



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

**CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE
DI VALVOLE CARDIACHE MECCANICHE
ATTRAVERSO
FONOCARDIOGRAFIA AD ULTRASUONI**

Relatore:

Ch.mo Prof. Andrea BAGNO

Correlatori:

Prof. Vittorio PENGÒ

Prof. Gino GEROSA

Laureanda:

Francesca PALMA

Padova, 25 ottobre 2011

*A mamma, Marta
e a chi guarda da altri lidi.*

INDICE

SOMMARIO	1
INTRODUZIONE	3
1. IL CUORE E LE VALVOLE CARDIACHE.....	5
1.1 Anatomia del Cuore	5
1.2 Ciclo Cardiaco	7
1.3 Le Valvole Cardiache.....	9
1.3.1 Patologie delle valvole cardiache.....	10
1.3.1.1 Stenosi aortica	11
1.3.1.2 Insufficienza Aortica	13
1.3.1.3 Stenosi Mitralica	13
1.3.1.4 Insufficienza Mitralica	14
1.3.2 Strumenti per la diagnosi delle valvulopatie	14
1.3.2.1 L'Ecocardiografia.....	15
1.3.2.2 La Radiografia.....	16
1.3.2.3 L'Elettrocardiogramma	18
1.3.2.4 L'auscultazione	20
1.3.2.5 La Fonocardiografia	22
2. PROTESI VALVOLARI CARDIACHE.....	25
2.1 Protesi Valvolari Meccaniche	25
2.1.1 Storia delle Valvole Meccaniche	26
2.1.2 Modelli Valvolari.....	29
2.1.2.1 St Jude Regent.....	29
2.1.2.2 Sorin Bicarbon Overline.....	30
2.1.2.3 Carbomedics Top Hat.....	31
2.1.2.4 On-X.....	32
2.1.2.5 Medtronic Advantage	32
2.2 Valvole Cardiache Biologiche	33
2.2.1 Ingegneria tessutale per la produzione di valvole biologiche.....	35
2.3 Trombosi delle protesi valvolari cardiache	36
2.3.1 Cinefluoroscopia	37
2.3.2 Ecocardiografia transtoracica.....	37
2.3.3 Ecografia transesofagea	38
2.4 Fonocardiografia per la diagnosi di trombosi valvolari.....	39
3. MATERIALI E METODI.....	51
3.1 Sheffield Pulse Duplicator	51
3.2 Strumentazione per l'acquisizione del segnale fonocardiografico	53
3.2.1 Scheda Audio NI PCI-4462	53
3.2.2 Condenser Microphone Model 426B03	54

3.2.3	National Instruments – LabView SignalExpress	55
3.3	Reti Neurali Artificiali	58
3.3.1	Modelli di Rete Neurale	61
3.3.2	Paradigmi di apprendimento	62
3.3.2.1	L'algoritmo di backpropagation	64
3.3.3	Aspetti Implementativi	68
4.	CLASSIFICAZIONE DEI DATI IN VITRO	71
4.1	Il set-up sperimentale	71
4.2	Classificazione	74
5.	CLASSIFICAZIONE DEI DATI IN VIVO	91
5.1	Acquisizione e analisi dei segnali in vivo	91
5.2	Problematiche legate ad acquisizione in vivo	96
CONCLUSIONI		97
BIBLIOGRAFIA		99
RINGRAZIAMENTI		103

SOMMARIO

L'obiettivo di questa tesi sperimentale è la realizzazione di uno strumento atto al monitoraggio funzionale di protesi valvolari meccaniche *in vivo* per la diagnosi precoce di trombosi valvolare.

Le valvole meccaniche, pur garantendo una lunga durata, sono spesso soggette a eventi trombotici che compromettono il corretto funzionamento del dispositivo protesico e portano pertanto alla necessità di sostituzione chirurgica.

Gli strumenti diagnostici disponibili attualmente sono in grado di rilevare la presenza di trombi sulla valvola solo quando questi hanno ormai raggiunto dimensioni considerevoli o hanno compromesso definitivamente il funzionamento della protesi. Per questo è necessario lo sviluppo di un sistema capace di segnalare in modo efficiente la presenza di formazioni trombotiche, anche di piccole dimensioni. Tale sistema è incentrato sull'acquisizione di segnali sonori, emessi dalla protesi in fase di chiusura dei lembi e registrati attraverso fonocardiografia, e sull'analisi dei corrispettivi spettri di potenza.

Questo studio prevede l'implementazione di algoritmi di classificazione basati sugli spettri di potenza, che possano assegnare ad ogni dispositivo valutato una precisa classe di funzionamento e che siano quindi d'ausilio al medico nella gestione post-operatoria del paziente. Conoscendo con precisione lo stato funzionale della valvola meccanica, si potrà infatti intraprendere con maggior accuratezza la terapia farmacologica.

In questa lavoro, è stata considerata la protesi meccanica St. Jude Regent, dalla quale è stato acquisito il segnale fonocardiografico *in vitro*, esteso al range dell'ultrasuono. Questo segnale è stato poi utilizzato nella messa a punto di classificatori (reti neurali artificiali) con lo scopo di riconoscere la presenza di formazioni trombotiche di diverso peso e diversa posizione sulla protesi. Si è anche compiuto l'ulteriore tentativo di classificare la funzionalità di protesi valvolari meccaniche *in vivo* su paziente.

INTRODUZIONE

Le patologie a carico delle valvole cardiache, chiamate valvulopatie, sono largamente diffuse nel mondo occidentale. Quando possibile si cerca di riparare la valvola malata attraverso valvuloplastica ma, il più delle volte, l'unica alternativa possibile è la sostituzione mediante un dispositivo protesico.

Al giorno d'oggi sono disponibili protesi meccaniche, sul mercato ormai dalla seconda metà del '900, e protesi biologiche, di derivazione animale o umana. Le valvole biologiche permettono di avere un profilo emodinamico molto vicino a quello fisiologico; presentano però limitata durata: dopo 15-20 è necessario sostituire la valvola a causa della calcificazione dei lembi che ne compromette il funzionamento.

D'altro canto, le protesi meccaniche, pur garantendo una durata anche di circa 30 anni, sono spesso interessate da formazioni trombotiche che ne limitano la funzionalità e possono generare casi di tromboembolismo con compromissione della salute del paziente. Per allontanare questo problema, il portatore di valvola meccanica è costretto ad assumere una terapia farmacologica anticoagulante orale (TAO) a vita. Questo lo costringe a controlli ematologici frequenti, durante i quali si valuta il tempo di protrombina (PT) (tempo necessario perché si formi il coagulo in risposta a determinate sostanze). L'indice utilizzato per valutare la fluidità del sangue è il rapporto tra il tempo di protrombina del paziente e il tempo di protrombina medio, calcolato su plasma normale (INR).

Importante in questa terapia è calibrare la dose di anticoagulante perché, anche se lo scopo è quello di non portare alla formazione di trombi sul dispositivo protesico, il paziente sottoposto a una TAO troppo aggressiva rischia emorragie.

L'INR è un indice solo indiretto del corretto funzionamento valvolare, in quanto nulla dice sull'effettiva mobilità dei lembi. Quest'informazione, così come la dinamica del sangue attraverso la protesi, può essere ottenuta mediante ecocardiografia, esame sostenuto annualmente dai pazienti portatori di valvola meccanica. Durante questo accertamento, viene valutato il "gradiente trans valvolare", indice di performance del dispositivo. È noto

però che questo dato assume valori anomali solo in caso di grave stenosi, quindi nel momento in cui lo stato di salute del paziente è già compromesso.

È essenziale quindi ideare un metodo di controllo alternativo che permetta una valutazione più frequente ed efficace del funzionamento della protesi, dando la possibilità di agire con largo anticipo, in caso di sospetta trombosi valvolare, attraverso terapia farmacologica.

Questa possibilità non sembra poi così remota visti i risultati ottenuti dai test effettuati grazie alla collaborazione tra il Dipartimento dei Processi Chimici per l'Ingegneria e il Centro di Cardiocirurgia del Policlinico Universitario di Padova.

Queste ricerche si sono fondate sull'analisi dei suoni prodotti dalla protesi meccaniche *bileaflet in vitro*, misurati mediante fonocardiografia. Dai segnali acquisiti è stato valutato lo spettro di potenza che, dopo specifiche analisi, ha permesso d'individuare la presenza di formazioni trombotiche e di classificarne posizione ed entità.

Dalla letteratura si può inoltre evincere che il segnale sonoro prodotto dalle protesi meccaniche ricade non solo nel range dell'udibile (20-20000 Hz) ma anche nell'ultrasuono (>20 kHz). Per questo è stato intrapreso un percorso d'analisi del segnale esteso a questo particolare tipo di frequenze, volto alla classificazione funzionale dei diversi modelli di valvola meccanica. Il fine di queste indagini sarà l'analisi dei segnali prelevati direttamente da pazienti portatori di protesi valvolare, per poter mettere a punto un valido strumento per la diagnosi precoce di trombosi valvolare e per la valutazione continua delle funzionalità della valvola.

Questo lavoro si inserisce nel contesto sopra citato, attraverso la simulazione *in vitro* di diverse classi di funzionalità protesica, usando lo *Sheffield Pulse Duplicator*, e l'acquisizione dei suoni prodotti dalle valvole, mediante trasduttore ad ultrasuoni.

Sono stati poi implementati algoritmi per la classificazione dei segnali; tali algoritmi sono stati testati su segnali fonocardiografici acquisiti su pazienti del Servizio di Prevenzione e Terapia della Trombosi dell'ospedale dei Colli di Padova.

1. IL CUORE E LE VALVOLE CARDIACHE

1.1 Anatomia del Cuore

Il cuore è un organo costituito da tessuto muscolare striato involontario, a forma di tronco piramidale rovesciato, il cui peso varia tra i 21 gr in media nel neonato e i 250 e 300 grammi rispettivamente nella donna adulta e nell'uomo adulto. È situato nella cavità toracica, precisamente nel mediastino medio, dietro lo sterno; esso è supportato dal pericardio, una struttura divisa in pericardio esterno fibroso e pericardio interno sieroso, che ha il compito di proteggere il cuore e limitarne la distensibilità.

La parete cardiaca, compatibilmente ai vasi sanguigni, è formata da tre tonache, una esterna, una mediana e una interna. Lo strato esterno è l'epicardio, costituito da tessuto connettivo e mesotelio. Lo strato nel mezzo è il miocardio, rappresentato in gran parte da fibre muscolari completate da tessuto connettivo, vasi e nervi. La parete interna è invece costituita dall'endocardio, cellule endoteliali e tessuto connettivo, ricco di fibre elastiche e di collagene.

Il cuore (Figura 1.1) è l'organo centrale dell'apparato circolatorio ed è a tutti gli effetti una pompa: il suo compito è di ricevere sangue carico di CO₂ e reindirizzare quello ossigenato a tutti i distretti corporei. Esso è costituito da quattro camere distinte: due atri e due ventricoli. Gli atri e i ventricoli sono separati rispettivamente dal setto interatriale e interventricolare, che garantiscono una divisione netta tra cuore destro e cuore sinistro; l'atrio e il ventricolo di entrambe le parti del cuore invece comunicano mediante le valvole atrioventricolari. I ventricoli, le camere inferiori del cuore, comunicano con la circolazione sistemica e polmonare attraverso le valvole semilunari.

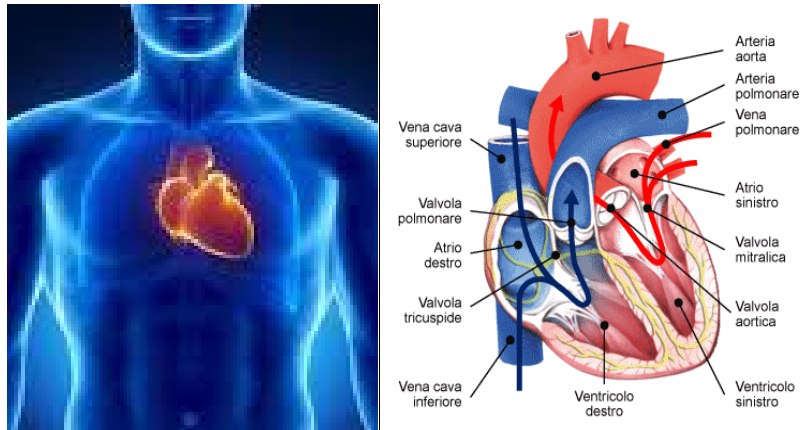


Figura 1.1: posizione e anatomia del cuore.

L'atrio destro riceve il sangue carico di anidride carbonica dalla circolazione sistemica attraverso la vena cava, lo pompa al ventricolo che lo invia alla piccola circolazione; qui il sangue viene ossigenato e immesso nella vena polmonare, la quale comunica con l'atrio sinistro. Il sangue ossigenato passa così al cuore sinistro e da questo alla circolazione sistemica attraverso la valvola semilunare aortica che unisce il ventricolo e l'aorta.

Il tessuto muscolare cardiaco ha uno spessore variabile tra atri e ventricoli; lo spessore minimo è caratteristico degli atri, dovendo essi compiere un lavoro limitato, mentre raggiunge il massimo nel ventricolo sinistro, il quale deve vincere la pressione sistemica per immettere il sangue nell'aorta.

L'efficacia del cuore come pompa centrale dell'apparato circolatorio è garantita dal sistema di conduzione cardiaco, che permette all'organo di contrarsi autonomamente. Esso è composto da diverse strutture, che consentono l'alternanza ordinata di contrazione e rilassamento delle camere cardiache, tutte capaci di scarica spontanea (Figura 1.2).

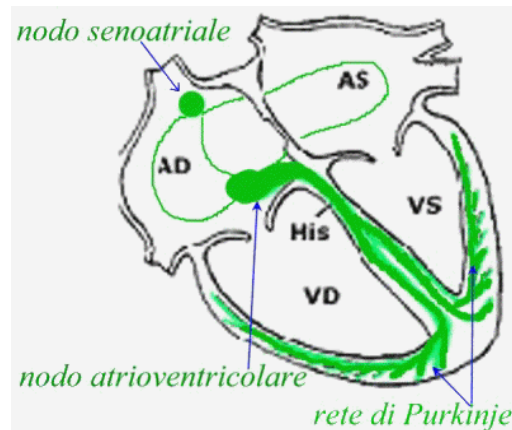


Figura 1.2: sistema di conduzione dell'impulso elettrico cardiaco.

La contrazione inizia nel nodo seno atriale (nodo SA), naturale pacemaker cardiaco. È situato alla giunzione tra la vena cava superiore e l'atrio destro e depolarizza con una frequenza maggiore rispetto agli altri elementi del sistema di conduzione, caratterizzando la frequenza di pulsazione cardiaca, che normalmente si aggira attorno ai 70 battiti per minuto (bpm).

Dal nodo SA l'impulso passa rapidamente, tramite le vie atriali internodali, al nodo atrioventricolare (nodo AV), che si trova nella parte posteriore destra del setto interatriale e rappresenta l'unica via di conduzione tra atri e ventricoli. Il nodo AV continua con il fascio di His, si divide poi in due branche che, correndo lungo il setto interventricolare, si snodano sotto l'endocardio ed entrano in contatto con il sistema di Purkinje, le cui fibre si estendono lungo tutte le parti del miocardio ventricolare.

Durante la propagazione del potenziale cardiaco si generano delle differenze di potenziale (ddp), variabili nel tempo e nello spazio, che possono essere registrate grazie ad elettrodi posti sulla pelle. Ciò che si ottiene è una serie di onde e complessi, positivi e negativi, che insieme costituiscono l'elettrocardiogramma (ECG).

1.2 Ciclo Cardiaco

Tutto ciò che avviene tra un battito e il successivo fa parte del ciclo cardiaco: in questo lasso temporale tutte le camere cardiache devono contrarsi, periodo di sistole, e rilassarsi, diastole (Figura 1.3).

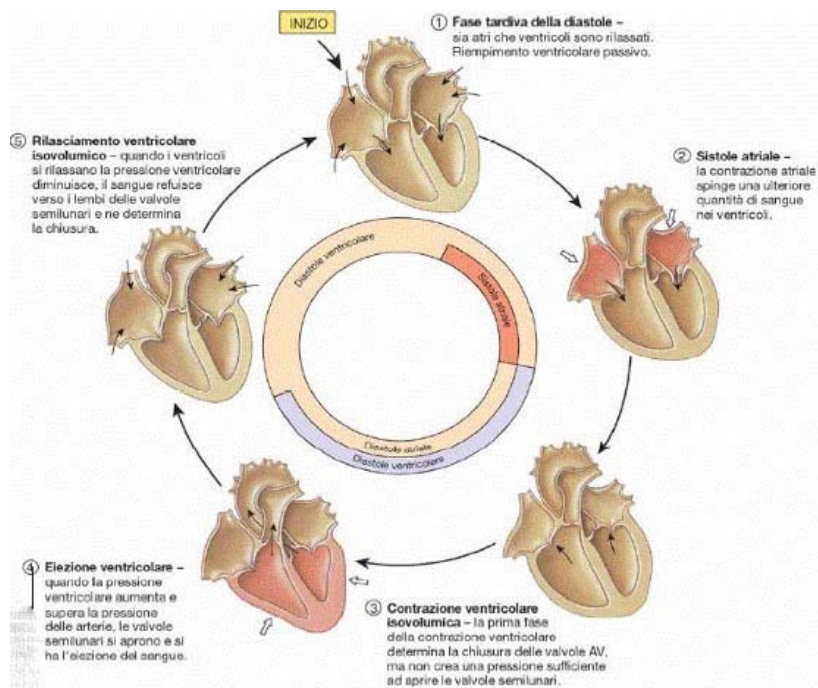


Figura 1.3: le fasi principali del ciclo cardiaco.

Nella fase iniziale del ciclo cardiaco, momento terminale della diastole, atri e ventricoli sono rilassati, le valvole AV sono aperte mentre quelle semilunari sono chiuse; il sangue affluisce agli atri e da questi, circa il 70% raggiunge passivamente i ventricoli.

Il ciclo prosegue con la sistole atriale, durante la quale la muscolatura delle due camere superiori si contrae, permettendo la spinta del sangue residuo nei ventricoli. In questa fase si ha un lieve rigurgito di sangue nelle vene, nonostante la contrazione atriale occluda parzialmente gli orifizi di collegamento tra queste ultime e il cuore.

Quando i ventricoli sono pieni di sangue e le valvole AV si chiudono, si entra nella fase di sistole ventricolare che può essere suddivisa in due momenti principali: la contrazione ventricolare isovolumetrica e l'eiezione ventricolare.

La prima (contrazione isovolumetrica) è caratterizzata da un leggero accorciamento delle fibre muscolari delle camere inferiori del cuore che provoca un repentino aumento della pressione intraventricolare; questa fase dura finché la pressione nel ventricolo non supera la pressione dell'arteria cui è collegato, 80 mmHg per l'aorta e 10 mmHg per l'arteria polmonare: le valvole semilunari a questo punto si aprono permettendo al sangue di fluire verso una zona a minor pressione.

L'apertura della valvola aortica e della valvola polmonare segna l'inizio dell'eiezione ventricolare: lo svuotamento dei ventricoli è inizialmente rapido ma rallenta con il progredire della sistole.

In questa fase del ciclo cardiaco la pressione ventricolare raggiunge il picco massimo, 120 mmHg per quello sinistro e 25 mmHg per quello destro, e ricomincia poi la sua discesa. Al termine dell'eiezione ventricolare le valvole semilunari si chiudono per evitare un flusso retrogrado; nella sistole i ventricoli, in condizione di riposo, pompano circa 70-90 ml di sangue, che non rappresenta però il volume totale del sangue presente al loro interno: una frazione, circa 50 ml, rimane nelle camere cardiache.

Si entra poi nella fase di prima diastole, il rilassamento ventricolare isovolumetrico, caratterizzata da una discesa rapida della pressione ventricolare e dalla chiusura delle valvole semilunari. Il rilassamento termina quando la pressione nei ventricoli diventa minore di quella atriale, cosa che provoca l'apertura delle valvole atrioventricolari e il riempimento dei ventricoli, inizialmente rapido per poi diventare lento ma continuo, in una fase chiamata diastasi [1].

1.3 Le Valvole Cardiache

Le valvole cardiache (Figura 1.4) sono strutture fibrose in grado di controllare il passaggio del sangue attraverso gli orifizi, che uniscono gli atri ai ventricoli e questi ultimi alle grandi arterie, grazie alla loro capacità di aprirsi e chiudersi in modo coordinato al battito cardiaco.

Le valvole che separano le camere cardiache sono dette atrioventricolari (AV), più precisamente mitrale e tricuspidale.

La valvola mitrale collega atrio e ventricolo sinistro; è costituita da due lembi di endocardio, il tessuto interno del cuore, formato da epitelio e tessuto connettivo ricco di fibre elastiche e collagene. Il suo diametro è di circa 30 mm e la sua area di orifizio raggiunge i 4-6 cm².

La valvola tricuspidale, come suggerisce il nome, è costituita da tre lembi di endocardio e collega le camere del cuore destro; ha un diametro di circa 12 mm.

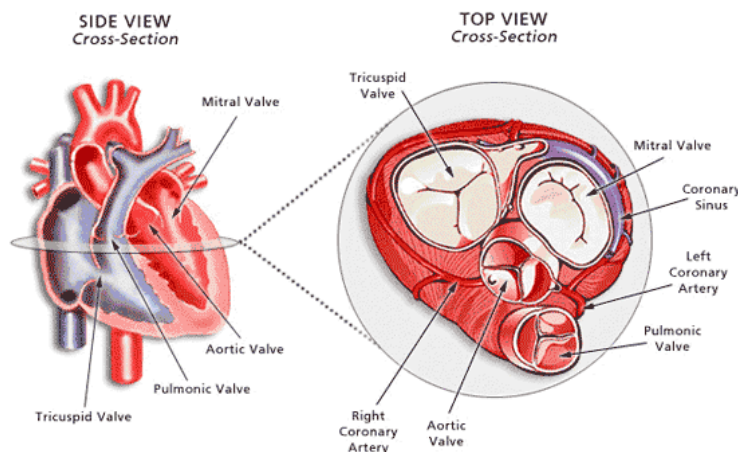


Figura 1.4: vista laterale e dall'alto delle valvole cardiache.

Sui lembi di entrambe le valvole AV s'insinuano le corde tendinee, strutture che originano dai muscoli papillari e impediscono la protrusione delle cuspidi negli atri durante la sistole ventricolare e il conseguente reflusso sanguigno.

Le valvole atte a separare i ventricoli dalle arterie sono note come valvole semilunari (SL); esse sono costituite da tre lembi di endocardio a forma di semiluna, con un caratteristico ispessimento fibroso.

La valvola aortica regola il flusso verso la circolazione sistemica ed ha un diametro di circa 20 mm mentre la valvola polmonare regola il flusso verso la piccola circolazione ed ha anch'essa un diametro di circa 20 mm.

Le valvole SL, al loro massimo grado di apertura, non aderiscono alle pareti dei vasi grazie alla presenza di piccole tasche, i seni di Valsalva, nei quali si creano dei vortici che mantengono le valvole in una posizione mediana. Terminata l'eiezione ventricolare, il flusso sanguigno s'inverte per permettere la rapida chiusura delle valvole.

1.3.1 Patologie delle valvole cardiache

Le valvole cardiache possono andare incontro a malattie chiamate valvulopatie; queste si dividono in due categorie: stenosi e insufficienza valvolare. Entrambe le patologie possono essere croniche, se sono presenti fin dalla nascita e si manifestano lentamente, o acute quando si manifestano nel corso della vita, solitamente instaurandosi con velocità; nel primo caso l'organismo è in grado di mettere in atto dei meccanismi di compenso mentre nel secondo caso la rapidità della comparsa della malattia non permette alcun compenso fisiologico.

La stenosi è un restringimento dell'orifizio valvolare che rende il passaggio del sangue difficoltoso e incrementa di conseguenza la pressione nella cavità a monte della valvola, provocando ipertrofia ventricolare, nel caso di valvole SL, o dilatazione atriale, nel caso di valvole AV.

L'insufficienza occorre quando la valvola non è in grado di garantire la completa separazione tra le camere cardiache o tra i ventricoli e i vasi, in situazione di valvola chiusa; questo avviene per anomalie dei lembi valvolari o delle strutture a essi collegate e provoca l'instaurarsi di un flusso retrogrado. Se l'insufficienza è cronica, nella cavità a monte della valvola, si manifesta una dilatazione causata dal sovraccarico di volume sanguigno; nel caso d'insufficienze acute in genere si ha un aumento della pressione nella camera che riceve il flusso inverso, ma la contrattilità rimane pressoché normale.

Le valvulopatie acute, o acquisite, hanno diverse cause: degenerativa, causate dall'usura delle strutture valvolari; infettiva, in seguito a endocarditi; ischemica, causate da infarto acuto del miocardio; traumatica, anche se molto rara, e secondaria a una significativa dilatazione dei ventricoli o dei grandi vasi.

Al giorno d'oggi la causa più frequente di patologie valvolari acute è la degenerazione dei tessuti, dovuta soprattutto all'invecchiamento della popolazione. I sintomi sono in genere caratteristici della specifica valvulopatia e compaiono tardivamente: il paziente rimane a lungo asintomatico e quando l'organismo evidenzia la presenza di disfunzioni, la situazione risulta già compromessa.

L'incidenza di patologie valvolari nel cuore destro e nel cuore sinistro è molto diversa: nel primo vige un regime pressorio piuttosto basso e le malattie valvolari sono rare e in genere congenite. Nel cuore sinistro, collegato alla circolazione sistemica, il regime pressorio è superiore e le disfunzioni della valvola mitralica o aortica sono più frequenti.

1.3.1.1 Stenosi aortica

La stenosi aortica è caratterizzata da un'ostruzione nell'efflusso del sangue dal ventricolo sinistro verso l'aorta; può essere congenita o acquisita. La più frequente stenosi aortica congenita è rappresentata dalla valvola aortica bicuspidale, in cui i lembi valvolari sono due e non tre; in questo caso l'ostruzione non è subito significativa, ma si sviluppa col tempo a causa della turbolenza del flusso attorno alla struttura valvolare che genera fibrosi con conseguente restringimento dell'orifizio. Un altro tipo di stenosi congenita è la valvola monocuspide con un piccolo orifizio eccentrico.

La patologia acquisita è di origine degenerativa o reumatica (Figura 1.5). Nel primo caso la stenosi è l'esito di un processo fibrocalcifico, durante il quale viene depositato calcio sulle cuspidi; questa patologia è frequente negli anziani. La stenosi reumatica è invece il risultato della febbre reumatica, malattia infiammatoria acuta; si presenta in genere con fusione delle commessure, riducendo così l'orifizio valvolare, ispessimento e retrazione delle cuspidi.

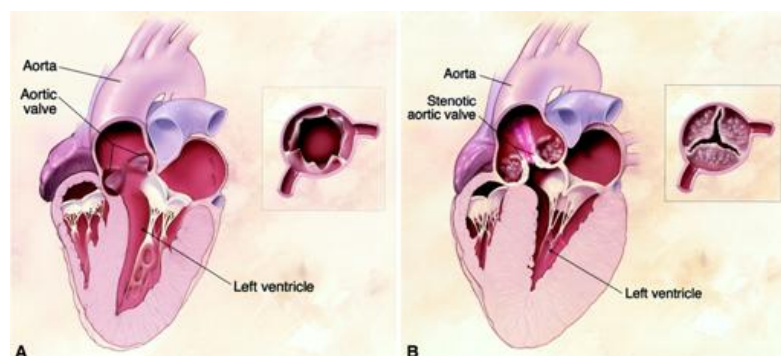


Figura 1.5: valvola aortica sana (a) e valvola aortica stenotica (b).

L'area orifiziale effettiva (EOA) è in genere di 2-3 cm²; la stenosi è lieve se l'EOA è maggiore di 1.5 cm², moderata se è compresa tra 1 e 1.5 cm², severa se è minore di 1 cm² e critica se scende sotto gli 0.8 cm².

La riduzione dell'area valvolare porta allo sviluppo di un gradiente pressorio tra ventricolo sinistro e aorta, che provoca un aumento della pressione nel ventricolo e provoca ipertrofia concentrica dello stesso; la portata cardiaca è in genere normale a riposo, ma non riesce ad aumentare in caso di sforzo fisico. A lungo andare l'ipertrofia del ventricolo provoca uno stress eccessivo sulle pareti della camera cardiaca che sfocia in una limitata contrattilità.

I sintomi clinici della stenosi aortica sono l'angina, conseguente all'aumento del fabbisogno di ossigeno; la sincope, causata da un flusso attraverso la valvola non fisiologico che riduce la perfusione cerebrale e coronaria; dispnea dovuta all'insufficienza ventricolare. Il paziente affetto da questa patologia rimane asintomatico molto a lungo e, quando si manifestano gli indicatori sopra citati, la stenosi è già critica.

Il trattamento principe della stenosi aortica è la sostituzione valvolare chirurgica con protesi, meccanica o biologica, o con una valvola recuperata da un cadavere e criopreservata. In alcuni casi, negli anziani ad alto rischio e nei bambini, viene usata la tecnica della valvuloplastica percutanea con palloncino, attraverso la quale si tenta una riparazione della struttura valvolare.

1.3.1.2 Insufficienza Aortica

L'insufficienza aortica si manifesta con l'incapacità di completa chiusura della valvola, creando un passaggio tra ventricolo e aorta anche quando queste strutture dovrebbero essere completamente separate, precisamente in diastole. Questo permette l'instaurarsi di un flusso retrogrado, non fisiologico, diretto dall'aorta al ventricolo.

L'insufficienza è causata da un'anomalia delle strutture valvolari o da malattie della radice aortica. Nel primo caso il difetto può essere di origine degenerativa, causato da febbri reumatiche, endocarditi infettive o da malformazioni congenite.

La patologia prevede in genere due momenti: fase di compenso e fase scompensata. Nella fase di compenso si ha un'ipertrofia eccentrica del ventricolo, dovuta al sovraccarico di volume diastolico. Nella seconda fase, lo scompenso, l'aumento della pressione telediastolica provoca sfericizzazione del ventricolo e fibrosi che conduce a una riduzione della contrattilità e della gittata sistolica effettiva.

Il paziente affetto da insufficienza rimane a lungo asintomatico; nella fase di compenso si evidenziano dispnea e astenia in caso di sforzi fisici. Quando subentra lo scompenso, possono esserci episodi di angina pectoris, dispnea, edema polmonare anche in situazione di riposo.

Il trattamento di questa patologia dipende da ciò che l'ha causata; in caso di malattia valvolare in genere si procede con la sostituzione chirurgica della valvola con una protesi meccanica o biologica.

1.3.1.3 Stenosi Mitralica

La stenosi mitralica è caratterizzata dal restringimento dell'area di orifizio valvolare tra atrio e ventricolo sinistro; questo provoca un'ostruzione al flusso sanguigno durante la diastole. In genere ha origine reumatica e più raramente è causata da malformazioni congenite. Si manifesta con ispessimento e rigidità dei lembi valvolari, a causa di fibrosi e calcificazione, fusione delle commissure e retrazione delle corde tendinee: tutto ciò provoca una ridotta mobilità della struttura valvolare.

L'EOA mitralica è in genere di 4-6 cm²; la patologia viene definita lieve se l'EOA è di circa 2 cm², moderata se è compresa tra 1.5 e 1.1 cm², severa se è minore di 1 cm².

La diminuzione dell'area valvolare provoca una diminuzione della portata del ventricolo sinistro, soprattutto nella fase avanzata della malattia, e un aumento della pressione e del volume dell'atrio, che si ripercuote sul circolo polmonare, portando a ipertensione arteriosa

polmonare. La dilatazione atriale provoca l'instaurarsi di fibrillazione, un'aritmia che genera contrazioni caotiche e frammentarie dell'atrio, che può condurre a complicazioni tromboemboliche.

Anche per la stenosi mitralica il paziente rimane asintomatico per molti anni; in genere la patologia si manifesta quando l'area della valvola raggiunge il centimetro circa, attraverso dispnea, edema polmonare, astenia, palpitazioni e fibrillazione atriale. Secondo la gravità della malattia s'interviene per sostituire o riparare la valvola.

