



Università degli Studi di Padova

**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in
Medicina e Chirurgia**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - SDB

Direttore: Prof. Giorgio Perilongo

U.O.C. Cardiologia Pediatrica

Direttore: Prof. Giovanni Di Salvo

TESI DI LAUREA:

**Valutazione della meccanica cardiaca in bambini in
età pre-scolare con storia di prematurità: studio
con *speckle-tracking* ed ecocardiografia 4D**

Relatore: Ch.mo Prof. Giovanni Di Salvo

Correlatore: Dott. Domenico Sirico

Laureanda: Giada Mazzon

Anno Accademico 2021/2022

Ai miei genitori e a mia sorella

Indice

Riassunto	1
Abstract	3
<i>Capitolo 1: Introduzione</i>	5
1.1 Prematurità	5
1.1.1 Morbidità respiratorie: displasia broncopolmonare.....	8
1.1.1.1 Eziologia	8
1.1.1.2 Epidemiologia	10
1.1.1.3 Clinica.....	11
1.1.1.4 Complicanze a lungo termine.....	11
1.1.1.5 Prevenzione	12
1.1.1.6 Trattamento.....	12
1.1.2 Problematiche cardiocircolatorie.....	13
1.1.2.1 Dotto arterioso pervio (<i>Patent Ductus Arteriosus</i> , PDA) nel prematuro	19
1.2 Ecocardiografia: metodiche tradizionali e <i>speckle-tracking</i>	22
1.2.1 Ecocardiografia bidimensionale (2-D) o Bright-mode (B-mode)	24
1.2.2 Ecocardiografia Motion-mode (M-mode echo)	25
1.2.3 Continuous Wave (CW) Doppler	26
1.2.4 Pulsed Wave (PW) Doppler	27
1.2.5 Eco Color Doppler.....	28
1.2.6 Ecocardiografia <i>Speckle-Tracking</i> (STE) e <i>strain</i>	29
1.2.7 Ecocardiografia 4D del ventricolo destro.....	35
<i>Capitolo 2: Scopo dello studio</i>	37
<i>Capitolo 3: Materiali e metodi</i>	38
3.1 Selezione della popolazione studiata	38
3.2 Dati anamnestici	39
3.3 Dati ecocardiografici	42
3.3.1 Ecocardiografia convenzionale	43
3.3.2 Valutazione dello <i>strain</i> con l'ecocardiografia <i>speckle-tracking</i>	47
3.3.3 Valutazione del ventricolo destro con l'ecocardiografia 4D.....	49
3.4 Analisi statistica	52
<i>Capitolo 4: Risultati</i>	53

4.1 Caratteristiche generali e comorbidità polmonari, cardiovascolari e tipiche della prematurità.....	53
4.2 Parametri ecocardiografici rilevati e confronto con valori normali	55
4.3 Analisi della popolazione studiata in base alla storia di HSPDA alla nascita	60
4.4 Confronto tra parametri misurati automaticamente con analisi 3D del software e parametri misurati manualmente o in modo semi-automatico.....	64
<i>Capitolo 5: Discussione</i>	66
5.1 Parametri ecocardiografici rilevati confrontati con valori di riferimento	66
5.2 Analisi della popolazione esaminata in base alla storia di HSPDA alla nascita	69
5.3 Confronto tra parametri misurati automaticamente dall'ecocardiografo e parametri misurati manualmente	71
5.4 Limiti e prospettive future dello studio	72
<i>Capitolo 6: Conclusioni</i>	74
Bibliografia.....	76
Ringraziamenti.....	86

Riassunto

Background. La nascita pretermine (<37 settimane gestazionali) è un evento in progressivo aumento; la mortalità perinatale ad essa associata ha subito, al contrario, una drastica riduzione negli ultimi decenni. Tuttavia, la prematurità severa (<28 settimane gestazionali), si associa a complicanze a lungo termine di rilievo. L'alterata emodinamica di questi pazienti, secondaria al prematuro arresto della maturazione cardiaca ed in associazione alle frequenti problematiche polmonari, può determinare delle alterazioni a livello cardiaco che persistono durante l'età evolutiva e fino a quella adulta.

Scopo dello studio. Valutazione dell'eventuale presenza di alterazioni della meccanica e della funzionalità cardiaca attraverso l'esame ecocardiografico di una coorte di bambini con storia di prematurità in età pre-scolare.

Materiali e metodi. Sono stati reclutati 20 bambini ex-prematuri, ricoverati alla nascita presso la Terapia Intensiva Neonatale di Padova, al raggiungimento dell'età pre-scolare (2-4 anni). L'ecocardiografia transtoracica è stata eseguita con metodica 2-D, *speckle-tracking* e 4D (*real-time 3D*) al fine di ottenere una valutazione morfo-funzionale cardiaca completa e approfondita. I risultati sono stati confrontati con valori di riferimento ricavati dai dati di letteratura.

Risultati. I parametri morfo-strutturali, come la massa (54.5 ± 14.7 vs. 38.7 ± 6 g/m², $p < 0.0001$) e il volume telediastolico (50.7 ± 10.1 vs. 74.9 ± 9.8 ml/m², $p < 0.0001$) del ventricolo sinistro, entrambi indicizzati per la superficie corporea, risultavano aumentati rispetto ai valori di normalità nel primo caso, ridotti nel secondo caso. I parametri funzionali come il *Fractional Shortening* (32 ± 6.7 vs. 37 ± 3 %, $p < 0.0001$) e la frazione di eiezione (58.2 ± 3.9 vs. 64.0 ± 5.0 %, $p < 0.0001$) si dimostravano significativamente inferiori rispetto ai valori di riferimento dalla letteratura. La funzionalità diastolica del ventricolo sinistro (rapporto E/A ed E/e') non si è rivelata alterata rispetto ai dati di normalità, tuttavia lo *strain* dell'atrio sinistro (44.4 ± 9.7 vs. 55.7 ± 10.7 %, $p < 0.0001$) risultava

significativamente ridotto nei soggetti analizzati. Il TAPSE (15.1 ± 3 vs. 17.4 ± 4 mm, $p = 0.011$) e lo *strain* longitudinale globale (-26.9 ± 3.6 vs. -28.2 ± 1.6 %, $p = 0.047$) del ventricolo destro si dimostravano significativamente ridotti rispetto ai valori di normalità, mentre lo *strain* della parete libera (-32.1 ± 5.2 vs. -30.1 ± 1.4 %, $p = 0.017$) risultava aumentato. L'analisi con ecocardiografia 4D dei volumi telesistolico e telediastolico del ventricolo destro mostrava valori sovrapponibili rispetto alla popolazione di riferimento; la stima della pressione arteriosa polmonare è risultata nella norma in tutti i soggetti. I pazienti con storia di dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo (HSPDA) alla nascita, presentavano una maggior incidenza di emorragia intraventricolare (IVH) almeno di primo grado (42% vs. 0%, $p = 0,05$) e una maggior necessità di trattamento con farmaci inotropi (75% vs. 0%, $p = 0,001$) rispetto ai neonati non affetti da questa condizione clinica. Tuttavia, i valori ecocardiografici analizzati non differivano significativamente tra i due sottogruppi della popolazione studiata. Infine, i valori dei parametri ecocardiografici relativi al ventricolo destro (TAPSE, FAC, *strain* longitudinale globale e della parete libera) misurati manualmente dagli operatori con tecnica 2D e *speckle-tracking*, risultavano sovrapponibili a quelli misurati automaticamente dal software dell'ecocardiografo con l'acquisizione 3D.

Conclusioni. Soggetti in età pre-scolare con storia di prematurità presentano un ventricolo sinistro morfologicamente tipico dei neonati prematuri e con funzionalità sistolica globale significativamente inferiore, sebbene ancora nel range di normalità, rispetto ai valori di riferimento derivanti da dati di letteratura in soggetti sani di pari età e peso. Analogamente, nella popolazione oggetto di studio il ventricolo destro presenta una riduzione della funzionalità longitudinale, con conservata volumetria all'analisi 4D. Sebbene la presenza di un dotto arterioso emodinamicamente significativo alla nascita si associ ad una degenza in Terapia Intensiva Neonatale più complicata, questa non determina variazioni significative dal punto di vista morfo-funzionale alla valutazione ecocardiografica di questi soggetti in età pre-scolare. Un follow-up prolungato di questi pazienti è raccomandabile per valutare l'eventuale miglioramento dei parametri ecocardiografici nel tempo.

Abstract

Background. The incidence of preterm birth (<37 gestational weeks) is progressively increasing; on the other hand, the mortality associated with it has shown a drastic reduction over the last decades, leading to an increase in survival of premature infants. Moreover, severe prematurity (<28 gestational weeks) is associated with significant long-term complications. In recent years growing evidence has suggested the altered hemodynamics of these patients, in association with a premature arrest of cardiac maturation and concomitant pulmonary disease, may determine changes in the heart, persisting from pediatric age to adulthood.

Aim of the study. To investigate the presence of changes in mechanics and cardiac function by performing a thorough echocardiographic evaluation in a cohort of children with preterm birth history at pre-school age.

Materials and methods. 20 ex-preterm birth children previously admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Padua were recruited upon reaching pre-school age (2-4 years). The transthoracic echocardiography was performed using 2-D, *speckle-tracking* and 4D (real-time 3D) techniques, in order to achieve a complete and comprehensive assessment of examined subjects' cardiac mechanics and morphology. The results were compared to reference values derived from literature data.

Results. Morpho-structural parameters of left ventricle showed higher mass (54.5 ± 14.7 vs. 38.7 ± 6 g/m², $p < 0.0001$) and lower end-diastolic volume (50.7 ± 10.1 vs. 74.9 ± 9.8 ml/m², $p < 0.0001$), compared to normal values. Functional parameters such as *Fractional Shortening* (32 ± 6.7 vs. 37 ± 3 %, $p < 0.0001$) and ejection fraction of left ventricle (58.2 ± 3.9 vs. 64.0 ± 5.0 %, $p < 0.0001$) resulted significantly lower than the literature reference values. Left ventricle diastolic function parameters (E/A and E/e' ratio) did not differ from literature normal values, however left atrium *strain* (44.4 ± 9.7 vs. 55.7 ± 10.7 %, $p < 0.0001$) was found significantly lower in the studied patients. Right ventricle TAPSE (15.1 ± 3

vs. 17.4 ± 4 mm, $p = 0.011$) and global longitudinal *strain* (-26.9 ± 3.6 vs. -28.2 ± 1.6 %, $p = 0.047$) were found significantly lower than normal values derived from literature; conversely, right ventricle free wall *strain* (-32.1 ± 5.2 vs. -30.1 ± 1.4 %, $p = 0.017$) was higher compared to normal values. Right ventricle end-systolic and end-diastolic volumes measured by 4D echocardiography have shown similar values between studied patients and population taken as reference; the estimated arterial pulmonary pressure was found normal in all the analysed subjects. Patients affected by hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) at birth demonstrate a higher incidence of at least first-degree intraventricular bleeding (IVH) (42% vs. 0%, $p = 0,05$) and a greater need for inotropic drugs (75% vs. 0%, $p = 0,001$) compared to infants spared by this clinical condition. Therefore, echocardiographic parameters values were not significantly different from those of patients without HSPDA in neonatal age. Finally, echocardiographic parameters related to right ventricle (TAPSE, FAC, global longitudinal *strain* and free wall longitudinal *strain*) and manually measured by the operators using 2D and *speckle-tracking* methods were proved to be not significantly different compared to the same parameters automatically measured by echocardiography machine software by 3D acquisition.

Conclusions. Pre-school age children with preterm birth history present with an increased mass and reduced end-diastolic volume of the left ventricle, and associated lower systolic global function, although still within the normal range. Similarly, the right ventricle shows a reduced longitudinal function, but preserved volumetry by 4D analysis compared to normal values in healthy subjects of equal age and weight derived from literature. Even though the diagnosis of an hemodynamically significant patent ductus arteriosus at birth is associated with more complicated stay in the Neonatal Intensive Care Unit, this does not influence significant morpho-functional variations in echocardiographic evaluation in these subjects' at pre-school age. Long-term follow-up in these subjects is advisable, in order to demonstrate the possible echocardiographic improvement over time.

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Prematurità

La prematurità è una condizione definita dalla nascita prima delle 37 settimane di gestazione, ed è il più importante determinante singolo di outcome avverso in termini di sopravvivenza e qualità di vita.¹ Globalmente, la prematurità è la causa principale di mortalità e morbidità perinatale e neonatale.²

La prematurità si associa a complicanze multiorgano, che comprendono in primis il coinvolgimento del sistema respiratorio, dove la Broncodisplasia polmonare (BPD) ricopre il ruolo principale. Altre complicanze sono legate alla difficoltà di alimentazione e al prolungato tempo necessario per il raggiungimento della completa alimentazione enterale (*full enteral feeding*), a cui si associa la necessità di accesso venoso prolungato, la presenza del dotto arterioso pervio (*Patent Ductus Arteriosus, PDA*)³, alterazioni della regolazione della temperatura corporea e alto rischio di infezioni.^{4,5}

La mortalità neonatale contribuisce significativamente alla mortalità infantile complessiva, è pertanto essenziale individuare i determinanti di outcome negativo in relazione alla nascita prematura, al fine di ottenere delle ulteriori riduzioni della mortalità infantile.^{6,7}

La mortalità e morbidità infantile derivate dalla prematurità possono essere ridotte attraverso interventi rivolti alla madre prima e durante la gravidanza, e tramite interventi sul neonato prematuro.⁸ Il primo tipo di interventi devono essere offerti a tutte le donne nell'ambito della prevenzione primaria, per ridurre il rischio di nascita prematura (es. programmi di cessazione del fumo) e considerando le strategie atte a minimizzare il rischio nelle donne con fattori di rischio conosciuti (es. agenti progestinici, cerchiaggio cervicale).⁹ D'altra parte, quando la nascita prematura è inevitabile, la somministrazione di corticosteroidi

prenatali, magnesio solfato e la profilassi antibiotica sono gli interventi che si sono dimostrati più efficaci nel miglioramento dell'outcome neonatale.⁸

Infatti, i neonati estremamente prematuri che non hanno ricevuto terapie di profilassi prenatale, hanno un rischio di sviluppo di morbidità neonatali severe e di morte significativamente più alto rispetto ai neonati che ne hanno beneficiato. Inoltre, tale rischio appare ulteriormente incrementato quando la nascita pretermine avviene in seguito a parto emergente o complicato, risultando raddoppiato rispetto alla nascita al di fuori di una situazione d'emergenza.¹⁰

Le cure personalizzate, in associazione allo stretto monitoraggio e trattamento precoce delle complicanze associate alla prematurità, sono di fondamentale importanza per la sopravvivenza del neonato. Nei Paesi ad alto reddito la riduzione dei tassi di mortalità nei neonati prematuri è stata ottenuta tramite l'avanzamento delle cure, il più attento monitoraggio e, soprattutto, attraverso il continuo aggiornamento delle linee guida.¹¹

La sopravvivenza di prematuri con peso neonatale estremamente basso (ELBW, *Extremely Low Birth Weight*, con peso ≤ 1.000 g), incluse le età gestazionali definite "*periviable*" (perivitali, ovvero nascita tra le 22 e le 25 settimane di gestazione), è consistentemente migliorata nel corso dei 7 decenni passati. Negli anni '40 la morte era l'outcome atteso per tutti i neonati con peso neonatale estremamente basso. All'inizio degli anni '50 e '60 la probabilità di sopravvivenza per i neonati ELBW ricoverati presso alcuni centri negli Stati Uniti e nel Regno Unito aumentò dal 10 al 30%, grazie ad una più approfondita comprensione della fisiologia neonatale, all'implementazione delle unità di terapia intensiva neonatale, della loro diffusione e del loro avanzamento tecnologico. Negli anni '70 sono stati pubblicati alcuni report che hanno evidenziato un ulteriore miglioramento della sopravvivenza dei neonati ELBW: riportata nel 10% nei prematuri con peso neonatale tra i 500 e i 750 g e nel 41% nei neonati tra i 751 e i 1.000 g da uno studio statunitense su un singolo centro dell'Illinois, complessivamente stimata del 50% nei neonati di peso compreso tra 501 e i 1.250 g da un ulteriore studio multicentrico condotto a New York. Solo a partire dalla fine degli anni '80, sono stati condotti i primi studi di coorte prospettici che

hanno valutato in modo sistematico l'outcome nei neonati perivitali, nell'era dell'introduzione del surfactante in neonatologia. L'Istituto Nazionale di Salute del Bambino e di Sviluppo Umano americano (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) riportò l'outcome di 1804 prematuri nati vivi con peso neonatale estremamente basso (500-1.000 g) in 8 centri universitari degli Stati Uniti tra il 1989 e il 1990: la sopravvivenza stimata dei neonati sopravvissuti in questa corte era del 18% a meno di 23 settimane di gestazione, del 54% a 24 settimane e del 59% a 25 settimane. Lo studio EPIcure valutò l'outcome di neonati perivitali in tutte le unità di ostetricia del Regno Unito e dell'Irlanda nel 1995 (4004 neonati): similmente a quanto riportato dal NICHD, lo studio in questione riportò una sopravvivenza di circa il 20% nei prematuri nati prima delle 24 settimane di gestazione e in più del 60% tra quelli nati a 25 settimane gestazionali. Il trend di miglioramento della sopravvivenza del neonato di età gestazionale e peso estremamente bassi ha dimostrato una fase di plateau nei primi anni del XXI secolo, mentre i dati più recenti provenienti dal NICHD e da numerosi centri di terzo livello mostrano un ulteriore miglioramento.¹²

I neonati estremamente prematuri (<28 settimane di gestazione) pur costituendo solo il 10% delle nascite premature, contribuiscono significativamente alla quota degli outcome avversi.³

Le variazioni nei tassi di mortalità e della gran parte di morbidità non sono diverse in neonati di etnia caucasica, afroamericana o ispanica. A fronte di una netta significativa diminuzione della mortalità neonatale, i tassi di alterazioni del neurosviluppo di gravità medio-moderata sono aumentati nel tempo.¹³

Attualmente, grazie all'avanzamento delle cure, il tasso di sopravvivenza dei neonati prematuri è maggiore del 90%: ciò significa che la popolazione degli adulti nati prematuri è destinata a crescere notevolmente nei prossimi anni. Pertanto, negli ultimi decenni sta emergendo l'opportunità di stimare e valutare il rischio di patologia a lungo termine in ampie coorti di prematuri nati vivi.¹⁴

1.1.1 Morbidità respiratorie: displasia broncopolmonare

La displasia broncopolmonare (*bronchopulmonary dysplasia*, BPD) è certamente una delle condizioni che più di frequente si verifica nei neonati prematuri.

La definizione di questa condizione clinica ha subito notevoli modifiche nel corso degli anni: ciò rispecchia le variazioni nelle fisiopatologia della malattia stessa e l'introduzione di nuove opzioni terapeutiche (steroidi prenatali, surfactante, nuove strategie ventilatorie) che hanno modificato sia il tipo di popolazione soggetta alla malattia sia la sua evoluzione. Attualmente si definisce la BPD come una condizione clinica caratterizzata da un arresto nello sviluppo polmonare dovuto alla nascita pretermine, in cui il polmone non ha ancora completato le sue tappe di sviluppo. In questa patologia prevale la presenza di una semplificazione degli spazi aerei, con un ridotto numero di alveoli e una ridotta superficie interna a disposizione per gli scambi aerei.

Secondo l'ultima classificazione proposta da *Jensen et al.* nel 2019, la BPD viene diagnosticata quando persiste ossigeno-dipendenza al compimento delle 36 settimane gestazionali, indipendentemente dal periodo da cui persiste la necessità di supporto ventilatorio o dalle modalità dell'ossigenoterapia in corso. La patologia viene classificata come lieve, moderata o severa in base all'intensità del supporto ventilatorio e al grado di ossigeno-dipendenza riscontrato a 36 settimane di gestazione. Sulla base di questi criteri, un neonato con respirazione in aria ambiente al compimento delle 36 settimane gestazionali non risulta affetto da BPD.¹⁵

1.1.1.1 Eziologia

La BPD è una malattia multifattoriale, un processo complesso in cui numerosi fattori agiscono in modo sinergico determinando molteplici insulti.

I fattori di rischio di maggiore rilevanza che contribuiscono allo sviluppo di BPD sono la prematurità e il basso peso neonatale. Infatti, circa l'80% dei prematuri nati a 22-24 settimane di gestazione ricevono diagnosi di BPD, tra i prematuri nati a 28 settimane gestazionali, invece, solo il 20% sviluppano la patologia.

Inoltre, il 95% dei neonati che sviluppano la BPD sono caratterizzati da un peso neonatale estremamente basso (VLBW, *Very Low Birth Weight*).¹⁶

In generale, i fattori di rischio correlati allo sviluppo della BPD, possono essere suddivisi in fattori prenatali, post-natali e relativi all'arresto dello sviluppo polmonare.¹⁷ È stato anche identificato un ruolo svolto da fattori etnici e soprattutto della genetica, come indicato da studi svolti su gemelli; sono attualmente in corso in corso delle ricerche volte a comprendere in modo più approfondito il ruolo di vari marker genetici sullo sviluppo della BPD.¹⁶

I fattori prenatali che contribuiscono allo sviluppo della BPD comprendono sostanzialmente: anomalie della placenta (preeclampsia e fumo materno), restrizione di crescita intrauterina (IUGR), sesso maschile, infezioni intrauterine (corioamnioniti) e parti gemellari. I fattori post-natali direttamente implicati nello sviluppo della BPD includono: ventilazione meccanica e supplementazione di ossigeno, comorbidità correlate alla prematurità e infezioni (sepsi, enterite necrotizzante, infezioni polmonari). Giocano un ruolo importante nello sviluppo della BPD anche alcuni fattori cardiovascolari, tra cui la disfunzione ventricolare, gli shunt intracardiaci (entrambi portano allo sviluppo di iperafflusso polmonare) e la stenosi delle vene polmonari.¹⁷ Inoltre, è da considerare la presenza di una forte associazione tra il dotto arterioso pervio (PDA) e la BPD: questa correlazione è potenziata dal verificarsi di un'infezione in correlazione temporale con lo sviluppo della BPD.¹⁸

Tutto ciò è riassunto nella *Figura 1*.

