



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

**Università degli Studi di Padova
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
BIOINGEGNERIA DELLA RIABILITAZIONE**

D.M 270/2004

**DINAMICA DELL'AREA ORIFIZIALE EFFETTIVA NELLA STENOSI
VALVOLARE AORTICA CONGENITA**

Relatore: Prof.ssa Francesca Maria Susin

**Laureanda:
Corinne Bonardi**

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Padova, 6 marzo 2023

INDICE

INTRODUZIONE	7
1. ANATOMIA DEL CUORE E DELLA VALVOLA AORTICA.....	9
1.1 Caratterizzazione del cuore	9
1.2 Valvola aortica	11
1.2.1 Anatomia.....	11
1.2.2 Funzionamento	12
1.2.3 Patologie	13
1.2.3.1 Stenosi aortica.....	15
2. STENOSI VALVOLARE AORTICA	17
2.1 Epidemiologia	17
2.2 Eziologia.....	19
2.3 Caratteristiche morfo-anatomiche e tissutali.....	20
2.4 Severità della stenosi	25
2.5 Modello ideale della stenosi valvolare aortica	30
2.5.1 Modello del salto di pressione trans-valvolare netto.....	34
3. VARIABILITA' DEL TRATTO DI EFFLUSSO VENTRICOLARE SINISTRO....	43
3.1 Tratto di efflusso ventricolare sinistro	43
3.2 Instabilità del tratto di efflusso ventricolare sinistro	47
3.2.1 Variabilità in termini di posizione.....	47
3.2.2 Variabilità in termini di ellitticità.....	51
3.2.3 Variabilità in termini di tempo	57
4. VALUTAZIONE DELL'AREA ORIFIZIALE AORTICA.....	65
4.1 Metodo utilizzato	65

4.1.1 Criticità del metodo.....	68
4.2 Andamento dell'EOA.....	68
4.2.1 Confronto con la letteratura	70
4.2.2 Andamento dell'EOA nei cinque pazienti pediatrici	71
4.3 Variabilità dell'EOA	81
4.3.1 Variabilità in termini di posizione.....	81
4.3.2 Variabilità in termini di ellitticità.....	82
4.3.3 Variabilità in termini di tempo	84
4.4 Criticità dei risultati dell'EOA	86
CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI.....	89
BIBLIOGRAFIA	91
SITOGRAFIA.....	95

INTRODUZIONE

Il cuore è un organo muscolare che rappresenta il motore del corpo umano ed è fondamentale per mantenere costante la circolazione sanguigna. Questa pompa consente al sangue, tramite le pulsazioni, di trasportare l'ossigeno che proviene dai polmoni a tutte le cellule del corpo.

Per mantenere costante la direzione del flusso sanguigno, all'interno del cuore sono presenti le valvole cardiache che impediscono al sangue, una volta passato l'orifizio, di refluire all'indietro. Le valvole presenti sono quattro: la valvola mitrale, la valvola tricuspide, la valvola aortica e la valvola polmonare.

Il corretto funzionamento delle valvole viene a mancare quando emergono o l'insufficienza o la stenosi. In questo lavoro è stata posta l'attenzione sulla stenosi aortica.

Inizialmente è stato fissato un quadro generale focalizzato sul cuore e sulla valvola aortica, definendone l'anatomia, il funzionamento e le possibili patologie. Inoltre, sono state ricercate le informazioni generali relative alla patologia stenotica cercando di capire chi fossero quei pazienti maggiormente esposti, anche in base all'età e al sesso.

In secondo luogo, è stata considerata la gravità della stenosi, aspetto fondamentale per capire che tipologia di intervento proporre ai pazienti; un tema centrale è stato quello inerente alle metodiche che permettono di classificare la patologia stenotica: l'ecocardiografia trans-toracica, trans-esofagea, ecocardiografia con Doppler e cateterismo cardiaco. Analizzando uno studio di letteratura svolto in vivo su maiale si è arrivati alla conclusione che le diverse metodiche generano dei risultati differenti, cosa assolutamente non trascurabile vista la loro importanza per classificare in modo corretto la severità.