1.3.1.4 Insufficienza Mitralica

L'insufficienza mitralica è una condizione dovuta a patologie dei lembi valvolari, dell'anello, delle corde tendinee o dei muscoli papillari. Essa provoca un reflusso sanguigno nell'atrio sinistro a causa della mancata chiusura totale della valvola. Le cause possono essere molteplici: malattie reumatiche, endocarditi infettive, miocardiopatia dilatativa, rimodellamento ventricolare, cardiopatia ischemica e degenerazione dei tessuti. Quest'ultima è al giorno d'oggi la causa più frequente; il tessuto connettivo che costituisce le strutture valvolari subisce modificazioni strutturali che ne aumentano la lassità, con conseguente allungamento delle corde tendinee e prolasso dei lembi valvolari nella cavità atriale.

L'insufficienza può essere cronica o acuta. Nel primo caso si nota un allargamento dell'atrio, un aumento della pressione e della gittata cardiaca ma il sistema cardiovascolare riesce in genere a compensare queste situazioni e il paziente rimane asintomatico, salvo che non subentri lo scompenso del ventricolo. Se l'insufficienza è acuta, si ha un'immediata comparsa dei sintomi, quali facile affaticamento e ridotta capacità di sforzo; anche in questo caso l'atrio si allarga e la pressione aumenta, così come la gittata ma il sistema cardiovascolare non è più in grado di compensare queste variazioni. Per questa patologia in genere si tenta di riparare la valvola e la chirurgia sostitutiva rimane l'ultima spiaggia.

1.3.2 Strumenti per la diagnosi delle valvulopatie

La diagnosi delle patologie valvolari, come accennato sopra, non è sempre tempestiva, essendo queste malattie asintomatiche per lungo periodo. Nonostante ciò, esistono diverse analisi specifiche che portano all'identificazione delle stesse.

1.3.2.1 L'Ecocardiografia

L'ecocardiografia è l'ecografia delle strutture cardiache. L'ecografia è una tecnica diagnostica basata sull'uso di ultrasuoni (US), suoni non udibili all'orecchio umano con frequenza maggiore di 16-20 kHz. Sono costituiti da onde elastiche che richiedono un mezzo per la loro propagazione, il quale influenzerà la velocità di propagazione dell'onda stessa.

La propagazione degli US segue gli stessi principi che reggono la propagazione dei suoni udibili: essi quindi possono essere assorbiti, riflessi e rifratti.

Gli US vengono generati per effetto piezoelettrico, da parte di alcuni materiali, cristalli, in grado di generare onde di pressione nell'ambiente circostante, quando a essi viene applicata una tensione. I cristalli piezoelettrici sono anche in grado di generare tensione elettrica proporzionale alla pressione esercitata su di essi: questo rende i trasduttori generatori e ricevitori allo stesso tempo.

L'intensità degli US che si propagano in un mezzo decresce esponenzialmente con la distanza a causa dell'assorbimento e dei fenomeni di diffusione. L'attenuazione che queste onde subiscono dipenda dal mezzo in cui stanno viaggiando: aria, osso e polmone hanno il maggior coefficiente d'attenuazione dei tessuti corporei. Una caratteristica fondamentale dei mezzi è l'impedenza acustica, dipendente dalla velocità dell'US e dalla densità del mezzo stesso. Se l'impedenza acustica dei mezzi attraversati da un US cambia, parte dell'energia dell'onda viene riflessa e contribuisce quindi alla formazione dell'immagine ecografica (Figura 1.6).

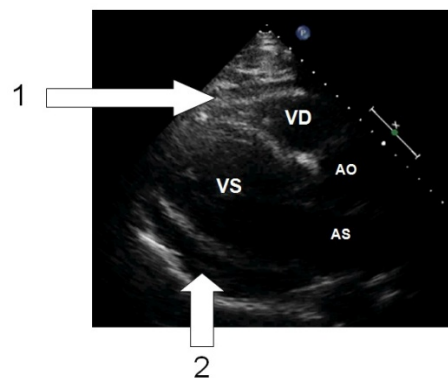


Figura 1.6: esempio d'immagine ecocardiografica; la freccia 1 indica la parete anteriore del ventricolo destro mentre la freccia 2 indica la parete inferiore del ventricolo sinistro.

Un sistema per ecografia è costituito, oltre che dal trasmettitore-ricevitore (cristallo piezoelettrico), da un sistema di amplificazione e da un dispositivo di visualizzazione. Il primo permette di amplificare il segnale di ritorno, l'eco, con un guadagno proporzionale al ritardo,

cioè alla profondità; l'ampiezza di questo segnale dà informazioni sulla differenza di impedenza acustica tra i mezzi separati dall'interfaccia che ha generato l'eco.

Il segnale ricevuto viene campionato e quantizzato per ottenere un'immagine video. Esistono tre differenti modalità di visualizzazione:

- A - mode (*amplitude*): il segnale inviato è funzione del tempo e quindi della distanza percorsa dall'impulso US; la posizione l'ampiezza dell'immagine sullo schermo rappresenta la distanza tra il trasduttore e il generatore dell'eco;
- B - mode (*brightness*): l'eco di ritorno dall'interfaccia generatrice modula l'intensità luminosa in funzione della distanza percorsa; maggiore è l'ampiezza del segnale riflesso più luminosa sarà l'immagine del punto sullo schermo.
- M - mode (*Time Motion*): l'immagine è ottenuta ponendo una accanto all'altra linee di tipo B ottenute in rapida successione temporale con un singolo trasduttore, rendendo perciò possibile lo studio dei movimenti dei tessuti. Questa modalità di visualizzazione è usata nello studio delle strutture cardiache, soprattutto per i movimenti di apertura e chiusura delle valvole.

Per gli esami ecocardiografici sono usati US con frequenza di 2.5–5 MHz e si ottengono dati quantitativi sull'entità degli spostamenti delle strutture e sulla loro velocità [2].

In caso di stenosi mitralica, l'ecocardiografia permette di valutare l'ispessimento, la mobilità e il grado di calcificazione dell'apparato valvolare, quindi di dare un indice della gravità del difetto. Consente inoltre di valutare la pressione nel circolo polmonare e di verificare la presenza di trombi.

Se la stenosi è aortica, l'ecocardio permette la valutazione del gradiente transvalvolare tra ventricolo e aorta oltre a dare informazioni sull'apparato valvolare sopra citate.

In presenza di insufficienza della mitrale viene sottolineata la morfologia e la dinamica dei lembi della valvola e si può eseguire una stima qualitativa e semiquantitativa del rigurgito.

In aggiunta alla valutazione del rigurgito, in caso di insufficienza aortica, l'ecocardio permette di apprezzare le dimensioni del ventricolo sinistro e lo stato dei lembi valvolari.

1.3.2.2 La Radiografia

Un'altra indagine diagnostica che si può utilizzare è la radiografia del torace. Questo esame sfrutta la peculiarità dei raggi X, i quali penetrano nei tessuti a seconda della densità di questi ultimi, permettendo di ottenere immagini ombra delle strutture all'interno del corpo. I raggi X

inoltre rendendo fluorescenti alcuni materiali garantiscono la conversione dell'immagine a raggi X nella caratteristica immagine luminescente osservabile.

Il sistema radiografico è composto da un tubo radiogeno, che genera fasci con energia compresa tra 20 e 200 keV, e un sistema recettore/rivelatore, capace di convertire il segnale dei fotoni X in immagine visibile.

I raggi possono essere assorbiti dalla materia che incontrano, essere diffusi o attraversarla senza interagire con essa.

L'immagine radiografica si forma in base alla radiazione assorbita dai tessuti, principalmente per effetto fotoelettrico: il fotone X viene completamente assorbito dagli atomi, che emettono un fotoelettrone con energia pari a quella della particella incidente meno l'energia necessaria per l'estrazione; dato che l'energia di estrazione nei tessuti biologici è molto piccola, l'energia incidente si trasforma quasi tutta in energia cinetica, che va a colpire il recettore.

I rivelatori di radiazione per la creazione dell'immagine possono essere a conteggio diretto o a integrazione. Nel primo caso vengono fornite le coordinate di rivelazione di ciascun fotone, portando alla conoscenza del numero di fotoni che arrivano su ogni areola del piano immagine. I rivelatori a integrazione invece forniscono grandezze proporzionali al numero di fotoni rivelati per ogni areola.

Le immagini vengono ottenute impiegando delle pellicole fotografiche, formate da due emulsione di bromuro di argento sospeso in gelatina depositate sulle facce di un foglio di poliestere o acetato, e sono costituite da un insieme variabile di grigi, rappresentanti i diversi tessuti a seconda dell'assorbimento che li caratterizza [2].

La radiografia del torace permette di valutare la posizione del cuore, la sua forma e le sue dimensioni, oltre a dare indicazioni sui polmoni e sulla trama bronco vascolare. Nell'immagine che si ottiene, l'ombra cardiaca è ben visibile e appare come un'unica massa chiara in contrapposizione allo sfondo scuro rappresentante i polmoni, ricchi d'aria (Figura 1.7). Le strutture muscolari, vascolari e fibromembranose non sono distinguibili, salvo che non siano presenti depositi di calcio, in quanto hanno densità radiologica compatibile con quella del sangue.



Figura 1.7: esempio di radiografia del torace.

Questa indagine clinica offre informazioni sui grossi vasi permettendo di notare l'iperafflusso presente in alcune malattie valvolari. Variazioni del profilo cardiaco, oltre i normali limiti, permettono inoltre di distinguere un cuore sano da uno sofferente.

In caso di stenosi mitralica viene evidenziata una dilatazione delle camere del cuore sinistro e una redistribuzione del flusso; per quanto riguarda l'apparato polmonare si può notare ipertensione e edema alveolare diffuso.

Se la stenosi è aortica si può notare nella RX toracica la dilatazione dell'aorta ascendente, la calcificazione della valvola e il cuore appare ingrossato. Per quanto riguarda l'insufficienza mitralica, nell'immagine radiografica si rileva la dilatazione dell'atrio sinistro.

1.3.2.3 L'Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma (ECG) è la registrazione dei potenziali generati dalla conduzione degli impulsi elettrici cardiaci. L'elettrocardiografo, il sistema di acquisizione, consente di avere un tracciato grafico dell'attività elettrica del cuore grazie ad un sistema scrivente. L'accoppiamento tra lo strumento e il paziente avviene attraverso degli elettrodi, collegati tramite dei cavi all'elettrocardiografo; questi vengono posti in punti del corpo ben definiti, le derivazioni, permettendo la misurazione delle variazioni del dipolo cardiaco.

Il tracciato ECG presenta varie onde rappresentative della diffusione dell'impulso elettrico durante il ciclo cardiaco (Figura 1.8) .

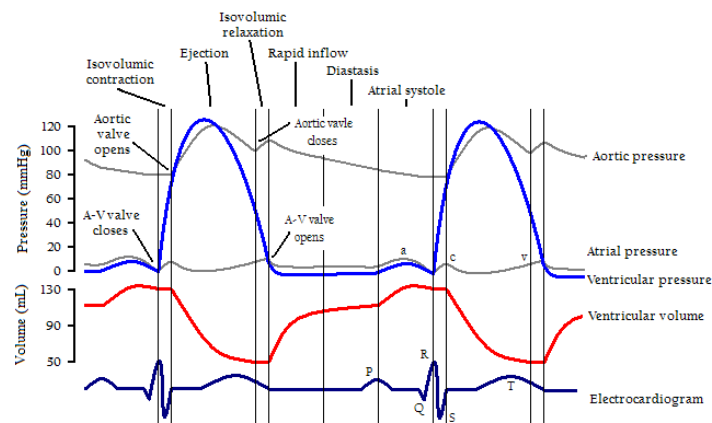


Figura 1.8: ECG sovrapposto alle variazioni di pressione nelle camere del cuore durante il ciclo cardiaco.

La prima onda è generata dalla depolarizzazione atriale ed è denominata onda P; essa ha una durata di circa 60-120 ms e un'ampiezza di circa 0.1-0.2 mV, piuttosto debole dato che la contrazione atriale non è molto intensa.

Poi s'incontra il complesso QRS, rappresentativo della depolarizzazione ventricolare e costituito da tre onde distinte che si susseguono. L'onda Q, negativa e di ampiezza limitata, in corrispondenza della depolarizzazione del setto interventricolare; l'onda R, picco positivo di ampiezza elevata che rappresenta la depolarizzazione apicale del ventricolo sinistro; l'onda S, negativa, che rappresenta la depolarizzazione delle regioni basali del ventricolo sinistro. Nel momento in cui si registra il complesso QRS avviene anche la ripolarizzazione striale, che viene però mascherata dalla depolarizzazione del ventricolo. Il picco massimo di queste onde raggiunge 1 mV circa e la durata complessiva del tratto QRS è di circa 60-90 ms.

Quando tutte le cellule del ventricolo sono depolarizzate non sono rilevabili movimenti elettrici quindi si ha una fase isoelettrica posta sulla linea di base del tracciato, o leggermente oscillante, della durata di circa 100–120 ms.

La ripolarizzazione ventricolare, momento seguente, è caratterizzata dall'onda T; essa dura circa 120–160 ms e in genere oscilla tra gli 0.1 – 0.3 mV [3].

L'elettrocardiogramma è in genere stampato su carta millimetrata per l'associazione delle ampiezze al voltaggio, in ordinata, e ai secondi, in ascissa (Figura 1.9) .

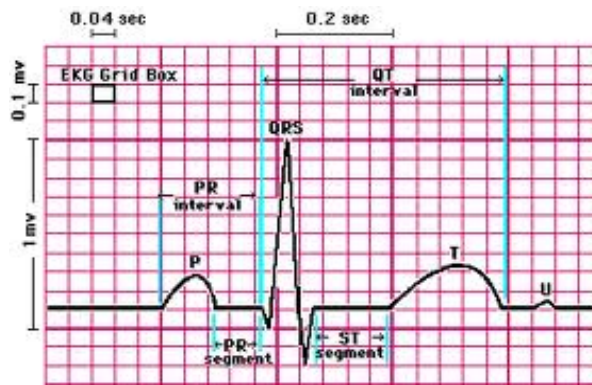


Figura 1.9: ECG tipo su carta millimetrata.

L'attività elettrica è un indice importante per la valutazione del corretto funzionamento del cuore e variazioni significative del tracciato ECG sono simbolo di sofferenza cardiaca. In caso di stenosi aortica moderata l'elettrocardiogramma mostra l'inversione della polarità dell'onda T, con un periodo ST depresso. Si può inoltre apprezzare un'ipertrofia ventricolare sinistra, caratterizzata da un aumento dell'ampiezza delle onde R e S. Se la stenosi è mitralica l'ECG evidenzia una fibrillazione atriale e l'onda P risulta più ampia e a doppia cuspide. In presenza di insufficienza aortica il tracciato dà segni di sovraccarico diastolico, evidenziato da un'onda T alta e dal tratto ST sottoslivellato a concavità superiore.

L'ECG risulta invece poco specifico nella determinazione dell'insufficienza mitralica.

1.3.2.4 L'auscultazione

L'auscultazione è un'indagine diagnostica che permette di percepire i suoni e rumori che il movimento delle strutture del cuore e il flusso del sangue producono durante il ciclo cardiaco. È una tecnica molto semplice dal punto di vista della strumentazione utilizzata ma che richiede esperienza. Per auscultare il cuore si usa lo stetoscopio (Figura 1.10), che può essere acustico o elettronico. Il primo prevede la trasmissione dei suoni, attraverso dei canali contenenti aria. Lo stetoscopio elettronico, che sta pian piano rimpiazzando quello acustico, amplifica i suoni permettendo di udire anche quelli più deboli; ne esistono di diverse tipologie che differiscono per il principio di funzionamento: alcuni trasformano le onde sonore in impulsi elettrici, mentre altri si avvalgono di un microfono applicato al petto, che però risente del rumore dell'ambiente circostante.



Figura 1.10: stetoscopio, usato per l'auscultazione cardiaca.

I normali toni, generati dalla vibrazione del sistema cardiovascolare e udibili durante il ciclo cardiaco, sono due, variabili tra loro per intensità e durata.

Il primo tono, S1, è un suono sistolico generato principalmente dalla chiusura delle valvole atrioventricolari a fine diastole; esso ha carattere sordo e prolungato con una durata di circa 0.15 s e una frequenza compresa tra 25-45 Hz. È formato da quattro componenti caratteristiche, ognuna associabile a un particolare evento del ciclo cardiaco; la prima è dovuta alla contrazione isovolumetrica dei ventricoli; la seconda è generata dalla chiusura delle valvole AV e dalla decelerazione del sangue; la terza componente è causata dall'oscillazione del sangue tra la radice aortica e le pareti ventricolari, mentre la quarta e ultima componente è prodotta da vibrazioni generate nell'eiezione del sangue verso l'aorta e l'arteria polmonare.

Il secondo tono, S2, è un suono diastolico determinato dalla chiusura delle valvole semilunari al termine della sistole ventricolare; S2 è un tono alto, con una frequenza di 50 Hz circa, e con durata di circa 0.12 s. La chiusura della valvola aortica e della valvola polmonare sono sfalsate di pochi millisecondi.

Tra S2 e S1 c'è una pausa lunga, rappresentativa della diastole, nella quale si possono percepire altri due toni, S3 e S4.

Il terzo tono è ottuso, debole e breve, generato dalla vibrazione dovuta al riempimento rapido dei ventricoli all'inizio della diastole; esso è spesso udibile quando il ventricolo non riesce a svuotarsi completamente con un conseguente aumento del volume tele diastolico ventricolare.

Il quarto tono è udibile durante la sistole atriale a causa della contrazione degli atri e della vibrazione delle pareti ventricolari dato dal sangue ricevuto; S4 è spesso associato a vorticosità del flusso sanguigno.

In condizioni non patologiche il flusso sanguigno è laminare e non produce alcun suono; se il sangue però incontra degli ostacoli o aumenta la velocità, fino a diventare turbolento, vengono prodotti rumori avvertibili.

I suoni provocati dalla turbolenza del flusso attraverso le strutture del cuore sono detti soffi cardiaci. Le patologie valvolari sono tra le più significative cause di soffi e per la loro identificazione ci sono dei precisi focolai di auscultazione: i soffi dovuti a malattie delle valvole atrioventricolari si odono meglio all'apice del cuore mentre quelli causati da valvulopatie delle semilunari si percepiscono bene alla base.

I soffi sono divisi in sistolici o diastolici, a seconda del momento del ciclo cardiaco in cui si presentano. In presenza di stenosi mitralica si ha un soffio diastolico, da eiezione, causato dalla grande resistenza che incontra il sangue nella fuoriuscita dalla camera cardiaca; un altro segno della patologia è lo schiocco in apertura della valvola, tanto più vicino a S2 quanto più è grave la stenosi mentre S1 risulta più alto e ritardato.

Un altro soffio diastolico è generato dall'insufficienza aortica, tipicamente da rigurgito con frequenze relativamente alte.

In caso di stenosi aortica si può udire un soffio sistolico da eiezione; in genere cresce a inizio sistole, raggiunge un massimo e poi decresce ma più aumenta la gravità della patologia più il soffio interessa l'intera sistole.

Anche in presenza di insufficienza mitralica si ode un soffio sistolico aspirato, dovuto al continuo reflusso sanguigno dal ventricolo all'atrio.

1.3.2.5 La Fonocardiografia

La fonocardiografia (PCG) è la visualizzazione grafica delle onde sonore prodotte dal cuore, che vengono registrate per mezzo di un microfono appoggiato al petto del paziente.

La rappresentazione grafica delle caratteristiche dei suoni permette una più precisa analisi dello stato dell'apparato cardiaco; sono infatti individuabili relazioni temporali, durata precisa, intensità e contorni delle onde che tramite auscultazione non sarebbero valutabili.

Per migliorare ulteriormente l'utilità della fonocardiografia, l'indagine viene spesso accostata ad un ECG o ad una registrazione del polso carotideo [4].

Essenziale per un fonocardiografo è la presenza di una sequenza di trasformazione del segnale sonoro che ne permetta la rappresentazione grafica. Essi sono costituiti da un sensore, un pre-amplificatore, un pre-filtro, per evitare l'*aliasing*, e un convertitore A/D.

Il sensore può essere un microfono o un accelerometro; entrambi convertono suoni o vibrazioni in segnali elettrici. Il primo misura le onde di pressione prodotte dal petto del paziente ed è caratterizzato da un accoppiamento ad aria mentre l'accelerometro è un sensore a contatto che misura direttamente i movimenti del petto del paziente. Questi sensori hanno una risposta alle

alte frequenze adeguata per i suoni corporei mentre la risposta alle basse frequenze potrebbe creare dei problemi [5].

La fonocardiografia ha origini lontane ma si diffuse dopo il 1941, quando Rappaport e Sprague descrissero le leggi fisiche alla base dell'auscultazione e della fonocardiografia. La Sanborn Company sfruttò queste indicazioni per la produzione di un fonocardiografo: i suoni erano prelevati da un microfono a cristalli e registrati su un elettrocardiografo multicanale mediante uno speciale galvanometro a specchio.

Attraverso la PCG è stato possibile raccogliere tutte le conoscenze di cui si dispone al giorno d'oggi sui suoni e soffi cardiaci [6].

Nonostante ciò, questa tecnica diagnostica venne lasciata un po' in disparte finché, con lo sviluppo delle tecniche digitali di analisi del segnale, si è capita la potenza della fonocardiografia come strumento d'indagine clinica, essendo in grado di fornire molte informazioni utili sullo stato del cuore; infatti, oltre che la morfologia delle onde sonore e le loro caratteristiche nel tempo, essa permette di apprezzare il contenuto in frequenza dei suoni e dei soffi cardiaci, caratteristica tra le più significative in questa analisi [7]. Altri fattori che hanno riabilitato la fonocardiografia come strumento diagnostico sono l'economicità della procedura e la sua non invasività. Questo esame inoltre permette di superare i confini imposti dall'auscultazione, ossia la limitatezza dall'apparato uditivo umano e la soggettività introdotta dal medico che opera l'indagine. La fonocardiografia trova largo impiego, oltre che nella valutazione delle patologie cardiache congenite, anche nella cardiologia pediatrica [8].

Recentemente, sono stati condotti studi per la valutazione di uno strumento di controllo dello stato della valvola meccanica che permetterebbe ai pazienti il monitoraggio della protesi da casa. A proporre questo dispositivo, il *ThromboCheck*, è la *CardioSignal GmbH* (Hamburg, Germany).



Figura 1. 11: ThromboCheck, dispositivo per il monitoraggio da casa della valvola meccanica.

Il sistema è basato sulla registrazione del suono di chiusura, che viene misurato in modo totalmente digitalizzato e automatizzato, e sull'analisi dello spettro di frequenza nel range dell'udibile. I segnali acquisiti vengono immagazzinati e confrontati con quelli registrati in precedenza: se ci sono delle variazioni lo strumento segnala la situazione come "sospettosa".

Il metodo è veloce e permette al paziente completa libertà nel controllo dello stato della sua protesi.

Lo studio ha dato buoni risultati, promuovendo l'analisi dei suoni di chiusura valvolari come strumento di controllo della funzionalità delle protesi meccaniche [9].

2. PROTESI VALVOLARI CARDIACHE

Le protesi valvolari cardiache sono in uso da più di cinquanta anni e il loro impiego si rende necessario quando una valvola nativa è talmente danneggiata da non poter essere riparata; essa viene quindi espantata e sostituita chirurgicamente.

Le protesi valvolari possono essere meccaniche o di origine biologica, e differiscono tra loro per durevolezza, trombogenicità e profilo emodinamico. Le valvole meccaniche sono costituite da materiali sintetici, altamente biocompatibili. Nelle valvole biologiche invece, i materiali sintetici sono affiancati da tessuti biologici, appositamente trattati; esse sono generalmente prodotte da valvole porcine o da pericardio bovino preventivamente trattati per la rimozione delle cellule del donatore dalla matrice cellulare e per la conservazione. Questo tipo di valvola ha un tempo di degenerazione piuttosto breve, 10-15 anni, quindi il suo impianto è sconsigliato in pazienti giovani.

Le valvole meccaniche invece hanno una durata maggiore, 20-30 anni, e sono adatte anche a pazienti giovani; esse hanno però un alto rischio tromboembolico, che costringe il paziente alla assunzione di terapia anticoagulante a vita, e possono causare infezioni o eventi emorragici [10].

2.1 Protesi Valvolari Meccaniche

Le protesi valvolari meccaniche (MHV) sono costituite da tre componenti principali: occlusore, alloggiamento e anello di sutura.

L'occlusore è formato da una o più parti rigide; nel corso dello sviluppo delle MHV sono stati proposti tre diversi tipi di occlusore: a palla ingabbiata (*caged-ball*), a singolo disco oscillante (*single tilting-disc*) e doppio disco (*bileaflet*). Essendo l'occlusore la parte mobile della valvola, deve potersi aprire e chiudere, adattandosi al flusso sanguigno. Il suo movimento è passivo, cioè generato dal gradiente di pressione tra la parte a monte (ventricolo) e a valle della valvola (aorta). Il flusso generato dall'occlusore caratterizza il diverso comportamento emodinamico delle protesi e le suddivide idealmente in due tipologie: valvole a flusso laterale (*caged-ball*) e valvole a flusso centrale (*tilting-disc* e *bileaflet*).

L'alloggiamento (*housing*) è la struttura che guida e limita il movimento dell'occlusore.

L'anello di sutura è fissato all'housing e rappresenta il punto di congiunzione tra la protesi e i tessuti cardiaci.

Lo sviluppo delle valvole meccaniche è in stretta relazione con lo sviluppo di materiali biocompatibili adatti alla loro fabbricazione. Innanzitutto non devono essere degradabili dall'ambiente fisiologico ed è necessario che non rilascino sostanze esogene nel sangue né che assorbano costituenti dello stesso. I materiali scelti per la valvola devono provocare il minimo trauma alle cellule del sangue e ai tessuti endoteliali circostanti la valvola e mostrare la massima resistenza all'usura meccanica e strutturale. È opportuno inoltre che la protesi subisca cambiamenti minimi in seguito alla deposizione di piastrine e trombi, evento che avviene di frequente dopo l'impianto. Un'altra condizione essenziale è che la valvola meccanica sia in grado di sopportare i processi di sterilizzazione cui deve tassativamente essere sottoposta prima dell'impianto.

2.1.1 Storia delle Valvole Meccaniche

Il primo impianto di valvola totalmente meccanica venne eseguito dal dottor Hufnagel nel 1952; egli inserì nell'aorta discendente una gabbia di plexiglass con un occlusore a palla in polietilene (Figura 2.1).



Figura 2.1: valvola di Hufnagel.

Nel 1960, grazie all'avvento della macchina cuore-polmone, fu possibile l'impianto della prima valvola mitrale nella corretta posizione anatomica. La protesi, commercializzata dalla Starr-Edwards, era costituita da una gabbia inizialmente in acciaio inossidabile, poi sostituito con una lega di cobalto (61-63 %), cromo (25.5-29 %), molibdeno (5-6 %) e nichel (1.75-3.75 %), chiamata Stellite 21. L'occlusore era una palla di silicone, arricchita in un secondo momento con solfato di bario per renderla radio-opaca. L'anello di sutura era in Teflon, nome commerciale del politetrafluoroetilene (PTFE), materiale polimerico molto resistente (Figura 2.2).

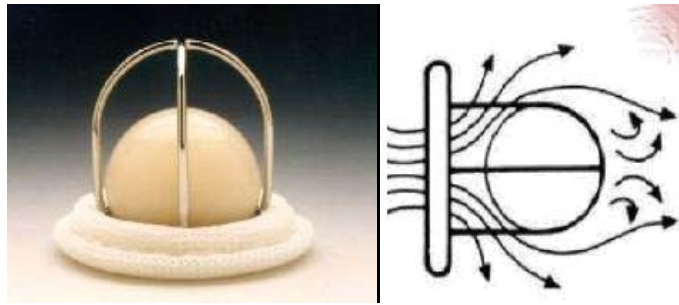


Figura 2.2: a sinistra, valvola Starr-Edwards con palla in gomma siliconica; a destra, flusso ematico attraverso la valvola.

Questa protesi provocava turbolenza del flusso sanguigno, incremento del salto di pressione transvalvolare e le sue dimensioni causavano importanti interferenze con le strutture anatomiche circostanti. Dopo l'impianto, inoltre, la palla di silicone andava incontro a rottura a causa delle infiltrazioni di fluidi corporei, specialmente lipidi.

Nel 1967 fece la comparsa sul mercato la prima valvola a singolo disco oscillante, ideata da Bjork-Shiley (Figura 2.3).

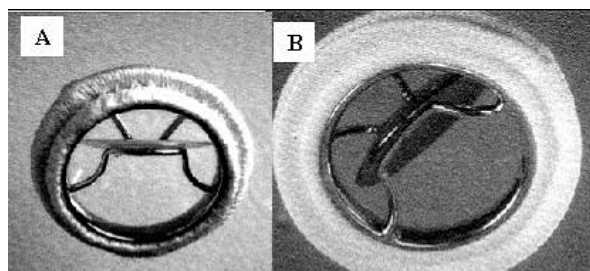


Figura 2.3: valvola Bjork-Shiley con leaflet in Dacron (A) e con leaflet in LTI (B).

La presenza dell'occlusore a disco permise una riduzione della distorsione del flusso ematico: il disco ruotava grazie alla pressione sanguigna, garantendo un angolo di apertura di 60° e consentendo al sangue di fluire centralmente (Figura 2.4). I materiali usati erano la lega Stellite 21 per l'housing, Teflon per l'anello di sutura e Delrin per il disco. Il Delrin, nome commerciale del poliossimetilene, è un polimero cristallino molto resistente che assicura biocompatibilità e basso rischio trombogenico. A causa di alcuni cedimenti degli occlusori, il Delrin venne sostituito da carbonio pirolitico (LTI), materiale ceramico con basso coefficiente d'attrito, che garantisce un basso rischio emolitico e alta resistenza all'usura.

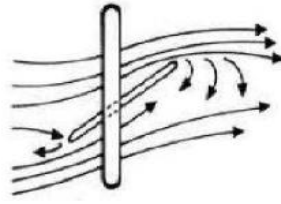


Figura 2.4: flusso centrale prodotto dal singolo disco oscillante.

Il ulteriore e significativo passo avanti nella protesica valvolare fu fatto nel 1977, quando la Medtronic-Hall commercializzò una valvola con housing in titanio ricoperto di LTI (Figura 2.5); l'occlusore permetteva un'apertura di 70° per le valvole mitraliche e di 75° per quelle aortiche.



Figura 2.5: valvola Medtronic-Hall.

Nel 1978 venne introdotta la valvola Lillehei-Kaster, con disco in carbonio pirolitico, che si muoveva su una guida rappresentata da un perno uscente dall'housing (Figura 2.6). L'angolo di apertura garantito dal disco oscillante è di 80° e il volume di rigurgito a valvola chiusa è ridotto rispetto ai modelli precedenti.



Figura 2.6: valvola Lillehei-Kaster.

L'avvento delle prime valvole bileaflet risale al 1977, grazie alla St. Jude Medical Inc., ancora oggi produttrice delle valvole più impiantate al mondo (Figura 2.7). L'occlusore è formato da

due emidischi di carbonio pirolitico che, nella posizione di apertura, assicurano interferenza minima con il flusso sanguigno e di conseguenza caratteristiche vicine alle fisiologiche. A valvola chiusa si ha un leggero rigurgito che garantisce la pulizia dei cardini della valvola, limitando così la possibilità di formazioni trombotiche. Anche l'housing di questa protesi è costruito in carbonio pirolitico. Le caratteristiche emodinamiche sono significativamente migliorate, così come le dimensioni della valvola [11,12, 13].

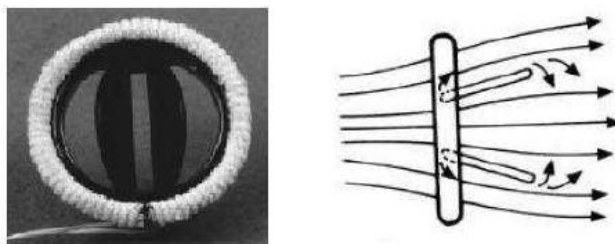


Figura 2. 7: valvola St. Jude, a sinistra; linee di flusso per una valvola bileaflet, a destra.