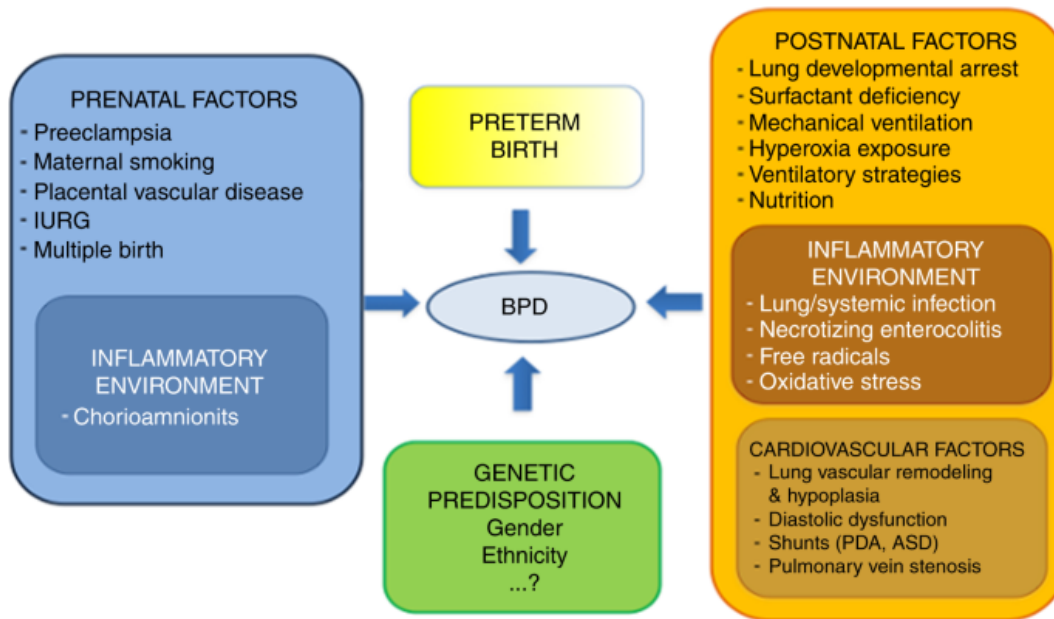


Figura 1. I fattori di rischio correlati allo sviluppo della BPD.¹⁷

1.1.1.2 Epidemiologia

Le diverse definizioni e classificazioni della BPD proposte negli anni, rendono difficile interpretazione le considerazioni epidemiologiche. Dopo un incremento di incidenza della BPD nei nati prima delle 29 settimane di gestazione nel periodo 2006-2007 rispetto al periodo 1996-1997 (dal 34,7% al 46,1%) si è assistito ad un leggero calo di incidenza della patologia: dal 27,7% al 26,3% tra il 2000 e il 2009 nei neonati con peso neonatale di 500-1500 g.^{19,20}

Il rischio di sviluppo BPD appare essere inversamente proporzionale al peso alla nascita, infatti, l'incidenza riportata da *Fanaroff et al.* è:

- del 42% con peso neonatale tra 501 e 750 g;
- del 25% con peso neonatale tra 751 e 1000 g;
- dell'11% con peso neonatale tra 1001 e 1250 g;
- del 5% con peso neonatale tra 1251 e 1500 g.²¹

La BPD è gravata da un elevato tasso di mortalità, che raggiunge il 10-12% nei nati tra le 24 e le 28 settimane gestazionali.²²

1.1.1.3 Clinica

I pazienti affetti da BPD manifestano segni e sintomi di distress respiratorio, ovvero dispnea, tachipnea e aumento del lavoro respiratorio; all'auscultazione sono udibili crepitii diffusi e wheezings espiratori, legati alla contemporanea presenza di atelettasie, edema, stenosi delle alte vie, ostruzioni dovute ad abbondanti secrezioni aeree. L'ossigeno-dipendenza, l'eventuale necessità di supporto ventilatorio e la frequenza degli episodi di desaturazione sono variabili in grado allo stadio della malattia.

1.1.1.4 Complicanze a lungo termine

Respiratorie

Il paziente con BPD sviluppa un quadro polmonare caratterizzato da aumentate resistenze e ridotta compliance polmonari. Sono frequenti le riacutizzazioni e, nel paziente già dimesso, le ri-ospedalizzazioni per polmoniti, bronchioliti e affezioni legate all'iperreattività bronchiale. Aumenta anche il rischio di asma e apnea ostruttiva.

Cardiocircolatorie

Cor pulmonale: il neonato con BPD può sviluppare ipertensione polmonare cronica per motivi anatomici (anomalo sviluppo primitivo del microcircolo polmonare, ridotti livelli di VEGF, distruzione del letto vascolare associata al danno parenchimale) e funzionali (vasocostrizione da ipossia/ipercapnia/acidosi). Tutto ciò può complicarsi ulteriormente con lo sviluppo di ipertrofia e scompenso ventricolare destro, per questi motivi è utile eseguire ECG ed ecocardiografia in pazienti con ossigeno-dipendenza prolungata o andamento clinico sfavorevole. L'ecocardiografia può rivelare, oltre alla disfunzione destra e all'aumentata resistenza del letto vascolare polmonare, anche uno stadio più avanzato di ipertrofia ventricolare e scompenso sinistri.²³

Iperensione sistemica: è una complicanza solitamente tardiva (età media alla diagnosi 5 mesi), eccetto quando associata all'uso di steroidi. La metà dei casi

richiede terapia, ma generalmente il quadro va incontro a regressione nel giro di un anno.

Altre complicanze

- Neurologiche: il bambino con BPD è più vulnerabile allo sviluppo di anomalie neuromotorie, cognitive e comportamentali.²⁴
- Ridotta di crescita staturale e ponderale: a causa del dispendio energetico elevato per far fronte all'aumentato lavoro respiratorio e alle frequenti riacutizzazioni.
- Reflusso gastroesofageo.
- Nefrocalcosi: è legata all'uso di furosemide (e steroidi).
- Ernia inguinale monolaterale o bilaterale: a causa dell'aumentata pressione intraddominale e della debolezza muscolare associata alla crescita subottimale.

1.1.1.5 Prevenzione

Le opzioni preventive sono molteplici, seppur con diverso grado di efficacia e livelli di evidenza variabili. Le più efficaci comprendono: Vitamina A, caffeina e desametasone.²⁵

1.1.1.6 Trattamento

L'ossigenoterapia è indicata per mantenere la saturazione di ossigeno tra il 90% e il 95%, preferibilmente veicolata attraverso ventilazione non invasiva come nCPAP (*nasal Continuous Positive Airway Pressure*) o nIMV (*nasal Intermittent Mandatory Ventilation*).

È necessario assicurare al paziente un adeguato apporto calorico e, in concomitanza, una relativa restrizione idrica.

Per quanto riguarda i farmaci: i glucocorticoidi sono da considerare in pazienti con persistente necessità di ventilazione meccanica ed ossigeno-dipendenza, allo scopo di migliorare l'outcome a breve distanza e facilitare l'estubazione o lo svezzamento dall'ossigeno; i broncodilatatori sono da utilizzare solo in caso di

chiara bronco-ostruzione e da proseguire solo in caso di risposta positiva, il beneficio appare comunque transitorio e senza effetti a lungo termine. I diuretici vengono impiegati per ridurre l'edema polmonare nelle fasi acute, quando la ritenzione di fluidi compromette la ventilazione del paziente.²⁶ I macrolidi, antibiotici con effetto anti-infiammatorio, sono attivi contro l'infezione da *Ureaplasma Urealyticum* che può essere associata alla BPD. Quanto alla terapia vasodilatatoria, l'inhaled Nitric Oxide (iNO) sembra portare molteplici miglioramenti a livello polmonare, nonostante l'efficacia nella BPD non sia ancora stata dimostrata,²⁶ e il Sildenafil può essere utilizzato in caso di BPD complicata da ipertensione polmonare.

Di importanza cruciale sono anche la profilassi anti-Virus Respiratorio Sinciziale con Palivizumab e la prevenzione di infezioni respiratorie, effettuate per tutti i neonati affetti da BPD.^{23,24}

Infine, per i casi a lungo ossigeno-dipendenti è da considerare la dimissione con ossigeno, previa adeguata istruzione dei genitori.²⁷

1.1.2 Problematiche cardiocircolatorie

Numerosi studi epidemiologici hanno identificato la nascita prematura come un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari, tra cui ipertensione, fibrillazione atriale, ictus e scompenso cardiaco precoce. Questo rischio aumentato sembra possa essere dovuto all'interruzione dello sviluppo cardiaco e ad una precoce transizione da una circolazione placentare a più basse resistenze, propria dell'emodinamica fetale, verso una circolazione sistemica post-natale ad elevate resistenze. Tutto ciò viene esacerbato dalle complicanze correlate alla prematurità.¹⁴

È ben noto che il cuore neonatale subisca un sostanziale rimodellamento nei primi giorni e settimane di vita post-natale. Il ventricolo destro, che in epoca fetale sostiene i due terzi dell'output cardiaco, presenta alla nascita un ispessimento parietale; in seguito si verifica un rimodellamento post-natale che

conduce ad un graduale assottigliamento della parete e all'assunzione della tipica forma a mezzaluna (*crescent shaped*), conseguente al fisiologico ridursi delle resistenze polmonari.²⁸

Le alterazioni del rimodellamento cardiaco possono essere rilevate molto precocemente dopo la nascita. Un recente lavoro ha studiato ecograficamente la geometria e la funzione ventricolare sinistra di prematuri nati prima delle 30 settimane gestazionali a 2 time point: a 3 giorni di vita e a 36 settimane post-mestruali. I dati sono poi stati confrontati con valori disponibili relativi a neonati a termine. I risultati di questo studio dimostrano che 3 giorni dopo la nascita il 27,7% dei neonati mostrava una geometria del ventricolo sinistro alterata, dove l'immatùrità e la restrizione di crescita fetale sono stati identificati come fattori di rischio per precoci modificazioni del rimodellamento cardiaco. A 36 settimane post-mestruali, successivamente ad una degenza mediana di 9 settimane in terapia intensiva neonatale, il 62,9% dei neonati presentava una geometria del ventricolo sinistro alterata, classificabile nel 50% dei casi come rimodellamento dilatativo ipertrofico, dilatativo o ipertrofico rispettivamente nell'11,5% e nel 7,7% dei casi (*Figura 2*).²⁹

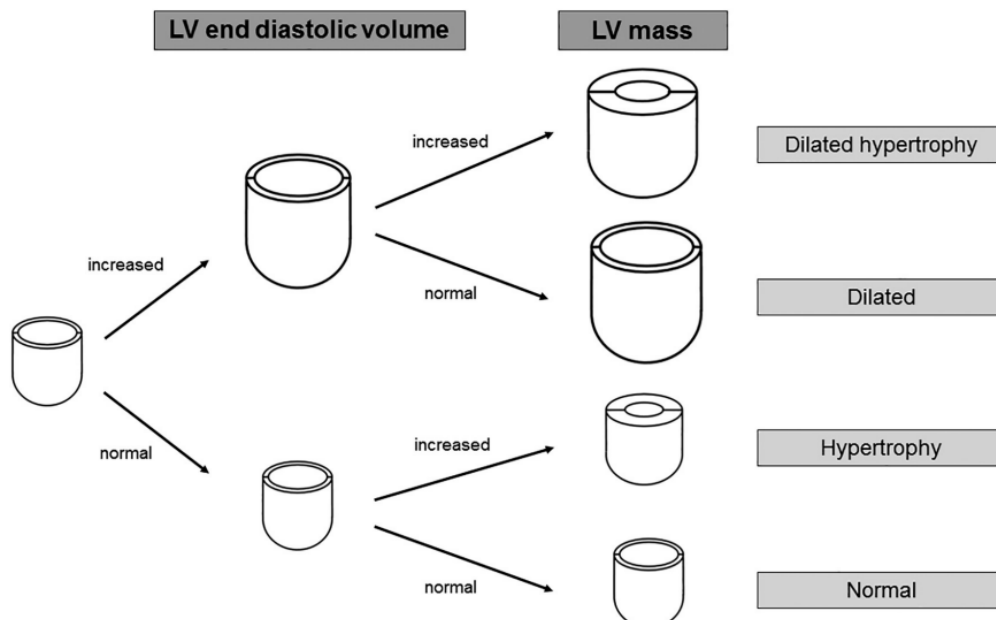


Figura 2. Classificazione del rimodellamento del ventricolo sinistro in 4 categorie.

Un ulteriore studio ha confrontato i parametri biometrici cardiaci di neonati prematuri (<37 settimane di gestazione) al raggiungimento dell'età corretta

equivalente al termine (ovvero all'età post-natale del prematuro nel momento in cui si sarebbero raggiunte le 40 settimane di gestazione) rispetto ai parametri di neonati nati a termine, acquisiti attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica cardiaca (CMR). Questo studio ha mostrato come il cuore del prematuro, al raggiungimento del termine, si distingua per maggiore massa e volume telediastolico del ventricolo sinistro indicizzati al peso. Le variabili indipendenti che si sono dimostrate associate all'aumentato spessore della parete del ventricolo sinistro comprendono grado di prematurità, somministrazione prenatale di glucocorticoidi e necessità di supporto respiratorio per più di 48 ore. Le principali componenti analizzate e la geometria del ventricolo sinistro si sono rilevate statisticamente differenti in tutti i neonati prematuri al raggiungimento del termine rispetto ai controlli. In particolare, l'aumento del 64% della massa del ventricolo sinistro indicizzata per peso, rilevato nei prematuri nati prima delle 29 settimane di gestazione, può essere di particolare rilievo qualora tali alterazioni proseguissero durante lo sviluppo.³⁰ La natura di questo ispessimento miocardico rimane ancora da determinare, ma studi su animali nati pretermine suggeriscono che sia l'ipertrofia dei cardiomiociti, sia la fibrosi sono degli adattamenti fisiopatologici precoci, che si verificano anche in assenza dei normali segnali infiammatori e di stress presenti nelle gravidanze umane pretermine.³¹

Lo studio di *Cox et al.* sopradescritto, confronta neonati prematuri al raggiungimento dell'età corretta equivalente al termine, ovvero di almeno 3 settimane di vita al momento della valutazione, con neonati a termine, di soli pochi giorni di vita al momento della valutazione. Tale paragone è forse poco informativo, in quanto compara due popolazioni con carico emodinamico naturalmente differente: da una parte il neonato prematuro, in cui è già avvenuta la transizione tra la circolazione fetale e la post-natale (chiusura del dotto arterioso e del forame ovale, con la riduzione delle resistenze polmonari), dall'altra parte il neonato a termine di pochi giorni di vita. Lo studio riportato di seguito esegue un confronto probabilmente più appropriato ed "equo", comparando la valutazione cardiologica degli ex-prematuri a 6 mesi di età

anagrafica con neonati nati a termine a 3 mesi di vita. In questo caso sia i prematuri che i nati a termine hanno avuto a disposizione un periodo di tempo sufficiente per mettere in atto tutti gli adattamenti cardiocircolatori necessari al passaggio dalla circolazione fetale a quella post-natale, di conseguenza il confronto risulta più attendibile rispetto a quello del precedente studio.

Tale studio ha confrontato i parametri ecocardiografici rilevati in neonati estremamente prematuri (nati a 26-30 settimane di gestazione) valutandoli alla nascita, dopo 3 mesi (ovvero al raggiungimento dell'età corretta equivalente al termine) e dopo 6 mesi (pari a 3 mesi di età corretta, ovvero contando i mesi di vita a partire dal momento del compimento delle 40 settimane di gestazione). Agli ultimi due time point considerati è stato eseguito, inoltre, un confronto con i valori rilevati in neonati nati a termine, valutati alla nascita e a 3 mesi di vita. I risultati di questo studio dimostrano che all'età corretta equivalente al termine (a circa 3 mesi di età post-natale per i prematuri, a pochi giorni di vita per i nati a termine) non sono presenti differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i valori rilevati con l'ecocardiografia *speckle-tracking*. Diversamente, 3 mesi dopo (a circa 6 mesi di età post-natale per i prematuri, a 3 mesi di vita per i nati a termine), i nati prematuri presentano valori inferiori dello *strain* longitudinale della parete libera del ventricolo sinistro e della velocità miocardica protodiastolica e telediastolica rispetto ai nati a termine. Non sono state riscontrate differenze statisticamente rilevanti nei vari gruppi per quanto concerne le dimensioni del ventricolo destro o del setto interventricolare, così pure per le variabili ecocardiografiche convenzionali (rapporto E/A, rapporto e'/a' , rapporto E/ e' , *Myocardial Performance Index* sia del ventricolo sinistro che del destro, frazione di eiezione, *Fractional Shortening*, *stroke volume* e output cardiaco del ventricolo sinistro).³²

Da una recente metanalisi si rileva come i prematuri presentino un significativo aumento della massa indicizzata e del volume telediastolico del ventricolo sinistro rispetto ai soggetti non prematuri di pari età corretta. La massa indicizzata e il volume telediastolico del ventricolo destro tendono ad essere

maggiori nel gruppo dei prematuri, con significatività statistica nei prematuri nati tra le 29 e le 32 settimane di gestazione.¹⁴

Gli studi riportati hanno suggerito l'importanza della finestra post-natale precoce per la crescita, lo sviluppo e il rimodellamento cardiaco nei neonati prematuri. Questi risultati suggeriscono che l'intervento nei primi giorni e nelle prime settimane post-natali potrebbe reindirizzare il rimodellamento a lungo termine, riducendo il rischio di disfunzione cardiaca e di patologie cardiovascolari.

Allo scopo di valutare l'impatto delle alterazioni cardiovascolari dei nati prematuri in età scolare, uno studio ha confrontato vari valori ecocardiografici rilevati in bambini di 6 anni con storia di prematurità estrema (nascita a 22-26 settimane di gestazione) con quelli di bambini della stessa età nati a termine. Da tale confronto non sono emerse differenze significative di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, al contrario, la lunghezza del ventricolo sinistro e il diametro dell'anulus della valvola aortica, indicizzati per superficie corporea, sono risultati inferiori del 3-5% negli ex-prematuri rispetto ai controlli nati a termine.

L'accorciamento longitudinale del ventricolo sinistro e la velocità tissutale sistolica si sono rivelate inferiori del 7-11% nei bambini ex-prematuri, invece la frazione di accorciamento trasversale è risultata del 6% maggiore. Inoltre, velocità di svuotamento atriale e indici di funzionalità diastolica sono risultate minori nei nati prematuri rispetto ai controlli. Il sesso, la restrizione di crescita fetale e la presenza del dotto arterioso pervio nel periodo neonatale non sembrano aver influenzato le dimensioni o la performance cardiache. In conclusione, nella popolazione di prematuri estremi in età scolare analizzata è stato delineato un fenotipo cardiaco unico, caratterizzato da un ventricolo sinistro di dimensioni inferiori e con funzione sistolica e diastolica alterata rispetto a bambini della stessa età nati a termine.³³

Considerando l'impatto della prematurità sulla morbilità cardiovascolare più a lungo termine, un ampio studio epidemiologico svedese basato su registri ha

coinvolto 2.670.000 di individui, dimostrando che i nati pretermine sono ad aumentato rischio di incidenza di scompenso cardiaco dall'adolescenza fino alla giovane età adulta, con un rischio quattro volte aumentato nei nati tra le 28 e le 31 settimane di gestazione (prematùrità grave) e un rischio diciassette volte aumentato nei nati prima delle 28 settimane di gestazione (prematùrità estrema).³⁴ Infine, una recente metanalisi ha riassunto le evidenze riguardanti le modificazioni strutturali e funzionali cardiache studiate nei nati prematuri dall'epoca neonatale fino all'età adulta. Dai dati rilevati si evince come tutte le misure di funzionalità sistolica del ventricolo sinistro e destro, inclusa la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, siano peggiori nei nati prematuri e la velocità tissutale telediastolica di picco del ventricolo sinistro è risultata inferiore nel corso dello sviluppo. La funzione diastolica dei nati prematuri peggiora e si associa ad aumentate pressioni di riempimento, sin dall'infanzia, e lo *strain* del ventricolo destro è inferiore nei nati prematuri di ogni età, proporzionalmente alla gravità della prematurità. I nati prematuri presentano, inoltre, una persistentemente ridotta dimensione interna del ventricolo sinistro, un ridotto volume telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro in giovane età adulta ed un aumento della massa indicizzata del ventricolo sinistro, confrontata con i controlli, di 0.71 g/m² ogni anno.

Secondo questo studio, il cuore dei nati prematuri si distingue per:

- dimensioni ventricolari ridotte in modo persistente;
- ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro;
- ridotta funzione diastolica del ventricolo sinistro, che peggiora all'aumentare dell'età (probabilmente per l'aumento delle fibrosi miocardica);
- compromissione della funzionalità del ventricolo destro durante tutti gli stadi dello sviluppo (probabilmente secondaria alla patologia polmonare tipica del prematuro);

- aumentato tasso di ipertrofia del ventricolo sinistro, dall'adolescenza alla giovane età adulta.

