



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

**VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ CARDIACA
IN PRESENZA DI CURLING SISTOLICO POSTERIORE
MEDIANTE L'ANALISI DI IMMAGINI ECOCARDIOGRAFICHE
E LA DEFINIZIONE DI UN INDICE DI SEVERITÀ**

Relatrice: Prof.ssa Francesca Maria Susin

**Correlatori: Prof. Andrea Colli
Prof. Gianni Pedrizzetti
Prof. Paolo Peruzzo**

Laureando: Nicolò Bergo

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea: 9 Ottobre 2023

Indice

ABSTRACT.....	1
INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1 ANATOMIA E DINAMICA DELLA VALVOLA MITRALE.....	7
1.1 INTRODUZIONE.....	7
1.2 ANNULUS MITRALICO.....	8
1.2.1 Anatomia dell'annulus mitralico.....	8
1.2.2 Analisi qualitativa della dinamica dell'annulus mitralico.....	11
1.2.3 Analisi quantitativa della dinamica dell'annulus mitralico.....	13
1.3 LEMBI VALVOLARI.....	15
1.3.1 Anatomia dei lembi valvolari.....	15
1.3.2 Istologia dei lembi valvolari.....	17
1.3.3 Dinamica dei lembi valvolari.....	19
1.4 CORDE TENDINEE.....	22
1.5 MUSCOLI PAPILLARI.....	23
1.6 RIASSUNTO CHIUSURA DELLA VALVOLA MITRALE.....	25
1.7 DESCRIZIONE GEOMETRICA VALVOLA MITRALE.....	26
CAPITOLO 2 ANOMALIE MORFOLOGICHE E FUNZIONALI DELLA VALVOLA MITRALE.....	29
2.1 PROLASSO DELLA VALVOLA MITRALE.....	29
2.1.1 Introduzione al prolasso della valvola mitrale (MVP).....	29
2.1.2 Definizione di prolasso della valvola mitrale.....	30
2.1.3 Possibili cause del prolasso della valvola mitrale.....	31
2.1.4 Possibili complicazioni legate al prolasso della valvola mitrale.....	36
2.1.5 Diverse fasi della degenerazione in MVP.....	38
2.1.6 Tecniche per la diagnosi di MVP.....	39
2.2 DISGIUNZIONE ANULARE MITRALICA (MAD).....	41
2.2.1 Definizione di disgiunzione anulare mitralica.....	41
2.2.2 Effetti di MAD sulla funzionalità dell'annulus mitralico.....	43
2.2.3 Tecniche di imaging per la diagnosi di MAD.....	44
2.2.4 Differenza tra "MAD vera" e "pseudo MAD".....	47
2.3 CURLING SISTOLICO POSTERIORE.....	49
2.3.1 Definizione di curling sistolico posteriore.....	49
2.3.2 Possibile criterio utilizzato per misurare il curling sistolico posteriore.....	50
2.3.3 Descrizione della dinamica dell'annulus in presenza di MAD e curling.....	50
2.3.4 Alterazioni nella contrattilità ventricolare.....	53
2.3.5 La "Teoria padovana".....	56

CAPITOLO 3 ANALISI ECOCARDIOGRAFICA PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA' CARDIACA IN PRESENZA DI CURLING.....	59
3.1 INTRODUZIONE	59
3.2 DEFINIZIONE ISTANTI ES E ED	62
3.3 GRANDEZZE VENTRICOLO SINISTRO.....	65
3.3.1 Definizione e valori di riferimento del diametro del ventricolo sinistro.....	65
3.3.2 Acquisizione manuale diametri ventricolo sinistro	66
3.3.3 Discussione risultati ottenuti per LVD	68
3.3.4 Definizione e analisi della frazione di accorciamento	69
3.3.5 Definizione e analisi della frazione di eiezione	71
3.3.6 Descrizione e valori di riferimento spessori telediastolici e massa	74
3.3.7 Acquisizione manuale spessori telediastolici e calcolo massa	77
3.3.8 Discussione risultati per spessori telediastolici e massa.....	81
3.4 GRANDEZZE ATRIO SINISTRO	82
3.4.1 Definizione e valori di riferimento del diametro dell'atrio sinistro	82
3.4.2 Acquisizione manuale diametri atrio sinistro.....	83
3.4.3 Discussione risultati ottenuti per LAD	85
3.4.4 Definizione del perimetro dell'atrio sinistro	86
3.4.5 Acquisizione manuale perimetri atrio sinistro	86
3.4.6 Discussione risultati ottenuti per LAP	88
3.4.7 Definizione e analisi dello strain dell'atrio sinistro.....	90
3.5 GRANDEZZE DELL'ANNULUS MITRALICO.....	93
3.5.1 Definizione e valori fisiologici del diametro dell'annulus mitralico.....	93
3.5.2 Acquisizione manuale diametri annulus mitralico	94
3.5.3 Discussione risultati ottenuti per MAD.....	96
3.5.4 Definizione e valori di riferimento della disgiunzione anulare mitralica	96
3.5.5 Acquisizione manuale della disgiunzione anulare mitralica	97
3.5.6 Discussione risultati ottenuti per MAD.....	99
3.5.7 Definizione e valori di riferimento del prolasso della valvola mitrale	99
3.5.8 Acquisizione manuale del prolasso della valvola mitrale	100
3.5.9 Rappresentazione risultati ottenuti per MVP	102
3.6 GRANDEZZE PARETE INFERO-BASALE.....	103
3.6.1 Definizione e valori fisiologici dello spessore della parete ventricolare.....	103
3.6.2 Acquisizione manuale dello spessore della parete infero-basale	104
3.6.3 Discussione dei risultati ottenuti per LVWTs	105
3.6.4 Definizione e valori di riferimento dell'angolo di MIRA.....	106

3.6.5	Acquisizione manuale dell'angolo di MIRA	107
3.6.6	Rappresentazione risultati ottenuti per angolo di MIRA	108
3.6.7	Definizione angolo MAIBA	109
3.6.8	Acquisizione manuale dell'angolo MAIBA	109
3.6.9	Rappresentazione risultati ottenuti per angolo MAIBA	111
3.7	CONCLUSIONI ACQUISIZIONE MANUALE	112
CAPITOLO 4 ANALISI DI CORRELAZIONE PER LA DEFINIZIONE DEL CURLING SEVERITY INDEX (CSI) ...		114
4.1	INTRODUZIONE	114
4.2	INDICE SEVERITA' CURLING DI LETTERATURA	115
4.3	ANALISI DI CORRELAZIONE	118
4.3.1	Introduzione all'analisi di correlazione	118
4.3.2	Correlazione DSC-diametro ventricolo sinistro	120
4.3.3	Correlazione DSC-massa ventricolo sinistro.....	121
4.3.4	Correlazione DSC-diametro atrio sinistro	121
4.3.5	Correlazione DSC-perimetro atrio sinistro.....	122
4.3.6	Correlazione DSC-diametro annulus mitralico	123
4.3.7	Correlazione DSC-MAD e DSC-MVP	124
4.3.8	Correlazione DSC-spessore telesistolico parete infero-basale.....	125
4.3.9	Correlazione DSC-angolo di MIRA	126
4.3.10	Correlazione DSC-angolo MAIBA	126
4.3.11	Ulteriori correlazioni significative tra grandezze.....	128
4.4	DEFINIZIONE DEL CURLING SEVERITY INDEX (CSI)	130
4.4.1	Selezione delle grandezze di interesse per la definizione del CSI	130
4.4.2	Definizione formula per il calcolo del CSI	131
4.5	ANALISI RISULTATI OTTENUTI PER IL CSI	135
4.5.1	Calcolo CSI per i diversi pazienti.....	135
4.5.2	Definizione range di riferimento per l'indice CSI.....	136
CAPITOLO 5 PRINCIPI TEORICI ALLA BASE DELL'IMPLEMENTAZIONE DI ALGORITMI SEMI-AUTOMATICI PER L'ACQUISIZIONE DELLE GRANDEZZE NELLE IMMAGINI ECOCARDIOGRAFICHE.....		140
5.1	INTRODUZIONE	140
5.2	DESCRIZIONE DEL TISSUE TRACKER.....	141
5.3	IDENTIFICAZIONE DEI FRAMI ES E ED	144
5.4	IDENTIFICAZIONE DEGLI SPESSORI TELEDIASTOLICI Pwd E IVSd E CALCOLO DELLA MASSA DEL VENTRICOLO	145
5.5	IDENTIFICAZIONE PERIMETRO ATRIO SINISTRO	146
5.6	MISURAZIONE SPESSORE LVWTs E ANGOLO DI MIRA	148
CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI.....		150

BIBLIOGRAFIA	153
SITOGRAFIA	161
LISTA DELLE FIGURE	162
LISTA DELLE TABELLE.....	168
LISTA DELLE ABBREVIAZIONI UTILIZZATE	170
RINGRAZIAMENTI.....	173

ABSTRACT

Il curling sistolico posteriore è stato descritto per la prima volta nel 1976 da Gilbert et al, come una particolare anomalia funzionale della parte posteriore dell'annulus mitralico, presente in pazienti con prolasso della valvola mitrale, che determina un movimento inusuale di questa regione sul miocardio adiacente. In particolare, in condizione fisiologiche il movimento dell'annulus mitralico è passivo ed è determinato dalla contrazione e dal rilassamento della muscolatura atriale e ventricolare adiacente. Come conseguenza di ciò, in condizioni normali la parte posteriore dell'annulus mitralico e il miocardio adiacente si muovono verso il basso e anteriormente durante la fase sistolica, in sincronia con il resto del ventricolo sinistro. In condizioni patologiche invece, e in particolar modo in presenza di disgiunzione anulare mitralica (MAD), la dinamica dell'annulus risulta disaccoppiata da quella del ventricolo sinistro. Possibile conseguenza è una ipermobilità di questa regione con generazione di curling sistolico posteriore.

Il curling sistolico posteriore è un fenomeno ancora poco analizzato e presentato in letteratura: al momento non esiste una descrizione completa degli effetti del curling sulla funzionalità cardiaca di un paziente e non sono presenti degli indici clinici o delle grandezze che permettano di valutarne la severità. Inoltre, bisogna evidenziare come la diagnosi di curling, al momento, si basi esclusivamente su una valutazione qualitativa da parte di uno specialista medico tramite l'osservazione di immagini ecocardiografiche di un paziente.

Gli obiettivi principali di questo lavoro di tesi sono, in primo luogo, quello di descrivere da un punto di vista qualitativo e quantitativo il fenomeno del curling e gli effetti che la sua presenza comporta sulla funzionalità cardiaca di un paziente. In particolare, questo obiettivo viene perseguito mediante l'acquisizione manuale di specifiche grandezze, morfologiche e funzionali, da immagini ecocardiografiche di pazienti con diagnosi "qualitativa" di curling. In secondo luogo, vengono proposte e descritte specifiche grandezze, misurate a livello della regione caratterizzata da ipermobilità e curling, potenzialmente utilizzabili per diagnosticare questa condizione patologica, con particolare attenzione alla definizione dell'angolo di MI-RA. Inoltre, viene eseguita un'analisi di correlazione tra le diverse grandezze misurate nelle immagini ecocardiografiche e l'unico indice di curling presente in letteratura, allo scopo di definire un indice di severità di curling (*Curling Severity Index CSI*) sesso-specifico basato su sei grandezze rappresentative della funzionalità cardiaca. Nella parte conclusiva di questa tesi vengono descritti brevemente i principi teorici alla base dell'implementazione di algoritmi che possano permettere l'automatizzazione del processo di acquisizione delle grandezze d'interesse da immagini ecocardiografiche, utili agli sviluppi futuri del lavoro qui presentato.

ABSTRACT

Posterior systolic curling was first described in 1976 by Gilbert et al, as a particular functional abnormality of the posterior mitral annulus present in patients with mitral valve prolapse, which determines an unusual movement of this region on the adjacent myocardium. Specifically, in physiological conditions mitral annulus movement is passive and is determined by the contraction and relaxation of the adjacent atrial and ventricular muscles. As a result, in normal conditions, the posterior mitral annulus and the adjacent myocardium move downwards and anteriorly during systole in sync with the rest of the left ventricle. On the contrary, in pathological conditions and, in particular, in presence of mitral annular disjunction (MAD), mitral annulus dynamic is decoupled from the one of the left ventricle. This can lead to a hypermobility of this region so generating posterior systolic curling.

Posterior systolic curling is a phenomenon still slightly analyzed and presented in literature: at present there is not a complete description of the effects of curling on the cardiac function of a patient and there are no clinical indices that allow to evaluate its severity. Moreover, it is important to underline that curling diagnosis is based exclusively on a qualitative evaluation by a medical specialist through observation of the echocardiographic images of a patient.

The main objectives of this thesis are, first, to describe from a qualitative and quantitative point of view the phenomenon of curling and the effects that its presence has on the cardiac function of a patient. This objective is principally pursued through the manual acquisition of specific morphological and functional parameters from echocardiographic images of patients with "qualitative" diagnosis of curling. Secondly, specific parameters are proposed, described and measured at the level of the region characterized by hypermobility and curling, potentially usable to diagnose this pathological condition with paying particular attention to the definition of the MIRA angle. In addition, a correlation analysis is performed between the different parameters measured in echocardiographic images and the single curling index found in the literature, to define a sex-specific curling severity index (Curling Severity Index CSI), based on six sizes representative of cardiac function. The final part of this thesis is a brief description of the theoretical principles underlying the implementation of algorithms that can allow the automation of the acquisition of specific parameters from echocardiographic images.

INTRODUZIONE

La valvola mitrale è una delle quattro valvole cardiache, situata tra atrio e ventricolo sinistro, che permette al sangue di fluire dall'atrio al ventricolo durante la diastole e separa completamente le due camere cardiache durante la fase sistolica impedendo il flusso retrogrado di sangue. Essa è una struttura complessa e dinamica, costituita dall'accoppiamento di quattro diverse sottostrutture: l'annulus mitralico, i lembi valvolari, le corde tendinee e i muscoli papillari. La normale funzionalità della valvola mitrale dipende dall'integrità strutturale e funzionale delle singole sottostrutture e dalla loro corretta interazione.

In condizioni fisiologiche il movimento dell'annulus mitralico è passivo ed è determinato dalla contrazione e dal rilassamento della muscolatura atriale e ventricolare adiacente. Come conseguenza di ciò, in condizioni normali la parte posteriore dell'annulus mitralico e il miocardio adiacente si muovono verso il basso e anteriormente durante la fase sistolica, in sincronia con il resto del ventricolo sinistro.

In condizioni patologiche invece, e in particolar modo in presenza di disgiunzione anulare mitralica (MAD), la dinamica dell'annulus risulta disaccoppiata da quella del ventricolo sinistro e questo può portare ad una ipermobilità di questa regione con conseguente generazione di curling sistolico posteriore.

Il curling sistolico posteriore è stato descritto per la prima volta da Gilbert et al nel 1976, come una particolare anomalia funzionale della parte posteriore dell'annulus mitralico, presente in pazienti con prolasso della valvola mitrale, che determina un movimento inusuale di questa regione sul miocardio adiacente (“*unusual systolic curling*”). Tuttavia, il curling sistolico posteriore è una condizione ancora poco analizzata e presentata in letteratura: infatti al momento, in ambito clinico, non è presente una descrizione completa e dettagliata degli effetti indotti dalla presenza di curling sulla funzionalità cardiaca di un paziente e non esistono degli indici clinici o delle grandezze specifiche che permettano la diagnosi e la valutazione della severità. Inoltre, bisogna evidenziare come la diagnosi di curling, al momento, si basi esclusivamente su una valutazione qualitativa da parte di uno specialista medico tramite l'analisi di immagini ecocardiografiche di un paziente.

Il seguente lavoro di tesi può essere sostanzialmente suddiviso in tre sezioni principali: una prima sezione più teorica comprendente i capitoli 1 e 2, una seconda sezione più applicativa che comprende i capitoli 3 e 4 e infine una sezione finale *ibrida* teorico-pratica, rappresentata dal capitolo 5.

Nel capitolo 1, viene fornita una breve descrizione dell'anatomia delle diverse sottostrutture che costituiscono la valvola mitrale, in particolare annulus mitralico, lembi valvolari, corde tendinee e muscoli papillari, con l'obiettivo di contestualizzare la regione anatomica di interesse e fornire dei riferimenti e una specifica terminologia essenziali per la corretta e completa comprensione delle analisi che verranno presentate nel corso del presente lavoro di tesi. Inoltre, viene descritta sia da un punto di vista qualitativo che da un punto di vista quantitativo la dinamica che caratterizza le diverse sottostrutture anatomiche della valvola mitrale, focalizzando l'attenzione su quella dell'annulus mitralico e dei lembi valvolari. In particolare, lo scopo è quello di fornire dei riferimenti teorici che consentano, in primo luogo, di comprendere la genesi e le caratteristiche principali delle anomalie morfologiche e funzionali che si sviluppano ai danni delle diverse sottostrutture della valvola mitrale e in secondo luogo, che permettano di confrontare la dinamica della valvola mitrale in condizioni sane e in presenza di patologie.

Nel capitolo 2, l'attenzione viene focalizzata sulla descrizione delle principali anomalie morfologiche e funzionali che possono caratterizzare la valvola mitrale. Nello specifico vengono presentati il prolasso della valvola mitrale (MVP), la disgiunzione anulare mitralica (MAD) e il curling sistolico posteriore. Gli obiettivi di questo capitolo sono, in primo luogo, quello di fornire una descrizione teorica delle anomalie precedentemente elencate con la presentazione delle possibili cause che portano alla loro genesi e le conseguenti variazioni a livello dell'anatomia, della dinamica e della funzionalità delle diverse sottostrutture costituenti la valvola mitrale. In secondo luogo, vengono presentate le principali tecniche, riportate in letteratura o utilizzate in ambito clinico, che permettono di diagnosticare e misurare la severità delle diverse condizioni patologiche.

Nel capitolo 3, vengono descritte le principali grandezze ecocardiografiche che in letteratura e in ambito clinico vengono utilizzate per la valutazione della funzionalità cardiaca di un paziente, suddivise sulla base del distretto anatomico di appartenenza, ossia ventricolo sinistro, atrio sinistro, annulus mitralico e parete infero-basale del ventricolo sinistro. Successivamente l'attenzione è posta sulle misure delle diverse grandezze acquisite manualmente da quattro diversi operatori da immagini ecocardiografiche di sette pazienti. Di questi, cinque presentano qualitativamente curling sistolico posteriore e due sono in condizioni sane e utilizzati come pazienti di controllo. In particolare, l'obiettivo principale di questo capitolo è quello di descrivere sia da un punto di vista qualitativo che quantitativo gli effetti indotti dalla presenza di

curling sistolico posteriore sulla funzionalità cardiaca di un paziente. Infatti, in letteratura non è presente una descrizione dettagliata del curling e delle conseguenze causate dalla sua presenza sulle diverse grandezze anatomiche e funzionali caratterizzanti la funzionalità cardiaca. Perciò attraverso l'osservazione e l'analisi delle misurazioni eseguite per ognuna delle grandezze descritte sono proposti dei commenti preliminari. Inoltre, in questo capitolo, sono presentate alcune grandezze potenzialmente utili alla diagnosi del curling e alla valutazione della sua severità, con particolare attenzione all'angolo di MIRA, definito specificatamente nella regione caratterizzata da ipermobilità e da curling.

Nel capitolo 4, dopo aver introdotto l'unico indice presente in letteratura per la valutazione della severità del curling (DSC), sulla base delle misure acquisite manualmente nel capitolo precedente viene eseguita un'analisi di correlazione tra l'indice stesso e le diverse grandezze utilizzate per la valutazione della funzionalità cardiaca. In particolare, l'analisi eseguita vuole individuare le grandezze che presentano una maggiore correlazione con il curling e cerca di capire e spiegare quali potrebbero essere i motivi alla base della correlazione. Infatti, l'obiettivo è quello di identificare quali potrebbero essere le grandezze più significative da valutare nelle immagini ecocardiografiche di un paziente per diagnosticare il curling sistolico posteriore. Nella seconda parte del capitolo, sulla base dei coefficienti di correlazione calcolati per le diverse grandezze e dei range fisiologici di letteratura viene definito un indice di severità di curling (*Curling Severity Index* CSI) sesso-specifico, per valutare la condizione clinica di un paziente sulla base del valore assunto da sei grandezze di interesse. Inoltre, testando l'indice CSI sui pazienti a disposizione è possibile definire dei range di riferimento. Bisogna evidenziare fin da subito, che l'analisi di correlazione condotta per la definizione dell'indice CSI è stata eseguita su un campione ristretto e non omogeneo di pazienti; perciò, tra gli sviluppi futuri del lavoro risulta senz'altro necessario lo svolgimento di un'analisi più approfondita per valutare l'affidabilità dell'indice.

Nel capitolo conclusivo vengono presentati brevemente i principi teorici alla base della possibile implementazione di algoritmi che possano essere utilizzati per automatizzare l'acquisizione delle grandezze ecocardiografiche, rendendola quanto più possibile indipendente dall'operatore. Si evidenzia come l'automatizzazione del processo di acquisizione delle grandezze ecocardiografiche risulti essenziale, in primo luogo per aumentare la velocità del processo ed inoltre per migliorare la precisione nell'acquisizione. In particolare, l'attenzione viene focalizzata principalmente sull'automatizzazione delle grandezze che sono presenti

all'interno della formula dell'indice CSI. Bisogna evidenziare fin da subito, come in questo capitolo non verranno descritti tutti gli step tecnici che possono essere seguiti per l'implementazione degli algoritmi semi-automatici. Infatti, l'obiettivo è esclusivamente quello di descrivere le idee e i principi che possono essere utilizzati per realizzare gli algoritmi e rappresentare i risultati che possono essere ottenuti dal loro utilizzo.

CAPITOLO 1

ANATOMIA E DINAMICA DELLA VALVOLA MITRALE

1.1 INTRODUZIONE

La valvola mitrale, anche chiamata valvola bicuspide, è una delle quattro valvole cardiache ed è situata tra l'atrio sinistro (LA) e il ventricolo sinistro (LV).

La valvola mitrale in soggetti sani è una struttura dinamica che permette al sangue di fluire dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro durante la diastole e separa completamente le due camere cardiache durante la fase sistolica impedendo il flusso retrogrado di sangue.

L'apparato mitralico è una struttura complessa costituita da quattro sottostrutture: l'annulus mitralico (MA), un anello di tessuto connettivo a forma di sella che supporta i due lembi valvolari (anteriore e posteriore). I lembi valvolari sono ancorati tramite una rete di corde fibrose, denominate corde tendinee, a due muscoli papillari (anteriore e posteriore) che protrudono dalla parete del ventricolo sinistro.

La normale funzionalità della valvola mitrale dipende dall'integrità strutturale e funzionale delle singole sottostrutture e dalla loro corretta interazione.

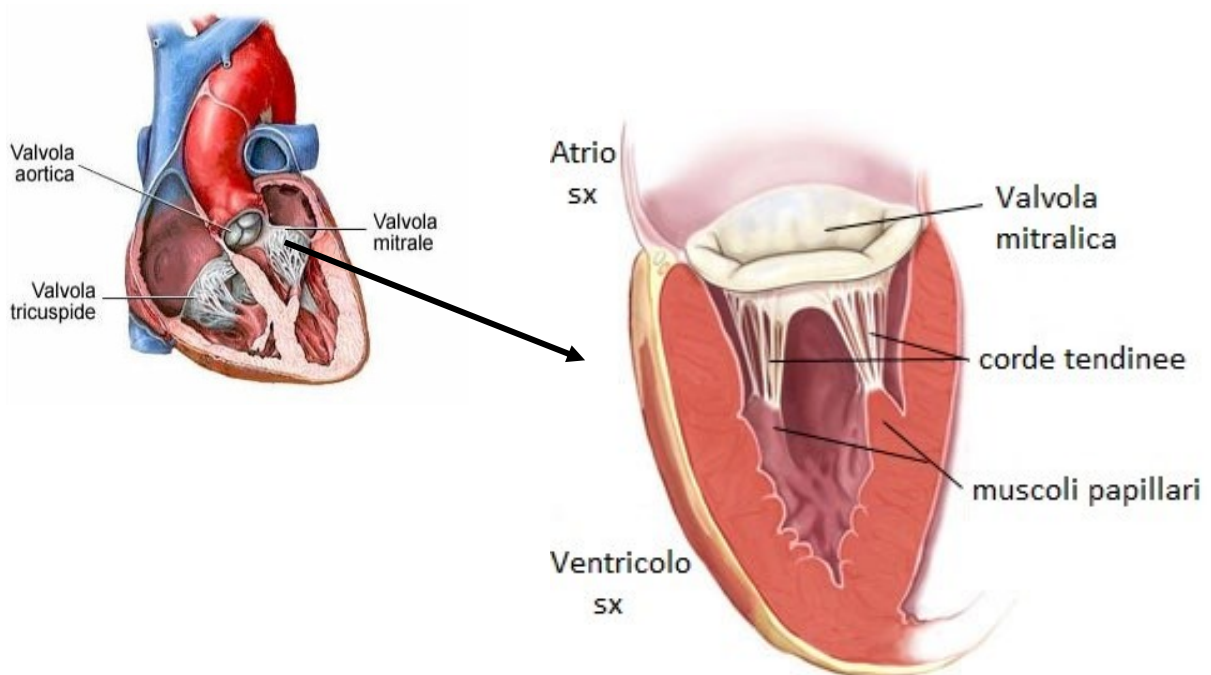


Figura 1: la valvola mitrale e la sua collocazione anatomica

1.2 ANNULUS MITRALICO

1.2.1 Anatomia dell'annulus mitralico

L'annulus mitralico è una struttura flessibile costituita da tessuto fibroso e muscolare che unisce atrio e ventricolo sinistro e sulla quale si inseriscono direttamente i lembi valvolari. [1-5-8]

In una visione bidimensionale (2D) l'annulus mitralico sembra avere durante la fase sistolica la forma di una "D" (*D-shaped*): in particolare la componente *rettilinea* è convenzionalmente chiamata annulus anteriore perché orientata nella direzione antero-mediale; viceversa, la componente *curvilinea* è denominata annulus posteriore perché orientata nella direzione postero-laterale.

In una visione tridimensionale (3D) invece, l'annulus mitralico assume una forma a sella o a paraboloide iperbolico. I picchi della sella, ovvero i punti più distanti dall'apice ventricolare, sono il cosiddetto "*saddle horn*" (SH) sulla parte mediana dell'annulus anteriore e il punto diametralmente opposto sull'annulus posteriore (P2): la distanza tra i due massimi definisce il diametro anteroposteriore. I due minimi della sella invece, sono collocati antero-lateralmente e postero-medialmente in prossimità delle due commissure e la loro distanza determina il diametro commissurale. Questa morfologia non planare dell'annulus mitralico è in grado di diminuire gli stress meccanici che sono esercitati sui lembi della valvola mitrale durante la fase sistolica.

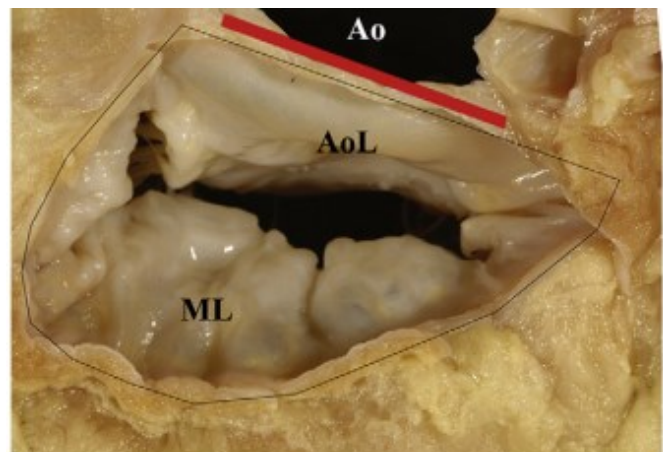
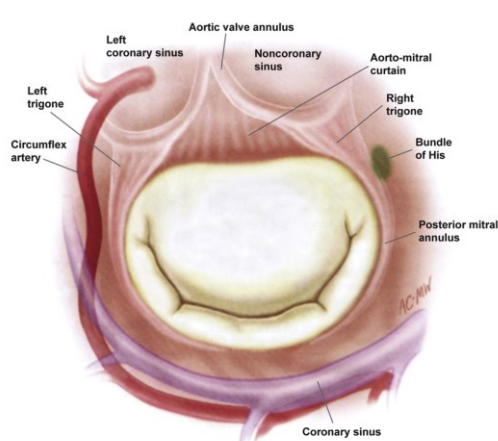


Figura 2: configurazione a "D" dell'annulus mitralico (*D shaped*)

Si può evidenziare che all'aumentare dell'accentuazione della forma a sella della valvola mitrale, che viene definita mediante il rapporto tra l'altezza anulare in corrispondenza del saddle horn (h) e la larghezza intercommissurale (w), si verifica una maggiore attenuazione dello stress agente sui lembi valvolari durante la fase sistolica.

In particolare, un'analisi agli elementi finiti ha permesso di osservare il verificarsi della massima attenuazione dello stress sui lembi valvolari in presenza di un rapporto h/w superiore a 0.2. [27]

Viene riportato, nella figura 3, il valore di picco dello stress applicato sui lembi valvolari durante la fase sistolica in funzione del rapporto h/w .

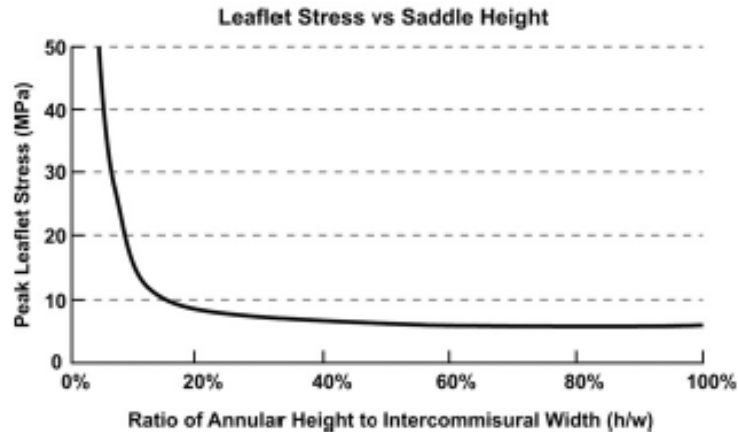


Figura 3: rappresentazione dello stress applicato sui lembi valvolari in funzione del rapporto h/w

L'annulus anteriore presenta due ispessimenti fibrosi: il trigono fibroso destro che si trova nel punto di incontro della valvola mitrale con la valvola tricuspide (in corrispondenza del setto membranoso atrio-ventricolare), e il trigono fibroso sinistro che invece è situato nel punto di contatto dell'annulus mitralico con la base della cuspidi coronarica sinistra della valvola aortica. L'annulus anteriore non è perfettamente distinguibile anatomicamente in quanto si estende tra i due trigoni fibrosi ed è in continuità diretta con l'annulus aortico (la confluenza dell'annulus mitralico con quello aortico viene denominata "aortomitral curtain"). Inoltre, esso è la porzione più rigida dell'annulus mitralico in quanto è ancorato ai trigoni fibrosi ed è costituito da fibre orientate parallelamente all'annulus stesso.

L'annulus posteriore è la parte più contrattile e meno rigida dell'annulus mitralico e per questo durante il ciclo cardiaco è soggetto a movimenti più marcati. Per circa metà della sua estensione presenta una scarsa quantità di tessuto fibroso e consiste di una banda molto sottile di tessuto connettivo. Inoltre, dal punto di vista anatomico non è delimitato da strutture fibrose e separa la muscolatura dell'atrio sinistro da quella del ventricolo, agendo da perno per l'ancoraggio del lembo posteriore.

L'annulus ha solitamente un'area compresa tra i 5 cm^2 e gli 11 cm^2 (7 cm^2 di media).

Viene rappresentata, nella figura 4, un'immagine istologica di una sezione dell'annulus mitralico in cui viene posta principalmente l'attenzione sulla parte posteriore, con l'obiettivo di

evidenziare le relazioni anatomiche dell'annulus con le strutture ad esso adiacenti. Esso infatti, è in relazione con la cresta del ventricolo sinistro esternamente mentre internamente è in relazione con la giunzione presente tra atrio sinistro e il lembo valvolare posteriore (“*LA-PML junction*”).

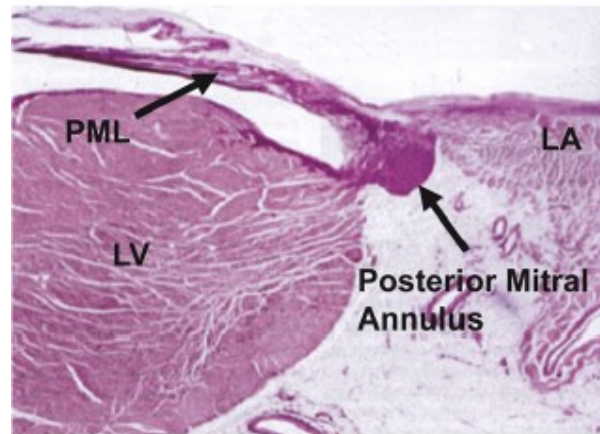


Figura 4: rappresentazione istologica di una sezione dell'annulus mitralico

Durante il ciclo cardiaco si osservano delle modifiche nella forma dell'annulus mitralico: in particolare esso è pressoché circolare durante la fase diastolica mentre durante la fase sistolica assume la forma di una sella non planare in sincronia con la chiusura della valvola mitrale.

L'annulus subisce inoltre una variazione dell'area durante il ciclo cardiaco: in particolare assume valore massimo nella fase finale della diastole e un valore minimo nella parte finale della sistole, e questo favorisce sia il riempimento del ventricolo sinistro nella prima fase sia la chiusura della valvola nella seconda fase. [8]

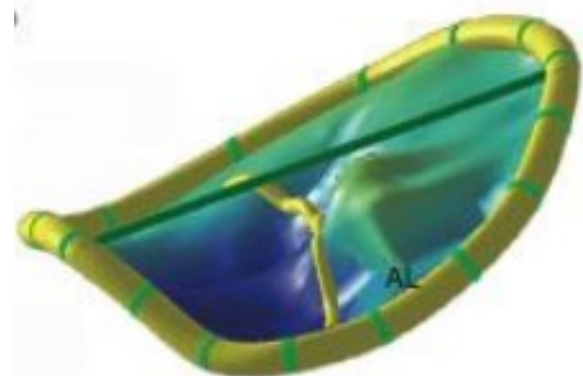


Figura 5: configurazione a sella dell'annulus mitralico

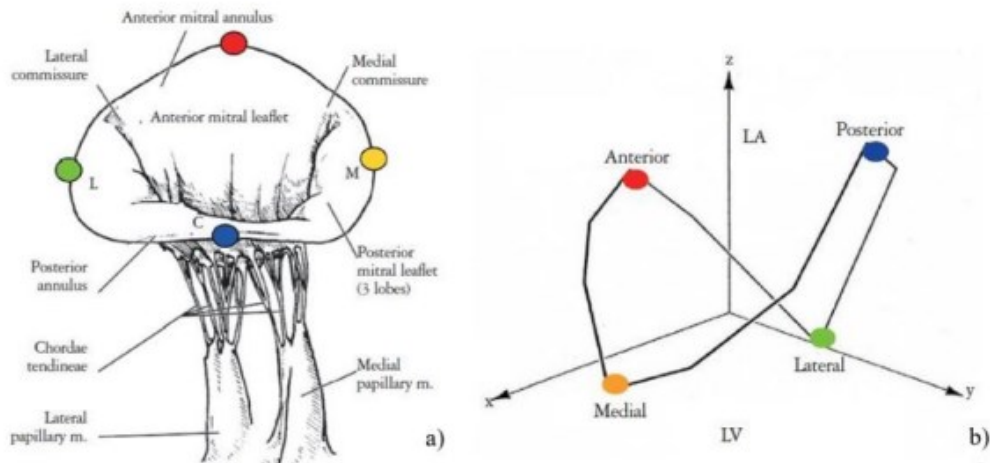


Figura 6: rappresentazione dei picchi e dei punti di minimo nella configurazione a sella dell'annulus

1.2.2 Analisi qualitativa della dinamica dell'annulus mitralico

Durante il ciclo cardiaco l'annulus mitralico è soggetto a movimenti diversificati e complessi che sono determinati dalla contrazione e dal rilassamento della muscolatura atriale e ventricolare e dal movimento della radice aortica. In particolare, da un punto di vista qualitativo possono essere descritte tre diverse tipologie di movimento [1]: una contrazione circonferenziale (“*sphincteric-like contraction*”), un moto di traslazione (“*translation motion*”) e un ripiegamento dell'annulus (“*annular folding*”).

- La contrazione circonferenziale dipende esclusivamente dalla dinamica dell'annulus posteriore ed è facilitata dalla flessibilità e dalla mancanza di continuità strutturale caratterizzanti l'annulus. Tale tipologia di movimento comporta una riduzione dell'area dell'annulus del 20/30 %; in particolare la diminuzione della dimensione del diametro anteriore-posteriore contribuisce all'avvicinamento dei margini liberi dei lembi valvolari nella fase precedente all'innalzamento della pressione ventricolare, e questo facilita la coaptazione dei lembi stessi con conseguente chiusura della valvola.
- Il moto di traslazione in direzione apice-base è dovuto alla contrazione delle miofibre sub-endocardiche e sub-epicardiche ed è strettamente legato al riempimento e allo svuotamento ventricolare e atriale. In particolare, durante la diastole l'annulus mitralico si allontana dall'apice del ventricolo sinistro e questa traslazione promuove il riempimento del ventricolo stesso, mediante il volume di sangue che precedentemente era presente all'interno dell'atrio sinistro e che attraversa la valvola mitrale.

Il seguente rilassamento atriale riporta l'annulus nella posizione originaria: l'atrio sinistro allargandosi subisce una caduta di pressione che comporta un aumento del ritorno venoso polmonare.

Durante la fase sistolica invece, la contrazione delle fibre longitudinali del ventricolo sinistro conduce ad uno spostamento dell'annulus verso l'apice del ventricolo sinistro, favorendo l'eiezione del sangue nel tratto aortico.

Nel moto di traslazione lo spostamento dell'annulus anteriore e posteriore non è lo stesso: infatti la porzione anteriore è legata al tratto aortico e perciò il suo movimento è inferiore rispetto a quello della porzione posteriore.

- Il ripiegamento dell'annulus sull'asse intercommissurale è definito come un'accentuazione della configurazione a sella che si verifica durante la fase sistolica e che provoca l'avvicinamento dei poli anteriore e posteriore dell'annulus mitralico. Questa modifica conformazionale ha lo scopo di evitare la distorsione dei lembi valvolari, di limitare lo stress sistolico agente su di essi aumentando la loro curvatura e inoltre di favorire la coaptazione.

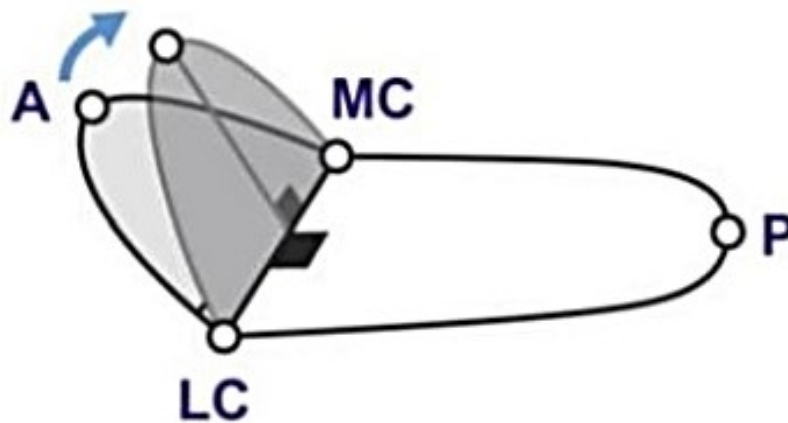


Figura 7: ripiegamento dell'annulus mitralico sull'asse intercommissurale durante la sistole

Sono stati descritti due possibili meccanismi, in grado di determinare il ripiegamento dell'annulus mitralico, durante la fase sistolica [27].

Nel primo meccanismo, si ipotizza che l'espansione del tratto aortico durante la fase sistolica possa indurre il ripiegamento dell'annulus mitralico mediante lo spostamento della "aortomitral curtain" in direzione posteriore, così che essa si allontani dal tratto aortico.

Un secondo meccanismo è stato proposto a partire dall'analisi di immagini ottenute da risonanza magnetica cardiaca. In particolare, secondo questa ipotesi, la contrazione del ventricolo sinistro causa uno spostamento dell'intero annulus mitralico verso l'apice del ventricolo sinistro. Tuttavia, il valore dello spostamento per le porzioni anteriore e posteriore dell'annulus mitralico non è il medesimo. Infatti, essendo l'annulus anteriore legato al tratto aortico, subisce uno spostamento inferiore rispetto alla parte posteriore. Per compensare questa differenza l'annulus tende a ripiegarsi sull'asse intercommissurale, così che la sua porzione anteriore pos-

sa muoversi posteriormente. Questo movimento permette un avvicinamento dei poli anteriore e posteriore dell'annulus mitralico.

Viene riportata, nella figura 8, una rappresentazione schematica della ricostruzione del tratto aortico e dell'annulus mitralico ottenuta mediante risonanza magnetica cardiaca [27]. La visione laterale rappresenta i movimenti di traslazione e di ripiegamento dell'annulus mitralico.

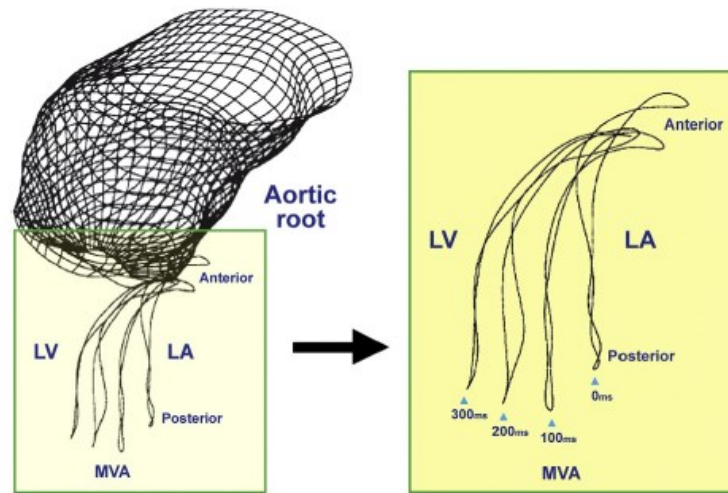


Figura 8: rappresentazione di una ricostruzione del tratto aortico e dell'annulus, realizzata mediante immagini MRI e rappresentazione dei movimenti di traslazione e ripiegamento dell'annulus

Note:

Dalle figure soprariportate, si può notare che mentre l'intero annulus mitralico trasla nella direzione dell'apice del ventricolo sinistro, la parte anteriore tende a "ripiegarsi" perché è legata al tratto aortico.

1.2.3 Analisi quantitativa della dinamica dell'annulus mitralico

Da un punto di vista quantitativo Mihaila et al [2] hanno studiato le variazioni di forma e dimensione della valvola mitrale durante il ciclo cardiaco in soggetti sani. Per semplicità sono, di seguito, riportate le abbreviazioni che vengono utilizzate nel corso della successiva trattazione:

- ALPM anterolaterale–posteromediale (*anterolateral-posteromedial*)
- AP anteriore–posteriore (*anterior-posterior*)
- ED fine diastole (*end diastole*)
- EDF riempimento diastolico iniziale (*early diastolic filling*)
- ES fine sistole (*end systole*)
- LA atrio sinistro (*left atrium*)
- LDF riempimento durante la fase finale della diastole (*late diastolic filling*)
- LV ventricolo sinistro (*left ventricle*)

- MA annulus mitralico (*mitral annulus*)
- MAC circonferenza dell'annulus mitralico (*mitral annulus circumference*)
- MAA area dell'annulus mitralico (*mitral annulus area*)
- MS fase centrale della sistole (*mid systole*)
- MVC chiusura della valvola mitrale (*mitral valve closure*)
- SphI indice di sfericità (*sphericity index*)

Vengono riportati nella tabella 1 i valori ottenuti per specifiche grandezze geometriche dell'annulus mitralico durante le diverse fasi del ciclo cardiaco [2]:

Fase ciclo cardiaco	Circonferenza [cm]	Area [cm ²]	Diametro AP [cm]	Diametro ALPM [cm]	Indice di sfericità
MVC	9.6 ± 1.0	6.0 ± 1.3	2.1 ± 0.3	3.4 ± 0.3	0.60 ± 0.08
MS	10.9 ± 1.2	8.1 ± 1.8	2.5 ± 0.3	3.8 ± 0.4	0.64 ± 0.07
ES	11.6 ± 1.1	9.3 ± 1.9	2.8 ± 0.3	3.9 ± 0.4	0.70 ± 0.08
EDF	10.9 ± 1.2	8.7 ± 1.8	2.8 ± 0.3	3.7 ± 0.5	0.76 ± 0.08
LDF	10.6 ± 1.1	8.2 ± 1.7	2.7 ± 0.7	3.7 ± 0.5	0.72 ± 0.08
ED	9.9 ± 1.4	7.1 ± 1.7	2.4 ± 0.3	3.6 ± 0.5	0.67 ± 0.07

Tabella 1: valori assunti da diverse grandezze, caratteristiche della valvola mitrale, durante le diverse fasi del ciclo cardiaco

I risultati riportati nella tabella 1 e nella figura 9 permettono di descrivere da un punto di vista quantitativo alcune caratteristiche salienti della dinamica dell'annulus mitralico. In particolare, si può evidenziare che:

- La riduzione dell'area dell'annulus mitralico comincia prima dell'inizio della sistole del LV (in parallelo alla contrazione del LA) e raggiunge il suo massimo in corrispondenza della MVC;
- Le dimensioni di MAA e AP presentano significative variazioni durante tutte le fasi del ciclo cardiaco, mentre le dimensioni di MAC e ALPM e l'indice di sfericità rimangono pressoché costanti durante la diastole;
- MA raggiunge la sua dimensione e indice di sfericità minimi in corrispondenza di MVC e i loro valori aumentano successivamente durante la sistole del LV;

- Il massimo valore di MAA è misurato in corrispondenza di ES, mentre il massimo valore dell'indice di sfericità della valvola mitrale si verifica in corrispondenza di EDF.

Per una migliore comprensione dei risultati riportati in tabella e dei commenti soprariportati, vengono rappresentati nella figura 9 gli andamenti delle varie grandezze descritte (MAC, MAA, diametro AP, diametro ALPM, SphI) nelle diverse fasi del ciclo cardiaco (MVC, MS, ES, EDF, LDF, ED) [2].

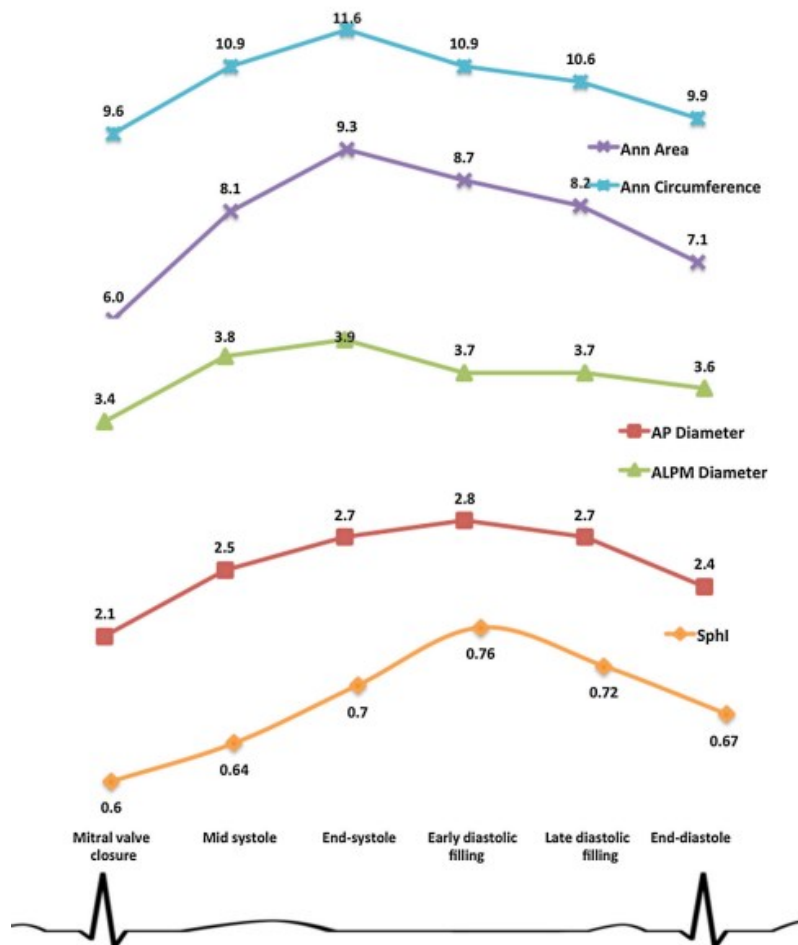


Figura 9: andamento nelle diverse fasi del ciclo cardiaco di circonferenza, area, diametro AP, diametro ALPM, indice di sfericità dell'annulus mitralico

1.3 LEMBI VALVOLARI

1.3.1 Anatomia dei lembi valvolari

La valvola mitrale presenta due lembi valvolari, l'uno disposto anteriormente e perciò chiamato lembo anteriore e l'altro posteriormente denominato lembo posteriore. Proprio per questa sua caratteristica morfologica la valvola mitrale viene anche definita valvola bicuspidale. La funzione principale dei due lembi valvolari è quella di permettere il riempimento del ventricolo-

lo sinistro durante la fase diastolica e impedire il passaggio di sangue durante la fase sistolica. I due lembi originano dalla porzione interna dell'annulus mitralico, si incontrano a livello delle due commissure posteromediale e anterolaterale e si sviluppano verso il margine libero, dove avviene in fase di chiusura della valvola la sovrapposizione tra i lembi nel punto di coaptazione. [5-8]

Il lembo posteriore (detto anche *ventricolare, parietale, minore o posterolaterale*) ha la forma di una semiluna e una lunghezza radiale relativamente corta rispetto a quello anteriore. È fissato a due terzi della circonferenza anulare ma copre circa un terzo dell'orifizio valvolare. Esso è diviso da due incisure in tre parti (*scallops*): un settore intermedio (P2), relativamente ampio e due settori più piccoli, commissurale anterolaterale e commissurale posteromediale (rispettivamente P1 e P3).

Il lembo anteriore (detto anche *aortico, settale, maggiore o anteromediale*) ha una forma triangolare, è più lungo e spesso. Copre circa due terzi dell'orifizio valvolare, si inserisce solo su un terzo della circonferenza anulare e si suddivide in tre porzioni non definite anatomicamente: A1, A2, A3. Esiste una continuità fibrosa tra il lembo anteriore mitralico e la valvola aortica in corrispondenza della cuspidi non coronarica.

I lembi valvolari sono separati a livello dell'annulus in corrispondenza delle due commissure: la commissura antero-laterale che collega A1 e P1 e la commissura postero-mediale che collega A3 e P3. Le commissure sono segmenti triangolari costituiti da alcuni millimetri di tessuto valvolare che garantiscono la continuità tra i 2 lembi.

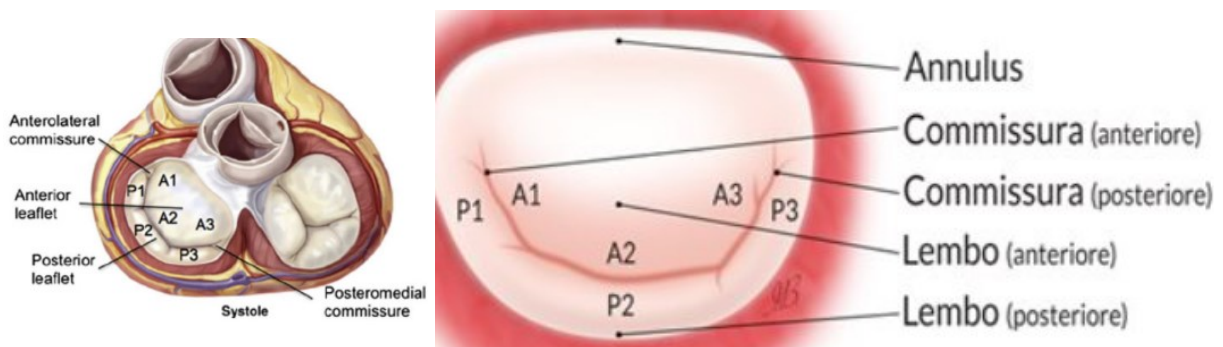


Figura 10: anatomia dei lembi valvolari anteriore e posteriore della valvola mitrale

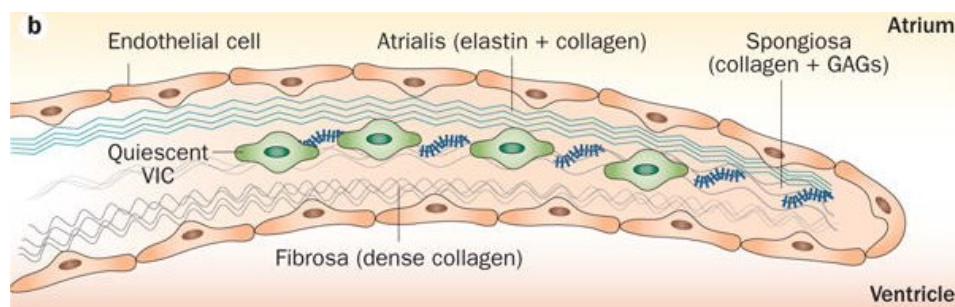
Nell'ambito dell'anatomia e della patologia della valvola mitrale la classificazione dei lembi valvolari che viene maggiormente utilizzata è quella di Carpentier. Essa si basa sull'osservazione, fatta da Carpentier negli anni Sessanta del Novecento, che il lembo posteriore della valvola mitrale presenta anatomicamente una divisione in tre segmenti ben definiti. Carpentier ha deciso di denominare i tre segmenti del lembo posteriore chiamandoli ciascuno con una sigla formata da una lettera, la P che sta per posteriore e un numero crescente da 1 a

3, andando dal segmento più anteriore a quello più posteriore. Quindi il segmento più anteriore del lembo posteriore è definito P1, il segmento adiacente P2, mentre quello più posteriore è denominato P3. Tuttavia, non essendo riconoscibile un'analoga distinzione in segmenti della superficie del lembo anteriore, Carpentier ha deciso di suddividere il lembo anteriore in tre segmenti dove ciascuno di essi rappresenta la porzione del lembo che durante la coaptazione entra in contatto con la riconoscibile struttura presente sul lembo posteriore. Quindi, adottando questo criterio la regione che entra in contatto con P1 è definita A1, la porzione intermedia del lembo anteriore che entra in coaptazione con P2 è definita A2, e infine la porzione di lembo anteriore che entra in contatto con P3 è denominata A3. La classificazione di Carpentier permette di definire sei diversi segmenti sulla valvola mitrale con una terminologia che, se condivisa, è la stessa da qualsiasi punto si osservi la valvola: visioni ecocardiografiche diverse TTE, TEE (che verranno discusse successivamente nel secondo capitolo della trattazione) e visione diretta da parte del chirurgo.

1.3.2 Istologia dei lembi valvolari

Istologicamente, il tessuto del lembo mitralico in un individuo adulto e sano è costituito da quattro strati distinti: la fibrosa (sulla superficie ventricolare), la spongiosa (lo strato intermedio), l'atrialis e il ventricularis [9]. Le cellule endoteliali coprono le superfici che si interfacciano con il sangue sia sulle superfici atriali che ventricolari.

- La fibrosa, che deve sopportare le sollecitazioni più elevate, è costituita da una fitta rete di fibre di collagene allineate che conferiscono stabilità meccanica alla struttura;
- La spongiosa consiste in una matrice di preteoglicani e glicosamminoglicani (GAGs) con la presenza di fibre di collagene meno organizzate, ed è inoltre ricca di proteine idrofile che garantiscono una perfetta tenuta tra i lembi valvolari;
- Gli strati atrialis e ventricularis, che si interfacciano rispettivamente con le cavità atriale e ventricolare, sono costituiti da una ricca rete di collagene ed elastina che può svolgere un ruolo importante nel rimodellamento e nell'adattamento dei lembi.



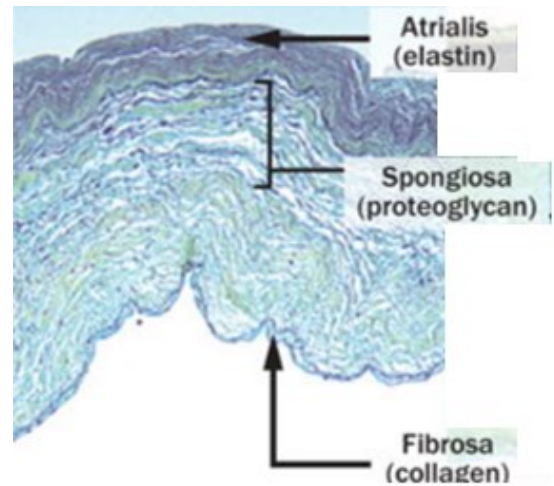
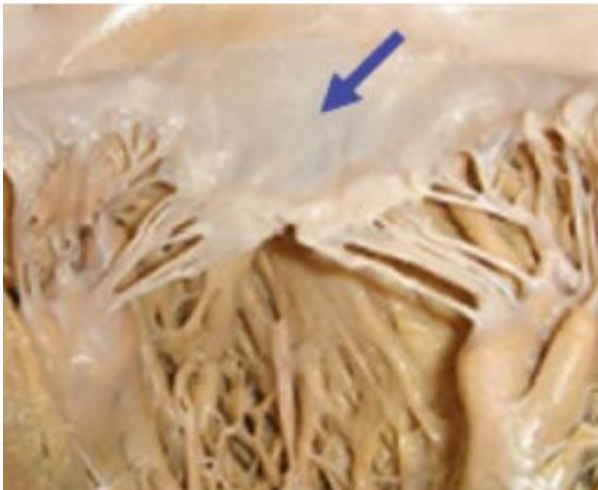


Figura 11: rappresentazione istologica dei lembi valvolari, con descrizione della stratificazione tissutale

Lo spessore di ogni strato tissutale varia spostandosi dal punto di origine del leaflet al margine libero: in particolare la fibrosa è lo strato caratterizzato da uno spessore maggiore in prossimità dell'annulus mitralico, mentre diventa sempre più sottile spostandosi verso il margine libero in corrispondenza del quale è totalmente assente. Viceversa, per quanto concerne la spongiosa e l'atrialis si ha un aumento dello spessore spostandosi verso il margine libero. In entrambi i lembi valvolari le cellule del muscolo cardiaco sono presenti vicino all'annulus.

Anche se i due leaflet presentano la medesima stratificazione tissutale lo spessore dei singoli strati è differente: infatti, il lembo valvolare anteriore dovendo sopportare dei carichi di intensità maggiore presenta uno spesso strato fibroso; viceversa, il lembo posteriore è più sottile e più flessibile.

Muovendosi dal punto di inserzione del leaflet verso il margine libero, il lembo posteriore presenta tre zone distinte: basale, liscia e ruvida (*“basal, clear e rough zones”*), mentre il lembo anteriore è diviso esclusivamente in regione liscia e ruvida.

La zona basale, presente esclusivamente a livello del lembo valvolare posteriore, è definita come la regione in cui il lembo è connesso alla giunzione atrioventricolare.

La regione centrale del leaflet è chiamata regione liscia ed è translucida perché non sono presenti le inserzioni cordali.

Infine, la zona ruvida, ossia quella più vicina al margine libero del leaflet, è la regione in cui sono collegate le corde tendinee e dove avviene la coaptazione dei due lembi valvolari durante la fase sistolica.

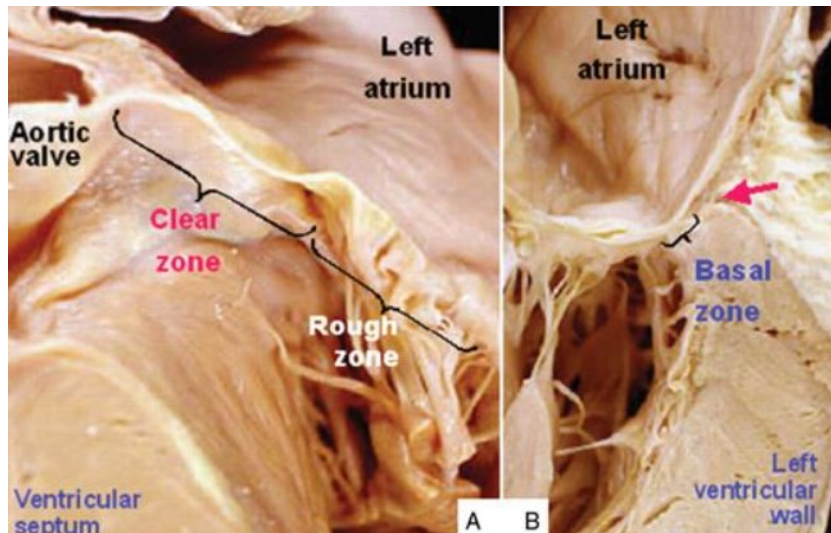


Figura 12: rappresentazione delle tre zone dei lembi valvolari (basal, clear, rough)

1.3.3 Dinamica dei lembi valvolari

Per analizzare la dinamica di apertura e chiusura dei lembi valvolari mitralici [3] è necessario definire la posizione “*neutra*” dei leaflet in relazione al piano dell’annulus mitralico. Essa può essere definita come la posizione dei lembi mitralici in cui la differenza di pressione tra atrio e ventricolo sinistro è nulla. Se l’annulus mitralico fosse un piano euclideo la posizione neutra dei leaflets sarebbe nel piano dell’annulus stesso (figura 13A). Tuttavia, a causa della configurazione a sella dell’annulus mitralico la posizione neutra non si trova nel piano dell’annulus ma al di sotto di esso (figura 13B).