Di seguito, verranno descritte le valvole cardiache meccaniche *bileaflet* più diffuse attualmente

2.1.2 Modelli Valvolari

2.1.2.1 St Jude Regent

La valvola St. Jude Regent, prodotta dalla St. Jude Medical (St. Paul, Minnesota, USA), rappresenta il termine di paragone con cui si confrontano le prestazioni di tutte le altre valvole. Housing e leaflets sono composti da grafite impregnata di tungsteno, per garantire la radio-opacità, il tutto rivestito con carbonio pirolitico. L'anello di sutura è in PET o PTFE, completamente sopra-anulare. I cardini sono incernierati su un bordo in carbonio, sporgente in direzione sotto-anulare (Figura 2.8).



Figura 2.8: due diverse viste della valvola St. Jude Regent.

Le valvole hanno un diametro che varia tra i 17 e i 31 mm, garantiscono un angolo di apertura di 85° e hanno un rapporto tra orifizio e anello di oltre 84%. Il flusso sanguigno attraverso la valvola è simmetrico, quasi laminare, con un ottimo profilo emodinamico.

Le complicazioni cui questa protesi può andare incontro sono le formazioni trombotiche o di un panno sui leaflet, causate in genere da una terapia anticoagulante non idonea. Raramente si è riscontrato il blocco dei leaflet, causato dall'interferenza tra i tessuti sottovalvolari nativi e la valvola stessa [14].

2.1.2.2 Sorin Bicarbon Overline

Le valvole Sorin Bicarbon Overline (Figura 2.9) sono prodotte dalla Sorin Biomedica Cardio (Saluggia, Italia). Sono presenti sul mercato europeo dal 1990 ma si sta ancora attendendo l'approvazione FDA.



Figura 2.9: Sorin Bicarbon Overline.

L'alloggiamento della protesi è in lega di titanio (Ti6Al4V) che assicura un'elevata rigidezza e resistenza alle deformazioni. L'housing è inoltre ricoperto con un sottile strato di carbonio, chiamato Carbofilm, che ha la stessa struttura del carbonio pirolitico; questo rivestimento conferisce all'elemento buona emocompatibilità, senza però modificare le proprietà fisiche e strutturali dell'impianto.

I leaflet sono in grafite e tungsteno, rivestiti anch'essi dal Carbofilm che garantisce bassa trombogenicità. Essi hanno forma concavo-convessa e s'inseriscono sull'housing attraverso dei perni che, al contrario di altre valvole, compiono solo un movimento rotatorio; la particolare meccanica dei leaflet riduce significativamente l'attrito, minimizzando l'usura.

L'anello di sutura è costituito da due strati di materiale polimerico, uno di PET e uno di PTFE, ricoperti di un sottile strato di carbonio pirolitico nelle zone a contatto con il sangue.

Questa protesi è disponibile con un diametro che varia tra 19 e 31 mm e tra 19 e 33 mm per il sito d'impianto aortico e mitralico rispettivamente. L'angolo di apertura delle valvole è di 80° e

la loro peculiarità è che massimizzano l'area orifiziale effettiva, con un rapporto tra orifizio e anello valvolare del 100%.

Il design dei leaflet minimizza la turbolenza del flusso sanguigno, che viene diviso in tre parti idrodinamicamente equivalenti. La cerniera permette inoltre un leggero flusso di ritorno attraverso dei canali di lavaggio, che assicurano una buona pulizia della valvola ed evitano il ristagno del sangue e la conseguente formazione di trombi.

Negli anni di utilizzo della valvola Sorin non sono stati riportati eventi di cedimento meccanico e il grado di emolisi e trombogenicità è risultato basso. Si è riscontrato un deterioramento del rivestimento in Carbofilm sui cardini valvolari, che non ha però compromesso l'efficacia dell'impianto[15].

2.1.2.3 Carbomedics Top Hat

La valvola Carbomedics Top Hat è prodotta dalla Sulzer Carbomedics (Austin, Texas, USA). Essa ha ricevuto l'approvazione FDA nel 1993 e rappresenta la prima valvola a impianto totalmente sopra-anulare (Figura 2.10).

L'housing è in carbonio pirolitico, circondato da un anello di titanio, che permette la rotazione della valvola in fase d'impianto e ne garantisce l'indefornabilità. L'anello di sutura è in Dacron e la sua flessibilità gli permette di adattarsi all'anatomia del sito d'impianto. I leaflet sono in grafite con una percentuale di tungsteno e rivestiti con carbonio pirolitico; raggiungono un angolo di apertura pari a 78°.



Figura 2.10: a sinistra la valvola Carbomedics Top Hat con i singoli componenti in evidenza a destra.

Le valvole Top Hat hanno un diametro compreso tra i 19 e i 27 mm. Il meccanismo di rotazione dei leaflet è protetto dall'assenza di perni sporgenti nel flusso sanguigno; questo permette anche di ridurre la turbolenza e facilita l'impianto della protesi [16].

2.1.2.4 On-X

La valvola On-X è prodotta dalla On-X Life Technologies Inc. (Austin, Texas, USA) ed ha avuto l'approvazione FDA nel 2001 (Figura 2.11).

L'alloggiamento della protesi è in una particolare lega di carbonio, la On-X Carbon, prodotta dalla stessa azienda: questo materiale, non contenendo silicio, risulta più resistente, assicura una maggior durata e una minor trombogenicità delle superfici. I leaflet sono composti da grafite e tungsteno, ricoperti con lo stesso On-X Carbon, collegati all'housing attraverso delle cerniere a farfalla.



Figura 2.11: valvola On-X.

L'anello di sutura è in PTFE ed è unito alla valvola tramite un anello di titanio. Una caratteristica di questa valvola è l'orifizio allungato, che riduce l'angolo di rotazione dei leaflet portando a una minor turbolenza e a una diminuzione del flusso retrogrado. Tipico delle valvole On-X è anche un sistema per attutire l'impatto dei leaflet in chiusura, evitando fenomeni di emolisi e cavitazione.

Il diametro della valvola può variare tra i 19 e i 29 mm per l'inserzione aortica e i 23 e 33 mm per l'inserzione mitralica [17].

2.1.2.5 Medtronic Advantage

La valvola Medtronic Advantage è prodotta dalla Medtronic Inc. (Minneapolis, Minnesota, USA) e al momento è presente sul mercato europeo e canadese. Il primo impianto risale al 1999.

L'alloggiamento e i leaflet sono in carbonio pirolitico mentre l'anello di sutura è in PET, fissato all'housing attraverso un anello di titanio (Figura 2.12).



Figura 2.12: valvola Medtronic Advantage.

Le cerniere a farfalla creano un meccanismo asimmetrico e multilivello che assicura un flusso continuo in zone solitamente interessate da trombi.

L'angolo di apertura degli occlusori è di 86° ; essi inoltre non chiudono completamente, lasciando uno spiraglio di 22° : questo genera un flusso retrogrado superiore a quello che caratterizza le altre valvole meccaniche.

La tipologia d'impianto è intra-anulare e la protesi massimizza la centralità del flusso, riducendo le turbolenze.

2.2 Valvole Cardiache Biologiche

Le protesi cardiache di origine biologica sono valvole semisintetiche, disponibili dai primi anni '60.

Ne esistono di eterologhe, costituite cioè da tessuto non umano montato su un supporto, o omologhe, prelevate da cadaveri umani (Figura 2.13).

Per la produzione di protesi eterologhe si usano valvole porcine, morfologicamente simili a quelle umane, o pericardio bovino; in entrambi i casi il tessuto biologico viene inserito su un supporto rigido (stent), ottenendo un complesso simile alle valvole cardiache umane, sia strutturalmente che morfologicamente.

Prima dell'applicazione allo stent, il tessuto subisce trattamenti mirati all'eliminazione delle cellule del donatore, per ridurre il rischio di risposta immunologica da parte del ricevente. Seppur necessario, questo processo altera il materiale, modificandone le proprietà biochimiche e biomeccaniche così come la funzionalità della matrice extra-cellulare.

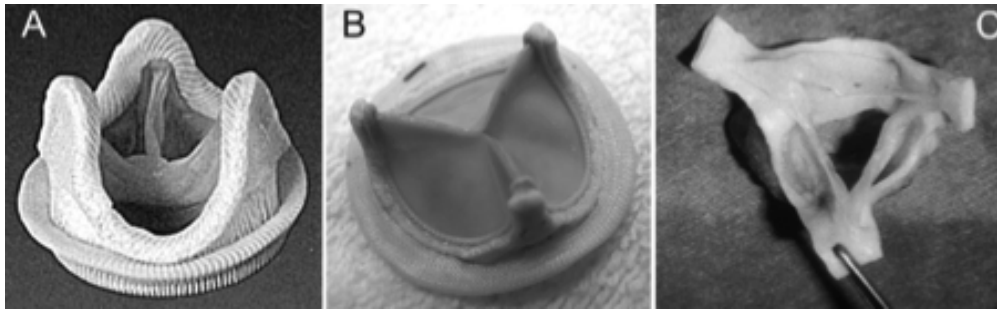


Figura 2.13: protesi biologica porcina (A); protesi biologica bovina (B); protesi omologa (C).

Lo stent è necessario per sostenere il tessuto biologico prelevato dal donatore e permette poi l'applicazione dello stesso al cuore del ricevente. Nonostante l'utilità in sede chirurgica dello stent, esso può creare ostruzione al flusso ematico, provocando turbolenze: se ciò accade, la valvola potrebbe diventare stenotica, con il rischio di calcificazione e degenerazione della stessa. Per ovviare a questi problemi sono state ideate delle valvole stent-less, con migliori proprietà emodinamiche (Figura 2.14).



Figura 2.14: protesi porcina stent-less.

Rispetto alle valvole meccaniche, le protesi di origine biologica garantiscono bassa trombogenicità quindi non costringono il paziente all'assunzione di anticoagulanti a vita. Nonostante questo grande vantaggio, i trattamenti a cui la valvola viene sottoposta solitamente includono anche l'utilizzo di glutaraldeide e possono perciò causare risposte infiammatorie e/o citotossiche. La degenerazione cui la valvola va incontro limita la durata della protesi a circa 10-15 anni: per questo le protesi biologiche non sono sconsigliate nei pazienti giovani.

2.2.1 Ingegneria tessutale per la produzione di valvole biologiche

La produzione di valvole cardiache completamente biologiche e viventi è resa possibile dall'ingegneria tessutale: cellule del paziente che subirà l'impianto vengono utilizzate per la creazione della protesi in vitro. Questo permette in primo luogo di eliminare i rischi di rigetto, causati da un donatore eterologo, e di creare valvole con caratteristiche funzionali dei tessuti nativi (Figura 2.15).



Figura 2. 15: valvole biologiche prodotte con tecniche di ingegneria tessutale. Valvola ottenuta da miofibroblasti (A); valvola ottenuta da cellule staminali (B,C).

Il primo passo verso la generazione di queste protesi è la costruzione di un supporto che accoglierà le cellule prelevate dal paziente, successivamente messe in coltura. Il complesso scaffold-cellule viene posto in un bioreattore per l'incubazione: verrà impiantato chirurgicamente una volta che le cellule abbiano aderito al supporto e abbiano proliferato producendo nuovo tessuto. Le linee cellulari scelte per l'espansione sono in genere endoteliali e miofibroblasti o cellule staminali mesenchimali.

Lo scaffold può essere di origine sintetica o derivare da tessuti animali. Nel primo caso si usano biopolimeri biodegradabili e biorassorbibili, che permettono la crescita del tessuto una volta impiantata la protesi; i materiali scelti sono l'acido polilattico (PLA) e l'acido poliglicolico (PGA). Lo scaffold sintetico permette di adattare le proprietà del supporto, solitamente agendo sulle caratteristiche biomeccaniche. La particolare forma delle valvole cardiache umane crea uno svantaggio nell'uso dei biopolimeri, data la difficoltà ad ottenere strutture tridimensionali stabili e resistenti ma contemporaneamente flessibili. Inoltre, questi materiali, hanno una significativa trombogenicità.

Il supporto biologico invece può derivare dalla stessa specie del ricevente o meno; nel primo caso l'approccio alla produzione della valvola sarà allogeneico, nel secondo eterogeneico. In ambo i casi lo scaffold deve essere preventivamente trattato con glutaraldeide per la fissazione e decellularizzato, per rimuovere tutti i determinanti antigenici del donatore (p. es., cellule e

residui cellulari); la matrice che si ottiene dopo questi processi può essere direttamente impiantata nel paziente o ricevere le cellule autologhe per la loro crescita.

Le protesi ottenute con questo metodo non sono prive di problemi; il trattamento con glutaraldeide può portare a calcificazione o difficoltà di ripopolamento in vivo. Il processo di decellularizzazione provoca inoltre un indebolimento della struttura valvolare, con conseguente esposizione di collagene, sostanza altamente trombogenica.

In caso di semina pre-impianto però, l'adesione cellulare appare notevolmente migliorata, allungando così il tempo di sopravvivenza della protesi.

2.3 Trombosi delle protesi valvolari cardiache

La trombosi valvolare (prosthetic valvular thrombosis, PVT) è uno dei maggiori rischi associati alla sostituzione valvolare. Il trombo è una massa solida costituita da fibrina, contenente piastrine, globuli rossi e globuli bianchi, che si genera nel processo di coagulazione del sangue; è generalmente formato da diversi strati e può variare nel peso e nella dimensione.

Questa complicanza si manifesta raramente in caso di valvole biologiche e in genere solo nel primo periodo post operatorio. Per questo si focalizza l'attenzione sulle valvole meccaniche, interessate da questa patologia per effetto delle superfici non perfettamente anti-trombogeniche. Tre sono i fattori che influenzano e predispongono il paziente all'occorrenza di questa complicazione: la biocompatibilità della protesi e l'interazione con le zone di sutura, l'emodinamica e l'emostasi. Con emodinamica si indica la modalità di scorrimento del sangue attraverso la protesi; la circolazione infatti deve essere più fisiologica possibile, quindi non turbolenta, per non sfociare nella formazione di trombi. Per quanto riguarda l'emostasi, invece, si fa riferimento all'adequatezza della terapia anticoagulante, cui ogni paziente con valvola meccanica deve essere sottoposto: è importante riuscire a bilanciare il rischio di emorragia, riscontrabile se la terapia è troppo aggressiva, con il rischio di trombosi.

Le formazioni trombotiche nelle valvole cardiache possono essere ostruttive o non ostruttive. La trombosi non ostruttiva è molto frequente nel periodo postoperatorio: l'incidenza nel primo anno dopo l'intervento è del 24 % e cala negli anni seguenti fino al 10 %. La trombosi ostruttiva si presenta invece nel 0.3-1.3 % dei casi per anno [18].

La trombosi delle protesi valvolari (PVT) è più frequentemente un fenomeno cronico piuttosto che acuto. Nel 45-75% dei casi si nota formazione di panni fibrosi, cioè proliferazioni di fibroblasti causati da un'eccessiva risposta cicatriziale da parte dell'organismo, anch'essi

associati ad un rischio di trombosi. Il panno fibroso si genera in prossimità del sito di sutura della valvola e può localizzarsi su entrambi i lati della stessa, provocando diversi livelli di ostruzione.

La manifestazione clinica della trombosi valvolare è variabile; in presenza di trombo ostruttivo si nota nel paziente una significativa insufficienza cardiaca. I sintomi per una trombosi non ostruttiva invece non sono molto chiari: si possono avere episodi di embolia, dispnea o febbre, sintomo di endocardite.

Se sorge il sospetto di PVT devono essere eseguiti accertamenti, ponendo particolare attenzione all'attenuazione o alla scomparsa del suono valvolare e alla comparsa di rigurgiti o soffi cardiaci. Nel seguito verranno indicate alcuni esami clinici utili alla diagnosi di trombosi valvolare.

2.3.1 Cinefluoroscopia

La cinefluoroscopia è un esame radiografico del cuore o dei grossi vasi che permette di ottenere immagini dinamiche. Questa tecnica si avvale di un mezzo di contrasto, introdotto tramite catetere, da una vena se si vuole raggiungere il cuore destro o da un'arteria per raggiungere il cuore sinistro.

La possibilità di lavorare con dosi di agenti di contrasto sicure per la salute del paziente è garantita dall'intensificatore di immagini o amplificatore di brillantezza. L'intensificatore è un dispositivo capace di aumentare la sensibilità della catena radiologica in cui è inserito, portando però ad un peggioramento della risoluzione spaziale. Questo consente riprese dinamiche di immagini, che permettono l'osservazione del passaggio del mezzo di contrasto nelle cavità cardiache e nei grossi vasi, fornendo dettagli sulla morfologia e sul funzionamento dell'organo. La cinefluoroscopia è utilizzabile sulle valvole prodotte dopo gli anni '80, essendo queste radio-opache.

In caso di trombosi non ostruttiva, senza quindi limitazione del movimento, la cinefluoroscopia non è utile al fine della diagnosi.

2.3.2 Ecocardiografia transtoracica

L'ecografia transtoracica (ETT), più dettagliatamente descritta nel primo capitolo, permette la visualizzazione diretta della protesi e la misurazione del gradiente di pressione transvalvolare.

L'ETT sfrutta l'effetto Doppler, fenomeno fisico per cui la frequenza di un suono sembra aumentare se la sorgente si avvicina all'ascoltatore e diminuire nel caso contrario. L'effetto Doppler viene sfruttato per rilevare i flussi ematici, considerando i globuli rossi come le sorgenti dell'eco e la sonda ricevitrice come l'ascoltatore. Esistono diverse tipologie di eco-Doppler, tra cui il Doppler continuo e il color Doppler.

Il Doppler continuo, che usa sonde capaci di emettere e ricevere contemporaneamente, è usato per la misurazione del gradiente di pressione e dell'area orificiale effettiva. La presenza di PVT è indicata, per una protesi mitralica, da un gradiente medio maggiore di 8 mmHg e una EOA minore di 1.3 cm²; per un impianto aortico, invece, la patologia è evidenziata da un gradiente medio maggiore di 45 mmHg. Tutti gli indici ottenuti da questa analisi devono essere confrontati con i riferimenti standard per la valvola interessata e con i valori individuali del paziente, idealmente ottenuti nel primo mese post-operatorio.

Attraverso il color Doppler, che sfrutta la codifica del colore per indicare il flusso sanguigno, si possono invece notare anomalie della circolazione transvalvolare o la presenza di rigurgiti centrali, indici di problemi in fase di chiusura della valvola.

Una limitazione di questa tecnica diagnostica è la presenza di artefatti causati dalla protesi stessa o da trombosi non ostruttive. Inoltre, in condizione di ridotto output cardiaco, il gradiente di pressione transvalvolare può rimanere inalterato, nonostante la presenza di trombosi; in questo caso è opportuno ricorrere a un esame più approfondito: l'ecografia transesofagea.

2.3.3 Ecografia transesofagea

L'ecografia transesofagea (TEE) si rende necessaria quando una visione anteriore del cuore, data dall'ecografia standard, non basta a mettere in luce i dettagli voluti: si cerca perciò un nuovo punto di vista delle strutture cardiache, ossia quello posteriore.

Questa indagine semi-invasiva si esegue attraverso l'introduzione di una sonda ecografica nell'esofago, organo che connette la faringe allo stomaco e passa proprio dietro al cuore (Figura 2.16).

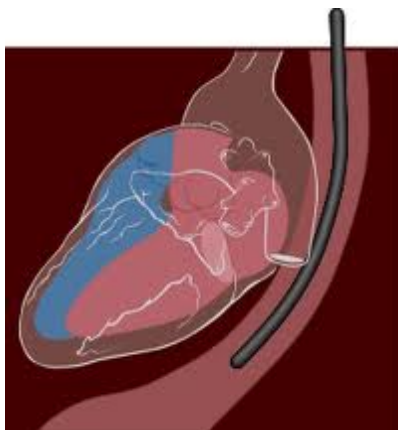


Figura 2.16: posizionamento della sonda nell'ecografia transesofagea.

Grazie all'alta risoluzione di questo esame si possono ottenere importanti informazioni per la diagnosi di PVT; l'ecografia transesofagea può evidenziare infatti la ridotta o assente mobilità dei leaflet e la presenza di trombi sui lati della valvola. È importante però distinguere i trombi dai panni fibrosi: questi si trovano generalmente in posizione anulare e sono più frequenti nelle valvole aortiche che in quelle mitraliche.

Un indicatore tipico dello sviluppo di trombosi è la scomparsa del normale flusso retrogrado valvolare e la presenza di un rigurgito centrale.

L'ecografia transesofagea è molto importante nella scelta della strategia terapeutica per affrontare l'eventuale presenza di trombi. Nel caso di trombosi ostruttiva del lato sinistro del cuore la chirurgia è preferita alla terapia farmacologica. Questa viene adottata in caso di trombo non ostruttivo, a meno che non sia molto grande e mobile.

Anche questa tecnica diagnostica ha alcune limitazioni: le protesi aortiche sono più difficili da valutare, così come il lato ventricolare della protesi mitralica. Non bisogna inoltre dimenticare il grave disagio che può recare al paziente in corso di esecuzione dell'indagine e le eventuali complicanze.

2.4 Fonocardiografia per la diagnosi di trombosi valvolari

Le protesi valvolari meccaniche hanno un caratteristico suono di chiusura, un doppio click, dovuto all'asincronia dei leaflet. Questo suono è ben udibile ed è considerato un fattore che influenza la qualità di vita del paziente.

Attraverso la fonocardiografia, strumento diagnostico descritto nel precedente capitolo, è possibile individuare il tipico doppio click, identificabile nel dominio del tempo come un doppio picco.

La presenza del suddetto suono di chiusura è considerata indice di normale funzionamento della protesi. L'occorrenza di un singolo click evidenzia invece una ridotta mobilità di un leaflet: escludendo il guasto meccanico, il blocco di un lembo è provocato dalla presenza di formazioni trombotiche.

È in questo scenario che si inseriscono una serie di studi sulla fonocardiografia come strumento diagnostico per la trombosi valvolare, condotti grazie alla collaborazione tra il Dipartimento di Processi Chimici per l'Ingegneria, il Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, il Dipartimento di Cardiochirurgia e la Cardiologia Clinica dell'Università di Padova.

Uno dei primi lavori aveva lo scopo di classificare le valvole meccaniche attraverso lo spettro dei loro suoni di chiusura. Venne inoltre studiato il livello di riproducibilità e intensità sonora delle protesi con lo scopo di valutarne le prestazioni [19].

L'indagine fu effettuata testando in vitro le valvole descritte nel paragrafo 2.1.2: St. Jude Regent (19 mm), On-X (19 mm), Carbomedics Top Hat (21 mm), Sorin Overline (18 mm) e Medtronic Advantage (21 mm). Le valvole furono montate nella camera aortica dello Sheffield Pulse Duplicator (University of Sheffield, Sheffield, UK). Questo strumento permette di simulare il flusso pulsatile cardiaco, riproducendo il cuore da un punto di vista funzionale (Figura 2.17). Esso comprende un modello della parte cardiaca sinistra, un modello della circolazione sistemica, un elaboratore per il controllo della pompa e per la rilevazione dei dati di pressione e di flusso.



Figura 2.17: pompa elettromeccanica a pistone del Pulse Duplicator.

Il sistema, riempito con soluzione salina allo 0.9%, fu impostato per simulare 10 diverse condizioni di funzionamento, variando lo *stroke volume* e la frequenza cardiaca (Tabella 2.1).

#	Stroke volume [ml]	Beat rate [bpm]
1	50	60
2		70
3		80
4		90
5		100
6	60	60
7		70
8		80
9		90
10		100

Tabella 2.1: condizioni fisiologiche simulate con il Pulse Duplicator.

Il segnale di chiusura delle valvole fu acquisito tramite il Myotis 3C (CardioSignal GmbH, Amburgo, Germania), strumento ideato per l'analisi fonocardiografica delle protesi meccaniche in vivo. Esso è infatti in grado di valutare la presenza di doppi click, attraverso un algoritmo che identifica i picchi dal superamento di una soglia euristica. Il trasduttore del Myotis 3C fu fissato sopra l'anello valvolare e per ogni condizione di flusso furono acquisite quattro misurazioni, ripetute per ogni valvola. Lo strumento registra i suoni nel range 0-22 kHz ed effettua poi un filtraggio passa-alto per isolare le frequenze tra i 10-22 kHz. Da queste acquisizioni fu calcolato lo spettro con il metodo di Welch: il segnale originale venne diviso in diverse sezioni, il cui periodogramma fu mediato.

Gli spettri ottenuti furono oggetto di indagine statistica attraverso il test di Kruskal-Wallis: si effettua una comparazione tra le mediane dei campioni, ritornando un valore (P value) che indica se i campioni appartengono alla stessa popolazione (ipotesi nulla) o meno; se il P value si avvicina allo zero, l'ipotesi nulla è rifiutata.

Per ogni valvola, in ogni condizione di funzionamento, furono valutate due caratteristiche spettrali: la frequenza del picco massimo e l'intensità dello stesso, indicatrice quest'ultima del rumore prodotto dalla valvola (Tabelle 2.2 e 2.3).

Si notò che la frequenza del picco massimo non cambiava al variare di frequenza cardiaca e stroke volume. Lo spettro di tutte le valvole era centrato circa su 12 kHz, tranne le valvole St. Jude Regent e Medtronic Advantage, che mostravano il massimo picco a circa 17 kHz. La vicinanza di questo valore al limite superiore del range dell'udibile (20 kHz), rende la St. Jude e la Medtronic le valvole meno rumorose tra quelle analizzate.

#	On-X	Carbomedics Top Hat	Sorin Overline	Medtronic Advantage	St. Jude Regent
	Frequenza (Hz)	Frequenza (Hz)	Frequenza (Hz)	Frequenza (Hz)	Frequenza (Hz)
1	12059 ± 71	12016 ± 50	12059 ± 244	17421 ± 82	17356 ± 50
2	12102 ± 111	11972 ± 71	12209 ± 394	17485 ± 0	17270 ± 50
3	12059 ± 122	12016 ± 50	12231 ± 70	17528 ± 50	17249 ± 43
4	12016 ± 87	11951 ± 43	12231 ± 70	17485 ± 0	17249 ± 43
5	11908 ± 43	11994 ± 83	12274 ± 149	17528 ± 50	17249 ± 43
6	12382 ± 257	11822 ± 43	12231 ± 70	17657 ± 122	17227 ± 0
7	12488 ± 252	11951 ± 83	12145 ± 70	17464 ± 43	17249 ± 43
8	12 425 ± 163	11865 ± 43	12145 ± 99	17550 ± 43	17249 ± 43
9	12317 ± 244	11843 ± 50	12145 ± 70	17614 ± 149	17270 ± 50
10	12016 ± 112	11779 ± 43	12403 ± 222	17291 ± 147	17227 ± 0

Tabella 2.2: frequenza del picco massimo per ogni condizione idrodinamica [media ± SD].

#	On-X	Carbomedics Top Hat	Sorin Overline	Medtronic Advantage	St. Jude Regent
	Ampiezza (au)	Ampiezza (au)	Ampiezza (au)	Ampiezza (au)	Ampiezza (au)
1	47.33 ± 3.03	31.97 ± 3.08	32.97 ± 2.11	15.01 ± 5.39	34.74 ± 7.64
2	49.61 ± 5.25	48.70 ± 4.71	39.36 ± 2.38	17.02 ± 2.81	30.86 ± 7.91
3	71.11 ± 2.66	63.54 ± 1.59	48.51 ± 3.85	14.81 ± 3.16	26.62 ± 5.82
4	47.31 ± 7.66	71.85 ± 2.89	53.95 ± 5.96	16.94 ± 2.93	36.06 ± 6.02
5	61.26 ± 17.64	81.90 ± 9.27	57.31 ± 11.02	17.71 ± 5.60	34.42 ± 2.87
6	22.68 ± 3.42	60.08 ± 3.54	22.48 ± 0.75	12.77 ± 4.34	27.06 ± 3.03
7	27.71 ± 2.53	55.49 ± 4.32	31.65 ± 1.73	14.40 ± 6.01	25.14 ± 5.34
8	31.56 ± 5.89	76.22 ± 5.72	37.95 ± 2.60	16.58 ± 5.37	31.68 ± 4.01
9	37.88 ± 8.01	109.87 ± 2.98	43.57 ± 4.50	17.96 ± 3.74	36.77 ± 5.19
10	30.93 ± 3.22	142.56 ± 7.24	49.58 ± 6.64	16.84 ± 2.41	40.43 ± 3.92

Tabella 2.3: ampiezza del massimo picco per ogni condizione idrodinamica [media ± SD];
au = arbitrary units.

Per quanto riguarda la riproducibilità dei suoni di chiusura, analizzata con il Kruskal-Wallis test, si è notato che i migliori risultati sono stati ottenuti dalle valvole On-X, St. Jude Regent e Medtronic Advantage: esse infatti non manifestano dipendenza dei suoni di chiusura dall'intensità del battito cardiaco (Figura 2.18 – 2.). Dall'analisi delle caratteristiche spettrali si è potuto determinare quindi che i suoni di chiusura rappresentano delle “impronte digitali”, specifiche per ogni valvola meccanica.

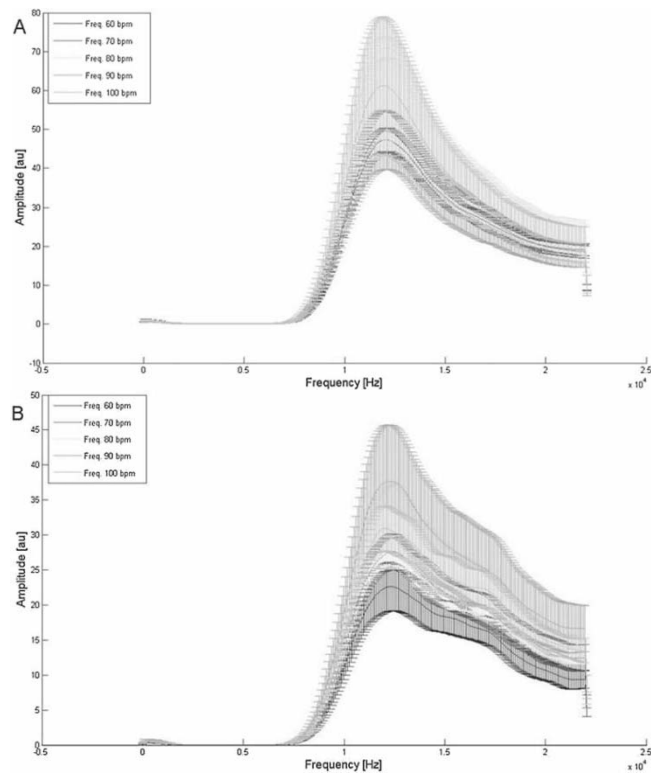


Figura 2. 18: spettro dei suoni di chiusura della valvola On – X al variare della frequenza cardiaca, con SV=50 (A) e SV=60 (B).

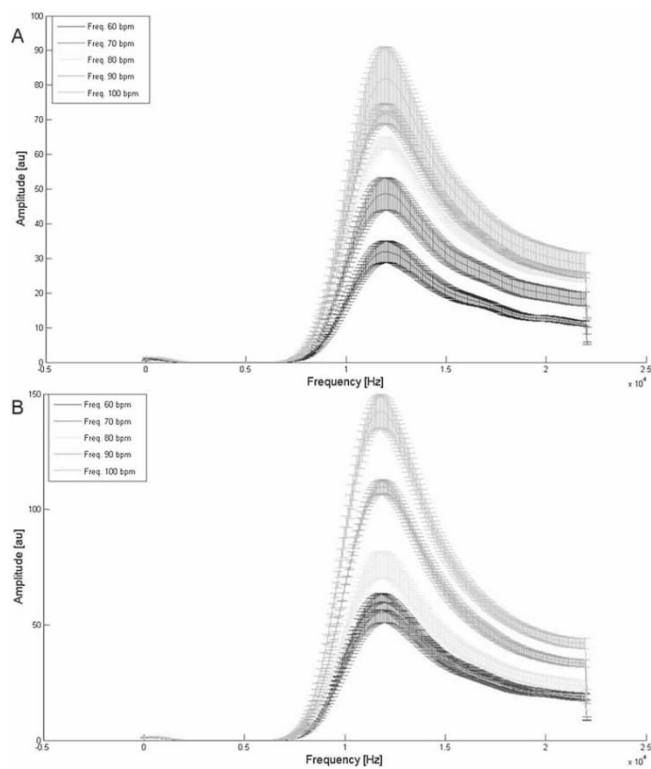


Figura 2. 19: spettri dei suoni di chiusura della valvola Carbomedics Top Hat al variare della frequenza cardiaca, con SV=50 (A) e SV=60 (B).

