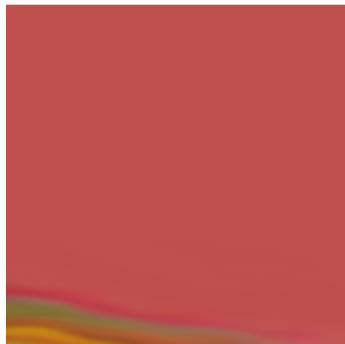
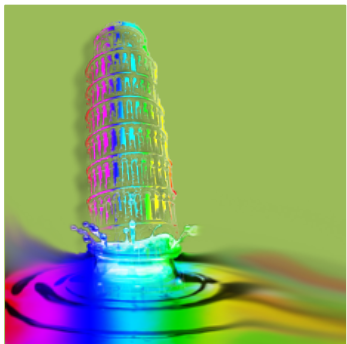
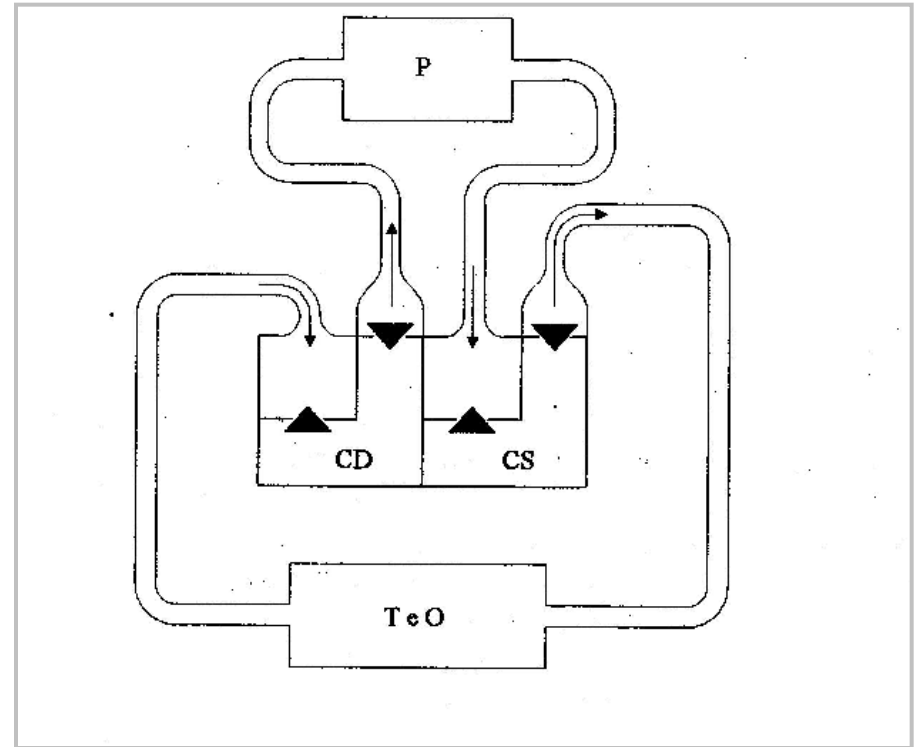
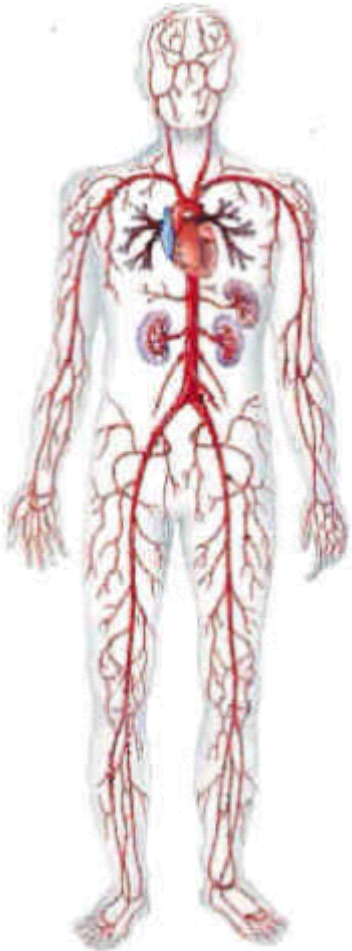


Valvole cardiache Condotti vascolari Stent



g.vozzi@centropiaggio.unipi.it



Schema circuitale della circolazione sanguigna:

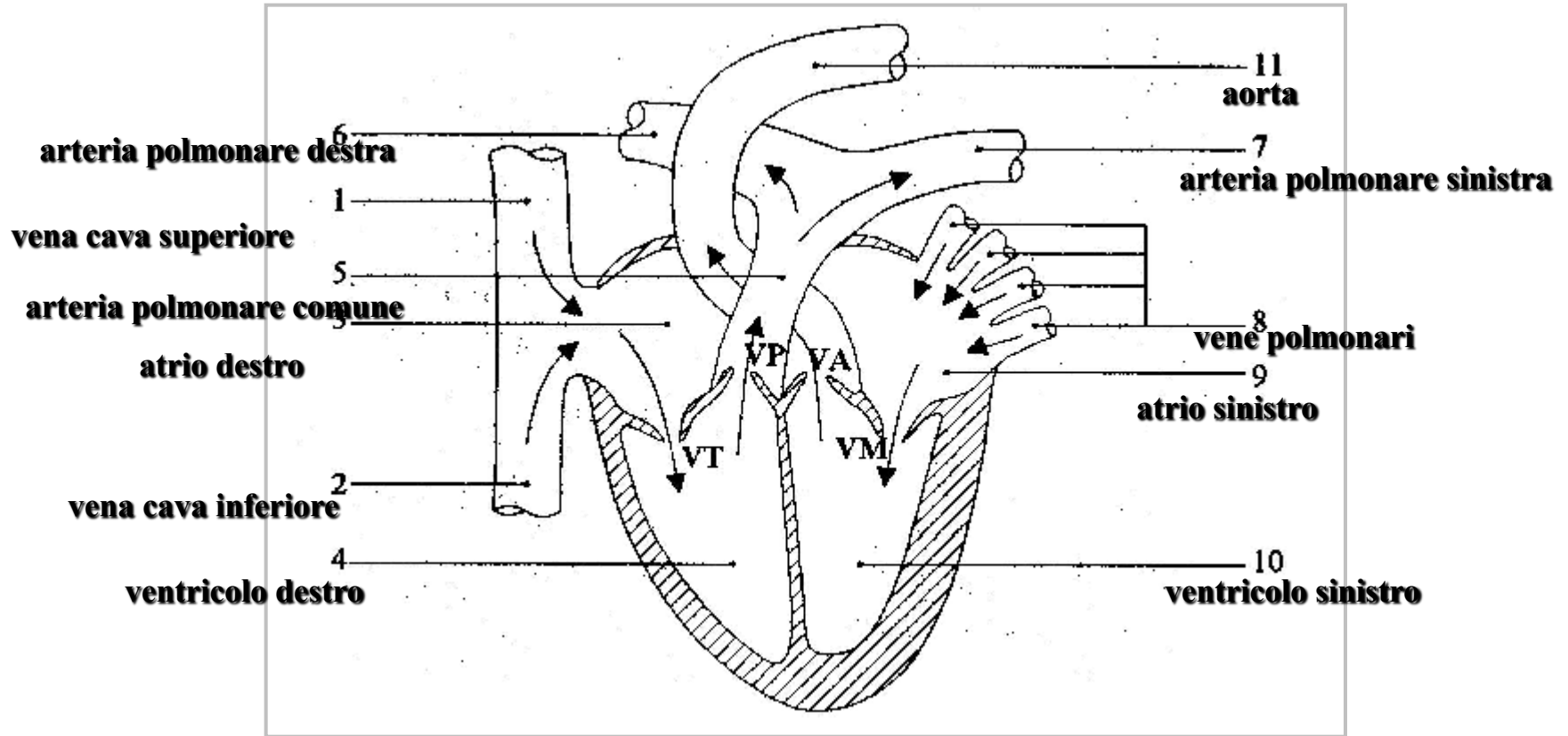
CD: cuore destro

P: polmoni

CS: cuore sinistro

TeO: tessuti e organi

Circolazione del sangue nel cuore

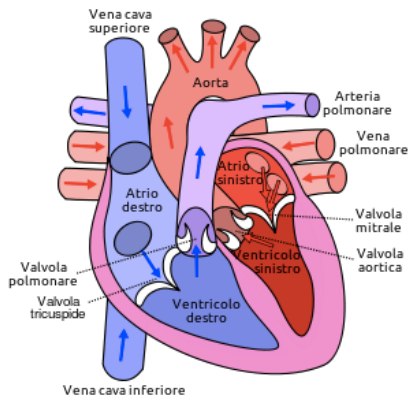


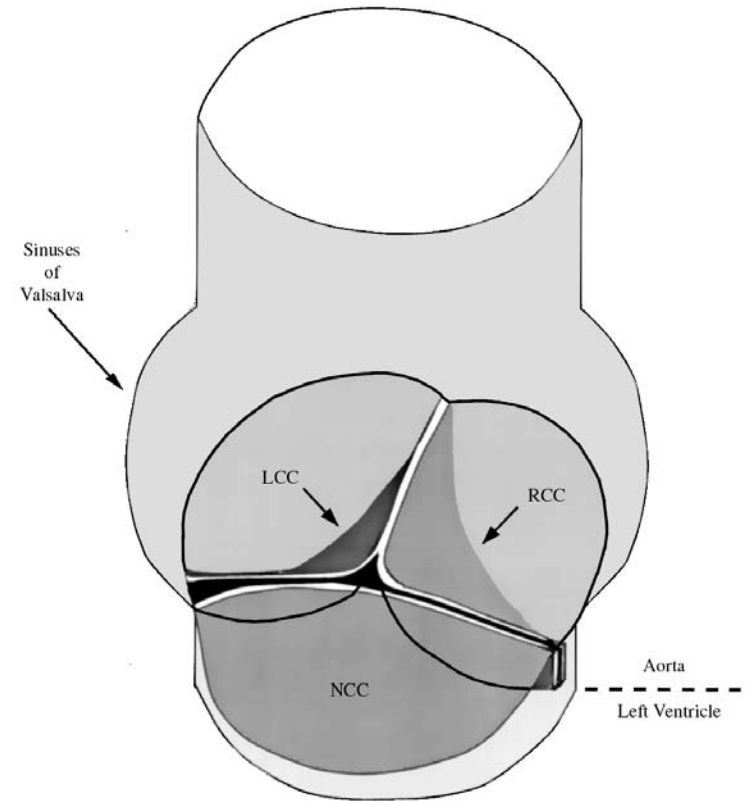
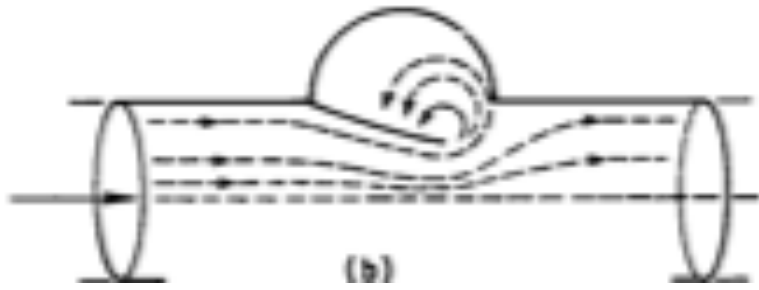
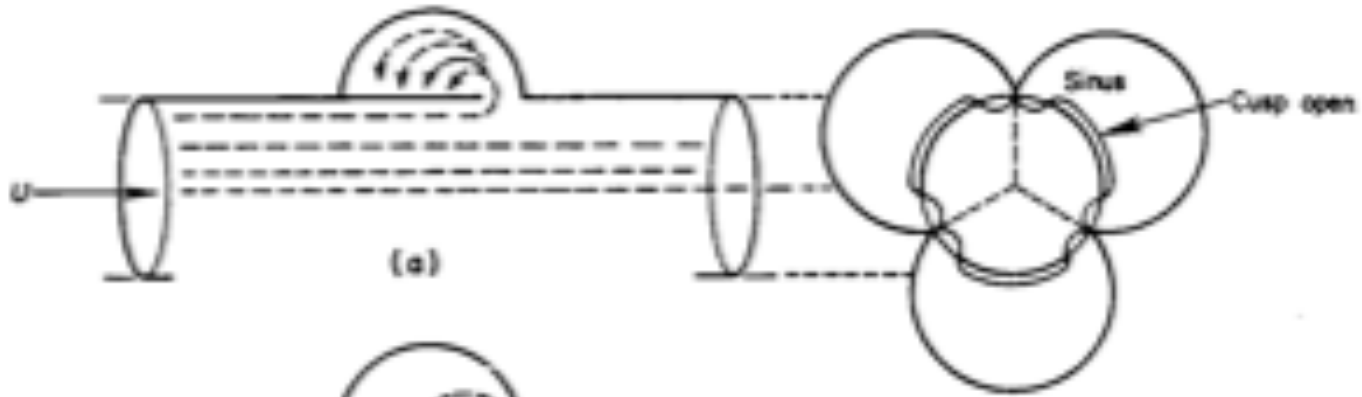
VT: valvola tricuspide

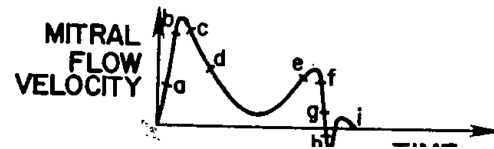
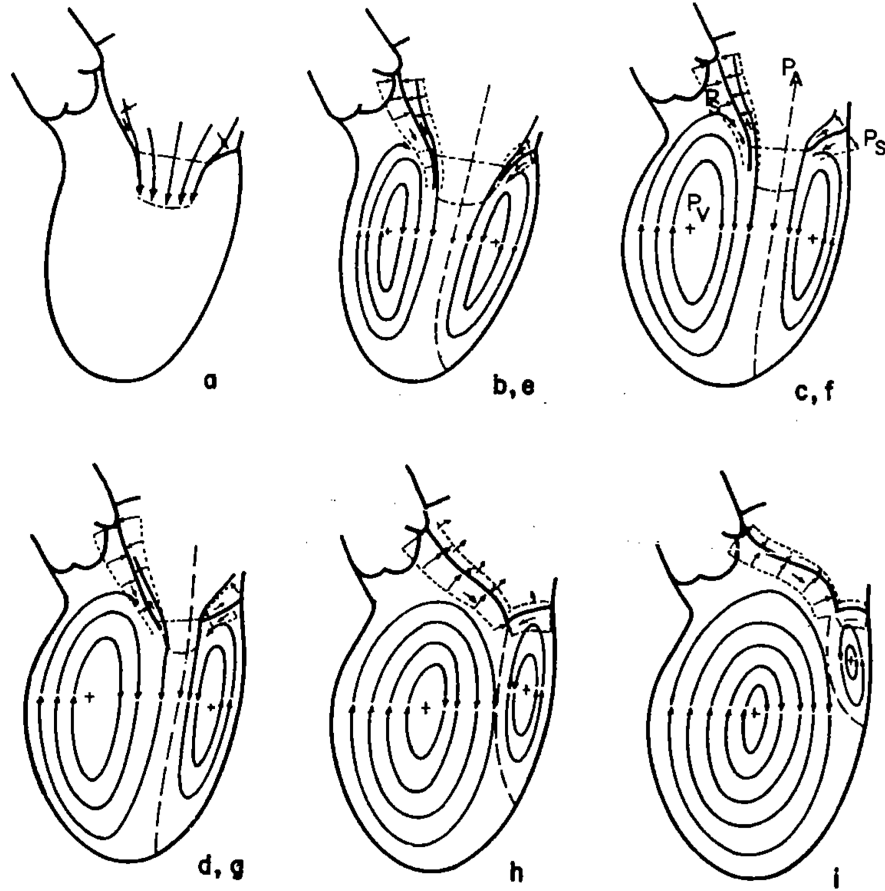
VP: valvola polmonare

VM: valvola mitrale

VA: valvola aortica







PATOLOGIE

STENOSI MITRALICA

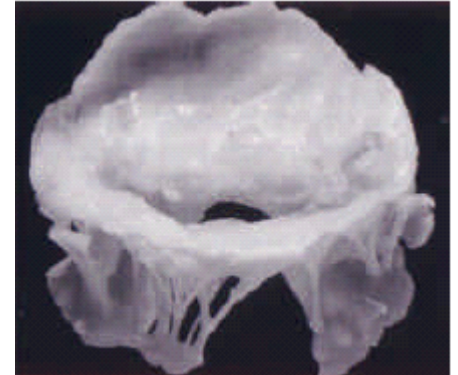
Per stenosi mitralica si intende una disfunzione valvolare che determina **un'ostruzione al flusso ematico** tra l'atrio e il ventricolo sinistro.

Cause:

- * **cardite reumatica infantile**
- * **cardiopatie**
- * **endocardite infettiva**
- * **artrite reumatoide**



Valvola mitralica stenotica



Valvulopatia stenotica

INSUFFICIENZA MITRALICA

L'insufficienza mitralica è una condizione fisiopatologica che, a causa di una inadeguata chiusura dei lembi valvolari mitralici, determina un flusso ematico rigurgitante in atrio sinistro durante la sistole

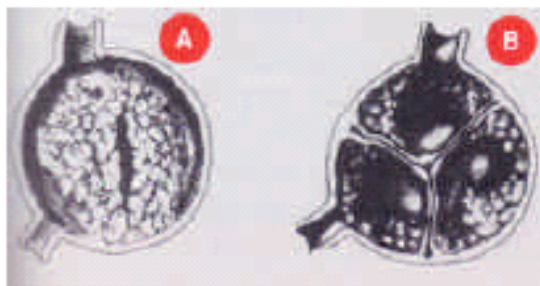
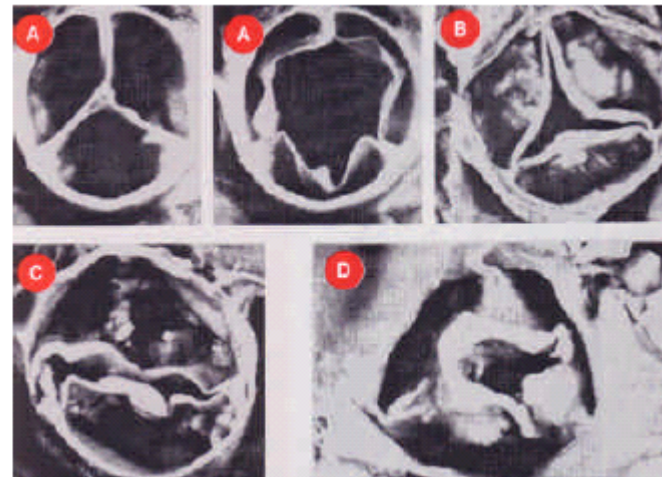
Cause:

- * **anomalie dell'anello mitralico**
- * **anomalie dei lembi valvolari**
- * **anomalie delle corde**
- * **anomalie dei muscoli papillari**

STENOSI AORTICA

La stenosi aortica è una valvulopatia caratterizzata da un restringimento di grado variabile dell'orifizio aortico, che determina un ostacolo alla eiezione ventricolare sinistra, e quindi un gradiente transvalvolare (progressiva ostruzione valvolare)

*Tipi eziologici di stenosi valvolare aortica.
A – Valvola aortica normale chiusa (sx) e aperta (dx).
B – Stenosi valvolare aortica degenerativa.
C – Stenosi valvolare aortica bicuspidale.
D – Stenosi valvolare aortica reumatica*



*Tipi di stenosi aortica.
A – stenosi aortica calcifica.
B – Stenosi aortica senile calcificata*

INSUFFICIENZA AORTICA

L'insufficienza aortica è un reflusso diastolico di sangue nel ventricolo sinistro provocato dal malfunzionamento della valvola aortica. Una porzione variabile (5-70%) della gittata cardiaca ritorna nel ventricolo sinistro.