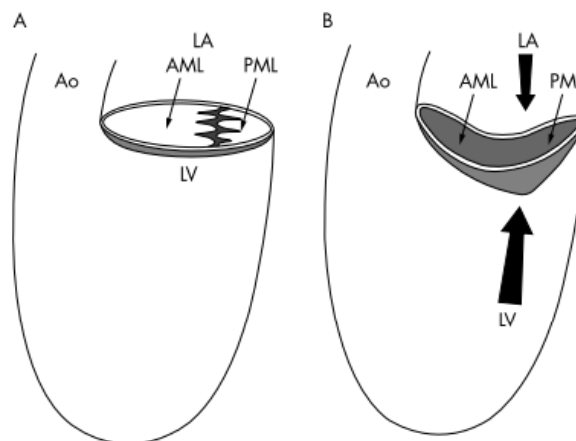


Figura 13: rappresentazione schematica della posizione neutra dei lembi valvolari

Nell’analisi della dinamica di apertura e chiusura dei lembi valvolari si parte perciò dalla posizione neutra, che si verifica nell’istante in cui la pressione del ventricolo sinistro è uguale a quella dell’atrio sinistro (*istante di crossover*), ossia nell’istante in cui si verifica l’apertura della valvola mitrale (Co nella figura 14).

I leaflet mitralici vengono spinti verso le pareti del ventricolo sinistro a causa di una rapida variazione nel gradiente di pressione presente tra atrio e ventricolo sinistro che si verifica durante la prima fase della diastole (O nelle figure 14 e 15).

Una volta che i lembi mitralici hanno raggiunto il loro massimo grado di separazione cominciano ad avvicinarsi prima che si verifichi il picco di flusso attraverso la valvola, fino a quando avviene la coaptazione dei loro margini liberi nella posizione neutra al di sotto del piano dell'annulus. I leaflet assumono la loro posizione neutra perché durante la diastasi atriale (ossia la fase di espansione e riempimento della camera cardiaca) il gradiente di pressione tra atrio e ventricolo sinistro è nullo o minimo (d nelle figure 14 e 15).

A questo punto, si osserva la contrazione dell'atrio sinistro al termine della diastasi atriale che porta ad un aumento del gradiente di pressione tra atrio e ventricolo, con conseguente nuova separazione e allontanamento tra i due lembi valvolari che si muovono verso le pareti del ventricolo sinistro. Il grado di apertura della valvola mitrale è minore durante la sistole atriale rispetto alla prima fase della diastole (O' nelle figure 14 e 15).

Nel momento in cui il gradiente diastolico di pressione tra atrio e ventricolo sinistro tende a zero verso la fase finale della sistole atriale, i lembi valvolari tendono nuovamente ad avvicinarsi verso la loro posizione neutra (Co' nelle figure 14 e 15). In questo istante avviene la coaptazione dei lembi, tuttavia non si verifica la completa e corretta chiusura della valvola.

In seguito, all'inizio della sistole del ventricolo sinistro si verifica un incremento del gradiente di pressione e una volta che questo ha superato un valore critico si assiste all'avvicinamento dei lembi valvolari al piano dell'annulus mitralico con completa chiusura della valvola (CI' nelle figure 14 e 15). Anche se la sistole del ventricolo sinistro non è necessaria per la coaptazione dei lembi mitralici al termine della sistole atriale, è proprio essa che causa una traslazione dei leaflet verso il piano dell'annulus mitralico e questo ha come effetto una chiusura completa della valvola.

In condizioni fisiologiche la distanza tra il punto di coaptazione dei lembi valvolari e il piano dell'annulus mitralico durante la fase sistolica è pari a circa 0.25 cm.

Per una migliore comprensione di quanto descritto precedentemente vengono riportati nella figura 14 gli andamenti delle curve di pressione aortica (AoP), del ventricolo (LVP) e dell'atrio sinistro (LAP) e del flusso attraverso la valvola aortica (Mitral Flow), in un ciclo cardiaco (figura 14). Inoltre, viene raffigurata la posizione dei lembi valvolari nelle varie fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale durante un ciclo cardiaco (figura 15).

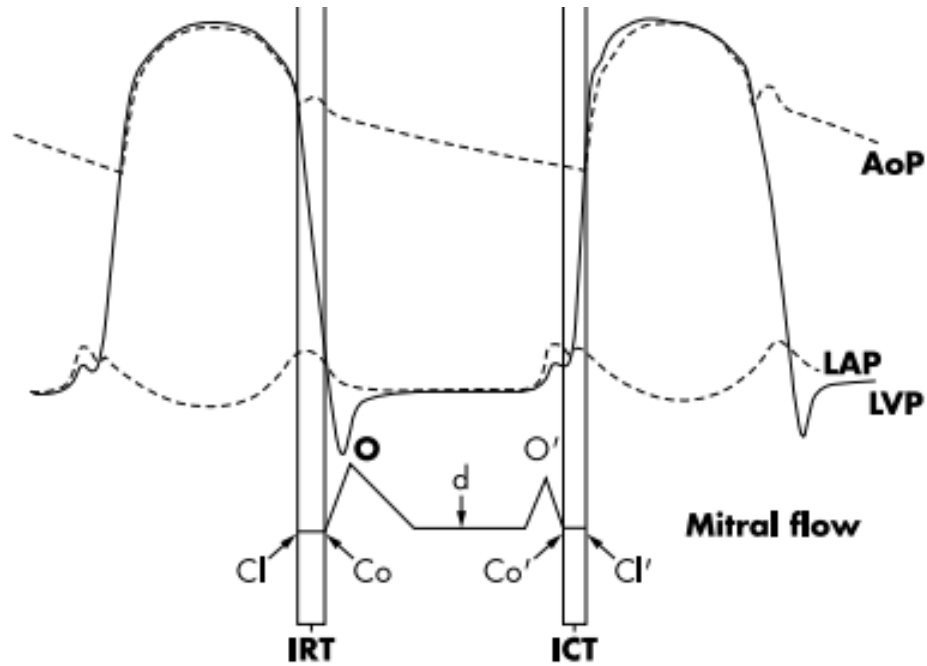


Figura 14: rappresentazione delle curve di pressione di atrio (LAP) e ventricolo sinistro (LVP), della pressione aortica(AoP), del flusso attraverso la valvola mitrale (Mitral flow), e descrizione delle diverse fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale in un ciclo cardiaco

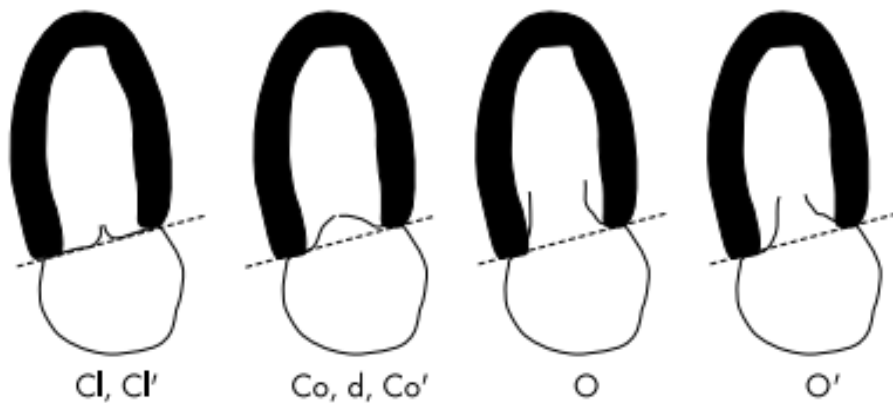


Figura 15: rappresentazione delle fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale, con riferimento alla posizione dei lembi valvolari e del punto di coaptazione

Riassumendo brevemente la dinamica di apertura e chiusura dei leaflet mitralici: il loro movimento è dato da una combinazione tra i movimenti indipendenti dei due lembi e il movimento dell'annulus valvolare. Durante la telesistole, ossia nella fase finale della sistole, i lembi mitralici collabiscono per un tratto di circa 2-3 mm. In questa fase del ciclo cardiaco il punto di coaptazione si trova nella sua posizione più vicina al piano dell'annulus valvolare senza comunque raggiungerlo. All'inizio della diastole i lembi si separano e velocemente si avvicinano alle pareti del ventricolo sinistro. Dopo aver raggiunto il maggiore livello di separazione i due lembi cominciano a muoversi verso il centro del ventricolo avvicinandosi tra loro, e

mantengono questa posizione durante il lento riempimento del ventricolo. A causa dello svuotamento atriale l'annulus mitralico si muove posteriormente.

La contrazione atriale determina una nuova separazione dei lembi seguita dopo il rilassamento atriale dalla chiusura della valvola. Durante la sistole ventricolare l'annulus mitralico si muove verso l'apice del ventricolo e la linea di coaptazione dei lembi si avvicina ad esso progressivamente.

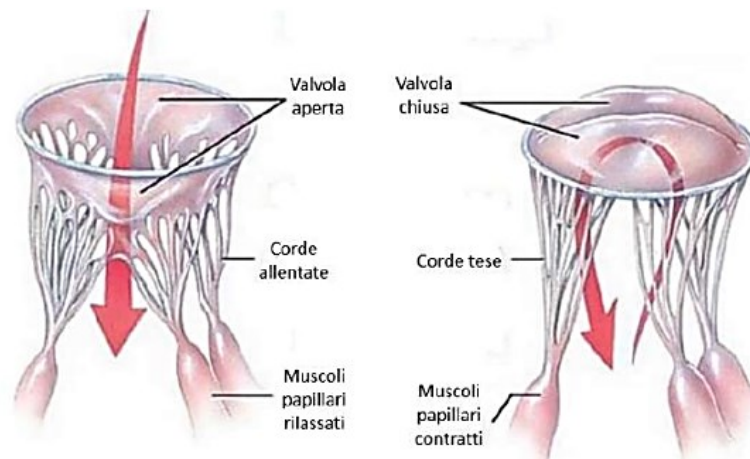


Figura 16: rappresentazione delle fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale

1.4 CORDE TENDINEE

Le corde tendinee sono costituite da tessuto connettivo fibroso principalmente contenente fibre di collagene ed elastina e collegano i lembi valvolari con i muscoli papillari [7]. Costituiscono un sistema di sospensione che permette di preservare la posizione e la tensione della valvola mitrale alla fine della fase sistolica. Circa 25 corde primarie originano dai muscoli papillari, progressivamente si suddividono per inserirsi nei lembi valvolari e vengono classificate in base al punto di inserzione tra il margine libero e la base dei lembi in: corde tendinee di I ordine, di II ordine e di III ordine.

- Corde tendinee di I ordine: dette anche *marginali*, originano dall'apice dei muscoli papillari e si inseriscono a livello del margine libero del leaflet; hanno la funzione di impedire durante la fase sistolica il prolasso in atrio sinistro del margine libero dei lembi e inoltre facilitano la chiusura della valvola assicurando il corretto punto di coaptazione;
- Corde tendinee di II ordine: dette anche *intermedie*, originano dall'apice dei muscoli papillari e si inseriscono sulla superficie ventricolare del leaflet; hanno la funzione di ancorare la valvola e di ridurre la tensione in eccesso sul tessuto valvolare. Di queste

fanno parte le corde principali, due per ogni muscolo papillare, che hanno la funzione di impedire che i lembi valvolari assumano l'aspetto a cupola.

- Corde tendinee di III ordine: dette corde *basali*, *murali* o *false*, originano direttamente dalla parete ventricolare, si inseriscono esclusivamente sul lembo posteriore (*murale*) nella sua porzione basale e contribuiscono principalmente al sostegno della sua parte centrale.

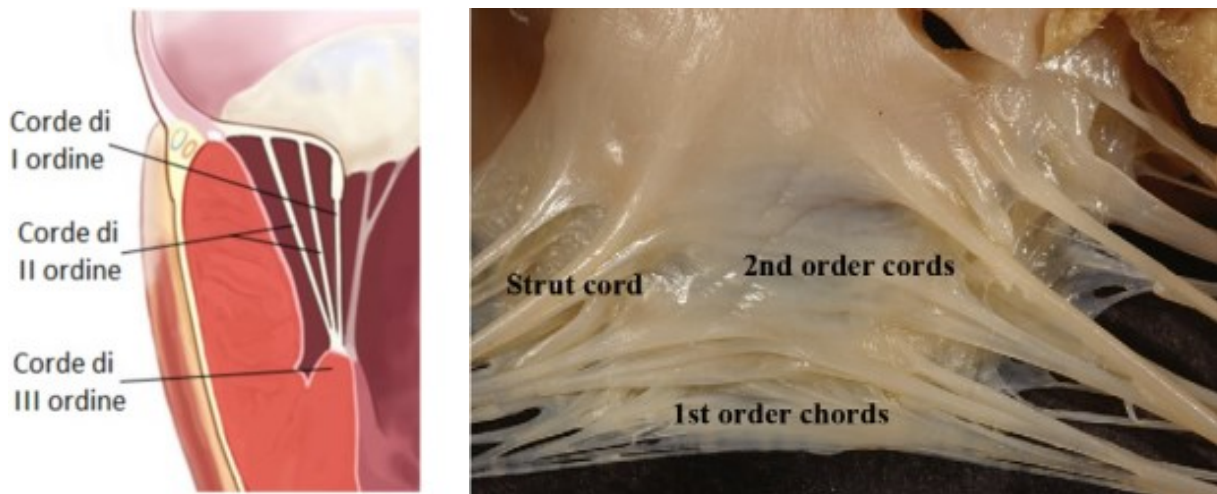


Figura 17: rappresentazione delle tre tipologie di corde tendinee

Le corde primarie sono più sottili e hanno un'estensibilità limitata che impedisce l'inversione del bordo del lembo. D'altra parte, le corde secondarie sono più spesse e hanno più elastina, il che le rende più estensibili.

Per quanto concerne la microstruttura le corde tendinee presentano esternamente un sottile layer di cellule endoteliali squamose che ricopre lo strato sottostante costituito da fibre elastiche; queste hanno la funzione di riportare le fibre di collagene dello strato più interno, dirette longitudinalmente, al loro stato "ondulato" una volta terminata la sistole.

1.5 MUSCOLI PAPILLARI

I muscoli papillari (PM) sono due: l'anteriore (o anterolaterale) e il posteriore (o posteromediale). Originano dal terzo apicale della parete libera del ventricolo sinistro [5].

Il muscolo papillare anterolaterale è solitamente più sottile ed è formato da un unico capo che protrude maggiormente nella cavità ventricolare e riceve sangue dalle arterie discendente anteriore e diagonale o da un ramo marginale dell'arteria circonflessa.

Il muscolo posteromediale è più corto, con più capi e con ampia base d'impianto alla parete libera del ventricolo. Riceve sangue solo da rami della coronaria destra o della circonflessa (a

seconda della dominanza) e pertanto è maggiormente suscettibile ai danni provocati da un infarto del miocardio.

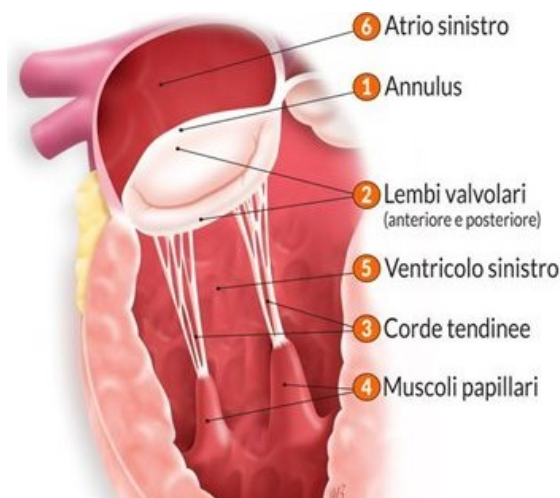


Figura 18: rappresentazione dell'anatomia dei muscoli papillari

La contrazione dei muscoli papillari ha l'obiettivo di controllare la distanza tra l'annulus mitralico e le punte dei muscoli stessi. I due muscoli si contraggono contemporaneamente ed il loro movimento è sincronizzato con quello del miocardio ventricolare: durante la sistole i papillari si contraggono e le corde tendinee vengono messe in tensione, durante la diastole i muscoli si rilassano e recuperano la loro posizione iniziale.

Da un lato, all'inizio della sistole la contrazione longitudinale della base del ventricolo sinistro avvicina l'intero muscolo papillare (base e punta) all'annulus. D'altra parte, in una seconda fase della sistole la contrazione isolata del PM riduce la lunghezza dei muscoli papillari e aumenta la distanza tra la punta del PM e l'annulus mitralico.

Durante la prima metà della sistole i muscoli papillari si avvicinano e si spostano contemporaneamente verso l'annulus mitralico a causa della contrazione longitudinale incontrastata della base del ventricolo sinistro. Poiché i lembi mitralici si spostano verso l'alto nella direzione dell'atrio, il muscolo papillare ha un movimento simmetrico e coordinato e mantiene distanze uguali tra le punte e i lembi evitando la distorsione dei lembi mitralici. Inoltre, allo stesso tempo, si verifica la contrazione e il ripiegamento anulare consentendo una precoce accentuazione della forma a sella dell'annulus mitralico.

Nel periodo sistolico medio e tardivo i corpi dei PM si contraggono e la punta del PM viene tirata verso il basso lontana dall'annulus e dai lembi, mantenendo entrambi i leaflet sotto tensione diretta e trattenimento posteriore per prevenire il movimento sistolico anteriore dei lembi e per evitare l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro da parte del lembo anteriore a vela.

In particolare, è stata evidenziata l'esistenza di un cosiddetto “*complesso a J*” costituito dalla parete ventricolare sinistra e dai PM che formano un lungo ramo discendente e un corto ramo ascendente rispettivamente.

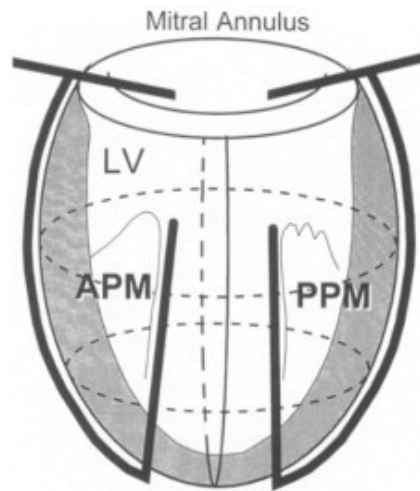


Figura 19: rappresentazione del complesso a J dei muscoli papillari

1.6 RIASSUNTO CHIUSURA DELLA VALVOLA MITRALE

La chiusura della valvola mitrale avviene mediante l'avvicinamento dei due lembi valvolari in un piano che si trova al di sotto del livello dell'annulus mitralico [6]. È importante evidenziare come la corretta chiusura della valvola possa avvenire esclusivamente in presenza di una corretta interazione tra le componenti valvolari, mentre un'anomalia a livello di una delle sottostutture può determinare una variazione nella fluidodinamica valvolare. Vengono, di seguito, riportati i principali eventi che si susseguono in fase di chiusura della valvola mitrale:

- riduzione della dimensione della circonferenza dell'annulus mitralico che si verifica principalmente a causa del movimento di contrazione circonferenziale (“*sphincteric-like contraction*”);
- contrazione del muscolo cardiaco che porta ad un aumento della pressione all'interno della camera ventricolare sinistra, con conseguente generazione di un gradiente di pressione tra atrio e ventricolo sinistro non nullo che determina la chiusura della valvola mitrale;
- movimento dei lembi mitralici che tendono ad allontanarsi tra di loro e a spostarsi verso le pareti del ventricolo sinistro, per poi avvicinarsi una volta raggiunto il loro massimo grado di separazione; a causa della contrazione atriale si osserva una nuova separazione dei lembi valvolari seguita dopo il rilassamento atriale dalla completa chiusura della valvola mitrale;

- contrazione dei muscoli papillari che ha come effetto l'aumento di tensione delle corde tendinee con lo scopo di evitare che la pressione ventricolare causi il prollasso dei lembi valvolari nell'atrio sinistro durante la fase sistolica.

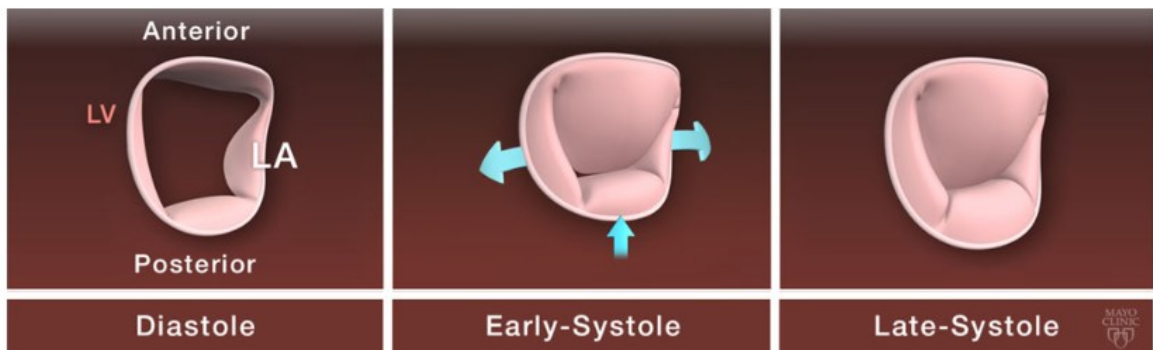


Figura 20: rappresentazione delle fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale durante il ciclo cardiaco

1.7 DESCRIZIONE GEOMETRICA VALVOLA MITRALE

Nella parte conclusiva di questo capitolo, vengono riportati nelle tabelle 2,3 e 4, i valori assunti da alcune grandezze caratteristiche della valvola mitrale, in condizioni fisiologiche [4].

Lembi valvolari		
Variabile geometrica	Descrizione	Range fisiologico
Lunghezza anteriore/posteriore [mm]	Distanza misurata tra i punti medi di annulus anteriore/posteriore e il punto di coaptazione	Anteriore: 21.2 ± 3.0^c Posteriore: 9.8 ± 2.0^c
Area anteriore/posteriore [mm ²]	Area del lembo anteriore/posteriore	Anteriore: 530 ± 210^b Posteriore: 380 ± 130^b
Altezze commissurali [mm]	Altezza misurata tra ogni margine libero commissurale e l'annulus	AL: 5-13 PM: 4-12 ^c
Angoli leaflets [°]	Angoli generati tra il lembo anteriore/posteriore e la linea dell'annulus	Anteriore: 24.6 ± 7.0^b Posteriore: 34.7 ± 9.6^b
Tenting height [mm]	Distanza tra l'annulus e il punto di coaptazione	7.4 ± 1.3^b

Tabella 2: valori assunti da alcune grandezze caratteristiche dei lembi valvolari, in condizioni sane

Annulus mitralico		
Variabile geometrica	Descrizione	Range fisiologico
Diametro AP [mm]	Distanza tra i punti mediali dell'annulus anteriore e posteriore	30 ± 6^b
CW [mm]	Diametro annulus misurato tra le commissure	33.3 ± 3.7^c
Diametro ALPM [mm]	Diametro intercommissurale misurato tra i punti anterolaterale e posteromediale	31 ± 5^b
Circonferenza annulus [mm]	Perimetro totale dell'anello valvolare	106 ± 10^c
Circonferenze annulus [mm]	Perimetro del bordo dell'annulus anteriore e posteriore	Anteriore: 43.3 ± 8.2^b Posteriore: 63.0 ± 9.1^b
Altezza annulus [mm]	Distanza verticale tra il punto più alto e più basso dell'annulus mitralico	7.9 ± 1.9^c
Area annulus [mm ²]	Area compresa in una proiezione 2D dell'annulus	780 ± 270^b
Distanza IT [mm]	Distanza misurata tra il trigono fibroso di destra e sinistra	30 ± 3^d

Tabella 3: valori assunti da alcune grandezze caratteristiche dell'annulus mitralico, in condizioni sane

Muscoli papillari		
Variabile geometrica	Descrizione	Range fisiologico
Lunghezza muscoli papillari [mm]	Distanza tra ogni PM e il punto mediano dell'annulus anteriore	ALPM: 28.1 ± 4.1^c PMPM: 28.5 ± 4.8^c
Distanza inter-papillare [mm]	Distanza tra i muscoli papillari	Interna: 14.4 ± 4.8^b Esterna: 31.1 ± 5.4^b

Tabella 4: valori assunti da alcune grandezze caratteristiche dei muscoli papillari, in condizioni sane

Note:

- dimensioni ottenute durante: a) fase iniziale sistole; b) parte centrale sistole; c) fine sistole; d) ciclo cardiaco medio; e) ex vivo.
- Significato sigle: AL, anterolateral; ALPM, anterolateral papillary muscle; AL-PM, anterolateral-posteromedial; AP, antero-posterior; CW, commissural width; IT, intertrigonal; PM, papillary muscle; PMPM, posteromedial papillary muscle.

Per una migliore comprensione del significato di alcune grandezze caratteristiche nella descrizione geometrica della valvola mitrale, viene riportata una rappresentazione schematica di alcune di esse (Figura 21).

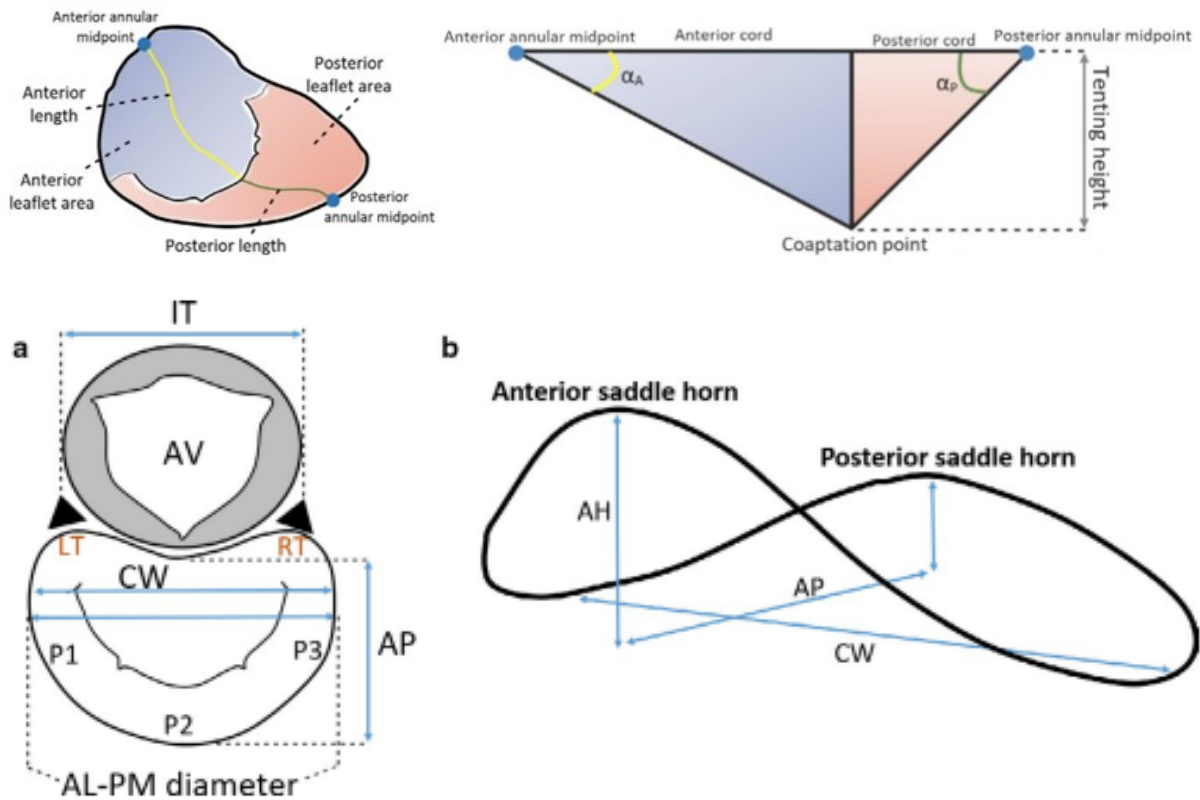


Figura 21: descrizione geometrica di alcune grandezze caratteristiche della valvola mitrale, concernenti i lembi valvolari, l'annulus mitralico e i muscoli papillari

CAPITOLO 2

ANOMALIE MORFOLOGICHE E FUNZIONALI DELLA VALVOLA MITRALE

2.1 PROLASSO DELLA VALVOLA MITRALE

2.1.1 Introduzione al prolasso della valvola mitrale (MVP)

Il prolasso della valvola mitrale (MVP *mitral valve prolapse*) è un'alterazione della valvola mitrale, caratterizzata dalla protrusione di uno o entrambi i lembi valvolari all'interno dell'atrio sinistro durante la fase sistolica con o senza ispessimento e ridondanza degli stessi. Questa alterazione morfologica è stata descritta per la prima volta da Barlow e Bosman [10] negli anni 60', ed è caratterizzata da un punto di vista istologico da un accumulo anormale di proteoglicani che causa un ispessimento dei lembi valvolari e una variazione della struttura delle corde tendinee. Queste modifiche morfologiche e strutturali possono portare ad una variazione della funzionalità della valvola mitrale.

Il MVP è la patologia valvolare più comune e si verifica nel 2-3 % della popolazione; solitamente non è presente nei neonati e la sua prevalenza è bassa nei bambini e negli adolescenti (0.3% e 0.6 % rispettivamente). Questi dati suggeriscono che il prolasso della valvola mitrale sia una malattia degenerativa progressiva.

Il MVP è una malattia benigna associata a sintomi non specifici come dolore toracico atipico, dispnea da sforzo, palpitazioni, ansia, clic sistolico medio, pressione sanguigna bassa e corporatura più snella.

Il prolasso della valvola mitrale può essere inoltre associato ad anomalie dell'ECG ed aritmie ventricolari complesse (c-VA), con morfologia polimorfa/blocco di branca destra (RBBB). Le complicanze associate alla malattia della valvola comprendono il rigurgito mitralico (MR *mitral regurgitation*), l'endocardite infettiva e gli eventi ischemici cerebrovascolari. Un sottogruppo di pazienti può andare incontro ad arresto cardiaco o morte cardiaca improvvisa (SCD), a causa di c-VA.

2.1.2 Definizione di prollasso della valvola mitrale

Il prollasso della valvola mitrale viene definito come lo spostamento di uno o entrambi i lembi valvolari di una distanza maggiore di 2 mm rispetto al piano passante per l'annulus mitralico [12]. Il valore limite di riferimento di 2 mm è basato su studi che hanno evidenziato come spostamenti dei lembi valvolari pari o superiori a questo valore portano generalmente ad aumentare il rischio di possibili complicazioni, come per esempio l'insorgenza di insufficienza mitralica.

Il prollasso della valvola mitrale può essere distinto in una forma classica e in una forma non classica, in base al valore assunto dall'ispessimento del lembo valvolare (o dei lembi valvolari) [12]. In particolare, un prollasso della valvola mitrale caratterizzato da un ispessimento del lembo valvolare (o dei lembi valvolari) maggiore di 5 mm viene definito "*prollasso classico*", viceversa se l'ispessimento del lembo valvolare (o dei lembi valvolari) è inferiore a 5 mm si parla di "*prollasso non classico*".

Il prollasso classico può essere ulteriormente suddiviso in "*prollasso simmetrico*" in cui le punte dei lembi valvolari si incontrano in un punto comune, e "*prollasso asimmetrico*" in cui la punta di uno dei due lembi è situata più verso l'atrio rispetto alla posizione dell'altro lembo. I pazienti con prollasso asimmetrico sono particolarmente inclini ad un progressivo deterioramento della valvola mitrale che può essere associato, per esempio, alla rottura delle corde tendinee.

Viene riportata, nella figura 22, una rappresentazione schematica che permette di raffigurare la classificazione del prollasso della valvola mitrale nelle sue diverse forme.

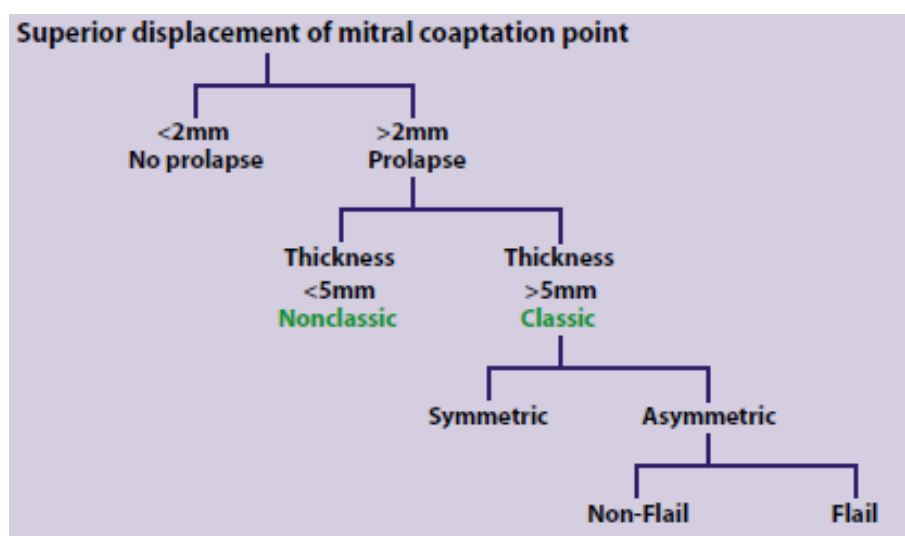


Figura 22: descrizione della classificazione del prollasso mitrale nelle sue diverse forme

Nella tabella 5 vengono riportate alcune caratteristiche che permettono di descrivere quantitativamente le diverse forme di prolasso della valvola mitrale confrontandole con la condizione normale, ossia caratterizzata da un'assenza di prolasso [12].

Condizione	Spostamento lembi [mm]	Spessore AL [mm]	Spessore PL [mm]
Normale	-0.5 ± 2.0	3.3 ± 0.7	3.4 ± 0.8
Non classico	3.1 ± 0.6	3.9 ± 0.5	4.1 ± 0.6
Classico	3.8 ± 1.0	5.0 ± 0.6	5.6 ± 0.5

Tabella 5: valori assunti da alcune grandezze della valvola mitrale in condizioni sane (normale), di prolasso non classico e di prolasso classico

Note: AL anterior leaflet, PL posterior leaflet

2.1.3 Possibili cause del prolasso della valvola mitrale

Il prolasso della valvola mitrale può essere generalmente causato da degenerazione mixomatosa (malattia di Barlow [BD]) o da deficit fibroelastico (FED). [6-18]

Come descritto nel capitolo 1 della tesi, il tessuto sano della valvola mitrale è costituito da quattro strati distinti: l'atrialis, il ventricularis, la spongiosa e la fibrosa.

L'atrialis e il ventricularis, affacciati rispettivamente sull'atrio e sul ventricolo sinistro, sono ricchi di fibre elastiche e perciò influenzano l'elasticità della valvola. La spongiosa, ossia lo strato intermedio, è costituita principalmente da glicosamminoglicani e da proteoglicani che forniscono flessibilità alla valvola assorbendo le vibrazioni e ammortizzando le sollecitazioni durante la fase di chiusura. La fibrosa è lo strato più spesso del lembo valvolare ed è ricca di fibre di collagene che forniscono resistenza a trazione alla valvola mitrale.

Nella malattia di Barlow le fibre di collagene ed elastina risultano frammentate e lo strato spongioso si espande a causa dell'accumulo di proteoglicani, caratteristico della degenerazione mixomatosa, e si infiltra nello strato fibroso.

Le fibre di collagene vengono prodotte in modo inadeguato e perciò lo strato di collagene fibroso della valvola si assottiglia; inoltre si assiste ad un aumento della produzione di mucopolisaccaridi con conseguente accumulo di materiale mucoide (*mixomatoso*). L'ispessimento del lembo valvolare è quindi dovuto all'infiltrazione mixomatosa ma anche alla formazione di tessuto fibroso a livello atriale e in misura minore a livello ventricolare sui leaflet.

Recentemente, è stato dimostrato che questo tessuto fibroso si forma effettivamente al di sopra del lembo originale ed è stato quindi denominato "*tessuto sovrapposto*". Inoltre, è stato

dimostrato che il tessuto sovrapposto può avere varie composizioni della matrice extracellulare e che la sua formazione è principalmente indotta da stress meccanico.

Nella figura 23, vengono riportate le rappresentazioni istologiche del lembo posteriore di tre diversi pazienti: in particolare i primi due (figura 23A e 23B) presentano una condizione normale, mentre il terzo (figura 23C) è caratterizzato dalle modifiche morfologiche causate dalla degenerazione mixomatosa.

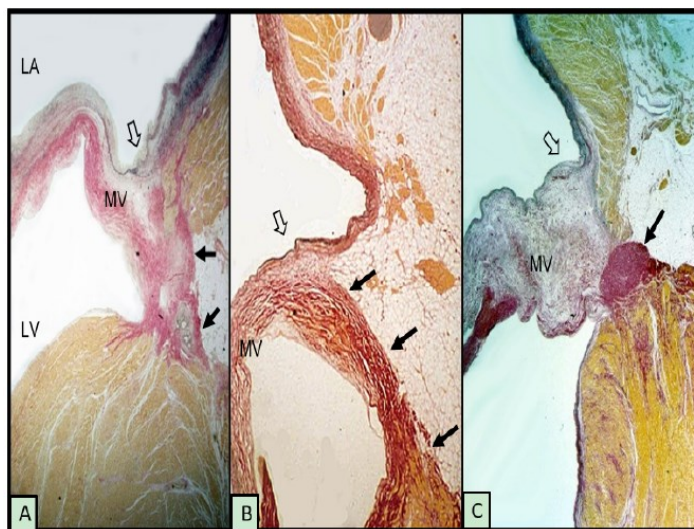


Figura 23: rappresentazione istologica del lembo posteriore delle valvole di tre cuori diversi: (A) e (B) presentano lembi normali, (C) presenta un lembo caratterizzato da degenerazione mixomatosa

La degenerazione mixomatosa ha luogo in alcune componenti della valvola mitrale e porta ad una variazione della loro morfologia:

- I lembi valvolari tendono ad allungarsi, a diventare più cedevoli, ad ispessirsi (si parla solitamente di un ispessimento di valore maggiore a 5 mm) ed inoltre ad aumentare la loro area sia nella direzione longitudinale che trasversale;
- Le corde tendinee tendono a diventare più lunghe e sottili, inoltre in alcuni casi possono andare incontro a rottura;
- L'annulus valvolare tende a dilatarsi e perciò ad aumentare la sua circonferenza.

Questi cambiamenti istologici e strutturali dei lembi valvolari e delle corde tendinee possono provocare il “flopiness” della valvola mitrale: in particolare la valvola tende a ripiegarsi all'interno dell'atrio sinistro e questo può portare ad una perdita di funzionalità della valvola stessa, la quale potrebbe non essere in grado di chiudersi completamente durante la fase sistolica. In altre parole, se in condizioni normali i lembi valvolari si rivolgono verso il ventricolo sinistro, in caso di prolasso della valvola mitrale essi tendono ad incurvarsi dalla parte opposta verso la cavità dell'atrio sinistro.

La mancata chiusura completa della valvola mitrale è da imputarsi solitamente ad un singolo lembo, quello posteriore. Tuttavia, vi sono dei casi in cui entrambi i lembi valvolari sono interessati da variazioni morfologiche e funzionali.

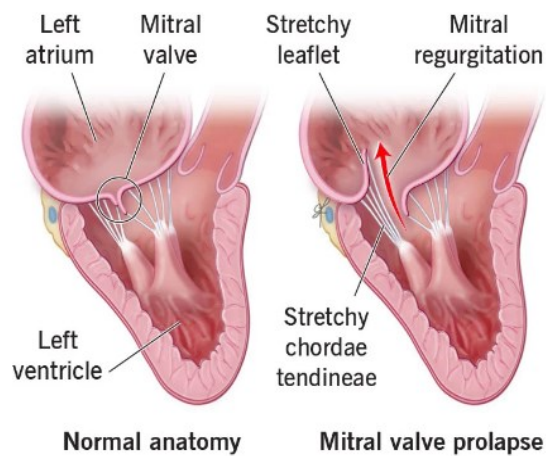


Figura 24: rappresentazione di una valvola mitrale sana (Normal anatomy) e di una valvola mitrale caratterizzata da prolapsa (Mitral valve prolapse)

La valvola mitrale con FED invece, è caratterizzata da un assottigliamento dei lembi valvolari causato da una ridotta produzione di tessuto connettivo con carenza di collagene, elastina e proteoglicani. I lembi valvolari appaiono dunque di normale lunghezza, assottigliati e traslucidi con lieve dislocazione dell'annulus mitralico. L'allungamento o la rottura delle corde tendinee focali provoca il prolapsa della valvola mitrale. Il tessuto del lembo ispessito che si trova a livello del segmento in cui avviene il prolapsa mostra infiltrazione mixomatosa e formazione di tessuto sovrapposto, come avviene nella malattia di Barlow.

Sebbene le due malattie condividano alcune alterazioni istologiche comuni, non è stato ancora definito se BD e FED siano un continuo della stessa patologia oppure siano due malattie distinte; tuttavia, si può osservare che generalmente la presentazione clinica è diversa.

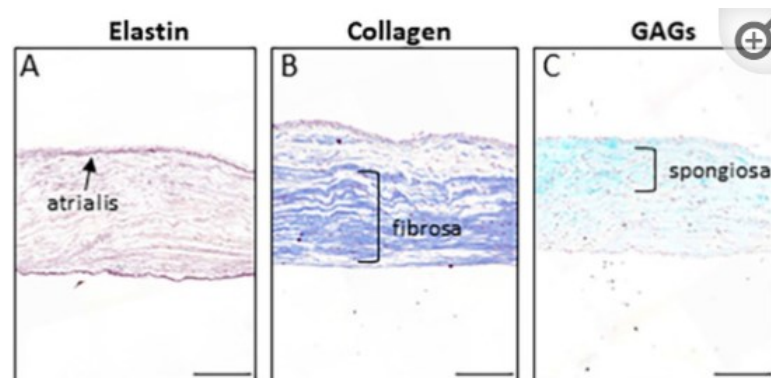
I pazienti con FED sono più anziani (età superiore a 60 anni), hanno sintomi relativamente acuti legati principalmente alla rottura delle corde tendinee, mentre i pazienti con BD sono più giovani, hanno spesso una lunga storia di soffio cardiaco con clic sistolico medio-tardivo e di solito sono asintomatici. Inoltre, i pazienti con FED possono soffrire di arresto cardiaco improvviso (SCD) ma, a differenza dei pazienti con BD, SCD è probabilmente dovuto ad aritmie legate a grave rigurgito della valvola mitrale (MR), dilatazione del ventricolo sinistro e disfunzione.

Studi più recenti, utilizzando tessuti ottenuti durante un intervento chirurgico di riparazione della valvola mitrale, hanno valutato in dettaglio le differenze istologiche tra FED e la malattia di Barlow [18]. Nel tessuto asportato sia i lembi caratterizzati da FED che dalla malattia di

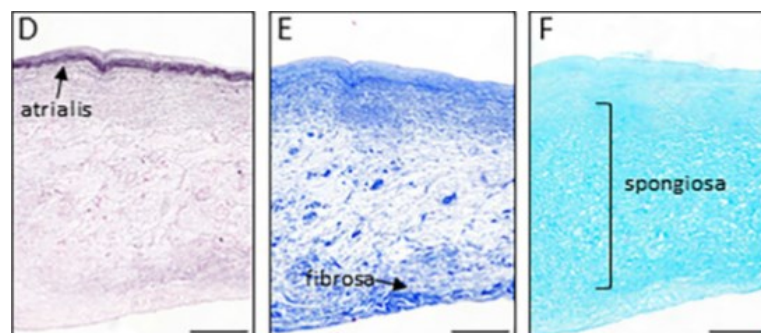
Barlow hanno mostrato una degenerazione mixomatosa con rottura degli strati tissutali, con fibre di elastina e collagene frammentate e disorganizzate ed eccessiva produzione di proteoglicani. Alterazioni del collagene e infiltrazioni mixomatose nello strato tissutale della fibrosa erano leggermente maggiori nella malattia di Barlow, mentre lesioni delle fibre elastiche apparivano più presenti nella FED. Tuttavia, non è stata trovata una chiara differenza istologica tra FED e malattia di Barlow. Queste osservazioni potrebbero suggerire che la FED e la malattia di Barlow facciano parte della stessa patologia degenerativa della valvola mitrale, che può interessare i lembi solo in vicinanza delle corde tendinee (come nella FED) o in modo più diffuso (come nella malattia di Barlow). Le differenze osservate potrebbero essere correlate al tempo di esposizione della valvola al rigurgito mitralico, che potrebbe essere breve in presenza di FED a causa della rottura acuta delle corde tendinee e più lungo nel morbo di Barlow dove un certo grado di MR può essere presente per decenni.

Vengono riportate nella figura 25, delle immagini istologiche rappresentanti i lembi di una valvola mitrale sia in condizioni fisiologiche che in presenza di degenerazione (in un caso caratterizzata da malattia di Barlow, nell'altro caso in presenza di FED). In particolare, vengono rappresentati i diversi strati tissutali presenti in un lembo valvolare (*atrialis*, *ventricularis*, *fibrosa* e *spongiosa*) e viene raffigurata sia da un punto di vista qualitativo che da un punto di vista quantitativo la presenza di elastina, collagene e GAGs nei diversi strati.

Valvola normale



Valvola con malattia di Barlow



Valvola con FED

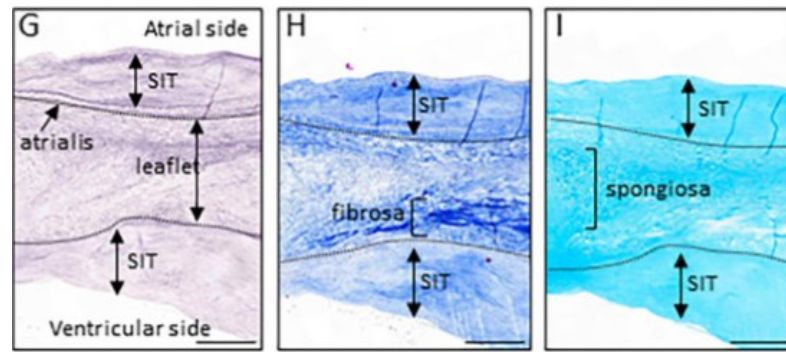


Figura 25: rappresentazione istologica dei lembi valvolari (in termini di descrizione qualitativa e quantitativa di elastina, collagene e GAGs), in una valvola mitralica sana (A-C), in una valvola con malattia di Barlow (D-E) e in una valvola con FED (G-I)

Note: le valvole caratterizzate da degenerazione (D-I), presentano un'organizzazione anormale della matrice extracellulare con elastina disgregata (D,G), collagene diminuito e sciolto nello strato fibroso (E) ed espansione dello strato spongioso (F, I).

Inoltre, il tessuto sovrapposto (SIT) può essere osservato ai lati dell'atrialis e del ventricolaris del lembo originale, contribuendo ad aumentare lo spessore del lembo valvolare (G-I).

Sia la malattia di Barlow che FED sono caratterizzate dall'ispessimento dell'apparato valvolare, ma Hjortnaes J. et al [19] hanno evidenziato che in presenza di BD l'ispessimento riguarda principalmente i lembi valvolari mentre nella FED esso è situato maggiormente a livello delle corde tendinee e ciò predispone ad un maggior rischio di rottura delle stesse.

Viene riportata, nella figura 26, una rappresentazione dello spessore dei lembi valvolari e delle corde tendinee in una valvola caratterizzata dalla malattia di Barlow e in una presentante FED.

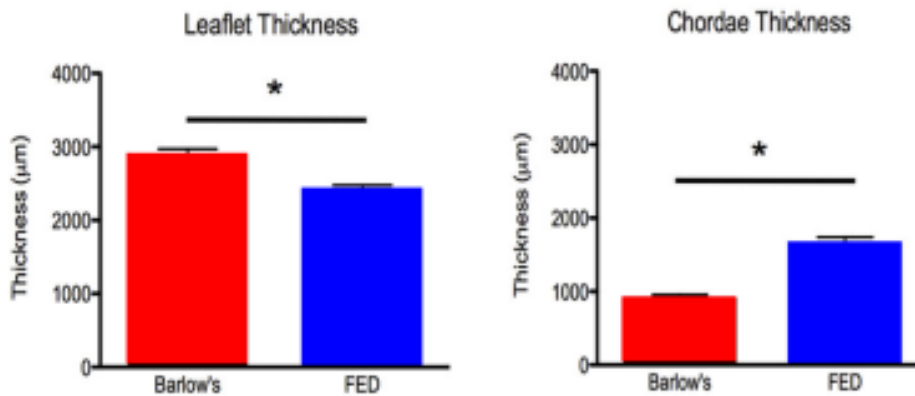


Figura 26: rappresentazione dello spessore dei lembi valvolari (Leaflet Thickness) e delle corde tendinee (Chordae Thickness), in una valvola caratterizzata da malattia di Barlow (grafico rosso) e una valvola presentante FED (grafico blu)

Note: le valvole mitrali caratterizzate da malattia di Barlow hanno mostrato un aumento significativo dello spessore complessivo dei lembi valvolari e una diminuzione dello spessore delle corde tendinee rispetto alle valvole presentanti FED.

Infine, viene riportata nella figura 27, una rappresentazione schematica dell'annulus mitralico in una visione laterale con l'obiettivo di confrontarne la morfologia nel caso di una valvola normale (figure 27 e 27B) e di una valvola caratterizzata da degenerazione mixomatosa (figure 27C e 27D). In particolare, l'annulus viene rappresentato sia durante la fase diastolica che durante la fase sistolica [27].

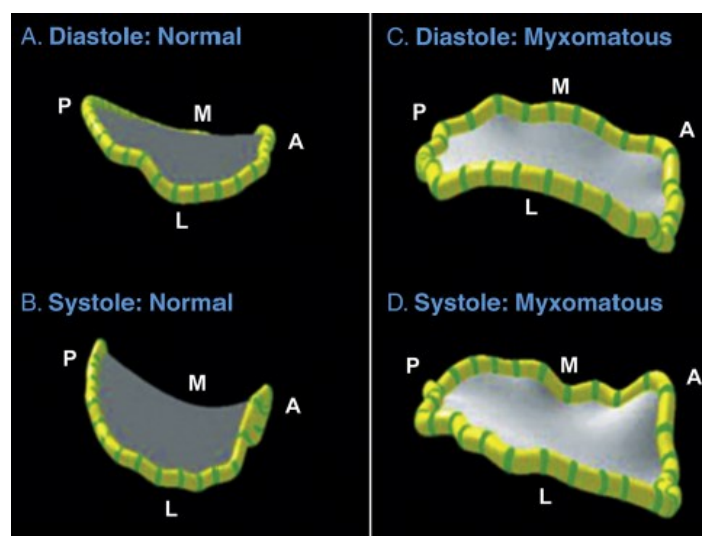


Figura 27: rappresentazione dell'annulus mitralico di una valvola normale (A-B) e di una valvola caratterizzata da degenerazione mixomatosa (C-D)

Note: si può osservare che l'annulus mitralico in una valvola caratterizzata da degenerazione mixomatosa subisce una dilatazione rispetto a quello della valvola normale ed inoltre presenta una minore accentuazione della morfologia a sella.

Abbreviazioni utilizzate: A: anteriore, P:posteriore, L: laterale e M:mediano

2.1.4 Possibili complicazioni legate al prolasso della valvola mitrale

Il prolasso della valvola mitrale colpisce generalmente il 2-3 % della popolazione, può essere accompagnato da anormali variazioni morfologiche e funzionali dell'annulus mitralico, in particolare dalla disgiunzione anulare mitralica (*mitral annular disjunction* MAD) e dal curling sistolico posteriore (*posterior systolic curling*).

La MAD è morfologicamente caratterizzata da un aumento nella separazione fibrosa tra l'inserzione del lembo valvolare posteriore nella parete atriale e la parete del muscolo ventricolare. Il curling sistolico posteriore viene invece definito, sostanzialmente, come un movi-

mento inusuale della parte posteriore dell'annulus mitralico che si verifica durante la fase sistolica. (Tuttavia, questi due fenomeni esclusivamente accennati in questo paragrafo verranno descritti con un maggior grado di dettaglio nel prosieguo della trattazione)

Inoltre, il prollasso della valvola mitrale può portare a severe complicazioni, come per esempio insufficienza mitralica, endocarditi infettive, ictus, aritmie e arresto cardiaco. In particolare, in presenza di insufficienza mitralica si assiste ad una serie di adattamenti fisiopatologici:

- A causa della non completa chiusura della valvola mitrale si osserva un flusso retrogrado di sangue dal ventricolo all'atrio sinistro durante la fase sistolica. Il rigurgito di sangue tende ad ampliare le dimensioni della camera atriale; inoltre, la gittata cardiaca si impoverisce della quota rigurgitata e la circolazione sanguigna risulta perciò insufficiente.
- Alla successiva diastole si verifica l'apertura della valvola mitrale e il sangue precedentemente rigurgitato viene fatto fluire dall'atrio al ventricolo sinistro. Si tratta di una situazione che solitamente non si verifica e che perciò ha conseguenze sul gradiente di pressione tra atrio e ventricolo sinistro.
- Il volume di sangue precedentemente rigurgitato quando entra nel ventricolo sinistro porta ad un innalzamento della pressione del ventricolo stesso, con conseguente alterazione dell'equilibrio pressorio con l'atrio sinistro; si determina perciò una condizione di scompenso ventricolare sinistro.

Questi effetti sul flusso ematico causati dal prollasso della valvola mitrale non sono sempre ugualmente critici. In particolare, forme lievi di prollasso della valvola mitrale generalmente provocano un'insufficienza mitralica di lieve entità. Bisogna inoltre evidenziare come, nella maggior parte dei casi, il prollasso della valvola mitrale è asintomatico; perciò, l'individuo portatore di questa patologia svolge una vita normale e può effettuare attività fisica come una persona sana.

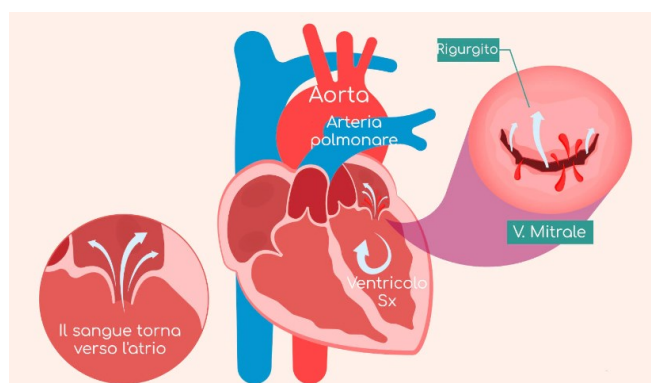


Figura 28: rappresentazione del rigurgito attraverso la valvola mitrale, in caso di insufficienza mitralica, causata da prollasso dei lembi valvolari

2.1.5 Diverse fasi della degenerazione in MVP

Per riassumere quanto descritto sul prolasso della valvola mitrale si riporta, nelle figure 29 e 30, una rappresentazione sequenziale delle diverse fasi che caratterizzano il prolasso [13].

In particolare, l'obiettivo è quello di descrivere in modo schematico e mediante immagini tratte da ecocardiografia le diverse degenerazioni a livello delle componenti dell'apparato mitralico (in particolare lembi valvolari, corde tendinee e annulus mitralico), che si verificano durante le fasi del prolasso della valvola mitrale.

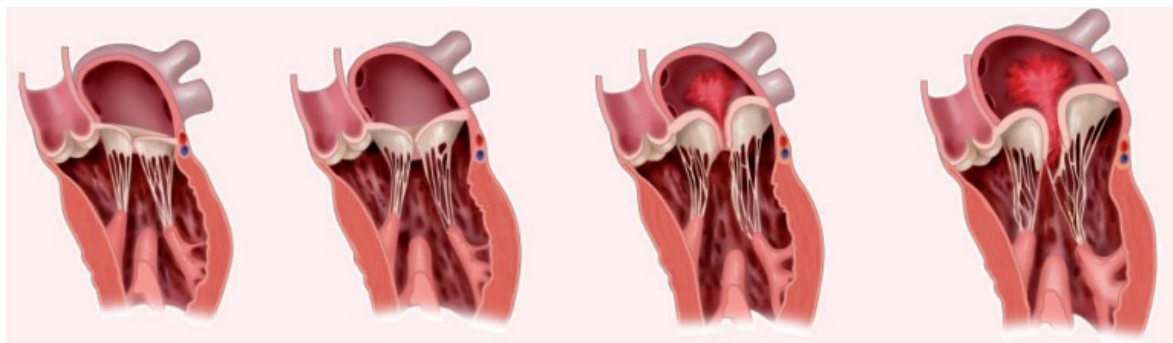


Figura 29: rappresentazione schematica sequenziale delle degenerazioni, ai danni delle componenti dell'apparato mitralico, che si verificano durante le diverse fasi del prolasso della valvola mitrale

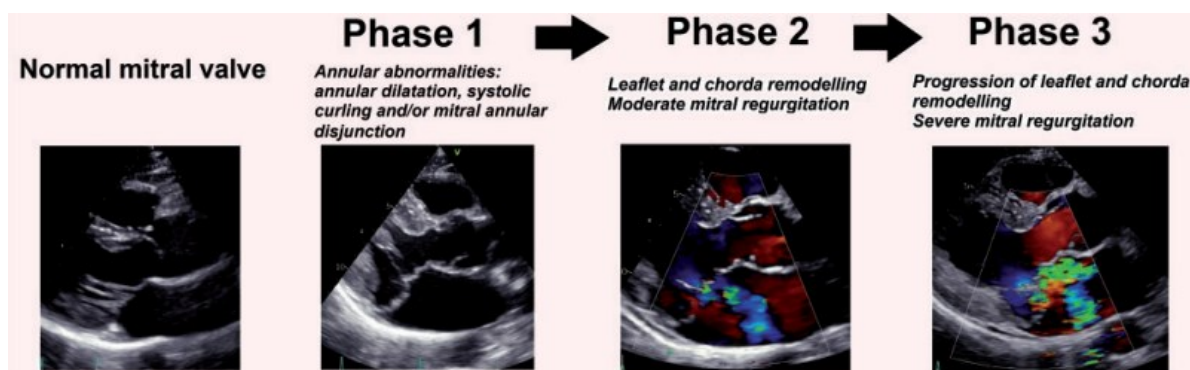


Figura 30: rappresentazione sequenziale tratta da ecocardiografia delle degenerazioni, ai danni delle componenti dell'apparato mitralico, che si verificano durante le diverse fasi del prolasso della valvola mitrale

Nello specifico, nel primo pannello di sinistra delle figure 29 e 30 viene rappresentata una valvola mitrale normale, ossia in assenza di prolasso, dove le diverse sottostrutture sono integre sia da un punto di vista morfologico e strutturale che dal punto di vista funzionale e si ha una corretta interazione tra di esse. Questa integrità delle singole sottostrutture e la corretta interazione tra di esse garantisce un corretto funzionamento della valvola mitrale.

- La fase 1 del prolasso della valvola mitrale viene descritta come caratterizzata da alcune degenerazioni: in particolare dalla dilatazione dell'annulus mitralico, che perciò aumenta la dimensione della sua circonferenza, dal “*posterior systolic curling*” che consiste in un anormale movimento della regione posteriore dell'annulus mitralico che

si verifica durante la fase sistolica e/o dalla disgiunzione anulare mitralica (MAD), ossia un aumento nella separazione fibrosa tra l'inserzione del lembo valvolare posteriore nella parete atriale e la parete del muscolo ventricolare.

- La fase 2 del prolasso della valvola mitrale viene descritta come caratterizzata da un iniziale rimodellamento dei lembi mitralici e delle corde tendinee. In particolare, i lembi valvolari tendono ad allungarsi, a diventare più cedevoli, ad ispessirsi ed inoltre ad aumentare la loro area sia nella direzione longitudinale che trasversale; le corde tendinee invece tendono a diventare più lunghe e sottili, inoltre in alcuni casi possono addirittura andare incontro a rottura.

Nella fase 2 del prolasso si può inoltre assistere ad un lieve rigurgito attraverso la valvola, ossia un lieve flusso retrogrado di sangue dal ventricolo sinistro verso l'atrio sinistro durante la fase sistolica.

- La fase 3 del prolasso della valvola mitrale è infine caratterizzata da un progressivo rimodellamento dei lembi valvolari e delle corde tendinee, descritto precedentemente. Inoltre, si può osservare un aumento del valore di flusso retrogrado di sangue che attraversa la valvola mitrale durante la fase sistolica che porta perciò ad un peggioramento dell'insufficienza mitralica, che può essere quindi definita severa.