Queste alterazioni cardiache possono rendere il miocardio più vulnerabile a insulti secondari, i quali possono spiegare il rischio aumentato di scompenso cardiaco precoce e il rischio a lungo termine di malattia ischemica cardiaca in questi soggetti.³⁵

In conclusione, tutti questi studi suggeriscono che il neonato prematuro sviluppa un rimodellamento cardiaco peculiare, il quale è stato definito come "cardiomiopatia della prematurità". Comprendere quali fattori portino all'eterogeneità del fenotipo cardiaco dei nati prematuri e quindi quali individui nati prematuri siano a maggior rischio cardiovascolare è ancora oggetto di studio, ma è giustificato e da prendere in considerazione l'implementazione di un follow-up cardiovascolare clinico a lungo termine per i nati prematuri.¹⁴

1.1.2.1 Dotto arterioso pervio (*Patent Ductus Arteriosus*, PDA) nel prematuro

Il dotto arterioso o dotto di Botallo è una piccola struttura arteriosa muscolarizzata, tipica del feto, che connette l'istmo aortico con l'arteria polmonare sinistra (*Figura 3*). Il dotto arterioso è fondamentale durante la vita fetale, in quanto permette il passaggio del sangue ossigenato proveniente dal circolo placentare in aorta, by-passando il circolo polmonare, caratterizzato da elevate resistenze.

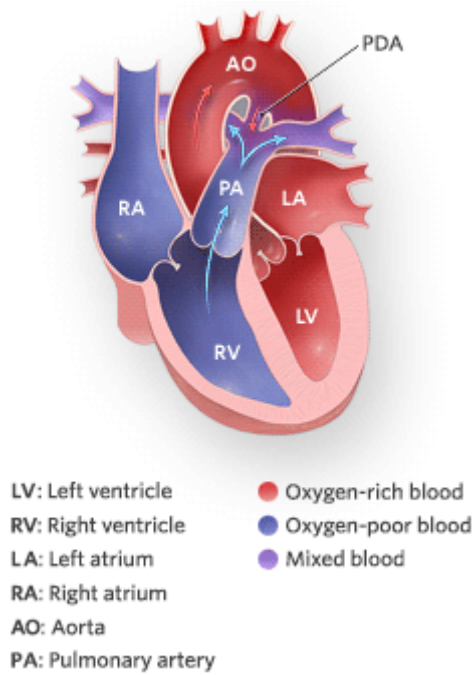


Figura 3. Rappresentazione del dotto arterioso pervio e del mixing del sangue ossigenato e non ossigenato conseguente alla sua pervietà.

fonte: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/patent-ductus-arteriosus-pda>

Generalmente il dotto va incontro a chiusura funzionale spontanea 10-15 ore dopo la nascita, a seguito di una contrazione del muscolo liscio della tonaca media del dotto, e ad una chiusura anatomica 2-3 settimane dopo la nascita, a seguito di modificazioni permanenti a livello dell'endotelio e dello strato subintimale della parete. Lo stimolo principale alla chiusura del dotto è dato dall'aumento della saturazione di ossigeno a livello del circolo sistemico del neonato (dal 25% in utero al 50% a seguito dell'espansione polmonare), in quanto l'ossigeno stimola la contrazione del muscolo liscio a livello della parete duttale. La responsività del tessuto muscolare liscio della parete del dotto all'ossigeno è influenzata dall'età gestazionale a cui è avvenuta la nascita: il tessuto duttale dei nati prematuri, infatti, risponde in modo inferiore ai livelli di ossigeno, contrariamente al neonato a termine. Nel prematuro la struttura del dotto è immatura: la muscolatura liscia della parete non ha ancora sviluppato una responsività completa alla contrazione ossigeno-dipendente, al contrario è più responsiva alla contrazione indotta dall'acetilcolina, dovuta alla

persistentemente alta concentrazione di prostaglandina E2 in circolo, in quanto non completamente degradata a livello polmonare.

La prevalenza della pervietà del dotto arterioso è chiaramente, per quanto detto sopra, maggiore nei prematuri rispetto ai neonati a termine. Un PDA clinicamente evidente è identificabile nel 45% dei prematuri con peso alla nascita <1750 g e nell'80% dei neonati con peso <1200 g.

L'impatto emodinamico del PDA è certamente importante nel prematuro. La muscolatura liscia dei vasi polmonari del prematuro non è ben sviluppata, diversamente da quella del neonato a termine, pertanto la caduta delle resistenze polmonari avviene molto più rapidamente. Ciò comporta il rapido sviluppo di uno shunt sinistro-destro, responsabile dell'instaurarsi di un iperafflusso polmonare che irrigidisce i polmoni, rendendo complessi lo svezzamento del neonato dal ventilatore e l'ossigenoterapia. Questo shunt sinistro-destro, inoltre, porta alla sofferenza di molti organi, conseguente all'ipoperfusione sistemica, e può portare all'instaurarsi di emorragia cerebrale, disfunzione renale, ischemia miocardica ed enterocolite necrotizzante. L'entità dello shunt sinistro-destro è determinato dalla resistenza offerta dal dotto (diametro, lunghezza, tortuosità) quando il dotto è piccolo, dal livello delle resistenze polmonari quando il dotto è di grandi dimensioni. Le strutture cardiache che per prime vanno incontro a dilatazione, come conseguenza delle modificazioni emodinamiche originate dallo shunt, sono l'arteria polmonare, l'atrio sinistro, il ventricolo sinistro e l'aorta, a livello della sede del PDA (aorta ascendente e arco aortico). Un PDA di grandi dimensioni non diagnosticato può complicarsi, portando allo sviluppo di uno shunt bidirezionale, il quale può rendersi responsabile dell'insorgenza di cianosi nella sola parte inferiore del corpo.

La diagnosi precoce del PDA nel prematuro assume, quindi, un ruolo fondamentale, al fine di evitare l'insorgenza di importanti complicanze. La diagnosi di PDA emodinamicamente significativo nel prematuro è da considerare nel caso in compaiano sintomi come difficoltà di accrescimento, scarsa alimentazione, tachicardia e tachipnea. L'esame obiettivo rivela un precordio

iperattivo e un soffio continuo (lo shunt sinistro-destro è sia sistolico che diastolico), meglio apprezzabile in regione parasternale sinistra alta. Vengono rilevati, inoltre, polsi periferici ampi e scoccanti, a causa dell'aumento della pressione arteriosa differenziale, e tachicardia associata o meno a ritmo di galoppo. La diagnosi di certezza, in ogni caso, viene eseguita mediante un'ecocardiografia con metodica 2-D e color Doppler, che permette di ottenere informazioni strutturali e funzionali: vengono valutate le caratteristiche del dotto (lunghezza, diametro, forma) e le caratteristiche dello shunt (puramente sinistro-destro, bidirezionale o prevalentemente destro-sinistro). Può essere stimata la pressione sistolica in arteria polmonare attraverso la valutazione della velocità di picco del rigurgito tricuspidalico, se presente.

Il trattamento del dotto arterioso pervio viene messo in atto solo nel caso in cui il neonato sia sintomatico, ovvero nel caso in cui il dotto comporti un impatto emodinamico significativo. Il prima linea, viene messo in atto un trattamento medico, somministrando Ibuprofene (o altri inibitori della sintesi delle prostaglandine) o Paracetamolo. Nel caso in cui il precedente trattamento risulti inefficace, si ha indicazione all'operazione chirurgica di legatura del dotto.³⁶

1.2 Ecocardiografia: metodiche tradizionali e *speckle-tracking*

Lo strumento principale per la valutazione cardiologica è senz'altro l'ecocardiografia. Questa metodica si avvale dell'utilizzo di ultrasuoni, onde sonore con frequenza maggiore rispetto a quella udibile (tra 20 e 20.000 Hz per l'orecchio umano), infatti vengono generalmente utilizzate frequenze comprese tra 1 e 45 MHz.

L'onda sonora è un'onda di compressione longitudinale caratterizzata da variazioni di pressione cicliche, che inducono lo spostamento delle particelle dei mezzi che incontrano nella direzione della propagazione. La lunghezza d'onda è inversamente proporzionale alla frequenza e determina la risoluzione dell'immagine: si ottiene una risoluzione adeguata con una lunghezza d'onda inferiore ad 1 mm. La moltiplicazione tra lunghezza d'onda e frequenza

restituisce la velocità di propagazione dell'ultrasuono, la quale è costante in un particolare mezzo:

velocità di propagazione (m/s) = lunghezza d'onda (m) × frequenza (Hz).

La velocità di propagazione media nei tessuti molli è di 1540 m/s, ed è maggiore nei tessuti meno comprimibili (es. osso) e minore nei tessuti più comprimibili (es. aria nei polmoni). L'ecografo utilizza questa velocità per calcolare la distanza di una struttura e collocare questa in un'appropriata posizione nell'immagine formata.

L'ecocardiografia attualmente impiegata usa generazioni ripetitive e intermittenti di impulsi ultrasonori che consistono in pochi cicli ciascuno; la trasmissione continua è usata solo per il Continuous Wave (CW) Doppler.³⁷

Esistono varie modalità ecocardiografiche applicate alla pratica clinica: l'ecocardiografia bidimensionale (2-D echo) o B-Mode (Bright-mode echo), l'ecocardiografia Motion-mode (M-mode echo) e l'ecocardiografia Doppler, che comprende il Continuous wave (CW) Doppler, il Pulsed wave (PW) Doppler e il Color Doppler. Queste differenti tecniche si distinguono sulla base della modalità con cui l'onda viene emessa, ricevuta e quindi tradotto il segnale sullo schermo. Ciascuna di esse ha un ruolo complementare alle altre, perciò vengono generalmente combinate tra loro per ottenere una valutazione ecocardiografica completa.³⁸

La modalità Doppler sfrutta l'assunto per cui, quando una fonte acustica si avvicina alla sonda, le frequenze dell'onda trasmessa e riflessa risultano diverse. La tecnica Doppler viene impiegata per misurare la velocità del sangue e la velocità tissutale (*Tissue Doppler Imaging, TDI*), comparando la frequenza dell'ultrasuono trasmesso a quella dell'ultrasuono ricevuto. Infatti, quando la diffusione dell'ultrasuono si verifica a livello di tessuti stazionari, le frequenze trasmesse e riflesse sono identiche, al contrario, quando la diffusione avviene a livello di tessuti in movimento, viene indotto lo spostamento di una frequenza addizionale (la frequenza Doppler), direttamente proporzionale alla velocità a cui si muove il tessuto. Il Doppler permette di misurare unicamente la velocità

parallela al piano della sezione ecografica (ovvero la velocità che si avvicina o si allontana dalla sonda), al contrario, il movimento perpendicolare alla sezione non viene rilevato. Le tipiche velocità del flusso sanguigno comportano uno spostamento delle frequenze sonore dal range dell'ultrasuono all'udibile: un picco alto corrisponde ad un'alta velocità, un picco più basso corrisponde ad una velocità inferiore. In questo modo l'operatore può sfruttare sia l'aspetto visivo (ciò che viene visualizzato sullo schermo dell'ecocardiografo) che quello uditivo per ottenere informazioni sulle velocità istantaneamente presenti nel fascio di ultrasuoni riflesso.

1.2.1 Ecocardiografia bidimensionale (2-D) o Bright-mode (B-mode)

L'ultrasuono riflesso a livello dell'interfaccia tra i vari tessuti distorce il cristallo piezoelettrico presente all'interno della sonda ecografica e ciò genera un segnale elettrico, il quale porta alla formazione di un punto luminoso (*spot*) sullo schermo dell'ecocardiografo. La localizzazione di questo punto indica la distanza della struttura indagata dalla sonda, la luminosità dipende dall'intensità del segnale di ritorno. La sovrapposizione dei punti riflessi simultaneamente dà origine ad un'immagine in tempo reale sullo schermo dell'ecografo e la produzione di immagini in rapida successione crea una sezione trasversale anatomica delle varie strutture, che cambia istantaneamente in base alla posizione della sonda stessa. Ciascuna immagine può essere bloccata (*frozen*) e studiata sullo schermo.

L'ecocardiografia bidimensionale è essenziale per valutare l'anatomia cardiaca (*Figura 4*), le relazioni tra le diverse strutture, la morfologia valvolare, il movimento delle pareti ventricolari e delle cuspidi o dei lembi valvolari, la presenza di eventuali masse intracardiache, anomalie o patologie extra-cardiache a livello pericardico. Questa metodica ecografica è impiegata, inoltre, per misurare gli spessori parietali, i volumi delle camere cardiache, la frazione e il volume di eiezione, la gittata cardiaca e le dimensioni degli orifizi valvolari.

Infine, questa metodica viene utilizzata per posizionare la linea del cursore dell'M-mode e il volume di campionamento (*sample volume*) del Doppler.³⁸

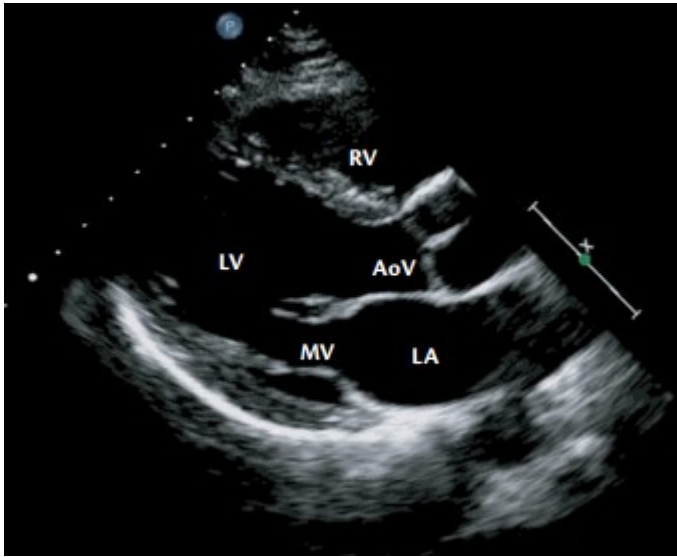


Figura 4. Esempio di immagine ottenibile con l'ecocardiografia 2-D/B-mode. Questa proiezione viene definita Parasternale Asse-Lungo (Parasternal Long-Axis, PLAX) e permette di identificare chiaramente l'anatomia cardiaca (AoV: valvola aortica, LA: atrio sinistro, LV: ventricolo sinistro, MV: valvola mitrale, RV: ventricolo destro).³⁷

1.2.2 Ecocardiografia Motion-mode (M-mode echo)

In questa modalità ecografica l'ultrasuono viene trasmesso e ricevuto lungo un'unica linea di scansione: ciò permette di ottenere una maggiore sensibilità rispetto all'eco 2-D per studiare il movimento dei lembi valvolari e delle altre strutture mobili del cuore. L'immagine è ottenuta applicando il cursore dell'M-mode sull'immagine 2-D, allineandolo in modo da renderlo perpendicolare alla struttura da valutare.

L'M-mode appare sullo schermo dell'ecocardiografo come una traccia continua costituita da 2 assi: l'asse verticale rappresenta la distanza tra la struttura mobile indagata e la sonda, l'asse orizzontale rappresenta il tempo.

Questa metodica ecografica permette di valutare il movimento e lo spessore delle pareti ventricolari, la dimensione delle camere cardiache e l'escursione dei lembi (*Figura 5*) e delle cuspidi valvolari.³⁸

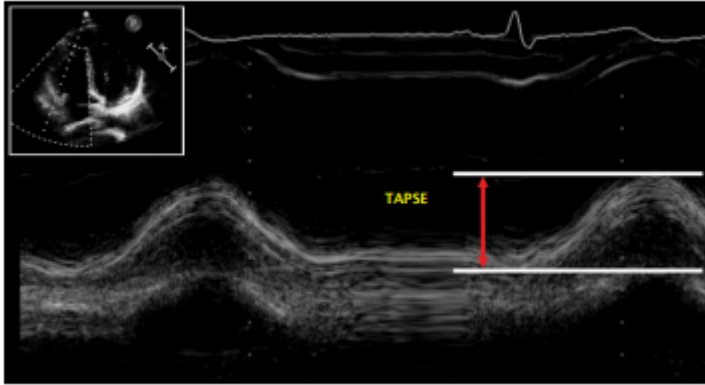


Figura 5. Traccia M-mode dell'escursione sistolica dell'anulus tricuspidalico (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE). L'immagine in alto a sinistra mostra il posizionamento del cursore dell'M-mode sull'anulus tricuspidalico tramite l'ecocardiografia 2-D.³⁷

1.2.3 Continuous Wave (CW) Doppler

In questa modalità Doppler la trasmissione e la ricezione degli ultrasuoni avviene in continuo, permettendo di misurare alte velocità, senza un limite superiore. Le valutazioni ottenute tramite il CW, inoltre, non vengono compromesse dal fenomeno dell'aliasing (ovvero la formazione di un'inversione artificiale della velocità e di una distorsione del segnale riflesso). Tuttavia, questa metodica Doppler presenta un difetto: non permette di ottenere informazioni spaziali, in quanto non localizza precisamente il segnale di ritorno, che può originare in qualunque punto del fascio ultrasonoro.

Il CW viene usato per classificare il grado di stenosi e insufficienza valvolare o per valutare shunt intracardiaci correlati ad un difetto del setto interventricolare. Viene anche impiegato per misurare la velocità del flusso sanguigno a livello di un restringimento o di una coartazione di un vaso sanguigno (*Figura 6*) e per quantificare la pressione in arteria polmonare, campionando il rigurgito tricuspidalico, se presente.³⁸

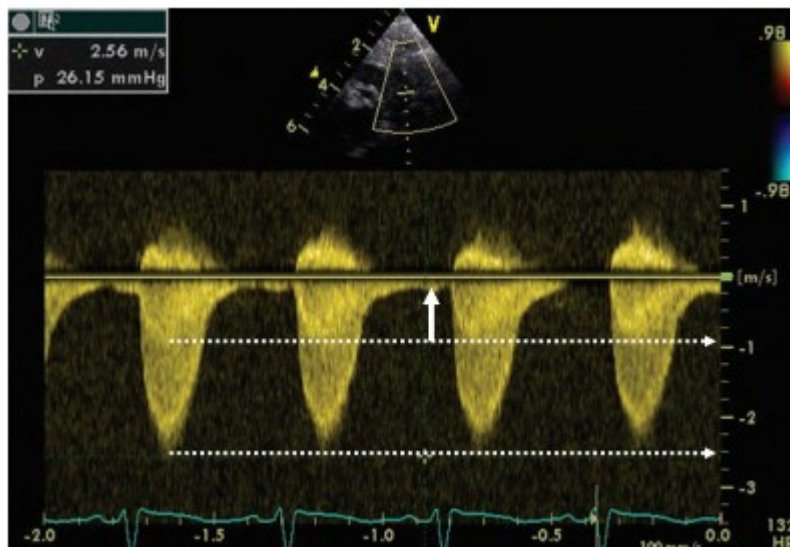


Figura 6. CW di una coartazione aortica in un neonato.³⁹

1.2.4 Pulsed Wave (PW) Doppler

Il Doppler pulsato dopo aver trasmesso l'ultrasuono attende di ricevere il segnale di ritorno, prima di rilasciare l'impulso successivo, di conseguenza si verifica un ritardo dovuto al tempo di attesa del segnale riflesso; ciò limita la frequenza del campionamento. Questa modalità Doppler, infatti, non rileva velocità superiori ai 2 m/sec, in quanto alle alte velocità si verifica un'inversione del flusso, l'aliasing (*fenomeno definito sopra*). Il PW presenta un vantaggio rispetto al Doppler continuo: permette di ottenere una traccia migliore rispetto a quella del CW e, soprattutto, essa può essere utilizzata per eseguire calcoli.

Il PW permette la valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro posizionando il *sample volume* attraverso i lembi della valvola mitrale (*Figura 7*), e di calcolare la gittata sistolica e cardiaca posizionando il fascio di ultrasuoni nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, attraverso le cuspidi della valvola aortica.³⁸

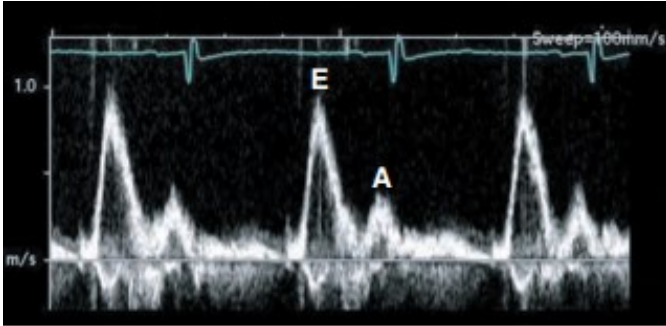


Figura 7. PW Doppler posizionato all'interno dell'anulus della valvola mitrale per la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro.³⁹

1.2.5 Eco Color Doppler

Questa metodica ecografica è una versione automatizzata del PW Doppler e permette la visualizzazione del flusso sanguigno all'interno del cuore o dei vasi sotto forma di una mappa a colori, similmente ad un angiogramma non invasivo, offrendo informazioni anatomiche e funzionali.