Cause:

- * **reumatismo articolare acuto**
- * **endocardite infettiva**
- * **ipertensione arteriosa**
- * **anomalie congenite**

Caratteristiche di una valvola ideale

- caratteristiche idrauliche confrontabili con quelle delle valvole naturali
- durata di almeno una vita
- assenza di fenomeni tromboembolici nel caso in cui non venga intrapresa la terapia con anticoagulanti
- dovrebbe aprirsi e chiudersi passivamente secondo i livelli pressori a monte e a valle
- dovrebbe aprirsi e chiudersi in tempi estremamente rapidi così da non creare aggravii energetici al cuore
- durante l'apertura non dovrebbe creare perdite di pressione al sangue che la attraversa o comunque non tali da provocare sintomi per aggravii energetici al cuore (in genere si ritiene che per portate cardiache di 5l/min siano accettabili valori di $p < 20\text{mmHg}$ per la valvola aortica e di $p < 5\text{mmHg}$ per la valvola mitrale);
- durante la chiusura non dovrebbe consentire flussi retrogradi o comunque non tali da provocare sintomi per aggravii energetici al cuore (in genere si ritiene che reflussi inferiori al 5% della portata cardiaca siano accettabili);

- dovrebbe mantenere le sue caratteristiche chimico-fisiche e meccaniche per un tempo pari all'aspettativa di vita del portatore tenendo presente che alla frequenza di 72 battiti/min deve sopportare circa 40 milioni di cicli di apertura e chiusura all'anno;
- non dovrebbe indurre alterazioni nel sangue e in particolare non dovrebbe causarne la coagulazione né l'emolisi;
- dovrebbe essere almeno in parte radiopaca così da consentire il controllo del suo funzionamento con indagini radiografiche;
- non dovrebbe indurre alterazioni nei tessuti circostanti;
- dovrebbe avere dimensioni tali da adattarsi alle taglie dei diversi portatori senza sollecitare in maniera dannosa i tessuti circostanti e senza urtare, durante il funzionamento, i tessuti e le strutture cardiache con i quali non è previsto il contatto;
- dovrebbe essere facilmente impiantabile così da minimizzare la durata dell'intervento chirurgico e da non richiedere tecniche complicate di impianto;
- non dovrebbe produrre rumore avvertibile dal portatore durante i movimenti di apertura e di chiusura in quanto tali rumori possono indurre stati psicologici dannosi per il recupero sociale del portatore.

TIPOLOGIE DI VALVOLE

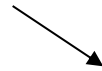
Valvole MECCANICHE

Uno o più organi mobili
vincolati ad una struttura fissa



Vantaggi:

- buona resistenza a fatica
- durata nel tempo



Svantaggi:

- emolisi
- necessità utilizzo anticoagulanti

Valvole BIOLOGICHE

Struttura metallica o polimerica
che sostiene una valvola di forma
simile a quella naturale, realizzata
con tessuto biologico



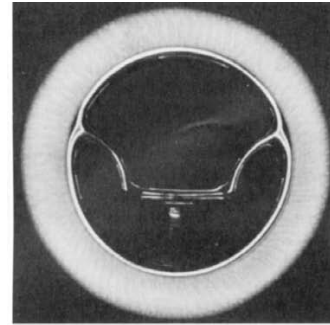
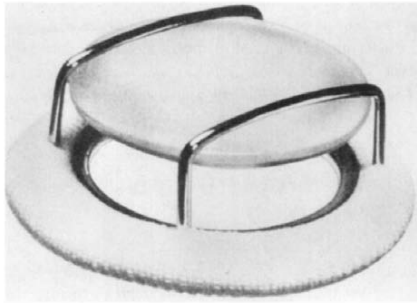
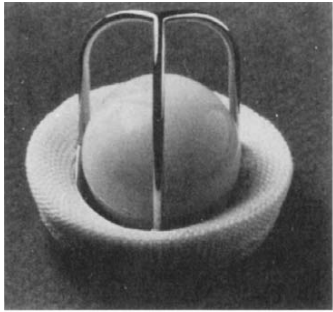
Vantaggi:

- biocompatibilità
- non occorrono anticoagulanti

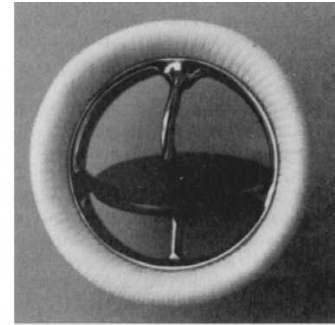


Svantaggi:

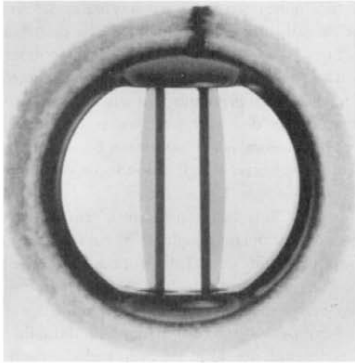
- scarsa resistenza a fatica
- scarsa affidabilità nel tempo



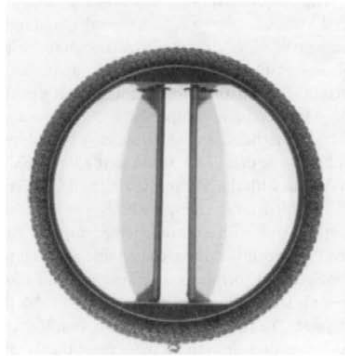
(c)



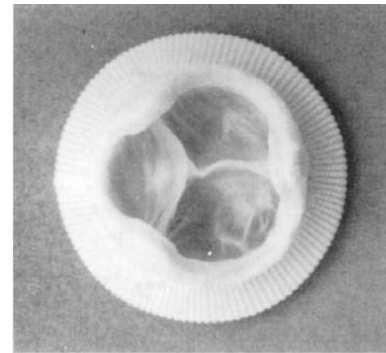
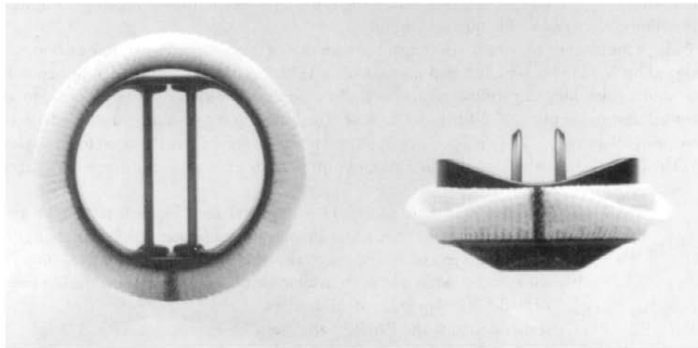
(d)



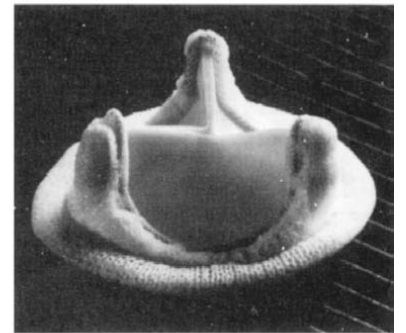
(e)



(f)



(a)



(b)

Problemi nella realizzazione di nuove valvole cardiache

MECCANICHE

- 1. Buona resistenza alla tensione**
- 2. Flusso non fisiologico**
- 3. Trattamento con anticoagulanti necessario**

BIOLOGICHE

- 1. Scarsa resistenza alla tensione**
- 2. Buona biocompatibilità**
- 3. No anticoagulanti**

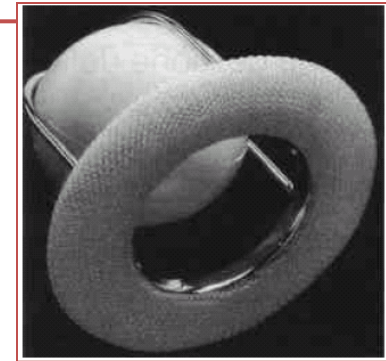
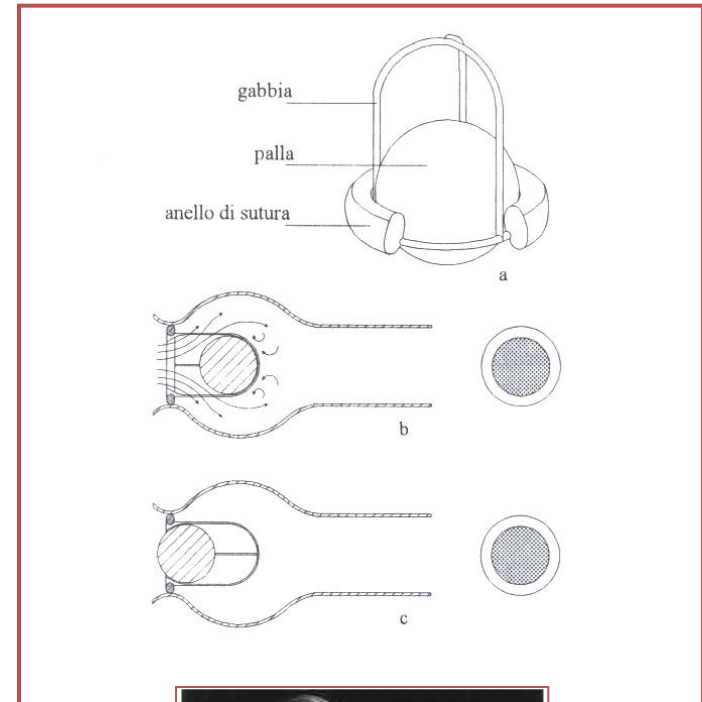
MECCANICHE

A PALLA

Origini: il primo impianto di un dispositivo di questo tipo risale al 1952 ed è stato utilizzato per il trattamento dell'insufficienza aortica grave.

Le prime gabbie erano realizzate in ACCIAIO INOX, mentre successivamente sono state fabbricate per fusione in STELLITE 21, una lega di cobalto, cromo, molibdeno e nichel.

La palla è realizzata in GOMMA SILICONICA addizionata con solfato di bario per renderla radiopaca. L'anello di sutura è realizzato con tessuto di DACRON o TEFLON.

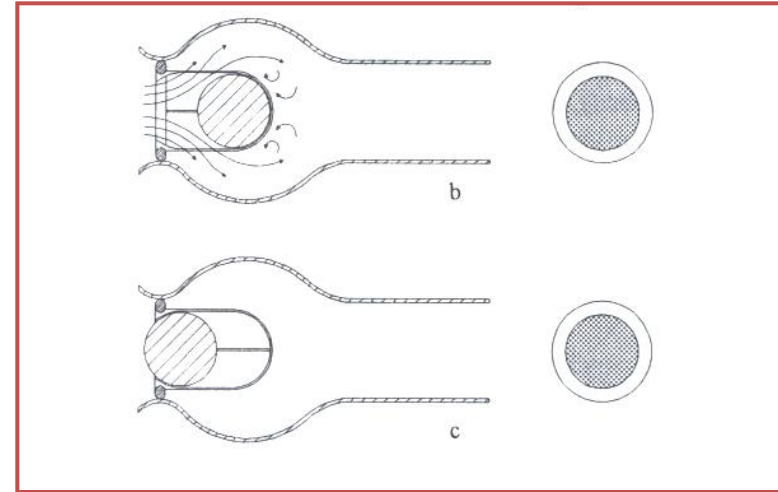


elevata affidabilità meccanica nel tempo

MECCANICHE

VALVOLE A PALLA INCONVENIENTI

- la fluidodinamica a valvola aperta è fortemente disturbata dalla presenza della palla a valle del lume valvolare. Questo fatto, insieme alla presenza delle strutture metalliche della gabbia, è potenzialmente trombogeno specialmente nelle zone di maggior ristagno del sangue;
- la valvola, soprattutto in posizione aortica, produce un effetto di stenosi in quanto l'aorta, a valle del lume valvolare, è parzialmente ostruita dalla palla;
- i materiali con cui sono realizzati i componenti valvolari sono potenzialmente trombogeni;
- quando la valvola è montata in posizione mitrale, la gabbia che è molto alta in direzione assiale, può urtare le parti interne del ventricolo producendo alterazioni nei fenomeni di conduzione elettrica del segnale di eccitazione cardiaca. Ciò può causare alterazioni al ritmo cardiaco.



MECCANICHE

VALVOLE A PALLA INCONVENIENTI

- le dimensioni e la massa della palla richiedono dei tempi elevati per l'apertura e la chiusura della valvola. Questo fatto provoca un riflusso di sangue prima che la valvola si chiuda;
- la valvola chiusa è a tenuta perfetta: ciò dipende dal fatto che la palla ha un diametro superiore alla sede della gabbia. Pertanto alla chiusura la palla si appoggia sulla sede della gabbia e questo è potenzialmente causa di emolisi per schiacciamento meccanico dei globuli rossi che rimangono intrappolati fra palla e sede della gabbia. Ricordando che ciò avviene ad ogni battito cardiaco si può capire il rischio emolitico di questo tipo di protesi.

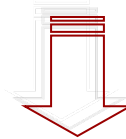
MECCANICHE

VALVOLE A PALLA INCONVENIENTI

TROMBOGENICITA'

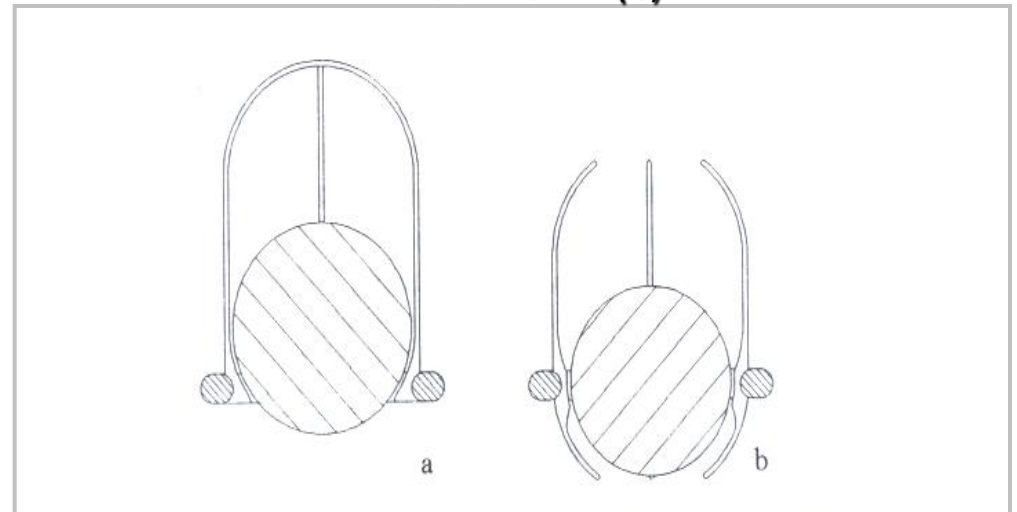
ALTERAZIONE DEL RITMO
CARDIACO

RISCHIO EMOLITICO



Per ovviare ad alcuni di questi problemi è stata sviluppata una protesi a palla con doppia gabbia

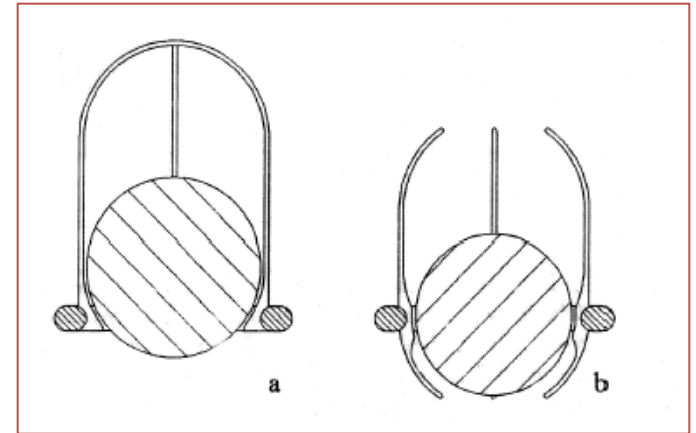
VALVOLA A PALLA TRADIZIONALE (a) E MODIFICATA (b)



*struttura a doppia gabbia
realizzata per lavorazione da un
unico pezzo di titanio.*

MECCANICHE

VALVOLE A PALLA **A DOPPIA GABBIA**



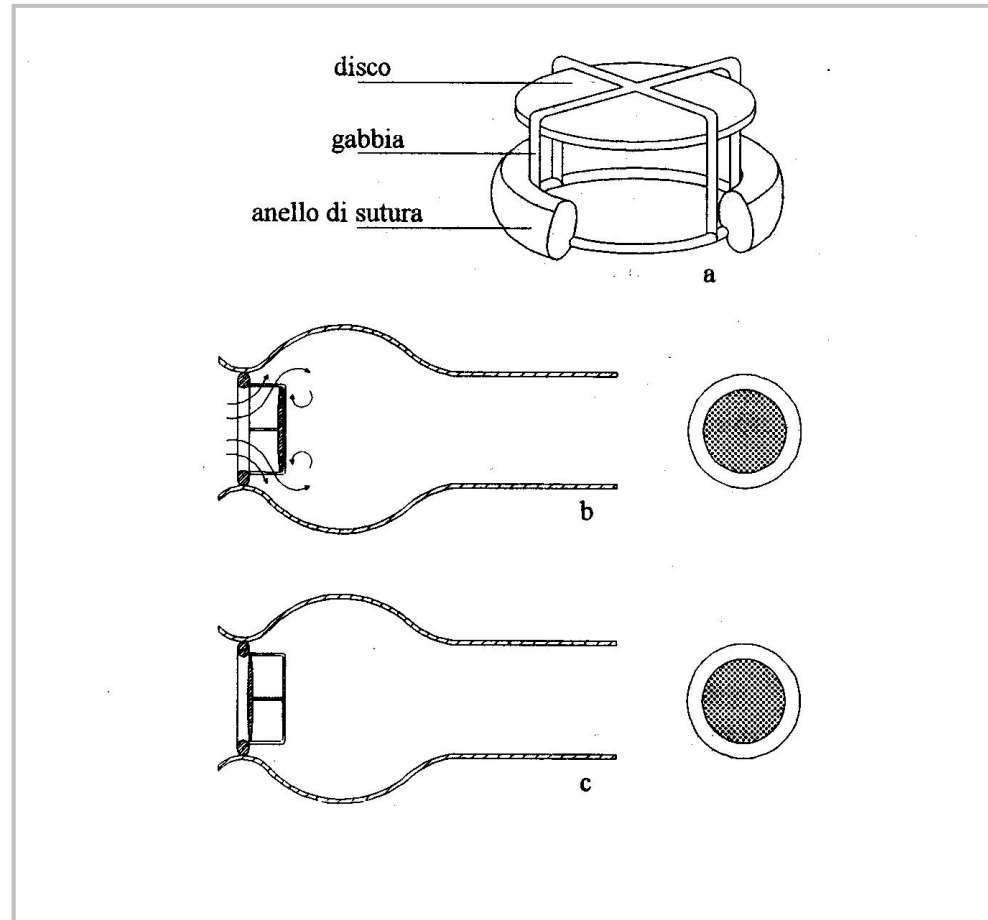
Nella valvola modificata la palla, avendo un diametro di poco inferiore alla sede della gabbia, durante la chiusura non si appoggia all'anello di base, ma vi entra dentro e viene tenuta in posizione della gabbia a monte. Questo fatto produce un modesto reflusso a valvola chiusa a causa del gioco necessario tra palla e sede della gabbia, ma elimina il rischio di emolisi. Inoltre le minori dimensioni della palla riducono la stenosi a valvola aperta, riducono l'attesa della gabbia a valle e riducono anche, a parità di densità del materiale della palla, la massa e quindi l'inerzia della palla. La struttura a doppia gabbia è realizzata per lavorazione da un unico pezzo di titanio.