In letteratura è stato semplificato un modello per rappresentare in modo intuitivo ma rigoroso la stenosi e il salto di pressione trans-valvolare netto istantaneo che ne consegue ("Francesca Maria Susin, 2019 - *Complete Unsteady One-Dimensional Model of the Net Aortic Pressure Drop*"). Il modello è richiamato poi nel capitolo 2.

Successivamente, la tesi è concentrata sull'analizzare il tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) studiando la sua variabilità secondo il tempo, la posizione e l'ellitticità e ricavando per ciascuna delle tre variabili il legame con il diametro dell'LVOT misurato da Doppler.

Nel capitolo 4 infine è stato sviluppato e implementato un metodo semi-automatico per l'estrazione dei profili di velocità da immagini Doppler, e la determinazione del battito medio in aorta e in ventricolo, rispettivamente. Il metodo è stato applicato alle misure effettuate su cinque pazienti con stenosi aortica congenita in età pediatrica, al fine di calcolare il comportamento nel tempo dell'area orificiale effettiva.

Per uno dei cinque pazienti si è anche valutato l'effetto sulla EOA della variabilità nel tempo e nello spazio del diametro dell'LVOT, cosicché dell'ellitticità della sua area.

Il commento critico dei risultati ottenuto ha infine portato a delineare i limiti del lavoro e i possibili sviluppi futuri.

CAPITOLO 1

ANATOMIA DEL CUORE E DELLA VALVOLA CARDIACA

1.1 Caratterizzazione del cuore

Il cuore è un organo fondamentale per la circolazione sanguigna, è il motore del corpo perché permette di portare l'ossigeno che proviene dai polmoni a tutte le cellule, ai tessuti e organi e in contemporanea consente di scambiare l'anidride carbonica che è lo scarto dell'attività metabolica delle cellule.

È un organo cavo che ha la forma conica, è posizionato al centro della gabbia toracica, nel mediastino, ovvero lo spazio tra i due polmoni.

Il cuore è un organo muscolare striato che funziona in modo autonomo, è formato da tre tonache muscolari sovrapposte; la più esterna è il pericardio che è una membrana sierosa mentre la più interna è l'endocardio che è caratterizzato dalla presenza di cellule epiteliali. Il muscolo che si trova al centro tra le due membrane si chiama miocardio ed è involontario quindi si contrae e si rilassa indipendentemente dalla volontà dell'uomo.

