento è circondata dal sistema di compressione solitamente costituito da piatti rigidi azionati da energia pneumatica o elettromeccanica o idraulica.
- pompa a sacco: nella quale la camera di riempimento è un sacco delimitato da un diaframma mobile che viene alternativamente compresso e rilasciato con la conseguente espulsione o riempimento del sangue contenuto. La propulsione del diaframma è ottenuta mediante l'applicazione su di esso di energia pneumatica, attraverso compressori dedicati.

L'adeguato direzionamento del flusso in entrata o in uscita all'interno della camera di riempimento è garantito da un sistema di valvole unidirezionali posizionate all'inlet e all'outlet della camera stessa. Risulta inoltre evidente che un limite di tali VAD è che la camera di riempimento non potrà avere dimensioni virtuali ma dovrà occupare uno spazio adeguato e ciò limita necessariamente la possibilità di miniaturizzare il VAD.

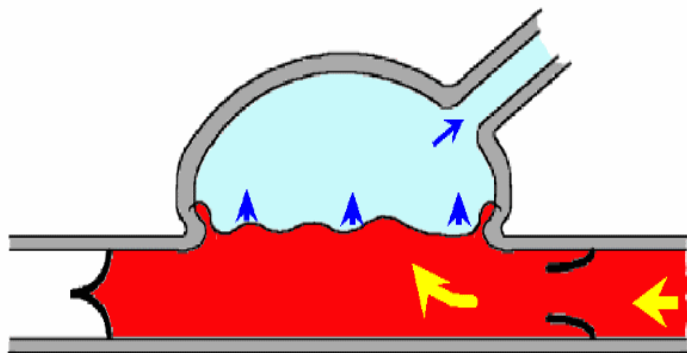


Figura 34:

Schema di pompa a sacco

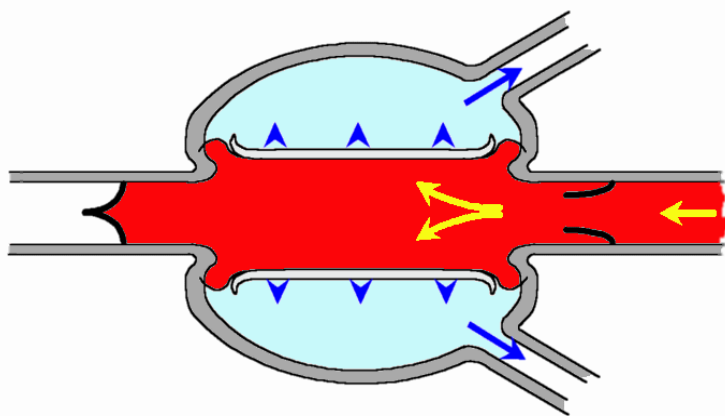


Figura 35:

Schema di pompa a pistone

## HEARTMATE

HEARTMATE XVE è prodotto da Thoratec, si tratta di un LVAD, intracorporeo a propulsione meccanica. Il modello iniziale era a propulsione solo pneumatica (HeartMate IP) alle ultime versioni XVE (Vented Electric). Si tratta di un device in lega di titanio, con via di inflow e di outflow dotate di valvole porcine ciascuna del diametro di 25mm. La camera di raccolta del sangue proveniente dalla cannula di inflow è realizzata con materiali unici nel suo genere (fibra di titanio e

di poliuretano): questa particolare composizione permette una elevata biocompatibilità favorendo la deposizione di una matrice di fibrina che forma una sorta di pseudointima.

L'endotelizzazione della camera di propulsione rappresenta una condizione para-fisiologica che riduce in maniera significativa la tendenza alla formazione di trombi e consente, pertanto la riduzione dei livelli di anticoagulazione. I pazienti con questo device sono gli unici che in mantenimento possono essere trattati esclusivamente con Aspirina. Il device è intracorporeo e, una volta anastomizzate le cannule di inflow all'aorta ascendente e di outflow all'apice del ventricolo sinistro, viene alloggiato in posizione intra o preperitoneale a livello del quadrante addominale superiore di sinistra. Il flusso ematico è pulsatile grazie all'azione un rotore collegato mediante una camma ad un pusher plate che alternativamente comprime (sistole) e rilascia (diastole) la camera di raccolta ematica in poliuretano. Il reflusso durante la sistole meccanica lungo l'inflow è impedito dalla bioprotesi. La rotazione della camma è dovuta ad un complesso sistema elettromeccanico totalmente inserito nel device stesso e alimentato dall'esterno mediante una driveline. La driveline è un cavo che viene tunnellizzato all'esterno del torace, solitamente emergendo nel quadrante addominale superiore di destra e che contiene i cavi per il segnale elettrico. La driveline è a sua volta connessa ad una unità elettronica di controllo e a due batterie.

L'unità di controllo e le due batterie pesano circa 2 Kg, trasportabili e con una autonomia di 4-6 ore. Dal novembre 2002, Heartmate è stato approvato dalla FDA come LVAD nella Destination Therapy (ATT).



Figura 36:  
HeartMate XVE

## NOVACOR

Il NOVACOR LVAD è prodotto da World Heart, fu sviluppato a Stanford ed utilizzato per la prima volta nell'uomo nel 1984 come BTT. Simile all'Heartmate poiché pulsatile e intracorporeo, dotato di protesi biologiche pericardiche all'inflow ed all'outflow e di una driveline esterna, si distingue da questo poiché la sacca di raccolta è in poliuretano, a propulsione elettromeccanica garantita da due braccia meccaniche che comprimono la sacca ematica dall'esterno.

Questa caratteristica impone l'utilizzo dell'anticoagulazione per il mantenimento dei portatori di Novacor data la potenziale trombogenicità.

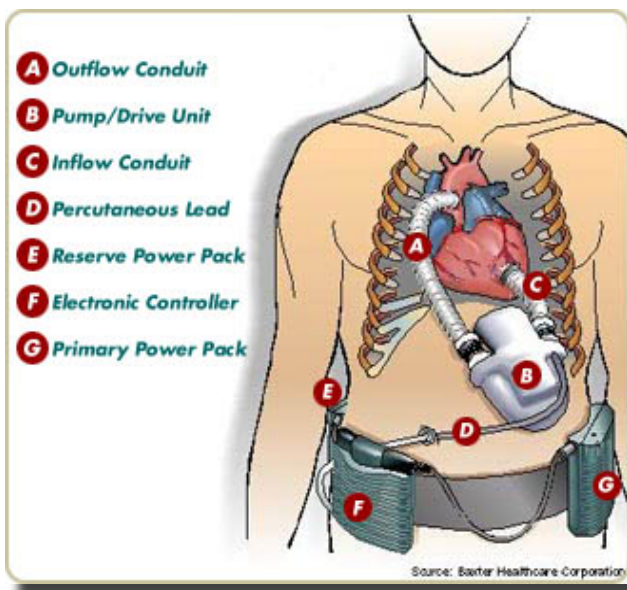


Figura 37:  
Posizionamento Novacor

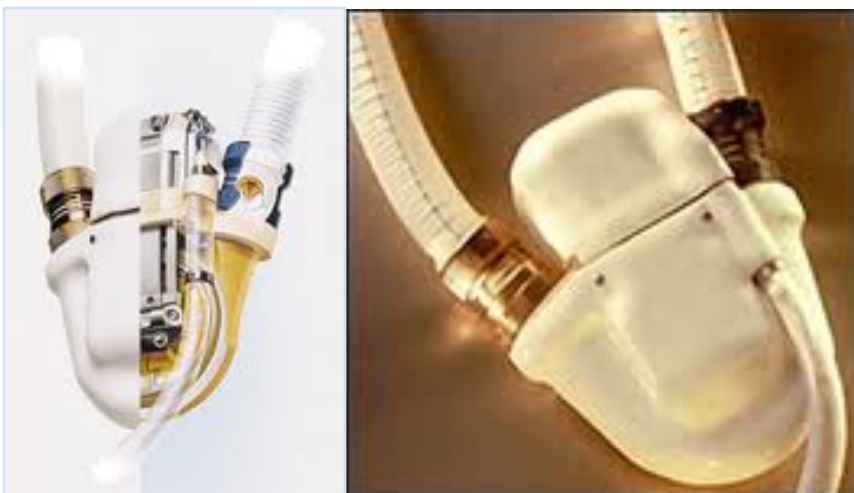


Figura 38:  
Novacor

## BEST BEAT

Il Best BEAT LVAD prodotto dalla italiana NewCorTec è un device a flusso pulsato intracorporeo a posizionamento addominale extraperitoneale per via transdiaframmatica con inflow in apice ventricolare sinistro ed outflow in aorta ascendente. Si tratta di una pompa a pistone con camera compressa da un piattello attivato da un rotore. La sua progettazione è il risultato di studi in vitro e su animale eseguiti presso il Centro di Chirurgia Sperimentale del CNR di Pisa. Primo impianto nel Marzo 2007 in Germania. L'aspetto innovativo del dispositivo è la riduzione delle dimensioni rispetto a device analoghi (560 gr di peso, 10 x 5 cm di dimensioni) e la possibilità di modulare le pressioni di riempimento del VAD nell'ottica di un eventuale tentativo di possibile svezzamento, nel caso fosse utilizzato come BTR.



Figura 39:  
Dispositivo BestBeat

## ABIOMED BVS5000

Il device BVS 5000 prodotto da Abiomed è il primo e anche l'unico esempio di L/RVAD pulsato extracorporeo di breve durata (massimo 7-10 giorni), da intendersi pertanto come BTR o come Bridge to Decision o come BTB, dal momento che le stesse cannule di BVS5000 possono essere utilizzate per la connessione diretta senza necessità di procedure chirurgiche supplementari. Il ventricolo artificiale è costituito da un dispositivo a doppia camera di riempimento: la camera superiore, passiva, funge da reservoir e si riempie per gravità. La camera inferiore, attiva, si riempie grazie allo svuotamento della camera superiore che avviene in conseguenza dell'apertura della valvola di inflow interposta: lo spostamento dell'aria circostante alla camera inferiore attiva la consolle pneumatica esterna dando avvio alla compressione d'aria che genera la sistole del sistema. Durante la sistole meccanica si verifica la contemporanea chiusura della valvola di inflow, impedendo il reflusso di sangue alla camera superiore e l'apertura della valvola di outflow posizionata distalmente alla camera inferiore, regolando il flusso di sangue al paziente. La capacità

del device è di produrre una gittata sistolica di circa 100cc.



Figura 40:

Dispositivo BVS 5000 e suo posizionamento

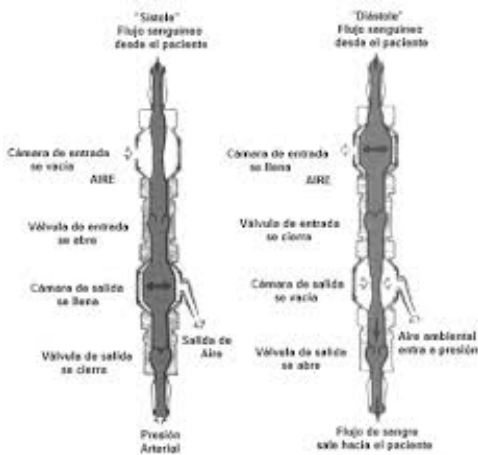
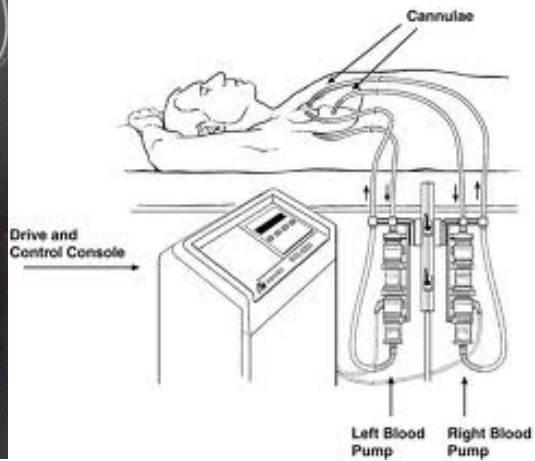


Figura 41: Schema di funzionamento BVS 5000

## ALTRI SISTEMI PARACORPOREI PULSATI

I sistemi paracorporei possono essere utilizzati sia come L che R VAD. Si tratta di dispositivi caratterizzati dall'utilizzo di cannule che, una volta anastomizzate al cuore, vengono tunnellizzate al di fuori del torace e qui connesse ai ventricoli artificiali. L'inflow può essere ottenuto anastomizzando le cannule sia ai ventricoli che agli atri, a differenza dei VAD intracorporei. La propulsione è pneumatica con la tecnologia della pompa a sacco.

Il vantaggio di questi dispositivi è dovuto alla possibilità di utilizzo anche nei pazienti pediatrici e la possibilità di fornire un supporto biventricolare. Lo svantaggio principale di questi device è la scarsa "portabilità" dal momento che il paziente che ne è portatore deve gestire non solo la presenza dei ventricoli esterni ma anche le consolle pneumatiche. Si tratta pertanto di dispositivi utili per le seguenti finalità: BTT e BTR.

Tra i vari dispositivi ricordiamo, Medos, Abiomed AB5000, Thoratec PVAD, Berlin Heart Excor. Per gli ultimi 2 tipi di VAD sono disponibili delle drive pneumatiche portatili che consentono una discreta mobilitazione dei pazienti, anche in caso di supporto biventricolare. Per tutti questi VAD è necessario un trattamento che prevede l'utilizzo sia di anticoagulanti che di antiaggreganti nella fase di mantenimento.

Ricordiamo il Thoratec IVAD, che si differenzia dal PVAD poichè il ventricolo è più piccolo e totalmente impiantabile: dal punto di vista tecnico si tratta in ogni caso di un L/RVAD pulsatile pneumatico: la riduzione delle dimensioni ne estende l'utilizzo anche a pazienti con superficie corporea ridotta e basso peso corporeo.



