CARACTERITZACIÓ DE LES PRÒTESIS VALVULARS CARDÍAQUES BIOLÒGIQUES: APLICACIÓ A LES VÀLVULES DE DURAMATER.

Quaderns d'enginyeria
3(1981)1 p.213-241

P. Caminal Magrans

RESUM

L'objectiu del present treball és de estudiar teòricament i experimentalment "in-vitro" la durada mitjana a la fatiga en les pròtesis biològiques, aplicant-ho a les vàlvules de duramater, i assajant al mateix temps llurs principals característiques hidrodinàmiques.

Les conclusions del recent Curs Monogràfic Internacional sobre Valvulopaties celebrat a Barcelona confirmen la trascendència del tema tractat. En elles es va destacar la importància capital que té tota millora en el coneixement a priori de la vida estimada per a les diferents pròtesis biològiques.

L'estudi desenvolupat contempla la influència de diferents factors que intervenen en el trencament dels vels valvulars com són la conformació geomètrica de la pròtesis, el tamany valvular, el gruix del material biològic i les característiques de les ones de pressió que determinen els esforços suportats per les vàlvules. Inclou també la determinació del reflux a les pròtesis confeccionades amb aquest material, així com la característica "diferència de pressió - flux".

Per a la realització dels assaigs experimentals s'ha dissenyat un duplicador del cicle cardíac que permet de provar les vàlvules a les posicions mitral i aòrtica. Després de l'aplicació dels assatjos realitzats es proposen unes normes per a la millor confecció de les mateixes, així com un control de qualitat que es considera imprescindible. Fins el moment no es té coneixement de cap altre estudi sobre durada de vida en pròtesis biològiques que combini una base teòrica amb assaigs experimentals, així com tampoc es coneix cap estudi in-vitro complet sobre la bondat de les vàlvules de duramater.

SUMMARY

The object of this work is to study theoretically and experimentally "in-vitro" the biological prosthetic valves fatigue lifetime. This study has been done on duramater heart valves. Also hydrodynamic tests have been developed.

The conclusions of the International Monographic Course on valvulopathies, recently held on Barcelona, shown the great importance of any advance on the knowledge of the previously estimated average fatigue life of bioprostheses.

The paper considers the different factors causing the failure of the valvular leaflet: geometry of the prosthesis, valvular dimensions, biologic material thickness and the pressure wave characteristics that determine the stress of the valves. Results of the test on The incompetence rate of the duramater valves and the characteristic "pressure difference-flow" are given.

For the development of experimental test it has been designed a pulse duplicator that allows to test valves in simulated mitral and aortic positions. Based upon the above tests some manufacturing procedures and quality controls are suggested.

This is believed to be the first work on valve lifetime combining a theoretical basis with experimental checks (specially on duramater valves).

* Doctor Eng. Industrial. Institut de Cibernètica (UPB-CSIC)

Dedicado al Profesor FREIXA con motivo de su jubilación.

1.- INTRODUCCIÓ

La bioenginyeria és una disciplina apareguda recentment i amb grans perspectives en aplicar les tècniques de l'enginyeria als éssers vius, i en particular a l'ésser humà.

Aquest treball està inclòs dintre d'aquesta nova ciència al participar l'enginyeria a l'assaig i avaluació de vàlvules cardíaques artificials.

Des que es va acceptar la implantació de pròtesis valvulars cardíaques com a procediment clínic (Starr, 1960; Cartwright, 1962; Barnard, 1962), els tipus de vàlvules artificials a disposició dels cirurgians ha anat en augment de forma contínua, i en conseqüència la selecció s'ha fet cada cop més difícil.

Tant en els assaigs in-vitro com en la realitat clínica, les pròtesis mecàniques convencionals han dominat durant molt d'anys l'espectre ampli de substituts valvulars, sense presentar cap semblança amb les vàlvules naturals i oferint al mateix temps problemes de tromboembolisme i hemòlisi. Recentment estan guanyant terreny les vàlvules amb material biològic doncs presenten avantatges molt interessants, encara que no es disposa d'experiència suficient i hi ha seriosa preocupació sobre els resultats de les mateixes a llarg termini.

En aquest nou camp de les pròtesis biològiques resulta imprescindible un assaig accelerat del desgast valvular, doncs una vàlvula pot presentar unes bones característiques hemodinàmiques a curt termini, però resultar catastròfica a mig o llarg termini, com va succeir amb les vàlvules de fascia-lata quan ja hi havia un bon nombre de pacients intervinguts.

En el present treball es desenvolupa un estudi complet sobre la durada mitjana de vida a la fatiga en pròtesis biològiques, aplicant-ho a les vàlvules de duramater que són objecte d'investigació clínica a diferents centres sanitaris espanyols (23). Ve acompanyat de la mesura i estudi de llurs principals característiques hemodinàmiques.

2.- DISSENY D'UN SIMULADOR DE LA FUNCIÓ CARDIOVASCULAR

Per a la caracterització de les vàlvules cardíaques, així com per a la realització d'assaigs accelerats, s'ha dissenyat un simulador de la funció cardiovascular.

Donat que la majoria de lesions valvulars corresponen a les posicions mitral i aòrtica (figura 1), s'ha previst d'assajar solament aquestes posicions valvulars, encara que les conclusions que s'obtinguin sobre les pròtesis assajades seran vàlides per a la substitució tricuspídea. D'aquesta manera no serà necessari de simular les cavitats dretes del cor, que solament hauria complicat el disseny sense aportar avantatges substancials.

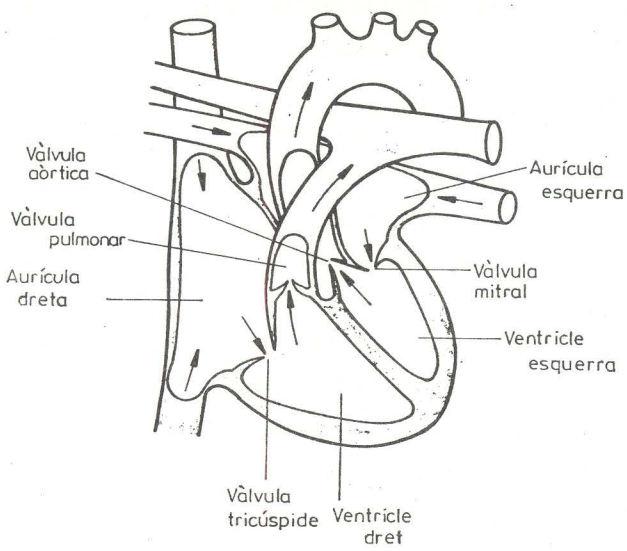

FIG. 1. ESTRUCTURA INTERNA DEL COR

2.1.- Característiques del simulador

Les característiques que se li demanen al simulador son les següents :

a) Assajar dues vàlvules al mateix temps a les posicions mitral i aòrtica.

b) Generar ones de pressió ventricular normals o patològiques dintre de la gamma de 0.5 a 4 Hz (30 a 240 pulsacions per minut), i amplituts de fins 33,3 kPa (250 mmHg).

c) Variar els temps relatius de sístole i diàstole.

d) Variar el perfil de l'ona de pressió.

e) Variar la resistència i la capacitat del sistema vascular.

f) Mesurar les pressions intantànees abans i després de les pròtesis, a les posicions mitral i aòrtica.

g) Assajar les vàlvules en funcionament accelerat i de sobrepressió, fins a 200 kPa (1500 mmHg).

Per aconseguir-ho s'ha simulat tant la cambra ventricular com una impedència a la sortida adecuada al sistema vascular, així com les característiques de pressió a l'entrada auricular.

Per a implementar aquest provador s'ha de construir un sistema de bombeig que faci la funció de ventricle esquerre artificial. Haurà de generar una ona de pressió similar a la produïda en el ventricle esquerre humà.

La impedència fluida d'aquesta bomba i de l'aorta artificial hauran de tenir els valors adequats per aconseguir unes característiques de cabal i pressió arterial correctes, quan l'ona de pressió ventricular sigui la correcta.

Els dissenys de bombeig proposats per a simuladors, cors artificials i ajuts cardíacs (3, 11, 18, 35) són nombrosos i inclouen : bombes de diafragma conduïdes per pistó, bombes centrífugues, bombes peristàltiques i bombes conduïdes per aire o gas. Totes elles poden donar impulsos motors al fluid i actuar devant càrregues de diferentes característiques.

Recentment, i després de llargues experimentacions, nombrosos investigadors (26) indiquen com a millor aproximació el bombeig pulsàtiu tipus diafragma o membrana esfèrica conduïts per aire. D'aquesta manera s'aconsegueix un perfecte aillament del fluid bombejat respecte del mitjà de propulsió, sempre desitjable, i s'eviten els seients giratoris i la lubrificació presents a la majoria de bombes convencionals.

Aquest treball presenta la innovació de generar i controlar el senval pneumàtic mitjançant circuit fluídic, amb una gran simplificació en el disseny i control del senval pulsatiu. Permet de variar a voluntat tots els paràmetres, aconseguint una bona similitud fisiològica amb la funció bombejant del cor.

Degut a que amb el circuit fluídic s'han minimitzat les parts mòvils en el model, es millora considerablement la fiabilitat del sistema amb una llarga vida de funcionament regular.

En aquest treball s'ha fet un estudi comparatiu, mitjançant simulació en computador, entre les dos opcions més favorables pel bombeig a través del senval pneumàtic : model de ventricle artificial amb diafragma i model amb membrana esfèrica.

Es dedueix dels resultats (6) que en el disseny d'equips a on el volum que ocupen és decisiu, com són els cors artificials aptes per a implantació, és gairebé obligat construir el sistema amb el model de membrana esfèrica. Però hi han dificultats en aconseguir un globus de material adequat que tingui un mòdul d'elasticitat suficientment baix i que per altra banda mantingui un gruix homogeni en tota la superfície de la membrana esfèrica.

La menor dificultat en aconseguir membranes planes de petit espessor, afegit a la característica estàtica favorable del diafragma, ha dut a la construcció de la simulació hidrodinàmica del sistema cardiovascular amb el model de diafragma. Les dimensions més grans d'aquest cos bombejant no presenten inconvenient en el provador de pròtesis.

2.2.- Descripció dels components

L'equip complet que s'ha dissenyat per a l'avaluació de pròtesis en règim pulsatiu de flux

consta de les tres unitats següents (figura 2) : circuit fluídic de control, sistema cardiovascular simulat i unitat de lectura, amplificació i registre dels senvals obtinguts.