L'ultrasuono viene riflesso lungo una singola linea di scansione, come nel caso del PW Doppler, e analizzato dall'ecografo, che compara la frequenza del segnale di ritorno con la frequenza originale e assegna automaticamente un codice-colore alla differenza di frequenza rilevata. Questo processo viene eseguito per tutte le linee di scansione del Doppler, dando origine ad un'area colorata sovrapposta all'immagine in bianco e nero dell'eco 2-D, permettendo di ottenere delle informazioni sulla direzione e la velocità del flusso sanguigno nell'area studiata. I colori assegnati al flusso sanguigno comprendono il rosso per i flussi che si avvicinavano alla sonda, il blu per i flussi in allontanamento da essa. Più la velocità del flusso sanguigno aumenta, più le tonalità del flusso diventano luminose, al contrario, le velocità inferiori appaiono scure e opache. Quando il flusso sanguigno ad alta velocità diventa turbolento, i vari colori dei flussi vengono sovrapposti e ciò viene visualizzato come un "mosaico" in cui compaiono sfumature di colore che vanno dal blu al verde e al giallo (Figura 8). Questa modificazione del codice-colore del Color Doppler corrisponde al fenomeno dell'aliasing che si verifica con il PW Doppler.³⁸

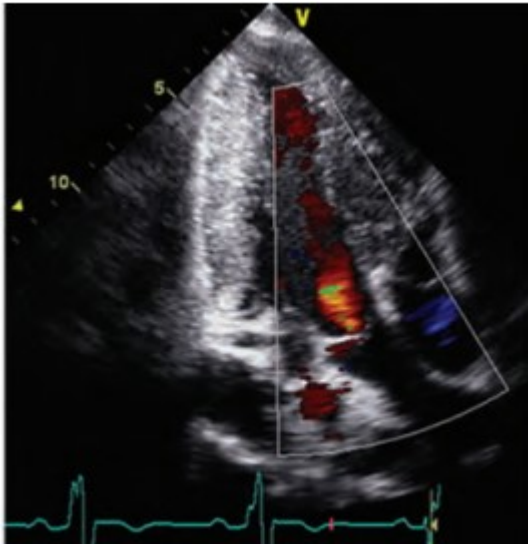


Figura 8. Color Doppler che dimostra un'insufficienza medio-moderata della valvola aortica.³⁹

Un importante limite delle tecniche ecocardiografiche convenzionali riportate sopra consiste nella rilevazione del movimento solamente lungo il piano della sezione ecografica, pertanto il movimento perpendicolare non viene rilevato. Tale limitazione può essere superata attraverso lo “*speckle-tracking*”.³⁹

1.2.6 Ecocardiografia *Speckle-Tracking* (STE) e *strain*

L'ecocardiografia *speckle-tracking* (STE) è una tecnica angolo-dipendente di introduzione relativamente recente, utilizzata per la valutazione della funzionalità cardiaca; essa può essere teoricamente impiegata in qualsiasi sezione di miocardio.

Il sistema di tracciamento è basato su immagini in scala di grigio³⁷ di un particolare segmento di tessuto miocardico, definito dalla specifica e peculiare distribuzione spaziale di questi valori di grigio (*Figura 9*), detto “*speckle pattern*”. Questo pattern definisce le caratteristiche acustiche del sottostante tessuto miocardico ed è considerato unico per ciascun segmento di tessuto. Quando la posizione dei segmenti di tessuto all'interno dell'immagine cambia, si assume che la posizione dell'impronta acustica cambi in modo concorde.

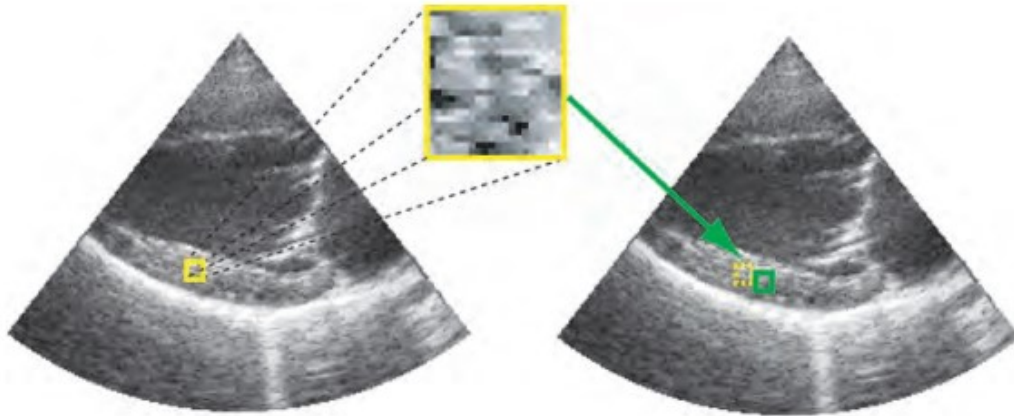


Figura 9. Un particolare segmento di tessuto viene identificato da una distribuzione spaziale di valori di grigio nell'immagine ultrasonora, definita *speckle pattern*; essa è usata come *marker acustico del tessuto*.

La valutazione della deformazione miocardica viene ottenuta automaticamente durante il ciclo cardiaco, calcolando la distanza tra due pixel di un segmento miocardico nell'immagine 2-D, ma può essere utilizzato allo stesso modo anche con l'immagine 3D.³⁹ La qualità del tracciamento può essere verificata per ciascun segmento e adattato manualmente, se necessario.

Il tracciamento ottimale del bordo endocardico è di fondamentale importanza per l'indagine STE. Similmente all'ecocardiografia 2-D, essa è basata sull'utilizzo di immagini di buona qualità, così come sull'assunzione che i puntini (*speckles*) siano identificati in frame consecutivi con risoluzione temporale dei frame dell'immagine sufficientemente elevata.

Lo *speckle-tracking* è una delle modalità utilizzate per misurare la deformazione miocardica o *strain*, attraverso la valutazione dello *strain* segmentale e dello *strain rate*.

Lo *strain* è un'unità adimensionale, espressa come percentuale, che rappresenta l'entità della deformazione di un segmento miocardico (*Figura 10*).

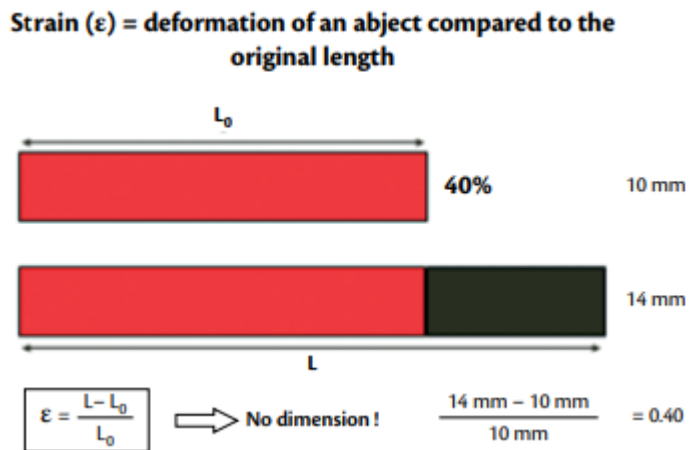


Figura 10. Rappresentazione schematica della definizione di strain miocardico: esso viene definito come la modifica dimensionale rispetto alla dimensione originale. Lo strain misura l'entità dell'accorciamento o dell'allungamento rispetto alla lunghezza originale, lo strain rate rappresenta la velocità a cui ciò avviene.

Tipicamente vengono misurati lo *strain* telediastolico e quello di picco sistolico. Lo *strain* telediastolico corrisponde alla massima deformazione misurata in una particolare direzione nel momento in cui la valvola aortica si chiude, rappresentando, quindi, la deformazione durante la fase di eiezione. Lo *strain* di picco sistolico è il più alto valore di *strain* misurato durante il ciclo contrattile e viene misurato in seguito alla chiusura della valvola aortica. Esso si verifica precocemente durante il ciclo cardiaco nel cuore sano, in quanto di norma le forze massime si sviluppano nel muscolo cardiaco durante il primo terzo del ciclo cardiaco.

Lo *strain rate* rappresenta la velocità con cui si realizza la deformazione e viene espresso in s^{-1} (/s).

Per convenzione uno *strain* con valore negativo indica l'accorciamento, uno *strain* con valore positivo esprime, invece, l'allungamento/ispessimento di uno specifico segmento miocardico rispetto alla lunghezza originale.

Per quanto riguarda il ventricolo sinistro, durante il ciclo cardiaco i segmenti miocardici si deformano lungo più assi, infatti generalmente viene eseguita una

valutazione simultanea delle tre componenti di deformazione: circonferenziale, radiale e longitudinale (Figura 11).

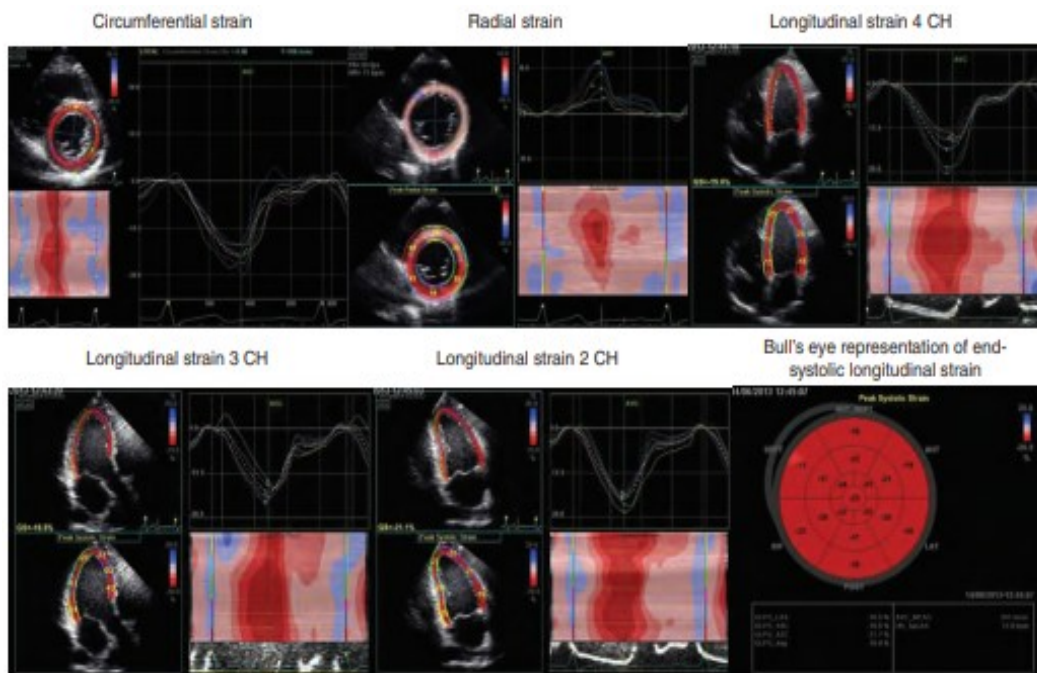


Figura 11. Calcolo dello strain miocardico in differenti direzioni usando la STE. La deformazione miocardica del ventricolo sinistro può essere misurata come deformazione circonferenziale, radiale e longitudinale nei diversi segmenti miocardici. Lo strain globale in una particolare direzione (come anche lo strain longitudinale globale) rappresentano la media degli strain telediastolici misurati. La misura dello strain telediastolico viene ottenuta per ciascun segmento miocardico, rappresentato da un numero, e per ciascuna analisi vengono generate delle curve.

La deformazione in senso longitudinale viene valutata dalla proiezione apicale 4-camere (ecocardiografia 2-D): la parete si accorcia in sistole (*strain* negativo) e si allunga in diastole (*strain* positivo). Lo *strain* circonferenziale e radiale, vengono misurati in proiezione parasternale asse-corto (ecocardiografia 2-D) a livello basale (appena sotto la valvola mitrale), a livello del muscolo papillare e a livello apicale. Il valore dello *strain* circonferenziale sistolico è anch'esso negativo, lo *strain* radiale rappresenta, invece, la deformazione del muscolo in direzione radiale dall'endocardio all'epicardio, ed è caratterizzato da un ispessimento in sistole, riportato con valore positivo (Figura 12).³⁷

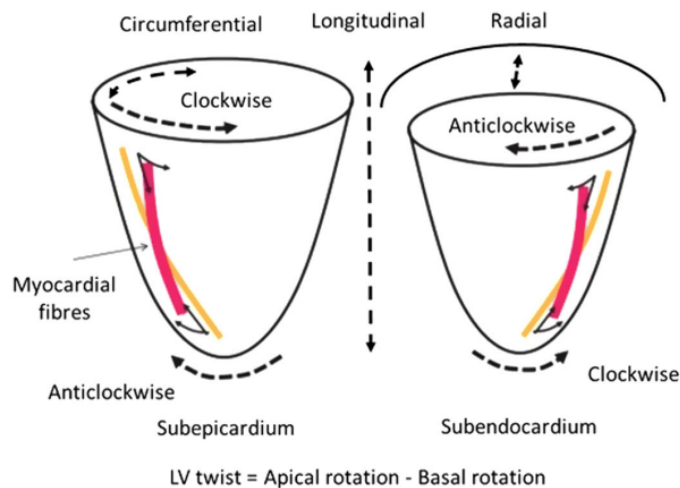


Figura 12. Deformazione miocardica relativa all'architettura delle fibre.⁴⁰

La rotazione e la torsione cardiaca possono essere anch'esse misurate in proiezione parasternale asse-corto. La rotazione della base, espressa in gradi, avviene prevalentemente in senso orario (*Figura 13*), al contrario la rotazione dell'apice. La differenza netta tra rotazione apicale e basale viene definita torsione (*torsion*) o giro (*twist*). Il *recoil* è il movimento opposto alla *torsion* e l'*untwist* è l'opposto del *twist*.³⁹

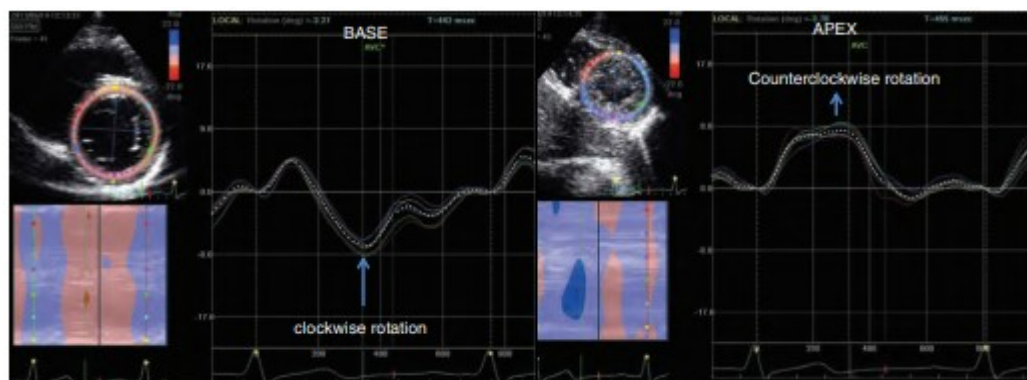


Figura 13. La rotazione miocardica viene ottenuta in proiezione parasternale asse-corto a livello del ventricolo sinistro e a livello dell'apice. Per convenzione la rotazione in senso orario viene definita come positiva, quella in senso antiorario come negativa. Alla base generalmente si ha un'iniziale rotazione in senso antiorario, seguita da una rotazione in senso orario durante l'eiezione. La rotazione apicale avviene in senso antiorario durante la diastole.

Strain e *strain rate* sono stati inizialmente applicati allo studio della funzione diastolica e sistolica del ventricolo sinistro, attualmente vengono impiegati anche

per la valutazione della funzione del ventricolo destro, dell'atrio sinistro e dell'atrio destro.³⁷

L'analisi STE dell'atrio sinistro permette di studiare la deformazione in senso longitudinale della sottile parete di questa camera cardiaca. Lo *strain* e lo *strain rate* atriale hanno dimostrato una buona capacità descrittiva del movimento intrinseco dell'atrio (allungamento e accorciamento longitudinali), che risulta discorde rispetto al movimento longitudinale del ventricolo sinistro. È possibile caratterizzare lo *strain* dell'atrio sinistro in due modalità differenti, in base al fatto che venga considerato il ciclo atriale (all'inizio dell'onda P dell'ECG) o il ciclo ventricolare (durante il complesso QRS dell'ECG) come punto di riferimento da cui il software esegue il processamento. Indipendentemente da ciò, la curva dello *strain atriale* è trifasica, con uno *strain rate* in sistole, uno in protodiastole e uno in telediastole, i quali corrispondono alle funzioni di reservoir, canale/condotto e alla funzione contrattile dell'atrio. Per ottenere una standardizzazione, lo *strain* e lo *strain rate* vengono denominati in modo diverso in base al ciclo dell'atrio sinistro: ϵR e SRR (fase di reservoir), ϵCT and $SRCT$ (fase contrattile), and ϵCD and $SRCD$ (fase di canale/condotto). Lo *strain* globale longitudinale dell'atrio sinistro e lo *strain rate*, sono valutati in proiezione apicale 4-camere e rappresentano la deformazione media di tutti i segmenti della parete.³⁷

Infine, per quanto riguarda il ventricolo destro, a causa della limitata finestra acustica, non è possibile visualizzare tutti i suoi segmenti. Per questo motivo, generalmente l'analisi dello *strain* del ventricolo destro è limitata alla valutazione dello *strain* longitudinale a livello della parete libera, analizzata in proiezione apicale 4-camere. La parete del ventricolo destro è sottile, perciò la contrazione radiale non è misurabile: seppur siano presenti delle fibre circolari a livello della parete, il loro contributo sulla contrattilità ventricolare è molto limitato.³⁹

1.2.7 Ecocardiografia 4D del ventricolo destro

L'ecocardiografia tridimensionale (3D) per la misurazione dei volumi del ventricolo destro è sempre più utilizzata per le valutazioni cliniche e la gestione dei pazienti pediatrici.⁴¹

Questa metodica potrebbe più appropriatamente essere descritta come ecocardiografia 4D o 3D in tempo reale (*real-time 3D echocardiography*), in quanto oltre alle tre dimensioni (altezza, larghezza, spessore) è compresa una "quarta dimensione", ovvero il tempo. Quando il software crea il volume tridimensionale non crea un modello 3D statico, al contrario questo modello si modifica nel tempo, aumentando o riducendo le sue dimensioni nelle varie fasi del ciclo cardiaco. Il software restituisce, infatti, due volumi 3D, quello telediastolico e quello telesistolico. La variabile "tempo", quindi, può essere considerata come la "quarta dimensione" di questa modalità ecocardiografica.

La valutazione ecocardiografica del ventricolo destro è di per sé complessa, a causa della posizione anteriore a livello del torace e della particolare morfologia. Esso ha una forma tridimensionale peculiare: appare di forma triangolare nel piano sagittale e a forma di mezzaluna (*crescent shaped*) nel piano coronale, inoltre i tratti di afflusso ed efflusso sono posizionati in piani differenti, perciò risulta complesso studiarli simultaneamente con metodiche ecocardiografiche bidimensionali.³⁹ Tuttavia, la valutazione della funzionalità e delle caratteristiche del ventricolo destro ha un ruolo fondamentale soprattutto in alcune condizioni cliniche come l'ipertensione polmonare, le cardiopatie congenite e le cardiomiopatie, in cui esso è uno dei principali determinanti dell'outcome a lungo termine dei pazienti.⁴²

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) è considerata la metodica di riferimento per la valutazione della volumetria del ventricolo destro, proprio a causa della sua complessità strutturale e geometrica. Le attuali linee guida raccomandano la valutazione ecocardiografica della funzionalità del ventricolo destro utilizzando degli indici surrogati che rappresentano la sua funzionalità longitudinale, ovvero la valutazione tramite l'M-mode dell'escursione sistolica del piano dell'anello

tricuspidalico (TAPSE) e il *Doppler Tissue Imaging* (TDI) per la misura della velocità di picco sistolico (RVs'). Viene inoltre studiata la funzione sistolica globale del ventricolo destro attraverso la variazione frazionaria dell'area (FAC), valutata attraverso l'ecocardiografia 2D. Queste modalità ecocardiografiche risultano, ad ogni modo, subottimali quando confrontate con le misurazioni ottenute dalla CMR, proprio perché ottenute da immagini bidimensionali.⁴²

L'ecocardiografia 3D/4D non si basa su assunti geometrici ma permette di eseguire delle misurazioni dirette dei volumi del ventricolo destro, risultando perciò più accurata rispetto alle valutazioni bidimensionali. L'efficacia dimostrata da questa metodica le ha valso l'inserimento nelle linee guida dell'analisi del ventricolo destro. Sono tuttavia da considerare le limitazioni di questa tecnica, derivate principalmente dall'ottenimento di immagini subottimali a causa della scarsa finestra acustica del paziente.⁴²

L'ecocardiografia 3D/4D è stata validata per la misurazione della volumetria del ventricolo destro confrontando i dati ottenuti con quelli derivati dalla CMR. Le misurazioni ottenute con il 3D/4D sono risultate equiparabili ai livelli di riferimento della risonanza magnetica cardiaca, inoltre si sono dimostrate più accurate e riproducibili rispetto a quelle ottenute con le tecniche precedenti.

Questa metodica ecocardiografica è, quindi, da considerare come un'alternativa adeguata per i pazienti che non possono essere sottoposti alla risonanza magnetica cardiaca e/o richiedono uno stretto follow-up cardiologico.⁴²

Capitolo 2

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio oggetto di questa tesi di Laurea è la valutazione dell'eventuale presenza di differenze significative tra i valori ecocardiografici di morfologia e funzionalità cardiaca rilevati in una coorte di pazienti in età pre-scolare (2-4 anni) con storia di prematurità grave o estrema (nascita prima delle 30 settimane di gestazione) e quelli di bambini della stessa età nati a termine. Non è stato possibile reclutare un braccio di controllo, perciò i dati raccolti sulla coorte di pazienti valutati sono stati confrontati con dati di letteratura riguardanti una popolazione di bambini senza storia di prematurità ma sovrapponibili per età ai pazienti valutati. Lo studio si è focalizzato sulla valutazione della morfologia e della meccanica cardiaca dei pazienti analizzati attraverso l'analisi ecocardiografica 2-D convenzionale, la metodica *speckle-tracking*, e sulla valutazione della volumetria del ventricolo destro tramite la metodica 4D.