2.1.6 Tecniche per la diagnosi di MVP

La valutazione clinica e l'ecocardiografia bidimensionale rappresentano il gold standard per la diagnosi di prolasso della valvola mitrale. Il prolasso della valvola mitrale, in particolare, è caratterizzato da un click mesosistolico dovuto all'improvvisa contrazione dell'apparato sottovalvolare. Il click mesosistolico può essere tuttavia presente anche in assenza di prolasso dei lembi valvolari determinando falsi positivi. Perciò i pazienti che presentano un esame clinico positivo devono essere sottoposti a ecocardiografia 2D per confermare la diagnosi di prolasso della valvola mitrale.

In passato, la prevalenza di MVP diagnosticato tramite esame ecocardiografico si attestava essere tra il 5% e il 35 % perché si pensava che la valvola mitrale fosse caratterizzata da una conformazione planare, quindi qualunque escursione dei lembi valvolari al di sopra dell'annulus mitralico veniva considerata evidenza di una patologia.

Successivamente però, con l'utilizzo dell'ecocardiografia 3D si è potuta stabilire la corretta morfologia dell'apparato valvolare, caratterizzato da una forma a sella. In proiezione antero-posteriore l'annulus risulta concavo verso l'alto, viceversa nella visione medio-laterale la concavità è rivolta verso il basso. Questa particolare geometria della valvola mitrale può con-

durre a degli errori di valutazione perché nella proiezione in quattro camere in un esame ecografico può sembrare che i lembi mitralici siano prolassati quando in realtà non lo sono.

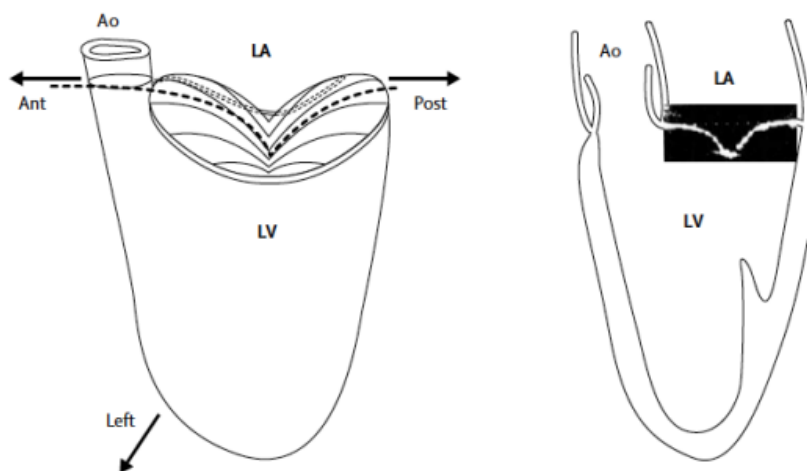


Figura 31: rappresentazione schematica della configurazione a sella dell'annulus mitralico

In conclusione, per potere diagnosticare MVP i lembi valvolari devono prolassare almeno di 2 mm oltre l'annulus mitralico in atrio sinistro durante la fase sistolica con o senza ispessimento dei lembi valvolari.

L'ecocardiografia ha dei limiti di visualizzazione: infatti nella maggior parte dei casi lo scallop del lembo posteriore che subisce prollasso è quello intermedio (P2), che è facilmente identificabile nella visione in asse lungo dell'ecocardiogramma transtoracico.

Nel caso in cui il prollasso coinvolga lo scallop laterale (P1), che può essere meglio osservabile in visione a quattro camere e non in asse lungo, non si può essere certi della diagnosi a causa della particolare proiezione che hanno i lembi valvolari in questa visione. In questi casi, l'ecocardiografia transesofagea 2D è più efficace nell'identificazione del segmento interessato dal prollasso.

Anche la risonanza magnetica cardiaca (CMR) con elevatissima sensibilità e specificità rappresenta una valida alternativa per la diagnosi del prollasso della valvola mitrale. Utilizza i medesimi criteri diagnostici che vengono adottati nella tecnica ecocardiografica per la definizione del prollasso della valvola mitrale. La CMR permette però una visualizzazione più chiara e precisa di tutti gli scallops dei lembi valvolari definiti dalla classificazione di Carpentier, fornendo inoltre maggiori dettagli morfologici e strutturali per la pianificazione di eventuali interventi chirurgici.

2.2 DISGIUNZIONE ANULARE MITRALICA (MAD)

2.2.1 Definizione di disgiunzione anulare mitralica

La disgiunzione anulare mitralica (MAD – “*mitral annular disjunction*”) può essere frequentemente osservata in pazienti con prolasso della valvola mitrale ed è correlata con l’aumento del rischio di insorgenza di aritmie.

La MAD è morfologicamente caratterizzata da un aumento nella separazione fibrosa tra l’inserzione del lembo valvolare posteriore nella parete atriale e la parete posteriore del muscolo ventricolare. Questa misurazione può essere effettuata al termine della sistole (*end-systole*) in una visione che considera l’asse principale a livello della parete basale inferiore-posteriore mediante ecocardiografia o CMR (*cardiac magnetic resonance*).

Il termine MAD è stato introdotto originariamente da Bharati et al [53] in riferimento ad una variazione anatomica, probabilmente un’anomalia congenita dell’annulus mitralico, osservata in un paziente con una lunga storia clinica caratterizzata da palpitazioni e click mesosistolico causati da prolasso della valvola mitrale.

Successivamente, una descrizione di MAD è stata riportata nel 1986 da Hutchins et al. [11] che hanno osservato la presenza di MAD nel 92% delle 25 autopsie di cuori con prolasso della valvola mitrale. Tuttavia, inizialmente non è stata data troppa attenzione a MAD perché non è stata trovata un’associazione tra MAD e un peggioramento delle condizioni dell’individuo. Studi più recenti hanno invece dimostrato come la MAD abbia un’elevata rilevanza clinica.

Nello specifico, la disgiunzione anulare mitralica porta ad una ipermobilità dell’annulus della valvola mitrale, in particolare nella regione posteriore, contribuendo alla degenerazione miomatosa dei lembi valvolari. Inoltre, ci sono delle evidenze che la MAD sia associata alla formazione di aritmie ventricolari e all’arresto cardiaco improvviso.

La MAD può verificarsi in pazienti sani come variazione a livello dell’annulus fibroso mitralico, ma è stato osservato che la combinazione di disgiunzione anulare mitralico (MAD) e prolasso della valvola mitrale (MVP) sia molto comune.

Per una migliore comprensione della definizione di MAD viene riportata nella figura 32 una sequenza di immagini rappresentanti tale fenomeno. In particolare, nella figura 32A viene rappresentata la disgiunzione anulare mitralica mediante un’immagine istologica; nella figura 32B MAD viene rappresentata mediante un’immagine schematica e nella figura 32C attraverso un’immagine che è stata ottenuta mediante ecocardiografia [27].

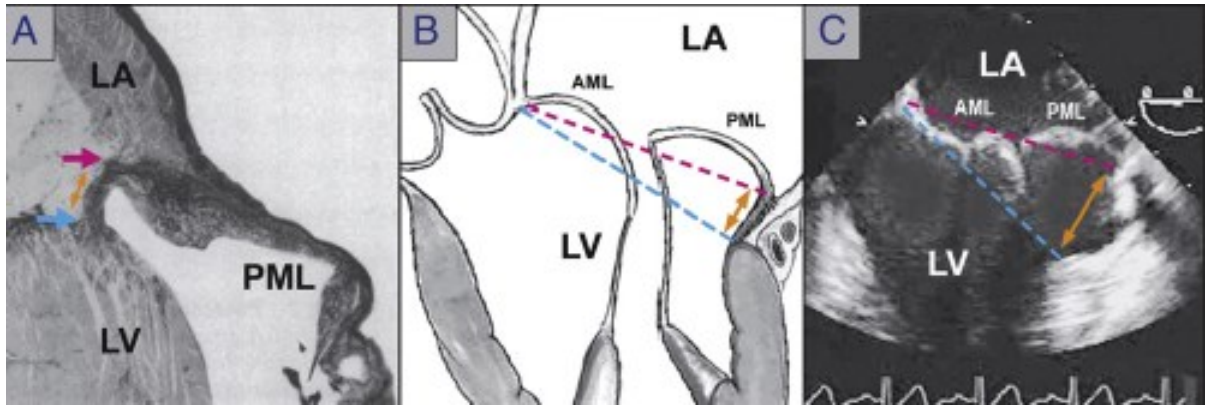


Figura 32: rappresentazione di MAD mediante un'immagine istologica (figura A), mediante un'immagine schematica (figura B) e un'immagine ottenuta mediante ecocardiografia (figura C)

Note: le linee tratteggiate blu rappresentano il diametro dell'annulus mitralico in una valvola normale in assenza di MAD; le linee tratteggiate rosse rappresentano il diametro dell'annulus in presenza di MAD. Le linee con doppia freccia invece definiscono la misura della disgiunzione anulare mitralica.

A titolo di esempio [14] viene riportata l'immagine ecocardiografica ottenuta da un paziente con prolasso della valvola mitrale di entrambi i lembi valvolari. In particolare, la misurazione permette di osservare alla fine della fase sistolica una separazione di 5.76 mm tra l'inserzione del lembo posteriore nella parete atriale e la parete posteriore del ventricolo sinistro.

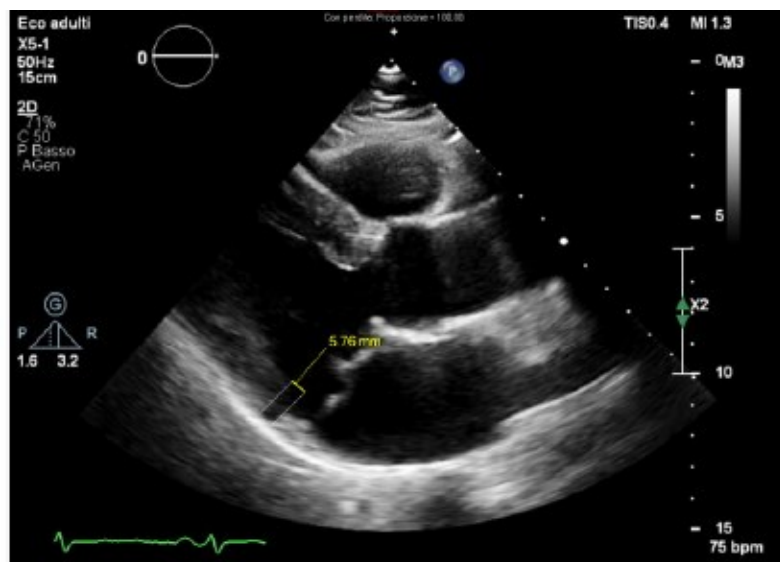


Figura 33: esempio di MAD con presenza di una separazione di 5.76 mm tra l'inserzione del lembo posteriore nella parete atriale e la parete posteriore del ventricolo sinistro

2.2.2 Effetti di MAD sulla funzionalità dell'annulus mitralico

L'annulus mitralico in condizioni di normalità non presenta una dinamica propria e perciò segue passivamente il movimento e la contrazione del ventricolo sinistro, al quale è morfologicamente collegato, e i movimenti del tratto aortico. [15]

Perciò in pazienti sani l'annulus mitralico si muove durante la fase sistolica verso l'apice del ventricolo sinistro mentre durante la diastole trasla nella direzione dell'atrio sinistro. Inoltre, la normale dinamica dell'annulus mitralico è caratterizzata da una contrazione nella fase iniziale della sistole e da un'accentuazione della morfologia a sella. Questi movimenti contribuiscono significativamente alla chiusura completa e corretta della valvola mitrale. Successivamente durante la sistole l'annulus mitralico si espande nuovamente raggiungendo quasi le dimensioni che aveva nella fase diastolica.

La dinamica dell'annulus mitralico è di fondamentale importanza per assicurare una distribuzione bilanciata degli stress meccanici esercitati dalle pareti del ventricolo sinistro sui lembi valvolari. Tuttavia, in presenza di disgiunzione anulare mitralica (MAD) l'annulus mitralico è funzionalmente disaccoppiato dal ventricolo sinistro: questo ha come conseguenza una variazione della dinamica dell'annulus, il quale tende a muoversi coerentemente con l'atrio sinistro durante il ciclo cardiaco e non con il ventricolo sinistro.

Perciò, l'espansione e l'appiattimento dell'annulus mitralico che si verificano durante la fase sistolica causano un movimento della parete del ventricolo sinistro adiacente a MAD, verso l'esterno durante la sistole e verso l'interno durante la fase diastolica. L'appiattimento dell'annulus mitralico che si osserva durante la fase sistolica causa un aumento dello stress meccanico che agisce sui lembi valvolari e sulle corde tendinee e questo può condurre ad un'accelerazione del processo degenerativo.

La regione situata tra il tratto aortico e il lembo valvolare anteriore è costituita da tessuto connettivo fibroso ed è compresa tra due robusti e rigidi trigoni fibrosi: essa perciò è meno incline a subire una dilatazione.

La disgiunzione anulare mitralica si verifica infatti prevalentemente nella regione del lembo mitralico posteriore dove l'annulus mitralico è adiacente al miocardio del ventricolo sinistro. In particolare, generalmente si osserva lo sviluppo di MAD a livello degli scallops laterale (P1) e centrale (P2) del lembo posteriore. Per questo motivo, la parte posteriore dell'annulus mitralico sembra essere un punto debole a causa degli effetti indotti dallo stress meccanico in presenza di MAD.

2.2.3 Tecniche di imaging per la diagnosi di MAD

L'estensione di MAD è variabile e può essere determinata mediante la misura della distanza tra il punto di inserzione del lembo valvolare posteriore nella parete dell'atrio sinistro e il punto superiore della parete posteriore del ventricolo sinistro durante la fase finale della sistole. Tale distanza può variare in un range compreso tra pochi millimetri fino ad arrivare ad un valore maggiore di 10 mm.

Viene rappresentata nella figura 34 la disgiunzione anulare mitralica [16] mediante l'utilizzo di una figura schematica (figura 34A) e attraverso un'immagine ecocardiografica (figura 34B), per evidenziare la distanza che viene misurata nella definizione di MAD.

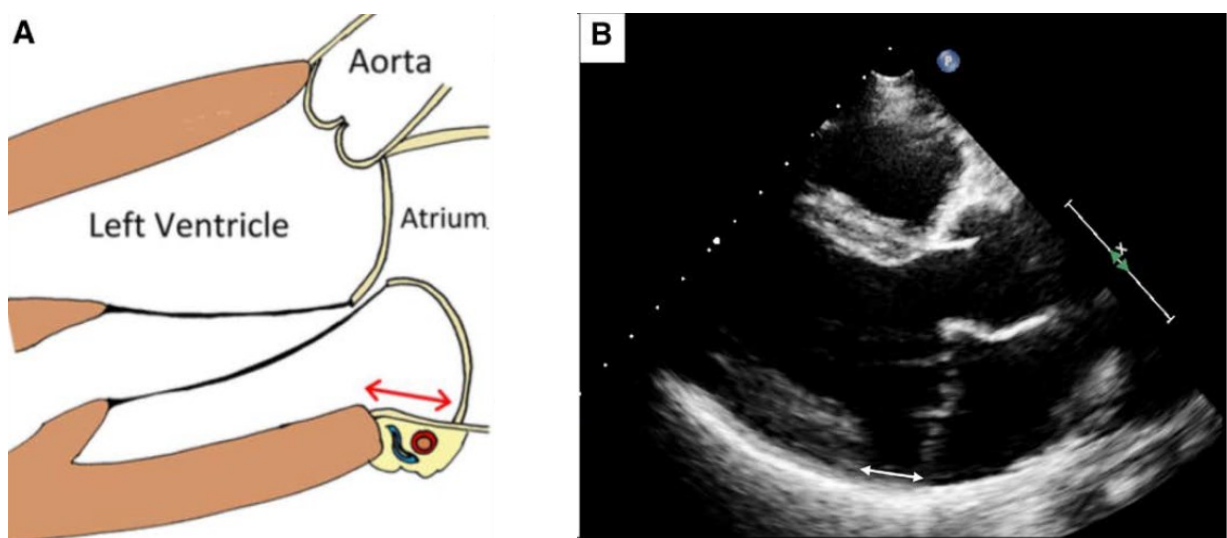


Figura 34: rappresentazione della misurazione di MAD in un'immagine schematica (figura A) e in un'immagine ecocardiografica (figura B)

La diagnosi di disgiunzione anulare mitralica viene effettuata attraverso l'analisi di immagini che vengono ottenute durante la fase sistolica. Essa infatti, generalmente non può essere eseguita durante la diastole perché durante tale fase il miocardio del ventricolo sinistro è rilassato ed è posizionato in modo appropriato al di sotto dell'annulus mitralico. Durante la sistole l'annulus mitralico “scorre” quando la porzione postero-laterale del ventricolo sinistro si contrae e il distacco dal miocardio del ventricolo sinistro diventa perciò visibile. Questa dinamica spiega il perché la diagnosi di MAD sia difficile quando il ventricolo sinistro non si sta contraendo.

Viene riportata, nella figura 35, un'immagine ottenuta mediante ecocardiografia [15] per evidenziare la difficoltà nell'individuazione della presenza di MAD durante la fase diastolica e la possibilità di individuarla durante la fase sistolica.

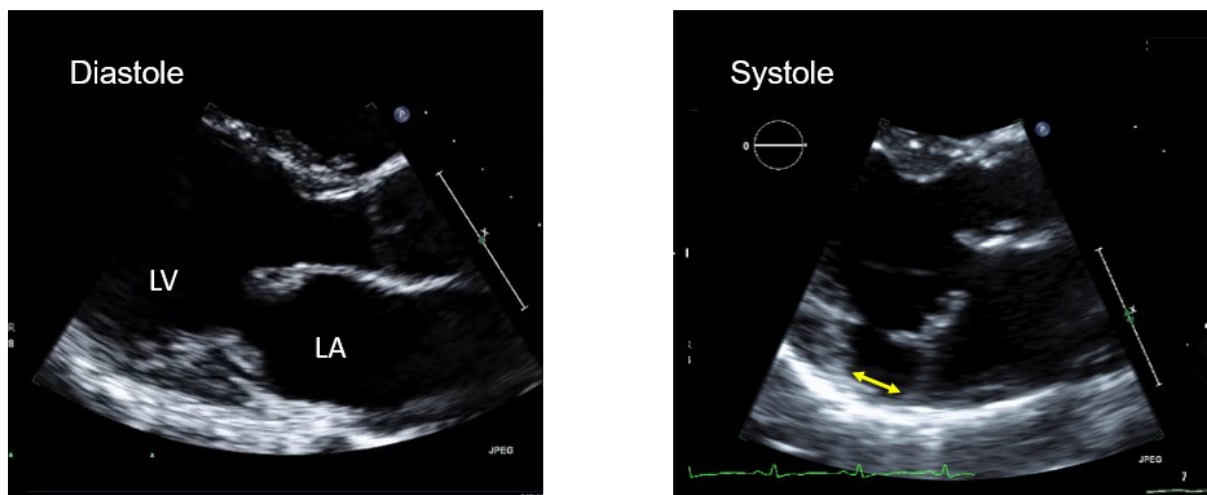


Figura 35: immagine ottenuta mediante ecocardiografia transtoracica (TTE) evidenzia la difficoltà di identificare e misurare MAD durante la fase diastolica

Note: analizzando le due immagini, la prima ottenuta durante la fase diastolica e la seconda durante la fase sistolica, è possibile notare l'impossibilità di osservare la presenza di MAD durante la diastole. L'osservazione e la misura di MAD, infatti, sono possibili esclusivamente durante la fase sistolica.

Sono presenti diverse tecniche non invasive di imaging che permettono di analizzare sia da un punto di vista qualitativo che da un punto di vista quantitativo la presenza di disgiunzione anulare mitralica.

In particolare, per esempio, possono essere utilizzate:

- l'ecocardiografia transtoracica (TTE - *transthoracic echocardiography*);
- l'ecografia transesofagea (TEE - *transesophageal echocardiography*);
- la tomografia computerizzata cardiaca (CCT - *cardiac computed tomography*);
- la risonanza magnetica cardiaca (CMR - *cardiac magnetic resonance*).

Come descritto in precedenza, la diagnosi di MAD viene effettuata mediante la misura della distanza tra il punto di inserzione del lembo valvolare posteriore nell'atrio sinistro e il punto superiore della parete posteriore del ventricolo sinistro durante la parte finale della fase sistolica. Tuttavia, il valore di riferimento limite (*cutoff*) per la diagnosi di MAD non è uniformemente definito. In particolare, nella descrizione originaria di Hutchins et al [11] veniva diagnosticata la presenza di MAD nel caso di una separazione maggiore o uguale a 5 mm.

Questa definizione viene anche adottata negli studi eseguiti mediante 2D TEE e 3D TEE [11], mentre sono stati proposti altri valori di riferimento per analisi effettuate mediante 2D TTE

[15]: in particolare in questo caso MAD viene diagnosticata in presenza di una separazione di valore maggiore o uguale a 2 mm.

Per sottolineare ulteriormente il significato di disgiunzione anulare mitralica, viene riportato nelle figure 36 e 37, il confronto tra le immagini ottenute in un paziente di controllo, ossia in assenza di MAD, e quelle ricavate da un paziente con MAD [16].

In particolare, nel pannello superiore vengono riportate delle immagini ottenute mediante risonanza magnetica cardiaca: nella figura 36A è riportata la raffigurazione relativa al paziente in condizioni fisiologiche, nella figura 36B invece quella relativa al paziente con MAD.

Nel pannello inferiore invece vengono raffigurate delle immagini istologiche: nella figura 37 C è riportata quella relativa al paziente di controllo, nella figura 37D quella relativa al paziente con MAD.

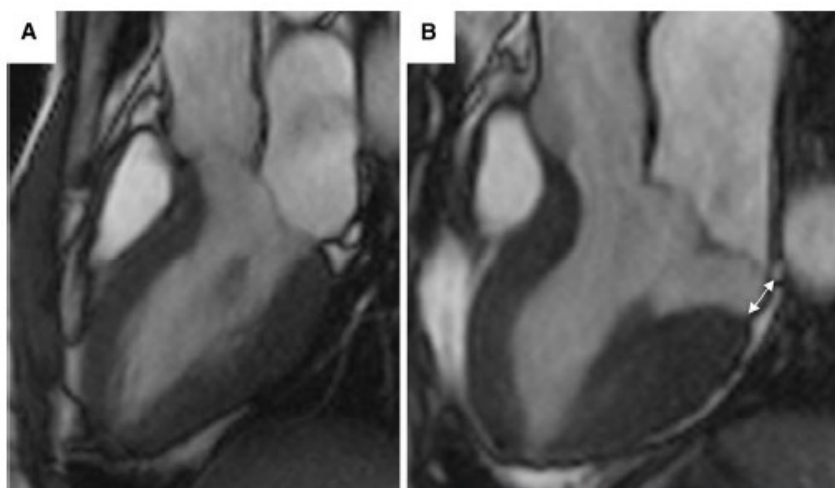


Figura 36: confronto tra un paziente di controllo (figura A) e un paziente con MAD (figura B) mediante immagini ottenute da risonanza magnetica

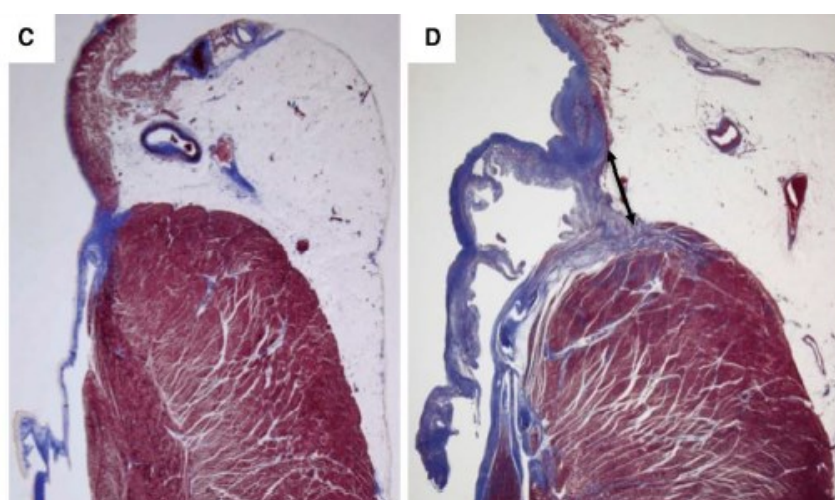


Figura 37: confronto tra un paziente di controllo (figura C) e un paziente con MAD (figura D) mediante immagini istologiche

Note: sia dall'osservazione delle immagini ottenute mediante risonanza magnetica (figura 36B), che dall'osservazione di quelle istologiche (figura 37D), è possibile notare la presenza di MAD, definito come un aumento nella separazione fibrosa tra l'inserzione del lembo valvolare posteriore con la parete atriale e la parete posteriore del ventricolo (indicato rispettivamente con una freccia bianca, nella figura 36B, e una nera, nella figura 37D).

2.2.4 Differenza tra “MAD vera” e “pseudo MAD”

Le difficoltà nella definizione, individuazione e misurazione di MAD e inoltre l'utilizzo di diversi valori di cutoff per l'identificazione di una condizione patologica hanno portato alcuni studiosi alla coniazione del termine *pseudo MAD*, il quale è stato introdotto per la prima volta da Faletta et al [32]. Gli autori, in particolare, hanno affermato che la “MAD vera” (*true MAD*) è presente esclusivamente quando la giunzione del lembo mitralico posteriore è spostata in direzione atriale e la disgiunzione può essere inoltre osservata anche durante la fase diastolica. Viceversa, viene utilizzato il termine “*pseudo MAD*” nel caso in cui il lembo mitralico posteriore sia normalmente inserito a livello della giunzione atrio ventricolare ma la disgiunzione si sviluppi esclusivamente durante la fase sistolica. In questo secondo caso, il gap apparente è creato dalla giustapposizione del leaflet mitralico posteriore in prossimità della parete atriale.

Per una migliore comprensione della differenza tra “MAD vera” e “pseudo MAD”, viene riportata nella figura 38 una rappresentazione schematica dei due casi precedentemente descritti [33]. In particolare, nel pannello superiore viene rappresentato il caso della “MAD vera” mentre nel pannello inferiore è riportato il caso della “pseudo MAD”. Inoltre, sulla parte sinistra viene raffigurata un'immagine ottenuta durante la fase sistolica mentre sulla destra un'immagine durante la fase diastolica.

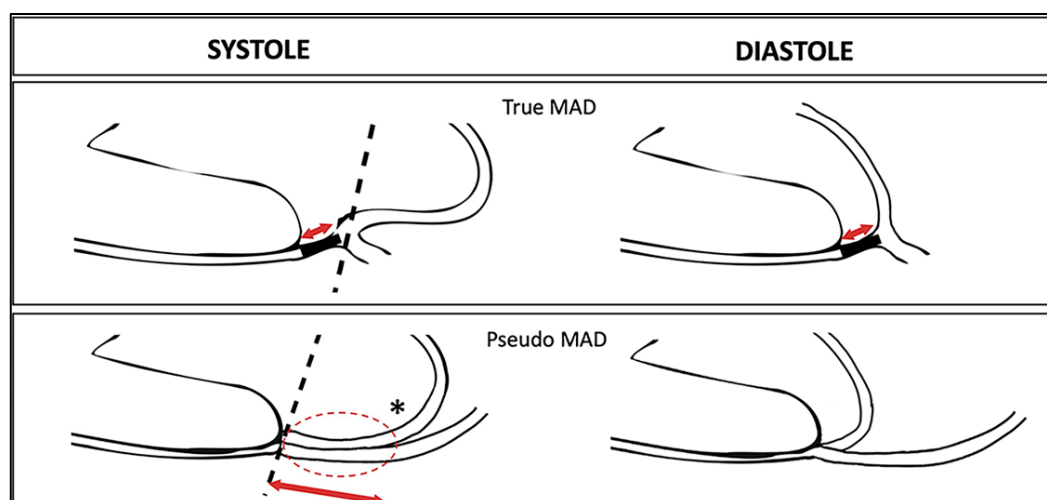


Figura 38: rappresentazione della differenza tra “MAD vera” e pseudo MAD

Note: si può notare che, secondo la definizione fornita dagli autori, la “MAD vera” può essere osservata sia durante la fase sistolica che durante la fase diastolica, mentre la “pseudo MAD” esclusivamente durante la fase sistolica. Inoltre, nel caso della “MAD vera” può essere osservata una vera e propria disgiunzione in prossimità della parete ventricolare, mentre in presenza di “pseudo MAD” si verifica una giustapposizione del lembo valvolare posteriore sulla parete atriale.

Per riassumere i concetti di prolasso della valvola mitrale (MVP) e di disgiunzione anulare mitralica (MAD), viene riportata nella figura 39 una rappresentazione di quattro immagini schematiche, ognuna delle quali ha l’obiettivo di raffigurare una diversa condizione che può caratterizzare la valvola mitrale [33].

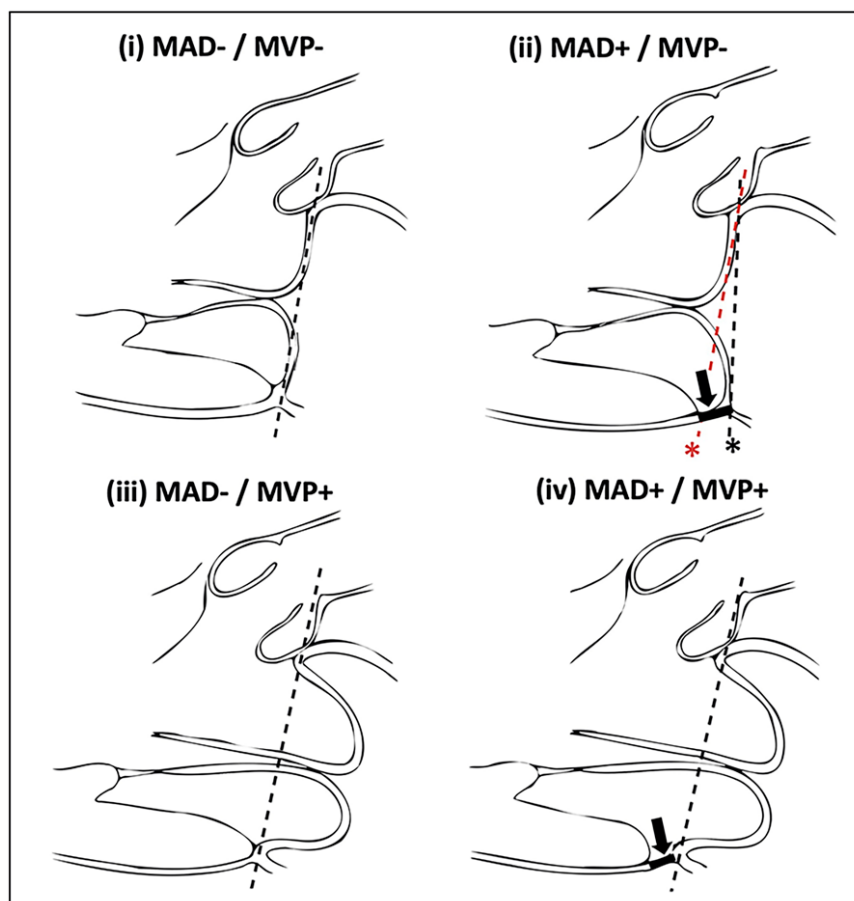


Figura 39: rappresentazione di quattro possibili condizioni che possono caratterizzare una valvola mitrale in presenza e/o assenza di MAD e/o MVP

Note: (i) rappresentazione di una valvola mitrale sana in assenza di MAD e MVP; (ii) rappresentazione di una valvola mitrale in presenza di MAD (linea continua nera) e in assenza di MVP; (iii) rappresentazione di una valvola mitrale in presenza di MVP e in assenza di MAD; (iv) rappresentazione di una valvola mitrale in presenza di MAD e MVP.

2.3 CURLING SISTOLICO POSTERIORE

2.3.1 Definizione di curling sistolico posteriore

In condizioni fisiologiche il movimento dell'annulus mitralico è passivo ed è determinato dalla contrazione e dal rilassamento della muscolatura atriale e ventricolare adiacente. Come conseguenza di ciò, in condizioni normali la parte posteriore dell'annulus mitralico e il miocardio adiacente si muovono verso il basso e anteriormente durante la fase sistolica in sincronia con il resto del ventricolo sinistro.

Gilbert et al [20] nel 1976 hanno dato una prima descrizione ecocardiografica di una particolare anomalia funzionale dell'annulus mitralico presente in pazienti con prolasso della valvola mitrale. In particolare, essi hanno descritto tale movimento come un inusuale curling sistolico (“*unusual systolic curling*”) della parte posteriore dell'annulus mitralico sul miocardio adiacente. Secondo questa descrizione, durante la fase sistolica il movimento di questa parte dell'annulus mitralico è principalmente verso il basso con ridotto o assente spostamento anteriore. A causa di questo particolare movimento, l'annulus mitralico risulta essere caratterizzato da una forma curva quando visualizzato in tempo reale. Gli autori concludono che la causa del curling nel prolasso della valvola mitrale è incerta perché a differenza di precedenti articoli scientifici non hanno visualizzato anomalie del ventricolo sinistro né mediante ecocardiografia né mediante angiografia. Non è ancora del tutto chiaro se curling sistolico posteriore e MAD siano correlati oppure siano due fenomeni distinti. Per esempio, Marra et al [22] hanno dimostrato per la prima volta che il curling sistolico e la disgiunzione anulare mitrale sono associati e si verificano a causa dell'ipermobilità della regione posteriore dell'annulus mitralico. In particolare hanno trovato una correlazione lineare tra MAD e la severità del curling (misurata secondo il criterio descritto nel paragrafo 2.3.2) con un coefficiente di correlazione lineare di Spearman pari a 0.85, come riportato nella figura 40.

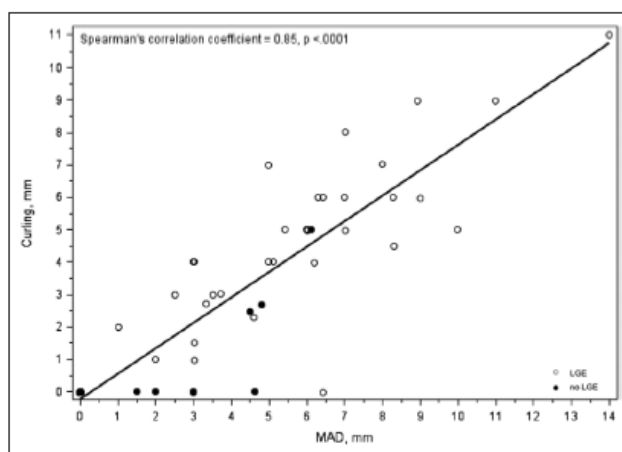


Figura 40: rappresentazione della correlazione lineare ($R=0.85$) tra MAD e curling

2.3.2 Possibile criterio utilizzato per misurare il curling sistolico posteriore

Quando presente, è possibile valutare quantitativamente il curling sistolico posteriore mediante un indice di severità [22]. In particolare, tale indice viene definito tracciando una linea che congiunge il punto superiore della parete infero-basale del ventricolo sinistro con il punto di intersezione del lembo mitralico posteriore nella parete. Successivamente a partire da questa linea viene disegnato il segmento perpendicolare ad essa fino alla parete posteriore (figura 41). La lunghezza di questo secondo segmento viene misurata nella parte finale della fase sistolica e viene espressa in millimetri.

In particolare, secondo questa definizione quantitativa è possibile definire un curling severo quando la distanza misurata è uguale o superiore a 3.5 mm ($\geq 3.5 \text{ mm}$).

Per chiarire, in modo più preciso, come può avvenire la misura della severità del curling sistolico posteriore viene riportata nella figura 41 un'immagine ottenuta mediante risonanza magnetica cardiaca. In particolare, mediante una freccia bianca viene rappresentata la misurazione della severità del curling secondo il criterio descritto precedentemente.

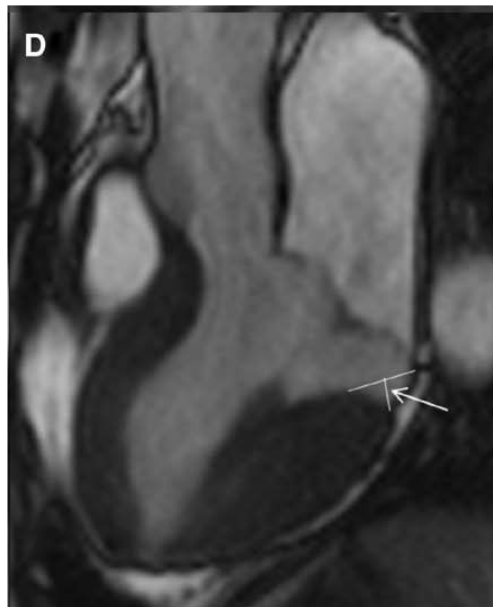


Figura 41: rappresentazione della misurazione della severità di curling sistolico posteriore in un'immagine ottenuta mediante risonanza magnetica cardiaca

2.3.3 Descrizione della dinamica dell'annulus in presenza di MAD e curling

In condizioni normali l'annulus mitralico segue passivamente gli effetti diretti che derivano dai meccanismi di contrazione e rilassamento della muscolatura del ventricolo sinistro. In particolare, come descritto nel capitolo 1 della tesi, durante le diverse fasi del ciclo cardiaco l'annulus mitralico subisce principalmente tre tipologie di movimento. In primo luogo, una contrazione circonferenziale facilitata dal fatto che l'annulus mitralico non è una struttura ri-

gida e continua e che consiste in una diminuzione della dimensione del diametro anteriore-posteriore. Successivamente si può osservare un moto di traslazione dell'annulus mitralico, il quale tende durante la fase diastolica ad allontanarsi dall'apice del ventricolo sinistro mentre durante la fase sistolica tende a muoversi nella direzione dell'apice stesso. Infine, è possibile osservare un ripiegamento dell'annulus durante il quale esso tende ad accentuare la sua conformazione a sella mediante l'avvicinamento dei poli anteriore e posteriore. Viene rappresentata nella figura 42 la dinamica dell'annulus mitralico nelle diverse fasi del ciclo cardiaco in una valvola sana [23].

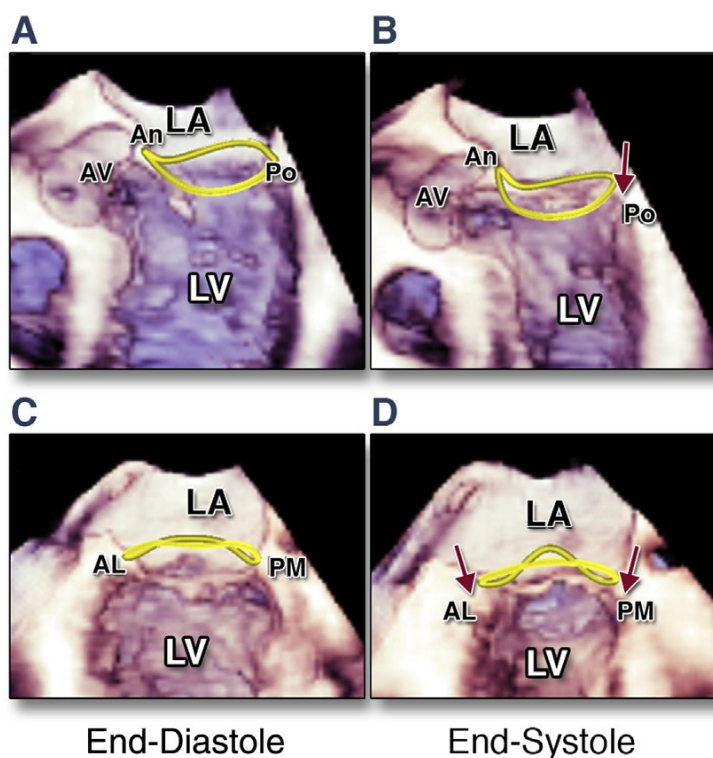


Figura 42: rappresentazione della dinamica dell'annulus mitralico in una valvola sana

Note:

- Nelle figure 42A e 42B, si può osservare che in un soggetto sano il movimento dell'annulus posteriore (Po) è accoppiato alla deformazione del ventricolo sinistro (LV). In particolare, l'annulus posteriore si muove verso l'apice del ventricolo sinistro a causa della contrazione del ventricolo stesso (freccia rossa in figura), mentre l'annulus anteriore (An) rimane fisso perché in continuità con l'arco aortico.
- Nelle figure 42C e 42D invece, si può osservare che in un soggetto sano la parte anterolaterale (AL) e posteromediale (PM) dell'annulus mitralico vengono tirate verso il basso e verso l'interno (freccie rosse in figura). Questi movimenti del ventricolo sinistro portano ad una contrazione dell'annulus mitralico, il quale tende inoltre ad accentuare la sua morfologia a sella.

In presenza di MAD la dinamica dell'annulus mitralico risulta disaccoppiata da quella del ventricolo sinistro. In particolare, a causa di ciò, si può notare che l'annulus mitralico segue il comportamento della parete dell'atrio sinistro subendo un progressivo appiattimento e una paradossale espansione durante la fase sistolica. Queste alterazioni della dinamica dell'annulus mitralico possono portare ad una ipermobilità di quest'ultimo con conseguente possibilità di generazione di curling sistolico posteriore.

Le alterazione dinamiche dell'annulus mitralico sono necessarie per bilanciare correttamente lo stress emodinamico che si origina sulle varie componenti della valvola mitrale durante la fase sistolica. Perciò nei pazienti con MAD si osserva una diversa distribuzione degli stress meccanici sulle porzioni della parete ventricolare. Questo fenomeno può portare all'ipertrofia e alla fibrosi di alcuni segmenti del ventricolo sinistro, così come a modifiche a livello dei muscoli papillari e della parete posteriore infero-basale.

Viene riportata nella figura 43 una rappresentazione schematica della dinamica dell'annulus mitralico nelle diverse fasi del ciclo cardiaco in una valvola caratterizzata dalla presenza di MAD [23].

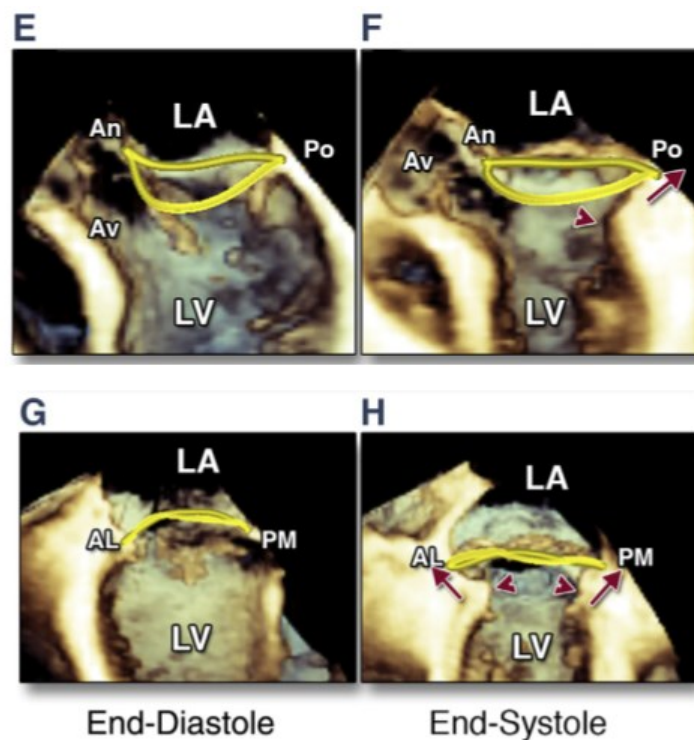


Figura 43: rappresentazione della dinamica dell'annulus mitralico in una valvola con MAD

Note:

- Nelle figure 43E e 43F in presenza di MAD si può osservare che l'annulus posteriore (Po) non segue la deformazione del ventricolo sinistro ma tende a seguire il movimento della parete dell'atrio sinistro (freccia rossa in figura).

- Nelle figure 43G e 43H si può notare che il movimento dell'annulus mitralico (freccie rosse in figura) è disaccoppiato dal movimento del ventricolo sinistro e questo porta ad una paradossale espansione dell'annulus e ad appiattimento di quest'ultimo, con una parziale perdita della sua morfologia a sella. Questi due effetti possono causare un aumento elevato degli stress meccanici agenti sulle corde tendinee con conseguente accelerazione della degenerazione di quest'ultime.

2.3.4 Alterazioni nella contrattilità ventricolare

Il prollasso della valvola mitrale se caratterizzato dalla dislocazione di entrambi i leaflet è tipicamente caratterizzato da una sollecitazione di trazione sui muscoli papillari. Esso è inoltre accompagnato da un movimento “verso l'esterno” (*outward movement*) della base sub-anulare e della parte posteriore dell'annulus mitralico durante la parte finale della fase sistolica (come si osserva nella figura 44). L'insieme di questi movimenti anormali, come descritto precedentemente, prende il nome di curling sistolico posteriore. Questo fenomeno può portare ad un eccessivo stress meccanico sulle corde tendinee e sui muscoli papillari.

Castillo-Sange et al [24] hanno dimostrato che in presenza di questi fenomeni si ha un meccanismo di contrazione anormale del ventricolo sinistro. In particolare, si può osservare una maggiore debolezza a livello della base del ventricolo significativa principalmente nel segmento infero-laterale, con conseguente maggiore contrazione delle regioni centrale e apicale che tendono invece a muoversi verso l'interno. Questo fenomeno può portare allo sviluppo di un gradiente di pressione intraventricolare che può condurre ad un movimento “verso l'esterno” della base del ventricolo sinistro e della parte posteriore dell'annulus mitralico.

In particolare, Castillo-Sange et al hanno proposto il termine “*end-systolic basal eversion*” (ESBE-eversione della base a fine sistole) per descrivere questo particolare e anomalo movimento della base sub-anulare e della parte posteriore dell'annulus mitralico nella parte finale della sistole. Inoltre, essi hanno osservato che i pazienti con una contrattilità anormale del ventricolo sinistro, accoppiata con la presenza di MAD, presentano una significativa diminuzione della contrattilità nel segmento infero-laterale della base se confrontati con soggetti caratterizzati dall'assenza di MAD. Tuttavia, non sono riusciti a definire in modo preciso e chiaro se la debolezza della regione della base sia una causa di ESBE oppure sia una conseguenza di quest'ultima.

Viene riportata nella figura 44 una rappresentazione delle diverse fasi del ciclo cardiaco (diastole, fase iniziale della sistole [*early systole*], parte centrale della sistole [*mid systole*] e parte finale della sistole [*late systole*]), con l'obiettivo di descrivere principalmente in modo schematico questo particolare e anormale movimento (ESBE), precedentemente riportato.

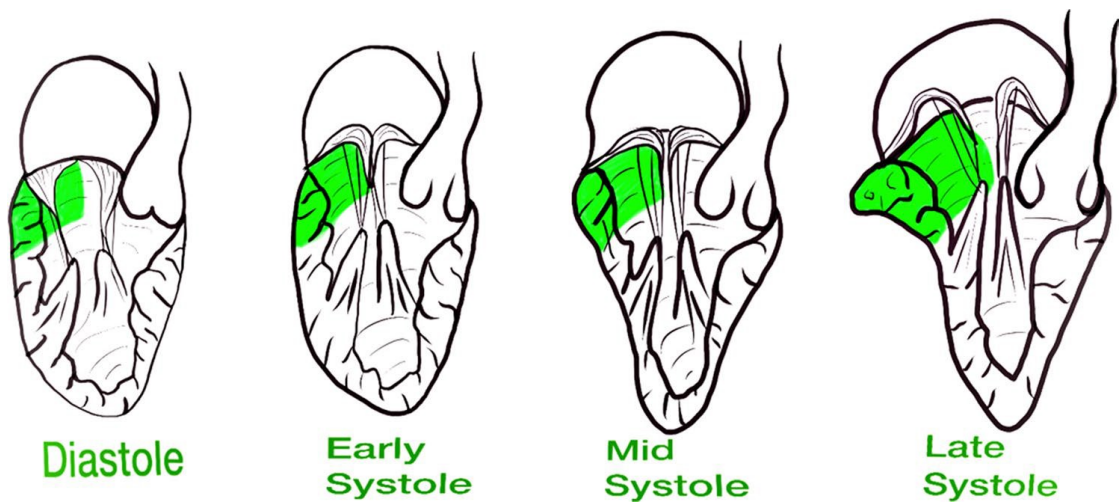


Figura 44: rappresentazione delle diverse fasi del ciclo cardiaco (diastole, early systole, mid systole, late systole), con l'obiettivo di descrivere il movimento di ESBE

Note:

I segmenti inferiore e infero-laterale della base sono evidenziati in verde nelle figure.

- *Nella diastole ventricolare si osserva la normale apertura dei lembi valvolari;*
- *Nella prima parte della sistole non è presente il movimento “verso l'esterno” della base del ventricolo;*
- *Nella parte centrale della sistole si comincia ad osservare un piccolo movimento “verso l'esterno” della base del ventricolo con un prolasso della valvola più pronunciato, senza tuttavia avere una perdita della coaptazione dei lembi mitralici;*
- *Nella parte finale della sistole si osserva un pronunciato spostamento “verso l'esterno” dell'annulus e della regione della base del ventricolo, con una perdita della coaptazione tra i lembi valvolari.*

Vengono rappresentati nella figura 45 due grafici statistici (*box-plot*), con l'obiettivo di evidenziare in presenza di eversione della base a fine sistole (ESBE) una diminuzione della tensione nei segmenti inferiore e infero-laterale della base, con conseguente diminuzione della contrattilità di queste regioni se comparati con pazienti normali. In particolare, in rosso viene rappresentato il box plot relativo a individui caratterizzati da prolasso della valvola mitrale mentre in verde quello relativo a individui normali, ossia in assenza di prolasso. Inoltre, sulla sinistra viene rappresentata la tensione agente sul segmento inferiore della base mentre sulla destra quella agente sul segmento infero-laterale.

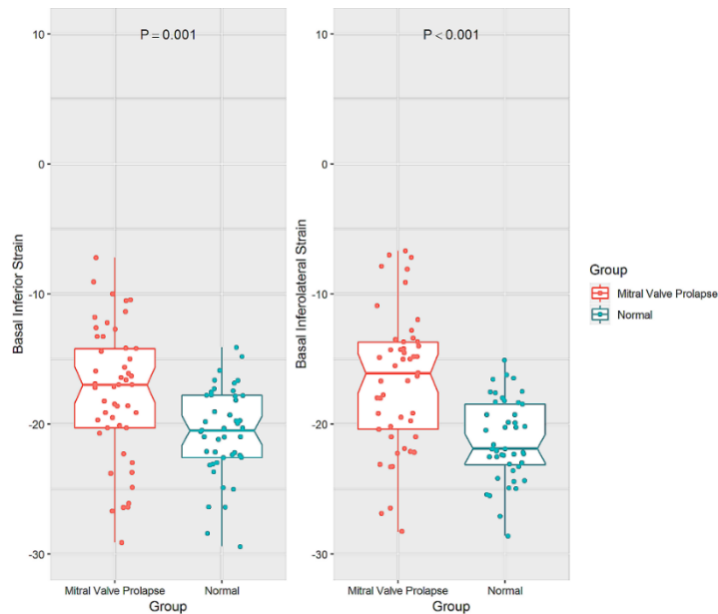


Figura 45: rappresentazione di box plot per confrontare la tensione agente sui segmenti inferiore (a sinistra) e infero-laterale della base (a destra), in pazienti con prollasso della valvola mitrale e pazienti sani

Viene riportata, esclusivamente a scopo illustrativo, una raffigurazione ottenuta mediante risonanza magnetica cardiaca 3D nella parte finale della sistole [24] con lo scopo di rappresentare il confronto tra un paziente sano (*healthy subject*) e un paziente con ESBE (*eversion subject*). In particolare, nell'immagine ottenuta da un paziente sano si osserva una contrazione simmetrica di tutti i segmenti mentre nell'immagine di un paziente con ESBE si osserva una contrazione asimmetrica dei diversi segmenti, con un anormale movimento “verso l'esterno” della base sub-anulare e della parte posteriore dell'annulus mitralico.

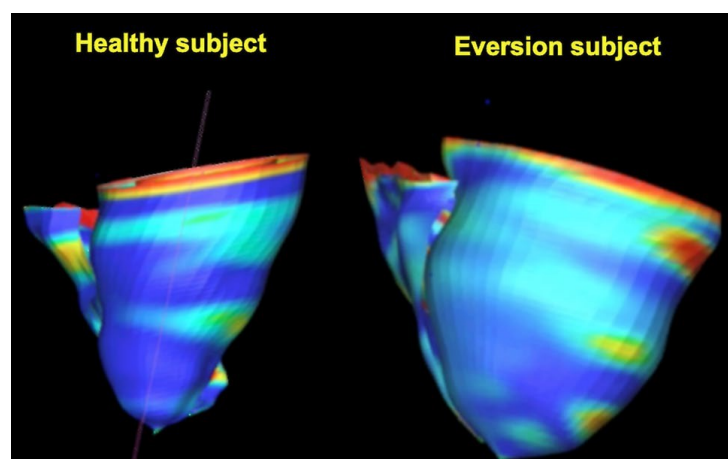


Figura 46: rappresentazione delle immagini, descrittive la contrazione ventricolare di un soggetto sano (*Healthy subject*) e di un individuo con ESBE (*Eversion subject*)

Dejgaard et al [25] hanno associato MAD con questo particolare movimento di curling sistolico della regione postero-laterale della base definendoli come un'unica entità. Hanno suggerito

che MAD derivi da una debolezza delle regioni vicine all'annulus che vengono rese vulnerabili dai continui stress meccanici. Tuttavia, essi non sono stati in grado di descrivere in modo chiaro e preciso quale sia il meccanismo che si trova alla base del curling sistolico.

Castillo-Sange et al [24] hanno invece osservato che il curling sistolico coesiste con MAD nel 22% dei casi studiati; tuttavia, è molto più comune osservare curling in assenza di MAD nel 78 % dei casi. Essi hanno quindi suggerito che la MAD e il curling rappresentino due entità separate. In particolare, hanno osservato casi caratterizzati esclusivamente dalla presenza di ESBE e casi in cui si ha la presenza contemporanea di ESBE, MAD e rigurgito mitralico. Questa differenza potrebbe essere spiegata dall'assenza di continuità strutturale dell'annulus nella maggior parte degli individui. Quindi nei pazienti con annulus mitralico discontinuo la presenza di uno stress meccanico ventricolare potrebbe portare allo sviluppo di un'anormale espansione dell'annulus e eventualmente di MAD, con successivo prolasso di entrambi i lembi valvolari a fine sistole. Viceversa, nei pazienti caratterizzati da un annulus continuo ESBE potrebbe portare al prolasso della valvola mitrale in assenza di MAD.

2.3.5 La “Teoria padovana”

In questa sezione della trattazione viene descritta la cosiddetta “*Teoria padovana*”, la quale si propone come obiettivo principale quello di dare una spiegazione patofisiologica della genesi delle aritmie ventricolari nei pazienti con prolasso della valvola mitrale. Tuttavia, lo scopo di questa sezione non è quello di descrivere nel dettaglio il meccanismo di formazione e le caratteristiche delle aritmie ventricolari in presenza di MVP. L'obiettivo infatti è quello di ipotizzare una possibile sequenza temporale degli eventi descritti nei paragrafi precedenti.

Perazzolo Marra et al [22] hanno evidenziato come nei pazienti caratterizzati da prolasso della valvola mitrale aritmico si associno contemporaneamente MAD, curling sistolico e ispessimento valvolare mixomatoso (tre fenomeni descritti nei paragrafi precedenti).

È stata perciò ipotizzata la seguente cascata di eventi che comincia con anomalie morfofunzionali a livello dell'annulus mitralico.

In particolare, secondo la “*Teoria padovana*”, MAD è considerata la causa del curling sistolico posteriore: questa alterazione morfologica e funzionale rappresenta poi la base per il successivo aumento paradossale del diametro dell'annulus mitralico durante la fase sistolica. Successivamente si può osservare una progressiva degenerazione mixomatosa dei lembi valvolari ed un indebolimento nella contrazione del miocardio del ventricolo sinistro, in particolare nei segmenti inferiore e infero-laterale. Questa diminuzione della contrattilità nella regione sub-anulare non influenza esclusivamente la geometria e la funzione dell'annulus mitralico e dei segmenti adiacenti al ventricolo sinistro con conseguente ipertrofia di quest'ultimi, ma

coinvolge un complesso bilanciamento di forze caratterizzante tutte le diverse sottostrutture costituenti la valvola mitrale, compresi i muscoli papillari. A causa di questa anormale contrattilità causata dalla presenza di MAD lo stress meccanico viene direttamente trasmesso ai muscoli papillari. Questo fenomeno può portare ad un incremento dello stress sulla parete ventricolare in corrispondenza dei segmenti inferiore e infero-laterale e sui muscoli papillari, con conseguente ipertrofia e fibrosi. Entrambi questi effetti sono documentati sia in vivo mediante immagini ottenute da risonanza magnetica cardiaca che *postmortem* mediante analisi istologiche. Ciò potrebbe confermare e ampliare quanto era stato osservato da Hutchins et al [11]: in particolare le aritmie maligne in presenza di prolasso della valvola mitrale sono dovute alla combinazione di due elementi. La fibrosi miocardica che svolge il ruolo di substrato e lo stretch meccanico che funge da meccanismo trigger determinando la comparsa di battiti ventricolari prematuri.

Viene riportata nella figura 47 la cascata di eventi descritti dalla “*Teoria padovana*” alla base della genesi delle aritmie ventricolari maligne associate al prolasso della valvola mitrale. Ancora una volta, si sottolinea che lo scopo di questa raffigurazione è quello di rappresentare in modo schematico una possibile sequenza temporale degli eventi descritti nel capitolo 2 della tesi.

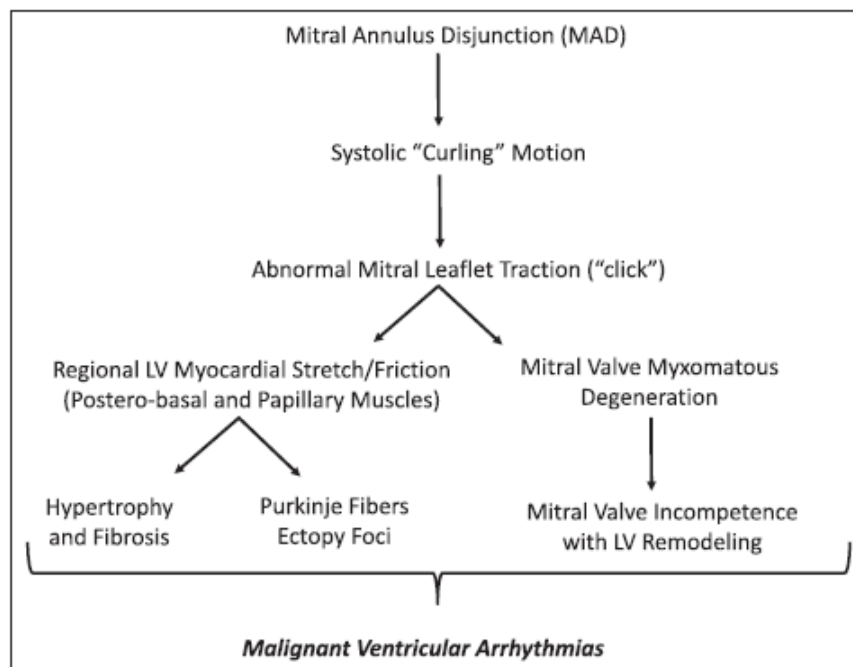


Figura 47: rappresentazione schematica di una possibile sequenza temporale, degli eventi che portano alla genesi delle aritmie ventricolari maligne, in presenza di MVP (ipotesi padovana)

Note:

La MAD e successivamente il curling sistolico sono alla base del paradossale aumento di diametro dell'annulus mitralico durante la sistole e dello stretch dei segmenti inferiore e infero-laterale della base del ventricolo sinistro e dei muscoli papillari, con eventuale presenza di ipertrofia e fibrosi.

È importante evidenziare come la conoscenza della corretta sequenza temporale di eventi descritti in precedenza potrebbe essere essenziale per comprendere, per esempio, se la disgiunzione anulare mitralica rappresenti la causa del curling sistolico posteriore oppure se non esista una correlazione tra la genesi dei due fenomeni. Inoltre potrebbe essere importante per capire quali possano essere le conseguenze legate all'insorgenza di curling in un paziente, come per esempio la fibrosi e l'ipertrofia.

CAPITOLO 3

ANALISI ECOCARDIOGRAFICA PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA' CARDIACA IN PRESENZA DI CURLING

3.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo della tesi viene sviluppata e proposta un'analisi qualitativa e quantitativa di immagini ecocardiografiche, con l'obiettivo di valutare la funzionalità cardiaca di pazienti in presenza di curling sistolico posteriore. In particolare, l'analisi è svolta su immagini ecocardiografiche PLAX (*parasternal long axis view*), fornite dal "Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana", di cinque soggetti caratterizzati qualitativamente da una condizione di curling e due pazienti in condizioni sane, che sono stati utilizzati come soggetti di controllo.

Mediante l'utilizzo di "*MicroDicom DICOM Viewer* ®" sono state acquisite manualmente da quattro diversi operatori alcune grandezze di interesse caratteristiche dell'anatomia e della funzionalità cardiaca, con l'obiettivo di confrontarne i valori con riferimenti fisiologici tratti dalla letteratura scientifica.

