

Esperienze di chirurgia e bioingegneria nelle patologie cardiache congenite



Mauro Grigioni¹, Antonio Amodio², Carla Daniele¹, Giuseppe D'Avenio¹, Costantino Del Gaudio¹, Umberto Morbiducci¹, Cristina Romanelli¹, Vincenzo Barbaro¹ e Roberto M. Di Donato²

¹Laboratorio di Ingegneria Biomedica, ISS

²Dipartimento di Cardiologia e Cardiochirurgia Pediatrica, Ospedale "Bambino Gesù", Roma

Riassunto - Le moderne tecniche chirurgiche consentono di trattare gravi patologie cardiache congenite, fonti nel non lontano passato di un'elevata mortalità nei primi mesi di vita. Spesso tali pazienti presentano un solo ventricolo funzionale: si cerca quindi di sfruttare, tramite opportune connessioni chirurgiche, il ventricolo regolarmente funzionante per assicurare una soddisfacente circolazione sia sistemica che polmonare. Nei casi di circolazione univentricolare creata da queste tecniche di chirurgia ricostruttiva, si deve evidentemente cercare di utilizzare al meglio le funzionalità residue dell'organismo. L'approccio bioingegneristico al problema permette di ottimizzare la geometria delle connessioni, così da ridurre le perdite energetiche ai fini di una sufficiente perfusione.

Parole chiave: circolazione univentricolare, flussi biologici, test *in vitro*

Summary (*Experiences of surgery and bioengineering in the treatment of congenital cardiac pathologies*) - The modern surgical techniques enable the treatment of important congenital cardiac pathologies, which have been causing until recently a high mortality in the very first months after birth. These patients have often only one functional ventricle: hence, an important objective is given by the optimal exploitation of the regularly functioning ventricle, by means of properly designed surgical connections, in order to assure a sufficient perfusion, at both the systemic and pulmonary levels. In the case of the univentricular circulation stemming from such clinical interventions, it is obviously essential to use in the best possible way the residual functionalities of the organism. The bioengineering approach to the problem allows the optimization of the connection's geometry, so that the energetic losses can be reduced, providing a sufficient pulmonary perfusion.

Key words: univentricular circulation, biological flows, *in vitro* testing

Il Workshop internazionale "Univentricular circulation: from fluidodynamic analysis to surgical procedures" tenutosi il 25-26 ottobre scorso presso l'ospedale "G. Pasquini" di Massa, ha costituito un interessante luogo di incontro delle esperienze più aggiornate, a livello sia chirurgico che bioingegneristico, sulla circolazione univentricolare. Questo campo di ricerca riguarda in particolare il paziente di età pediatrica: circa l'1% dei neonati soffre di anomalie cardiache e di questi la metà richiede un intervento sollecito (entro il primo anno di vita), in modo da ripristinare una circolazione soddisfacente, essendo questa pregiudicata da anomalie morfologiche o funzionali. Si è affermata negli ultimi anni una classe di interventi chirurgici ricostruttivi, che creano la cosiddetta circolazione Fontan, dal nome del chirurgo che ne ha proposto l'introduzione nella pratica clinica, oltre

trent'anni fa (1). Inizialmente questa procedura riguardava il bypass del ventricolo destro, affetto da malformazioni e quindi incapace di spingere il flusso sanguigno nelle arterie polmonari, che portano il sangue venoso ai polmoni. Più recentemente il bypass del ventricolo è stato adottato con successo anche nel caso della sindrome del cuore sinistro ipoplasico (nota in letteratura con l'acronimo HLHS - Hypoplastic Left Heart Syndrome), in modo da far svolgere al ventricolo destro il ruolo di unico generatore di pressione (contrariamente a quanto avviene nel caso fisiologico, quando è il ventricolo sinistro a svolgere il lavoro principale).

In seguito a questo tipo di procedure chirurgiche, è un solo ventricolo a sostenere il carico della perfusione, sia sistemica che polmonare. È quindi evidente come sia necessario ottimizzare la geometria della connessione per evitare di sovraccaricare il ventricolo fun-

zionale, ad esempio con perdite di pressione concentrate ai capi delle anastomosi fra i vasi coinvolti nella particolare operazione ricostruttiva. Sorge naturalmente l'esigenza di considerare il problema da più punti di vista, per cui ultimamente si è verificato un incremento delle collaborazioni fra clinici e bioingegneri, che ha portato a un significativo progresso nello studio della circolazione univentricolare.