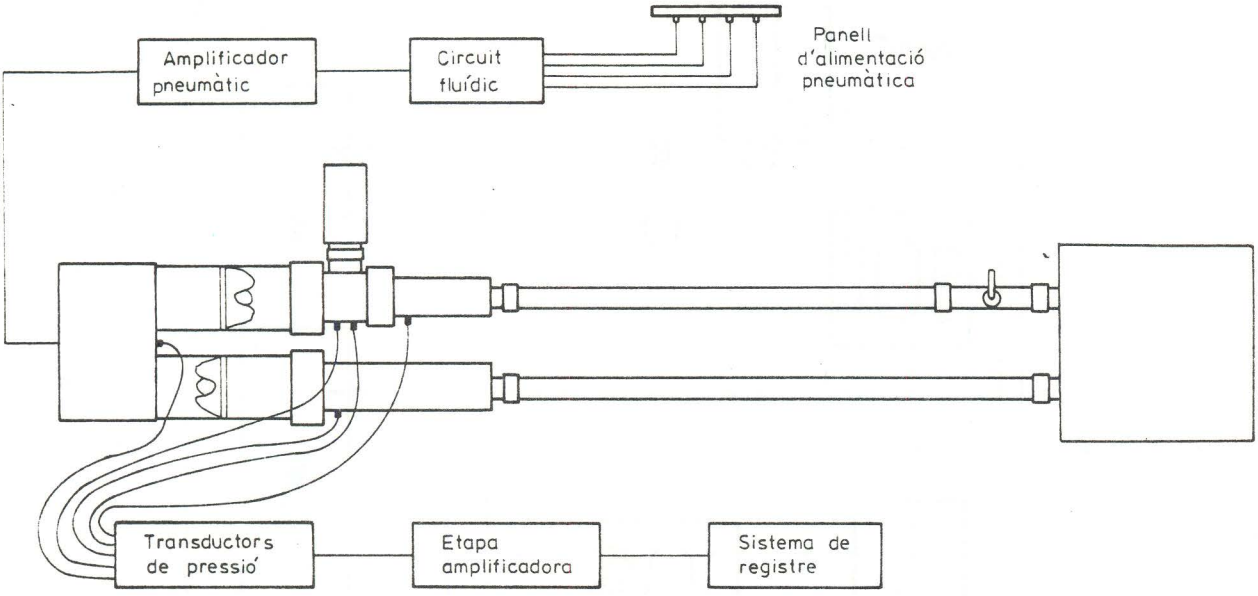

FIG. 2. EQUIP UTILITZAT A L'AVALUACIÓ DE PRÒTESIS EN REGIM PULSATIU DE FLUX

2.2.1.- Circuit fluídic de control del simulador cardíac.

La figura 3 mostra l'esquema de blocs del generador de senvals fluídics dissenyat. Consta d'un trigger-schmitt, un flip-flop, dos elements retard, una resistència, una capacitat i un amplificador pneumàtic. Hi han cinc alimentacions de pressió amb llurs corresponents reguladors per ajustar respectivament la pressió de sortida del amplificador pneumàtic, el període del senval, el temps de sístole de la contracció ventricular, el nivell mig de pressió en el sistema vascular i per últim l'alimentació dels elements passius del circuit fluídic.

2.2.2.- Sistema cardiovascular simulat

L'ona de pressió generada en el circuit fluídic es transmet, mitjançant una línia pneumàtica i un diafragma en el seu extrem, a un recinte que simula la cambra ventricular esquerra. Aquest diafragma de cautxú de silicona fa de interfície entre el circuit fluídic de control i el circuit hidrodinàmic. Amb la variació de les característiques de resistència i capacitat de la línia pneumàtica s'obtenen els diferents perfils d'ona de pressió al ventricle.

El circuit hidrodinàmic conté una dissolució d'aigua-glicerina al 37%, amb una densitat i viscositat a 20ºC semblants a les de la sang en condicions fisiològiques (1.05 g/cm^3 i $3.3 \cdot 10^{-3}$ $N\ s/m^2$, respectivament).

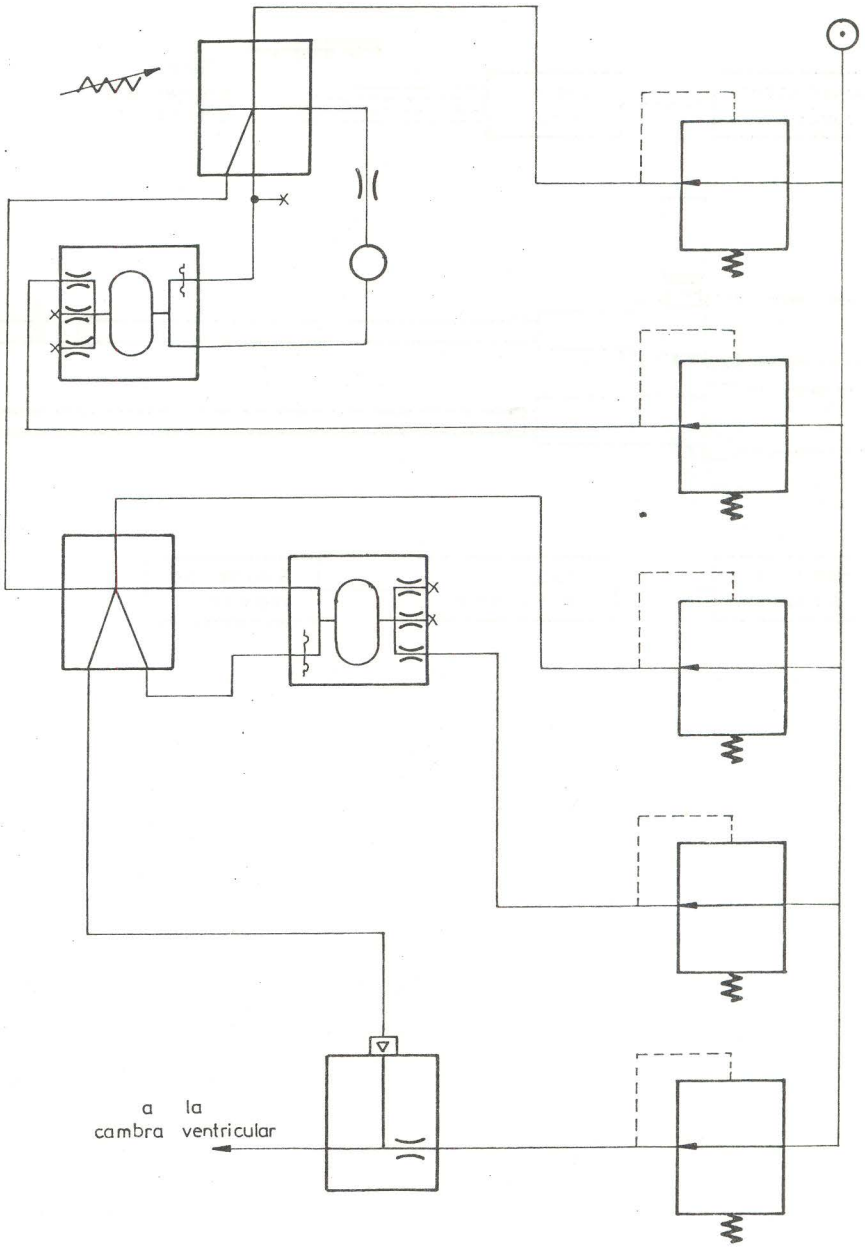

FIG. 3. ESQUEMA DEL CIRCUIT FLUÍDIC DE CONTROL

A la cambra ventricular hi estan conectades dues vies : l'entrada auricular i la sortida aòrtica. A cadascuna d'elles hi estan situades les corresponents vàlvules aòrtica i mitral, a punt per a ésser assajades.

S'ha dissenyat un sistema de subjecció valvular que permet la fàcil substitució i fa que sigui apte per a pròtesis de diferents tamanys i tecnologies de construcció (figura 4). Es disposa d'un conjunt d'anells a i b amb diàmetres interiors desde 18 mm fins a 33 mm que permeten assajar qualsevol pròtesi.

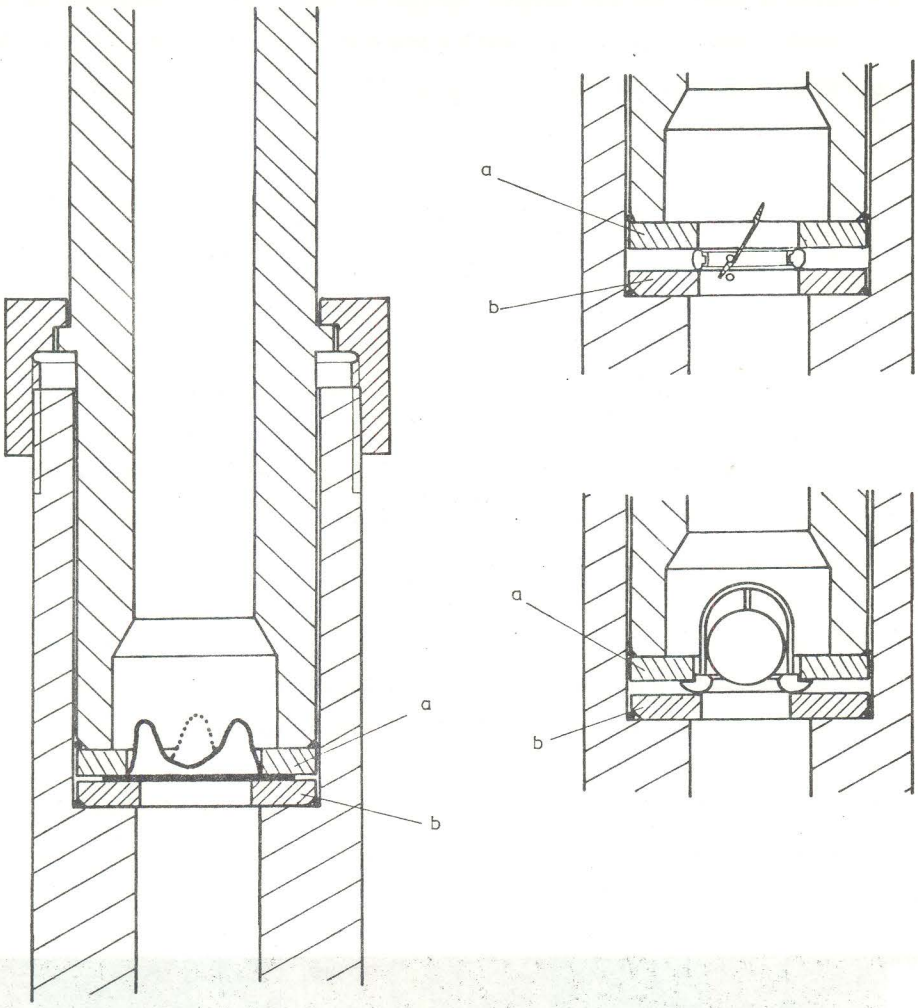

FIG. 4. SISTEMA DE SUBJECCIÓ VALVULAR

El disseny permet la visió directe de l'obertura i tancament valvulars des de les posicions aigües amunt i avall de les pròtesis, segons indica la mateixa figura 4.

La dimensió interior de la sortida aòrtica és igual a la secció de pas de la vàlvula aòrtica de més gran tamany, i la dimensió interior de l'entrada auricular és igual a la secció de pas de la vàlvula mitral més gran.

La sortida aòrtica va conectada per mitjà d'un tub flexible a un recipient que conté una cambra d'aire a la part superior. Aquesta cambra produeix l'efecte equivalent a la capacitat del circuit arteriovenós. Amb el control del volum d'aire s'obtenen els diferents valors d'aquesta capacitat.

