



**UNIVERSITÀ
DI PAVIA**

**FACOLTA' DI INGEGNERIA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA CIVILE E ARCHITETTURA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA**

TESI DI LAUREA

**SIMULAZIONE DELL'OSSIGENAZIONE EXTRA-CORPOREA A
MEMBRANA (ECMO)**

Candidato: Beatrice D'Ascanio

Relatore: Prof. Michele Conti
Correlatore: Dott.ssa Anna Ferrarini

A.A. 2019/20

Indice

Sommario	5
Indice figure	6
Indice tabelle	10
Abbreviazioni	11
INTRODUZIONE.....	12
1.1 Preambolo	12
1.2 Sistema circolatorio: piccolo e grande circolo.....	13
1.3 Problemi cardiocircolatori e necessità di circolazione extra-corporea	15
1.4 I componenti base del circuito ECMO e le sue configurazioni (VA- VV-ECMO)	16
1.5 I modelli di ECMO: obiettivi e stato dell'arte	24
1.5.1 Stato dell'arte dei modelli in vitro per ECMO.....	24
CAPITOLO 2.....	35
2.1 Modello sistema arterioso e venoso	35
2.2 Vasi circolatori e misure geometriche	35
2.3 Progettazione del modello tridimensionale con Inventor.....	38
2.4 Stampaggio:	41
2.4.1 Stampa 3D.....	41
2.4.2 Materiale Agilus30	43
2.4.3 Circuito effettivo	44
CAPITOLO 3.....	46
3.1 Introduzione allo studio di modelli arteriosi in fluidodinamica e corrispettivi in elettronica	46
3.2 Modello di <i>Westerhof</i> : principi di base.....	47
3.3 Implementazione mediante software Simulink.....	49
3.4 Confronto articolo e curve.....	51
CAPITOLO 4.....	54
4.1 Equazioni del consumo di ossigeno negli organi	54
4.2 Anatomia e fisiologia del rene	56

4.3 Metabolismo e consumo di ossigeno nel rene	58
4.4 Cenni di anatomia del Cervello	61
4.5 Consumo di ossigeno nel cervello	62
4.6 Cenni di anatomia del fegato.....	65
4.7 Metabolismo dell'ossigeno nel fegato.....	66
CAPITOLO 5.....	69
5.1 Implementazione ECMO.....	69
5.2 Paziente sano vs paziente in cECMO e pECMO	70
5.3 Simulazione con cannule differenti	74
CAPITOLO 6.....	79
6.1 Conclusioni e limiti.....	79
Appendice A: soluzioni	80
Ringer Lattato	80
Soluzione fisiologica.....	80
Appendice B: codici Matlab	81
Ringraziamenti.....	88
Bibliografia.....	89

Sommario

L'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) è una procedura salva-vita, invasiva, cui si ricorre nei soggetti con insufficienza cardiaca o respiratoria grave, mediante supporto delle funzioni vitali attraverso la circolazione extracorporea.

Il potenziale paziente sottoposto alla terapia deve essere monitorato ventiquattr'ore su ventiquattro da un team multidisciplinare ben addestrato, poiché si possono verificare numerose potenziali complicazioni. Come ausilio alla formazione del personale, si ricercano strumenti sempre più validi: simulatori che mettano in rilievo le problematiche e/o gli scenari possibili.

Il presente lavoro di tesi nasce da un contesto di ricerca tra l'università di Pavia ed il Policlinico San Matteo di Pavia, con lo scopo di sviluppare un simulatore estremamente realistico da poter sfruttare sia nella didattica che nella ricerca.

Questo sarà caratterizzato da una parte hardware o meglio anatomica, con la produzione di un prototipo di sistema arterioso e venoso stampato in 3D. Ed una parte software in cui si vuole sviluppare le equazioni che legano le pressioni, le portate ed il consumo di ossigeno in un organo, tra linea arteriosa e venosa.

Sono stati utilizzati diversi software: *Inventor student edition* per il prototipo del modello vascolare in 3D. *Simulink* per il sistema cardio-circolatorio in silico, e per la simulazione dell'ECMO, infine, *Matlab* per l'implementazione delle equazioni del metabolismo di O_2 .

In conclusione, è stata raggiunta la realizzazione di un simulatore ECMO in silico ed il progetto per la produzione del prototipo da stampare in 3D, che si pone come punto di partenza dell'idea innovativa iniziale.

Indice figure

Figura 1. Circolazione polmonare e sistemica.	14
Figura 2. Incremento dei centri e dell'utilizzo di ECMO dal 1990 al 2019 (5).....	17
Figura 3. Schema di un circuito di ECMO veno-venosa. Il sangue dalla vena cava inferiore viene drenato attraverso una cannula nella vena femorale destra. Quindi, il sangue passa attraverso la pompa di propulsione e la membrana dell'ossigenatore, ritornando al sistema venoso del paziente attraverso la vena giugulare interna destra.....	17
Figura 4. Schema di un circuito ECMO veno-arteriosa. Il sangue dalla vena cava inferiore viene drenato attraverso una cannula nella vena femorale destra. Quindi, il sangue passa attraverso la pompa del sangue e la membrana di ossigenazione, tornando al sistema arterioso del paziente attraverso l'arteria femorale sinistra.	18
Figura 5. Cannule percutanee: a sinistra cannule venose, a destra cannula arteriosa (disegni cannule Bio-Medicus – Medtronic) (6).	20
Figura 6. Pompa centrifuga a sinistra una campana (pumphead) con indicazione delle vie in ingresso (inlet) ed uscita (outlet) e loro caratteristiche (Affinity CP – Medtronic); a destra alcuni altri esempi di campane allocate nei rispettivi motori.	21
Figura 7. Esempi dell'unità di controllo: in alto Cardiohelp System (Maquet); in basso Revolution (Sorin group); al centro, Centrimag (Levitronix) e Bio-Console 560 (Medtronic).	21
Figura 8. L'Ossigenatore: schema di funzionamento in sezione. A sinistra lato venoso con inlet flusso sangue venoso, a destra lato arterioso e outlet flusso di sangue ossigenato. Negli ingrandimenti fibre continue di PMP. Gli scambi tra interno, flusso di gas, ed esterno, flusso sanguigno, sono dovuti ai gradienti di pressione. In alto un esempio di esami emogasanalitici pre/post ossigenatore: il ph deve rimanere in un range di valori 7,35-7,45 ed indica l'equilibrio acido-base, la pO2 normalmente è fra gli 80-100 mmHg, si può vedere come viene incrementata notevolmente dopo il passaggio del sangue nell'ossigenatore, mentre la pCO2 deve essere tra i 35-45 mmHg. I valori ossimetrici riportati riguardano l'emoglobina (9,3-9,5 g/dl) e la saturazione di ossigeno nel sangue.....	22
Figura 9. Gas blender o miscelatore dei gas, a sinistra visione frontale con manopole di controllo, a destra veduta posteriore con connessioni ai gas freschi in ingresso ed in uscita verso l'ossigenatore.	23
Figura 10. Dettagli del pannello di controllo e connessioni in uscita per il rifornimento di H ₂ O all'ossigenatore e ritorno in entrata.....	24
Figura 11. PRISMA diagramma del metodo di ricerca bibliografica effettuato.....	25

Figura 12. Modello in vitro dell'articolo: a sx il circuito sistemico che funge da pozzo di ossigeno e fonte di anidride carbonica, si vedono il reservoir, la pompa e le tre membrane, a dx il circuito di prova con i siti di campionamento per saturazione.....	27
Figura 13. Vista anteriore del manichino neonatale. Il palloncino bianco rappresenta il polmone sinistro, le cannule erano collegate tra loro da un lato all'altro.....	29
Figura 14. Circuito sperimentale ECLS.....	31
Figura 15. Diagramma schematico del circuito ECMO connesso a due ossigenatori.....	32
Figura 16. Modello in vitro costituito dalla parte paziente con due serbatoi, un "occluder"(funge da cuore), ed un circuito ECLS con le modifiche per la rilevazione dei microemboli.....	33
Figura 17. Modello sistema arterioso (rosso) e venoso (blu) progettato con Inventor, con le misure della Tabella 2.....	40
Figura 18. Primi pezzi del prototipo progettato, in Agilus30. A sinistra si possono notare i connettori di un colore verde e come verranno uniti alla fine del processo. A destra si nota quanto il fotopolimero risulti compliant e deformabile.....	45
Figura 19. Segmento di arteria secondo il modello di Westerhof, chiamato π -network (simmetrico): vi sono i due condensatori, la rete RL, la resistenza R_0 in parallelo, e la disposizione di collegamento dei vari blocchi.	48
Figura 20. Schema del workspace di simulink, con il blocco della funzione in ingresso (fcn) ed i visualizzatori di corrente (corrente1) e tensione (tensione1) con le adeguate conversioni da elettriche a valori emodinamici ($1/752$ e $c=1/1333$). In basso a destra il primo blocco che riproduce l'arco aortico (2A).....	50
Figura 21. Fcn, funzione di ingresso presa dal modello di Westerhof. Asse x variabile temporale, indipendente, u variabile indipendente rappresenta il flusso/corrente in ingresso.	50
Figura 22. Curve di pressione, sopra, e flusso, sotto, dei segmenti di arco aortico, aorta toracica, aorta addominale ed infine aorta femorale. Ricavate a sinistra dallo studio di Alastruey ed a destra dal modello di Westerhof implementato mediante Simulink. Come si evince i valori non sono esattamente identici ma l'andamento fisiologico è rispettato.	52
Figura 23. In alto un confronto del flusso sanguigno nell'arteria renale destra, sempre dai due modelli in considerazione. Sotto il confronto del flusso sanguigno dell'arteria comune carotidea sinistra.	53
Figura 24. Curva di saturazione dell'emoglobina. La saturazione della molecola (asse verticale sx), ed il contenuto di ossigeno nel sangue (asse verticale dx) sono messi in relazione con la pressione parziale di ossigeno. La linea rossa rappresenta la quantità di ossigeno disciolto nel plasma. P_{50} rappresenta la pressione parziale di ossigeno necessario a saturare il 50% di emoglobina.....	55

Figura 25. Il rene e la sua vascolarizzazione con dettaglio dell'organizzazione funzionale del nefrone.	57
Figura 26. Autoregolazione del flusso e della filtrazione glomerulare. Si evince che nel range fisiologico della pressione arteriosa (70-180 mmHg) il flusso ematico renale FER(=RBF) vari poco e la velocità di filtrazione glomerulare VFG (=GFR) rimane circa costante, mentre il volume urinario VU cresce con il crescere della pressione.	58
Figura 27. Influenze emodinamiche dell'ossigenazione renale. Essa è determinata da un equilibrio tra consumo e trasporto di ossigeno. I fattori di sx influenzano il RBF che a sua volta risulta proporzionale al trasporto di O ₂ . Analogamente i fattori di dx influenzano il GFR ed esso è strettamente legato al consumo di O ₂ . Infine, lo shunt controcorrente riduce l'assorbimento di O ₂ da parte del tessuto renale.	60
Figura 28. Curva dell'equazione 5, consumo totale dell'ossigeno dei reni.	60
Figura 29. Vascolarizzazione della testa e del collo: partendo da sinistra visione dal basso, mostra le arterie vertebrali, basilare e carotidi interne, cerchiato in nero il circolo di Willis. Visione sagittale del sistema arterioso. Infine, vene della testa e del collo le principali sono le vene giugulari interna ed esterna.....	62
Figura 30. Schema dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale. In nero curva Flusso–Pressione, “plateau auto-regolatorio”. L'autoregolazione cerebrale mantiene il CBF stabile, quando la pressione arteriosa è mantenuta all'interno di limiti superiore ed inferiore (60-150 mmHg). In rosso i cambiamenti delle resistenze vascolari cerebrali. Una volta raggiunti i limiti di autoregolazione, la resistenza cerebrovascolare non può essere corretta per ulteriori variazioni di pressione e il cervello diventa "pressione passiva", come rappresentato dalla porzione lineare della curva <60 mmHg (limite inferiore) o >150 mmHg (limite superiore).	63
Figura 31. Schema a blocchi dei meccanismi di regolazione del flusso sanguigno al cervello. Essi mantengono costante il consumo di ossigeno all'organo.....	64
Figura 32. Curva del consumo di ossigeno al cervello, equazione 6.	65
Figura 33. Anatomia del fegato con dettaglio dei vasi e cistifellea in verde.	66
Figura 34. Schema a blocchi, sono rappresentate le variazioni e le influenze del flusso ematico epatico.	67
Figura 35. Curva del consumo di ossigeno al fegato, equazione 9.	68
Figura 36. Partendo da sinistra generatore di corrente della portata cardiaca e tool per la visualizzazione della corrente e tensione in matlab, resistenza in parallelo per il corretto funzionamento del generatore. Al centro blocco ECMO collegato in modalità centrale all'arco aortico.....	70

Figura 37. Esempio di ECMO con cannulazione arteriosa nell'arco aortico, la pompa e la console sono il corrispettivo generatore ECMO di Simulink.	71
Figura 38. Visione del workspace di Simulink con ECMO periferico introdotto subito dopo il primo blocco del segmento arterioso femorale destro.....	71
Figura 39. Schema ECMO con cannula inserita nella femorale destra.	72
Figura 40. Blocco ECMO, generatore di corrente con costante in ingresso pari a 75200 A corrispondente ad un flusso di 6 L/min, che simula la pompa e circuito CRL come da Westerhof, implementazione della cannula.....	72
Figura 41. Flussi ottenuti dal modello di simulink, in blu pseudopaziente sano, in rosso modello con ECMO periferico ed in giallo ECMO centrale. Le maggiori differenze tra i due ECMO sono in prossimità di dove è inserito l'ECMO (generatore).....	74
Figura 42. Risultati simulazione con cannule specifiche per cECMO e pECMO, in alto i flussi medi uscenti da alcuni segmenti arteriosi in L/min. In basso VO_2 in ml/min del cervello, reni e fegato. .	77

Indice tabelle

Tabella 1. Elenco e breve descrizione degli articoli selezionati.	26
Tabella 2. Misure dei diametri del modello del sistema venoso (a sinistra) e arterioso (a destra). ...	38
Tabella 3. Caratteristiche objet 260 connex3 (30).	43
Tabella 4. Proprietà del materiale Agilus30 (30).	44
Tabella 5. A sinistra paragone tra le grandezze idrauliche e le corrispettive elettriche. A destra circuito usato nel modello di Noordergraaf.	47
Tabella 6. Valori utilizzati nelle equazioni. Il flusso Q è un valore medio preso dal modello di Westerhof implementato. Nel fegato si deve considerare oltre l'arteria epatica, la vena porta (Pv) e la vena epatica (Hv).	56
Tabella 7. Valori del circuito RL.	73
Tabella 8. Flussi medi nei segmenti arteriosi considerati.	73
Tabella 9. Valori del circuito RL per le due cannule selezionate.	76

Abbreviazioni

- ECMO ossigenazione extracorporea a membrana;
- ECLS supporto vitale extracorporeo;
- ELSO Extracorporeal Life Support Organization
- ARDS sindrome da distress respiratorio acuto;
- CVD malattie cardiovascolari;
- H1N1 influenza suina;
- BPCO bronchite cronica;
- O₂ elemento di ossigeno;
- CO₂ diossido di carbonio;
- SvO₂ saturazione venosa di ossigeno;
- SaO₂ saturazione arteriosa di ossigeno;
- Hb emoglobina;
- Rpm dall'inglese revolutions per minute, unità di misura della velocità di rotazione
- PMP polimetilpentene
- FGF fresh gas flow
- DLVV cannula venosa a doppio lume
- CO gittata cardiaca (cardiac output)
- FiO₂ frazione ispirata di O₂
- CPD citrato fosfato destrosio
- MB microemboli
- 3D tridimensionale
- GFR velocità di filtrazione glomerulare
- RBF flusso sanguigno ai reni
- LBF flusso sanguigno al fegato
- CBF flusso sanguigno al cervello

INTRODUZIONE

1.1 Preambolo

L'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) è una procedura salva-vita, invasiva, cui si ricorre nei soggetti con insufficienza cardiaca o respiratoria grave, mediante supporto delle funzioni vitali attraverso la circolazione extracorporea. Il paziente collegato all'ECMO deve essere monitorato ventiquattr'ore su ventiquattro da un team multidisciplinare ben addestrato, poiché possono svilupparsi numerose potenziali complicazioni, in questo metodo. Il professionista sanitario qualificato, deve guardare oltre cinquanta variabili e intervenire rapidamente per valutare e risolvere ogni data emergenza (1). Pertanto, l'addestramento del personale vede lo sviluppo di simulatori sempre più realistici che mettano in rilievo le problematiche o gli scenari.

Lo scopo del presente lavoro è sviluppare un simulatore da utilizzare per allenamento del personale socio-sanitario e ricerca scientifica.

Sarà caratterizzato da una parte hardware o meglio anatomica, che vedrà la produzione di un prototipo di sistema arterioso e venoso stampato in 3D. Ed una parte software in cui si vuole sviluppare le equazioni che legano le pressioni, le portate ed il consumo di ossigeno in un organo, tra linea arteriosa e venosa.

Nel capitolo 1 si spiegherà che cos'è l'ECMO, a cosa serve e le sue indicazioni terapeutiche poi si affronterà una ricerca bibliografica dei modelli in vitro sviluppati per tale dispositivo.

Il capitolo 2 riguarderà la procedura di design del modello anatomico e quindi tutti i passaggi utilizzati per la sua realizzazione.

Il capitolo 3 tratterà di un modello software per il sistema circolatorio, utilizzato come surrogato del modello esposto nel capitolo 2.

Per quanto riguarda il capitolo 4 verrà accennata l'anatomia del rene, cervello e fegato, per poi evidenziare i parametri coinvolti nel consumo di ossigeno dei diversi organi ed implementarli nel software.

Nel capitolo 5 verrà riprodotto l'ECMO, in *Simulink* e verranno esposte delle simulazioni.

Infine, il capitolo 6 riguarderà le conclusioni con i possibili sviluppi futuri e le limitazioni affrontate nello sviluppo del simulatore.

1.2 Sistema circolatorio: piccolo e grande circolo

L'apparato cardio-circolatorio è l'insieme degli organi e vasi deputati al trasporto del sangue nell'organismo, per rifornire le cellule di nutrienti ed ossigeno e consentire l'eliminazione dell'anidride carbonica e di altri prodotti di scarto. L'apparato è costituito da due sottocategorie: il grande circolo (o sistemico) ed il piccolo circolo (o polmonare). Ognuna di queste componenti è formata da arterie, capillari e vene.

Il sangue è il mezzo di circolo del sistema, è un fluido, costituito per il 55% dal plasma una soluzione contenente acqua, sali minerali e proteine colloidali, e per il restante 45% da cellule meglio conosciute come emociti (2). Tali cellule possono essere di tre tipologie: gli eritrociti (comunemente globuli rossi), il cui ruolo è trasportare l'ossigeno ai vari organi e tessuti del corpo umano e condurre nei polmoni l'anidride carbonica per espellerla dall'organismo (2). I leucociti (globuli bianchi) hanno il compito di difendere l'organismo dai patogeni (2). Infine, vi sono le piastrine, componenti fondamentali nel processo della coagulazione (2). Nel corpo umano di un individuo adulto, la quantità di sangue circolante è pari a poco più di 5 litri, ossia circa il 7% del peso corporeo totale (2).

Le vie che consentono il movimento del fluido sono i vasi sanguigni, in particolare si distinguono le arterie, le vene ed i capillari. Una caratteristica dei vasi arteriosi è la loro progressiva riduzione di diametro a partire dal cuore. Essi non sono semplici condotti inerti, ma sono strutture dinamiche, dotate di elasticità e di una certa quota di cellule muscolari che ne permettono la contrazione o la dilatazione. Alla loro costituzione partecipano tre strati sovrapposti di cellule: tonaca intima (strato più interno), tonaca media (strato intermedio) e tonaca avventizia (strato più esterno) (2). Spesso si identificano le arterie come i vasi sanguigni entro cui scorre il sangue ossigenato, ciò è corretto solo in parte: nel nostro organismo, c'è una rete di vasi arteriosi in cui scorre sangue povero d'ossigeno, si tratta del sistema arterioso costituito dall'arteria polmonare e le sue diramazioni. I vasi venosi sono tutti quelli che trasportano il sangue dalla periferia al cuore. Come le arterie sono costituiti dalle tre tonache in percentuali diverse. Ciò che caratterizza le vene sono delle valvole a nido di rondine capaci di evitare il reflusso sanguigno. Infine, i capillari sono piccoli vasi sanguigni, aventi l'importante compito di consentire gli scambi di gas, nutrienti e metaboliti tra il sangue e le cellule costituenti i tessuti del corpo. La loro caratteristica principale è la parete estremamente sottile, costituita solo da cellule endoteliali, che li rende capaci di adempiere la propria funzione.

A dar movimento al fluido vi è un motore, il cuore, la cui funzione è pompare il sangue. Esso è un organo impari che trova posto al centro della gabbia toracica, lievemente a sinistra (2). Anatomicamente, è diviso in due metà, la destra e la sinistra. Entrambe comprendono due cavità sovrapposte, l'atrio destro e l'atrio sinistro in alto, e il ventricolo destro ventricolo sinistro, in basso.

Il cuore presenta una componente muscolare particolare, il miocardio, il quale, grazie a una rete di fibre nervose, unica nel suo genere, possiede la capacità di auto-contrarsi.

La circolazione polmonare forma un circuito chiuso tra il cuore e i polmoni. Ha inizio nel ventricolo destro, da cui il sangue ricco di anidride carbonica raccolto dall'atrio destro (in comunicazione attraverso la valvola tricuspide) viene pompato nel tronco polmonare, un breve vaso lungo 5 cm, che si ramifica nelle arterie polmonari destra e sinistra, ciascuna diretta verso un polmone. Qui i rami terminano formando i capillari che raccolgono l'ossigeno, a livello degli alveoli. Il sangue ossigenato viene poi convogliato in vasi di dimensioni sempre maggiori, fino a confluire nelle vene polmonari, che lo riversano nell'atrio sinistro del cuore.

Nella circolazione sistemica il sangue proveniente dai polmoni, ricco di ossigeno e di nutrienti, viene pompato dal ventricolo sinistro all'interno dell'aorta, che lo distribuisce al resto del corpo. Una volta che il sangue, si è arricchito di anidride carbonica e prodotti di scarto, confluisce all'atrio destro tramite la vena cava superiore ed inferiore. La descrizione delle due circolazioni è illustrata nella Figura 1.

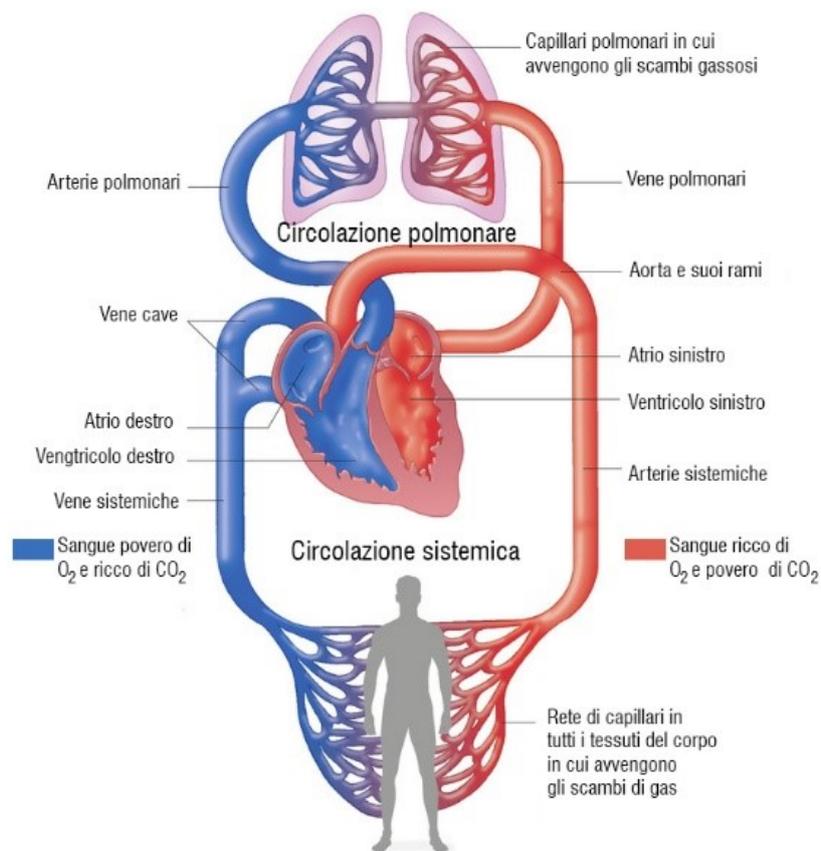


Figura 1. Circolazione polmonare e sistemica.

1.3 Problemi cardiocircolatori e necessità di circolazione extra-corpo-rea

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono un gruppo di malattie che colpiscono il cuore e/o l'intero sistema dei vasi sanguigni del corpo. La lista delle malattie considerate con questo acronimo include (ma non è limitata solo a queste):

- ipertensione (pressione sanguigna alta);
- aterosclerosi (restringimento delle arterie dovuto alla formazione di placche);
- malattie cardiache;
- malattia cerebrovascolare – l'aterosclerosi può colpire le arterie del cervello portando talvolta infarto;
- trombosi venosa (coagulo sanguigno in una vena);
- aneurisma (rigonfiamento, allargamento di un vaso sanguigno);
- insufficienza venosa (valvole danneggiate all'interno delle vene permettono al sangue di circolare nella direzione sbagliata).

"Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nel mondo con 17,5 milioni di morti stimate ogni anno, che rappresentano il 30% dei decessi in generale." Dati dell'organizzazione mondiale della sanità (3).

Il supporto vitale extracorporeo (ECLS), o l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), è diventato l'opzione terapeutica standard per stabilizzare la circolazione sanguigna e/o le funzioni respiratorie dei pazienti colpiti (4).

Molti pazienti con CVD vengono colpiti da shock cardiogeno, conseguenza frequente dell'infarto perché il muscolo cardiaco non riceve la quantità sufficiente di ossigeno. Tra le altre condizioni che possono portare ad un collasso cardiaco e/o polmonare vi sono la sindrome da distress respiratoria acuta (ARDS), l'influenza grave, lo shock settico l'embolia polmonare, bronchite croniche (BPCO), chirurgia toracica della trachea, influenza suina (H1N1) ed il recente Coronavirus (COVID-19). I pazienti colpiti da complicanze cardiache e/o polmonari gravi necessitano di stabilizzazione immediata ed eventualmente di trasferimento inter-ospedaliero.

Tra queste complicanze quella che si associa più frequentemente all'uso di ECMO è l'ARDS, essa consiste in un'inflammatione polmonare acuta e diffusa dovuta a fattori quali traumi, infezioni, polmonite e sepsi. Il tasso di mortalità dei pazienti ARDS va dal 34 al 58% ed è strettamente connesso alla gravità, all'età del paziente e alla presenza di altre patologie sottostanti (5).

1.4 I componenti base del circuito ECMO e le sue configurazioni (VA-VV-ECMO)

ECMO è l'acronimo di *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*, una modalità terapeutica che consente un sostegno temporaneo delle funzioni vitali, nel trattamento di insufficienza polmonare e/o cardiaca grave, potenzialmente reversibile, ma refrattaria alla medicina convenzionale massimale (6). Tale supporto non è terapeutico, non cura la malattia, ma permette di attuare un trattamento medico che prescinde dalla residua funzionalità cardiaca e polmonare (7). Consente di vicariare la funzione dei polmoni attraverso l'ossigenazione e la rimozione di anidride carbonica in un polmone artificiale extracorporeo. La procedura consiste in tre azioni principali, indipendentemente dalla tipologia di accesso:

1. drenaggio del sangue all'esterno del corpo attraverso una o più vene od un'arteria;
2. trattamento del sangue attraverso un ossigenatore a membrana;
3. reinfusione del sangue ossigenato e decapneizzato attraverso una vena, una arteria o una vena ed un'arteria (venous – V; arterial – A; artero-venous A-V) (8);

L'idea di supportare il paziente parzialmente, attraverso la rimozione della CO₂, fu proposta nel 1977 da *Kolobow* (9). Il primo caso fu di una neonata ricoverata in rianimazione per aspirazione di meconio, la piccola fu collegata a una macchina cuore-polmone. Dopo tre giorni di sostegno extracorporeo la paziente mostrò segni di recupero (9). Negli anni a seguire il numero di casi crebbe, ed altri centri iniziarono a mettere in pratica la tecnica, come si può notare dalla Figura 2. Nel 2019 si registrano più di 10.000 pazienti a fare uso di ECLS con 430 centri internazionali a confronto con quelli del 1990, 1.644 utilizzi in 83 centri internazionali.

Questa crescita pose la base per la nascita dell'organizzazione extracorporea di supporto vitale (ECLS), un consorzio internazionale senza scopo di lucro di istituzioni sanitarie che si dedicano allo sviluppo e alla valutazione di nuove terapie per il supporto di sistemi di organi in fallimento. L'uso dell'ECMO è associato ad una mortalità del 50%, per cui viene considerato accettabile iniziare un tale trattamento in caso di malattia con mortalità superiore all'80% (7).

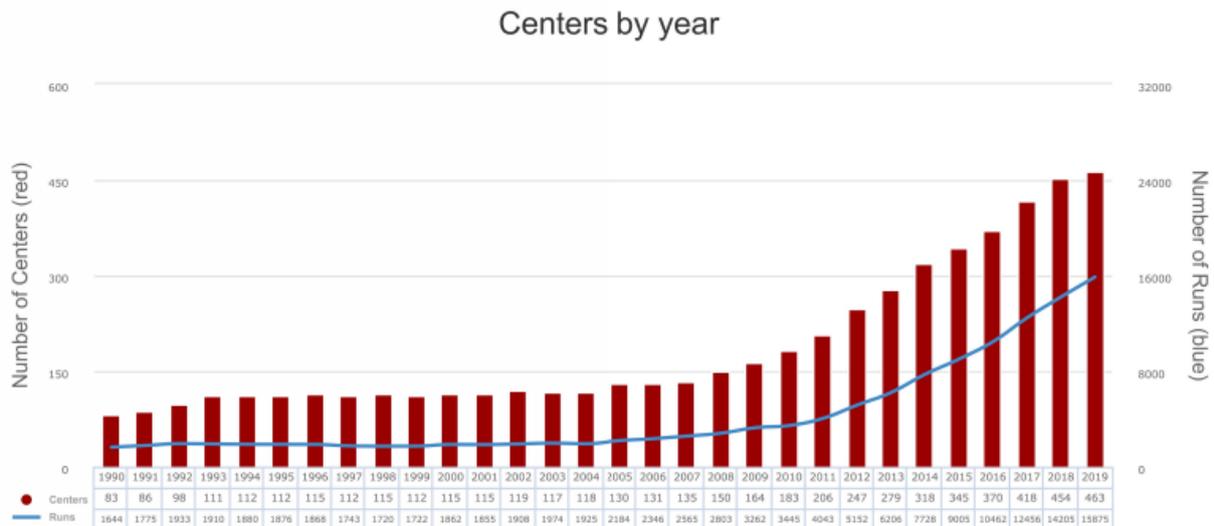


Figura 2. Incremento dei centri e dell'utilizzo di ECMO dal 1990 al 2019 (7).