In particolare, lo scopo dell'analisi è quello di descrivere quali potrebbero essere le conseguenze della presenza del curling sistolico posteriore sull'anatomia e sulla funzionalità cardiaca, in modo tale da poter evidenziare alcune variazioni o anomalie che possano aiutare uno specialista medico nell'identificazione e nella diagnosi di curling attraverso l'osservazione di immagini ecocardiografiche.

Viene di seguito riportata una tabella (tabella 6) riassuntiva delle grandezze che sono state acquisite manualmente e valutate nel corso dell'analisi e che verranno descritte dettagliatamente nei paragrafi successivi. Le grandezze, in particolare, possono essere suddivise in base al distretto anatomico di appartenenza (ventricolo sinistro, atrio sinistro, annulus mitralico e parete infero-basale del ventricolo sinistro) e inoltre possono essere distinte tra grandezze anatomiche e funzionali.

Regione	Grandezza anatomica	Grandezza funzionale
Ventricolo sinistro	LVDd, LVDs, Pwd, IVSd, RWT, MassaLV	FS, EF
Atrio sinistro	LADd, LADs, LAPd, LAPs	LASr
Annulus Mitralico	MADd, MADs, MAD, MVP	n/a
Parete Infero-basale	LVWTs, MIRA, MAIBA	n/a

Tabella 6: grandezze acquisite manualmente in presenza di curling sistolico posteriore

Si riporta inoltre l'elenco delle grandezze presenti in tabella suddivise per distretto anatomico di interesse con una breve descrizione del significato fisico della sigla riportata. Si evidenzia che le lettere d e s presenti nelle sigle indicano il frame al quale la grandezza è stata acquisita. Nello specifico, la d indica che la grandezza è stata misurata a fine diastole mentre la s indica a fine sistole.

1. Ventricolo sinistro:

- LVD: Diametro del ventricolo sinistro (*Left ventricle diameter*);
- Pwd: Spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro (*Posterior wall*);
- IVSd: Spessore del setto interventricolare (*Interventricular septum*);
- RWT: Spessore relativo di parete (*Relative wall thickness*);
- MassaLV: Massa del ventricolo sinistro (*Left ventricle mass*);
- FS: Frazione di accorciamento (*Fractional shortening*);
- EF: Frazione di eiezione (*Ejection fraction*);

2. Atrio sinistro:

- LAD: Diametro dell'atrio sinistro (*Left atrial diameter*);
- LAP: Perimetro dell'atrio sinistro (*Left atrial perimeter*);
- LASr: Strain atriale Reservoir (*Left atrial strain reservoir*);

3. Annulus mitralico:

- MAD: Diametro dell'annulus mitralico (*Mitral annulus diameter*);
- MAD: Disgiunzione anulare mitralica (*Mitral annulus disjunction*);
- MVP: Prolasso della valvola mitrale (*Mitral valve prolapse*);

4. Parete infero-basale del ventricolo sinistro:

- LVWTs: Spessore della parete infero-basale del ventricolo sinistro (*Left ventricular wall thickness*);
- Angolo di MIRA (*Mitral valve annulus to Inferobasal wall Rotation Angle*);
- Angolo MAIBA (*Mitral Annulus InferoBasal angle*).

Per ognuna delle grandezze considerate ciascuno dei quattro operatori ha eseguito cinque misure di cui successivamente sono state calcolate la media e la deviazione standard. Inoltre, considerando i valori medi, per ogni singolo operatore e per ogni grandezza è stata valutata la variabilità inter-operatore mediante il calcolo dell'indice ICC (*Intraclass correlation*). La correlazione intraclassa o coefficiente di correlazione intraclassa è una statistica descrittiva che può essere utilizzata quando si effettuano misurazioni quantitative su unità organizzate in gruppi. Descrive quanto fortemente le unità dello stesso gruppo si somigliano. L'indice ICC viene solitamente utilizzato per valutare la consistenza o la conformità delle misurazioni effettuate da più osservatori che misurano la stessa quantità [54].

In particolare si può evidenziare che se l'indice ICC è superiore a 0.9 si può considerare una correlazione eccellente (*excellent*) e perciò non vi sono significative differenze nelle misure dei diversi operatori; se è compreso tra 0.75 e 0.9 la correlazione è buona (*good*); se compreso tra 0.5 e 0.75 la correlazione è considerata moderata (*moderate*) e infine se ICC è inferiore a 0.5 allora si considera una correlazione limitata (*poor*) e questo implica significative differenze nelle misure acquisite da diversi operatori [54].

I valori acquisiti manualmente dai quattro operatori sono stati confrontati con riferimenti fisiologici tratti da letteratura scientifica; inoltre è stato svolto un confronto tra le misure ottenute dai cinque soggetti con curling e le misure ottenute dai due soggetti sani, in modo tale da osservarne le eventuali differenze.

Si evidenzia, fin da subito, che i commenti riportati per ogni grandezza considerata rappresentano esclusivamente delle osservazioni preliminari che derivano dall'analisi e dal confronto delle misure ottenute dalle immagini ecocardiografiche. Infatti, la limitata numerosità e la non omogeneità in termini principalmente di genere, età, peso e altezza del campione di pazienti, non permettono di trarre conclusioni approfondite che richiederebbero lo svolgimento di un'analisi su un campione più numeroso ed omogeneo. Tuttavia, lo scopo dell'analisi è quello di identificare quali potrebbero essere le grandezze anatomiche e/o funzionali più significative da utilizzare per la definizione di un indice che permetta di valutare la severità del curling.

Inoltre è importante sottolineare che il confronto dei risultati ottenuti dall'analisi con i riferimenti fisiologici trovati in letteratura è stato svolto per contestualizzare le misure che sono

state ottenute e individuare range ragionevoli di valori che le grandezze possono assumere in condizioni normali. Tuttavia, uno dei limiti dei riferimenti di letteratura è che in alcuni casi le misure si riferiscono esclusivamente ad un individuo uomo e adulto, e quindi non vengono considerate le differenze con un individuo di sesso femminile.

Vengono riportati nella tabella 7 il sesso (uomo o donna), la condizione clinica (curling o sano) e i principali dati morfometrici (peso e altezza) dei pazienti le cui immagini ecocardiografiche sono state analizzate in questo lavoro.

Paziente	Genere	Condizione	Peso [kg]	Altezza [cm]
1	Uomo	Curling	98	180
2	Donna	Curling	56	168
3	Uomo	Curling	79	176
4	Uomo	Curling	75	170
5	Uomo	Curling	55	170
6	Donna	NO Curling	55	158
7	Donna	NO Curling	80	160

Tabella 7: rappresentazione genere, condizione e dati morfometrici (peso, altezza) dei pazienti

3.2 DEFINIZIONE ISTANTI ES E ED

Due istanti temporali del ciclo cardiaco di grande interesse sono l'istante di fine diastole o telediastolico (ED - *end diastole*) e quello di fine sistole o telesistolico (ES - *end systole*) [34-35].

Tali istanti sono stati determinati manualmente dai quattro operatori attraverso l'osservazione delle immagini ecocardiografiche. In particolare, nella maggior parte dei casi il frame telediastolico è stato determinato come l'istante temporale in cui i lembi della valvola mitrale si incontrano per chiudersi. Tuttavia, in alcuni casi, per effettuare una scelta tra due frame successivi sono stati presi in considerazione altri fattori: l'onda R dell'ECG, che rappresenta la depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro oppure il massimo volume del ventricolo sinistro.

Per quanto concerne la valutazione del frame telesistolico invece, è stato identificato l'istante temporale che precede l'apertura della valvola mitrale. Tuttavia, come per il caso del frame di fine diastole, anche in questa circostanza per determinare il frame corretto tra due successivi sono stati analizzati, in alcuni casi, altri fattori: l'onda T dell'ECG del paziente, che rappre-

senta la ripolarizzazione dei ventricoli, il minimo volume del ventricolo sinistro oppure la chiusura della valvola aortica.

Vengono riportate nella figura 48 due rappresentazioni con l'obiettivo di evidenziare alcuni metodi che possono essere utilizzati per la determinazione degli istanti telediastolico e telesistolico [36-37].

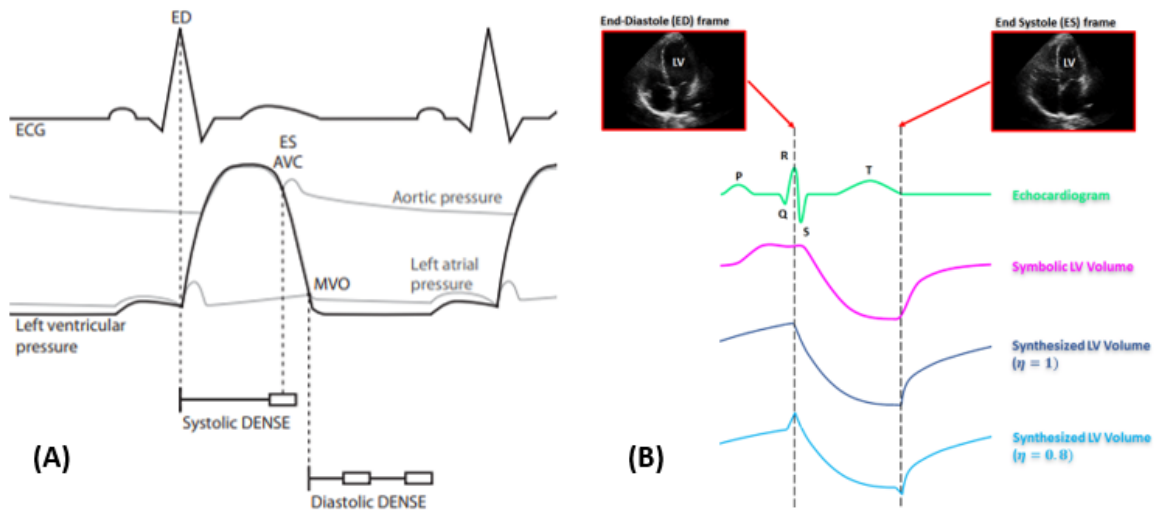


Figura 48: rappresentazione di alcuni metodi che possono essere utilizzati per determinare gli istanti di fine sistole ES (end systole) e di fine diastole ED (end diastole)

Note:

- Nel grafico (48A) il frame di fine diastole viene identificato come l'istante temporale in cui si verifica il picco dell'onda R dell'ECG, mentre l'istante di fine sistole coincide con la chiusura della valvola aortica (AVC aortic valve closure);
- Nel grafico (48B) il frame di fine diastole viene determinato, come nel caso precedente, come l'istante temporale in cui si verifica il picco dell'onda R dell'ECG che è anche caratterizzato dal maggiore valore di volume del ventricolo sinistro, mentre l'istante di fine sistole coincide con la fine dell'onda T dell'ECG in cui si ha il minore valore di volume del ventricolo sinistro.

Vengono riportati, nelle tabelle 8 e 9, i frame telesistolici (ES) e telediastolici (ED) che sono stati identificati dai quattro operatori, mediante l'utilizzo dei criteri descritti precedentemente nelle immagini ecocardiografiche per i cinque pazienti in presenza di curling (pazienti 1-5) e per i due soggetti sani (pazienti 6-7).

Frame telesistolico ES [frame]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	22	23	21	22	22.0 ± 0.8
2	27	29	27	28	27.8 ± 1.0
3	23	25	23	25	24.0 ± 1.2
4	24	27	24	26	25.3 ± 1.5
5	27	29	28	28	28.0 ± 0.8
6	38	39	38	39	38.5 ± 0.6
7	37	38	36	38	37.3 ± 1.0

Tabella 8: identificazione dei frame telesistolici da parte dei quattro operatori

Frame telediastolico ED [frame]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	48	45	49	47	47.3 ± 1.7
2	56	53	56	54	54.8 ± 1.5
3	47	44	48	47	46.5 ± 1.7
4	61	58	61	59	59.8 ± 1.5
5	51	50	51	51	50.8 ± 0.5
6	97	95	96	96	96.0 ± 0.8
7	72	70	71	72	71.3 ± 1.0

Tabella 9: identificazione dei frame telediastolici da parte dei quattro operatori

Per una valutazione della variabilità inter-operatore, relativa all'identificazione dei frame ES e ED, vengono riportati di seguito due grafici (figura 49) che rappresentano i frame selezionati dai quattro operatori e il valore medio; inoltre viene riportato l'indice ICC.

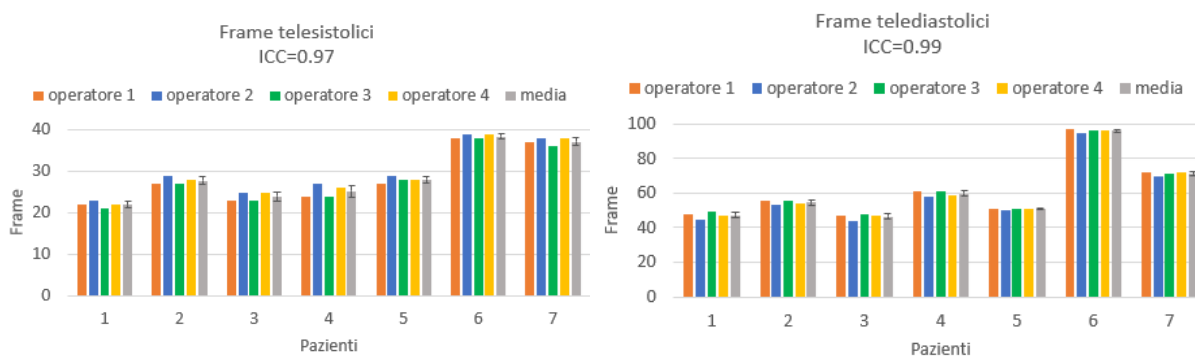


Figura 49: identificazione dei frame telesistolico e telediastolico da parte dei quattro operatori

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative al frame telesistolico (ICC=0.97) e al frame telediastolico (ICC=0.99), si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i frame selezionati dai diversi operatori.

3.3 GRANDEZZE VENTRICOLO SINISTRO

3.3.1 Definizione e valori di riferimento del diametro del ventricolo sinistro

Il diametro del ventricolo sinistro LVD è stato misurato manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche ai frame telesistolico e telediastolico. In particolare, per identificare i due punti estremi del diametro del ventricolo sinistro è stata tracciata una linea perpendicolare alla parete infero-basale del ventricolo sinistro passante “lateralmente” al punto di coaptazione tra i due lembi mitralici. Successivamente è stata misurata la distanza tra il bordo endocardico settale e il bordo endocardico della parete posteriore (“*the distance between the septal endocardial border and the posterior wall endocardial border*”). [38-39] Viene riportata nella figura 50 una rappresentazione schematica che ha l’obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare il diametro del ventricolo sinistro nelle immagini ecocardiografiche.

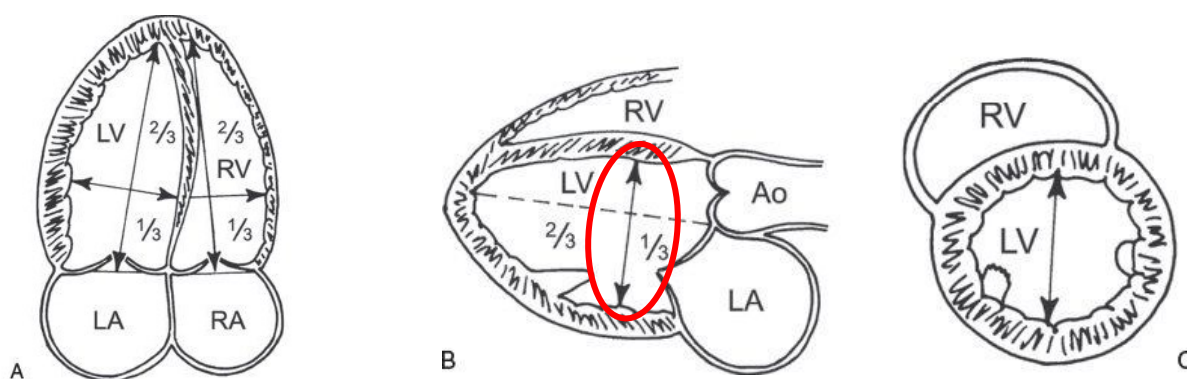


Figura 50: rappresentazione schematica della misura del diametro del ventricolo sinistro LVD

I criteri proposti dall’*American Society of Echocardiography* [55] permettono di suddividere i pazienti in categorie considerando la dimensione del diametro del ventricolo sinistro. In particolare, secondo questi criteri il diametro telesistolico del ventricolo sinistro LVDs è considerato:

- Normale (*Normal range*) se compreso tra 25 e 40 mm per un individuo maschile e tra 22 e 35 mm per un individuo femminile;
- Leggermente dilatato (*mildly abnormal*) se compreso tra 41 e 43 mm per un individuo maschile e tra 36 e 38 mm per un individuo femminile;

- Moderatamente dilatato (*moderately abnormal*) se compreso tra 44 e 45 mm per un individuo maschile e tra 39 e 41 mm per un individuo femminile;
- Severamente dilatato (*severely abnormal*) se maggiore o uguale a 45 mm per un individuo maschile e se maggiore o uguale a 41 mm per un individuo femminile.

Per quanto concerne il diametro telediastolico del ventricolo sinistro LVDd invece, in letteratura è considerato:

- Normale (*Normal range*) se compreso tra 42 e 58 mm per un individuo maschile e tra 38 e 52 mm per un individuo femminile;
- Leggermente dilatato (*mildly abnormal*) se compreso tra 59 e 63 mm per un individuo maschile e tra 53 e 56 mm per un individuo femminile;
- Moderatamente dilatato (*moderately abnormal*) se compreso tra 64 e 68 mm per un individuo maschile e tra 57 e 61 mm per un individuo femminile;
- Severamente dilatato (*severely abnormal*) se maggiore o uguale a 68 mm per un individuo maschile e se maggiore o uguale a 61 mm per un individuo femminile.

3.3.2 Acquisizione manuale diametri ventricolo sinistro

Si riportano di seguito, nelle tabelle 10 e 11, i valori del diametro del ventricolo sinistro misurati dai quattro diversi operatori ai frame telesistolico e telediastolico per ciascuno dei soggetti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 51, i valori del diametro per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti, con riportato l'indice ICC.

Diametro ventricolo sinistro telesistolico LVDs [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	26.8	29.6	25.8	26.0	27.1 ± 1.8
2	31.8	32.4	32.2	32.0	32.1 ± 0.3
3	21.4	23.8	21.0	25.0	22.8 ± 1.9
4	32.4	32.6	32.0	32.8	32.5 ± 0.3
5	28.2	25.8	26.0	25.0	26.3 ± 1.4
6	19.4	18.2	19.0	16.8	18.4 ± 1.1
7	29.0	29.4	29.0	29.0	29.0 ± 0.4

Tabella 10: rappresentazione del diametro del ventricolo sinistro telesistolico LVDs

Diametro ventricolo sinistro telediastolico LVDD [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	55.2	52.6	56.8	54.2	54.7 ± 1.8
2	55.8	55.6	56.4	56.4	56.1 ± 0.4
3	51.0	48.4	51.6	51.0	50.5 ± 1.4
4	54.6	54.6	55.4	54.2	54.7 ± 0.5
5	49.6	48.8	51.4	49.0	49.7 ± 1.2
6	33.6	30.6	32.4	32.6	32.3 ± 1.2
7	46.4	44.6	49.2	42.6	45.7 ± 2.8

Tabella 11: rappresentazione del diametro del ventricolo sinistro telediastolico LVDD

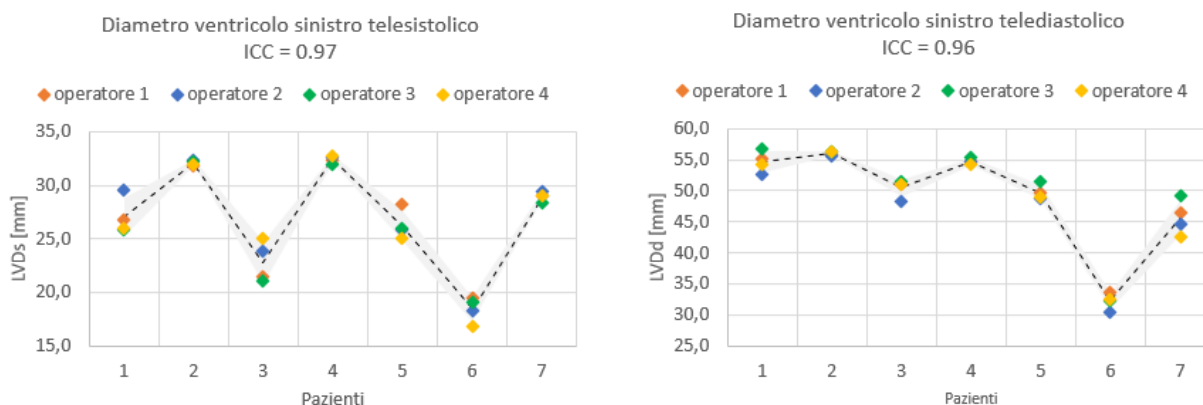


Figura 51: rappresentazione LVDS e LVDD per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative al diametro telesistolico (ICC=0.97) e telediastolico (ICC=0.96), si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori del diametro del ventricolo sinistro e del metodo di acquisizione vengono riportate, nelle figure 52 e 53, le rappresentazioni della misura di LVD telesistolico e telediastolico per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 2) e un soggetto sano (paziente 6). Lo scopo di queste immagini è anche quello di evidenziare le differenze nei valori assunti dal diametro in condizioni sane e patologiche.

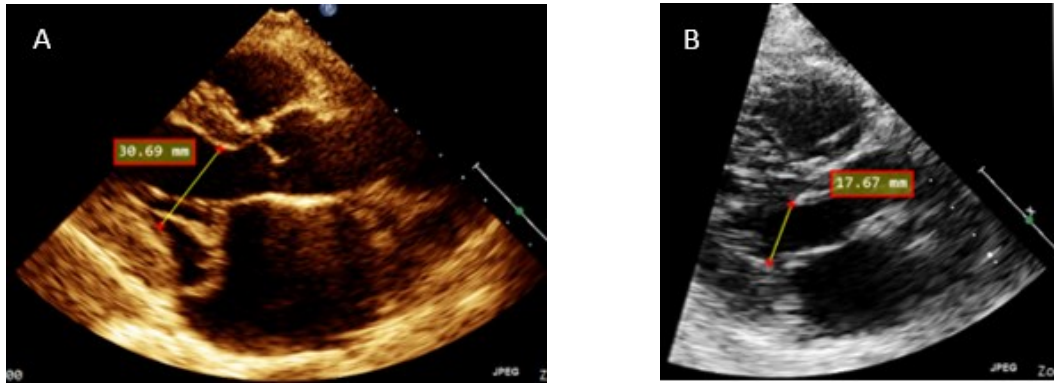


Figura 52: rappresentazione della misura di LVDs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

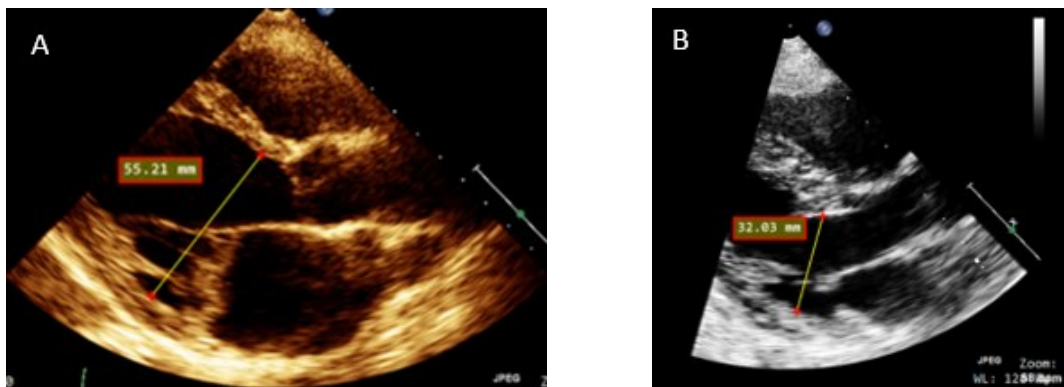


Figura 53: rappresentazione della misura di LVDd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.3.3 Discussione risultati ottenuti per LVD

L'obiettivo di questa sezione è quello di confrontare il valore medio di diametro telediastolico e telesistolico dei quattro diversi operatori con i valori di riferimento tratti da letteratura. In particolare in figura 54 vengono riportati i valori medi di LVDs e LVDd, con i corrispettivi range normali. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i soggetti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata vengono riportati i limiti superiori del range normale (in blu quello per individuo di sesso maschile, in rosa quello per individuo di sesso femminile).

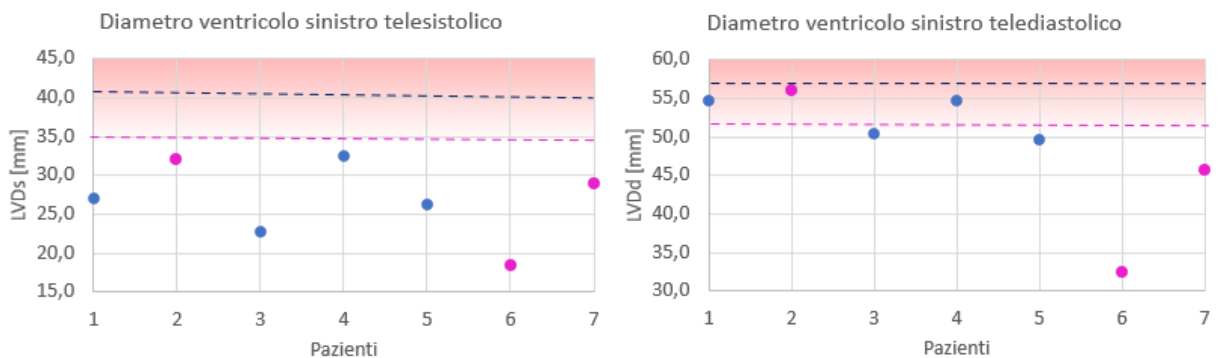


Figura 54: confronto tra diametri LVDd e LVDs acquisiti manualmente e riferimenti letteratura

Osservando i grafici soprariportati si può evidenziare che:

- In presenza di curling si ha in alcuni pazienti un leggero incremento del diametro telesistolico, che tuttavia rimane all'interno del range normale;
- In presenza di curling si ha un leggero incremento del diametro telediastolico, che tuttavia rimane mediamente all'interno del range normale. L'unica eccezione è rappresentata dal paziente 2 in cui il diametro assume un valore che si trova al di fuori dell'intervallo fisiologico.

3.3.4 Definizione e analisi della frazione di accorciamento

A partire dalla misura del diametro del ventricolo sinistro è possibile definire la frazione di accorciamento FS, come la variazione in percentuale del diametro del ventricolo sinistro durante il ciclo cardiaco [40].

In particolare, dopo aver misurato il diametro del ventricolo sinistro ai frame telesistolico e telediastolico, FS può essere calcolata con la formula (1):

$$FS = \frac{LVDd - LVDs}{LVDd} \times 100$$

La fractional shortening rappresenta una misura della contrazione del ventricolo sinistro e della riduzione del suo diametro durante la sistole.

La FS permette di valutare la funzionalità cardiaca di un soggetto mediante l'analisi della funzionalità del ventricolo sinistro.

In base al valore assunto dalla frazione di accorciamento un paziente può essere considerato [55]:

- Normale (*normal function*) se FS è compresa tra 26 e 45 %;
- con leggera disfunzione (*mild dysfunction*) se FS è compresa tra 20 e 25 %;
- con moderata disfunzione (*moderate dysfunction*) se FS è compresa tra 15 e 19 %;
- con severa disfunzione (*severe dysfunction*) se FS è minore o uguale a 14 %.

Si riportano di seguito, nella tabella 12, i valori di fractional shortening misurati dai quattro diversi operatori per ciascuno dei sette pazienti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 55, i valori di FS per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti, con riportato l'indice ICC.

Frazione di accorciamento FS [%]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	51.4	43.7	54.6	52.0	50.4 ± 4.7
2	41.7	41.7	42.9	43.3	42.7 ± 0.7
3	58.0	50.8	59.3	50.9	54.8 ± 4.5
4	40.7	40.3	42.2	39.4	40.7 ± 1.2
5	43.1	47.1	49.4	49.0	47.1 ± 2.8
6	42.2	40.5	41.3	48.5	43.1 ± 3.6
7	37.5	34.1	42.3	31.9	36.4 ± 4.5

Tabella 12: rappresentazione della frazione di accorciamento FS

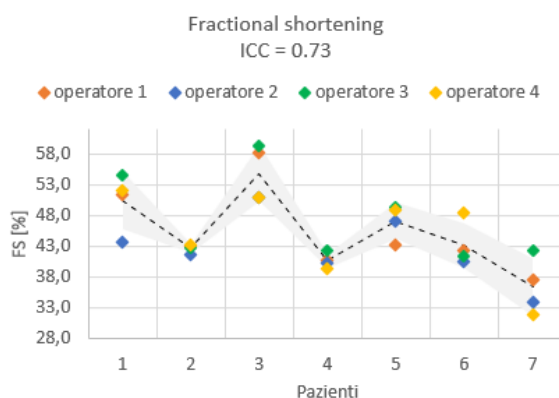


Figura 55: rappresentazione FS per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando l'indice ICC calcolato per le misure relative alla frazione di accorciamento (ICC=0.73) e osservando il grafico soprariportato, si può evidenziare come per alcuni pazienti vi siano differenze, anche significative, tra i valori ottenuti dai vari operatori.

Vengono inoltre riportati, nel grafico 56, i valori medi di FS con il corrispettivo range normale. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i soggetti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata vengono rappresentati i limiti (inferiore e superiore) del range normale comuni per sesso maschile e femminile. L'obiettivo di questo grafico è quello di confrontare il valore medio di frazione di accorciamento dei quattro diversi operatori con i riferimenti tratti da letteratura.

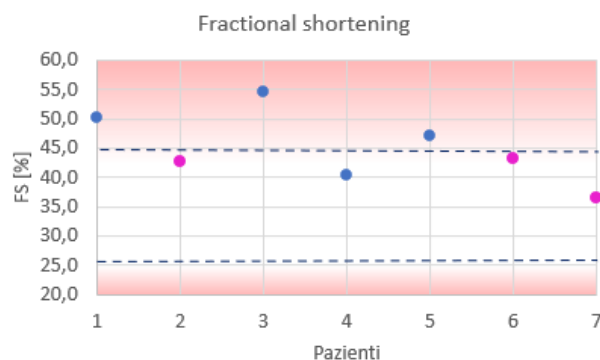


Figura 56: confronto tra FS calcolato manualmente e riferimenti letteratura

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- In presenza di curling si osserva in alcuni soggetti un incremento del valore di frazione di accorciamento che si trova al di sopra del limite superiore dell'intervallo normale. Questo può essere notato per i pazienti 1, 3 e 5, mentre i pazienti 2 e 4, così come i due soggetti sani, presentano una frazione di accorciamento compresa all'interno del range fisiologico.

3.3.5 Definizione e analisi della frazione di eiezione

La frazione di eiezione EF rappresenta una misura fondamentale per definire la funzionalità del ventricolo sinistro [41]. La frazione di eiezione è definita come la frazione di volume di sangue che viene eiettata durante la fase sistolica (denominata *stroke volume SV*), in relazione al volume totale di sangue presente all'interno della camera ventricolare al termine della diastole. Generalmente, lo *stroke volume* è definito come la differenza tra il volume di sangue presente all'interno del ventricolo sinistro al termine della diastole (*end-diastolic volume EDV*) ed il volume al termine della sistole (*end-systolic volume ESV*).

La frazione di eiezione può essere calcolata [42] in modo approssimato mediante l'utilizzo della *Formula di Teichholz* (2):

$$EF = \frac{Vd - Vs}{Vd} \times 100$$

Dove $Vd = \frac{7}{2.4+LVDd} \times LVDd^3$ e $Vs = \frac{7}{2.4+LVDs} \times LVDs^3$, con LVDd che rappresenta il diametro del ventricolo sinistro telediastolico e LVDs che rappresenta il diametro del ventricolo sinistro telesistolico.

Viene riportata, nella figura 57, una rappresentazione schematica con l'obiettivo di raffigurare il significato di frazione di eiezione.

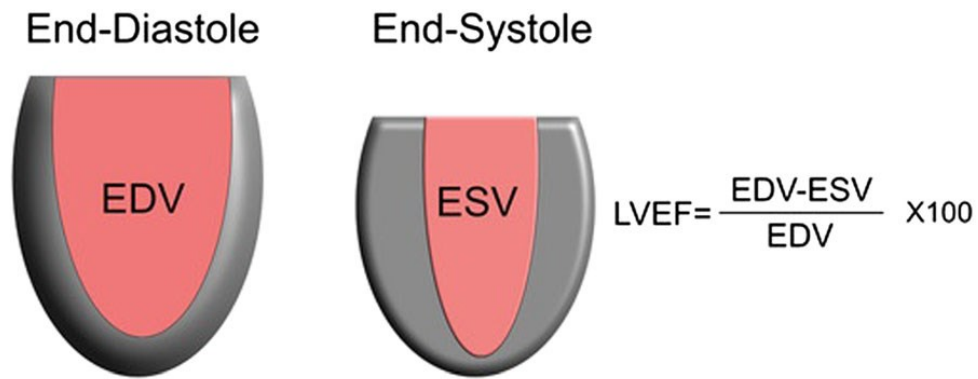


Figura 57: rappresentazione schematica del significato di frazione di eiezione

I criteri proposti dall'*American Society of Echocardiography* [41-55] permettono di suddividere i pazienti in categorie considerando il valore di frazione di eiezione. In particolare, secondo questi criteri la frazione di eiezione è considerata:

- Normale (*normal range*) se EF è compresa tra 52 e 72 % per un individuo maschile mentre compresa tra 54 e 74 % per un individuo femminile;
- in un range leggermente anormale (*mildly abnormal*) se EF è compresa tra 41 e 51 % per un individuo maschile mentre compresa tra 41 e 53 % per un individuo femminile;
- in un range moderatamente anormale (*moderately abnormal*) se EF è compresa tra 30 e 40 % sia per un individuo maschile che per un individuo femminile;
- in un range severamente anormale (*severely abnormal*) se EF è inferiore a 30 % sia per un individuo maschile che per un individuo femminile.

In ambito clinico, viene generalmente utilizzata una classificazione più generale e semplificata secondo la quale si considera una condizione:

- iperdinamica se EF è maggiore di 70 %;
- normale se EF è compresa tra 50 e 70 %;
- di leggera disfunzione se EF è compresa tra 40 e 49 %;
- di moderata disfunzione se EF è compresa tra 30 e 39 %;
- di severa disfunzione se EF è inferiore a 30 %.

Vengono riportati di seguito, nella tabella 13, i valori medi della frazione di eiezione per i quattro diversi operatori per ciascuno dei sette pazienti. Inoltre viene riportato, nella figura 58, il grafico con i valori di EF per i diversi operatori per l'analisi della variabilità inter-operatore.

Frazione di eiezione EF [%]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	77.2	69.4	80.3	78.0	76.2 ± 4.8
2	68.5	67.0	68.3	68.8	68.1 ± 0.8
3	83.4	76.9	85.4	76.9	80.4 ± 4.1
4	65.7	65.3	67.6	64.2	65.7 ± 1.4
5	68.7	73.1	75.4	75.0	73.1 ± 3.0
6	68.1	66.2	67.1	74.9	69.1 ± 4.0
7	62.0	57.6	67.7	54.6	60.4 ± 5.7

Tabella 13: rappresentazione della frazione di eiezione EF

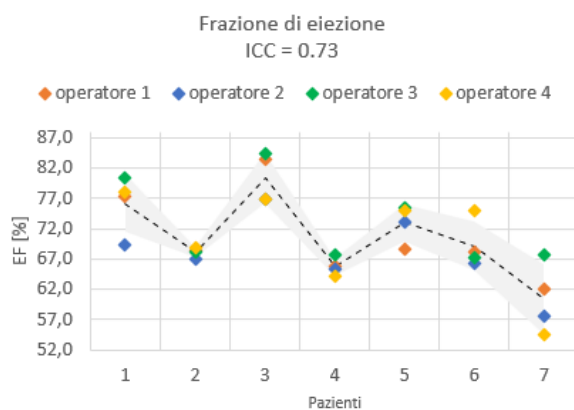


Figura 58: rappresentazione EF per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando l'indice ICC calcolato per le misure relative alla frazione di eiezione (ICC=0.73) e osservando il grafico soprariportato si può evidenziare come per alcuni pazienti vi siano differenze anche significative tra i valori ottenuti dai vari operatori.

Vengono inoltre riportati, nella figura 59, i valori medi di EF con il corrispettivo range normale. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata vengono rappresentati i limiti (inferiore e superiore) del range normale, comuni per individuo di sesso maschile e femminile.

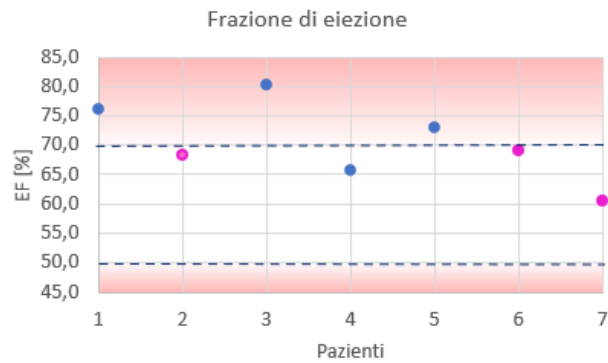


Figura 59: confronto tra EF calcolato manualmente e riferimenti letteratura

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- In presenza di curling si osserva in alcuni soggetti un incremento del valore di frazione di eiezione che si trova al di sopra del limite superiore dell'intervallo normale. Questo può essere notato, come avviene per la frazione di accorciamento FS, per i pazienti 1, 3 e 5, mentre i pazienti 2 e 4, così come i due soggetti sani presentano una frazione di eiezione compresa all'interno del range fisiologico.

3.3.6 Descrizione e valori di riferimento spessori telediastolici e massa

Lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro Pwd e lo spessore del setto interventricolare IVSd sono stati misurati manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche al frame telediastolico. In particolare, per identificare i due punti estremi dello spessore della parete posteriore è stata tracciata una linea perpendicolare alla parete del ventricolo sinistro. Successivamente è stata misurata la distanza tra i bordi endocardico ed epicardico del ventricolo sinistro.

Per quanto concerne il setto interventricolare, questo è una struttura che separa completamente ventricolo sinistro e ventricolo destro [57]. Per identificare i due punti estremi dello spessore del setto interventricolare è stata tracciata una linea perpendicolare al setto e successivamente è stata misurata la distanza tra i punti di discontinuità tra setto interventricolare e camere cardiache ventricolari.

Viene riportata nella figura 60 una rappresentazione che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare gli spessori Pwd e IVSd nelle immagini ecocardiografiche.

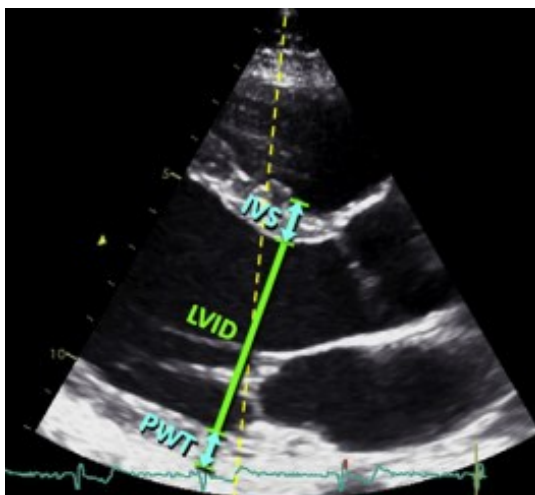


Figura 60: rappresentazione schematica della misura degli spessori telediastolici del ventricolo

I criteri proposti dall'*American Society of Echocardiography* [55] permettono di suddividere i pazienti in categorie considerando la dimensione degli spessori telediastolici. In particolare, secondo questi criteri lo spessore della parete posteriore Pwd è considerato:

- Normale (*normal range*) se Pwd è compreso tra 6 e 10 mm per un individuo maschile mentre compreso tra 6 e 9 mm per un individuo femminile;
- in un range leggermente anormale (*mildly abnormal*) se Pwd è compreso tra 11 e 13 mm per un individuo maschile mentre compreso tra 10 e 12 mm per un individuo femminile;
- in un range moderatamente anormale (*moderately abnormal*) se Pwd è compreso tra 14 e 16 mm per un individuo maschile mentre compreso tra 13 e 15 mm per un individuo femminile;
- in un range severamente anormale (*severely abnormal*) se Pwd è superiore a 16 mm per un individuo maschile e se è superiore a 15 mm per un individuo femminile.

Per quanto concerne lo spessore del setto interventricolare IVSd valgono i medesimi range che sono stati definiti per lo spessore della parete posteriore Pwd.

A partire dalla misura degli spessori telediastolici del ventricolo sinistro è possibile definire lo spessore relativo di parete e la massa del ventricolo [56]. In particolare, lo spessore relativo di parete RWT può essere calcolato con la formula (3):

$$RWT = \frac{2 \times Pwd}{LVDd}$$

Mentre la massa del ventricolo sinistro (*massaLV*) può essere calcolata con la formula di regressione di Devereux (4):

$$massaLV = 0.8 \times 1.04 \times [(LVDD + Pwd + IVSd)^3 - LVDD^3] + 0.6$$

La massa del ventricolo sinistro, spesso in ambito clinico, viene riportata normalizzata per la BSA (*body surface area*) in modo tale da eliminare l'influenza dai dati morfometrici (peso e altezza) del paziente.

I criteri proposti dall'*American Society of Echocardiography* [55] permettono di suddividere i pazienti in categorie considerando la massa del ventricolo sinistro. In particolare, secondo questi criteri la massa del ventricolo è considerata:

- Normale (*normal range*) se è compresa tra 88 e 224 grammi per un individuo maschile mentre compresa tra 67 e 162 grammi per un individuo femminile;
- in un range leggermente anormale (*mildly abnormal*) se è compresa tra 225 e 258 grammi per un individuo maschile mentre compresa tra 163 e 186 grammi per un individuo femminile;
- in un range moderatamente anormale (*moderately abnormal*) se è compresa tra 259 e 292 grammi per un individuo maschile mentre compresa tra 187 e 210 grammi per un individuo femminile;
- in un range severamente anormale (*severely abnormal*) se è superiore a 292 grammi per un individuo maschile e superiore a 210 grammi per un individuo femminile.

Per quanto concerne invece la massa normalizzata rispetto alla BSA essa è considerata:

- Normale (*normal range*) se è compresa tra 49 e 115 grammi/m² per un individuo maschile mentre compresa tra 43 e 95 grammi/m² per un individuo femminile;
- in un range leggermente anormale (*mildly abnormal*) se è compresa tra 116 e 131 grammi/m² per un individuo maschile mentre compresa tra 96 e 108 grammi/m² per un individuo femminile;
- in un range moderatamente anormale (*moderately abnormal*) se è compresa tra 132 e 148 grammi/m² per un individuo maschile mentre compresa tra 109 e 121 grammi/m² per un individuo femminile;
- in un range severamente anormale (*severely abnormal*) se è superiore a 148 grammi/m² per un individuo maschile e superiore a 121 grammi/m² per un individuo femminile.

Se si considera infine la combinazione tra RWT e massa normalizzata in letteratura vengono proposte quattro diverse combinazioni che possono caratterizzare un individuo [56]:

- geometria normale (*normal geometry*) se la massa normalizzata è contenuta nel range normale e lo RWT è minore o uguale a 0.42;
- rimodellamento concentrico (*concentric remodeling*) quando la massa normalizzata è fisiologica e lo RWT è maggiore di 0.42;
- ipertrofia eccentrica (*eccentric LVH*) che si verifica quando la massa normalizzata ha valore al di sopra del limite superiore del range normale e lo RWT è inferiore o uguale a 0.42, ossia non si osserva un ispessimento della parete posteriore del ventricolo;
- ipertrofia concentrica (*concentric LVH*) che si verifica quando la massa normalizzata ha valore al di sopra del limite superiore del range normale e lo RWT è superiore a 0.42, ossia si osserva un ispessimento della parete posteriore del ventricolo.

Per una migliore rappresentazione di quanto appena descritto, viene riportata una raffigurazione schematica delle quattro possibili combinazioni massa ventricolo sinistro-RWT (figura 61).

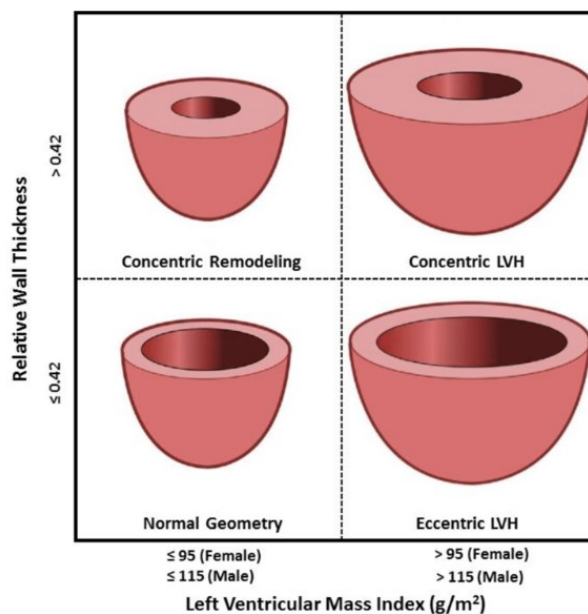


Figura 61: rappresentazione schematica delle combinazioni massa ventricolo-RWT

3.3.7 Acquisizione manuale spessori telediastolici e calcolo massa

Vengono riportati di seguito, nelle tabelle 14 e 15, i valori medi dello spessore della parete posteriore e del setto interventricolare per i quattro diversi operatori per ciascuno dei sette pazienti. Inoltre vengono riportati, nella figura 62, i grafici con i valori di Pwd e di IVSd per i diversi operatori per l'analisi della variabilità inter-operatore.

Spessore della parete posteriore PwD [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	12.4	11.8	11.2	10.0	11.4 ± 1.0
2	10.2	10.2	9.0	8.4	9.5 ± 0.9
3	8.4	8.4	8.0	7.6	8.1 ± 0.4
4	11.2	10.8	10.4	10.8	10.8 ± 0.4
5	11.2	10.2	8.6	10.0	10.0 ± 1.1
6	9.0	9.8	9.2	9.8	9.5 ± 0.4
7	8.6	9.2	7.4	7.8	8.3 ± 0.8

Tabella 14: rappresentazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo PwD

Spessore del setto interventricolare IVSd [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	13.4	11.2	12.0	13.0	12.4 ± 1.0
2	8.0	8.0	7.8	8.2	8.0 ± 0.2
3	12.6	12.0	11.0	12.0	11.9 ± 0.7
4	9.8	9.0	9.8	9.4	9.5 ± 0.4
5	10.8	13.6	12.0	10.8	11.8 ± 1.4
6	10.8	12.6	11.2	10.8	11.4 ± 0.9
7	9.0	9.2	9.2	8.2	8.9 ± 0.5

Tabella 15: rappresentazione dello spessore del setto interventricolare IVSd

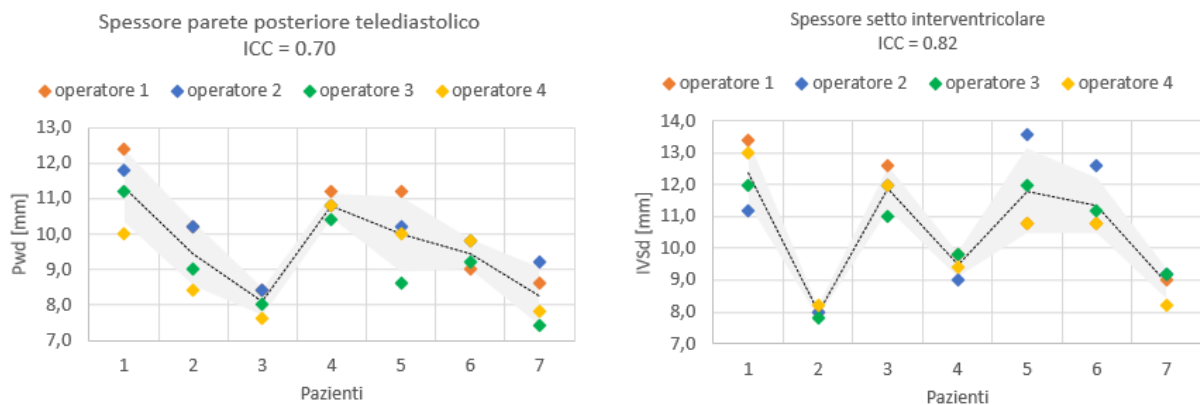


Figura 62: rappresentazione PwD e IVSd per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative allo spessore della parete posteriore (ICC=0.72) e allo spessore interventricolare (ICC=0.82), si può evidenziare come per alcuni pazienti vi siano differenze, anche significative, tra i valori ottenuti dai vari operatori.

Per una migliore comprensione dei valori degli spessori telediastolici del ventricolo sinistro e della modalità di acquisizione vengono riportate, nella figura 63, le rappresentazioni della misura di Pwd e IVSd per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 1) e un soggetto sano (paziente 7).

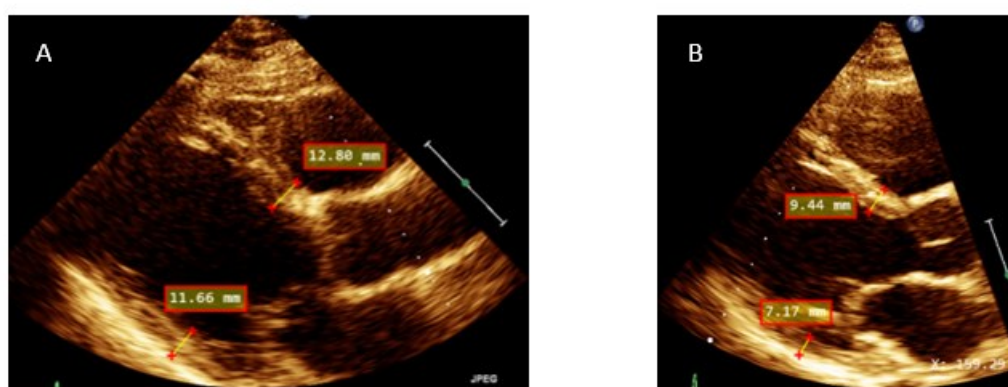


Figura 63: rappresentazione della misura di Pwd e IVSd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Vengono riportati di seguito, nelle tabelle 16, 17 e 18, i valori medi dello spessore relativo di parete, della massa e della massa normalizzata per i quattro diversi operatori per ciascuno dei sette pazienti. Inoltre vengono riportati, nelle figure 64 e 65, i grafici con i valori di RWT, di massa e di massa normalizzata per i diversi operatori per l'analisi della variabilità inter-operatore.

Spessore relativo di parete RWT [-]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	0.45	0.45	0.39	0.37	0.42 \pm 0.04
2	0.37	0.37	0.32	0.30	0.34 \pm 0.04
3	0.33	0.35	0.31	0.30	0.32 \pm 0.02
4	0.41	0.40	0.38	0.40	0.40 \pm 0.02
5	0.45	0.42	0.34	0.41	0.40 \pm 0.05
6	0.54	0.64	0.57	0.60	0.59 \pm 0.05
7	0.37	0.41	0.30	0.37	0.36 \pm 0.05

Tabella 16: rappresentazione dello spessore relativo di parete RWT

Massa ventricolo sinistro [g]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	302	239	274	251	267 ± 28
2	193	192	178	175	185 ± 10
3	201	177	179	183	185 ± 11
4	225	208	219	211	216 ± 8
5	205	222	202	186	204 ± 15
6	96	101	96	97	97 ± 3
7	136	135	139	104	128 ± 16

Tabella 17: rappresentazione della massa del ventricolo massaLV

Massa ventricolo sinistro normalizzata [g/m ²]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	139	110	126	115	122 ± 7
2	119	118	109	107	113 ± 6
3	103	91	92	94	95 ± 6
4	121	112	118	113	116 ± 4
5	126	136	124	114	125 ± 9
6	62	65	62	63	63 ± 2
7	74	74	76	57	70 ± 9

Tabella 18: rappresentazione della massa normalizzata del ventricolo massaLV/BSA

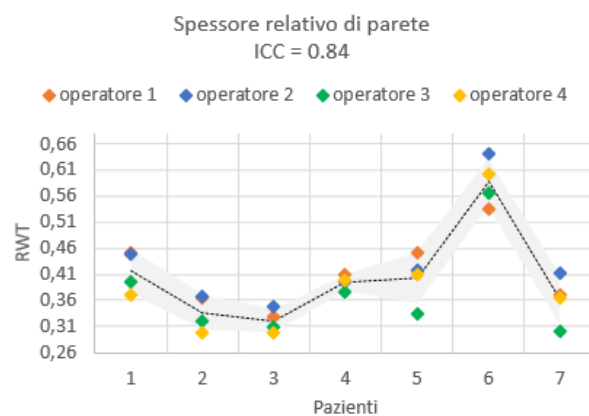


Figura 64: rappresentazione RWT per i quattro diversi operatori

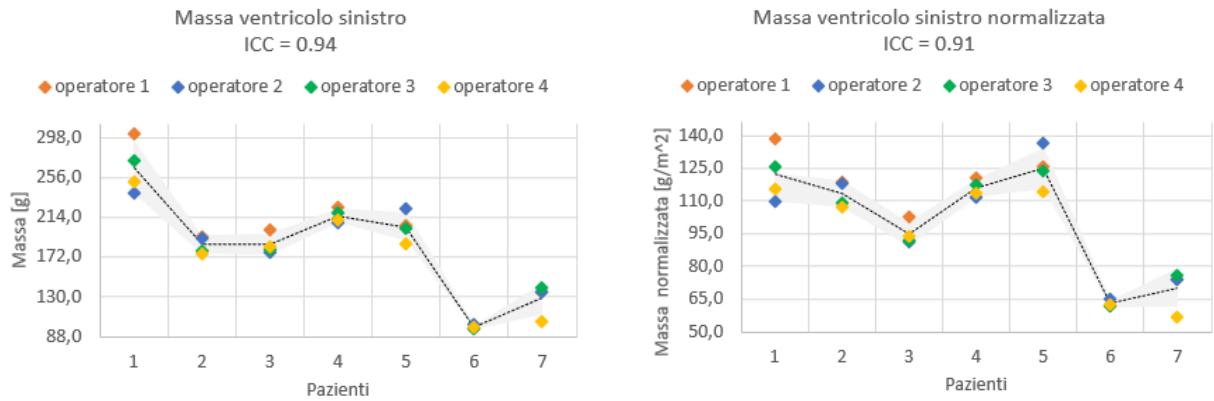


Figura 65: rappresentazione massa ventricolo e massa normalizzata per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative allo spessore relativo di parete (ICC=0.84), alla massa del ventricolo (ICC=0.94) e alla massa normalizzata (ICC=0.91) si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

3.3.8 Discussione risultati per spessori telediastolici e massa

Nei grafici seguenti (figura 66) vengono riportati i valori medi di Pwd, IVSd, RWT e massa normalizzata con i corrispettivi range normali. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i soggetti di sesso maschile e con pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata vengono rappresentati i limiti superiori del range normale (in blu quelli per individuo di sesso maschile, in rosa quelli per individuo di sesso femminile).

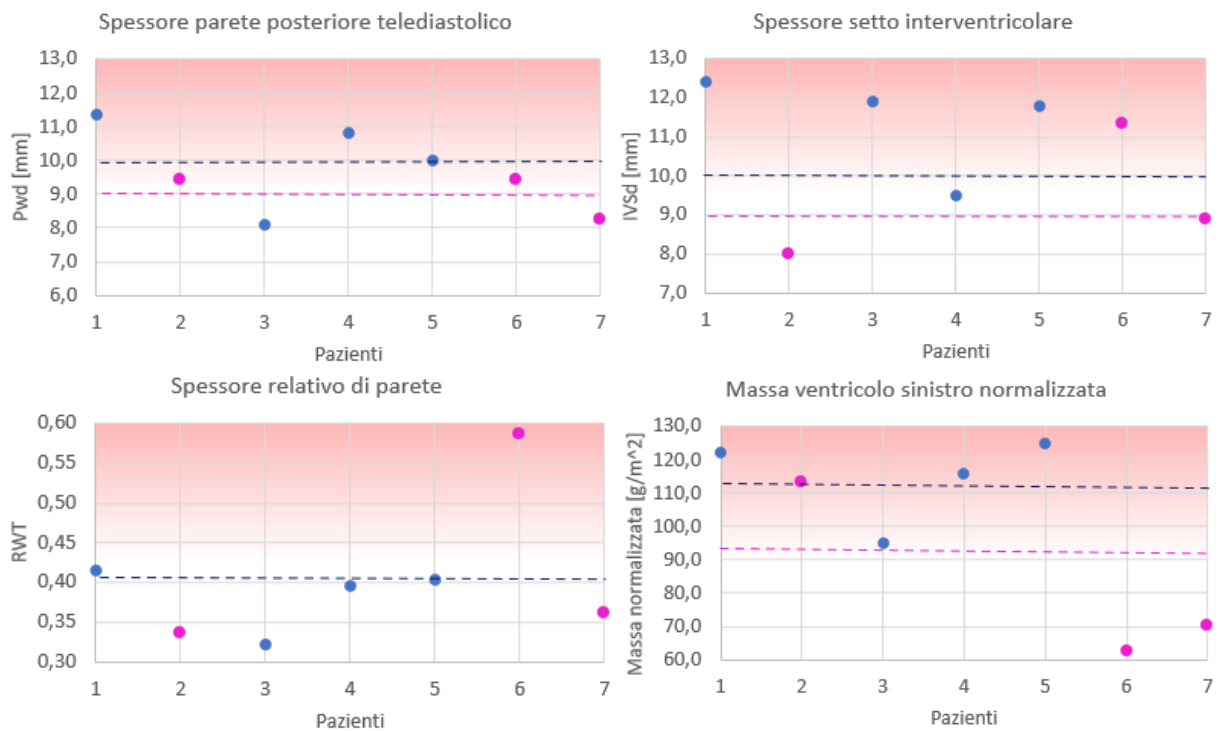


Figura 66: confronto tra Pwd, IVSd, RWT e massa normalizzata calcolati e riferimenti letteratura

Osservando i grafici soprariportati si può evidenziare che:

- In presenza di curling si ha mediamente un incremento dello spessore della parete posteriore, in particolare nei pazienti 1,2 e 4 il valore di Pwd è al di sopra del limite superiore dell'intervallo fisiologico, nel paziente 5 si trova in prossimità del limite superiore del range normale, infine il paziente 3 presenta uno spessore normale;
- In presenza di curling si ha mediamente un incremento dello spessore del setto interventricolare, in particolare nei pazienti 1,3 e 5 il valore di IVSd è al di sopra del limite superiore dell'intervallo fisiologico, mentre i pazienti 2 e 4 presentano uno spessore normale;
- In presenza di curling si osserva uno spessore relativo di parete RWT all'interno del range normale;
- In presenza di curling si ha un significativo incremento della massa normalizzata del ventricolo sinistro che nei primi cinque pazienti, ad eccezione del paziente 3, assume valore al di sopra del limite superiore del range normale.

3.4 GRANDEZZE ATRIO SINISTRO

3.4.1 Definizione e valori di riferimento del diametro dell'atrio sinistro

Il diametro dell'atrio sinistro LAD è stato misurato manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche ai frame telesistolico e telediastolico. In particolare, per identificare i due punti estremi del diametro dell'atrio sinistro è stata tracciata una retta perpendicolare alla parete posteriore dell'atrio. Successivamente è stata misurata la distanza tra la parete posteriore dell'atrio sinistro e la parete aortica posteriore (*“the distance between the posterior left atrial wall and the posterior aortic wall”*). [43]

Viene riportata, nella figura 67, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare il diametro dell'atrio sinistro.

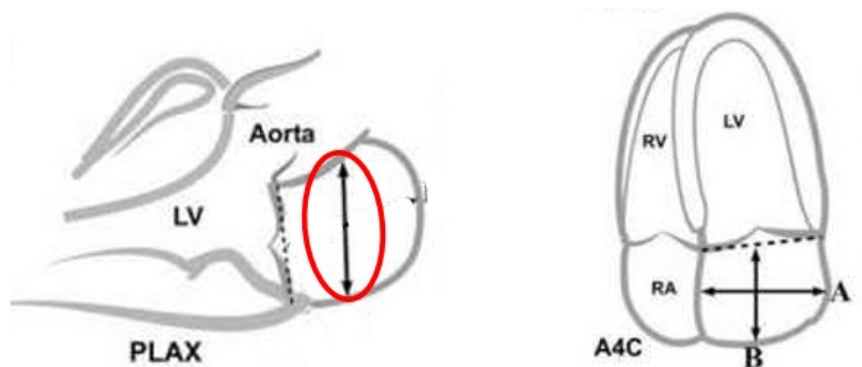


Figura 67: rappresentazione schematica della misura del diametro dell'atrio sinistro LAD

I criteri proposti dall'*American Society of Echocardiography* [43] permettono di suddividere i pazienti in categorie considerando la dimensione del diametro dell'atrio sinistro. In particolare, secondo questi criteri il diametro telesistolico dell'atrio sinistro LADs è considerato:

- Normale (*Normal range*) se compreso tra 30 e 40 mm per un individuo maschile e tra 27 e 38 mm per un individuo femminile;
- Leggermente dilatato (*mildly abnormal*) se compreso tra 41 e 46 mm per un individuo maschile e tra 39 e 42 mm per un individuo femminile;
- Moderatamente dilatato (*moderately abnormal*) se compreso tra 47 e 52 mm per un individuo maschile e tra 43 e 46 mm per un individuo femminile;
- Severamente dilatato (*severely abnormal*) se maggiore o uguale a 52 mm per un individuo maschile e se maggiore o uguale a 47 mm per un individuo femminile.