Just a la sortida aòrtica hi ha una petita cambra d'aire simulant l'elasticitat de les parets aòrtiques. A la conexió entre el recipient esmorteïdor i la sortida aòrtica hi ha in-

tercalada una vàlvula d'esfera que permet variar el valor de la resistència que ofereix el circuit arteriovenós. Aquest recipient està conectat a una alimentació pneumàtica independent que fa possible el fixar un nivell de pressió en el sistema vascular, en cas necessari.

El material de les peces dissenyades i mecanitzades per aquest treball ha estat plexiglàs, doncs al ser transparent permet veure a l'interior del circuit hidràulic el moviment valvular.

2.2.3.- Unitat de lectura, amplificació i registre dels senvals

Es prenen pressions a la cambra ventricular, així com a les posicions aigües amunt de la pròtesi mitral i aigües avall de la pròtesi aòrtica, a fi de mesurar les caigudes de pressió transvalvular a cadascuna de ambdues posicions.

Els transductors de pressió utilitzats són National LX1604G. Han estat calibrats mitjançant pressió de columna d'aigua, presentant una linealitat de ± 1% a la gamma de pressions 0÷200 kPa. L'etapa amplificadora de tensió té un guany regulable de 1 a 10.

Les sortides en tensió elèctrica es conecten a una instrumentació electrònica de registre: oscil.loscopi de memòria HP model 181A i registrador de paper HP model 7100BM. El montatge experimental es pot veure a la figura 5.

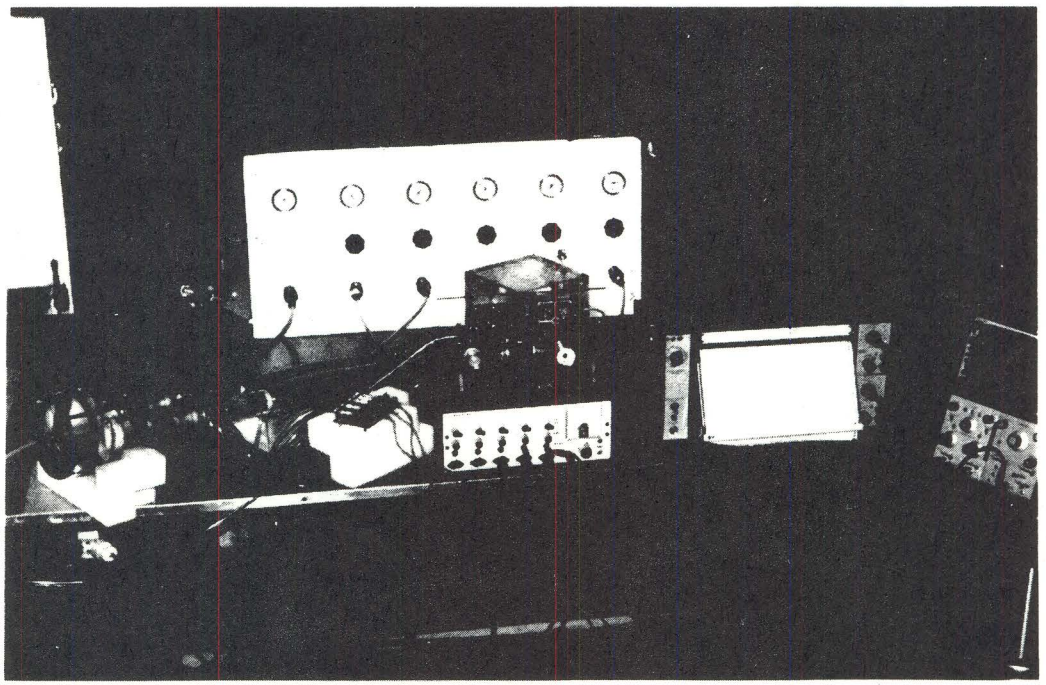

FIG. 5. MONTATGE EXPERIMENTAL

3.- ESFORÇOS EN ELS VELS VALVULARS

Per a l'anàlisi del desgast valvular és convenient expressar els esforços màxims en funció de les pressions P que incideixen sobre la superfície valvular, els paràmetres de forma c_i^* i el tamany del radi R, per mitjà d'una relació del tipus

$$X = X(P, R, c_i^*) \qquad (1)$$

El model de Chong (8) facilita aquesta adecuada representació davant d'altres models com el de Gould (13) analitzats pel mètode dels elements finits.

Els vels valvulars estan carregats en el seu màxim valor quan estan junts i tancant el pas transvalvular (figura 6). Els esforços principals a la membrana valvular sota la pressió de càrrega simètrica venen donats, segons el model de Chong adoptat aquí, per

$$X_1(t) = \frac{R_1}{h}\left(1 - \frac{1}{2K_r} + \left[\frac{1}{2K_r} - \frac{1}{2}(1-\cos\theta_2)\right]\frac{\sin(\theta_1/2)}{(\theta_1/2)}\right)P(t) \qquad (2)$$

$$X_2(t) = \frac{R_1}{2h}\left(1 - [1 - K_r(1-\cos\theta_2)]\frac{\sin(\theta_1/2)}{(\theta_1/2)}\right)P(t) \qquad (3)$$

a on h és el gruix del vel valvular i $K_r = R_2/R_1$

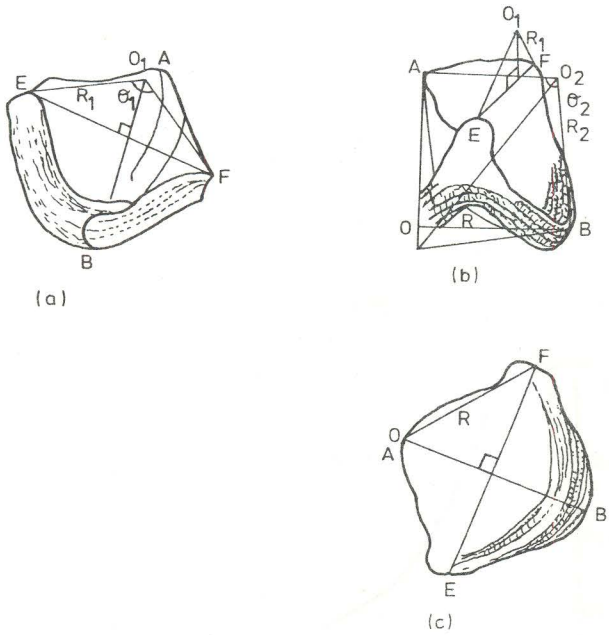

FIG. 6. FIGURA DE LA GEOMETRIA VALVULAR

Recurrent a consideracions anatòmiques, i d'acord amb la figura 6, es poden expressar els radis de curvatura R_1 i R_2 en funció del radi de l'anell valvular R. Llavors els valors de les tensions $X_1(t)$ i $X_2(t)$ queden en la forma

$$X_1(t) = \frac{\sqrt{3}\,R}{2h\,\sin(\theta_1/2)}\left(1 - \frac{1}{2K_r} + \frac{1}{2}\left[\frac{1}{K_r} - (1-\cos\theta_2)\right]\frac{\sin(\theta_1/2)}{(\theta_1/2)}\right)P(t) \qquad (4)$$

$$X_2(t) = \frac{\sqrt{3}\,R}{4h\,\sin(\theta_1/2)}\left(1 - [1 - K_r(1-\cos\theta_2)\,\frac{\sin(\theta_1/2)}{(\theta_1/2)}\right)P(t) \qquad (5)$$

i el valor K_r també es pot expressar com

$$K_r = \frac{R_2}{R_1} = \frac{\sqrt{3}\ \sin(\theta_1/2)}{\theta_2} \qquad (6)$$

De les equacions (4), (5) i (6) s'observa que per a uns valors donats de θ_1 i θ_2, les tensions $X_1(t)$ i $X_2(t)$ poden expressar-se com

$$X_i(t) = c\ P(t) \qquad (7)$$

on c és un nombre de vegades el cocient $\frac{R}{h}$, essent el valor de c depenent de θ_1 i θ_2.

4.- ANÀLISI PROBABILÍSTIC DE L'ENVELLIMENT VALVULAR

A l'anàlisi que es desenvolupa a continuació es considera l'estructura trivalvar indicada a la figura 6, així com la distribució de fatigues analitzada anteriorment quan la vàlvula està carregada uniformement amb la pressió P, essent llurs paràmetres geomètrics R_1, R_2, θ_1, θ_2 i h.

S'utilitza la teoria de Palmgren-Miner (22) que introdueix un postulat addicional del desgast acumulat lineal modificat per a adequar-se a un tractament estadístic.

La hipòtesi de Palmgren-Miner està aplicada a càrregues cícliques. Si el material falla en el cicle N_j sota tensions sinusoïdals d'amplitud S_j, es pressuposa que existeix la relació

$$N_j\ f(S_j) = J \qquad (8)$$

on $f(S_j)$ és una funció determinística monotonament creixent i J una constant, d'acord amb el diagrama típic S-N reflexat a la figura 7.

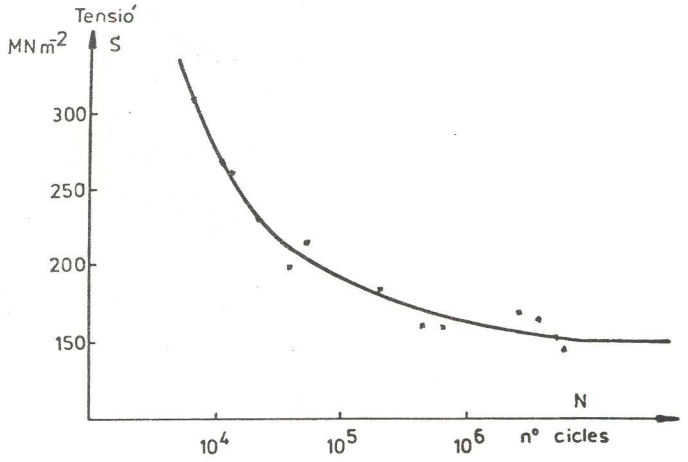

FIG. 7. CORBA CARACTERÍSTICA S/N

Si la càrrega es detura en el cicle $n_j \leq N_j$, el desgast parcial Δ_j^* produït pels n_j cicles d'amplitud S_j és

$$\Delta_j^* = n_j / N_j \qquad (9)$$

Quan les tensions són variables, el desgast total està determinat per la següent expressió

$$\Delta^* = \Sigma \Delta_j^* = \Sigma \frac{n_j}{N_j} = J^{-1} \Sigma n_j f(S_j) \qquad (10)$$

i el trencament per fatiga es produeix quan $\Delta^* = 1$. El valor de N_j s'ha expressat en funció de S_j mitjançant l'equació (8).

Ja que l'evolució temporal dels esforços és un procés estocàstic, serà necessària una més àmplia interpretació de les equacions (8) a (10), a fi de que la hipòtesi Palmgren-Miner sigui aplicable.