MECCANICHE

A DISCO:

il disco è realizzato in Delrin (poliossimetilene), gabbia in Stellite

- Minori inconvenienti in posizione mitrale o tricuspide (profilo più basso della gabbia)
- Peggiori condizioni fluidodinamiche (maggiore ristagno a valle del disco)

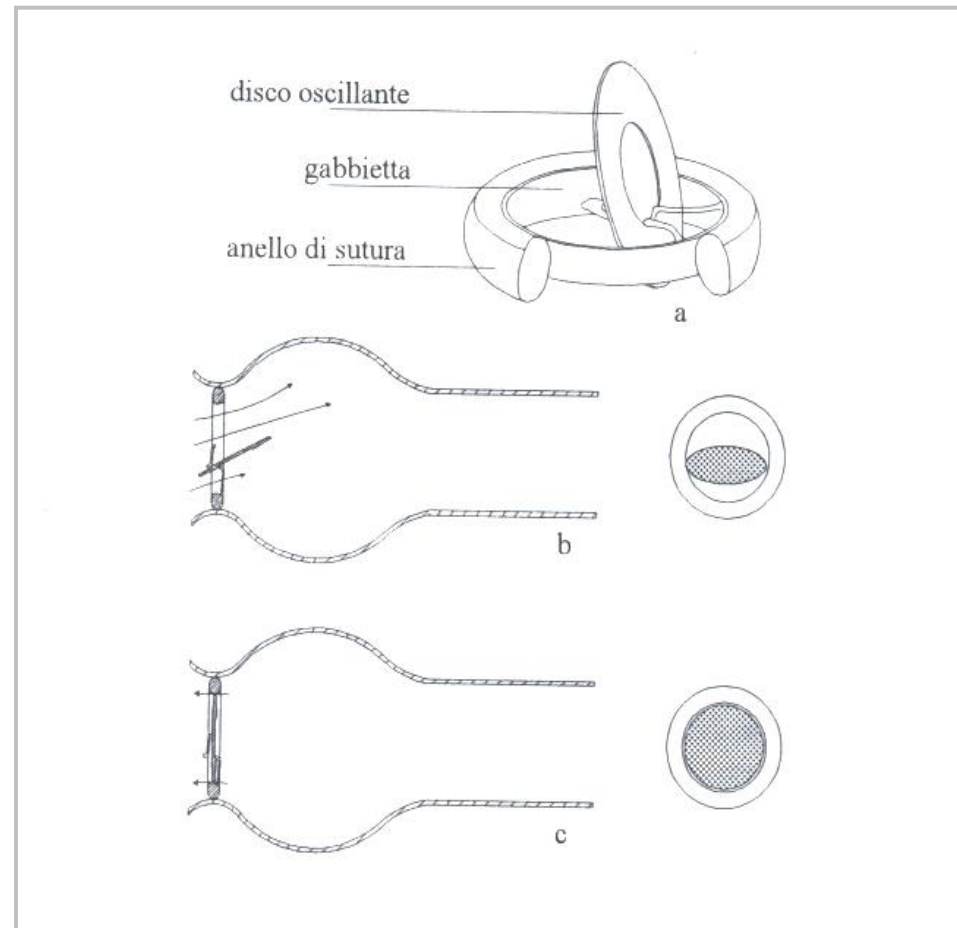


Minore successo

MECCANICHE

A DISCO OSCILLANTE

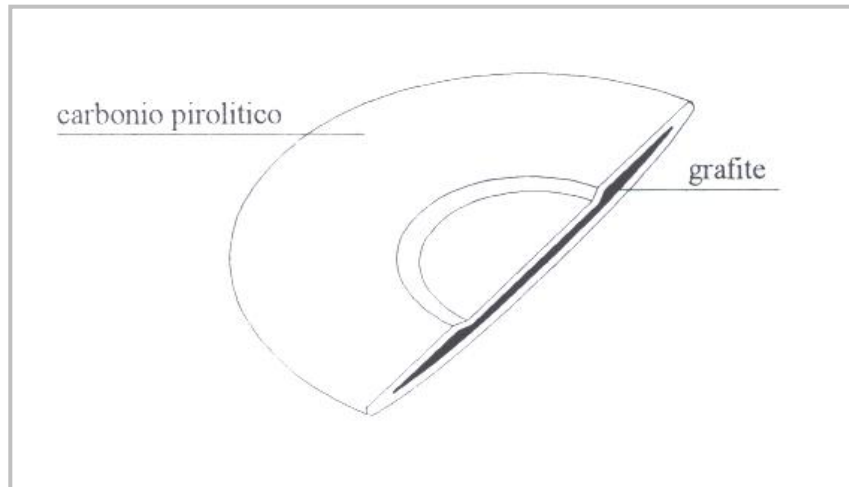
Origini: sono state sviluppate intorno alla seconda metà degli anni '60 nel tentativo di ovviare ad alcuni dei problemi delle protesi a palla, quali la non buona fluidodinamica e la perdita di carico dovuta all'ingombro della palla. La maggior parte delle gabbiette sono realizzate in metallo; si fa uso del **titanio**, in misura minore.



L'emolisi globale risulta non clinicamente significativa

MECCANICHE

Nei primi modelli il disco era realizzato in *DELFIN*, materiale con buone caratteristiche di emocompatibilità, ma che tendeva ad usurarsi e a degradarsi nella sterilizzazione. Tutte le valvole a disco oggi in uso clinico hanno il disco, almeno in parte, in *CARBONIO PIROLITICO*.



E' presente un'anima di *GRAFITE* sulla quale viene depositato il carbonio pirolitico. La superficie viene lucidata per ottenere un *effetto antitrombogenico* e una *buona resistenza all'usura*.

VANTAGGI

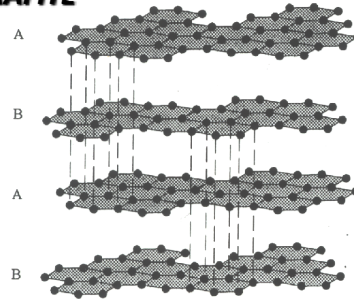
- * alta resistenza meccanica
- * buona fluidodinamica
- * ottima emocompatibilità

RISCHIO

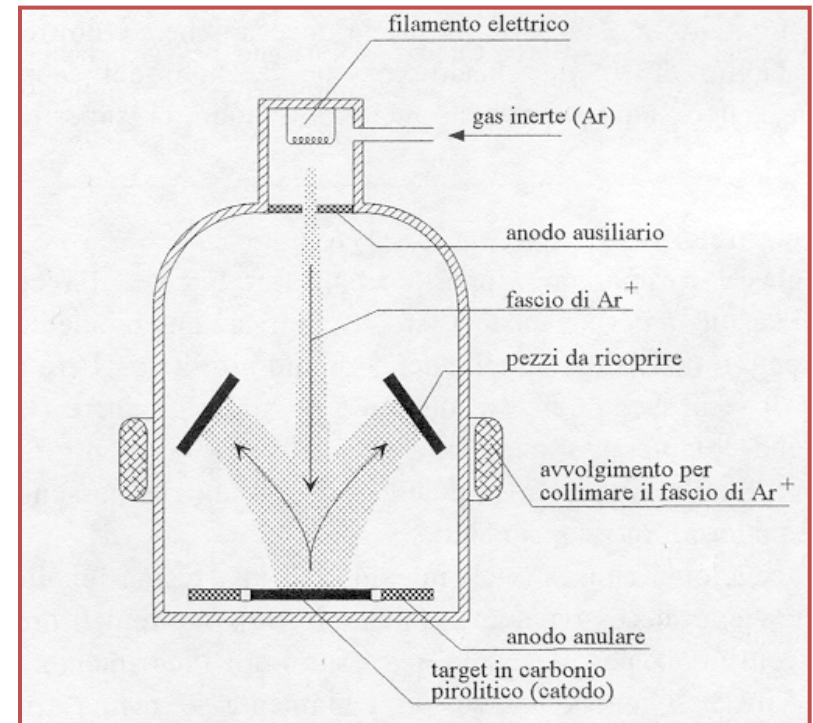
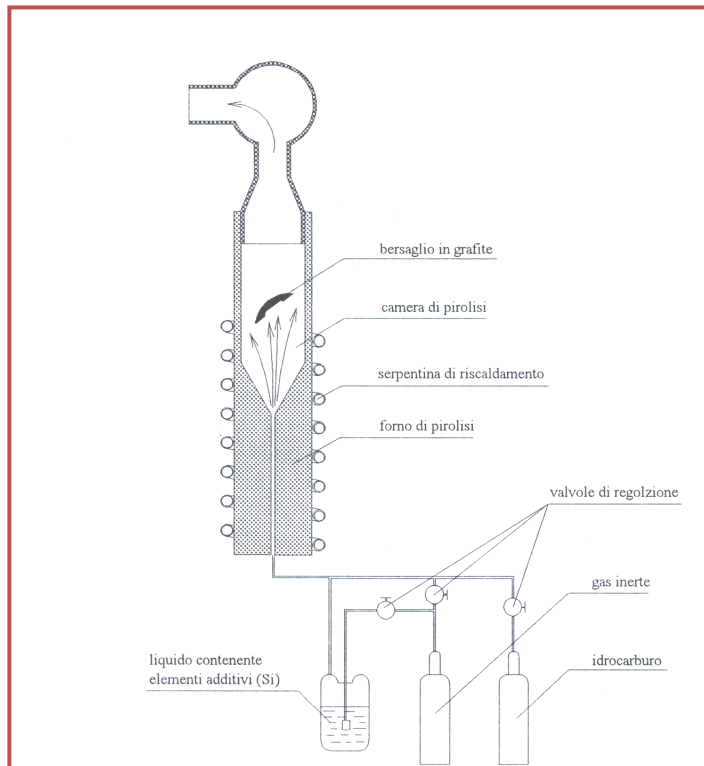
- * tromboembolismo

Apparecchiatura per la deposizione del Carbonio Pirolitico

GRAFITE



Reticolo cristallino esagonale di tipo ABAB della grafite.

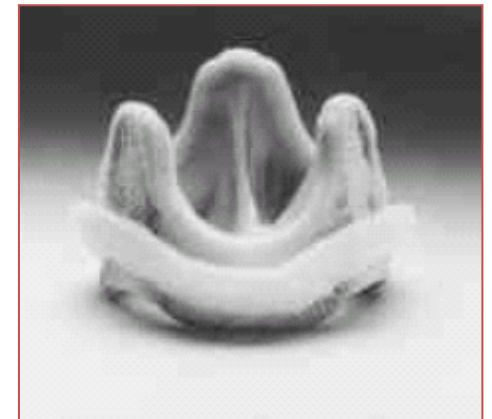
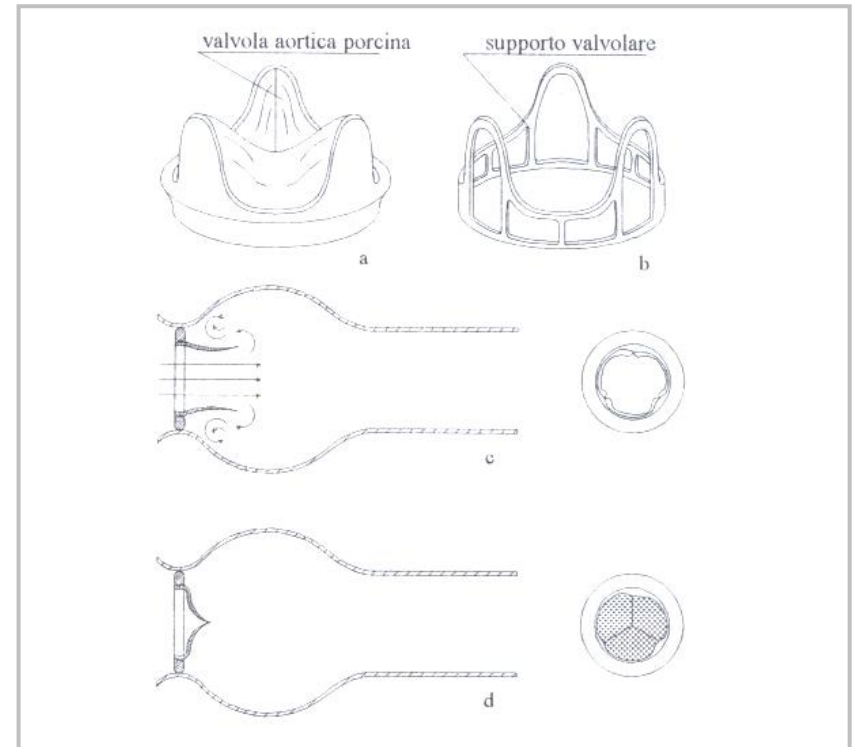


PORCINE

Origini: sono entrate nell'uso clinico nei primi anni '70.

Vengono realizzate prelevando la valvola aortica porcina (di forma simile a quella dell'uomo) che viene montata sul supporto valvolare; la valvola porcina viene fissata in *glutaraldeide* allo scopo di prevenire la degenerazione, inibirne l'antigenicità ed aumentarne le proprietà meccaniche. Il supporto metallico in lega di cobalto e nichel radiopaca è flessibile a livello dell'orifizio, in modo da ridurre lo stress sulla base dei lembi, sulle giunzioni e sulla parte libera dei lembi. I supporti non sono equidistanti, per conformarsi alla configurazione anatomica della valvola porcina. L'armatura metallica è ricoperta da un tessuto poroso di teflon. L'anello di sutura ha una forma anatomica per meglio adattarsi alla radice aortica naturale e possiede un elemento flessibile in caucciù di silicone ricoperto di un tessuto poroso in teflon.

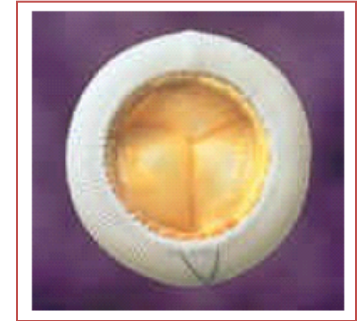
BIOLOGICHE



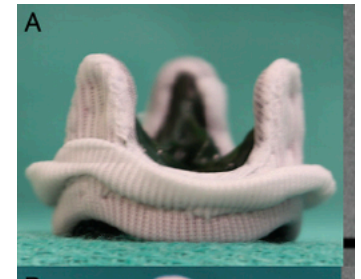
BIOLOGICHE

PORCINE: esempi

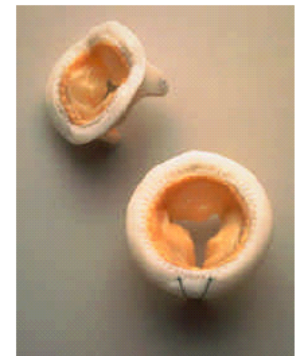
Hancock: Montata su di un supporto in polipropilene ricoperto da uno strato di Dacron per raggiungere ottime performance emodinamiche.



Medtronic-Intact: Questo modello di bioprotesi porcina è l'unico preparato tramite fissazione con glutaraldeide a pressione zero al fine di preservare la normale anatomia della valvola e di conservare le funzioni meccaniche proprie del tessuto valvolare naturale. Il supporto è in Delrin ed è ricoperto da Dacron. Questa valvola è caratterizzata dal suo colore blu, dovuto alla toluidina, una sostanza demineralizzante usata in una delle tappe del trattamento chimico per prevenire la calcificazione.



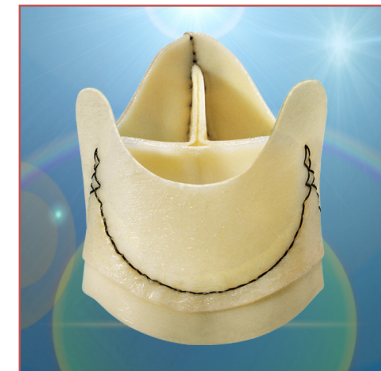
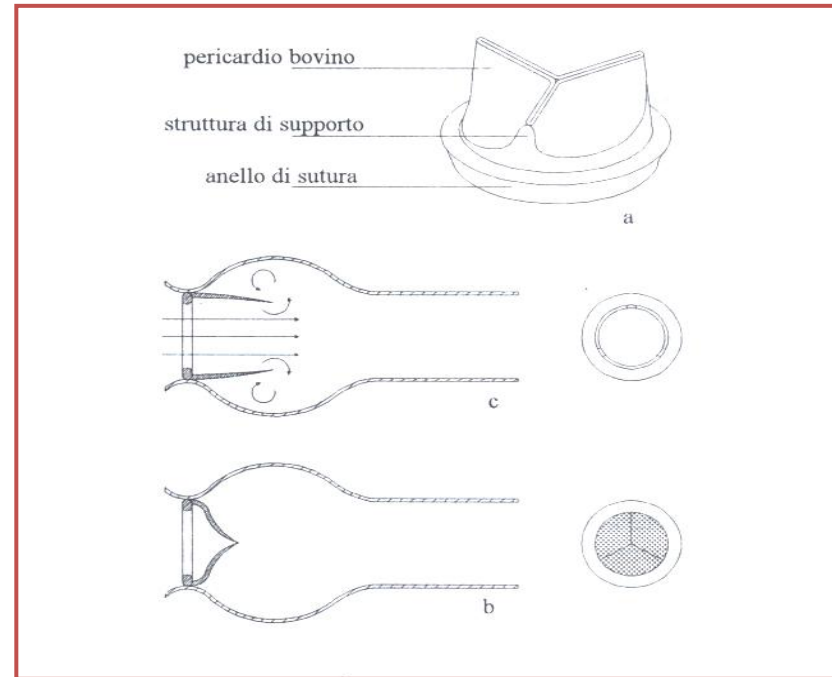
Medtronic-Mosaic: si mantiene una pressione di fissazione elevata a livello della radice aortica e una di 0 mmHg a livello dei lembi. Questa tecnica permette di conservare l'architettura dei lembi valvolari e di migliorare le performance emodinamiche mantenendo la geometria della radice aortica.



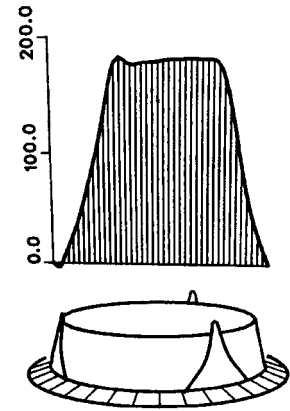
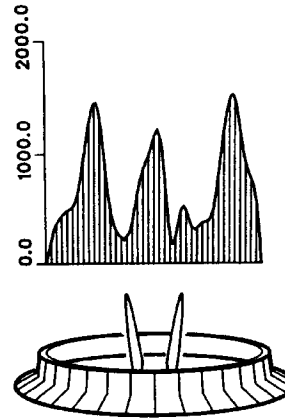
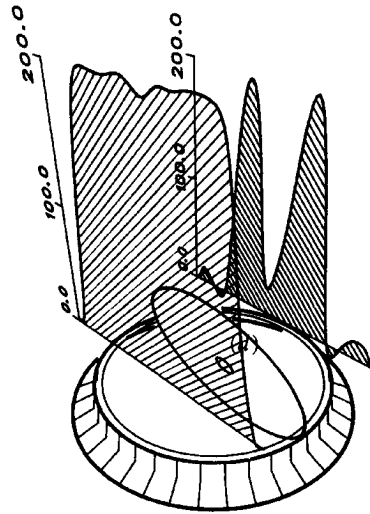
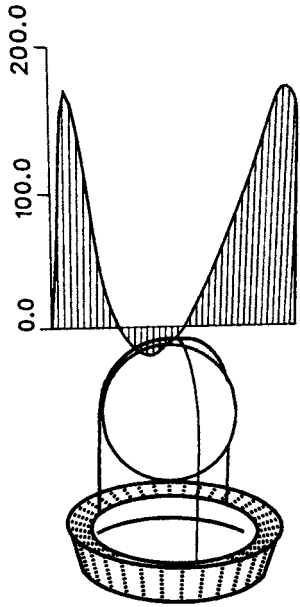
BIOLOGICHE

Pericardiche

Origini: sono state sviluppate negli anni '70 allo scopo di ottenere una valvola avente gli stessi vantaggi delle porcine rispetto alle meccaniche (**alta emocompatibilità**) ed una struttura valvolare che consentisse una **migliore fluidodinamica**. Il trattamento chimico di fissazione del pericardio è simile a quello usato per le valvole porcine. Il pericardio bovino è strutturalmente differente dal tessuto costituente la valvola aortica naturale e anche la porcina. È un materiale abbastanza isotropo costituito da identici strati di collagene orientati parallelamente alla superficie che vengono cross-linkati immergendo il foglietto pericardio in una soluzione di glutaraldeide e un aminoacido atto a svolgere la funzione di cross-link. L'elastina è distribuita in tutto lo spessore del pericardio con densità crescente verso la superficie esterna.