Esistono due principali configurazioni di ECMO:

- La *ECMO-VV (veno-venosa)*, illustrata in Figura 3, sostiene la funzione polmonare mediante ventilazione ed ossigenazione del sangue. Il sangue venoso viene deviato ed ossigenato dall'ossigenatore e pompato in una vena centrale, di solito la vena cava superiore. Il cuore del paziente pompa il sangue ossigenato attraverso i polmoni, interamente perfusi e non bypassati, al resto del corpo. Può essere utilizzata in condizioni di grave insufficienza respiratoria solo se la funzione cardiaca sia preservata, non fornendo alcun supporto emodinamico, se non indiretto. Tale configurazione viene usata nel trattamento dell'ARDS.

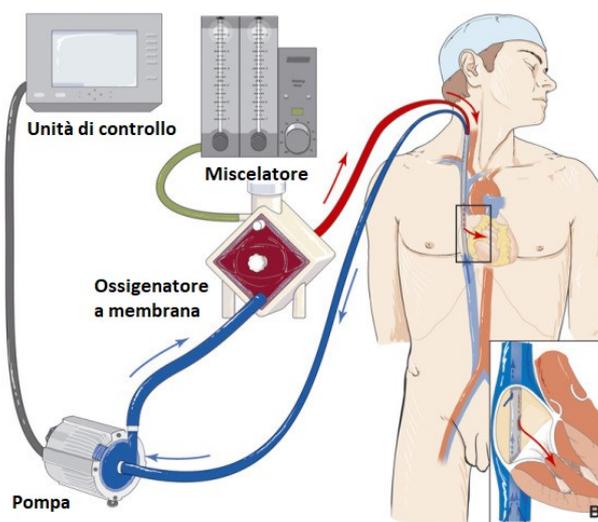


Figura 3. Schema di un circuito di ECMO veno-venosa. Il sangue dalla vena cava inferiore viene drenato attraverso una cannula nella vena femorale destra. Quindi, il sangue passa attraverso la pompa di propulsione e la membrana dell'ossigenatore, ritornando al sistema venoso del paziente attraverso la vena giugulare interna destra.

- La *ECMO-VA (veno-arteriosa)*, si può vedere in Figura 4 è capace di sostenere la funzione di pompa cardiaca. Per mezzo della pompa, il sangue venoso, drenato tramite cannule inserite nelle vene centrali, viene spinto attraverso l'ossigenatore, ossigenato e poi pompato nel sistema arterioso. È utilizzato in caso di salvataggio in shock cardiogeno profondo (6).

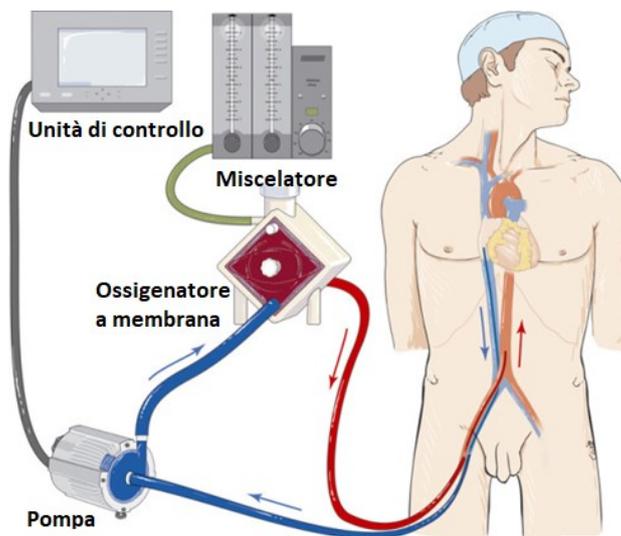


Figura 4. Schema di un circuito ECMO veno-arterioso. Il sangue dalla vena cava inferiore viene drenato attraverso una cannula nella vena femorale destra. Quindi, il sangue passa attraverso la pompa del sangue e la membrana di ossigenazione, tornando al sistema arterioso del paziente attraverso l'arteria femorale sinistra.

Un circuito standard, come si vede in entrambe le figure 3 e 4, è costituito da diversi elementi base:

- cannule per il drenaggio e la reinfusione;
- unità di controllo centrale (console) e drive secondario (di back-up o di emergenza);
- pompa;
- scambiatore di gas o ossigenatore;
- miscelatore aria/ossigeno (sweep gas o gas blender);
- unità di riscaldamento (heater-cooler unit) e scambiatore di calore (heater exchanger).

Di seguito si discute ognuna delle componenti elencate.

Nell'ECMO-VV, il sangue è drenato dalla vena cava inferiore e re-infuso nell'atrio destro, tramite le vene femorali e le vene giugulari. Possono essere utilizzate due cannule separate od una singola cannula bilume.

Per quanto riguarda l'ECMO-VA il sangue è drenato dalla vena cava inferiore, e reinfuso a livello arterioso, nell'aorta.

Gli accessi devono essere in grado di trasportare flussi di 3 L/min, con saturazione nel sangue venoso misto (SVO₂) superiori al 70%.

Le caratteristiche delle cannule sono tra i principali determinanti del flusso, in particolare, le resistenze al flusso (R) sono correlate secondo la formula:

$$\text{Equazione 1: } R = \frac{8}{\pi} \eta \frac{l}{r^4}$$

- r raggio interno della cannula (proporzionalità inversa);
- l lunghezza della cannula (proporzionalità diretta);
- η viscosità del fluido;

In relazione a queste caratteristiche, le diverse cannule sono associate da un fattore resistivo, l'M-number, indicativo del flusso atteso a diverse pressioni (8).

Nei pazienti adulti, le cannule venose utilizzate di solito hanno una lunghezza da 50 a 70 cm e un diametro da 19 a 25 Fr¹.

Le cannule arteriose sono generalmente più piccole delle cannule venose, con lunghezze comprese tra 20 e 40 cm, diametri da 17 a 22 Fr e orifizi distali, in combinazione o no con gli orifizi laterali (10). In Figura 5 sono mostrate le due tipologie di cannule venose ed arteriose.

¹ French scale è l'unità di misura utilizzata per i diametri dei cateteri e corrisponde a 3 volte il diametro in mm

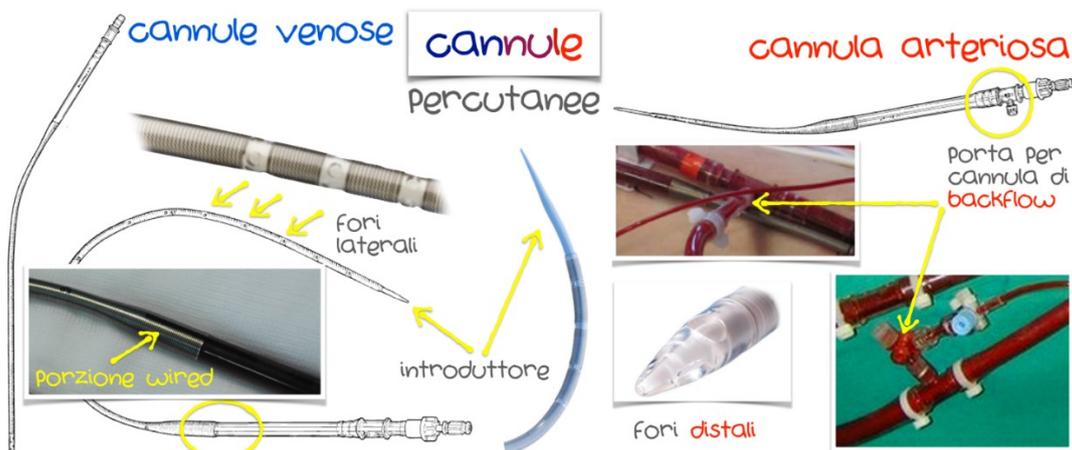


Figura 5. Cannule percutanee: a sinistra cannule venose, a destra cannula arteriosa (disegni cannule Bio-Medicus – Medtronic) (8).

La pompa è il componente del sistema che genera il flusso, fornendo l'energia cinetica necessaria a richiamare il sangue dalla cannula di drenaggio ed a forzarlo attraverso l'ossigenatore verso la cannula di re-infusione. La pompa è generalmente posizionata tra il paziente e l'ossigenatore a membrana. Si possono utilizzare due tipi di pompe, illustrate nella Figura 6: a rullo o centrifuga. La pompa a rulli genera flusso sanguigno attraverso compressioni progressive di segmenti del tubo della cannula di drenaggio, producendo un flusso sanguigno unidirezionale e continuo. La pompa centrifuga, genera un flusso sanguigno attraverso un campo magnetico dovuto alla rotazione di un asse accoppiato ad un disco, ottenendo un flusso sanguigno unidirezionale e continuo. Essa è caratterizzata da un componente monouso, detta campana (pumphead), interposta al circuito, tra la linea di drenaggio e l'ossigenatore. La campana viene alloggiata in un motore che non entra in contatto con il sangue ma determina il movimento del rotore interno. Superiormente rispetto alla campana è localizzato il sito di ingresso del flusso (inlet), lateralmente il sito di efflusso (outlet) del sangue. In entrambi i tipi di pompe, è necessario utilizzare dispositivi di sicurezza che consentano al sistema di funzionare in caso di mancanza di corrente, come una batteria di riserva e una manovella. La batteria viene attivata in caso di mancanza di corrente o durante il trasporto del paziente mediante ECMO. La manovella consente la generazione di flusso sanguigno se il funzionamento del sistema non viene ripristinato correttamente in situazioni di mancanza di corrente.



Figura 6. Pompa centrifuga a sinistra una campana (pumphead) con indicazione delle vie in ingresso (inlet) ed uscita (outlet) e loro caratteristiche (Affinity CP – Medtronic); a destra alcuni altri esempi di campane allocate nei rispettivi motori.

L'attività della pompa è governata da una console di controllo centrale (drive unit), visibile nella Figura 7, attraverso cui è possibile regolare le impostazioni, gli allarmi e monitorare i parametri di esercizio. La velocità viene selezionata per ottenere un flusso che garantisce un sufficiente trasporto di ossigeno.



Figura 7. Esempi dell'unità di controllo: in alto Cardiohelp System (Maquet); in basso Revolution (Sorin group); al centro, Centrimag (Levitronix) e Bio-Console 560 (Medtronic).

L'ossigenatore extracorporeo è il componente del sistema deputato agli scambi respiratori, che avvengono per diffusione, in virtù del gradiente di concentrazione: agisce sostanzialmente come una membrana alveolo-capillare, addizionando O_2 e rimuovendo CO_2 . È costituito da un contenitore con due camere separate da una membrana semipermeabile, che è la membrana di ossigenazione, in cui il sangue del paziente scorre attraverso una camera, mentre una miscela di gas chiamata flusso di gas fresco scorre attraverso l'altra. Viene definito polmone artificiale, in contrapposizione alla definizione di polmone nativo, con cui si contraddistingue il sistema respiratorio del paziente. Il polmone artificiale è posizionato distalmente alla pompa da cui riceve sangue a pressione positiva, il sangue in uscita conserva una pressione positiva ed è reintrodotta in circolo. L'ossigenatore è connesso al

circuito dei gas freschi per il rifornimento di O₂ ed aria e, spesso lo scambiatore di calore è integrato all'ossigenatore, per il controllo della temperatura. La maggior parte degli ossigenatori moderni è costituita da una membrana continua (non porosa) di polimetilpentene (PMP), caratterizzata da un'alta permeabilità ai gas. La superficie delle membrane, nei diversi ossigenatori disponibili (per adulto), varia tra 1,2 e 1,9 m². La membrana è organizzata in capillari, fibre cave, in cui fluiscono i gas, ed esternamente scorre il sangue. Questa organizzazione determina una brusca riduzione della velocità lineare di flusso, a causa dell'aumento della sezione totale. Questa produce un aumento delle resistenze, con caduta pressoria tra flusso in ingresso ed in uscita. In questo modo si possono sviluppare delle zone di ristagno, che predispongono al rischio di apposizioni trombotiche. Gli ossigenatori a membrana sono caratterizzati da un parametro, la portata nominale (flow rate)². Il trasporto di ossigeno massimale (maximal O₂ delivery) è l'O₂ trasportato al minuto da un ossigenatore che sta lavorando alla portata nominale. La pressione parziale dell'ossigeno, nel sangue dopo il passaggio attraverso la membrana di ossigenazione è direttamente proporzionale alla concentrazione di ossigeno nel flusso di gas fresco e al flusso sanguigno che passa attraverso la membrana. Pertanto, l'aumento della FiO₂ del flusso di gas fresco e/o l'aumento del flusso sanguigno attraverso la membrana di ossigenazione provoca un aumento della concentrazione di ossigeno nel sangue post-membrana. La concentrazione di anidride carbonica è determinata principalmente dalla portata del flusso, quindi aumentando la portata si ha un aumento della rimozione di anidride carbonica dal sangue, durante il passaggio attraverso la membrana dell'ossigenatore, schema mostrato in Figura 8.

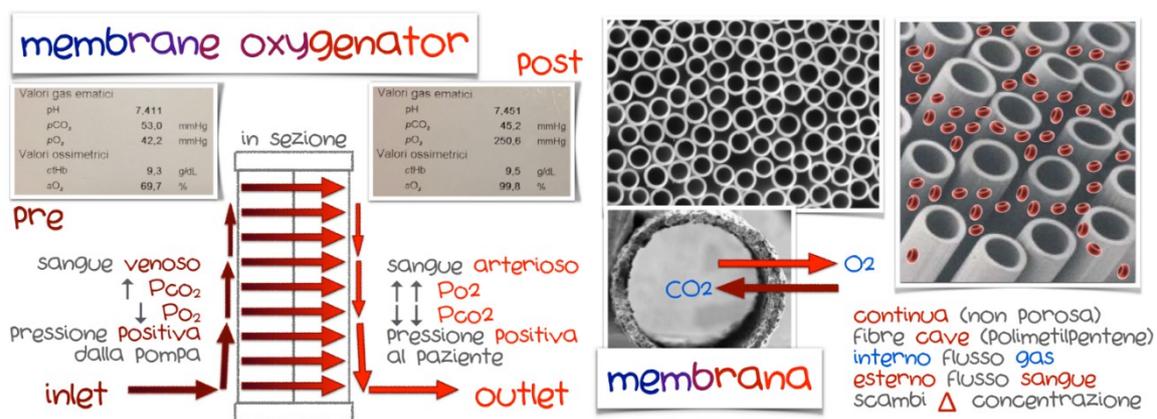


Figura 8. L'Ossigenatore: schema di funzionamento in sezione. A sinistra lato venoso con inlet flusso sangue venoso, a destra lato arterioso e outlet flusso di sangue ossigenato. Negli ingrandimenti fibre continue di PMP. Gli scambi tra

² La portata è la velocità per l'area, per quanto riguarda il flusso in un tubo, l'area è $(\pi \frac{D^2}{4})$, e quando si tiene conto del diametro interno ed esterno della condotta allora si parla di diametro nominale, di conseguenza la portata nominale è quella che ha tra i parametri tale diametro nominale.

interno, flusso di gas, ed esterno, flusso sanguigno, sono dovuti ai gradienti di pressione. In alto un esempio di esami emogasanalitici pre/post ossigenatore: il ph deve rimanere in un range di valori 7,35-7,45 ed indica l'equilibrio acido-base, la pO_2 normalmente è fra gli 80-100 mmHg, si può vedere come viene incrementata notevolmente dopo il passaggio del sangue nell'ossigenatore, mentre la pCO_2 deve essere tra i 35-45 mmHg. I valori ossimetrici riportati riguardano l'emoglobina (9,3-9,5 g/dl) e la saturazione di ossigeno nel sangue.

Un circuito per il rifornimento di aria ed ossigeno e la rimozione dei gas respiratori è connesso a doppio senso con il polmone, visibile in Figura 9. Il flusso di gas freschi (FGF-fresh gas flow) in entrata mantiene il gradiente pressorio di diffusione dei gas necessario all'ossigenazione del sangue ed alla rimozione di CO_2 . In particolare, il flusso dei gas può venire modulato quantitativamente (volume in litri/minuto) e qualitativamente (frazione di O_2 sul totale della miscela aria/ossigeno) attraverso un miscelatore di gas (gas blender) posizionato tra la fonte di gas e l'ossigenatore.



Figura 9. Gas blender o miscelatore dei gas, a sinistra visione frontale con manopole di controllo, a destra veduta posteriore con connessioni ai gas freschi in ingresso ed in uscita verso l'ossigenatore.

Durante la circolazione extracorporea il sangue viene costantemente esposto al contatto con superfici esterne, alla temperatura ambientale ed al flusso dei gas a livello del polmone artificiale, con rischio di dissipazione di calore. Per prevenire questa situazione, il circuito è dotato di uno scambiatore di calore (heater exchanger) spesso integrato con la membrana dell'ossigenatore. Lo scambiatore, mostrato in Figura 10, viene rifornito di acqua a temperatura controllata tra i 33-39° da un riscaldatore (heater cooler unit), la cui temperatura viene impostata in relazione alla necessità di mantenimento della normotermia.



Figura 10. Dettagli del pannello di controllo e connessioni in uscita per il rifornimento di H₂O all'ossigenatore e ritorno in entrata.

1.5 I modelli di ECMO: obiettivi e stato dell'arte

Per capire il funzionamento di questo macchinario, o per effettuare ricerche sui suoi componenti o sugli effetti dell'ECMO sul paziente, è utile fare riferimento a dei modelli. L'uso di tali modelli, che riproducano fedelmente il circuito ed il paziente è necessario nel momento in cui bisogna formare il personale sanitario. I modelli vengono anche usati per testare la qualità della strumentazione, per valutare le prestazioni tra due alternative di un componente.

Un modello, come in tutti i campi scientifici, può essere in vivo, in vitro ed ex vivo. Il primo prevede l'utilizzo di esseri viventi, ovviamente secondo i protocolli stabiliti. Gli altri due casi utilizzano strumenti inerti o provenienti da esseri viventi (es. il sangue umano) sono proprio quest'ultime categorie a cui prestiamo particolare attenzione in questo studio.

1.5.1 Stato dell'arte dei modelli in vitro per ECMO

Si è attuata una strategia di ricerca per reperire tutti i più rilevanti studi riguardanti i modelli in vitro o ex vivo ECMO. Sono state digitate le seguenti parole chiavi "in vitro ECMO model" su PubMed ed EMBASE con un risultato di 252 articoli, vedere Figura 11 per maggiori dettagli. Essi facevano parte dell'arco temporale dal 1994 al 2019 ed è stata applicata la limitazione ai soli articoli di lingua

inglese. In una prima fase sono stati selezionati da questi articoli, tramite lettura degli abstracts coloro che effettivamente trattavano di un modello in vitro ECMO, poi tramite analisi delle citazioni sono stati incrementati di altri sette articoli. Il passaggio successivo ha comportato la lettura approfondita ed ulteriori tagli dovuti all'eliminazione di modelli computazionali (analisi al computer), o di modelli in vitro che usavano altri dispositivi (macchina cuore-polmone), o ancora, modelli non dettagliati e ripetitivi. Infine, i dodici articoli ritenuti significativi sono riassunti nei paragrafi seguenti.

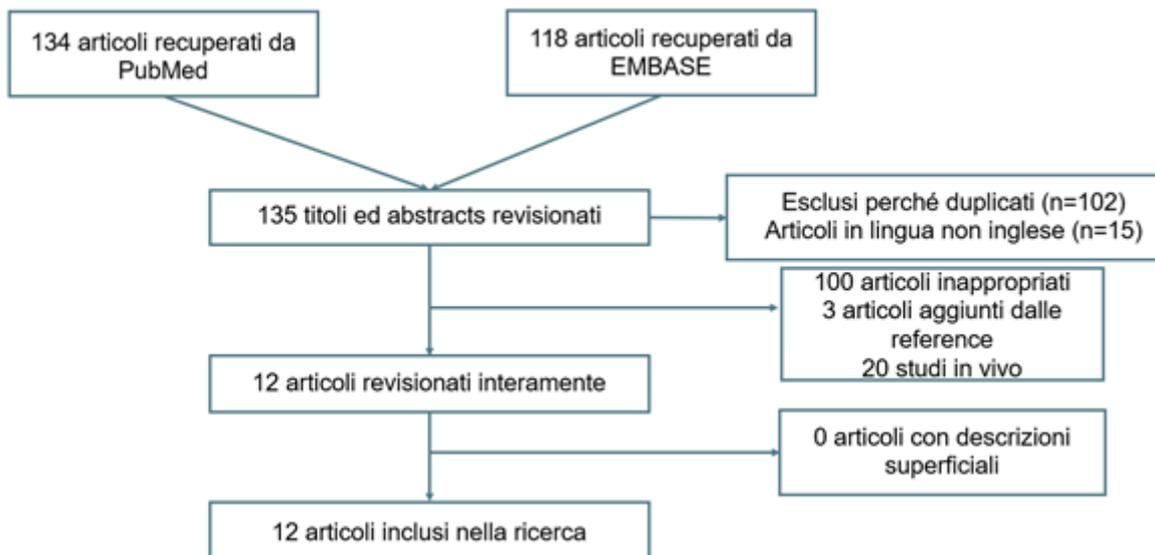


Figura 11. PRISMA diagramma del metodo di ricerca bibliografica effettuato.

La Tabella 1 mostra gli articoli selezionati in ordine cronologico, evidenziando se si tratta di un modello in vitro o ex vivo, l'obiettivo dello studio, la tipologia di pseudopaziente e fluido impiegato. Tutti gli studi presentano dei circuiti ECMO completi, e due di loro hanno modificato il sistema nel seguente modo: *Karimova et al.* ha usato due circuiti in parallelo uno di test, con de-ossigenatore e l'altro di prova standard, mentre *Wang et al.* presenta un circuito con due ossigenatori in parallelo.

AUTORE ED ANNO	MODELLO	SCOPO	PSEUDOPAZIENTE	FLUIDO
HABASHI ET AL. (11), 1994	Ex-vivo	Ricerca del modello	Serbatoio	sangue bovino
GRAULICH ET AL. (12), 2000	Ex-vivo	Studio emodinamico	Sacca del sangue (no serbatoio per limitare il contatto aria-sangue)	Sangue fresco <24h
KARIMOVA ET AL. (13),	In vitro	Studio di conservazione ottimale del circuito	Serbatoio	Soluzione cristalloide

2005				
ANDERSON ET AL. (14), 2006	In vitro	Didattica/allenamento	Manichino neonatale con serbatoio e pompe di infusione	Soluzione salina e colorante alimentare
WALKER ET AL. (15), 2007	In vitro	Studio di perfusione	Modello schematico linea venosa e arteriosa	Sangue di pecore
BURTON ET AL. (16), 2011	In vitro	Didattica/allenamento	Manichino neonatale	Software per parametri vitali
EVENSON ET AL. (17), 2013	In vitro	Valutazione tra due pompe	Sacca morbida con cannula pediatrica	Soluzione di Ringer lattata, seguita da globuli rossi umani eparinati
CHANG ET AL. (18), 2014	In vitro	Studio del circuito (perdita di fluidi)	Siringa	Soluzione fisiologica
ZANELLA ET AL. (19), 2016	In vitro	Studio dell'ossigenazione	Dati di pazienti reali	Software
WANG ET AL. (20), 2017	Ex-vivo	Studio emodinamico	Serbatoio	Soluzione di Ringer lattata e globuli rossi
HODGE ET AL. (21), 2018	Ex-vivo	Valutazione prestazioni ossigenatore	Serbatoio	Sangue umano da donatori
BORN ET AL. (22), 2019	In vitro	Valutazione emodinamica	Due serbatoi	Soluzione di acqua distillata e glicerina

Tabella 1. Elenco e breve descrizione degli articoli selezionati.

Di seguito vengono riassunti gli articoli evidenziati in tabella:

Habashi : “An in vitro physiologic model for cardiopulmonary simulation: a system for ECMO training” (11)

Lo scopo è la costruzione di un modello progettato per rappresentare un sistema metabolico che consuma ossigeno e produce anidride carbonica. Questo lavoro ha portato ad un modello utile per l'allenamento con la gestione dell'aria nel sistema, la manomissione dell'ossigenatore, le disconnessioni vascolari, i cambi dell'ossigenatore, ecc. Possono essere praticati semplici problemi di allenamento legati al flusso, usando sangue bovino diluito con 0,9% di soluzione salina per raggiungere il 35% di ematocrito, il sangue viene pompato nei tre polmoni a membrana disposti due

in parallelo ed uno in serie, in questo passaggio il sangue viene riscaldato, depurato dall'anidride carbonica . La pulizia del sistema è rapida e semplice, ciò riduce i costi. I problemi rilevati dell'articolo sono difficoltà con la desossigenazione, inoltre il modello fisiologico in vitro non consente l'allenamento nella cannulazione vascolare. Tale modello è tra i primi utilizzati e descrive molto bene tutto ciò di cui si necessita per lo sviluppo di un modello di circolazione extracorporea. La limitazione più grande da superare riguarda lo pseudopaziente più realistico così da poter simulare anche la cannulazione. In Figura 12 è mostrato il circuito usato.

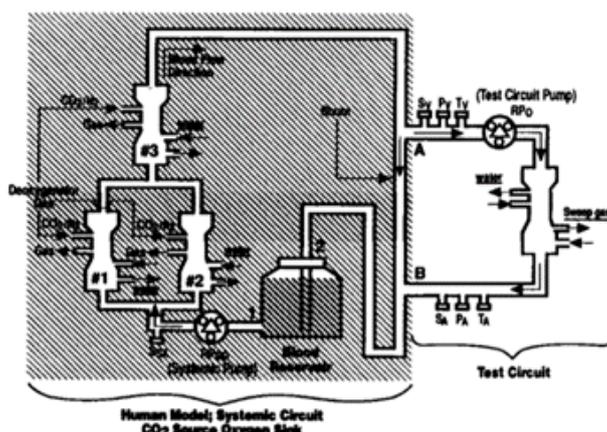


Figura 12. Modello in vitro dell'articolo: a sinistra il circuito sistemico che funge da pozzo di ossigeno e fonte di anidride carbonica, si vedono il reservoir, la pompa e le tre membrane, a destra il circuito di prova con i siti di campionamento per saturazione.

Graulich : “Leukocyte and Endothelial Activation in a Laboratory Model of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)” (12)

Lo studio prevedeva un modello circuitale ECMO neonatale, costituito da: un ossigenatore a membrana di silicone, uno scambiatore di calore, un tubo in polivinilcloruro da 3/16 di pollice ed una pompa a rulli non integrata. Questo sistema, a differenza dei circuiti progettati per i neonati sottoposti a cardiocirurgia, non aveva un serbatoio, quindi il contatto sangue-aria era minimo. Il circuito è stato innescato dall'introduzione di anidride carbonica, soluzione salina allo 0,9% e albumina al 20%, successivamente, il sistema è stato riempito con sangue fresco umano unito a citrato fosfato destrosio (CPD), proveniente da donatori adulti sani. L'ECMO è stato eseguito a una temperatura costante di 37 ° C e una velocità di flusso costante di 300 mL/min. Una miscela appropriata di aria e anidride carbonica è stata fornita all'ossigenatore a membrana per mantenere i gas nel sangue entro intervalli fisiologici. Elettroliti, pH e glucosio sono stati mantenuti costanti nell'intervallo fisiologico durante

gli esperimenti. Le cellule e il plasma sono stati separati mediante centrifugazione. Sono stati eseguiti un totale di sei esperimenti indipendenti. Questi sono serviti per analizzare la risposta infiammatoria e l'attivazione endoteliale in seguito ad un trattamento prolungato di supporto respiratorio. Hanno dimostrato che la circolazione extracorporea del sangue non induce neutropenia³, ma un'attivazione dei fagociti profonda e di lunga durata. Questo lavoro mostra come il modello in vitro può essere utile, modificandolo opportunamente, per altri lavori e studi di ricerca. Possiamo dire che per il nostro specifico studio non mostra particolare rilevanza, ma era comunque utile metterlo nella review.

***Karimova* : “A wet-primed extracorporeal membrane oxygenation circuit with hollow-fiber membrane oxygenator maintains adequate function for use during cardiopulmonary resuscitation after 2 weeks on standby” (13)**

Lo scopo era testare un protocollo per la conservazione ottimale in sala di rianimazione del circuito ECMO, per far sì che al momento dell'utilizzo il macchinario risultasse pronto al meglio. Sono stati usati 14 circuiti ECMO (polivinilcloruro e tubo super-Tygon con ossigenatore a fibra cava) sono stati innescati con cristalloidi in condizioni sterili e conservati per 0 (controllo), 7 e 14 giorni, mantenuti a 8 ° C e pompa a 10 rpm e flusso di gas a 0,2 L /min. Dopo lo stoccaggio, gli ossigenatori sono stati innescati con globuli rossi (emoglobina, 12 g / dL) e testati in vitro con un deossigenatore secondo gli standard. Si è concluso che la conservazione per sette giorni, della macchina, con miscele in umido, è possibile. Tale lavoro è un altro esempio di come lo sviluppo di questi modelli possano essere sfruttati per svariate analisi.