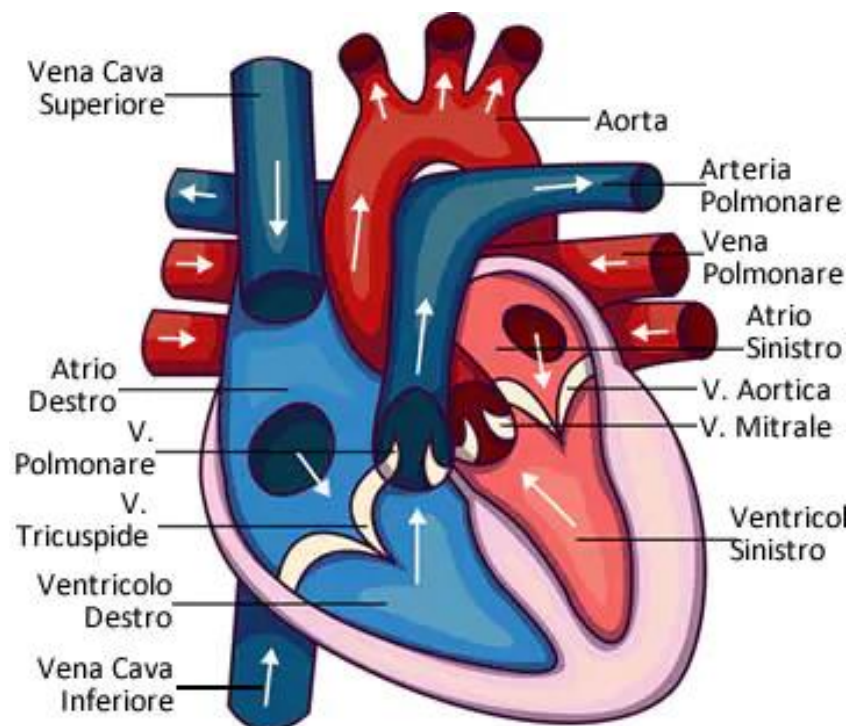


Figura 1: Anatomia del cuore

Il cuore, come si osserva dalla figura 1, si suddivide in due parti verticali, destra e sinistra e in due parti orizzontali, superiore e inferiore.

Le parti superiori destra e sinistra sono chiamate atri che ricevono il sangue dalla circolazione, mentre quelle inferiori sono chiamate ventricoli che spingono il sangue nelle arterie. Le due parti del cuore, atri e ventricoli, sono in grado di comunicare tra di loro grazie alla presenza delle valvole.

Nel cuore sono presenti in totale quattro valvole:

- Valvola tricuspide: è formata da tre cuspidi e consente di separare l'atrio destro dal ventricolo destro
- Valvola bicuspidale: separa atrio e ventricolo sinistro ed è formata da due cuspidi
- Valvola aortica: è posizionata tra ventricolo sinistro e aorta
- Valvola mitrale: si trova tra il ventricolo destro e il tronco polmonare

Le valvole cardiache sono caratterizzate da lamine fibrose sottili ma resistenti che seguono le pulsazioni del cuore; quindi, si aprono e si chiudono ad ogni battito cardiaco.

Queste valvole sono importanti perché consentono al sangue di essere unidirezionale, ovvero una volta oltrepassato l'orifizio il sangue non è in grado di refluire all'indietro prevenendo in questo modo il reflusso.

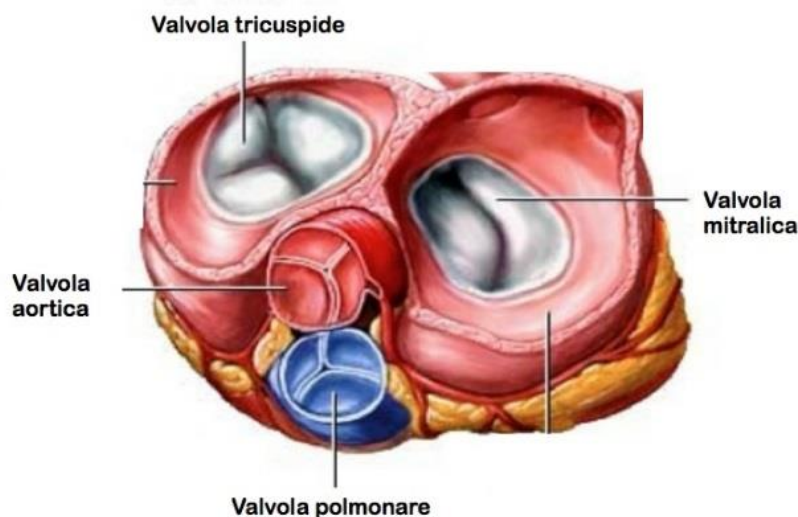


Figura 2: Valvole cardiache

Nell'atrio destro del cuore si immettono tre vene: la vena cava superiore, la vena cava inferiore e la grande vena coronarica; in quello di sinistra invece sboccano le vene polmonari che portano il sangue ossigenato. Dal ventricolo di destra parte l'arteria polmonare, vaso sanguigno interessato al trasporto del sangue ricco di anidride carbonica, mentre da quello di sinistra parte l'aorta che è l'arteria più grande del corpo.

1.2 Valvola aortica

Come è stato detto nel paragrafo precedente, nel cuore esistono quattro valvole. La valvola di nostro interesse è la valvola aortica; è detta semilunare perché ricorda la forma di una semiluna, è posizionata tra l'aorta e il ventricolo sinistro ed è fondamentale per avere il flusso sanguigno unidirezionale.