Il secondo obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare se la presenza di un dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo in epoca neonatale, si associasse ad alterazioni ecocardiografiche a distanza, durante la valutazione in epoca pre-scolare.

Infine, un altro punto su cui si è concentrato lo studio è stato il confronto di parametri di funzionalità sistolica longitudinale e globale del ventricolo destro, ovvero escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico (TAPSE), variazione frazionaria dell'area (FAC) e *strain* longitudinale, misurati attraverso due modalità differenti. I valori sono stati ottenuti automaticamente dall'ecocardiografo, attraverso l'analisi dell'acquisizione 3D, e misurati manualmente attraverso l'ecocardiografia convenzionale o in modo semi-automatico con metodica *speckle-tracking*, per quanto concerne la misurazione dello *strain*.

Capitolo 3

Materiali e metodi

3.1 Selezione della popolazione studiata

Lo studio oggetto di questa tesi di Laurea è uno studio di coorte osservazionale.

I pazienti del nostro studio sono stati reclutati nell'ambito del follow-up dei pazienti prematuri programmato dall'Unità Operativa Complessa di Patologia neonatale e Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Padova. I pazienti vengono abitualmente valutati ambulatorialmente ogni 3-6-12 mesi a seconda delle comorbidità e dell'età corretta raggiunta dalla dimissione, fino al raggiungimento dei 4 anni di vita.

I dati di ciascun paziente sono stati reperiti attraverso la cartella clinica informatizzata in uso presso l'Azienda Ospedaliera di Padova, che ha consentito di selezionare i pazienti da arruolare nello studio e reperire gran parte dei dati anamnestici necessari alla compilazione del database. I dati in questione sono stati ottenuti dalla consultazione della lettera di dimissioni dalla patologia neonatale e dal referto della visita di follow-up di patologia neonatale, eseguita contestualmente alla visita cardiologica.

L'arruolamento dei pazienti è stato di tipo consecutivo, applicando ai pazienti ambulatoriali programmati per la visita di follow-up i seguenti criteri di inclusione:

1. età compresa tra i 2 e i 4 anni;
2. storia di prematurità con nascita prima delle 30 settimane di gestazione;
3. pregresso ricovero presso la Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

L'unico criterio di esclusione consisteva nel mancato consenso dei genitori all'esecuzione dell'esame.

Dal 1° febbraio al 31 maggio 2022, 25 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione, risultando pertanto eleggibili allo studio (*Figura 14*).

Tuttavia, non è stato possibile arruolare 4 pazienti: 2 per indisponibilità del personale e 2 per mancata presentazione alla valutazione.

È stato quindi escluso dall'analisi 1 ulteriore paziente per scarsa compliance all'esecuzione dell'esame.

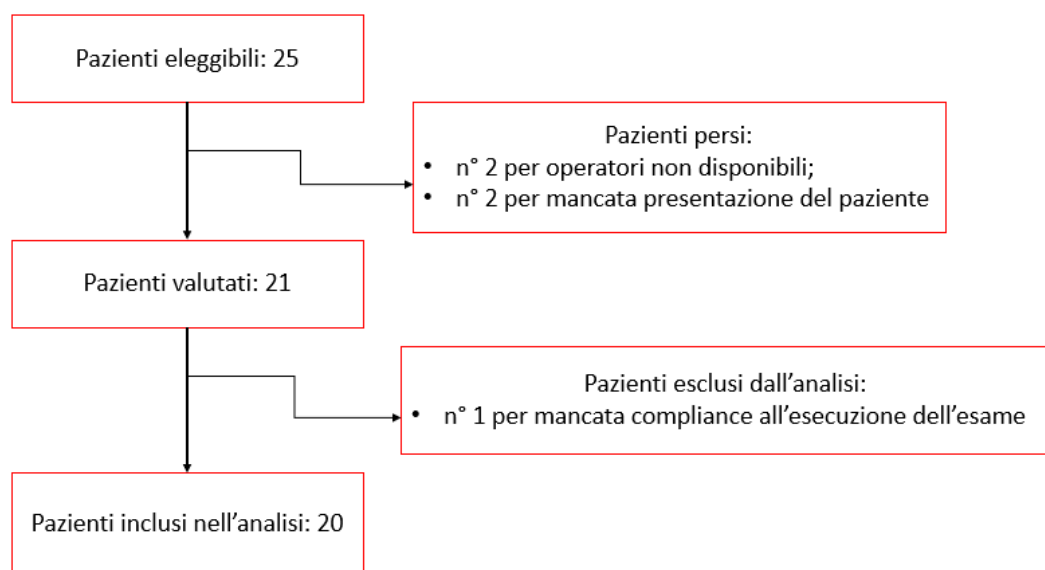


Figura 14. Schema della modalità di reclutamento dei pazienti

Si segnala, infine, che in altri 3 pazienti non è stato possibile raccogliere tutti i dati richiesti, in considerazione della scarsa finestra acustica o della compliance subottimale, pertanto sono stati inseriti nell'analisi solamente i parametri valutabili.

3.2 Dati anamnestici

I dati anamnestici raccolti comprendono:

- data di nascita;
- età gestazionale alla nascita, in settimane;

- peso neonatale, in grammi (g);
- percentile del peso alla nascita (%ile);
- se il paziente era caratterizzato da IUGR (*IntraUterin Growth Restriction*), ovvero ritardo di crescita intrauterino o era SGA (*Small for Gestational Age*), ovvero caratterizzato da un peso inferiore al 10° percentile per età gestazionale;
- data della valutazione;
- età corretta ed età anagrafica, in mesi;
- peso al momento della valutazione, in chilogrammi (kg);
- altezza al momento della valutazione, in centimetri (cm);
- comorbidità e storia di patologia respiratoria
 - ventilazione meccanica invasiva o NIMV (*Non Invasive Mechanic Ventilation*), se eseguita, e per quanti giorni;
 - ventilazione meccanica invasiva attraverso l'intubazione oro- o naso-tracheale, se eseguita, e per quanti giorni;
 - somministrazione di surfactante, se eseguita, il numero di dosi impiegate e la tecnica con cui il farmaco è stato somministrato, comprendenti
 - la tecnica LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*) che si avvale dell'uso di un catetere sottile mentre viene mantenuta la ventilazione non invasiva;⁴⁵
 - la tecnica INSURE (*Intubation followed by SURfactant administration and Extubation as early as possible*) che consiste nella somministrazione del surfactante attraverso l'intubazione del neonato e la rapida estubazione una volta terminata la somministrazione del farmaco;⁴⁵
 - intubazione;
 - se il paziente era affetto da BPD; la definizione usata per caratterizzare i pazienti come affetti o meno è quella riportata al capitolo 1.1.1;
 - se è stato necessario l'ossigeno a domicilio dopo la dimissione dalla patologia neonatale;

- se è stata necessaria la somministrazione di Aldactazide a domicilio, un diuretico costituito dall'associazione di idroclorotiazide (diuretico tiazidico) e spironolattone (diuretico risparmiatore di potassio);
- eventuali episodi di broncoreattività;
- eventuali ricoveri per patologia respiratoria;
- se il bambino assumeva terapia steroidea inalatoria al momento della valutazione; in nessun paziente si è verificata questa condizione;
- comorbidità e storia di patologia cardiovascolare
 - se il paziente era stato affetto da PPHN (*Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn*), ovvero ipertensione polmonare resistente del neonato;
 - se era stato necessario il trattamento con farmaci inotropi in età neonatale, e per quanti giorni;
 - se il paziente era affetto da HSPDA (*Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus*), ovvero dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo, di cui si è parlato al paragrafo 1.1.2.1. Esso viene trattato per portarne la chiusura, come nei pazienti valutati, con farmaci (Ibuprofene o Paracetamolo), in questo caso è stato indicato anche il numero di cicli di farmaco necessari, o con legatura chirurgica. La Terapia Intensiva Neonatale di Padova definisce un dotto arterioso pervio come emodinamicamente significativo o clinicamente evidente quando il neonato risulta sintomatico, ovvero presenta tachicardia, tachipnea e scarsa alimentazione. La diagnosi viene poi completata con l'esecuzione dell'esame obiettivo (che rileva il soffio continuo e i polsi periferici scoccanti) e la valutazione ecocardiografica per la diagnosi di certezza;
 - se era stato necessario il trattamento con ossido nitrico inalatorio in età neonatale; in nessun paziente si è verificata questa condizione;

- se era stata riscontrata ipertensione polmonare o sistemica alla dimissione dalla patologia neonatale; in nessun paziente si è verificata questa condizione;
- se il bambino assumeva una terapia cardiologica al momento della valutazione; in nessun paziente si è verificata questa condizione;
- altre comorbidità associate alla prematurità
 - patologia renale cronica;
 - IVH (*IntraVentricular Hemorrhage*), ovvero emorragia intraventricolare a livello cerebrale; questa condizione è stata considerata solo se di grado superiore al primo;
 - NEC (*Necrotizing Enterocolitis*), ovvero enterocolite necrotizzante, e se si è reso necessario un intervento chirurgico per trattarla;
 - se il paziente aveva sviluppato una disfunzione multi-organo (MOF, *Multi Organ Failure*) in epoca neonatale; in nessun paziente si è verificata questa condizione.

È stata misurata la pressione arteriosa del 75% dei pazienti (15 su 20): per 5 di essi non è stato possibile ottenere questo dato a causa dell'estrema opposizione allo svolgimento della misurazione da parte del paziente.

Sono stati calcolati:

- area di superficie corporea (*body surface area*, BSA) in m², calcolata con la formula $0,007184 \times (\text{peso} \wedge 0,725) \times (\text{altezza} \wedge 0,425)$;
- indice di massa corporea (*body mass index*, BMA) in kg/m², calcolato con la formula $\text{peso} / (\text{altezza} \wedge 2)$.

3.3 Dati ecocardiografici

L'acquisizione delle immagini ecocardiografiche è stata eseguita attraverso l'utilizzo dell'ecocardiografo EPIQ 7C della Philips (Philips, Netherlands) e le immagini ottenute sono state archiviate digitalmente e caricate sul software

COMPACS, al fine di eseguire analisi e misurazioni in modalità *offline*. Alcune di esse sono state sottoposte a *post-processing* direttamente sull'ecocardiografo e tramite il software in dotazione al macchinario stesso sono stati ottenuti i valori degli *strain* di ventricolo sinistro, atrio sinistro e ventricolo destro ed il volume in 4D del ventricolo destro.

I parametri ecocardiografici sono stati suddivisi in:

- parametri morfologici e strutturali dell'atrio sinistro (LA);
- parametri morfologici e strutturali del ventricolo sinistro (LV);
- parametri di funzionalità sistolica del ventricolo sinistro (LV);
- parametri di funzionalità diastolica del ventricolo sinistro (LV);
- parametri di funzionalità sistolica del ventricolo destro (RV);
- analisi *speckle-tracking* di ventricolo sinistro (LV) e atrio sinistro (LA);
- analisi *speckle-tracking* del ventricolo destro (RV);
- analisi 4D del ventricolo destro (RV);
- parametri correlati alla valutazione dell'eventuale ipertensione arteriosa polmonare.

3.3.1 Ecocardiografia convenzionale

I parametri misurati con le tecniche ecocardiografiche convenzionali, utilizzando la sonda S8-3 (Philips) sono stati i seguenti:

- LVEDd (*Left Ventricle End-Diastolic diameter*) (mm), ovvero il diametro massimo in fase telediastolica del ventricolo sinistro, calcolato in proiezione Apicale 4-Camere (A4C) misurando la distanza dalla porzione media della valvola mitrale all'apice del LV nella porzione endocardica. Questo parametro permette di ottenere delle informazioni su dimensioni e funzionalità del LV.³⁷
- LV *mass* (g), la massa del ventricolo sinistro, utilizzata per valutare la morfologia ventricolare. Questo valore viene rilevato attraverso la misurazione lineare delle dimensioni interne, del setto e della parete

posteriore del LV, in M-mode o 2-D, dalla proiezione Parasternale Asse-Lungo (*PLAX*) a livello dell'asse minore del LV. Per stimare la LV mass si considerano come pre-requisito la simmetria della camera cardiaca e il rapporto asse maggiore/minore di 2:1.³⁷

- LV *mass indexed* (g/m^2), la massa del ventricolo sinistro indicizzata, quindi divisa, per l'area di superficie corporea (*BSA*).
- FS (%), il *Fractional Shortening*, ovvero la modificazione percentuale del diametro del ventricolo sinistro durante la sistole, valutata in proiezione Parasternale Asse-Lungo (*PLAX*) tramite l'M-mode; la FS viene calcolata nel seguente modo: $(\text{diametro telediastolico LV} - \text{diametro telesistolico LV}) / \text{diametro telediastolico LV} * 100$;
- LV *volume* (ml), i volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro, calcolati rispettivamente in telediastole e telesistole. Esistono principalmente due modalità per ottenere il volume del LV: il metodo di Simpson e il metodo $5/6 * \text{area} * \text{lunghezza}$ (*5/6AL*); nel nostro caso è stato utilizzato il primo metodo.

Il metodo biplanare dei dischi o regola di Simpson modificata è la tecnica maggiormente utilizzata per misurare il volume del LV. Esso permette di calcolare il volume totale del LV eseguendo la somma del volume di una serie di dischi ellittici di uguale altezza, equamente distanziati lungo l'asse maggiore del LV. L'area trasversale è basata sui diametri ottenuti sia in Apicale 2-Camere (*A2C*) che in Apicale 4-Camere (*A4C*), perciò i volumi telediastolico e telesistolico del LV sono misurati in queste due proiezioni, in seguito viene eseguita una media tra essi.

Il metodo *5/6AL* consiste, invece, nel moltiplicare per $5/6$ il prodotto dell'area (in mm^2) per l'altezza del LV (in mm); si ottiene quindi un valore in mm^3 , ovvero in ml. L'area del LV viene tracciata in Parasternale Asse-Corto (*PSAX*) a livello medio-ventricolare, l'altezza viene tracciata misurando la distanza tra il punto medio dell'anulus della mitrale e l'apice del LV in proiezione Apicale 4-Camere (*A4C*).³⁷

- LV EDVi (*Left Ventricle End-Diastolic Volume indexed*) Simpson (ml/m^2), il volume telediastolico del ventricolo sinistro calcolato con il metodo di

Simpson e indicizzato, quindi diviso, per l'area di superficie corporea (BSA).

- LV EF (*Left Ventricle Ejection Fraction*) Simpson (%), la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, calcolata nel seguente modo: ((volume telediastolico LV - volume telesistolico LV) / volume telediastolico LV) *100. Il metodo di Simpson è il metodo attualmente raccomandato per stimare la FE.³⁷
- Aortic annulus (mm), il diametro dell'anulus aortico, calcolato in proiezione Parasternale Asse-Lungo (PLAX) misurando il diametro interno dell'anulus valvolare aortico.
- Funzione diastolica del LV:
 - velocità onda E (cm/s) è velocità del flusso di sangue passante attraverso i lembi della mitrale durante la diastole precoce. Viene misurata con il Doppler pulsato (PW) con il *sample volume* posizionato attraverso il lembi della mitrale, durante la diastole;³⁷
 - velocità onda A (cm/s) è velocità del flusso di sangue passante attraverso il lembi della mitrale durante la fase finale della diastole, ed è generata dalla contrazione atriale. Viene misurata allo stesso modo della velocità E;³⁷
 - E/A è il rapporto tra velocità E e velocità A; riflette il gradiente di pressione trans-mitralico;³⁷
 - velocità onda e' lat (cm/s) ed e' sept (cm/s) sono, rispettivamente, la velocità mitralica anulare di picco misurata a livello della porzione laterale e settale della valvola mitrale, attraverso il *Tissue Doppler Imaging (TDI)*. e' risulta essenziale per misurare la velocità di allungamento del LV, determinata da velocità di rilassamento del LV, capacità di recupero e pressione diastolica. Essa è un parametro chiave della funzione diastolica in quanto la capacità di recupero è determinata primariamente dal grado di accorciamento sistolico;³⁷
 - E/e' lat è il rapporto tra la velocità E la velocità e' a livello laterale;
 - E/e' sept è il rapporto tra la velocità E la velocità e' a livello settale.

- TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) (mm), ovvero l'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico. Viene calcolato in M-mode dalla proiezione Apicale 4-Camere (A4C), ed è la misura del movimento della base del RV verso l'apice durante la sistole (funzione longitudinale). Considerando l'attacco relativamente fisso della valvola tricuspide a livello della parte settale dell'anulus tricuspidalico, la gran parte del movimento si verifica nella porzione laterale. Per tale motivo il cursore dell'M-mode viene posizionato parallelamente al movimento della parete laterale del RV e orientato in modo da attraversare la porzione laterale dell'anulus tricuspidalico. Il TAPSE è l'altezza della traccia M-mode dell'escursione dell'anulus tricuspidalico, misurato dall'onda R dell'ECG fino al picco della sua escursione.³⁷
- FAC (*Fractional Area Change*) (%) è la variazione frazionaria dell'area. Permette di ottenere una stima della funzione sistolica globale del ventricolo destro, valutando la variazione percentuale dell'area del RV tra la fase telediastolica e quella telesistolica. Viene calcolata dalla proiezione Apicale 4-Camere (A4C) nel seguente modo: $((\text{area telediastolica RV} - \text{area telesistolica RV}) / \text{area telediastolica RV}) * 100$.³⁷
- LA area (cm²), l'area dell'atrio sinistro, calcolata in proiezione Apicale 4-Camere (A4C) allo scopo di valutare le dimensioni del LA.
- LA Vi (ml/m²), ovvero il volume dell'atrio sinistro in 2-D, calcolato in proiezione Apicale 4-Camere (A4C) e indicizzato, quindi diviso, per l'area di superficie corporea (BSA). Le dimensioni corporee sono il principale determinante delle dimensioni del LA, perciò il volume dell'atrio sinistro deve sempre essere riportato come indicizzato all'area di superficie corporea. Generalmente viene calcolato il volume massimo del LA, ovvero quello in telesistole, attraverso le stesse metodiche con cui viene calcolato il volume del LV: il metodo di Simpson e il metodo $5/6 * \text{area} * \text{lunghezza}$ ($5/6AL$)³⁷; nel nostro caso è stato utilizzato il primo metodo.
- PAsP (*Pulmonary Arterial systolic Pressure*) (mmHg), ovvero la pressione arteriosa polmonare sistolica, misurata in proiezione Apicale 4-Camere

(A4C) posizionando il *sample volume* del Doppler continuo a livello della valvola tricuspide, per campionare il rigurgito tricuspidalico, e sommando la pressione rilevata in atrio destro. Quest'ultima viene stimata sulla base del diametro della vena cava inferiore (VCI) e dalle variazioni di esso (collassabilità) con gli atti del respiro. La riduzione del diametro della VCI di almeno il 50% durante l'inspirazione suggerisce una normale pressione in atrio destro (3 mmHg o 0-5 mmHg), la riduzione di meno del 50% del diametro indica un'aumentata pressione in atrio destro (15 mmHg o 10-20 mmHg). In assenza del gradiente attraverso la valvola polmonare o attraverso il tratto di efflusso del ventricolo destro, la PAsP è considerata uguale alla pressione presente in atrio destro durante la sistole.³⁷

3.3.2 Valutazione dello *strain* con l'ecocardiografia *speckle-tracking*

La valutazione ecocardiografica con le metodiche tradizionali è stata associata all'analisi dello *strain*, una metodica non invasiva che, come spiegato nel paragrafo 1.2.6, si avvale dell'impiego dell'ecocardiografia *speckle-tracking* (STE) e permette di eseguire una valutazione approfondita della contrattilità cardiaca.

Per questa tesi di laurea è stata eseguita la misurazione dello *strain* del ventricolo sinistro, dell'atrio sinistro e del ventricolo destro. I valori ottenuti sono in seguito stati confrontati con valori di letteratura relativi a bambini della stessa età della popolazione da noi esaminata, ma senza storia di prematurità.

Le immagini sono state acquisite in proiezione apicale 4-camere, apicale 3-camere e apicale 2-camere (ecocardiografia 2-D) per valutare lo *strain* del ventricolo sinistro, solamente in apicale 4-camere per lo *strain* dell'atrio sinistro e del ventricolo destro.

Le immagini ottenute sono state successivamente sottoposte a *post-processing* sul macchinario ecocardiografico stesso: il software del macchinario riconosceva in modo semi-automatico il confine del bordo endocardico, seppur nella gran parte dei casi si sia reso necessario riposizionare manualmente, in modo più accurato, il confine stesso. In seguito, il macchinario restituiva i seguenti valori:

- per lo *strain* del ventricolo sinistro il software calcolava lo *strain* longitudinale globale in proiezione apicale 4-camere (A4C GLS), 2-camere (A2C GLS) e 3-camere (A3C GLS), ottenendo un valore medio, ovvero lo *strain* longitudinale globale (GLS) del ventricolo sinistro. Successivamente, in proiezione apicale 4-camere focalizzata sugli atri, veniva misurato lo *strain* dell'atrio sinistro (LASr-AC). Di tutti i valori veniva restituito un valore in percentuale e l'acquisizione delle immagini avveniva con la modalità 2-D, utilizzando la sonda S8-3 (Philips), la stessa usata per l'acquisizione con l'ecocardiografia convenzionale;
- per lo *strain* del ventricolo destro è stata utilizzata sia la metodica 2-D che la metodica 3D. Nel primo caso le immagini in 2-D erano acquisite con la sonda S8-3 (Philips) e venivano calcolati in modo semi-automatico dall'ecocardiografo, ovvero a seguito della definizione dei bordi endocardici del ventricolo eseguita dall'operatore, lo *strain* longitudinale a livello della parete libera (RVFWLS) e lo *strain* longitudinale medio in proiezione apicale 4-camere (RV4CLS). Nel secondo caso l'acquisizione delle immagini in 3D veniva eseguita tramite la sonda X5-1 (Philips) e in seguito il software del macchinario restituiva in modo automatico lo *strain* longitudinale a livello della parete libera (RVLS free wall Auto) e lo *strain* longitudinale a livello del setto interventricolare (RVLS septum Auto).