Figura 42:

Possibilità di utilizzo BiVAD





Figura 43: Esempio di ventricolo artificiale Berlin Heart e dettaglio delle valvole meccaniche

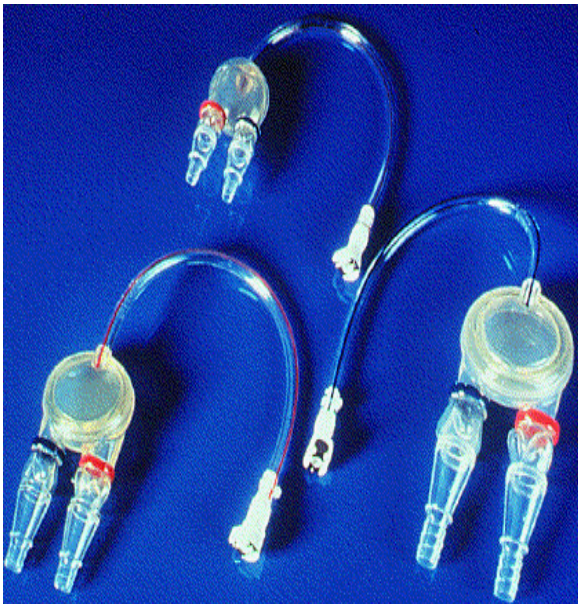


Figura 44: Dispositivo MEDOS



Figura 45: Thoratec IVAD

I VAD intracorporei rappresentano sicuramente una conquista tecnologica di grande rilievo, ma la presenza di una soluzione di continuo cutanea attraverso la quale fuoriesce la driveline rappresenta una limitazione per la qualità di vita del paziente, costretto a regolari medicazioni della stessa, nonché un punto di facile attacco infettivo. La possibilità di eliminare la driveline, utilizzando sistemi alternativi di trasmissione energetica ai VAD è oggi uno dei principali territori di sfida dei grandi costruttori di questi dispositivi. Precursore che utilizzava questo tipo di tecnologia era il LION HEART prodotto da Arrow, del quale forniamo descrizione ricordando però che è stato ritirato dal mercato.

Si tratta di un dispositivo LVAD intracorporeo sviluppato presso l'Università della Pennsylvania, totalmente impiantabile poiché sfrutta un sistema di trasmissione transcutaneo dell'energia elettrica, realizzato attraverso una piastra trasduttrice posizionata sottocute. Il peso totale del sistema è di circa 1.5 chilogrammi e comprende:

- Il ventricolo artificiale, in grado di produrre un flusso pulsatile, dotato di valvole e connesso alla circolazione del paziente mediante la classica cannulazione apicale del ventricolo sinistro per l'inflow e di una anastomosi con l'aorta ascendente per l'outflow. La camera di raccolta del sangue è in poliuretano. Il sistema è in grado di generare flussi che variano dai 3 ai 7 L/min in funzione della richiesta. La camera di raccolta è svuotata da un singolo piatto movimentato da un complesso rotore a vite infinita che si muove alternativamente in senso orario ed antiorario.
- L'unità di controllo, anche essa totalmente impiantabile a differenza di tutte le altre dei dispositivi precedentemente discussi. Connessa a questa unità si trova la spirale capace di ricevere energia dall'esterno grazie al fenomeno fisico della elettroinduzione. L'unità di controllo inoltre è dotata di una piccola batteria di backup.
- Una camera di compliance, impiantabile, che fornisce aria sotto pressione per riempire gli spazi vuoti che si generano all'interno del ventricolo ogni volta che la camera di raccolta del sangue viene svuotata. Per evitare che la pressione gassosa del sistema si abbassi tanto da ostacolare il movimento del rotore del ventricolo, la camera di compliance deve essere riempita di aria dall'esterno attraverso il port sottocutaneo posizionato nel torace del paziente ogni 4 settimane.
- Un trasmettitore di energia, connesso a due batterie per un peso totale di 3 chili circa, che cede energia dall'esterno al sistema a cute integra grazie all'elettroinduzione.

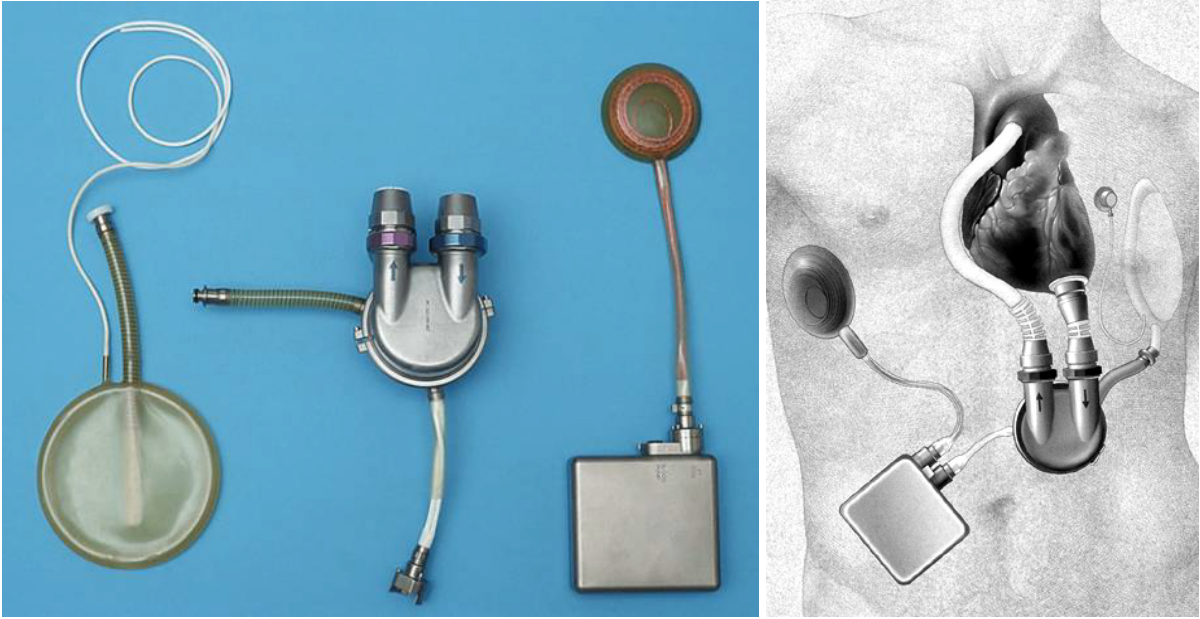


Figura 46: Dispositivo LionHeart e suo posizionamento

## STORIA DEL CUORE ARTIFICIALE

Verso la metà del secolo scorso numerosi prototipi di cuore artificiale furono realizzati in maniera indipendente, e con finanziamenti autonomi, in numerosi laboratori, fino a quando nel 1964 il National Heart Institute deliberò di istituire e finanziare con fondi federali un programma nazionale dedicato a realizzare un cuore artificiale totalmente impiantabile nell'arco di 10 anni. I contratti furono affidati a tre istituzioni dirette da: Michael De Bakey, Willelm Kolff, Adrian Kantrowitz e il tutto supervisionato da Theodore Cooper. In realtà il progetto del cuore artificiale ha impiegato ben più tempo di quei dieci anni inizialmente previsti, trovando a dover fronteggiare difficoltà paradossalmente più impegnative di quelle del programma spaziale che il 20 luglio 1969 ha portato l'uomo sulla luna nel tempo prefissato. Ben presto i ricercatori si trovarono a fronteggiare problemi di emolisi, i limiti di volume e peso del cuore artificiale, affidabilità, basti pensare che in un anno il cuore di un essere umano di 70 Kg pompa in media 5 milioni di litri di sangue. La necessità di far fronte a queste esigenze ha reso critica la realizzazione ingegneristica dei prototipi a causa delle difficoltà legate ai materiali, fonti di energia, trasferimento dell'energia ai sistemi di pompaggio del sangue. Inoltre un problema che sembrava insormontabile era quello di una regolazione che non richiedesse interventi esterni ma che sapesse adattare automaticamente il funzionamento dell'apparecchiatura alle esigenze fisiologiche dell'organismo.

Il primo cuore artificiale di cui si ha notizia fu costruito presso l'Università di Mosca da Vladimir Demikhov nel 1937-38. Il dispositivo era costituito da due pompe a diaframma, il movimento del diaframma era dovuto al pompaggio di soluzione fisiologica tramite un motore elettrico esterno al torace.

Alla fine degli anni cinquanta presso l'Università di Tokyo, Kazuhico Atsumi sviluppò un cuore artificiale che tenne in vita per alcune ore animali ai quali avevano asportato il cuore naturale.

Willelm Kolff fu il vero pioniere degli organi artificiali, inizialmente era concentrato sullo sviluppo di un rene artificiale per l'emodialisi. Nel 1950 la Cleveland Clinic Foundation gli propose di lavorare presso i suoi laboratori con fondi fino ad allora impensabili. A Cleveland oltre a perfezionare l'apparecchiatura per la dialisi si dedicò alla realizzazione di un cuore artificiale in collaborazione con l'ingegnere giapponese Tetsuzo Akutsu. Da questa collaborazione nel 1957 si sviluppò un prototipo che tenne in vita per 90 minuti un cane. Nel 1967 Kolff si trasferì presso l'Università dello Utah dove continuò le sue ricerche in collaborazione anche con la NASA.

Nel 1958 un giovane chirurgo argentino di nome Domingo Liotta cominciò ad interessarsi alla realizzazione di un cuore artificiale presso l'Università di Lione in Francia. Nel 1960 grazie ai materiali forniti dalla Fabrica Militar de Aviones costruì i primi prototipi che sperimentò con successo sui cani. I suoi risultati suscitarono l'interesse proprio di Kolff che lo chiamò alla Cleveland Clinic. Liotta in pochissimo tempo suscitò l'interesse anche di DeBakey che lo chiamò alla Baylor University di Houston offrendogli risorse e disponibilità di molto superiori alla Cleveland Clinic. Nel 1961 Liotta si dedicò su ordine dello stesso DeBakey allo sviluppo di una assistenza meccanica alla circolazione, una LVAD per la recovery del ventricolo sinistro visto il gran numero di casi di insufficienza cardiaca postcardiochirurgica di quel tempo. Il dispositivo era costituito da un cilindro flessibile collegato tra atrio sinistro e aorta, circondato da una camera espansibile alloggiata in un contenitore rigido, connessa ad un compressore esterno di anidride carbonica. Questo progetto ottenne un finanziamento dalla American Heart Association, il referente era Denton Cooley. Il dispositivo venne testato il 19 marzo 1963 al Methodist Hospital su un paziente operato di sostituzione della valvola aortica ed in disfunzione ventricolare sinistra. L'assistenza durò 4 giorni poi le lesioni cerebrali subite nelle fasi bassa gittata furono giudicate irreversibili ed il paziente venne dichiarato cerebralmente morto e l'assistenza fermata. Fu sviluppata una seconda pompa in collaborazione con la facoltà di ingegneria della Rice University, era un pompa di forma emisferica fissata all'esterno del torace e unita con due condotti di plastica all'atrio sinistro e all'aorta. Impiantata l'8 agosto 1966. Dopo 10 giorni di assistenza si assistette al recupero della funzionalità ventricolare sinistra. Poi il dispositivo venne impiantato altre 6 volte. Purtroppo l'attività dei laboratori della Baylor University non andava bene, direttive vaghe, fondi insufficienti. In più a complicare la situazione proprio in quei mesi il primo trapianto cardiaco: 3 dicembre 1967. Tutta l'attenzione si spostò sul trapianto cardiaco che assorbirono tutte le attenzioni di Cooley e DeBakey.

Già a quel tempo Cooley intuì le possibili difficoltà e il tempo necessario al reperimento dell'organo, perciò il 22 dicembre 1968 Cooley invitò Liotta ad un incontro segreto per esplorare la possibilità di sviluppo del cuore artificiale come BTT. Liotta purtroppo, anche se da 7 anni il progetto TAH non era stato nemmeno toccato, era sostenuto dai fondi governativi del National Heart Institute e tutto strettamente controllato da DeBakey. Tuttavia essendo anche Cooley professore della Baylor University poteva avere accesso ai laboratori e sviluppare progetti a patto di trovare finanziamenti esterni e privati. Iniziò quindi la collaborazione tra Liotta e Cooley. Rispetto ai prototipi originali di Liotta fu migliorata la morfologia dei ventricoli artificiali e i materiali, furono cambiate le valvole con le WadeCutter migliorando l'efficienza del sistema, tutto questo in 4

mesi. Questa collaborazione rimase segreta a DeBakey. In quei giorni un uomo di 47 anni di nome Haskell Karp fu ricoverato in gravi condizioni dopo l'ennesimo infarto miocardico, aveva già subito 5 infarti, un grosso aneurisma ventricolare, un pacemaker. L'unica possibilità sembrava ormai il trapianto cardiaco o l'impianto di un cuore artificiale in attesa di un organo compatibile. L'intervento fu fissato per Venerdì 4 aprile 1969. Martedì 1 aprile venne trasportata in segreto la console esterna, venne attaccata ai ventricoli e testato il tutto. Giovedì sera il sig. Karp firmò il consenso all'intervento. L'intervento iniziò alle 12 e 30. Cooley eseguì come prima procedura l'aneurismectomia, ma il cuore a quel punto non poteva essere svezato dalla circolazione extracorporea. A quel punto l'ingegnere Sam Calvin portò nella sala operatoria l'unità mobile di controllo del cuore artificiale. Cooley iniziò la cardiectomia preservando le cuffie atriali e posizionò il cuore artificiale anastomizzando i ventricoli alle cuffie atriali e le protesi in dacron all'aorta e all'arteria polmonare. Sam Calvin avviò la macchina ad una portata di 6 L/min., erano le 16 e 30 ed era stato eseguito il primo impianto di cuore artificiale su essere umano al mondo. Già dopo un'ora il paziente era vigile e collaborante, quindi si spensero fin da subito le paure per un eventuale danno neurologico.