1.2.1 Anatomia

La valvola aortica è caratterizzata da diversi elementi anatomici:

- L'anello valvolare che circonda l'orifizio. L'orifizio nell'adulto ha un valore compreso tra 2,5 e 3,5 cm² mentre per il diametro si ha un valore pari a 20 mm.
- L'anello fibroso è un corpo che è interposto tra l'orifizio della valvola aortica e i due orifizi della valvola tricuspide e bicuspidale.
- La radice aortica è l'anello che congiunge la valvola al ventricolo.
- Tre cuspidi (lambi) di forma semilunare. Queste cuspidi presentano tessuto connettivo lasso con fibre di collagene ed elastina che conferisce la capacità di tornare alla forma originale dopo uno sforzo, non presentano però tessuto vascolarizzato, nervoso e muscolare. Sono proprio le cuspidi che impediscono il reflusso di sangue una volta che la valvola si chiude, queste sono:
 - Cuspide destra: da cui l'ostio della coronaria destra
 - Cuspide sinistra: da cui l'ostio della coronaria sinistra
 - Cuspide non coronarica: da cui non emergono osti
- I seni di Valsava o seni aortici sono tre convessità che appartengono a ciascun lembo che la valvola aortica possiede, e insieme a questi formano delle sacche che consentono di far fluire il sangue mediante piccoli orifizi presenti nel seno aortico destro e sinistro.
- La giunzione seno-tubolare è il punto in cui la valvola si unisce all'aorta ascendente.



Figura 3: Anatomia della valvola aortica

1.2.2 Funzionamento

La valvola aortica permette di separare il ventricolo sinistro dall'aorta in modo tale che il sangue abbia un flusso unidirezionale; quindi, la sua funzione principale è quella di prevenire il reflusso.

Il ciclo cardiaco dura 0,8 secondi ed è composto da due fasi differenti:

- **SISTOLE:** è la capacità del ventricolo sinistro di contrarsi isovolumetricamente e di espellere la gittata sistolica¹. La fase sistolica rappresenta 1/3 del ciclo cardiaco totale.
- **DIASTOLE:** è la capacità del ventricolo di rilassarsi e poi distendersi per ammettere il sangue che proviene dall'atrio sinistro grazie all'apertura della valvola mitrale. La fase diastolica rappresenta 2/3 del ciclo cardiaco totale.

Durante la fase di contrazione la valvola aortica si apre e questo consente al sangue di raggiungere la periferia grazie alla presenza dell'arteria aorta; durante la fase di rilassamento la valvola aortica si chiude per svolgere quella che è la sua funzione principale, ovvero per consentire al sangue un andamento unidirezionale.

La capacità della valvola di aprirsi e chiudersi è guidata dalla differenza tra la pressione del ventricolo e quella dell'aorta, si è in presenza quindi di un gradiente di pressione; quando nel ventricolo sinistro la pressione è più alta rispetto a quella nell'aorta la valvola si apre e l'aumento di questa pressione dipende dalla contrazione sistolica ventricolare, quando la contrazione termina e il sangue si trova nell'aorta la pressione invece è superiore rispetto a

¹ La gittata sistolica è il volume di sangue pompato dal ventricolo sinistro in una singola contrazione.

quella del ventricolo e questo unitamente all'azione dinamica del flusso porta alla chiusura della valvola.

1.2.3 Patologie

Come tutte le valvole cardiache anche la valvola aortica può non funzionare correttamente e quindi può causare problemi, di piccola o grossa entità, al paziente. Questa valvola può non funzionare a causa di una malattia congenita e quindi presente sin dalla nascita oppure, come nella maggior parte dei casi succede, può verificarsi con l'avanzamento dell'età, in questo caso si parla di malattia acquisita.

Le due patologie che possono colpire la valvola aortica sono la stenosi aortica e l'insufficienza.