***Anderson* : “ Simulating Extracorporeal Membrane Oxygenation Emergencies to Improve Human Performance. Part I: Methodologic and Technologic Innovations” (14)**

Lo scopo è la progettazione di un programma chiamato ECMO sim per l'addestramento basato sulla simulazione altamente realistica nella gestione delle emergenze ECMO che includa sia il circuito che il paziente. Si è usato un manichino neonatale estremamente realistico per peso e taglia, esso possiede una via aerea che può essere intubata, polmoni che possono essere inondati ed un cordone ombelicale con una vena e due arterie che possono essere cannulate, si è suturato una cannula ECMO venosa al collo destro del manichino come si può vedere dalla Figura 13. Un'altra caratteristica molto importante consiste nei monitor di saturazione dell'ossigeno programmati per leggere una saturazione

³ La neutropenia è caratterizzata da un numero patologicamente basso di neutrofili (un tipo di globuli bianchi) nel sangue, senza il ruolo chiave di difesa svolto da loro, si possono verificare serie difficoltà nel controllare le infezioni con conseguente rischio di morte.

di ossigeno mista dell'80% all'inizio di ogni scenario e regolati in tempo reale in risposta alle condizioni cliniche del paziente simulato. Questo studio è risultato estremamente importante per il nostro prototipo, a livello del modello in vitro si vuole migliorare la loro limitazione di uno pseudopaziente neonatale ad uno altrettanto realistico ma che riguardi soggetti adulti. Per la simulazione degli organi che riproducano l'effettivo metabolismo, lo studio si è limitato a programmare degli scenari mentre l'upgrade sarebbe appunto riuscire a riprodurre esattamente le reazioni dell'organo sotto ECMO.



Figura 13. Vista anteriore del manichino neonatale. Il palloncino bianco rappresenta il polmone sinistro, le cannule erano collegate tra loro da un lato all'altro.

Walker : “The potential of accurate SVO2 monitoring during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an in vitro model using ultrasound dilution” (15)

L'obiettivo era quello di monitorare il ricircolo cioè la frazione di sangue ossigenato infuso nell'atrio destro che viene immediatamente tirato indietro nella linea venosa del circuito. Tale parametro dipende da molteplici fattori: flusso della pompa, posizione della cannula, funzione cardiaca, posizionamento del paziente, e dalle specifiche tecniche delle cannule. Nell'articolo viene analizzata una tecnica ad ultrasuoni capace di quantificare tale parametro. Il sistema è stato progettato considerando tre elementi principali: il circuito di deossigenazione, costituito dalla pompa, l'ossigenatore e il serbatoio; il circuito ECMO standard con una cannula veno venosa a doppio lume (DLVV), un sensore di flusso ad ultrasuoni è stato posto sia nella linea venosa che arteriosa questi a loro volta erano collegati ad un computer che grazie ad un software prodotto appositamente analizzava le curve e calcolava, in automatico, la percentuale di ricircolazione; infine l'ultimo elemento, è la camera di miscela, un connettore a Y che consente al circuito di deossigenazione di

interfacciare con la cannula del circuito ECMO. L'articolo è molto interessante per il problema del ricircolo nell' ECMO VV per cui se si sceglie tale modello sarebbe utile utilizzare questa tecnica.

Burton : “Impact of Simulation-Based Extracorporeal Membrane Oxygenation Training in the Simulation Laboratory and Clinical Environment ” (16)

Quest'articolo fa parte della categoria di formazione degli specialisti a questo sistema, formazione che risulta estremamente difficile, per la complessità di riproduzione di tutti i possibili imprevisti in maniera più realistica possibile. Per questo le modifiche del sistema ed il modello usato, non sono il centro del problema. Si è usato anche in questo lavoro, un manichino infantile con un circuito ECMO funzionante ed un software, SimBaby, è stato usato per proiettare i segni vitali del paziente. Il lavoro effettuato poi ha riportato numerosi vantaggi a livello di addestramento per i gruppi di clinici che si sono sottoposti allo studio. Molto rilevante è l'uso di questo software creato appositamente per l'ECMO che potrebbe risultare utile modificandolo.

Evenson : “Use of a Novel Diagonal Pump in an In Vitro Neonatal Pulsatile Extracorporeal Life Support Circuit” (17)

È stato uno studio americano per valutare l'attuazione di una procedura europea, consisteva nell'utilizzo di una pompa pulsatile in circuiti ecls neonatali. La pompa è stata collegata ad una console, la quale le ha impostato i parametri per mantenere un flusso pulsatile, frequenza di 90bpm ad una velocità di rotazione di 1500 rpm. Il circuito ECLS neonatale utilizzato per questo esperimento consisteva in una pompa diagonale, un ossigenatore a membrana in polimetilpentene tubi per entrambe le linee arteriose e venose, e un'unità di riscaldamento-raffreddamento, una sacca morbida da 300 ml di capacità è stata collegata come uno pseudopaziente al circuito utilizzando una cannula arteriosa pediatrica ed una cannula venosa pediatrica. Un morsetto di Hoffman è stato posizionato nel sito della cannula post-arteriosa per mantenere una pressione costante che entra nello pseudopaziente. Un airbag aperto ad altezza regolabile fungeva da serbatoio venoso. Il circuito, mostrato in Figura 14, è stato innescato utilizzando la soluzione di Ringer Lattata seguita da globuli rossi umani eparinati. In conclusione, lo studio ha mostrato l'estrema importanza nel considerare il circuito in base all'età, il peso e la fisiologia del paziente. Una grande limitazione che è stata evidenziata è l'incapacità di riprodurre la compliance arteriosa nello pseudopaziente.

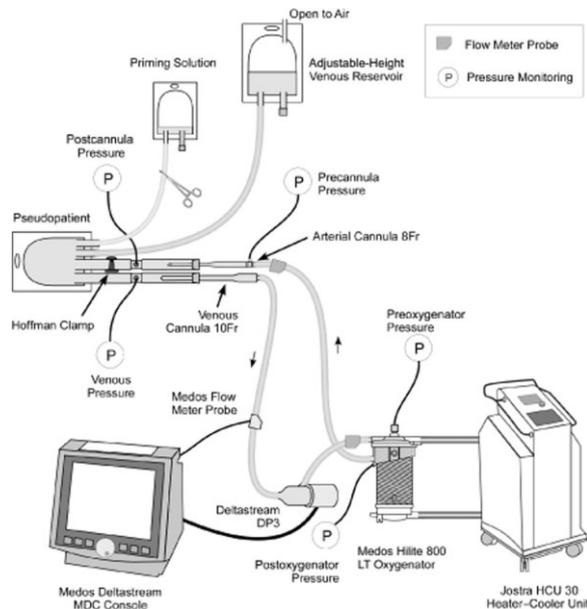


Figura 14. Circuito sperimentale ECLS.

Chang : “Insensible Water Loss Through Adult Extra Corporeal Membrane Oxygenation Circuit: An In Vitro Study “ (18)

Lo studio si pone come il primo incentrato sulla perdita di acqua insensibile attraverso il circuito ECMO per adulti. La perdita di acqua è stata confrontata tra le tre diverse portate di gas di spazzata (3, 5 e 7 L/min) e sette diverse temperature del fluido (da 33 a 39 ° C). Un'equazione di perdita di regressione è stata derivata dall'osservazione. La quantità di perdita d'acqua attraverso il circuito ECMO è risultata correlata in modo lineare con la portata del flusso di gas e la temperatura del fluido. Questo studio fornisce dati utili per la gestione dell'equilibrio dei liquidi nei pazienti adulti che richiedono il supporto ECMO in ambito di terapia intensiva. Si ha uno studio su ECMO per adulti ma purtroppo lo pseudopaziente è ancora un serbatoio, e quindi si escludono tanti parametri utili.

Zanelli : “A mathematical model of oxygenation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation support” (19)

Questo articolo non fa parte esattamente dei modelli in vitro ricercati, ma è molto interessante per lo sviluppo delle equazioni di ossigenazione. Presi i dati di 25 pazienti sottoposti ad ECMO VV, sono stati condotti degli studi retrospettivi per vedere l'influenza dell'ossigenazione da parametri quali: la pressione parziale, la saturazione dell'emoglobina dell'ossigeno nel sangue arterioso, venoso, polmonare ed extracorporeo. Il modello ha mostrato un'elevata precisione e potere predittivo:

l'aumento del flusso sanguigno e della frazione di ossigeno alla membrana polmonare o la riduzione del consumo totale di ossigeno migliora l'ossigenazione arteriosa e venosa, specialmente nei casi gravi; l'aumento della frazione di ossigeno al polmone naturale migliora l'ossigenazione solo nei casi più lievi; l'innalzamento dell'emoglobina migliora sempre l'ossigenazione, soprattutto nel distretto venoso; la frazione di ricircolo compromette gravemente l'ossigenazione. La saturazione dell'ossigeno dell'ingresso ECMO è fondamentale per valutare l'adeguatezza dell'erogazione dell'ossigeno. Queste conclusioni sono molto utili alla comprensione del macchinario per cui il modello, sviluppato e reperibile online, permette la modifica di alcuni parametri paziente specifico e simula l'ossigenazione.

Wang : “In Vitro Evaluation of Pediatric Hollow-Fiber Membrane Oxygenators on Hemodynamic Performance and Gaseous Microemboli Handling: An International Multicenter/Multidisciplinary Approach” (20)

L'articolo ha posto attenzione sulle prestazioni emodinamiche di due ossigenatori pediatrici, è stato sviluppato un circuito CPB che integrasse i due e tutti gli altri componenti. In conclusione, i due ossigenatori si sono rilevati circa equivalenti se non per quanto riguarda la formazione di microemboli gassosi in condizioni di alte portate sia in normotermia che ipotermia, nelle quali si è mostrato l'Ossigenatore *BRAILE* il più performante. Questo articolo risulta particolarmente interessante nel momento in cui si vuole fare un paragone tra due componenti del circuito. Il tipo di collegamento utilizzato è illustrato in Figura 15.

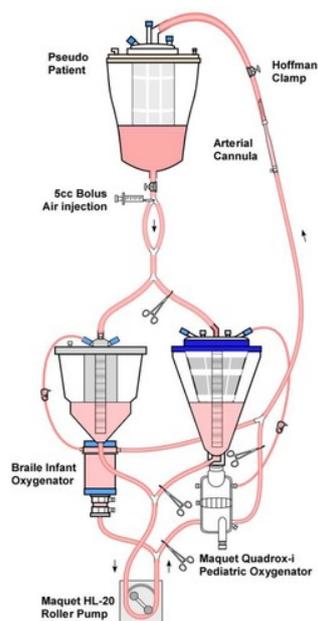


Figura 15. Diagramma schematico del circuito ECMO connesso a due ossigenatori.

Hodge : “Plasma Free Hemoglobin Generation Using the EOS PMP™ Oxygenator and the CentriMag® Blood Pump” (21)

L'emolisi è una conseguenza nota dell'ECMO risultante dalla forza di taglio all'interno dei diversi componenti del circuito extracorporeo. L'obiettivo di questo studio era di valutare l'ossigenatore *EOS PMP* per la generazione di emoglobina libera da plasma nell'arco di 24 ore alle portate nominali dell'intervallo operativo. Ma anche valutare le variazioni indotte dalla portata del circuito nella conta piastrinica e nella funzione piastrinica per 24 ore. Il test F non è risultato statisticamente significativo indicando che la generazione di PfH_g a 24 ore era simile tra le tre portate. Non è stata osservata un'emolisi eccessiva utilizzando i livelli di PfH_g nell'ossigenatore a membrana *EOS PMP*.

Born : “Generation of microbubbles in extracorporeal life support and assesment of new elimination strategies ” (22)

Lo scopo della ricerca era utilizzare un modello in vitro, mostrato in Figura 16, per analizzare la generazione di microemboli gassosi ed una strategia per l'eliminazione di questi. A tal fine, il modello era costituito da due reservoir ed una Hofmann Clamp per creare le resistenze del sistema paziente, poi un circuito ECMO standard con più sensori, sia di pressioni e sia per la rilevazione dei *MB*. In conclusione, hanno dimostrato la produzione di microemboli con un flow rate > 3000rpm (giri al minuto). Con un modello più compliant come quello che si vorrebbe sviluppare da questo lavoro, questi dati potrebbero essere ancora più precisi.

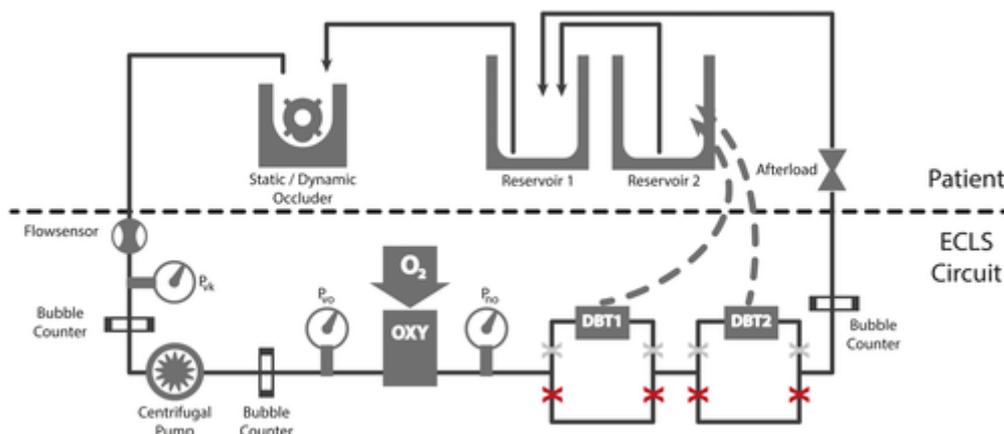


Figura 16. Modello in vitro costituito dalla parte paziente con due serbatoi, un "occluder"(funge da cuore), ed un circuito ECLS con le modifiche per la rilevazione dei microemboli.

1.6 Conclusione

Dalla letteratura si evince che i modelli in vitro (da ora in poi, si parlerà di modello in vitro pur facendo riferimento a quelli ex vivo) hanno un grande potenziale per studiare diversi aspetti della terapia ECMO, senza coinvolgere il trattamento di esperimenti su animali. Non esiste, inoltre, un modello unico che sarebbe ideale per studiare tutti gli aspetti, per cui il modello deve essere specificatamente progettato per l'aspetto da indagare. Inoltre, questa eterogeneità ha mostrato delle notevoli difficoltà nell'interpretazione e nel confronto dei risultati. Difficoltà che si prevede andrà crescendo dato l'aumento dei dispositivi e degli esperti in materia. Con queste basi si pone il presente lavoro, che fa parte di un progetto ben più ampio: tramite la collaborazione dell'Università di Pavia ed il Policlinico San Matteo, finanziati dalla Livanova srl, si vuole sviluppare un modello in vitro, con la componente circuitale standard, e la componente pseudo-paziente più veritiera possibile, con dei sensori di flusso e pressione capaci di interfacciarsi con il software e poter implementare l'organo, o meglio lo scambio gassoso che avviene nell'organo. L'originalità risiede nel fatto che fino ai giorni nostri, in letteratura vi sono esempi di simulatori software e simulatori fisici, ma non ancora la combinazione dei due. Per cui inizialmente si introduce un modello paziente, stampato in 3D, con un materiale innovativo in grado di evidenziare le proprietà di compliance e riproduca fedelmente il sistema cardiocircolatorio sia da un punto di vista geometrico sia meccanico, capitolo 2.

A causa dello stato di emergenza, che ha coinvolto l'Italia, il modello non è stato prodotto nei tempi di questa tesi. Si è rimodulato il progetto sviluppando la parte software: essa vede la circolazione arteriosa di un paziente standard, implementando il modello di Westerhof (23) mediante il software Simulink, trattato nel capitolo 3. Infine, lo sviluppo delle equazioni che controllino il consumo di ossigeno dei cosiddetti organi nobili, quali i reni, il cervello ed il fegato, capitolo 4. Così da valutare l'uso di ECMO, in determinate condizioni, anche questo riprodotto in maniera opportuna, non più fisicamente, ma in Simulink, capitolo 5.

CAPITOLO 2

2.1 Modello sistema arterioso e venoso

Dopo aver illustrato il funzionamento del macchinario e aver effettuato una revisione sullo stato dell'arte dei simulatori ECMO, si evidenzia la necessità del simulatore. Nella fase iniziale si è posta l'attenzione sulla progettazione della parte anatomica del modello, lo scopo è quello di ottenere un sistema estremamente realistico che riproduca le proprietà fisiche e geometriche dei vasi con attenzione anche alla compliance delle pareti. Ragione che ha escluso, tutti gli esempi di letteratura, che usavano dei semplici serbatoi. Dopo aver analizzato i vari manichini, si è scelto di voler utilizzare un modello arterioso e venoso, sia perché non ci sono molti esempi in letteratura, sia perché l'attenzione del progetto sarà anche sulla fluidodinamica tra paziente e modello. Inoltre, si vuole rappresentare un sistema più possibile realistico.

Si è deciso di usare la tecnica di stampa 3D per riprodurre i vasi necessari alla simulazione ECMO, scelta dettata dall'elevato costo dei modelli sul mercato (in media sui 14 000 €), la possibilità di includere, ma anche escludere, i vasi di interesse, la capacità di poter inter-cambiare o sostituire determinati pezzi, in maniera agevole.

Nel seguente capitolo verrà esposto in dettaglio la seguente scelta, la necessità di analizzare il materiale più adeguato, la progettazione del sistema vascolare, con la selezione dei vasi sanguigni opportuni, il prototipo effettuato con *Inventor* ed i primi risultati di stampa.

2.2 Vasi circolatori e misure geometriche

Come esposto nel capitolo 1, l'attenzione viene posta sul sistema circolatorio umano, lo pseudopaziente, dovrà essere più realistico possibile in termini di vasi circolatori. Le vene sono i vasi sanguigni deputati al trasporto del sangue dai distretti corporei periferici verso il cuore (direzione centripeta), ed in Figura 17 sono quelle di colore blu. Mentre le arterie, in rosso, sono i vasi sanguigni che hanno il compito di trasportare il sangue ricco di ossigeno dal cuore agli organi e tessuti del corpo umano (direzione centrifuga). Ovviamente per quanto si vuole un modello realistico non è possibile considerare tutti i vasi, anche perché, nello specifico dell'ECMO non sono tutti di interesse.

Gli elementi strutturali della parete arteriosa sono: l'endotelio, le fibre elastiche, le fibre collagene e le cellule muscolari. L'endotelio forma il rivestimento interno, a scarso attrito, delle arterie e continua, senza interruzione, in tutti gli altri organi cavitari dell'apparato vascolare. In condizioni di normalità,

inibisce l'adesione delle piastrine e gli altri fenomeni che sono alla base della formazione dei trombi. Le fibre elastiche e collagene rappresentano le strutture responsabili delle peculiari proprietà di resistenza e di deformabilità delle arterie, mentre alle cellule muscolari spetta la capacità di modificare attivamente l'ampiezza del lume arterioso (24). Il sistema arterioso è la parte del sistema circolatorio ad alta pressione, si può suddividere in aorta, arterie sistemiche, arterie polmonari (2). L'aorta è il principale vaso sanguigno del corpo umano, collegata al ventricolo sinistro del cuore con un'apertura regolata dalla valvola aortica, sale per un breve tratto, per questo viene chiamata aorta ascendente, prima di incurvarsi all'indietro formando il cosiddetto arco aortico (o sistemico), scendere verso il basso, aorta discendente, composta da aorta toracica e aorta addominale, e arrestarsi all'altezza della quarta vertebra lombare, dove si biforca nelle due arterie iliache comuni. Le arterie sistemiche sono i vasi sanguigni che trasportano il sangue ricco di ossigeno e di sostanze nutritive a tutti gli organi e tessuti dell'organismo. Nello specifico, l'aorta porta direttamente, attraverso i suoi rami collaterali il sangue al torace e all'addome (2). Le parti più lontane del corpo, testa, collo, arti superiori, bacino, arti inferiori, sono raggiunte attraverso grossi vasi arteriosi che originano dall'aorta stessa e che prendono nomi differenti come arteria femorale, arteria carotidea, arteria omerale (2).

La parete delle vene si diversifica da quella delle arterie principalmente per il minore sviluppo del contingente elastico e per la netta prevalenza del materiale collagene che ne forma la tessitura di fondo. Ciò conferisce alle vene caratteri meccanici e funzionali che sono differenti rispetto a quelli delle arterie ed in armonia con le condizioni del circolo che nelle vene si effettua sempre a un regime pressorio non elevato. Per questo le pareti delle vene sono caratterizzate dall'essere sottili e deformabili. Le principali strutture che formano il sistema venoso sono: la vena cava superiore, la vena cava inferiore e le vene polmonari. La prima è un grosso tronco venoso che trasporta verso il cuore il sangue povero di ossigeno proveniente dalla parte superiore del corpo: testa, collo, arti superiori, alcuni organi del torace. È lunga circa 7 centimetri e ha un diametro, a livello dello sbocco, di circa 22 millimetri (2). In queste zone i valori pressori sono estremamente bassi e il sangue scende verso il cuore favorito dalla forza di gravità. La vena cava inferiore è il più grosso tronco venoso di tutto il corpo umano, il cui compito è quello di trasportare verso il cuore il sangue povero di ossigeno proveniente dalla parte inferiore del corpo, cioè dagli arti inferiori e da tutti gli organi che si trovano al di sotto del diaframma. Ha una lunghezza media di 22 cm e un diametro di circa 30 millimetri (2). Nelle quali la circolazione avviene invece in direzione contraria alla forza di gravità e si necessita delle valvole per evitare il reflusso sanguigno. Le vene polmonari sono responsabili del trasporto del sangue ossigenato proveniente dai polmoni al cuore.

Da sempre i ricercatori hanno affrontato il problema di voler conoscere a fondo il sistema circolatorio umano, e poterlo riprodurre. A tale scopo si è mostrata utile affrontare l'analogia con modelli elettrici

o fluidodinamici. Gli studi hanno permesso di considerare come unità computazionale di base, un segmento di arteria, valutato come un cilindro uniforme a pareti sottili (25). Le dimensioni vascolari e le costanti elastiche per l'albero arterioso umano sono stati ottenuti da questi studi: (26) e (23).

Per quanto riguarda il sistema venoso, è stato più difficile trovare in letteratura progetti dettagliati che modellizzassero il sistema, per cui con l'ausilio del dottore Belliato Mirko, direttore FF UOC Anestesia e Rianimazione al policlinico San Matteo di Pavia, e della congruenza tra modello arterioso e venoso, sono state ricavate le misure geometriche.

Come si è accennato, non tutti i vasi sono necessari allo scopo di un simulatore ECMO, pertanto sono stati selezionati, con la collaborazione del dottore le pareti mostrate in Figura 17, l'innovazione è quella di includere oltre al busto i vasi di almeno uno degli arti inferiori.

Nella Tabella 2, sono riportati, i diametri delle arterie e delle vene utilizzate per la progettazione del prototipo, approvati dal medico, e riguardano le misure di un individuo di mezz'età normopeso e in buona salute. Per quanto concerne lo spessore è stato ottenuto in relazione al materiale considerato, per riprodurre la compliance specifica dei vasi.

VENE	DIAMETRO (MM)	ARTERIE	DIAMETRO (MM)
Subclavia	10	Subclavia	8,5
Int. Giugular	15	Int. Carotid	3,6
R. Int. Giugular (biforcazione)	17	R. Ext. Carotid	3
R/L. Vertebral	8	L. Vertebral	3,8
Superior Cava	22	L. Common Caro- tid	7,4
Inferior Cava	22-30	Ascending Aortic Arch	29
Renal	7	Thoracic Aorta	20-19
R/L biforcazione	14	Common Hepatic	4,5
Iliaca		Splenic	5,6
Common Iliac	10	L. Gastric	3,6
Ext. Iliac	8	R/L Renal	5,2
Popliteal	6	Superior Mesente- ric	8,6
Femoral	6	Inferior Mesenteric	3,2
Deep Femoral	4,5-4		

Peroneal	2	Common Iliac	10,5
Posterior Tibial	2	Ext. Iliac	6
Anterior Tibial	2,5	Femoral	5
Safena	3,5	Popliteal	4
		R/L Deep Femoral	4,6
		Peroneal	2,6
		Posterior Tibial	3,6
		Anterior Tibial	2,6-2

Tabella 2. Misure dei diametri del modello del sistema venoso (a sinistra) e arterioso (a destra).

2.3 Progettazione del modello tridimensionale con Inventor

Per poter stampare il modello è necessaria la sua visualizzazione tridimensionale, studiata in ogni direzione. Il processo di progettazione è stato eseguito mediante il software *Autodesk® Inventor® student edition 2020*, il quale fa parte della software-house Autodesk produttrice, anche di *Autocad*. Il software produce diversi file, in origine sviluppa le così dette *parti* con estensione *.ipt*, che possono essere semplici o complesse. I blocchi costitutivi del modello di una parte prendono il nome di lavorazioni. Esistono quattro tipi di lavorazioni principali:

- lavorazioni di schizzo che richiedono una bozza;
- lavorazioni posizionate che modificano la geometria esistente. Ad esempio, un foro è una lavorazione posizionata;
- geometrie di lavoro utilizzate per scopi di costruzione;
- iFeature che rappresentano forme comuni e vengono salvate in una libreria riutilizzabile;

La creazione della maggior parte dei blocchi inizia con uno schizzo, costituito dal profilo di una lavorazione e da qualsiasi tipo di geometria. Nel caso in esame partendo, per esempio, dall'aorta, si è disegnata l'area del cerchio iniziale, quella finale e la traiettoria, dopo di che la funzione *Loft* fa la sua interpolazione e produce il primo schizzo che se rispecchia l'anatomia viene confermato, altrimenti viene modificato opportunamente, aggiungendo altre superfici. Questo è stato il primo utilizzo della funzione, che ha consentito la creazione delle parti più semplici.

Per altre, in cui la traiettoria era più complessa, come nel caso delle arterie iliache, si è usata sempre la funzione *Loft*, ma inserendo le varie geometrie intermedie, viene prodotta un'anteprima, anche per questa, da confermare o modificare aggiungendo più step intermedi.

In secondo luogo, oltre le parti del disegno più lineari, vi sono le innumerevoli biforcazioni, per queste si è utilizzata un'altra funzione del software, l'*Estrusione* che dato un nuovo piano e selezionata l'area finale, aggiunge profondità ad un profilo di schizzo lungo una traiettoria dritta.

Una volta effettuati tali passaggi per tutte le arterie e le vene del modello si avrà un file unito di tanti parti, chiamato *Assieme*. I vincoli dell'assieme definiscono l'orientamento dei componenti nell'assieme e simulano le relazioni meccaniche tra i componenti.

Al termine di tutte le operazioni, dal modello tridimensionale, aggiustato di colori e misure, si può ricavare la visione 2D, presentata nella Figura 17.

La caratteristica migliore del software è quella di riuscire a gestire separatamente gli *Assiemi*, le *Parti* ed il disegno 2D.

Alla fine della progettazione del modello, si può passare alla fase di stampa 3D e quindi ai pezzi fisici del prototipo.

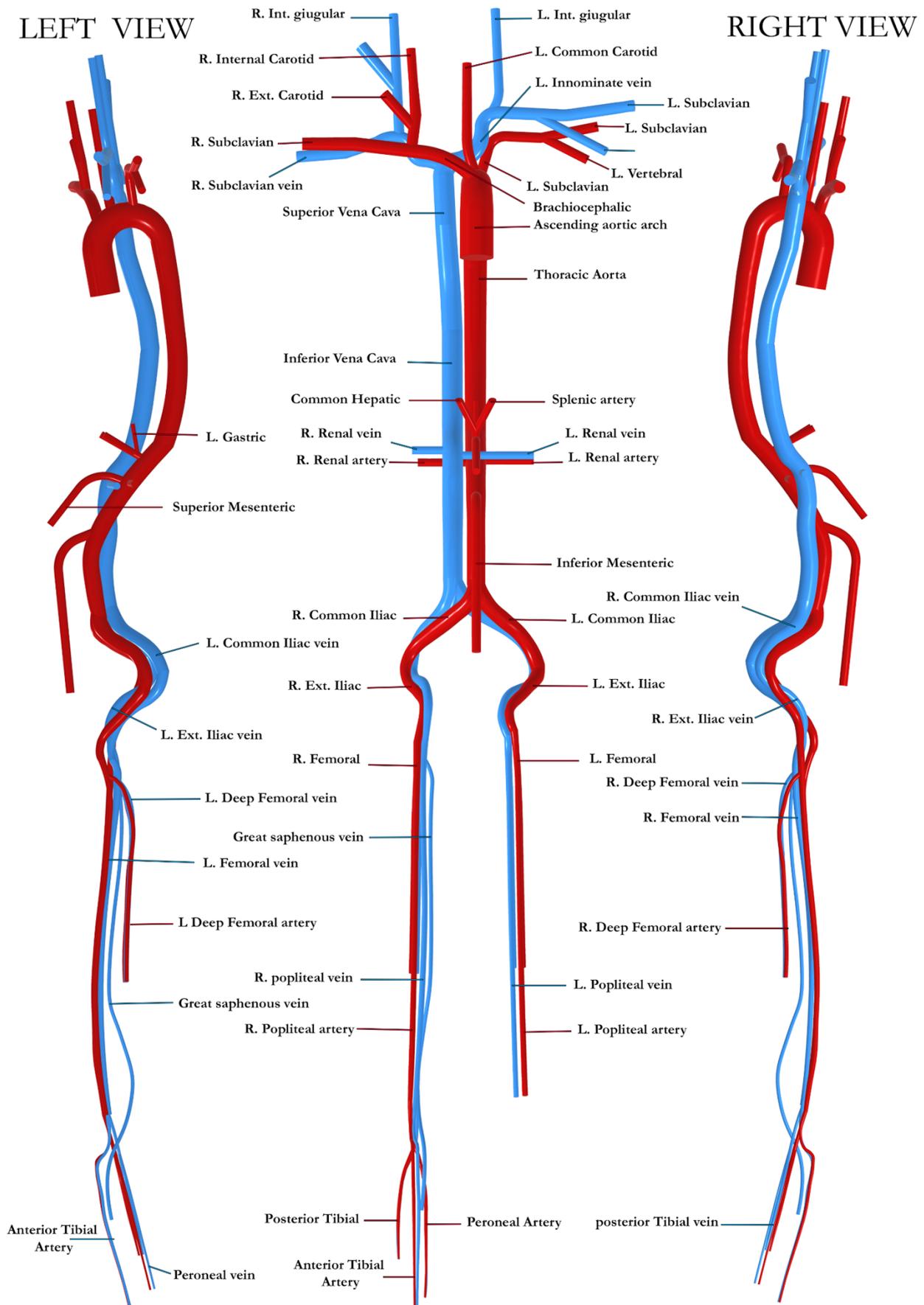


Figura 17. Modello sistema arterioso (rosso) e venoso (blu) progettato con Inventor, con le misure della Tabella 2.