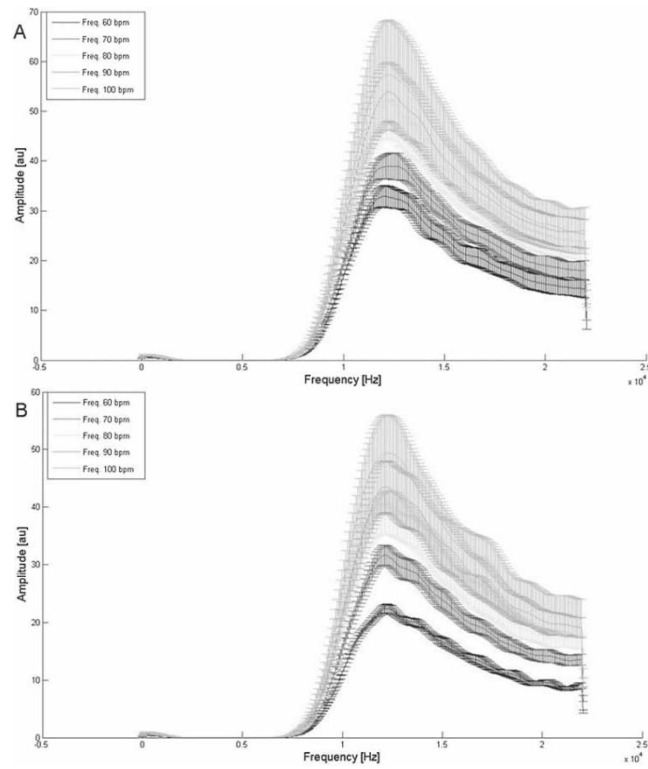


Figura 2. 20: spettri dei suoni di chiusura della valvola Sorin OverLine al variare della frequenza cardiaca, con SV=50 (A) e SV=60 (B).

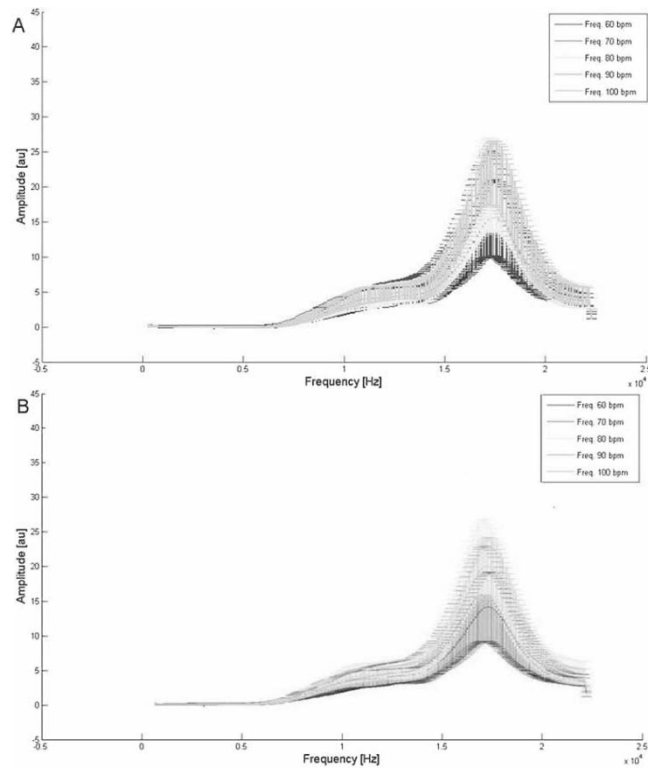


Figura 2. 21: spettri dei suoni di chiusura della valvola Medtronic Advantage al variare della frequenza cardiaca, con SV=50(A) e SV=60 (B).

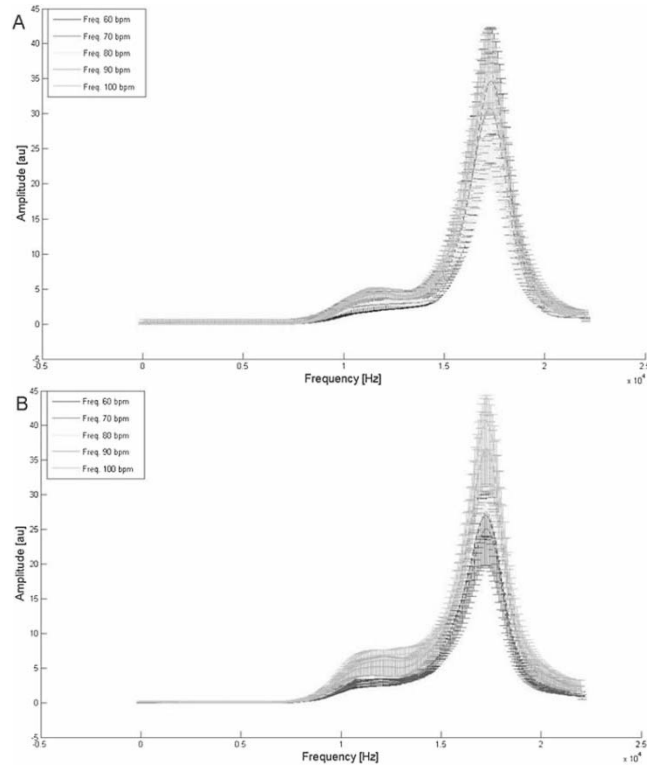


Figura 2. 22: spettri dei suoni di chiusura della valvola St. Jude Regent al variare della frequenza cardiaca, con SV=50 (A) e SV=60 (B).

Un altro studio di significativa importanza fu compiuto allo scopo di analizzare i suoni di chiusura con la *Continuous Wavelt Transform* (CWT) per valutare se le performance di rilevazione dei doppi click fossero migliori rispetto a quelle garantite dal software contenuto nel Myotis 3C [20].

Il segnale di chiusura fu acquisito su tre pazienti nella settimana dopo l'intervento di sostituzione valvolare aortica con protesi St. Jude Regent. Il trasduttore del Myotis 3C fu posto a contatto con il petto del paziente, in posizione sub-xifoidea. Il segnale venne poi pulito dai suoni respiratori e dai rumori delle valvole native, sotto i 10 kHz, con un filtro passa-alto.

La forma analitica della CWT è data dall'equazione

$$CWT_x(t, f) = \int x(\tau) \cdot \psi_{t,f}(\tau) d\tau$$

La funzione $\psi_{t,f}(\tau)$, chiamata *mother wavelet*, è una finestra che viene traslata e scalata nel tempo; lo scopo è di disporre di finestre ampie per valutare le basse frequenze del segnale, che variano lentamente, e di usare finestre piccole per valutare variazioni veloci del segnale, migliorando la risoluzione rispetto alla semplice trasformata di Fourier. La *mother wavelet* scelta in questo caso fu la *Morlet Wavelet*, somma di una funzione seno e di una gaussiana.

Dal segnale acquisito furono rilevati i suoni di chiusura sia con il software disponibile nel Myotis 3C che attraverso l'algoritmo basato sulla CWT. I risultati di questo studio confermarono la capacità dello strumento fonocardiografico di rilevare la presenza di doppi click, ma evidenziarono anche come la tecnica basata su CWT classificava come doppi molti suoni non riconosciuti dal Myotis 3C, soprattutto in presenza di un profilo del segnale che si discostava dal normale e di un basso rapporto segnale rumore.

Molto interessante fu il risultato, riportato in Tabella 2.4, ottenuto su uno dei tre pazienti, che non mostrava dei chiari doppi picchi: la sensibilità nella rilevazione dei doppi click è significativa. Nonostante i pochi pazienti oggetto dello studio, l'algoritmo basato su CWT si è dimostrato un ottimo strumento per la valutazione delle performance delle valvole meccaniche.

	Chiusure	Identificazioni corrette	Sensibilità	TP	TN	FP	FN
Giorno 1 post intervento							
Myotis 3C	49	0.5714	0.125	3	25	0	21
CWT	49	0.9592	0.9167	22	25	0	2
Globale							
Myotis 3C	258	0.659	0.074	7	163	0	88
CWT	258	0.907	0.747	71	163	0	24

TP=true positive; TN=true negative; FP=false positive; FN=false negative

Tabella 2.4: comparazione tra le performance del Myotis 3C e dell'algoritmo CWT.

Vista l'utilità dell'analisi dello spettro di frequenze dei suoni di chiusura per la determinazione di doppi click e il legame tra questi e la presenza di trombi sulla valvola, è stato recentemente pubblicato uno studio in cui si sfruttava la fonocardiografia per il monitoraggio e la classificazione di formazioni trombotiche in vitro[21].

L'indagine è stata condotta sfruttando il Pulse Duplicator (PD), brevemente descritto in precedenza, impostato per la simulazione di dieci diverse condizioni di flusso pulsatile (vedi Tabella 2.1).

La valvola adottata è la St. Jude Regent (19 mm), fissata nella camera aortica del PD. Per ogni condizione dinamica è stata simulata la presenza di diverse formazioni trombotiche sulla protesi, utilizzando un materiale gommoso. Nello specifico, sono state ricreate sei condizioni funzionali: valvola normofunzionante (Sjr_Nf), tre situazioni di trombi con diverso peso e posizione sul lato aortico di un leaflet (Sjr_I1,Sjr_I2,Sjr_I3), formazione trombotica coprente l'anello valvolare (Sjr_Hg) e la condizione di completo bloccaggio di un leaflet (Sjr_Bk). Le immagini delle valvole con simulazione delle formazioni trombotiche sono mostrate in Figura 2.18.

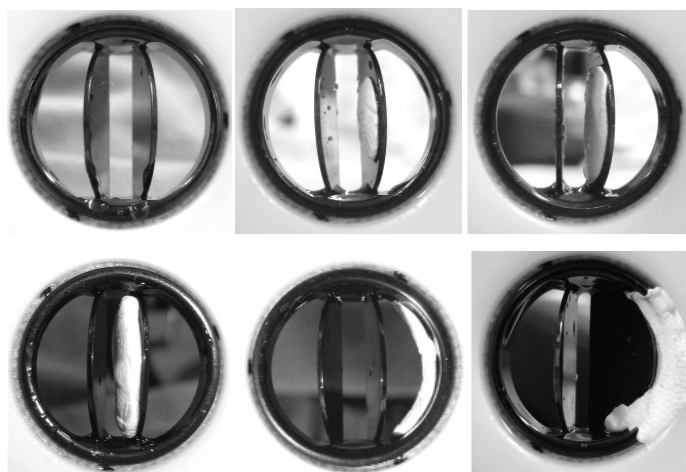


Figura 2. 23: formazioni trombotiche simulate. In alto, da sinistra a destra, valvola NF, valvola I1, valvola I2; in basso, da sinistra a destra, valvola I3, valvola Hg, valvola Bk.

Il segnale è stato acquisito per mezzo del Myotis 3C nel range di frequenze 0-22 kHz e poi filtrato per eliminare le componenti sotto i 10 kHz. Per ogni condizione idrodinamica sono stati registrati quattro segnali della durata di 30 secondi ciascuno, il tutto per ogni formazione trombotica; è stato calcolato lo spettro di potenza di ogni acquisizione, usando il metodo di Welch (Figura 2.19).

Per la classificazione delle valvole nei diversi gruppi di funzionamento è stata usata una rete neurale, modello matematico ispirato alle reti neurali biologiche, costituita da varie unità distribuite su più livelli, i neuroni, connesse da un percorso pesato e alimentata con gli spettri di potenza precedentemente calcolati e opportunamente discretizzati. Per la precisione, in questo studio è stata usata una rete neurale feed forward, con struttura priva di cicli, in cui ogni neurone è connesso solo con neuroni del livello successivo. La rete è stata poi allenata usando un algoritmo supervisionato, atto a modificare il peso delle connessioni tra neuroni per ottenere la corretta assegnazione, nota agli sperimentatori, dato un input. L'assegnazione ad una classe di funzionamento avviene in base ai valori in output alla rete: se il valore di output si avvicina a 1, la rete assegna l'elemento alla classe corrispondente; viceversa se l'output si avvicina a 0, la rete non assegna l'elemento alla classe. In Tabella 2.15 sono riassunti i risultati delle assegnazioni: sulla prima colonna è indicata la vera classe d'appartenenza della valvola mentre sulle restanti sono espressi i valori di output della rete neurale, per ogni condizione di funzionamento del PD.

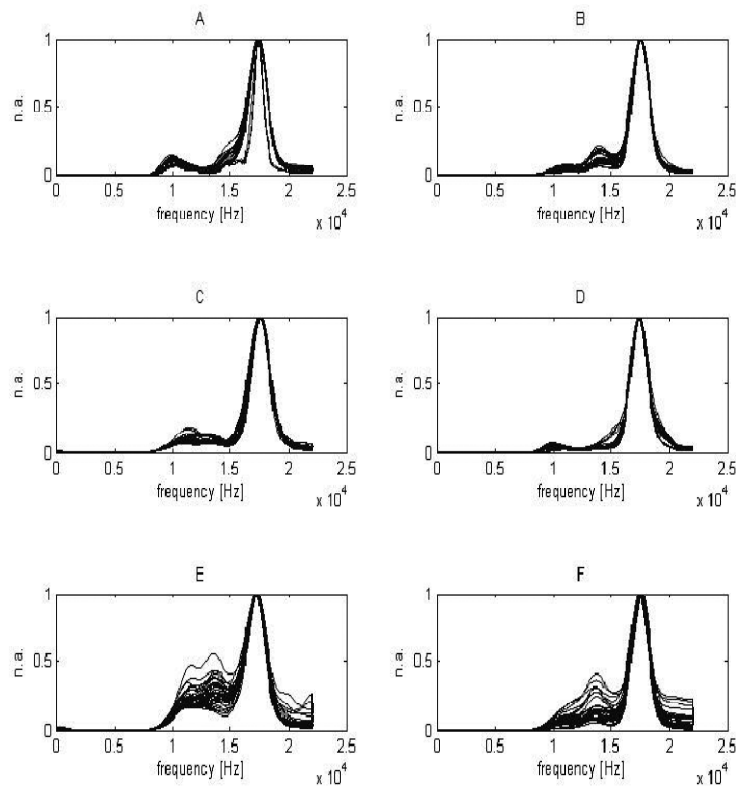


Figura 2. 24: spettro medio normalizzato dei segnali acquisiti da valvola normofunzionante (A), con stadi intermedi di trombi (B,C,D), con trombosi dell’anello valvolare (E) e con leaflet bloccato (F).

Le caratteristiche specifiche delle reti neurali, gli aspetti implementativi, i dettagli sull’algoritmo di apprendimento e di assegnazione saranno discussi nel prossimo capitolo.

In aggiunta ai suoni di chiusura, sono stati rilevati i salti di pressione transvalvolare e comparati statisticamente con il test di Kruskal-Wallis.

I risultati ottenuti da questo studio hanno mostrato come non si riesca a distinguere le diverse formazioni trombotiche in base al salto di pressione, discostandosi dalla normalità solo in caso di blocco completo di un leaflet (Figure 2.20 e 2.21). Per contro, l’analisi degli spettri di potenza, classificati con la rete neurale, permette la distinzione tra le diverse classi di funzionamento della valvola. Si può quindi pensare che la fonocardiografia, associata alla classificazione con rete neurale, sia un valido strumento per l’individuazione precoce di trombosi valvolare.

Conditions			Network Output					
			Sjr_Nf	Sjr_I1	Sjr_I2	Sjr_I3	Sjr_Hg	Sjr_Bk
Sjr_Nf	SV 50	HR 60	0,9246	0,0144	0,0208	0,0218	0,0433	0,0000
		HR 70	0,9851	0,0241	0,0113	0,0083	0,0121	0,0001
		HR 80	0,9799	0,0356	0,0110	0,0213	0,0128	0,0001
		HR 90	0,9850	0,0391	0,0119	0,0121	0,0145	0,0001
		HR 100	0,8522	0,0149	0,0006	0,0994	0,0101	0,0008
	SV 60	HR 60	0,9768	0,0391	0,0139	0,0198	0,0125	0,0004
		HR 70	0,8952	0,0262	0,0089	0,1056	0,0094	0,0018
		HR 80	0,8332	0,0457	0,0088	0,0888	0,0045	0,0025
		HR 90	0,9227	0,0274	0,0061	0,0956	0,0085	0,0017
		HR 100	0,9452	0,0218	0,0090	0,0668	0,0163	0,0010
Sjr_I1	SV 50	HR 60	0,0129	0,7289	0,0049	0,0519	0,0036	0,2697
		HR 70	0,0214	0,7265	0,0023	0,0971	0,0027	0,1600
		HR 80	0,0154	0,9200	0,0039	0,0910	0,0016	0,0591
		HR 90	0,0190	0,9485	0,0085	0,0281	0,0009	0,0425
		HR 100	0,0301	0,9488	0,0082	0,0269	0,0013	0,0238
	SV 60	HR 60	0,0317	0,7675	0,0021	0,0219	0,0040	0,2871
		HR 70	0,0230	0,9547	0,0165	0,0138	0,0015	0,0406
		HR 80	0,0369	0,9405	0,0044	0,0124	0,0024	0,0959
		HR 90	0,0245	0,9750	0,0048	0,0118	0,0017	0,0477
		HR 100	0,0700	0,9314	0,0072	0,0079	0,0037	0,0230
Sjr_I2	SV 50	HR 60	0,0014	0,0000	0,8579	0,0246	0,1914	0,0298
		HR 70	0,0039	0,0001	0,9380	0,0054	0,0801	0,1042
		HR 80	0,0027	0,0007	0,9549	0,0093	0,0096	0,0610
		HR 90	0,0036	0,0153	0,9721	0,0094	0,0021	0,0090
		HR 100	0,0039	0,0184	0,9595	0,0132	0,0021	0,0096
	SV 60	HR 60	0,0059	0,0001	0,9429	0,0019	0,0393	0,0257
		HR 70	0,0058	0,0045	0,9850	0,0123	0,0054	0,0045
		HR 80	0,0183	0,0029	0,9573	0,1771	0,0078	0,0013
		HR 90	0,0104	0,0229	0,9313	0,0635	0,0037	0,0034
		HR 100	0,0116	0,0052	0,8884	0,1070	0,0084	0,0128
Sjr_I3	SV 50	HR 60	0,0237	0,0041	0,0216	0,9740	0,0017	0,0007
		HR 70	0,0357	0,0101	0,0106	0,9635	0,0012	0,0005
		HR 80	0,0404	0,0061	0,0286	0,9606	0,0010	0,0002
		HR 90	0,0562	0,0060	0,0189	0,9437	0,0012	0,0003
		HR 100	0,0593	0,0063	0,0857	0,8558	0,0011	0,0001
	SV 60	HR 60	0,0278	0,0036	0,0941	0,9262	0,0009	0,0002
		HR 70	0,0187	0,0154	0,0246	0,9461	0,0006	0,0007
		HR 80	0,0206	0,0128	0,0232	0,9693	0,0009	0,0005
		HR 90	0,0549	0,0208	0,0047	0,8385	0,0046	0,0024
		HR 100	0,0569	0,1863	0,0103	0,7353	0,0030	0,0032
Sjr_Hg	SV 50	HR 60	0,0057	0,0002	0,0206	0,0065	0,9660	0,0281
		HR 70	0,0112	0,0005	0,0098	0,0029	0,9729	0,0168
		HR 80	0,0198	0,0016	0,0084	0,0025	0,9674	0,0155
		HR 90	0,0273	0,0010	0,0118	0,0036	0,9687	0,0146
		HR 100	0,0450	0,0015	0,0235	0,0035	0,9387	0,0197
	SV 60	HR 60	0,0062	0,0004	0,0174	0,0061	0,9790	0,0076
		HR 70	0,0240	0,0012	0,0151	0,0035	0,9640	0,0151
		HR 80	0,0360	0,0004	0,0427	0,0067	0,9326	0,0078
		HR 90	0,0127	0,0003	0,0210	0,0043	0,9670	0,0100
		HR 100	0,0363	0,0003	0,1055	0,0216	0,9370	0,0006
Sjr_Bk	SV 50	HR 60	0,0095	0,0041	0,0035	0,0034	0,0438	0,9813
		HR 70	0,0066	0,0024	0,0015	0,0013	0,0332	0,9634
		HR 80	0,0016	0,0389	0,0067	0,0008	0,0274	0,9880
		HR 90	0,0037	0,0835	0,0081	0,0071	0,0155	0,9598
		HR 100	0,0012	0,2634	0,0595	0,0061	0,0079	0,8070
	SV 60	HR 60	0,0018	0,0386	0,0216	0,0025	0,0179	0,9742
		HR 70	0,0099	0,0324	0,0092	0,0121	0,0345	0,9112
		HR 80	0,0008	0,0225	0,0699	0,0082	0,0103	0,9595
		HR 90	0,0017	0,0779	0,1132	0,0024	0,0063	0,8596
		HR 100	0,0056	0,1942	0,0040	0,0270	0,0080	0,8580

Tabella 2.5: assegnazione alle classi di funzionamento delle valvole, per ogni condizione idrodinamica. l'assegnazione è evidenziata con il carattere grassetto.

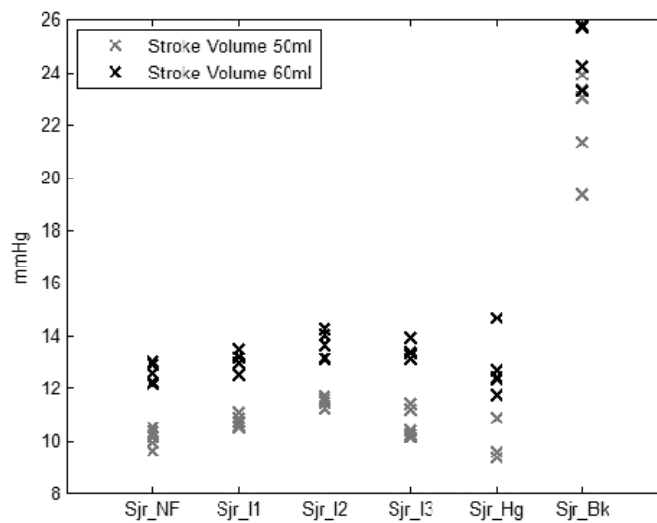


Figura 2.25: salto di pressione transvalvolare medio in funzione della classe di appartenenza.

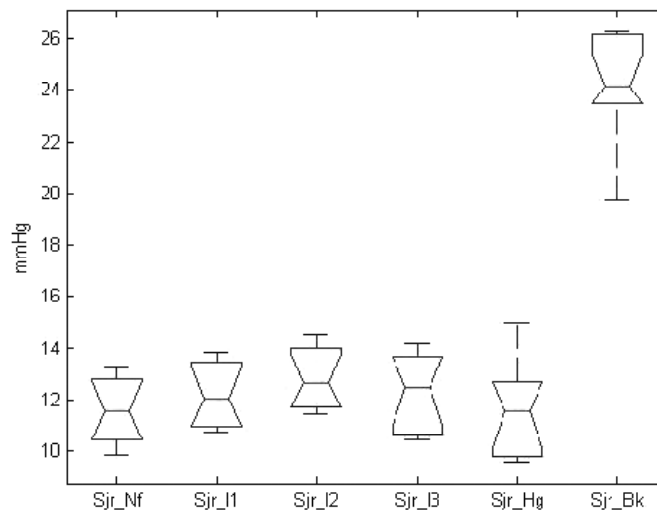


Figura 2.26: risultato del test Kruskal-Wallis applicato al salto di pressione.

Gli esiti ottenuti da queste speculazioni sottolineano l'importanza di implementare uno strumento diagnostico in grado di monitorare i pazienti con valvola meccanica per poter diagnosticare la presenza di trombi con anticipo rispetto alla comparsa dei sintomi. Ciò assicurerebbe la possibilità di un trattamento farmacologico adeguato e mirato nonché la possibilità di controlli frequenti, con un'indagine veloce e non invasiva per il paziente.

3. MATERIALI E METODI

In questo capitolo verranno descritti gli strumenti utilizzati nella fase di acquisizione dei dati e la teoria alla base della successiva elaborazione degli stessi. In dettaglio, saranno analizzati lo *Sheffield Pulse Duplicator* e gli strumenti necessari per l'acquisizione dei segnali fonocardiografici in vitro e in vivo; verranno poi introdotte le reti neurali e gli algoritmi utilizzati per la classificazione funzionale dei dati acquisiti.

3.1 Sheffield Pulse Duplicator

Lo *Sheffield Pulse Duplicator* è uno strumento realizzato dall'Università di Sheffield, presso il *Department of Medical Physics and Clinical Engineering* del *Royal Hallamshire Hospital*; esso simula il flusso cardiaco pulsatile permettendo la valutazione funzionale di protesi valvolari meccaniche e biologiche in vitro.

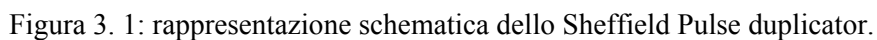
Questo dispositivo rispetta le direttive ISO 5840: 1980 (E) <<*Cardiovascular Implants-Cardiac Valve Prosthesis*>> e gli standard ISO/WD 5840 <<*Cardiac Valves*>> e CEN 285 WG3 <<*Non active Surgical Implants. Part I: Cardiac Valves*>> Marzo 1994.

Per i test in vitro descritti in questo lavoro è stato utilizzato il pulse duplicator in dotazione al Centro "V. Gallucci" del Policlinico Universitario di Padova. Lo strumento è costituito da un modello della parte sinistra del cuore, un modello della circolazione sistemica, ovvero il carico presente all'uscita del cuore, e un elaboratore, necessario per il controllo della pompa e per la rilevazione dei dati di flusso e di pressione. In Figura 3.1 si può apprezzare uno schema semplificato del dispositivo.

Sulla sinistra dello schema si nota il serbatoio (R), contenente la camera mitralica (M), in cui ha sede la valvola mitrale (MV); il flusso vi accede dopo aver attraversato i raddrizzatori di flusso in polipropilene (S). Il liquido scorre poi verso il ventricolo (V), incontrando così la sede di posizionamento della valvola aortica (AV), dopo il necessario raddrizzamento (S). Il raddrizzamento assicura al flusso carattere laminare all'ingresso delle valvole, sedi dei test per cui il pulse duplicator è costruito, garantendo la maggior aderenza alla condizione fisiologica.

La circolazione sistemica, indicata con SA sulla destra dello schema, è modellata tramite una capacità (C) e una resistenza periferica (Rp). La capacità è data da una camera chiusa

52



Il battito cardiaco è simulato da una pompa elettromeccanica a pistone (Figura 3.2), indicata nella rappresentazione schematica come servo sistema. Essa è controllata dall'elaboratore in cui viene impostata una forma d'onda flusso-tempo, convertita poi in segnale analogico; il servo amplificatore processa il segnale proveniente dal tachimetro del motore e la forma d'onda. Il moto viene trasferito a una vite a sfera tramite un giunto elastico e un reggispira. La vite è connessa all'asta del pistone e permette di trasformare il movimento in spinta lineare, scorrendo dentro a una camera.

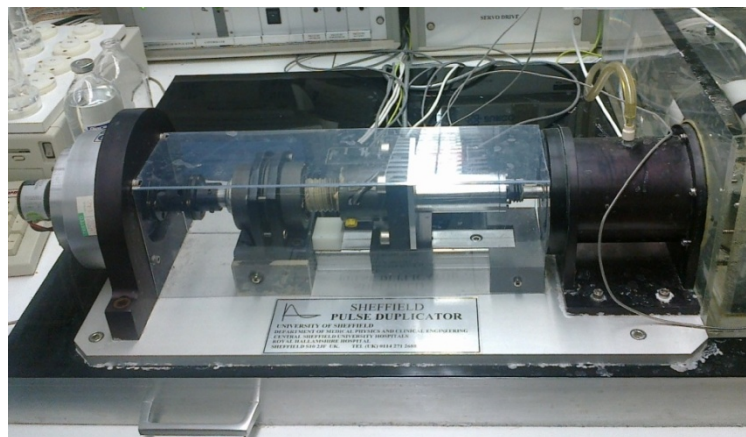


Figura 3. 2: pompa elettromeccanica a pistone dello *Sheffield Pulse Duplicator*.

Al computer sono connessi i trasduttori di flusso e pressione, indicati con EMF, V_p (pressione ventricolare) e A_p (pressione aortica). Inoltre dall'elaboratore è possibile controllare e regolare i parametri di output cardiaco, *stroke volume* e frequenza cardiaca. Ciò permette di testare le valvole sotto diverse condizioni idrodinamiche.

3.2 Strumentazione per l'acquisizione del segnale fonocardiografico

L'acquisizione dei segnali fonocardiografici in vitro e in vivo è stata realizzata mediante una scheda audio (NI PCI-4462), un trasduttore a ultrasuoni (428B03-PCB) e un software (NI-LabVIEW SignalExpress).

3.2.1 Scheda Audio NI PCI-4462

La scheda audio NI PCI-4462 (Figura 3.3) è stata installata in un PC per permettere l'acquisizione dei suoni; è una scheda altamente specifica prodotta dalla *National Instruments Corporate* (Austin, Texas).



Figura 3. 3: scheda audio NI PCI-4462.

Questo dispositivo è realizzato per l'acquisizione ad alta precisione di suoni e vibrazioni attraverso microfoni, accelerometri e altri trasduttori. Esso mette a disposizione dell'utente molte funzionalità per il monitoraggio e l'analisi dei segnali registrati [22].

La scheda audio è dotata di:

- quattro input analogici a campionamento simultaneo da 204,8 kS/s (ADC con risoluzione a 24 bit con intervallo dinamico a 118 dB);
- sei configurazioni del guadagno per intervalli di input da ± 316 mV a 42,4 V;
- accoppiamento AC/DC riconfigurabile dal software e condizionamento IEPE;
- filtri antialiasing variabili;
- supporto per IEEE 1451.4 Class 1 Smart (TEDES) Sensor.

3.2.2 Condenser Microphone Model 426B03

Il Condenser Microphone Model 426B03, prodotto dalla PCB PIEZOTRONICS GROUP COMPANY (New York, USA) è stato utilizzato come trasduttore per l'acquisizione dei suoni di chiusura delle valvole cardiache meccaniche per la sua sensibilità nella banda dell'ultrasuono (≥ 20 kHz); è stato infatti documentato che gran parte del segnale sonoro prodotto dalle protesi valvolari ricade nel range sopra citato mentre il range di suoni udibili all'orecchio umano va dai 20 Hz ai 20 kHz [23].

Il Condenser Microphone è un trasduttore a condensatore prepolarizzato progettato come l'orecchio umano, ovvero è in grado di trasformare le oscillazioni dovute alla pressione in segnali elettrici. Esso ha un diametro nominale di 1/4" in grado di fornire misure del suono affidabili e accurate; è caratterizzato infatti da un'elevata sensibilità, pari a 1mV/Pa

($\pm 3\text{dB}$), in un range di frequenze che va dai 4 Hz ai 70 kHz, con un voltaggio di polarizzazione di 0 V [24].

Il microfono a ultrasuoni (Figura 3.4) viene collegato alla scheda audio tramite un apposito cavo coassiale (Model 003D10 – PCB).



Figura 3. 4: a sinistra il Condenser Microphone (Model 426B03) usato per l'acquisizione; a destra il cavo coassiale (Model 426B03) usato per il collegamento alla scheda audio.

3.2.3 National Instruments – LabView SignalExpress

LabVIEW SignalExpress è un software fornito dalla *National Instruments Corporate*, società che sviluppa sistemi di misura basati su computer e piattaforme, fornendo soluzioni innovative nel campo dell'ingegneria.

LabVIEW SignalExpress permette la registrazione e l'analisi dei suoni di chiusura delle valvole cardiache meccaniche. Esso è dotato di funzioni interattive di misura per l'acquisizione, l'analisi e la presentazione di dati modificabili a seconda dello scopo dell'indagine.

La procedura di misurazione inizia con il posizionamento del microfono, descritto nel paragrafo 3.2.2, nella corretta posizione; segue poi la fase di registrazione dei suoni di chiusura: ogni acquisizione ha durata di 20 secondi. Il segnale acquisito viene filtrato attraverso un filtro IIR (*Infinite Impulse Response*) *Butterworth* passa-banda, con banda passante compresa tra i 6 kHz e i 50 kHz e ordine 10 (Figura 3.5).