Profili di velocità



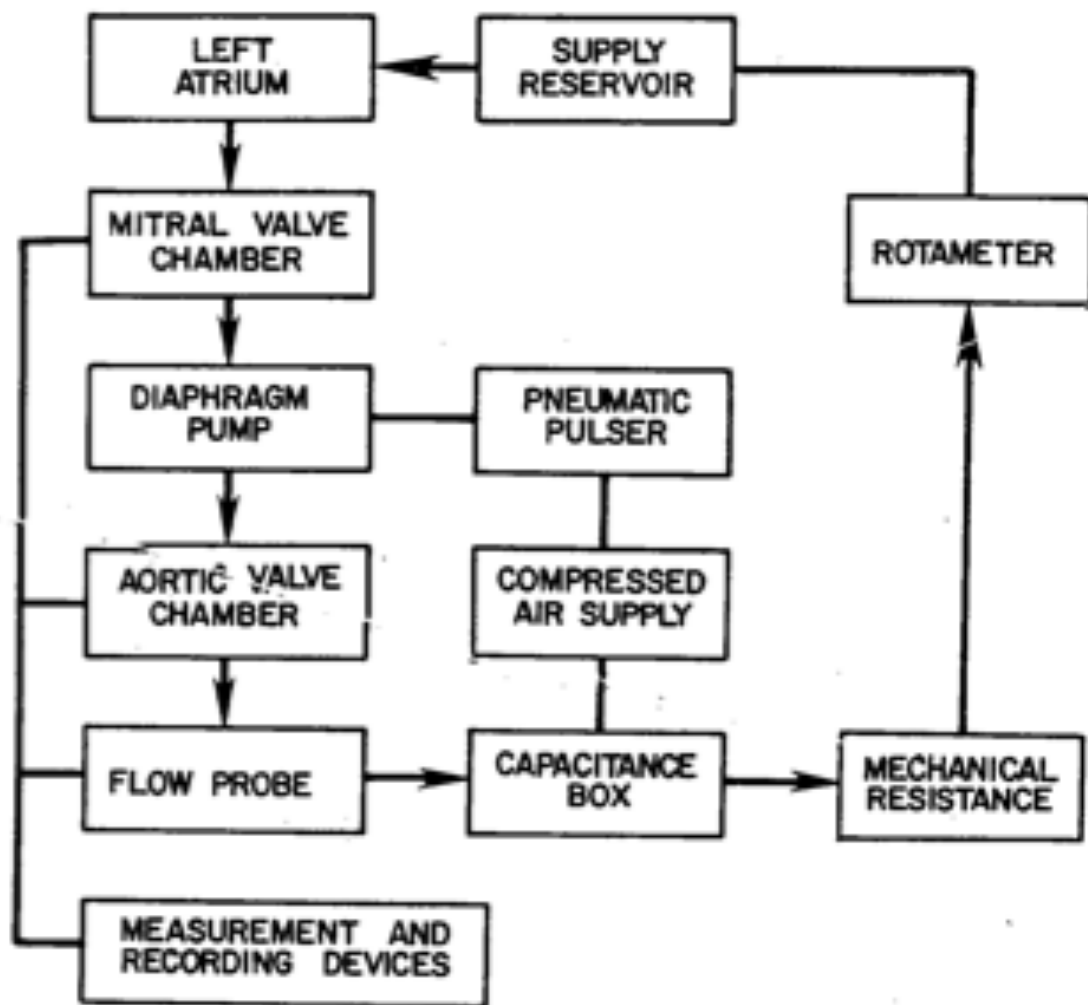
Parametri per la certificazione di una valvola cardiaca

- Profili di velocità
- Area effettiva di orifizio
- Area di cucitura
- Indice di prestazione
- Indice di Qualità

$$EOA \left(\text{cm}^2 \right) = \frac{Q_{\text{rms}}}{51.6 \sqrt{\Delta \bar{p}}}$$

$$\text{Performance index} = \frac{\text{Effective valve orifice area}}{\text{Sewing ring area}}$$

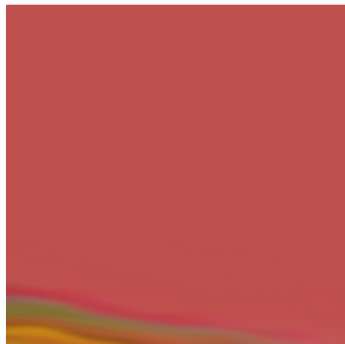
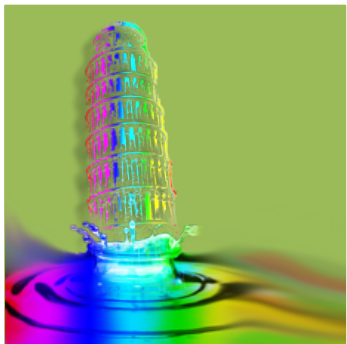
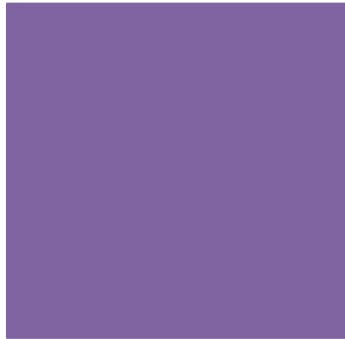
$$QI = \text{Area di flusso diretto} / \text{Area di flusso Indiretto}$$





CENTRO E. PIAGGIO

Bioengineering and Robotics Research Center

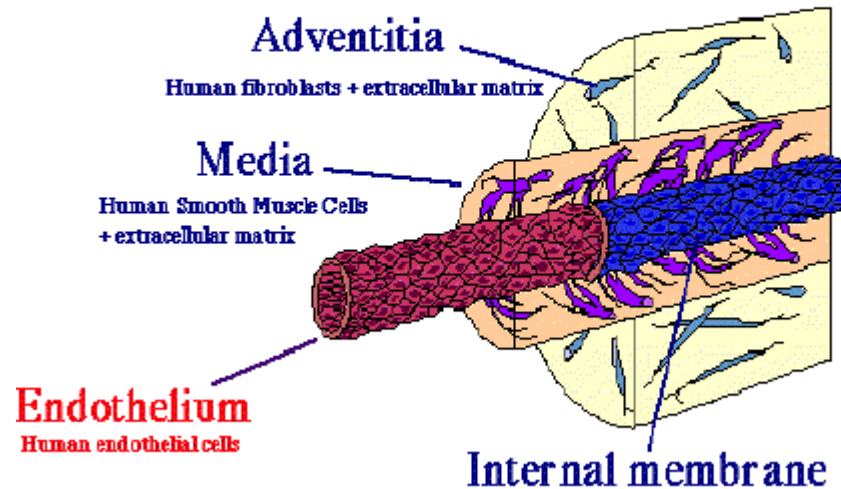


Protesi vascolari

Protesi vascolari

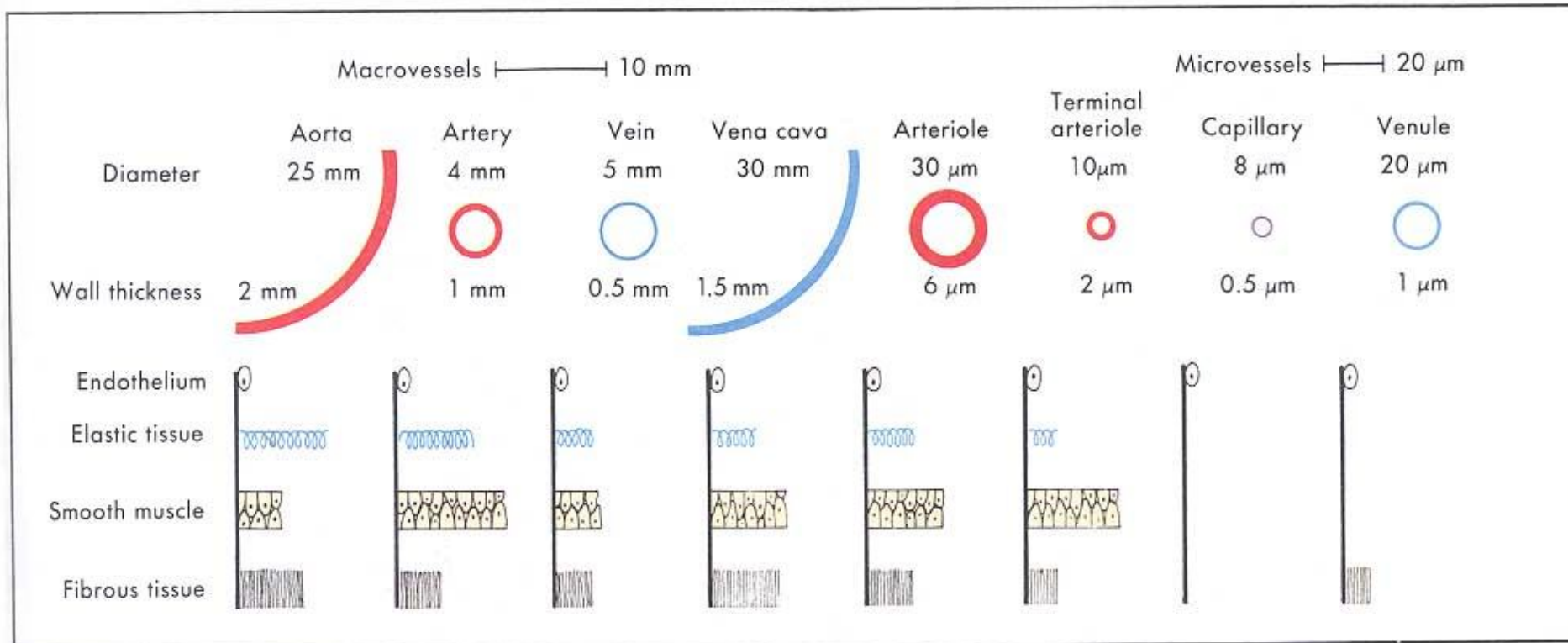
- Dispositivi medici impiantati in modo permanente al fine di ripristinare l'efficienza di un dotto vascolare che, per qualsiasi motivo, non è più in grado di trasportare correttamente il sangue.
- Gli impianti vascolari sono sistemi arteriosi: dipende dal fatto che le patologie venose sono molto meno frequenti e gravi perché la pressione venosa è inferiore a quella arteriosa (questo fatto riduce il danno vascolare) e di solito si generano circolazioni collaterali che consentono al sangue venoso di flusso.

Condotti vascolari



- **Intima:** cellule endoteliali
- **Media:** cellule muscolari lisce e fibre di elastina allineate circolarmente
- **Adventizia:** fibroblasti e tessuto connettivo

Condotti vascolari



Comportamento elastic delle arterie

Propagazione dell'impulso sanguigno

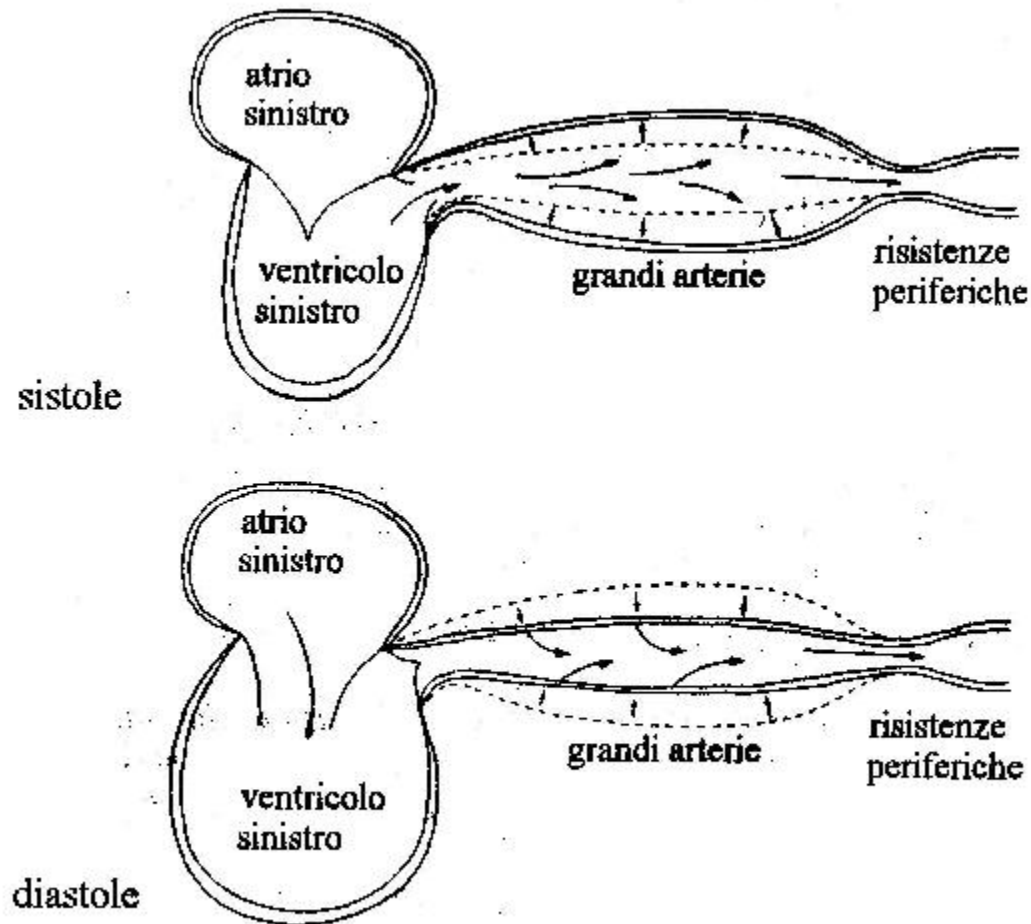
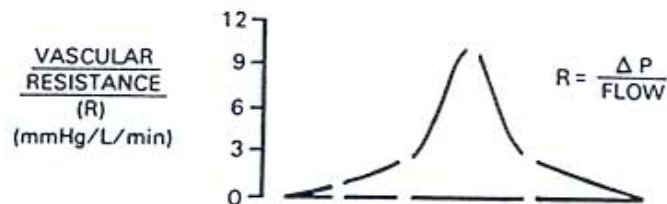


Table 3.1. Some properties of the circulation and blood

Number of red blood cells (mm^{-3})	5×10^6	Specific gravity	1.06
Number of white blood cells (mm^{-3})	10^4	Heart rate (min^{-1})	60–70
Blood volume (L)	5–6	Cardiac output (L min^{-1})	5–6
Viscosity of whole blood (mPa s; cP)	3–4*	Stroke volume (mL)	70

Vessels	Diameter (mm)	Length (cm)	Wall thickness (mm)	Contained volume (cm^3 or mL)	Mean pressure (mmHg)	Average velocity (cm s^{-1})	Reynolds number	
							Average	Maximum
Aorta	25.0	40.0	2.0	100	100(av.)	40(av.)	3000	8500
Arteries	15–0.15	15.0	0.8	350	90(av.)	40–10	500	1000
Arterioles	0.14–0.01	0.2	0.02	50	60	10–0.1	0.7	—
Capillaries	0.008	0.05	0.001	300	30–20	< 0.1	0.002	—
Venules	0.01–0.14	0.2	0.002	300	20	< 0.3	0.01	—
Veins	0.15–15	18.0	0.6	2500	15–10	0.3–5	150	—
Vena cava	30.0	40.0	1.5	300	10–5	5–30	3000	—



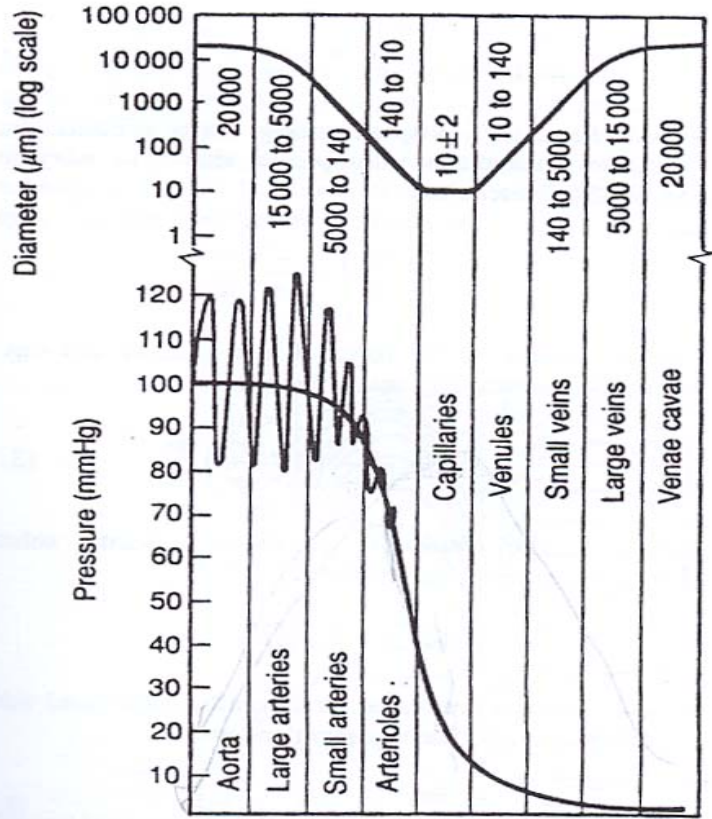


Fig. 3.4 Pressure variation in the systemic circulation.

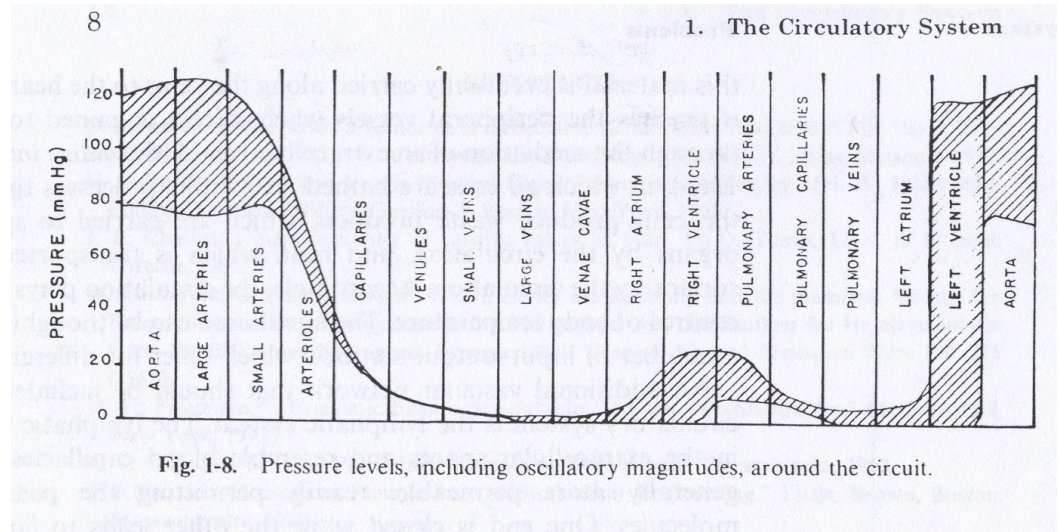
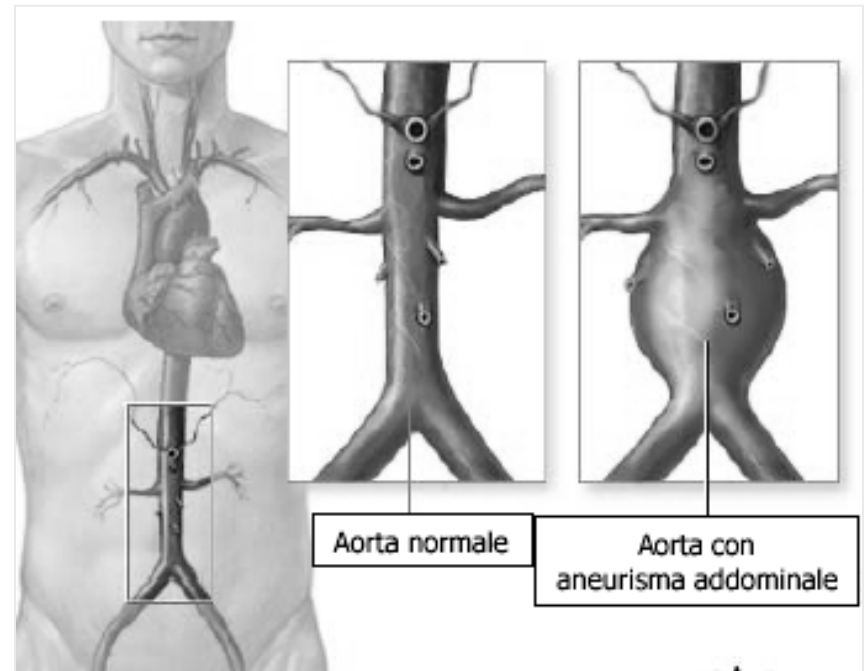
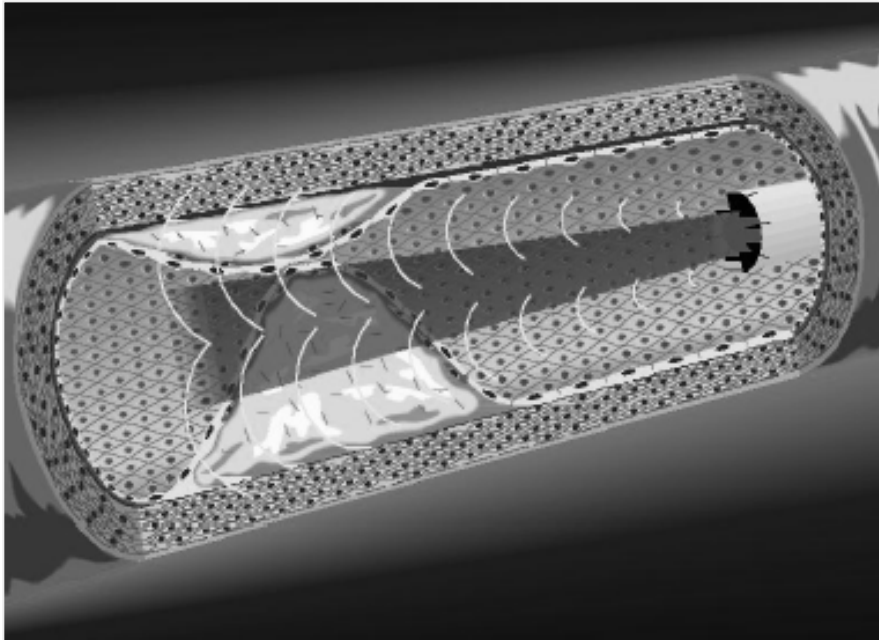


Fig. 1-8. Pressure levels, including oscillatory magnitudes, around the circuit.