2.4 Stampaggio:

2.4.1 Stampa 3D

La Stampa 3D rappresenta un'innovazione tecnologica che negli ultimi anni sta suscitando un interesse crescente da parte delle imprese manifatturiere, divenendo una valida via per l'innovazione tecnologica in diversi settori (27), (28). Essa consente di realizzare oggetti tridimensionali aggiungendo materiale strato su strato. Nell'ultima decade la stampante 3D si è evoluta con l'introduzione di nuove tecniche e nuovi materiali, che le ha permesso di essere adatta all'utilizzo in moltissimi campi: industriali, di architettura, anche medici (29).

Le diverse tecniche di stampa 3D differiscono nel modo in cui vengono depositati i vari strati. Nel 2009 il "ASTM Committee F42 on Additive Manufacturing Technologies" stabilì la classificazione valida ancora oggi, suddividendo le tecniche in sette macro categorie (30):

- Vat photo-polymerization ;
- Material jetting ;
- Binder jetting ;
- Material extrusion ;
- Powder Bed Fusion ;
- Directed Energy Deposition ;
- Sheet lamination ;

In seguito vengono descritte brevemente.

Vat photo-polymerization consiste nell'uso di un fotopolimero, ovvero un materiale capace di reagire con una sorgente luminosa. Si utilizza una vasca in resina fotopolimerica liquida, dalla quale il modello è costruito strato per strato. Una luce ultravioletta (UV) viene utilizzata per polimerizzare o indurire la resina dove richiesto, mentre una piattaforma sposta l'oggetto da realizzare verso il basso dopo che ogni nuovo strato è indurito. Il grande limite di questa tecnica è la possibilità di usare un solo materiale per volta.

Material Jetting (MJ) è un processo di produzione additiva che funziona in modo simile alle stampanti 2D. Nel getto di materiale, una testina di stampa, simile alle testine di stampa utilizzate per la stampa a getto di inchiostro standard, eroga goccioline di materiale fotosensibile che si solidifica alla luce ultravioletta (UV), costruendo una parte strato per strato. I materiali utilizzati in MJ sono fotopolimeri termoindurenti (acrilici) che si presentano in forma liquida.

In Binder Jetting, un legante viene depositato selettivamente sul letto di polvere, unendo queste aree insieme per formare una parte solida uno strato alla volta. I materiali comunemente usati sono metalli, sabbia e ceramica che si presentano in forma granulare.

Per quanto riguarda la tecnica Material extrusion, il materiale viene aspirato attraverso un ugello, dove viene riscaldato e quindi depositato strato per strato. L'ugello può spostarsi orizzontalmente ed una piattaforma si sposta su e giù verticalmente dopo il deposito di ogni nuovo strato. È una tecnica comunemente usata su molte stampanti 3D economiche, domestiche e per hobby.

Il processo Powder Bed Fusion utilizza l'energia termica per fondere punti specifici su uno strato di polvere metallica. Tale energia, prodotta da una sorgente laser, fonde la polvere, che raffreddandosi si solidifica e in questo modo viene realizzata ogni parte del prodotto. Dopo la fusione di un livello, la piattaforma di costruzione si abbassa, il recoater deposita un nuovo strato di polvere metallica e il procedimento si ripete.

Il Directed Energy Deposition (DED) è un processo di stampa più complesso comunemente usato per riparare o aggiungere materiale aggiuntivo ai componenti esistenti. Una tipica stampante DED è costituita da un ugello montato su un braccio multiasse, che deposita il materiale fuso sulla superficie specificata, dove si solidifica. Il processo è simile in linea di principio all'estrusione di materiale, ma l'ugello può spostarsi in più direzioni e non è fisso su un asse specifico. Il materiale, che può essere depositato da qualsiasi angolazione a causa di macchine a 4 e 5 assi, viene fuso al momento della deposizione con un raggio laser o elettronico. Il processo può essere utilizzato con polimeri, ceramiche, ma in genere viene utilizzato con metalli, sotto forma di polvere o filo.

La sheet lamination è il processo di costruzione di un oggetto 3D impilando e laminando fogli sottili di materiale. Il metodo di laminazione può essere l'incollaggio, la saldatura ad ultrasuoni o la brasatura mentre la forma finale è ottenuta mediante taglio laser.

In particolare, per il nostro prototipo è stata utilizzata la stampante della Stratasys Objet260 Connex3 (MN, US) che fa parte della categoria PolyJet o meglio Material jetting, famosa per le superfici lisce, la precisione dei dettagli e le diverse proprietà dei materiali. Per il materiale di supporto, vi sono due opzioni: SUP705, asportabile con WaterJet (taglio a freddo), e SUP706, facile da rimuovere e solubile per post-processing automatizzato ed una maggiore libertà di progettazione geometrica, per stampare parti con elementi complessi e delicati e piccole cavità. Offre risultati estetici incredibilmente realistici e la possibilità di ottenere proprietà speciali, quali trasparenza, flessibilità e biocompatibilità, la stampa 3D PolyJet assicura un margine competitivo nella prototipazione di prodotti di consumo, nella realizzazione di utensili di precisione e nella produzione di parti specialistiche (31).

Le proprietà principali della stampante sono descritte nella Tabella 3.

DIMENSIONI DI COSTRUZIONE MASSIME (XYZ)	255 x 252 x 200 mm (10,0 x 9,9 x 7,9 pollici)
DIMENSIONI E PESO DEL SISTEMA	87 x 120 x 73,5 cm (34,2 x 47,2 x 29 pollici); 264 kg (581 libbre) Scomparto materiali: 33 x 117 x 64 cm (13 x 46,1 x 25,2 pollici); 76 kg (168 libbre)
RISOLUZIONE	Asse X: 600 dpi; asse Y: 600 dpi; asse Z: 1600 dpi
PRECISIONE	Fino a 200 micron per modelli di dimensioni massime (solo per materiali rigidi, in funzione della geometria, dei parametri di costruzione e dell'orientamento del modello)
SPESSORE MINIMO DEGLI STRATI	Strati orizzontali sottili fino a 16 micron (0,0006 pollici)
MODALITÀ DI COSTRUZIONE	Materiale digitale: risoluzione di 30 micron (0,001 pollici) Alta qualità: risoluzione di 16 micron (0,0006 pollici) Alta velocità: risoluzione di 30 micron (0,001 pollici)
SOFTWARE	Software di stampa 3D intuitivo Objet Studio
CONDIZIONI OPERATIVE	Temperatura 18-25°C (64-77°F) umidità relativa 30-70% (senza condensa)
CONFORMITÀ ALLE NORME	CE, FCC

Tabella 3. Caratteristiche objet 260 connex3 (31).

2.4.2 Materiale Agilus30

Il materiale selezionato per la stampa è l'Agilus30, appartenente alla famiglia avanzata di fotopolimeri in PolyJet, caratterizzati da una resistenza allo strappo superiore, capaci di sopportare flessione e piegatura ripetute. Si tratta di un materiale simil-gomma ideale per la prototipazione rapida e la verifica della progettazione, che simula l'aspetto, la sensazione tattile e la funzione dei prodotti in simil-gomma. Ha un valore Shore A (misura della durezza degli elastomeri) di 30, simile al valore dell'aorta reale, ed è disponibile bianco, traslucido o nero (31).

Nel dettaglio si è utilizzata la versione traslucida del materiale. La Tabella 4 mostra le proprietà meccaniche e di durezza di tale prodotto (31). Per il supporto si è usato il materiale 706B solubile in soluzione di idrossido di sodio (2%) e silicato di sodio (1%). Inoltre, si è adottata la tecnica del Digital Material, ovvero la combinazione di due o più fotopolimeri in concentrazione e microstrutture specifiche, al fine di avere caratteristiche intermedie. Questa tecnica ha interessato i connettori, usati per unire i vari pezzi di stampa, per i quali si è combinato l'Agilus30 con VeroCyan, ottenendo dei materiali più rigidi.

PROPRIETÀ MECCANICHE	TEST	VALORI	
		NERO/TRASPARENTE	BIANCO
RESISTENZA ALLA TRAZIONE	ASTM D-412	2,4-3,1 MPa	2,1-2,6 MPa
ALLUNGAMENTO A ROTTURA	ASTM D-412	220-270 %	185-230 %
SET DI COMPRESSIONE	ASTM D-395	6-7 %	6-7 %
RESISTENZA A TRAZIONE E LACERAZIONE	ASTM D-624	4-7 kg/cm	4-7 kg/cm
DUREZZA SHORE	ASTM D-2240	30-35 scale A	30-40 scale A
DENSITÀ DI POLIMERIZZAZIONE	ASTM D-792	1,14-1,15 g/cm ³	1,14-1,15 g/cm ³

Tabella 4. Proprietà del materiale Agilus30 (31).

2.4.3 Circuito effettivo

Al termine di tutti i passaggi si è in grado di ottenere il prototipo. Questo deve essere messo sottovuoto e necessita dei test di conformità per poi poterlo utilizzare. I ritardi dovuti alla situazione di emergenza, hanno interrotto il proseguimento del lavoro. In Figura 18 sono mostrati i primi pezzi stampati.

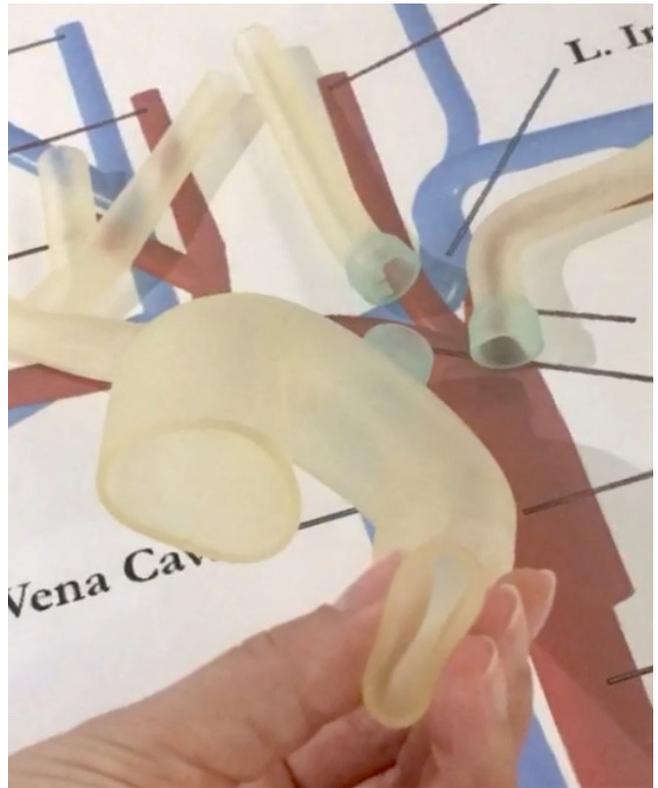
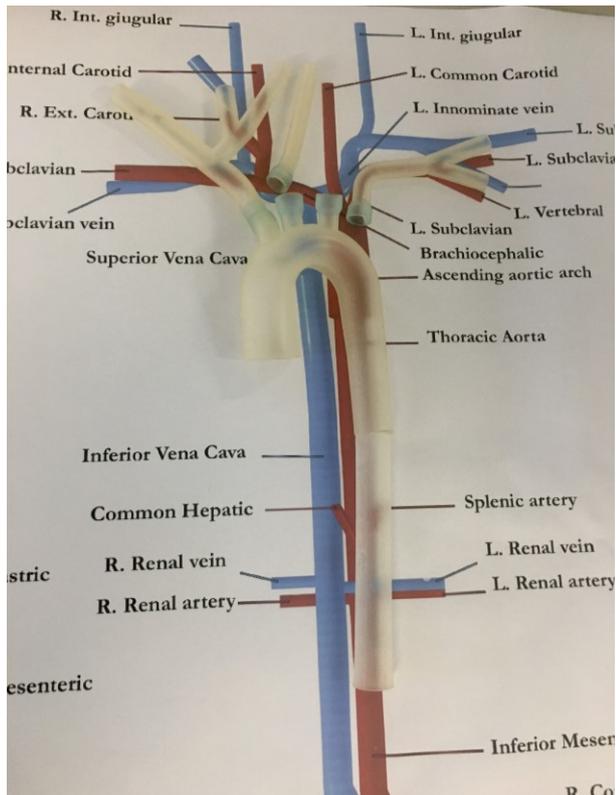


Figura 18. Primi pezzi del prototipo progettato, in Agilus30. A sinistra si possono notare i connettori di un colore verde e come verranno uniti alla fine del processo. A destra si nota quanto il fotopolimero risulti compliant e deformabile.

CAPITOLO 3

3.1 Introduzione allo studio di modelli arteriosi in fluidodinamica e corrispettivi in elettronica

Al fine di proseguire il progetto, in attesa della produzione fisica del modello circolatorio, si è aggiunto, nella parte software, un modello riguardante la circolazione sistemica dello pseudopaziente. Sono stati ripresi gli studi accennati nel capitolo precedente, ma in un'ottica differente: mentre prima la priorità era ottenere le misure del sistema circolatorio umano, per poterlo stampare in 3D, adesso lo scopo è capire come poter implementare da un punto di vista elettronico le forze e le proprietà del sistema in esame.

I primi spunti che portano allo sviluppo di modelli circolatori risalgono al modello *Windkessel*, da sempre attribuito ad Otto Frank, questo descrive il cuore e il sistema arterioso come un circuito idraulico chiuso. Egli fu il primo che misurò la pressione sanguigna e notò che non ha un andamento costante ma varia in base al battito cardiaco. Inoltre, sottolineò il fatto che le variazioni di pressione erano collegate strettamente all'elasticità delle arterie di grandi dimensioni. Nel 1899, formulò in maniera quantitativa e rese noto il primo modello per l'analisi del sistema arterioso sistemico (32). Secondo questo, l'albero arterioso viene rappresentato per mezzo di un serbatoio, caratterizzato da tre grandezze: pressione, volume e compliance. Tale serbatoio riceve il sangue dalla valvola aortica in maniera pulsatile, quest'ultimo in seguito fluisce nel sistema formato da arteriole e capillari, i quali vengono rappresentati per mezzo di una resistenza vascolare equivalente. A valle dei capillari si ha la circolazione venosa sistemica che nel modello *Windkessel* viene supposta nulla. Il limite più grande di questo studio è stato il non tener conto del viaggio dell'onda, ciò ha portato allo sviluppo di altri modelli che enfatizzano i processi di trasmissione.

Un prototipo dell'albero arterioso sistemico umano con proprietà distribuite fu progettato e costruito da *Noordergraaf et al.* basato su un confronto tra equazioni che descrivono la propagazione lungo una linea di trasmissione (le due equazioni del telegrafo), da un lato, e l'equazione di continuità per flusso di fluido in un breve segmento di arteria, dall'altro (23). Questo simulava, separatamente, 113 segmenti di arteria, ciascuno lungo 5 cm. Ogni segmento consisteva in un resistore in serie, con un induttore ed un singolo condensatore, che rappresentavano, rispettivamente, le proprietà viscoso, inerziali del sangue ed il comportamento della parete. Questo modello molto coerente con la realtà fu preso come prototipo per il modello di *Westerhof*, modificando il calcolo delle impedenze longitudinali con la teoria del flusso pulsatile così da includere la dinamicità delle pareti dei vasi. Altre differenze dal prototipo iniziale sono state l'uso di una rete simmetrica, l'introduzione

dell'aumento del modulo di Young alla periferia, così come la possibilità di variare i parametri localmente (32).

Nella Tabella 5 sono mostrate le analogie tra i parametri idraulici e il circuito elettrico, usati per lo sviluppo di tutti questi studi. La portata è rappresentata dalla corrente e la pressione sanguigna dalla tensione.

IDRAULICO	ELETTRICO
Pressione	Tensione
Portata	Corrente
Viscosità del sangue	Resistenza R
P. inerziale del sangue	Induttanza L
Compliance del vaso	Condensatore C

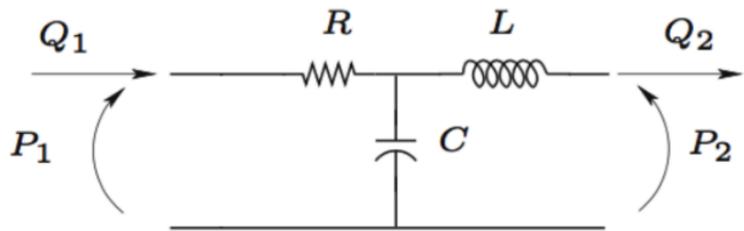


Tabella 5. A sinistra paragone tra le grandezze idrauliche e le corrispettive elettriche. A destra circuito usato nel modello di Noordergraaf.

3.2 Modello di *Westerhof*: principi di base

Il modello scelto come prototipo da implementare è stato lo studio di *Westerhof*, il quale a partire dalle equazioni di Navier-Stokes, e la legge di Hooke, ha ricavato le espressioni matematiche per l'impedenza longitudinale e trasversale di un segmento di arteria, assumendo delle ipotesi semplificative quali: la linearizzazione dell'equazioni di Navier-Stokes, l'assunzione che ogni segmento di arteria sia di forma cilindrica con sezione trasversale circolare ed il flusso laminare. Queste semplificazioni hanno portato alla derivazione matematica della geometria del segmento di arteria, che si può vedere in Figura 19.

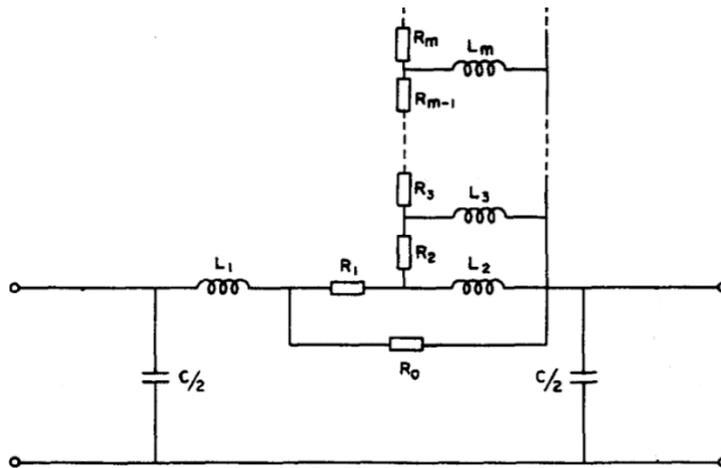


Figura 19. Segmento di arteria secondo il modello di Westerhof, chiamato π -network (simmetrico): vi sono i due condensatori, la rete RL, la resistenza R_0 in parallelo, e la disposizione di collegamento dei vari blocchi.

I seguenti parametri, sono i risultati matematici del modello:

- $R_n = \frac{8\pi\eta}{S^2} n$
- $L_n = \frac{\rho}{S(2n-1)}$
- $C = \frac{3\pi r^2(a+1)^2}{E(2a+1)}$

Questi rappresentano rispettivamente, le proprietà viscoso, inerziali del sangue e la compliance dei vasi delle arterie, vanno moltiplicati per la lunghezza del vaso Δz . Nelle formule η è la viscosità del sangue, ρ la sua densità, r il raggio del vaso considerato, S la sua area, h il suo spessore, a un parametro che rappresenta il rapporto tra raggio e spessore del vaso, R_0 è la resistenza di correzione del flusso anomalo ed E il modulo di Young, parametro per l'elasticità del segmento arterioso, infine, n che va da 1 ad un massimo di 5 rappresenta il numero di RL della rete.

Inoltre, lo studio ha mostrato che le arterie sono sufficientemente grandi, per cui l'effetto della viscosità anomala può essere trascurato imponendo un $R_0 \simeq \infty$.

Per quanto riguarda la catena RL_{2-5} , è considerata una rete di "correzione" che tiene conto dell'interazione di forze viscoso e inerziali. Per raggi sufficientemente piccoli, i termini resistivi diventano dominanti e le reti si riducono a resistori.

Infine, il ventricolo sinistro è rappresentato da un sintetizzatore di forme d'onda in modo che sia possibile generare qualsiasi modello di pressione ventricolare desiderato o qualsiasi modello di flusso di espulsione.

3.3 Implementazione mediante software Simulink

Il modello è stato implementato in *Simulink*® dalla dottoranda Anna Ferrarini, per poi essere ripreso e riadattato al lavoro. Il programma è normalmente utilizzato per la modellazione, simulazione ed analisi di sistemi dinamici, sviluppato dalla compagnia statunitense *MathWorks*. Risulta strettamente integrato con *MATLAB*®. I suoi vantaggi sono una buona interfaccia grafica, dei blocchi già predefiniti solo da collegare, un'elevata flessibilità nella variazione del progetto, tempi di realizzazione ridotti ed infine, condivisione con *Matlab* di tutte le variabili utilizzate nel workspace. All'apertura del programma, si ha la pagina con due parti principali: la lista delle librerie, che contiene tutti i blocchi da poter utilizzare ed il workspace dove andranno collegati i blocchi.

Il Toolbox utilizzato in questo lavoro è stata *SimPowerSystems*™, sviluppato in collaborazione con Hydro-Québec di Montreal. Esso offre strumenti per modellare e simulare la generazione, la trasmissione, la distribuzione ed il consumo di energia elettrica.

Entrando più nel dettaglio, nella Figura 20, è riportato un ingrandimento del workspace di *Simulink*, dove si vede la funzione temporale (fcn), data in ingresso al generatore di corrente e riportato il corrispondente plot in Figura 21, l'intera sequenza costituisce il ciclo cardiaco, che ha una durata di circa 0,8 secondi (asse x) e comprende fase di sistole, cioè di contrazione, e fase di diastole, cioè di rilassamento, ricavata da (23), tramite l'applicazione *WebPlotDigitizer*. Vi sono anche i primi blocchi di visualizzazione di corrente e tensione ed il primo segmento arterioso (2A).

Inoltre, il modello è stato adattato aumentando la frequenza reale di 1000 volte, al fine di evitare valori di capacità e induttanza troppo elevati, che ovviamente sono stati poi divisi per 1000, ed i risultati riportati direttamente in valori emodinamici.

La resistenza R_0 è stata fissata a 100.000Ω che è sufficientemente elevata, in relazione allo studio in cui era stata imposta ad ∞ .

Le resistenze periferiche nel circuito realizzato dallo studio erano dei potenziometri che consentivano delle continue variazioni dai valori normali, da un punto di vista anatomico il valore della resistenza periferica è dato dal rapporto tra la pressione media e il flusso medio nel vaso considerato. Tali resistenze sono fondamentali per ottenere la giusta distribuzione di flusso sanguigno nei vari distretti

corporei. Nell'implementazione, inizialmente, sono state fissate ad un valore di 25000 Ω , e poi adattate quelle dei distretti corporei di nostro interesse: reni, fegato e cervello rispettivamente a valori di 7 000 Ω , 12 000 Ω , 24 000 Ω , così che la distribuzione di flusso fosse ai reni del 20%, al fegato del 7% ed al cervello del 15%, come noto dalla fisiologia (24).

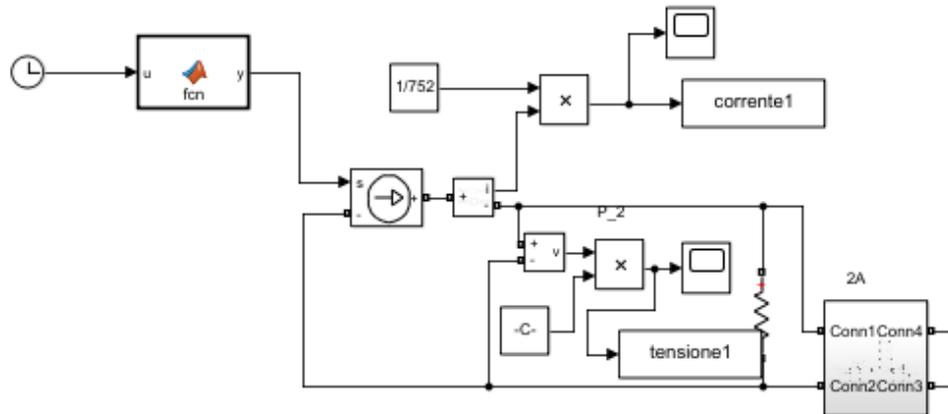


Figura 20. Schema del workspace di simulink, con il blocco della funzione in ingresso (fcn) ed i visualizzatori di corrente (corrente1) e tensione (tensione1) con le adeguate conversioni da elettriche a valori emodinamici ($1/752$ e $c=1/1333^4$). In basso a destra il primo blocco che riproduce l'arco aortico (2A).

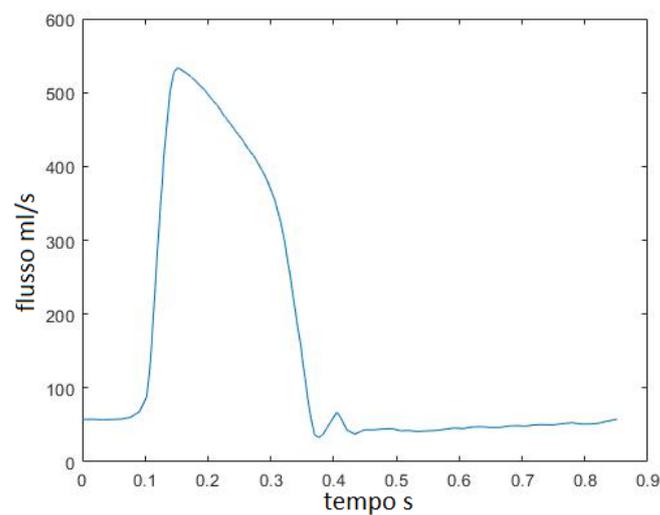


Figura 21. Fcn, funzione di ingresso presa dal modello di Westerhof. Asse x variabile temporale, indipendente, u variabile indipendente rappresenta il flusso/corrente in ingresso.

⁴ 1/1333 è il fattore di conversione da Pa a mmHg.

3.4 Confronto articolo e curve

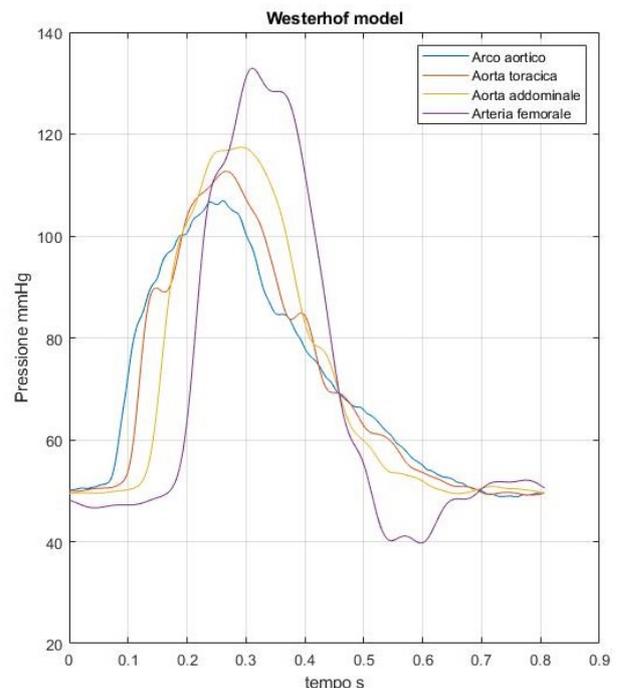
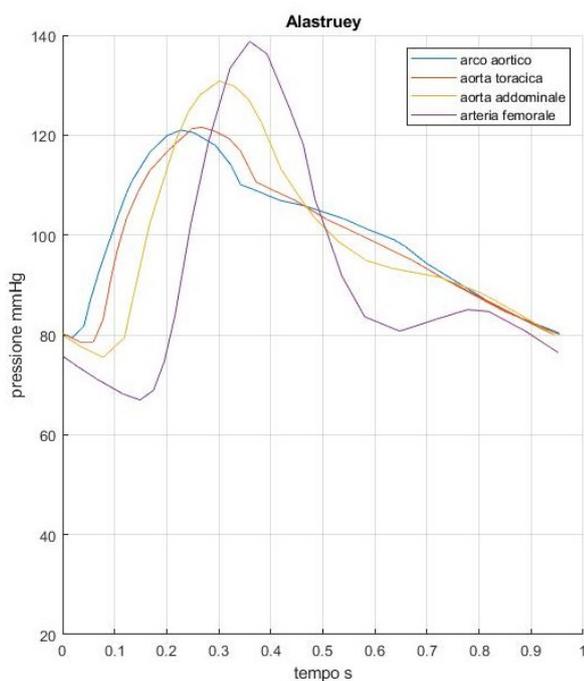
Al fine di poter validare il modello sono stati effettuati dei confronti con altri studi. Le forme d'onda della pressione e del flusso dipendono dalle proprietà fisiche del sistema cardiovascolare come:

- la geometria arteriosa;
- la distensibilità;
- il flusso espulso dal cuore;
- l'impedenza dovuta ai vasi sanguigni più piccoli;

La Figura 22 mostra in ascissa la pressione ed il flusso in diversi segmenti arteriosi, arco aortico, aorta toracica, aorta addominale ed arteria femorale, in ordinata il tempo di un ciclo cardiaco. Le curve sono ricavate dallo studio di *Alastruey et al.* (33) e dal modello implementato di *Westerhof*.

Da un punto di vista fisiologico, accade che la pressione varia tra un valore massimo, la pressione sistolica e un valore minimo, la pressione diastolica. La loro differenza tende ad aumentare nell'aorta quando ci allontaniamo dal cuore. La pressione media diminuisce gradualmente a causa dell'effetto cumulativo dell'attrito della parete. Si può notare da entrambi i modelli che nell'arco aortico l'espulsione sistolica produce un improvviso aumento della pressione seguito da un forte calo. Inoltre, l'aumento di pressione iniziale diventa più ripido e più stretto nel tempo in posizioni più periferiche come nell'aorta addominale e nella femorale.

Al contrario nell'allontanarsi dal cuore, la forma d'onda del flusso è caratterizzata da un aumento della larghezza, ed una diminuzione del valore medio a causa della divisione del flusso nei siti di diramazione.