Per quanto concerne il diametro telediastolico dell'atrio sinistro LADd invece in letteratura esso è considerato [58]:

- Normale (*Normal range*) se compreso tra 16 e 26 mm per un individuo maschile e tra 13 e 23 mm per un individuo femminile;
- Dilatato se maggiore o uguale a 26 mm per un individuo maschile e se maggiore o uguale a 23 mm per un individuo femminile.

3.4.2 Acquisizione manuale diametri atrio sinistro

Si riportano di seguito, nelle tabelle 19 e 20, i valori del diametro dell'atrio sinistro misurati dai quattro diversi operatori ai frame telesistolico e telediastolico per ciascuno dei pazienti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 68, i valori del diametro per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Diametro atrio sinistro telesistolico LADs [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	47.8	47.2	48.2	42.8	45.3 ± 3.2
2	49.8	47.4	49.0	47.4	48.4 ± 1.2
3	34.0	32.8	34.2	30.4	32.9 ± 1.7
4	42.4	36.8	42.6	37.6	39.9 ± 3.1
5	40.8	40.8	44.8	40.2	42.4 ± 2.2
6	28.8	28.8	29.4	28.4	29.1 ± 0.6
7	37.6	39.8	39.8	38.2	38.6 ± 0.9

Tabella 19: rappresentazione del diametro dell'atrio sinistro telesistolico LADs

Diametro atrio sinistro telediastolico LADd [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	32.0	27.4	32.6	26.2	29.6 ± 3.2
2	40.2	39.0	40.8	40.6	40.2 ± 0.8
3	19.8	24.2	21.0	18.4	20.9 ± 2.5
4	28.8	26.6	28.2	27.8	27.9 ± 0.9
5	35.8	32.6	37.2	29.0	33.7 ± 3.6
6	22.6	23.4	21.8	21.2	22.3 ± 1.0
7	27.4	26.4	28.2	27.0	27.3 ± 0.8

Tabella 20: rappresentazione del diametro dell'atrio sinistro telediastolico LADd

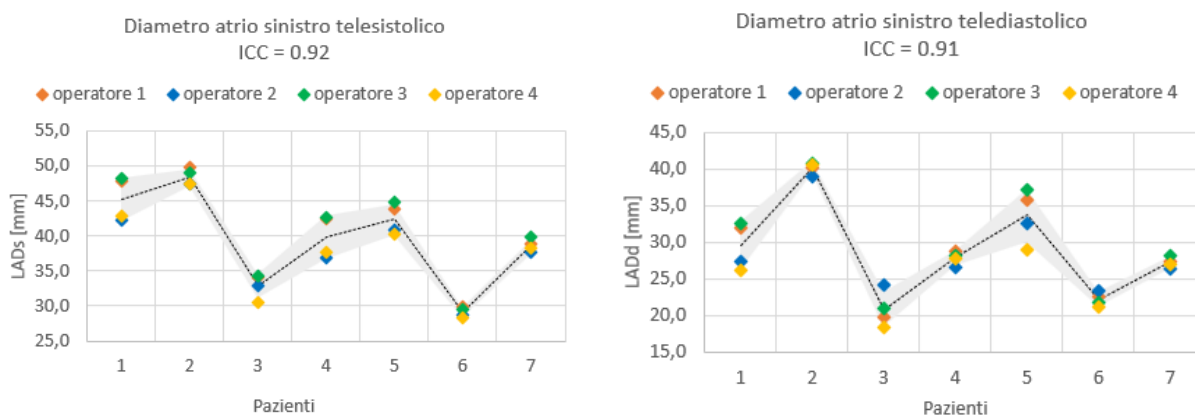


Figura 68: rappresentazione LADs e LADd per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative al diametro telesistolico (ICC=0.92) e telediastolico (ICC=0.91), si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori del diametro dell'atrio sinistro e della modalità di acquisizione nelle immagini ecocardiografiche vengono riportate, nelle figure 69 e 70, le rappresentazioni della misura di LAD telesistolico e telediastolico per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 2) e un soggetto sano (paziente 6). Lo scopo di queste immagini è anche quello di evidenziare le differenze nei valori assunti dal diametro in condizioni sane e patologiche.

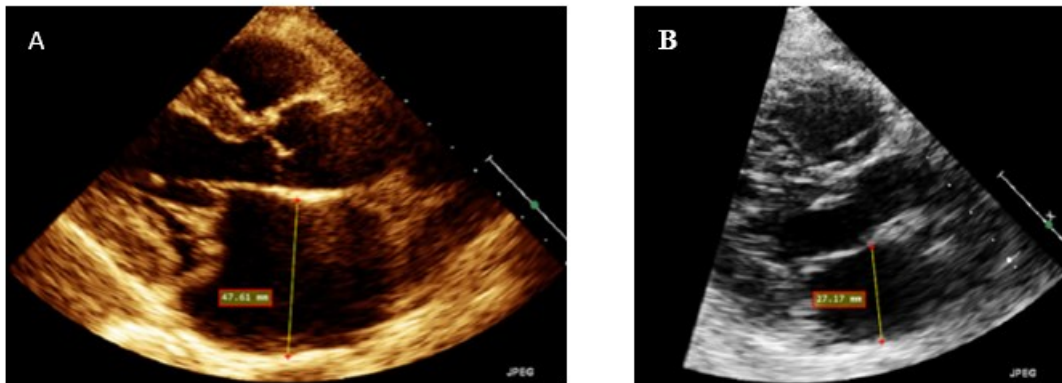


Figura 69: rappresentazione della misura di LADs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

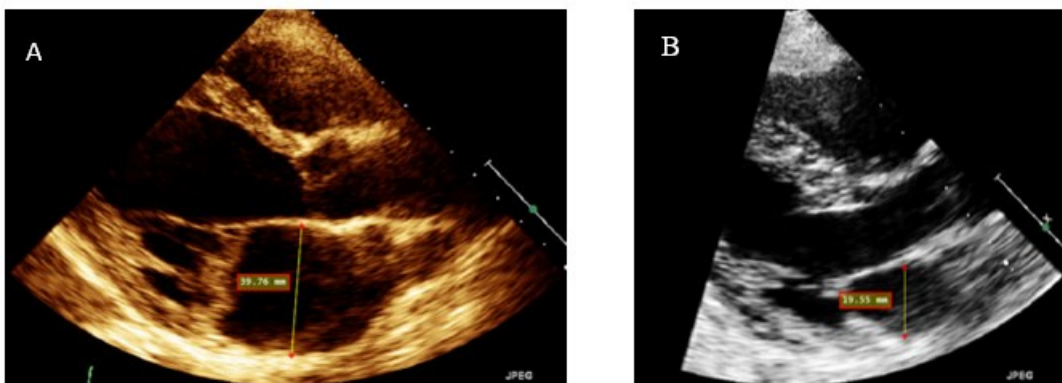


Figura 70: rappresentazione della misura di LADd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.4.3 Discussione risultati ottenuti per LAD

Nei grafici seguenti (figura 71) vengono riportati i valori medi di LADs e LADd con i corrispettivi range normali. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata vengono rappresentati i limiti superiori del range normale (in blu quello per individuo di sesso maschile, in rosa quello per individuo di sesso femminile).

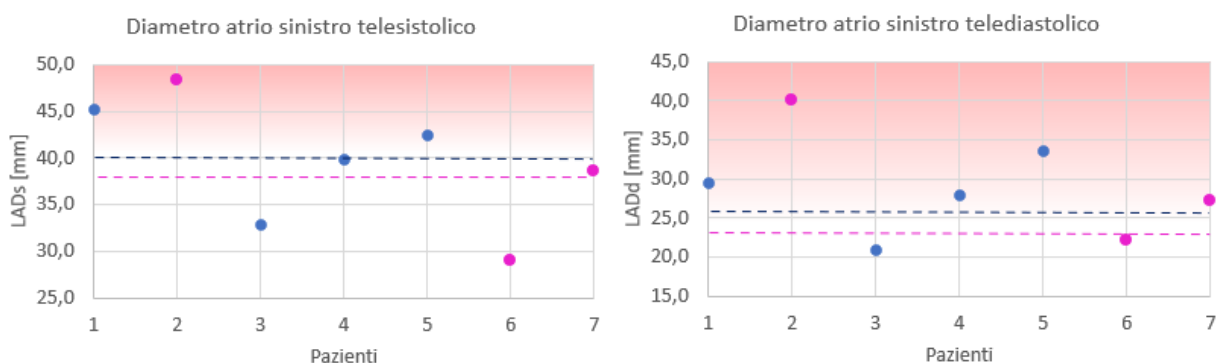


Figura 71: confronto tra LADs e LADd calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Osservando i grafici soprariportati si può evidenziare che:

- In presenza di curling si ha un incremento del diametro telesistolico, in particolare i pazienti 1,2 e 5 presentano un valore al di sopra del limite superiore del range norma-

le, il paziente 4 è caratterizzato da un diametro telesistolico in prossimità del limite superiore, mentre il paziente 3 ha un LADs compreso all'interno del range normale;

- In presenza di curling si ha un significativo incremento del diametro telediastolico, infatti nei primi cinque pazienti, a differenza del paziente 3, si osserva un valore di diametro LADd al di sopra del limite superiore del range normale.

3.4.4 Definizione del perimetro dell'atrio sinistro

Il perimetro dell'atrio sinistro LAP è stato misurato manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche ai frame telesistolico e telediastolico. In particolare, LAP è stato definito come il perimetro interno dell'atrio sinistro attraverso un insieme di punti presi manualmente sulla parete interna dell'endocardio dell'atrio sinistro, avente come estremi i punti che definiscono il piano dell'annulus mitralico.

Viene riportata, nella figura 72, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare il perimetro dell'atrio sinistro nelle immagini ecocardiografiche.



Figura 72: rappresentazione schematica della misura del perimetro dell'atrio sinistro LAP

Note: Viene evidenziato come in letteratura non sono stati trovati valori di riferimento per quanto concerne il perimetro dell'atrio sinistro telesistolico e telediastolico. Perciò nei paragrafi successivi i commenti riportati sono relativi al confronto tra i cinque pazienti con curling e i due soggetti sani a disposizione.

3.4.5 Acquisizione manuale perimetri atrio sinistro

Si riportano di seguito, nelle tabelle 21 e 22, i valori del perimetro dell'atrio sinistro misurati dai quattro diversi operatori ai frame telesistolico e telediastolico per ciascuno dei pazienti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 73, i valori del perimetro per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Perimetro atrio sinistro telesistolico LAPs [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	157.0	136.4	145.6	136.6	143.9 ± 9.7
2	138.6	146.2	138.2	145.0	142.0 ± 4.2
3	100.8	116.2	110.2	119.0	111.6 ± 8.1
4	122.0	117.2	124.2	125.4	122.2 ± 3.6
5	140.2	139.8	148.2	138.0	141.6 ± 4.5
6	85.4	87.2	89.8	81.6	86.0 ± 3.4
7	107.6	109.4	110.0	107.4	108.6 ± 1.3

Tabella 21: rappresentazione del perimetro dell'atrio sinistro telesistolico LAPs

Perimetro atrio sinistro telediastolico LAPd [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	118.0	111.8	107.0	107.6	111.1 ± 5.1
2	109.2	113.0	112.8	118.8	113.5 ± 4.0
3	71.0	89.0	79.4	87.6	81.8 ± 8.3
4	80.4	84.0	85.8	89.6	85.0 ± 3.8
5	107.2	104.2	108.4	103.6	105.9 ± 2.3
6	61.4	63.2	66.0	58.6	62.3 ± 3.1
7	76.0	75.4	78.0	76.6	76.5 ± 1.1

Tabella 22: rappresentazione del perimetro dell'atrio sinistro telediastolico LAPd

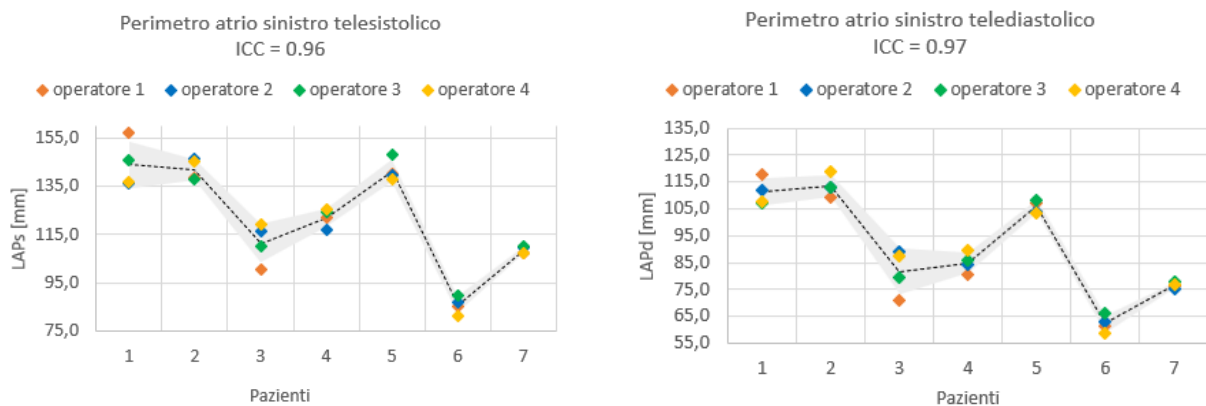


Figura 73: rappresentazione LAPs e LAPd per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative al perimetro telesistolico (ICC=0.96) e telediastolico (ICC=0.97) si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori del perimetro dell'atrio sinistro e della modalità di acquisizione vengono riportate, nelle figure 74 e 75, le rappresentazioni della misura di LAP telesistolico e telediastolico per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 2) e un soggetto sano (paziente 6).

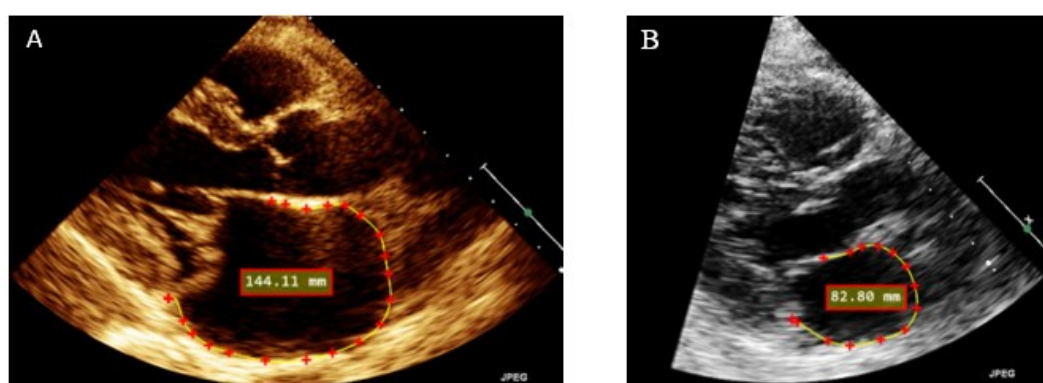


Figura 74: rappresentazione della misura di LAPs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

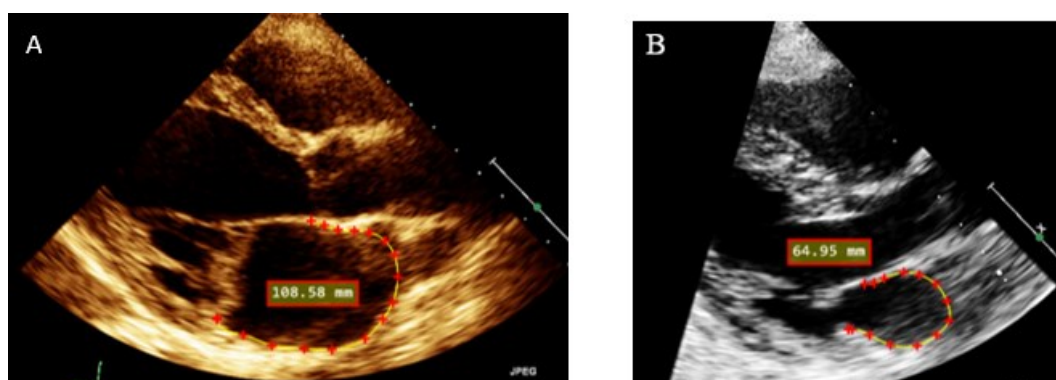


Figura 75: rappresentazione della misura di LAPd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.4.6 Discussione risultati ottenuti per LAP

A differenza delle grandezze descritte in precedenza, per quanto concerne il perimetro dell'atrio sinistro telesistolico e telediastolico in letteratura non sono stati trovati range di riferimento. Perciò l'obiettivo di questo paragrafo è quello di confrontare i valori di LAPs e LAPd ottenuti per i cinque pazienti con curling con quelli ottenuti per i due soggetti sani. I valori del perimetro sono stati anche normalizzati per la BSA del paziente, in modo tale da eliminare l'influenza dei dati morfometrici (peso e altezza).

Nei grafici seguenti (figure 76 e 77) vengono riportati i valori medi di LAPs e LAPd e i valori di LAPs e LAPd normalizzati per la BSA. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile.

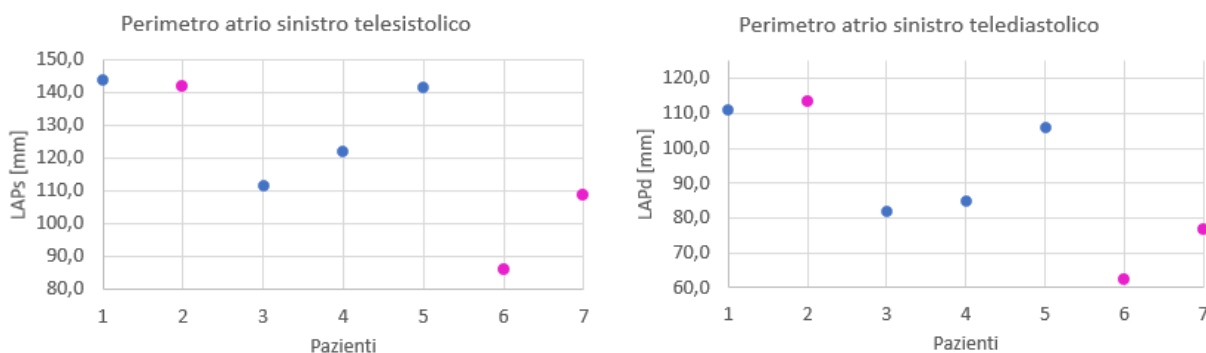


Figura 76: confronto della misura di LAPs e LAPd in pazienti con curling e pazienti sani

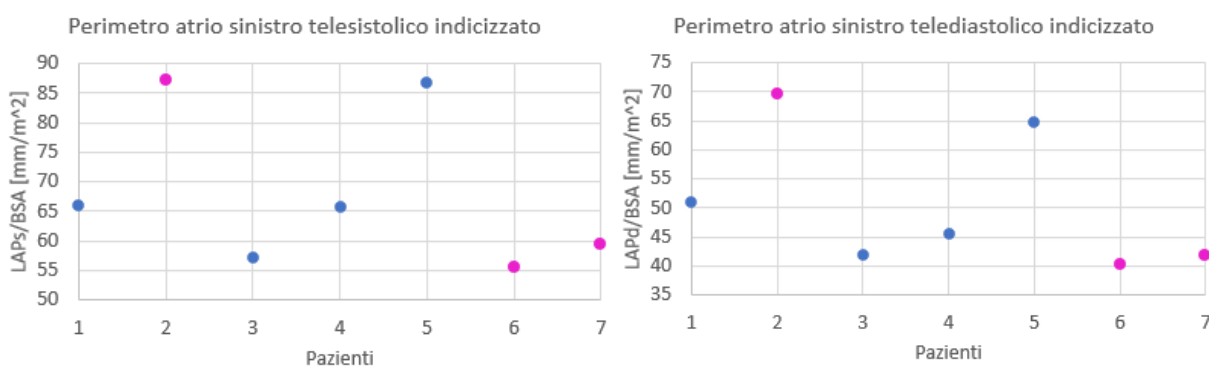


Figura 77: confronto della misura di LAPs e LAPd normalizzati in pazienti con curling e pazienti sani

Osservando i grafici soprariportati si può evidenziare che:

- In presenza di curling si ha mediamente un incremento del perimetro telesistolico e un aumento del LAPs normalizzato, in particolare i pazienti 2 e 5 presentano un perimetro significativamente superiore a quello dei due soggetti sani. È interessante osservare come nel caso del paziente 1 il perimetro non normalizzato sia significativamente superiore a quello dei soggetti sani, mentre una volta normalizzato esso assuma un valore prossimo a quello dei soggetti in condizioni fisiologiche (si evidenzia come il paziente 1 è quello che presenta il valore di BSA più elevato tra i pazienti considerati nell'analisi);
- In presenza di curling si ha mediamente un incremento del perimetro dell'atrio sinistro telediastolico e un aumento del LAPd normalizzato; in particolare, come accade per il LAPs, i pazienti 2 e 5 presentano un perimetro significativamente superiore a quello dei due soggetti sani. Inoltre come osservato per il perimetro telesistolico, risulta interessante evidenziare come nel caso del paziente 1 il perimetro non normalizzato sia si-

gnificativamente superiore a quello dei soggetti sani, mentre una volta normalizzato esso assume un valore prossimo a quello dei pazienti in condizioni fisiologiche.

3.4.7 Definizione e analisi dello strain dell'atrio sinistro

A partire dalla misura del perimetro dell'atrio sinistro è possibile definire lo strain atriale LAS come la variazione in percentuale del perimetro durante il ciclo cardiaco [59-60]. In particolare, dopo aver misurato il perimetro dell'atrio sinistro nei diversi istanti del ciclo cardiaco, lo strain atriale può essere calcolato con la formula (5):

$$LAS(t) = \frac{LAP(t) - LAPd}{LAPd} \times 100$$

dove $LAP(t)$ rappresenta il perimetro dell'atrio sinistro in un generico frame del ciclo cardiaco, mentre $LAPd$ rappresenta il perimetro dell'atrio sinistro telediastolico.

Di particolare interesse risultano tre diversi valori che possono essere calcolati a partire dalla curva definita per lo strain LAS. Essi vengono rispettivamente denominati strain atriale reservoir LASr, strain atriale conduit LAScd e strain atriale contraction LASct. Per una migliore comprensione del significato dei tre valori di strain viene riportata, nella figura 78, una rappresentazione schematica dell'andamento dello strain nel ciclo cardiaco in condizioni fisiologiche [61].

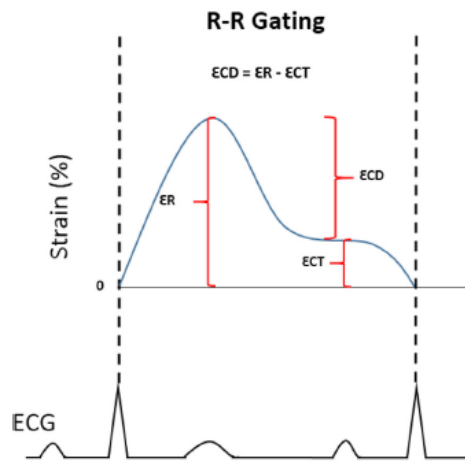


Figura 78: rappresentazione schematica dell'andamento nel ciclo cardiaco dello strain atriale

Viene di seguito riportata una breve descrizione del significato dei tre diversi valori di strain atriale [61]:

- Strain reservoir LASr (in figura ER) tiene in considerazione l'intervallo temporale in cui avvengono la contrazione ventricolare sinistra isovolumica, l'eiezione e il rilassamento isovolumico. LASr è generalmente definito come il valore di picco dello strain atriale, ossia il valore di strain che viene calcolato in corrispondenza del frame telediastolico in cui si osserva il massimo valore di perimetro dell'atrio sinistro;

- Strain conduit LAScd (in figura ECD) tiene in considerazione l'intervallo temporale compreso tra l'istante di apertura della valvola mitrale e la contrazione dell'atrio sinistro. LAScd è definito come la differenza tra il valore di picco dello strain atriale e il valore che si osserva in corrispondenza dell'inizio della contrazione atriale, ossia dove si verifica un *plateau* nella curva dello strain;
- Strain contraction LASct (in figura ECT) tiene in considerazione l'intervallo temporale compreso tra l'inizio della contrazione dell'atrio sinistro e la fase finale della diastole. LASct è definito come la differenza tra il valore di strain in corrispondenza della contrazione atriale (*plateau* nella curva) e il valore in corrispondenza della fine della diastole (ossia lo zero nella curva per come è definito lo strain atriale).

In letteratura, lo strain reservoir LASr viene considerato normale se compreso nell'intervallo 38-41%, lo strain conduit LAScd se compreso tra 21-25 % e infine lo strain contraction LASct se compreso nel range 16-19% [59].

Nel presente lavoro di tesi, dal momento che i valori di perimetro sono stati acquisiti manualmente esclusivamente in corrispondenza dei frame telesistolico e telediastolico e non nell'intero ciclo cardiaco, l'attenzione è stata posta solamente sullo strain reservoir.

Si riportano di seguito, nella tabella 23, i valori dello strain reservoir misurati dai quattro diversi operatori per ciascuno dei soggetti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 79, i valori del reservoir per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Strain atriale reservoir LASr [%]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	33.1	22.0	36.1	27.0	29.5 ± 6.3
2	27.0	29.4	22.5	22.1	25.3 ± 3.6
3	42.0	30.7	39.0	35.9	36.9 ± 4.9
4	51.8	39.6	44.8	40.0	44.0 ± 5.7
5	30.8	34.2	36.8	33.2	33.8 ± 2.5
6	39.2	38.1	36.1	39.5	38.2 ± 1.5
7	41.6	45.1	41.0	40.3	42.0 ± 2.7

Tabella 23: rappresentazione dello strain atriale reservoir LASr

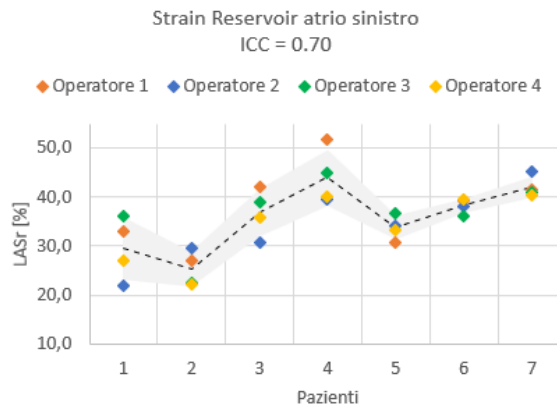


Figura 79: rappresentazione strain atriale reservoir per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando l'indice ICC calcolato per le misure relative allo strain atriale reservoir (ICC=0.70) e osservando il grafico soprariportato si può evidenziare come per alcuni pazienti vi siano differenze, anche significative, tra i valori ottenuti dai vari operatori.

Vengono inoltre riportati, nella figura 80, i valori medi di LASr con il corrispettivo range di riferimento trovato in letteratura. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata vengono rappresentati i limiti (inferiore e superiore) del range normale, comuni per sesso maschile e femminile.

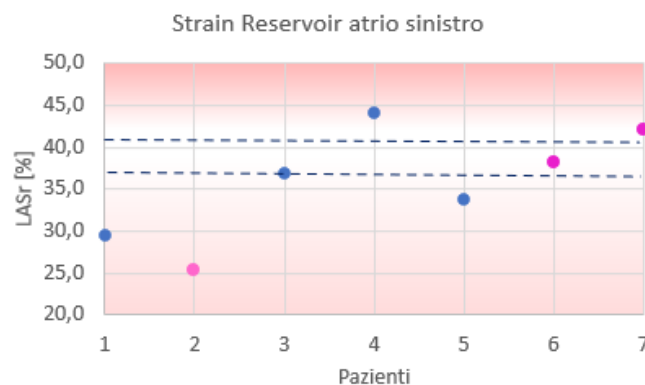


Figura 80: confronto tra LASr calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- In presenza di curling si osserva in alcuni pazienti una diminuzione del valore di strain atriale reservoir. Questo può essere notato in particolare per i pazienti 1, 2 e 5, mentre i pazienti 3 e 4 così come i due soggetti sani presentano un valore di strain reservoir all'interno o in prossimità del range di riferimento di letteratura.

3.5 GRANDEZZE DELL'ANNULUS MITRALICO

3.5.1 Definizione e valori fisiologici del diametro dell'annulus mitralico

Il diametro dell'annulus mitralico MAD è stato misurato manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche ai frame telesistolico e telediastolico. In particolare, per identificare i due punti estremi del diametro dell'annulus mitralico è stata tracciata una retta passante per il piano anulare. Successivamente è stata misurata la distanza tra il punto fibroso di continuità aortomitralica e il punto di inserzione del lembo posteriore nell'annulus mitralico (“the distance between the aortomitral fibrous continuity point and the posterior mitral annular point”). [44-45-46-47]

Viene riportata, nella figura 81, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare il diametro dell'annulus mitralico nelle immagini ecocardiografiche.

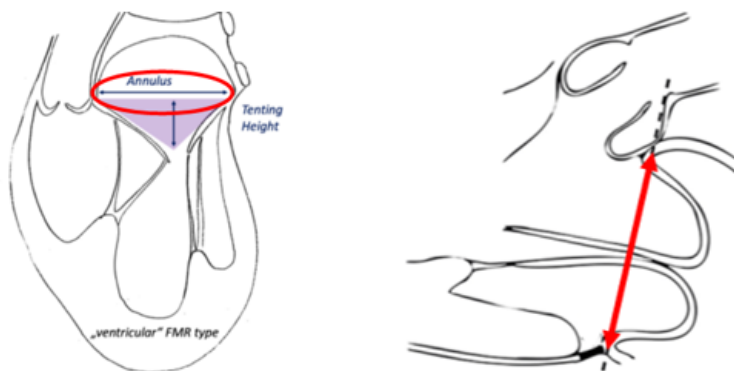


Figura 81: rappresentazione schematica della misura del diametro dell'annulus mitralico MAD

Il diametro telesistolico dell'annulus mitralico MADs in letteratura è considerato [62]:

- Normale (*Normal range*) se compreso tra 29 e 40 mm per un individuo maschile e tra 27 e 35 mm per un individuo femminile;
- Dilatato se maggiore o uguale a 40 mm per un individuo maschile e se maggiore o uguale a 35 mm per un individuo femminile.

Per quanto concerne il diametro telediastolico dell'annulus mitralico MADd invece, in letteratura esso è considerato [62]:

- Normale (*Normal range*) se compreso tra 27 e 36 mm per un individuo maschile e tra 25 e 32 mm per un individuo femminile;
- Dilatato se maggiore o uguale a 36 mm per un individuo maschile e se maggiore o uguale a 32 mm per un individuo femminile.

3.5.2 Acquisizione manuale diametri annulus mitralico

Si riportano di seguito, nelle tabelle 24 e 25, i valori del diametro dell'annulus mitralico misurati dai quattro diversi operatori ai frame telesistolico e telediastolico per ciascuno dei soggetti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 82, i valori del diametro per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Diametro annulus mitralico telesistolico MADs [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	39.2	37.0	38.4	41.8	39,1 ± 2.0
2	43.8	37.8	43.6	42.4	41,9 ± 2.8
3	26.8	28.8	26.8	30.4	28,2 ± 1.7
4	38.2	32.6	37.8	37.6	36,6 ± 2.6
5	41.2	36.6	38.8	37.8	38,6 ± 2.0
6	23.2	18.4	23.8	20.8	21,6 ± 2.5
7	31.4	28.4	32.2	31.4	30,9 ± 1.7

Tabella 24: rappresentazione del diametro dell'annulus mitralico telesistolico MADs

Diametro annulus mitralico telediastolico MADd [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	31.2	32.4	33.2	30.6	31.9 ± 1.2
2	42.2	37.2	43.4	41.0	41.0 ± 2.7
3	30.0	29.8	34.2	30.8	31.2 ± 2.0
4	32.0	31.0	31.8	30.8	31.4 ± 0.6
5	31.2	33.4	31.6	30.0	31.6 ± 1.4
6	20.2	17.6	20.6	16.0	18.6 ± 2.2
7	24.0	23.0	27.2	26.2	25.1 ± 1.9

Tabella 25: rappresentazione del diametro dell'annulus mitralico telediastolico MADd

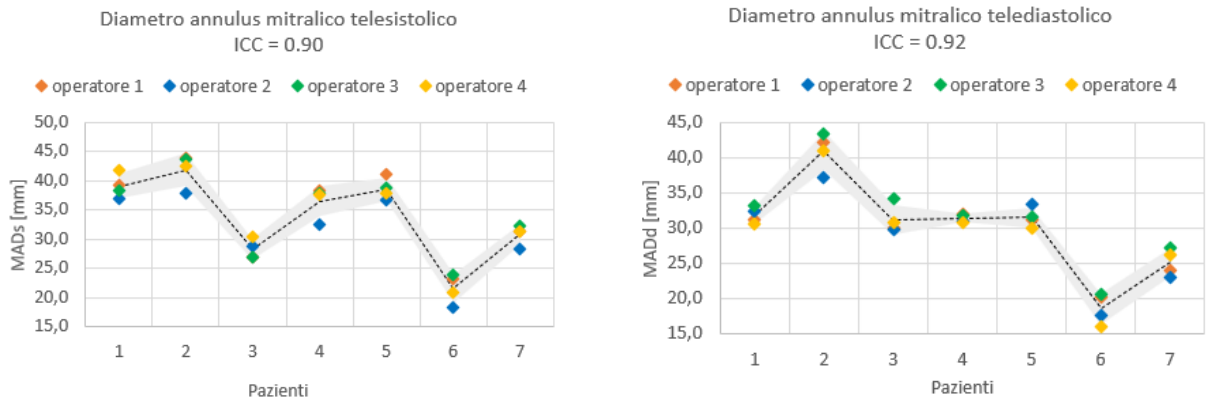


Figura 82: rappresentazione MADs e MADd per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative al diametro telesistolico (ICC=0.90) e telediastolico (ICC=0.92) si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori del diametro dell'annulus mitralico e del metodo di acquisizione vengono riportate, nelle figure 83 e 84, le rappresentazioni della misura di MAD telesistolico e telediastolico per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 2) e un soggetto sano (paziente 6).

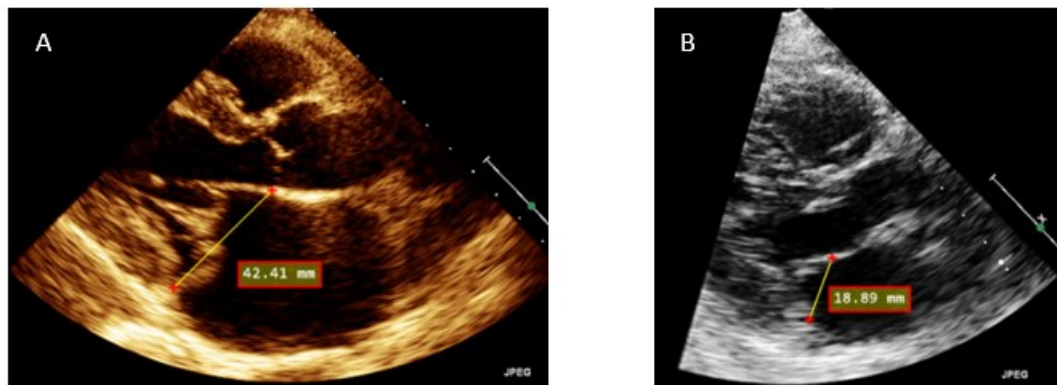


Figura 83: rappresentazione della misura di MADs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

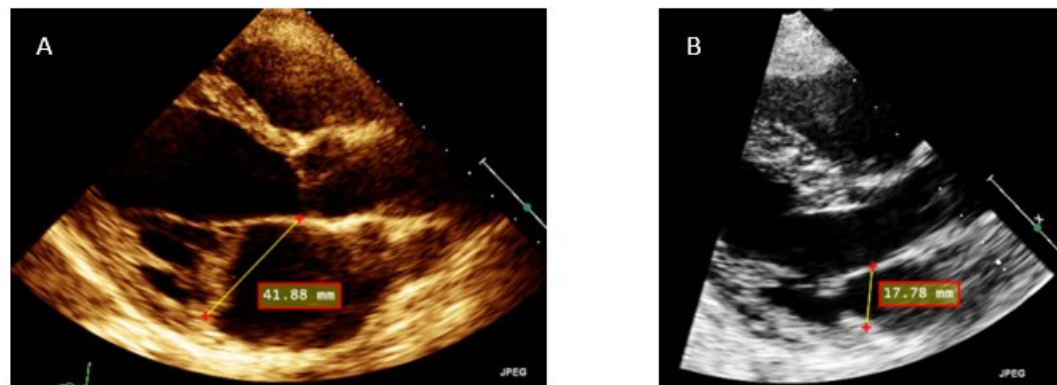


Figura 84: rappresentazione della misura di MADd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.5.3 Discussione risultati ottenuti per MAD

Nei grafici seguenti (figura 85) vengono riportati i valori medi di MADs e MADd con i corrispettivi range normali. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata vengono rappresentati i limiti superiori del range normale (in blu quello per individuo di sesso maschile, in rosa quello per individuo di sesso femminile).

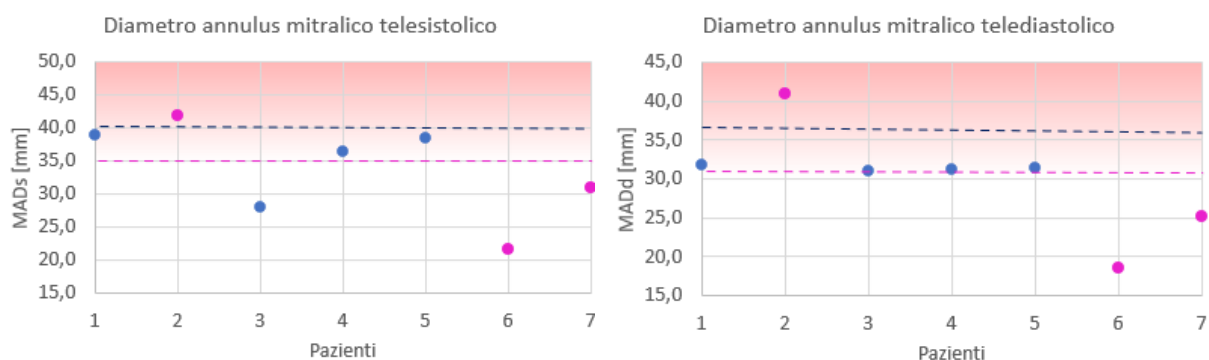


Figura 85: confronto tra MADs e MADd calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Osservando i grafici soprariportati si può evidenziare che:

- In presenza di curling si ha un leggero incremento del diametro telesistolico, che nei primi cinque pazienti, ad eccezione del paziente 2, assume valore all'interno dell'intervallo normale. Tuttavia si può osservare come i pazienti 1 e 5 presentino un valore di diametro in prossimità del limite superiore del range fisiologico;
- In presenza di curling si verifica un leggero incremento del diametro dell'annulus mitralico telediastolico che tuttavia rimane mediamente all'interno del range normale. L'unica eccezione è rappresentata dal paziente 2, in cui il diametro assume un valore che si trova al di fuori dell'intervallo fisiologico.

3.5.4 Definizione e valori di riferimento della disgiunzione anulare mitralica

La disgiunzione anulare mitralica MAD è stata misurata manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche in uno specifico frame selezionato nella parte finale della fase sistolica, che non corrisponde al frame telesistolico. Tali frame sono stati selezionati dai quattro operatori perché sono quelli in cui la presenza di MAD è osservabile con maggiore evidenza. Così come descritto nel capitolo 2 della tesi, la disgiunzione anulare mitralica è definita come la misura della distanza tra il punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus mitralico e la parete posteriore del ventricolo sinistro nella parte finale della sistole [14-15-16-27].

Viene riportata, nella figura 86, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare la disgiunzione anulare mitralica MAD nelle immagini ecocardiografiche.

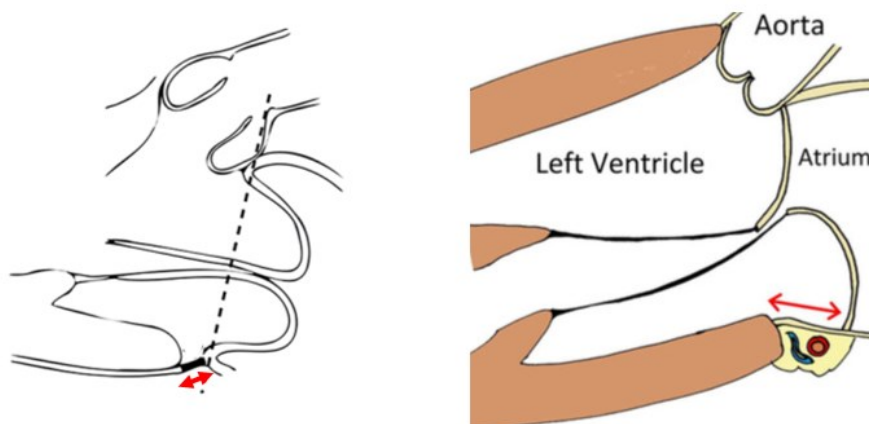


Figura 86: rappresentazione schematica della misura della disgiunzione anulare mitralica MAD

Si può evidenziare che in letteratura il valore di MAD di 2 mm viene definito come cutoff per le immagini ecocardiografiche 2D TTE (immagini ecocardiografiche 2D transtoraciche). In particolare, per valori di disgiunzione anulare mitralica superiori a 2 mm si può parlare di una condizione patologica [15].

3.5.5 Acquisizione manuale della disgiunzione anulare mitralica

Vengono riportati, nelle tabelle 26 e 27, i frame che sono stati selezionati dai quattro operatori per l'acquisizione di MAD e i valori medi di MAD per ciascuno dei pazienti analizzati. Per quanto concerne i soggetti sani, essi non vengono riportati in tabella perché tutti e quattro gli operatori non hanno osservato la presenza di MAD nelle loro immagini. Inoltre viene riportato il grafico (figura 87) con i valori di MAD per i quattro operatori per l'analisi della variabilità inter-operatore.

Frame selezionati per l'acquisizione di MAD [frame]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	18	16	18	17	17.3 ± 1.0
2	21	20	20	21	20.5 ± 0.6
3	19	16	18	17	17.5 ± 1.3
4	20	19	19	20	19.5 ± 0.6
5	20	20	22	22	21.0 ± 1.2

Tabella 26: rappresentazione frame selezionati per la misura di MAD

Disgiunzione anulare mitralica MAD [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	2.1	2.5	2.2	2.6	2.4 ± 0.2
2	3.4	3.8	3.4	3.8	3.6 ± 0.2
3	2.8	2.9	2.9	2.9	2.9 ± 0.1
4	2.7	3.0	2.7	3.2	2.9 ± 0.3
5	5.2	5.4	5.3	5.8	5.4 ± 0.3

Tabella 27: rappresentazione della disgiunzione anulare mitralica MAD

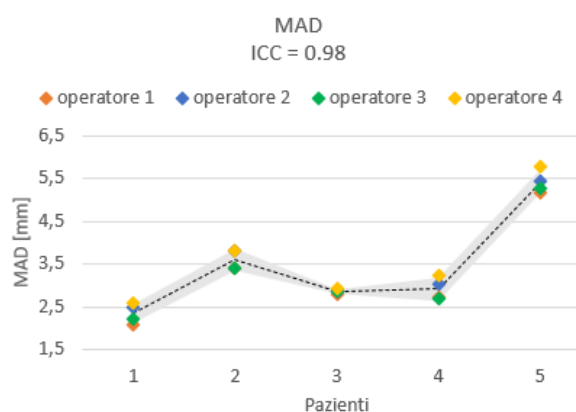


Figura 87: rappresentazione MAD per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative alla MAD (ICC=0.98), si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori di MAD e della modalità di acquisizione vengono riportate nella figura 88 le rappresentazioni della misura di MAD per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 5) e un soggetto sano (paziente 7).

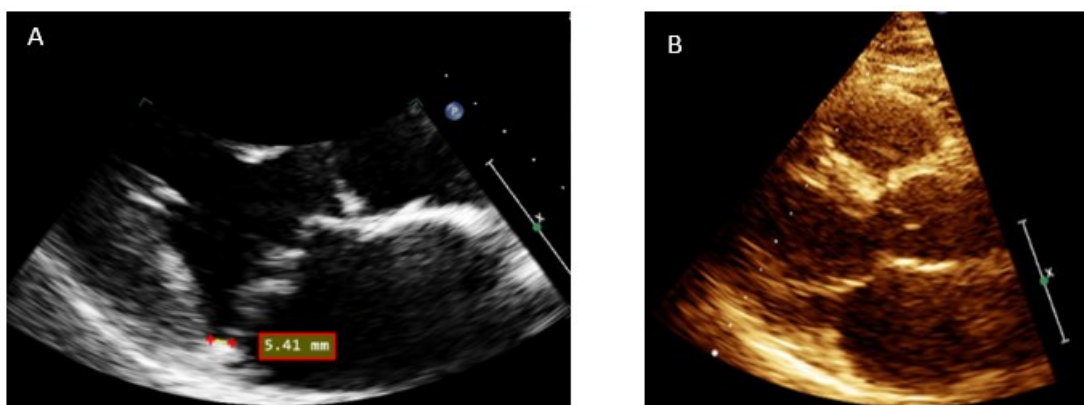


Figura 88: rappresentazione della misura di MAD in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.5.6 Discussione risultati ottenuti per MAD

Nella figura 89 vengono riportati i valori medi di MAD con il corrispettivo range normale per i diversi pazienti. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata viene rappresentato il limite superiore del range normale comune per individue di sesso maschile e femminile. Come già descritto nel paragrafo precedente vengono rappresentate esclusivamente le misure acquisite per i cinque pazienti con curling sistolico posteriore (pazienti 1-5) e non dei due soggetti sani (pazienti 6 e 7). Questo perché nelle immagini ecocardiografiche dei soggetti sani i quattro operatori non hanno osservato la presenza di MAD.

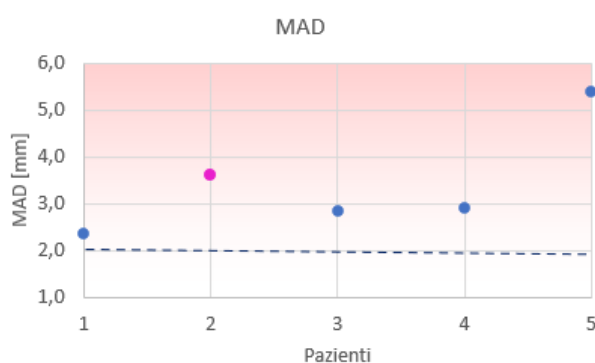


Figura 89: confronto tra MAD calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- In presenza di curling si osserva la presenza della disgiunzione anulare mitralica MAD che assume per tutti i pazienti valore superiore al cutoff di 2 mm indicato in letteratura, mentre nei due soggetti sani, come già descritto in precedenza, non è osservabile la presenza di MAD. In particolare il paziente 5 presenta un valore di MAD significativamente al di sopra del limite superiore del range fisiologico.

Uno dei principali limiti legati all'utilizzo di MAD nella diagnosi di curling consiste nella difficoltà di identificazione del frame in cui è evidente la presenza della disgiunzione anulare mitralica. Inoltre, a causa della bassa qualità delle immagini ecocardiografiche spesso è difficile identificare i due estremi della MAD. La non corretta collocazione dei punti nell'immagine ecocardiografica anche di pochi pixel può portare a sovrastimare la misura di MAD con conseguente errata diagnosi di una condizione patologica.

3.5.7 Definizione e valori di riferimento del prolasso della valvola mitrale

Il prolasso della valvola mitrale MVP è stato misurato manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche in uno specifico frame selezionato nella parte finale della fase

sistolica, che non corrisponde al frame telesistolico. Tali frame sono i medesimi che sono stati utilizzati per l'acquisizione manuale della disgiunzione anulare mitralica (tabella 26). Così come descritto nel capitolo 2 della tesi, il prolasso della valvola mitrale è definito come il massimo spostamento durante la fase sistolica di uno o entrambi i lembi mitralici nell'atrio sinistro, misurato a partire dal piano mitralico [12]. Nei pazienti analizzati nonostante fosse presente anche prolasso del lembo anteriore è stato misurato esclusivamente il prolasso del lembo posteriore perché di valore superiore. Inoltre questa scelta è stata effettuata anche perché la regione di maggiore interesse in questa trattazione, ossia la regione caratterizzata dalla presenza di curling, è quella in corrispondenza del punto di inserzione del lembo posteriore nell'annulus mitralico.

Viene riportata, nella figura 90, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare il prolasso del lembo posteriore della valvola mitrale MVP nelle immagini ecocardiografiche.

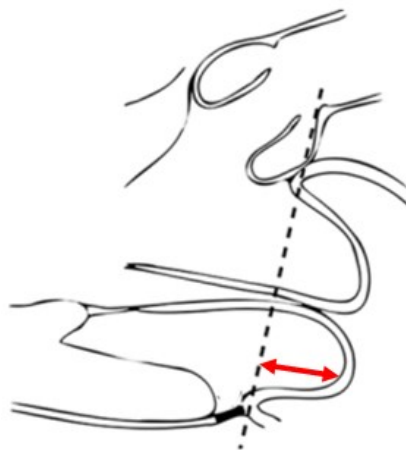


Figura 90: rappresentazione schematica della misura di prolasso del lembo mitralico posteriore

Si può evidenziare che in letteratura il valore di MVP di 2 mm viene definito come cutoff per le immagini ecocardiografiche. In particolare, per valori di prolasso della valvola mitrale superiori a 2 mm si può parlare di una condizione patologica [12-51].

3.5.8 Acquisizione manuale del prolasso della valvola mitrale

Vengono riportati, nella tabella 28, i valori di prolasso MVP che sono stati misurati dai quattro operatori per ciascuno dei sette pazienti analizzati. Per quanto concerne i soggetti sani, essi non vengono riportati in tabella perché tutti e quattro gli operatori non hanno osservato la presenza di MVP nelle loro immagini. Inoltre viene riportato il grafico (figura 91) con i valori di MVP per i quattro operatori per l'analisi della variabilità inter-operatore.

Prolasso del lembo mitralico posteriore MVP [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	2.6	2.9	2.3	2.2	2.8 ± 0.3
2	8.3	6.8	8.0	7.4	7.6 ± 0.7
3	3.0	3.0	3.7	3.2	3.2 ± 0.3
4	4.0	3.1	3.5	2.8	3.4 ± 0.5
5	2.3	2.4	2.0	1.9	2.1 ± 0.2

Tabella 28: rappresentazione del prolasso del lembo mitralico posteriore MVP

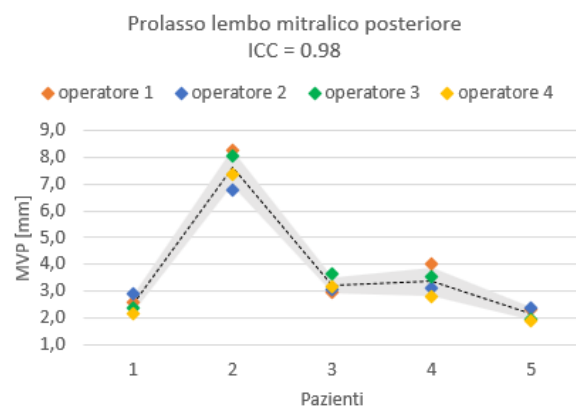


Figura 91: rappresentazione MVP per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative al prolasso del lembo mitralico posteriore (ICC=0.98) si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori del prolasso del lembo mitralico posteriore vengono riportate, nella figura 92, le rappresentazioni della misura di MVP per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 2) e un soggetto sano (paziente 7). Lo scopo di queste immagini è quello di evidenziare la presenza di MVP in un paziente con curling a differenza di un soggetto sano, in cui non è osservabile uno spostamento dei lembi mitralici nell'atrio sinistro oltre il piano anulare. Nelle due immagini viene inoltre rappresentato con una linea gialla continua il piano dell'annulus mitralico, con l'obiettivo di sottolineare lo spostamento del lembo oltre il piano anulare nel soggetto con curling e prolasso.

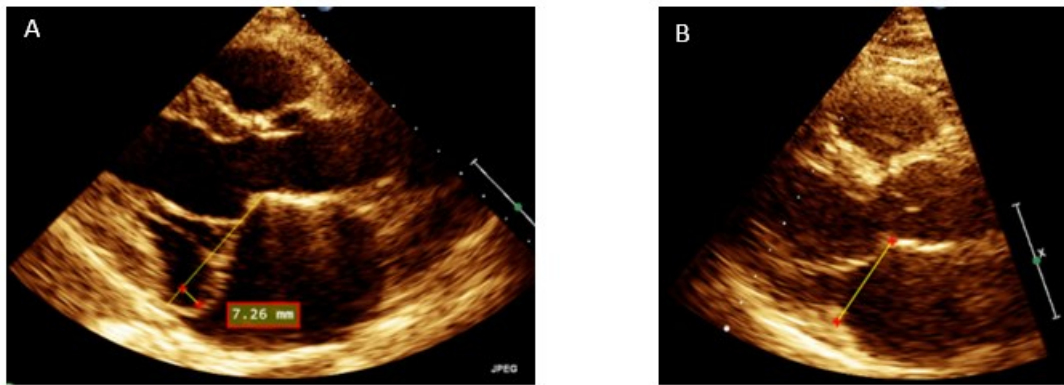


Figura 92: rappresentazione della misura di MVP in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.5.9 Rappresentazione risultati ottenuti per MVP

Nel grafico seguente (figura 93) vengono riportati i valori medi di MVP con il corrispettivo range normale. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata viene rappresentato il limite superiore del range normale, comune per sesso maschile e femminile. Come già descritto nel paragrafo precedente, vengono rappresentate esclusivamente le misure acquisite per i cinque soggetti con curling sistolico posteriore (pazienti 1-5) e non dei due soggetti sani (pazienti 6 e 7). Questo perché nelle immagini ecocardiografiche dei soggetti sani i quattro operatori non hanno osservato la presenza di MVP.

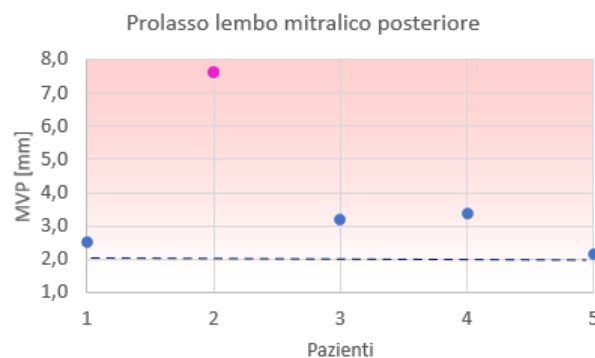


Figura 93: confronto tra MVP calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- In presenza di curling si osserva la presenza del prollasso del lembo posteriore della valvola mitrale che assume valore superiore al cutoff di 2 mm indicato in letteratura, mentre nei soggetti sani, come già descritto in precedenza, non è osservabile la presenza di MVP. In particolare per quanto concerne il paziente 2, esso presenta un prollasso significativamente al di sopra del limite superiore del range normale.

Come avviene per la misura della MAD, anche nel caso di MVP, uno dei limiti legati al suo utilizzo nella diagnosi di curling consiste nella difficoltà in alcuni pazienti di identificazione

del frame in cui è evidente la presenza del prolasso. Inoltre, a causa della bassa qualità delle immagini ecocardiografiche spesso è difficile identificare i due estremi del segmento che rappresenta il prolasso. La non corretta collocazione dei punti nell'immagine ecocardiografica anche di pochi pixel può portare a sovrastimare la misura di MVP, con conseguente errata diagnosi di una condizione patologica.

3.6 GRANDEZZE PARETE INFERO-BASALE

3.6.1 Definizione e valori fisiologici dello spessore della parete ventricolare

Lo spessore della parete infero-basale del ventricolo sinistro LVWTs è stato misurato manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche al frame telesistolico. In particolare, per identificare i due punti estremi di LVWTs è stato tracciato un segmento perpendicolare alla parete infero-basale del ventricolo sinistro. Successivamente è stata misurata la distanza tra i bordi endocardico ed epicardico del ventricolo sinistro nel punto in cui si ha il massimo valore di spessore della parete, tralasciando le trabecole e i muscoli papillari (*“the perpendicular distance between the endocardial and epicardial borders of the left ventricle”*). [48]

Viene riportata, nella figura 94, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare lo spessore della parete infero-basale del ventricolo sinistro telesistolico nelle immagini ecocardiografiche.

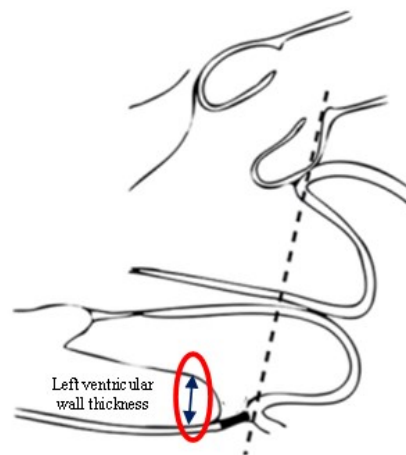


Figura 94: rappresentazione schematica della misura dello spessore della parete infero-basale telesistolico

Lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro in letteratura è considerato [63]:

- Normale (*Normal range*) se compreso tra 10 e 14 mm sia per un individuo maschile che femminile;

- Patologico se maggiore di 14 mm sia per un individuo maschile che per un individuo femminile.

3.6.2 Acquisizione manuale dello spessore della parete infero-basale

Si riportano di seguito, nella tabella 29, i valori dello spessore della parete infero-basale misurati dai quattro diversi operatori al frame telesistolico per ciascuno dei soggetti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 95, i valori dello spessore per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro LVWTs [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	18.1	17.4	16.9	17.0	17.4 ± 0.6
2	16.7	17.1	17.2	15.0	16.5 ± 1.0
3	19.6	17.5	18.6	15.7	17.9 ± 1.7
4	19.1	18.9	18.4	16.7	18.3 ± 1.1
5	23.1	21.7	23.4	21.2	22.4 ± 1.1
6	15.3	14.0	14.4	14.3	14.5 ± 0.6
7	14.0	12.5	13.8	12.9	13.3 ± 0.7

Tabella 29: rappresentazione dello spessore della parete infero-basale telesistolico LVWTs

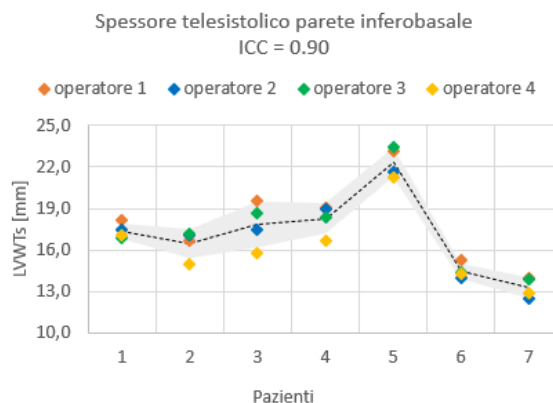


Figura 95: rappresentazione LVWTs per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative allo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro (ICC=0.90) si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori dello spessore telesistolico e della modalità di acquisizione vengono riportate, nella figura 97, le rappresentazioni della misura di LVWTs per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 5) e un soggetto sano (paziente 7). Lo scopo di queste immagini è anche quello di evidenziare le differenze nei valori assunti dallo spessore in condizioni sane e patologiche.

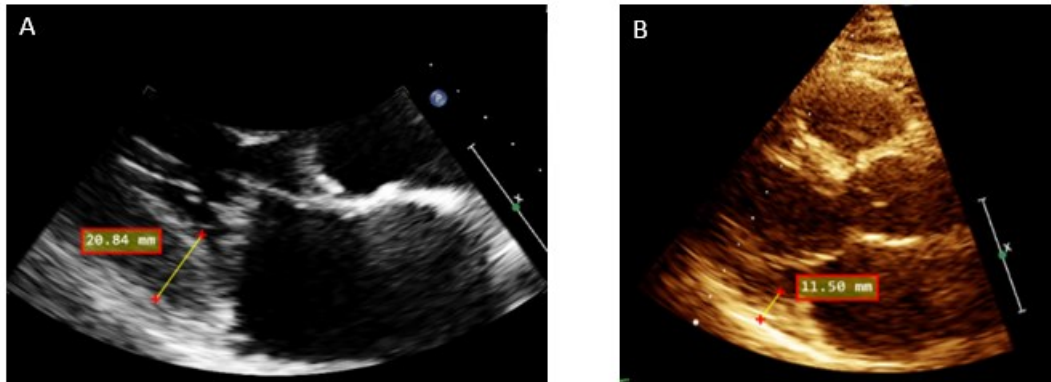


Figura 96: rappresentazione della misura di LVWTs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.6.3 Discussione dei risultati ottenuti per LVWTs

Nel grafico seguente (figura 96) vengono riportati i valori medi di LVWTs con il corrispettivo range normale. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con uno rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata viene rappresentato il limite superiore del range normale comune per sesso maschile e femminile.