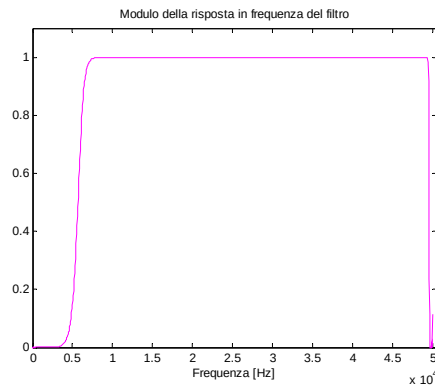


Figura 3. 5: modulo della risposta in frequenza del filtro di Butterworth.

Il segnale ottenuto (Figura 3.6) è composto da due milioni di campioni e viene salvato in un file 'txt'.

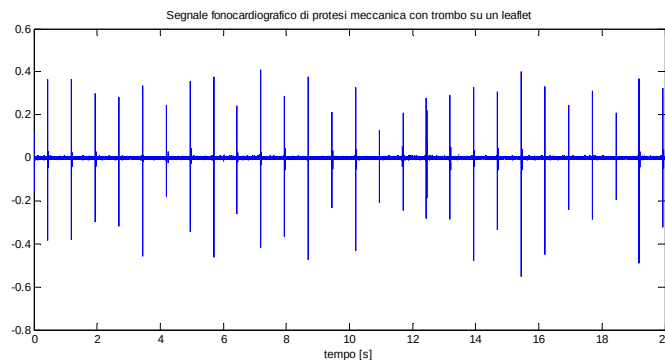


Figura 3. 6: esempio di segnale fonocardiografico per una generica condizione fisiologica.

Il passaggio successivo prevede il calcolo dello spettro di potenza del segnale precedentemente filtrato; per fare ciò viene utilizzata la *Fast Fourier Transform* (FFT) con finestra di *Hanning*. La finestra è un'operazione di moltiplicazione nel dominio del tempo, o di convoluzione nel dominio della frequenza, tra il segnale stesso e un segnale di lunghezza ridotta, la finestra. Quest'operazione è necessaria per ridurre il *leakage* spettrale, fenomeno che compare quando un segnale di durata finita ha una lunghezza che non è multiplo intero del periodo del segnale stesso.

Esistono vari tipi di finestre, le cui risposte in frequenza possono variare per l'ampiezza massima o la velocità di decadimento dei lobi laterali (*roll-off rate*) e la larghezza del lobo principale (Figura 3.7).

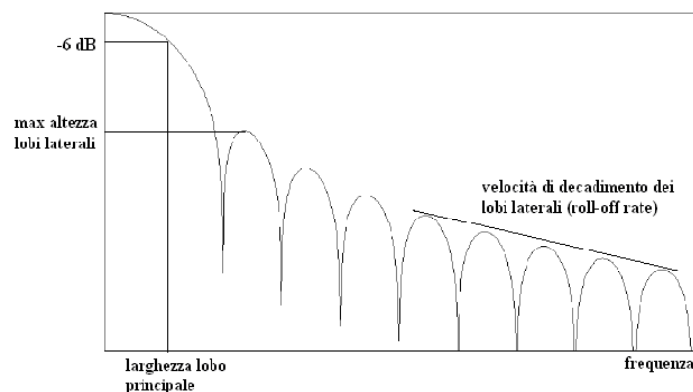


Figura 3. 7: esempio di spettro di una finestra.

La larghezza del lobo principale è un parametro significativo poiché determina la risoluzione spettrale del segnale finestrato, ciò vuol dire che per visualizzare due righe spettrali prossime separatamente, il lobo centrale della finestra deve avere larghezza inferiore al differenza di frequenza delle componenti. L'andamento dei lobi laterali invece definisce quanto le componenti spettrali del segnale d'ingresso si disperdano lungo l'asse delle frequenze, modificando così l'ampiezza delle righe adiacenti. Più il lobo centrale si stringe, aumentando così la risoluzione spettrale, più l'energia del segnale di partenza tenderà a spalmarsi sui lobi laterali, peggiorando la dispersione.

La finestra di *Hanning* opera un buon compromesso tra i due parametri, avendo un lobo centrale abbastanza stretto e i lobi laterali con decadimento rapido e ampiezza attenuata.

Il segnale ottenuto dopo il calcolo della FFT e la finestratura, esprime la distribuzione della potenza del segnale alle diverse frequenze ed è salvato in un file di testo contenete un milione di campioni.

Dato l'elevato numero di campioni, il costo computazionale dell'analisi sarebbe eccessivamente alto. Per ovviare a questo problema si è sfruttato il fatto che la densità spettrale di un segnale, integrata in un intervallo $[\Omega_1 - \Omega_2]$, fornisce la potenza del segnale associata a tale banda.

È stata quindi implementata una funzione in Matlab che suddividesse l'asse delle frequenze in 500 intervalli e calcolasse, per ciascun intervallo, l'area sottesa alla curva e la potenza associata (Figura 3.8). In questo modo si è ottenuto un segnale di 500 campioni, con proprietà caratteristiche e discriminanti compatibili con il segnale originario, che ha permesso un'analisi più rapida.

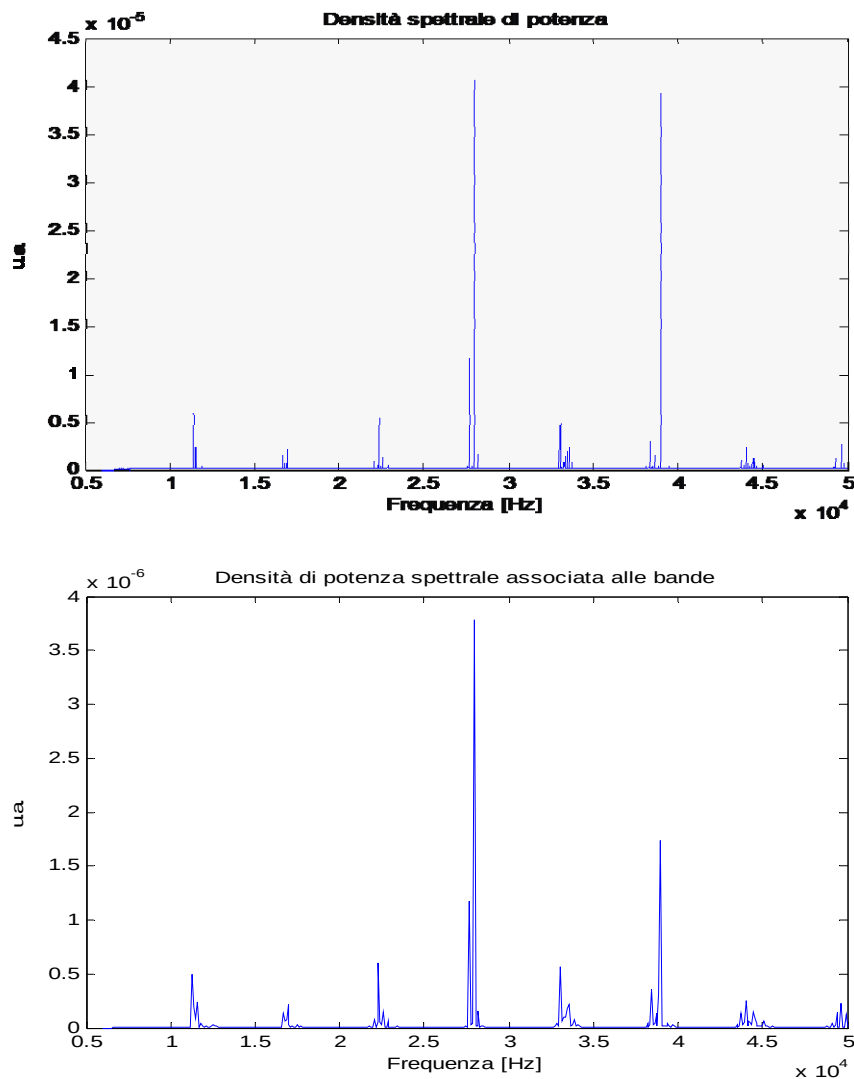


Figura 3. 8: densità spettrale di potenza del segnale fonocardiografico (sopra); potenza associata alle diverse bande (sotto).

3.3 Reti Neurali Artificiali

Le reti neurali artificiali (ANN) sono sistemi di elaborazione dell'informazione, il cui funzionamento trae ispirazione dai sistemi nervosi biologici. Sono costituite da più unità semplici di elaborazione connesse tra loro attraverso collegamenti: questa struttura ricalca quella delle reti biologiche, formate da diversi neuroni uniti mediante connessioni sinaptiche.

Le reti neurali artificiali mimano comportamenti fondamentali del cervello, come la capacità di memorizzazione di oggetti e il loro riconoscimento basato su informazioni

parziali; le reti neurali sono poi in grado di generalizzare da esempi o raggruppare in base alle somiglianze [25, 26].

I neuroni della rete artificiale si distinguono in unità di ingresso (*input*), che ricevono informazioni dall'ambiente, unità nascoste (*hidden*) e unità d'uscita (*output*), che emettono risposte nell'ambiente (Figura 3.9).

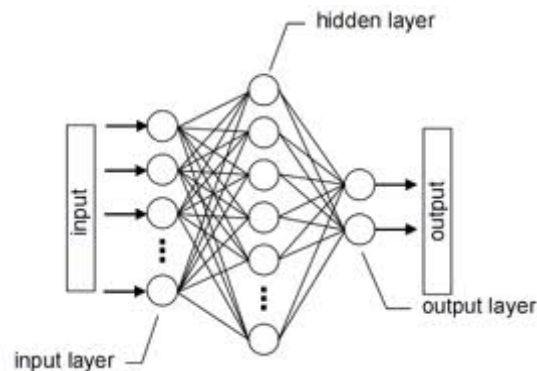


Figura 3. 9: struttura di una generica rete neurale artificiale.

Ogni unità si attiva se la quantità totale di segnale che le arriva supera una determinata soglia, chiamata soglia di attivazione; in caso avvenga questo superamento, il neurone emette un segnale che è trasmesso, alle unità cui è connesso, attraverso i canali di comunicazione.

Le connessioni sono filtri che trasformano il messaggio in un segnale eccitatorio o inibitorio: esse hanno il compito di pesare l'informazione.

La funzione di attivazione del neurone è responsabile della trasformazione dei valori di ingresso al neurone, appartenenti allo spazio degli ingressi, nei valori di uscita, appartenenti allo spazio delle uscite (Figura 3.10).

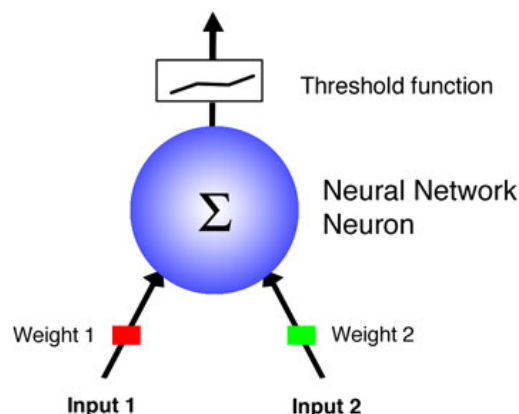


Figura 3. 10: schema di un neurone artificiale con due segnali di input.

Ogni unità della rete elabora solo l'informazione locale, ovvero quella che arriva al neurone stesso attraverso i collegamenti. L'architettura delle connessioni quindi determina la risposta della rete.

Il primo modello di neurone artificiale è da attribuire a McCulloch e Pitts che nel 1943, proposero un'unità di elaborazione che realizzava una semplice funzione logica. La funzione di attivazione infatti poteva assumere due stati: acceso (1) e spento (0); anche i valori sinaptici, che pesavano le connessioni, avevano due valori: eccitatorio (1) e inibitorio (-1). Il neurone eseguiva la somma pesata degli segnali in ingresso e se questa somma superava una determinata soglia l'unità si attivava, altrimenti rimaneva silente.

Lo stato del neurone i -esimo può essere descritto dalla seguente funzione di attivazione:

$$S_i = \begin{cases} 1 & \sum_j w_{ij} S_j \geq \theta_i \\ 0 & \sum_j w_{ij} S_j < \theta_i \end{cases}$$

in cui S_j rappresenta lo stato del neurone j -esimo, in ingresso al neurone i , w_{ij} è il peso della connessione tra il neurone j e il neurone i e θ_i è la soglia di attivazione dell'unità i -esima.

Da questo primo modello di rete neurale se ne sono sviluppati molti altri, che variano tra loro per la funzione d'attivazione di cui si servono. In Tabella 3.1 si riportano le principali funzioni di attivazione.

FUNZIONE	FORMULA
Lineare	$S_i = x$
Lineare a tratti	$S_i = \begin{cases} 1, & x \geq \tan^{-1} \alpha \\ x \tan \alpha, & 0 \leq x \leq \tan^{-1} \alpha \\ 0, & x < 0 \end{cases}$
Arcotangente	$S_i = \tan^{-1} x$
Tangente Iperbolica	$S_i = \tanh \frac{x}{2}$
Segno	$S_i = \begin{cases} 1, & x \geq 0 \\ -1, & x < 0 \end{cases}$
Sigmoide	$S_i = \frac{1}{1 + e^{-x}}$

Tabella 3. 1: funzioni di attivazione dei neuroni artificiali, dove $x = \sum_j w_{ij} S_j - \theta_i$.

3.3.1 Modelli di Rete Neurale

Le diverse tipologie di rete neurale possono variare per l'architettura delle connessioni tra i neuroni, fattore caratterizzante di ogni ANN. I modelli di rete più diffusi sono le *reti di Hopfield*, le *reti feed-forward*, le *reti ricorrenti* e le *reti competitive*.

Le *reti di Hopfield* sono reti completamente connesse, in cui ogni neurone è connesso con tutti gli altri; la funzione di attivazione tipica di questo modello è la funzione segno, quindi i parametri che descrivono tale rete sono l'insieme delle soglie di attivazione degli n neuroni, $\{\theta_i \mid i=1, \dots, n\}$ e l'insieme dei pesi sinaptici, $\{w_{ij} \mid i,j=1, \dots, n\}$. Lo stato della rete è definito dallo stato di tutti gli n neuroni, ovvero dalla loro uscita in un determinato istante.

Le *reti ricorrenti* sono reti multistrato parzialmente connesse; la loro peculiarità è il comportamento dinamico che le caratterizza: le risposte di uno o più strati vengono infatti conservate e utilizzate come ingressi negli istanti successivi, in modo che l'uscita della rete non dipenda solo dall'input all'istante di tempo considerato ma anche dalla storia passata.

Le *reti competitive* sono modelli auto-organizzanti, in grado di identificare ciò che assomiglia o differenzia gli elementi di un determinato insieme. Ogni neurone rappresenta un sottoinsieme degli esempi che vengono presentati in ingresso, in fase di apprendimento. Il nome di questa ANN deriva appunto dal fatto che i vari neuroni sono in competizione tra loro per rappresentare il maggior numero di esempi possibili.

Le *reti feed-forward multistrato*, utilizzate per la classificazione in questo lavoro, sono caratterizzate da un flusso unidirezionale dell'informazione. Queste reti sono parzialmente connesse e i neuroni sono organizzati in strati (*layer*); gli strati sono ordinati e i neuroni possono comunicare solo se appartengono a due layer consecutivi. Lo strato che riceve gli stimoli dall'esterno è chiamato strato di ingresso mentre lo strato che comunica la risposta della rete è detto strato di uscita; tutti gli strati compresi tra questi due layer prendono il nome di strati nascosti (*hidden layer*).

Il più semplice modello di rete neurale *feed-forward* è il *perceptron*; esso rappresenta un classificatore binario, introdotto da Frank Rosenblatt nel 1962, capace di variare i propri pesi sinaptici attraverso un algoritmo di apprendimento. Il *perceptron* mappa i suoi ingressi, vettori a valori reali, in un singolo valore binario attraverso una matrice, secondo la seguente funzione di attivazione:

$$f(x) = \begin{cases} 1, & w \cdot x + b > 0 \\ 0, & w \cdot x + b \leq 0 \end{cases}$$

in cui x è il vettore di input, w è il vettore dei pesi, $w \cdot x$ è il prodotto scalare tra i due e b è un termine costante che non dipende dall'ingresso e rappresenta l'errore.

Tornando alle generiche reti *feed-forward* (Figura 3.11), è uso assumere la stessa funzione di attivazione per neuroni appartenenti allo stesso strato, mentre tra layer diversi la funzione d'attivazione può cambiare.

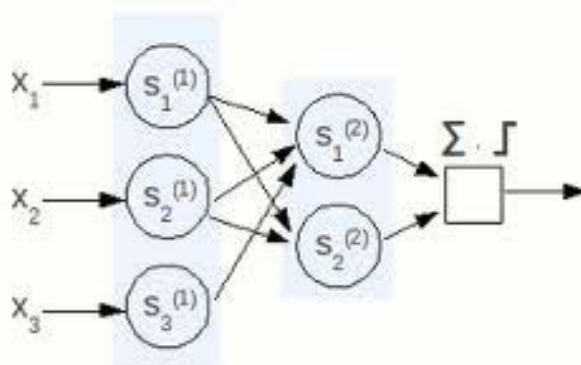


Figura 3. 11: rappresentazione di una rete neurale feed-forward.

Si può definire l'uscita del nodo i , del k -esimo strato, come:

$$s_i^{(k)} = f^k \left(\sum_j w_{i,j}^{(k)} s_j^{(k-1)} - \theta_i^{(k)} \right)$$

in cui $f(k)$ rappresenta la funzione di attivazione per lo strato k -esimo e gli ingressi forniti alla rete sono identificati con $s_j^{(0)}$.

Nel presente lavoro di tesi è stata utilizzata un'unica funzione d'attivazione per tutti gli strati: la funzione sigmoide. È noto che le reti neurali sigmoidali, costituite da almeno tre strati, sono approssimatori universali di funzioni continue. Nel caso in cui i neuroni dello strato di output siano di tipo discreto, la rete può essere utilizzata come classificatore dei segnali d'ingresso: ad ogni input viene associato un valore tra le uscite, che rappresenta la sua classe di appartenenza.

3.3.2 Paradigmi di apprendimento

Gli algoritmi di apprendimento, o addestramento, sono essenziali per la configurazione dei parametri della rete neurale e per la conseguente uscita del sistema.

Questi algoritmi iniziano con la presentazione alla rete di una serie di esempi del comportamento desiderato, allo scopo di renderla capace di generalizzare le situazioni introdotte, producendo una risposta adeguata anche se stimolata con input non usati per l'apprendimento.

Esistono tre diverse tipologie di addestramento per reti neurali: l'apprendimento supervisionato, l'apprendimento non supervisionato e l'apprendimento per rinforzo.

Il primo, o *supervised learning*, fu introdotto da Rosenblatt, che lo applicò al *perceptron* a due strati. Questa tecnica necessita di coppie d'addestramento costituite da un vettore di ingressi e un output target, da mandare in input alla rete; l'algoritmo alla base di questa tipologia di addestramento prevede la modifica dei pesi sinaptici che legano i diversi neuroni, allo scopo di minimizzare l'errore tra l'uscita della rete e l'uscita desiderata. Un apprendimento vincente sarà in grado di 'mostrare' alla rete la relazione che lega gli ingressi alle uscite desiderate in modo da prevedere l'output anche quando questo non è noto a priori.

L'apprendimento supervisionato si basa solitamente sulla regola del delta: le prestazioni di una rete neurale sono descrivibili tramite una funzione continua E_w , che misura l'errore della rete; è essenziale che la funzione sia derivabile rispetto alla matrice dei pesi sinaptici, W , di modo d'avere una descrizione del cambiamento dell'errore in base al cambiamento dei pesi.

La funzione E_w , conosciuta come funzione costo, rappresenta lo scarto quadratico medio tra il target di output e l'uscita prodotta dalla rete:

$$E_w = \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_i \left(t_i^{\mu} - \sum_j w_{i,j} x_j^{\mu} \right)^2$$

in cui t_i^{μ} rappresenta il target d'uscita dell' i -esimo neurone per l'ingresso x^{μ} mentre $\sum_j w_{i,j} x_j^{\mu}$ rappresenta l'uscita y_i^{μ} .

E_w cala se le risposte sono simili a quelle desiderate e la sua variazione dipende dai cambiamenti delle connessioni sinaptiche.

L'apprendimento può essere ciclico o basato su epoche; nel primo caso per ogni coppia viene calcolata e applicata la modifica dei pesi mentre, nel secondo, tutte le coppie

vengono presentate alla rete, si sommano le modifiche dei pesi e il totale viene applicato a tutte le connessioni sinaptiche al termine dell'addestramento.

Dal punto di vista geometrico, E rappresenta la superficie di uno spazio n -dimensionale, in cui n è il numero di connessioni di cui dispone la rete. È dimostrato che se i pattern di input sono linearmente indipendenti E_w , per unità computazionali lineari, è una scodella con un unico minimo. Contrariamente, se i pattern di input sono linearmente dipendenti c'è la possibilità di avere minimi locali nella funzione.

Nel prossimo paragrafo verrà descritto in dettaglio l'algoritmo di *backpropagation*, usato per l'allenamento delle reti in questo lavoro.

L'apprendimento non supervisionato, o *unsupervised learning*, non presenta alla rete coppie ingresso-uscita, ma solo valori delle variabili di input; è in base a queste che, gli algoritmi non supervisionati, modificano i pesi delle connessioni al fine di individuare dei raggruppamenti, o cluster, rappresentativi degli ingressi.

L'apprendimento per rinforzo, *reinforcement learning*, si basa su algoritmi in grado di apprendere e adattarsi alle mutazioni dell'ambiente esterno, ricevendo degli stimoli legati alla decisione presa dall'algoritmo. Ogni azione intrapresa infatti è associata a un valore "premio" o "punizione"; lo scopo dell'algoritmo è massimizzare i premi ricevuti, cioè intraprendere l'insieme di azioni che rende il guadagno più alto. Anche nell'addestramento per rinforzo non vengono presentate alla rete coppie ingresso e uscita.

3.3.2.1 L'algoritmo di backpropagation

L'algoritmo di *backpropagation* è basato sulla regola del delta descritta nel paragrafo precedente. Esso valuta la discrepanza tra l'output desiderato e l'output fornito dalla rete e, per rendere i due valori più simili possibile, opera un adattamento dei pesi sinaptici in base al contributo che essi danno alla discesa dell'errore.

L'algoritmo ha un funzionamento piuttosto intuitivo: ad ogni passo dell'apprendimento si calcola l'uscita della rete, in relazione all'input presentato, e questo valore viene confrontato con il valore atteso, definendo così l'errore commesso dalla rete. Si calcola poi a ritroso il gradiente dell'errore rispetto ai parametri della ANN, ovvero i pesi delle connessioni sinaptiche: questo valore viene utilizzato per la modifica dei pesi stessi al fine di diminuire l'errore. Per rendere chiaro il concetto, si consideri la rete neurale *feed-forward* in Figura 3.12.

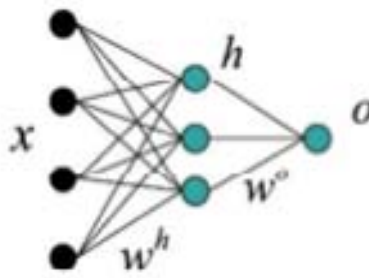


Figura 3. 12: rete feed-forward con struttura 4-3-1.

Lo strato di ingresso, x , è costituito da 4 neuroni, lo strato nascosto, h , è un vettore di 3 neuroni e o è l'unico nodo di output; i pesi delle connessioni tra strato di input e strato nascosto sono identificati da w^h mentre w^o indica i pesi delle sinapsi tra lo strato intermedio e il nodo d'uscita. La funzione d'attivazione di ogni neurone è supposta sigmoideale:

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (1)$$

La derivata della funzione è definita come:

$$\frac{d}{dx} \sigma(x) = \frac{e^{-x}}{(1 + e^{-x})^2} = \sigma(x)(1 - \sigma(x)) \quad (2)$$

Nella rete sono presenti n neuroni di input $x_0, \dots, x_n$ che, dopo essere stati pesati, forniscono al j -esimo neurone dello strato intermedio l'input:

$$z_i^h = \sum_{i=0}^n w_{ij}^h \cdot x_i \quad (3)$$

Il valore in ingresso z_i^h è l'argomento della funzione d'attivazione in (1) e dà l'output h_j :

$$h_j = \sigma(z_i^h) \quad (4)$$

Gli output vengono a loro volta pesati e il risultato rappresenta l'input dello strato di uscita:

$$z^o = \sum_{i=0}^m w_{ij}^o \cdot h_i \quad (5)$$

in cui m è il numero dei neuroni dello strato intermedio.

L'output della rete sarà dunque:

$$o = \sigma(z^o) \quad (6)$$

La differenza tra l'uscita o e l'output atteso, indicato con y , è definito dalla formula:

$$E = \frac{1}{2}(y - o)^2 \quad (7)$$

La propagazione all'indietro dell'errore E opera l'aggiornamento dei pesi delle connessioni tramite la formula:

$$w_i = w_i - \alpha \frac{\partial E}{\partial w_i} = w_i + \Delta w_i \quad (8)$$

in cui α è un fattore di apprendimento; esso può essere impostato dall'utente ma, in questo preciso algoritmo, va mantenuto costante durante tutta la fase di addestramento. La formula (8) esprime l'aggiornamento dei pesi nel verso opposto al gradiente dell'errore, essendo quest'ultimo indice della sua direzione di crescita.

La prima operazione di aggiornamento prevede la variazione dei pesi tra strato di output e strato nascosto.

Nella formula (8) la derivata dell'errore rispetto al peso della connessione può essere riscritta come:

$$\frac{\partial E}{\partial w_j^o} = \frac{\partial E}{\partial o} \cdot \frac{\partial o}{\partial z^o} \cdot \frac{\partial z^o}{\partial w_j^o} \quad (9)$$

in cui i tre fattori, deducibili dalle formule (7), (2) e (5) si possono scrivere come:

$$\frac{\partial E}{\partial o} = -(y - o) \quad (10)$$

$$\frac{\partial o}{\partial z^o} = o \cdot (1 - o) \quad (11)$$

$$\frac{\partial z^o}{\partial w_j^o} = h_j \quad (12)$$

da cui si ottiene che la (9) diventa:

$$\frac{\partial E}{\partial w_j^o} = -(y - o) \cdot o \cdot (1 - o) \cdot h_j = -\delta^o h_j \quad (13)$$

L'aggiornamento del peso, considerando la formula (8) sarà dunque:

$$\Delta w_j^o = \alpha \delta^o h_j \quad (14)$$

Una volta aggiornati i pesi delle connessioni tra stato d'uscita e stato nascosto si procede con l'aggiornamento dei pesi tra stato nascosto e stato d'ingresso: nella formula (8) la derivata dell'errore rispetto al peso della connessione si può scrivere come:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{ij}^h} = \frac{\partial E}{\partial o} \cdot \frac{\partial o}{\partial z^o} \cdot \frac{\partial z^o}{\partial h_j} \cdot \frac{\partial h_j}{\partial z_j^h} \cdot \frac{\partial z_j^h}{\partial w_{ij}^h} \quad (15)$$

in cui i cinque fattori, ricavabili dalle formule (7), (2), (5), (4) e (3), conducono a:

$$\frac{\partial E}{\partial o} \cdot \frac{\partial o}{\partial z^o} = -\delta^o \quad (16)$$

$$\frac{\partial z^o}{\partial h_j} = w_j^o \quad (17)$$

$$\frac{\partial h_j}{\partial z_j^h} = h_j(1 - h_j) \quad (18)$$

$$\frac{\partial z_j^h}{\partial w_{ij}^h} = x_i \quad (19)$$

sostituendo (16), (17), (18) e (19) nella (15) si ottiene:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{ij}^h} = -\delta^o \cdot w_j^o \cdot h_j \cdot (1 - h_j) \cdot x_i = \delta_j^h x_i \quad (20)$$

Infine, l'aggiornamento delle connessioni tra primo e secondo stato è dato dalla formula:

$$\Delta w_{ij} = \alpha \delta_j^h x_i \quad (21)$$

Una volta proposto alla rete il *training set*, cioè le coppie input-output, si conclude un'epoca dell'addestramento. Al termine dell'epoca viene calcolato l'errore totale commesso dalla rete, ovvero la media dell'errore in (7) su ogni elemento del *training set*, definito come errore quadratico medio (MSE); sulla base del MSE si decide se ripetere l'allenamento della rete o meno per minimizzare l'errore.

L'algoritmo di *backpropagation* è molto potente e flessibile ma non per questo privo di problematiche. Il suo limite più grosso è l'incapacità di evitare i minimi locali della

funzione errore; in aggiunta, la *backpropagation* non dà garanzie sul numero di iterazioni necessarie per il raggiungimento dell'errore minimo.

È possibile avere indicazioni sulla prestazione della rete suddividendo l'insieme degli esempi di cui si dispone in due sottoinsiemi: l'insieme di addestramento (*training set*), utilizzato per l'apprendimento, e l'insieme di verifica (*test set*), utilizzato per valutare se la rete abbia appreso il *training set* in modo adeguato e sia in grado di generalizzarlo.

Se si vuole affiancare la misura della prestazione del sistema alla scelta del modello migliore da adottare, si può dividere l'insieme degli esempi in tre parti: oltre alle due citate precedentemente si aggiunge l'insieme di validazione, (*validation set*). Esso permette di valutare quale modello, istruito tramite il *training set*, garantisca la miglior risposta a stimoli non utilizzati per l'addestramento o il test.

Nell'addestramento delle reti neurali si possono incontrare due principali tipologie d'errore: la rete non apprende adeguatamente gli esempi o, al contrario, li apprende fin troppo bene. Il primo caso è generalmente dovuto a scelte errate in fase di costruzione della rete, precisamente sul modello e sul numero dei neuroni o sulla struttura delle connessioni; anche l'assenza di correlazione tra gli esempi utilizzati per il training può portare a un mancato apprendimento. Il secondo caso, definito come *overfitting*, si presenta quando i parametri della rete sono troppi, in relazione al numero di esempi di cui si dispone; in questo caso il sistema porta alla perfetta ricostruzione degli esempi senza riuscire a generalizzarli.

Per limitare questi problemi si può bloccare l'addestramento dopo pochi passi (*early stopping*), aggiungere del rumore agli ingressi o penalizzare i pesi sinaptici troppo elevati (*weight decay*).

3.3.3 Aspetti Implementativi

Matlab mette a disposizione una funzione specifica per la creazione di una *backpropagation artificial neural network*:

$$net=newff(MM,[DIM],\{TF\}, 'BTF')$$

in cui MM è un vettore contenente massimo e minimo del *training set*, DIM è un vettore che specifica il numero di neuroni di ogni strato intermedio e dello strato di output, TF

specifica la funzione di trasferimento di ogni strato della rete e BTF rappresenta la funzione di apprendimento *backpropagation*. Questa function ritorna una variabile struttura, *net*. Per la discesa del gradiente si può utilizzare il comando '*traingd*', che utilizza sette parametri di addestramento, richiamabili tramite alcune variabili contenute in *net.trainParam*.

La rete a questo punto può essere addestrata tramite l'istruzione:

$$net1=train(net,TrS,TTrS,[],[],VS,TeS)$$

dove *TrS*, *TeS* e *VS* sono matrici contenenti rispettivamente il *training set*, il *test set* e il *validation set*; *TTrS* contiene gli output desiderati, che devono corrispondere agli input dell'insieme di addestramento.

Durante l'addestramento viene mostrato all'utente un grafico, di cui è un esempio la Figura 3.13, che rileva gli andamenti delle performance di *training*, *validation* e *test set*: essi devono essere simili per confermare una corretta suddivisione degli esempi disponibili.

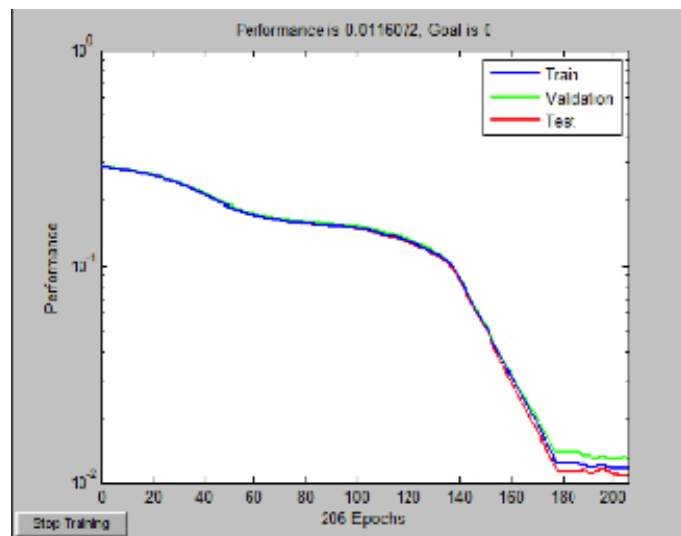


Figura 3. 13: esempio di addestramento di una rete neurale.