L'acquisizione delle immagini in 3D e la successiva elaborazione da parte del software permette di ottenere automaticamente anche i valori di TAPSE e FAC, generalmente misurati tramite l'ecocardiografia convenzionale in modo manuale. L'ecocardiografia 3D rende possibile, quindi, la misurazione automatica, a seguito della sola acquisizione di una singola immagine tridimensionale dei vari piani dello spazio, il valore dello *strain* longitudinale del ventricolo destro a livello della parete libera e del setto interventricolare, il TAPSE e la FAC. La misurazione degli stessi parametri in 2-D richiede, invece, l'acquisizione dell'immagine e la successiva misura manuale o semi-automatica svolta dall'operatore per ciascuno di essi.

3.3.3 Valutazione del ventricolo destro con l'ecocardiografia 4D

Come spiegato nel paragrafo 1.2.7, l'ecocardiografia 4D è una metodica affidabile e sovrapponibile alla risonanza magnetica cardiaca per la valutazione della volumetria del ventricolo destro.

Le misurazioni da noi svolte sono state eseguite tramite l'acquisizione di immagini 3D con sonda X5-1 (Philips) sottoposte in seguito all'elaborazione in *post-processing* da parte del software dell'ecocardiografo Philips EPIQ 7C.

Il macchinario eseguiva l'identificazione semi-automatica del bordo del ventricolo destro a seguito dell'identificazione della valvola tricuspide e dell'apice ventricolare, definiti dall'operatore in due piani ortogonali, ovvero in apicale 4-camere e in apicale 2-camere.⁴³ Il sistema necessita, inoltre, della definizione del punto di giunzione anteriore e posteriore della parete libera del ventricolo destro con il setto interventricolare e della massima dimensione della cavità ventricolare tra setto e parete libera, entrambi in proiezione parasternale asse-corto (*Figura 15*).⁴² Tutto ciò veniva ripetuto su due immagini, una in fase telediastolica e una in fase telesistolica.⁴³

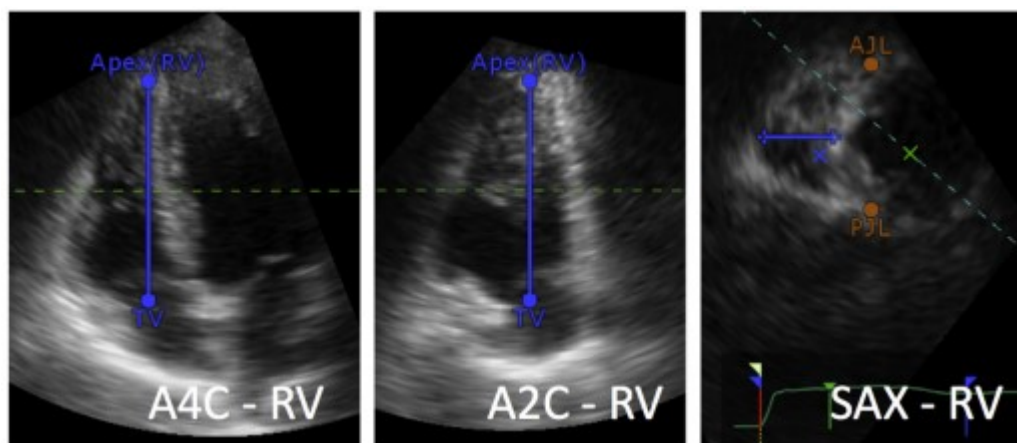


Figura 15. Definizione dei reperi anatomici necessari alla definizione del volume 3D del ventricolo destro: asse lungo del ventricolo in proiezione apicale 4-camere (A4C) e apicale 2-camere (A2C) in telediastole; punto di giunzione anteriore e posteriore della parete libera del ventricolo destro con il setto interventricolare e massima dimensione della cavità ventricolare tra setto e parete libera in proiezione parasternale asse corto (SAX).⁴²

I reperi anatomici venivano usati per estrarre automaticamente dai dati dall'ecocardiografia 3D la proiezione in apicale 4-camere focalizzata sul ventricolo destro e una serie di proiezioni in parasternale asse-corto dalla base all'apice, sia in fase telediastolica che in fase telesistolica (*Figure 16 e 17a-b-c*). In seguito, il macchinario generava il modello 3D del ventricolo destro (*Figura 17d-e*).⁴²

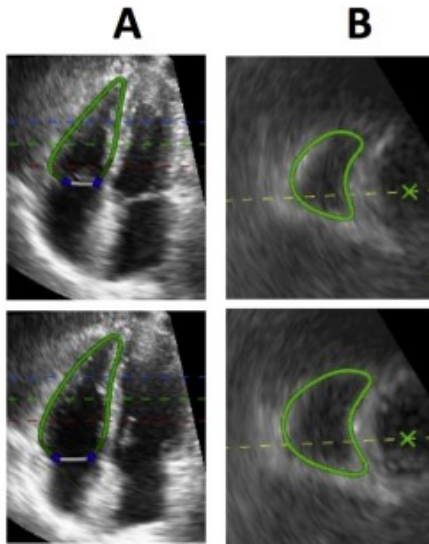


Figura 16. Analisi tridimensionale del ventricolo destro in proiezione in apicale 4-camere focalizzata sul ventricolo destro (A) e in parasternale asse-corto (B), in fase telesistolica (sopra) e telediastolica (sotto).⁴²

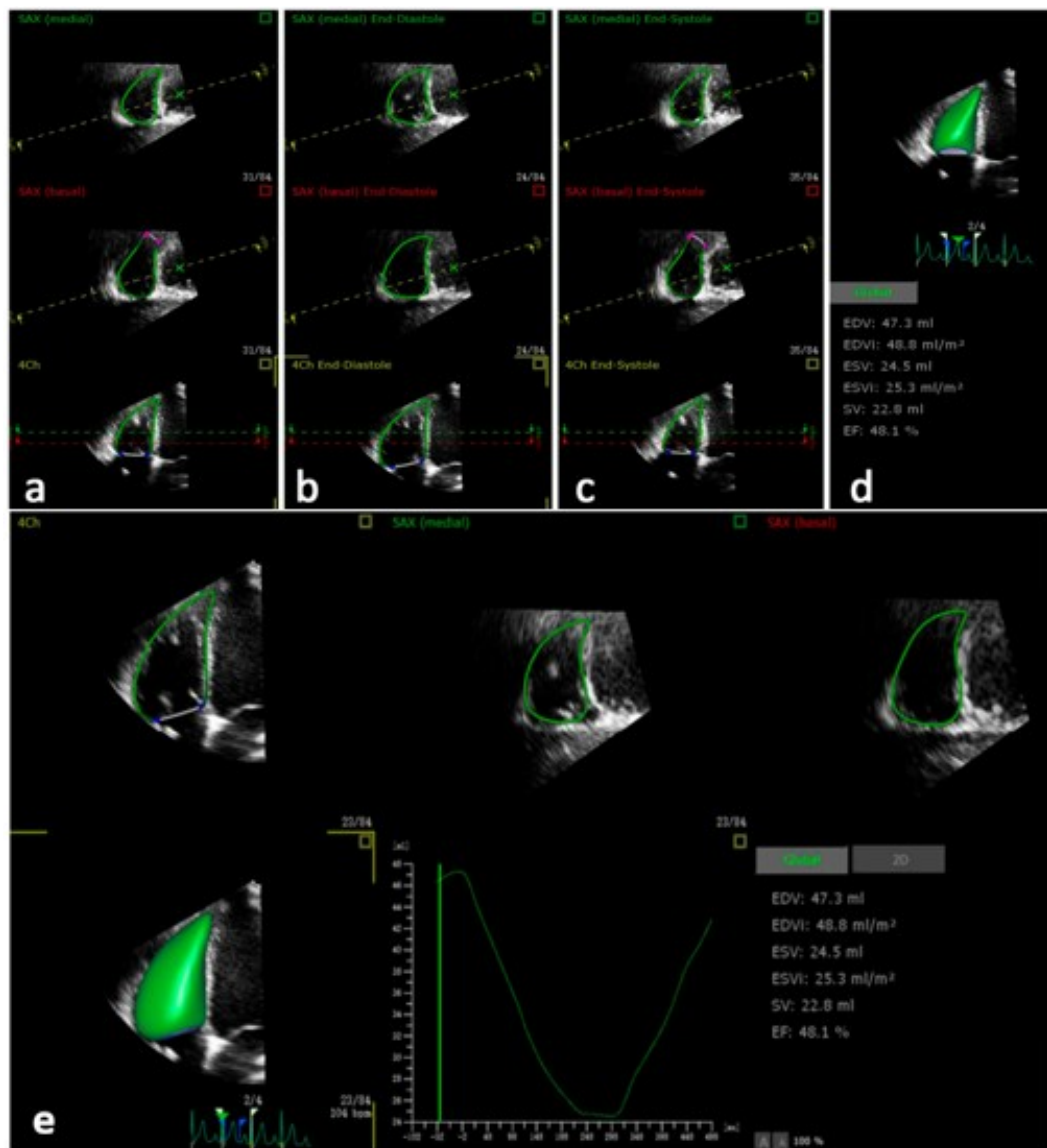


Figura 17. Processo eseguito per ottenere l'analisi del volume del ventricolo destro. Il software determina automaticamente il confine del ventricolo destro in proiezione apicale 4-camere in fase telediastolica (a), telesistolica (b) e in proiezione apicale asse-corto (SAX, c) e ottiene l'analisi globale (d), fornendo il risultato finale in pochi secondi (e).⁴⁴

Il sistema permetteva l'adattamento manuale, in caso si rendesse necessario del modello tridimensionale. Infine, il macchinario tracciava il bordo endocardico in tutti i frame rimanenti, producendo una rappresentazione grafica di un modello dinamico (in 4D, quindi) del ventricolo destro.⁴³

Oltre alla quantificazione dei volumi, della frazione di eiezione e dello *stroke volume* del ventricolo destro, il software permetteva di quantificare in automatico le dimensioni del ventricolo destro (RVDD base, RVDD medio, RVLd), la funzione longitudinale (TAPSE, RVLS settale, RVFWLS) e globale (FAC) del ventricolo destro.

3.4 Analisi statistica

Per le variabili categoriche sono stati calcolati il numero assoluto e la percentuale ed è stato utilizzato il test esatto di Fisher (FET) per eseguire delle valutazioni su di esse, considerando come rilevante ai fini statistici un livello di significatività (p value) inferiore o uguale a 0,05.

Per le variabili continue sono stati calcolati media e deviazione standard. L'analisi statistica delle variabili con distribuzione normale è stata eseguita attraverso il test T di Student, per il confronto tra i valori rilevati in due campioni indipendenti. L'analisi delle variabili con distribuzione non normale è stata eseguita con test non parametrici (test U di Mann-Whitney). Anche in questi casi è stato considerato rilevante ai fini statistici un livello di significatività inferiore o uguale al 5% (p value $\leq 0,05$). I dati sono stati analizzati mediante i programmi MedCalc (MedCalc Software Ltd, Belgium), Excel (Microsoft, Redmond-USA) e SPSS (IBM, USA).

Capitolo 4

Risultati

4.1 Caratteristiche generali e comorbidità polmonari, cardiovascolari e tipiche della prematurità

La prima parte dell'analisi dei risultati si è focalizzata sui dati anamnestici e sulle variabili caratterizzanti la popolazione di prematuri esaminata. Sono state prese in esame le caratteristiche generali, le comorbidità polmonari, cardiovascolari e quelle tipiche della prematurità della popolazione analizzata. Sono state redatte delle tabelle riguardanti i quattro ambiti sopra riportati, suddividendo i dati in variabili dicotomiche, di cui sono stati riportati numero assoluto e percentuale, e variabili continue, di cui sono state calcolate media e deviazione standard (D.S.).

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti alla nascita e al momento della valutazione.

E.G. = età gestazionale;

P.N. = peso neonatale.

Tabella I		media \pm D.S.	
Variabili continue	E.G. (settimane)	26,9 \pm 1	
	P.N. (g)	827,3 \pm 253	
	percentile alla nascita (%ile)	37,8 \pm 23	
	età corretta (mesi) *	30,4 \pm 8	
	età anagrafica (mesi) *	33,5 \pm 8	
		n° assoluto	%
Variabili dicotomiche	IUGR	6	30
	SGA	4	20

* Età corretta ed età anagrafica sono riferite al momento in cui è stata eseguita la valutazione ecocardiografica.

Tabella II. Storia e comorbidità respiratoria dei pazienti analizzati.

Tabella II		n° assoluto	%
Variabili dicotomiche	ventilazione meccanica invasiva	14	70
	ventilazione meccanica non invasiva	20	100
	surfactante	17	85
	tecnica:		
	- LISA	4	20
	- INSURE	1	5
	- intubazione	12	60
	BPD	15	75
	Ossigeno a domicilio	2	10
	Aldactazide a domicilio	7	35
episodi di broncoreattività	9	45	
ricoveri per patologia respiratoria	8	40	
		media ± D.S.	
Variabili continue	ventilazione meccanica invasiva (giorni)	14,4 ± 15	
	ventilazione meccanica non invasiva (giorni)	53,9 ± 20	
	surfactante (dosi)	1,4 ± 1	

Tabella III. Storia e comorbidità cardiovascolare dei pazienti analizzati.

Tabella III		n° assoluto	%
Variabili dicotomiche	PPHN	1	5
	farmaci inotropi	9	45
	HSPDA	12	60
	tecnica chiusura:		
	- farmaci	20	100
- legatura	1	5	

		media \pm D.S.
Variabili continue	farmaci inotropi (giorni)	2,4 \pm 4
	cicli farmaco per chiusura PDA (n°)	1,8 \pm 2

Tabella IV. Altre comorbidità, tipiche della prematurità, dei pazienti analizzati.

<i>Tabella IV</i>		n° assoluto	%
Variabili dicotomiche	patologia renale cronica	2	10
	IVH > I grado	5	25
	NEC (totale)	3	15
	- chirurgica	2	10

4.2 Parametri ecocardiografici rilevati e confronto con valori normali

La seconda parte dell'analisi dei risultati si è focalizzata sui dati ecocardiografici. Tutti i dati rilevati in questo contesto sono variabili continue, perciò per ciascuna di esse sono state calcolate media e deviazione standard. In seguito, è stato eseguito un confronto tra i valori medi della popolazione analizzata e i valori normali, ricercati nella letteratura disponibile, relativi a bambini della stessa età della popolazione da noi esaminata. In particolare, sono stati selezionati studi con ampia numerosità campionaria oppure metanalisi di multipli studi, che avevano l'obiettivo di analizzare lo specifico dato ecocardiografico in una coorte di soggetti sani in età pediatrica.

Per confrontare media e deviazione standard dei valori dei parametri ecocardiografici rilevati nei 20 pazienti analizzati e degli stessi parametri misurati nella popolazione di riferimento, è stato utilizzato il t-test. Per eseguire questo test sono stati utilizzati i valori di media e deviazione standard dei due gruppi considerati (pazienti analizzati e pazienti della popolazione di riferimento su cui sono stati identificati i valori di normalità) e la numerosità dei due gruppi

considerati. La numerosità dei pazienti da noi analizzati è stata considerata in base al numero effettivo di pazienti in cui il parametro è stato analizzato, quella del gruppo dei pazienti valutati per l'identificazione dei valori di normalità dalla numerosità riportata nell'articolo considerato.

I valori misurati sono riportati nelle seguenti tabelle e sono stati suddivisi in parametri rilevati con ecocardiografia convenzionale (2-D, M-Mode, Doppler) e con ecocardiografia *speckle-tracking* (2-D o 3D) e 3D in tempo reale.

Tabella V. Confronto tra i valori dei parametri ecocardiografici rilevati con ecocardiografia convenzionale (2-D, M-Mode, Doppler) nella popolazione analizzata e i valori normali dalla letteratura. Di tutti i valori sono stati riportati media e deviazione standard (D.S.), inoltre nella colonna dei valori dalla letteratura è riportato all'apice il riferimento bibliografico all'articolo considerato. Nell'ultima colonna compare il p value relativo al confronto; è stato considerato come significativo una $p \leq 0,05$.

Parametro da ecocardiografia convenzionale (2-D, M-Mode, Doppler)	Popolazione analizzata	Valori normali (da letteratura)	p value
	media \pm D.S.	media \pm D.S.	
LV mass (g)	29,8 \pm 8,6	33,3 \pm 7 ⁴⁵	p = 0,038 *
LV mass indexed (g/m ²)	54,5 \pm 14,7	38,7 \pm 6 ⁴⁵	p <0,0001 *
LV volume (ml) °			
- telesistolico	11,6 \pm 3,1	12,0 \pm 1,5 ^{39,46}	p = 0,270
- telediastolico	27,7 \pm 6,8	33,0 \pm 2 ^{39,46}	p <0,0001 *
LV EDVi (ml/m ²)	50,7 \pm 10,1	74,9 \pm 9,8	p <0,0001 *
LV EDd (mm)	29,5 \pm 2,1	28,8 \pm 2,7 ⁴⁷	p = 0,248
FS (%)	32,0 \pm 6,7	37,0 \pm 3 ⁴⁸	p <0,0001 *
diametro annulus aortico (mm)	11,0 \pm 1	11 \pm 1 ⁴⁹	p = 1
LV EF (%)	58,2 \pm 3,9	64,0 \pm 5 ^{39,46}	p <0,0001 *

funzione diastolica LV:			
- velocità onda E (cm/s)	105,7 ± 14,8	85 ± 15 ^{39,50}	p < 0,0001 *
- velocità onda A (cm/s)	66,4 ± 13,4	47,0 ± 14 ^{39,50}	p < 0,0001 *
- E/A	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,6 ^{39,50}	p = 0,463
- velocità onda e' lat (cm/s)	16,8 ± 3,2	16,0 ± 3 ^{39,50}	p = 0,244
- E/e' lat	6,5 ± 1,3	6,0 ± 1,5 ^{39,50}	p = 0,143
- velocità onda e' sept (cm/s)	12,9 ± 1,3	11,4 ± 1,7 ^{39,50}	p = 0,001 *
- E/e' sept	8,3 ± 1,4	8,4 ± 1,8 ^{39,50}	p = 0,806
TAPSE (mm)	15,1 ± 3	17,4 ± 4 ⁵¹	p = 0,011 *
FAC (%) "	47,4 ± 7,8	>35 ⁵²	95% pazienti

* p ≤ 0,05

° Il volume del LV è stato misurato con il metodo di Simpson nei pazienti analizzati, tuttavia dalla letteratura è stato possibile reperire solamente dati ottenuti tramite la metodica 5/6AL (entrambe le metodiche sono state descritte nel paragrafo 3.3).

" Non è stato possibile ricavare dalla letteratura una media e una deviazione standard da considerare normali per la FAC, perciò si è calcolata la percentuale della popolazione con un valore definito come non indicativo di patologia dalla letteratura.

Sono state rilevate delle differenze statisticamente significative (p ≤ 0,05) per quanto riguarda la massa, la massa indicizzata, il volume telediastolico, il volume telediastolico indicizzato, il *Fractional Shortening* e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Anche alcuni parametri della funzione diastolica del ventricolo sinistro risultano significativamente diversi tra i due campioni considerati, ovvero le velocità A, E ed e' settale. Infine, anche il TAPSE dimostra una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi analizzati.

Tabella VI. Confronto tra i valori dei parametri ecocardiografici ottenuti con speckle-tracking ed ecocardiografia 3D nella popolazione analizzata e valori normali dalla letteratura. Di tutti i valori sono stati riportati media e deviazione standard (D.S.), inoltre nella colonna dei valori dalla letteratura è riportato all'apice il riferimento bibliografico all'articolo considerato. Nell'ultima colonna compare il p value relativo al confronto; è stato considerato come significativo una $p \leq 0,05$.

Parametro ecocardiografia speckle-tracking o 4D	Popolazione analizzata	Valori normali (da letteratura)	p value
	media \pm D.S.	media \pm D.S.	
LV GLS (%) ^	-22,7 \pm 2,1	-20,2 \pm 0,5 ⁵³	p <0,0001 *
LA strain (LASr-AC) (%) "	44,4 \pm 9,7	55,7 \pm 10,7 ⁵⁴	p <0,0001 *
RVFWLS (%) ^	-32,1 \pm 5,2	-30,1 \pm 1,4 ⁵⁵	p = 0,017 *
RV4CLS (%) ^	-26,9 \pm 3,6	-28,2 \pm 1,6 ⁵⁵	p = 0,047 *
RV volume 3D (ml) °			
- telesistolico	10,3 \pm 3	10,4 \pm 2,7 ⁵⁶	p = 0,885
- telediastolico	25,0 \pm 5,5	25,0 \pm 7,5 ⁵⁶	p = 1

* $p \leq 0,05$

^ Nel 10% dei casi (2 pazienti su 20) non è stato possibile ottenere i valori di GLS, RVFWLS e RV4CLS a causa della scarsa finestra acustica disponibile.