La stenosi aortica rappresentata in figura 4, è una riduzione dell'orifizio, quindi una riduzione della capacità di apertura della valvola che costituisce una riduzione del passaggio di flusso sanguigno in uscita dal ventricolo sinistro. È una patologia che può essere di natura congenita nel caso in cui la valvola aortica nasca con due soli lembi al posto che tre, oppure di natura degenerativa, nel caso in cui i lembi valvolari si ammalino.

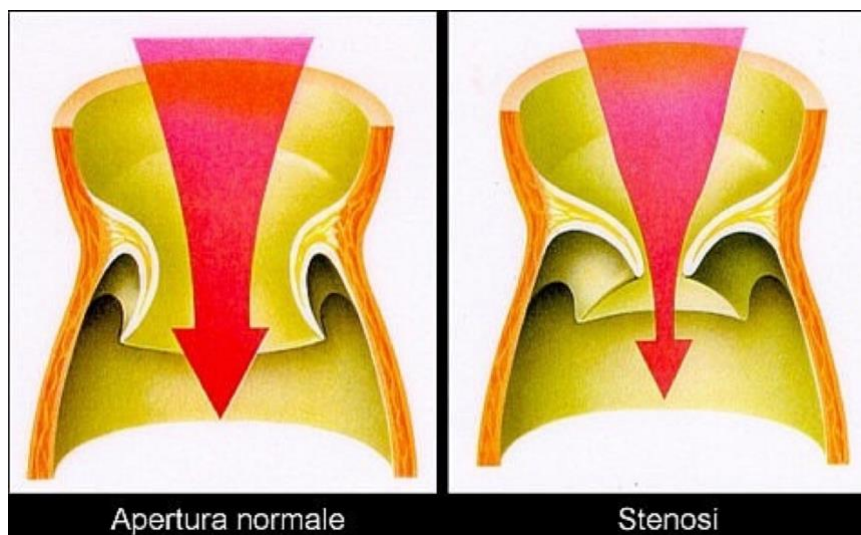


Figura 4: Stenosi aortica

L'insufficienza aortica si verifica quando il sangue non ha flusso unidirezionale durante la diastole, quando la valvola non si chiude completamente una parte del sangue pompato dal ventricolo sinistro ritorna indietro e quindi si verifica il rigurgito dall'aorta verso il ventricolo sinistro. Questa patologia può essere causata da diversi aspetti:

- dalla degenerazione della valvola
- dalla dilatazione della radice aortica
- dalla febbre reumatica
- dall'endocardite
- dalla dissezione della radice aortica
- dalle patologie del tessuto connettivo

Quando si è in presenza di insufficienza aortica il trattamento migliore è la riparazione della valvola oppure la sua sostituzione (Aortic Valve Replacement - AVR). La tipologia di intervento a cui deve essere sottoposto il paziente viene scelta dal medico in base alla classe funzionale a cui appartiene la malattia, questa classificazione è proposta dalla New York Heart Association (NYHA) e alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro. La classificazione NYHA è la seguente:

- CLASSE I: nessuna limitazione, l'attività fisica non genera astenia, dispnea e palpitazioni.
- CLASSE II: lieve limitazione dell'attività fisica perché causa affaticamento, dispnea, palpitazioni o angina.
- CLASSE III: grave limitazione dell'attività fisica perché si è in presenza di sintomi più gravi rispetto alla classe precedente.
- CLASSE IV: incapacità di svolgere qualsiasi attività fisica, i sintomi sono presenti a riposo e ogni singolo movimento aumenta i disturbi in maniera grave.

Le classi III e IV sono quelle che richiedono necessariamente la sostituzione della valvola (AVR).