L'approccio biomeccanico allo studio dell'apparato cardiovascolare è caratterizzato da una notevole complessità, dovuta sia alla necessità di considerare geometrie non elementari, sia al carattere nonstazionario dei fenomeni circolatori. Vari approcci allo studio dei problemi biomeccanici (sperimentale, analitico, computazionale) sono attualmente adottati per far fronte a tale complessità. Nell'ambito di modelli numerici, un obiettivo promettente risulta lo studio dei fenomeni emodinamici mediante i cosiddetti modelli multiscala, per cui alcuni distretti vengono modellizzati tridimensionalmente, mentre i rimanenti distretti della parte considerata del sistema cardiovascolare possono essere caratterizzati con modelli molto più semplici, a costanti concentrate (oppure, equivalentemente, a dimensione zero), senza apprezzabile perdita di accuratezza nel risultato finale. Questo tipo di studi non può comunque sostituire la modellizzazione fisica nello studio dell'emodinamica locale comprensivo del bilancio energetico.

Un altro obiettivo possibile, ancora fuori della portata delle attuali apparecchiature di acquisizione ed elaborazione dei dati biomedici, ma sicuramente raggiungibile in un prossimo futuro, è costituito dalla simulazione predittiva: mediante i dati clinici preoperatori sarà possibile valutare il risultato di una particolare operazione chirurgica, consentendo così di adattare le competenze cliniche e tecnologiche alle specifiche caratteristiche del paziente. Significativi e ulteriori miglioramenti del risultato operatorio sembrano quindi probabili nell'immediato futuro, grazie alla crescente flessibilità e accuratezza della modellizzazione bioingegneristica.

Nel campo delle moderne tecniche chirurgiche ricostruttive mirate a ottimizzare la circolazione univentricolare, è da rilevare l'importanza delle protesi vascolari usate per la particolare geometria adottata. Ultimamente si stanno sperimentando protesi di nuova concezione, realizzate in materiale polimerico. Le caratteristiche costruttive di tali protesi fanno sì che esse abbiano un tipico cambiamento di proprietà meccaniche dall'interno verso l'esterno del vaso: la parte interna di tali dispositivi ha la porosità necessaria per l'incorporazione della protesi stessa nei tessuti del ricevente, mentre la



parte esterna conferisce alla protesi l'elasticità necessaria per l'adattamento di impedenza con le arterie native, alle quali viene anastomizzata. Dopo le necessarie prove *in vitro*, tali dispositivi sono già stati sottoposti a impianto su modello animale, dimostrando delle buone proprietà biomeccaniche: ad esempio, non è necessaria la fase di precoagulazione tipica delle protesi porose e non è stata riscontrata una tendenza del vaso protesico a piegarsi con restringimento del lume interno (*kinking*). Queste protesi potranno essere usate nel prossimo futuro anche come componenti di base per operazioni di tipo Fontan.

Nel corso del Workshop di massa, sono stati illustrati gli ultimi studi sulle principali operazioni chirurgiche con cui si effettua il trattamento delle malformazioni cardiache congenite. Ad esempio, un problema critico consiste nell'ottimizzazione dello *shunt* di tipo Blalock-Taussig modificato: si tratta di un breve condotto che mette in comunicazione l'aorta con l'arteria polmonare, che sarebbe altrimenti ipoperfusa. Questa operazione è spesso usata nella prima fase del trattamento delle cardiopatie congenite, quando l'intervento deve avvenire entro pochi giorni dalla nascita e deve altresì evitare un sovraccarico ai danni del cuore. In seguito, altre operazioni potranno rendersi necessarie per adattare la circolazione alle esigenze di un organismo più sviluppato.