" Nel 5% dei casi (1 paziente su 20) non è stato possibile ottenere i valori di LA strain, a causa della scarsa finestra acustica disponibile.

° Nel 20% dei casi (4 pazienti su 20) non è stato possibile ottenere i valori della volumetria 3D del ventricolo destro, a causa della scarsa finestra acustica disponibile.

Sono state rilevate delle differenze statisticamente significative ($p \leq 0,05$) coinvolgenti tutti i valori dello strain considerati, ovvero lo strain longitudinale del ventricolo sinistro, dell'atrio sinistro e del ventricolo destro.

È stata approfondita la valutazione cardiologica dei pazienti analizzati confrontando i valori della pressione arteriosa (il principale determinante del post-carico contro cui lavora il ventricolo sinistro) e i valori della frequenza cardiaca con i valori considerati normali per età, rinvenuti dalla letteratura disponibile. I risultati di questo confronto sono riportati in *Tabella VII*.

Tabella VII. *Confronto tra i valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca dei pazienti analizzati e i valori normali dalla letteratura. Di tutti i valori sono stati riportati media e deviazione standard (D.S.), inoltre nella colonna dei valori dalla letteratura è riportato all'apice il riferimento bibliografico all'articolo considerato. Nell'ultima colonna compare il p value relativo al confronto; è stato considerato come significativo una $p \leq 0,05$.*

Parametro	Popolazione analizzata	Valori normali (da letteratura)	p value
	media \pm D.S.	media \pm D.S.	
Pressione arteriosa *			
- sistolica (mmHg)	105 \pm 11	100 \pm 7 ⁵⁷	p = 0,002 *
- diastolica (mmHg)	65 \pm 11	52 \pm 3 ⁵⁷	p <0,0001 *
Frequenza cardiaca	109 \pm 23	105 \pm 7 ⁵⁷	p = 0,016 *

* $p \leq 0,05$

* *Come precedentemente riportato nel paragrafo 3.2, solo nel 75% dei pazienti (15 su 20) è stato possibile ottenere il valore della pressione arteriosa, nel restante 25% dei casi ciò non è stato possibile, a causa dell'estrema opposizione allo svolgimento della misurazione da parte dei pazienti.*

Sono state rilevate delle differenze statisticamente significative ($p \leq 0,05$) in tutti i tre parametri considerati.

4.3 Analisi della popolazione studiata in base alla storia di HSPDA alla nascita

È stato deciso, a seguito dei risultati rilevati nel precedente paragrafo, di confrontare tra loro i pazienti da noi analizzati. Si è deciso di suddividere i pazienti in due gruppi, in base alla storia di HSPDA (*Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus*) alla nascita.

Come spiegato nel paragrafo 1.1.2.1, la pervietà del dotto arterioso è una condizione clinica con maggiore incidenza nel neonato prematuro rispetto al nato a termine, e si rende responsabile di alterazioni emodinamiche importanti. Queste, a loro volta, possono portare allo sviluppo di complicanze coinvolgenti vari organi.

Nei due gruppi creati, ovvero il gruppo di pazienti con storia di HSPDA alla nascita (12 pazienti) e il gruppo non affetto da HSPDA alla nascita (8 pazienti), è stato confrontato il verificarsi di alcune condizioni. Le variabili considerate nel confronto sono state: l'incidenza di emorragia intraventricolare (IVH) cerebrale di grado superiore al primo e di enterocolite necrotizzante (NEC), la somministrazione di farmaci inotropi e i giorni di ventilazione meccanica invasiva e non invasiva a cui sono stati sottoposti i pazienti. La *Tabella VIII* riporta il risultato del confronto.

Tabella VIII. Confronto delle condizioni considerate: incidenza di emorragia intraventricolare cerebrale di grado >1 (IVH) e di enterocolite necrotizzante (NEC), somministrazione di farmaci inotropi, giorni di ventilazione meccanica invasiva e non invasiva nel gruppo di pazienti con storia clinica positiva o negativa di HSPDA alla nascita. È stato considerato come significativo un p value $\leq 0,05$.

Complicanza o trattamento	Pazienti con storia di HSPDA alla nascita (12)	Pazienti senza storia di HSPDA alla nascita (8)	p value
IVH >I grado	5 (42%)	0 (0%)	p = 0,050*
NEC	3 (25%)	0 (%)	p = 0,242
somministrazione di farmaci inotropi	9 (75%)	0 (0%)	p = 0,001*
ventilazione meccanica invasiva (giorni) °	18,8 ± 15,2	7,8 ± 14	p = 0,093
ventilazione meccanica non invasiva (giorni) °	57,3 ± 13,7	48,6 ± 27,1	p = 0,938

*p value ≤ 0,05

° In questo caso sono state riportate media ± D.S. dei rispettivi giorni di ventilazione meccanica invasiva e non invasiva a cui sono stati sottoposti i due gruppi di pazienti, in quanto l'analisi statistica da cui è stata ottenuta la relativa p è stata eseguita sui giorni di ventilazione.

Il valore della p riportato in tabella è stato ottenuto tramite due differenti test:

- nei primi tre casi (IVH >I grado, NEC e somministrazione di inotropi) è stato usato il test esatto di Fisher (FET), una variante del test Chi quadrato;
- negli ultimi due casi (giorni di ventilazione meccanica invasiva e giorni di ventilazione meccanica non invasiva) è stato usato il test U di Mann-Whitney, un test non parametrico per il confronto di variabili con distribuzione non normale.

Di seguito sono riportati i grafici relativi alla distribuzione dei giorni di ventilazione meccanica invasiva (*Grafico 1*) e non invasiva (*Grafico 2*) nei pazienti affetti o meno da HSPDA alla nascita.

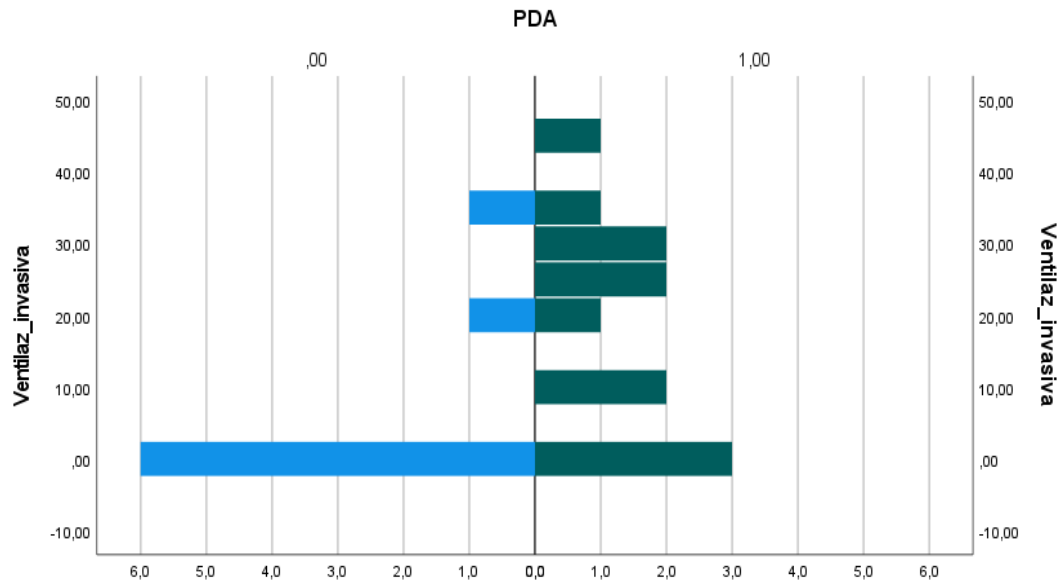


Grafico 1. Distribuzione dei giorni di ventilazione meccanica invasiva tra i pazienti non affetti (a sinistra) e affetti (a destra) da HSPDA alla nascita.

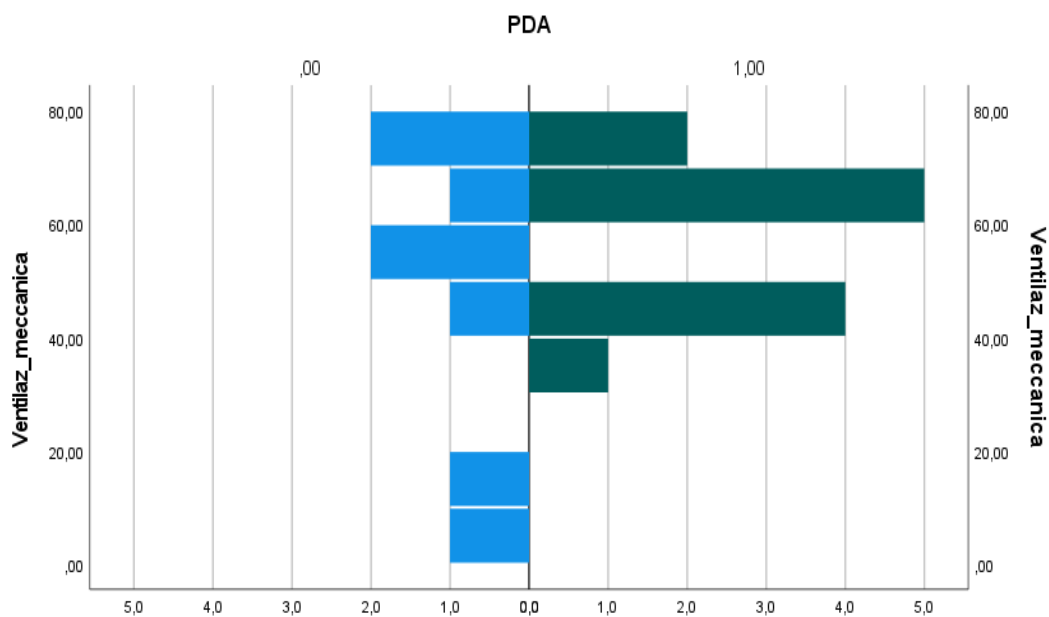


Grafico 2. Distribuzione dei giorni di ventilazione meccanica non invasiva tra i pazienti non affetti (a sinistra) e affetti (a destra) da HSPDA alla nascita.

In seguito a questa prima valutazione sono stati confrontati una serie di parametri ecocardiografici misurati nei due gruppi creati, allo scopo di identificare l'eventuale presenza di differenze significative. I valori ecocardiografici dei due gruppi di pazienti sono stati confrontati tramite il test T

di Student per dati non appaiati ed è stato considerato significativo, come in precedenza, un p value $\leq 0,05$. I risultati di questo confronto sono riportati nella *Tabella IX*.

Tabella IX. *Confronto di parametri ecocardiografici tra pazienti con o senza storia clinica di HSPDA alla nascita. Di ciascun parametro sono stati calcolati media e deviazione standard (D.S.): è stato considerato significativo un p value $\leq 0,05$.*

Parametro ecocardiografico	Pazienti con storia di HSPDA alla nascita (12)	Pazienti senza storia di HSPDA alla nascita (8)	p value
	media \pm D.S.	media \pm D.S.	
LA area (cm ²)	5,5 \pm 1,3	5,8 \pm 0,3	p = 0,611
LA volume indicizzato (ml/m ²)	17,3 \pm 5,8	15,1 \pm 6,6	p = 0,459
LVEDd (mm)	29,4 \pm 2,3	29,7 \pm 2,0	p = 0,752
FS (%)	30,2 \pm 6,8	34,8 \pm 5,8	p = 0,143
LV volume telediastolico Simpson indicizzato (ml/m ²)	50,1 \pm 6,6	51,6 \pm 14,4	p = 0,744
LV EF Simpson (%)	58,4 \pm 3,9	57,7 \pm 4,2	p = 0,697
LV GLS (%)	-22,6 \pm 2,3	-23,0 \pm 1,5	p = 0,695
RV GLS (%)	-26,2 \pm 3,2	-27,9 \pm 4,3	p = 0,342
TAPSE (mm)	16,4 \pm 2,3	17,1 \pm 2,3	p = 0,489
FAC 2D (%)	46,5 \pm 8,6	48,7 \pm 6,6	p = 0,545
PAsP (mmHg)	24,5 \pm 2,6	23,0 \pm 2,5	p = 0,297

* p value $\leq 0,05$

In nessun caso è stato rilevato un valore significativo della p.

4.4 Confronto tra parametri misurati automaticamente con analisi 3D del software e parametri misurati manualmente o in modo semi-automatico

Il terzo punto considerato in questo studio è stato il confronto tra gli stessi parametri ecocardiografici rilevati automaticamente dall'analisi 3D eseguita dal macchinario ecocardiografico o misurati manualmente (oppure in modo semi-automatico) dagli operatori tramite l'ecocardiografia 2-D e *speckle-tracking*. Lo scopo di questo confronto era quello di valutare l'affidabilità delle misurazioni eseguite automaticamente dal macchinario ecocardiografico con la metodica 3D.

I parametri presi in considerazione per il confronto comprendono la variazione frazionaria dell'area (FAC), l'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico (TAPSE), lo *strain* longitudinale della parete libera (RV FWLS) e lo *strain* longitudinale globale del ventricolo destro (RV GLS). Lo *strain* globale del ventricolo destro in 3D, ovvero quello misurato automaticamente dal software dell'ecocardiografo, è stato ottenuto eseguendo la media tra il valore dello *strain* della parete libera e quello del setto.

I valori dei parametri rilevati con le due diverse metodiche ecocardiografiche sono stati confrontati tramite il test T di Student per dati appaiati: è stato confrontato il valore dello stesso parametro misurato con la metodica 2-D e quello misurato con il 3D per ciascun paziente. È stato considerato significativo, come in precedenza, un p value $\leq 0,05$. I risultati del confronto sono riportati in *Tabella X*.

Tabella X. *Confronto tra i valori di FAC, TAPSE e RV4CLS misurati manualmente con l'ecocardiografia 2-D e automaticamente dall'ecocardiografo con la tecnica 3D. Vengono riportate media, deviazione standard (D.S.) e il p value relativo al confronto.*

	Ecocardiografia 2-D (valori misurati manualmente)	Ecocardiografia 3D (valori automatici)	p value
	media \pm D.S.	media \pm D.S.	
FAC (%)	47,4 \pm 7,8	51,0 \pm 6,0	p = 0,170
TAPSE (mm)	16,7 \pm 2,2	15,1 \pm 3,0	p = 0,055
RV FWLS (%)	-32,1 \pm 5,2	-28,4 \pm 6,6	p = 0,047 *
RV GLS (%)	-26,9 \pm 3,6	-24,9 \pm 4,7	p = 0,158

* p \leq 0,05

È stata rilevata una significatività del solo *strain* longitudinale della parete libera del ventricolo destro (RV FWLS).

Capitolo 5

Discussione

5.1 Parametri ecocardiografici rilevati confrontati con valori di riferimento

L'analisi approfondita delle variabili considerate nel confronto tra la popolazione da noi esaminata e la popolazione sana presa come riferimento è riportata di seguito.

Diversi studi in letteratura hanno sottolineato come la condizione di prematurità del neonato si ripercuota sulle caratteristiche morfo-strutturali del ventricolo sinistro. Quest'ultimo presenta, infatti, una geometria alterata, con una massa indicizzata generalmente superiore^{14,29-32,35} ed un volume telediastolico indicizzato inferiore^{31,35} rispetto a quello dei controlli sani, andando ad identificare la cosiddetta "cardiomiopatia del prematuro". Tali alterazioni sembrano essere presenti già in epoca peri-neonatale²⁹ e alcuni studi hanno confermato la persistenza di tali alterazioni anche in età scolare ed adulta^{33,35}. Analogamente alle evidenze riportate in letteratura, anche la popolazione oggetto del nostro studio ha presentato una geometria compatibile con quella descritta in precedenza.

In aggiunta, la funzionalità sistolica del ventricolo sinistro dei prematuri risulta anch'essa, da vari studi di letteratura, alterata rispetto ai nati a termine. Viene riportata, infatti, una riduzione della frazione di eiezione sin dall'epoca neonatale e fino all'età adulta³⁵ e una riduzione dello *strain* longitudinale³² sin dall'età scolare³³. Al contrario viene identificato, in età scolare, un aumento del *Fractional Shortening*³³. I pazienti analizzati hanno dimostrato, in accordo con i dati di letteratura, una ridotta frazione di eiezione e una riduzione dello *strain* longitudinale del ventricolo sinistro; al contrario, il nostro studio ha rilevato un *Fractional Shortening* inferiore rispetto ai livelli di normalità riferiti ad una

popolazione della stessa età dei pazienti analizzati. Nel complesso, la funzione sistolica del ventricolo sinistro risulta, pertanto, alterata nei soggetti analizzati.

L'alterazione della funzionalità diastolica del ventricolo sinistro nei soggetti con storia di prematurità è ampiamente documentata in letteratura. Sin dall'età neonatale³⁵ viene rilevata una riduzione generale degli indici di funzionalità diastolica, nonostante non vengano rilevate differenze per quanto riguarda i rapporti E/A ed E/e' nei primi mesi di vita neonatale³². In età adulta l'alterazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro persiste, andando per di più incontro ad un peggioramento con l'aumentare dell'età³⁵. Lo *strain* dell'atrio sinistro risulta alterato nei pazienti analizzati e tendente verso valori inferiori rispetto alla normalità, identificando, pertanto, la presenza di una disfunzione diastolica: considerare lo *strain* dell'atrio sinistro nel contesto della valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro è importante. È recentemente emerso, infatti, come questa misurazione eseguita attraverso la metodica *speckle-tracking* in 2-D permetta una valutazione più approfondita della funzione diastolica del ventricolo sinistro, nonostante non sia ancora considerata uno standard. È stato identificato che lo *strain* dell'atrio sinistro varia significativamente al variare della gravità della disfunzione diastolica identificata, diversamente dai parametri generalmente usati per la valutazione della funzionalità diastolica del ventricolo sinistro, dimostrando pertanto un'accuratezza diagnostica migliore rispetto ad essi.⁵⁸ In definitiva, la funzione diastolica del ventricolo sinistro dei soggetti coinvolti nel nostro studio, è stata identificata, quindi, come alterata.

La valutazione del volume telesistolico e telediastolico del ventricolo destro in 4D ha permesso di identificare una buona somiglianza per quanto riguarda il volume telesistolico, e una sovrapponibilità tra il volume telediastolico dei nati prematuri e quello dei soggetti sani della stessa età presi come riferimento. Ciò conferma in parte ciò che viene riportato nella letteratura scientifica. Alcuni studi, in accordo con i nostri risultati, non identificano differenze tra i volumi telesistolico e telediastolico dei prematuri o dei nati a termine, durante i primi mesi di vita³²,

tuttavia, una metanalisi rileva un maggiore volume telediastolico nei nati prematuri rispetto ai soggetti sani.¹⁴

Per quanto riguarda la funzione sistolica del ventricolo destro, sono state riscontrate delle alterazioni coinvolgenti il TAPSE e lo *strain*, entrambi risultati inferiori rispetto ai valori di normalità. Queste valutazioni trovano conferma nei dati di letteratura, che identificano l'alterazione della funzione sistolica del ventricolo destro come presente in tutti gli stadi dello sviluppo del prematuro (sin dall'età neonatale e fino all'età adulta) e probabilmente conseguente alla patologia polmonare tipica del prematuro³⁵. Lo *strain* longitudinale globale del ventricolo destro dei soggetti analizzati risulta inferiore rispetto ai valori di norma, al contrario, lo *strain* longitudinale della parete libera si dimostra maggiore rispetto ai valori considerati normali nella popolazione di riferimento. Tale dato si può commentare supponendo che la deformazione globale, tenendo conto anche di quella del setto interventricolare, venga in qualche modo influenzata dalla morfologia e dalla funzione del ventricolo sinistro, e che la parete libera del ventricolo destro provi a compensare tale alterazione. Anche la funzione sistolica del ventricolo destro risulta, in definitiva, alterata nella popolazione oggetto di studio.

Nel complesso, i dati rilevati nella popolazione analizzata sono stati identificati come alterati nella gran parte dei casi, sebbene ancora all'interno del range di normalità, rispetto ai valori normali della popolazione di riferimento rinvenuti in letteratura. Le alterazioni riscontrate, allo stesso tempo, trovano l'accordo, seppur non totale, dei dati di letteratura relativi a studi simili, dimostrando la solidità dei risultati raggiunti.

Il confronto eseguito tra i valori di pressione arteriosa sistemica e frequenza cardiaca rilevati nella popolazione analizzata e i valori normali presenti in letteratura, ha identificato delle significative differenze, con tendenza verso l'alto rispetto ai valori di normalità, diversamente da ciò che viene riportato in

letteratura^{35,33}, in cui non viene identificata nessuna differenza significativa rispetto ai soggetti nati a termine. Sono da considerare, tuttavia, le condizioni non ottimali in cui è stata svolta la misurazione. Difatti, per evitare di sollecitare negativamente sin dall'inizio i pazienti con la misurazione della pressione arteriosa che avrebbe potuto ridurre il comfort e pregiudicare l'esecuzione dell'ecocardiografia, e considerando di maggiore importanza ai fini dello studio lo svolgimento dell'esame ecocardiografico nelle condizioni migliori possibili, la misurazione veniva sempre eseguita al termine della valutazione ecocardiografica. Per tale ragione, i valori di pressione arteriosa sistemica e di frequenza cardiaca potrebbero aver risentito negativamente dello stress indotto dall'esame ecocardiografico. Tuttavia, non si può escludere che l'aumento della pressione arteriosa sistemica e della frequenza cardiaca possano essere associate alla storia di prematurità e sottendere un aumentato rischio cardiovascolare di questi pazienti in età adulta^{14,28,33-35}.