Seguint la teoria de vibracions aleatòries el símbol S_j a l'equació (8) pot interpretar-se com la magnitud del pic de tensió i el valor n_j a l'equació (9) com el nombre d'aquests pics. En conseqüència l'estadística del desgast per fatiga està relacionada amb l'estadística dels pics.

Sigui $M(S,t)$ el nombre de pics per unitat de temps per sobre del nivell S en un procés estocàstic. Llavors el nombre de pics per unitat de temps a l'interval $(S, S+dS)$ serà

$$\left[- \frac{\delta M(S,t)}{\delta S} \right] dS \qquad (11)$$

Substituint l'equació (11) per n_j a l'equació (10), i el sumatori pel seu límit integral, resulta la següent expressió del desgast per fatiga per unitat de temps

$$D^*(t) = \int_{S_0}^{\infty} J^{-1} f(S) \left[- \frac{\delta M(S,t)}{\delta S} \right] dS \qquad (12)$$

on S_0 és el nivell de tensió sota del qual el desgast per fatiga resulta menyspreable.

La hipòtesi Palmgren-Miner adaptada al cas d'esforços aleatoris afirma que la ruptura per fatiga té lloc en el temps aleatori T quan

$$\int_0^T D^*(t)\, dt = 1 \qquad (13)$$

a on el terme integrant $D^*(t)$ és un procés estocàstic i el límit superior és una variable aleatòria.

En el problema valvular cardíac s'està interessat en pròtesis que puguin funcionar sense trencament per fatiga durant molt d'anys. Durant aquest llarg període l'evolució temporal de les tensions en una posició crítica (susceptible de falla per fatiga) pot considerar-se com a procés estocàstic estacionari. En conseqüència també el nivell de desgast per fatiga $D^*(t)$ és un procés estocàstic estacionari, i la seva esperança matemàtica $E[D^*(t)]$ és una constant.

Per motius d'ordre pràctic és raonable utilitzar l'invers del desgast mitjà, $1/E[D^*(t)]$, com a mesura de la durada mitjana de vida a la fatiga. A partir d'ara l'atenció es centra en el valor de $E[D^*(t)]$.

No hi ha motiu per a suposar correlació estadística entre les propietats del material i les variacions de tensió. Així doncs, prenent valors mitjans a ambdós costats de l'equació (12) resulta

$$E[D^*(t)] = \int_{S_o}^{\infty} E[J^{-1} f(S)] \left\{ \frac{-\delta E\ M(S,t)}{\delta S} \right\} dS \qquad (14)$$

havent utilitzat la propietat commutativa entre les operacions valor mitjà i la integració o diferenciació.

El primer terme que hi ha sota el signe integral $E[J^{-1} f(S)]$ depèn exclusivament de les propietats del material. Si la funció $f(S)$ es tracta com a determinística, es pot prendre fora del signe $E[\ \ ]$.

Si existeix $E[M(S,t)]$, el seu valor ve donat per l'expressió

$$E[M(S,t)] = -\int_S^{\infty} dx \int \ddot{x}\, p_{X\dot{X}\ddot{X}}(x,0,\ddot{x},t)\, d\ddot{x} \qquad (15)$$

tenint en compte que al calcular el nombre de pics $\ddot{x}<0$, $|\ddot{x}| = -\ddot{x}$.

Coneixent el comportament fisiològic del cor es pot escollir una adequada densitat de probabilitat $p_{X\dot{X}\ddot{X}}$ partint de les pressions aigües amunt i aigües avall de cada pròtesi valvular.

Una idealització raonable de la pressió actuant es pot expressar en la forma següent

$$P(t) = \sum c_n \exp(i\, 2\pi n t/T) + Y(t) \qquad (16)$$

havent descomposat $P(t)$ en una component periòdica de període T (el corresponent a la freqüència cardíaca) i una part no periòdica $Y(t)$.

A fi de facilitar el càlcul matemàtic es pot suposar que ambdues parts son independents i que $P(t)$ és un procés estocàstic estacionari gaussià. Els resultats experimentals diran si l'error introduït amb aquestes hipòtesis és o no és important.

4.1.- Temps mitjà de vida a la fatiga

El procés de tensions $X(t)$ és també gaussiá, al ser funció lineal d'un procés aleatori gaussià (equació 7). La densitat espectral de $X(t)$ és idèntica a la corresponent al procés $P(t)$, exceptuat un canvi en l'escalat de l'eix d'ordenades pel factor c^2

$$\phi_{XX}(\omega) = c^2 \phi_{PP}(\omega) \qquad (17)$$

La densitat de probabilitat conjunta $p_{X\dot{X}\ddot{X}}(S,0,\ddot{x},t)$ que es necessita a l'equació (15) es pot determinar a partir d'aquesta densitat espectral.

Una forma fàcilment manejable de $f(S)$ és

$$f(S) = \sum a_j S^j \qquad (18)$$

de manera que els exponents j i els coeficients a_j facin que f(S) sigui una funció creixent de S. De tota manera l'expressió més utilitzada i que representa una relació ideal S-N consisteix en un terme únic a l'equació (18).

De les equacions (14), (15) i (18) resulta

$$
\begin{aligned}
E[D^*(t)] = E[J^{-1}] \int_{S_0}^{\infty} S^j \Big\{ & (2\pi)^{-3/2} \sigma_3 / \sigma_1 \sigma_2 \cdot \\
& \cdot (1-\alpha_\sigma^2)^{1/2} \exp\left[-(S-\mu)^2 (2\sigma_1^2)^{-1} (1-\alpha_\sigma^2)^{-1}\right] + \\
& + (4\pi)^{-1} (\sigma_3 / \sigma_1^2 \sigma_2) \alpha_\sigma (S-\mu) \left[1 + g\left(\frac{(S-\mu)}{\sigma_1\sqrt{2/\alpha_\sigma^2 - 2}}\right)\right] \cdot \\
& \cdot \exp\left[-(S-\mu)^2 / 2\sigma_1^2)\right] \Big\} dS = \\
& = E[J^{-1}] \int_{S_0}^{\infty} I \, dS
\end{aligned}
\tag{19}
$$

on σ_1^2, σ_2^2, σ_3^2 són les variàncies de $X(t)$, $\dot{X}(t)$, $\ddot{X}(t)$ respectivament, i μ és la mitjana de $X(t)$.

Abans ja ha estat indicat que la inversa d'aquesta expressió donarà una mesura del temps mitjà de vida a la fatiga.

$$\text{Durada} = 1 / E[D^*(t)] \tag{20}$$

5.- AVALUACIÓ DE PRÒTESIS BIOLÒGIQUES DE DURAMATER

Els assaigs han estat aplicats a les pròtesis biològiques de duramater que son objecte de investigació clínica a la Residencia Sanitaria "Fco. Franco" de Barcelona. Fins el moment present aquestes vàlvules no havien estat sotmeses a estudis hemodinàmics complets, ni tampoc a assaigs de desgast per fatiga, essent els resultats clínics les úniques característiques conegudes.

En el present treball s'ha avaluat el reflux i la diferència de pressió transvalvular, i es presenta també la determinació del temps mitjà de vida a la fatiga, amb un estudi experimental sobre la validesa de tals assaigs.

5.1.- Assaig d'avaluació del reflux

El dispositiu utilitzat és el de la figura 8. La pròtesi valvular en posició tancada forma la base d'una columna de líquid de pes variable, representant la pressió transmissora ΔP_S. La pressió es mesura directament a partir del nivell líquid, i el reflux $\dot{V}_R$ es calcula mitjançant una proveta graduada i un cronòmetre.

De les 10 pròtesis disponibles una no ha estat assajada ja que no tancava per defecte de fabricació. La resta de pròtesis presenten refluxos estàtics pràcticament menyspreables,

per pressions transmisores de fins 21.5 kPa (160 mmHg), totes elles per sota de 2.5 10^{-4} l/s (15 ml/min).

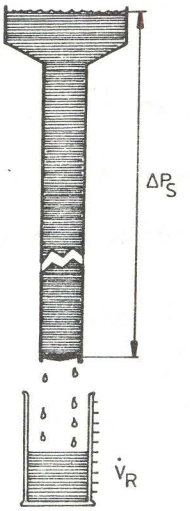

FIG. 8. AVALUACIÓ REFLUX ESTÀTIC

5.2.- Assaig d'avaluació de la caiguda de pressió transvalvular

El mètode que es segueix per a caracteritzar hidrodinàmicament cadascuna de les vàlvules és el següent :

a) S'obtenen registres de la caiguda de pressió com a funció del cabal, en règim de flux constant.

b) Es defineix una secció de pas efectiva A_e amb la fòrmula hidràulica per cabal a través d'un orifici.

$$A_e = \frac{Q}{f.\sqrt{\Delta P}} \qquad (21)$$

essent f un factor de conversió i ΔP la caiguda de pressió.

c) Es defineix un coeficient de l'orifici equivalent C_e d'acord amb l'expressió

$$C_e = \frac{\text{Secció de pas efectiva}}{\text{Secció mesurada de l'orifici interior}} \qquad (22)$$

d) Es defineix un índex de comportament i_c de la forma següent

$$i_c = \frac{\text{Secció de pas efectiva}}{\text{Secció mesurada de l'àrea externa de montatge}} \qquad (23)$$

i s'analitzen estadísticament les diferències entre aquests coeficients per a les vàlvules assajades a les que s'ha mesurat la secció de pas efectiva.

La figura 9 mostra l'equip utilitzat en aquests assaigs. Un dipòsit de nivell constant A

situat a uns 3 metres d'alçada està conectat, mitjançant una conducció de descàrrega, amb el dipòsit inferior B. Una bomba aspira el líquid del dipòsit B per reciclar-lo al A amb un cabal de bombeig superior al màxim cabal que pot necessitar el conducte descendent. A la conducció de descàrrega hi ha intercalat un dispositiu que permet subjectar la pròtesi valvular. Les seves característiques geomètriques son semblants a les dissenyades en el duplicador de la funció cardiovascular.

La caiguda de pressió transvalvular en mesura per diferència de columna líquida entre els dos punts en que es pren la pressió, tal com indica la figura 9. En aquest mateix conducte descendent hi està situada una resistència variable que permetrà determinar la característica diferència de pressió-cabal, per diferents valors del cabal des de zero fins el màxim de 367 cm^3/s (22 l/min). El cabal es determina mitjançant la cubicació d'un dipòsit previament calibrat i un cronòmetre.

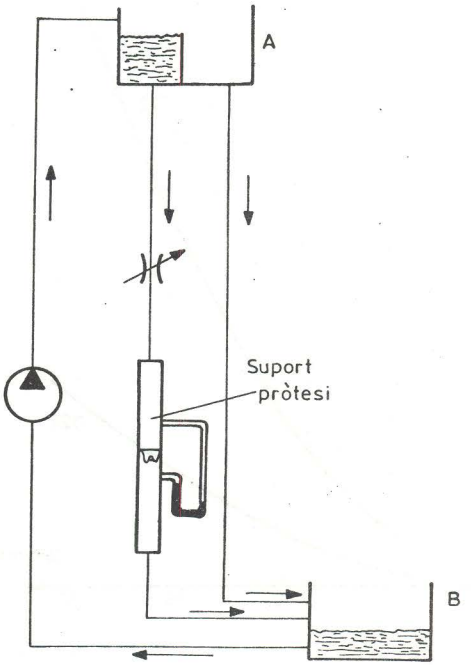

FIG. 9. EQUIP PER A L'AVALUACIÓ DE LA CAIGUDA DE PRESSIÓ

S'han assajat 10 pròtesis de duramater, amb diàmetres interiors compresos entre 16 mm i 26 mm, i sense haver estat sotmeses a cap control de qualitat previ. Les vàlvules s'identifiquen amb una lletra i un número que indica el diàmetre interior en mm. Una mostra de les corbes característiques que s'han obtingut apareix a la figura 10.