DeBakey informato sull'accaduto si infuriò sostenendo che il cuore artificiale gli era stato rubato, ed in un colloquio privato con Theodore Cooper espresse le sue perplessità e i suoi dubbi.

Nel frattempo era iniziata la frenetica ricerca di un donatore per il sig. Karp. Il donatore venne trovato nella giornata di Pasqua a Lawrence in Massachusetts. L'aereo per il trasporto del donatore ebbe un'avarìa e fu costretto ad un atterraggio di fortuna presso la base aerea militare di Barksdale. A distanza di 15 minuti il donatore fu trasferito in un nuovo aereo e il viaggio continuò. La sfortuna perseguitò ancora il viaggio e si assistette ad un progressivo decadimento delle condizioni cliniche del donatore fino all'arresto cardiaco e conseguenti manovre rianimatorie. Lunedì 7 aprile alle ore 7 del mattino iniziò l'intervento per il trapianto cardiaco. Il cuore trapiantato cominciò a battere vigorosamente nel torace di Karp. Purtroppo il paziente morì 32 ore dopo il trapianto per insufficienza renale e respiratoria.

Il cuore artificiale ha mantenuto un essere umano in vita per 64 ore, nessuno lo avrebbe mai ritenuto possibile. Quel cuore è ora conservato a Washington nel museo dello Smithsonian Institution.

Intanto erano iniziate le indagini per verificare se Denton Cooley e Domingo Liotta avessero utilizzato i fondi del National Heart Institute per realizzare il cuore artificiale impiantato su Karp, la vedova Karp denunciò Cooley chiedendo un risarcimento di 4.5 milioni di dollari. Nel luglio del 1972 il giudice si pronunciò a favore di Cooley e Liotta. Da allora Cooley e DeBakey non si

rivolsero più la parola per 40 anni, fino al 27 ottobre 2007 in una cerimonia in occasione della Cooley Cardiovascular Society presso il Texas Heart Institute dove l'otantasettenne Cooley consegnò il diploma di socio onorario al novantenne DeBakey. Il 23 aprile 2008 DeBakey ricevette la medaglia d'oro del congresso, la più alta onorificenza del paese, su invito personale di DeBakey Cooley fu presente alla cerimonia. L'11 luglio 2008 Michael DeBakey morì nel sonno. Liotta invece tornato nel 1971 a Buenos Aires diventò Ministro della Sanità, poi Ministro della Scienza e della Tecnologia. Dal 1997 è rettore dell'Università della città di Moròn.

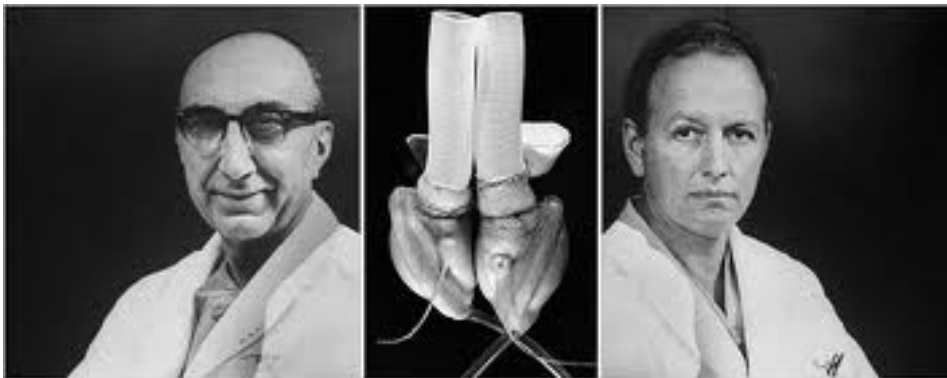


Figura 47:

DeBakey e Cooley: passato e presente

Nel 1971 un giovane bioingegnere di nome Robert Jarvik si unì ai ricercatori del gruppo di Kolff con l'incarico di perfezionare il cuore artificiale. All'inizio degli anni ottanta con il suo Jarvik 7 era pronto per l'impianto nell'uomo. I ventricoli erano connessi con cuffie in dacron agli atri del paziente, all'interno di ciascun ventricolo vi era un meccanismo a forma di disco con movimento indotto pneumaticamente, la sorgente di energia era esterna e i compressori collegati ai ventricoli da tubi in poliuretano. Fu il chirurgo William DeVries in data 2 dicembre 1982 ad eseguire il primo impianto del Jarvik 7 presso l'ospedale dell'Università dello Utah. Il paziente era un dentista di 61 anni che sopravvisse con il cuore artificiale 112 giorni. Negli anni successivi il dispositivo venne

perfezionato ed in seguito a cambiamenti societari prese il nome di CardioWest e dal 15 ottobre 2004 è il primo cuore artificiale ad ottenere l'autorizzazione della FDA per essere utilizzato come ponte al trapianto – BTT.

Jarvik – 7 1982



Figura 48:

Jarvik 7



## TOTAL ARTIFICIAL HEART: TAH

### SYNCARDIA-CARDIOWEST TAH

Il Cardiowest rappresenta il primo cuore artificiale impiantabile con marchio di approvazione CE e riconosciuto dalla FDA come BTT dal 2004, il 6 gennaio 2015 è stato approvato uno studio dalla FDA del TAH Syncardia come Destination Therapy per 19 pazienti.

Il sistema è composto da due camere ventricolari del peso totale di 160 grammi e di volume di 70 ml di poliuretano provviste ognuna di due valvole meccaniche monodisco tipo Medtronic del diametro di 27 mm sul versante inflow e di 25 mm sul versante outflow. Il cuore artificiale Cardiowest funziona con un meccanismo pulsatile ad aria compressa: ogni camera ventricolare è separata da un diaframma di 4 strati di poliuretano in uno spazio dedicato al sangue e di uno dedicato all'aria: quest'ultimo è connesso mediante dei condotti che vengono tunnelizzati sulla superficie del corpo ad una console esterna che fornisce l'energia per spingere l'aria verso la cavità ventricolare (creando così una fase di sistole in cui il sangue viene spinto verso l'outflow) o per creare un vuoto d'aria che permette al versante ematico del ventricolo di riempirsi di sangue attraverso la valvola di inflow (fase diastolica del ciclo cardiaco). Mediante questo meccanismo il Cardiowest è in grado di generare flussi di sangue fino a 9.5 litri/minuto.



Figura 49: CardioWest, struttura e materiali

La tecnica di impianto di questo dispositivo prevede la completa rimozione del cuore nativo del paziente lasciando in sede solo una cuffia dell'atrio di sinistra e di destra su cui vengono eseguite le

suture dei versanti di inflow dei ventricoli rispettivamente sinistro e destro. Questi devono essere quindi disposti all'interno della cavità toracica nel sacco pericardio e orientati in modo da permettere la connessione dell'outflow del device con l'aorta e il tronco dell'arteria polmonare.

La necessità di disporre il Cardiowest nella cavità toracica impone dei requisiti anatomici imprescindibili per il paziente di natura puramente anatomica al fine di poter fisicamente ospitare i due ventricoli: l'impianto del TAH è infatti fattibile solo in soggetti con una superficie corporea superiore a 1,7 metri quadrati e con una distanza tra corpo della vertebra di T10 e faccia posteriore dello sterno (misurato in una TC torace) maggiore di 10 centimetri. Per superare questo limite si è sviluppato ventricoli più piccoli, passando dai 70 ml ai 50 ml, ampliando in questo modo la popolazione che potrebbe beneficiarne (allargando il reclutamento a donne e adolescenti).

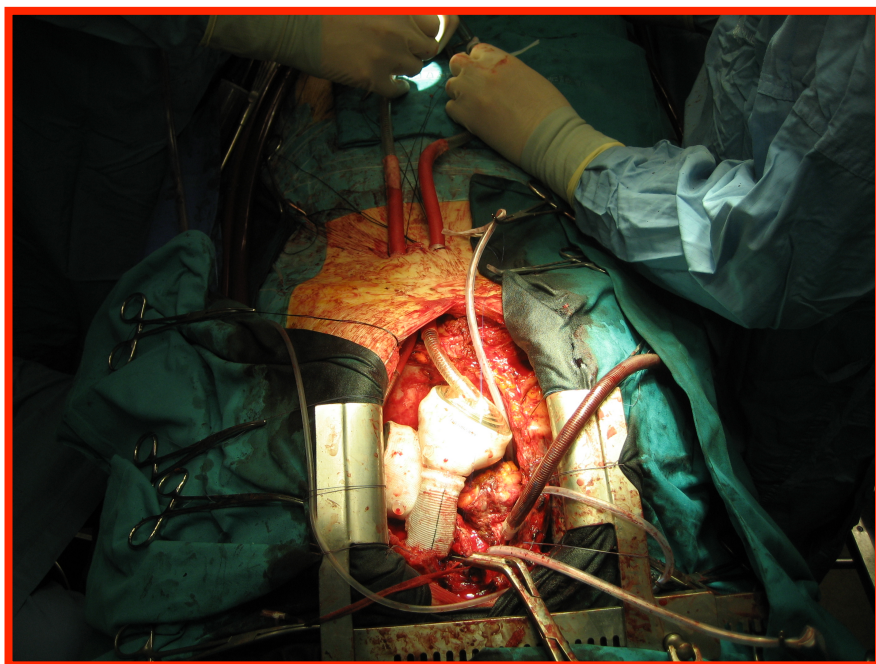
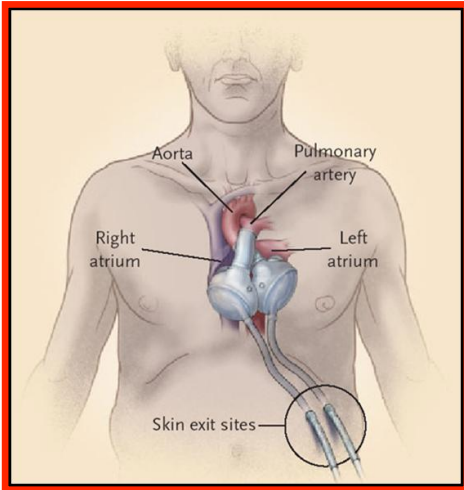


Figura 50:  
Posizionamento del Cardiowest

Dai due ventricoli dipartono dei tubi contenenti l'aria che serve da propulsore per il movimento del diaframma che vengono tunnellizzati nel sottocute per emergere a livello dell'epigastrio e successivamente essere connessi con la driveunit esterna che garantisce il movimento dell'aria compressa all'interno delle vie del TAH.



**Figura 51:**  
**Fuoriuscita delle drivelines dall'addome**



**Figura 52:**  
**Drive Unit esterna detta "Big blue"**



**Figura 53: Drive Unit trasportabili**

L'indicazione attuale con cui il Cardiowest è stato riconosciuto ed approvato con marchio CE e dalla FDA è il Bridge to Transplant. Va ricordato il Cardiowest Trial (pubblicato nel 2004). Si trattava di uno studio prospettico non randomizzato, condotto in 5 centri cardiocirurgici degli Stati Uniti il cui scopo era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del CardioWest TAH nei pazienti candidati a trapianto cardiaco e a rischio di morte imminente per disfunzione biventricolare irreversibile. Gli end-points primari includevano la quota di sopravvissuti che arrivano al trapianto e la sopravvivenza dopo il trapianto. Nel gruppo A dello studio vi erano 81 pazienti sottoposti ad impianto di TAH. Il gruppo B comprendeva 35 controlli che avevano le stesse caratteristiche del primo gruppo ma non avevano ricevuto il TAH.

Lo studio ha dimostrato una sopravvivenza del 79% nel gruppo A contro il 46% del gruppo B ( $p < 0.001$ ). La sopravvivenza globale ad un anno nel gruppo A era del 70% e del 31% nel gruppo B ( $p < 0.001$ ). Inoltre la sopravvivenza ad 1 anno e a 5 anni, dopo trapianto cardiaco, nel gruppo A è del 86% e 64%, mentre scendeva nel gruppo di controllo al 169% e 34% rispettivamente.

La possibilità di garantire alti flussi ha due effetti benefici: da una parte permette, in soggetti particolarmente defedati che giungono all'indicazione di posizionamento di un device come BTT, un'ottima irrorazione sanguigna a riposo di tutti gli organi evitando conseguenze come multi organ failure da ipoperfusione; in secondo luogo, l'elevato lavaggio di sangue che si istituisce attraverso le valvole di inflow e di outflow abbassa il rischio di complicanze tromboemboliche permettendo quindi un migliore management della terapia anticoagulante e antiaggregante.

## ABIOCOR TAH

Nel 1988 il National Institute of Health decise di attivare e finanziare un programma per lo sviluppo e la realizzazione di un cuore artificiale totale impiantabile, il contratto fu assegnato alla Pennsylvania State University e alla Abiomed Inc. I due gruppi si associarono e realizzarono L'AbioCor.

Esiste in commercio un unico dispositivo TAH finalizzato alla ATT, utilizzato per la prima volta nel 2001 presso l'Università di Louisville nel Kentucky in un paziente di 59 anni affetto da scompenso cardiaco terminale. L'Abiocor 1 è totalmente impiantabile e viene rifornito di energia dall'esterno mediante elettroinduzione transcutanea e viene gestito da una unità di controllo che comunica con questo mediante radiofrequenze. Questi sono sicuramente gli aspetti più innovativi in quanto la cute del paziente è integra e si limitano notevolmente le fonti di possibile infezione.

Le componenti interne del sistema sono costituite da:

- doppio sistema ventricolare, senza necessità di camera di compliance, a propulsione elettroidraulica mediante un rotore meccanico che oscilla a 6000-8000 giri al minuto comprimendo la camera idraulica di raccolta di un ventricolo e rilasciando contemporaneamente la controlaterale. Il riempimento della camera avviene in maniera attiva, cioè mediante la creazione di un gradiente pressorio. Le valvole di inflow ed outflow sono trileaflet in poliuretano.
- controllore interno;
- sistema per la trasduzione del segnale;
- batteria di backup interna della durata di circa 30 minuti .