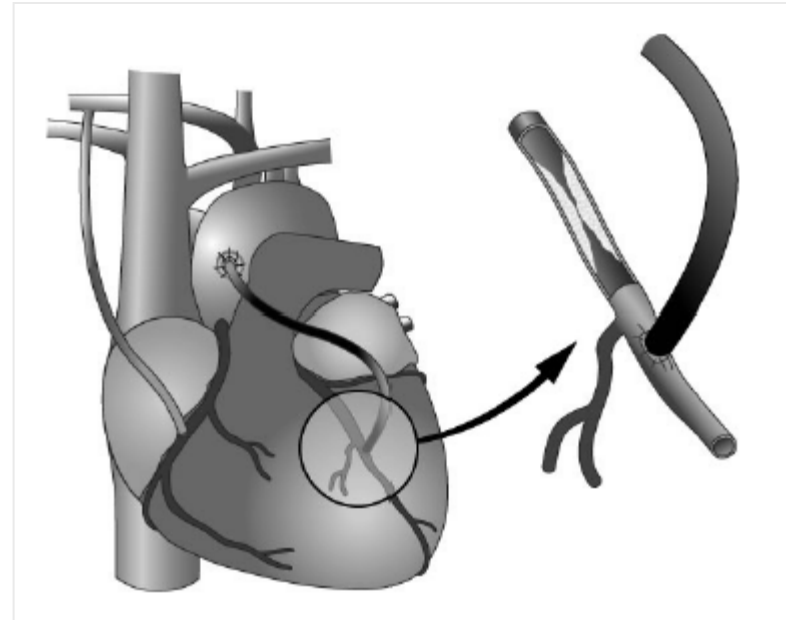
Protesi vascolari

- Più che in seguito a trauma, le protesi vascolari sono usate in seguito a:
 - STENOSI
 - ANEURISMA.



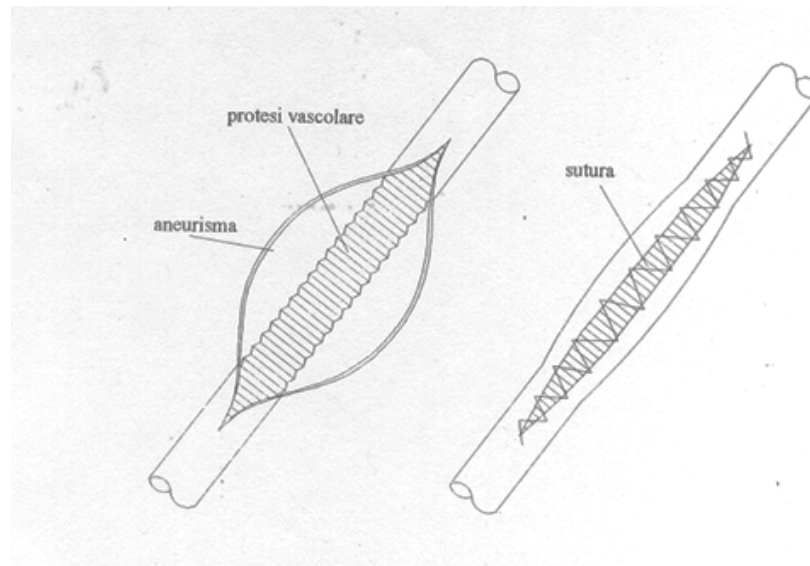
Stenosi

- Restringimento del diametro dell'arteria causato dall'aumento della placca aterosclerotica o dalla generazione di un coagulo;
- Un'arteria stenotica non è più in grado di trasportare il sangue verso i distretti più periferici e quando la stenosi è grave i tessuti dopo che diventano ischemici.
- L'ischemia riduce o annulla l'apporto di ossigeno al tessuto con possibile necrosi; nell'organo colpito dalla necrosi c'è un infarto, che produce una perdita parziale o totale della funzione dello stesso organo.
- La protesi può essere utilizzata per servire a passare la zona patologica (stenosi) e in questo caso diventa un ramo parallelo (bypass)
- L'anastomosi è la sutura tra la protesi e il vaso naturale.



Aneurisma

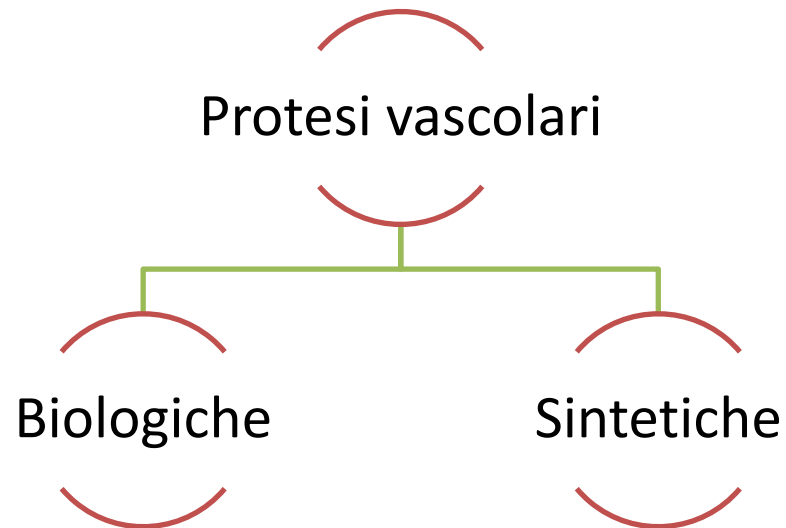
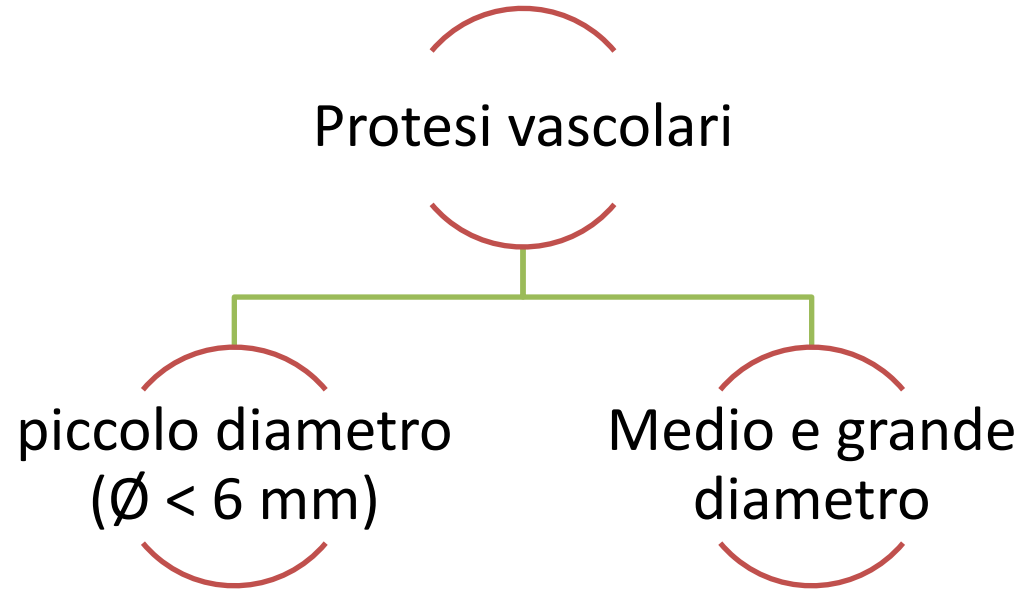
- aumento del diametro dell'arteria causato da un cedimento progressivo della parete vascolare.
- La parete vascolare si può rompere provocando un'emorragia interna e non trasporta più sangue.
- L'aneurisma causa inoltre condizioni fluidodinamiche anomale, che possono portare alla trombosi dell'area espansa.
- Nel caso di un aneurisma, la protesi viene impiantata nel vaso sanguigno riducendo il suo aumento
- L'impianto di una protesi vascolare consente di ripristinare le corrette condizioni di flusso e quindi di ridurre il rischio di rottura di un aneurisma.



Il successo dell'impianto dipende da:

- Paziente:
 - Sito di impianto
 - Dimensioni e stato della patologia
 - Presenza di altre patologie (diabete, ipertensione, tumori, infezioni, etc)
 - Fattori di rischio (fumo, problemi di coagulazione,....)
- Graft
 - Tipo e qualità del materiale
 - Design tecnologico della protesi
- Procedura chirurgica
 - Fattori tecnici legati all'impianto

Protesi vascolari



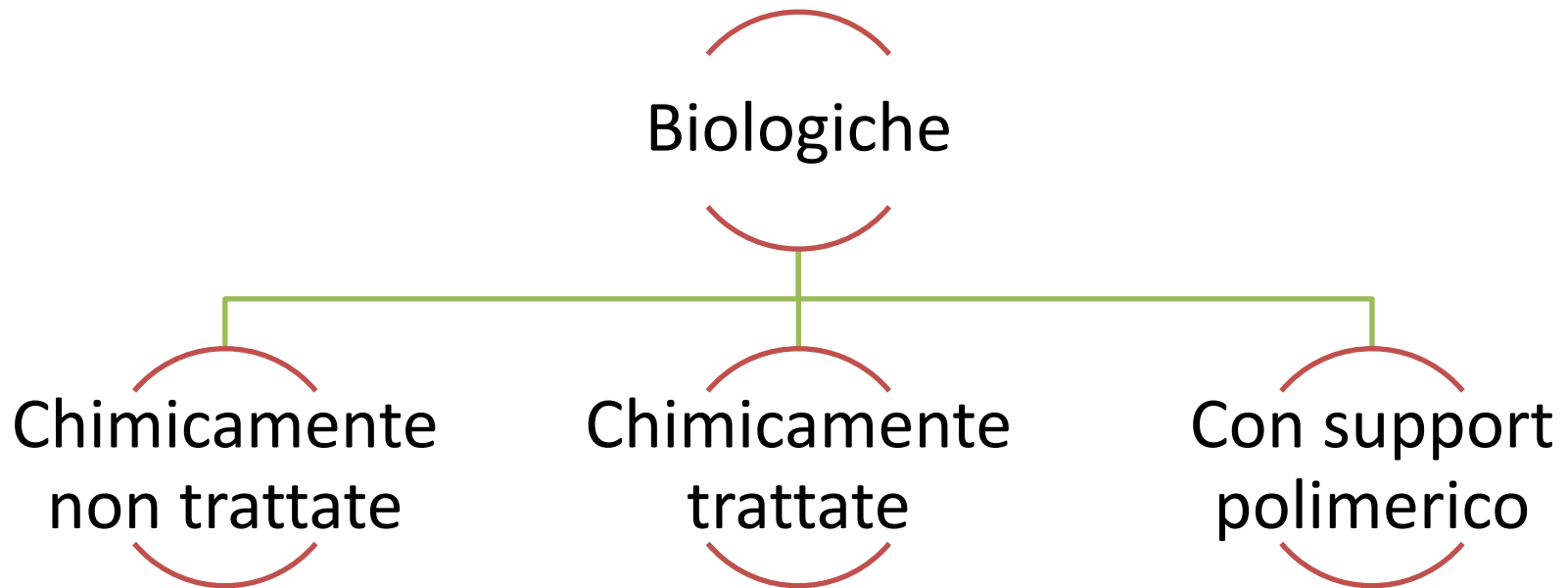
Caratteristiche di una protesi

- La sua durata deve essere maggiore dell'aspettativa di vita del paziente;
- L'impianto della protesi non deve provocare reazioni non desiderate;
- Superficie liscia non trombogena con un basso coefficiente di attrito;
- L'attrito della parete può produrre sforzi di taglio locali che causano perturbazioni nel flusso e anche turbolenze, in prossimità della parete del vaso. Ciò può provocare l'aggregazione di placche e trombosi. Questo processo, che una volta innescato si autodiffonde, è un problema serio più nelle protesi di piccolo diametro che in quelle di ampio diametro:
- lo strato fluido più vicino alla parete (lo strato limite) è proporzionalmente più spesso in vasi di piccolo diametro;
- il rivestimento biologico che si forma sulla protesi riduce il lume e, in alcuni vasi di piccolo diametro, funge da stenosi.
- La parete porosa favorisce la rigenerazione di uno strato di neo-intima
 - perdita ematica
 - iperplasia dell'intimae
 - Tecniche di precoagulazione
 - aumento del fenomeno trombotico
 - infezioni
- Rivestimento interno in materiale inerte (carbonio pirolitico),
 - poveri processi rigenerativi
- Rivestimento bioattivo (eparina, fattori di crescita)
 - difficile dosare l'attività e la quantità di farmaco
- Generazione di un endotelio naturale che semina cellule endoteliali all'interno della protesi (ingegneria dei tessuti)
 - incapacità delle cellule di rimanere aderenti alla superficie della protesi e proliferare

Caratteristiche di una protesi

- Dimensioni e proprietà meccaniche degli innesti simili ai vasi naturali.
- Al fine di ridurre i disturbi del flusso, le dimensioni delle protesi e dell'arteria naturale dovrebbero essere uguali e per un trasferimento ottimale dell'energia pulsata anche le proprietà elastiche dovrebbero essere le stesse.
- Una cattiva connessione anastomotica è inefficiente e l'inefficienza in vivo è aggravata perché ogni innesto ha due anastomosi.
- Il problema delle protesi è la conformità. Le protesi vascolari non sono conformi e non simulano il comportamento meccanico dei vasi naturali.

Protesi biologiche vascolari



Tessuti e condotti vascolari non trattati biologicamente

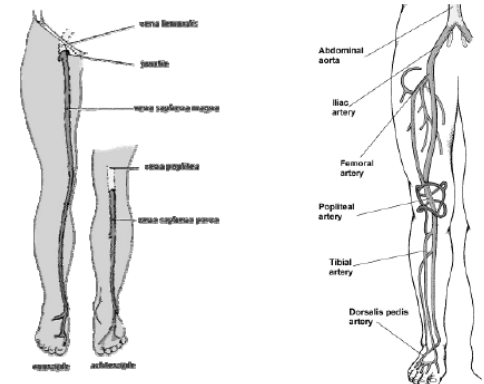
Oggi la vena safena autologa è ottimale per by-pass arterioso di diametro <6 mm, comprese le arterie distali e le coronarie, mentre le arterie autologhe (arteria iliaca interna ed esterna, arteria femorale, arteria mammaria interna) sono ideali per il bypass del cuore arterie e arterie periferiche. Entrambi i sistemi presentano lo svantaggio della disponibilità limitata dei donatori

Vantaggi:

- Presenza di un rivestimento di cellule endoteliali
- Proprietà meccaniche simili a quelle delle arterie naturali
- Assenza di colonizzazione batterica

Fallimento: 25-40%:

- prematuro (entro 30 giorni) per problemi tecnici
- intermedio (30gg-24 mesi) a seguito di errori tecnici, fibrosi delle valvole, iperplasia
- in ritardo (> 24 mesi), secondario all'avanzamento della patologia aterosclerotica.
- La vena safena non è disponibile come innesto nel 20-30% dei pazienti che necessitano di bypass delle estremità inferiori. Molti bypass sono distanti anastomizzati per il recupero degli arti, solo gli innesti autologhi sono considerati efficienti in queste aree e alcuni chirurghi non usano innesti sintetici per bypass distale ma a volte preferiscono disporre più di una vena autologa per costruire un innesto composto.



Vene Omologhe

- Si tenta l'uso di allotrapianti venosi per riparare le arterie periferiche, in bypass aorto-coronarico e come accesso ematico secondario durante l'emodialisi.
- I risultati sono controversi: il metodo di conservazione della vena ha il compito di influenzare negativamente la sua permeabilità a lungo termine e c'è il problema del rifiuto associato alla risposta antigenica, inoltre la criopreservazione non elimina la reazione immunologica mediata dalle cellule. Gli innesti di vene omologhe dovrebbero mantenere la loro permeabilità solo se il loro diametro è almeno di circa 5 millimetri, perché sotto questo valore c'è la stenosi dovuta al progressivo ispessimento della parete intima e alla reazione fibrotica della parete di avventizia.
- L'immunoterapia può aiutare, tuttavia non sono noti i suoi effetti sulla biostabilità degli innesti. Il problema maggiore dell'uso di questi innesti è la variabilità e l'imprevedibilità delle loro proprietà fisiche e meccaniche.

Arterie Autologhe

- Sono sostituti ideali delle arterie, con buone caratteristiche di guarigione a lungo termine.
 - arteria iliaca interna ed esterna
 - arterie femorali
 - arteria mammaria interna
- **vantaggi:**
 - sostituti ideali di arterie
 - buone caratteristiche di guarigione a lungo termine
 - flessibilità, vitalità, stabilità
- **svantaggi:**
 - dimensioni non idonee
 - disponibilità limitata di donatori

Arterie Omologhe

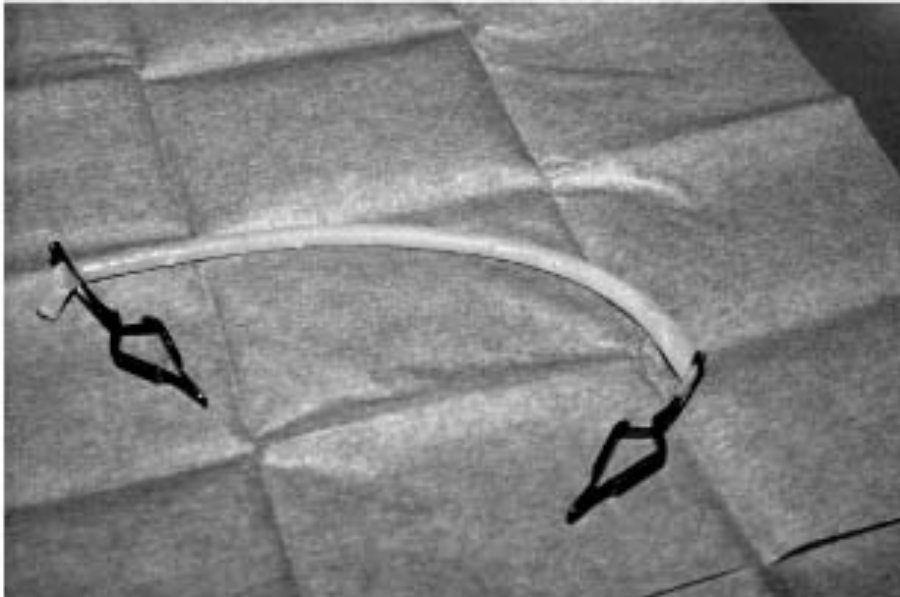
- Sono stati inizialmente utilizzati all'inizio della chirurgia vascolare. Sono presi da cadaveri e criopreservati. Ma sono stati abbandonati per i fenomeni degenerativi a cui avevano partecipato. L'interesse per il loro uso in caso di infezione di protesi nella circolazione periferica si è rinnovato (Bahnini, J.Vasc.Surg., 14, 98, 1991).
- L'idea è di prendere diversi omotrapianti arteriosi da un donatore di organi e conservarli per un periodo di giorni o settimane a 4 ° C; in questo modo l'innesto sarebbe disponibile per sostituire una protesi arteriosa infetta.