Il *test set* viene richiamato anche dalla funzione *sim*:

$$out=sim(net1,TeS)$$

in cui *net1* è la rete addestrata. Questo comando permette di sapere a che classe viene assegnato ciascun elemento del *test set*.

In questo lavoro, le reti neurali utilizzate sono state implementate usando il comando *traingdx*, che permette di variare il fattore di apprendimento α . Inoltre consente di inserire nella formula (8) un termine chiamato *momentum* che tiene conto della variazione dei pesi subita nell'epoca precedente. Queste peculiarità permettono di ottenere una convergenza dell'algoritmo più veloce e con meno oscillazioni.

4. CLASSIFICAZIONE DEI DATI IN VITRO

4.1 Il set-up sperimentale

Nella fase di acquisizione dei dati in vitro è stata analizzata la valvola St. Jude Regent 19 mm, descritta nel Capitolo 2. La scelta di testare questo dispositivo è supportata dal fatto che esso è tra i più diffusi nei pazienti portatori di protesi.

Sono state ricreate sei diverse condizioni di funzionamento della valvola: normofunzionante, cioè priva di trombi; tre condizioni con formazioni trombotiche su uno dei leaflet, variabili per dimensione e posizione, senza interferire con il movimento del leaflet; una condizione in cui il trombo interessa l'housing della protesi, senza evidente alterazione del flusso ematico; infine il completo blocco di un leaflet.

Queste sei classi funzionali sono state ricreate mediante l'ausilio di un materiale gommoso adesivo, modellato e poi posto sulla valvola. Nel dettaglio, per la prima delle tre condizioni in cui il trombo non modifica il movimento del leaflet, sono stati usati 0.07 g di materiale, per la seconda 0.15 g e per la terza 0.36 g. Per simulare il blocco completo di un lembo valvolare si è adoperato un trombo di 0.75 g e di 0.29 g per il posizionamento del trombo sull'housing della protesi.

La valvola è stata inserita nella camera aortica dello Sheffield Pulse Duplicator, mediante l'apposito supporto (Figura 4.1).

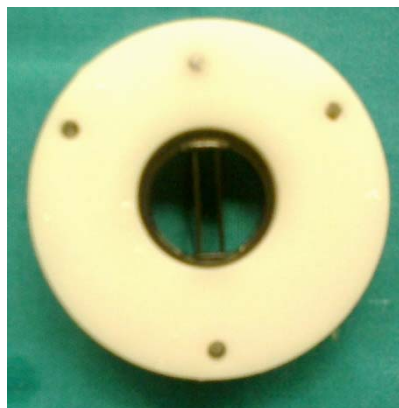


Figura 4. 1:alloggiamento della valvola per il posizionamento nella camera aortica del pulse duplicator.

Il trasduttore ad ultrasuoni è stato posizionato a diretto contatto con la camera aortica, ancorato al bordo del serbatoio (Figura 4.2); in questo modo si è cercato di mantenere il

posizionamento della sonda il più costante possibile e di limitare le vibrazioni meccaniche, che inevitabilmente interferiscono con le misurazioni.

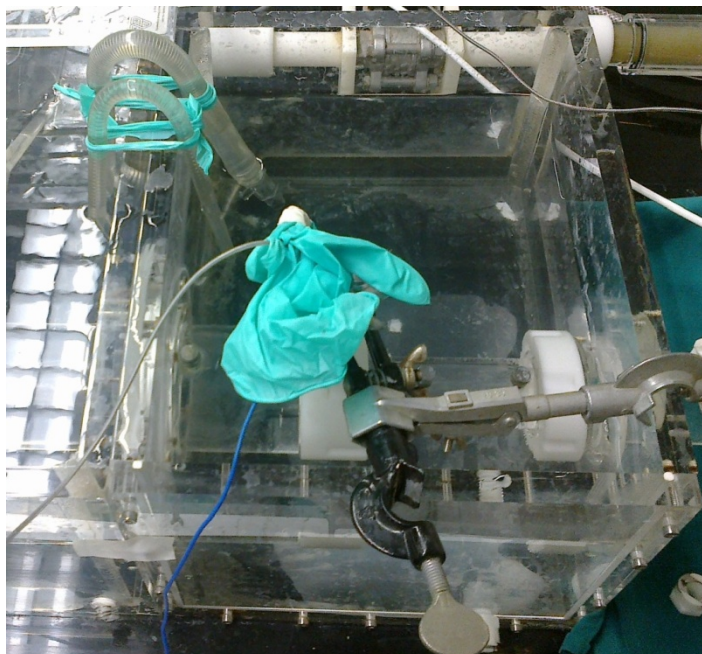


Figura 4. 2: dettaglio dello Sheffield Pulse Duplicator e posizionamento della sonda ad ultrasuoni.

Perché le misure fossero vicine alle reali situazioni di funzionamento della protesi, sono state riprodotte dieci diverse condizioni fisiologiche. Questo è reso possibile settando *stroke volume* e *beat rate*, attraverso il software di controllo del pulse duplicator; il prodotto delle due variabile fornisce il *cardiac output*, o portata cardiaca. La Tabella 4.1 riassume le condizioni fisiologiche valutate.

#	Stroke volume [ml]	Beat rate [bpm]	Cardiac output [l/min]
1	50	60	3
2		70	3.5
3		80	4
4		90	4.5
5	60	100	5
6		60	3.6
7		70	4.2
8		80	4.8
9		90	5.4
10		100	6

Tabella 4. 1: condizioni fisiologiche sperimentali riprodotte dal pulse duplicator per il test della protesi.

Per ognuna delle condizioni sopra elencate sono state acquisite 3 sequenze audio da 20 secondi ciascuna; si hanno quindi 30 sequenze per ogni classe di funzionamento valvolare, per un totale di 180 acquisizioni.

Per comodità, d'ora in poi la classe normofunzionante sarà abbreviata con Nf , le tre classi intermedie rispettivamente con $I1$, $I2$ e $I3$, la condizione di trombo sull'housing verrà identificata da Hg e il blocco del leaflet da Bk . In Figura 4.3 si riporta l'immagine della simulazione dei diversi trombi.

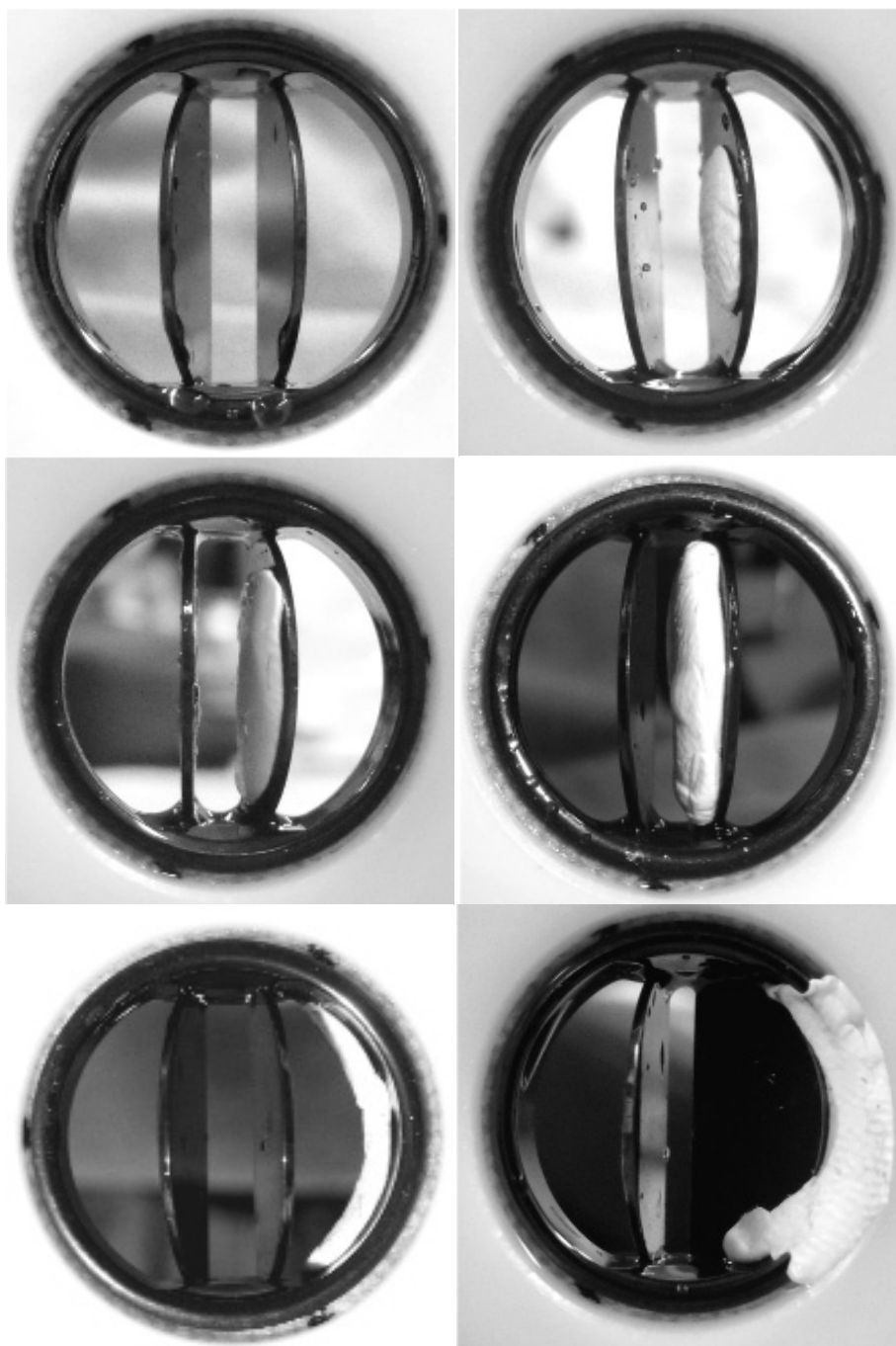


Figura 4. 3: valvola St. Jude Regent con trombi simulati; procedendo da sinistra a destra, si vedono nella prima riga la classe Nf e I1, nella riga centrale la classe I2 e I3 e nell'ultima la classe Hg e Bk.

4.2 Classificazione

Il segnale sonoro acquisito mediante il trasduttore a US, viene elaborato automaticamente dal software utilizzato, *LabVIEW Signal Express*, per il calcolo della FFT della sequenza originale, come precisato nel capitolo precedente.

Il segnale ottenuto viene elaborato mediante una funzione in *Matlab*, per ottenere la densità spettrale di potenza, associata alle diverse bande di frequenza, che permette di ridurre notevolmente le dimensioni del segnale originale, ottenendo sequenze di 500 campioni. Questo permette di ottimizzare i tempi delle elaborazioni successive senza perdere le proprietà caratteristiche degli spettri di potenza dei segnali sonori.

In Figura 4.4 vengono mostrate le densità spettrali ottenute per ciascuna classe di funzionamento.

Per classificare le sei diverse condizioni di attività della valvola meccanica è stata usata una rete neurale artificiale *feed-forward*, a quattro strati, ognuno con funzione di attivazione sigmoideale, e algoritmo di apprendimento *backpropagation*. Il numero di neuroni dello strato iniziale e dello strato finale della rete dipendono rispettivamente dalla dimensione dei segnali in ingresso e dal numero di classi funzionali; si ottiene così una rete con 500 nodi di input e 6 nodi di output.

Non esiste invece una regola precisa che dica quanti strati intermedi e quanti neuroni per strato siano necessari: si deve procedere a tentativi, valutando le prestazioni della rete di volta in volta.

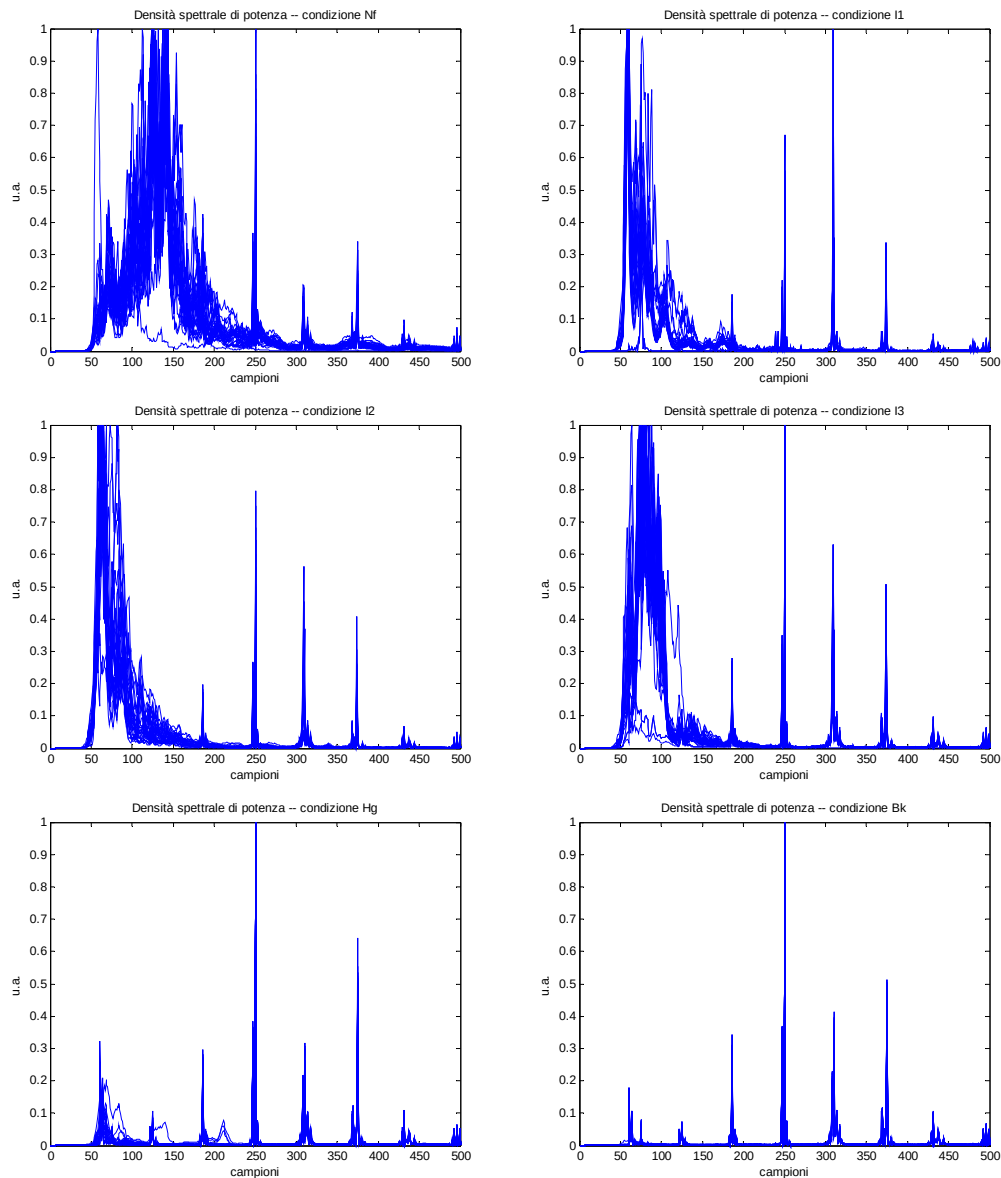


Figura 4. 4: densità spettrale di potenza relativa alle acquisizioni nell'ultrasuono su valvola St Jude Regent.

La 'bontà' della rete si determina in fase di apprendimento, quando vengono mandati in input al sistema una serie di esempi per i quali è nota l'uscita attesa; durante questa fase i pesi delle connessioni sinaptiche vengono aggiornati con lo scopo di minimizzare un indice di performance, in questo caso l'errore quadratico medio (MSE). Se la rete è troppo complessa si rischia però di andare incontro ad *overfitting*: si ottiene un ottimo valore del MSE ma la rete perde capacità di generalizzare gli esempi, imparando alla perfezione il *training set*. Per questo è importante, in fase di addestramento, utilizzare un *validation set*, su cui verificare l'accuratezza dell'algoritmo, che porta all'arresto prematuro dell'addestramento in caso di *overfitting*.

Il passo successivo dell'algoritmo di backpropagation permette di testare la rete allenata usando un insieme di dati di cui essa non conosce l'output desiderato.

Per la costruzione degli insiemi di training, validation e test sono stati utilizzate le densità di potenza spettrale, calcolate precedentemente; l'insieme totale è stato così suddiviso: per ogni acquisizione relativa alle diverse condizioni dinamiche di funzionamento del *pulse duplicator*, la prima è stata inserita nel primo sottoinsieme, la seconda nel secondo e la terza nel terzo. Da un totale di 180 segnali si sono quindi ottenuti tre sottoinsiemi di 60 segnali ciascuno, esattamente 10 per ognuna delle sei classi funzionali.

Se la rete risponde all'addestramento con un buon compromesso tra minimizzazione del MSE e corretta assegnazione degli esempi del test set si può considerare l'architettura del sistema valida.

Per valutare l'effettiva efficienza della rete ed accertarsi di non aver introdotto *bias*, è stata eseguita la *k-fold cross-correlation*: il sistema è stato allenato tre volte, in modo che tutti i sottoinsiemi in cui è stato suddiviso il dominio, fossero utilizzati come *test set*.

Gli output della rete sono valori compresi tra 0 e 1, codominio della funzione sigmoide. Se l'uscita per una determinata classe funzionale si avvicina a 1 significa che la rete assegna l'elemento testato alla suddetta classe; di contro, tanto più l'uscita si avvicina a 0 tanto più il sistema esclude l'appartenenza dell'elemento alla classe funzionale. Il valore di output però non ha significato di probabilità d'appartenenza alla classe in quanto la somma delle risposte del sistema per un determinato elemento può essere maggiore di 1. Per questo è necessaria un'accurata analisi degli output: il valore associato ad ogni classe viene confrontato con le altre uscite. Si è deciso di attribuire ad una determinata classe funzionale gli elementi che avessero output maggiore di 0.4 e, contemporaneamente, la differenza con gli output relativi alle altre classi fosse maggiore di 0.3.

Sono stati effettuati diversi tentativi di creazione di una rete che garantisse delle performance ottimali, variando il numero di nodi degli strati interni.

I risultati ottenuti però non sono stati quelli attesi: l'errore quadratico medio della rete rimaneva sempre troppo alto e l'attribuzione alle diverse classi funzionali non è mai stata completamente soddisfacente.

Nelle Tabelle 4.2, 4.3 e 4.4 si riportano i risultati della classificazione mediante rete *feed-forward* con architettura 500-150-40-6, vale a dire con due strati nascosti di 150 e 40 nodi rispettivamente. La prima tabella è relativa alla permutazione che prevede l'uso del primo sottoinsieme come *training set*, del secondo come *test set* e del terzo come *validation set*.

Nella Tabella 4.3 sono presentati i risultati della seconda permutazione, in cui il *training set* è costituito dal terzo sottoinsieme, il *test set* dal primo e il *validation set* dal secondo sottoinsieme. La Tabella 4.4 mostra l'output della rete per la terza ed ultima permutazione in cui il *training set* è costituito dal secondo sottoinsieme, il *test set* dal terzo sottoinsieme e il *validation set* dal primo. In verde è evidenziata una corretta assegnazione, in blu una mancata assegnazione e in rosso un'assegnazione errata

Condizione fisiologica	NETWORK OUTPUT						
	Classi	Nf	I1	I2	I3	Hg	Bk
SV50BR60	Nf	0.9698	0.0139	0.0014	0.0370	0.0063	0.0194
SV50BR70		0.9436	0.0034	0.0052	0.0154	0.0010	0.0077
SV50BR80		0.9829	0.0144	0.0019	0.0367	0.0029	0.0102
SV50BR90		0.4855	0.0034	0.0445	0.0131	0.0065	0.0327
SV50BR100		0.9896	0.0041	0.0025	0.0510	0.0007	0.0099
SV60BR60		0.9802	0.0048	0.0036	0.0418	0.0007	0.0302
SV60BR70		0.9867	0.0048	0.0007	0.0393	0.0018	0.0113
SV60BR80		0.9690	0.0091	0.0029	0.0429	0.0035	0.0118
SV60BR90		0.9510	0.0165	0.0033	0.0429	0.0051	0.0075
SV60BR100		0.9366	0.0128	0.0030	0.1295	0.0038	0.0123
SV50BR60	I1	0.1440	0.4187	0.0456	0.0761	0.0126	0.0003
SV50BR70		0.0179	0.9656	0.0299	0.0085	0.0637	0.0002
SV50BR80		0.0150	0.9786	0.0309	0.0038	0.1463	0.0009
SV50BR90		0.0124	0.9782	0.0328	0.0039	0.1614	0.0008
SV50BR100		0.0125	0.9615	0.0465	0.0035	0.1550	0.0008
SV60BR60		0.0104	0.9291	0.1140	0.0037	0.0662	0.0007
SV60BR70		0.0099	0.8931	0.2079	0.0024	0.0508	0.0010
SV60BR80		0.0073	0.8538	0.2360	0.0028	0.0616	0.0012
SV60BR90		0.0108	0.7547	0.3499	0.0027	0.0254	0.0030
SV60BR100		0.0232	0.8642	0.0271	0.0134	0.0822	0.0102
SV50BR60	I2	0.0033	0.0052	0.8951	0.1005	0.0143	0.0497
SV50BR70		0.0034	0.0697	0.8072	0.0227	0.0226	0.0055
SV50BR80		0.0056	0.0566	0.9286	0.0390	0.0128	0.0050
SV50BR90		0.0201	0.0032	0.9456	0.1564	0.0027	0.0064
SV50BR100		0.0145	0.0847	0.6977	0.0213	0.0155	0.0021
SV60BR60		0.0050	0.0378	0.9665	0.0054	0.0073	0.0101
SV60BR70		0.0053	0.0356	0.9481	0.0063	0.0075	0.0206
SV60BR80		0.0053	0.0465	0.9563	0.0062	0.0029	0.0053
SV60BR90		0.0125	0.0510	0.8947	0.0048	0.0029	0.0018
SV60BR100		0.0037	0.0691	0.6650	0.1519	0.0489	0.0034
SV50BR60	I3	0.0219	0.0090	0.0228	0.5772	0.1365	0.2920
SV50BR70		0.0419	0.0032	0.0623	0.9819	0.0058	0.0037
SV50BR80		0.0205	0.0006	0.3095	0.9518	0.0088	0.0184
SV50BR90		0.0293	0.0039	0.0622	0.9618	0.0167	0.0069
SV50BR100		0.0243	0.0105	0.0882	0.9615	0.0121	0.0010
SV60BR60		0.0383	0.0049	0.0392	0.9849	0.0157	0.0051
SV60BR70		0.0272	0.0086	0.0473	0.9907	0.0173	0.0025
SV60BR80		0.0223	0.0102	0.0351	0.9796	0.0344	0.0018
SV60BR90		0.0363	0.0334	0.0750	0.9535	0.0120	0.0006
SV60BR100		0.0786	0.0620	0.0633	0.7218	0.0073	0.0004
SV50BR60	Hg	0.0151	0.0083	0.0237	0.0326	0.3753	0.6196
SV50BR70		0.0144	0.0073	0.0193	0.0368	0.4098	0.5745
SV50BR80		0.0109	0.0161	0.0214	0.0246	0.5288	0.3799
SV50BR90		0.0163	0.0084	0.0173	0.0350	0.4657	0.5641
SV50BR100		0.0205	0.0273	0.0065	0.0197	0.7144	0.2449
SV60BR60		0.0205	0.0064	0.0122	0.0395	0.4050	0.6330
SV60BR70		0.0084	0.0124	0.0165	0.0163	0.5458	0.3454
SV60BR80		0.0102	0.0191	0.0120	0.0340	0.6984	0.2978
SV60BR90		0.0269	0.0157	0.0077	0.0200	0.6235	0.3260
SV60BR100		0.0110	0.0266	0.0099	0.0080	0.6965	0.1645
SV50BR60	Bk	0.0227	0.0050	0.0100	0.0552	0.4049	0.6757
SV50BR70		0.0189	0.0076	0.0096	0.0512	0.4223	0.6325
SV50BR80		0.0189	0.0076	0.0096	0.0512	0.4223	0.6325
SV50BR90		0.0219	0.0052	0.0123	0.0441	0.2258	0.7461
SV50BR100		0.0186	0.0068	0.0109	0.0440	0.4574	0.6326
SV60BR60		0.0144	0.0062	0.0178	0.0293	0.3406	0.6295
SV60BR70		0.0120	0.0088	0.0221	0.0323	0.3430	0.5657
SV60BR80		0.0127	0.0081	0.0202	0.0306	0.3760	0.5714
SV60BR90		0.0231	0.0618	0.0062	0.0278	0.7758	0.0993
SV60BR100		0.0165	0.0055	0.0115	0.0133	0.2316	0.5549

Tabella 4.2: output della rete neurale per la prima permutazione.

Condizione fisiologica	NETWORK OUTPUT						
	Classi	Nf	I1	I2	I3	Hg	Bk
SV50BR60	Nf	0.9073	0.0405	0.0061	0.0681	0.0112	0.0093
SV50BR70		0.9614	0.0011	0.0064	0.0292	0.0261	0.0469
SV50BR80		0.9790	0.0050	0.0028	0.0628	0.0046	0.0307
SV50BR90		0.9962	0.0029	0.0151	0.0310	0.0274	0.0041
SV50BR100		0.9895	0.0036	0.0036	0.0786	0.0070	0.0259
SV60BR60		0.9937	0.0069	0.0073	0.0331	0.0314	0.0142
SV60BR70		0.9741	0.0035	0.0046	0.0413	0.0189	0.0370
SV60BR80		0.9903	0.0036	0.0087	0.0259	0.0593	0.0115
SV60BR90		0.9409	0.0069	0.0046	0.0395	0.0112	0.0481
SV60BR100		0.9794	0.0072	0.0082	0.0343	0.0028	0.0888
SV50BR60	I1	0.0385	0.7138	0.2137	0.0312	0.0181	0.0113
SV50BR70		0.0481	0.5975	0.3386	0.0503	0.0163	0.0061
SV50BR80		0.0200	0.9404	0.0275	0.0166	0.0268	0.0228
SV50BR90		0.0196	0.9463	0.0160	0.0156	0.0575	0.0712
SV50BR100		0.0198	0.8998	0.0527	0.0134	0.0576	0.0327
SV60BR60		0.0170	0.9058	0.0850	0.0135	0.0670	0.0251
SV60BR70		0.0187	0.8167	0.2275	0.0119	0.0754	0.0214
SV60BR80		0.0187	0.8341	0.2565	0.0097	0.0696	0.0223
SV60BR90		0.0175	0.7980	0.3490	0.0088	0.0729	0.0203
SV60BR100		0.0557	0.8428	0.0104	0.0138	0.0349	0.1823
SV50BR60	I2	0.0147	0.0309	0.9231	0.0672	0.0994	0.0036
SV50BR70		0.0186	0.0410	0.9707	0.0357	0.0829	0.0050
SV50BR80		0.0260	0.0220	0.9230	0.0474	0.0785	0.0047
SV50BR90		0.0165	0.0665	0.9522	0.0144	0.1125	0.0062
SV50BR100		0.0210	0.1117	0.6825	0.0195	0.1003	0.0115
SV60BR60		0.0137	0.1215	0.8625	0.0197	0.1712	0.0095
SV60BR70		0.0167	0.0536	0.8004	0.0276	0.1932	0.0092
SV60BR80		0.0204	0.0487	0.9639	0.0144	0.1685	0.0051
SV60BR90		0.0342	0.0336	0.9274	0.0225	0.0973	0.0083
SV60BR100		0.0073	0.6527	0.0224	0.1095	0.0557	0.0184
SV50BR60	I3	0.0512	0.0241	0.0113	0.2965	0.2837	0.1654
SV50BR70		0.0189	0.0034	0.0148	0.9391	0.0913	0.0093
SV50BR80		0.1107	0.1172	0.0150	0.7112	0.0094	0.0108
SV50BR90		0.0095	0.0059	0.0285	0.9235	0.0270	0.0169
SV50BR100		0.0151	0.0211	0.0121	0.9315	0.0356	0.0148
SV60BR60		0.0109	0.0091	0.0073	0.9495	0.0292	0.0379
SV60BR70		0.0164	0.0162	0.0151	0.9334	0.0314	0.0187
SV60BR80		0.0105	0.0133	0.0055	0.8480	0.0621	0.0573
SV60BR90		0.0357	0.0157	0.0283	0.9700	0.0123	0.0097
SV60BR100		0.0319	0.0339	0.0327	0.8856	0.0151	0.0091
SV50BR60	Hg	0.0553	0.0100	0.0059	0.0696	0.6949	0.2558
SV50BR70		0.0311	0.0242	0.0043	0.0967	0.4499	0.5355
SV50BR80		0.0320	0.0269	0.0036	0.0892	0.5247	0.5198
SV50BR90		0.0294	0.0144	0.0100	0.0690	0.4883	0.3513
SV50BR100		0.0257	0.0158	0.0101	0.0539	0.5389	0.4155
SV60BR60		0.0181	0.0218	0.0056	0.0844	0.5776	0.4052
SV60BR70		0.0394	0.0116	0.0095	0.0637	0.6327	0.4076
SV60BR80		0.0258	0.0238	0.0053	0.0713	0.5506	0.5154
SV60BR90		0.0366	0.0213	0.0162	0.0770	0.4058	0.4161
SV60BR100		0.0301	0.0114	0.0101	0.0568	0.5647	0.3800
SV50BR60	Bk	0.0306	0.0397	0.0053	0.0884	0.2894	0.6908
SV50BR70		0.0322	0.0440	0.0047	0.0704	0.2026	0.7065
SV50BR80		0.0410	0.0210	0.0036	0.0974	0.3988	0.5785
SV50BR90		0.0631	0.0084	0.0064	0.0990	0.7645	0.2108
SV50BR100		0.0490	0.0218	0.0051	0.0505	0.5510	0.5373
SV60BR60		0.0389	0.0171	0.0038	0.0956	0.4171	0.5609
SV60BR70		0.0361	0.0294	0.0041	0.0976	0.5362	0.4602
SV60BR80		0.0327	0.0344	0.0051	0.0724	0.3407	0.6305
SV60BR90		0.0283	0.0157	0.0046	0.0768	0.4467	0.5712
SV60BR100		0.0251	0.0170	0.0066	0.0644	0.4289	0.5799

Tabella 4.3: output della rete neurale per la seconda permutazione.