A les vàlvules assajades els hi corresponen uns coeficients d'orifici equivalent C_e i uns índexs de comportament i_c expressats a la Taula 1. Es dedueix que les pròtesis assajades no tenen cap d'elles un diseny òptim, ja que donen uns indexs i_c i uns coeficients C_e baixos.

TAULA 1

Vàlvula	A16	B18	C18	D22	E22	F24	G24	H24	I24	J26
C_e	0.349	0.481	0.554	0.572	0.328	0.696	0.695	0.804	0.733	0.800
i_c	0.185	0.271	0.312	0.353	0.202	0.445	0.445	0.515	0.469	0.528

Les vàlvules J26 i H24 donen en els assaigs uns coeficients d'orifici equivalent pràcticament iguals i superiors a la resta de pròtesis, degut a una confecció dels vels que permet

la més gran secció de pas pel fluid. Considerant el valor mitjà entre aquestes dues pròtesis resulta un coeficient

$$C_{eo} = 0.802$$

que és el propi de les vàlvules trivalvars quan la secció del orifici real és el màxim relatiu a cada tamany valvular.

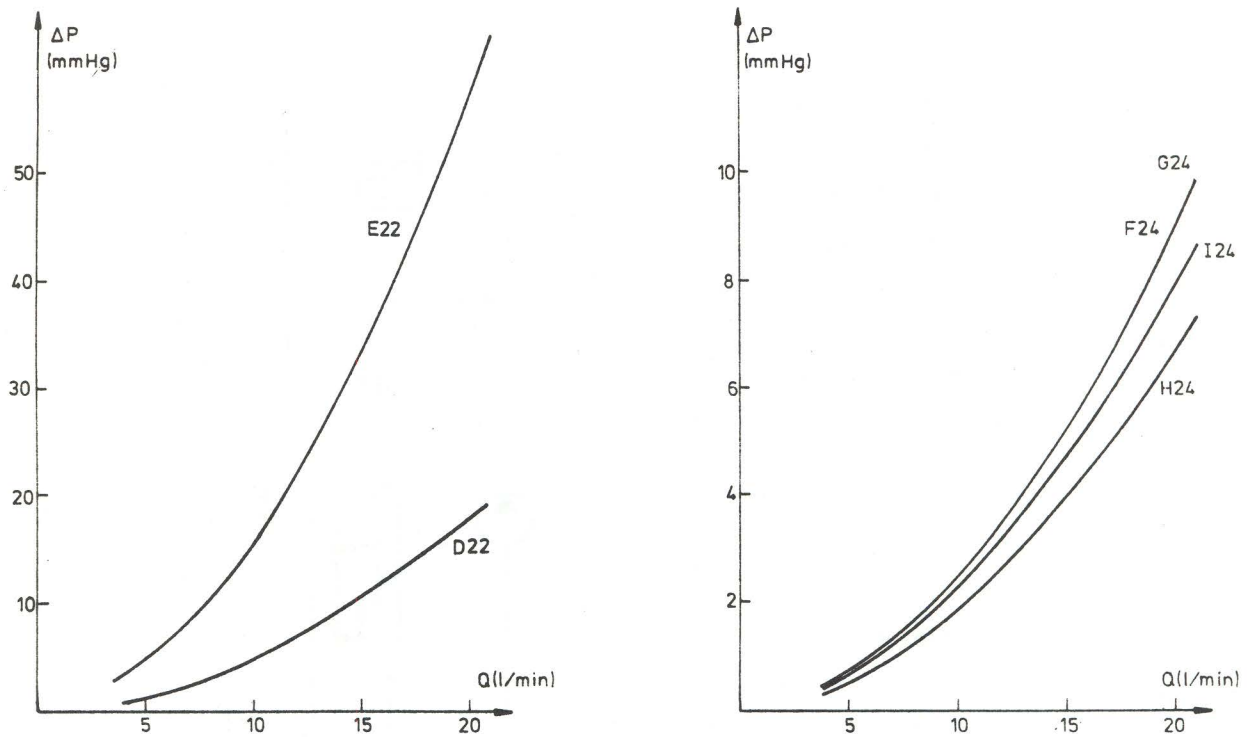

FIG. 10. CORBES CARACTERÍSTIQUES ΔP/Q

Els altres valors de C_e per a les restants pròtesis indica que la secció real que deixen els vels oberts és inferior a la màxima secció A_o que permet l'anell valvular.

D'acord amb la fórmula de Gorlin (12) que defineix la secció de l'orifici com

$$\text{Secció orifici} = \frac{Q}{f.C_e.\sqrt{\Delta P}} \qquad (24)$$

i tenint en compte la relació C_e/C_{e_o} per a cada pròtesi s'obté la relació A/A_o entre la secció de pas real A i la secció màxima A_o. Els valors de A/A_o que s'expressen a la Taula 2 donen un índex de la bondad geomètrica dels vels valvulars.

TAULA 2

Vàlvula	A16	B18	C18	D22	E22	F24	G24	H24	I24	J26
R(mm)	8	9	9	11	11	12	12	12	12	13
h(mm)	0.315	0.380	0.400	0.290	0.275	0.450	0.280	0.420	0.260	0.260
A/A_o	0.435	0.600	0.691	0.713	0.409	0.868	0.864	1.002	0.912	0.998
d/R	0.340	0.225	0.169	0.156	0.360	0.068	0.073	0.001	0.045	0.001
c	16.61	13.36	11.79	19.53	26.88	12.64	18.64	14.80	22.48	25.90

5.3.- Geometria valvular de les pròtesis assajades

Per a l'anàlisi de la durada de vida serà necessari conèixer el valor del factor d'escala c que correspon a la geometria de cada vàlvula biològica assajada.

Les pròtesis de duramater disponibles per aquests assaigs tenen una forma geomètrica dels vels com indica la figura 11. La flexibilitat de la duramater és efectiva a partir d'una distància d del pilar suport, variable segons cada confecció concreta. Per a un mateix tamany del radi, quan més petit és el valor de d resulta una més gran secció de pas.

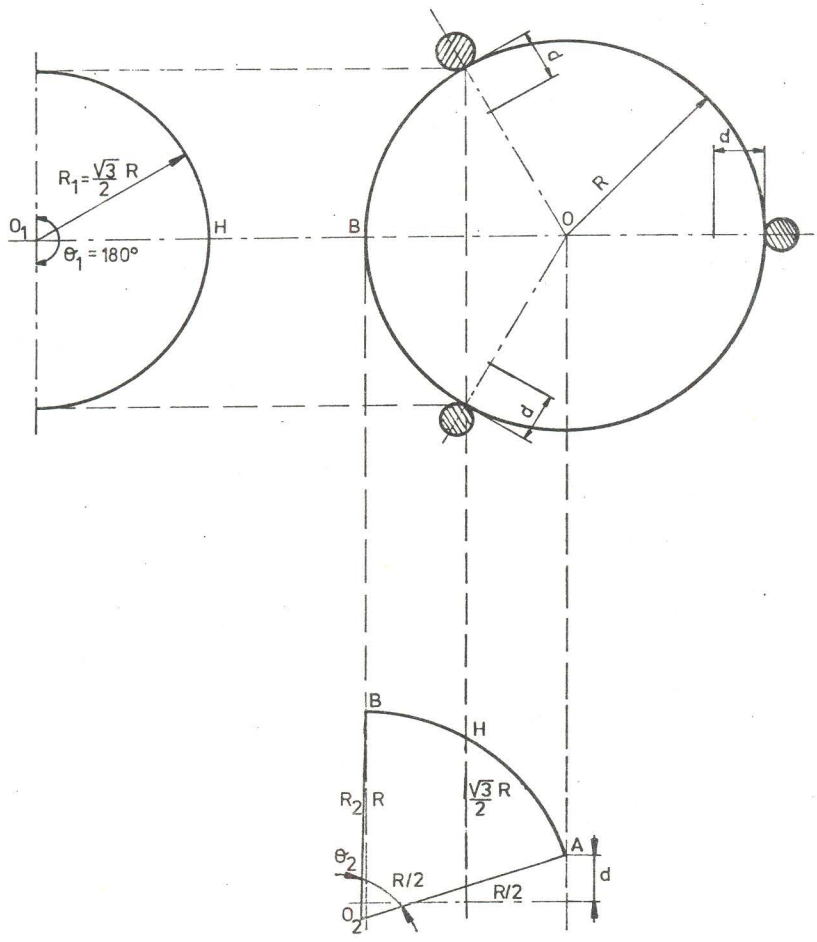

FIG. 11. FORMA GEOMÈTRICA DE LES PRÒTESIS DE DURAMATER ASSAJADES

A les vàlvules assajades el valor del angle θ_1 és de 180º i el radi de curvatura R_1 és de $\frac{\sqrt{3}}{2}$ R. Tenint en compte que el centre de curvatura O_2 de la forma meridional ha d'ésser equidistant dels punts A, H i B, els valors de R_2/R i θ_2 són funció de d/R.

De les equacions (2), (3) i (7) es dedueix

$$c_1 = \frac{R_1}{h}\left(1 - \frac{1}{2K_r} + \left[\frac{1}{2K_r} - \frac{1}{2}(1-\cos\theta_2)\right]\frac{\sin(\theta_1/2)}{(\theta_1/2)}\right) \quad (25)$$

$$c_2 = \frac{R_1}{2h}\left(1 - \left[1 - K_r(1-\cos\theta_2)\right]\frac{\sin(\theta_1/2)}{(\theta_1/2)}\right) \quad (26)$$

$$c_i = c_i^* R/h \quad (27)$$

El factor d'escala c que es fa servir en el càlcul de σ_i^2 a l'expressió del desgast (equació 19) serà el màxim de c_1 i c_2. A partir dels assaigs d'avaluació de la caiguda de pressió transvalvular es coneix la secció real de pas A. Aquest valor referit a la màxima secció de pas A_o determina la relació d/R que permet de trobar el factor d'escala c per a cada pròtesi valvular de duramater. La mateixa Taula 2 indica els valors de R, h, d/R i c per a les vàlvules de duramater assajades.

5.4.- Assaigs accelerats d'envelliment

5.4.1.- Comprobació experimental de la teoria proposada sobre durada mitjana de vida a la fatiga

Els resultats experimentals obtinguts amb les pròtesis de duramater confirmen la teoria proposada i li asseguren una gran utilitat en el dissenv de noves pròtesis biològiques, donada la importància vital que té la durada de vida en aquestes vàlvules.