Sostituti biologici chimicamente trattati (Bioprotesi)

- Il trattamento consiste nella "reticolazione" con gluteraldeide (reticolazione chimica di molecole di collagene).
- Il trattamento elimina l'antigenicità e aumenta la resistenza alla trazione, ma anche l'infragilimento.
- Le bioprotesi non sono vitali e il rivestimento dell'endotelio è assente. I fattori limitanti sono quindi l'assenza di potenzialità riparative (guarigione) e infragilimento strutturale della parete del collagene.
- Eterograft bovino:
 - Carotide di vitello
 - Arterie mammarie bovine interne
- Le principali complicanze sono espansione, biodegradazione (calcificazione, disintegrazione), infezione e formazione di cisti.
- Questi innesti sono riservati ai pazienti che necessitano di procedure di accesso ematico secondario in emodialisi, plasmaferesi e / o chemioterapia.

Bioprotesi

Vena umbelicale
Carotide bovina



Pericardio Bovino

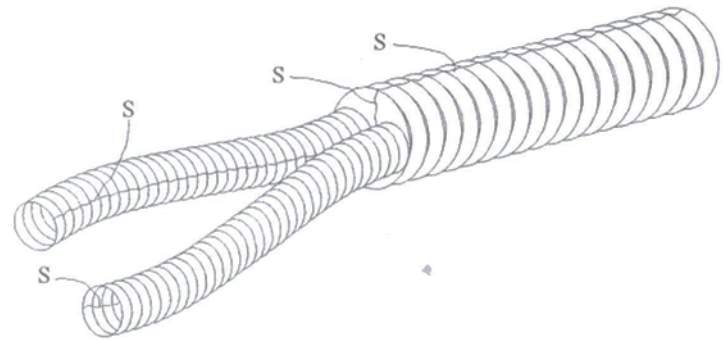


Figura 8.5 *Protesi vascolare in pericardio bovino trattato chimicamente e corrugato. Con S sono indicate le suture necessarie per realizzare la protesi.*

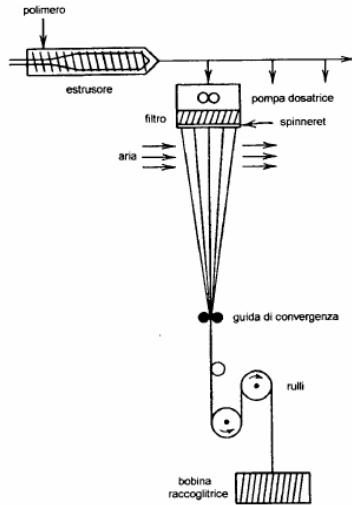
Vena Umbelicale Umana(HUV)

- Viene preparato reticolando il collagene con glutaraldeide.
- Al fine di aumentare la stabilità e ridurre la probabilità di espansioni del tubo di collagene è rinforzato con un tessuto a maglia in poliestere (Dacron).
- Difetti: biodegradazione del collagene, con progressiva espansione e, in alcuni casi, formazione di aneurismi e colonizzazione batterica. Ci sono problemi associati all'assorbimento dei lipidi che possono favorire il processo di biodegradazione. Le indicazioni per l'HUV sono limitate al loro uso come dispositivi per l'accesso ematico e il bypass degli arti inferiori quando non è disponibile la vena autologa (in alternativa alla vena safena in pazienti con aspettativa di vita insufficiente).

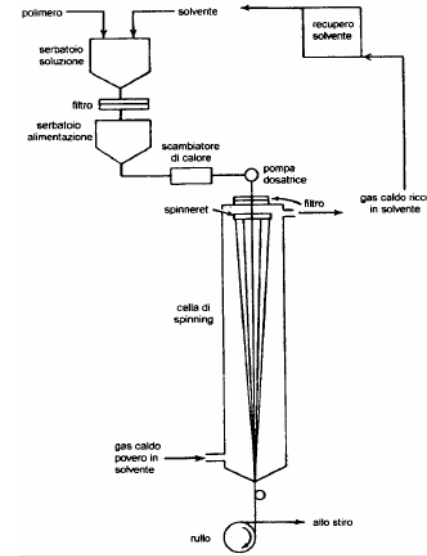
Protesi vascolari sintetiche

Protesi tubolari realizzate in fibre polimeriche sintetiche (Vinyon, Ivalon, Orlon, PTFE, PET, Pus, Silicones)

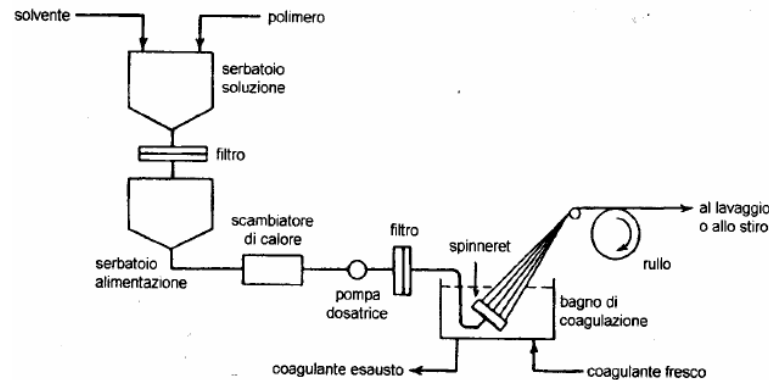
Melt spinning



Dry spinning

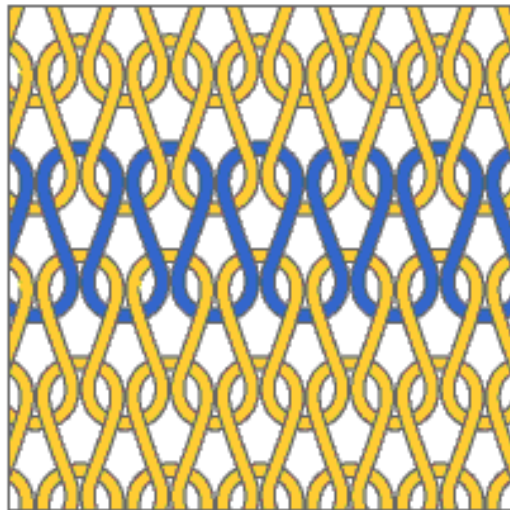
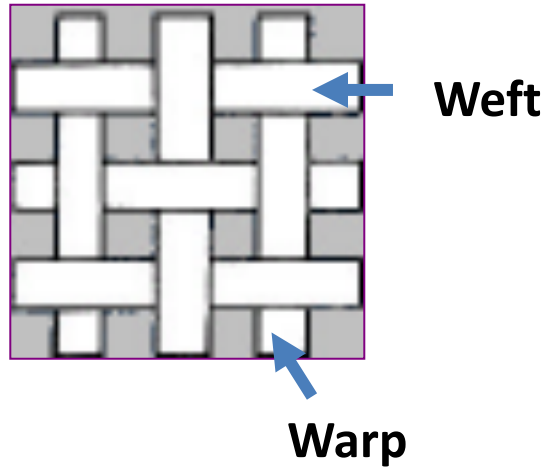


Wet spinning

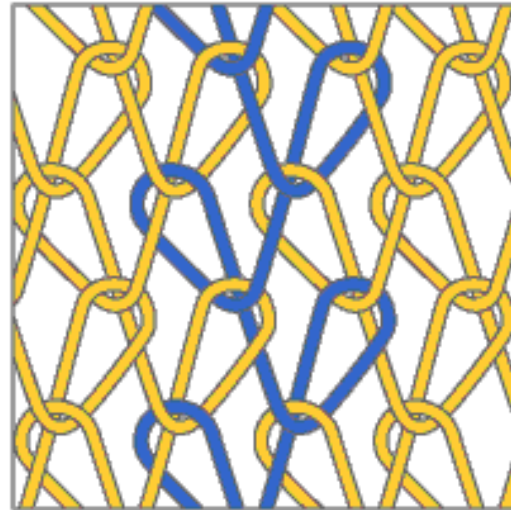


Tessitura

Woven



Weft knitting



Warp knitting

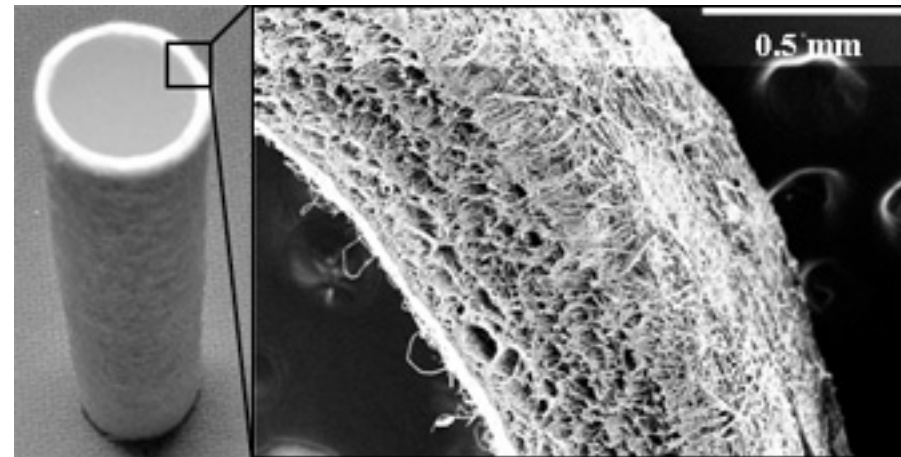
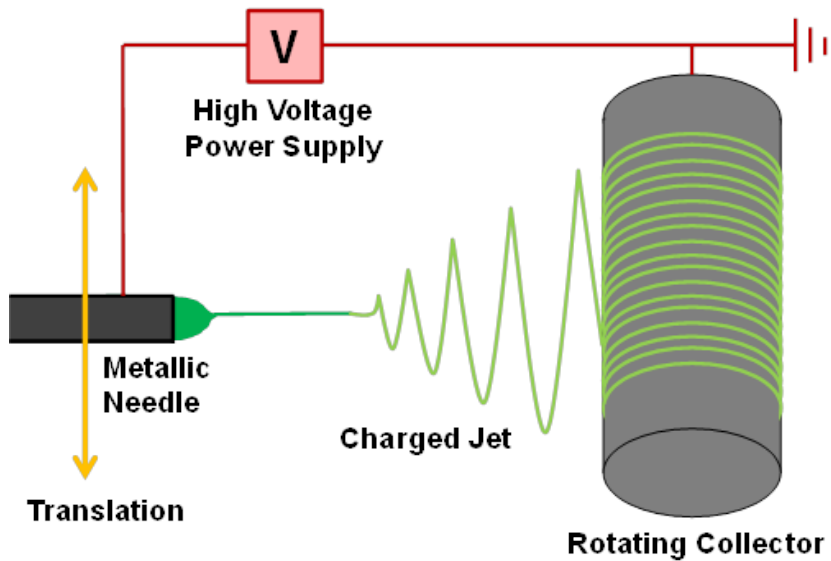
Fabbricazione delle protesi

- Tecniche aggiuzionali:
 - **Velour graft**, composto da numerosi filamenti ancorati alla superficie dell'innesto intrecciato o lavorato a maglia. L'innesto può essere planare, con o senza velour, oppure presente interno, esterno o entrambi.
 - **Electrospun graft**, fabbricato tramite elettrospinning su collettore cilindrico rotante

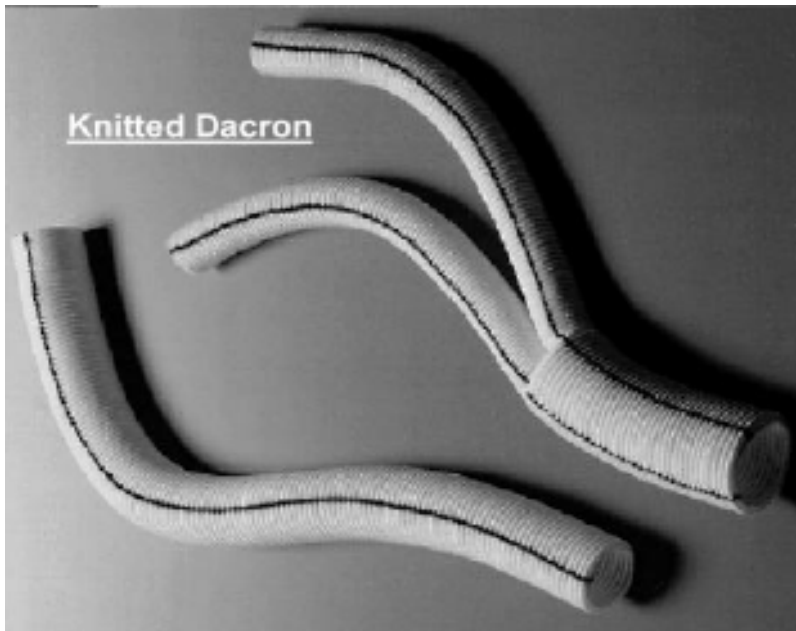


Fabbricazione delle protesi

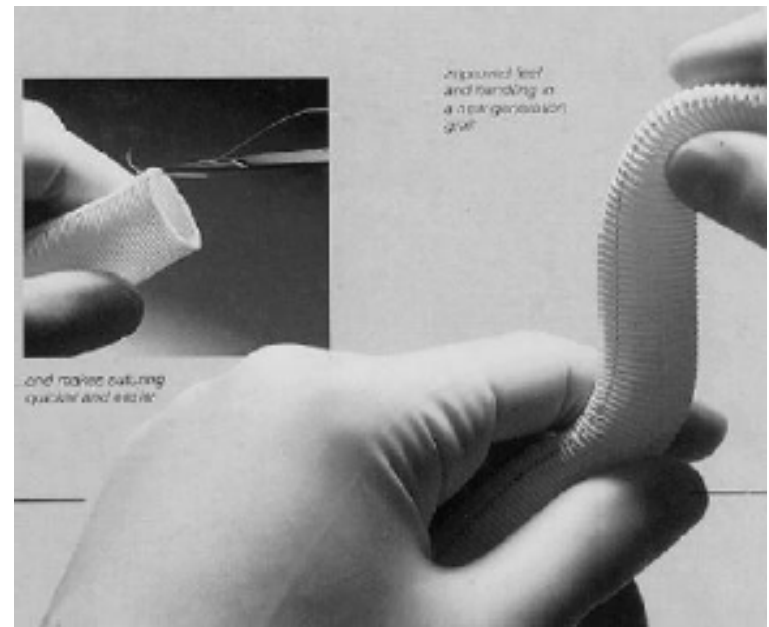
- Electrospinning



Protesi di Dacron®

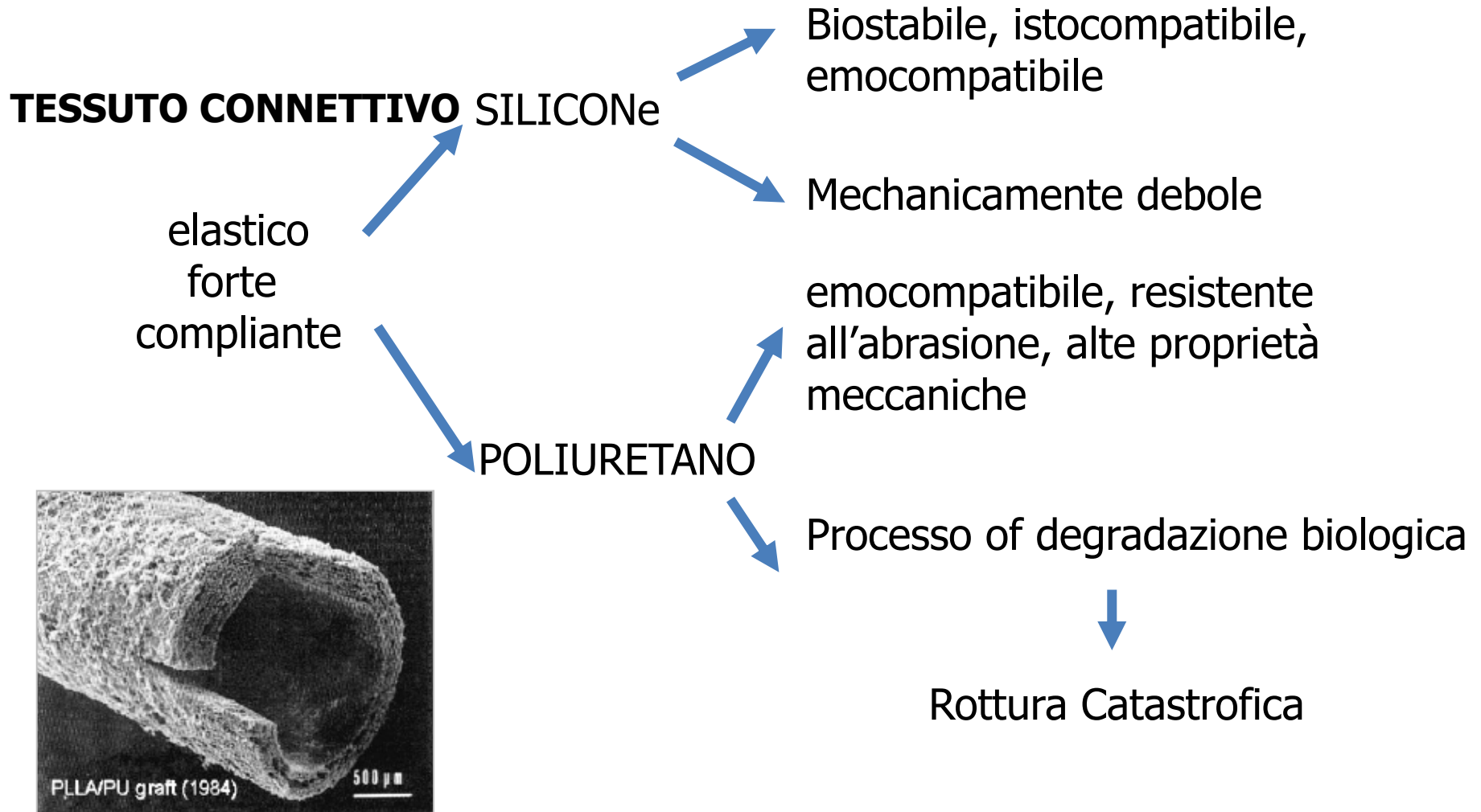


Knitted Dacron



Woven Dacron

Materiali alternativi: POLIURETANI E SILICONI



Tecniche di caratterizzazione delle protesi

- Caratterizzazione dei seguenti parametri:
 - compliance,
 - permeabilità
 - porosità,
 - resistenza allo stress tensile,
 - resistenza allo scoppio
 - Durata (fatiga)

Compliance

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{\pi(R+\Delta R)^2 L - \pi R^2 L}{\pi R^2 L}$$

Expanding and simplifying, we get

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{2R\Delta R + \Delta R^2}{R^2}$$