Un'altra importante operazione nel trattamento chirurgico del cuore univentricolare è data dalla BCPA (Bidirectional Cavopulmonary Anastomosis, cioè anasto-

In futuro sarà realizzabile la simulazione predittiva di un intervento chirurgico cardiaco

mosi cavopolmonare bidirezionale). Si tratta della connessione della vena cava superiore all'arteria polmonare, bypassando completamente il cuore destro. Spesso que-

Sono in fase di sperimentazione materiali innovativi per le circolazioni univentricolari

sta configurazione prelude, con un intervallo di tempo più o meno lungo, alla connessione cavopolmonare totale (TCPC), nella quale ambedue le vene cave, quella superiore e quella inferiore (SVC e IVC, rispettivamente), sono suturate direttamen-

te all'arteria polmonare (la vena cava inferiore tramite un condotto in materiale sintetico).

La BCPA è spesso realizzata in varie configurazioni: si può aggiungere una sorgente di flusso, come ad esempio lo *shunt* Blalock-Taussig precedentemente citato. Un criterio essenziale da seguire è cercare di evitare una eccessiva pressione della IVC, che potrebbe generare alterazioni della funzione epatica e renale.

Un complesso problema di analisi fluidodinamica con immediata applicazione clinica è dato dal fenomeno della competizione di flusso che si verifica nell'anastomosi cavopolmonare, fra il flusso proveniente dalla vena cava superiore e quello residuale proveniente dal ventricolo destro. La competizione di flussi convergenti in una regione ristretta può causare perdite energetiche (2, 3), quindi è importante cercare di controllare questo fenomeno. Il bendaggio dell'arteria polmonare principale, con il conseguente aumento della resistenza vascolare locale, ha evidenti conseguenze sulla competizione dei flussi: con bendaggi del 100%, il fenomeno del flusso negativo, dalla polmonare verso la SVC, viene eliminato completamente, mentre se la restrizione è minore si verifica questo effetto di flusso anterogrado. L'effettiva rilevanza clinica di un flusso negativo in SVC è comunque ancora materia di discussione: ad esempio, nell'esperienza dell'ospedale di Bergamo non è stata riscontrata una correlazione fra flusso anterogrado e incremento di mortalità.

Il bendaggio dell'arteria polmonare sembra essere utile soprattutto nella prospettiva di un passaggio dalla BCPA alla TCPC, in modo da preparare gradualmente il ventricolo funzionale al maggiore carico di quest'ultima configurazione.

Nel seguito del Workshop di Massa, M. de Leval (Great Ormond Street Hospital for Children, Londra) ha ripercorso la storia degli interventi di chirurgia ricostruttiva tesa a ottimizzare la circolazione univentricolare. Pur essendo stato uno dei pionieri nell'introduzione della TCPC nella pratica clinica, de Le-

val ha sottolineato i problemi che rimangono tuttora, essendo operazioni di questo tipo degli interventi palliativi, che non possono restituire una normale funzionalità al sistema circolatorio. In particolare, nella TCPC è assente l'interazione fra ventricolo destro e arterie polmonari, mentre esiste una interazione diretta fra ritorno venoso sistemico e arterie polmonari. Con il passare del tempo, si assiste a un incremento progressivo della resistenza vascolare polmonare; una conseguenza è la comparsa di circolazione collaterale, per cui si ha una frazione di ritorno venoso che non passa attraverso i polmoni, diminuendo così il contenuto di ossigeno del sangue. Il chirurgo si trova quindi di fronte alla decisione di impostare i tempi per una TCPC (*end-stage* Fontan) che abbia il carattere di tempestività, evitando l'insorgenza di angiogenesi e vasculogenesi che potrebbero causare un'aumentata circolazione collaterale.

Un problema frequentemente dibattuto riguarda le conseguenze a livello fisiologico della BCPA, che richiede un'alta pressione nelle polmonari (> 15 mmHg), mentre la pressione venosa sistemica dovrebbe essere bassa (non più di 10 mmHg). Ci si trova quindi di fronte a esigenze contrastanti, il che giustifica la continua ricerca di ottimizzare le geometrie attualmente in uso. Sono stati riportati dati che mostrano un confronto fra BCPA con flusso addizionale e TCPC favorevole alla prima in termini di mortalità a breve e lungo termine, mentre la percentuale di saturazione di ossigeno è risultata più alta nella seconda.