Figura 54: AbiCor 1

All'esterno ancora una volta troviamo un controller e due batterie che il paziente "indossa". Il 5 settembre 2006 la FDA ha autorizzato l'impianto dell'AbiCor come ATT con speciale deroga delle norme (esenzione umanitaria).



Figura 55:

Componenti esterne dell'Abiocor

ABIOCOR 1 è stato impiantato in 14 pazienti ed esclusivamente negli USA, presso il Cardiovascular Innovation Institute di Luisville. Lo studio di validazione dell'Abiocor prevedeva l'inclusione di pazienti adulti affetti da insufficienza biventricolare severa in terapia medica ottimale e non candidabili al trapianto. I pazienti dovevano essere giudicati ad elevata probabilità di morte in 30 giorni o non svezzabili da un VAD temporaneo. Tutti i potenziali candidati sono stati ulteriormente selezionati in base alle loro dimensioni toraco/mediastiniche escludendo coloro che per motivi anatomici non si presentavano adeguati alla procedura chirurgica. Erano criteri di esclusione una mortalità predetta a 30 giorni inferiore al 30%, una condizione inadeguata di supporto socio/familiare, la presenza di insufficienza d'organo irreversibile.

I pazienti dello studio erano stati giudicati non trapiantabili per ipertensione polmonare, età elevata, neoplasia, diabete, neuropatia, disfunzione d'organo.

Si sono verificati 2 decessi perioperatori, mentre 12 pazienti sono stati trattati con successo. 12 pazienti sono stati sottoposti a revisione chirurgica per sanguinamento. Solo 2 sono stati dimessi a domicilio. La sopravvivenza più lunga è stata di 512 giorni (impiantato il 13 settembre 2001 e vissuto per 17 mesi, 9 dei quali trascorsi a casa) con range da 53 a 512 giorni e una media 5.4 mesi. 13 pazienti hanno richiesto una tracheotomia nel postoperatorio per lo svezzamento dalla ventilazione meccanica, 6 pazienti in insufficienza renale hanno recuperato una diuresi spontanea dopo trattamento dialitico temporaneo, 6 pazienti hanno recuperato una normale funzione epatica. Non si sono verificati casi di infezione del device, nessun paziente ha avuto emolisi.

Dal punto di vista tecnico vi è stata la necessità di sostituzione della batteria di backup in un caso, e si sono verificati rispettivamente un caso di usura della membrana idraulica e di malfunzionamento del motore.

Era partito lo sviluppo il modello Abiocor 2 caratterizzato da dimensioni più ridotte, flussi di circa 8 L/min come il predecessore, non più dotato di una camera idraulica per garantire il corretto

bilanciamento dei flussi tra destra e sinistra ma di una camera ad aria. Inoltre il sistema si riempie passivamente, cioè a caduta, e monta valvole meccaniche bileaflet. Lo scopo dei progettisti era spostare la massima durata teorica di Abiocor 2 dai 2 anni di Abiocor 1 sino a 5 anni.



Figura 56:  
Abiocor 2

*Prospettive Future:*

In Germania presso la Aachen University si sta sviluppando un prototipo di TAH ad attuazione elettromeccanica, il ReinHeart TAH, doppio sistema ventricolare, un rotore meccanico comprime la camera idraulica di raccolta di un ventricolo, rilasciando contemporaneamente la controlaterale. Sono in corso i test su vitello ed il primo impianto su essere umano dovrebbe essere previsto per il 2015.



Figura 57:  
ReinHeart TAH Aachen University

Le principali specifiche tecniche sono riassunte in tabella:

<b>ReinHeart TAH</b>	
<b>Weight of implanted prosthesis</b>	450 g
<b>Weight of implanted components</b>	N/A
<b>Flow</b>	up to 6 L/min
<b>Max Stroke Volume</b>	60 ml
<b>Pump rate</b>	80-150 bpm
<b>Minimum BSA</b>	N/A

Sicuramente il TAH nella sua fase più avanzata al mondo in questo momento è il CARMAT TAH, infatti si è proceduto al suo primo impianto su essere umano il 18 dicembre 2013 presso il Georges Pompidou European Hospital di Parigi, si tratta di un paziente di 75 anni in scompenso cardiaco terminale. Attualmente è stato impiantato un secondo paziente con Carmat TAH che ha superato i 4 mesi di supporto con il device.

Nel 1993 il Prof. Carpentier chiese agli ingegneri della MATRA Aerospatiale di sviluppare un cuore artificiale totale per supplire ai lunghi tempi di attesa per il trapianto di cuore e per tutti quei pazienti che invece non potevano beneficiarne. Carpentier trovò in Jean-Luc Lagardère, il Presidente della Matra (ora sussidiaria della EADS), un partner ideale per lo sviluppo di questo progetto. Carmat è nata nel 2008 grazie a un finanziamento di sette milioni di euro condotto dal fondo Truffle Capital, EADS, che sviluppa aerei sostenibili e dalla Fondazione Alain Carpentier. Altri 33 milioni di euro sono poi arrivati sotto forma di aiuti e prestiti dall'agenzia statale francese per l'innovazione OSEO. Si tratta di uno spin off aziendale condotto dal chirurgo Alain Carpentier e EADS con l'obiettivo di commercializzare appunto un cuore artificiale. L'attuale direttore generale di Carmat è Marcello Conviti, manager di 61 anni, unico italiano dei 110 dipendenti dell'azienda che nel 2010 è stata quotata alla borsa francese.

Il cuore pesa attualmente 900 grammi, presenta un volume di 0.75 L e impiantabile nel 65% della popolazione. È costituito da due ventricoli, destro e sinistro ciascuno costituito da due cavità separate da una biomenbrana, una destinata al sangue e l'altra per il fluido attuatore. Vi sono poi due pompe miniaturizzate per il pompaggio di tale fluido. Tutto controllato da un microprocessore che riceve informazioni da molteplici sensori (pressione, temperatura, posizione, ecc...) ed elabora le informazioni tramite un algoritmo proprietario atto a imitare l'autoregolazione fisiologica.



L'interno del CARMAT TAH ha subito notevoli cambiamenti atti a ridurre lo spazio occupato dai componenti e massimizzare il volume dei ventricoli. L'impianto presenta una tecnica del tutto simile a quella del trapianto.

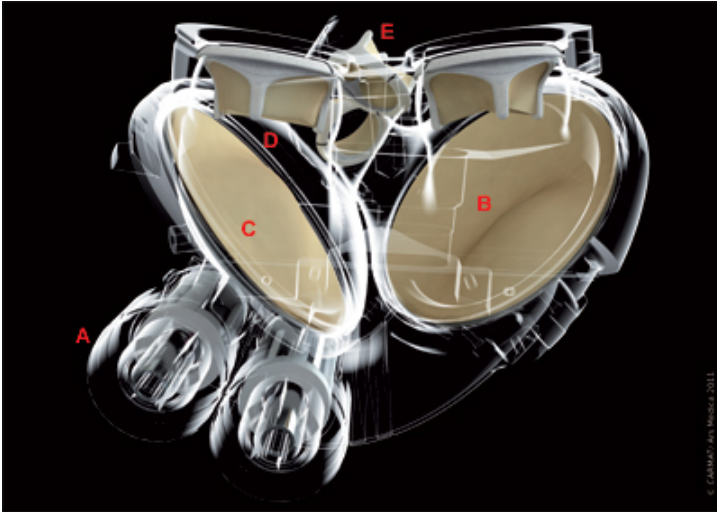


Figura 58:

Schema di funzionamento del CARMAT TAH:

“Two motor pump units (A) alternately suck and inject a fluid into the ventricular cavities (B) thus moving the flexible biomembrane (C). When the hydraulic compartment empties, with drawal of the biomembrane sucks blood into the ventricle. When it is filled up, the biomembrane pumps blood into the arteries. Biological admission (D) and ejection (E) valves ensure that the blood only flows in one direction”

Ha la possibilità di fornire dati di funzionamento, diagnostica e altro, in remoto. La prima generazione presenta batterie agli ioni di litio, le prossime generazioni presenteranno pile a combustibile, quindi con durata pressoché infinita (o almeno fintantoché non si usura o non finisce il combustibile/idrogeno).



Figura 59: Prototipo di CARMAT

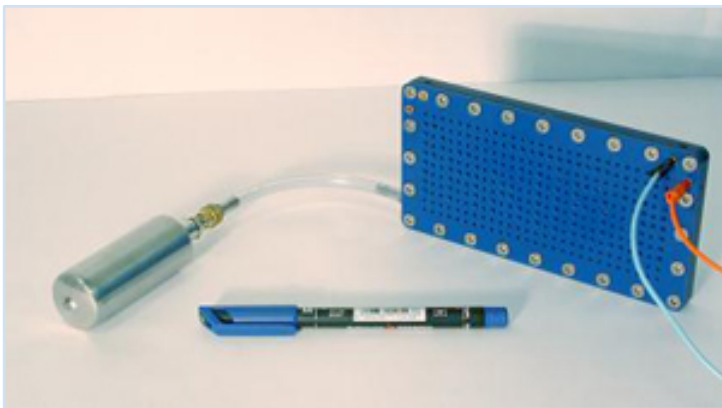


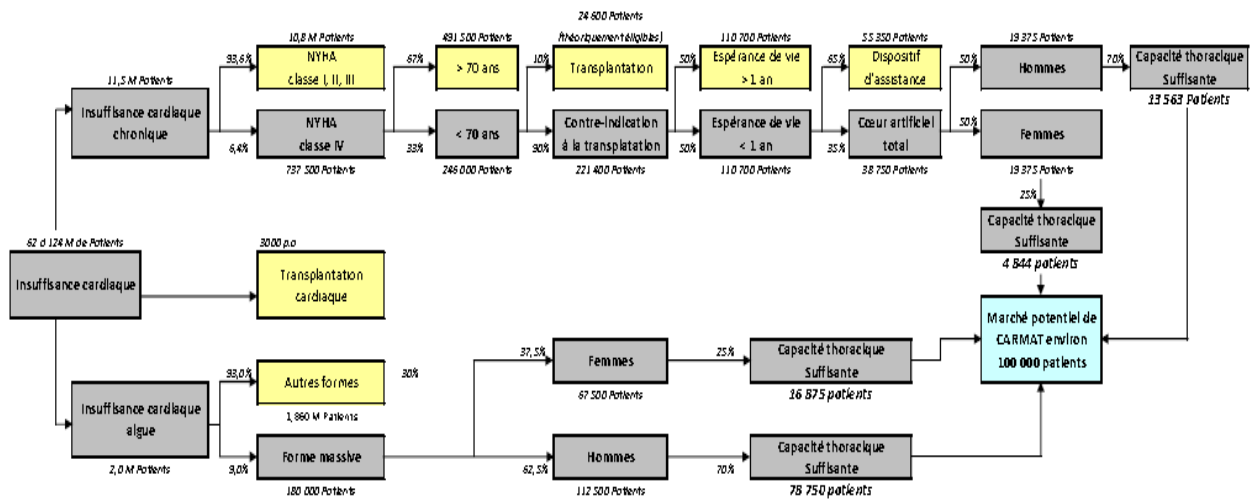
Figura 57:

Esempio di prototipo di pila a combustibile per alimentare il CARMAT TAH

Altro punto di forza del CARMAT TAH è la biocompatibilità: tutte le superfici a contatto col sangue sono biocompatibili, a cominciare dalle quattro protesi valvolari biologiche, alle due biomembrane ventricolari, le restanti parti presentano comunque una superficie totalmente idrofobica.

Le principali specifiche tecniche sono riassunte in tabella:

<b>Carmat SA TAH</b>	
<b>Weight of implanted prosthesis</b>	900 g
<b>Volume of implanted prosthesis</b>	750 cm <sup>3</sup>
<b>Flow</b>	2 to 9 L/min
<b>Stroke Volume</b>	30 to 65 ml
<b>Pump rate</b>	35-150 bpm
<b>Minimum BSA</b>	N/A



Source : CARMAT – Nombre de patients cible pour le cœur artificiel total CARMAT

Figura 60: CARMAT expected market: 85% degli uomini e solo 20% delle donne.

## STORIA DEL CUORE ARTIFICIALE IN ITALIA

Nei primi anni sessanta a Torino iniziò la progettazione di un cuore artificiale attraverso la collaborazione del Prof. Angelo Actis Dato e l'Ingegnere Roberto Bosio. Questo era un dispositivo paracorporeo a flusso pulsatile ad attuazione pneumatica, impiantato poi all'inizio degli anni settanta presso l'Ospedale Universitario di Zurigo in 6 pazienti.

Alla fine degli anni ottanta venne avviato il programma ICAROS (Italian CARDiac Rreplacement and Oxygenation System) promosso dal CNR e FIAT in stretta collaborazione con il Ministero della Università e della Ricerca-MIUR. Gli obiettivi del progetto erano lo sviluppo di un TAH e di un VAD. Il ruolo di coordinamento e di guida tecnica fu affidato alla TecnobioMedica SpA. Il primo progetto nell'ambito di un programma nazionale di ricerca PNR si svolse dal 1990 al 1995 e portò allo sviluppo di prototipi di TAH e VAD sperimentati su vitello con tempi di impianto di un mese. Il secondo progetto nell'ambito di un PNR è stato sviluppato dal 1997 al 2003 si è concluso con il completamento con successo delle prove in vivo su vitello con tempi di impianto fino a 5 mesi.

La NewCorTec ha raccolto il testimone della TecnobioMedica e ha proseguito la sperimentazione giungendo sino all'applicazione clinica del dispositivo impiantato in 6 pazienti tra Italia, Francia e Germania. Il progetto fu interrotto nel 2008 per mancanza di fondi.