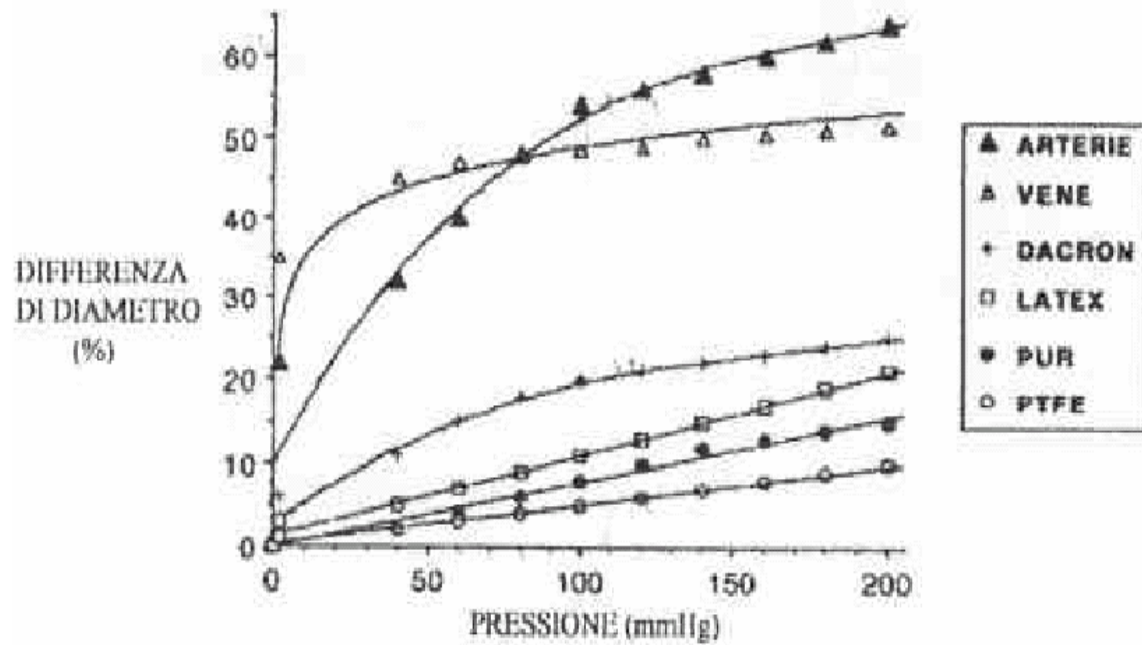
Since Δa is small, the higher power term can be neglected and hence, the volumetric strain will be given by the relationship

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{2\Delta R}{R}$$

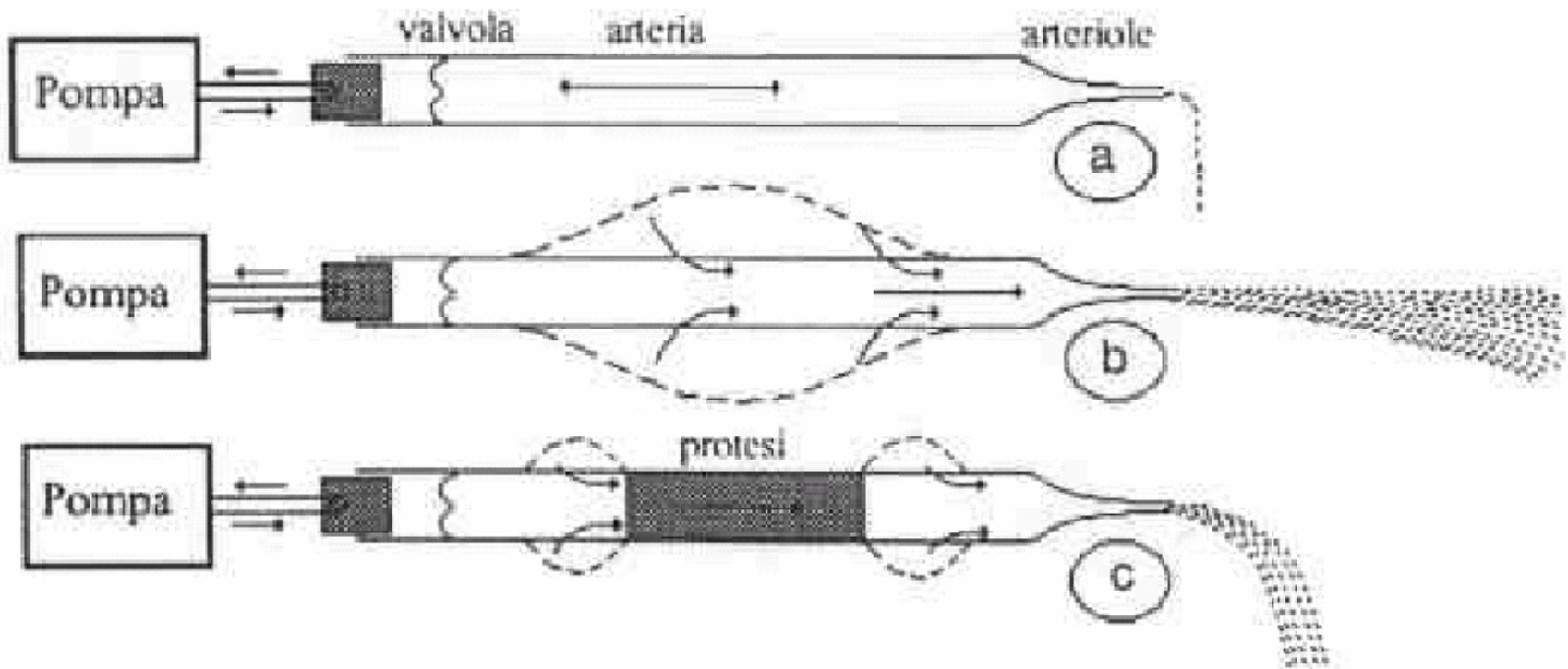
Neglecting the factor 2, the compliance can be written as

$$C = \frac{\Delta a}{a\Delta p}$$

Compliance



Compliance



Permeabilità

- $P = Q/A$
 - Q = flusso (ml/min)
 - A = area (cm²)
- Un'alta permeabilità favorisce il processo di guarigione but aumenta il rischio di emorragia

Dacron	Permeabilità [ml/min*cm ²]	Precoagulazione
Protesi a rete	50÷200	No
Protesi a maglia	2000 (media)	Sì
Protesi con velour	1300 (uniforme)	Sì

Porosità

- Porosità = volume vuoto/volume totale
 - Porosità planare(imaging)
 - Porosità gravimetrica

Proprietà meccaniche

- Effetto di piegamento

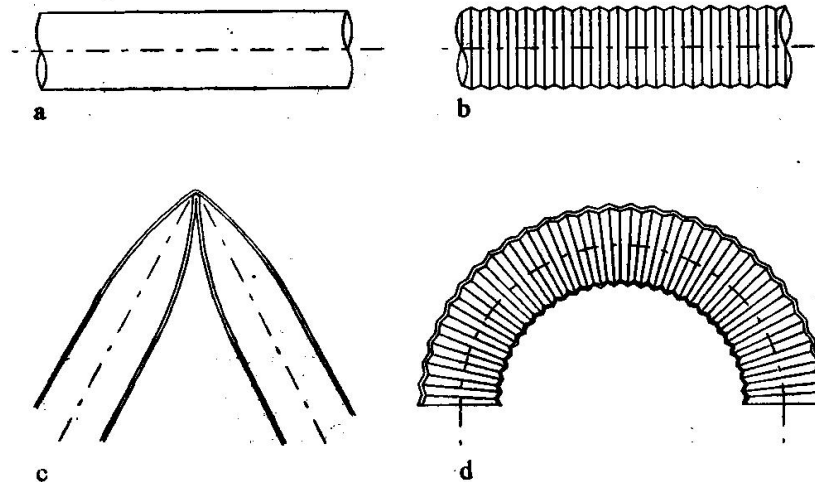
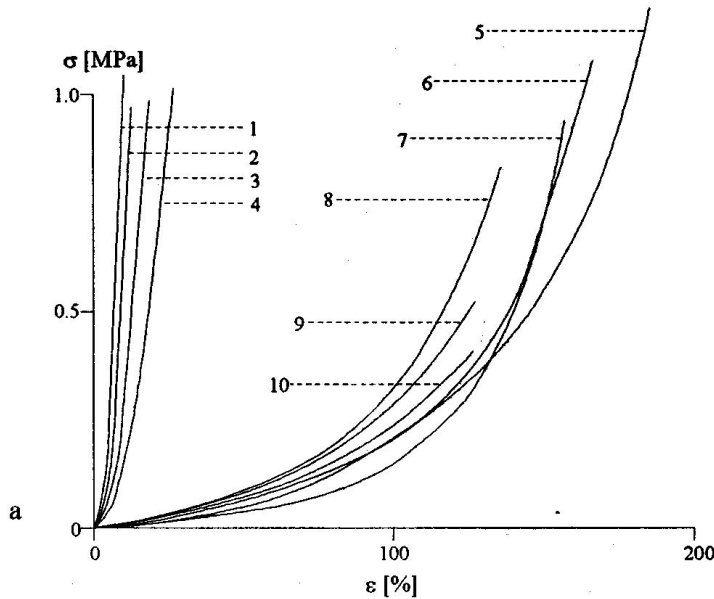


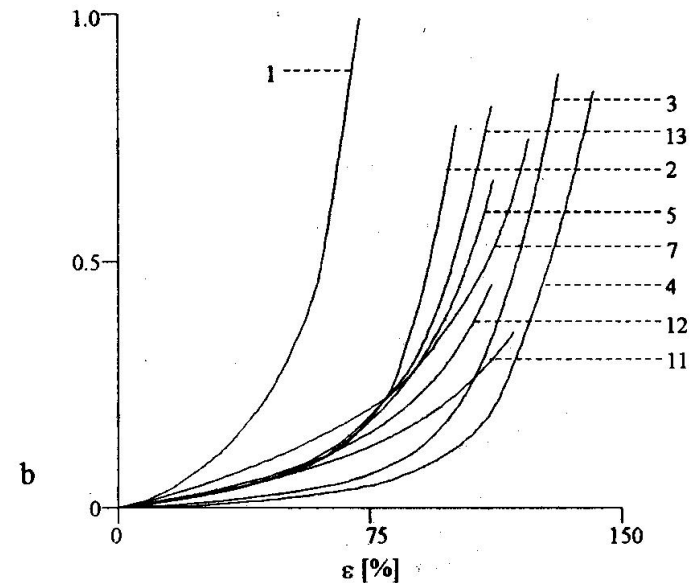
Figura 8.12 Effetto del corrugamento della protesi vascolare sulla sua flessibilità. La protesi non corrugata (a) tende ad occludersi quando viene curvata (c) mentre la protesi corrugata (b) consente curvature senza occlusione del lume (d).

Comportamento meccanico tensile

Circonfrenziale

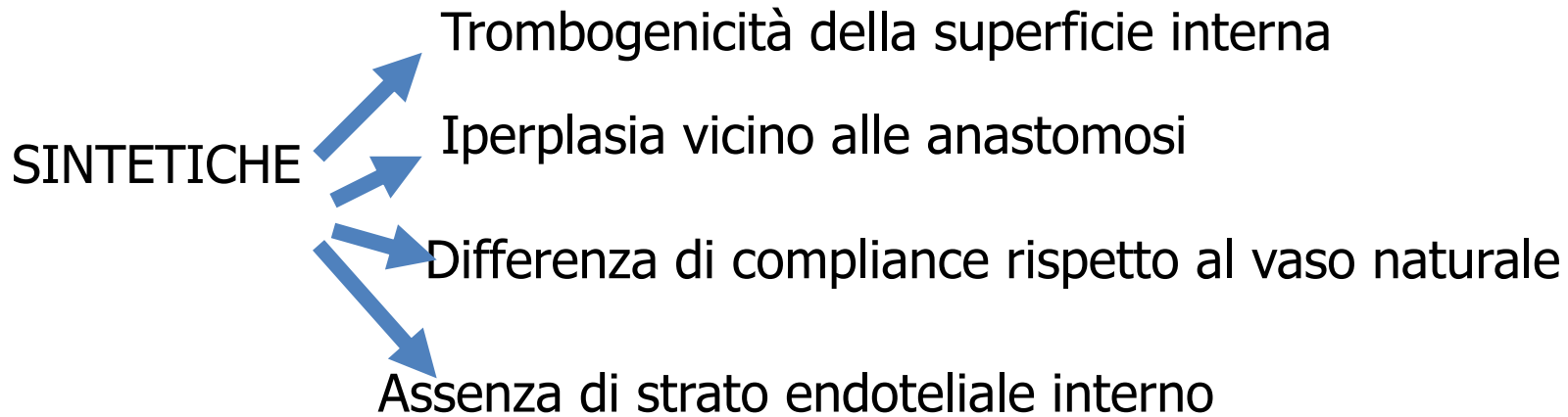
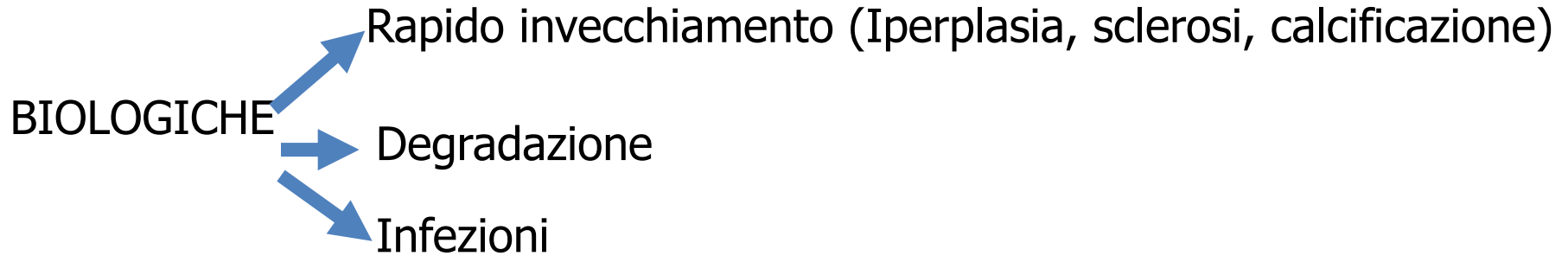


Longitudinale



Comportamento meccanico di protesi vascolari e, per confronto, di tratti di arterie. a: curve sforzo-deformazione in direzione circonferenziale; b: curve sforzo-deformazione in direzione longitudinale. 1: protesi in PET woven; 2: protesi in PTFE woven; 3: protesi in PET knitted; 4: protesi in PTFE knitted; 5: arteria iliaca; 6: aorta addominale distale; 7: arteria femorale; 8: aorta addominale prossimale; 9: aorta toracica distale; 10: aorta toracica prossimale; 11: aorta ascendente; 12: aorta toracica; 13: aorta addominale (da: M Hasegawa e T Azuma 'Mechanical Properties of Synthetic Arterial Grafts', J. Biomechanics, 12, pp. 509-517, 1979).

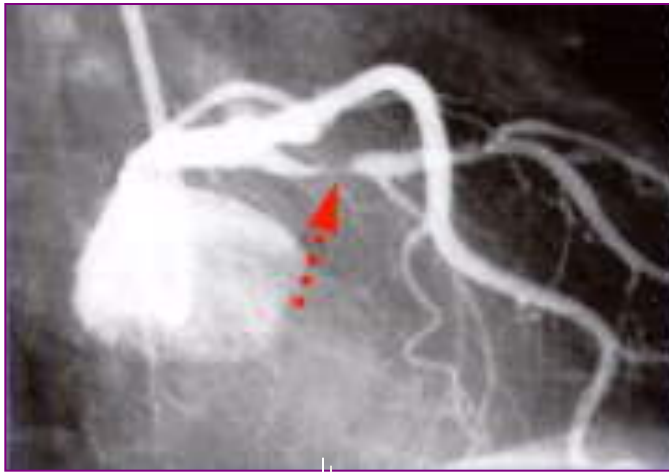
Problemi



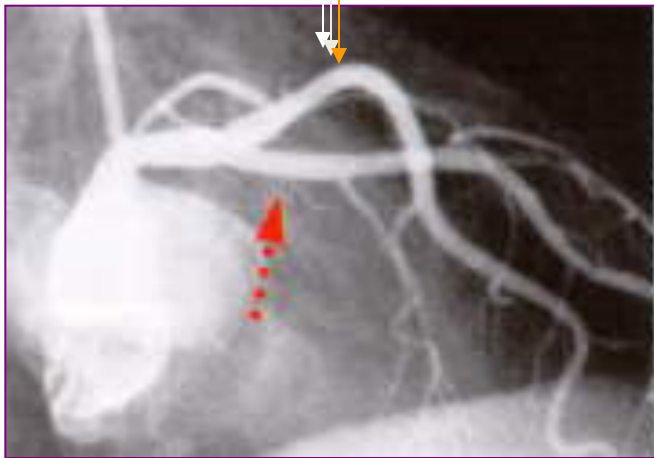
Sostituti vascolari ingegnerizzati, caratteristiche ideali:

- Proprietà simili ai condotti vascolari naturali
- Presenza of anti-trombogenici

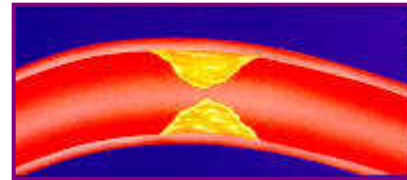
Angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA)/ Stent



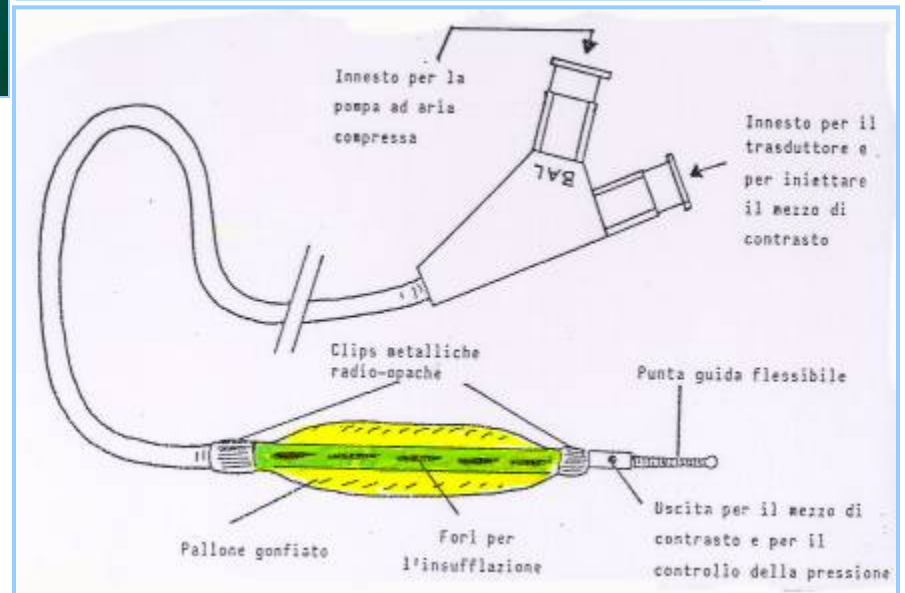
PTCA



Arteria coronarica occlusa

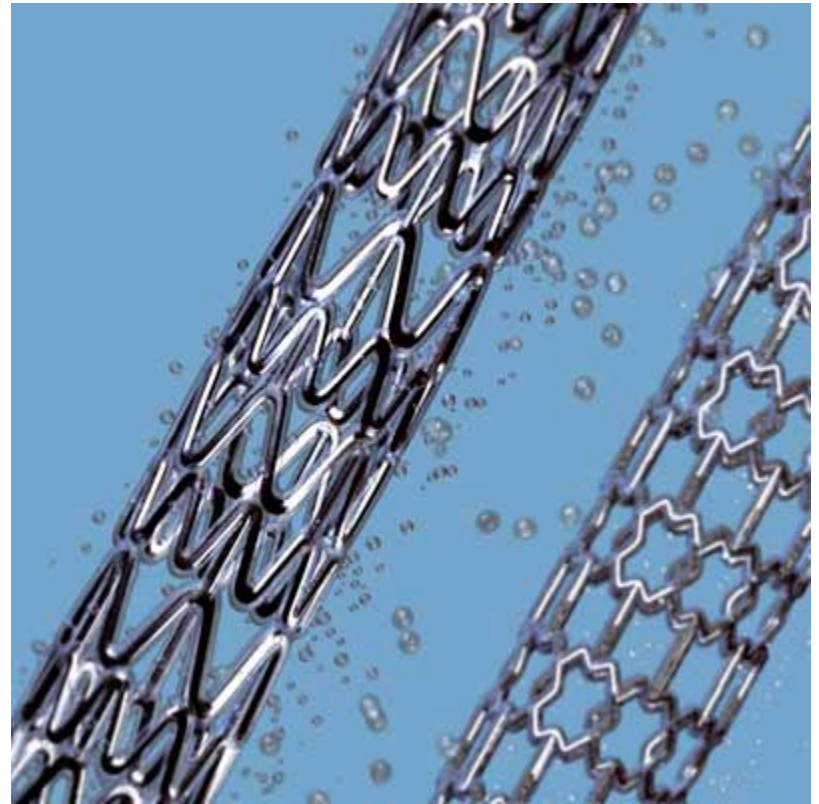
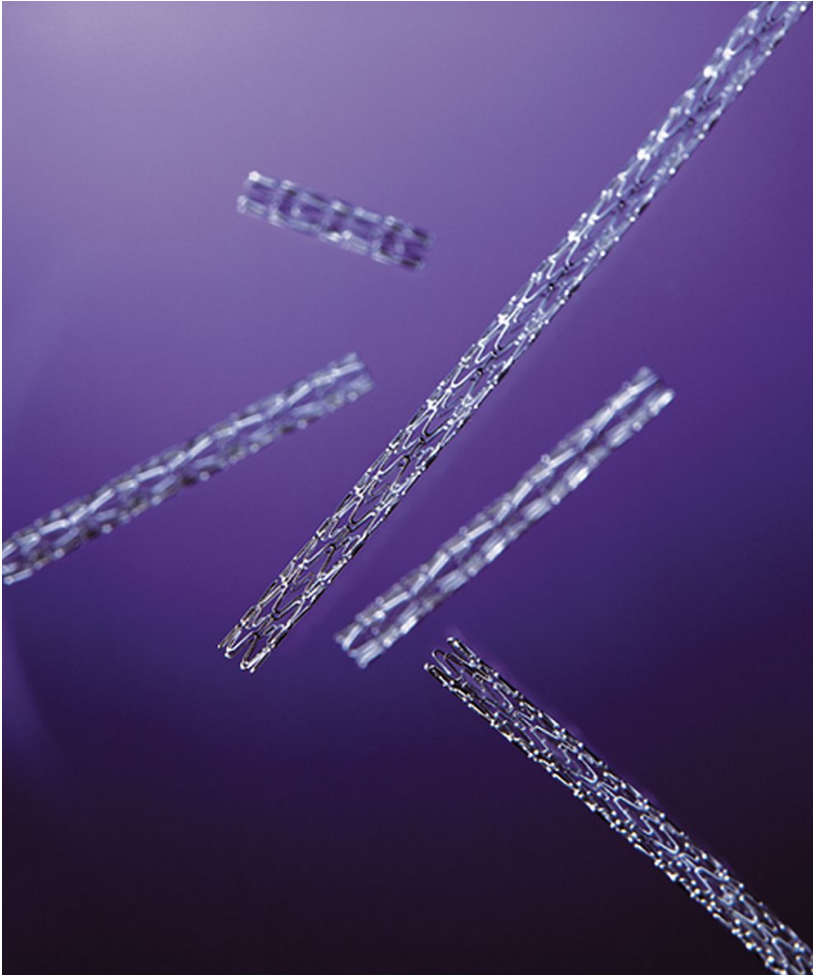