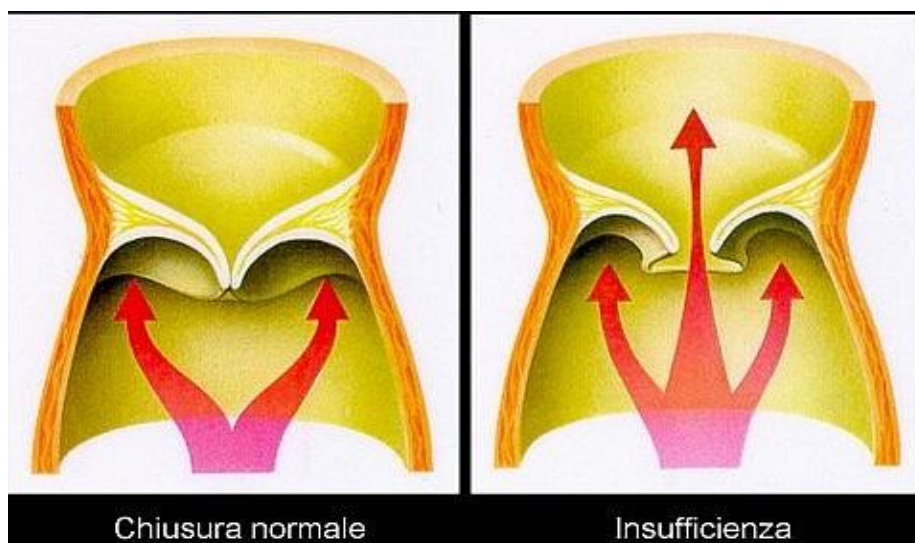


Figura 5: Insufficienza aortica

Questa patologia può essere acuta causando lo scompenso cardiaco nel paziente e quindi la sua morte, oppure può essere cronica ovvero il paziente va incontro ad una lenta e progressiva riduzione delle funzioni cardiache. Il secondo caso descritto, patologia cronica, è quella più interessante da studiare dal punto di vista biomedico.

1.2.3.1 Stenosi aortica

La stenosi aortica è una valvulopatia, ovvero una patologia della valvola cardiaca, che colpisce la valvola aortica ed è caratterizzata da un'ostruzione al passaggio del flusso sanguigno dal ventricolo sinistro a tutti gli organi e tessuti, in quella che viene definita circolazione sistemica². La presenza della stenosi aortica è un ostacolo per il flusso sanguigno che parte dal ventricolo sinistro, quest'ultimo infatti compie uno sforzo molto elevato per spingere il sangue in aorta e questo sforzo causa un elevato ispessimento della parete muscolare e il potere contrattile va incontro all'indebolimento.

Esistono quattro possibili tipi di stenosi aortica:

- **STENOSI VALVOLARE AORTICA:** si trova a livello della valvola aortica, è la forma più frequente ed è quella di nostro interesse. Questa tipologia può essere reumatica, congenita o arteriosclerotica ed è quella che maggiormente causa la calcificazione provocando l'indurimento del tessuto e di conseguenza la difficoltà del sangue nel fluire.
- **STENOSI SOTTO-VALVOLARE:** si trova sotto la valvola aortica, è di origine congenita e si tratta di un ispessimento fibroso alla fine del ventricolo sinistro, a livello della camera di eiezione.
- **STENOSI SOPRA-VALVOLARE:** si trova sopra la valvola aortica, è sempre di origine congenita ed è la forma meno frequente.
- **STENOSI A LIVELLO DELLA CAMERA DI EFFLUSSO DEL VENTRICOLO SINISTRO:** questa tipologia è dovuta alla presenza di un aumento del volume di un organo causato dall'aumento del volume cellulare che caratterizza l'organo in questione.

² La circolazione sistemica è il sistema di vasi che porta il sangue pompato dal ventricolo sinistro a tutti gli organi e tessuti. Il sangue, ricco di ossigeno, parte dal ventricolo sinistro passa per l'aorta e raggiunge tutto il corpo.

CAPITOLO 2

STENOSI VALVOLARE AORTICA

2.1 Epidemiologia

L'epidemiologia è la scienza che consente di studiare qual è l'incidenza della malattia, quanto tempo resta in gioco, qual è la sua prevalenza nella popolazione in un determinato periodo temporale ed inoltre, studia anche dove emerge la malattia: il luogo dal punto di vista geografico e le caratteristiche degli individui malati (sesso, età).