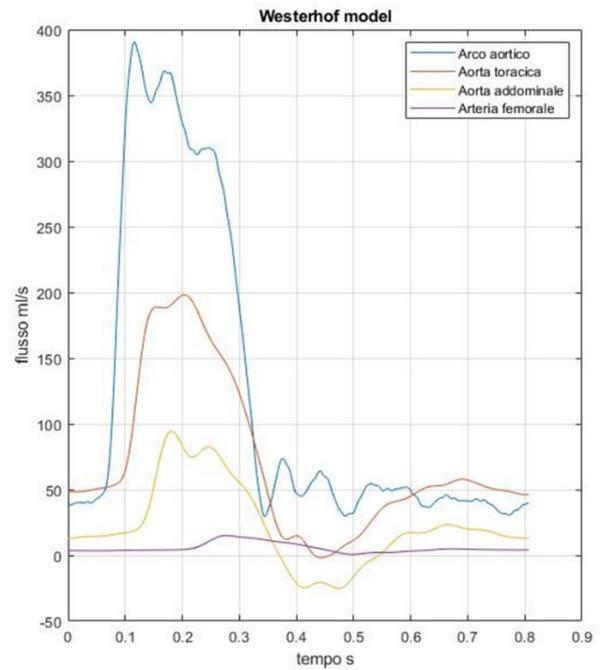
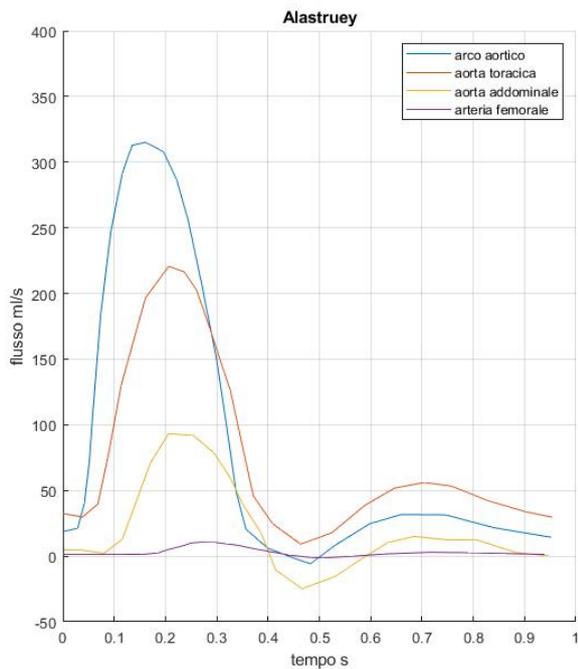
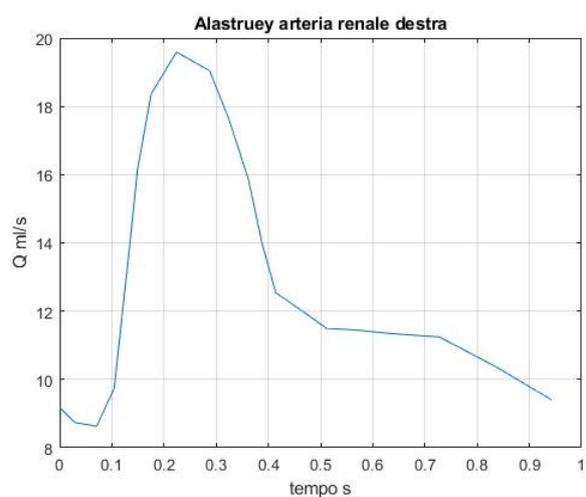
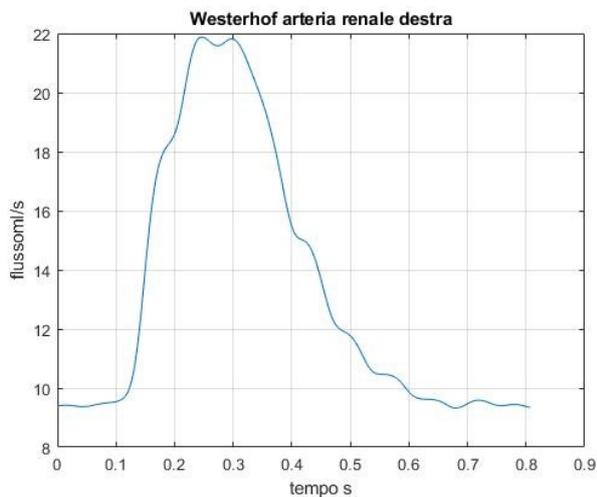


Figura 22. Curve di pressione, sopra, e flusso, sotto, dei segmenti di arco aortico, aorta toracica, aorta addominale ed arteria femorale. Ricavate a sinistra dallo studio di Alastruey (33) ed a destra dal modello di Westerhof implementato mediante Simulink. Come è illustrato i valori non sono esattamente identici ma l'andamento fisiologico è rispettato.

Per quanto concerne, i flussi che poi andranno utilizzati nel capitolo 4, sono stati confrontati sempre con lo studio (33). Nelle curve in Figura 23, l'andamento dell'arteria renale è simile, il picco leggermente più alto, ma è accettabile, in riferimento al flusso d'ingresso impostato ad un valore di 7 L/min rispetto ai normali 5 L/min. Lo stesso discorso è valido per il flusso della carotide interna sinistra, ovvero l'andamento qualitativo è rispettato con delle oscillazioni ed un minimo intorno ai 0,35s.



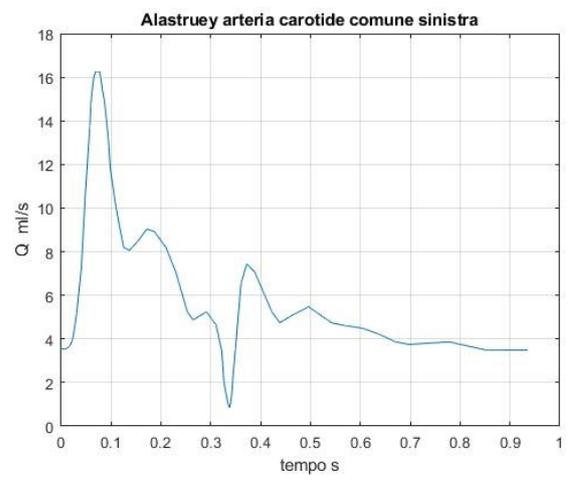
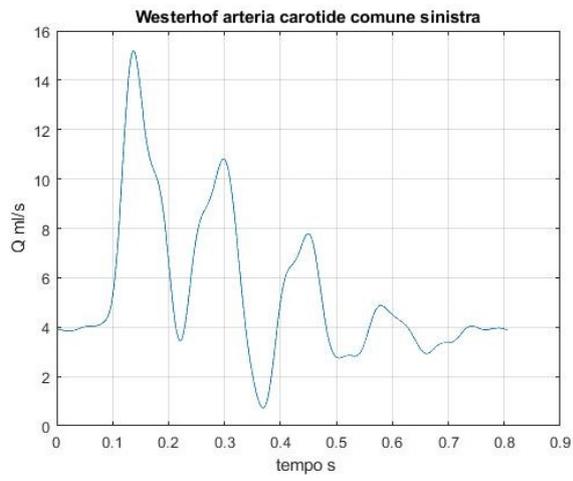


Figura 23. In alto un confronto del flusso sanguigno nell'arteria renale destra, sempre dai due modelli in considerazione. Sotto il confronto del flusso sanguigno dell'arteria comune carotidea sinistra.

CAPITOLO 4

4.1 Equazioni del consumo di ossigeno negli organi

Nel capitolo precedente si è discusso il modello software di circolazione arteriosa che servirà a fornire i flussi del sistema. In questo capitolo si esporrà un'altra componente software, la modellizzazione del consumo di ossigeno in diversi organi. L'obiettivo è sviluppare le equazioni alla base del comportamento emodinamico e gassoso, per poter valutare se l'ECMO stia in maniera ottimamente, evitando il nascere di problemi, come per esempio, nell'ECMO VA con cannulazione periferica, dove, a causa della sovrapposizione del flusso sanguigno poco ossigenato al flusso ECMO correttamente ossigenato, si può incorrere nella sindrome di Arlecchino, che appunto provoca problemi di ossigenazione tra parte superiore ed inferiore del corpo.

Il meccanismo di trasporto e distribuzione di un gas all'interno di un fluido è regolato dalla legge di Fick⁵. L'equazione afferma che il consumo di O₂ da parte di un organo, detto V_{O₂}, espresso in ml/min per 100g di tessuto, viene calcolato dalla perfusione dell'organo (Q) e dalla differenza tra la concentrazione di O₂ nel sangue arterioso che affluisce all'organo e nel sangue venoso che defluisce dall'organo (ΔO_{2av}):

$$\text{Equazione 2 } V_{O_2} = Q \cdot \Delta O_{2av}$$

Come primo passo, è stato calcolato il contenuto di ossigeno nelle arterie e nelle vene di riferimento con le equazioni 3-4 per poter poi ottenere ΔO_{2av} . A tal fine, la quantità di ossigeno disciolto nel sangue dipende da due fattori:

- la pressione parziale (P_{O₂}) legata linearmente al coefficiente di solubilità del gas nel liquido (corrispondente a 2,4/760 ml di O₂/100 ml di sangue/mmHg) questo contributo rappresenta solo il 3% dell'ossigeno nel sangue;
- il restante 97% è trasportato come elemento legato all'emoglobina (24), una cromoproteina tetramerica, ciascuna delle catene proteiche porta un gruppo eme, un complesso prostetico capace di legare una molecola di ossigeno. Quando il legame avviene l'emoglobina prende il nome di ossiemoglobina (hbO₂), responsabile del colore rosso vivo del sangue arterioso.

$$\text{Equazione 3 } CaO_2(\text{ml/dl}) = hb \cdot 1,39 \cdot SaO_2 + PaO_2 \cdot 0,003$$

$$\text{Equazione 4 } CvO_2(\text{ml/dl}) = hb \cdot 1,39 \cdot SvO_2 + PvO_2 \cdot 0,003$$

⁵ descrive il fenomeno della diffusione da un punto di vista macroscopico e venne determinata sperimentalmente da Fick nel 1855

CaO₂ e CvO₂ sono rispettivamente il contenuto arterioso/venoso dell'ossigeno, misurato in ml di O₂ su 100ml di sangue. hb è il valore di emoglobina preso come 12g/dl in base agli standard usati in ECMO (34), 1g di emoglobina può legare 1,39 ml di O₂. SaO₂ e SvO₂ sono i valori di saturazione dell'emoglobina nel sangue arterioso e venoso in %. Si può vedere l'andamento sigmoideo della saturazione nella Figura 24.

Dopo aver eseguito questi passaggi, sono stati usati i valori di flusso ematico, ricavati dal modello di *Westerhof*, e si è potuto calcolare i diversi volumi di consumo di ossigeno. I parametri scelti sono riportati in Tabella 6.

Nei paragrafi seguenti, vi è una descrizione degli organi selezionati e delle equazioni usate nel dettaglio.

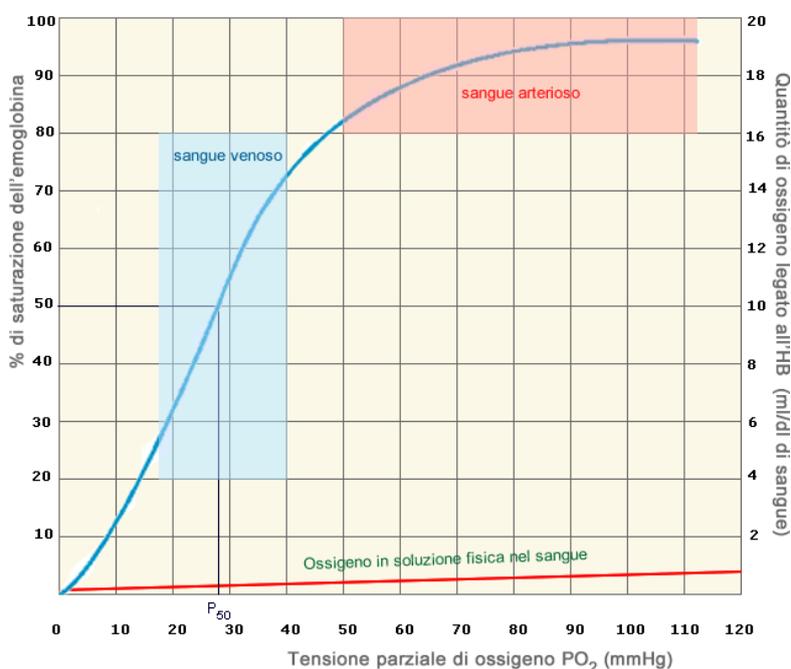


Figura 24. Curva di saturazione dell'emoglobina. La saturazione della molecola (asse verticale sx), ed il contenuto di ossigeno nel sangue (asse verticale dx) sono messi in relazione con la pressione parziale di O₂. La linea rossa rappresenta la quantità di ossigeno disciolto nel plasma. P₅₀ rappresenta la pressione parziale di ossigeno necessario a saturare il 50% di emoglobina.

ORGANO	Q L/min	SaO ₂ %	SvO ₂ %	PO ₂ a mmHg	PO ₂ v mmHg	CaO ₂ ml/dl	CvO ₂ ml/dl	VO ₂ ml/min
RENI (35)	1,6	95	75	95	52	16,14	12,67	27,80
CERVELLO (36)	1,09	98	70	96,2	40	16,63	11,79	53,02
FEGATO	0,548	99	Pv 72 Hv 62	100	Pv 50 Hv 37	16,81	Pv 12,16 Hv 10,45	13,30

Tabella 6. Valori utilizzati nelle equazioni. Il flusso Q è un valore medio preso dal modello di Westerhof implementato. Nel fegato si deve considerare oltre l'arteria epatica, la vena porta (Pv) e la vena epatica (Hv).

4.2 Anatomia e fisiologia del rene

Si è scelto di partire dai reni, sia per il fatto che ci sono numerosi studi riguardanti la modellizzazione di tale organo, sia per il fatto che vi è una stretta correlazione tra la regolazione renale e l'apparato cardio-vascolare (37).

Descrivendo brevemente l'anatomia, i reni sono organi pari in quanto ogni essere umano in condizioni normali, ne ha due, localizzati sulla parete addominale posteriore, ai lati della colonna vertebrale nello spazio retroperitoneale. Hanno una forma a fagiolo, quello di destra è posizionato lievemente più sotto di quello di sinistra, a causa della presenza del fegato. Il margine concavo è rivolto verso l'interno e presenta una fessura, denominata ilo, attraverso la quale arrivano nell'organo l'arteria renale e i nervi e ne escono la vena renale e la prima parte della via urinaria chiamata pelvi o bacinetto renale. Nel maschio adulto un rene normale pesa dai 125 ai 170 grammi, nella femmina tra 115 e 155 grammi. Un rene misura circa 11 cm di lunghezza, 5 cm in larghezza e 3 cm in spessore. Ciascun organo è rivestito da una membrana di connettivo denso chiamata capsula renale. Questa è circondata da un deposito denso di tessuto adiposo, il corpo adiposo del rene, che li protegge da traumi meccanici(2).

Osservando una sezione longitudinale del rene, si notano due zone diverse: una, più esterna, definita corticale, e quella più interna detta midollare. Quest'ultima è costituita da numerose strutture di forma di cono, denominate piramidi renali, che convogliano l'urina in strutture chiamate calici renali, i quali, a loro volta, convergono verso la pelvi renale e da questa, le urine vengono convogliate nell'uretere. La corticale si estroflette nella midollare formando le colonne renali. L'osservazione al microscopio del tessuto del rene permette di individuare il nefrone, che è l'unità funzionale dell'organo, nel senso che ciascuno di esso è in grado di svolgere la funzione di produzione delle urine e l'insieme dell'attività dell'organo dipende dalla somma delle funzioni di tutti i nefroni. In un rene è presente circa un milione di nefroni. Ciascuno formato da un glomerulo e da un tubulo. Questo, a sua volta, termina nei dotti o tubuli collettori. Il glomerulo è formato da un gomitolo di vasi capillari, che si formano a partire da un'arteriola definita afferente e confluiscono nell'arteriola efferente (38).

I reni svolgono una funzione essenziale di controllo sulla composizione del plasma, regolando l'eliminazione di acqua e soluti dall'organismo attraverso l'urina, intervengono nel controllo della composizione e del volume del sangue, mantengono l'omeostasi corporea.

Il sangue arterioso penetra attraverso le arterie interlobari e si distribuisce attraverso le arterie arcuate che corrono tra la corticale e la midollare. Dalle arterie arcuate dipartono le arterie radiali corticali che danno luogo ad un'arteriola per ogni glomerulo. L'arteriola afferente entra nel glomerulo e ne esce come arteriola efferente e forma una rete capillare peritubulare da cui il sangue confluisce in vene lobulari che ritornano in vene arcuate. La vascolarizzazione appena descritta è illustrata nella Figura 25.

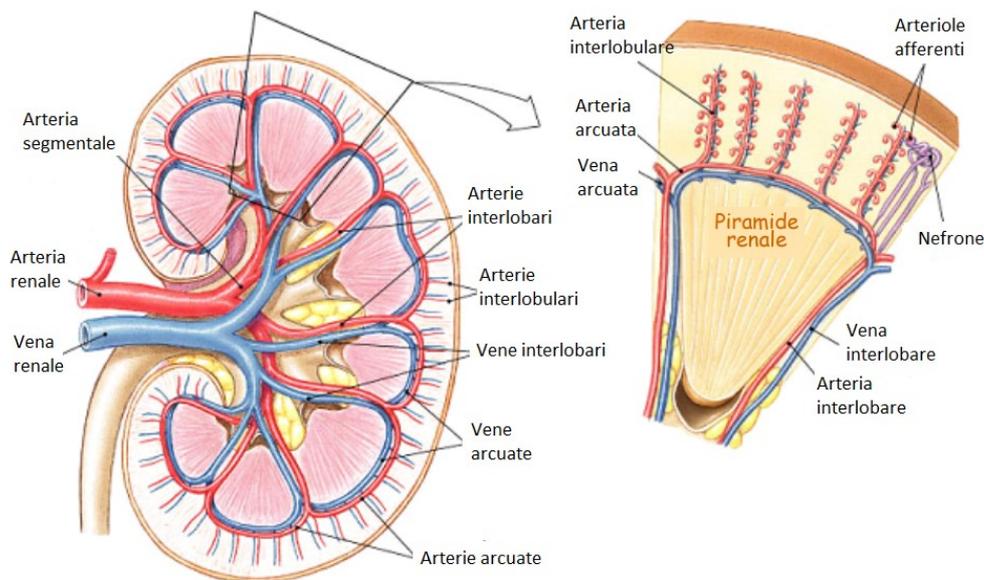


Figura 25. Il rene e la sua vascolarizzazione con dettaglio dell'organizzazione funzionale del nefrone.

Si è visto come la pressione idrostatica, cioè la forza con cui il sangue viene spinto contro le pareti dei capillari glomerulari, aumenta con l'aumentare della pressione arteriosa. Ciò lascia presupporre che quando i valori di pressione arteriosa aumentano si eleva di conseguenza anche la velocità di filtrazione. In realtà, il rene è dotato di efficaci meccanismi di compenso, capaci di mantenere costante, la velocità di filtrazione, in un ampio range di valori pressori. In assenza di questa autoregolazione, aumenti relativamente piccoli della pressione arteriosa (da 100 a 125 mmHg), produrrebbero aumenti di circa il 25% della GFR (da 180 a 225 l/dì); con un riassorbimento invariato (178,5 l/dì) l'escrezione di urina passerebbe da 1,5 l/dì a 46,5 l/dì, con la completa deplezione del volume ematico (24). Se la pressione arteriosa media rimane entro valori compresi tra 80 e 180 mmHg, la velocità di filtrazione glomerulare non cambia. Questo risultato viene ottenuto in primo luogo regolando la frazione del flusso plasmatico renale (FPR), quindi correggendo la quantità di sangue che attraversa le arteriole renali: se le resistenze delle arteriole renali aumentano (le arteriole si restringono lasciando passare meno sangue), il flusso ematico glomerulare diminuisce, se le resistenze delle arteriole renali diminuiscono (le arteriole si dilatano lasciando passare più sangue), il

flusso ematico glomerulare aumenta (39). Questo meccanismo di autoregolazione è meglio raffigurato nella Figura 26.

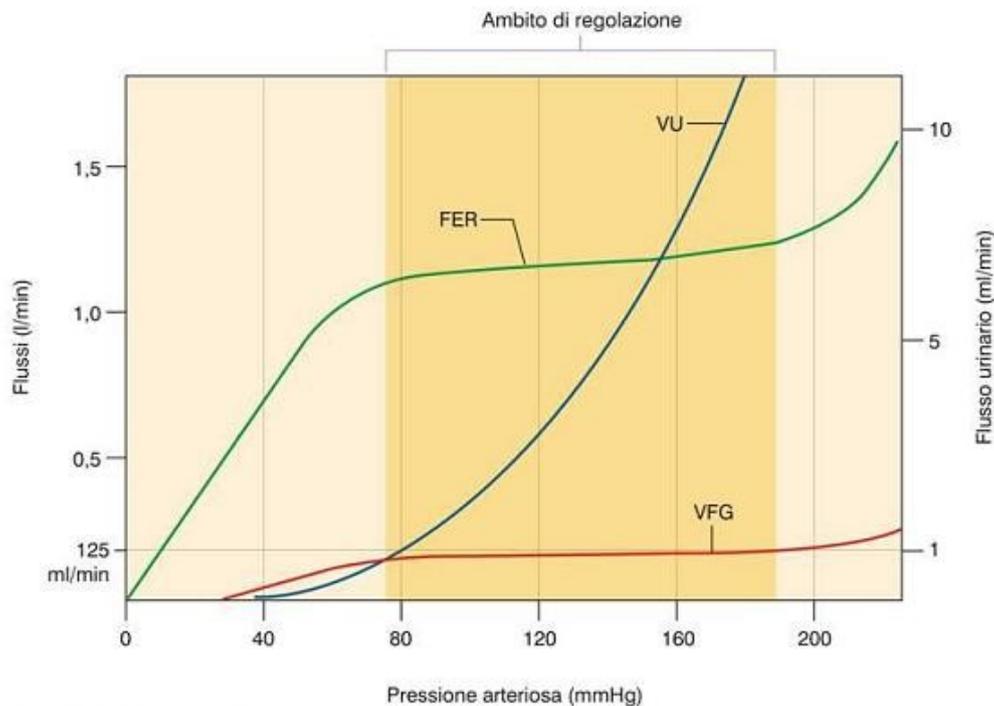


Figura 26. Autoregolazione del flusso e della filtrazione glomerulare. Si evince che nel range fisiologico della pressione arteriosa (70-180 mmHg) il flusso ematico renale FER(=RBF) vari poco e la velocità di filtrazione glomerulare VFG (=GFR) rimane circa costante, mentre il volume urinario VU cresce con il crescere della pressione.

4.3 Metabolismo e consumo di ossigeno nel rene

Gli studi sull'impatto dell'emodinamica sull'ossigenazione renale hanno una lunga storia, iniziando negli anni 30 con (39), sono stati portati alla luce tre principi fondamentali della fisiologia dell'ossigenazione renale, tutt'ora validi.

In primo luogo, il consumo di ossigeno renale è strettamente legato all'attività fisiologica dell'organo, in particolare dall'assorbimento di Na^+/K^+ e ciò che richiede molecole di ATP, che a sua volta guida tutti i processi di riassorbimento attivo e passivo nel rene. Pertanto, il consumo di ossigeno renale varia con il riassorbimento del sodio e della velocità di filtrazione glomerulare.

In secondo luogo, lo shunt controcorrente dell'ossigeno, tra arterie e vene nella corteccia e tra vasa recta discendente e ascendente nel midollo, limita il rilascio di ossigeno al tessuto renale. Questi meccanismi di shunt diffusivo probabilmente contribuiscono alla suscettibilità dei reni per lo sviluppo dell'ipossia, nonostante siano perfusi ben oltre il loro fabbisogno metabolico.

In terzo luogo, il midollo renale è relativamente ipossico rispetto alla corteccia, infatti la perfusione tissutale nel midollo è un ordine di grandezza inferiore rispetto alla corteccia.

Cercando di approfondire meglio i meccanismi che riguardano l'ossigenazione dei reni, bisogna valutare il comportamento dei vasi. Questi sono regolati da sistemi di feedback, che operano in una vasta gamma di tessuti, quali il cervello, il cuore ed il sistema muscolare, mediante i quali l'ipossia tissutale promuove la vasodilatazione e l'iperossia promuove la vasocostrizione (40). Tuttavia, per il rene le risposte vasodilatatorie all'ipossia sono fortemente smussate rispetto ad altri tessuti e sono assenti le risposte vasocostrittore all'iperossia, ciò consente alle principali funzioni del rene di non essere troppo ostacolate dalle variazioni del tono vascolare (41).

Nel paragrafo precedente si è notato come vi sia un meccanismo di autoregolazione da parte del rene per non subire brusche alterazioni in seguito alla variazione di pressione arteriosa, tale natura autoregolatoria ha importanti implicazioni per l'ossigenazione renale. L'autoregolazione dell'RBF è mediata principalmente da alterazioni del tono vascolare pre-glomerulare. I cambiamenti nel tono arteriolare efferente, principalmente dipendenti dal livello di rilascio di renina dall'apparato juxtaglomerulare dell'arteriole afferenti, sono principalmente responsabili dell'autoregolazione del GFR. Pertanto, quando la pressione arteriosa rientra nell'intervallo autoregolatorio, sia l'RBF che il GFR possono essere mantenuti da una combinazione di dilatazione arteriolare afferente e costrizione arteriolare efferente. Al contrario, l'RBF e il GFR possono essere mantenuti di fronte all'aumento della pressione arteriosa mediante una combinazione di costrizione arteriolare afferente e dilatazione arteriolare efferente. Pertanto, l'ossigenazione renale sembra cambiare poco di fronte alla ridotta pressione arteriosa renale se RBF e GFR sono ben autoregolati (42). Le migliori stime disponibili sono che la quantità di ossigeno deviato dalle arterie alle vene nel rene è dello stesso ordine di grandezza del consumo totale di ossigeno renale (5-20% del rilascio totale di ossigeno renale).

Detto questo, si può affermare che l'erogazione di ossigeno renale è proporzionale all'RBF. Ma, poiché il consumo di ossigeno nei reni varia con il GFR, di solito varia anche con la pressione arteriosa e l'RBF. In condizioni fisiologiche il flusso ematico renale (RBF) corrisponde al 21% della gittata cardiaca circa 1,2-1,3 L/min che corrispondono a circa 600 ml/min di flusso plasmatico renale (RPF) con una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) pari a 120-130 ml/min (24).

Questi fattori che influenzano il consumo ed il trasporto di ossigeno sono schematizzati in Figura 27. In conclusione, è stato ricavato l'RBF dal modello implementato e discusso nel capitolo 3, i parametri per la saturazione arteriosa 95% e venosa 75% dallo studio (41) così come i valori di pressione parziale di ossigeno arterioso e venoso rispettivamente di 95 e 52 mmHg. Questi hanno fatto corrispondere un contenuto di O₂ arterioso e venoso rispettivamente di 16,14 ml/dl e 12,67 ml/dl, ed un VO₂ medio di 27,8 ml/min ottenuto mediante l'equazione 5, curva in Figura 28.

Equazione 5 $VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \cdot RBF$

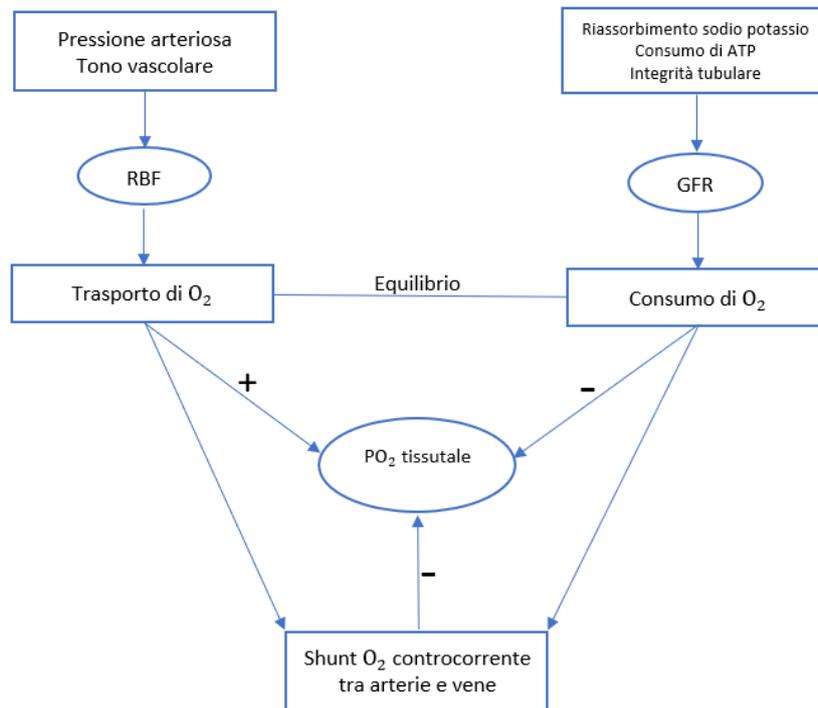


Figura 27. Influenze emodinamiche dell'ossigenazione renale. Essa è determinata da un equilibrio tra consumo e trasporto di O₂. I fattori di sx influenzano il RBF che a sua volta risulta proporzionale al trasporto di O₂. Analogamente i fattori di dx influenzano il GFR ed esso è strettamente legato al consumo di O₂. Infine, lo shunt controcorrente riduce l'assorbimento di O₂ da parte del tessuto renale.