Da un punto di vista di fattibilità tecnica, per l'esecuzione della BCPA il chirurgo deve considerare sia lo stato clinico attuale del paziente, sia quello in prospettiva futura, per cui un'eventuale operazione di TCPC (di cui la BCPA è considerabile come una fase

preparatoria) deve poter risultare di facile esecuzione. Il successo della TCPC risiede nell'ottimizzazione dei vari parametri che determinano le prestazioni di simili geometrie. Fra i più importanti, si possono ricordare i seguenti: offset fra le anastomosi delle vene cave, allargamento del condotto (*flaring*) in modo da recuperare pressione a spese della velocità locale del flusso, angolo di incidenza dei

vasi che compongono la connessione.

La connessione cavopolmonare totale rappresenta probabilmente la più avanzata soluzione di circolazione univentricolare attualmente praticabile. Nel quadro di una consolidata collaborazione fra il Laboratorio di

La connessione cavopolmonare totale è forse la soluzione più avanzata di circolazione univentricolare

Gli interventi di chirurgia ricostruttiva possono restituire una sufficiente funzionalità circolatoria

Ingegneria Biomedica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (in particolare con A. Amodeo e R.M. Di Donato), sono state studiate due particolari geometrie di TECPC (connessione cavopolmonare totale extracardiaca), adottate presso lo stesso ospedale. In questo tipo di TCPC, il flusso dalla vena cava inferiore raggiunge l'arteria polmonare tramite un condotto protesico vascolare che segue esternamente la curvatura del cuore. Lo studio ha riguardato una caratterizzazione velocimetrica *in vitro* di due geometrie di TECPC, una avente un offset di 6 mm fra le anastomosi delle vene cave e l'altra con le vene cave direttamente opposte l'una all'altra. Lo studio ha avuto un carattere sia qualitativo, mediante visualizzazione di flusso, che quantitativo, tramite la tecnica PIV (velocimetria a immagine di particelle) messa a punto presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica dell'ISS (2, 3). Questa tecnica consente misure accurate di campi di flusso complessi in tempi ridotti (contrariamente ad altre tecniche che permettono di misurare la velocità relativa a un singolo punto alla volta), sfruttando la potenza computazionale dei moderni calcolatori nell'analisi di immagini del flusso.

I modelli in vetro soffiato di tali geometrie sono stati realizzati presso l'ISS; ciascun modello è stato inserito in un circuito fluidico a flusso stazionario, costruito presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, nel quale si poteva variare la pressione in entrata alle vene cave o in uscita dalle arterie polmonari, mediante uno spostamento verticale del serbatoio corrispondente.

L'ISS ha applicato la velocimetria a immagini di particelle per lo studio di dispositivi protesici cardiovascolari

Illuminando un piano di simmetria della TECPC (contenente gli assi dei vasi connessi mediante anastomosi) tramite un fascio di luce laser, si sono registrate immagini del flusso nella connessione. Per quanto riguarda lo studio mediante PIV, la cross-correlazione dell'intensità di tali immagini di particelle ha consentito di calcolare la velocità (due componenti nel piano di illuminazione; la terza, ortogonale a detto piano, è di solito trascurabile) in ogni punto della sezione considerata.

La visualizzazione ha evidenziato come nella TECPC senza offset il flusso sia molto più disturbato che nella connessione con offset, essendo nel primo caso i due flussi cavali in competizione fra loro, per cui non si ha una ripartizione ordinata degli stessi. Come mostrato in Figura 1, c'è una zona, a metà strada fra le due anastomosi, dove le velocità sono basse. Poco distanti dal centro della connessione, si riconoscono inoltre delle linee di flusso elicoidali (*swirling*), causate dai flussi secondari che sono conseguenti alla insoddisfacente gestione dell'energia cinetica proveniente dalle vene cave.