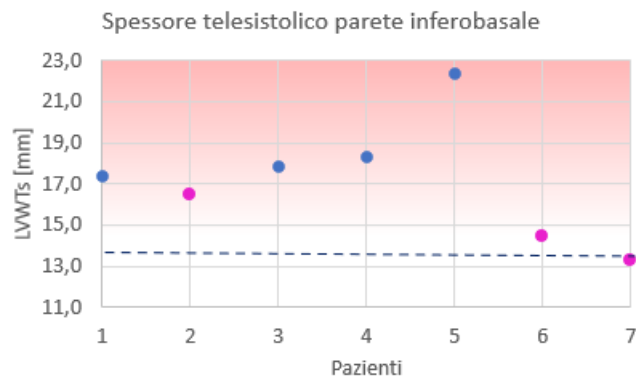


Figura 97: confronto tra LVWTs calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- In presenza di curling si osserva un significativo incremento dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro, che in tutti i primi cinque pazienti assume valore al di sopra del limite superiore del range normale. In particolare è da sottolineare il caso del paziente 5 in cui si verifica il valore massimo di LVWTs, significativamente superiore a quello dei due pazienti sani.

3.6.4 Definizione e valori di riferimento dell'angolo di MIRA

L'angolo di MIRA (Mitral valve annulus to Inferobasal wall Rotation Angle) è stato misurato manualmente dai quattro operatori nelle immagini ecocardiografiche al frame telesistolico [64]. In particolare, per definire il l'angolo di MIRA è stato tracciato il segmento perpendicolare all'asse lungo della parete posteriore del ventricolo sinistro congiungente il punto superiore della parete infero-basale del ventricolo (punto B nella figura 98) e il margine della parete posteriore del pericardio (punto A nella figura 98). Successivamente è stato tracciato il segmento tra il punto B, definito in precedenza, e il punto di inserzione del lembo posteriore nell'annulus mitralico (punto C nella figura 98). L'angolo di MIRA è perciò definito come l'angolo formato tra i segmenti AB e BC. L'angolo di MIRA è un parametro che è stato definito per valutare la presenza del curling, perché potrebbe essere in grado di descrivere correttamente il caratteristico movimento rotatorio "a ricciolo" che può essere osservato qualitativamente nell'immagine ecocardiografica di un paziente a cui è stata diagnosticata la presenza di curling [64].

Viene riportata, nella figura 98, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare l'angolo di MIRA nelle immagini ecocardiografiche.

Essendo l'angolo di MIRA una grandezza definita recentemente con l'obiettivo specifico di descrivere il fenomeno del curling sistolico posteriore e la sua severità, non esistono in lettera-

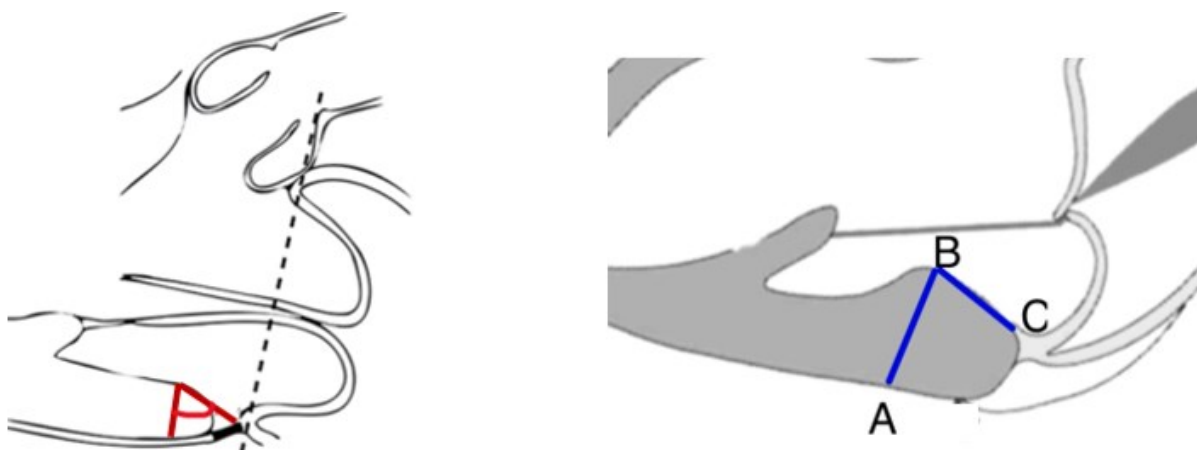


Figura 98: rappresentazione schematica della misura dell'angolo di MIRA

tura veri e propri range fisiologici di riferimento e studi approfonditi sull'acquisizione di questo angolo. Vengono perciò, di seguito, riportati i risultati relativi all'unico studio che è stato effettuato e che è presente parzialmente in letteratura [64]. In particolare, da una prima analisi si può evidenziare che:

- Un paziente potrebbe essere considerato normale/fisiologico (assenza di curling sistolico posteriore) se caratterizzato da un angolo di MIRA compreso tra 68 e 88°;
- Un angolo di MIRA inferiore a 68° potrebbe indicare una condizione caratterizzata dalla presenza di curling sistolico posteriore.

3.6.5 Acquisizione manuale dell'angolo di MIRA

Si riportano di seguito, nella tabella 30, i valori dell'angolo di MIRA misurati dai quattro diversi operatori al frame telesistolico per ciascuno dei soggetti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 99, i valori dell'angolo di MIRA per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Angolo di MIRA [°]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	58.4	61.4	58.8	55.8	58.6 ± 2.3
2	49.6	51.8	49.8	52.0	50.8 ± 1.3
3	59.2	53.2	56.2	50.2	54.7 ± 3.9
4	60.2	57.2	63.0	57.8	59.6 ± 2.6
5	55.2	46.4	54.8	47.8	51.1 ± 4.6
6	76.0	80.4	72.8	78.6	77.0 ± 3.3
7	78.2	74.0	75.2	74.4	75.5 ± 1.9

Tabella 30: rappresentazione dell'angolo di MIRA

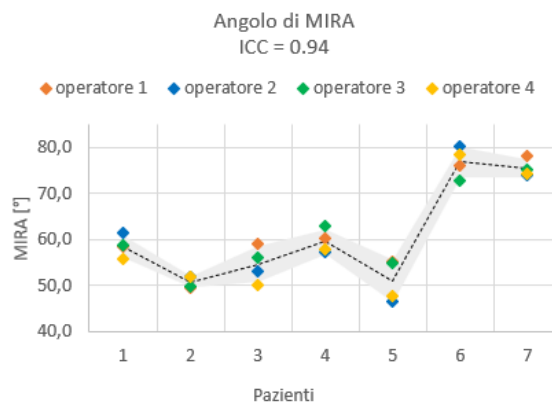


Figura 99: rappresentazione angolo di MIRA per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative all'angolo di MIRA (ICC=0.94) si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori assunti dall'angolo di MIRA e della modalità di acquisizione nelle immagini ecocardiografiche vengono riportate, nella figura 100, le rappresentazioni della misura dell'angolo di MIRA per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 5) e un soggetto sano (paziente 6). Lo scopo di queste immagini è anche quello di evidenziare le differenze nei valori assunti dall'angolo di MIRA in condizioni sane e patologiche.

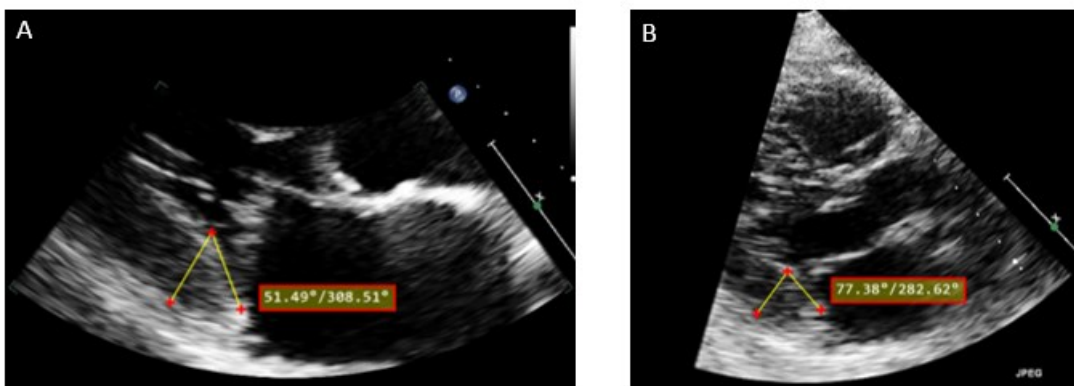


Figura 100: rappresentazione della misura dell'angolo di MIRA in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.6.6 Rappresentazione risultati ottenuti per angolo di MIRA

Come descritto nel paragrafo precedente, in letteratura non sono presenti specifici range di riferimento per l'angolo di MIRA. Perciò l'obiettivo di questo paragrafo è quello di confrontare il valore dell'angolo di MIRA acquisito per i primi cinque pazienti con curling con quello ottenuto per i due soggetti sani. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile.

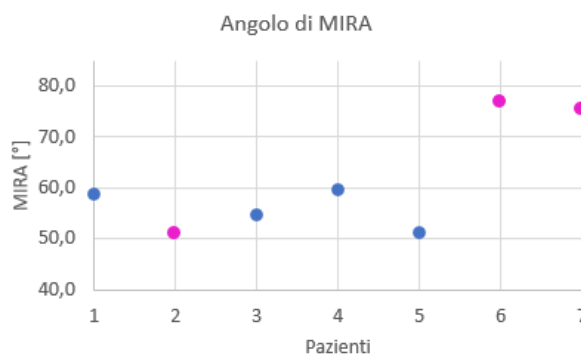


Figura 101: confronto tra angolo di MIRA misurato in pazienti con curling e pazienti sani

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- In presenza di curling si osserva un angolo di MIRA con valore significativamente inferiore a quello presente nei soggetti sani.

3.6.7 Definizione angolo MAIBA

Nella parte conclusiva di questo capitolo viene proposto un angolo nuovo che potrebbe essere interessante per descrivere il fenomeno del curling e per indicarne la severità. Tale angolo, la cui definizione riprende in parte quella dell'angolo di MIRA viene denominato angolo MAIBA (Mitral Annulus InferoBasal Angle). In particolare, per definire l'angolo MAIBA è stato tracciato al frame telesistolico il segmento congiungente il punto superiore della parete infero-basale del ventricolo sinistro (punto A nella figura 102) e il punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus mitralico (punto B nella figura 102). Successivamente, è stato tracciato il segmento congiungente il punto B con l'altro estremo dell'annulus mitralico (punto C nella figura 102), ossia il segmento passante per il piano mitralico. L'angolo MAIBA può essere quindi definito come l'angolo formato tra i segmenti AB e BC.

Viene riportata, nella figura 102, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare l'angolo MAIBA nelle immagini ecocardiografiche.

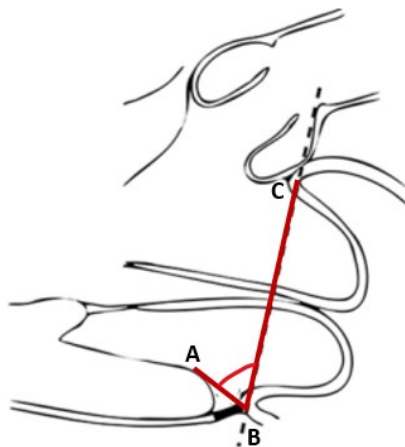


Figura 102: rappresentazione schematica della misura dell'angolo MAIBA

L'obiettivo nella definizione dell'angolo MAIBA è quello di superare alcuni limiti che possono essere riscontrati nell'acquisizione dell'angolo di MIRA e che verranno discussi successivamente.

3.6.8 Acquisizione manuale dell'angolo MAIBA

Si riportano di seguito, nella tabella 31, i valori dell'angolo MAIBA misurati dai quattro diversi operatori al frame telesistolico per ciascuno dei soggetti analizzati. Inoltre vengono rap-

presentati, nella figura 103, i valori dell'angolo MAIBA per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Angolo MAIBA [°]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	43.0	46.2	45.2	44.2	44.7 ± 1.4
2	48.8	46.8	44.8	50.0	47.6 ± 2.3
3	53.8	51.6	52.8	53.4	52.9 ± 1.0
4	51.6	52.6	52.8	50.8	52.0 ± 0.9
5	53.4	51.4	53.6	53.0	52.9 ± 1.0
6	61.4	63.8	61.4	65.0	62.9 ± 1.8
7	62.4	65.8	64.8	67.4	65.1 ± 2.1

Tabella 31: rappresentazione dell'angolo MAIBA

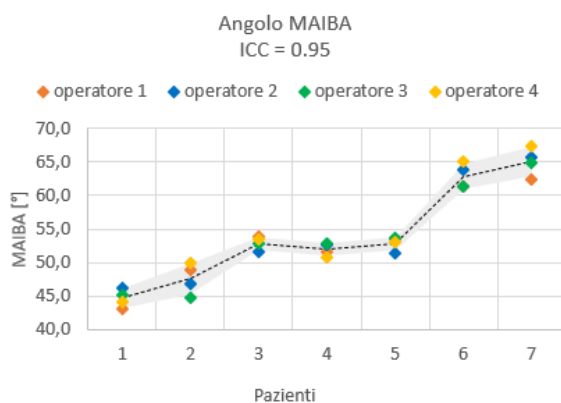


Figura 103: rappresentazione angolo MAIBA per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative all'angolo MAIBA (ICC=0.95), si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori assunti dall'angolo MAIBA e della modalità di acquisizione nelle immagini ecocardiografiche vengono riportate, nella figura 104, le rappresentazioni della misura dell'angolo MAIBA per due pazienti: un soggetto con curling (paziente 2) e un soggetto sano (paziente 6). Lo scopo di queste immagini è anche quello di evidenziare le differenze nei valori, assunti dall'angolo MAIBA, in condizioni sane e patologiche.

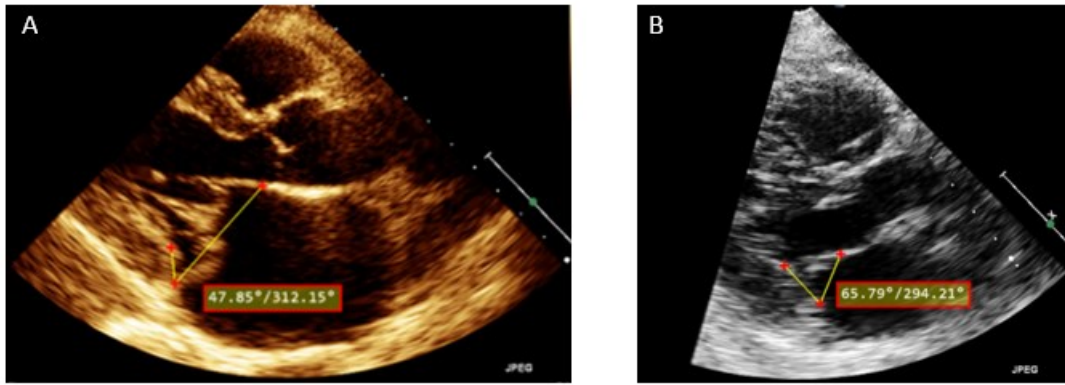


Figura 104: rappresentazione della misura dell'angolo MAIBA in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

3.6.9 Rappresentazione risultati ottenuti per angolo MAIBA

Come avviene per l'angolo di MIRA in letteratura non sono presenti specifici range di riferimento per l'angolo MAIBA, essendo un angolo definito in questa tesi. Perciò l'obiettivo di questo paragrafo è quello di confrontare il valore dell'angolo MAIBA acquisito per i primi cinque pazienti con curling con quello ottenuto per i due soggetti sani. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile.

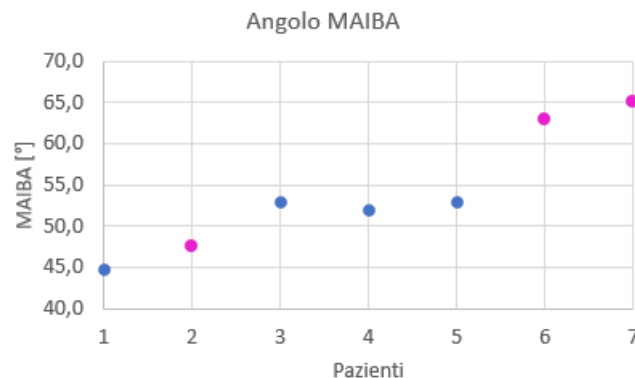


Figura 105: confronto tra angolo MAIBA misurato in pazienti con curling e pazienti sani

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- In presenza di curling si osserva un angolo MAIBA con valore significativamente inferiore a quello presente nei pazienti sani.

Quindi dall'analisi dei risultati dell'angolo di MIRA e dell'angolo MAIBA, che si focalizzano sulla regione della parete infero-basale del ventricolo sinistro, ossia la regione anatomica in cui si osserva qualitativamente il fenomeno del curling, si può evidenziare che in presenza di curling si hanno valori di angolo di MIRA e di angolo MAIBA significativamente inferiori a quelli misurati nei pazienti sani.

3.7 CONCLUSIONI ACQUISIZIONE MANUALE

Nella parte conclusiva di questo capitolo viene riportata, nella tabella 32, una valutazione complessiva dei sette pazienti analizzati. In particolare per ogni paziente viene riportato il valore medio dei quattro diversi operatori per tutte le grandezze che sono state descritte nel capitolo e viene confrontato con i riferimenti trovati in letteratura.

Pazienti	1	2	3	4	5	6	7
LVDs [mm]	27.1	32.1	22.8	32.5	26.3	18.4	29.0
LVDd [mm]	54.7	56.1	50.5	54.7	49.7	32.3	45.7
FS [%]	50.4	42.7	54.8	40.7	47.1	43.1	36.4
EF [%]	76.2	68.1	80.4	65.7	73.1	69.1	60.4
Pwd [mm]	11.4	9.5	8.1	10.8	10.0	9.5	8.3
IVSd [mm]	12.4	8.0	12.0	9.4	10.8	10.8	8.2
RWT [-]	0.42	0.34	0.32	0.40	0.40	0.59	0.35
Massa [g]	267	185	185	216	204	97	128
MASSAi [g/m ²]	122	113	95	116	125	63	70
LADs [mm]	45.3	48.4	32.9	39.9	42.4	29.1	38.6
LADd [mm]	29.6	40.2	20.9	27.9	33.7	22.3	27.3
LAPs [mm]	143.9	142.0	111.6	122.2	141.6	86.0	108.6
LAPd [mm]	111.1	113.5	81.8	85.0	105.9	62.3	76.5
LASr [%]	29.5	25.3	36.9	44.0	33.8	38.2	42.0
MADs [mm]	39.1	41.9	28.2	36.6	38.6	21.6	30.9
MADd [mm]	31.9	41.0	31.2	31.4	31.6	18.6	25.1
MAD [mm]	2.4	3.6	2.9	2.9	5.4	0.0	0.0
MVP [mm]	2.5	7.6	3.2	3.4	2.1	0.0	0.0
MIRA [°]	58.6	50.8	54.7	59.6	51.1	77.0	75.5
LVWTs [mm]	17.4	16.5	17.9	18.3	22.4	14.5	13.3
MAIBA [°]	44.7	47.6	52.9	52.0	52.9	62.9	65.1

Tabella 32: rappresentazione riassuntiva delle misure acquisite manualmente per i sette pazienti

Si evidenzia, che sono rappresentati in verde i valori che sono considerati fisiologici, ossia all'interno del range normale di riferimento, in giallo quelli che sono in prossimità dei limiti dell'intervallo normale, in rosso i valori che sono al di fuori del range fisiologico e perciò

considerati patologici, e infine in bianco quelli per cui in letteratura non è presente un range di riferimento.

Inoltre è importante ricordare come questo confronto con i range di letteratura venga eseguito principalmente per contestualizzare i valori ottenuti dalle misurazioni manuali, ma tali intervalli non devono essere considerati come riferimenti assoluti.

Vengono quindi riportati, di seguito, alcuni commenti riassuntivi per le diverse grandezze descritte nel capitolo divise per distretto anatomico di appartenenza. Nello specifico:

- Per quanto concerne il **ventricolo sinistro**, in presenza di curling sistolico posteriore si osserva mediamente un incremento del diametro del ventricolo, che in alcuni casi appare dilatato con valori anomali della frazione di accorciamento e della frazione di eiezione. Inoltre per alcuni pazienti caratterizzati da curling si osserva un ispessimento della parete posteriore del ventricolo e del setto interventricolare con presenza di ipertrofia della camera ventricolare, come indicato da un aumento della massa e della massa normalizzata;
- Per quanto riguarda l'**atrio sinistro**, in presenza di curling sistolico posteriore si verifica mediamente un incremento del diametro dell'atrio, che nella maggior parte dei pazienti appare dilatato. Inoltre mediamente si può osservare in presenza di curling un aumento del perimetro dell'atrio sinistro rispetto ai soggetti sani, con diminuzione del valore dello strain atriale reservoir in alcuni casi;
- Per quanto concerne l'**annulus mitralico**, in presenza di curling sistolico posteriore si osserva mediamente un aumento del diametro dell'annulus, che in alcuni casi appare dilatato o caratterizzato da una tendenza verso una condizione patologica. Inoltre nei pazienti caratterizzati da curling si osserva la presenza della disgiunzione anulare mitralica e del prolasso della valvola mitrale, con maggiore tendenza al prolasso del lembo mitralico posteriore;
- Infine, considerando la **parete infero-basale** del ventricolo sinistro, in presenza di curling sistolico posteriore si osserva un ispessimento della parete stessa e un valore di angolo di MIRA e angolo MAIBA significativamente inferiore a quello misurato nei soggetti sani.

CAPITOLO 4

ANALISI DI CORRELAZIONE PER LA DEFINIZIONE DEL CURLING SEVERITY INDEX (CSI)

4.1 INTRODUZIONE

Nel capitolo 3 della tesi sono stati principalmente descritti gli effetti, dovuti alla presenza di curling sistolico posteriore, sul valore di alcune grandezze anatomiche e funzionali d'interesse che vengono utilizzate generalmente per la valutazione della funzionalità cardiaca di un paziente. Dopo aver descritto alcune delle principali grandezze utili a valutare la funzionalità cardiaca, in questo quarto capitolo verrà presentata un'analisi di correlazione svolta tra tutte le grandezze riportate in precedenza con l'aggiunta di un indice di severità di curling trovato in letteratura.

L'obiettivo dell'analisi è quello di valutare quali grandezze, tra quelle descritte, sono caratterizzate da una maggiore correlazione con la presenza e la severità del curling. Infatti risulta di fondamentale importanza definire quali potrebbero essere i parametri più significativi da valutare in ambito clinico per diagnosticare il curling sistolico posteriore. Inoltre, una volta identificate le grandezze più significative, utili ad individuare la presenza del curling, è necessario procedere alla graduazione della condizione patologica, cioè della sua severità. Allo scopo, basandosi sulle correlazioni calcolate e sui range di riferimento trovati in letteratura, è stato definito un indice di severità di curling (*CSI Curling Severity Index*), che è stato successivamente testato sui pazienti a disposizione. In particolare, considerando i range di riferimento di letteratura è stato possibile definire una formula per il calcolo del CSI sesso-specifica, ossia differente per individui di sesso femminile e maschile. Si deve evidenziare fin da subito che l'analisi di correlazione è stata eseguita su un numero limitato di pazienti e su un campione non omogeneo. Perciò uno degli sviluppi futuri di questo lavoro deve riguardare lo svolgimento di un'analisi di correlazione su un campione più ampio e maggiormente omogeneo, in modo tale da effettuare eventuali correzioni sui coefficienti che sono stati calcolati per la definizione dell'indice CSI.

Attraverso l'osservazione delle immagini ecocardiografiche dei pazienti a disposizione e mediante una prima analisi dei valori delle grandezze descritte nel capitolo 3, è stata fornita dai quattro diversi operatori una valutazione qualitativa e soggettiva della condizione clinica del

paziente. Nello specifico, i quattro operatori hanno preso in considerazione diversi parametri di giudizio, tra i quali l'osservazione della presenza di un "movimento rotatorio" a livello della parete infero-basale del ventricolo sinistro (e se presente una valutazione qualitativa della sua intensità), la presenza di MAD e MVP e la dimensione delle camere cardiache e dell'annulus mitralico. I pazienti sono stati pertanto suddivisi in tre gruppi distinti: pazienti caratterizzati da curling severo (*severo*), pazienti caratterizzati da curling moderato (*moderato*) e pazienti con assenza di curling (*sano*).

Viene riportata, nella tabella 33, l'indicazione della condizione clinica dei sette pazienti sulla base della valutazione qualitativa di cui sopra.

Paziente	1	2	3	4	5	6	7
Condizione	Moderato	Severo	Moderato	Moderato	Severo	Sano	Sano

Tabella 33: rappresentazione qualitativa della condizione clinica dei pazienti

4.2 INDICE SEVERITA' CURLING DI LETTERATURA

Come già accennato nel capitolo 2 della trattazione, in letteratura è proposto un indice per la valutazione della severità del curling sistolico posteriore [22]. In particolare, quando presente, è possibile valutarne quantitativamente la severità tracciando una linea che congiunge il punto superiore della parete infero-basale del ventricolo sinistro e il punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus mitralico (linea tratteggiata rossa in figura 106). Successivamente a partire da questo segmento viene tracciata la linea perpendicolare ad esso fino a raggiungere la parete del ventricolo (linea continua rossa in figura 106). Tale distanza viene misurata nella parte finale della fase sistolica. Viene riportata, nella figura 106, una rappresentazione schematica che ha l'obiettivo di visualizzare il metodo che è stato utilizzato per misurare l'indice di severità del curling nelle immagini ecocardiografiche.

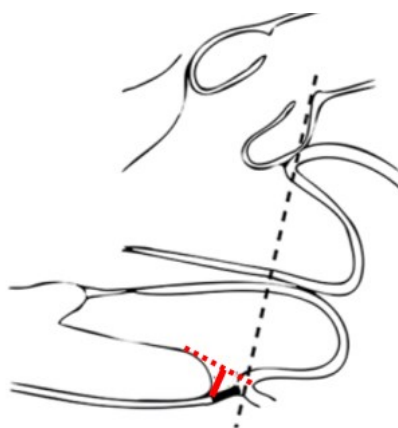


Figura 106: rappresentazione schematica della misura di severità di curling

Per semplificare la successiva esposizione tale distanza viene indicata con l'acronimo DSC (Distanza Severità Curling).

Si può evidenziare che secondo questo metodo trovato in letteratura è possibile definire un curling severo quando la DSC misurata è maggiore o uguale a 3.5 mm ($\geq 3.5 \text{ mm}$). In presenza di valori inferiori a 3.5 mm si definisce comunque la presenza di curling, che tuttavia può essere considerato di moderata o lieve entità.

Così come si verifica per la misura della MAD, uno dei principali limiti legati all'utilizzo della DSC per la valutazione della severità del curling consiste nella difficoltà di identificazione del frame in cui è evidente la presenza della disgiunzione anulare mitralica. Inoltre, a causa della bassa qualità delle immagini ecocardiografiche spesso è difficile identificare gli estremi dei due segmenti che vengono tracciati. La non corretta collocazione dei punti nell'immagine ecocardiografica anche di pochi pixel può portare a sovrastimare la misura di MAD e della DSC, con conseguente possibile errata diagnosi di una condizione patologica.

Tuttavia, nonostante i limiti che caratterizzano la DSC, essendo l'unico metodo presente in letteratura, esso è stato qui utilizzato come base di partenza per l'analisi di correlazione successiva e per la definizione dell'indice CSI.

Si riportano di seguito, nella tabella 34, i valori della DSC misurati dai quattro diversi operatori per ciascuno dei soggetti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 107, i valori della DSC per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Distanza di severità di curling DSC [mm]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	2.7	2.6	2.9	2.5	2.7 ± 0.2
2	3.7	3.8	3.7	3.5	3.7 ± 0.1
3	3.2	3.2	3.0	3.0	3.1 ± 0.1
4	2.6	2.7	2.7	2.6	2.7 ± 0.1
5	4.8	4.9	4.6	4.6	4.7 ± 0.1
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 ± 0.0
7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0 ± 0.0

Tabella 34: rappresentazione della DSC

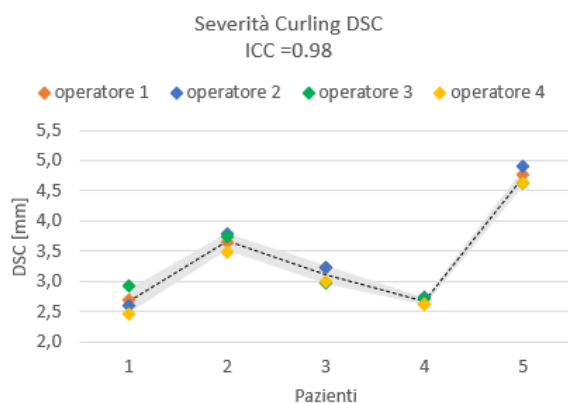


Figura 107: rappresentazione distanza severità curling per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard. Si osserva che vengono riportati esclusivamente i pazienti 1-5, perché nei due soggetti sani non è stato possibile misurare questo indice non essendoci MAD e curling.

Considerando i valori di ICC calcolati per le misure relative alla distanza di severità del curling DSC (ICC=0.98) si può evidenziare come non vi siano significative differenze tra i diversi operatori.

Per una migliore comprensione dei valori della DSC e del metodo di acquisizione vengono riportate, nella figura 108, le rappresentazioni della misura per due pazienti: un paziente con curling (paziente 5) e un soggetto sano (paziente 7). Lo scopo di queste immagini è quello di evidenziare la presenza di MAD in un paziente con curling a differenza di un soggetto sano, in cui non è osservabile una separazione tra il punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus e la parete posteriore del ventricolo sinistro. Perciò questo sottolinea come in un soggetto sano non possa essere misurata questa grandezza.

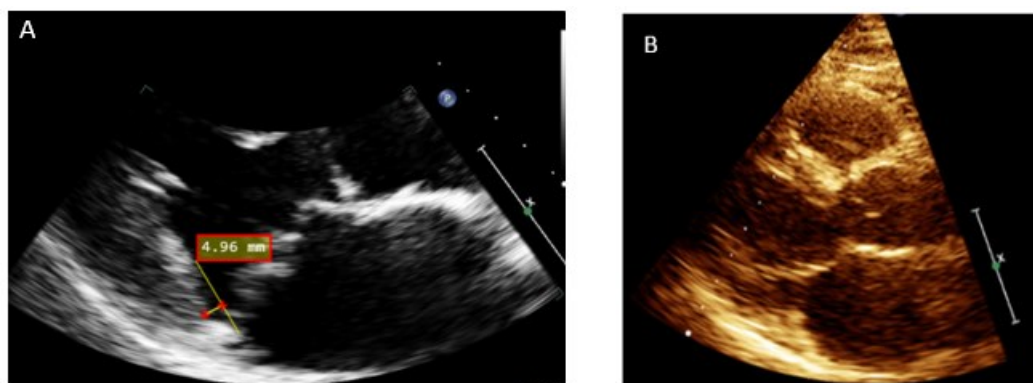


Figura 108: rappresentazione della misura della severità di curling in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Viene infine confrontato il valore medio di DSC dei quattro diversi operatori con il valore di riferimento tratto da letteratura. In particolare, nella figura 109, vengono riportati i valori medi con il corrispettivo range di riferimento. Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata viene rappresentato il limite al di sopra del quale il curling può essere considerato severo, comune per sesso maschile e femminile.

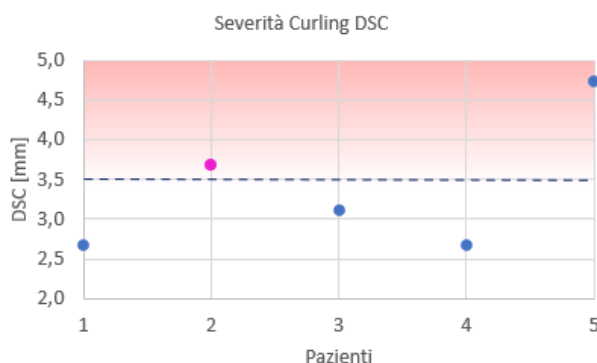


Figura 109: confronto tra valori di severità curling calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- I pazienti 2 e 5, secondo questo indice, sarebbero caratterizzati da curling severo mentre i pazienti 1, 3 e 4 da curling moderato, come riportato nella tabella (tabella 33) all'inizio di questo capitolo dove veniva indicata qualitativamente la condizione clinica dei pazienti;
- Nei soggetti 6 e 7 invece, non essendoci la presenza di MAD, non è possibile calcolare la DSC (essa è considerata pari a 0) e perciò si può evidenziare come essi possano essere considerati normali.

4.3 ANALISI DI CORRELAZIONE

4.3.1 Introduzione all'analisi di correlazione

Sono state calcolate le correlazioni tra tutte le grandezze, definite nel capitolo 3 della tesi, con l'aggiunta della distanza di severità di curling DSC presentata nel paragrafo precedente (paragrafo 4.2). L'obiettivo infatti è quello di individuare quali sono le grandezze che presentano una maggiore correlazione con la presenza e con la severità del curling.

In particolare vengono riportati, nella tabella 35, i coefficienti di correlazione di Pearson che descrivono la correlazione lineare presente tra due grandezze. In particolare, in statistica date due variabili quantitative X e Y, il coefficiente di Pearson è definito come il rapporto tra la covarianza e il prodotto delle deviazioni standard di X e Y. Tale coefficiente permette di valutare la forza della dipendenza lineare tra due variabili numeriche.

Si ricorda che, se si considera il modulo del coefficiente di Pearson, più esso è vicino a 1, maggiore sarà la correlazione tra le due grandezze. Inoltre valori maggiore di 0.70 generalmente indicano una correlazione forte

Da un punto di vista qualitativo è stata utilizzata una scala di colori in cui le correlazioni positive che tendono a 1 sono rappresentate in rosso, mentre le correlazioni negative che tendono a -1 sono rappresentate in azzurro.

	LVDs	LVDd	FS	EF	Pwd	IVSd	RWT	MASSA	MASSA/BSA	LADs	LADd	LAPs	LAPd	LASr	MADs	MADd	MAD	CURLING	MVP	MIRA	LWWTs	MAIBA
LVDs	1,00	0,75	-0,44	-0,47	0,26	-0,63	-0,57	0,43	0,49	0,74	0,65	0,62	0,56	-0,13	0,78	0,67	0,34	0,35	0,56	-0,40	0,11	-0,40
LVDd	0,75	1,00	0,25	0,21	0,28	-0,19	-0,78	0,81	0,80	0,79	0,55	0,83	0,77	-0,31	0,84	0,88	0,63	0,70	0,71	-0,75	0,44	-0,79
FS	-0,44	0,25	1,00	1,00	0,01	0,66	-0,20	0,46	0,37	-0,02	-0,20	0,20	0,22	-0,22	0,01	0,21	0,38	0,46	0,16	-0,46	0,46	-0,48
EF	-0,47	0,21	1,00	1,00	0,04	0,68	-0,15	0,45	0,37	-0,04	-0,20	0,19	0,21	-0,24	-0,01	0,18	0,38	0,46	0,14	-0,45	0,47	-0,48
Pwd	0,26	0,28	0,01	0,04	1,00	0,25	0,36	0,65	0,65	0,45	0,34	0,51	0,46	-0,13	0,45	0,16	0,35	0,36	0,13	-0,24	0,47	-0,54
IVSd	-0,63	-0,19	0,66	0,68	0,25	1,00	0,32	0,34	0,20	-0,31	-0,44	-0,01	-0,04	0,04	-0,25	-0,31	0,13	0,15	-0,39	-0,08	0,38	-0,17
RWT	-0,57	-0,78	-0,20	-0,15	0,36	0,32	1,00	-0,38	-0,35	-0,47	-0,29	-0,47	-0,44	0,15	-0,53	-0,71	-0,38	-0,44	-0,52	0,55	-0,15	0,37
MASSA	0,43	0,81	0,46	0,45	0,65	0,34	-0,38	1,00	0,91	0,66	0,37	0,82	0,74	-0,26	0,72	0,62	0,62	0,70	0,43	-0,68	0,62	-0,86
MASSA/BSA	0,49	0,80	0,37	0,37	0,65	0,20	-0,35	0,91	1,00	0,74	0,59	0,89	0,82	-0,32	0,81	0,72	0,84	0,87	0,57	-0,81	0,79	-0,84
LADs	0,74	0,79	-0,02	-0,04	0,45	-0,31	-0,47	0,66	0,74	1,00	0,89	0,89	0,87	-0,47	0,93	0,79	0,52	0,57	0,64	-0,55	0,33	-0,66
LADd	0,65	0,55	-0,20	-0,20	0,34	-0,44	-0,29	0,37	0,59	0,89	1,00	0,77	0,79	-0,54	0,81	0,72	0,53	0,54	0,66	-0,50	0,30	-0,48
LAPs	0,62	0,83	0,20	0,19	0,51	-0,01	-0,47	0,82	0,89	0,89	0,77	1,00	0,97	-0,54	0,92	0,80	0,75	0,79	0,60	-0,78	0,56	-0,81
LAPd	0,56	0,77	0,22	0,21	0,46	-0,04	-0,44	0,74	0,82	0,87	0,79	0,97	1,00	-0,72	0,90	0,82	0,72	0,77	0,66	-0,78	0,49	-0,82
LASr	-0,13	-0,31	-0,22	-0,24	-0,13	0,04	0,15	-0,26	-0,32	-0,47	-0,54	-0,54	-0,72	1,00	-0,48	-0,56	-0,41	-0,46	-0,57	0,52	-0,14	0,58
MADs	0,78	0,84	0,01	-0,01	0,45	-0,25	-0,53	0,72	0,81	0,93	0,81	0,92	0,90	-0,48	1,00	0,83	0,67	0,70	0,66	-0,71	0,46	-0,74
MADd	0,67	0,88	0,21	0,18	0,16	-0,31	-0,71	0,62	0,72	0,79	0,72	0,80	0,82	-0,56	0,83	1,00	0,70	0,77	0,91	-0,84	0,42	-0,78
MAD	0,34	0,63	0,38	0,38	0,35	0,13	-0,38	0,62	0,84	0,52	0,53	0,75	0,72	-0,41	0,67	0,70	1,00	0,98	0,58	-0,92	0,87	-0,88
CURLING	0,35	0,70	0,46	0,46	0,36	0,15	-0,44	0,70	0,87	0,57	0,54	0,79	0,77	-0,46	0,70	0,77	0,98	1,00	0,66	-0,95	0,85	-0,77
MVP	0,56	0,71	0,16	0,14	0,13	-0,39	-0,52	0,43	0,57	0,64	0,66	0,60	0,66	-0,57	0,66	0,91	0,58	0,66	1,00	-0,75	0,27	-0,72
MIRA	-0,40	-0,75	-0,46	-0,45	-0,24	-0,08	0,55	-0,68	-0,81	-0,55	-0,50	-0,78	-0,78	0,52	-0,71	-0,84	-0,92	-0,95	-0,75	1,00	-0,70	0,82
LWWTs	0,11	0,44	0,46	0,47	0,47	0,38	-0,15	0,62	0,79	0,33	0,30	0,56	0,49	-0,14	0,46	0,42	0,87	0,85	0,27	1,00	0,10	-0,54
MAIBA	-0,40	-0,79	-0,48	-0,48	-0,54	-0,17	0,37	-0,86	-0,84	-0,66	-0,48	-0,81	-0,82	0,58	-0,74	-0,78	-0,68	-0,77	-0,72	0,82	0,54	1,00

Tabella 35: rappresentazione delle correlazioni tra le diverse grandezze

A partire dalla tabella soprariportata, per la definizione dell'indice CSI l'attenzione è stata posta principalmente sulle correlazioni calcolate tra le diverse grandezze d'interesse descrittivi la funzionalità cardiaca e l'indice di severità di curling proposto in letteratura, cioè la DSC.

Perciò viene riportata, di seguito, la riga ricavata dalla tabella precedente (tabella 35), che presenta esclusivamente le correlazioni calcolate con la DSC.

LVDs	LVDd	FS	EF	Pwd	IVSd	RWT	MASSA	MASSA/BSA	LADs	LADd	LAPs	LAPd	LASr	MADs	MADd	MAD	MVP	MIRA	LWWTs	MAIBA
0,35	0,70	0,46	0,46	0,36	0,15	-0,44	0,70	0,87	0,57	0,54	0,79	0,77	-0,46	0,70	0,77	0,98	0,66	-0,95	0,85	-0,77

Tabella 36: rappresentazione delle correlazioni tra le diverse grandezze e la DSC

Dalla tabella soprariportata si può evidenziare che la DSC presenta:

- una correlazione positiva forte con il diametro del ventricolo sinistro telediastolico (LVDd), con la massa del ventricolo sinistro (MASSA) e con la massa normalizzata (MASSA/BSA), con il perimetro dell'atrio sinistro telesistolico (LAPs) e telediastolico (LAPd), con il diametro dell'annulus mitralico telesistolico (MADs) e telediastolico

(*MADd*), con la disgiunzione anulare mitralica (*MAD*) e con lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro (*LVWTs*);

- una correlazione positiva moderata con il diametro dell'atrio sinistro telesistolico (*LADs*) e telediastolico (*LADd*) e con il prollasso del lembo posteriore della valvola mitrale (*MVP*);
- una correlazione negativa forte con l'angolo di MIRA (*MIRA*) e con l'angolo MAIBA (*MAIBA*).

4.3.2 Correlazione DSC-diametro ventricolo sinistro

Viene riportato, nella figura 110, un grafico che descrive la correlazione tra LVDD e DSC. In particolare, in questo grafico così come nei grafici successivi di questo capitolo, viene applicato sugli assi lo zscore delle grandezze considerate, ossia ai singoli valori viene sottratta la media calcolata per le varie misure eseguite dai quattro operatori e successivamente sono divisi per la deviazione standard. Perciò le grandezze vengono rappresentate adimensionali. La retta rossa rappresenta la correlazione lineare tra le due grandezze, mediante l'indice di Pearson r . Inoltre bisogna ricordare che la DSC rappresenta un indice di severità di curling. Perciò nei grafici si è deciso di utilizzare la notazione "curling" al posto di DSC, perché considerata più significativa.

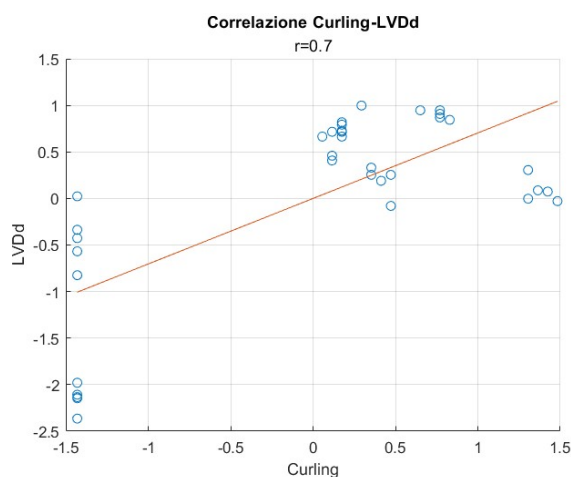


Figura 110: rappresentazione correlazione severità curling - LVDD

Per quanto concerne il diametro del ventricolo sinistro telediastolico, si può osservare un'elevata correlazione positiva con la DSC ($r = 0.70$). Infatti, mediamente nei pazienti in presenza di curling si può notare un incremento del diametro del ventricolo sinistro rispetto ai soggetti sani, che in alcuni casi si trova al di sopra del limite superiore del range normale portando quindi ad una condizione di dilatazione della camera ventricolare. In altri pazienti invece, il diametro telediastolico LVDD assume un valore in prossimità del limite superiore dell'intervallo fisiologico, indicando una tendenza ad una condizione patologica.

4.3.3 Correlazione DSC-massa ventricolo sinistro

Vengono riportati, nella figura 111, due grafici che descrivono la correlazione tra la massa del ventricolo sinistro e la DSC e tra la MASSA/BSA e la DSC.

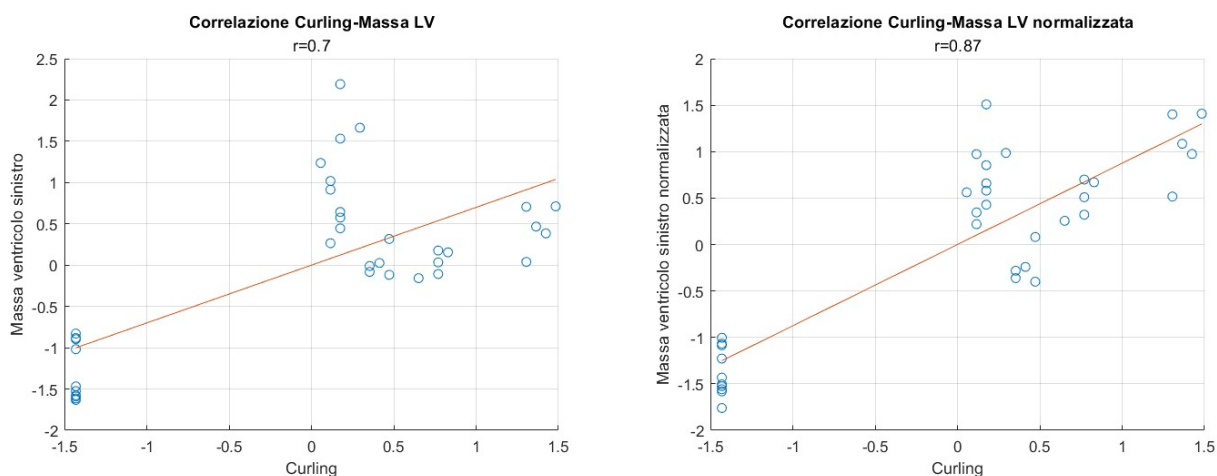


Figura 111: rappresentazione correlazione severità curling – massa LV/massa LV normalizzata

Per quanto riguarda la massa del ventricolo sinistro e la MASSA/BSA si può osservare un'elevata correlazione positiva con la DSC ($r = 0.70$ e $r = 0.87$ rispettivamente).

Infatti in presenza di curling si verifica mediamente un aumento del loro valore rispetto ai soggetti sani. In particolare nei pazienti con curling considerati nell'analisi, si può evidenziare che mediamente la massa del ventricolo sinistro normalizzata presenta un valore che si trova al di sopra del limite superiore del range normale, indicando una condizione di ipertrofia ventricolare sinistra. Tale condizione deriva, in primo luogo, da un aumento del diametro telediastolico del ventricolo sinistro, che come già riportato precedentemente, in alcuni pazienti con curling appare dilatato e in secondo luogo dall'ispessimento osservato in alcuni pazienti con curling della parete posteriore del ventricolo sinistro e del setto interventricolare. L'ispessimento della parete posteriore del ventricolo sinistro potrebbe essere dovuto, come accennato nel capitolo 2, allo svilupparsi di fenomeni di fibrosi localizzata causati dall'iper mobilità della regione in prossimità del punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus.

4.3.4 Correlazione DSC-diametro atrio sinistro

Vengono riportati, nella figura 112, due grafici che rappresentano la correlazione tra LADs e DSC e tra LADd e DSC.

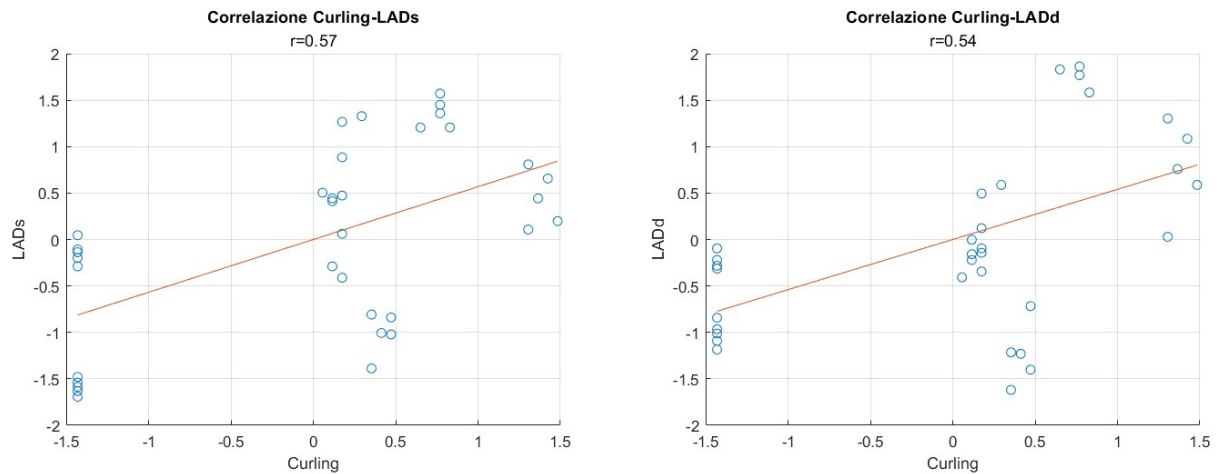


Figura 112: rappresentazione correlazione severità curling – LADs/LADd

Per quanto concerne il diametro dell'atrio sinistro telesistolico e telediastolico si può osservare una moderata correlazione positiva con la DSC ($r = 0.57$ e $r = 0.54$ rispettivamente). In particolare, mediamente nei pazienti in presenza di curling si può evidenziare un significativo incremento del diametro dell'atrio sinistro sia telediastolico che telesistolico rispetto ai soggetti sani, che nella maggior parte dei casi si trova al di sopra del limite superiore del range normale, portando quindi ad una condizione di dilatazione della camera atriale.

4.3.5 Correlazione DSC-perimetro atrio sinistro

Vengono riportati, nella figura 113, due grafici che rappresentano la correlazione tra LAPs e DSC e tra LAPd e DSC.

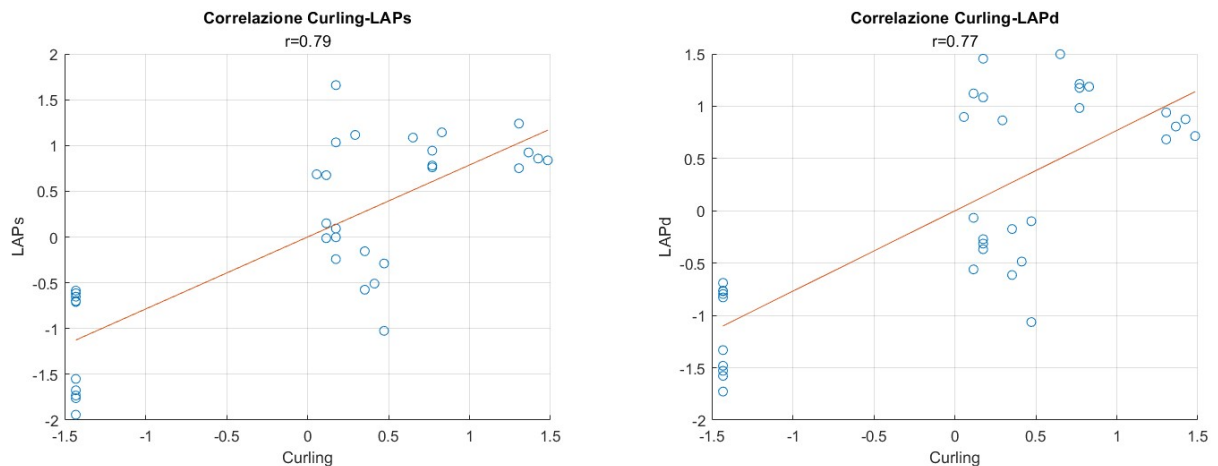


Figura 113: rappresentazione correlazione severità curling – LAPs/LAPd

Considerando il perimetro dell'atrio sinistro telesistolico e telediastolico si può osservare un'elevata correlazione positiva con la DSC ($r = 0.79$ e $r = 0.77$ rispettivamente). Nello specifico, in alcuni pazienti in presenza di curling si può notare un incremento del perimetro dell'atrio sinistro sia telediastolico che telesistolico rispetto ai pazienti sani.

L'aumento del perimetro dell'atrio sinistro, soprattutto telesistolico, potrebbe essere dovuto all'iper mobilità in presenza di curling della regione in prossimità del punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus. Infatti, dall'osservazione delle immagini ecocardiografiche dei pazienti considerati nell'analisi si può evidenziare che l'iper mobilità di tale regione tende, soprattutto nella parte finale della fase sistolica, a causare una traslazione del punto di inserzione del lembo posteriore nella direzione della camera ventricolare sinistra (traslazione verso sinistra nelle immagini ecocardiografiche riportate nel capitolo precedente). Essendo tale punto per definizione di perimetro dell'atrio sinistro uno degli estremi del perimetro stesso, questa traslazione potrebbe determinare un aumento del valore di LAP.

4.3.6 Correlazione DSC-diametro annulus mitralico

Vengono riportati, in figura 114, due grafici che rappresentano la correlazione tra MADs e DSC e tra MADd e DSC.

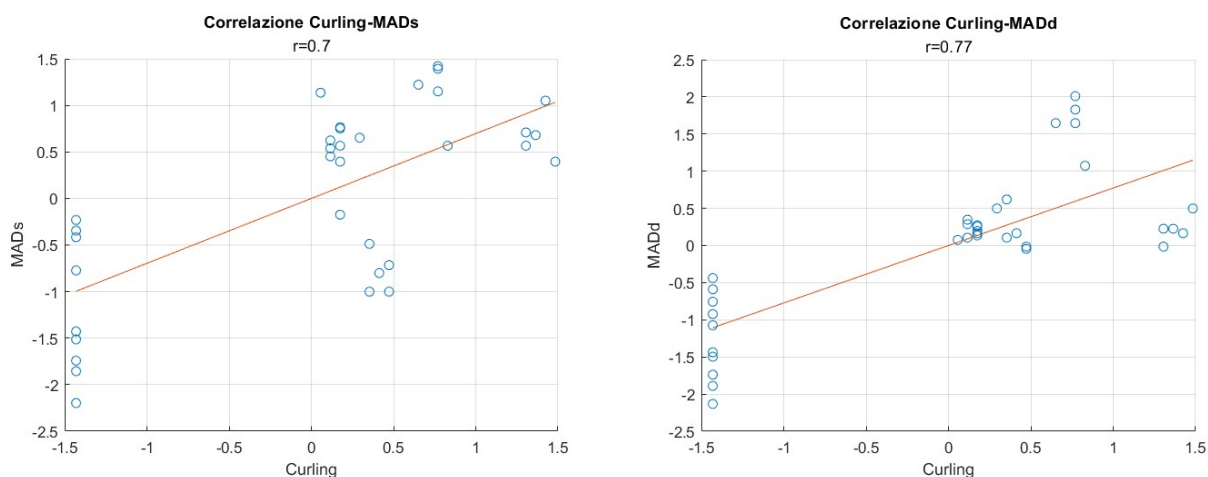


Figura 114: rappresentazione correlazione severità curling – MADs/MADd

Per quanto concerne il diametro dell'annulus mitralico telesistolico e telediastolico si può osservare un'elevata correlazione positiva con la DSC ($r = 0.70$ e $r = 0.77$ rispettivamente). Infatti, mediamente nei pazienti in presenza di curling si può evidenziare un incremento del diametro dell'annulus mitralico sia telesistolico che telediastolico rispetto ai soggetti sani, che in alcuni casi si trova al di sopra del limite superiore del range normale, portando quindi ad una condizione di dilatazione dell'annulus mitralico. Nella maggior parte dei pazienti con curling, nonostante vi sia un aumento del valore del diametro, esso tende tuttavia a rimanere all'interno dell'intervallo fisiologico o in prossimità del limite superiore di tale range. L'aumento del diametro dell'annulus mitralico, come descritto per il caso del perimetro dell'atrio sinistro, potrebbe essere causato dall'iper mobilità della regione in cui il lembo mitralico posteriore si inserisce nella parete. Infatti, per definizione di diametro dell'annulus mitralico, il punto di inserzione del lembo mitralico posteriore rappresenta uno dei due estremi

del segmento. Perciò in presenza di curling, soprattutto nella parte finale della sistole, si ha una traslazione nella direzione della camera ventricolare sinistra di tale punto con conseguente leggero aumento del diametro anulare.

4.3.7 Correlazione DSC-MAD e DSC-MVP

Vengono riportati, nella figura 115, due grafici che rappresentano la correlazione tra la disgiunzione anulare mitralica MAD e la DSC e tra il prolasso del lembo posteriore della valvola mitrale MVP e la DSC.

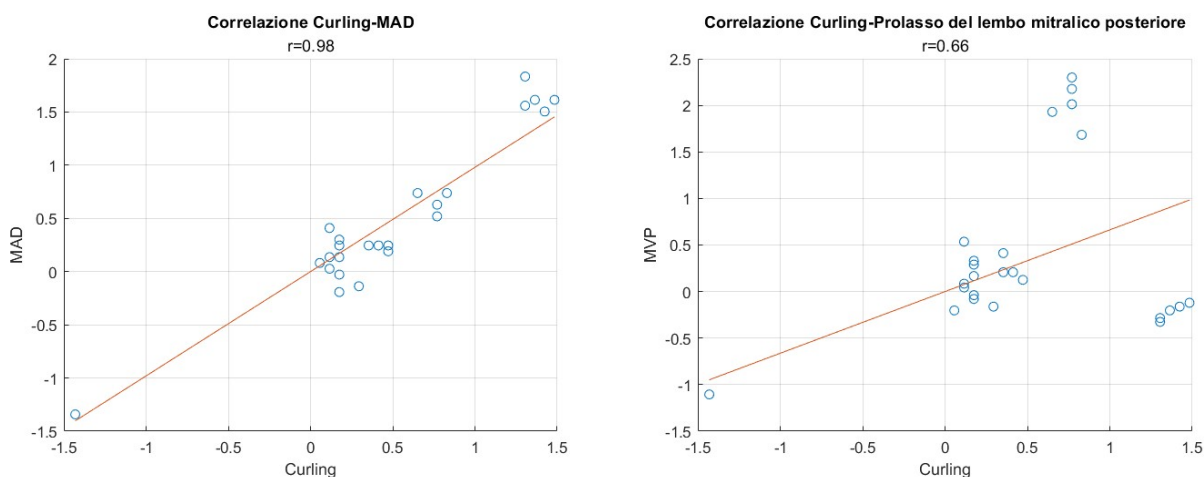


Figura 115: rappresentazione correlazione severità curling – MAD e curling - MVP

Per quanto concerne la disgiunzione anulare mitralica MAD si può osservare un'elevata correlazione positiva con la DSC ($r = 0.98$), come descritto anche in letteratura. In particolare, tra tutte le grandezze considerate in questa analisi si può evidenziare come la disgiunzione anulare mitralica è quella che ha correlazione maggiore con il curling.

Infatti, nei pazienti in presenza di curling si può notare la presenza della separazione tra il punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus e la parete posteriore del ventricolo sinistro, a differenza dei soggetti sani in cui non è presente. Inoltre in tutti i pazienti con curling considerati si osserva un valore di MAD al di sopra del limite superiore del range normale.

Per quanto riguarda il prolasso del lembo posteriore della valvola mitrale invece, si può evidenziare una moderata correlazione positiva con la DSC ($r = 0.66$). In particolare in presenza di curling sistolico posteriore si può osservare la presenza del prolasso del lembo posteriore della valvola mitrale, a differenza dei soggetti sani. Questo fenomeno potrebbe essere dovuto all'iper mobilità della regione in prossimità del punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus. Infatti a causa dell'iper mobilità di questa regione si verifica una traslazione nella direzione della camera ventricolare sinistra del punto di inserzione del lembo mitralico posteriore (verso sinistra nelle immagini ecocardiografiche riportate nel capitolo precedente),

che porta ad una “rototraslazione” del piano anulare, con conseguente spostamento nella direzione dell’atrio sinistro del lembo mitralico posteriore. È importante inoltre evidenziare come lo spostamento dei due estremi dell’annulus mitralico non sia lo stesso; infatti, nel caso dell’annulus anteriore è significativamente inferiore rispetto a quello dell’annulus posteriore, a causa della presenza dei trigoni fibrosi e della continuità con l’annulus aortico.

4.3.8 Correlazione DSC-spessore telesistolico parete infero-basale

Viene riportato, nella figura 116, un grafico che rappresenta la correlazione tra LVWTs e DSC.