Condizione fisiologica	NETWORK OUTPUT						
	Classi	Nf	I1	I2	I3	Hg	Bk
SV50BR60	Nf	0.0510	0.9490	0.0221	0.0112	0.0620	0.0055
SV50BR70		0.9658	0.0296	0.0146	0.1035	0.0123	0.0020
SV50BR80		0.9865	0.0263	0.0195	0.0217	0.0189	0.0010
SV50BR90		0.9105	0.0381	0.0021	0.0036	0.0332	0.0009
SV50BR100		0.9714	0.0270	0.0036	0.0067	0.0162	0.0017
SV60BR60		0.9815	0.0073	0.0154	0.0584	0.0169	0.0006
SV60BR70		0.9762	0.0015	0.0210	0.2005	0.0073	0.0007
SV60BR80		0.9654	0.0569	0.0032	0.0019	0.0120	0.0018
SV60BR90		0.9617	0.0940	0.0031	0.0029	0.0283	0.0028
SV60BR100		0.9684	0.0250	0.0034	0.0611	0.0037	0.0007
SV50BR60	I1	0.0247	0.9140	0.0403	0.0120	0.0626	0.0078
SV50BR70		0.0167	0.9820	0.0080	0.0225	0.0361	0.0099
SV50BR80		0.0182	0.9777	0.0191	0.0053	0.0552	0.0212
SV50BR90		0.0138	0.9663	0.0215	0.0073	0.0575	0.0160
SV50BR100		0.0132	0.8485	0.0724	0.0206	0.0361	0.0051
SV60BR60		0.0148	0.9590	0.0324	0.0056	0.0557	0.0165
SV60BR70		0.0115	0.9191	0.0652	0.0060	0.0547	0.0141
SV60BR80		0.0110	0.9548	0.0370	0.0116	0.0385	0.0112
SV60BR90		0.0050	0.8270	0.0860	0.1112	0.0437	0.0027
SV60BR100		0.0246	0.8896	0.0124	0.0116	0.0702	0.0734
SV50BR60	I2	0.0117	0.0402	0.5990	0.1182	0.0344	0.0044
SV50BR70		0.0479	0.0124	0.8443	0.0511	0.0412	0.0031
SV50BR80		0.0527	0.0278	0.9286	0.0066	0.0415	0.0068
SV50BR90		0.0390	0.0112	0.6417	0.3405	0.0431	0.0023
SV50BR100		0.0420	0.0090	0.6894	0.0932	0.2588	0.0010
SV60BR60		0.0253	0.0070	0.9688	0.0453	0.0295	0.0119
SV60BR70		0.0046	0.2512	0.6561	0.0275	0.0639	0.0048
SV60BR80		0.0089	0.1336	0.9445	0.0173	0.0905	0.0062
SV60BR90		0.0152	0.0509	0.4970	0.2621	0.0204	0.0024
SV60BR100		0.2266	0.2287	0.4111	0.0335	0.1398	0.0002
SV50BR60	I3	0.0421	0.0019	0.0805	0.9390	0.1025	0.0767
SV50BR70		0.0276	0.0076	0.0087	0.9838	0.0371	0.0077
SV50BR80		0.0240	0.0026	0.2762	0.8795	0.0259	0.0024
SV50BR90		0.0211	0.0046	0.0313	0.9739	0.0346	0.0021
SV50BR100		0.0117	0.0101	0.0943	0.9532	0.0253	0.0019
SV60BR60		0.0164	0.0151	0.0206	0.9847	0.0195	0.0033
SV60BR70		0.0148	0.0204	0.0359	0.9751	0.0152	0.0036
SV60BR80		0.0242	0.0076	0.0244	0.9767	0.0212	0.0022
SV60BR90		0.0274	0.0088	0.0238	0.9769	0.0192	0.0023
SV60BR100		0.0570	0.0126	0.1385	0.9031	0.0339	0.0037
SV50BR60	Hg	0.0354	0.0206	0.0289	0.0526	0.4146	0.4369
SV50BR70		0.0163	0.0139	0.0328	0.0871	0.4227	0.5136
SV50BR80		0.0222	0.0387	0.0236	0.0186	0.6452	0.2791
SV50BR90		0.0183	0.0165	0.0439	0.0507	0.6307	0.1858
SV50BR100		0.0275	0.0135	0.1476	0.0338	0.6511	0.0053
SV60BR60		0.0324	0.0163	0.0177	0.1592	0.3762	0.4377
SV60BR70		0.0245	0.0208	0.0203	0.0288	0.6960	0.3290
SV60BR80		0.0214	0.0358	0.0339	0.0409	0.4907	0.1511
SV60BR90		0.0136	0.0247	0.0219	0.0990	0.4754	0.4026
SV60BR100		0.0132	0.0149	0.0276	0.0712	0.6104	0.3497
SV50BR60	Bk	0.0234	0.0441	0.0162	0.0420	0.4948	0.4231
SV50BR70		0.0174	0.0241	0.0191	0.1384	0.3197	0.6764
SV50BR80		0.0206	0.0341	0.0250	0.0348	0.4814	0.4520
SV50BR90		0.0181	0.0302	0.0152	0.0971	0.3939	0.6170
SV50BR100		0.0134	0.0239	0.0206	0.0857	0.4691	0.4750
SV60BR60		0.0180	0.0174	0.0285	0.0671	0.4323	0.6567
SV60BR70		0.0247	0.0519	0.0143	0.0359	0.4831	0.4397
SV60BR80		0.0160	0.0318	0.0209	0.0633	0.4294	0.5578
SV60BR90		0.0118	0.0263	0.0189	0.0730	0.4660	0.5796
SV60BR100		0.0120	0.0187	0.0216	0.1090	0.4728	0.6466

Tabella 4.4: output della rete neurale per la terza permutazione.

	MSE		assegnazioni			efficienza (%)
		corrette	errate	mancate	totale	
permutazione	0.08717	42	1	17	60	70.00
permutazione	0.0240507	40	2	18	60	66.67
permutazione	0.0228493	43	1	16	60	71.67

Tabella 4. 5: performance della rete nelle diverse permutazioni.

Come si può notare al primo sguardo e più in dettaglio dal riepilogo sulle performance della rete (Tabella 4.5), il sistema non è in grado di classificare correttamente.

La problematica principale riscontrata è stata la mancanza di assegnazione degli esempi alle classi Hg e Bk. A fronte di questi risultati si è pensato di creare una rete che classificasse i segnali in cinque classi funzionale anziché sei. È stata scelta di eliminare dall'elaborazione i segnali provenienti dalla valvola in condizione Bk. Questa scelta è supportata dal fatto che un trombo in grado di impedire completamente il movimento di un *leaflet* risulta in genere visibile anche tramite ecocardiografia; inoltre, essendo questa la classe funzionale che descrive situazione di maggior gravità per il paziente, quasi sicuramente quest'ultimo sarà sintomatico.

Si è scelto di mantenere la stessa architettura interna della rete, in altre parole due layer nascosti di 150 e 40 nodi; i nodi di input rimangono 500, vista la dimensione dei vettori in ingresso mentre l'ultimo strato passa da 6 nodi a 5, tanti quante le classi funzionali.

Nelle Tabelle 4.6 4.7 e 4.8 vengono riportati gli output della rete, al variare delle permutazioni sopra descritte.

Condizione fisiologica	NETWORK OUTPUT					
	Classi	Nf	I1	I2	I3	Hg
SV50BR60	Nf	0.00139	0.99989	0.00002	0.00027	0.00013
SV50BR70		0.99915	0.00006	0.00075	0.01408	0.00083
SV50BR80		0.99955	0.00030	0.00083	0.00047	0.00045
SV50BR90		0.99453	0.00210	0.00010	0.00077	0.00071
SV50BR100		0.99769	0.00122	0.00018	0.00027	0.00039
SV60BR60		0.99894	0.00026	0.00019	0.00050	0.00047
SV60BR70		0.99961	0.00038	0.00072	0.00017	0.00048
SV60BR80		0.99651	0.00943	0.00031	0.00006	0.00027
SV60BR90		0.97988	0.01753	0.00003	0.00036	0.00110
SV60BR100		0.99908	0.00073	0.00051	0.00022	0.00035
SV50BR60	I1	0.00066	0.99865	0.00088	0.00061	0.00003
SV50BR70		0.00085	0.99992	0.00004	0.00020	0.00009
SV50BR80		0.00095	0.99991	0.00004	0.00008	0.00024
SV50BR90		0.00070	0.99977	0.00008	0.00012	0.00023
SV50BR100		0.00049	0.99106	0.00571	0.00041	0.00004
SV60BR60		0.00069	0.99968	0.00012	0.00011	0.00020
SV60BR70		0.00067	0.99904	0.00055	0.00010	0.00029
SV60BR80		0.00064	0.99875	0.00077	0.00015	0.00007
SV60BR90		0.00023	0.93152	0.02139	0.00306	0.00000
SV60BR100		0.00063	0.99749	0.00003	0.00122	0.00135
SV50BR60	I2	0.00035	0.00008	0.99921	0.00162	0.00044
SV50BR70		0.00048	0.00009	0.99772	0.00477	0.00031
SV50BR80		0.00084	0.00037	0.99918	0.00036	0.00065
SV50BR90		0.00037	0.00015	0.98952	0.15692	0.00000
SV50BR100		0.00099	0.00085	0.99638	0.01521	0.00001
SV60BR60		0.00037	0.00003	0.99990	0.00039	0.00087
SV60BR70		0.00028	0.11107	0.89663	0.00052	0.00006
SV60BR80		0.00025	0.00035	0.99916	0.00021	0.00067
SV60BR90		0.00069	0.00021	0.99563	0.00370	0.00004
SV60BR100		0.00111	0.01565	0.46590	0.00706	0.00002
SV50BR60	I3	0.00018	0.00111	0.00134	0.99661	0.00227
SV50BR70		0.00037	0.00010	0.00012	0.99993	0.00006
SV50BR80		0.00024	0.00001	0.03562	0.99894	0.00006
SV50BR90		0.00032	0.00011	0.00114	0.99972	0.00002
SV50BR100		0.00013	0.00034	0.00178	0.99952	0.00001
SV60BR60		0.00026	0.00043	0.00019	0.99991	0.00002
SV60BR70		0.00026	0.00058	0.00060	0.99977	0.00001
SV60BR80		0.00052	0.00026	0.00035	0.99989	0.00001
SV60BR90		0.00045	0.00161	0.00117	0.99973	0.00000
SV60BR100		0.00154	0.00037	0.00843	0.99900	0.00000
SV50BR60	Hg	0.00071	0.00078	0.00050	0.00156	0.99609
SV50BR70		0.00085	0.00011	0.00128	0.00103	0.99923
SV50BR80		0.00046	0.00210	0.00012	0.00033	0.99880
SV50BR90		0.00041	0.00015	0.00096	0.00163	0.99825
SV50BR100		0.00010	0.00014	0.11660	0.03178	0.57954
SV60BR60		0.00063	0.00010	0.00164	0.00212	0.99797
SV60BR70		0.00088	0.00096	0.00010	0.00015	0.99932
SV60BR80		0.00033	0.00128	0.00095	0.00053	0.99760
SV60BR90		0.00048	0.00014	0.00128	0.00114	0.99907
SV60BR100		0.00056	0.00013	0.00074	0.00054	0.99908

Tabella 4. 6: output della rete per la classificazione in 5 classi funzionali (permutazione 1).

Condizione fisiologica	NETWORK OUTPUT					
	Classi	Nf	I1	I2	I3	Hg
SV50BR60	Nf	0.99444	0.00365	0.00004	0.00373	0.00233
SV50BR70		0.99646	0.00197	0.00028	0.00263	0.00198
SV50BR80		0.99406	0.00183	0.00023	0.00293	0.00143
SV50BR90		0.97521	0.00181	0.00010	0.00449	0.00706
SV50BR100		0.99596	0.00204	0.00013	0.00231	0.00211
SV60BR60		0.98861	0.00297	0.00002	0.00401	0.00940
SV60BR70		0.99633	0.00298	0.00021	0.00158	0.00269
SV60BR80		0.98992	0.00190	0.00015	0.00456	0.00230
SV60BR90		0.98294	0.00568	0.00087	0.00305	0.00113
SV60BR100		0.99472	0.00886	0.00019	0.00124	0.00607
SV50BR60	I1	0.00457	0.98621	0.00956	0.00212	0.00036
SV50BR70		0.00094	0.98551	0.00622	0.00691	0.00104
SV50BR80		0.00247	0.99870	0.00066	0.00186	0.00389
SV50BR90		0.00238	0.99837	0.00054	0.00085	0.00688
SV50BR100		0.00144	0.99749	0.00118	0.00078	0.00542
SV60BR60		0.00141	0.99770	0.00181	0.00096	0.00517
SV60BR70		0.00113	0.99232	0.00532	0.00057	0.00577
SV60BR80		0.00159	0.99106	0.00694	0.00032	0.00491
SV60BR90		0.00120	0.97632	0.02340	0.00026	0.00523
SV60BR100		0.00731	0.98841	0.00086	0.00725	0.00710
SV50BR60	I2	0.00042	0.00343	0.97200	0.01338	0.00092
SV50BR70		0.00057	0.00146	0.99707	0.00635	0.00070
SV50BR80		0.00060	0.00111	0.99517	0.00234	0.00240
SV50BR90		0.00087	0.00319	0.99838	0.00030	0.00220
SV50BR100		0.00301	0.08709	0.92950	0.00050	0.00565
SV60BR60		0.00044	0.02291	0.97273	0.00092	0.00382
SV60BR70		0.00067	0.00123	0.99590	0.00296	0.00174
SV60BR80		0.00040	0.00064	0.99912	0.00145	0.00190
SV60BR90		0.00086	0.00342	0.99375	0.00207	0.00147
SV60BR100		0.00012	0.01602	0.96924	0.00899	0.00743
SV50BR60	I3	0.00847	0.00036	0.00641	0.99319	0.00096
SV50BR70		0.00290	0.00002	0.00028	0.99941	0.00193
SV50BR80		0.00585	0.00305	0.00693	0.44175	0.00034
SV50BR90		0.00387	0.00003	0.00121	0.99928	0.00021
SV50BR100		0.00128	0.00008	0.00317	0.99643	0.00062
SV60BR60		0.01337	0.00009	0.00005	0.99975	0.00034
SV60BR70		0.00351	0.00027	0.00046	0.99741	0.00039
SV60BR80		0.00197	0.00011	0.00130	0.98984	0.01283
SV60BR90		0.00351	0.00017	0.00050	0.99950	0.00009
SV60BR100		0.00311	0.00063	0.00108	0.99527	0.00011
SV50BR60	Hg	0.00192	0.00112	0.00391	0.02343	0.97729
SV50BR70		0.00167	0.00478	0.00198	0.00459	0.99570
SV50BR80		0.00134	0.00532	0.00148	0.00475	0.99571
SV50BR90		0.00141	0.00250	0.00648	0.00343	0.99425
SV50BR100		0.00206	0.00432	0.00272	0.00448	0.99445
SV60BR60		0.00223	0.00520	0.00166	0.00854	0.99335
SV60BR70		0.00548	0.00190	0.00205	0.02537	0.98139
SV60BR80		0.00209	0.00815	0.00132	0.00674	0.99095
SV60BR90		0.00264	0.00209	0.00204	0.01794	0.97708
SV60BR100		0.00161	0.00316	0.00395	0.00314	0.99557

Tabella 4. 7: output della rete per la classificazione in 5 classi funzionali (permutazione 2).

Condizione fisiologica	NETWORK OUTPUT					
	Classi	Nf	I1	I2	I3	Hg
SV50BR60	Nf	0.92710	0.13133	0.08637	0.09664	0.00227
SV50BR70		0.82140	0.11082	0.02546	0.08937	0.00174
SV50BR80		0.80110	0.07239	0.06618	0.06521	0.00344
SV50BR90		0.90340	0.05549	0.05140	0.04815	0.00295
SV50BR100		0.96030	0.02047	0.04811	0.08900	0.00451
SV60BR60		0.78070	0.09248	0.08241	0.04462	0.00179
SV60BR70		0.78540	0.13365	0.12045	0.10989	0.00331
SV60BR80		0.86010	0.00689	0.14156	0.02016	0.00505
SV60BR90		0.84170	0.01879	0.02184	0.05965	0.00202
SV60BR100		0.90730	0.02387	0.15202	0.05414	0.00273
SV50BR60	I1	0.09190	0.47255	0.36842	0.15622	0.04678
SV50BR70		0.16560	0.77273	0.36489	0.06677	0.04715
SV50BR80		0.10360	0.70442	0.18773	0.09811	0.06781
SV50BR90		0.15040	0.70381	0.23160	0.13750	0.05222
SV50BR100		0.17970	0.77175	0.17682	0.08011	0.07844
SV60BR60		0.14450	0.69328	0.17232	0.25892	0.03886
SV60BR70		0.21830	0.80822	0.12388	0.11268	0.05194
SV60BR80		0.14540	0.83643	0.19076	0.05565	0.07665
SV60BR90		0.06710	0.59929	0.26870	0.14406	0.05179
SV60BR100		0.00750	0.41106	0.13890	0.17112	0.34956
SV50BR60	I2	0.01370	0.19436	0.30569	0.40656	0.14091
SV50BR70		0.01460	0.19074	0.23078	0.45375	0.09465
SV50BR80		0.04080	0.17227	0.86740	0.17677	0.00906
SV50BR90		0.03080	0.19420	0.84550	0.12235	0.01198
SV50BR100		0.05550	0.23894	0.73565	0.08521	0.01469
SV60BR60		0.04880	0.08314	0.87458	0.26099	0.00437
SV60BR70		0.05130	0.10295	0.81535	0.13022	0.01186
SV60BR80		0.13390	0.04982	0.94820	0.05074	0.00231
SV60BR90		0.02540	0.17352	0.70222	0.25208	0.02455
SV60BR100		0.09030	0.20230	0.85769	0.04859	0.00533
SV50BR60	I3	0.00750	0.18688	0.14645	0.51188	0.21858
SV50BR70		0.02050	0.18549	0.28895	0.64272	0.05126
SV50BR80		0.01260	0.16282	0.15837	0.22052	0.35462
SV50BR90		0.01470	0.19317	0.15311	0.58655	0.11385
SV50BR100		0.03540	0.13878	0.41776	0.56128	0.01910
SV60BR60		0.00930	0.15566	0.17589	0.61185	0.11305
SV60BR70		0.01370	0.15857	0.24332	0.59484	0.06469
SV60BR80		0.01580	0.21898	0.20220	0.32527	0.18139
SV60BR90		0.02890	0.22692	0.28792	0.54374	0.03387
SV60BR100		0.02880	0.22554	0.38030	0.47661	0.02938
SV50BR60	Hg	0.00630	0.18110	0.11041	0.21455	0.69621
SV50BR70		0.00720	0.19103	0.15135	0.10679	0.73733
SV50BR80		0.00290	0.21749	0.04719	0.15676	0.78440
SV50BR90		0.00540	0.16974	0.10203	0.19007	0.72281
SV50BR100		0.00720	0.16783	0.09952	0.16531	0.75367
SV60BR60		0.00720	0.15152	0.12919	0.14630	0.78683
SV60BR70		0.00230	0.16762	0.02392	0.24299	0.72573
SV60BR80		0.00290	0.23568	0.03553	0.08840	0.86168
SV60BR90		0.00910	0.16145	0.12019	0.20166	0.68919
SV60BR100		0.00690	0.18058	0.14590	0.15334	0.73435

Tabella 4. 8: output della rete per la classificazione in 5 classi funzionali (permutazione 3).

Le performance della rete sono riassunte in Tabella 4.9.

	MSE	corrette	assegnazioni errate	mancate	totale	efficienza (%)
permutazione	7.88273 e-007	49	1	0	50	98.00
permutazione	1.60556 e-003	50	0	0	50	100.00
permutazione	6.9191 e-005	40	0	10	50	80.00

Tabella 4. 9: performance della rete nelle diverse permutazioni.

Si può notare come la classificazione in cinque categorie risulti più soddisfacente rispetto a quella in sei e che il MSE sia decisamente più basso. Nonostante ciò, gli errori sul *training set*, sul *test set* e sul *validation set*, che dovrebbero avere lo stesso andamento in fase di apprendimento, mostrano differenze significative (Figura 4.5).

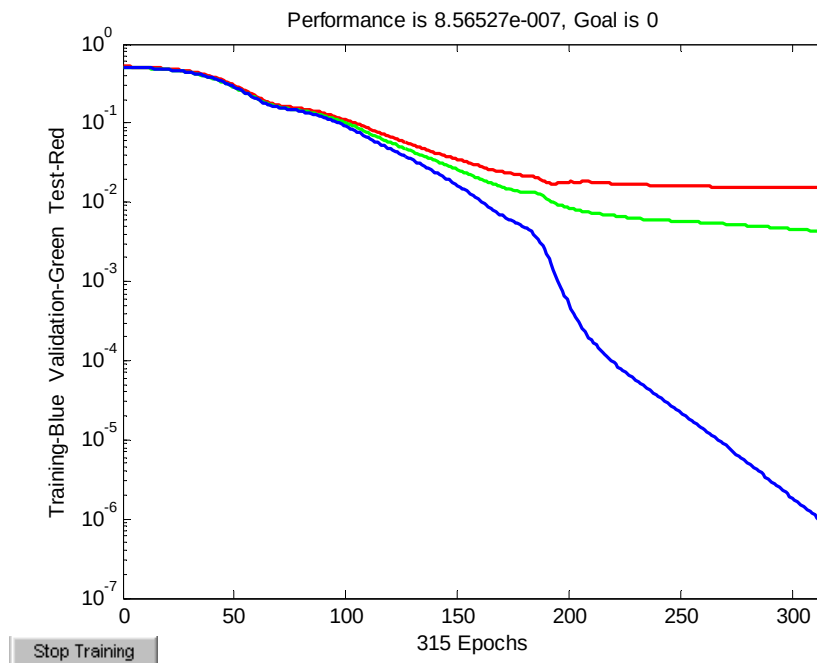


Figura 4. 5: andamento degli errori sul training set (blu), validation set (verde) e test set (rosso).

Ipotizzando che gli scarsi risultati siano dovuti al rumore sui dati presente nel range dell'udibile, si è pensato di filtrare il segnale appena prima della soglia dei 20 kHz e considerare solo la parte relativa all'ultrasuono. Dai segnali filtrati si è poi calcolata la densità di potenza spettrale con la stessa procedura utilizzata precedentemente, ottenendo i vettori con cui si sono costruiti il *training set*, il *validation set* e il *test set* della rete.

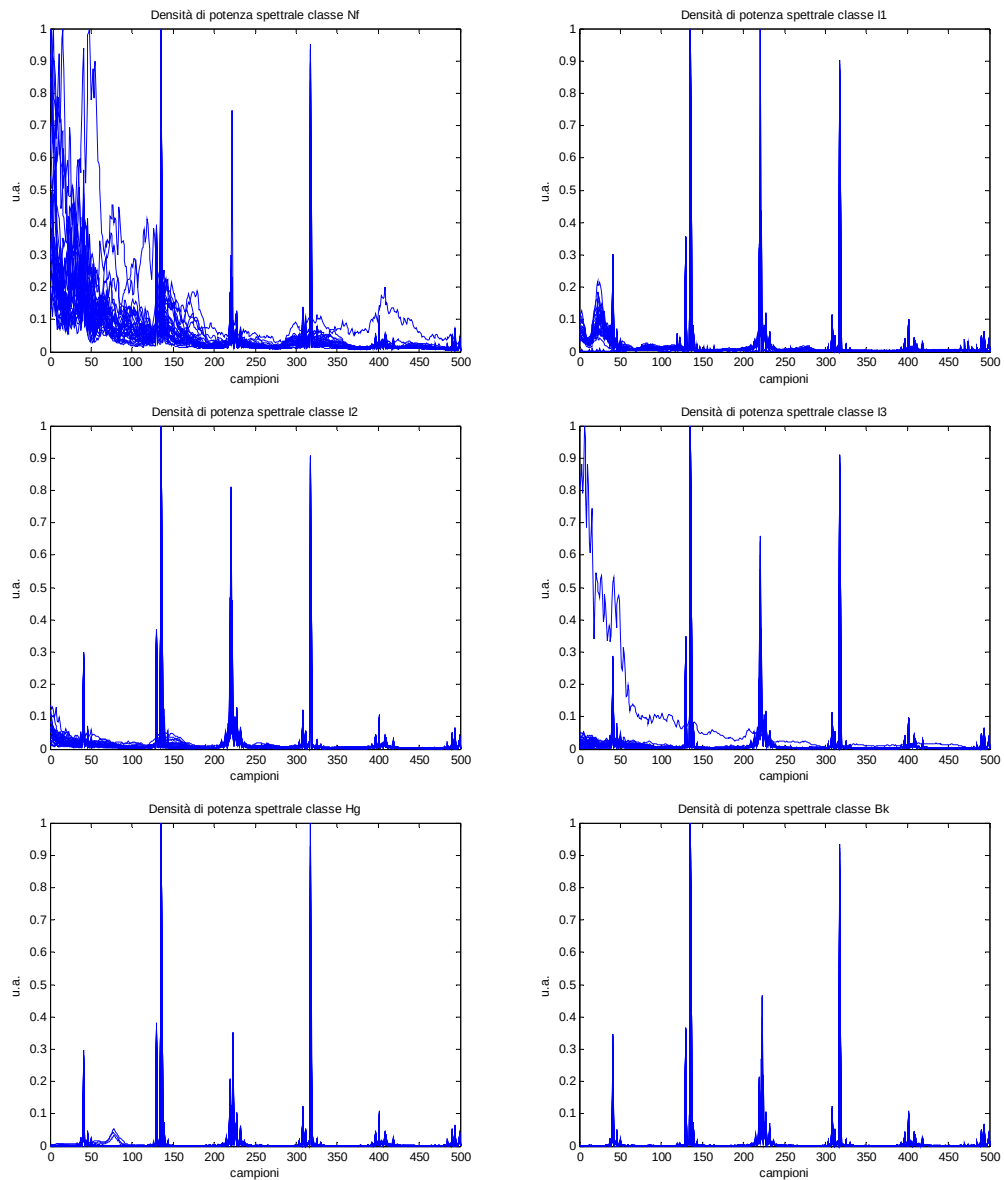


Figura 4. 6: densità spettrale di potenza dei segnali fonocardiografici privati della componente udibile nel range dell'udibile.

Anche in questo caso, pur testando reti con architetture diverse, i risultati ottenuti sono scarsi. Si è tentata prima la suddivisione in sei classi funzionali e poi in cinque. In Tabella 4.8 è riportato per completezza l'output della rete con struttura 500-150-40-5.

Condizione fisiologica	NETWORK OUTPUT					
	Classi	Nf	I1	I2	I3	Hg
SV50BR60	Nf	0.92710	0.13133	0.08637	0.09664	0.00227
SV50BR70		0.82140	0.11082	0.02546	0.08937	0.00174
SV50BR80		0.80110	0.07239	0.06618	0.06521	0.00344
SV50BR90		0.90340	0.05549	0.05140	0.04815	0.00295
SV50BR100		0.96030	0.02047	0.04811	0.08900	0.00451
SV60BR60		0.78070	0.09248	0.08241	0.04462	0.00179
SV60BR70		0.78540	0.13365	0.12045	0.10989	0.00331
SV60BR80		0.86010	0.00689	0.14156	0.02016	0.00505
SV60BR90		0.84170	0.01879	0.02184	0.05965	0.00202
SV60BR100		0.90730	0.02387	0.15202	0.05414	0.00273
SV50BR60	I1	0.09190	0.47255	0.36842	0.15622	0.04678
SV50BR70		0.16560	0.77273	0.36489	0.06677	0.04715
SV50BR80		0.10360	0.70442	0.18773	0.09811	0.06781
SV50BR90		0.15040	0.70381	0.23160	0.13750	0.05222
SV50BR100		0.17970	0.77175	0.17682	0.08011	0.07844
SV60BR60		0.14450	0.69328	0.17232	0.25892	0.03886
SV60BR70		0.21830	0.80822	0.12388	0.11268	0.05194
SV60BR80		0.14540	0.83643	0.19076	0.05565	0.07665
SV60BR90		0.06710	0.59929	0.26870	0.14406	0.05179
SV60BR100		0.00750	0.41106	0.13890	0.17112	0.34956
SV50BR60	I2	0.01370	0.19436	0.30569	0.40656	0.14091
SV50BR70		0.01460	0.19074	0.23078	0.45375	0.09465
SV50BR80		0.04080	0.17227	0.86740	0.17677	0.00906
SV50BR90		0.03080	0.19420	0.84550	0.12235	0.01198
SV50BR100		0.05550	0.23894	0.73565	0.08521	0.01469
SV60BR60		0.04880	0.08314	0.87458	0.26099	0.00437
SV60BR70		0.05130	0.10295	0.81535	0.13022	0.01186
SV60BR80		0.13390	0.04982	0.94820	0.05074	0.00231
SV60BR90		0.02540	0.17352	0.70222	0.25208	0.02455
SV60BR100		0.09030	0.20230	0.85769	0.04859	0.00533
SV50BR60	I3	0.00750	0.18688	0.14645	0.51188	0.21858
SV50BR70		0.02050	0.18549	0.28895	0.64272	0.05126
SV50BR80		0.01260	0.16282	0.15837	0.22052	0.35462
SV50BR90		0.01470	0.19317	0.15311	0.58655	0.11385
SV50BR100		0.03540	0.13878	0.41776	0.56128	0.01910
SV60BR60		0.00930	0.15566	0.17589	0.61185	0.11305
SV60BR70		0.01370	0.15857	0.24332	0.59484	0.06469
SV60BR80		0.01580	0.21898	0.20220	0.32527	0.18139
SV60BR90		0.02890	0.22692	0.28792	0.54374	0.03387
SV60BR100		0.02880	0.22554	0.38030	0.47661	0.02938
SV50BR60	Hg	0.00630	0.18110	0.11041	0.21455	0.69621
SV50BR70		0.00720	0.19103	0.15135	0.10679	0.73733
SV50BR80		0.00290	0.21749	0.04719	0.15676	0.78440
SV50BR90		0.00540	0.16974	0.10203	0.19007	0.72281
SV50BR100		0.00720	0.16783	0.09952	0.16531	0.75367
SV60BR60		0.00720	0.15152	0.12919	0.14630	0.78683
SV60BR70		0.00230	0.16762	0.02392	0.24299	0.72573
SV60BR80		0.00290	0.23568	0.03553	0.08840	0.86168
SV60BR90		0.00910	0.16145	0.12019	0.20166	0.68919
SV60BR100		0.00690	0.18058	0.14590	0.15334	0.73435

Tabella 4. 8: output della rete per i segnali limitati al range dell'ultrasuono per la rete 500-150-40-5.

I risultati poco soddisfacenti ottenuti dall'elaborazione dei segnali fonocardiografici in vitro possono trovare giustificazione nelle condizioni sperimentali in cui si sono svolte le acquisizioni. Si sono infatti riscontrate perdite nel circuito idraulico dello Sheffield Pulse Duplicator, che interessavano la parte del circuito immersa nella camera aortica, che quindi si riempiva aumentando rapidamente di livello, contrariamente a quanto dovrebbe accadere. Per ovviare al problema si è utilizzata la tecnica dei vasi comunicanti; questo sistema ha permesso di svuotare la camera aortica mettendola in contatto idraulico con la mitralica.

Essendo la camera aortica deputata ad accogliere la valvola da testare, si suppone che le perdite possano aver influito sul regime di flusso attraverso la protesi, facendo scostare la condizione di funzionamento della valvola da quella fisiologica.

Tali perdite inoltre rendevano impossibile il settaggio e il mantenimento delle pressioni a monte e a valle della valvola e della pressione sistemica.

5. CLASSIFICAZIONE DEI DATI IN VIVO

Il fine ultimo di questo lavoro di tesi era la verifica dell'efficacia degli algoritmi per la classificazione, risultanti dall'analisi dei dati *in vitro*, sui segnali acquisiti *in vivo*. Nell'ottica di perseguire questo scopo, sono stati registrati i segnali fonocardiografici appoggiando sui pazienti il trasduttore a ultrasuoni, sotto il plesso subxifoideo. Sono stati così monitorati 16 pazienti portatori di valvola aortica St. Jude Regent, seguiti dal Servizio di Prevenzione e Terapia della Trombosi, presso l'Ospedale dei Colli di Padova.

Viste le problematiche riscontrate nella classificazione *in vitro*, le reti neurali prodotte non si sono mostrate in grado di dare risultati particolarmente significativi nell'analisi dei segnali acquisiti sui pazienti.

Di seguito, viene descritta la procedura per l'acquisizione e l'elaborazione dei segnali e vengono discusse le problematiche riscontrate.

5.1 Acquisizione e analisi dei segnali in vivo

La procedura di acquisizione è stata la stessa applicata *in vitro*: il segnale fonocardiografico, registrato con l'hardware precedentemente descritto, è stato pre-elaborato attraverso la piattaforma *LabVIEW Signal Express*, che ha permesso il salvataggio del segnale nel tempo e dello spettro di potenza in file da due milioni e un milione di campioni, rispettivamente. Per ogni paziente sono state effettuate da quattro a sei registrazioni, ciascuna di 20 secondi.

Rispetto alle acquisizioni *in vitro*, durante le quali il microfono a ultrasuoni era ancorato a un supporto che ne garantiva la stabilità limitando le fonti di rumore, nelle acquisizioni *in vivo* la sonda è impugnata dall'operatore. Quindi, per cercare di ridurre al massimo la variabilità introdotta dall'operatore e dal paziente, gli spettri sono stati normalizzati e ne è stato calcolato lo spettro medio. Nonostante ciò, molti segnali risultano piuttosto rumorosi, come si può notare in Figura 5.1.