Per a unes característiques geomètriques i del material valvular donades, l'equació (19) calcula el desgast mitjà $E[D^*(t)]$. Els valors de σ_1, σ_2 i σ_3 es calculen en funció de c i c_n, per a una vàlvula determinada sotmesa a uns esforços de càrrega periòdics donats. De la mateixa manera els valors de S i μ venen determinats per les característiques de l'ona de pressió actuant sobre la pròtesi.

Per calcular teòricament la durada de vida serà necessari determinar prèviament els paràmetres j i J que intervenen a l'equació (19).

Per a la realització d'aquests assaigs accelerats de desgast es situen les pròtesis en el sistema cardiovascular simulat i s'augmenta el nivell de la pressió, registrant en oscil. loscopi o sobre paper les característiques de l'ona de pressió que actua. A partir d'elles es calculen els coeficients c_n del desenvolupament en serie de Fourier, el valor mitjà μ i el màxim S.

El valor dels paràmetres J i j, propis de cada material biològic, es determina experimentalment en els assaigs que a continuació es detallen. La pròtesi J26 ha estat sotmesa a la pressió indicada a la figura 12a, amb una amplitud de 178 kPa (1340 mmHg), a una freqüència de 2 Hz (120 ppm) i el trencament per fatiga s'ha produït després de N_J=345600 cicles (2955 minuts = 49.25 hores).

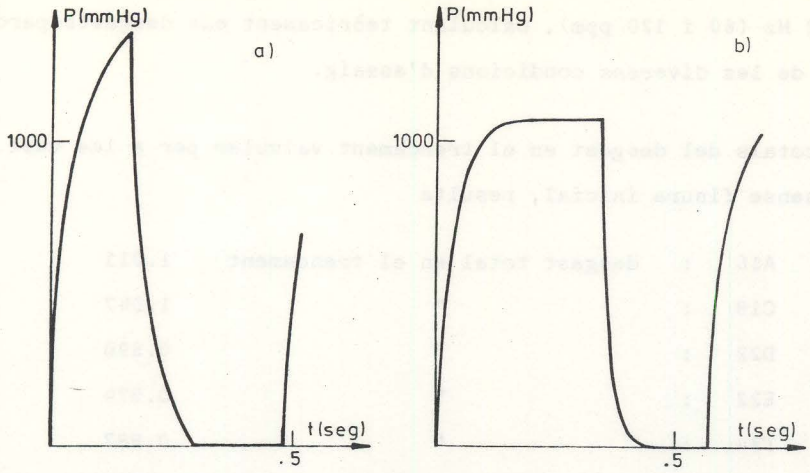

FIG. 12. ONES DE PRESSIÓ QUE CARREGUEN LES VÀLVULES a) J28, b) H24, RESPECTIVAMENT

A continuació s'ha sotmès a assaig la pròtesi H24 sota la pressió indicada a la figura 12b, amb una amplitud de 141 kPa (1060 mmHg), a una freqüència de 1.75 Hz (105 ppm), detectant-se el trencament després de N_H=2096325 cicles de funcionament (19965 minuts=332.75 hores).

D'acord amb les equacions (19) i (20) el trencament per fatiga es produeix quan

$$N.E[D^*(t)] = 1 \qquad (28)$$

El valor del paràmetre j que fa el cocient

$$\frac{\{N.E[D^*(t)]\}_J}{\{N.E[D^*(t)]\}_H}$$

igual a la unitat, és a dir que iguala els valors del desgast total en el moment del trencament en ambdues pròtesis, serà el propi del material de duramater assajat. El valor que es troba és de j=3.34, que està dintre dels valors corresponents a la majoria de materials biològics compresos entre 3 i 4.

Amb aquest paràmetre j i tenint en compte les equacions (19) i (28) s'obté per a J el valor de $J=4.887\cdot10^{29}$.

A continuació s'ha procedit a assajar en règim accelerat de pressió les vuit pròtesis de duramater restants a fi de provar la bondad de l'estimació teòrica proposada per a la durada de vida. Sis de les vuit estaven en perfecte estat de funcionament al principi dels assaigs accelerats, una (pròtesi I24) presentava un petit desgast quan va arrivar al laboratori, i a la pròtesi B18 se li va practicar una fisura circular de 0.65 mm de diàmetre, prèviament a la realització de l'assaig. D'aquesta forma es va poder estudiar l'evolució i l'efecte produït per aquest desperfecte sobre la durada de vida.

Per a realitzar l'estudi de forma més completa s'ha sotmès cada pròtesi a diferents per-

fils d'ona de pressió amb amplituds variant des de 88 a 266 kPa (660 a 2000 mmHg) i freqüències entre 1 i 2 Hz (60 i 120 ppm), calculant teòricament els desgasts parcials corresponents a cadascuna de les diverses condicions d'assaig.

Reunint els valors totals del desgast en el trencament valvular per a les vuit pròtesis sotmeses a assaig, sense fisura inicial, resulta

Pròtesi	A16	:	desgast total en el trencament	1.011
"	C18	:	"	1.047
"	D22	:	"	0.890
"	E22	:	"	0.974
"	F24	:	"	0.897
"	G24	:	"	0.869
"	H24	:	"	1.000
"	J26	:	"	1.000

Les desviacions de les diferents sumes de desgasts parcials al voltant del valor 1 estan totes elles dintre dels límits previstos, que tenen en compte l'error que es comet en la lectura del gruix del vel valvular ($\varepsilon_v < 4\%$) al no poder millorar la precisió de 0.01 mm amb l'instrument de lectura utilitzat. Aquest error que afecta al factor d'escala c es converteix en un 14% sobre la mesura del desgast acumulat, ja que l'exponent j val 3.34 a l'expressió del desgast.

Els assaigs realitzats amb les pròtesis I24 i B18 mostren en primer lloc la gravetat del desperfecte que presentava la vàlvula I24 quan es va rebre en el laboratori, i en segon lloc que la durada de vida a la vàlvula B18 ha quedat reduïda a la sisena part, aproximadament, degut a la fisura de 0.65 mm practicada inicialment. Es pot concloure que en el procés de desgast per fatiga és necessari un 81,5% del temps de vida total per arrivar a produir-se una escletxa equivalent a un cercle de 0.65 mm de diàmetre.

5.4.2.- Durada de vida estimada per les pròtesis de duramater assajades

En els apartats anteriors s'ha comprovat la teoria per a molt diferents ones de pressió i característiques geomètriques de les pròtesis assajades. Introduint com a dades d'entrada els valors de

- radi valvular
- forma geomètrica dels vels valvulars
- gruix dels vels
- característiques de l'ona de pressió

s'obté el nombre de cicles de vida que pot durar una pròtesi determinada.

Les característiques del radi, forma geomètrica i gruix dels vels s'agrupen en el factor d'escala c, únic per a cada vàlvula trivalvar confeccionada.

Les característiques de l'ona de pressió que han d'introduir-se a l'expressió teòrica del desgast son les corresponents als estats fisiològics, quan es vol determinar la durada d'una vàlvula col.locada a un pacient donat.

La figura 13 representa unes pressions ventricular esquerra i aòrtica típiques. La pressió diferencial que actua sobre la vàlvula aòrtica durant la diàstole és indicada a la mateixa figura. Aquest procés de pressions està caracteritzat completament per la seva densitat espectral, elegida en la forma representada a la figura 14. L'espectre discret correspon a la part periòdica i l'ample de banda correspon a la part no periòdica, amb els pics centrats a $\omega = \Omega$, ample de banda Δ i valor quadràtic mitjà a. Una descomposició idèntica és vàlida per a la pressió que actua sobre la vàlvula en posició mitral.

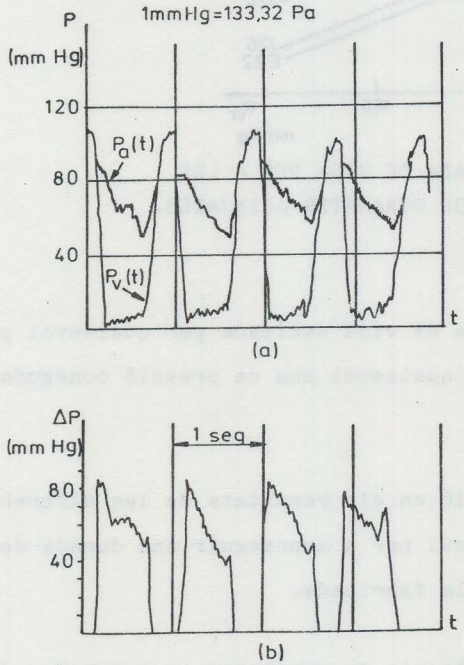

FIG. 13 a) PRESSIONS VENTRICULAR ESQUERRA I AÒRTICA TÍPIQUES
b) PRESSIÓ DIFERENCIAL AÒRTICA

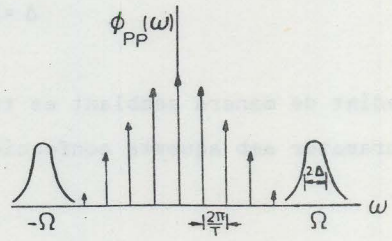

FIG. 14. DENSITAT ESPECTRAL DE LA PRESSIÓ

La figura 15 dona les característiques de durada de vida estimades per a les diferents vàlvules de duramater assajades (amb la condició de cap desgast inicial a les vàlvules I24 i B18), per a $\Omega = 20\ f_c$, $\Delta = \Omega$ i $a = 0.05\ P_m$, éssent f_c la freqüència cardíaca i P_m la pressió mitja.

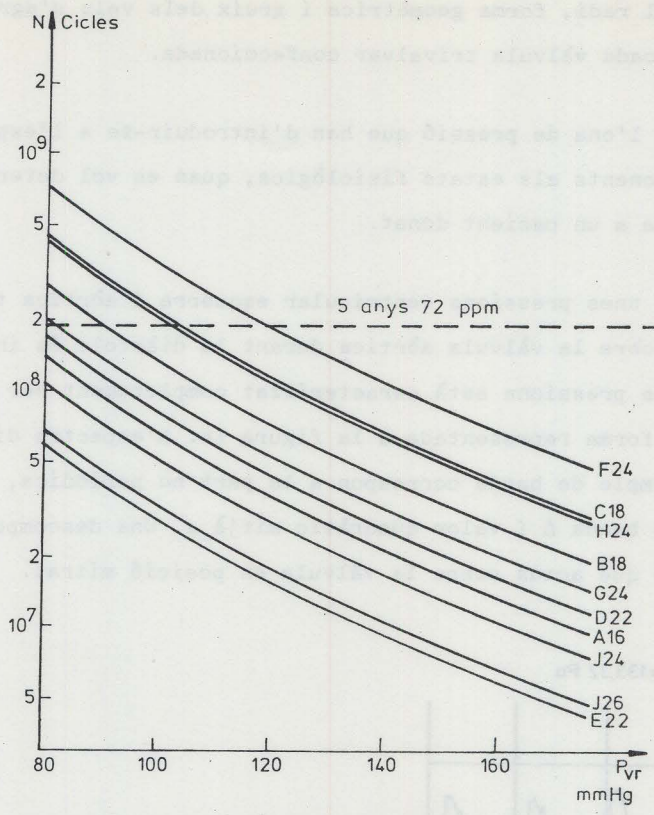

FIG. 15. ESTIMACIÓ DE LA DURADA DE VIDA PER A LES DIFERENTS VÀLVULES DE DURAMATER ASSAJADES.
$\Delta = \Omega$, $a = 0.05\ P_m$

Procedint de manera semblant es trobaria la durada de vida estimada per qualsevol pròtesi de duramater amb aquesta confecció valvular i per qualsevol ona de pressió coneguda previament.