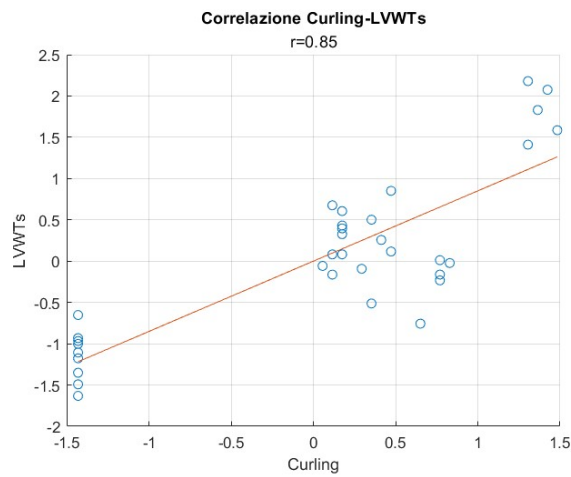


Figura 116: rappresentazione correlazione severità curling – LVWTs

Considerando lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro si può osservare un’elevata correlazione positiva con la DSC ($r = 0.85$). Mediamente nei pazienti in presenza di curling si può evidenziare un significativo incremento dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro rispetto ai soggetti sani. Nello specifico tutti i pazienti analizzati presentano un valore di LVWTs che si trova al di sopra del limite superiore del range normale.

In particolare l’ispessimento della parete infero-basale del ventricolo sinistro potrebbe essere causato dall’ipermobilità in presenza di curling della regione in cui il lembo mitralico posteriore si inserisce nella parete. Infatti, tale ipermobilità potrebbe portare a sollecitazioni meccaniche significativamente superiori sulla parete infero-basale del ventricolo sinistro, che si trova in prossimità della regione interessata da curling, con conseguente ispessimento della parete e fibrosi localizzata come accennato nel capitolo 2 della tesi.

4.3.9 Correlazione DSC-angolo di MIRA

Viene riportato, nella figura 117, un grafico che rappresenta la correlazione tra l'angolo di MIRA e la DSC.

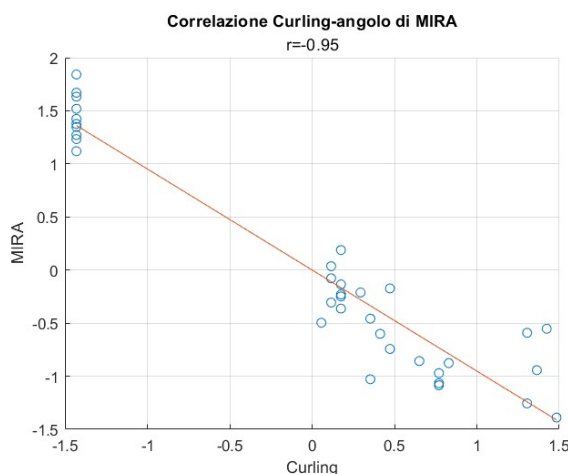


Figura 117: rappresentazione correlazione severità curling – angolo di MIRA

Per quanto concerne l'angolo di MIRA, si può notare un'elevata correlazione negativa con la DSC ($r = -0.95$). In particolare, nei pazienti in presenza di curling si osserva un angolo di MIRA significativamente inferiore rispetto a quello che è possibile misurare nei soggetti sani. Questo potrebbe essere dovuto principalmente a due motivi. In primo luogo l'ipermobilità in presenza di curling della regione in prossimità del punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus, determina una traslazione di tale punto nella direzione della camera ventricolare sinistra (per definizione dell'angolo di MIRA esso rappresenta il punto C dell'angolo). La traslazione di tale punto tende a causare una diminuzione dell'angolo di MIRA nei pazienti con curling rispetto a quelli sani.

In secondo luogo, come descritto nel paragrafo precedente (paragrafo 4.3.8), in presenza di curling si osserva generalmente un ispessimento della parete infero-basale del ventricolo sinistro. È importante ricordare come gli estremi che definiscono lo spessore della parete infero-basale coincidano con i punti A e B dell'angolo di MIRA. In particolare l'ispessimento della parete infero-basale del ventricolo sinistro nei pazienti con curling determina una traslazione verso l'alto del punto B dell'angolo di MIRA, con conseguente diminuzione dell'angolo stesso in presenza di curling rispetto ad un soggetto sano.

4.3.10 Correlazione DSC-angolo MAIBA

Viene riportato, nella figura 118, un grafico che rappresenta la correlazione tra l'angolo MAIBA e la DSC.

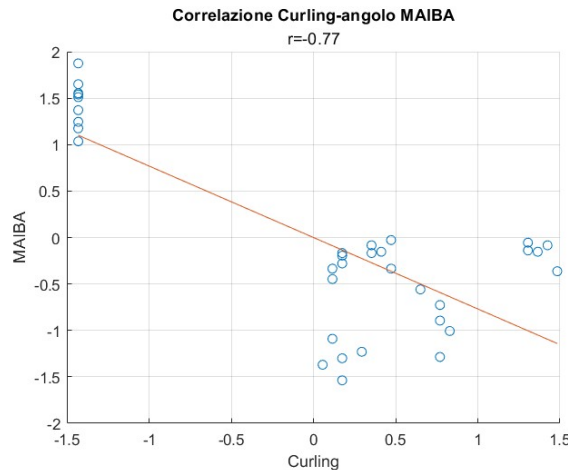


Figura 118: rappresentazione correlazione severità curling – angolo MAIBA

Per quanto riguarda l'angolo MAIBA si può evidenziare un'elevata correlazione negativa con il curling ($r = -0.77$). In particolare, nei pazienti in presenza di curling si osserva un angolo MAIBA significativamente inferiore rispetto a quello che è possibile misurare nei soggetti sani. Questo potrebbe essere dovuto principalmente a due motivi. In primo luogo l'ipermobilità in presenza di curling della regione in prossimità del punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus, causa una traslazione di tale punto nella direzione della camera ventricolare sinistra (per definizione dell'angolo MAIBA esso rappresenta il punto B dell'angolo). La traslazione di tale punto tende a determinare una diminuzione dell'angolo MAIBA nei pazienti con curling rispetto a quelli sani. Inoltre tale traslazione causa una “*rototraslazione*” del piano anulare, con il punto di inserzione del lembo mitralico anteriore che subisce una traslazione molto minore rispetto a quello del lembo posteriore. Questo si verifica per la maggior rigidità e stabilità strutturale che, come descritto nel capitolo 2, caratterizza l'annulus mitralico anteriore rispetto a quello posteriore per la presenza dei due trigoni fibrosi e per la continuità dell'annulus mitralico con quello aortico.

In secondo luogo, come descritto precedentemente, in presenza di curling si osserva un ispessimento della parete infero-basale del ventricolo sinistro. È importante evidenziare come l'estremo superiore dello spessore della parete infero-basale coincida con il punto A dell'angolo MAIBA. In particolare l'ispessimento della parete infero-basale del ventricolo sinistro, nei pazienti con curling, determina una traslazione verso l'alto del punto A dell'angolo MAIBA con conseguente diminuzione dell'angolo stesso.

Infine vengono sottolineati alcuni vantaggi nell'utilizzo dell'angolo MAIBA rispetto all'angolo di MIRA per la definizione della severità del curling. In particolare si può evidenziare che, in primo luogo, la determinazione dei tre punti è più semplice nell'acquisizione

dell'angolo MAIBA rispetto all'angolo di MIRA perché nel secondo caso deve essere definita una condizione di perpendicolarità a livello della parete infero-basale, mentre nel primo caso i tre punti sono in corrispondenza di tre posizioni anatomiche ben definite (ossia il punto superiore della parete infero-basale del ventricolo sinistro e gli estremi dell'annulus mitralico).

Inoltre un ulteriore vantaggio consiste nel possibile errore di acquisizione da parte dell'operatore: infatti essendo l'angolo di MIRA definito in una regione particolarmente localizzata e considerando la limitata qualità delle immagini ecocardiografiche, una non corretta individuazione dei punti anche di pochi pixel può portare a grandi differenze nei valori degli angoli calcolati. Viceversa, nel caso dell'angolo MAIBA i tre punti da identificare si trovano a distanze maggiori e questo permette di limitare l'eventuale errore commesso dall'operatore nella selezione dei tre punti.

Tuttavia il principale vantaggio relativo all'angolo di MIRA rispetto all'angolo MAIBA consiste nel fatto che l'angolo di MIRA è definito specificatamente nella regione caratterizzata da curling e dall'ipermobilità e quindi probabilmente è in grado di descrivere, in modo più preciso, gli effetti localizzati dovuti alla presenza del curling stesso. Viceversa, nel caso dell'angolo MAIBA una sua variazione potrebbe essere dovuta non solo alla presenza di curling ma anche ad altre patologie caratterizzanti la valvola mitrale.

4.3.11 Ulteriori correlazioni significative tra grandezze

Vengono riportate, nel paragrafo seguente, ulteriori correlazioni che non coinvolgono direttamente la DSC e che non sono state utilizzate per la definizione successiva del CSI, ma che sono interessanti da sottolineare perché riguardano grandezze misurate nella regione caratterizzata da curling e ipermobilità.

In particolare risulta interessante evidenziare l'elevata correlazione positiva tra l'angolo di MIRA e l'angolo MAIBA ($r = 0.82$), dovuta al fatto che la definizione dei due angoli prevede l'utilizzo di due punti comuni (i punti B e C dell'angolo di MIRA coincidono con i punti A e B dell'angolo MAIBA). Per quanto concerne l'angolo di MIRA è interessante notare un'elevata correlazione negativa con la disgiunzione anulare mitralica ($r = -0.92$), che permette di evidenziare come maggiore è il valore della MAD minore sarà l'angolo di MIRA misurato e inoltre un'elevata correlazione negativa ($r = -0.70$) con lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro LVWTs. Questa seconda correlazione permette di confermare che all'aumentare dello spessore LVWTs si osserva una diminuzione dell'angolo di MIRA, derivante dalla definizione dell'angolo stesso (lo spessore LVWTs coincide con il segmento AB dell'angolo di MIRA).

Infine viene riportata un'elevata correlazione negativa tra l'angolo di MIRA e il diametro dell'annulus mitralico telesistolico ($r = -0.71$) e tra l'angolo di MIRA e il perimetro dell'atrio sinistro telesistolico ($r = -0.78$). Infatti, come già descritto nei paragrafi precedenti, in presenza di curling si osserva un'ipermobilità della regione in prossimità del punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus, con conseguente traslazione di tale punto nella direzione della camera ventricolare sinistra. Questa potrebbe determinare un aumento del diametro dell'annulus mitralico e del perimetro dell'atrio sinistro, essendo tale punto uno degli estremi delle due grandezze. Inoltre essendo tale punto per definizione l'estremo C dell'angolo di MIRA, la traslazione causa una diminuzione dell'angolo stesso.

Vengono riportati, nelle figure 119, 120 e 121, i grafici che descrivono le correlazioni appena commentate.

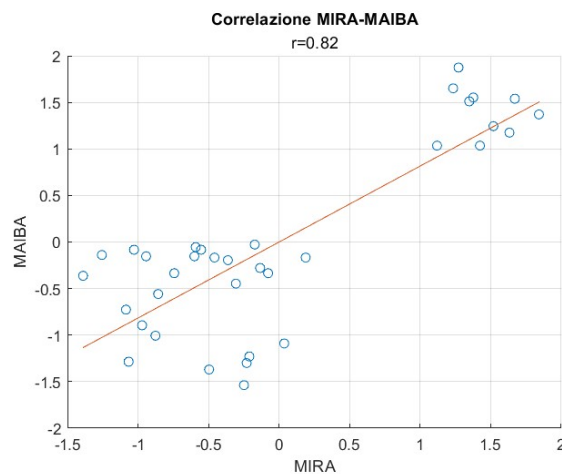


Figura 119: rappresentazione correlazione angolo di MIRA – angolo MAIBA

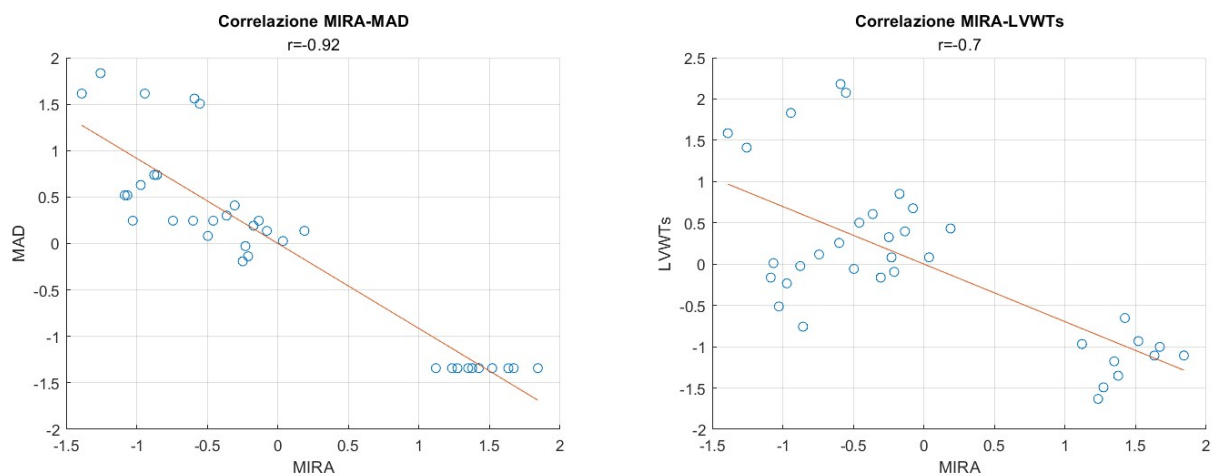


Figura 120: rappresentazione correlazione angolo di MIRA – MAD e angolo di MIRA - LVWTs

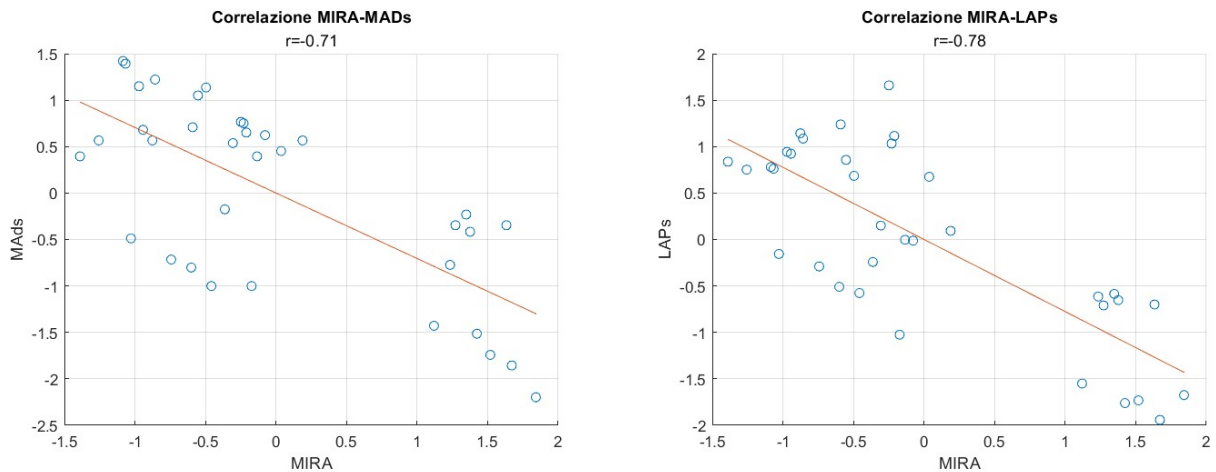


Figura 121: rappresentazione correlazione angolo di MIRA – MADs e angolo di MIRA - LAPs

4.4 DEFINIZIONE DEL CURLING SEVERITY INDEX (CSI)

4.4.1 Selezione delle grandezze di interesse per la definizione del CSI

A partire dalle correlazioni calcolate tra la DSC e le varie grandezze descritte nel capitolo 3, sono state selezionate alcune grandezze per la definizione del *Curling Severity Index* CSI. Nello specifico i criteri che sono stati utilizzati per la scelta delle grandezze sono:

- una correlazione sufficientemente elevata tra la grandezza selezionata e la DSC, in particolare sono state escluse tutte le grandezze che presentano un coefficiente di correlazione di Pearson in modulo inferiore a 0.5;
- la presenza di range di riferimento in letteratura per la grandezza selezionata in modo tale da poter confrontare il valore misurato in uno specifico paziente con intervalli fisiologici di riferimento;
- la possibilità di automatizzare l’acquisizione della grandezza selezionata mediante l’implementazione di algoritmi, come verrà brevemente descritto nel capitolo 5 della tesi e come viene ampiamente descritto nella tesi magistrale di Piccolo A. [68].

Seguendo i criteri soprariportati sono state selezionate le grandezze che sono state utilizzate per la definizione del CSI. In particolare esse vengono rappresentate nella tabella 37.

LVDs	LVd	FS	EF	Pwd	IVsd	RWT	MASSA	MASSA/BSA	LADs	LADd	LAPs	LAPd	LAsr	MADs	MADd	MAD	MVP	MIRA	LVWTs	MAIBA
0,35	0,70	0,46	0,46	0,36	0,15	-0,44	0,70	0,87	0,57	0,54	0,79	0,77	-0,46	0,70	0,77	0,98	0,66	-0,95	0,85	-0,77

Tabella 37: rappresentazione delle grandezze selezionate e scartate per la definizione del CSI

Nella tabella soprariportata vengono rappresentate:

- in *verde* le grandezze che sono state selezionate per la definizione del CSI perché rispettano tutti i criteri descritti in precedenza. In particolare sono il diametro del ventricolo sinistro telediastolico *LVDd*, la massa del ventricolo sinistro normalizzata *MASSA/BSA*, il diametro dell'atrio sinistro telesistolico *LADs*, il diametro dell'annulus mitralico telediastolico *MADd*, l'angolo di MIRA e lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro *LVWTs*;
- in *bianco* vengono riportate le grandezze che non sono state prese in considerazione perché sono caratterizzate da una limitata correlazione con la DSC, presentando un indice di correlazione di Pearson in modulo inferiore a 0.5;
- in *rosso* vengono rappresentate le grandezze che nonostante presentino una correlazione sufficientemente elevata con la DSC, non sono state selezionate per la definizione dell'indice CSI.

In particolare la massa del ventricolo sinistro non è stata selezionata perché nella formula del CSI è stata utilizzata la massa normalizzata; il diametro dell'atrio sinistro telediastolico *LADd* e il diametro dell'annulus mitralico telesistolico *MADs* non sono stati considerati perché sono stati selezionati i diametri misurati nell'altro frame d'interesse (nello specifico i diametri *LADs* e *MADd*). I perimetri dell'atrio sinistro telesistolico *LAPs* e telediastolico *LAPd* non sono stati selezionati perché in letteratura non sono stati trovati dei range di riferimento; il *MAD* e il prollasso del lembo mitralico posteriore *MVP* invece non sono stati scelti perché, essendo misure fortemente localizzate (di pochi mm) e considerando la limitata qualità delle immagini ecocardiografiche, risulta complesso automatizzare l'acquisizione di queste grandezze mediante l'implementazione di algoritmi. Infine l'angolo *MAIBA* non è stato selezionato perché nonostante possa essere verosimilmente una buona grandezza per la descrizione della severità del curling, non esistono dei range di riferimento (si ricorda che tale angolo è stato proposto e descritto per la prima volta in questa tesi e non esistono perciò dei riferimenti di letteratura).

4.4.2 Definizione formula per il calcolo del CSI

Una volta selezionate le sei grandezze d'interesse, considerando le correlazioni con la DSC e i range normali di riferimento riportati nel capitolo 3 delle tesi, è stato possibile definire una formula per il calcolo del CSI sesso-specifica, ossia differenziata per individui di sesso maschile e femminile.

Nello specifico, per descrivere il metodo che è stato utilizzato per calcolare i coefficienti presenti nella formula vengono riportate, nella tabella 38, le sei grandezze selezionate con i rispettivi valori dell'indice di correlazione di Pearson e i range di riferimento trovati in letteratura differenziati per sesso del paziente.

Grandezza selezionata	Indice di correlazione di Pearson	Range fisiologico sesso maschile	Range fisiologico sesso femminile
LVDD [mm]	0.70	42-58	38-52
Massa/BSA [g/m ²]	0.87	49-115	43-95
LADs [mm]	0.57	30-40	27-38
MADd [mm]	0.77	27-36	25-32
MIRA [°]	-0.95	68-88	68-88
LVWTs [mm]	0.85	10-14	10-14

Tabella 38: rappresentazione delle grandezze selezionate per la definizione del CSI, con coefficiente di Pearson e range fisiologici

In particolare, a partire dalla tabella soprariportata, in primo luogo è stata calcolata la sommatoria R dei moduli dei coefficienti di correlazione di Pearson r per tutte le grandezze selezionate:

$$R = \sum_{i=1}^6 |r_i| = |0.70| + |0.87| + |0.57| + |0.77| + |-0.95| + |0.85| = 4.71$$

Successivamente, sono stati definiti i coefficienti moltiplicativi ξ_i per le sei grandezze selezionate dividendo il modulo dell'indice di correlazione di Pearson di ogni grandezza r_i con la sommatoria R soprariportata:

$$\xi_i = \frac{|r_i|}{R}$$

In questo modo sono stati ottenuti i seguenti coefficienti moltiplicativi per le diverse grandezze selezionate:

$$\xi_1 = \frac{|r_1|}{R} = \frac{|0.70|}{4.71} = 0.15 \quad \text{coefficiente moltiplicativo per LVDD}$$

$$\xi_2 = \frac{|r_2|}{R} = \frac{|0.87|}{4.71} = 0.19 \quad \text{coefficiente moltiplicativo per MASSA/BSA}$$

$$\xi_3 = \frac{|r_3|}{R} = \frac{|0.57|}{4.71} = 0.12 \quad \text{coefficiente moltiplicativo per LADs}$$

$$\xi_4 = \frac{|r_4|}{R} = \frac{|0.77|}{4.71} = 0.16 \quad \text{coefficiente moltiplicativo per MADd}$$

$$\xi_5 = \frac{|r_5|}{R} = \frac{|-0.95|}{4.71} = 0.20 \quad \text{coefficiente moltiplicativo per MIRA}$$

$$\xi_6 = \frac{|r_6|}{R} = \frac{|0.85|}{4.71} = 0.18 \quad \text{coefficiente moltiplicativo per LVWTs}$$

Note: si osservi come $\sum_{i=1}^6 \xi_i = 1$

A questo punto, considerando i range di riferimento e basandosi sull'andamento dei valori delle diverse grandezze in presenza di curling, è stato considerato il limite superiore L_{sup} dell'intervallo fisiologico per LVDd, MASSA/BSA, LADs, MADd e LVWTs, perché in presenza di curling si osserva mediamente un incremento del valore assunto dalla grandezza rispetto ai soggetti sani. Quindi, in questo primo caso, può verificarsi la possibilità che la grandezza sia al di sopra del limite superiore del range normale. Per quanto concerne invece l'angolo di MIRA, è stato considerato il limite inferiore L_{inf} dell'intervallo di riferimento perché in presenza di curling sistolico posteriore si ha una diminuzione dell'angolo stesso rispetto ai soggetti sani, con la possibilità che esso assuma valori inferiori a tale limite.

Vengono riportate, di seguito, le formule che sono state definite per calcolare l'indice CSI rispettivamente per un individuo di sesso maschile (*CSIm*) e per un individuo di sesso femminile (*CSIf*):

$$CSIm = 0.15 \times \frac{LVDd}{58} + 0.19 \times \frac{MassaLV}{BSA \times 115} + 0.12 \times \frac{LADs}{40} + 0.16 \times \frac{MADd}{36} + 0.20 \times \frac{68}{MIRA} + 0.18 \times \frac{LVWTs}{14}$$

$$CSIf = 0.15 \times \frac{LVDd}{52} + 0.19 \times \frac{MassaLV}{BSA \times 95} + 0.12 \times \frac{LADs}{38} + 0.16 \times \frac{MADd}{32} + 0.20 \times \frac{68}{MIRA} + 0.18 \times \frac{LVWTs}{14}$$

In particolare, nella definizione della formula del CSI, per determinare il contributo delle grandezze LVDd, MASSA/BSA, LADs, MADd e LVWTs è stato moltiplicato il coefficiente ξ_i per il valore della grandezza e successivamente è stato diviso per il limite superiore dell'intervallo di riferimento (per esempio il contributo relativo a LVDd è stato calcolato come: $\xi_1 \times \frac{LVDd}{L_{sup}}$). In questo modo, nel caso in cui il valore misurato per una determinata grandezza fosse al di sopra del limite superiore dell'intervallo normale, ossia considerato patologico, si avrebbe un rapporto tra i due valori maggiore di 1.

Per quanto concerne invece l'angolo di MIRA, per determinare il suo contributo nella formula del CSI è stato moltiplicato il coefficiente ξ_i per il limite inferiore dell'intervallo di riferimento e successivamente è stato diviso per il valore della grandezza (ossia il contributo relativo all'angolo di MIRA è stato calcolato come: $\xi_5 \times \frac{L_{inf}}{MIRA}$). In questo modo, nel caso in cui il va-

lore misurato per l'angolo di MIRA fosse al di sotto del limite inferiore dell'intervallo normale, ossia considerato patologico, si avrebbe un rapporto tra i due valori maggiore di 1.

Per semplificare la formula per il calcolo del CSI per un individuo di sesso maschile (*CSIm*), vengono calcolati dei coefficienti moltiplicativi λ_i per ognuna delle grandezze riportate. Nello specifico:

$$\begin{aligned}\lambda_{LVDD} &= \frac{0.15}{58} \times 1000 = 2.59 && \text{coefficiente moltiplicativo di LVDD per CSIm} \\ \lambda_{MASSA} &= \frac{0.19}{115} \times 1000 = 1.65 && \text{coefficiente moltiplicativo di MASSA/BSA per CSIm} \\ \lambda_{LADS} &= \frac{0.12}{40} \times 1000 = 3.0 && \text{coefficiente moltiplicativo di LADs per CSIm} \\ \lambda_{MADD} &= \frac{0.16}{36} \times 1000 = 4.44 && \text{coefficiente moltiplicativo di MADD per CSIm} \\ \lambda_{MIRA} &= 68 \times 0.20 = 13.6 && \text{coefficiente moltiplicativo di angolo di MIRA per CSIm} \\ \lambda_{LVWTS} &= \frac{0.18}{14} \times 1000 = 12.86 && \text{coefficiente moltiplicativo di LVWTS per CSIm}\end{aligned}$$

Per quanto concerne la formula per il calcolo del CSI per un individuo di sesso femminile (*CSIf*), vengono calcolati i coefficienti moltiplicativi β_i , per ognuna delle grandezze riportate.

In particolare:

$$\begin{aligned}\beta_{LVDD} &= \frac{0.15}{52} \times 1000 = 2.88 && \text{coefficiente moltiplicativo di LVDD per CSIf} \\ \beta_{MASSA} &= \frac{0.19}{95} \times 1000 = 2.0 && \text{coefficiente moltiplicativo di MASSA/BSA per CSIf} \\ \beta_{LADS} &= \frac{0.12}{38} \times 1000 = 3.15 && \text{coefficiente moltiplicativo di LADs per CSIf} \\ \beta_{MADD} &= \frac{0.16}{32} \times 1000 = 5.0 && \text{coefficiente moltiplicativo di MADD per CSIf} \\ \beta_{MIRA} &= 68 \times 0.20 = 13.6 && \text{coefficiente moltiplicativo di angolo di MIRA per CSIf} \\ \beta_{LVWTS} &= \frac{0.18}{14} \times 1000 = 12.86 && \text{coefficiente moltiplicativo di LVWTS per CSIf}\end{aligned}$$

Perciò, a partire dalla definizione dei coefficienti moltiplicativi soprariportati, è possibile riscrivere le formule per il calcolo degli indici *CSIm* e *CSIf* come segue:

$$\begin{aligned}CSIm &= \frac{\lambda_{LVDD} \times LVDD + \lambda_{MASSA} \times \frac{MassaLV}{BSA} + \lambda_{LADS} \times LADs + \lambda_{MADD} \times MADD + \lambda_{LVWTS} \times LVWTS}{1000} + \frac{\lambda_{MIRA}}{MIRA} \\ CSIm &= \frac{2.59 \times LVDD + 1.65 \times \frac{MassaLV}{BSA} + 3.0 \times LADs + 4.44 \times MADD + 12.86 \times LVWTS}{1000} + \frac{13.6}{MIRA}\end{aligned}$$

Formula per il calcolo del CSIm

$$CSI_f = \frac{\beta LVDd \times LVDd + \beta MASSA \times \frac{MassaLV}{BSA} + \beta LADs \times LADs + \beta MADd \times MADd + \beta LVWTs \times LVWTs}{1000} + \frac{\beta MIRA}{MIRA}$$

$$CSI_f = \frac{2.88 \times LVDd + 2.0 \times \frac{MassaLV}{BSA} + 3.15 \times LADs + 5.0 \times MADd + 12.86 \times LVWTs}{1000} + \frac{13.6}{MIRA}$$

Formula per il calcolo del CSI_f

Note: si evidenzia come il CSI sia un indice adimensionale

Per concludere, considerando la distinzione delle grandezze sulla base della regione anatomica di interesse (come riportato nella Tabella 6 del capitolo 3), la formula per il calcolo del CSI sia per un individuo di sesso maschile che di sesso femminile può essere riscritta in forma più generale e approssimata come riportato di seguito.

$$CSI = \delta_{LV} + \delta_{LA} + \delta_{MA} + \delta_{IBW}$$

dove δ_{LV} rappresenta il contributo dato dalle grandezze relative al ventricolo sinistro (diametro telediastolico e massa normalizzata), δ_{LA} descrive il contributo relativo alle grandezze dell'atrio sinistro (esclusivamente diametro telesistolico), δ_{MA} rappresenta il contributo dato dalle grandezze dell'annulus mitralico (esclusivamente diametro telediastolico) e infine δ_{IBW} descrive il contributo relativo alle grandezze della parete infero-basale del ventricolo sinistro (angolo di MIRA e spessore telesistolico della parete infero-basale).

4.5 ANALISI RISULTATI OTTENUTI PER IL CSI

4.5.1 Calcolo CSI per i diversi pazienti

A partire dai valori delle diverse grandezze riportati nel capitolo 3 della tesi, è stato calcolato il Curling Severity Index CSI per i cinque pazienti in presenza di curling e per i due soggetti sani. In particolare per ogni paziente e per ogni operatore sono state eseguite cinque misure di cui successivamente sono state calcolate media e deviazione standard con lo scopo di valutare la ripetibilità della misurazione. Inoltre è stato calcolato l'indice ICC in modo tale da analizzare la ripetibilità della misura da parte di diversi operatori.

Vengono riportati, nella tabella 39, i valori medi di CSI per i quattro diversi operatori per ciascuno dei pazienti analizzati. Inoltre vengono rappresentati, nella figura 122, i valori del CSI per i quattro diversi operatori e per i 7 soggetti con riportato l'indice ICC.

Curling Severity Index CSI [-]					
Paziente	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4	Media
1	1.12	1.03	1.10	1.06	1.08 ± 0.04
2	1.26	1.21	1.25	1.19	1.23 ± 0.03
3	1.02	0.99	1.02	0.99	1.00 ± 0.02
4	1.08	1.06	1.06	1.03	1.06 ± 0.02
5	1.15	1.20	1.16	1.13	1.16 ± 0.03
6	0.79	0.75	0.78	0.75	0.77 ± 0.02
7	0.88	0.85	0.91	0.84	0.87 ± 0.03

Tabella 39: rappresentazione del Curling Severity Index CSI per i sette pazienti

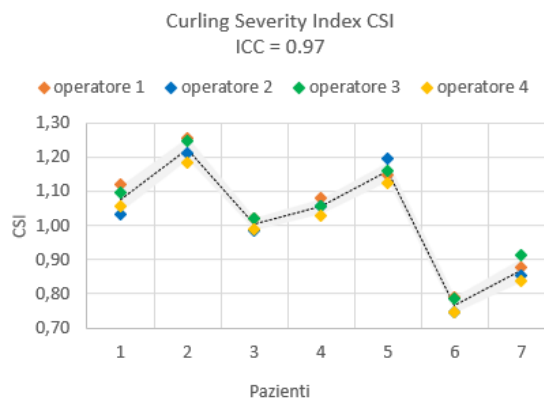


Figura 122: rappresentazione indice CSI per i quattro diversi operatori

Note: la linea tratteggiata rappresenta il valore medio dei quattro operatori, mentre la regione grigia descrive la media \pm la deviazione standard.

Considerando l'indice ICC calcolato per le misure relative al Curling Severity Index CSI (ICC=0.97) e osservando il grafico soprariportato si può evidenziare come non vi siano differenze significative tra i valori ottenuti dai vari operatori.

4.5.2 Definizione range di riferimento per l'indice CSI

Dopo aver definito l'indice CSI e averlo calcolato per i pazienti considerati nell'analisi, l'obiettivo è quello di definire dei range di riferimento per tale indice che permettano di classificare la condizione clinica del paziente. Per fare questo, vengono in primo luogo riportati, nella tabella 40, i valori medi dei quattro operatori relativi alle sei grandezze che sono presenti nella definizione dell'indice CSI per i sette diversi pazienti. In particolare, lo scopo è quello di valutare per ogni paziente quante delle sei grandezze si trovano all'interno del range normale e quante invece possono essere considerate patologiche.

Pazienti	LVDd [mm]	Massa/BSA [g/m ²]	LADs [mm]	MADd [mm]	MIRA [°]	LVWTs [mm]
1	54.7	122	45.3	31.9	58.6	17.4
2	56.1	113	48.4	41.0	50.8	16.5
3	50.5	95	32.9	31.2	54.7	17.9
4	54.7	116	39.9	31.4	59.6	18.3
5	49.7	125	42.4	31.6	51.1	22.4
6	32.3	63	29.1	18.6	77.0	14.5
7	45.7	70	38.6	25.1	75.5	13.3

Tabella 40: rappresentazione dei valori delle sei grandezze per i sette pazienti

Nella tabella soprariportata, vengono evidenziati per ogni paziente e per ogni grandezza in verde i valori che si trovano all'interno del range fisiologico, in rosso i valori che si trovano in una condizione patologica, mentre in giallo quelli che sono in prossimità del limite del range normale, ossia indicanti una tendenza ad una condizione patologica.

In secondo luogo, nella tabella 41, vengono riassunte per ogni paziente le diverse valutazioni relative al curling sistolico posteriore che sono state date, misurate o calcolate nel corso dell'intera tesi. In particolare vengono riportati la valutazione qualitativa sulla condizione clinica fornita dai quattro operatori, il valore di DSC, il valore di Curling Severity Index CSI e infine il numero di grandezze che si trovano al di fuori del range normale (tra parentesi vengono indicate quelle che si trovano in prossimità del limite dell'intervallo fisiologico).

Paziente	Valutazione qualitativa	Severità curling letteratura DSC	Curling Severity Index CSI	Grandezze patologiche
1	Moderato	2.7 moderato	1.08	4 (0)
2	Severo	3.7 severo	1.23	6 (0)
3	Moderato	3.1 moderato	1.00	2 (0)
4	Moderato	2.7 moderato	1.06	2 (2)
5	Severo	4.6 severo	1.16	4 (0)
6	Sano	0 sano	0.79	0 (1)
7	Sano	0 sano	0.87	0 (1)

Tabella 41: valutazione complessiva severità curling per i diversi pazienti

Dall'osservazione della tabella soprariportata, basandosi su una valutazione complessiva della severità di curling per i diversi pazienti, sono stati definiti dei range di riferimento comuni per individuo di sesso maschile e femminile per l'indice CSI. In particolare un paziente può essere considerato:

- Sano (*Normal range*) se presenta un indice CSI inferiore o uguale a 0.95 ($CSI \leq 0.95$);
- Con curling moderato (*Moderate curling*) se presenta un indice CSI compreso tra 0.95 e 1.15 ($0.95 < CSI < 1.15$);
- Con curling severo (*Severe curling*) se presenta un indice CSI maggiore o uguale a 1.15 ($CSI \geq 1.15$).

Curling Severity Index CSI		
Normal range	Moderate Curling	Severe Curling
$CSI \leq 0.95$	$0.95 < CSI < 1.15$	$CSI \geq 1.15$

Tabella 42: range di riferimento per il Curling Severity Index

Note: Si evidenzia come questi range rappresentino esclusivamente un'indicazione preliminare e risulta necessaria, così come per la definizione del CSI, un'analisi eseguita su un numero maggiore di pazienti per migliorare l'affidabilità di questo indice.

Viene infine confrontato il valore medio di indice CSI dei quattro diversi operatori con i valori di riferimento definiti precedentemente (figura 123). Si evidenzia che vengono rappresentati con un pallino azzurro i pazienti di sesso maschile e con un pallino rosa quelli di sesso femminile. Inoltre con linea tratteggiata vengono rappresentati i limiti dei range di riferimento. Con area verde viene rappresentata la regione fisiologica, con area gialla la regione caratterizzata da curling moderato e in rosso la regione caratterizzata da curling severo.

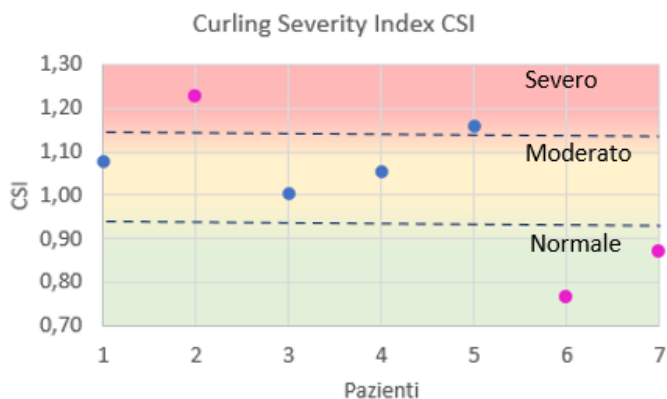


Figura 123: confronto tra valori di CSI calcolati manualmente e range di riferimento

Dall'analisi del grafico soprariportato si può evidenziare che:

- I pazienti 2 e 5 presentando un indice CSI maggiore di 1.15 sarebbero caratterizzati da curling severo;
- I pazienti 1, 3 e 4 presentando un indice CSI compreso tra 0.95 e 1.15 sarebbero caratterizzati da curling moderato;
- Infine i soggetti 6 e 7 presentando un valore di CSI inferiore a 0.95 sono considerati sani.

CAPITOLO 5

PRINCIPI TEORICI ALLA BASE DELL'IMPLEMENTAZIONE DI ALGORITMI SEMI-AUTOMATICI PER L'ACQUISIZIONE DELLE GRANDEZZE NELLE IMMAGINI ECOCARDIOGRAFICHE

5.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo, l'obiettivo è quello di descrivere brevemente i principi teorici che stanno alla base dell'implementazione di algoritmi semi-automatici che possono essere utilizzati per automatizzare l'acquisizione di grandezze ecocardiografiche, con maggiore attenzione su quelle che sono state considerate per la definizione dell'indice CSI. In particolare l'utilizzo di tecniche semi-automatiche nel mondo dell'*imaging biomedico* può permettere un'acquisizione delle grandezze d'interesse con una maggiore velocità; infatti, per esempio permette di ottenere la misura di specifiche grandezze nell'intero ciclo cardiaco e inoltre con una maggiore precisione, soprattutto per quanto concerne l'acquisizione di grandezze fortemente localizzate come gli spessori della parete ventricolare o l'angolo di MIRA.

L'implementazione e il funzionamento dei vari algoritmi che verranno presentati si basa sull'utilizzo del *Tissue Tracker*, uno strumento che verrà descritto nel corso della trattazione e che permette una volta selezionati uno o più punti del tessuto cardiaco su un'immagine ecocardiografica in uno specifico istante, di seguire lo spostamento del tessuto stesso nell'intero ciclo frame per frame.

Gli algoritmi i cui principi teorici verranno brevemente presentati in questo capitolo permettono:

- L'identificazione dei frame telesistolico (ES) e telediastolico (ED) in seguito alla selezione degli estremi del diametro del ventricolo sinistro al frame iniziale;
- L'identificazione e la misura dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro e dello spessore del setto interventricolare telediastolici, e conseguentemente mediante l'applicazione della formula di Devereux il calcolo della massa del ventricolo

sinistro (come descritto nel capitolo 3), in seguito alla selezione degli estremi del diametro del ventricolo sinistro al frame iniziale;

- L'identificazione e la misura del perimetro dell'atrio sinistro e di conseguenza il calcolo dell'andamento dello strain atriale nell'intero ciclo cardiaco, in seguito alla selezione degli estremi del diametro dell'atrio sinistro e dell'annulus mitralico;
- L'identificazione e la misura dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro e dell'angolo di MIRA, in seguito alla selezione degli estremi del diametro del ventricolo sinistro e del diametro dell'annulus mitralico.

Si evidenzia fin da subito che non verranno descritti nel dettaglio tutti i passaggi operativi che possono essere seguiti per l'implementazione degli algoritmi, ma esclusivamente le idee e i principi teorici alla base della loro realizzazione e del loro funzionamento. Inoltre le applicazioni e gli esempi che vengono proposti sono tratti dalla tesi magistrale di Piccolo A. [68].

5.2 DESCRIZIONE DEL TISSUE TRACKER

Per ottenere le misure di diverse grandezze ecocardiografiche, come per esempio i diametri del ventricolo e dell'atrio sinistro e il diametro dell'annulus mitralico nell'intero ciclo cardiaco, può essere utilizzato uno strumento denominato *Tissue Tracker* [65-66-67]. L'idea principale alla base del *Tissue Tracker* consiste nella possibilità, selezionato uno o più punti di interesse nell'immagine ecocardiografica in uno specifico frame iniziale, di determinare le coordinate del punto o dei punti durante tutto il ciclo cardiaco. Tale strumento permette quindi di seguire istante per istante il movimento di specifiche regioni di interesse del tessuto cardiaco durante tutto il ciclo.

In generale un metodo di tracking prevede come step iniziale l'identificazione di una localizzata regione di interesse nell'immagine ecocardiografica (*ROI region of interest*), di cui viene analizzato il pattern in termini di scala di grigi al frame iniziale. Successivamente l'algoritmo deve essere in grado di cercare e identificare in un frame successivo la regione della stessa dimensione di quella selezionata inizialmente che presenta il medesimo pattern. In particolare, si può evidenziare che lo spostamento misurato tra le due regioni viene utilizzato per la definizione del movimento locale del tessuto in quella specifica regione.

La scelta delle dimensioni della ROI risulta di fondamentale importanza. Infatti, per esempio una ROI di dimensioni troppo elevate può ridurre l'accuratezza dei risultati perché le similitudini tra i pattern di due diverse regioni devono essere mediate su un'area di dimensioni superiori. Invece, una ROI di dimensioni troppo contenute, nonostante migliori l'accuratezza

nell'identificazione del pattern di piccole regioni localizzate, potrebbe non essere utilizzabile per identificare e misurare grandi spostamenti. In ambito di imaging cardiologico, per esempio, devono essere riconosciuti spostamenti di pochi pixel tra un frame ed un altro, quindi generalmente è necessaria una ROI di dimensioni minime pari a 8 x 8 pixel.

Vengono riportate di seguito, nella figura 124, delle rappresentazioni che descrivono in modo schematico gli step principali che stanno alla base degli algoritmi di Tissue Tracking.

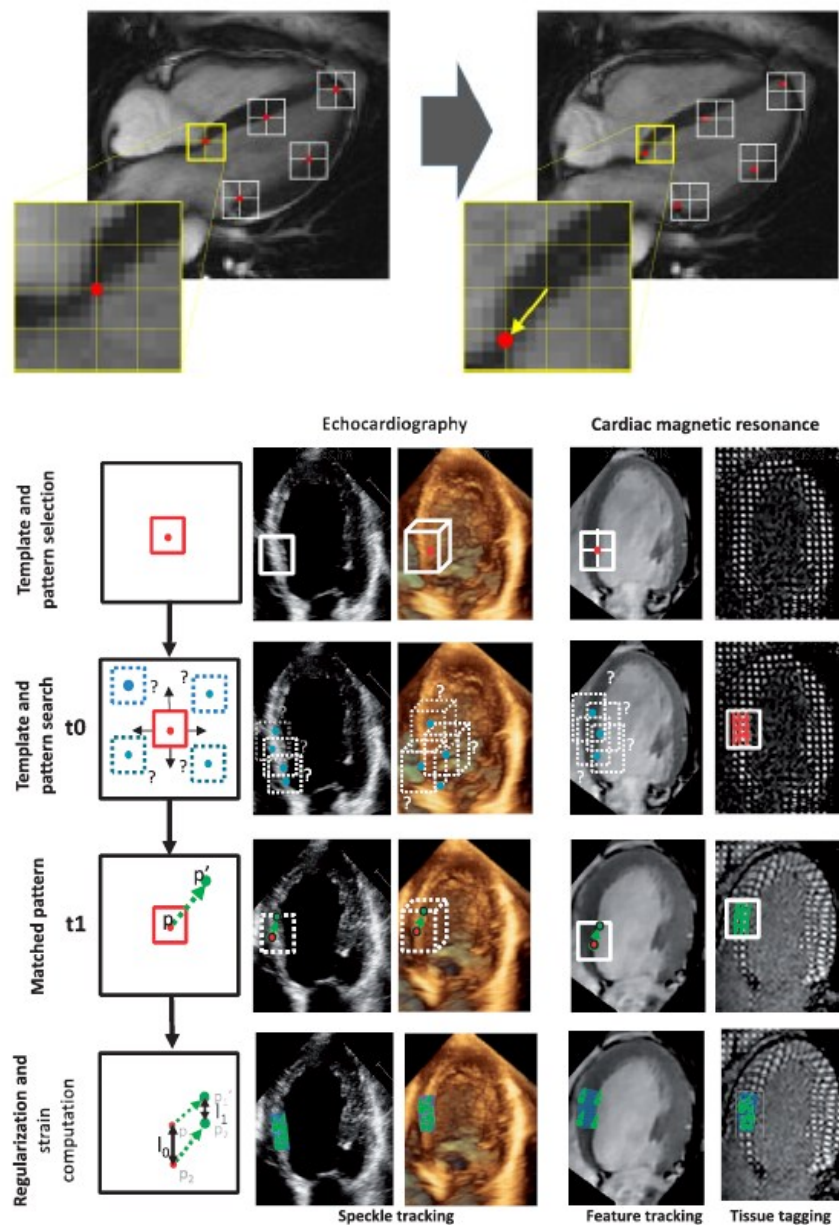


Figura 124: rappresentazione schematica del funzionamento dello strumento Tissue Tracker

Nonostante, nel corso della trattazione non vengano descritti i dettagli operativi alla base dell'implementazione degli algoritmi di tracking, vengono riportati alcuni possibili limiti legati all'utilizzo dello strumento Tissue Tracker. In particolare, si può evidenziare che uno dei limiti principali consiste nell'incapacità in alcuni casi di seguire in modo corretto e preciso il

movimento del tessuto cardiaco. Infatti per alcuni pazienti, probabilmente anche a causa della limitata qualità delle immagini ecocardiografiche, lo strumento non è in grado di seguire con precisione il movimento del punto selezionato. Questa limitata precisione può portare in alcuni casi a degli errori che tendono a sovrastimare oppure a sottostimare il valore assunto da alcune grandezze di interesse. Una delle tecniche che potrebbe essere utilizzata per limitare il più possibile gli errori e la variabilità della misura, è quella di costruire attorno ad ogni punto selezionato manualmente dall'utente sull'immagine ecocardiografica una corona circolare di punti equi distanziati, in modo tale da calcolare successivamente la media per definire la posizione del punto in uno specifico frame.

Inoltre un'ulteriore tecnica da utilizzare per diminuire l'errore nella misurazione potrebbe essere quella di applicare particolari filtri alle immagini ecocardiografiche, che permettano di migliorare il contrasto e inoltre permettano di evidenziare maggiormente i bordi di specifiche strutture anatomiche, fondamentali per una corretta descrizione del movimento del tessuto durante il ciclo cardiaco.

Viene infine riportato un esempio applicativo dell'utilizzo dello strumento *Tissue Tracker* per l'identificazione del diametro del ventricolo sinistro nei frame telesistolico e telediastolico inseriti manualmente dall'operatore e l'andamento del diametro nell'intero ciclo cardiaco [68].

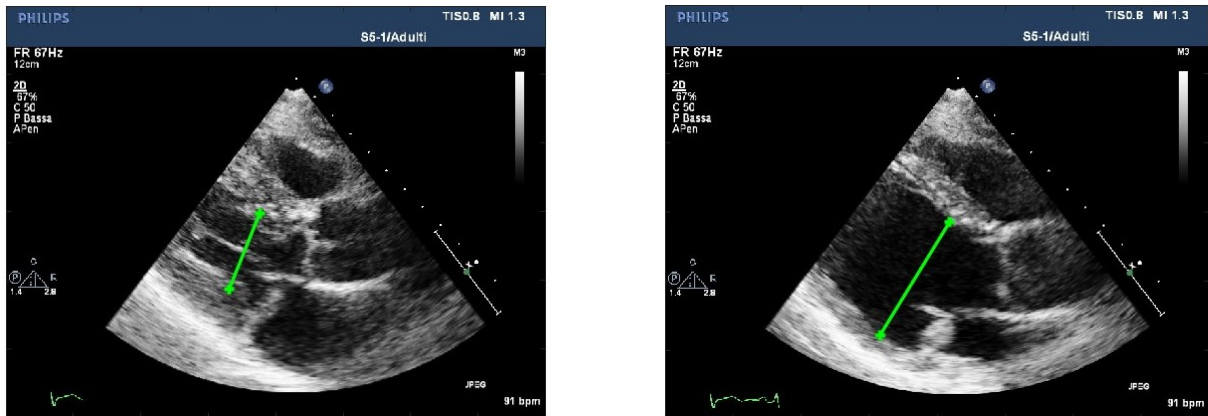


Figura 125: rappresentazione schematica di LVDs e LVDd acquisiti mediante il Tissue Tracker

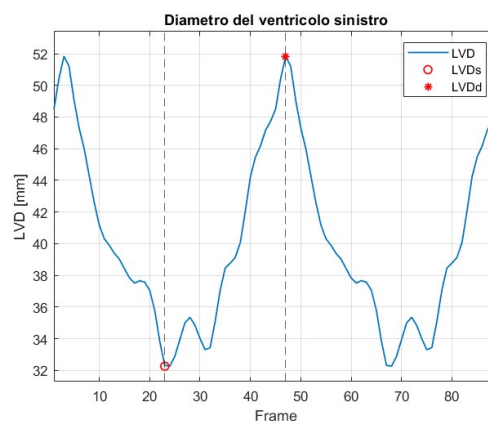


Figura 126: rappresentazione andamento LVD nel ciclo cardiaco definito mediante il Tissue Tracker

5.3 IDENTIFICAZIONE DEI FRAMI ES E ED

L’algoritmo per l’identificazione dei frame telesistolico (ES) e telediastolico (ED) è considerato semi-automatico perché per il suo funzionamento richiede in ingresso dall’operatore due punti, ossia gli estremi del diametro del ventricolo sinistro. L’algoritmo si basa su due principi teorici [33-34-35]: in primo luogo sull’identificazione dei frame in cui si osservano i valori massimo e minimo nell’andamento del diametro del ventricolo sinistro nel ciclo cardiaco (l’andamento può essere per esempio ottenuto mediante l’utilizzo del Tissue Tracker). Questo perché da un punto di vista teorico in prossimità della fase finale della sistole, cioè nella fase finale del periodo di contrazione, il ventricolo sinistro è caratterizzato dal minimo valore di diametro mentre in prossimità della parte finale della diastole, cioè nella fase di rilassamento, esso è caratterizzato dal valore massimo di diametro.

In secondo luogo, l’algoritmo si basa sull’identificazione degli istanti in cui la componente orizzontale della velocità, misurata in corrispondenza della regione del setto interventricolare, è nulla. Questo significa che in corrispondenza dei frame d’interesse si verifica una variazione di segno (positivo-negativo) nella componente orizzontale della velocità del setto interventricolare. Si evidenzia inoltre che viene considerata esclusivamente la componente orizzontale della velocità perché, analizzando le immagini ecocardiografiche PLAX, la componente verticale in corrispondenza del setto interventricolare è approssimativamente nulla. Combinando questi due principi teorici è perciò possibile ottenere i frame telesistolico e telediastolico.

Vengono riportate, nella figura 127, due rappresentazioni schematiche che descrivono i principi teorici alla base dell’algoritmo sopradescritto [68].

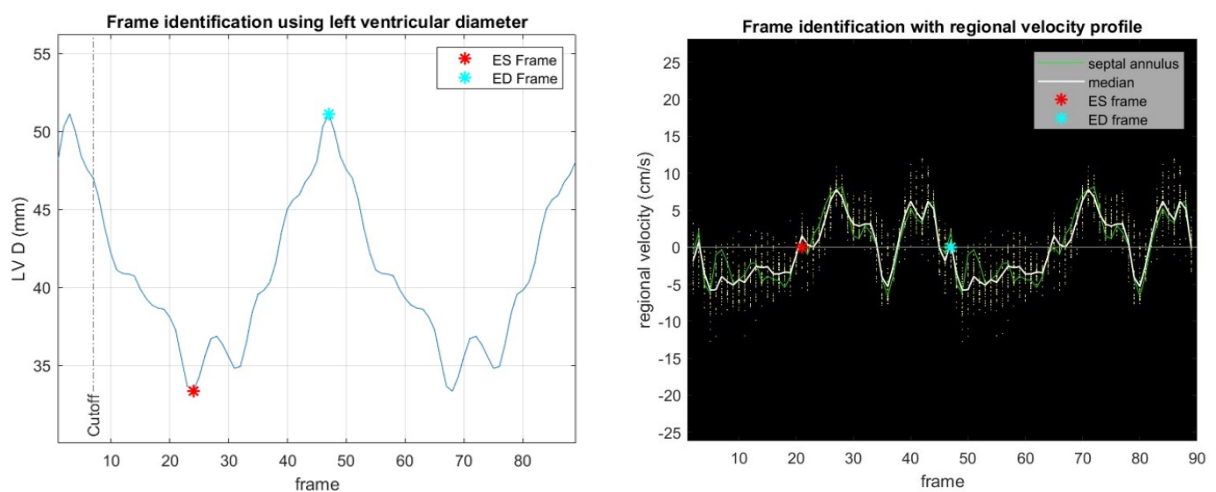


Figura 127: rappresentazione principi teorici algoritmo identificazione frame ES e ED

Nello specifico, la prima immagine riporta una rappresentazione schematica dell’identificazione dei frame telesistolico (asterisco rosso) e telediastolico (asterisco azzurro) sulla base dell’individuazione del valore minimo e massimo del diametro del ventricolo sini-

stro; la seconda immagine invece riporta l'identificazione dei frame telesistolico (asterisco rosso) e telediastolico (asterisco azzurro) sulla base dell'identificazione degli istanti in cui la componente orizzontale della velocità del setto interventricolare (linea continua bianca) risulta nulla.

5.4 IDENTIFICAZIONE DEGLI SPESSORI TELEDIASTOLICI Pwd E IVSd E CALCOLO DELLA MASSA DEL VENTRICOLO

L'algoritmo per l'identificazione e la misura degli spessori telediastolici del ventricolo sinistro, ossia lo spessore della parete posteriore Pwd e lo spessore del setto interventricolare IVSd e conseguentemente per il calcolo della massa del ventricolo sinistro, è considerato semi-automatico perché richiede in ingresso dall'operatore due punti, ossia gli estremi del diametro del ventricolo sinistro. L'algoritmo si basa sostanzialmente su un principio teorico caratteristico delle immagini ecocardiografiche, ossia su una netta variazione di luminosità tra specifiche strutture anatomiche. In particolare per la determinazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro il punto inferiore del segmento può essere identificato sulla base della netta variazione di luminosità tra il pericardio, caratterizzato da una elevata luminosità (*tendente al bianco*) ed il miocardio ventricolare, in cui si osserva una luminosità minore (*tendente al grigio*). Il punto superiore del Pwd invece, può essere determinato analizzando la netta variazione di luminosità tra il miocardio (*tendente al grigio*) e la camera ventricolare sinistra, che presenta una luminosità molto bassa (*tendente al nero*).

Per quanto concerne la determinazione dello spessore del setto interventricolare il punto inferiore del segmento può essere identificato sulla base della netta variazione di luminosità tra la camera ventricolare sinistra, caratterizzata da una limitata luminosità (*tendente al nero*) ed il setto interventricolare, in cui si osserva una luminosità maggiore (*tendente al grigio*). Il punto superiore del IVSd invece, può essere determinato analizzando la netta variazione di luminosità tra il setto interventricolare (*tendente al grigio*) e la camera ventricolare destra che presenta come il ventricolo sinistro una luminosità molto bassa (*tendente al nero*).

Infine, una volta determinati con il seguente algoritmo gli spessori telediastolici del ventricolo sinistro e una volta calcolato il diametro telediastolico del ventricolo, per esempio mediante l'applicazione dello strumento Tissue Tracker, è possibile calcolare il valore della massa del ventricolo sinistro con la formula di Devereux, come descritto nel capitolo 3 della tesi.

Viene riportata, nella figura 128, una rappresentazione schematica dell'identificazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro e dello spessore del setto interventricolare, che possono essere ottenuti mediante l'utilizzo dell'algoritmo sopradescritto [68].

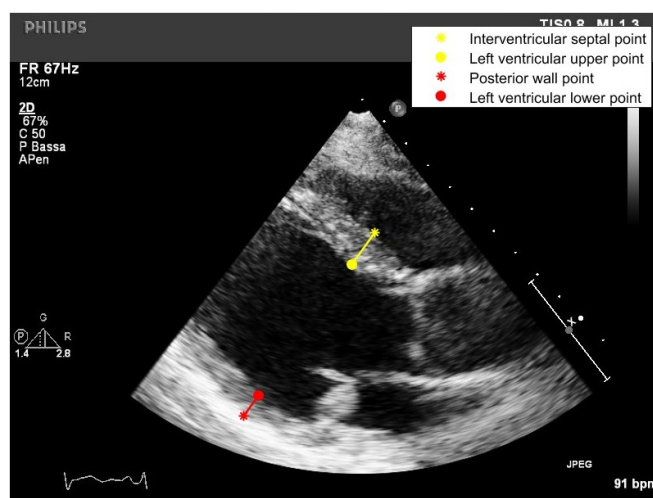


Figura 128: rappresentazione principi teorici algoritmo per la misurazione degli spessori telediastolici Pwd e IVSd del ventricolo sinistro

Note: viene rappresentato con un segmento rosso lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro, mentre con un segmento giallo lo spessore del setto interventricolare.

5.5 IDENTIFICAZIONE PERIMETRO ATRIO SINISTRO

L'algoritmo per l'identificazione e la misurazione del perimetro dell'atrio sinistro e conseguentemente per il calcolo dello strain atriale può essere considerato un algoritmo semiautomatico perché richiede in ingresso dall'operatore quattro punti, ossia gli estremi del diametro dell'atrio sinistro e del diametro dell'annulus mitralico al frame iniziale.

L'algoritmo si basa sostanzialmente sull'applicazione di una tecnica nota nel mondo delle bioimmagini come *active contours* (*contorni attivi*) o *snakes* [69-70]. In particolare, i *contorni attivi* rappresentano un potente approccio modello-dipendente per l'identificazione dei contorni, la segmentazione e l'analisi delle immagini di strutture anatomiche, includendo sia i vincoli forniti dai dati dell'immagine, sia l'informazione nota a priori sulla posizione, misura e forma dell'oggetto di interesse. Alla curva viene associato un funzionale E_{snake} ($E_{snake} = E_{int} + E_{est}$), dove E_{int} viene definita come *energia interna*, è legata alle proprietà intrinseche della curva e viene calcolata in base all'intensità dei pixel presenti nella regione interna alla curva. E_{est} invece è definita come *energia esterna*, è legata all'immagine e ai vincoli esterni e viene calcolata sulla base dell'intensità dei pixel che si trovano nella regione esterna

al contorno. Il contorno finale corrisponde alla posizione che massimizza la differenza tra la regione interna ed esterna e in cui le due regioni presentano una maggiore omogeneità [71]. A partire da un'immagine ecocardiografica PLAX è possibile definire in modo automatico un'ellisse in corrispondenza dell'atrio sinistro, che approssima in modo grossolano la camera atriale. Successivamente, attraverso la tecnica degli *active contours*, è possibile per iterazioni successive diminuire la dimensione dell'ellisse e modificarne la forma, in modo tale da adattarne il contorno alla conformazione dell'atrio stesso. Come accennato precedentemente, l'algoritmo termina quando si verifica la massima differenza di luminosità tra i pixel interni ed esterni al contorno. In particolare, nella figura 129, viene rappresentata l'applicazione della tecnica dei *contorni attivi* per l'identificazione approssimata del contorno della camera atriale [68].