Figura 59:

BestBeat LVD dell'Italiana NewCorTec

## PADUA HEART PROJECT

L'Istituto di cardiocirurgia dell'Università di Padova ha iniziato la propria esperienza nel settore delle assistenze meccaniche al circolo nei primi anni '90. L'esperienza della Cardiocirurgia dell'Università di Padova con i VAD spazia in un ambito temporale e di evoluzione tecnologica particolarmente ampio. Questo ha permesso di utilizzare VAD differenti, evidenziandone da un lato i vantaggi e dall'altro mettendone in evidenza le eventuali limitazioni tecniche e i difetti.

<b>ANNO</b>	<b>N</b>
1988	1
1989	1
1990	1
1991	0
1992	0
1993	2
1994	1
1995	0
1996	5
1997	4
1998	8
1999	2
2000	3
2001	3
2002	2
2003	3
2004	6
2005	2
2006	4
2007	4
2008	1
2009	8
2010	5
2011	4
2012	22
2013	17
2014	31

Figura 60: N assistenze/anno

<b>Modello VAD</b>	<b>Numero</b>
<b>THORATEC</b>	<b>3</b>
<b>ABIOMED</b>	<b>2</b>
<b>NOVACOR</b>	<b>11</b>
<b>B.H. EXCOR</b>	<b>30</b>
<b>MEDOS</b>	<b>1</b>
<b>B.H. INCOR</b>	<b>8</b>
<b>IMPELLA</b>	<b>2</b>
<b>CARDIOWEST</b>	<b>7</b>
<b>JARVIK</b>	<b>41</b>
<b>HEART MATE II</b>	<b>2</b>
<b>HEART WARE</b>	<b>33</b>

**Figura 61: Modelli VAD**

Ad esempio nell'esperienza con il Novacor il dato più evidente è l'elevata incidenza di complicanze emorragiche, rivelatesi fatali in tutti i casi. La causa è da ricercarsi nell'uso eccessivamente aggressivo della terapia anticoagulante con dicumarolici che, d'altro canto, era l'unica opzione terapeutica.

Oggi, le migliorate conoscenze farmacologiche, la disponibilità di strumenti diagnostici per lo studio completo dei fenomeni della coagulazione e la comprensione del ruolo non marginale dell'aggregazione piastrinica hanno consentito un maggiore controllo sulla terapia dei pazienti in VAD. È possibile proporre un approccio multifarmacologico e mirato alla riduzione dei livelli di anticoagulazione in associazione con una adeguata antiaggregazione. La disponibilità di presidi quali la tromboelastografia e la aggregometria piastrinica permettono di definire la posologia dei farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti e la loro corretta associazione, contenendo una riduzione significativa degli effetti collaterali.

Altri punti di particolare rilievo sui quali si è concentrato il Nostro Istituto di Cardiocirurgia sono:

- una migliore standardizzazione dei criteri di selezione, dai quali deriva
- una migliore gestione del timing di impianto
- una “personalizzazione” del device al paziente

Ecco da dove nasce l'idea e il bisogno di sviluppare “in proprio” un cuore artificiale totale.

L'esperienza con il TAH rappresenta un'ulteriore evoluzione per il nostro Centro poiché essa ha

consentito di verificarne i vantaggi. A differenza del passato, l'impatto delle recenti acquisizioni tecnologiche ha reso i TAH molto più appetibili mettendo in evidenza alcune caratteristiche estremamente vantaggiose che li differenziano dai tradizionali VAD. Il TAH consente di fatto di eliminare alcune limitazioni proprie dei LVAD e BiVAD tradizionali, potendo di fatto essere posizionato a prescindere dalla presenza di:

- protesi meccaniche in posizione aortica o mitralica
- difetti congeniti o acquisiti del setto interventricolare
- trombosi murale del ventricolo sinistro
- insufficienza ventricolare destra
- supporto isotropo elevato
- aritmie ventricolari non controllate.

Inoltre, dal confronto in letteratura tra la sopravvivenza post-trapianto nei pazienti precedentemente portatori di VAD, il TAH sembrerebbe garantire la migliore sopravvivenza in assoluto.

Si ritiene che il ruolo favorevole del TAH rispetto ai VAD tradizionali sia da attribuirsi all'ottima portata cardiaca che solo tali assistenze sono in grado di garantire con conseguente immediato beneficio sulla perfusione degli organi bersaglio.

Dall'esperienza sul campo e dallo studio della letteratura siamo arrivati a stabilire le principali caratteristiche del TAH:

- **CARATTERISTICHE DI PESO E INGOMBRO IDEALI:**  
diametro <90 mm, lunghezza < 100 mm; peso < 800 gr (considerando che il peso del cuore naturale è di 300- 400 gr), per poter essere impiantato anche in pazienti di bassa BSA (allargando lo spettro dei possibili riceventi a donne e adolescenti).
- **ATTUATORE:**  
totalmente impiantabile, elettromeccanico, efficiente, silenzioso, in grado di produrre un flusso medio di circa 6 L/min contro una pressione media di circa 100 mmHg, con capacità di sostenere sovraccarichi e picchi di flusso, con bassa dissipazione di calore verso il sangue e i tessuti.
- **DISEGNO DELLE CAMERE VENTRICOLARI E DELLE VALVOLE:**  
la conformazione, i volumi, il rapporto inflow/outflow tale da minimizzare l'emolisi e le zone di stagnazione del flusso e il conseguente pericolo di formazione di trombi.
- **MATERIALI USATI BIO ED EMOCOMPATIBILI:**

plastiche, metalli, materiale biologico come pericardio decellularizzato, protesi valvolari biologiche, tutto con caratteristiche di non tossicità, non carcinogenicità, stabilità chimica e resistenza meccanica, sterilizzabilità.

- **INTERFACCIA DEL TAH:**  
rispettosa dell'anatomia e con agevoli meccanismi di aggancio
- **SISTEMA DI CONTROLLO:** adattabilità del funzionamento alle differenti situazioni fisiologiche per una "vita normale"
- **ERGONOMIA e INTERFACCIA UMANA:** per promuovere la massima autonomia del paziente
- **SISTEMA DI ALIMENTAZIONE:** TET O CAVO PERCUTANEO
- **DURATA DISPOSITIVO:**  
circa 5 anni (per un sistema pulsatile, ciò corrisponde ad un numero di cicli variabile tra 225 e 350 Milioni, a seconda che lo Stroke Volume vari tra 70 e 45 ml), per poter offrire un supporto a lungo termine.

### **Descrizione dell'attuatore**

La bioprotesi impiantabile comprende due pompe (destra e sinistra), ciascuna costituito da tre camere flessibili a volume variabile separate da 2 protesi valvolari; entrambe le valvole sono montate su piani mossi dal motore lineare, che provoca così l'avanzamento del sangue attraverso le 3 camere. Le 3 camere possono essere assimilate rispettivamente ad una camera atriale, un ventricolo e una camera d'uscita; la bioprotesi valvolare di afflusso separa la camera atriale dal ventricolo e la bioprotesi valvolare di efflusso separa il ventricolo dalla camera di uscita.

I piani valvolari sono fatti avanzare e retrocedere dal motore lineare all'interno del guscio rigido della protesi in modo tale che le valvole di ingresso e uscita si avvicinino ed allontanino reciprocamente. Esse funzionano contemporaneamente sia come organi di intercettazione che di spinta del sangue. Così facendo, le camere flessibili possono riempirsi e svuotarsi durante l'intero ciclo di andata/ritorno del motore. Ciò consente di ottenere la portata desiderata anche con volumi relativamente piccoli delle camere, con spostamenti limitati dei piani valvolari e quindi piccole dimensioni e peso del motore elettrico.



La portata viene fornita in modalità pressoché continua; tuttavia il sistema di controllo può prevedere pause tra i cicli per realizzare un flusso pulsato. In particolare, basandosi su micro sensori di pressione integrati nella protesi, in funzione della pressione e della velocità di riempimento della camera atriale, il sistema può regolare la frequenza dei cicli di pompaggio e la durata delle pause interposte.

La protesi impiantabile, contenente i due ventricoli artificiali e gli attuatori, è collegata alla sorgente di energia, esterna al corpo del paziente. I componenti esterni del sistema sono l'alimentazione esterna ricaricabile a batterie e l'unità di comunicazione e controllo.

Sono state disegnate diverse possibili configurazioni della pompa push-pull: in figura è mostrata la soluzione con movimento dei piani valvolari, interposti tra sacco ventricolare e camera atriale e camera di uscita, disposti a "U", con frequenza base prevista per il funzionamento di 60 b/min, e SV 80 ml (40ml +40ml).

Il dispositivo si avvale di valvole biologiche commercialmente disponibili (size 23) che hanno dimostrato bassa trombogenicità anche nel lungo termine.

La superficie interna delle camere (realizzate in poliuretano) sarà rivestita con pericardio decellularizzato.

### **Primi test su banco**

E' stato costruito un prototipo "proof of concept", impiegando una configurazione semplificata. Infatti, è stato usato un tubo rigido a "U" di polimetilmetacrilato, in cui sono state inserite due valvole tricuspidi di silicone, equiverse e montate su aste che ne permettevano lo scorrimento lungo gli assi dei due bracci della "U". Le aste delle valvole sono state collegate ad una slitta mossa da un motorino elettrico, che imponeva alle valvole un movimento di andata/ritorno con distanza e frequenza controllata. Le valvole sono state montate a distanza reciproca tale per cui il volume spostato in una semi-corsa fosse = 40 ml. Il prototipo è stato collocato in una vasca a pelo libero: l'estremità della "U" di efflusso è stata collegata ad un tubo di PVC con sbocco in una seconda vasca a sfioro il cui pelo libero si trovava a 165 cm di quota (= 120 mmHg) rispetto al pelo libero della prima vasca.

Il sistema push-pull con uno stroke volume complessivo di 80 ml ottenuto attraverso 2 eiezioni successive di 40 ml ciascuna, con frequenza di andata/ritorno del motore lineare di 60b/min (1Hz)

ha dimostrato di pompare 4,8 L/min contro un post-carico di 120 mmHg. Aumentando la frequenza a 92b/min, il sistema è riuscito ad erogare una portata di 7.2 L/min contro lo stesso post-carico.

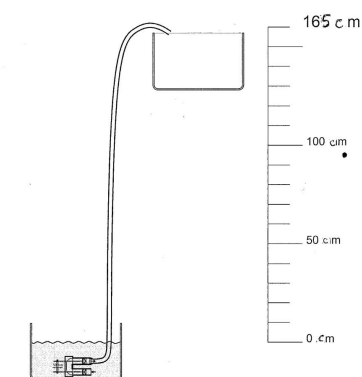


Figura 64: test su banco

Il modello sperimentale ha evidenti limiti (camera di pompaggio rigida, mock loop a circuito aperto, pre-carico costante, ecc) ma ha confermato la validità e l'originalità del progetto di attuazione "push-pull".

Sono state eseguite prove su banco di confronto delle Drive Units di TAH attualmente in uso clinico (nel nostro caso il Cardiowest: la Companion vs la Freedom) allo scopo di individuare le variabili di controllo salienti su cui basare il "nostro" sistema di attuazione del nuovo TAH. Lo spunto è stato fornito da un reale "clinical dilemma" con cui ci siamo scontrati durante l'utilizzo del Cardiowest: il paziente Z, a cui era stato impiantato il CardioWest nel 2007, ha iniziato a manifestare problemi di dispnea associata ad edema polmonare, nonostante un flusso di 5 L/min, appena è passato dal sistema di attuazione Companion al sistema trasportabile Freedom. Non aveva tali sintomi con le precedenti Drive Units Excor e Companion. Nessun altro organo presentava segnali di scompenso. Le prove su banco hanno dimostrato che la più recente drive unit (Freedom), non permettendo la regolazione delle pressioni di attuazione dei due ventricoli, e non avendo alcun feedback sulle pressioni di riempimento del paziente, può determinare squilibri tra circolo destro e sinistro. Appare quindi molto importante nel progetto di nuovo TAH includere la possibilità di modulazione della portata in funzione delle pressioni di riempimento.

<b>COMPANION :</b>	<b>FREEDOM :</b>
Frequenza: 120 bpm [40-150 bpm]	Frequenza: 126 bpm [125 ±15 bpm]
Left pressure : 180 mmHg [120 -280 mmHg]	Left pressure: 205 mmHg
Right pressure : 65 mmHg [40-150 mmHg]	Right pressure : 110 mmHg
Vacuum sinistro: -11 mmHg [tra 0 e -30 mmHg]	Vacuum: -10 mmHg
Vacuum destro: -10 mmHg [tra 0 e -30 mmHg]	% sistole: 50%
% sistole : 50% [40 – 60 %]	

Figura 65: Confronto tra le Drive Units del Cardiowest. Per la Freedom l'unica variabile modificabile è la Frequenza

### **Progetto di fitting virtuale**

Lo studio si propone di convertire TAC del torace in un modello 3D semplice rapido e affidabile della cavità toracica. I risultati attesi consistono nella definizione ottimale degli ingombri e delle forme della protesi impiantabile del TAH che si sta progettando, incluse le interfacce con atri e grandi vasi del ricevente. Inoltre, lo strumento sarebbe disponibile per la determinazione ottimale pre-operatoria del fitting anatomico in un dato paziente. La ricerca è stata avviata in collaborazione con l'Unità di Ricerca "3DOM" della Fondazione Bruno Kessler di Trento.