Invece, la connessione con offset si è dimostrata vantaggiosa da più punti di vista. La visualizzazione (Figura 2) mostra l'esistenza di un grande vortice centrale in situazione fisiologica (40% SVC - 60% IVC, flusso polmonare 50% - 50%), che ripartisce molto meglio i flussi cavali. Ciò è stato confermato dall'indagine PIV (Figura 3), che mostra in dettaglio le velocità all'interno della connessione. Si è riscontrato che i flussi nelle arterie polmonari risultino equilibrati quando la ripartizione dei flussi cavali è più vicina al caso fisiologico (40% SVC - 60% IVC); questo effet-

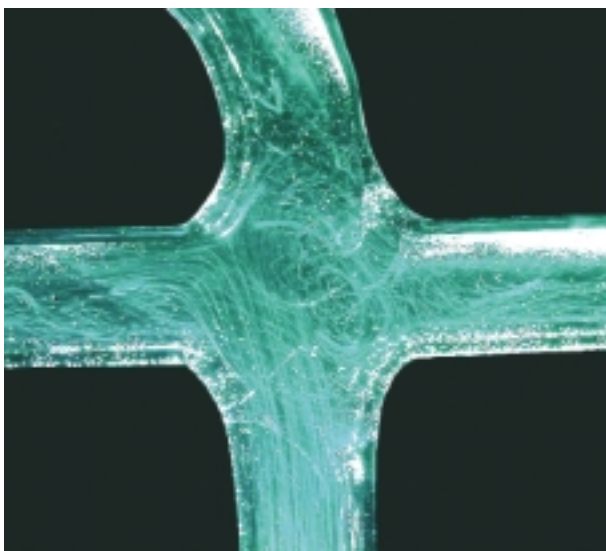


Figura 1 - Visualizzazione di flusso nel modello di connessione cavopolmonare totale con vene cave direttamente opposte

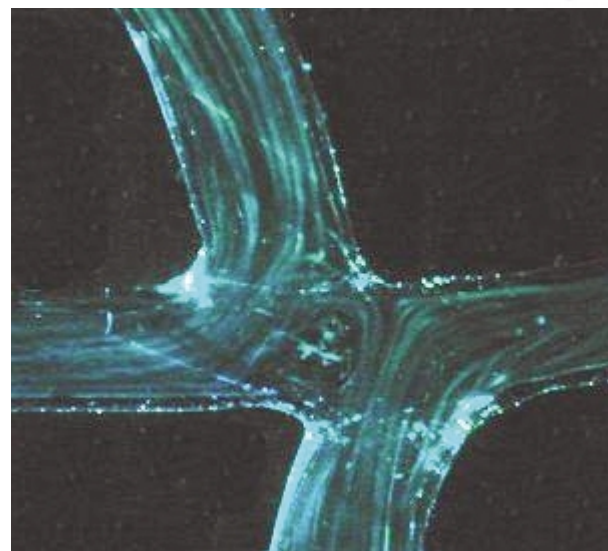


Figura 2 - Visualizzazione di flusso nel modello di connessione cavopolmonare totale con offset fra anastomosi delle vene cave

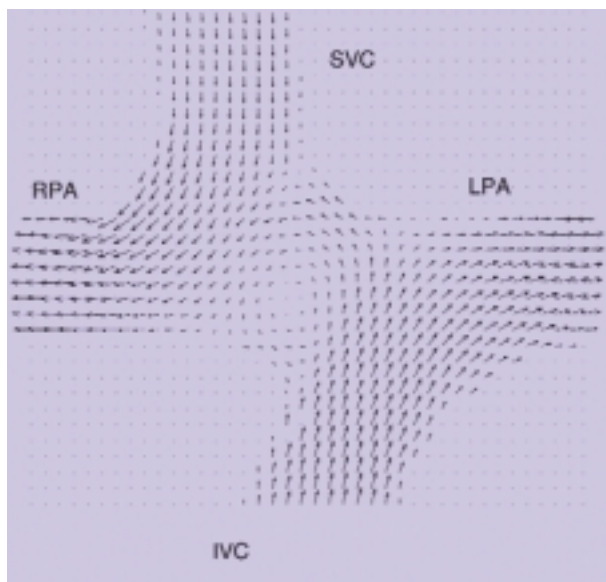


Figura 3 - Campo di flusso nel piano di simmetria della connessione cavopolmonare totale (TCPC) (configurazione con offset). La ripartizione dei flussi cavali è 60% vena cava superiore (SVC) - 40% vena cava inferiore (IVC)