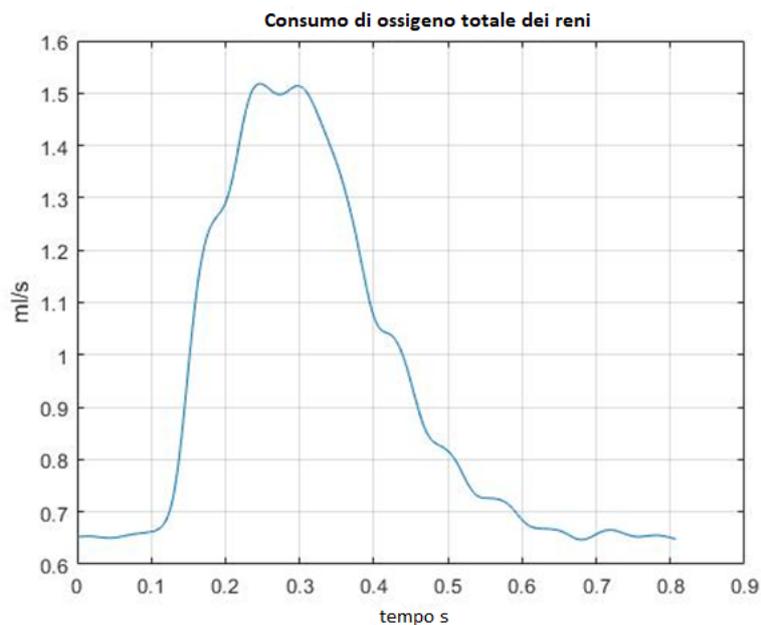


Figura 28. Curva dell'equazione 5, consumo totale dell'ossigeno dei reni.

4.4 Cenni di anatomia del Cervello

Analogamente a quanto fatto per il rene, bisogna evidenziare i parametri che legano il flusso sanguigno ed il consumo di ossigeno nel cervello. Esso è un organo vitale, che appartiene al sistema nervoso centrale, è la porzione più grande e più specializzata dell'encefalo, una delle due parti del sistema nervoso centrale contenuta all'interno della cavità cranica superiormente ad altre strutture nervose: il diencefalo, il tronco encefalico e il cervelletto. Pesa circa 1,4 Kg e contiene pressochè 100 bilioni di neuroni, nell'essere umano adulto. Il cervello si compone di due strutture pressoché simmetriche, separate da una profonda fessura longitudinale, che prendono il nome di emisfero cerebrale destro ed emisfero cerebrale sinistro. In ciascun emisfero, l'organo presenta uno strato superficiale ben distinto, denominato corteccia cerebrale, e una componente più profonda, chiamata in modo generico componente sottocorticale. La prima è pura sostanza grigia, mentre la componente sottocorticale comprende sia strutture a base di sostanza grigia sia strutture a base di sostanza bianca, sono i tessuti caratteristici dell'organo. La sostanza grigia si compone di neuroni privi di mielina; la sostanza bianca, invece, è costituita da neuroni dotati di uno strato di mielina.

Il sangue raggiunge l'encefalo attraverso le arterie carotidi interne che salgono lungo la regione anterolaterale del collo ed attraverso le arterie vertebrali che salgono lungo la regione posteriore del collo. Le prime entrano nella cavità cranica attraverso il canale carotideo, mentre le arterie vertebrali penetrano nel forame magno. Quest'ultime sia la destra che la sinistra confluiscono per formare l'arteria basilare, che è posta sulla superficie ventrale del tronco cerebrale. L'arteria basilare e le carotidi interne formano il circolo arterioso-cerebrale, conosciuto anche come circolo di Willis, evidenziato nella Figura 29. La corteccia cerebrale di ciascun emisfero è vascolarizzata dalle arterie cerebrali anteriore, media e posteriore localizzate nello spazio subaracnoideo. I piccoli rami arteriosi corticali attraversano la pia madre dove si ramificano ampiamente. Rami pre-capillari lasciano la pia madre ed entrano nel parenchima cerebrale, la maggior parte di questi rami è breve e rimane nella corteccia, i rimanenti, più lunghi si capillarizzano nel tronco. Il passaggio di sostanze è possibile solo attraverso le cellule stesse ed è quindi regolato da esse stesse. L'insieme delle cellule endoteliali, delle loro membrane basali e dei piedi terminali degli astrociti formano la così detta barriera emato-encefalica, che regola il movimento di materiale dal sangue al tessuto nervoso e non consente il trasferimento di ogni tipo di sostanza. Le due paia di vene che drenano sangue dalla testa e dal collo sono le vene giugulari esterna ed interna, una continuazione dei seni venosi, spazi all'interno della dura madre che circonda il cervello. Le giugulari interne escono dalla cavità cranica ricevono molti rami

tributari venosi e si congiungono con le vene succlavie per formare le vene brachiocefaliche, come si vede a destra nella Figura 29.

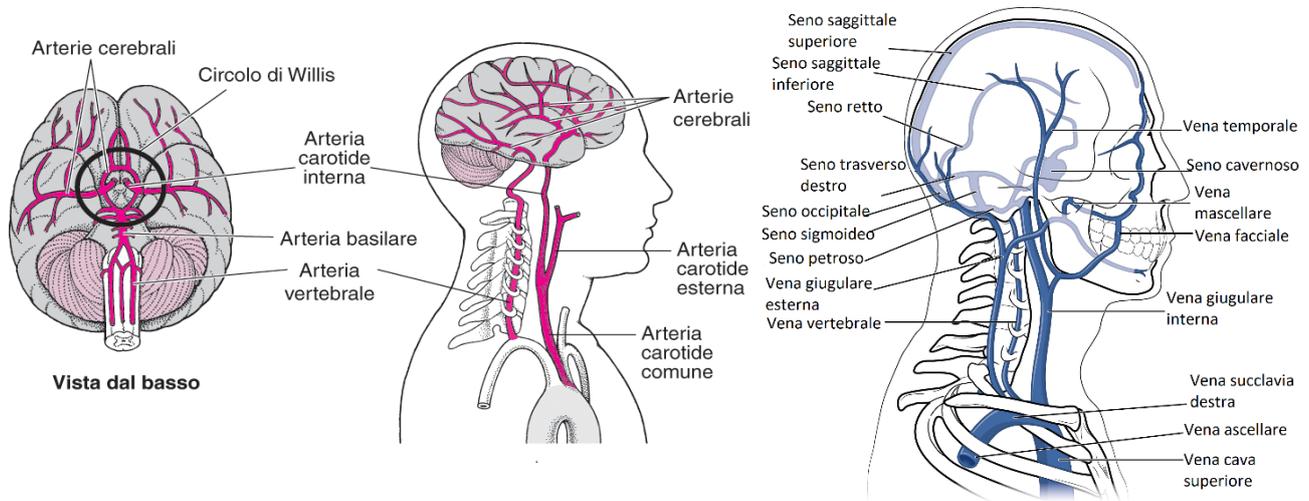


Figura 29. Vascolarizzazione della testa e del collo: partendo da sinistra visione dal basso, mostra le arterie vertebrali, basilare e carotidi interne, cerchiato in nero il circolo di Willis. Visione sagittale del sistema arterioso.

Infine, vene della testa e del collo le principali sono le vene giugulari interna ed esterna.

4.5 Consumo di ossigeno nel cervello

Il flusso ematico cerebrale (CBF) è il flusso di sangue che arriva effettivamente nelle strutture dell'encefalo e dipende sia dalla perfusione cerebrale, ovvero la differenza tra pressione arteriosa e la pressione venosa endocranica, che dal calibro dei vasi. La componente quantitativamente maggiore di CBF diretto al cervello passa attraverso le due arterie carotidi interne e le due arterie vertebrali, ed a riposo è di circa 800 ml/min corrispondente al 15–20% dell'output cardiaco (43). Il principale determinante del CBF è la pressione di perfusione arteriosa dipendente dalla gittata cardiaca e dalle resistenze vascolari periferiche. In altri termini, è direttamente proporzionale alla pressione arteriosa ed inversamente proporzionale alle resistenze cerebrovascolari. Il CBF è più elevato nelle regioni frontali ed aumenta significativamente nelle aree funzionalmente attive dell'encefalo. Una interruzione del CBF dagli 8 ai 10 secondi è sufficiente per indurre perdita di coscienza (43). Inoltre, l'albero cerebro-vascolare è dotato di un sistema di autoregolazione capace di proteggere il cervello da cambiamenti eccessivi in termini di pressione arteriosa, attraverso una modulazione riflessa delle resistenze cerebro-vascolari. Infatti, per rispondere alla riduzione di pressione arteriosa e alla conseguente ipo-perfusione cerebrale vengono attivati due meccanismi principali: il primo, il

meccanismo riflesso barorecettoriale induce un'attivazione simpatica che porta ad un aumento della frequenza cardiaca e a vasocostrizione periferica. Il secondo meccanismo, la cosiddetta 'autoregolazione cerebrale' induce una riduzione delle resistenze intracraniche al fine di ottenere un aumento della perfusione cerebrale, vedere schema in Figura 31. In conclusione, il CBF rimane costante entro limiti generalmente compresi fra 60 e 140 mmHg (44), come mostra la Figura 30.

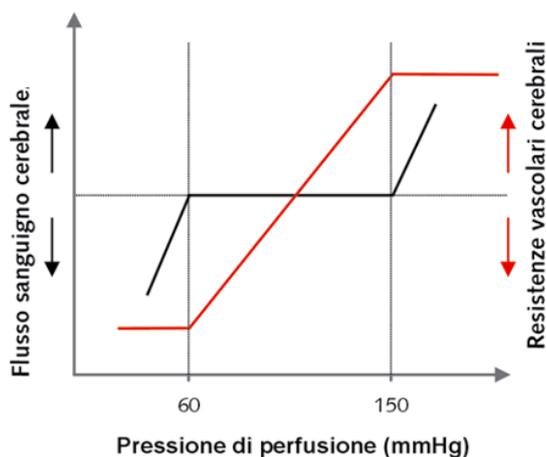


Figura 30. Schema dell'autoregolazione del flusso ematico cerebrale. In nero curva Flusso-Pressione, "plateau auto-regolatorio". L'autoregolazione cerebrale mantiene il CBF stabile, quando la pressione arteriosa è mantenuta all'interno di limiti superiore ed inferiore (60-150 mmHg). In rosso i cambiamenti delle resistenze vascolari cerebrali. Una volta raggiunti i limiti di autoregolazione, la resistenza cerebrovascolare non può essere corretta per ulteriori variazioni di pressione e il cervello diventa "pressione passiva", come rappresentato dalla porzione lineare della curva <60 mmHg (limite inferiore) o >150 mmHg (limite superiore).

Il metabolismo cerebrale è quasi esclusivamente dipendente dal metabolismo ossidativo del glucosio, l'80-92% del suo ATP proviene da esso, ed il suo utilizzo è possibile solo a fronte di un'adeguata pressione di ossigeno (36). Il cervello assorbe circa il 25% dell'intero consumo di ossigeno che è mantenuto costante dal flusso, tale consumo deve essere compreso in ogni momento in un range che va dai 50 ai 60 ml/min per 100 gr di tessuto (43).

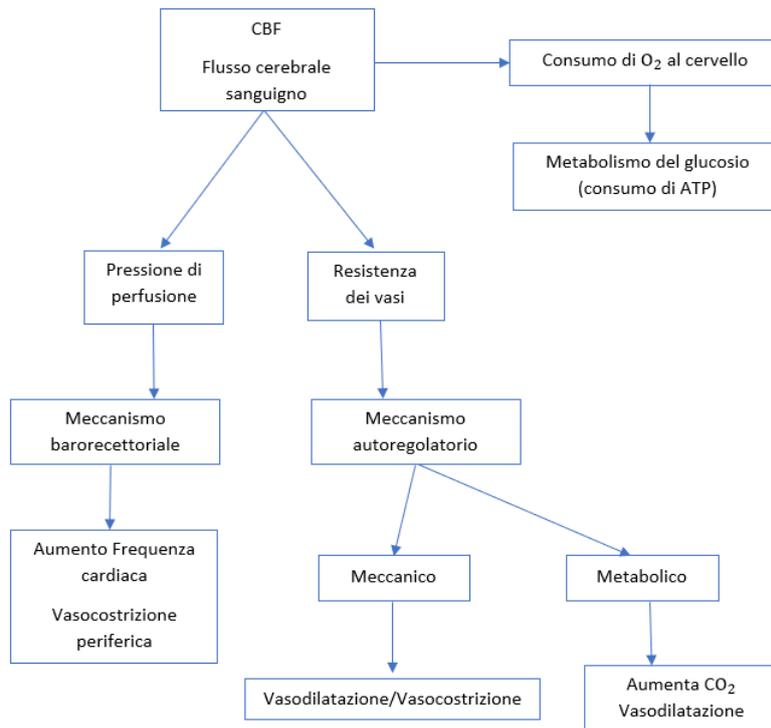


Figura 31. Schema a blocchi dei meccanismi di regolazione del flusso sanguigno al cervello. Essi mantengono costante il consumo di ossigeno all'organo.

In dettaglio è stato ricavato il flusso cerebrale dal modello di *Westerhghof*, come una somma dei flussi delle arterie vertebrali e delle arterie carotidi interne e si è effettuata la differenza tra i contenuti di ossigeno arterioso e venoso, ricavando i parametri della Tabella 6 dallo studio (36), in particolare la saturazione arteriosa pari al 97% ed una pressione parziale arteriosa di ossigeno corrispondente a 96,2 mmHg, così come la saturazione venosa posta ad un valore del 70% ed una pressione parziale di ossigeno nella vena di 40 mmHg ed usando l'equazione 6, si è ottenuta la curva in Figura 32 ed un valore medio di VO_2 uguale a 53 ml/min.

$$\text{Equazione 6 } VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \cdot CBF$$

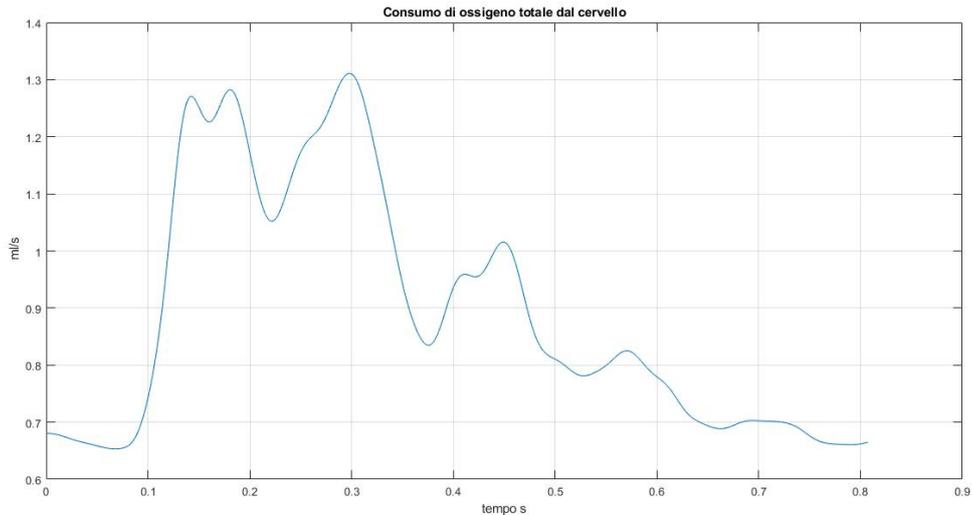


Figura 32. Curva del consumo di ossigeno al cervello, equazione 6.

4.6 Cenni di anatomia del fegato

Il fegato è il più grande organo interno del corpo, motivo per cui non poteva non essere implementato nel modello. Esso pesa circa 1,36 kg e si trova nel quadrante superiore destro dell'addome, appoggiato contro la superficie inferiore del diaframma. È formato da due lobi maggiori, sinistro e destro, e due lobi minori, caudato e quadrato.

I nervi, i vasi sanguigni ed i dotti entrano ed escono dal fegato attraverso l'ilo. Come è mostrato in Figura 33, l'arteria epatica, la vena porta epatica e un piccolo plesso nervoso entrano dall'ilo nell'organo, mentre vasi linfatici e due dotti epatici, uno dal lobo sinistro ed uno dal destro, escono dall'ilo del fegato. I dotti trasportano la bile e si uniscono per formare il dotto epatico comune. Il dotto cistico proveniente dalla cistifellea si unisce al dotto epatico comune per formare il dotto coledoco, che si andrà ad unire al dotto pancreatico.

Il fegato è organizzato in unità funzionali chiamate lobuli, che hanno una forma a base esagonale. Ad ogni angolo presentano una triade portale ed al centro una vena. Le vene centrali si uniscono a formare la vena epatica che confluisce nella vena cava. I cordoni epatici che si irradiano da ogni vena centrale sono composti da epatociti, le cellule funzionali del fegato. Essi svolgono sei principali funzioni: produzione di bile, accumulo, trasformazione, detossificazione, fagocitosi e sintesi di componenti del sangue. Il sangue proveniente dallo stomaco e dall'intestino, ricco di nutrienti e povero di ossigeno, entra nei sinusoidi, vasi capillari sanguigni negli spazi tra i cordoni epatici, dalle branche della vena portale epatica e si mescola con il sangue ricco di ossigeno e povero di nutrienti, proveniente

dall'arterie epatiche. Dal sangue gli epatociti prelevano ossigeno e nutrienti per produrre energia o nuove molecole.

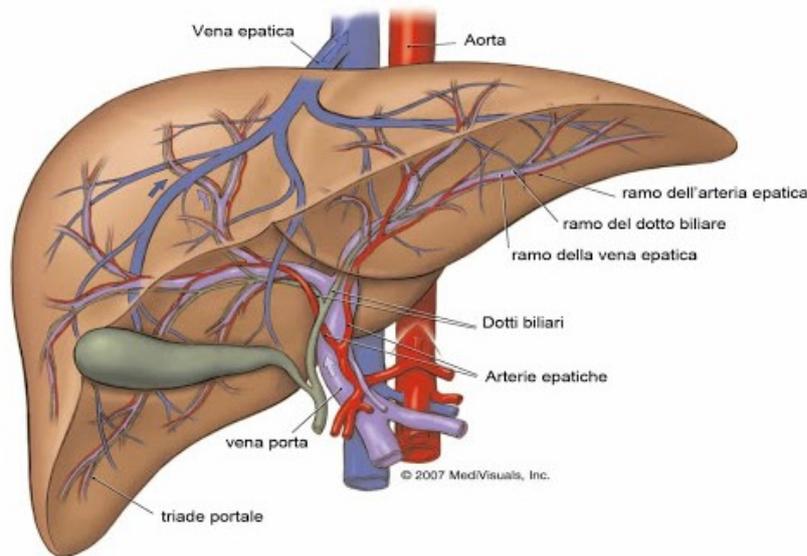


Figura 33. Anatomia del fegato con dettaglio dei vasi e cistifellea in verde.

4.7 Metabolismo dell'ossigeno nel fegato

La situazione che si verifica al fegato è veramente unica: l'apporto di ossigeno all'organo è costituito da una componente arteriosa ed una venosa, quest'ultima prima di arrivare al fegato ha attraversato il letto capillare dell'intestino. Questa particolarità riveste un'importanza da non sottovalutare, anche perché il flusso della vena porta è regolato piuttosto dai vasi di resistenza intestinale che dal fegato ricevente (45).

Questo studio (45) ha cercato di capire se la via di afflusso, arteriosa o portale, esercita un'influenza sull'assorbimento di ossigeno nel fegato ed ha concluso che i contributi arteriosi e portale sono in grado di sostituirsi a vicenda, a portate e contenuti di ossigeno nel sangue sufficienti. A partire da una fornitura di O_2 fisiologica di circa 16 ml/min per 100 g di fegato, un aumento di ossigeno, non varia significativamente l'assorbimento, ciò implica che il metabolismo del fegato non aumenta con una maggiore disponibilità, come nel caso del rene. In altre parole, l'estrazione O_2 aumenta considerevolmente con una bassa fornitura di ossigeno.

Il flusso ematico totale del fegato (LBF) ha un valore normalmente di 100-130 ml/min/100g di tessuto, dei quali il 70-80 ml/min forniti dalla vena porta e 30-40 ml/min dalla arteria epatica (24). L'entità del flusso nei due sistemi risulta interdependente: variazioni di flusso nel sistema portale sono

quasi completamente compensate da variazioni nel senso opposto dell'arteria epatica, i meccanismi alla base di tale fenomeno non sono noti (24). Inoltre, il sistema portale non presenta un'autoregolazione del flusso ematico che invece è riscontrabile nell'arteria.

L'apporto di 16 ml/min di ossigeno per 100g di fegato corrisponde al 25% portato dall'arteria epatica ed il restante 75% dalla vena porta. LBF aumenta durante la digestione, dovuto unicamente all'aumento concomitante del flusso ematico gastrointestinale e non ad una influenza di ormoni gastrointestinali.

Un'altra caratteristica è che il circolo epatico è soggetto ad una regolazione nervosa, sia i vasi di resistenza pre-sinusoidali del sistema portale, sia quelli del sistema arterioso epatico sono innervati da fibre simpatiche ad azione vasocostrittrice. L'attivazione di tale meccanismo in situazioni particolari, come in seguito ad un'emorragia, è in grado di mobilitare verso il circolo sistemico circa il 50% del volume di sangue circolante. Queste caratteristiche sono evidenziate nella Figura 34.

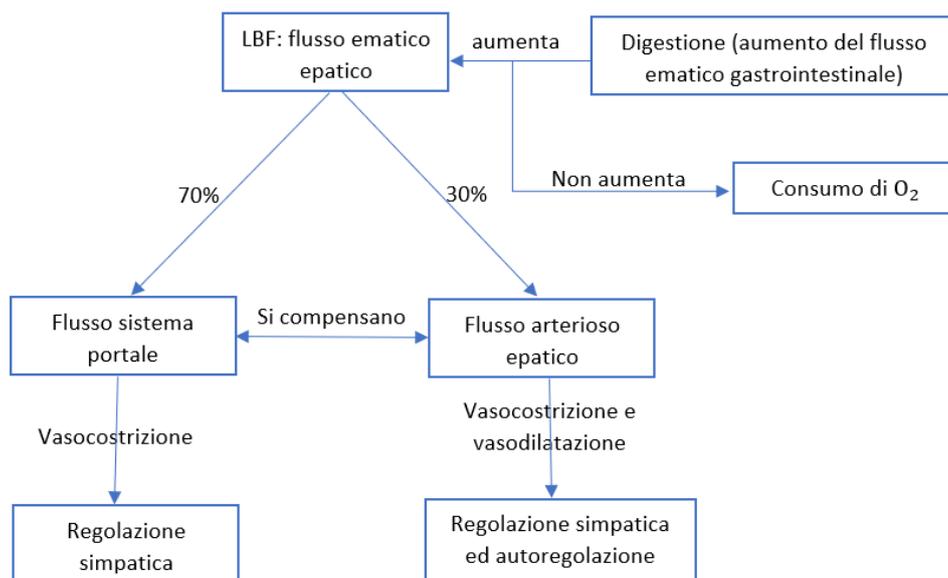


Figura 34. Schema a blocchi, sono rappresentate le variazioni e le influenze del flusso ematico epatico.

Da queste considerazioni sono state sviluppate le equazioni per il calcolo del consumo di ossigeno, quindi ricavati i valori dei parametri in gioco (46), i quali sono evidenziati nella Tabella 6 ad inizio capitolo e corrispondono per l'arteria epatica ad una PO_2a di 100 mmHg, SaO_2 del 99% con il corrispettivo $ChaO_2$ 16,81 ml/dl, calcolato secondo l'equazione numero 3-4, mentre per la vena porta PO_2v di 40 mmHg ed una SvO_2 del 72% con il corrispettivo $CpvO_2$ 12,16 ml/dl ed infine per le vene epatiche PO_2v di 37 mmHg ed una SvO_2 del 62% ed il suo $ChvO_2$ di 10,45 ml/dl.

In conclusione, l'equazione 7 sarebbe la più corretta da utilizzare, ma al fine di sopperire all'assenza della vena porta nel modello, si è eseguita una semplificazione: è noto che il flusso di sangue al

fegato, in condizioni di riposo è circa il 7% del totale della gittata cardiaca (LBF corrisponde al flusso uscente dalla vena epatica Q_{hv}), questo valore comprende anche il flusso portale ($Q_{ha} + Q_{pv}$), per cui avendo tale la somma, è stata effettuata una media pesata dei contenuti di ossigeno nel sangue arterioso e venoso rispettivamente, equazione 8, ed è stata usata l'equazione 9 per il metabolismo dell' O_2 nel fegato, con il risultato medio di un consumo di ossigeno di 13,30 ml/min e la curva in Figura 35.

Equazione 7 $VO_2 = (ChaO_2 \cdot Q_{ha}) + (CpvO_2 \cdot Q_{pv}) - (ChvO_2 \cdot Q_{hv})$

Equazione 8 $CmO_2 = \frac{3}{4}ChaO_2 + \frac{1}{4}CpvO_2$

Equazione 9 $VO_2 = (CmO_2 - ChvO_2) \cdot LBF$

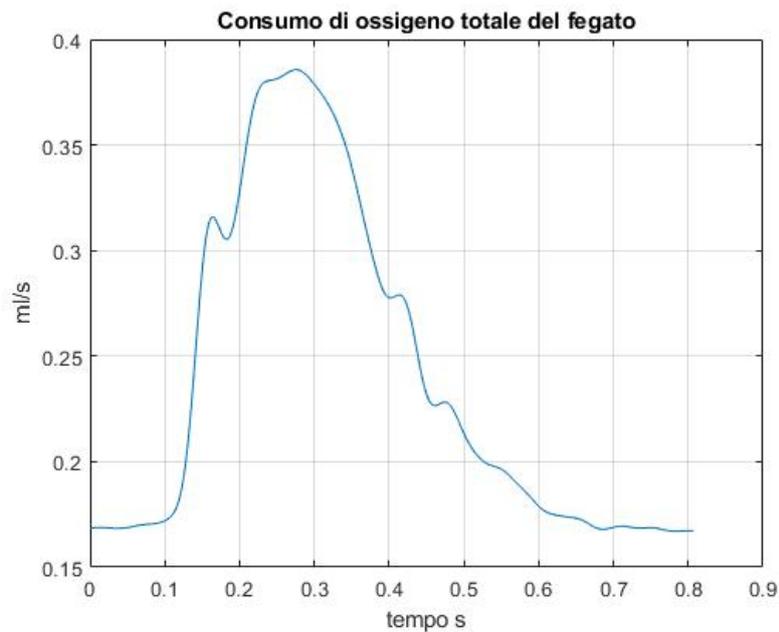


Figura 35. Curva del consumo di ossigeno al fegato, equazione 9.

CAPITOLO 5

5.1 Implementazione ECMO

Dopo aver ottenuto il modello arterioso e ricavato le equazioni con le quali poter calcolare l'ossigeno consumato nei vari distretti corporei, si può procedere all'implementazione dell'ECMO, al fine di simulare casi standard da utilizzare come supporto software al modello in vitro originariamente pensato.

La scelta dell'ECMO VA è conseguenza del fatto di avere lo pseudopaziente con solo il sistema arterioso e con l'assenza dei polmoni, tale limitazione rende impossibile la realizzazione di un ECMO VV. Facendo un breve preambolo come già descritto nel capitolo 1, l'ossigenazione extracorporea di membrana veno arteriosa è comunemente usata come ausilio nella chirurgia cardiopolmonare (47). In base al diverso posizionamento della cannula ECMO VA è classificato come periferico (pECMO), quando la cannula arteriosa è posizionata nell'arteria femorale destra e la cannula venosa nella vena femorale comune destra, e come centrale (cECMO) con cannula arteriosa posizionata nell'aorta ascendente e la cannula venosa posizionata nell'atrio destro. Le loro caratteristiche così come le problematiche delle due modalità sono ampiamente studiate dai ricercatori, così da poter aiutare il medico nella scelta migliore per ogni paziente. cECMO seppur migliore in termini di perfusione, risulta avere un elevato rischio di infezioni. pECMO al contrario ha problematiche relative alla perfusione con complicanze vascolari ed un'alta percentuale di ischemia degli arti inferiori (47). Un'elevata velocità del flusso sanguigno dal flusso della cannula ECMO può provocare uno stress di taglio elevato alla parete della pressione vascolare locale e ipertensione che può provocare complicanze vascolari. L'interfaccia dei flussi causata dal flusso del getto ECMO e dal flusso del getto cardiaco può anche portare a condizioni di flusso gravi con conseguente attivazione piastrinica o emolisi. Anche le arterie coronarie, i vasi sanguigni cerebrali e gli arti superiori possono essere a rischio di ipossiemia poiché i rami prossimali dell'aorta ricevono prevalentemente sangue deossigenato espulso dal cuore, inoltre anche il flusso sanguigno non pulsatile dell'ECMO è un altro rischio, poiché altera i modelli di flusso pulsatile e l'autoregolazione cerebrale (47). Queste sono le problematiche fondamentali da indagare con il modello.

La pompa ECMO è stata implementata in *Simulink* come un generatore di corrente continua, impostando il flusso a valori da 4-6 L/min che sommata alla gittata cardiaca residua del paziente, in shock cardiogeno, con un valore di circa 1 L/min, restituisce un valore fisiologico accettabile.

La cannula arteriosa è stata impostata inizialmente come una resistenza ohmica con valori dipendenti dalla viscosità del sangue, raggio e lunghezza della cannula. In seguito, per renderla più coerente con

il modello di *Westerhof* è stata modellata con gli stessi parametri usati per i segmenti arteriosi, stimati coerentemente alle dimensioni della cannula.

La cannula venosa e l'ossigenatore a membrana non sono stati implementati. La prima in quanto non è presente il sistema venoso nel modello utilizzato e l'ossigenatore in quanto non influisce a livello elettronico sul sistema.

5.2 Paziente sano vs paziente in cECMO e pECMO

Come prima prova è stato eseguito un confronto con il nostro modello di paziente sano. Si è scelto di utilizzare una cannula uguale sia per pECMO che per cECMO, tale scelta non è esattamente la più indicata a livello medico, ma al fine del confronto è molto utile. La cannula ha un diametro di 24Fr ed una lunghezza di 35 cm. Il paziente modello ha una gittata cardiaca di 7,89 L/min, la quale è stata diminuita a poco più di 1 L/min per riprodurre lo stato di shock cardiogeno, ed infine, collegato a cECMO, posizionando il blocchetto in corrispondenza del segmento arterioso 2A ovvero arco aortico, come mostrato in Figura 36. La simulazione del caso reale è illustrata nella Figura 37: un paziente collegato ad ECMO con cannulazione centrale.