Observant la figura 15 és evident la gran dispersió en els resultats de les diferents pròtesis i la necessitat d'un control de qualitat previ per a aconseguir una durada de vida mitjana a la fatiga que sigui òptima a cada vàlvula fabricada.

L'anàlisi de la falla valvular mecànica de les pròtesis de duramater, recuperades després de la reintervenció, mostra que les vàlvules fallen de la mateixa forma in-vivo que en els assaigs de durada de vida in-vitro, indicant que els assaigs provoquen artificialment el mateix mecanisme de falla que en les vàlvules implantades en pacients.

Amb aquests resultats analítics i experimentals queda justificada l'equivalència entre el desgast provocat per una hora d'assaig accelerat a sobrepressió i T_h hores amb la vàlvula sotmesa a les condicions normals fisiològiques.

Es disposa doncs d'uns assaigs accelerats veritables ja que :

a) es poden realitzar assaigs de durada raonablement curta que provoquin degradacions im - portants.

b) s'ha verificat l'existència d'una acceleració veritable, a partir dels resultats obtinguts en els assaigs sota diferents nivells de pressió (figura 16), podent relacionar el comportament sota condicions elevades i les condicions normals.

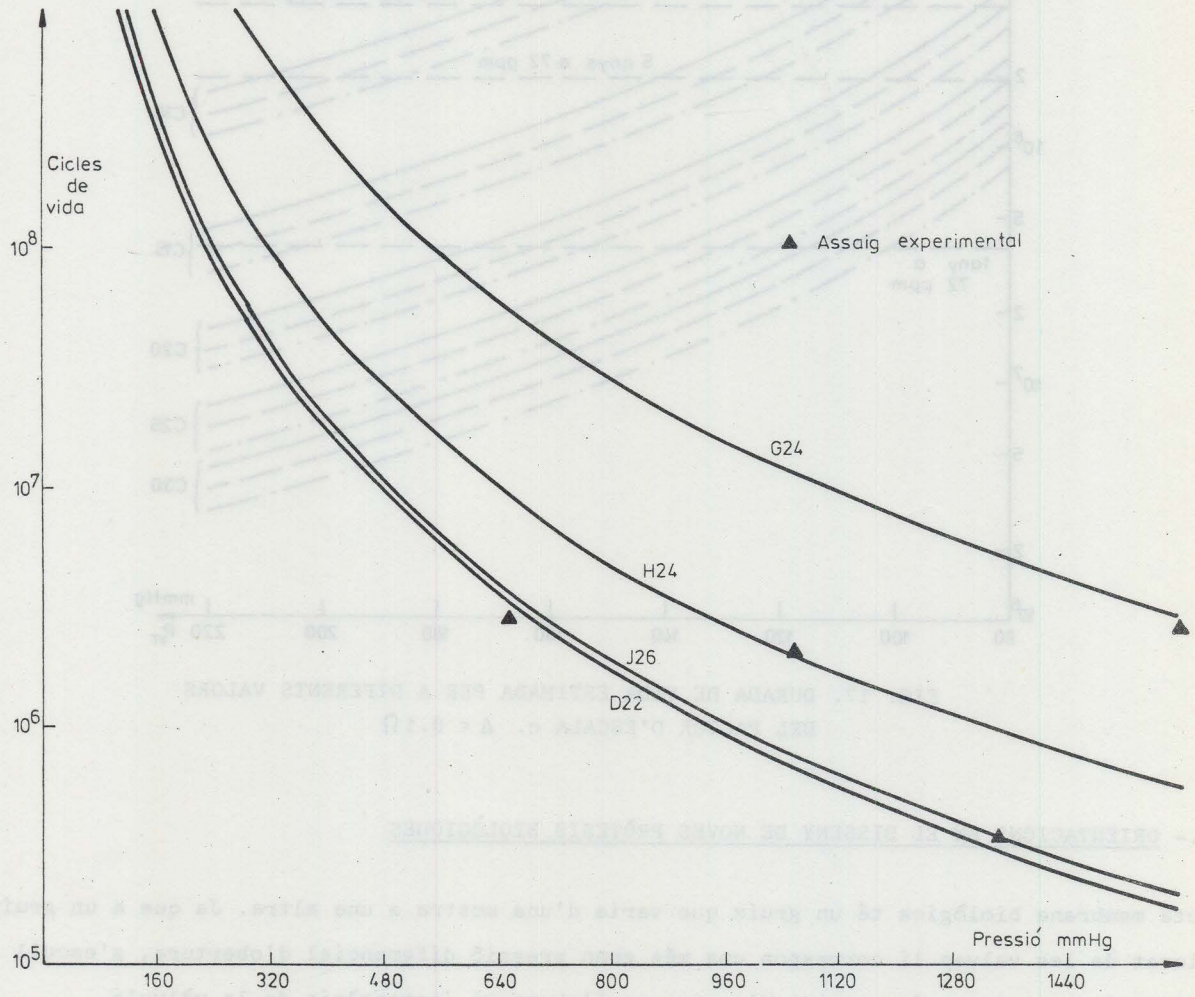

FIG. 16. VERIFICACIÓ D'UNA ACCELERACIÓ VERITABLE EN ELS ASSAIGS REALITZATS

Aquesta anàlisi permet de construir nomogrames com el de la figura 17, que ajuden al dis - seny de noves pròtesis valvulars.

La pràctica clínica confirma les prediccions teòriques donades per aquesta teoria, doncs les pròtesis de radi més petit tenen una resistència més gran al desgast. També a la cirurgia valvular hi han més problemes a les pròtesis implantades en posició mitral que a les pròtesis en posició aòrtica, degut a un valor més elevat dels esforços que actuen, tal com senyala analíticament la teoria proposada.

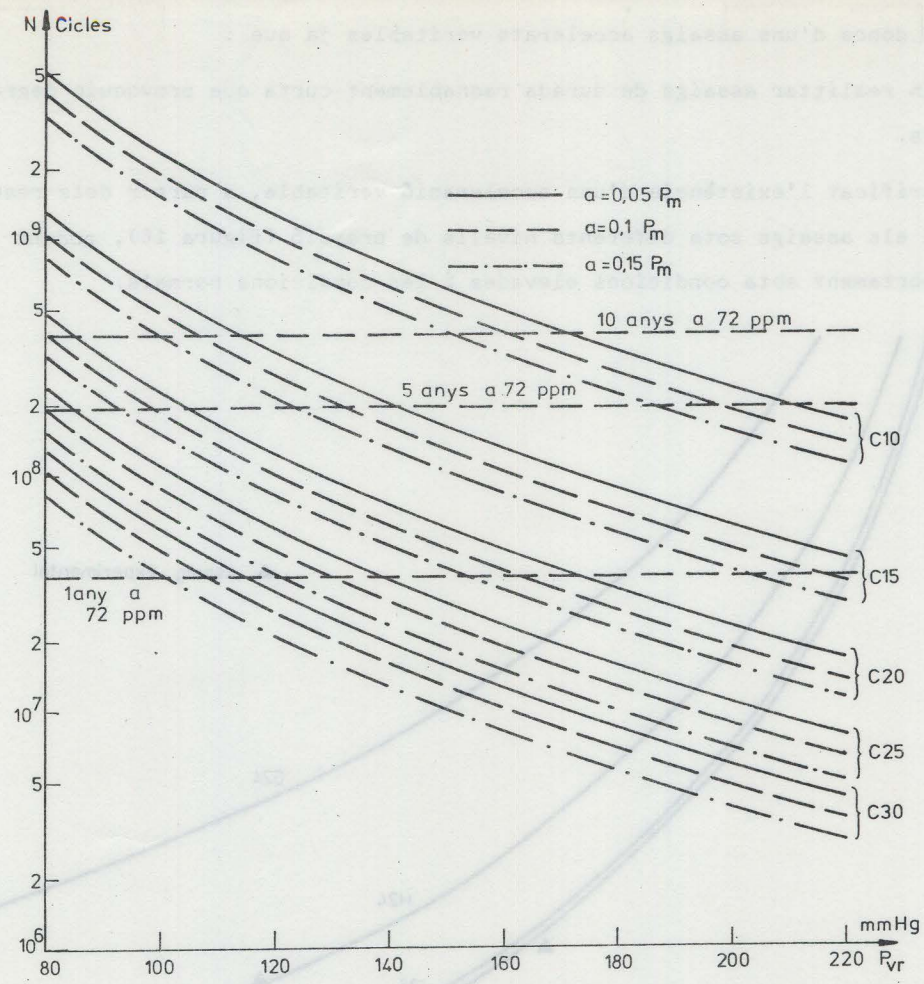

FIG. 17. DURADA DE VIDA ESTIMADA PER A DIFERENTS VALORS DEL FACTOR D'ESCALA c. $\Delta = 0.1\,\Omega$

6.- ORIENTACIONS EN EL DISSENY DE NOVES PRÒTESIS BIOLÒGIQUES

Tota membrana biològica té un gruix que varia d'una mostra a una altra. Ja que a un gruix elevat de les valves li correspon una més gran pressió diferencial d'obertura, s'escull en principi un gruix petit per tal d'assegurar l'obertura instantània de la vàlvula.

Amb aquest valor elegit del espessor h i coneixent el radi valvular R que necessitarà el pacient es calcula el factor d'escala c mínim que correspongui a una forma meridional òptima dels vels.

Amb aquesta dada i tenint en compte els nivells de pressió a que estarà sotmesa la pròtesi després de la substitució valvular, s'obté en el nomograma el nombre de cicles de vida esperats per a aquestes condicions.

Si s'estima que la durada no és adequada pel pacient, es selecciona una pròtesi valvular

amb un espessor més gran del vel, acceptant un valor lleugerement superior a la pressió necessària d'obertura valvular a cada cicle cardíac.

Les pròtesis biològiques, degut a la seva natura, presenten normalment variacions d'una mostra a una altra, pel que resulta imprescindible un control de qualitat a la fabricació. Es proposa el següent :

a) Mesura del espessor dels tres vels i comprovació de la seva uniformitat.

b) Mesura del reflux estàtic i comprovació de que es manté per sota de $8.4 \cdot 10^{-4}$ l/s (50 ml/min) per a una contrapressió de 21,5 kPa (160 mmHg).

c) Mesura de la resistència valvular i comprovació de que és adequada per a cada radi valvular. Serà suficient realitzar les mesures de la caiguda de pressió per als cabals de 300 l/s i 1500 l/s (5 l/min i 25 l/min, respectivament).

d) Determinació de la durada de vida estimada i comprovació de que supera un mínim adequat per a cada circunstància del pacient.

e) Qualsevol canvi a la confecció de la pròtesi o en el material utilitzat obligarà a realitzar un assaig accelerat d'envelliment, com l'indicat al apartat 5.4, a fi de determinar les noves constants a l'expressió que defineix el temps de vida mitjà a la fatiga. Un cop fet aquest assaig es repetirà el punt d) d'aquest control de qualitat.