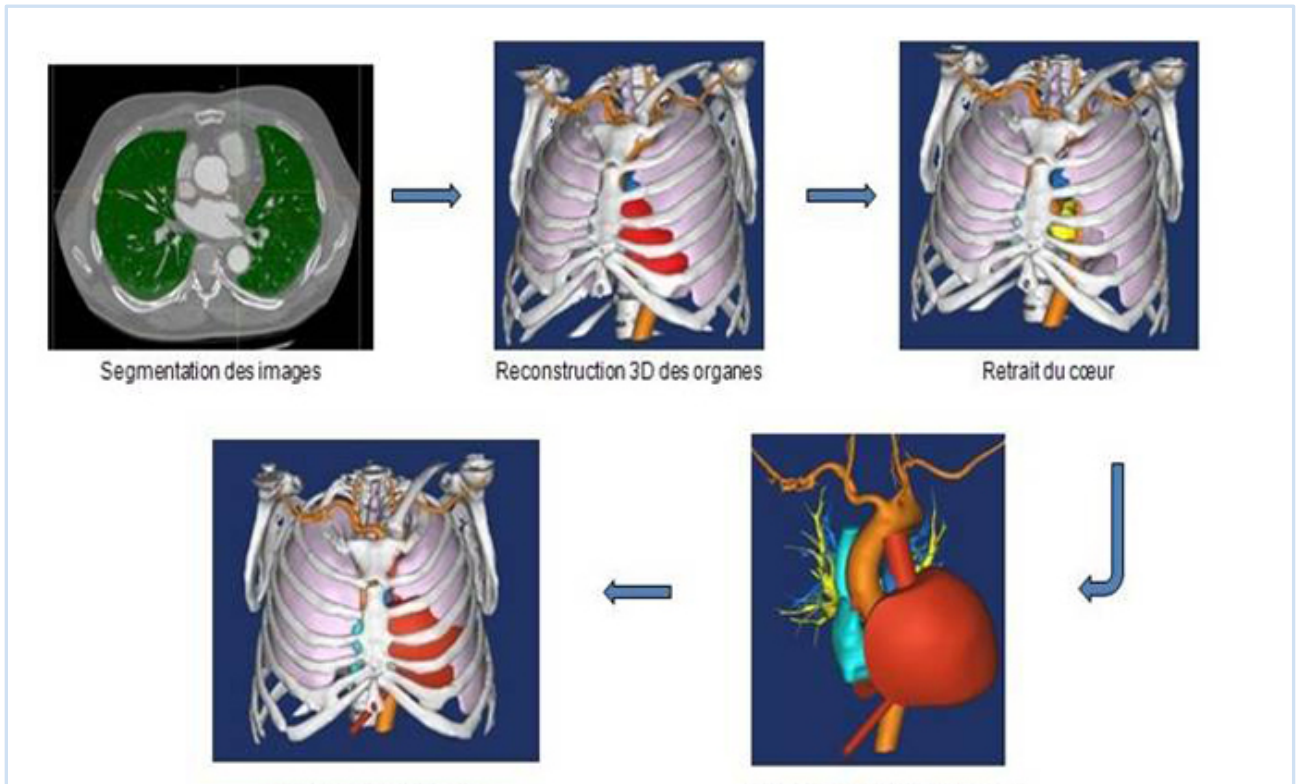


Figura 66: Esempio di Fitting Virtuale 3D

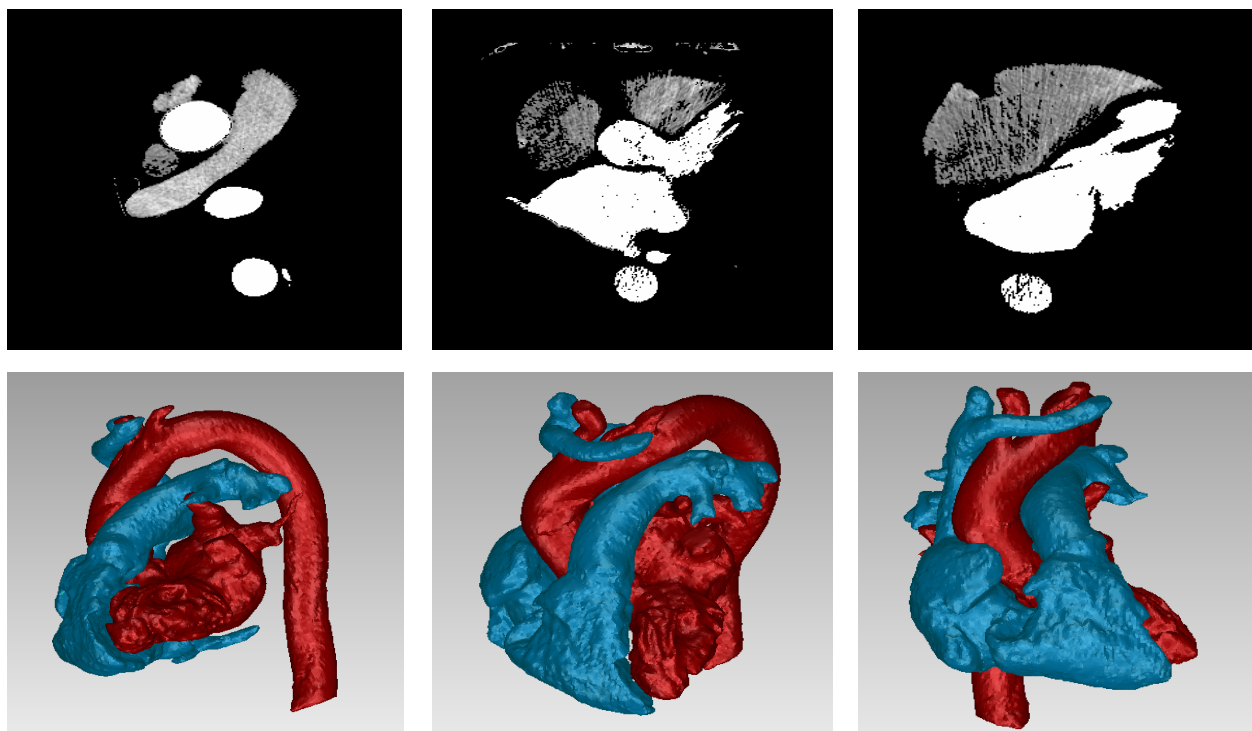


Figura 67. Example of heart segmentation and 3D modelling: segmentation masks highlighting meaningful cardiovascular anatomic structures (upper row) and segmented 3D total heart surface model (bottom row).

### Modellizzazione 3D

Stampa 3D e realizzazione dei tratti di inflow e outflow e delle sedi valvolari per valutare il possibile orientamento e le possibili angolazioni.



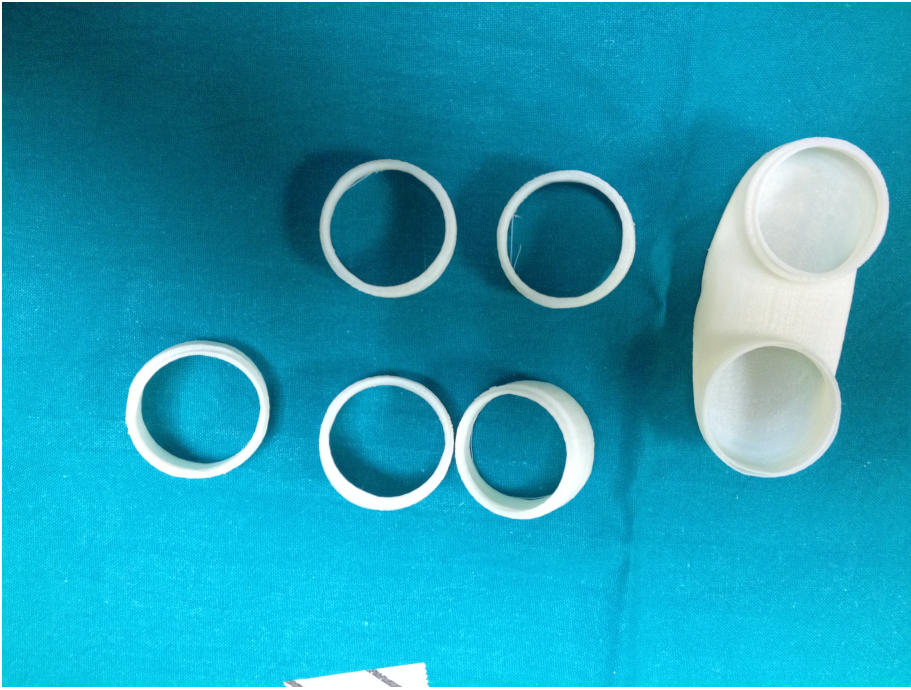


Figura 68: Esempi di modellazione e stampa 3D

## CONCLUSIONI

Le prospettive biotecnologiche e gli sviluppi clinici sembravano indicare che le pompe assiali miniaturizzate e le pompe centrifughe fossero i sistemi più promettenti per il futuro, in quanto già molto affidabili, costi tutto sommato non proibitivi, miniaturizzazione efficace. Per l'impiego più estensivo di questi ed altri tipi di supporto circolatorio rimangono tuttavia da fronteggiare problematiche di un certo rilievo. Gli ostacoli maggiori con i quali confrontarsi appaiono certamente l'insufficienza ventricolare destra e le complicanze tromboemboliche. Il miglior trattamento dell'insufficienza ventricolare destra, il rischio più temibile nell'impianto di ogni LVAD, sembra essere la prevenzione, mediante un'adeguata selezione del paziente ed un'adeguata gestione perioperatoria. Per ridurre le complicanze tromboemboliche si guarda ai nuovi design delle pompe e dei condotti di "inflow" ed "outflow" ma anche alla ricerca di superfici maggiormente biocompatibili. Da questo punto di vista sicuramente sono avvantaggiati i più moderni prototipi di TAH che soffrono meno di tali complicanze: mancando il cuore non vi può essere disfunzione ventricolare destra e non vi può essere ristagno di sangue nelle cavità cardiache dilatate che facilita la formazione di trombi.

Attualmente appare sempre più vicina la prospettiva di impiego dei supporti circolatori come "destination therapy". Il prolungarsi dell'attesa per il trapianto cardiaco ha già dimostrato la fattibilità di assistenze di lunga durata (> 1 anno e con casi fino a 5 anni). Questa prospettiva è sicuramente molto attraente. Basti pensare allo studio REMATCH che ha confrontato la sopravvivenza, gli eventi clinici, e la qualità di vita in due gruppi di pazienti non idonei al trapianto e con caratteristiche di gravità dell'IC (ospedalizzati, classe NYHA IV, frazione di eiezione < 25%, dipendenza da inotropi oppure consumo massimo di ossigeno < 14 ml/kg/min) che caratterizzavano una cattiva prognosi a breve termine, randomizzati a terapia medica o a impianto di LVAD in questo caso tipo HeartMate. La sopravvivenza dei 129 pazienti arruolati è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati con LVAD rispetto a quelli in terapia medica (52 vs 25% e 23 vs 8% ad 1 anno e 2 anni, rispettivamente). Questo studio ha quindi identificato una popolazione di pazienti ad alto rischio in terapia medica (75% di morte entro 1 anno) e ha documentato la capacità dell'assistenza di migliorare significativamente la prognosi a breve-medio termine.

Sicuramente si possono identificare due filoni principali: LVAD vs TAH.

Un possibile sviluppo della terapia con assistenza circolatoria al quale si sta lavorando e che è ovviamente offerto solo dalle LVAD è quello del recupero della funzione contrattile miocardica. Durante supporto prolungato con LVAD come ponte al trapianto, in una quota di pazienti si è osservato un miglioramento progressivo della funzione ventricolare sinistra, che ha consentito in alcuni casi l'espianto del ventricolo artificiale. Si ritiene che l'“unloading” progressivo determinato dall'assistenza, la normalizzazione del regime emodinamico, la riduzione dell'attività simpatica (coadiuvata anche dal trattamento farmacologico con betabloccanti) siano responsabili del “reverse remodeling” osservato in corso di assistenza. Modificazioni anatomiche ed istologiche favorevoli nell'ambito della morfologia miocitaria, della morte cellulare programmata, dell'espressione alterata di alcuni geni, sono state ampiamente descritte dopo scaricamento del ventricolo sinistro.

Tuttavia la carenza di organi ed il difficile “matching” di alcuni pazienti con un appropriato donatore, potrebbe comunque rendere particolarmente attraente e vincente la strategia del TAH. Va ricordato il Cardiowest Trial (pubblicato nel 2004). Si trattava di uno studio prospettico non randomizzato, condotto in 5 centri cardiocirurgici degli Stati Uniti il cui scopo era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del CardioWest TAH nei pazienti candidati a trapianto cardiaco e a rischio di morte imminente per disfunzione biventricolare irreversibile. Gli end-points primari includevano la quota di sopravvissuti che arrivano al trapianto e la sopravvivenza dopo il trapianto. Nel gruppo A dello studio vi erano 81 pazienti sottoposti ad impianto di TAH. Il gruppo B comprendeva 35 controlli che avevano le stesse caratteristiche del primo gruppo ma non avevano ricevuto il TAH.

Lo studio ha dimostrato una sopravvivenza del 79% nel gruppo A contro il 46% del gruppo B ( $p < 0.001$ ). La sopravvivenza globale ad un anno nel gruppo A era del 70% e del 31% nel gruppo B ( $p < 0.001$ ). Inoltre la sopravvivenza ad 1 anno e a 5 anni, dopo trapianto cardiaco, nel gruppo A è del 86% e 64%, mentre scendeva nel gruppo di controllo al 69% e 34% rispettivamente.

La possibilità di garantire alti flussi ha due effetti benefici: da una parte permette, in soggetti particolarmente defedati che giungono all'indicazione di posizionamento di un device come BTT, un'ottima irrorazione sanguigna a riposo di tutti gli organi evitando conseguenze come multiorgan failure da ipoperfusione dando una possibilità veramente concreta di arrivare al TC in ottime condizioni clinico-fisiche.