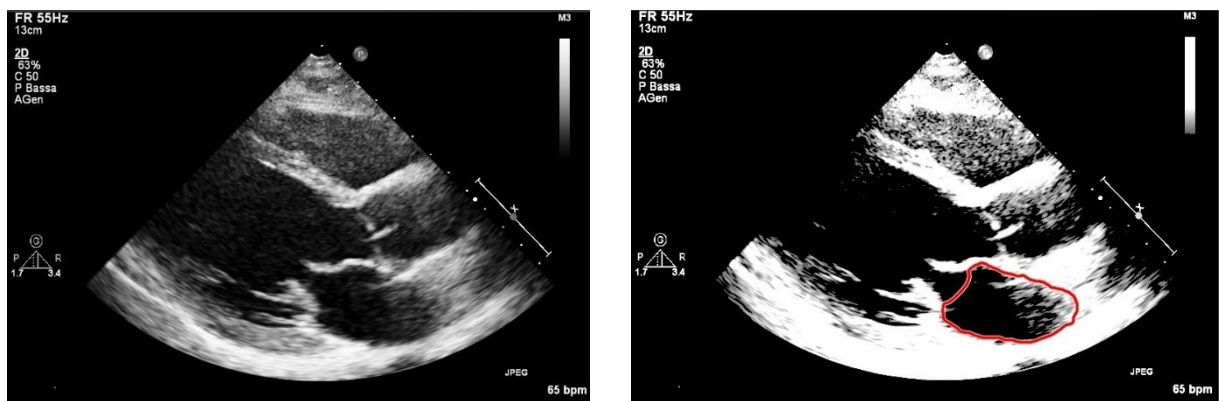


Figura 129: rappresentazione applicazione degli *active contours* al perimetro dell'atrio sinistro

Successivamente, mediante elaborazioni svolte sull'immagine è possibile rimuovere la regione del contorno in prossimità del diametro dell'annulus mitralico, ottenendo il perimetro finale dell'atrio sinistro al frame iniziale come rappresentato nella figura 130 [68].

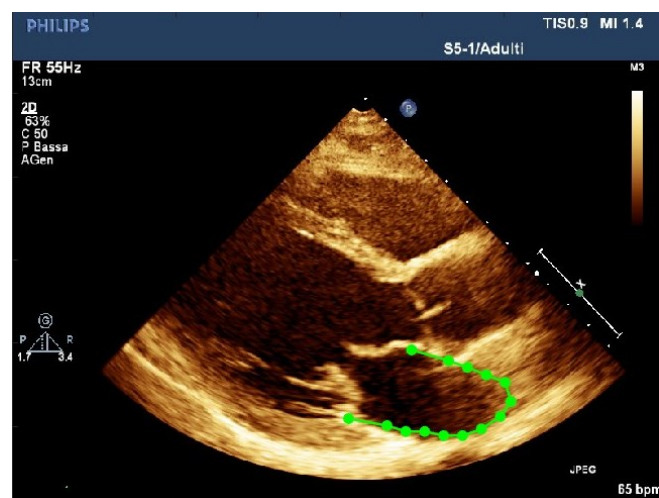


Figura 130: algoritmo per individuazione perimetro atrio sinistro

Una volta definito il perimetro dell'atrio sinistro al frame iniziale, attraverso l'utilizzo dello strumento Tissue Tracker, è possibile ottenere il perimetro in ogni istante del ciclo cardiaco seguendo lo spostamento frame per frame di ogni punto del perimetro stesso. Successivamente, come descritto nel capitolo 3 della tesi, a partire dal perimetro dell'atrio è possibile calcolare l'andamento dello strain atriale nell'intero ciclo cardiaco.

Viene riportata, nella figura 131, una rappresentazione dell'andamento dello strain atriale che può essere ottenuto mediante l'utilizzo dell'algoritmo descritto [68].

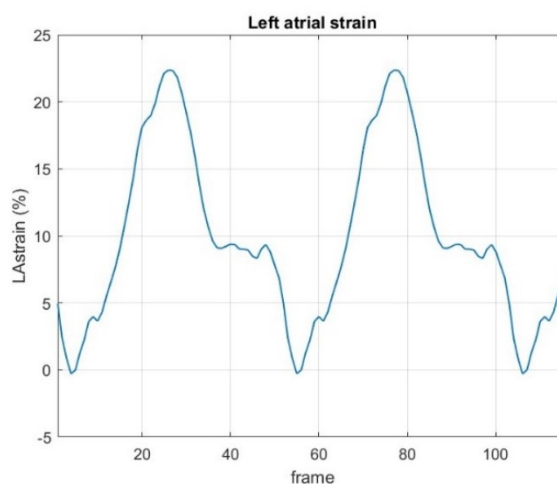


Figura 131: andamento dello strain atriale ottenuto con l'utilizzo dell'algoritmo

5.6 MISURAZIONE SPESSORE LVWTs E ANGOLO DI MIRA

L'algoritmo per l'identificazione e la misurazione dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro LVWTs e dell'angolo di MIRA, può essere considerato un algoritmo semi-automatico perché richiede in ingresso quattro punti, ossia gli estremi del diametro del ventricolo sinistro e del diametro dell'annulus mitralico al frame iniziale.

Così come avviene per il caso dello spessore telediastolico della parete posteriore e del setto interventricolare, anche l'algoritmo seguente si basa sostanzialmente sul principio teorico della netta variazione di luminosità tra specifiche strutture anatomiche, caratteristica delle immagini ecocardiografiche.

In particolare, per la determinazione dello spessore della parete infero-basale del ventricolo sinistro, nonché segmento AB dell'angolo di MIRA (come riportato nella figura 132), il punto inferiore del segmento può essere identificato sulla base della netta variazione di luminosità tra il pericardio, caratterizzato da una elevata luminosità (*tendente al bianco*) ed il miocardio ventricolare, in cui si osserva una luminosità minore (*tendente al grigio*). Il punto superiore dello spessore LVWTs invece, può essere determinato analizzando la netta variazione di lu-

minosità tra il miocardio (*tendente al grigio*) e la camera ventricolare sinistra che presenta una luminosità molto bassa (*tendente al nero*).

Per quanto concerne invece la definizione dell'angolo di MIRA si può evidenziare che il segmento AB coincide con quello dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro, mentre il punto C può essere determinato a partire dall'estremo inferiore del diametro dell'annulus mitralico, acquisito manualmente dall'utente al frame iniziale, il cui movimento è seguito nell'intero ciclo cardiaco mediante l'utilizzo del Tissue Tracker.

Vengono riportate, nella figura 132, due raffigurazioni che permettono di rappresentare l'applicazione dell'algoritmo per l'identificazione dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro e dell'angolo di MIRA [68].

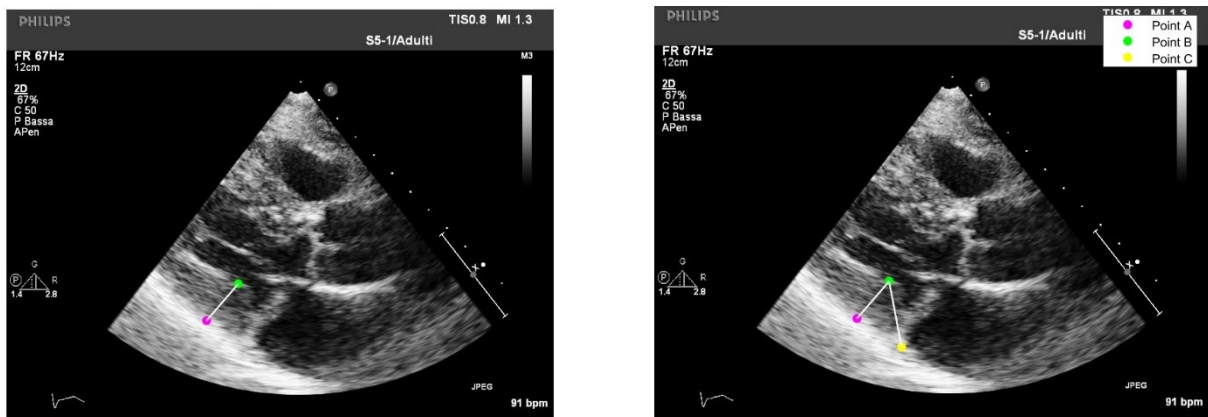


Figura 132: algoritmo per l'individuazione dello spessore LVWTs e dell'angolo di MIRA

Note: viene rappresentato in rosa il punto A dell'angolo di MIRA, in verde il punto B e in giallo il punto C.

CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Focus del presente lavoro di tesi è stato il curling sistolico posteriore, cioè quell'anomalia funzionale della parte posteriore dell'annulus mitralico, spesso associata in letteratura al prolasso della valvola mitrale (MVP) e alla disgiunzione anulare mitralica (MAD), che determina un movimento inusuale di questa regione sul miocardio adiacente. Il curling sistolico posteriore è un fenomeno ancora poco analizzato e presentato in letteratura; infatti, al momento non esiste una descrizione completa e dettagliata degli effetti del curling sulla funzionalità cardiaca di un paziente e non sono presenti degli indici clinici o delle grandezze che permettano di valutarne la severità.

Nel presente lavoro di tesi sono stati valutati gli effetti indotti dalla presenza di curling sistolico posteriore sulla funzionalità cardiaca di una serie di pazienti. Sono stati acquisiti e analizzati i valori assunti da specifiche grandezze ecocardiografiche descritte in letteratura, utilizzate in ambito clinico o definite in questa trattazione (angolo di MIRA e MAIBA), suddivise sulla base del distretto anatomico di appartenenza (ventricolo sinistro, atrio sinistro, annulus mitralico, parete infero-basale).

In particolare per quanto concerne il **ventricolo sinistro**, si è osservato che in presenza di curling sistolico posteriore si verifica mediamente un incremento del diametro del ventricolo, che in alcuni casi appare dilatato, con valori anormali della frazione di accorciamento FS e della frazione di eiezione EF. Inoltre in alcuni pazienti caratterizzati dalla presenza di curling si osserva un ispessimento della parete posteriore del ventricolo e del setto interventricolare, con conseguente ipertrofia della camera ventricolare come indicato da un aumento della massa del ventricolo.

In termini di **atrio sinistro**, in presenza di curling sistolico posteriore si verifica mediamente un incremento del diametro dell'atrio, che nella maggior parte dei pazienti appare dilatato. Inoltre si può osservare un aumento del perimetro dell'atrio sinistro nei pazienti con curling rispetto a quelli sani, con conseguente diminuzione del valore di strain atriale reservoir in alcuni casi.

Per quanto riguarda l'**annulus mitralico**, si evidenzia mediamente in presenza di curling sistolico posteriore un aumento del diametro dell'annulus, che in alcuni casi appare dilatato o caratterizzato da una tendenza verso una condizione patologica. Inoltre, nei pazienti con curling si verifica la presenza della disgiunzione anulare mitralica MAD, ossia la separazione tra il punto di inserzione del lembo mitralico posteriore nell'annulus e la parete posteriore del ventricolo, e il prolasso della valvola mitrale, con maggiore tendenza al prolasso del lembo mitralico posteriore.

Infine, per quanto concerne la **parete infero-basale del ventricolo sinistro**, in presenza di curling si osserva un ispessimento della parete stessa e un valore di angolo di MIRA e angolo MAIBA significativamente inferiore a quello misurato nei pazienti sani.

Inoltre, nel presente lavoro di tesi, sulla base dei range di riferimento clinici e delle correlazioni calcolate tra i valori delle diverse grandezze misurate e un parametro di severità di curling presente in letteratura (DSC) è stato definito un indice di severità di curling (*Curling Severity Index* CSI) sesso-specifico. La definizione dell'indice si basa sull'utilizzo di sei grandezze d'interesse, ossia il diametro del ventricolo sinistro telediastolico *LVDD*, la massa del ventricolo sinistro normalizzata per la BSA *MASSA/BSA*, il diametro dell'atrio sinistro telesistolico *LADs*, il diametro dell'annulus mitralico telediastolico *MADd*, lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro *LVWTs* e l'angolo di MIRA.

Successivamente, testando l'indice CSI sui pazienti a disposizione sono stati definiti dei range di riferimento dell'indice medesimo, per la valutazione della condizione clinica del paziente. Nello specifico un paziente è considerato sano se l'indice CSI è inferiore a 0.95, con curling moderato se il CSI è compreso tra 0.95 e 1.15 e con curling severo se il CSI è superiore a 1.15.

I principali limiti di questo studio riguardano, in primo luogo, la limitata numerosità e non omogeneità in termini di peso, altezza e genere del campione di pazienti che è stato utilizzato in questo lavoro. In particolare, questo non ha permesso di svolgere un'analisi approfondita sugli effetti indotti dalla presenza di curling sistolico posteriore sulla funzionalità cardiaca di un paziente. Inoltre anche l'analisi di correlazione condotta per la definizione dell'indice CSI è stata eseguita su un numero limitato di pazienti. Ulteriori studi sono perciò necessari per analizzare in modo più approfondito e dettagliato l'influenza della presenza di curling sulla funzionalità cardiaca, per valutare l'affidabilità e definire dei range di riferimento per le grandezze proposte in questo lavoro di tesi per la diagnosi di curling, in particolare l'angolo di MIRA e l'angolo MAIBA e inoltre per proporre eventualmente dei coefficienti correttivi nella formula del CSI.

In secondo luogo, un'ulteriore limitazione riguarda la non sempre elevata qualità delle immagini ecocardiografiche, che in alcuni casi, ha complicato la misurazione di alcune grandezze da parte dei diversi operatori, come per esempio nel caso di misure fortemente localizzate tra le quali la MAD, gli spessori o l'angolo di MIRA. Inoltre, in alcuni casi, la mancanza nelle immagini ecocardiografiche di strutture anatomiche di interesse, come porzioni del setto interventricolare o dell'atrio sinistro, ha condotto all'acquisizione di misure approssimate.

Quindi per lo svolgimento di studi futuri sarà necessario avere a disposizione delle immagini ecocardiografiche con una qualità più elevata possibile, che vengano ottenute mediante un processo standardizzato per facilitare l'acquisizione delle diverse grandezze da parte degli operatori. Per esempio, per migliorare la qualità potrebbero essere utilizzati dei filtri alle immagini ecocardiografiche che permettano di limitare il rumore dovuto al processo di acquisizione e aumentare il contrasto, in modo tale da rendere più evidenti le strutture anatomiche di interesse.

Infine ulteriori studi sono necessari per l'implementazione di algoritmi che permettano di automatizzare il processo di acquisizione delle grandezze di interesse, con l'obiettivo di aumentare la velocità del processo, migliorare la precisione delle misure e diminuire la variabilità inter-operatore.

BIBLIOGRAFIA

1. Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Caretta A, Viani GM, Schlossbauer SA, Demertzis S, Ho SY. Anatomy of mitral annulus insights from non-invasive imaging techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug 1;20(8):843-857. doi: 10.1093/ehjci/jez153. PMID: 31219549;
2. Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH, Piasentini E, Peluso D, Cucchini U, Iliceto S, Vineanu D, Badano LP. Normal mitral annulus dynamics and its relationships with left ventricular and left atrial function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb;31(2):279-90. doi: 10.1007/s10554-014-0547-0. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25319092;
3. Kaul S. The extents of mitral leaflet opening and closure are determined by left ventricular systolic function. *Heart*. 2004 Feb;90(2):126-8. doi: 10.1136/hrt.2003.014373. PMID: 14729771; PMCID: PMC1768071;
4. Oliveira D, Srinivasan J, Espino D, Buchan K, Dawson D, Shepherd D. Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review. *J Anat*. 2020 Aug;237(2):209-224. doi: 10.1111/joa.13196. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32242929; PMCID: PMC7369193;
5. Topilsky Y. Mitral Regurgitation: Anatomy, Physiology, and Pathophysiology-Lessons Learned From Surgery and Cardiac Imaging. *Front Cardiovasc Med*. 2020 May 29;7:84. doi: 10.3389/fcvm.2020.00084. PMID: 32548127; PMCID: PMC7272584;
6. Antoine C, Mantovani F, Benfari G, Mankad SV, Maalouf JF, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Pathophysiology of Degenerative Mitral Regurgitation: New 3-Dimensional Imaging Insights. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;11(1):e005971. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005971. PMID: 29321211;
7. Silbiger JJ, Bazaz R. Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve. *Am Heart J*. 2009 Dec;158(6):887-95. doi: 10.1016/j.ahj.2009.10.014. PMID: 19958853;
8. Di Mauro M, Gallina S, D'Amico MA, Izzicupo P, Lanuti P, Bascelli A, Di Fonso A, Bartoloni G, Calafiore AM, Di Baldassarre A; Italian Group of Study for Heart Valve Disease (Italian Society of Cardiology). Functional mitral regurgitation: from normal to pathological anatomy of mitral valve. *Int J Cardiol*. 2013 Mar 10;163(3):242-248. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.023. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22192280;
9. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Dec;11(10):i3-9. doi: 10.1093/ejehocard/jeq153. PMID: 21078837;
10. Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J* 1966;71:166-178;

11. Hutchins GM, Moore GW, Skoog DK. The association of floppy mitral valve with disjunction of the mitral annulus fibrosus. *N Engl J Med*. 1986 Feb 27;314(9):535-40. doi: 10.1056/NEJM198602273140902. PMID: 3945291;
12. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med*. 2001 Spring;2(2):73-81. PMID: 12439384;
13. Hiemstra YL, Tomsic A, Gripari P, van Wijngaarden AL, van der Pas SL, Palmén M et al. Evolution from mitral annular dysfunction to severe mitral regurgitation in Barlow's disease. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2021;32:506–14;
14. Gloria Vassiliki Coutsoumbas , Giuseppe Di Pasquale, Mitral valve prolapse with ventricular arrhythmias: does it carries a worse prognosis?, *European Heart Journal Supplements*, Volume 23, Issue Supplement_E, October 2021, Pages E77–E82, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab096>;
15. Wunderlich NC, Ho SY, Flint N, Siegel RJ. Myxomatous Mitral Valve Disease with Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Clinical and Functional Significance of the Coincidence. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Jan 24;8(2):9. doi: 10.3390/jcdd8020009. PMID: 33498935; PMCID: PMC7911536;
16. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):952-964. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31498700;
17. Alenazy A, Eltayeb A, Alotaibi MK, Anwar MK, Mulafikh N, Aladmawi M, Vríz O. Diagnosis of Mitral Valve Prolapse: Much More than Simple Prolapse. Multimodality Approach to Risk Stratification and Therapeutic Management. *J Clin Med*. 2022 Jan 17;11(2):455. doi: 10.3390/jcm11020455. PMID: 35054149; PMCID: PMC8781541;
18. van Wijngaarden AL, Kruithof BPT, Vinella T, Barge-Schaapveld DQCM, Ajmone Marsan N. Characterization of Degenerative Mitral Valve Disease: Differences between Fibroelastic Deficiency and Barlow's Disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Feb 22;8(2):23. doi: 10.3390/jcdd8020023. PMID: 33671724; PMCID: PMC7926852;
19. Hjortnaes J, Keegan J, Bruneval P, Schwartz E, Schoen FJ, Carpentier A, Levine RA, Haggè A, Aikawa E. Comparative Histopathological Analysis of Mitral Valves in Barlow Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Winter;28(4):757-767. doi: 10.1053/j.semtevs.2016.08.015. Epub 2016 Sep 5. PMID: 28417861;
20. Gilbert BW, Schatz RA, VonRamm OT, Behar VS, Kisslo JA. Mitral valve prolapse. Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. *Circulation*. 1976 Nov;54(5):716-23. doi: 10.1161/01.cir.54.5.716. PMID: 975465;
21. Essayagh B, Iacuzio L, Civaia F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Levy F. Usefulness of 3-Tesla Cardiac Magnetic Resonance to Detect Mitral Annular Disjunction in Patients With

- Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol.* 2019 Dec 1;124(11):1725-1730. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.047. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31606191;
22. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, Lacognata C, Rigato I, Migliore F, Pilichou K, Cacciavillani L, Bertaglia E, Frigo AC, Bauce B, Corrado D, Thiene G, Iliceto S. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 Aug;9(8):e005030. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005030. PMID: 27516479; PMCID: PMC4991345;
 23. Lee AP, Jin CN, Fan Y, Wong RHL, Underwood MJ, Wan S. Functional Implication of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse: A Quantitative Dynamic 3D Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Dec;10(12):1424-1433. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.022. Epub 2017 May 17. PMID: 28528161;
 24. Castillo-Sang, M., Palmer, C., Truong, V.T. *et al.* Abnormal ventricular contractile pattern associated with late systolic mitral prolapse: a two-dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* **36**, 2155–2164 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01931-4>;
 25. Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, Scheirlynck ES, Gjertsen E, Andresen K, Helle-Valle TM, Hopp E, Edvardsen T, Haugaa KH. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 2;72(14):1600-1609. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.070. PMID: 30261961;
 26. Palmer C, Truong V, Pham TTM, Pham VN, Sang MC, Mazur W, Alsaied T. Contractile Differences Detected by Speckle Tracking Echocardiography in Pediatric Patients with Mitral Valve Prolapse. *Pediatr Cardiol.* 2021 Dec;42(8):1706-1712. doi: 10.1007/s00246-021-02654-6. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34132854;
 27. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J.* 2012 Aug;164(2):163-76. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.014. PMID: 22877801;
 28. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation.* 2014 May 27;129(21):2158-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702. PMID: 24867995; PMCID: PMC4052751;
 29. Tong J, Yew M, Huang W, Yong QW. The Dance of Death: Cardiac Arrest, Mitral and Tricuspid Valve Prolapses, and Biannular Disjunctions. *CASE (Phila).* 2021 Dec 16;6(3):95-102. doi: 10.1016/j.case.2021.11.006. PMID: 35602986; PMCID: PMC9120851;
 30. Dimos Karangelis, Konstantinos S. Mylonas, Argyris Krommydas, Spiros Loggos, Vasiliki Androutopoulou, Dimitrios Stakos, Dimitrios Mikroulis, Aphrodite Tzifa, Fotios Mitropoulos. Mitral Annular Disjunction: Pathophysiology, Pro-Arrhythmic Profile and Repair Pearls. *Rev. Cardiovasc. Med.* **2022**, 23(4), 117. <https://doi.org/10.31083/j.rcm230411>;
 31. Fabio Guarracino: Ecocardiografia nella valutazione della valvola mitrale; Capitolo 10;

32. Faletta FF, Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Pavon AG, Ho SY, Maisano F. Morphology of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022 Feb;35(2):176-186. doi: 10.1016/j.echo.2021.09.002. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34508838;
33. Verbeke J, Demolder A, De Backer J, Timmermans F. Mitral Annular Disjunction: Associated Pathologies and Clinical Consequences. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Dec;24(12):1933-1944. doi: 10.1007/s11886-022-01806-1. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331783;
34. Mada RO, Lysyansky P, Daraban AM, Duchenne J, Voigt JU. How to define end-diastole and end-systole?: Impact of timing on strain measurements. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Feb;8(2):148-57. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.10.010. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25577447;
35. Zolgharni M, Negoita M, Dhutia NM, Mielewczik M, Manoharan K, Sohaib SMA, Finegold JA, Sacchi S, Cole GD, Francis DP. Automatic detection of end-diastolic and end-systolic frames in 2D echocardiography. *Echocardiography.* 2017 Jul;34(7):956-967. doi: 10.1111/echo.13587. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28573718;
36. Kindberg K, Haraldsson H, Sigfridsson A, Engvall J, Ingels NB Jr, Ebbers T, Karlsson M. Myocardial strains from 3D displacement encoded magnetic resonance imaging. *BMC Med Imaging.* 2012 Apr 25;12:9. doi: 10.1186/1471-2342-12-9. PMID: 22533791; PMCID: PMC3352108;
37. Taheri Dezaki F, Liao Z, Luong C, Girgis H, Dhungel N, Abdi AH, Behnami D, Gin K, Rohling R, Abolmaesumi P, Tsang T. Cardiac Phase Detection in Echocardiograms With Densely Gated Recurrent Neural Networks and Global Extrema Loss. *IEEE Trans Med Imaging.* 2019 Aug;38(8):1821-1832. doi: 10.1109/TMI.2018.2888807. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30582532;
38. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Aleong R, Chugh H, Nichols GA, Gunson K, London B, Jui J, Chugh SS. Left ventricular diameter and risk stratification for sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2014 Sep 16;3(5):e001193. doi: 10.1161/JAHA.114.001193. PMID: 25227407; PMCID: PMC4323796;
39. Gać, Paweł & Waszczuk, Łukasz & Kurcz, Jacek & Poręba, Rafał. (2022). Optimization of the method of measuring left ventricular end-diastolic diameter in cardiac magnetic resonance as a predictor of left ventricular enlargement. *Scientific Reports.* 12. 10.1038/s41598-022-12359-2;
40. Tissot C, Singh Y, Sekarski N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function-For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front Pediatr.* 2018 Apr 4;6:79. doi: 10.3389/fped.2018.00079. PMID: 29670871; PMCID: PMC5893826;

41. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, Vieillard-Baron A, Cecconi M. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018 Aug 4;22(1):183. doi: 10.1186/s13054-018-2113-y. PMID: 30075792; PMCID: PMC6091069;
42. Arora, Garima & Morss, Alexander & Piazza, Gregory & Ryan, Jason & Dinwoodey, Danya & Rofsky, Neil & Manning, Warren & Chuang, Michael. (2010). Differences in left ventricular ejection fraction using Teichholz formula and volumetric methods by CMR: implications for patient stratification and selection of therapy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 12. 10.1186/1532-429X-12-S1-P202;
43. Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, Méndez E, Peteiro J, Gándara-Sambade T, Prada O, Mosquera VX, Castro-Beiras A. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ*. 2011 Jul 12;183(10):E657-64. doi: 10.1503/cmaj.091688. Epub 2011 May 24. PMID: 21609990; PMCID: PMC3134756;
44. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010 May;11(4):307-32. doi: 10.1093/ejechocard/jeq031. PMID: 20435783;
45. Bai W, Li H, Tang H, Zhang Q, Zhu Y, Rao L. Assessment of aortic and mitral annuli dynamics during the cardiac cycle using speckle tracking echocardiography. *Echo Res Pract*. 2014 Sep 1;1(1):11-6. doi: 10.1530/ERP-14-0019. Epub 2014 May 29. PMID: 26693287; PMCID: PMC4676444;
46. Daimon M, Fukuda S, Adams DH, McCarthy PM, Gillinov AM, Carpentier A, Filsoufi F, Abascal VM, Rigolin VH, Salzberg S, Huskin A, Langenfeld M, Shiota T. Mitral valve repair with Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix annuloplasty ring for ischemic mitral regurgitation: early echocardiographic results from a multi-center study. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I588-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001347. PMID: 16820643;
47. von Stumm M, Dudde F, Holst T, Sequeira-Gross T, Pausch J, Müller L, Sinning CR, Reichenspurner H, Girdauskas E. Predicting clinical outcome by indexed mitral valve tenting in functional mitral valve regurgitation. *Open Heart*. 2021 Jan;8(1):e001483. doi: 10.1136/openhrt-2020-001483. PMID: 33495382; PMCID: PMC7839912;
48. Walpot J, Juneau D, Massalha S, Dwivedi G, Rybicki FJ, Chow BJW, Inácio JR. Left Ventricular Mid-Diastolic Wall Thickness: Normal Values for Coronary CT Angiography. *Ra-*

- diol Cardiothorac Imaging. 2019 Dec 19;1(5):e190034. doi: 10.1148/ryct.2019190034. PMID: 33778527; PMCID: PMC7977927;
49. Lee PT, Dweck MR, Prasher S, Shah A, Humphries SE, Pennell DJ, Montgomery HE, Payne JR. Left ventricular wall thickness and the presence of asymmetric hypertrophy in healthy young army recruits: data from the LARGE heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):262-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.979294. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23307776;
 50. Alfieri O, Lapenna E. Systolic anterior motion after mitral valve repair: where do we stand in 2015? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Sep;48(3):344-6. doi: 10.1093/ejcts/ezv230. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26142473;
 51. J Brito and others, Mitral valve prolapse: American versus European guidelines - which one is better, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 22, Issue Supplement_1, January 2021, jeaa356.072, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356.072>;
 52. Silverthorn D.U.: *Fisiologia Umana, Un approccio integrato*, Pearson Italia Milano – Torino, 2017;
 53. Bharati S, Granston AS, Liebson PR, Loeb HS, Rosen KM, Lev M. The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. *Am Heart J*. 1981 May;101(5):667-70. doi: 10.1016/0002-8703(81)90235-0. PMID: 7223606;
 54. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2):155-63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012. Epub 2016 Mar 31. Erratum in: *J Chiropr Med*. 2017 Dec;16(4):346. PMID: 27330520; PMCID: PMC4913118;
 55. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473;
 56. Francesco Antonini-Canterin, Daniela Pavan, Gian Luigi Nicolosi: *Valutazione ecocardiografica dei volumi e della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro*;
 57. Hudson CC, Hudson JK. The interventricular septum: measurement and motion. *Anesth Analg*. 2013 Apr;116(4):788-92. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182840f54. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23460562;
 58. Francis GS, Hagan AD, Hart P. Echocardiographic criteria of normal left atrial size in adults. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1976;2(1):69-75. doi: 10.1002/ccd.1810020109. PMID: 1260853;

59. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Jan;30(1):59-70.e8. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.007. Epub 2016 Oct 27. PMID: 28341032;
60. Otto A. Smiseth and others, Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making?, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 15, 14 April 2016, Pages 1196–1207, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv529>;
61. Voigt JU, Mălăescu GG, Haugaa K, Badano L. How to do LA strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Jul 1;21(7):715-717. doi: 10.1093/ehjci/jeaa091. PMID: 32548623;
62. Dwivedi G, Mahadevan G, Jimenez D, Frenneaux M, Steeds RP. Reference values for mitral and tricuspid annular dimensions using two-dimensional echocardiography. *Echo Res Pract.* 2014 Dec 1;1(2):43-50. doi: 10.1530/ERP-14-0050. Epub 2014 Sep 24. PMID: 26693300; PMCID: PMC4676479;
63. Jaafar MS, Hamid O, Khor CS, Yuvaraj RM. Preliminary studies of left ventricular wall thickness and mass of normotensive and hypertensive subjects using m-mode echocardiography. *Malays J Med Sci.* 2002 Jan;9(1):28-33. PMID: 22969315; PMCID: PMC3436099;
64. Laura Besola (1), Alessandro Fiocco (1), Giosuè Salvatore Falchetta (2), Chiara Petrai (2), Francesca Tricarico (2), Edoardo Merella (2), Irene Cricelli (2), Andrea Colli (1), (1) University of Pisa, Pisa, Italy, (2) University of Pisa, Pisa, NA. MP46. Postoperative Variation of the Curling Angle After Mitral Valve Repair for Degenerative Mitral Valve Regurgitation;
65. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016 Aug 26;18(1):51. doi: 10.1186/s12968-016-0269-7. PMID: 27561421; PMCID: PMC5000424;
66. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Dec;8(12):1444-1460. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.001. PMID: 26699113;
67. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019 Jun 1;20(6):605-619. doi: 10.1093/ehjci/jez041. PMID: 30903139; PMCID: PMC6529912;
68. Piccolo A. Implementazione di algoritmi semiautomatici per la valutazione della funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore. 2023. Tesi di Laurea magistrale in Bioingegneria, Università degli Studi di Padova;

69. Pierre F, Amendola M, Bigeard C, Ruel T, Villard PF. Segmentation with Active Contours, *Image Processing On Line*, 11 (2021), pp. 120-141. <https://doi.org/10.5201/ipol.2021.298>;
70. Lihong Guo, Yueyun Liu, Yu Wang, Yuping Duan, Xue-Cheng Tai, Learned snakes for 3D image segmentation, *Signal Processing*, Volume 183, 2021, 108013, ISSN 0165-1684, <https://doi.org/10.1016/j.sigpro.2021.108013>;
71. Chan TF, Vese LA. Active contours without edges. *IEEE Trans Image Process.* 2001;10(2):266-77. doi: 10.1109/83.902291. PMID: 18249617.

SITOGRAFIA

1. www.giuseppespeziale.it/Patologie/Insufficienza-mitralica
2. www.dimensioneinfermiere.it/valvole-cardiache-anatomia-valvolare-atrioventricolare-e-semilunare/
3. www.studiomedicograssidibari.it/mitrale/
4. healthy.thewom.it/salute/insufficienza-mitralica/
5. www.my-personaltrainer.it/salute/prolasso-mitralico.html
6. <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/disturbi-dell-apparatocardiovascolare/disturbi-valvolari/prolasso-della-valvola-mitrale>
7. <https://www.healthline.com/health/ejection-fraction#ejection-fraction-results>
8. <https://thoracickey.com/quantitative-methods-in-echocardiography-basic-techniques/>
9. <https://www.barnardhealth.us/echocardiography/info-gii.html>
10. https://en.wikipedia.org/wiki/Pearson_correlation_coefficient

LISTA DELLE FIGURE

CAPITOLO 1

Figura 1: la valvola mitrale e la sua collocazione anatomica

Figura 2: configurazione a “D” dell’annulus mitralico (D shaped)

Figura 3: rappresentazione dello stress applicato sui lembi valvolari in funzione del rapporto h/w

Figura 4: rappresentazione istologica di una sezione dell’annulus mitralico

Figura 5: configurazione a sella dell’annulus mitralico

Figura 6: rappresentazione dei picchi e dei punti di minimo nella configurazione a sella dell’annulus

Figura 7: ripiegamento dell’annulus mitralico sull’asse intercommisurale durante la sistole

Figura 8: rappresentazione di una ricostruzione del tratto aortico e dell’annulus, realizzata mediante immagini MRI e rappresentazione dei movimenti di traslazione e ripiegamento dell’annulus

Figura 9: andamento nelle diverse fasi del ciclo cardiaco di circonferenza, area, diametro AP, diametro ALPM, indice di sfericità dell’annulus mitralico

Figura 10: anatomia dei lembi valvolari anteriore e posteriore della valvola mitrale

Figura 11: rappresentazione istologica dei lembi valvolari, con descrizione della stratificazione tissutale

Figura 12: rappresentazione delle tre zone dei lembi valvolari (basal, clear, rough)

Figura 13: rappresentazione schematica della posizione neutra dei lembi valvolari

Figura 14: rappresentazione delle curve di pressione di atrio (LAP) e ventricolo sinistro (LVP), della pressione aortica (AoP), del flusso attraverso la valvola mitrale (Mitral flow), e descrizione delle diverse fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale in un ciclo cardiaco

Figura 15: rappresentazione delle fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale, con riferimento alla posizione dei lembi valvolari e del punto di coaptazione

Figura 16: rappresentazione delle fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale

Figura 17: rappresentazione delle tre tipologie di corde tendinee

Figura 18: rappresentazione dell’anatomia dei muscoli papillari

Figura 19: rappresentazione del complesso a J dei muscoli papillari

Figura 20: rappresentazione delle fasi di apertura e chiusura della valvola mitrale durante il ciclo cardiaco

Figura 21: descrizione geometrica di alcune grandezze caratteristiche della valvola mitrale, concernenti i lembi valvolari, l’annulus mitralico e i muscoli papillari

CAPITOLO 2

Figura 22: descrizione della classificazione del prolasso mitrale nelle sue diverse forme

Figura 23: rappresentazione istologica del lembo posteriore delle valvole di tre cuori diversi; (A) e (B) presentano lembi normali, (C) presenta un lembo caratterizzato da degenerazione mixomatosa

Figura 24: rappresentazione di una valvola mitrale sana (Normal anatomy) e di una valvola mitrale caratterizzata da prolasso (Mitral valve prolapse)

Figura 25: rappresentazione istologica dei lembi valvolari (in termini di descrizione qualitativa e quantitativa di elastina, collagene e GAGs), in una valvola mitralica sana (A-C), in una valvola con malattia di Barlow (D-E) e in una valvola con FED (G-I)

Figura 26: rappresentazione dello spessore dei lembi valvolari (Leaflet Thickness) e delle corde tendinee (Chordae Thickness), in una valvola caratterizzata da malattia di Barlow (grafico rosso) e una valvola presentante FED (grafico blu)

Figura 27: rappresentazione dell'annulus mitralico di una valvola normale (A-B) e di una valvola caratterizzata da degenerazione mixomatosa (C-D)

Figura 28: rappresentazione del rigurgito attraverso la valvola mitrale, in caso di insufficienza mitralica, causata da prolasso dei lembi valvolari

Figura 29: rappresentazione schematica sequenziale delle degenerazioni, ai danni delle componenti dell'apparato mitralico, che si verificano durante le diverse fasi del prolasso della valvola mitrale

Figura 30: rappresentazione sequenziale tratta da ecocardiografia delle degenerazioni, ai danni delle componenti dell'apparato mitralico, che si verificano durante le diverse fasi del prolasso della valvola mitrale

Figura 31: rappresentazione schematica della configurazione a sella dell'annulus mitralico

Figura 32: rappresentazione di MAD mediante un'immagine istologica (figura A), mediante un'immagine schematica (figura B) e un'immagine ottenuta mediante ecocardiografia (figura C)

Figura 33: esempio di MAD con presenza di una separazione di 5.76 mm tra l'inserzione del lembo posteriore con la parete atriale e la parete posteriore del ventricolo sinistro

Figura 34: rappresentazione della misurazione di MAD in un'immagine schematica (figura A) e in un'immagine ecocardiografica (figura B)

Figura 35: immagine ottenuta mediante ecocardiografia transtoracica (TTE) evidenzia la difficoltà di identificare e misurare MAD durante la fase diastolica

Figura 36: confronto tra un paziente di controllo (figura A) e un paziente con MAD (figura B) mediante immagini ottenute da risonanza magnetica

Figura 37: confronto tra un paziente di controllo (figura C) e un paziente con MAD (figura D) mediante immagini istologiche

Figura 38: rappresentazione della differenza tra "MAD vera" e pseudo MAD

Figura 39: rappresentazione di quattro possibili condizioni che possono caratterizzare una valvola mitrale in presenza e/o assenza di MAD e/o MVP

Figura 40: rappresentazione della correlazione lineare ($R=0.85$) tra MAD e curling

Figura 41: rappresentazione della misurazione della severità di curling sistolico posteriore in un'immagine ottenuta mediante risonanza magnetica cardiaca

Figura 42: rappresentazione della dinamica dell'annulus mitralico in una valvola sana

Figura 43: rappresentazione della dinamica dell'annulus mitralico in una valvola con MAD

Figura 44: rappresentazione delle diverse fasi del ciclo cardiaco (diastole, early systole, mid systole, late systole), con l'obiettivo di descrivere il movimento di ESBE

Figura 45: rappresentazione di box plot per confrontare la tensione agente sui segmenti inferiore (a sinistra) e infero-laterale della base (a destra), in pazienti con prolasso della valvola mitrale e pazienti sani

Figura 46: rappresentazione delle immagini, descrittive la contrazione ventricolare di un soggetto sano (Healthy subject) e di un individuo con ESBE (Eversion subject)

Figura 47: rappresentazione schematica di una possibile sequenza temporale, degli eventi che portano alla genesi delle aritmie ventricolari maligne, in presenza di MVP (ipotesi padovana)

CAPITOLO 3

Figura 48: rappresentazione di alcuni metodi che possono essere utilizzati per determinare gli istanti di fine sistole ES (end systole) e di fine diastole ED (end diastole)

Figura 49: identificazione dei frame telesistolico e telediastolico da parte dei quattro operatori

Figura 50: rappresentazione schematica della misura del diametro del ventricolo sinistro LVD

Figura 51: rappresentazione LVDs e LVDD per i quattro diversi operatori

Figura 52: rappresentazione della misura di LVDs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 53: rappresentazione della misura di LVDD in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 54: confronto tra diametri LVDD e LVDs acquisiti manualmente e riferimenti letteratura

Figura 55: rappresentazione FS per i quattro diversi operatori

Figura 56: confronto tra FS calcolato manualmente e riferimenti letteratura

Figura 57: rappresentazione schematica del significato di frazione di eiezione

Figura 58: rappresentazione EF per i quattro diversi operatori

Figura 59: confronto tra EF calcolato manualmente e riferimenti letteratura

Figura 60: rappresentazione schematica della misura degli spessori telediastolici del ventricolo

Figura 61: rappresentazione schematica delle combinazioni massa ventricolo-RWT

Figura 62: rappresentazione Pwd e IVSd per i quattro diversi operatori

Figura 63: rappresentazione della misura di Pwd e IVSd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 64: rappresentazione RWT per i quattro diversi operatori

Figura 65: rappresentazione massa ventricolo e massa normalizzata per i quattro diversi operatori

Figura 66: confronto tra Pwd, IVSd, RWT e massa normalizzata calcolati manualmente e riferimenti

Figura 67: rappresentazione schematica della misura del diametro dell'atrio sinistro LAD

Figura 68: rappresentazione LADs e LADd per i quattro diversi operatori

Figura 69: rappresentazione della misura di LADs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 70: rappresentazione della misura di LADd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 71: confronto tra LADs e LADd calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Figura 72: rappresentazione schematica della misura del perimetro dell'atrio sinistro LAP

Figura 73: rappresentazione LAPs e LAPd per i quattro diversi operatori

Figura 74: rappresentazione della misura di LAPs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 75: rappresentazione della misura di LAPd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 76: confronto della misura di LAPs e LAPd in pazienti con curling e pazienti sani

Figura 77: confronto della misura di LAPs e LAPd normalizzati in pazienti con curling e pazienti sani

Figura 78: rappresentazione schematica dell'andamento nel ciclo cardiaco dello strain atriale

Figura 79: rappresentazione strain atriale reservoir per i quattro diversi operatori

Figura 80: confronto tra LASr calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Figura 81: rappresentazione schematica della misura del diametro dell'annulus mitralico MAD

Figura 82: rappresentazione MADs e MADd per i quattro diversi operatori

Figura 83: rappresentazione della misura di MADs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 84: rappresentazione della misura di MADd in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 85: confronto tra MADs e MADd calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Figura 86: rappresentazione schematica della misura della disgiunzione anulare mitralica MAD

Figura 87: rappresentazione MAD per i quattro diversi operatori

Figura 88: rappresentazione della misura di MAD in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 89: confronto tra MAD calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Figura 90: rappresentazione schematica della misura di prollasso del lembo mitralico posteriore

Figura 91: rappresentazione MVP per i quattro diversi operatori

Figura 92: rappresentazione della misura di MVP in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 93: confronto tra MVP calcolati manualmente e riferimenti letteratura

Figura 94: rappresentazione schematica della misura dello spessore della parete infero-basale telesistolico

Figura 95: rappresentazione LVWTs per i quattro diversi operatori

Figura 96: rappresentazione della misura di LVWTs in paziente con curling (A) e paziente sano (B)

Figura 97: confronto tra LVWTs calcolati manualmente e riferimenti letteratura
Figura 98: rappresentazione schematica della misura dell'angolo di MIRA
Figura 99: rappresentazione angolo di MIRA per i quattro diversi operatori
Figura 100: rappresentazione della misura dell'angolo di MIRA in paziente con curling (A) e paziente sano (B)
Figura 101: confronto tra angolo di MIRA misurato in pazienti con curling e pazienti sani
Figura 102: rappresentazione schematica della misura dell'angolo MAIBA
Figura 103: rappresentazione angolo MAIBA per i quattro diversi operatori
Figura 104: rappresentazione della misura dell'angolo MAIBA in paziente con curling (A) e paziente sano (B)
Figura 105: confronto tra angolo MAIBA misurato in pazienti con curling e pazienti sani

CAPITOLO 4

Figura 106: rappresentazione schematica della misura di severità di curling
Figura 107: rappresentazione distanza severità curling per i quattro diversi operatori
Figura 108: rappresentazione della misura della severità di curling in paziente con curling (A) e paziente sano (B)
Figura 109: confronto tra valori di severità curling calcolati manualmente e riferimenti letteratura
Figura 110: rappresentazione correlazione severità curling - LVDD
Figura 111: rappresentazione correlazione severità curling – massa LV/massa LV normalizzata
Figura 112: rappresentazione correlazione severità curling – LADs/LADd
Figura 113: rappresentazione correlazione severità curling – LAPs/LAPd
Figura 114: rappresentazione correlazione severità curling – MADs/MADd
Figura 115: rappresentazione correlazione severità curling – MAD e curling - MVP
Figura 116: rappresentazione correlazione severità curling – LVWTs
Figura 117: rappresentazione correlazione severità curling – angolo di MIRA
Figura 118: rappresentazione correlazione severità curling – angolo MAIBA
Figura 119: rappresentazione correlazione angolo di MIRA – angolo MAIBA
Figura 120: rappresentazione correlazione angolo di MIRA – MAD e angolo di MIRA - LVWTs
Figura 121: rappresentazione correlazione angolo di MIRA – MADs e angolo di MIRA - LAPs
Figura 122: rappresentazione indice CSI per i quattro diversi operatori
Figura 123: confronto tra valori di CSI calcolati manualmente e range di riferimento

CAPITOLO 5

Figura 124: rappresentazione schematica del funzionamento dello strumento Tissue Tracker

Figura 125: rappresentazione schematica di LVDs e LVDDd acquisiti mediante il Tissue Tracker

Figura 126: rappresentazione andamento LVD nel ciclo cardiaco definito mediante il Tissue Tracker

Figura 127: rappresentazione principi teorici algoritmo identificazione frame ES e ED

Figura 128: rappresentazione principi teorici algoritmo per la misurazione degli spessori telediastolici Pwd e IVSd del ventricolo sinistro

Figura 129: rappresentazione applicazione degli active contours al perimetro dell'atrio sinistro

Figura 130: algoritmo per individuazione perimetro atrio sinistro

Figura 131: andamento dello strain atriale ottenuto con l'utilizzo dell'algoritmo

Figura 132: algoritmo per l'individuazione dello spessore LVWTs e dell'angolo di MIRA

LISTA DELLE TABELLE

CAPITOLO 1

Tabella 1: valori assunti da diverse grandezze, caratteristiche della valvola mitrale, durante le diverse fasi del ciclo cardiaco

Tabella 2: valori assunti da alcune grandezze caratteristiche dei lembi valvolari, in condizioni sane

Tabella 3: valori assunti da alcune grandezze caratteristiche dell'annulus mitralico, in condizioni sane

Tabella 4: valori assunti da alcune grandezze caratteristiche dei muscoli papillari, in condizioni sane

CAPITOLO 2

Tabella 5: valori assunti da alcune grandezze della valvola mitrale in condizioni sane (normale), di prolasso non classico e di prolasso classico

CAPITOLO 3

Tabella 6: grandezze acquisite manualmente in presenza di curling sistolico posteriore

Tabella 7: rappresentazione genere, condizione e dati morfometrici (peso, altezza) dei pazienti

Tabella 8: identificazione dei frame telesistolici da parte dei quattro operatori

Tabella 9: identificazione dei frame telediastolici da parte dei quattro operatori

Tabella 10: rappresentazione del diametro del ventricolo sinistro telesistolico LVDs

Tabella 11: rappresentazione del diametro del ventricolo sinistro telediastolico LVDd

Tabella 12: rappresentazione della frazione di accorciamento FS

Tabella 13: rappresentazione della frazione di eiezione EF

Tabella 14: rappresentazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo Pwd

Tabella 15: rappresentazione dello spessore del setto interventricolare IVSd

Tabella 16: rappresentazione dello spessore relativo di parete RWT

Tabella 17: rappresentazione della massa del ventricolo massaLV

Tabella 18: rappresentazione della massa normalizzata del ventricolo massaLV/BSA

Tabella 19: rappresentazione del diametro dell'atrio sinistro telesistolico LADs

Tabella 20: rappresentazione del diametro dell'atrio sinistro telediastolico LADd

Tabella 21: rappresentazione del perimetro dell'atrio sinistro telesistolico LAPs

Tabella 22: rappresentazione del perimetro dell'atrio sinistro telediastolico LAPd

Tabella 23: rappresentazione dello strain atriale reservoir LASr

Tabella 24: rappresentazione del diametro dell'annulus mitralico telesistolico MADs

Tabella 25: rappresentazione del diametro dell'annulus mitralico telediastolico MADd
Tabella 26: rappresentazione frame selezionati per la misura di MAD
Tabella 27: rappresentazione della disgiunzione anulare mitralica MAD
Tabella 28: rappresentazione del prollasso del lembo mitralico posteriore MVP
Tabella 29: rappresentazione dello spessore della parete infero-basale telesistolico LVWTs
Tabella 30: rappresentazione dell'angolo di MIRA
Tabella 31: rappresentazione dell'angolo MAIBA
Tabella 32: rappresentazione riassuntiva delle misure acquisite manualmente per i sette pazienti

CAPITOLO 4

Tabella 33: rappresentazione qualitativa della condizione clinica dei pazienti
Tabella 34: rappresentazione della DSC
Tabella 35: rappresentazione delle correlazioni tra le diverse grandezze
Tabella 36: rappresentazione delle correlazioni tra le diverse grandezze e la DSC
Tabella 37: rappresentazione delle grandezze selezionate e scartate per la definizione del CSI
Tabella 38: rappresentazione delle grandezze selezionate per la definizione del CSI, con coefficiente di Pearson e range fisiologici
Tabella 39: rappresentazione del Curling Severity Index CSI per i sette pazienti
Tabella 40: rappresentazione dei valori delle sei grandezze per i sette pazienti
Tabella 41: valutazione complessiva severità curling per i diversi pazienti
Tabella 42: range di riferimento per il Curling Severity Index CSI

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

- LA atrio sinistro (*left atrium*)
- LV ventricolo sinistro (*left ventricle*)
- MA annulus mitralico (*mitral annulus*)
- SH *saddle horn*
- LA-PML giunzione tra atrio sinistro e lembo mitralico posteriore (*left atrial-posterior mitralic leaflet junction*)
- ALPM anterolaterale–posteromediale (*anterolateral-posteromedial*)
- AP anteriore–posteriore (*anterior-posterior*)
- ED fine diastole (*end diastole*)
- EDF riempimento diastolico iniziale (*early diastolic filling*)
- ES fine sistole (*end systole*)
- LDF riempimento durante la fase finale della diastole (*late diastolic filling*)
- MS fase centrale della sistole (*mid systole*)
- MVC chiusura valvola mitrale (*mitral valve closure*)
- MAC circonferenza dell'annulus mitralico (*mitral annulus circumference*)
- MAA area dell'annulus mitralico (*mitral annulus area*)
- SphI indice di sfericità (*sphericity index*)
- LAP pressione nell'atrio sinistro (*left atrial pressure*)
- LVP pressione nel ventricolo sinistro (*left ventricle pressure*)
- AoP pressione aortica (*aortic pressure*)
- PM muscoli papillari (*papillary muscles*)
- APM muscolo papillare anteriore (*anterior papillary muscle*)
- PPM muscolo papillare posteriore (*posterior papillary muscle*)
- CW larghezza commissurale (*commissural width*)
- MVP prolasso della valvola mitrale (*mitral valve prolapse*)
- MR rigurgito mitralico (*mitral regurgitation*)
- c-VA aritmie ventricolari complesse (*complex ventricular arrhythmias*)
- RBBB morfologia polimorfa/blocco di branca destra (*right bundle branch block*)
- SCD arresto cardiaco improvviso (*sudden cardiac death*)
- AL leaflet anteriore (*anterior leaflet*)
- PL leaflet posteriore (*posterior leaflet*)
- BD malattia di Barlow (*Barlow disease*)
- FED deficit fibroelastico (*fibroelastic deficit*)

- SIT tessuto sovrapposto
- MAD disgiunzione anulare mitralica (*mitral annular disjunction*)
- CMR risonanza magnetica cardiaca (*cardiac magnetic resonance*)
- TTE ecocardiografia transtoracica (*transthoracic echocardiography*)
- TEE ecografia transesofagea (*transesophageal echocardiography*)
- CCT tomografia computerizzata cardiaca (*cardiac computed tomography*)
- ESBE eversione della base a fine sistole (*end systolic basal eversion*)
- PLAX immagini echo ad asse lungo parasternale (*parasternal long axis view*)
- LVDs: Diametro del ventricolo sinistro telesistolico (*end systolic left ventricle diameter*);
- LVDd: Diametro del ventricolo sinistro telediastolico (*end diastolic left ventricle diameter*);
- Pwd: spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro telediastolico (*end diastolic posterior wall*);
- IVSD: spessore del setto interventricolare telediastolico (*end diastolic interventricular septum*)
- RWT: spessore relativo di parete (*relative wall thickness*)
- MassaLV: massa del ventricolo sinistro (*left ventricle mass*)
- FS: Frazione di accorciamento (*fractional shortening*);
- EF: Frazione di eiezione (*ejection fraction*);
- LADs: Diametro dell'atrio sinistro telesistolico (*end systolic left atrial diameter*);
- LADd: Diametro dell'atrio sinistro telediastolico (*end diastolic left atrial diameter*);
- LAPs: Perimetro dell'atrio sinistro telesistolico (*end systolic left atrial perimeter*);
- LAPd: Perimetro dell'atrio sinistro telediastolico (*end diastolic left atrial perimeter*);
- LASr: Strain atriale Reservoir (*left atrial strain reservoir*);
- MADs: Diametro dell'annulus mitralico telesistolico (*end systolic mitral annulus diameter*);
- MADd: Diametro dell'annulus mitralico telediastolico (*end diastolic mitral annulus diameter*);
- MAD: Disgiunzione anulare mitralica (*mitral annulus disjunction*);
- MVP: Prolasso della valvola mitrale (*mitral valve prolapse*);
- LVWTs: Spessore della parete infero-basale del ventricolo sinistro telesistolico (*end systolic left ventricular wall thickness*);
- Angolo di MIRA (*Mitral valve annulus to Inferobasal wall Rotation Angle*);
- MAIBA angle (*Mitral Annulus InferoBasal Angle*);
- ICC correlazione intra-classe (*intraclass correlation*);
- BSA (*body surface area*);
- EDV volume del ventricolo sinistro a fine diastole (*end diastolic volume*);

- ESV volume ventricolo sinistro a fine sistole (*end systolic volume*);
- LVH ipertrofia ventricolo sinistro (*left ventricular hypertrophy*);
- LAScd strain atriale conduit (*left atrial strain conduit*);
- LASct strain atriale contraction (*left atrial strain contraction*);
- ROI regione di interesse (*region of interest*);
- CSI indice di severità di curling (*Curling Severity Index*);
- DSC distanza severità curling.

RINGRAZIAMENTI

Sono entrato nel mondo università cinque anni fa, come un ragazzo pieno di ambizioni ma anche molte insicurezze, senza un'idea precisa su cosa fare del mio futuro. Esco da qui con la consapevolezza di avere fatto un percorso speciale, che mi ha fatto crescere, mi ha fatto credere di più in me stesso e nelle mie abilità e mi ha fatto capire cosa voglio fare “da grande”. E soprattutto con la consapevolezza di non avere rimpianti: ho dato tutto me stesso, ho fatto tanti sacrifici e ho provato a fare tutto il possibile per rispettare la promessa che mi ero fatto quel 20 luglio. Vada come vada sono orgoglioso di me stesso e di quello che ho fatto.

Voglio in primo luogo ringraziare la mia relatrice, la Professoressa Susin e i professori Colli, Pedrizzetti e Peruzzo, per l'opportunità che mi è stata data in questo lavoro di tesi. È stata una sfida molto stimolante, una sfida complessa ma ricca, che mi ha dato la possibilità di mettermi in gioco, di affrontare un vero problema medico con un approccio ingegneristico e soprattutto mi ha fatto capire che la scelta che ho fatto cinque anni fa è stata quella giusta. E la possibilità di continuare, nel futuro prossimo, con questo progetto mi riempie d'orgoglio perché mi permette di capire che qualcosina di buono è stato fatto.

Voglio ringraziare Alessandro, il mio compagno di avventure (e merende), di collegamenti zoom, di misure, di serate al computer e di risate in questo percorso universitario, nonché operatore 1 e 3. Una volta ci hanno denominati “Romeo e Giulietta” in questo percorso, per tutto il tempo passato insieme all'uni, e credo che migliore compagno di avventura non potesse esserci: stessi pensieri, stesse idee, stessa ambizione nella ricerca minuziosa della perfezione nei piccoli dettagli, stessa determinazione nel non arrendersi davanti agli ostacoli e stessa voglia di migliorare giorno dopo giorno. Abbiamo fatto questo lavoro di tesi insieme e sono sicuro che senza il tuo contributo tutto questo non sarebbe stato possibile. È stato un grande piacere e onore lavorare insieme, spero di ritrovarti in futuro: ti auguro tutto il meglio e sono sicuro che un giorno diventerai un grandissimo ingegnere. Ma adesso devo chiamarti collega?

Ringrazio inoltre le mie compagne di progetti che ho avuto in questi anni, le ragazze del gruppo 4 di Cardio, del gruppo 17 di Meccanica e del gruppo 10 di Metodi, perché mi hanno permesso di capire in parte come si lavora in un team, mi hanno dato la possibilità di godermi la vera vita universitaria e mi hanno fatto capire la difficoltà nel mettere d'accordo tante teste che pensano, ragionano e lavorano in modo differente.

Ringrazio i miei amici del mare, perché in questi anni mi hanno permesso di scaricare lo stress accumulato durante i vari mesi all'università e mi hanno donato la spensieratezza e la leggerezza che mi ha consentito ogni estate di recuperare le energie e ritornare carico per l'anno successivo. Anche se non avete contribuito direttamente al mio percorso universitario,

vi ringrazio perché mi avete regalato delle estati stupende che indirettamente hanno permesso il raggiungimento di questo obiettivo.

Ringrazio tutti i parenti, dal nonno Luigi e la nonna Sandra che mi hanno fatto brutti scherzi proprio poco prima di un esame e di scrivere la tesi triennale, alla nonna Pasqua, dagli zii ai cugini. Se oggi sono la persona che sono e se oggi posso raggiungere questo obiettivo è anche grazie a voi, ai vostri insegnamenti, ai vostri consigli e alle vostre parole.

Un ringraziamento speciale va anche ai miei compagni di erasmus portoghese, ai miei 3 coinquilini e mezzo Roberto, Claudia, Diego e Martina: mi avete permesso di vivere un'esperienza unica e indimenticabile limitando la nostalgia per la lontananza da casa, mi avete permesso di avere per 6 mesi un'altra famiglia e mi avete permesso di passare dei momenti che tra 20/30/40/per sempre anni ricorderò con il sorriso stampato sulla faccia e con un pizzico di saudade. Un ringraziamento va anche ai miei compagni di studio, di progetti e di esami a Coimbra, Nico e Giovanni, che mi hanno aiutato a passare gli esami portoghesi, tra risate, divertimenti e poco studio. È stata un'esperienza magica: è impossibile descrivere tutte le cose che ho imparato e conosciuto in quei 6 mesi, e non posso fare altro che ringraziare tutti per tutto quello che è successo, perché mi ha permesso di cambiare, di conoscere me stesso e di diventare una persona diversa, migliore o peggiore non lo so ancora, ma prima o poi lo scoprirò.

Così come fatto per la tesi triennale, anche in questo caso, solo nell'epilogo del mio lavoro di tesi voglio ringraziare i miei genitori e mia sorella. Se in quel caso mi ero ripromesso di contenere tutti i ringraziamenti in una pagina e quindi avevo associato lo spazio limitato con l'impossibilità di ringraziarvi in modo completo, in questo caso ormai la pagina è stata ampiamente superata e quindi provo ad aggiungere qualche parola in più, anche se mi trovo in difficoltà per lo stesso motivo. Vi devo ringraziare perché se oggi arrivo a questa importante tappa della mia vita è grazie a voi, ai sacrifici che avete fatto, alle vostre parole, ai vostri insegnamenti. Mi avete dato la possibilità di vivere questa avventura, senza chiedere nulla in cambio, mettendomi a disposizione tutto il necessario per affrontarla al meglio, mi avete sempre sostenuto e mi siete stati accanto in tutti questi anni. Stare lontani per vari mesi durante il mio erasmus è stato difficile, non immaginate le lacrime versate nei primi momenti per la mancanza di casa. Ma questa esperienza mi ha fatto capire che la famiglia è sempre la famiglia, può succedere di tutto ma mamma, papà e sorella saranno sempre al tuo fianco, pronti a sostenerti in tutto, pronti a tirarti su da terra dopo una caduta, pronti a festeggiare con te o per te dopo i traguardi raggiunti, pronti a soffrire nei momenti difficili e di tristezza. Questa esperienza mi ha insegnato che casa è sempre casa, prima o poi potrà essere lasciata ma qualunque

cosa succederà in futuro so che avrò sempre una casa in cui tornare, rimanere e sentirmi protetto, apprezzato e amato. Non l'ho mai troppo fatto trasparire però vi voglio bene, vi vorrò sempre bene e sono orgoglioso di fare parte di questa famiglia, con i suoi pregi e difetti, perché nessuno è perfetto. Spero di avervi reso orgogliosi, ci ho messo tutto me stesso, spero di rendervi orgogliosi in futuro, ci metterò tutto me stesso. Sono grato e vi ringrazio per tutto quello che avete fatto, fate e farete e siete e sarete sempre la parte più bella, grande e luminosa del mio cuore.

Un giorno, tempo fa, mi è stato spiegato che la perfezione non esiste, che è un concetto astratto e irraggiungibile e che più si va alla ricerca della perfezione più si rischia di uscire dalla retta via. Questo viaggio mi ha insegnato che battersi per raggiungere la perfezione risulta inutile ma mi ha anche fatto capire che per raggiungere qualcosa che sembra perfetto ai nostri occhi, basta pensarlo ed immaginarlo come imperfetto. Questo permetterà almeno di ambire di raggiungerlo. Inoltre, se la laurea triennale mi ha fatto capire che i draghi esistono e possono essere sconfitti da qualcuno, questa laurea magistrale mi ha insegnato che moltissimi ostacoli che ci troviamo davanti nel corso della vita possono essere affrontati e superati, basta crederci, non partire mai sconfitti, non arrendersi e non mollare mai.

Grazie a tutti, è stato un viaggio da paura ed è stato un piacere ed un onore viverlo o condividerlo con tutti voi, Muito Obrigado por tudo.

“Accada quel che accada, anche il sole del giorno peggiore tramonta”

Nicolò