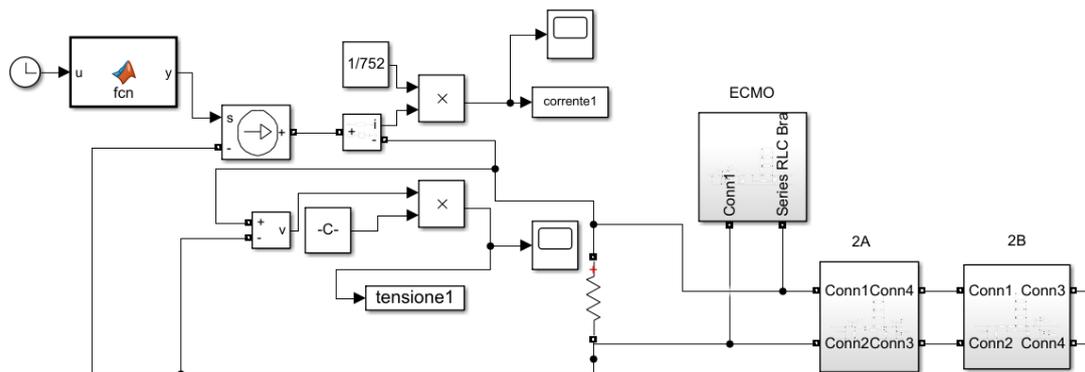


Figura 36. Partendo da sinistra generatore di corrente della portata cardiaca e tool per la visualizzazione della corrente e tensione in Matlab, resistenza in parallelo per il corretto funzionamento del generatore. Al centro blocco ECMO collegato in modalità centrale all'arco aortico.

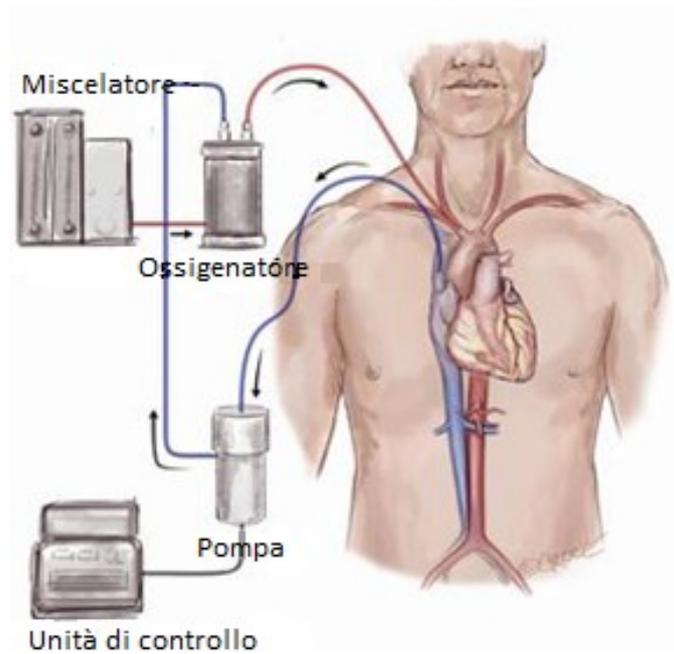


Figura 37. Esempio di ECMO con cannulazione arteriosa nell'arco aortico, la pompa e la console sono il corrispettivo generatore ECMO di Simulink.

Analogamente lo scenario è stato riprodotto per pECMO posizionando il blocchetto subito dopo il segmento 9A2, ovvero l'inizio dell'arteria femorale destra, Figura 38-39.

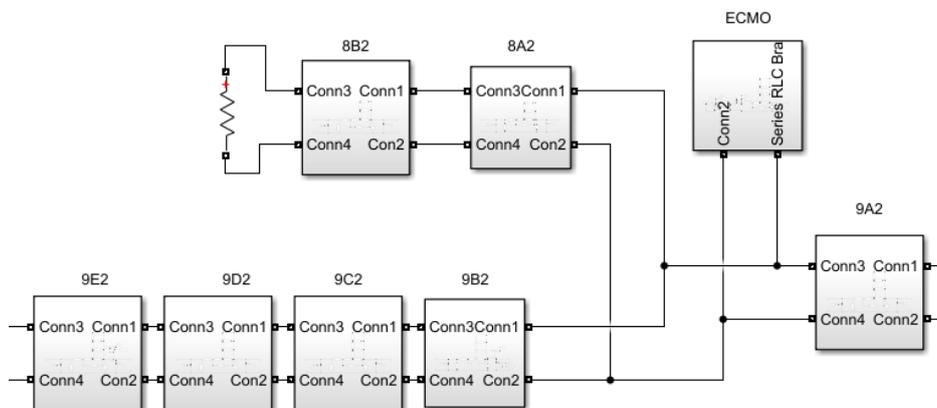


Figura 38. Visione del workspace di Simulink con ECMO periferico introdotto subito dopo il primo blocco del segmento arterioso femorale destro.

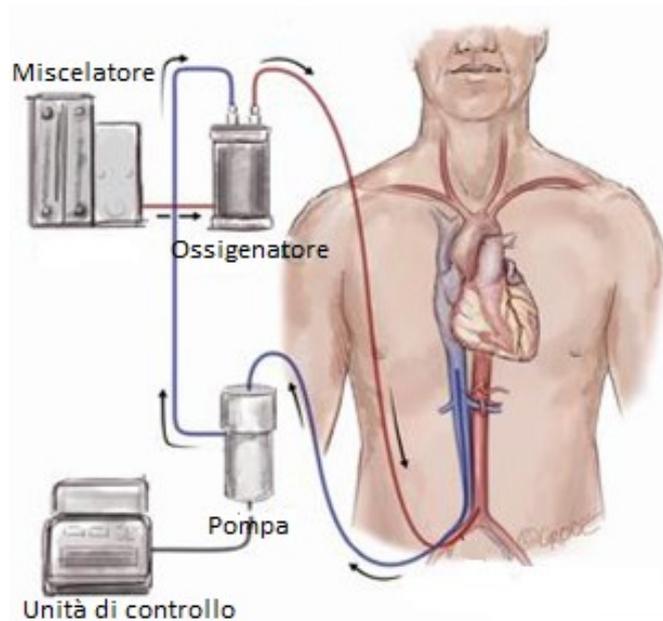


Figura 39. Schema ECMO con cannula inserita nella femorale destra.

Il flusso costante in ingresso dell'ECMO, è stato scelto a circa 6 L/min, in Figura 40 si può vedere una resistenza in parallelo subito dopo il generatore di corrente, questa è obbligatoria al fine del funzionamento del generatore in *Simulink*. Proseguendo si nota il blocco di condensatori, resistenze e induttori che schematizzano la cannula. Le equazioni non sono riportate in quanto sono esattamente le stesse usate nel capitolo 3 per modellare i segmenti arteriosi. I condensatori che rappresentano la compliance delle arterie, per modellare un tubo rigido (la cannula) sono stati imposti ad un valore molto piccolo ($1,1 \cdot 10^{-11}$). Il valore della resistenza R_0 è stato mantenuto alto, al fine di rappresentare l'infinito usato nello studio di *Westerhof*. Infine, i valori dei parametri RL del circuito sono riportati in Tabella 7.

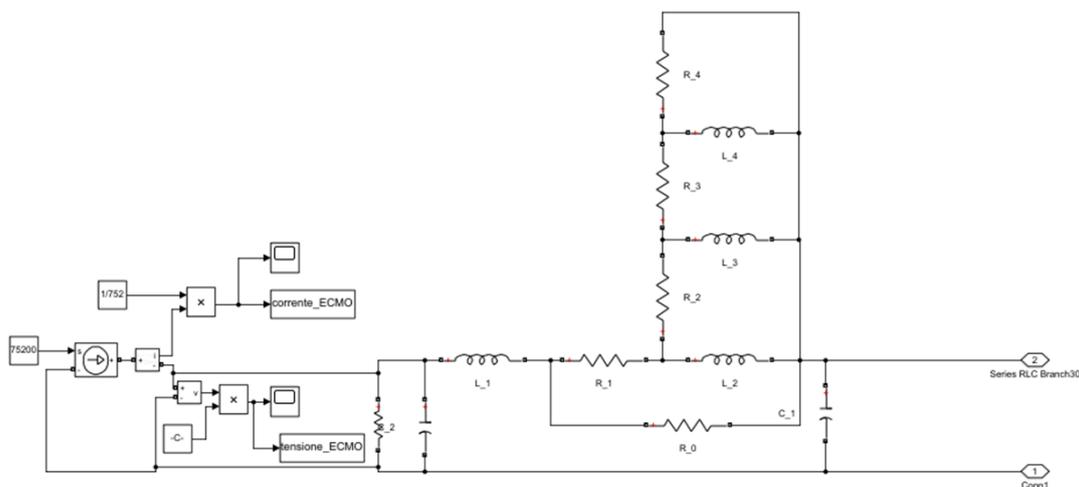


Figura 40. Blocco ECMO, generatore di corrente con costante in ingresso pari a 75200 A corrispondente ad un flusso di 6 L/min, che simula la pompa e circuito CRL come da *Westerhof*, implementazione della cannula.

	1	2	3	4
R (Ω)	104,45	208,89	313,34	417,78
L (H)	0,073	0,024	0,015	0,010

Tabella 7. Valori del circuito RL.

I risultati ottenuti da tale confronto a livello di flussi sono riportati in Tabella 8, trattandosi di modelli ideali per il funzionamento dell'ECMO, le differenze tra cECMO e pECMO a livello di perfusione sono minime, anche se con una leggera superiorità del cECMO.

Si può notare la riduzione del flusso ematico nella carotide comune di un valore tra il 10-20 % rispetto il paziente in ECMO, come confermano gli studi (48) e questa è un'evidenza del buon funzionamento del modello.

L/MIN	SANO	C-ECMO	P-ECMO
Arco aortico	7,333	6,611	0,681
Arteria succlavia sx	0,556	0,512	0,499
Arteria femorale dx	0,332	0,304	0,373
Arteria carotide sx	0,325	0,298	0,291
Arteria innominata	1,098	1,017	0,993
Arteria renale sx	0,801	0,734	0,723

Tabella 8. Flussi medi nei segmenti arteriosi considerati.

Inoltre, un altro risultato utile al fine di capire ciò che accade ad un paziente sottoposto a tale procedura è mostrato nella Figura 41, ovvero si nota come il flusso da pulsatile nei segmenti arteriosi tenderà a diventare costante, con tutta la problematicità che da questo ne consegue.

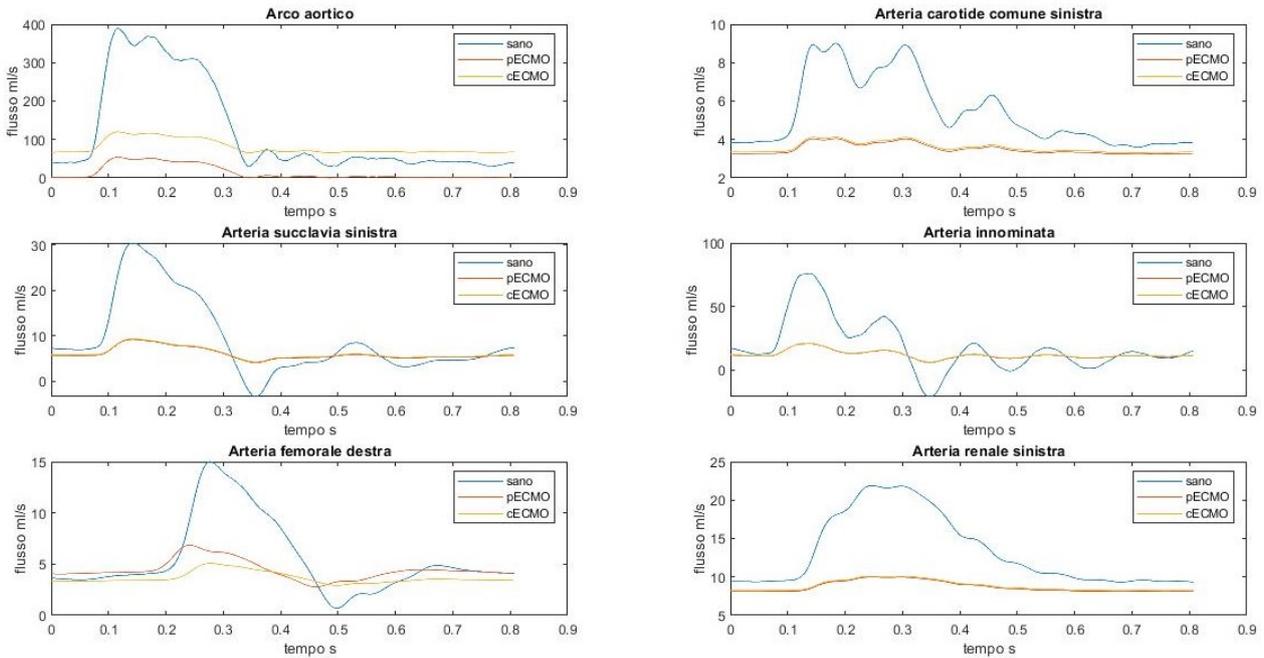


Figura 41. Flussi ottenuti dal modello di simulink, in blu pseudopaziente sano, in rosso modello con ECMO periferico ed in giallo ECMO centrale. Le maggiori differenze tra i due ECMO sono in prossimità di dove è inserito l'ECMO (generatore).

Un ultimo aspetto molto interessante che evidenzia il modello, e che potrebbe essere indagato più approfonditamente, per capire i parametri in gioco, è nel caso del pECMO, il flusso residuo del cuore entra in competizione con il flusso della pompa ECMO nella zona di *mixing* come si evince in Tabella 8, dove il flusso medio nell'arco aortico presenta un valore estremamente basso. Questo perché usiamo un modello elettronico e quindi due correnti di segno opposto si sottraggono, in fluidodinamica quello a valore più alto prevale. Nella realtà se la gittata cardiaca è più elevata, può impedire l'ossigenazione anche del cervello, poiché il punto di incontro dei due flussi slitta. Nel dettaglio il supporto meccanico circolatorio reimmette il sangue ossigenato nell'arteria femorale controcorrente, determinando una buona ossigenazione delle regioni inferiori del corpo. Le regioni a monte (tra cui encefalo e coronarie) vengono irrorate dal sangue pompato dal cuore proveniente dal polmone che potrà essere poco ossigenato se il polmone presenta grave compromissione. Per cui un modello che riesca a determinare la zona dove i due flussi si incontrano risulterebbe di grande aiuto ai specialisti in materia.

5.3 Simulazione con cannule differenti

Il modello è capace di simulare la cannula arteriosa, pertanto potrebbe essere sfruttato al fine di una scelta ottimale di questa.

La cannula fornisce l'interfaccia tra il circuito ed il paziente. La scelta della cannula sarà basata su un'adeguata comprensione delle diverse caratteristiche delle cannule e di come influenzano il flusso. L'equazione di Poiseuille, semplificazione comunemente usata dell'equazione di Navier-Stokes che descrive il flusso di un fluido incomprimibile (come il sangue), afferma che il flusso massimo è inversamente proporzionale alla lunghezza della cannula e direttamente proporzionale alla quarta potenza del raggio per una sezione trasversale circolare.

La maggior parte dei volumi della vita reale, come una cannula, sono più complessi di un semplice cilindro: cambiamenti di diametro o forma, confluenza del flusso o drenaggio attraverso fori laterali, gradini dovuti ai tubi di collegamento, contribuiscono a variazioni di flusso e creano condizioni favorevoli per la turbolenza (49). Le forze di taglio nel flusso turbolento possono danneggiare i globuli rossi, provocando emolisi. I punti di ristagno nel flusso possono provocare condizioni favorevoli alla coagulazione o alla raccolta di emboli.

La lunghezza della cannula è spesso determinata dal tipo di circuito utilizzato: l'accesso centrale utilizza cannule più corte che raggiungono i vasi principali attraverso la parete toracica, mentre le cannule periferiche raggiungono dal punto di inserimento periferico una posizione centrale.

Le cannule arteriose sono strette a causa delle dimensioni del vaso, quindi è necessario applicare pressioni elevate affinché si formi un flusso adeguato ed alte velocità. Ciò significa che la cannula arteriosa fornisce una grande resistenza all'interno del circuito ECMO e, quindi, crea una caduta di pressione attraverso di essa. Questo flusso ad alta pressione diventa turbolento all'aumento graduale del diametro, quando esce dalla cannula nell'arteria e forma un getto. È stato scoperto che il getto di re-infusione arteriosa nell'ECMO veno-arterioso (e nel bypass convenzionale) può causare un ictus quando il getto arterioso danneggia la parete aortica. Il potenziale danno ai vasi è ridotto dal design specifico della punta della cannula arteriosa in una "punta diffusore", dove il getto di re-infusione si allarga (49).

Le cannule arteriose periferiche non solo sono significativamente più lunghe, ma hanno anche un diametro piccolo simile dappertutto poiché il vaso periferico nel punto di inserimento è stretto.

L'ECMO centrale può essere utilizzato quando i pazienti non sono in grado di svezzarsi dal bypass e quindi le cannule di bypass vengono utilizzate per il circuito ECMO. Il posizionamento delle cannule centrali esclusivamente per l'uso dell'ECMO è limitato ai pazienti con grave insufficienza cardio-respiratoria, che richiedono flussi elevati per ottenere un'adeguata perfusione.

L'ECMO periferico può essere utilizzato in pazienti che richiedono un supporto cardiaco inferiore al completo o in contesti di emergenza come la rianimazione cardiopolmonare.

Date queste considerazioni è stata effettuata una simulazione tenendo il flusso ECMO ad un valore costante di 4,5 L/min. Le cannule, scelte anche in relazione alle dimensioni vascolari del nostro

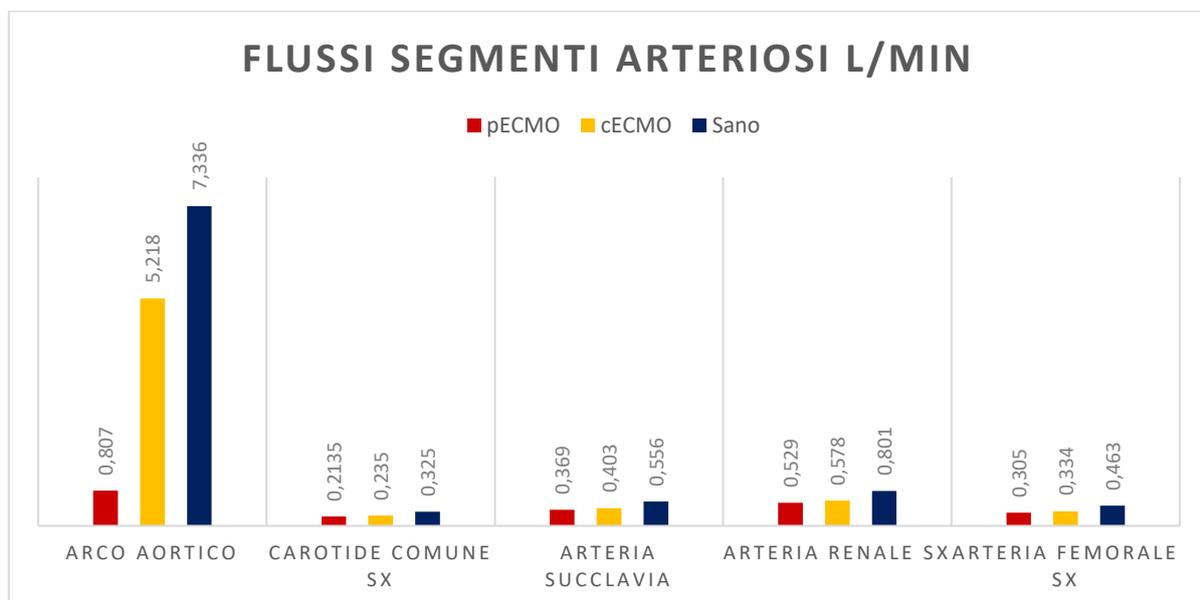
pseudopaziente, sono state per cECMO, lunghezza di 18 cm e diametro da 21Fr (*Medtronic*) mentre per pECMO una lunghezza di 38 cm ed un diametro da 15 Fr (*Maquet*). I valori della rete RL del circuito cannula è stata calcolata con le formule del capitolo 3, ed i valori sono riportati in Tabella 9.

CANNULA P-ECMO	1	2	3	4
R (Ω)	743,163	1486,325	2229,488	2972,650
L (H)	203,208	67,736	40,642	29,030
CANNULA C-ECMO				
R (Ω)	91,634	183,269	274,903	366,538
L (H)	49,110	16,371	9,822	7,016

Tabella 9. Valori del circuito RL per le due cannule selezionate.

I risultati della simulazione sono riportati in termini di flussi e consumo di ossigeno negli istogrammi in Figura 42, si può notare come la perfusione del cECMO risulta seppur di poco migliore, il che corrisponde ad una migliore ossigenazione degli organi.

A livello di ossigenazione i parametri imposti non risultano ottimali, in quanto un consumo di ossigeno al cervello di 35 ml/min è quasi un'ipossia, il che significa che bisogna alzare il livello del flusso ECMO o cambiare cannula.



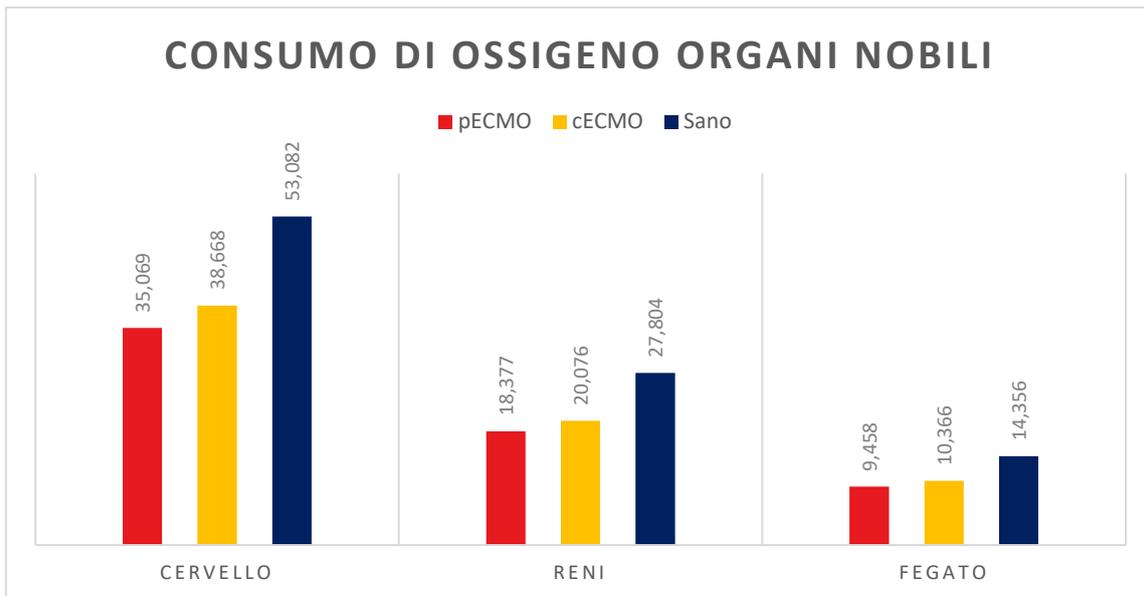
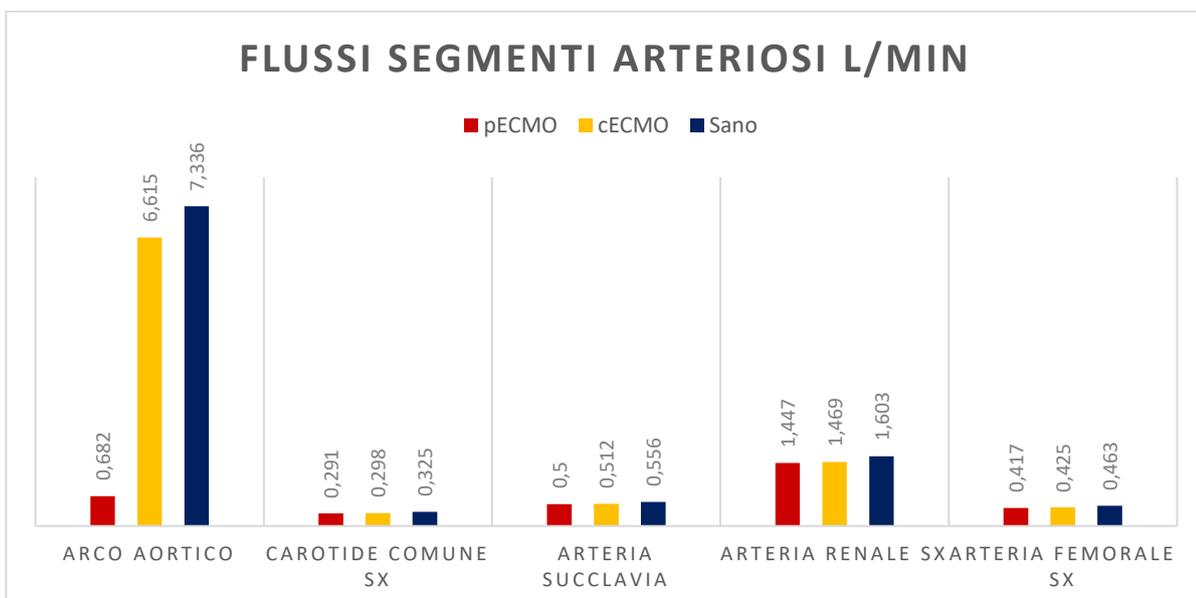


Figura 42. Risultati simulazione con cannule specifiche per cECMO e pECMO, in alto i flussi medi uscenti da alcuni segmenti arteriosi in L/min. In basso VO_2 in ml/min del cervello, reni e fegato.

Nella Figura 43 sono riportati gli istogrammi della stessa simulazione, ma con il flusso ECMO portato a 6 L/min, così che la gittata cardiaca assomigli il più possibile a quella dello pseudo-paziente sano, si può notare che le differenze sono state quasi del tutto annullate e l'ossigenazione risulta verso il valore ideale del modello paziente, e vi è comunque una minima differenza dal caso in cui impostavamo identiche le due cannule.



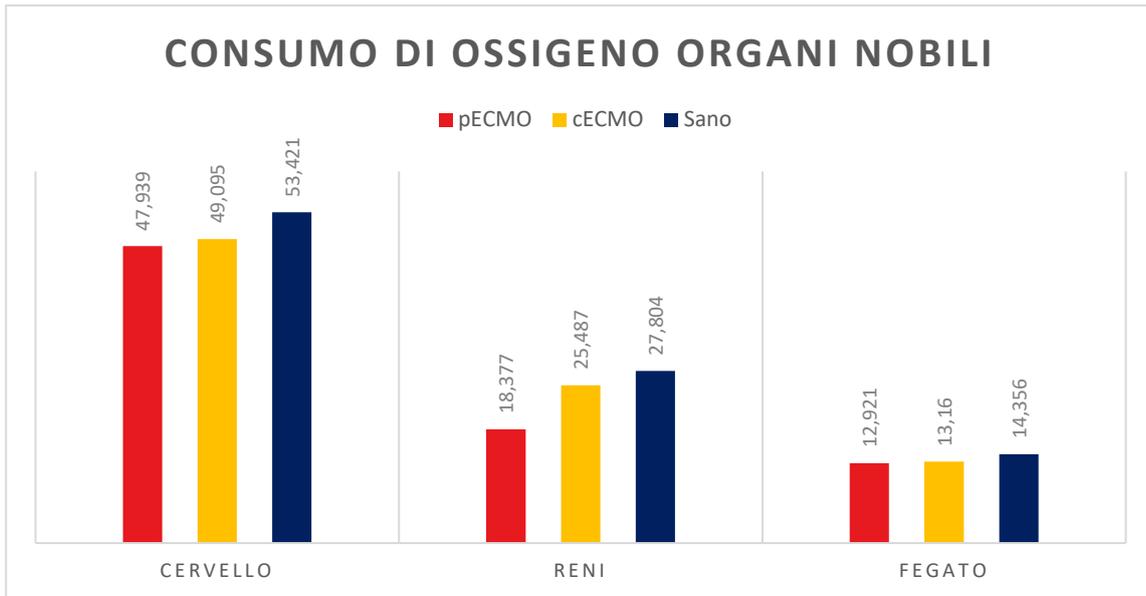


Figura 43. Risultati della simulazione con cannule specifiche per cECMO e pECMO, in alto i flussi medi uscenti da alcuni segmenti arteriosi in L/min. In basso VO₂ in ml/min del cervello, reni e fegato.

CAPITOLO 6

6.1 Conclusioni e limiti

Questo lavoro di tesi vede la nascita di un simulatore software atto alla simulazione della circolazione arteriosa umana sotto effetto dell'ECMO, circolazione extra-corporea. Il dispositivo in *Simulink*, così come è stato presentato nei capitoli precedenti, riproduce tramite circuito elettrico i vasi arteriosi, comprensivi di tutte le caratteristiche fisiologiche proprie del circuito sistemico, quali, resistenze periferiche ed elasticità dei vasi, inoltre è implementato anche il macchinario sotto forma di generatore di corrente continua.

La parte principale del lavoro ha visto la realizzazione delle diverse componenti: dalla progettazione del modello 3D da stampare, molto innovativa l'idea di produrre la vascolarizzazione di almeno una gamba, in quanto il rischio di ictus ischemico degli arti inferiori è tra i grandi problemi dell'ECMO periferico, al riadattamento del modello di *Westerhof*, alla ricerca dell'equazioni alla base del metabolismo dell'ossigeno nei vari distretti corporei fino alle vere e proprie prime simulazioni.

Il lavoro di questi mesi ha portato ad una prima configurazione di utilizzo del sistema ed ha posto le basi per gli sviluppi successivi, mirati al perfezionamento e ottimizzazione dell'intero banco sperimentale.

Per quanto il simulatore in *Simulink* riesca a mostrare molte caratteristiche utili alla comprensione del macchinario, come l'effetto del cambio del flusso da pulsatile a continuo o come la migliore perfusione del c-ECMO rispetto il p-ECMO o anche un accenno della sindrome di Arlecchino, risulta molto limitato e lo sviluppo futuro vedrà sicuramente la realizzazione del modello iniziale con le simulazioni pratiche fluidodinamiche di impatto visivo estremamente più chiare. Inoltre, si potrebbe usare per inscenare diverse situazioni impostando i parametri dell'emogasanalisi specifici per la situazione da rappresentare.