Siamo consapevoli che questa potrebbe essere la strada da percorrere nell'immediato futuro anche se siamo solo all'inizio, basti semplicemente pensare ai 50 anni necessari per il primo impianto di AbiCor, ai 20 anni necessari per il primo impianto del Carmat. Tuttavia il balzo tecnologico avvenuto negli ultimi 8-10 anni è stato incredibile e quello che non si poteva nemmeno pensare 10



anni fa ora è già applicabile. La possibilità di applicare sensori di temperatura, pressione, accelerometri, giroscopi, che comunicano con un microprocessore che in tempo reale può modificare la frequenza o i volumi del TAH in base alle esigenze del paziente. La possibilità di comunicare in remoto con il TAH. La possibilità di avere batterie più durature e piccole, con ricarica transdermica per elettroinduzione o sostituirle con vere e proprie pile a combustibile miniaturizzate che a quel punto risolverebbe il problema della “durata”.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gerosa G.: Viaggio dentro il cuore ...guida ragionata alla cardiocirurgia, PMS Pubblicazioni Medico Scientifiche, prima edizione Maggio 2005.
2. Cohn LH. : Cardiac Surgery in the Adult, third edition, Mc Graw Hill.
3. Ruvolo G.: Cenni di chirurgia della valvola aortica. In: Principi di Cardiocirurgia, Poletto ed.
4. Ugo Filippo Tesler: Viaggio nel cuore, storia e storie della cardiocirurgia. UTET, 2012.
5. Gerosa G, Iadi Marco F, Bottio T, Casarotto D: terapie cardiocirurgiche, malattie delle valvole cardiache e assistenza circolatoria meccanica. In: Malattie del Cuore e dei Vasi, Dalla Volta S, Daliento L, Razzolini R, 2005, McGraw-Hill, pp 217-242.
6. Apparato cardiovascolare In: Gray: Anatomia del Gray, Zanichelli 2001.
7. Netter FH, Ciba collection of medical illustrations: Heart, Vol 5, Ciba Pharmaceutical Co., Summit NJ, 1978, 12.
8. Roberts WC The structural basis of abnormal cardiac function: A look at coronary, hypertensive, valvular, idiopathic myocardial, and pericardial heart disease. In Levine JJ ed Clinical Cardiovascular Physiology, New York:Grune and Stratton, 1976.
9. E. Braunwald : Malattie del cuore di Braunwald, Trattato di medicina Cardiovascolare, settima edizione; Elsevier Masson ed. pp. 1583-1629.
10. Butany J, Manmeet A, Munroe C, Fayet C, Ahn C, Blit P, Kepron C, Cusimano R, Leask R: Mechanical heart valve prostheses: identification and evaluation; Cardiovascular Pathology 12 (2003) 322-344.
11. Fareed Siddiqui R, Rajiiv JA, Butany J: Bioprosthetic heart valves: modes of failure; Histopathology 2009, 55, 135-144.
12. Eriksson H. Heart failure. A growing public health problem. J Intern Med 1995; 237: 135-41.
13. Schocken DD, Arietta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 301-6.
14. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, et al. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford University. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 939-51.
15. Tavazzi L. Epidemiology of dilated heart failure: a still undetermined entity. Eur Heart J 1997; 18: 4-6.
16. Hunt SA, Frazier OH. Mechanical circulatory support and cardiac transplantation. Circulation 1998; 97: 2079-90.
17. Spencer FC, Eiseman B, Trinkle JK, Rossi NP. Assisted circulation for cardiac failure following

- intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49: 56-73.
18. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: clinical experience. *Am J Cardiol* 1971; 27: 3-11.
  19. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for twostaged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969; 24: 723-3.
  20. Hill JC, Farrar DJ, Hershon JJ, et al. Use of a prosthetic ventricle as a bridge to cardiac transplantation for postinfarction cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1986; 314: 626-8.
  21. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
  22. Garatti A, Colombo T, Russo C, et al. Different applications for left ventricular mechanical support with the Impella Recover 100 microaxial blood pump. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 481-5.
  23. Colombo T, Garatti A, Bruschi G, et al. First successful bridge to recovery with the Impella Recover 100 left ventricular assist device for fulminant acute myocarditis. *Ital Heart J* 2003; 4: 642-5.
  24. Meyns B, Dens J, Sergeant P, et al. Initial experiences with the Impella device in patients with cardiogenic shock – Impella support for cardiogenic shock. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 312-7.
  25. Kiyotaka F, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999 68: 2181-4.
  26. Chen JM, Rose EA. Management of perioperative rightsided circulatory failure. In: Goldstein DJ, Oz MC, eds. *Cardiac assist devices*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 2000: 83-101.
  27. Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, et al. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation* 2001; 103: 231-7.
  28. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, et al. Predictors of survival in patients bridged to transplantation with the Thoratec VAD device: a single-center retrospective study on more than 100 patients. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 964-8.
  29. Reinhartz O, Farrar DJ, Hershon JH, et al. Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patients supported with Thoratec ventricular assist device as a bridge to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 633-40.

30. Szefer J, Cabrol C. Control and treatment of hemostasis in patients with a total artificial heart: the experience of La Pitié. In: Pifarre R, ed. Anticoagulation, hemostasis, and blood preservation in cardiovascular surgery. Philadelphia, PA: Hanley & Belfus, 1993: 237-68.
31. Mussivand T, Paganini EP, Oz MC, Smedira NG. Cost-effectiveness of artificial organ therapies. *ASAIO J* 1998; 44: 253-8.
32. Aaronson KD, Patel H, Pagani FD. Patient selection for left ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6 Suppl):S29-35. Review.
33. Mielniczuk L, Mussivand T, Davies R, Mesana TG, Masters RG, Hendry PJ, Keon WJ, Haddad HA. Patient selection for left ventricular assist devices. *Artif Organs.* 2004 Feb;28(2):152-7. Review.
34. Entwistle JW 3rd. Short- and long-term mechanical ventricular assistance towards myocardial recovery. *Surg Clin North Am.* 2004 Feb;84(1):201-21. Review.
35. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Naka Y, Mancini D, Miller LW. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* 2007 Jul 31;116(5):497-505. Epub 2007 Jul 16.
36. Miller LW, Lietz K. Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Jul;25(7):756-64.
37. Patient selection for the use of ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6 Suppl):S66-71. Review.
38. Topkara VK, Dang NC, Martens TP, Cheema FH, Liu JF, Liang LM, Cheema AF, Barili F, Oz MC, Naka Y.
39. Effect of diabetes on short- and long-term outcomes after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Dec;24(12):2048-53. Epub 2005 Sep 15.
40. Butler J, Howser R, Portner PM, Pierson RN 3rd. Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg.* 2005 Jan;79(1):66-73.
41. Butler J, Howser R, Portner PM, Pierson RN 3rd. Diabetes and outcomes after left ventricular assist device placement. *J Card Fail.* 2005 Sep;11(7):510-5.
42. McCampbell B, Wasif N, Rabbitts A, Staiano-Coico L, Yurt RW, Schwartz S. Diabetes and burns: retrospective cohort study. *J Burn Care Rehabil.* 2002 May-Jun;23(3):157-66.
43. Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L, Torre-Amione G, O'Hara ML, Chambers S. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung*

Transplant. 2006 Sep;25(9):1043-56.

44. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1435-43.
45. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, Oren RM, Krueger SK, Costanzo MR, Wann LS, Levitan RG, Mancini D; REMATCH Investigators. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):975-81. Epub 2004 Aug 16.
46. Drews T, Stiller B, Hübler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R. Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support. *ASAIO J*. 2007 Sep-Oct;53(5):640-5.
47. Fries D, Innerhofer P, Streif W, Schobersberger W, Margreiter J, Antretter H, Hörmann C. Coagulation monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support. *Ann Thorac Surg*. 2003 Nov;76(5):1593-7.
48. Meuris B, Arnout J, Vlasselaers D, Schetz M, Meyns B. Long-term management of an implantable left ventricular assist device using low molecular weight heparin and antiplatelet therapy: a possible alternative to oral anticoagulants.
49. Ghez O, Liesner R, Karimova A, Ng C, Goldman A, van Doorn C. Subcutaneous low molecular weight heparin for management of anticoagulation in infants on excor ventricular assist device. *ASAIO J*. 2006 Nov-Dec;52(6):705-7.
50. Dang NC, Naka Y. Perioperative pharmacotherapy in patients with left ventricular assist devices. *Drugs Aging*. 2004;21(15):993-1012. Review.
51. Drakos SG, Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Nanas JN. Reverse remodeling during long-term mechanical unloading of the left ventricle. *J Mol Cell Cardiol*. 2007 Sep;43(3):231-42. Epub 2007 Jun 6. Review.
52. Milting H, Kassner A, Arusoglu L, Meyer HE, Morshuis M, Brendel R, Klauke B, El Banayosy A, Körfer R. Influence of ACE-inhibition and mechanical unloading on the regulation of extracellular matrix proteins in the myocardium of heart transplantation candidates bridged by ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail*. 2006 May;8(3):278-83. Epub 2005 Nov 23.
53. Morawietz H, Szibor M, Goettsch W, Bartling B, Barton M, Shaw S, Koerfer R, Zerkowski HR,

- Holtz J. Deloading of the left ventricle by ventricular assist device normalizes increased expression of endothelin ET(A) receptors but not endothelin-converting enzyme-1 in patients with end-stage heart failure. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19 Suppl 3):III188-93.
54. Milting H, Jacob M, Kassner A, Heimann P, Mannherz HG, Becker G, Meyer HE, Böthig D, Arusoglu L, Morshuis M, Körfer R, El Banayosy A. The structural examination of myocardial samples from patients with end-stage heart failure supported by ventricular assist devices using electron microscopy and amino acid analysis reveals low degree of reverse remodeling. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Apr;23(4):396-404.
55. Klotz S, Naka Y, Oz MC, Burkhoff D. Biventricular assist device-induced right ventricular reverse structural and functional remodeling. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep;24(9):1195-201.
56. Rodrigue-Way A, Burkhoff D, Geesaman BJ, Golden S, Xu J, Pollman MJ, Donoghue M, Jeyaseelan R, Houser S, Breitbart RE, Marks A, Acton S. Sarcomeric genes involved in reverse remodeling of the heart during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Jan;24(1):73-80.
57. Burkhoff D, Holmes JW, Madigan J, Barbone A, Oz MC. Left ventricular assist device-induced reverse ventricular remodeling. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000 Jul-Aug;43(1):19-26. Review.
58. Bruggink AH, van Oosterhout MF, de Jonge N, Ivangh B, van Kuik J, Voorbij RH, Cleutjens JP, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA. Reverse remodeling of the myocardial extracellular matrix after prolonged left ventricular assist device support follows a biphasic pattern. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Sep;25(9):1091-8. Epub 2006 Aug 2.
59. Burkhoff D, Klotz S, Mancini DM. LVAD-induced reverse remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery. *J Card Fail*. 2006 Apr;12(3):227-39. Review.
60. Jugdutt BI, Butler C. Ventricular unloading, tissue angiotensin II, matrix modulation, and function during left ventricular assist device support. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 20;49(11):1175-7. Epub 2007 Mar 6.
61. Latif N, Yacoub MH, George R, Barton PJ, Birks EJ. Changes in sarcomeric and non-sarcomeric cytoskeletal proteins and focal adhesion molecules during clinical myocardial recovery after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Mar;26(3):230-5.
62. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*. 2006 Nov 2;355(18):1873-84.
63. Hetzer R, Müller JH, Weng YG, Loebe M, Wallukat G. Midterm follow-up of patients who

- underwent removal of a left ventricular assist device after cardiac recovery from end-stage dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Nov;120(5):843-53.
64. Müller J, Wallukat G, Weng YG, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, Brandes K, Bieda H, Hummel M, Loebe M, Meyer R, Hetzer R. Temporary mechanical left heart support. Recovery of heart function in patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Herz.* 1997 Oct;22(5):227-36. German.
  65. Hetzer R, Müller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 1999 Aug;68(2):742-9.
  66. Drews TN, Loebe M, Jurmann MJ, Weng Y, Wendelmuth C, Hetzer R. Outpatients on mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg.* 2003 Mar;75(3):780-5;
  67. Hoy FB, Clemson BS, Geiss DM, Bond LM, Linett CE, Gomez RC. Intracranial bleed during bridge to transplant may not preclude a successful result. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Aug;20(8):901-3.
  68. Slaughter MS, Tsui SS, El-Banayosy A, Sun BC, Kormos RL, Mueller DK, Massey HT, Icenogle TB, Farrar DJ, Hill JD; IVAD Study Group. Results of a multicenter clinical trial with the Thoratec Implantable Ventricular Assist Device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jun;133(6):1573-80. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Sep;134(3):A34.
  69. Samuels LE, Holmes EC, Hagan K, Gopalan R, Droogan C, Ferdinand F. The Thoratec Implantable Ventricular Assist Device (IVAD): initial clinical experience. *Heart Surg Forum.* 2006;9(4):E690-2.
  70. Farrar DJ, Reichenbach SH, Rossi SA, Weidman JR. Development of an intracorporeal Thoratec ventricular assist device for univentricular or biventricular support. *ASAIO J.* 2000 May-Jun;46(3):351-3.
  71. Deng MC, Tjan TD, Asfour B, Gradaus R, Böcker D, Loick HM, Baba HA, Breithardt G, Scheld HH, Borggreffe M, Hammel D. Combining nonpharmacologic therapies for advanced heart failure: the Münster experience with the assist device-defibrillator combination. *Am J Cardiol.* 1999 Mar 11;83(5B):158D-160D.
  72. Farrar DJ, Buck KE, Coulter JH, Kupa EJ. Portable pneumatic biventricular driver for the Thoratec ventricular assist device. *ASAIO J.* 1997 Sep-Oct;43(5):M631-4.
  73. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, Pasque MK, Moon MR, Damiano RJ Jr, Moazami N. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2007 Aug;84(2):515-20
  74. Tsukui H, Abla A, Teuteberg JJ, McNamara DM, Mathier MA, Cadaret LM, Kormos RL.