5.2 Analisi della popolazione esaminata in base alla storia di HSPDA alla nascita

Suddividendo la popolazione esaminata in base alla presenza o meno di dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo (HSPDA) alla nascita sono state riscontrate delle differenze tra i pazienti che erano affetti da questa condizione e i pazienti che non lo erano.

Dall'analisi statistica è risultato che l'HSPDA risulta associato ad una degenza in terapia intensiva neonatale generalmente più complicata con una maggiore incidenza di emorragia intraventricolare (IVH) cerebrale superiore al primo grado e ad una maggior frequenza di terapia con farmaci inotropi. Al contrario, la pervietà del dotto arterioso con impatto emodinamico significativo non si è dimostrata associata ad una maggiore incidenza di enterocolite necrotizzante medica o chirurgica oppure ai giorni di trattamento con ventilazione meccanica non invasiva. La durata della ventilazione meccanica invasiva, sebbene non

raggiungesse la significatività, presentava un trend verso una maggiore durata nei pazienti affetti da HSPDA. La decisione di suddividere la popolazione studiata in base alla presenza del dotto arterioso pervio è derivata dal fatto che alcuni studi di letteratura abbiano identificato la presenza del PDA non restrittivo come un difetto in grado di condizionare negativamente la geometria e la funzionalità cardiaca, a partire già dall'età neonatale ^{29,59}.

Il confronto dei valori ecocardiografici tra i pazienti con storia positiva di HSPDA alla nascita e quelli non affetti da HSPDA non ha rilevato la presenza di differenze significative.

I valori che sono stati considerati in questo confronto comprendono:

- parametri morfologici e strutturali dell'atrio sinistro, ovvero l'area ed il volume indicizzato per area di superficie corporea;
- parametri morfologici e strutturali del ventricolo sinistro, come il diametro telediastolico e il volume telediastolico indicizzato per area di superficie corporea;
- parametri di funzionalità sistolica del ventricolo sinistro, ovvero il *Fractional Shortening* (FS), la frazione di eiezione (EF) e lo *strain* longitudinale globale (LV GLS);
- parametri di funzione sistolica del ventricolo destro, ovvero l'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidalico (TAPSE), la variazione frazionaria dell'area (FAC) e lo *strain* longitudinale globale (RV GLS);
- parametri correlati alla valutazione dell'eventuale ipertensione polmonare, come la pressione arteriosa polmonare sistolica (PAsP).

Dai dati ottenuti si evince l'assenza di differenze significative tra i due gruppi considerati. Ciò indica che, nonostante l'importante impatto emodinamico del dotto arterioso pervio in età neonatale, le alterazioni morfo-funzionali cardiache rilevabili all'esame ecocardiografico sembrano appianarsi durante i primi anni di vita, non essendo possibile rilevare delle differenze significative tra i due

sottogruppi nella nostra popolazione. Si potrebbe speculare che i pazienti affetti da HSPDA in epoca neonatale abbiano riscontrato, pertanto, una parziale normalizzazione della morfologia e della funzione cardiaca dopo la chiusura del dotto, sia essa farmacologica o chirurgica. La normalizzazione risulta non totale, per via delle alterazioni funzionali riscontrate dal precedente confronto discusso nel paragrafo 5.1. La funzionalità cardiaca dei pazienti affetti da HSPDA in epoca neonatale risultava certamente compromessa a causa dell'impatto emodinamico dato dal PDA stesso: ciò è dimostrato dalla necessità di trattamento con farmaci inotropi con frequenza maggiore rispetto ai pazienti non affetti da dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo. A distanza di 2-4 anni dall'evento, tuttavia, la funzionalità cardiaca dei pazienti affetti da HSPDA in epoca neonatale risulta sovrapponibile a quella dei bambini nati prematuri non affetti da questa condizione clinica. Tale risultato suggerisce, inoltre, che le alterazioni morfo-funzionali cardiache elencate nel paragrafo precedente siano indipendenti dalla presenza del dotto arterioso, e che riconoscano, quindi, un'eziopatogenesi differente.

5.3 Confronto tra parametri misurati automaticamente dall'ecocardiografo e parametri misurati manualmente

L'ultima valutazione eseguita nel contesto di questo studio consiste nella validazione dell'acquisizione di parametri ecocardiografici, solitamente acquisiti in 2D, attraverso la metodica 3D.

Dall'analisi statistica è stato rilevato che le misurazioni ottenute automaticamente dall'ecocardiografo attraverso la metodica 3D siano valide ed affidabili, in quanto i valori calcolati delle *p* non sono risultati significativi, con la sola eccezione dello *strain* della parete libera del ventricolo destro, il quale risulta significativamente maggiore quando misurato automaticamente con la metodica 3D.

È da considerare, inoltre, la maggiore accuratezza, la ridotta variabilità inter-operatore e la maggiore riproducibilità delle misurazioni eseguite attraverso la tecnica 3D, rispetto a quelle misurate manualmente (o in modo semi-automatico nel caso dello *strain*) in 2-D dagli operatori.^{44,60-64}

Generalmente, l'ecocardiografia 3D risulta più accurata in quanto l'immagine viene acquisita considerando i tre piani dello spazio, rivelandosi più precisa e informativa rispetto all'immagine ottenuta con l'ecocardiografia bidimensionale.⁶¹⁻⁶⁶

La pressoché assente variabilità inter-operatore e la maggiore riproducibilità della metodica 3D sono, invece, intrinseche al processo con cui viene eseguita la misurazione. Per l'analisi automatica in 3D, infatti, il software dell'ecocardiografo richiede la sola acquisizione dell'immagine 3D, in quanto le successive misurazioni vengono eseguite dal macchinario stesso, senza l'intervento dell'operatore. Nel caso della metodica in 2-D, invece, è necessario acquisire un'immagine per ciascuno dei parametri da misurare e su di questa va eseguita la misurazione da parte dell'operatore: ciò rende conto della presenza di una possibile operatore-dipendenza dovuta alla variabilità inter-operatore delle misurazioni effettuate.

Un ulteriore vantaggio della metodica 3D consiste, infine, nella rapidità dell'analisi^{61,62,67}: per ottenere i valori di più parametri ecocardiografici è sufficiente l'acquisizione di una singola immagine in 3D; diversamente, con la metodica 2-D, devono essere acquisite più immagini e su di esse vanno eseguite tutte le misurazioni da parte dell'operatore.

5.4 Limiti e prospettive future dello studio

Uno dei limiti dello studio eseguito è certamente dato dalla limitata numerosità campionaria. Va tuttavia considerata la tipologia di pazienti reclutati e la tipologia di studio eseguito. Il nostro studio si è focalizzato sulla valutazione di bambini con storia di prematurità grave o estrema (nascita precedente alle 28 o

alle 31 settimane di gestazione), una condizione clinica molto meno frequente rispetto alla prematurità lieve (nascita tra le 31 e le 37 settimane di gestazione), la quale costituisce circa il 70% delle nascite pretermine. Allo stesso tempo, i dati ecocardiografici dei pazienti analizzati sono stati appositamente raccolti con lo scopo di utilizzarli per la redazione di questo studio, in quanto nella gran parte dei casi non era possibile reperire un'ecocardiografia eseguita precedentemente o, in ogni caso, non era possibile ottenere tutti i parametri da noi considerati. Una prospettiva futura dello studio potrebbe essere, certamente, quella di ampliare la numerosità campionaria allungando il periodo di tempo in cui viene eseguita la valutazione dei pazienti e la raccolta dei dati.

Un limite del presente studio risiede nella mancanza di un braccio di controllo, per il confronto dei parametri acquisiti all'ecocardiografia. Tale limite è stato affrontato comparando i dati rilevati nella nostra popolazione con i valori di riferimento normali derivanti da soggetti sani di pari età e riportati in letteratura da studi con ampia numerosità campionaria. Una prospettiva futura dello studio potrebbe essere quella di reclutare un gruppo di soggetti di controllo interni, con cui poter confrontare i casi ed eventualmente confermare i risultati ottenuti.

Un altro limite che può essere riscontrato è la mancata rilevazione dei dati della volumetria in 4D del ventricolo destro e dei valori di *strain* dall'analisi *speckle-tracking* in alcuni pazienti. A questo limite, tuttavia, non è facile far fronte: l'ecocardiografo richiede l'acquisizione di immagini di alta qualità per elaborare la volumetria tridimensionale e lo *strain*, perciò nel caso in cui la finestra acustica risulti scarsa, il macchinario non mette in atto l'elaborazione. Com'è stato visto nel paragrafo 1.1.1 molti neonati affetti da prematurità grave o estrema sono affetti da displasia broncopolmonare o da altre comorbidità polmonari che spesso rendono la finestra acustica ecocardiografica non ottimale. Questo limite risulta essere, perciò, intrinseco ad una parte dei pazienti prematuri valutati e da considerare indipendentemente dalla numerosità del campione: in ogni caso saranno presenti pazienti con una finestra acustica di qualità non ottimale.

Capitolo 6

Conclusioni

La valutazione ecocardiografica di soggetti con storia di prematurità grave o estrema in età prescolare ha permesso di rilevare la presenza di differenze nella maggioranza dei valori dei parametri ecocardiografici considerati. I nati prematuri presentano un ventricolo sinistro con massa aumentata e di dimensioni volumetriche ridotte, caratterizzato da funzionalità sistolica globale significativamente inferiore, sebbene ancora nel range di normalità, rispetto ai valori di riferimento derivanti da dati di letteratura in soggetti sani di pari età e peso. Analogamente, nella popolazione oggetto di studio, il ventricolo destro presenta una riduzione della funzionalità sistolica globale e longitudinale, al contrario, la volumetria all'analisi 4D risulta conservata. La prematurità, dunque, condiziona sensibilmente la morfologia e la meccanica cardiaca anche a distanza di anni dalla nascita, pertanto sarebbe utile prolungare il follow-up cardiologico dei pazienti nati prematuri, al fine di valutare l'eventuale miglioramento dei parametri ecocardiografici nel tempo.

Il successivo confronto, eseguito suddividendo i pazienti valutati in base alla storia di HSPDA in età neonatale, ha permesso di ottenere delle importanti conclusioni. Sebbene la presenza di un dotto arterioso emodinamicamente significativo alla nascita si associ ad una degenza in Terapia Intensiva Neonatale più complicata, ciò non determina variazioni significative dal punto di vista morfologico e funzionale alla valutazione ecocardiografica di questi soggetti in età pre-scolare. Ciò implica che, nel periodo di 2-4 anni intercorso tra l'età neonatale e l'età pre-scolare, il cuore dei bambini affetti da HSPDA in epoca neonatale ha potuto migliorare, in parte, la sua funzione, tanto da risultare sovrapponibile a quella dei soggetti ex-prematuri non affetti.

Infine, l'analisi automatica di parametri di funzionalità sistolica longitudinale e globale del ventricolo destro effettuata dal macchinario ecocardiografico tramite

l'acquisizione 3D risulta attendibile, accurata, meno operatore-dipendente e potenzialmente meno *time-consuming* rispetto all'analisi manuale o semi-automatica eseguita dagli operatori con tecnica 2-D.

Bibliografia

1. Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW: The Contribution of Low Birth Weight to Infant Mortality and Childhood Morbidity. *N Engl J Med*. 1989;321(19):1306-1311.
2. Kinney M V., Lawn JE, Howson CP, Belizan J: 15 million preterm births annually: What has changed this year? *Reprod Health*. 2012;9(1):2-5
3. Pavlek LR, Rivera BK, Smith C V, et al.: Eligibility Criteria and Representativeness of Randomized Clinical Trials That Include Infants Born Extremely Premature: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2021;235:63-74.e12
4. Escobar GJ, McCormick MC, Zupancic JAF, et al.: Unstudied infants: Outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(4):238-245
5. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA: Clinical Outcomes of Near-Term Infants. *Pediatrics*. 2004;114(2)
6. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al.: Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375(9730):1969-1987
7. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al.: Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-2161
8. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL: Primary, secondary, and

- tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-175
9. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, et al.: The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. Results of the Epage study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111(3):258-265
 10. Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, et al.: Neonatal Outcomes in Extremely Preterm Newborns Admitted to Intensive Care after No Active Antenatal Management: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;203:150-155
 11. Rajiv Bahl, A. Metin Gülmezoglu, Alexander Manu, Matthews Mathai, Olufemi Oladapo S von, Xylander et al.: WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. *www.who.int*. Published online 2015. www.who.int/reproductivehealth
 12. Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE: Survival of Infants Born at Perivable Gestational Ages. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):287-303
 13. Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, et al.: Racial/Ethnic Disparities among Extremely Preterm Infants in the United States from 2002 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):1-15
 14. Lewandowski AJ: The preterm heart: a unique cardiomyopathy? *Pediatr Res*. 2019;85(6):738-739
 15. Dysart K, Gantz MG, McDonald S, et al.: The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants An Evidence-based

- Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-759
16. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, et al.: Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1)
 17. Álvarez-Fuente M, Moreno L, Mitchell JA, et al.: Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatr Res*. 2019;85(4):432-441
 18. Gonzalez A, Sosenko IRS, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E: Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996;128(4):470-478
 19. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, et al.: Outcomes of preterm infants 29 weeks gestation over 10-year period in Canada: A cause for concern. *J Perinatol*. 2012;32(2):132-138
 20. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al.: Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012;129(6):1019-1026
 21. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al.: Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1-147.e8
 22. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, et al.: Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*. 2015;372(4):331-340

23. Mourani PM, Abman SH, Author CP: Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia HHS Public Access Author manuscript. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):839-855
24. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al.: Validation of the National Institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-1360
25. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Laughon MM: A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol*. 2014;34(9):705-710
26. Tropea K, Christou H: Current Pharmacologic Approaches for Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Int J Pediatr*. 2012;2012:1-9
27. Balfour-Lynn IM, Primhak RA, Shaw BNJ: Home oxygen for children: Who, how and when? *Thorax*. 2005;60(1):76-81
28. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, et al.: Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation*. 2013;128(7):713-720
29. Le N, Phad N, de Waal K: Cardiac remodeling during the neonatal intensive care period; a window of opportunity for early prevention of heart failure? *Early Hum Dev*. 2020;151(July):105168
30. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM: Ventricular

- remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlas shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 2019;85(6):807-815
31. Aye CYL, Lewandowski AJ, Lamata P, et al.: Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr Res*. 2017;82(1):36-46
32. Schubert U, Müller M, Abdul-Khaliq H, Norman M: Preterm Birth Is Associated with Altered Myocardial Function in Infancy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(7):670-678
33. Mohlkert LA, Hallberg J, Broberg O, et al.: The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2)
34. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy AK: Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2634-2642
35. Telles F, McNamara N, Nanayakkara S, et al.: Changes in the Preterm Heart from Birth to Young Adulthood: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;146(2)
36. Park MK, Salamat M: *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*. 7th Editio. Elsevier Inc.; 2021.
37. Lancellotti P, Zamorano JL, Habib G, Badano L: *The EACVI Textbook of Echocardiography*. 2nd ed. Oxford University Press; 2017.

38. Luthra A: *Echo Made Easy*. 3rd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2012.
39. Wyman W, Luc L, Meryl S, Tal G: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. 2nd ed. (Wyman W, Luc L, Meryl S, Tal G, eds.). Wiley Blackwell; 2016.
40. Johnson C, Kuyt K, Oxborough D, Stout M: Practical tips and tricks in measuring strain, strain rate and twist for the left and right ventricles. *Echo Res Pract*. 2019;6(3):R87-R98
41. Jone PN, Le RDCS L, Pan Z, et al.: Three-Dimensional Echocardiography Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction Reference Values in Children: A North American Multicenter Study. *Can J Cardiol*. Published online June 9, 2022
42. Medvedofsky D, Addetia K, Patel AR, et al.: Novel Approach to Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Right Ventricular Volumes and Function from Focused Views. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1222-1231
43. Bulbul Z, Bitar F, Tamim H, Issa Z, Siblani G, Di-Salvo G: Measurement of Left Ventricular Dimensions and Ejection Fraction in Neonates by Three-Dimensional Echocardiography: A Comparative Study Between Philips QLAB and TOMTEC Software—Are the Values Interchangeable? *Pediatr Cardiol*. 2021;42(5):1111-1118
44. Ahmad A, Li H, Zhang Y, et al.: Three-Dimensional Echocardiography

- Assessment of Right Ventricular Volumes and Function: Technological Perspective and Clinical Application. *Diagnostics*. 2022;12(4)
45. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR: Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):709-714
46. Sluysmans T, Colan SD: Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol*. 2005;99(2):445-457
47. Kampmann C, Emschermann T, Stopfkuchen H, et al.: Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000;83(6):667-672
48. Colan SD, Parness IA, Spevak PJ, Sanders SP: Developmental modulation of myocardial mechanics: Age- and growth-related alterations in afterload and contractility. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(3):619-629
49. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA: Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):922-934
50. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al.: Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and

- Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465-495
51. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al.: Right Ventricular Function in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):715-719
52. Tissot C, Singh Y, Sekarski N: Echocardiographic evaluation of ventricular function-for the neonatologist and pediatric intensivist. *Front Pediatr*. 2018;6(April):1-12
53. Levy P, Sanchez MA, Machefsky A, Fowler S, Holland M, Singh G: Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(3):209-225
54. Cantinotti M, Scalese M, Giordano R, et al.: Left and Right Atrial Strain in Healthy Caucasian Children by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):165-168.e3
55. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK: Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):549-560.e3
56. Herberg U, Smit F, Winkler C, Dalla-Pozza R, Breuer J, Laser KT: Real-time

- 3D-echocardiography of the right ventricle-paediatric reference values for right ventricular volumes using knowledge-based reconstruction: A multicentre study. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(7):2905-2917
57. Park MK, Menard SM: Normative Oscillometric Blood Pressure Values in the First 5 Years in an Office Setting. *Am J Dis Child.* 1989;143(7):860-864. doi:10.1001/archpedi.1989.02150190110034
58. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM: LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):735-743
59. Waal K de, Phad N, Collins N, Boyle A: Cardiac remodeling in preterm infants with prolonged exposure to a patent ductus arteriosus. *Congenit Hear Dis.* 2017;12(3):364-372
60. Fernández-Golfín C, Zamorano JL: Three-Dimensional Echocardiography and Right Ventricular Function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(2):1-2
61. Aly D, Madan N, Kuzava L, Samrany A, Parthiban A: Comprehensive evaluation of left ventricular deformation using speckle tracking echocardiography in normal children: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *Cardiovasc Ultrasound.* 2022;20(1):1-10
62. Wu VCC, Takeuchi M. Three-dimensional echocardiography: Current status and real-life applications. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(2):107-118
63. Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, Cherata D, Badano L: Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: Benefits and limitations

of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging.

Cardiovasc Diagn Ther. 2018;8(1):101-117

64. Li Y, Zhang L, Gao Y, et al.: Comprehensive Assessment of Right Ventricular Function by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: Comparisons with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(5):472-482
65. Tanabe K: Three-dimensional echocardiography — Role in clinical practice and future directions. *Circ J.* 2020;84(7):1047-1054
66. Sanchez-Ortiz GI, Declerck J, Mulet-Parada M, Alison Noble J: Automating 3D echocardiographic image analysis. *Lect Notes Comput Sci (including Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinformatics).* 2000;1935(Lv):687-696
67. Plášek J, Rychlý T, Drieniková D, et al.: The Agreement of a Two-and a Three-Dimensional Speckle-Tracking Global Longitudinal Strain. *J Clin Med.* 2022;11(9)

Ringraziamenti

La prima persona che desidero ringraziare è Federica. La ringrazio per la “consulenza neonatologica”, che mi ha permesso di comprendere al meglio le caratteristiche dei pazienti valutati e i trattamenti eseguiti in Terapia Intensiva Neonatale e per il prezioso aiuto che mi ha dato nella raccolta dei dati e nella redazione del database.

Ringrazio Francesco ed Elena, che mi hanno accolto come una di loro e mi hanno coinvolta nelle loro attività durante le interessantissime giornate di frequenza in reparto e in sala di emodinamica pediatrica, aiutandomi a comprendere vari aspetti della Cardiologia pediatrica, dall’ecocardiografia all’emodinamica.

Ringrazio i miei zii, i miei cugini e soprattutto mia nonna, con la quale ho spesso condiviso le vittorie e le sconfitte che hanno fatto parte del mio percorso.

Ringrazio Francesca, Elisa, Claudia e Arianna (le “*Streptococche ombelicali*”), le mie fantastiche compagne di viaggio di questi 6 anni, con le quali ho condiviso la frequentazione di lezioni ed esercitazioni e la preparazione di esami e lavori di gruppo, ma anche tanti pranzi di sushi e altri bellissimi momenti di svago.

Ringrazio Giorgia, Valentina, Cristina e Silvia, le amiche di sempre, ma anche Omar, Martina, Lorenzo, Sonia e Martina, che in questi anni mi hanno sempre supportata, sostenuta e hanno sopportato, senza mai offendersi, tutti i miei “*Scusatemi, ma non riesco proprio ad uscire stasera, devo studiare*” durante le sessioni d’esame e non solo.

Infine, un grazie immenso va alle persone più importanti, ovvero mia sorella e i miei genitori, con i quali ho condiviso ogni singolo traguardo e ogni singola difficoltà di questo lungo percorso, e che mi hanno sempre sostenuta, supportata e spronata ad andare avanti, oltre che sopportata, ogni singolo giorno. Ringrazio infinitamente i miei genitori per avermi permesso di decidere autonomamente il mio percorso e per avermi sempre aiutata nel perseguirlo, mettendo spesso al primo posto le mie esigenze e speranze, a discapito delle loro, e per i tanti sacrifici fatti per permettermi di raggiungere il mio obiettivo.