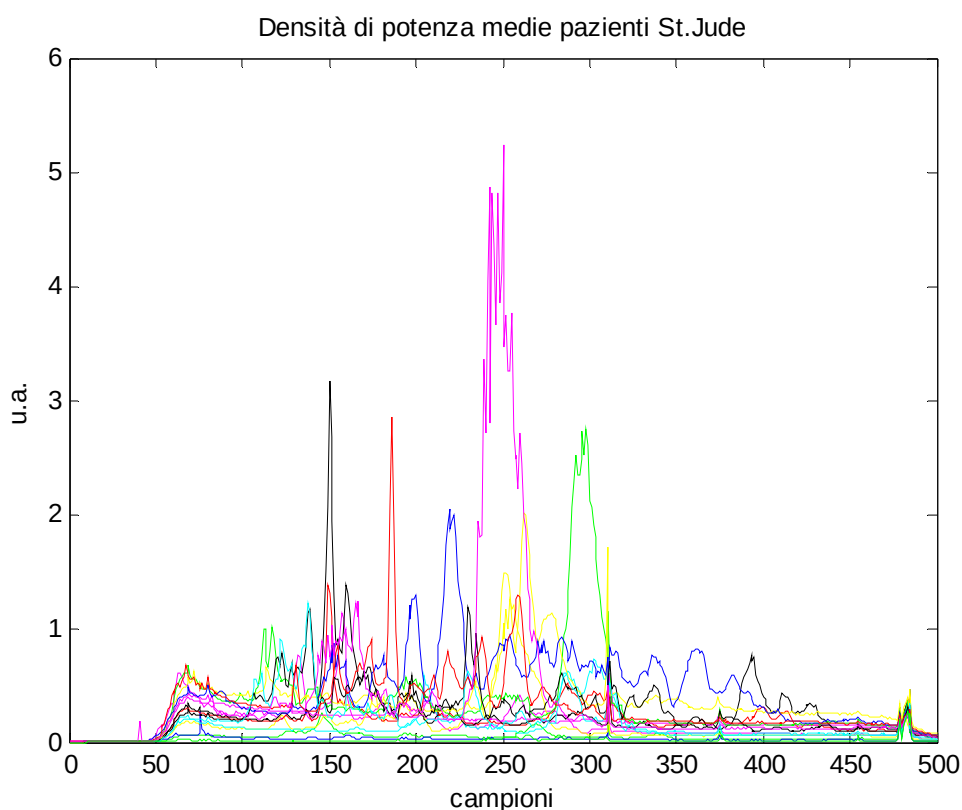


Figura 5. 1: densità di potenza media degli spettri normalizzati ottenuti a partire dal segnale fonocardiografico dei pazienti con valvola St. Jude.

Nel tentativo di riuscire a classificare ugualmente i segnali acquisiti sui pazienti, si è usata la rete neurale descritta nel Capitolo 4, nonostante *in vitro* non avesse dato prestazioni eccellenti. Di seguito si riportano i risultati delle classificazioni dei singoli spettri di potenza e degli spettri medi (Tabella 5.1). Per le densità di potenza spettrale medie, l'avvenuta assegnazione è evidenziata in verde mentre la mancata assegnazione è evidenziata in blu. Per le singole densità spettrali di potenza l'assegnazione ad una delle sei classi è evidenziata in grassetto mentre in caso di incertezza viene mantenuto il normale carattere.

Come per la classificazione *in vitro*, si è ridotto il numero di classi funzionali a cinque, per valutare se ci fossero miglioramenti. Si riporta in Tabella 5.2 l'output della rete neurale, introdotta nel Capitolo 4.

Paziente	Anno impianto	Spettri	Classi funzionali					
			Nf	I1	I2	I3	Hg	Bk
1	1995	s1	0.6543	0.3312	0.0166	0.0008	0.0014	0.0447
		s2	0.2799	0.5172	0.0160	0.0004	0.0243	0.0427
		s3	0.2416	0.5354	0.0233	0.0004	0.0166	0.0409
		s4	0.2738	0.5348	0.0126	0.0003	0.0251	0.0482
		sm	0.8186	0.2392	0.0281	0.0015	0.0030	0.0373
2	2006	s1	0.8186	0.2394	0.0283	0.0015	0.0031	0.0368
		s2	0.8757	0.0025	0.4932	0.0119	0.0144	0.0211
		s3	0.7799	0.0173	0.3123	0.0006	0.0102	0.0187
		s4	0.6546	0.0044	0.2250	0.0131	0.0058	0.0301
		sm	0.8456	0.0137	0.0407	0.0234	0.0116	0.0140
3	1997	s1	0.8927	0.0450	0.0146	0.0009	0.0238	0.0286
		s2	0.9042	0.1996	0.0040	0.0011	0.0077	0.0367
		s3	0.8966	0.0256	0.0557	0.0158	0.0096	0.0075
		s4	0.8950	0.0068	0.0540	0.0599	0.0136	0.0139
		sm	0.9761	0.0006	0.2965	0.1193	0.0055	0.0027
4	2005	s1	0.9264	0.0001	0.6120	0.1581	0.0082	0.0052
		s2	0.9816	0.0007	0.4539	0.0884	0.0024	0.0041
		s3	0.9670	0.0011	0.2704	0.2357	0.0022	0.0078
		s4	0.9621	0.0010	0.1287	0.0630	0.0040	0.0087
		sm	0.1749	0.0185	0.2329	0.0042	0.0134	0.0655
5	1994	s1	0.2726	0.4334	0.0424	0.0005	0.0247	0.0395
		s2	0.1780	0.0248	0.2729	0.0094	0.0024	0.0523
		s3	0.1517	0.0164	0.2403	0.0096	0.0029	0.0820
		s4	0.1347	0.0138	0.2417	0.0099	0.0068	0.1865
		sm	0.3718	0.0623	0.0830	0.0122	0.0050	0.1157
6	2004	s1	0.3120	0.0768	0.1168	0.0425	0.0006	0.0677
		s2	0.4907	0.0764	0.0253	0.0022	0.0014	0.0162
		s3	0.4317	0.0347	0.0949	0.0147	0.0051	0.0737
		s4	0.6497	0.0204	0.1576	0.0074	0.0124	0.0458
		sm	0.5738	0.5444	0.0047	0.0004	0.0009	0.0337
7	2006	s1	0.7140	0.0725	0.0432	0.0754	0.0005	0.0103
		s2	0.6377	0.1068	0.0494	0.0317	0.0006	0.0049
		s3	0.8523	0.0643	0.1215	0.1164	0.0012	0.0041
		sm	0.6182	0.0042	0.3600	0.1473	0.0011	0.0155
8	2006	s1	0.5097	0.4954	0.0070	0.0002	0.0016	0.0317
		s2	0.6343	0.0073	0.1280	0.1378	0.0019	0.0300
		s3	0.8378	0.0088	0.4135	0.0555	0.0018	0.0120
		s4	0.3024	0.0080	0.2964	0.3351	0.0008	0.0267
		sm	0.4619	0.1156	0.3181	0.0878	0.0011	0.0124
9	1998	s1	0.3921	0.0837	0.1029	0.0563	0.0006	0.0288
		s2	0.7489	0.0092	0.3319	0.2517	0.0103	0.0103
		s3	0.3604	0.1034	0.2757	0.1858	0.0010	0.0143
		s4	0.4892	0.1069	0.3560	0.1373	0.0015	0.0085
		sm	0.4152	0.1445	0.0082	0.0501	0.0012	0.0280
10	2001	s1	0.8085	0.0064	0.0106	0.0023	0.0035	0.0853
		s2	0.5625	0.0637	0.0033	0.0057	0.0012	0.0227
		sm	0.6389	0.0056	0.1822	0.2569	0.0005	0.0202
11	2002	s1	0.3619	0.0417	0.0064	0.0139	0.0021	0.0551
		s2	0.4171	0.4165	0.0245	0.0514	0.0099	0.0140
		s3	0.4958	0.0099	0.0091	0.0900	0.0010	0.2119
		s4	0.3796	0.0174	0.0372	0.0419	0.0010	0.0347
		sm	0.7755	0.0030	0.2846	0.3917	0.0010	0.0206
12	2003	s1	0.9128	0.0017	0.1763	0.1000	0.0006	0.0122
		s2	0.4858	0.0046	0.4018	0.7512	0.0006	0.0143
		s3	0.4405	0.0345	0.0517	0.1955	0.0003	0.0121
		sm	0.3913	0.0056	0.2267	0.4617	0.0070	0.0793
13	2005	s1	0.4384	0.0012	0.1090	0.0736	0.0033	0.0236
		s2	0.7659	0.0176	0.0649	0.0559	0.0028	0.0132
		s3	0.7877	0.0011	0.1242	0.3647	0.0041	0.0649
		s4	0.3080	0.0008	0.1862	0.2400	0.0082	0.0647
		sm	0.9000	0.0110	0.1590	0.0187	0.0049	0.0738
14	1998	s1	0.9234	0.0653	0.0821	0.0202	0.0029	0.0871
		s2	0.8609	0.0110	0.0417	0.0271	0.0037	0.0595
		s3	0.6046	0.0060	0.0324	0.0107	0.0007	0.0396
		s4	0.5804	0.0473	0.0159	0.1137	0.0038	0.2540
		sm	0.8416	0.0037	0.2936	0.2507	0.0013	0.0270
15	1997	s1	0.7478	0.0241	0.4891	0.3842	0.0015	0.0080
		s2	0.8791	0.0097	0.1561	0.0660	0.0023	0.0149
		s3	0.7929	0.0034	0.0934	0.2244	0.0008	0.0399
		s4	0.8989	0.0023	0.2447	0.0408	0.0029	0.0398
		sm	0.6613	0.1882	0.0250	0.0004	0.0057	0.0125
16	1993	s1	0.2163	0.0311	0.5176	0.7437	0.0010	0.0150
		s2	0.7032	0.0174	0.3057	0.6872	0.0016	0.0146
		s3	0.9430	0.0320	0.0166	0.0769	0.0001	0.0156
		sm	0.2302	0.5290	0.0199	0.0004	0.0219	0.0475

Tabella 5. 2: output della rete neurale, a sei nodi di uscita, applicata ai segnali acquisiti in vivo.

paziente	anno impianto	spettro	classe funzionale				
			Nf	I1	I2	I3	Hg
1	1995	s1	0.5109	0.8249	0.0009	0.0006	0.0010
		s2	0.7302	0.0510	0.0213	0.0122	0.0507
		s3	0.5387	0.3934	0.0130	0.0150	0.0290
		s4	0.6173	0.0854	0.0189	0.0123	0.0678
		sm	0.7493	0.6559	0.0007	0.0019	0.0010
2	2006	s1	0.5091	0.8259	0.0009	0.0006	0.0010
		s2	0.1988	0.8330	0.0486	0.0172	0.0012
		s3	0.1668	0.7371	0.0004	0.0970	0.0078
		s4	0.2263	0.3754	0.0106	0.1744	0.0037
		sm	0.5713	0.6429	0.0155	0.0143	0.0061
3	1997	s1	0.5571	0.6326	0.0163	0.0061	0.0169
		s2	0.6171	0.6194	0.0297	0.0081	0.0126
		s3	0.8317	0.5858	0.0399	0.0023	0.0099
		s4	0.8764	0.9054	0.0133	0.0014	0.0081
		sm	0.9821	0.0080	0.0006	0.0623	0.0130
4	2005	s1	0.8977	0.0838	0.0012	0.1847	0.0212
		s2	0.9534	0.0275	0.0004	0.0631	0.0087
		s3	0.9924	0.0047	0.0005	0.0419	0.0296
		s4	0.9624	0.0224	0.0005	0.0663	0.0087
		sm	0.2854	0.3664	0.0007	0.1005	0.0077
5	1994	s1	0.3559	0.4324	0.0005	0.0568	0.0099
		s2	0.3397	0.3047	0.0008	0.1208	0.0047
		s3	0.2431	0.4344	0.0008	0.0702	0.0093
		s4	0.2853	0.4174	0.0006	0.0827	0.0092
		sm	0.6599	0.6972	0.0261	0.0011	0.0001
6	2004	s1	0.7284	0.5220	0.0602	0.0043	0.0000
		s2	0.6076	0.2487	0.0261	0.0134	0.0001
		s3	0.5525	0.7524	0.0736	0.0002	0.0002
		s4	0.4789	0.8073	0.0663	0.0014	0.0002
		sm	0.7558	0.6563	0.0007	0.0018	0.0009
7	2006	s1	0.3912	0.0868	0.0715	0.0621	0.0021
		s2	0.3742	0.3759	0.0810	0.0490	0.0030
		s3	0.1952	0.5042	0.0071	0.1343	0.0015
		sm	0.7561	0.1346	0.0058	0.0017	0.0049
8	2006	s1	0.6330	0.7527	0.0007	0.0016	0.0010
		s2	0.7406	0.0292	0.0046	0.0043	0.0114
		s3	0.7625	0.0728	0.0036	0.0043	0.0076
		s4	0.6820	0.7280	0.0510	0.0001	0.0027
		sm	0.2798	0.3371	0.0061	0.1222	0.0010
9	1998	s1	0.5089	0.3412	0.0081	0.0117	0.0002
		s2	0.5661	0.4809	0.0083	0.0186	0.0008
		s3	0.1861	0.4144	0.0067	0.1395	0.0011
		s4	0.2576	0.4093	0.0077	0.1493	0.0011
		sm	0.8198	0.2234	0.0461	0.0004	0.0001
10	2001	s1	0.8277	0.2306	0.0014	0.0300	0.0045
		s2	0.8626	0.2498	0.0006	0.0025	0.0028
		sm	0.3806	0.2388	0.2104	0.0894	0.0064
11	2002	s1	0.8012	0.1106	0.0416	0.0003	0.0007
		s2	0.8918	0.4780	0.1086	0.0001	0.0003
		s3	0.9245	0.3567	0.0320	0.0001	0.0015
		s4	0.7308	0.2638	0.1805	0.0001	0.0001
		sm	0.7108	0.3009	0.2732	0.0003	0.0011
12	2003	s1	0.8257	0.0430	0.0047	0.1979	0.0455
		s2	0.6725	0.5901	0.7389	0.0018	0.0008
		s3	0.4664	0.5841	0.0523	0.0218	0.0013
		sm	0.6837	0.5442	0.3900	0.0048	0.0015
13	2005	s1	0.4781	0.5313	0.2422	0.0010	0.0009
		s2	0.9168	0.0394	0.0123	0.0097	0.0083
		s3	0.9668	0.1403	0.3090	0.0009	0.0003
		s4	0.4681	0.3085	0.4694	0.0015	0.0002
		sm	0.4852	0.8810	0.0108	0.0022	0.0005
14	1998	s1	0.8401	0.7125	0.0089	0.0011	0.0023
		s2	0.8778	0.8072	0.0025	0.0060	0.0000
		s3	0.5936	0.1850	0.0034	0.0152	0.0013
		s4	0.7436	0.5294	0.1012	0.0006	0.0021
		sm	0.8745	0.0532	0.0063	0.0550	0.0061
15	1997	s1	0.6407	0.1886	0.0108	0.1197	0.0042
		s2	0.5706	0.4433	0.2071	0.0454	0.0020
		s3	0.8591	0.2911	0.0020	0.0183	0.0082
		s4	0.8479	0.1172	0.0006	0.0139	0.0114
		sm	0.9756	0.8007	0.0018	0.0001	0.0020
16	1993	s1	0.8719	0.1383	0.0090	0.0264	0.0011
		s2	0.8893	0.0848	0.0030	0.0346	0.0011
		s3	0.4571	0.1835	0.0063	0.0214	0.0016
		sm	0.6532	0.0663	0.0228	0.0106	0.0641

Tabella 5. 2: output della rete neurale, a cinque nodi di uscita, applicata ai segnali acquisiti in vivo.

Nel tentativo di migliorare la classificazione si è tagliato il segnale, per limitarlo al range dell'ultrasuono, come si era precedentemente fatto con le acquisizioni *in vitro*. Le densità di potenza ottenute sono riportate in Figura 5.2.

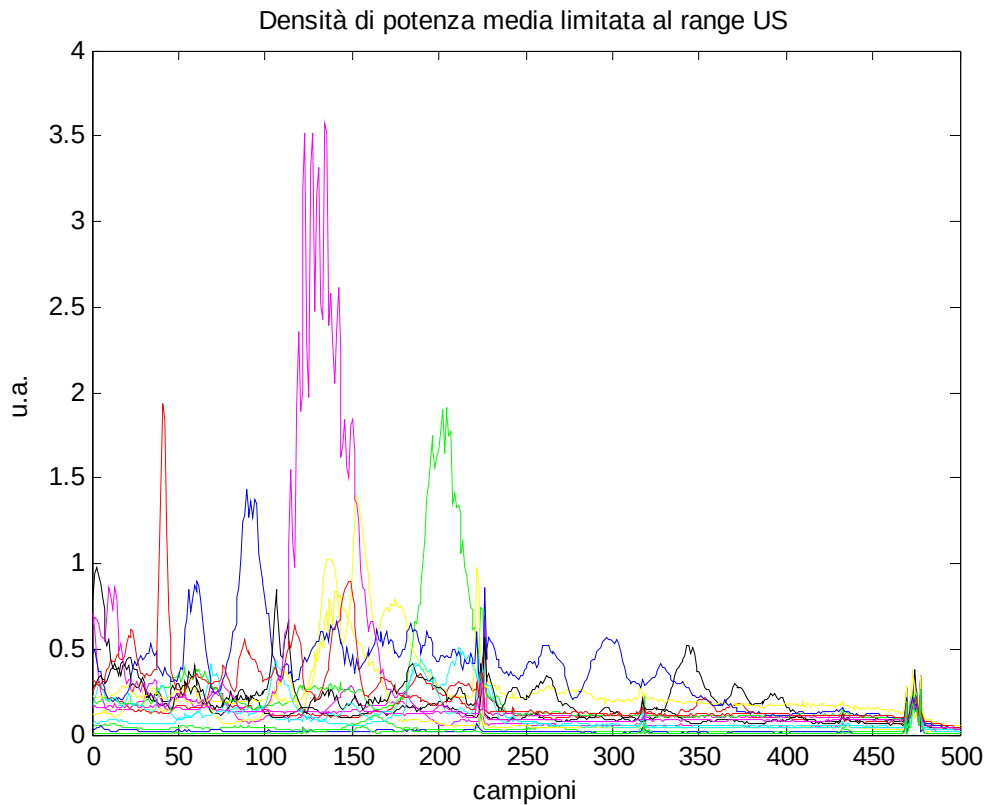


Figura 5. 3: densità di potenza calcolata sugli spettri medi normalizzati, limitati al range dell'ultrasuono.

Anche questo tentativo di classificazione non è stato soddisfacente, come preannunciato dagli scarsi risultati ottenuti *in vitro*.

Generalmente l'indagine *in vivo* introduce molte criticità data la maggiore complessità rispetto a quella *in vitro*. Nell'analisi dei risultati ottenuti si deve tener presente che le acquisizioni *in vitro*, punto di partenza di questo studio, erano affette da molte imprecisioni: la scarsa riproducibilità delle condizioni, a causa del mancato set-up delle pressioni, i disturbi dovuti all'ambiente e l'eventuale mobilità dei trombi simulati potrebbero aver falsato la misura.

Detto ciò, va pur sempre precisato il fatto che, addestrate *in vitro* e poi applicate *in vivo*, le reti neurali non sarebbero comunque in grado di riconoscere nel paziente quanto hanno precedentemente appreso: è impossibile che le simulazioni possano esaurire la varietà delle

condizioni riscontrabili nei pazienti. Per questo motivo, non si può esigere dalla rete neurale la capacità di assegnare con precisione un paziente a una determinata classe funzionale. Gli output del sistema di classificazione vanno quindi valutati come “indicazione di tendenza”. Si può quindi dedurre che se un soggetto viene assegnato prevalentemente a una classe tra Nf, I1 e I2, lo si può ritenere non a rischio di trombosi; se avviene l’attribuzione alle classi I3, Hg e Bk, invece, è opportuno proseguire con gli accertamenti diagnostici, in quanto la rete potrebbe avere riconosciuto una situazione di rischio.

5.2 Problematiche legate ad acquisizione in vivo

Il primo fattore che ha reso l’acquisizione *in vivo* più delicata di quella *in vitro*, è che la sonda poteva essere soggetta a cambiamenti di posizione o orientazione, prodotti da movimenti involontari, compiuti dall’operatore nel posizionamento del microfono sul torace del paziente. Oltre a causare la mobilità della sonda, ciò può generare fruscii e strofinamenti che rendono il segnale rumoroso.

In aggiunta alla possibilità di micromovimenti da parte dell’operatore, esistono le variabili introdotte dalla mobilità dei pazienti stessi: l’alzarsi e l’abbassarsi della gabbia toracica durante la respirazione è di per sé fonte di rumore non riproducibile.

Per future acquisizioni *in vivo*, sarebbe utile disporre di un supporto stabile, da posizionare in prossimità del paziente, che eliminerebbe, almeno in parte, le problematiche introdotte dalla variabilità intra-operatore.

CONCLUSIONI

La necessità di poter monitorare con costanza, efficacia e in maniera non invasiva lo stato funzionale delle protesi valvolari meccaniche *bileaflet* ha spinto a indagare i suoni di chiusura, emessi dai dispositivi, acquisiti mediante fonocardiografia, analizzandoli nel dominio delle frequenze.

Dopo un'analisi effettuata limitando il segnale al range dell'udibile [27], si è portato avanti il progetto estendendo la banda d'interesse al range dell'ultrasuono. In letteratura, infatti, si riporta che buona parte del segnale sonoro prodotto dalle valvole meccaniche ricade nel suddetto range.

Nel presente lavoro, l'analisi è stata condotta utilizzando lo *Sheffield Pulse Duplicator*, per la simulazione in vitro della funzionalità protesica, un microfono a condensatore (*Condenser Microphone*, modello 426B03) prodotto dalla *PCB Piezotronics Group Company* (New York, USA), una scheda audio NI PCI-4462 e un software per l'analisi dei segnali, *LabVIEW Signal Express*, prodotti dalla *National Instruments Corporate* di Austin.

La protesi valvolare utilizzata nell'analisi è la *St. Jude Regent*, prodotta dalla *St. Jude Medical* (St. Paul, Minnesota, USA). Il segnale fonocardiografico prodotto da questo dispositivo è stato acquisito in diverse condizioni fisiologiche, simulate al pulse duplicator, e in sei diverse classi di funzionamento. L'elaborazione dei suoni valvolari prevedeva l'implementazione di una rete neurale, che fosse in grado di distinguere le condizioni di funzionamento testate.

A dispetto delle attese, la rete neurale addestrata sui segnali fonocardiografici, non ha dato buoni risultati, mostrando un'efficienza media di classificazione pari al 69.45% e un MSE medio dello 0.04469. Di conseguenza, anche i tentativi di classificazione funzionale eseguiti su suoni di chiusura prelevati *in vivo*, non sono stati soddisfacenti.

Considerati i risultati di una precedente analisi, compiuta su valvola *Sorin Bicarbon Overline* [28], si suppone che l'assenza di esiti positivi possa essere imputata alle condizioni non ottimali in cui sono stati eseguiti i test, descritte nel Capitolo 4.

Questo mantiene viva la speranza che, potendo usufruire di strumenti perfettamente funzionanti, si possa trovare una correlazione tra segnale fonocardiografico e funzionamento della protesi anche nelle valvole St. Jude Regent.

Si evidenzia ancora una volta l'importanza di trovare dei mezzi in grado di classificare le funzionalità dei dispositivi valvolari meccanici *in vivo*, nel tentativo di diagnosticare precocemente la formazione di trombi, principali fonti di malfunzionamento delle valvole cardiache meccaniche e possibile causa di eventi tromboembolici.

Grazie a ciò, il medico avrebbe un sostegno nella prescrizione ai pazienti della terapia farmacologica anticoagulante (TAO), che sarebbe quindi adeguatamente calibrata sulle condizioni in cui versa la valvola; questo garantirebbe la possibilità di agire prima che compaiano i sintomi legati a gravi malfunzionamenti valvolari.

Queste motivazioni spingono a non abbandonare la strada dell'analisi del segnale fonocardiografico come indice per la valutazione funzionale delle protesi *bileaflet* e a perseguire l'obiettivo principale cui queste indagini sono volte: il benessere del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Ganong W. F., *Fisiologia Medica*, Piccin Editore, nona edizione italiana, 2001.
- [2] G. Valli, G. Coppini, *Bioimmagini*, Patron Editore, 2005, Capitolo 8: 185-203; Capitolo 6:127-157.
- [3] G. Avanzolini, *Strumentazione Biomedica*, Patron Editore, 1998, Capitolo 8: 183-215.
- [4] P. Erne, *Beyond auscultation – Acoustic cardiography in the diagnosis and assessment of cardiac disease*, Swiss Med Wkly 2008;138(31–32):439–452.
- [6] B. Wells, M.D., M.R.C.P., *Phonocardiography*, British Medical Journal, 3 July 1954.
- [7] Minfen Shen, Lisha Sun, *The Analysis and Classification of Phonocardiogram Based on Higher-order Spectra*, Higher- Order Statistics, 1999. Proceedings of the IEEE Signal Processing Workshop on.
- [5] C. Ahlström, *Processing of the Phonocardiographic Signal – Methods for the Intelligent Stethoscope*, Department of Biomedical Engineering, Linköpings Universitet.
- [8] A.F. Quiceno-Manrique, J.I.Godino-Ll Lorente, M. Blanco-Velasco and G. Castellanos-Dominguez, *Selection of Dynamic Features Based on Time-Frequency Representations for Heart Murmur Detection from Phonocardiographic Signals*, Annals of Biomedical Engineering, Vol. 38, No. 1, January 2010.
- [9] D. Fritzsche, T. Eitz, A. Laczkovics, A. Liebold, M. Knaut, K. Matschke, A. Sagie, U. Mehlhorn, D. Horstkotte, R. Koerfer, *Early Detection of Mechanical Valve Dysfunction Using a New Home Monitoring Device*, Ann of Thorac Surg 2007; 83: 542-548.
- [10] C. Di Bello, A. Bagno, *Interazioni tra Biomateriali e Tessuti*, Patron Editore, 2009, Capitolo 10: 153-172.
- [11] Kalyani N., Muraleedharan C. V., Bhuvaneshwar G. S., *Developments in mechanical heart valve prosthesis*, Sadhana, 2003, Vol. 28, Parts 3 & 4, pp. 575-587.
- [12] Vincent L. Gott, Diane E. Alejo and Duke E. Cameron, *Mechanical Heart Valves: 50 years of Evolution*, Ann Thorac Surg 2003;76:2230-2239.

- [13] J. Butany, M. S. Ahluwalia, C. Munroe, C. Fayet, C. Ahn, P. Blit, C. Kepron, R. J. Cusimano, R. L. Leask, *Mechanical Heart Valve Prostheses Identification and Evaluation*, Cardiovascular Pathology 12 (2003), 1-22.
- [14] www.sjmprofessional.com/Products/intl/Heart-Valve-Replacement/St-Jude-Medical-Regent.aspx
- [15] www.sorinbiomedica.com
- [16] www.carbomedics.com/professional_products_top.asp?from=int
- [17] www.onxlti.com/onxlti-hv-proact.html
- [18] R. Roudaut, K. Serri, S. Lafitte, Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations, *Heart* 2007; 93:137-142.
- [19] A. Bagno, F. Anzil, R. Buselli, E. Pesavento, V. Tarzia, V. Pengo, T. Bottio, G. Gerosa, *Bileaflet mechanical heart valve closing sounds: in vitro classification by phonocardiographic analysis*, *J Artif Organs* (2009) 12:172-181.
- [20] A. Bagno, F. Anzil, V. Tarzia, V. Pengo, A. Ruggeri, G. Gerosa, *Application of wavelet analysis to the phonocardiographic signal of mechanical heart valve closing sounds*, *Int. J Artif Organs* 2009; 32.
- [21] F. M. Susin, V. Tarzia, T. Bottio, V. Pengo, A. Bagno, G. Gerosa, *In-Vitro Detection of Thrombotic Formation on Bileaflet Mechanical Heart Valves*, *The Journal of Heart Valve Disease* 2011;20.
- [22] <http://www.ni.com/support/>
- [23] Wu Changfu, Herman Bruce A., Retta Stefephen M., Grossman Laurence W., Liu Jia-Shing and Hwange Ned H.C., *On the Closing Sounds of a Mechanical Heart Valve*, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 33, No. 6, June 2005 pp. 743–750.
- [24] www.pcb.com
- [25] D. Floreano, C. Mattiussi, *Manuale sulle reti neurali*, Il Mulino, 2002.
- [26] B.D. Ripley, *Pattern Recognition and Neural Network*, Cambridge University Press, 1996.
- [27] Romata C., *Valutazione e classificazione funzionale di valvole cardiache meccaniche*, tesi di laurea magistrale, Università di Padova, a.a. 2009-2010.
- [28] Gagliano O., *Fonocardiografia nell'ultrasuono per la valutazione funzionale di dispositivi protesici cardiaci*, tesi di laurea magistrale, Università di Padova, a. a. 2010-2011.

RINGRAZIAMENTI

Giunta alla conclusione di questo percorso, è arrivato il momento di ringraziare chi, in un modo o nell'altro, l'ha reso possibile e chi mi ha accompagnata nel tragitto.

In primis un sentito grazie al Prof. Andrea Bagno, che con disponibilità, fiducia e grande cortesia mi ha seguita in questo lavoro; l'entusiasmo con cui affronta il suo lavoro è un prezioso alleato per noi studenti.

Rimanendo in ambito universitario, un enorme grazie ai miei amichetti balordi, che a suon di gruppi studio, briscollette e pranzetti alla locanda Palma hanno reso questi anni indimenticabili. Grazie a Patrizia, straordinaria amica con cui ho condiviso le gioie e i dolori degli anni d'università, a Nic per la sua allegria contagiosa, i suoi modi di dire e perché senza di lui non ci sono le carte!!! Grazie a Alberto perché non nega mai il suo aiuto ad un amico: negli ultimi giorni, come in tanti altri momenti, è stato un impagabile sostegno, morale ma non solo, avendo sopportato con pazienza tutte le richieste di consigli e pareri che gli sottoponevo.. che dire, GRAZIE!!! Grazie a Dario, che nonostante sia grande e grosso (ma non li più grosso!!), è il nostro 'Winnie', a Elena per la sua grande dolcezza e a Vale, che ogni tanto latita, ma quando c'è si fa sentire!!

Un grazie a tutti gli amici e le amiche di vecchia data che dai banchi di scuola (chi da quelli dell'asilo!!!) al gruppo 'studio' in biblioteca mi hanno sempre accompagnato, tra feste, vacanze, sedute di shopping e chiacchierate infinite. Un ringraziamento particolare va al GPM e a tutti i suoi membri onorari.

Un grande ringraziamento va a tutti i miei parenti che mi sono sempre stati vicini facendomi sentire in un nido sicuro.

Per ultimo, ma solo perché il più difficile da trasformare in parole, un GRAZIE alle mie 'ragazze'. Grazie Marta perché pur essendo la piccolina di casa ti prendi cura di me quando ne ho bisogno, per il tuo riuscire a essere un 'orso' e la persona più dolce allo stesso momento, per la forza con cui difendi le tue idee e con cui ti arrabbi se gli altri non ti capiscono. Grazie per tutte le risate che facciamo insieme, per rendere l'atmosfera sempre felice (nei momenti in cui non dormi). Questi ultimi anni, vissuti fuori casa ma sempre con te sono stati splendidi: la tua presenza mi dà serenità. E grazie anche per il tuo disordine che mi permette di avere una scusa per arrabbiarmi quando sono giù.

Un enorme grazie alla mia ‘mami’, la luce nella nostra casa. Le tue parole e la tua fiducia nei momenti di difficoltà in questo percorso mi hanno dato la forza per andare avanti: senza di te, probabilmente, in questo momento non sarei qui a scrivere i ringraziamenti della tesi. Grazie perché hai sempre trovato il modo di farmi sentire che sarebbe andato tutto bene, anche quando sembrava impossibile; per il modo in cui mi proteggi e per la tua costante ma discreta presenza, sia nei momenti importanti che nella quotidianità. Ti voglio bene.

In conclusione un pensiero particolare va a papà, perché è sempre stato una figura di riferimento per me e continua a esserlo tutt’ora: il suo ricordo mi accompagna sempre.