Riguardo la parte delle equazioni del consumo di ossigeno, che alla luce dei fatti appare come un capitolo un po' a sé, con le simulazioni del modello tridimensionale, potranno risultare estremamente interessanti per capire realmente come gli organi assorbono tale molecola vitale. Le equazioni in questo lavoro, rappresentano il valore ideale che si otterrebbe, senza patologie, per il consumo di ossigeno nel determinato organo, variando i valori dell'ematocrito di un paziente (saturazione arteriosa/venosa, pressione parziale di ossigeno nel sangue o emoglobina) si possono inscenare situazioni patologiche e verificare il cambiamento dei risultati delle equazioni.

Inoltre, un'ultima limitazione da poter superare è l'assenza del sistema venoso del modello di *Westerhof*, così da poter simulare anche la resistenza della cannula venosa.

Appendice A: soluzioni

Ringer Lattato

Ringer Lattato è una soluzione per infusione da iniettare direttamente in vena che contiene una combinazione di principi attivi: sodio cloruro, potassio cloruro, calcio cloruro diidrato e sodio lattato. Viene utilizzato per la terapia sostitutiva delle perdite di fluidi extracellulari ed elettroliti, quando è necessario correggere stati acidotici lievi e moderati, ma non gravi. Ma anche per il trattamento dello shock emorragico lieve o moderato ma non grave.

Soluzione fisiologica

Soluzione acquosa di sali inorganici la cui concentrazione è isotonica⁶ rispetto al plasma sanguigno. La soluzione fisiologica più semplice è quella di cloruro di sodio allo 0,9% (900 mg/100 ml di acqua distillata) ed è diffusamente usata in medicina per lavaggi, istillazioni, irrigazioni, enteroclistmi, ipodermoclisi, per detergere le ferite traumatiche, operatorie.

⁶ In medicina, soluzioni aventi pressione osmotica e concentrazione analoga a quella del plasma sanguigno.

Appendice B: codici Matlab

```
clc
clear
close all

simout=sim('AaaWesterhofProveRp25000'); %tempo
% %% caso modello di soggetto sano
tempo=(corrente.time).*1000; % secondi
I_c=(corrente1.data);
V_c=(tensione1.data)./752;
I_r=(corrente.data); %ml/s
V_r=(tensione.data)./752; %mmHg
I_aorta=(corrente2.data); %aorta ascendente 2b
V_aorta=(tensione2.data);
I_arch=(Arch_Q.data); %arco aorta 3a
V_arch=(Arch_p.data);
I_at=(corrente_at.data); %aorta toracica 4b
V_at=(tensione_at.data);
I_aab=(corrente_aab.data); %aorta addominale 5b
V_aab=(tensione_aab.data);
I_af=(corrente_af.data); %aorta femorale sinistra 9b
V_af=(tensione_af.data);
I_afdx=(corrente_afdx.data); %aorta femorale destra 9
% V_afdx=(tensione_afdx.data);
I_carotidesx=(corrente_cs.data); %carotide sx
I_carotidedx=(corrente_cd.data);
I_vertebrale1=(carotide1.data); %vertebrali
I_vertebrale2=(carotide2.data);
I_fegato=(corrente4.data); %arteria epatica
I_succlavia=(subclavia.data);
I_innominata=(corrente_inn.data); %arteria innominata
inn=(sum(I_innominata(12001:13615)))/(13615-12001);
innmin=inn*60/1000; %L/min

pressure=(sum(V_c(12001:13615)))/(13615-12001);
cuore=(sum(I_c(12001:13615)))/(13615-12001);
Portata=cuore.*(60/1000); %L/min

a=(sum(I_aorta(12001:13615)))/(13615-12001);
amin=a*60/1000;
fems=(sum(I_af(12001:13615)))/(13615-12001);
femsmin=fems*60/1000;
femd=(sum(I_afdx(12001:13615)))/(13615-12001);
femdmin=femd*60/1000;
cs=(sum(I_carotidesx(12001:13615)))/(13615-12001);
csmin=cs*60/1000;
cd=(sum(I_carotidedx(12001:13615)))/(13615-12001);
cdmin=cd*60/1000;
c1=(sum(I_vertebrale1(12001:13615)))/(13615-12001);
c1min=c1*60/1000;
c2=(sum(I_vertebrale2(12001:13615)))/(13615-12001);
c2min=c2*60/1000;
r=(sum(I_r(12001:13615)))/(13615-12001);
rmin=2*r*60/1000;
f=(sum(I_fegato(12001:13615)))/(13615-12001);
fmin=f*60/1000;
subclas=(sum(I_succlavia(12001:13615)))/(13615-12001);
```

```

subsmin=subclas*60/1000;

%percentuali
pa=(a/cuore)*100;
pc=((cs+cd+c1+c2)/cuore)*100
pr=((2*r)/cuore)*100
pf=(f/cuore)*100

% %% consumo di ossigeno ai reni
hb=12; %g/dl emoglobina sano (12-14) ECMO (10-12)
SaO=0.95;
PaO=95; %Welch et al.
CaO=hb*1.39*SaO+PaO*0.0031; %contenuto di o2 nel sangue arterioso renale (ml/dl)
DO=(CaO./100).*I_r; % ml/s quantità di ossigeno nell'arteria renale

SvO=0.75; %saturazione venosa
PaOv=52; %pressione parziale mmHg di o2 nel rene Welch et al.
CvO=hb*1.39*SvO+PaOv*0.0031; % contenuto di ossigeno venoso renale (ml/dl)
VO2_R=((CaO-CvO)/100).*I_r; %ml/s Volume di ossigeno tot consumato dal rene
idealmente

D=((sum(DO(12001:13615)))/(13615-12001))*60; %valore medio im ml/min
V=((sum(VO2_R(12001:13615)))/(13615-12001))*60; %valore medio im ml/min
IE_rene=V/D;

%% consumo di ossigeno al cervello parametri presi da Mintun
PaO_B=96.2;
SaO_B=0.98;
SvO_B=0.7;
PvO_B=40;
CaO2_B=hb*1.39*SaO_B+PaO_B*0.0031;
CvO2_B=hb*1.39*SvO_B+PvO_B*0.0031;
CBF=I_carotidesx+I_carotidedx+I_vertebrale1+I_vertebrale2;

VO2_B=((CaO2_B-CvO2_B)/100).*CBF;
DO_B=(CaO2_B./100).*CBF;

D_B=((sum(DO_B(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
V_B=((sum(VO2_B(12001:13615)))/(13615-12001))*60;%valore medio im ml/min
IE_B=V_B/D_B;

%% Calcolo consumo di ossigeno fegato
SaO_L=0.99;
SvO_L=0.62;
SpO_L=0.72;
PaO_L=100;
PvO_L=37;
PpO_L=50;
CaO2_L=hb*1.39*SaO_L+PaO_L*0.003;
CvO2_L=hb*1.39*SvO_L+PvO_L*0.003;
CpO2_L=hb*1.39*SpO_L+PpO_L*0.003;
CamO2=(3/4)*CpO2_L+(1/4)*CaO2_L;

VO2_L=((CamO2-CvO2_L)/100).(I_fegato);
DO_L=((CamO2)./100).*I_fegato;
D_L=((sum(DO_L(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
V_L=((sum(VO2_L(12001:13615)))/(13615-12001))*60; %valore medio im ml/min
IE_L=V_L/D_L;

```

```

%% ECMO-VA centrale con cannula 21 Fr

simout_EG=sim('AaaWesterhof_ECMO311'); %tempo

I_ECMO_EG=(corrente_ECMO.data);
V_ECMO_EG=(tensione_ECMO.data)./752;
tempo_EG=(corrente.time).*1000; % secondi
I_c_EG=(correntel.data);
V_c_EG=(tensione1.data)./752;
I_r_EG=(corrente.data); %ml/s
V_r_EG=(tensione.data)./752; %mmHg
I_aorta_EG=(corrente2.data); %aorta ascendente 2b
V_aorta_EG=(tensione2.data);
I_arch_EG=(Arch_Q.data); %arco aorta 3a
V_arch_EG=(Arch_p.data);
I_at_EG=(corrente_at.data); %aorta toracica 4b
V_at_EG=(tensione_at.data);
I_aab_EG=(corrente_aab.data); %aorta addominale 5b
V_aab_EG=(tensione_aab.data);
I_af_EG=(corrente_af.data); %aorta femorale 9b
V_af_EG=(tensione_af.data);
I_succlavia_EG=(subclavia.data);
I_carotidesx_EG=(corrente_cs2.data); %carotide sx ultimo blocco
I_carotidedx_EG=(corrente_cd2.data);
I_vertbrale1_EG=(carotide1.data); %vertebrali
I_vertbrale2_EG=(carotide2.data);
I_fegato_EG=(corrente4.data);% arteria epatica
I_afdx_EG=(corrente_afdx.data); %aorta femorale 9 destra
V_afdx_EG=(tensione_afdx.data);
I_innominata_EG=(corrente_inn.data); %arteria innominata

pressure_EG=(sum(V_c_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
cuore_EG=(sum(I_c_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
Portata_EG=cuore_EG.*(60/1000); %L/min
subclas_EG=(sum(I_succlavia_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
subsmin_EG=subclas_EG*60/1000;
a_EG=(sum(I_aorta_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
amin_EG=a_EG*60/1000;
fems_EG=(sum(I_af_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
femsmin_EG=fems_EG*60/1000;
femd_EG=(sum(I_afdx_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
femdmin_EG=femd_EG*60/1000;
inn_EG=(sum(I_innominata_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
innmin_EG=inn_EG*60/1000;
cs_EG=(sum(I_carotidesx_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
csmin_EG=cs_EG*60/1000;
cd_EG=(sum(I_carotidedx_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
cdmin_EG=cd_EG*60/1000;
c1_EG=(sum(I_vertbrale1_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
c1min_EG=c1_EG*60/1000;
c2_EG=(sum(I_vertbrale2_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
c2min_EG=c2_EG*60/1000;
r_EG=(sum(I_r_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
rmin_EG=2*r_EG*60/1000;
f_EG=(sum(I_fegato_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
fmin_EG=f_EG*60/1000;

%percentuali con ECMO
ECMO_EG=(sum(I_ECMO_EG(12001:13615)))/(13615-12001);
pcl_EG=((cs_EG+cd_EG+c1_EG+c2_EG)/(cuore_EG+ECMO_EG))*100

```

```

prl_EG=((2*r_EG)/(cuore_EG+ECMO_EG))*100
pfl_EG=(f_EG/(cuore_EG+ECMO_EG))*100

%% consumo di ossigeno ai reni

DO_EG=(CaO./100).*I_r_EG; % ml/s quantità di ossigeno nell'arteria renale
VO2_R_EG=((CaO-CvO)/100).*I_r_EG; %ml/s Volume di ossigeno tot consumato dal
rene

D_EG=((sum(DO_EG(12001:13615)))/(13615-12001))*60;%valore medio im ml/min
V_EG=((sum(VO2_R_EG(12001:13615)))/(13615-12001))*60;%valore medio im ml/min
IE_rene_EG=V_EG/D_EG;

%% consumo di ossigeno al cervello

CBF_EG=I_carotidesx_EG+I_carotidedx_EG+I_vertetbrale1_EG+I_vertetbrale2_EG;
VO2_B_EG=((CaO2_B-CvO2_B)/100).*(CBF_EG);
DO_B_EG=(CaO2_B./100).*CBF_EG;
D_B_EG=((sum(DO_B_EG(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
V_B_EG=((sum(VO2_B_EG(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
IE_B_EG=V_B_EG/D_B_EG;

%% consumo di ossigeno fegato

VO2_L_EG=((CamO2-CvO2_L)/100).*(I_fegato_EG);
DO_L_EG=((CamO2)./100).*I_fegato_EG;
D_L_EG=((sum(DO_L_EG(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
V_L_EG=((sum(VO2_L_EG(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
IE_L_EG=V_L_EG/D_L_EG;

%% ECMO-VA periferico con cannula 15fr

simout_EP=sim('AaaWesterhof_ECMO_perif158'); %tempo

I_ECMO_EPR=(corrente_ECMO.data);
V_ECMO_EPR=(tensione_ECMO.data)./752;

tempo_EPR=(corrente.time).*1000; % secondi
I_c_EPR=(correntel.data);
V_c_EPR=(tensione1.data)./752;
I_r_EPR=(corrente.data); %ml/s
V_r_EPR=(tensione.data)./752; %mmHg
I_aorta_EPR=(corrente2.data); %aorta ascendente 2b
V_aorta_EPR=(tensione2.data);
I_arch_EPR=(Arch_Q.data); %arco aorta 3a
V_arch_EPR=(Arch_p.data);
I_at_EPR=(corrente_at.data); %aorta toracica 4b
V_at_EPR=(tensione_at.data);
I_aab_EPR=(corrente_aab.data); %aorta addominale 5b
V_aab_EPR=(tensione_aab.data);
I_af_EPR=(corrente_af.data); %aorta femorale 9b
V_af_EPR=(tensione_af.data);
I_succlavia_EPR=(subclavia.data);
I_carotidesx_EPR=(corrente_cs2.data); %carotide sx
I_carotidedx_EPR=(corrente_cd2.data);
I_vertetbrale1_EPR=(carotide1.data); %vertebrali
I_vertetbrale2_EPR=(carotide2.data);
I_fegato_EPR=(corrente4.data);% arteria epatica

```

```

pressure_EPR=(sum(V_c_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
cuore_EPR=(sum(I_c_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
Portata_EPR=cuore_EPR.*(60/1000); %L/min

a_EPR=(sum(I_aorta_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
amin_EPR=a_EPR*60/1000; %ml/min
I_afdx_EPR=(corrente_afdx.data); %aorta femorale 9 destra
V_afdx_EPR=(tensione_afdx.data);

fems_EPR=(sum(I_af_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
femsmin_EPR=fems_EPR*60/1000;
femd_EPR=(sum(I_afdx_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
femdmin_EPR=femd_EPR*60/1000;
I_innominata_EPR=(corrente_inn.data); %arteria innominata 13a
inn_EPR=(sum(I_innominata_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
innmin_EPR=inn_EPR*60/1000;
subclas_EPR=(sum(I_succlavia_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
subsmin_EPR=subclas_EPR*60/1000;
cs_EPR=(sum(I_carotidesx_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
csmin_EPR=cs_EPR*60/1000;
cd_EPR=(sum(I_carotidedx_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
cdmin_EPR=cd_EPR*60/1000;
c1_EPR=(sum(I_vertebrale1_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
c1min_EPR=c1_EPR*60/1000;
c2_EPR=(sum(I_vertebrale2_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
c2min_EPR=c2_EPR*60/1000;
r_EPR=(sum(I_r_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
rmin_EPR=2*r_EPR*60/1000;
f_EPR=(sum(I_fegato_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
fmin_EPR=f_EPR*60/1000;

%percentuali con ECMO
ECMO_EPR=(sum(I_ECMO_EPR(12001:13615)))/(13615-12001);
pc1_EPR=((cs_EPR+cd_EPR+c1_EPR+c2_EPR)/(cuore_EPR+ECMO_EPR))*100
pr1_EPR=((2*r_EPR)/(cuore_EPR+ECMO_EPR))*100
pf1_EPR=(f_EPR/(cuore_EPR+ECMO_EPR))*100

%% consumo di ossigeno ai reni

DO_EPR=(CaO./100).*I_r_EPR; % ml/s quantità di ossigeno nell'arteria renale
VO2_R_EPR=((CaO-CvO)/100).*I_r_EPR; %ml/s Volume di ossigeno tot consumato dal
rene

D_EPR=((sum(DO_EPR(12001:13615)))/(13615-12001))*60;%valore medio im ml/min
V_EPR=((sum(VO2_R_EPR(12001:13615)))/(13615-12001))*60;%valore medio im ml/min
IE_rene_EPR=V_EPR/D_EPR;

%% consumo di ossigeno al cervello

CBF_EPR=I_carotidesx_EPR+I_carotidedx_EPR+I_vertebrale1_EPR+I_vertebrale2_EPR;

VO2_B_EPR=((CaO2_B-CvO2_B)/100).(CBF_EPR);
DO_B_EPR=(CaO2_B./100).(CBF_EPR);

D_B_EPR=((sum(DO_B_EPR(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
V_B_EPR=((sum(VO2_B_EPR(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
IE_B_EPR=V_B_EPR/D_B_EPR;

```

```

%% Calcolo consumo di ossigeno fegato

VO2_L_EPR=((CamO2-CvO2_L)/100).*(I_fegato_EPR);
DO_L_EPR=((CamO2)./100).*I_fegato_EPR;
D_L_EPR=((sum(DO_L_EPR(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
V_L_EPR=((sum(VO2_L_EPR(12001:13615)))/(13615-12001))*60;
IE_L_EPR=V_L_EPR/D_L_EPR;

%% grafici
figure(1)
subplot(1,2,1)
% plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_carotidesx_EG(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,((I_carotidesx_EG(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
hold on
% plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_af_EG(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,((I_af_EG(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
% plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_afdx_EG(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,((I_afdx_EG(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
% plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_innominata_EG(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,((I_innominata_EG(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
% plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_succlavia_EG(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,((I_succlavia_EG(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
hold off
legend('left common carotid artery','right femoral artery','left femoral artery','innominate artery','left subclavia artery')
title('Westerhof model with cECMO')
xlabel('time s')
% ylabel('flow ml/s')
ylabel('mass flow kg/s')
grid on

subplot(1,2,2)
% plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_carotidesx_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,((I_carotidesx_EPR(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
hold on
% plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_af_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,((I_af_EPR(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
% plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_afdx_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,((I_afdx_EPR(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
% plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_innominata_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,((I_innominata_EPR(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
% plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_succlavia_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,((I_succlavia_EPR(12001:13615).*1020).*10^(-6)))
hold off
legend('left common carotid artery','right femoral artery','left femoral artery','innominate artery','left subclavia artery')
title('Westerhof model with pECMO')
xlabel('time s')
% ylabel('flow ml/s')
ylabel('mass flow kg/s')
grid on

figure(2)
subplot(3,2,1)
plot(tempo(12001:13615)-6,I_arch(12001:13615))
hold on
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_arch_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_arch_EG(12001:13615))
hold off
title('Arco aortico')
legend('sano','pECMO','cECMO')

```

```

xlabel('tempo s')
ylabel('flusso ml/s')

subplot(3,2,2)
plot(tempo(12001:13615)-6,I_carotidesx(12001:13615))
hold on
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_carotidesx_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_carotidesx_EG(12001:13615))
hold off
title('Arteria carotide comune sinistra')
legend('sano','pECMO','cECMO')
xlabel('tempo s')
ylabel('flusso ml/s')

subplot(3,2,3)
plot(tempo(12001:13615)-6,I_succlavia(12001:13615))
hold on
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_succlavia_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_succlavia_EG(12001:13615))
hold off
title('Arteria succlavia sinistra')
legend('sano','pECMO','cECMO')
xlabel('tempo s')
ylabel('flusso ml/s')

subplot(3,2,4)
plot(tempo(12001:13615)-6,I_innominata(12001:13615))
hold on
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_innominata_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_innominata_EG(12001:13615))
hold off
title('Arteria innominata')
legend('sano','pECMO','cECMO')
xlabel('tempo s')
ylabel('flusso ml/s')

subplot(3,2,5)
plot(tempo(12001:13615)-6,I_afdx(12001:13615))
hold on
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_afdx_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_afdx_EG(12001:13615))
hold off
title('Arteria femorale destra')
legend('sano','pECMO','cECMO')
xlabel('tempo s')
ylabel('flusso ml/s')

subplot(3,2,6)
plot(tempo(12001:13615)-6,I_r(12001:13615))
hold on
plot(tempo_EPR(12001:13615)-6,I_r_EPR(12001:13615))
plot(tempo_EG(12001:13615)-6,I_r_EG(12001:13615))
hold off
title('Arteria renale sinistra')
legend('sano','pECMO','cECMO')
xlabel('tempo s')
ylabel('flusso ml/s')

```

Ringraziamenti

Ringrazio prima di tutto il mio relatore Professore Michele Conti, per avermi dato fiducia ed indirizzato verso la mia passione. Lo ringrazio per avermi aperto la possibilità di partecipare a questo studio e per il sostegno dimostratomi in questi mesi.

Ringrazio la Dott.ssa Anna Ferrarini, mia correlatrice, per la disponibilità e gentilezza che la contraddistinguono e per la concessione del modello di Westerhof da lei implementato.

Ringrazio il Dottore Mirko Belliato, che nonostante la situazione di emergenza, ci ha supportato e validato nelle nozioni mediche.

Ringrazio Matteo Stochino e la Professoressa Stefania Marconi per il contributo sulla stampa 3D.

Bibliografia

1. Pihera L. D., Ender T. R., & Paden M. L. (2013, June). Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)-A systems of systems engineering characterization. In *2013 8th International Conference on System of Systems Engineering* (pp. 243-248). IEEE.
2. Seeley R., Stephens T., & Tate P. (2005). Anatomia e Fisiologia (6ª edição ed.). *Loures: Lusociência*.
3. Organizzazione mondiale della sanità, traduzione del nuovo piano globale sulle malattie non trasmissibili e del rapporto globale. 2013.
4. Getinge. [Online] <https://www.getinge.com/it/soluzioni/terapie-di-assistenza-in-fase-acuta/ecls/ecls---opzioni-terapeutiche/>.
5. MacCallum N. S., & Evans T. W. (2005). Epidemiology of acute lung injury. *Current opinion in critical care*, 11(1), 43-49.
6. Combes A., Hajage D., Capellier G., Demoule A., Lavoué S., Guervilly C., ... & Maury E. (2018). Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378(21), 1965-1975.
7. Extracorporeal life Support Organization (ELSO). General Guidelines for all ECLS Cases. [Online] <http://www.elsonet.org>.
8. Antonini, Velia. Blog Critical Care Medicine. [Online] novembre 2014. <https://www.empillsblog.com/>.
9. Kolobow T. (1978). The promise of the membrane artificial lung. *The International journal of artificial organs*, 1(1), 15-20.
10. de Freitas Chaves R. C., Rabello Filho R., Timenetsky K. T., Moreira F. T., da Silva Vilanova L. C., de Arruda Bravim B., ... & Corrêa T. D. (2019). Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 31(3), 410.
11. Habashi N. M., Borg U. R., & Reynolds H. N. (1994). An in vitro physiologic model for cardiopulmonary simulation: a system for ECMO training. *The International Journal of Artificial Organs*, 17(7), 399-407.
12. Graulich J., Walzog B., Marcinkowski M., Bauer K., Kossel H., Fuhrmann G., Versmold H.T. (2000). Leukocyte and endothelial activation in a laboratory model of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Pediatric research*, 48(5), 679-684.

- 13.** Karimova A., Robertson A., Cross N., Smith L., O'Callaghan M., Tuleu C., ... & Goldman A. (2005). A wet-primed extracorporeal membrane oxygenation circuit with hollow-fiber membrane oxygenator maintains adequate function for use during cardiopulmonary resuscitation after 2 weeks on standby. *Critical care medicine*, 33(7), 1572-1576.
- 14.** Anderson J. M., Boyle K. B., Murphy A. A., Yaeger K. A., LeFlore J., & Halamek L. P. (2006). Simulating extracorporeal membrane oxygenation emergencies to improve human performance. Part I: methodologic and technologic innovations. *Simulation in Healthcare*, 1(4), 220-227.
- 15.** Walker J., Primmer J., Searles B.E., & Darling E.M. (2007). The potential of accurate SvO₂ monitoring during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an in vitro model using ultrasound dilution. *Perfusion*, 22(4), 239-244.
- 16.** Burton K. S., Pendergrass T. L., Byczkowski T. L., Taylor R. G., Moyer M. R., Falcone R. A., & Geis G. L. (2011). Impact of simulation-based extracorporeal membrane oxygenation training in the simulation laboratory and clinical environment. *Simulation in healthcare : journal of the Society for Simulation in Healthcare*, 6(5), 284–291
- 17.** Evenson A., Wang S., Kunselman A. R., & Ündar A. (2014). Use of a novel diagonal pump in an in vitro neonatal pulsatile extracorporeal life support circuit. *Artificial organs*, 38(1), E1-E9.
- 18.** Li C. L., Yan T. O., Arthur K. M. C., Ping S. H., Kenny C. K. C., & Wa Y. W. (2014). Insensible water loss through adult extracorporeal membrane oxygenation circuit: an in vitro study. *Asaio Journal*, 60(5), 508-512.
- 19.** Zanella A, Salerno D, Scaravilli V, Giani M., Castagna L., Magni F., Carlesso E., Cadringer P., Bombino M., Grasselli G., & Patroniti N. (2016). A mathematical model of oxygenation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation support. *Journal of Critical Care*, 36, 178-186.
- 20.** Wang S., Caneo L. F., Jatene M. B., Jatene F. B., Cestari I. A., Kunselman A. R., & Ündar, A. (2017). In vitro evaluation of pediatric hollow-fiber membrane oxygenators on hemodynamic performance and gaseous microemboli handling: an international multicenter/multidisciplinary approach. *Artificial organs*, 41(9), 865-874.
- 21.** Hodge A.B., Deitemyer M.A., Duffy V.L., Tumin D., Garbin D.A., Nicol K.K., Yates A.R. (2018). Plasma Free Hemoglobin Generation Using the EOS PMP™ Oxygenator and the CentriMag® Blood Pump. *The Journal of Extra-corporeal Technology*, 50(2), 94.
- 22.** Born F., König F., Chen J., Günther S., Hagl C., & Thierfelder N. (2020). Generation of microbubbles in extracorporeal life support and assessment of new elimination strategies. *Artificial Organs*, 44(3), 268-277.
- 23.** Westerhof N., Bosman F., De Vries C. J., & Noordergraaf A. (1969). Analog studies of the human systemic arterial tree. *Journal of biomechanics*, 2(2), 121-143.
- 24.** Conti F., Battaglini P. P., & Mora E. (2010). *Fisiologia medica*. McGraw-Hill.

- 25.** Womersley J. R. (1957). The mathematical analysis of the arterial circulation in a state of oscillatory motion. *Wright Air Development Center Technical Report WADC-TR-56-614*.
- 26.** Avolio A. P. (1980). Multi-branched model of the human arterial system. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 18(6), 709-718.
- 27.** Kruth JP, Leu MC, Nakagawa T. (1998). Progress in additive manufacturing and rapid prototyping. *CIRP Annals-Manufacturing Technology*, 47(2), 525-540.
- 28.** Lipson H., & Kurman M. (2013). *Fabricated: The new world of 3D printing*. John Wiley & Sons.
- 29.** Auricchio F., & Marconi S. (2016). 3D printing: clinical applications in orthopaedics and traumatology. *EFORT open reviews*, 1(5), 121-127.
- 30.** ASTM Committee F42 on Additive Manufacturing Technologies, & ASTM Committee F42 on Additive Manufacturing Technologies. Subcommittee F42. 91 on Terminology. (2012). *Standard terminology for additive manufacturing technologies*. Astm International.
- 31.** Stratasys. [Online] <https://www.stratasys.com/it/3d-printers/objet260-connex3>.
- 32.** Westerhof N., Lankhaar JW., & Westerhof B. E. (2009). The arterial windkessel. *Medical & biological engineering & computing*, 47(2), 131-141.
- 33.** Alastruey J., Parker K. H., & Sherwin S. J. (2012, October). Arterial pulse wave haemodynamics. In *11th International Conference on Pressure Surges* (Vol. 30, pp. 401-443). Lisbon, Portugal: Virtual PiE Led t/a BHR Group..
- 34.** Malfertheiner M. V., Broman L. M., Vercaemst L., Belliato M., Aliberti A., Di Nardo M., ... & Taccone F. S. (2020). Ex vivo models for research in extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review of the literature. *Perfusion*, 35(1_suppl), 38-49.
- 35.** Lee C. J., Ngo J. P., Kar S., Gardiner B. S., Evans R. G., & Smith D. W. (2017). A pseudo-three-dimensional model for quantification of oxygen diffusion from preglomerular arteries to renal tissue and renal venous blood. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 313(2), F237-F253.
- 36.** Mintun M. A., Lundstrom B. N., Snyder A. Z., Vlassenko A. G., Shulman G. L., & Raichle M. E. (2001). Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(12), 6859-6864.
- 37.** Di Lullo L. (2013). Fisiopatologia e diagnosi della sindrome cardio-renale: stato dell'arte e prospettive future. *G Ital Nefrol*, 30(5), 1724-5590.
- 38.** Sacco, Tommaso. *Fondazione Cesare Serono*. [Online] <https://www.fondazione-serono.org/oncologia/cancro-rene-oncologia/anatomia-fisiologia-rene/>.

- 39.** Van Slyke D. D., Rhoads C. P., Hiller A., & Alving A. S. (1934). Relationships between urea excretion, renal blood flow, renal oxygen consumption, and diuresis. The mechanism of urea excretion. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 109(2), 336-374.
- 40.** Evans R. G., Gardiner B. S., Smith D. W., & O'Connor P. M. (2008). Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 295(5), F1259-F1270.
- 41.** Evans R. G., Ince C., Joles J. A., Smith D. W., May C. N., O'Connor P. M., & Gardiner B. S. (2013). Haemodynamic influences on kidney oxygenation: clinical implications of integrative physiology. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 40(2), 106-122.
- 42.** Just A. (2007). Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R1-R17.
- 43.** Osborn A. G., Hedlund G. L., & Salzman K. L. (2017). *Osborn's Brain E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- 44.** Lucas JE, Chieh Tzeng Y, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, & Ainslie PN. (2010). Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension*, 55(3), 698-705.
- 45.** Lutz J., Henrich H., & Bauereisen E. (1975). Oxygen supply and uptake in the liver and the intestine. *Pflügers Archiv*, 360(1), 7-15.
- 46.** Bekheit M., Bucur P., Vibert E., & Andres C. (2016). The reference values for hepatic oxygen consumption and net lactate production, blood gasses, hemogram, major electrolytes, and kidney and liver profiles in anesthetized large white swine model. *Translational Surgery*, 1(4), 95.
- 47.** Gu K., Zhang Y., Gao B., Chang Y., & Zeng Y. (2016). Hemodynamic differences between central ECMO and peripheral ECMO: a primary CFD Study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 717.
- 48.** Kaufmann T. A., Neidlin M., Büsen M., Sonntag S. J., & Steinseifer U. (2014). Implementation of intrinsic lumped parameter modeling into computational fluid dynamics studies of cardiopulmonary bypass. *Journal of Biomechanics*, 47(3), 729-735.
- 49.** Kohler K., Valchanov K., Nias G., & Vuylsteke A. (2013). ECMO cannula review. *Perfusion*, 28(2), 114-124