- Cerebrovascular accidents in patients with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jul;134(1):114-23. Epub 2007 Jun 4.
75. Pagani FD, Long JW, Dembitsky WP, Joyce LD, Miller LW. Improved mechanical reliability of the HeartMate XVE left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg.* 2006 Oct;82(4):1413-8.
  76. Dembitsky WP, Tector AJ, Park S, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ronan NS, Piccione W Jr, Holman WL, Furukawa S, Weinberg AD, Heatley G, Poirier VL, Damme L, Long JW. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann Thorac Surg.* 2004 Dec;78(6):2123-9; discussion 2129-30.
  77. Gambino A, di Marco F, Feltrin G, Toscano G, Gerosa G, Angelini A, Thiene G. Mechanical and biologic analysis of a 1,512-day-long implanted Novacor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Apr;25(4):492-4. Epub 2006 Feb 8.
  78. Dohmen PM, Laube H, de Jonge K, Konertz W. A reliable test to detect impending pump failure during long-term support on the Novacor N100 Left Ventricular Assist System. *Tex Heart Inst J.* 2001;28(2):139-41.
  79. John R, Liao K, Lietz K, Kamdar F, Colvin-Adams M, Boyle A, Miller L, Joyce L. Experience with the Levitronix CentriMag circulatory support system as a bridge to decision in patients with refractory acute cardiogenic shock and multisystem organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Aug;134(2):351-8.
  80. De Robertis F, Birks EJ, Rogers P, Dreyfus G, Pepper JR, Khaghani A. Clinical performance with the Levitronix Centrimag short-term ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Feb;25(2):181-6. Epub 2006 Jan 6.
  81. Thiele H, Smalling RW, Schuler GC. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2007 Sep;28(17):2057-63. Epub 2007 Jun 22.
  82. Ottervanger JP, de Feijter P, Gardien M, Serruys PW. Percutaneous insertion of a left ventricular assist device for cardiogenic shock in a patient with a myocardial infarction. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003 Jan 25;147(4):164-6. Dutch.
  83. Watterson PA, Woodard JC, Ramsden VS, Reizes JA. VentrAssist hydrodynamically suspended, open, centrifugal blood pump. *Artif Organs.* 2000 Jun;24(6):475-7.
  84. James NL, Wilkinson CM, Lingard NL, van der Meer AL, Woodard JC. Evaluation of hemolysis in the VentrAssist implantable rotary blood pump. *Artif Organs.* 2003 Jan;27(1):108-13.
  85. Tansley G, Vidakovic S, Reizes J. Fluid dynamic characteristics *Artif Organs.* 2000



Jun;24(6):483-7.

87. Chung MK, Zhang N, Tansley GD, Woodard JC. Impeller behavior and displacement of the VentrAssist implantable rotary blood pump. *Artif Organs*. 2004 Mar;28(3):287-97.
88. Ayre PJ, Vidakovic SS, Tansley GD, Watterson PA, Lovell NH. Sensorless flow and head estimation in the VentrAssist rotary blood pump. *Artif Organs*. 2000 Aug;24(8):585-8.
89. Yoshino M, Uemura M, Takahashi K, Watanabe N, Hoshi H, Ohuchi K, Nakamura M, Fujita H, Sakamoto T, Takatani S. Design and evaluation of a single-pivot supported centrifugal blood pump. *Artif Organs*. 2001 Sep;25(9):683-7.
90. James NL, van der Meer AL, Edwards GA, Snelling SR, Begg JD, Esmore DS, Woodard JC. Implantation of the VentrAssist Implantable Rotary Blood Pump in sheep. *ASAIO J*. 2003 Jul-Aug;49(4):454-8.
91. Mitamura Y, Kido K, Yano T, Sakota D, Yambe T, Sekine K, OKamoto E. A hydrodynamically suspended, magnetically sealed mechanically noncontact axial flow blood pump: design of a hydrodynamic bearing. *Artif Organs*. 2007 Mar;31(3):221-4.
92. Vidakovic S, Ayre P, Woodard J, Lingard N, Tansley G, Reizes J. Paradoxical effects of viscosity on the VentrAssist rotary blood pump. *Artif Organs*. 2000 Jun;24(6):478-82.
93. Fukamachi K. New technologies for mechanical circulatory support: current status and future prospects of CorAide and MagScrew technologies. *J Artif Organs*. 2004;7(2):45-57. Review.
94. Doi K, Golding LA, Massiello AL, Kopcak MW Jr, Gerhart RL, Schenk S, Inoue M, Ootaki Y, Fukamachi K. Preclinical readiness testing of the Arrow International CorAide left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jun;77(6):2103-10.
95. Gerhart RL, Horvath DJ, Ochiai Y, Krogulecki AY, Golding LA. The effects of impact on the CorAide ventricular assist device. *ASAIO J*. 2002 Jul-Aug;48(4):449-52.
96. Fukamachi K, Ochiai Y, Doi K, Massiello AL, Medvedev AL, Horvath DJ, Gerhart RL, Chen JF, Krogulecki AY, Takagaki M, Howard MW, Kopcak MW Jr, Golding LA. Chronic evaluation of the Cleveland Clinic CorAide left ventricular assist system in calves. *Artif Organs*. 2002 Jun;26(6):529-33.
97. Ochiai Y, Golding LA, Massiello AL, Medvedev AL, Horvath DJ, Gerhart RL, Chen JF, Krogulecki AY, Takagaki M, Doi K, Howard MW, Fukamachi K. Cleveland clinic CorAide blood pump circulatory support without anticoagulation. *ASAIO J*. 2002 May-Jun;48(3):249-52.
98. Ochiai Y, Golding LA, Massiello AL, Medvedev AL, Gerhart RL, Chen JF, Takagaki M, Fukamachi K. In vivo hemodynamic performance of the Cleveland Clinic CorAide blood pump in calves. *Ann Thorac Surg*. 2001 Sep;72(3):747-52.
99. Nojiri C. Left ventricular assist system with a magnetically levitated impeller technology.

- Nippon Geka Gakkai Zasshi. 2002 Sep;103(9):607-10. Review. Japanese.
100. Pae WE, Connell JM, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, Vigano M, Pavia A; CUBS Study Group. Neurologic events with a totally implantable left ventricular assist device: European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS). *J Heart Lung Transplant*. 2007 Jan;26(1):1.
  101. Lazar RM, Shapiro PA, Jaski BE, Parides MK, Bourge RC, Watson JT, Damme L, Dembitsky W, Hosenpud JD, Gupta L, Tierney A, Kraus T, Naka Y. Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure: the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience. *Circulation*. 2004 May 25;109(20):2423-7. Epub 2004 May 3.
  102. Rivello H, Meckert P, Vigliano C, Favaloro R, Loguens RP. Cardiac myocyte nuclear size and ploidy status decrease after mechanical support. *Cardiovasc Pathol* 2001; 0: 53-7.
  103. Bruckner B, Stetson S, Perez-Verdia A, et al. Regression of fibrosis and hypertrophy in failing myocardium following mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 457-64.
  104. Thomas CE, Jichici D, Petrucci R, Urrutia VC, Schwartzman RJ. Neurologic complications of the Novacor left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 2001 Oct;72(4):1311-5.
  105. Pae WE, Connell JM, Adelowo A, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, Vigano M, Pavia A; Clinical Utility Baseline Study (CUBS) Group. Does total implantability reduce infection with the use of a left ventricular assist device? The LionHeart experience in Europe. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Mar;26(3):219-29.
  106. Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, Adamson RM, Watson JD, Raines EP, Couper GS, Pagani FD, Burton NA, Miller LW, Naka Y; REMATCH Investigators. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Dec;23(12):1359-65.
  107. Copeland JG 3rd, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Mehta VK, McCarthy MS, Chisholm KA. Comparison of the CardioWest total artificial heart, the novacor left ventricular assist system and the thoratec ventricular assist system in bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar;71(3 Suppl):S92-7; discussion S114-5.
  108. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ; CardioWest Total Artificial Heart Investigators. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):859-67.
  109. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Banchy ME. The CardioWest total artificial heart as a bridge to transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Jul;12(3):238-42.

110. Copeland JG, Arabia FA, Smith RG, Sethi GK, Nolan PE, Banchy ME. Arizona experience with CardioWest Total Artificial Heart bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1999 Aug;68(2):756-60.
111. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, McClellan D, Tsau PH, Sethi GK, Bose RK, Banchy ME, Covington DL, Slepian MJ. Total artificial heart bridge to transplantation: a 9-year experience with 62 patients. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Jul;23(7):823-31.
112. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ; CardioWest Total Artificial Heart Investigators. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med.* 2004 Aug 26;351(9):859-67.
113. Copeland JG 3rd, Arabia FA, Banchy ME, Sethi GK, Foy B, Long J, Kormos RL, Smith RG. The CardioWest total artificial heart bridge to transplantation: 1993 to 1996 national trial. *Ann Thorac Surg.* 1998 Nov;66(5):1662-9.
114. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Banchy ME. The CardioWest total artificial heart as a bridge to transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Jul;12(3):238-42.
115. Arabia FA, Copeland JG, Smith RG, Sethi GK, Arzouman DA, Pavie A, Duveau D, Keon WJ, Masters R, Foy B, Carrier M, Dembitsky W, Long J, Kormos R. International experience with the CardioWest total artificial heart as a bridge to heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Apr;11 Suppl:S5-10.
116. Frazier OH, Dowling RD, Gray LA Jr, Shah NA, Pool T, Gregoric I. The total artificial heart: where we stand. *Cardiology.* 2004;101(1-3):117-21
117. Nakatani T. Artificial heart. *Kyobu Geka.* 2007 May;60(5):365-71. Japanese.
118. Copeland JG, Arabia FA, Tsau PH, Nolan PE, McClellan D, Smith RG, Slepian MJ. Total artificial hearts: bridge to transplantation. *Cardiol Clin.* 2003 Feb;21(1):101-13. Review.
119. Casarotto D, Bottio T, Gambino A, Testolin L, Gerosa G. The last to die is hope: prolonged mechanical circulatory support with a Novacor left ventricular assist device as a bridge to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Feb;125(2):417-8.
120. Bottio T, Gambino A, Casarotto D, Gerosa G, Thiene G. Are valve bioprostheses more prone to structural valve deterioration in mitral than in aortic position? An answer derived from a prolonged experience with the novacor left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Apr;23(4):507-9.
121. Kirklin JK, Holman WL. Mechanical circulatory support therapy as a bridge to transplant or recovery (new advances). *Curr Opin Cardiol.* 2006 Mar;21(2):120-6.
122. Tiziano Colombo, Claudio Russo, Marco Lanfranconi, Giuseppe Bruschi, Andrea Garatti, Filippo Milazzo, Emanuele Catena, Fabrizio Oliva, Fabio Turazza, Maria Frigerio, Ettore Vitali.

Assistenza ventricolare meccanica nell'insufficienza cardiaca avanzata. Indicazioni e prospettive. *GIC - G Ital Cardiol* 2006; 7 (2): 91-108.

123. James K. Kirklin, MD, David C. Naftel, PhD, Francis D. Pagani, MD, PhD, Robert L. Kormos, MD, Lynne Stevenson, MD, Marissa Miller, DVM, MPH, and James B. Young, MD. Long-term mechanical circulatory support (destination therapy): On track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:584-603.
124. Miller MA, Ulisney K, Baldwin JT. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support): a new paradigm for translating registry data into clinical practice. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:738-40.
125. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:1065-72.
126. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:1-10.
127. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:117-26.
128. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:115-23.
129. Park SJ, Milano CA, Tatroles AJ, Rogers JG, Adamson RM, Steidley DE, et al. Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. *Circ Heart Fail.* 2012;5:241-8.
130. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Heart-Mate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357:885-96.
131. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al, HeartMate II Investigators. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54: 312-21.
132. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1826-34.
133. Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical circulatory support: registering a therapy in evolution.

Circ Heart Fail. 2008;1:200-5.

134. Aaronson KD, Slaughter MS, McGee E, Cotts WG, Acker MA, Jessup ML. Evaluation of the HeartWare HVAD left ventricular assist device system for the treatment of advanced heart failure: results of the ADVANCE bridge to transplant trial. *Circ Res.* 2010;122:2216.
135. Bellotto F, Compostella L, Agostoni P, et al. Peripheral adaptation mechanisms in physical training and cardiac rehabilitation: the case of a patient supported by a CardioWest total artificial heart. *J Card Fail* 2011;17:670-5.
136. Jaroszewski DE, Anderson EM, Pierce CN, et al. The SynCardia freedom driver: a portable driver for discharge home with the total artificial heart. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:844-5.
137. Copeland JG. SynCardia Total Artificial Heart: update and future. *Tex Heart Inst J* 2013;40:587-8.
138. Torregrossa G, Michiel M, Varghese R, et al. Results with syncardia total artificial heart beyond 1 year. *ASAIO J* 2014;60:626-34.
139. Tarzia V, Buratto E, Gallo M, Bortolussi G, Bejko J, Dal Lin C, Torregrossa G, Bianco R, Bottio T, Gerosa G. Surgical implantation of the CardioWest Total Artificial Heart. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3(6):624-625. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.16.
140. Gerosa G, Gallo M, Tarzia V, et al. Less invasive surgical and perfusion technique for implantation of the Jarvik 2000 left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2013;96:712-4.
141. Bottio T, Bejko J, Falasco G, et al. Less-invasive off-pump ventricular assist device implantation in regional paravertebral analgesia. *J Artif Organs* 2014.
142. Tarzia V, Buratto E, Dal Lin C, Gallo M, Bortolussi G, Bejko J, Bottio T, Gerosa G. Jarvik 2000: evolution of surgical implantation from conventional to minimally invasive technique. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3(6):621-623. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.15.
143. Popov AF, Hosseini MT, Zych B, et al. HeartWare left ventricular assist device implantation through bilateral anterior thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2012;93:674-6.
144. Tarzia V, Buratto E, Gallo M, Bortolussi G, Bejko J, Bianco R, Bottio T, Gerosa G. Implantation of the HeartWare HVAD: from full sternotomy to less invasive techniques. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3(5):535-537. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.12.