to positivo della geometria adottata è confermato dal campo di velocità vicino al centro della croce, con il vortice che agisce efficacemente da ripartitore di flusso. A tal proposito, c'è da osservare che, a causa dell'angolo IVC-LPA di 112° ($22 + 90$), il contributo della IVC alla portata totale è sì diretto prevalentemente verso la polmonare sinistra, ma c'è anche una parte di flusso convogliato dal vortice centrale verso l'arteria polmonare destra (RPA). Pertanto, la distribuzione di flusso nelle polmonari indica che il ritorno venoso trasportato dalla IVC, contenente sostanze biochimiche di origine epatica, raggiunge anche il polmone destro. In effetti, è stato dimostrato che l'assenza di ritorno venoso epatico dalla circolazione polmonare può causare seri problemi postoperatori (4). In sede di progetto di una geometria TCPC, è bene quindi cercare di evitare che il flusso proveniente dalla IVC sia diretto a un solo polmone. Nel caso della particolare implementazione della TCPC qui descritta, i risultati dell'analisi velocimetrica dimostrano che tale eventualità è da escludersi, nelle condizioni attese di operazione.

Un'indagine basata sulla fluidodinamica computazionale ha confermato come il vortice centrale sia non dissipativo: infatti, al centro della connessione, si hanno dei bassi valori di vorticità, per cui si può escludere che le perdite di pressione relative a tale zona siano notevoli.

Infine, si è misurata la potenza meccanica spesa dal flusso nell'attraversare ciascuna connessione. La TECPC con offset, come era da attendersi, ha mostrato perdite minori per ogni regime di portata considerato, grazie ai flussi più strutturati al centro della croce.

La posizione e la forma del vortice creatosi alla confluenza dei flussi cavali dipendono dalla divisione di flusso nelle due arterie polmonari. Il vortice si sposta dal centro della connessione quando lo squilibrio del flusso si accentua, a causa di differenze fra le resistenze arteriose, date ad esempio da stenosi a livello di un'arteria polmonare (5). L'analisi tramite PIV ha evidenziato come, in casi patologici (70%-30% di ripartizione di flusso tra le due arterie polmonari), il vortice centrale sparisce completamente, in quanto i flussi dalle vene cave sono forzatamente diretti nella stessa arteria polmonare, quella avente normale resistenza idraulica. Questo effetto suggerisce l'opportunità di accompagnare all'intervento ricostruttivo, in tali casi patologici, un'operazione di normalizzazione di un'elevata resistenza arteriosa, ad esempio mediante posizionamento di *stent*.

Lo studio velocimetrico della particolare geometria di TECPC realizzata all'Ospedale Bambino Gesù di Roma ha evidenziato che, in tale geometria, la bassa pressione presente nel ritorno venoso è sfruttata efficacemente per ripristinare una soddisfacente circolazione polmonare. Si sono quindi evitate alte perdite di pressione che in altre geometrie sono causate da una gestione inefficace dei flussi competitivi provenienti dalle vene cave [3].

In conclusione, è chiara l'esigenza di una sempre più stretta integrazione fra competenze cliniche e bioingegneristiche, per migliorare la funzionalità circolatoria in pazienti che solo pochi anni fa avrebbero avuto un'aspettativa di vita limitata a pochi mesi. In questa prospettiva, la collaborazione in atto fra l'Ospedale Bambino Gesù di Roma e il Laboratorio di Ingegneria Biomedica dell'ISS rappresenta un'esperienza qualificante in termini di ricerca e di ricaduta clinica a livello internazionale.

Riferimenti bibliografici

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26 (3): 240-8.
2. Grigioni M, Amodeo A, Daniele C, et al. Particle image velocimetry analysis of the flow field in the total cavopulmonary connection. *Artificial Organs* 2000; 24(12): 946-52.
3. The Beneficial Vortex and Best Spatial Arrangement in Total Extracardiac Cavopulmonary Connection. Amodeo A, Grigioni M, Oppido G, et al. *The Beneficial J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(3): 471-8.
4. Graham K, Sondheimer H, Schaffer M Resolution of cavopulmonary shunt-associated pulmonary arteriovenous malformation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(12): 1271-4.
5. Formigari R, Santoro G, Guccione P, et al. Treatment of Pulmonary Artery Stenosis After Arterial Switch operation: Stent implantation vs balloon angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50(2): 207-11.