7.- CONCLUSIONS

Amb el present treball s'ha obtingut l'expressió analítica que determina la durada mitjana a la fatiga en pròtesis trivalvars, després de justificar l'experiència clínica que el desgast per fatiga és un dels principals factors que afecten a la falla per trencament a les pròtesis biològiques.

Ha estat necessari l'estudi dels esforços que carreguen les pròtesis, aplicant el càlcul probabilístic d'estructures dinàmiques al trencament per fatiga del vel valvular. L'expressió és funció del senyal de pressió actuant, radi valvular, gruix i forma geomètrica dels vels, així com de les característiques del material utilitzat.

La bondad de la teoria proposada ha estat confirmada mitjançant els assaigs que s'han realitzat amb pròtesis de duramater, carregades amb diferents perfils d'ona i nivells de pressió. La validesa dels assaigs accelerats realitzats queda confirmada pel fet de que les falles per trencament de les pròtesis produïdes en els assaigs son molt semblants a les que tenen lloc a les vàlvules implantades en els pacients.

Si bé l'estudi de les calcificacions valvulars i reaccions inmunològiques no entra dintre

del treball presentat, els resultats obtinguts son de gran trascendència al permetre millorar el disseny, reduint al mínim la possibilitat de que alguna pròtesi biològica implantada deixi de funcionar per falla mecànica.

La determinació dels factors que influeixen en el desgast per fatiga, i la forma quantitativa en que afecten a aquest desgast, representa una important aportació a l'estudi de pròtesis biològiques. L'anàlisi feta permet la representació de nomogrames que faciliten l'elecció de la pròtesi per a cada pacient concret.

Donada la dispersió dels resultats obtinguts amb les vàlvules de duramater, resulta imprescindible fer un control de qualitat previ. Com a resultat del present treball es proposa la mesura de la resistència valvular, l'observació en el provador d'un bon comportament a l'obertura i tancament, així com l'estimació a priori de la vida a la fatiga mitjançant els nomogrames elaborats.

Els assaigs hidrodinàmics amb pròtesis de duramater han donat un nivell de refluxos despreciable. La característica caiguda de pressió-cabal és correcta, després de superar el control de qualitat.

Amb un disseny adequat, unes condicions de pressió no patològiques i el control de qualitat indicat, aquestes vàlvules de duramater poden tenir vides mitjanes d'uns 8 anys, éssent una bona solució alternativa a les pròtesis no biològiques, apart de les avantatges pròpies de tota vàlvula biològica.

El tema d'investigació és ampli, pero amb el present treball l'enginyeria novament ha fet una inestimable aportació a la resolució d'un tipus de malfuncionaments cardíacs tan extesos en els nostres dies.

NOMENCLATURA

a	: valor quadràtic mitjà	d	: paràmetre de la geometria valvular
A	: secció de pas real	D^*	: desgast per unitat de temps
A_e	: secció de pas efectiva	f_c	: freqüència cardíaca
A_o	: secció màxima que permet l'anell valvular	h	: gruix del material biològic
		i_c	: índex de comportament
c	: factor d'escala	j,J	: constants
c_i^*	: paràmetre de forma	$M(S,t)$	: nombre de pics per unitat de temps per sobre del nivell S
c_n	: coeficients en el desenvolupament de Fourier	N	: durada de la vàlvula
C_e	: coeficient orifici equivalent	n_j,N_j	: nombre de cicles

P : pressió

P_m : pressió mitjana

ΔP : caiguda de pressió

ΔP_s : pressió transmissora en el reflux

$P_{\dot{X}\ddot{X}X}$: densitat de probabilitat conjunta del procés $X(t)$ i de les seves derivades

Q : cabal

R : radi valvular

R_1, R_2 : radis de curvatura de la conformació valvular

S_j : amplitud de les tensions sinusoïdals

S_o : nivell de tensió per sota del qual el desgast és menyspreable

T : període

$\overset{\circ}{V}_R$: reflux

X : esforç

Δ : ampla de banda

Δ_j^* : desgast parcial

Δ^* : desgast total

ε_v : error en la lectura del gruix valvular

ϕ_{xx} : densitat espectral de $X(t)$

ϕ_{pp} : densitat espectral de $P(t)$

μ : valor mitjà de $X(t)$

$\sigma_1^2, \sigma_2^2, \sigma_3^2$: variàncies de $X(t)$, $\dot{X}(t)$ i $\ddot{X}(t)$, respectivament

θ_1, θ_2 : angles de la conformació valvular

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1 Bellhouse, B.J. i Bellhouse, F.H. "Fluid mechanic performance of five prosthetic mitral valves". Proc. First Intern. Symp. Mitral Valve. Paris, 1975.

2 Björk, V.O. i Henze, A. "Flow dynamics across the Björk-Shiley tilting disc valve in the mitral position". Proc. First Intern. Symp. Mitral Valve. Paris, 1975.

3 Black, M.M. "Development and testing of prosthetic heart valves : Cardiovascular simulation and life support systems". Proc. Symp. Perspective in Biomedical Engineering. Glasgow, 1972.

4 Blackshear, P.L. "Mechanical hemolysis in flowing blood". Biomechanics : Its Foundations and Objectives. Endewood Cliffs. Prentice Hall, 1970.

5 Broom, N.D. "Fatigue induced damage in glutaraldehyde preserved heart valve tissue". J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Vol. 76, n.2, pp. 202-211, 1978.

6 Caminal, P. "Análisis y caracterización de prótesis valvulares cardíacas biológicas : Aplicación a las prótesis de duramadre". Tesis doctoral. Univ. Polit. Barcelona. Junio 1930.

7 Clark, R.E. et al. "Accelerated fatigue testing of prosthetic heart valves". Surgical Forum (V.S.), Vol. 26, pp. 242-43, 1975.

8 Chong, P.K. et al. "Stress analysis of normal human aortic valve leaflets during diastole". Biomat. Med. Dev. Art. Organs 1, pp. 307-323, 1973.

9 Edwards Laboratories. "Glutaraldehyde preserved flexible support mounted xenografts". 6/75 106034-3 Rev. A, 1976.

10 Flügge, W. "Handbook of engineering mechanics". Mc. Graw Hill Book Co., New York, 1962.

11 Gabbay, S. et al. "In vitro hydrodynamic comparison of mitral valve prostheses at high flow rates". J. Thor. Cardiovasc. Surg. Vol. 76, n.6, pp. 771-787, 1978.

12 Gorling, R. i Gorling, S.G. "Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves and central circulatory shunts". Am. Heart J. 41, pp. 1-29, 1951.

13 Gould, P.L. et al. "Stress analysis of the human aortic valve". Proc. Nat. Symp. Computerised Structural Analysis and Design. G. Wash. Univ. USA, 1972.

14 Guyton, A.C. "Tratado de fisiología médica". N.E. Interamericana. México, 1971.

15 Hamid, M.S. i Ghista, D.N. "Finite element analysis of human cardiac structures". Finite element methods in engineering. Clarendon Press. Sydney, 1974.

16 Haviland, R.P. "Techniques de fiabilité et durée de vie des equipments". Ed. Eyrolles. Paris, 1966.

17 Henze, A. et al. "Regurgitation and hemolysis in artificial heart valves". Scand. J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 8, pp. 167-175, 1974.

18 Igo, S. et al. "Theoretic considerations for in-vitro evaluations of cardiac assist and replacement devices, I : Design of a mechanical circulatory analog". 11th Intern. Conf. Med. Biolog. Engin., Otawa, 1976.

19 Kamiya, A. et al. "Effects of unphysiological factors on cardiac output regulation during artificial heart pumping". I.E.E.E. Trans. Biomed. Engin. Vol. BME-22, n.3, pp.238-245, 1975.

20 Lin, Y.K. "Probabilistic theory of structural dynamics". Mc Graw Hill, New York, 1967.

21 Massey, B.S. "Mechanics of fluids". New York : Van Nostrand, 1970.

22 Miner, M.A. "Cumulative damage in fatigue". J. of Applied Mechanics, Vol. 2, Trans. ASME, Vol. 57, pp. 159-163, 1945.

23 Morillo, F., Fiz, L., Paravisini, J. "Sustitución mitral por válvula de duramadre". Revista Española de Cardiología, Vol. 32, pp. 51-56, 1979.

24 Nolan, S.P. "Flow characteristics of mitral valvular prostheses : Ball, disc and xenograft". Proc. First Intern. Symp. Mitral Valve. Paris, 1975.

25 Paris, P.C. i Erdogen, F. Trans. Am. Soc. Mech. Engrs. J. bas. Eng. 85, 528, 1963.

26 Phyllips, W.M. et al. "The development of a total artificial heart". Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, pp. 184-188, 1977.

27 Powell, E. "Infections associated with prosthetic heart valves". Engineering and Science Review, Vol. XXIII, n.4, Spring-Summer, 1980.

28 Rainer, W.G. et al. "Critical evaluation of cloth-covered prosthetic aortic valve using high speed cinematography". Proc. 10th Annual Rocky Mountain Bioeng. Symp. 1973.

29 Rainer, W.G. et al. "Some comments on heart valve testing and other observations". Med. Instrumen. vol. 11, n.2, pp. 104-106, 1977.

30 Reul, H. i Ghista, D.N. "Optimum prosthetic aortic leaflet valve : Design criteria, prototype design and in vitro tests". 11th Intern. Conf. Med. Biolog. Eng., Otawa, 1976.

31 Samartín, A. "Vibraciones aleatorias en la ingeniería civil". Coleg. Ofic. Ing. C.C. y P., Madrid, 1974.

32 Shames, I.H. "La mecánica de los fluidos". Ed. del Castillo, S.A., Madrid, 1974.

33 Taylor, D.E.M. i Whamond, J.S. "Velocity profiles and impedance of prosthetic mitral valves". Proc. First Intern. Symp. Mitral Valve, Paris, 1975.

34 Wieting, D.W. "In vitro flow studies of a Lillehei-Kaster pivoting disc valve". 11th Intern. Conf. Med. Biolog. Eng., Otawa, 1976.

35 Willis, M.S. "A simple mock circulatory system for testing artificial left ventricles". 23rd ACEMB, Washington, 1970.

36 Wright, J.T.M. "Flow dynamic in prosthetic valves. An assessment of hydrodynamic performance". Proc. First Intern. Symp. Mitral Valve, Paris, 1975.

37 Yang, S.S. et al. "Cardiac catheterization data to hemodynamic parameter". F.S. Davis Co., Phyladelphia, 1974.

38 Zerbini, E.J. "Cardiac valve replacement by homologous duramater valve". World Congress of Cardiology, Tokio, 1978.