P.T.C.A.

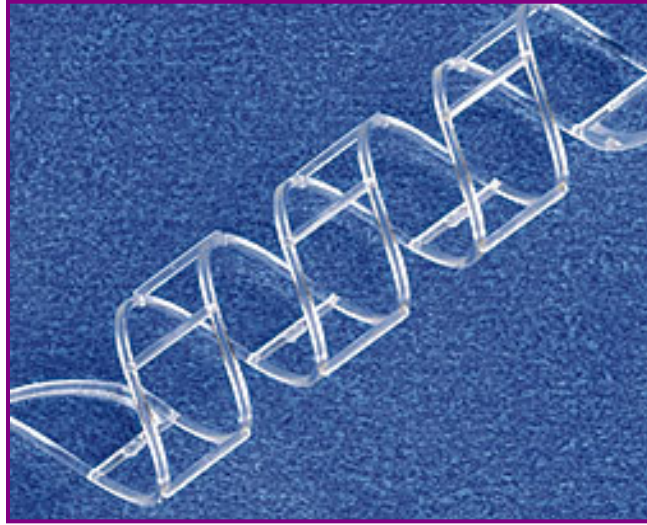


Tipi di stent

La forma della maglia è importante perché influisce sulle caratteristiche meccaniche dello stent



Stents biodegradabili



Materiale: PLLA
pressione di collasso 1-1,3 bar



Stent espandibili (con pallone)

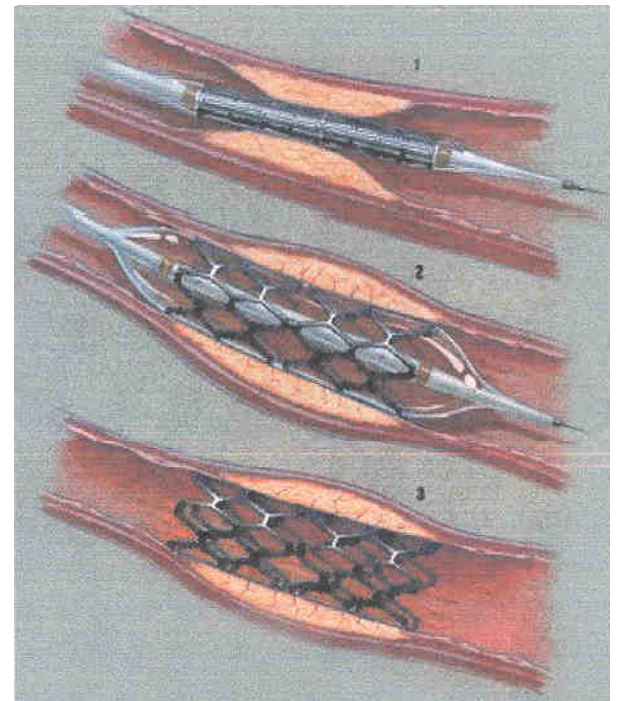
Stent intravascolari : strutture di forma tubolare, montate su un palloncino di angioplastica allo scopo di “supportare” l’arteria stenotica anche dopo l’intervento

Chirurgia non invasiva ⇒ accesso vie periferiche

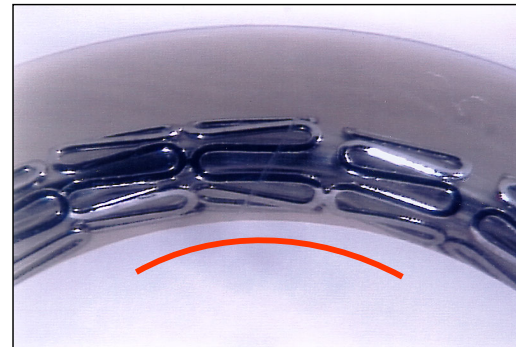
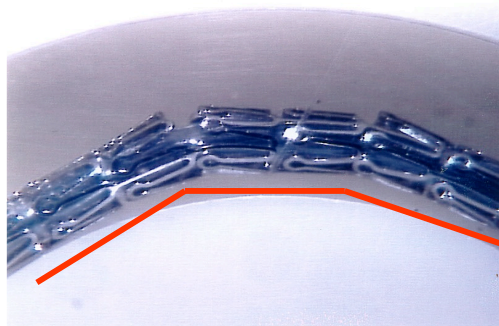
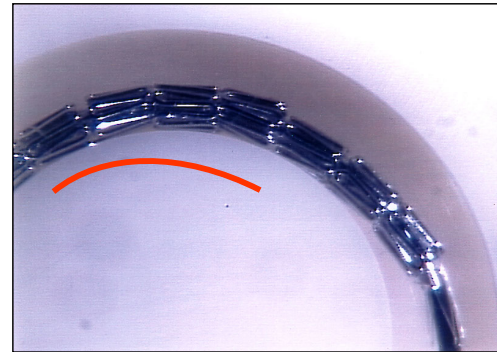
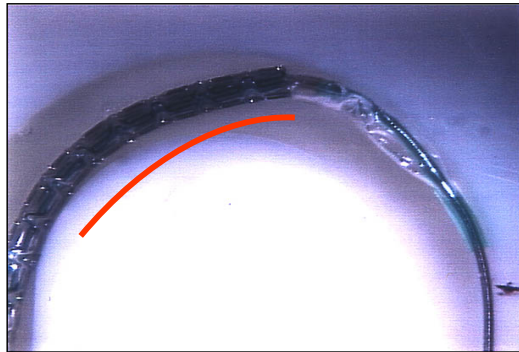
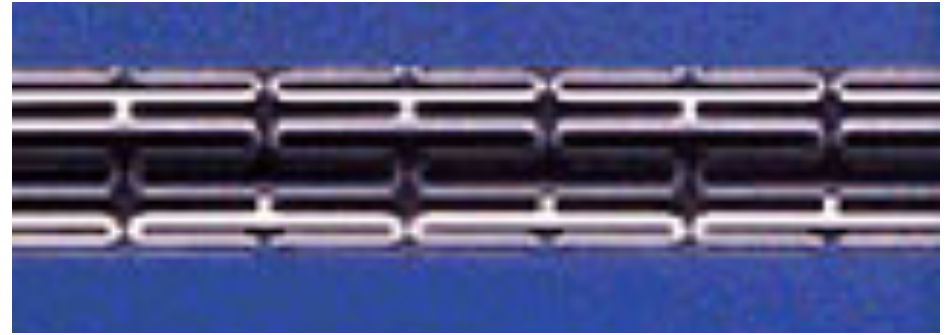
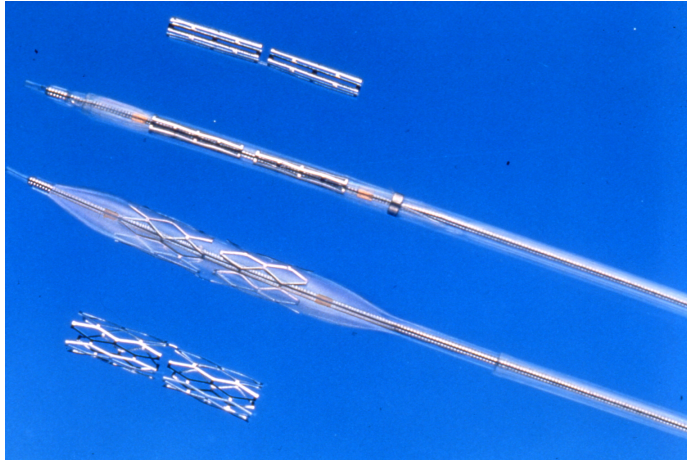
Stent è montato su un pallone da angioplastica

Gonfiando il pallone, lo stent si espande fino a formare una struttura reticolare che apre e supporta l’arteria

Trattasi in generale di un dispositivo permanente (non viene rimosso insieme al pallone da angioplastica !!)



Stent espandibili (con pallone)



Stent e ricerca: considerazioni

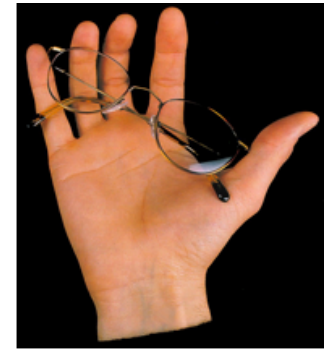
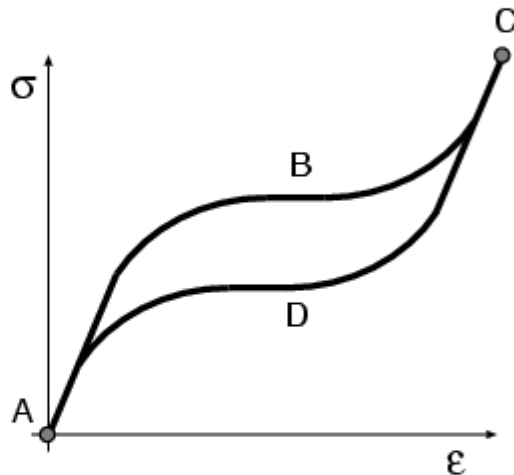
- Dotter (1969) ha descritto il primo impianto di stent nel '69, ma solo dal '90 si è diffuso l'utilizzo della tecnica stent, attesi i miglioramenti rispetto alla semplice angioplastica con palloncino
- Se confrontata con l'angioplastica con palloncino, la maggiore efficacia associata all'uso di stent è provata da numerosi studi clinici
- Ciò malgrado, esistono ancora notevoli problemi tecnici e tecnologici (quali la migrazione, il collasso dello stent, la difficoltà di posizionamento, il trattamento di biforcazioni e tratti curvi)

Nuova generazione stent

Stent autoespandibili : costituiti da una lega a memoria di forma (SMA)

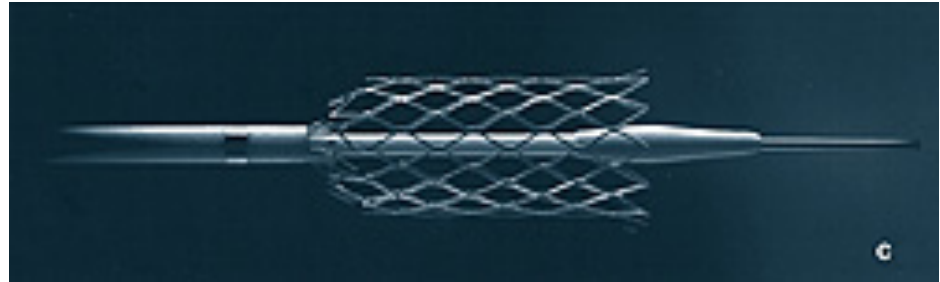
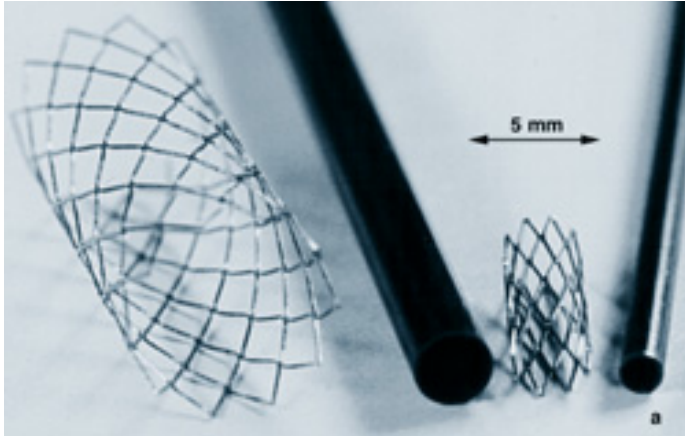
SMA : materiali capaci di recuperare la forma iniziale anche dopo elevate deformazioni

Effetto superelastico



Recupero meccanico

Applicazioni SMA: stent



Stent autoespandibili :

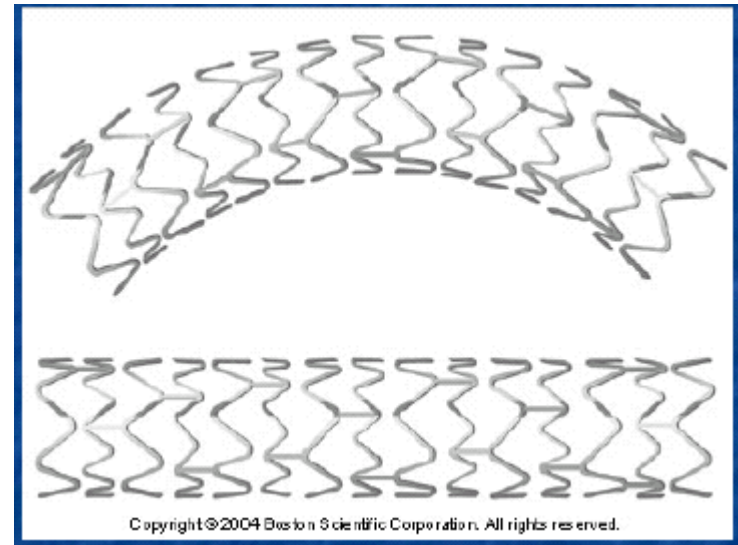
- non necessitano del palloncino
- sistema + semplice
- azione sull'arteria indipendente dall'operatore

DRUG ELUTING STENTS

Drug eluting: Stent che presentano il farmaco nel rivestimento




I farmaci più utilizzati sono:

- Antitumorali
 - Immunosoppressori
 - Antibiotici
 - Antinfiammatori
 - Antiproliferativi
-
- I drug eluting da un lato inibiscono la proliferazione delle cellule muscolari lisce e quindi la restenosi ma inibiscono anche la crescita delle cellule endoteliali.
 - La cinetica di rilascio del farmaco non è ancora ben chiara



DRUG ELUTING STENTS

TRATTAMENTO DELLA RESTENOSI

- Cura farmaceutica tradizionale  Inadeguata in quanto si necessita di una cura localizzata nel sito e controllata nel tempo
- Stent  Quando è sufficiente la sola azione meccanica (stenosi)
- DES  Quando lo stent da solo risulta insufficiente. Combina l'azione meccanica dello stent con i benefici dovuti al rilascio del farmaco

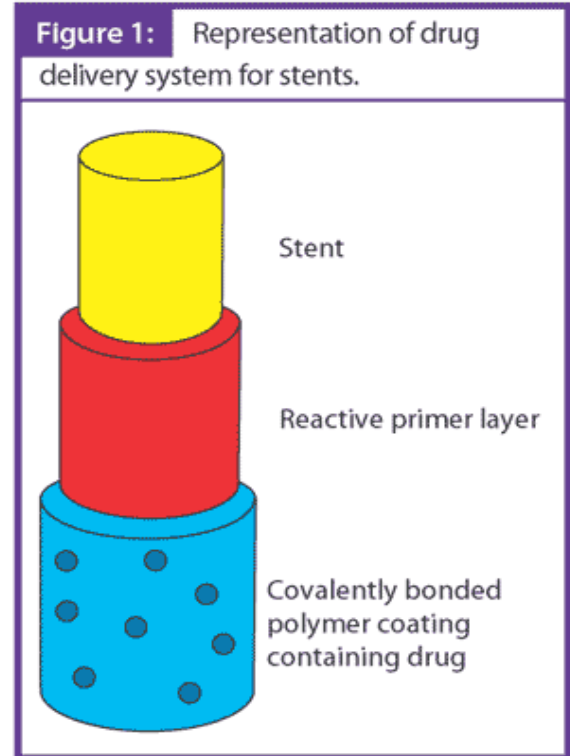
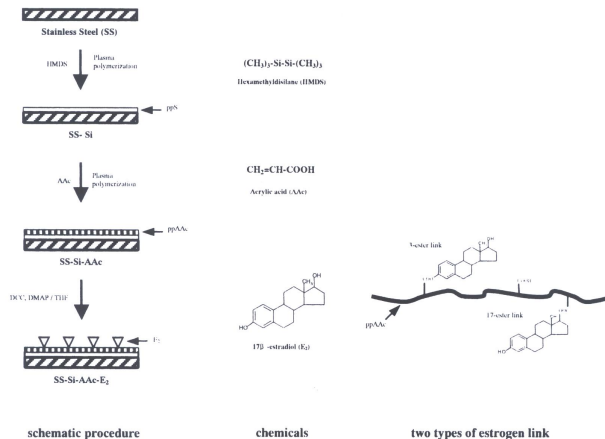
DRUG ELUTING STENTS

Rivestimento polimerico
MULTISTRATO:

❖ Primer → Buona adesione

❖ Coating → Buona dispersione del farmaco

Sistema ACCIAIO-SILANO-ACIDO ACRILICO- ESTROGENO



DRUG ELUTING STENTS

Vantaggi della tecnica

- Riduzione della tossicità e dell'insorgere di reazioni avverse
- Si utilizza una dose di farmaco inferiore rispetto a quella delle terapie convenzionali
- Il farmaco non è esposto alle reazioni biologiche che avvengono nel nostro organismo
- E' possibile controllare non solo la velocità ma anche il sito in cui avviene il rilascio in questo modo il farmaco agisce solo dove è necessario
- Concentrazione più omogenea del farmaco nel sangue

DRUG ELUTING STENTS

Problematiche della tecnica

- Problematiche di sovradosaggio e/o reazioni allergiche
- Formazione di prodotti indesiderati di degradazione
- Necessità di intervento chirurgico per impiantare e/o rimuovere il sistema