La malattia della stenosi aortica colpisce sia i soggetti in età avanzata che soggetti pediatrici; nel Nord America e in Europa Occidentale, questa valvulopatia colpisce principalmente gli individui in età avanzata (età superiore ai 60 anni) a causa della presenza di calcificazione sulle cuspidi. Dal momento che in questo lavoro di tesi si elaborano misure di stenosi aortica congenita, con riferimento all'età dei pazienti si deve distinguere tra:

- **Età neonatale:** si tratta di una malformazione valvolare grave fin dalla nascita e di conseguenza questi pazienti devono essere immediatamente ricoverati in un ospedale specializzato e trattati.
- **Età pediatrica:** la valvulopatia è presente fin dai primi giorni dopo la nascita ma il soggetto rimane asintomatico anche a lungo; infatti, l'età mediana a cui si è diagnosticata la valvola aortica bicuspidale, ad esempio, è di quattro anni (era già presente ma in modo asintomatico). I sintomi iniziano ad apparire nel momento in cui la stenosi diventa più critica.

La stenosi aortica congenita colpisce 6/8 bambini su 1000 e da questo dato si capisce che è una malattia molto rara in questa categoria di pazienti, si verifica più frequentemente nei soggetti maschi che nelle femmine con un rapporto compreso tra 3:1 e 5:1.

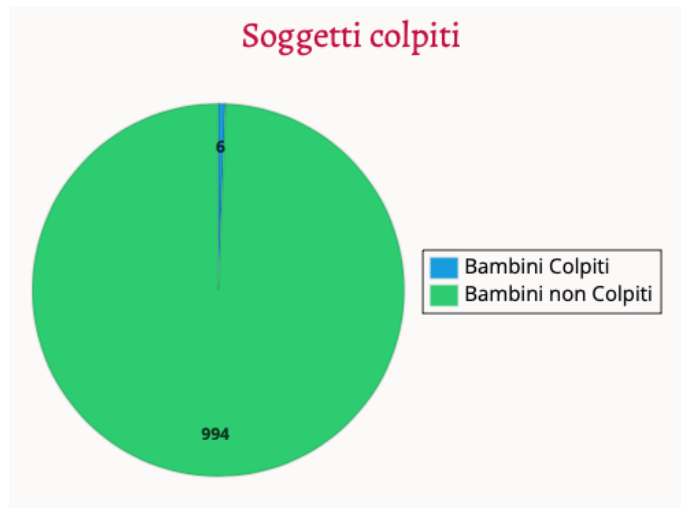


Grafico 1: Soggetti colpiti

Lo studio “*Programma Medicaid dello Stato della Carolina del Sud e con diagnosi di valvola aortica bicuspid*” comprendeva 14.496 pazienti e di questi il 22% era afroamericano e il 61,1% di sesso maschile. Il tasso di prevalenza della valvola aortica bicuspid, che è la malattia più frequente della valvola aortica, a 15 anni era del 2%.

Un'altra caratteristica fondamentale da osservare quando si studia l'epidemiologia è l'incidenza, ovvero quanto spesso la malattia che si prende in considerazione compare negli individui e per quanto riguarda la stenosi aortica si può osservare dalla figura 6 che ha un valore basso.

Condition		Incidence
VSD	Ventricular septal defect	32%
PDA	Patent arterial duct	12%
PS	Pulmonary stenosis	8%
CoA	Coarctation of the aorta	6%
ASD	Atrial septal defect	6%
TOF	Tetralogy of Fallot	6%
AS	Aortic stenosis	5%
TGA	Transposition of the great arteries	5%
HLHS	Hypoplastic left heart syndrome	3%
	Hypoplastic right heart syndromes	2%
AVSD	Atrioventricular septal defects	2%
	Truncus arteriosus (common arterial trunk)	1%

Figura 6: Incidenza della stenosi aortica

2.2 Eziologia

L'eziologia è la scienza che studia le cause delle malattie, per capire quali che sono le cause della stenosi si deve fare una distinzione a seconda se la malattia si sviluppa in età pediatrica e in età neonatale oppure se colpisce i soggetti adulti. È molto importante studiarla perché questa malattia se non viene trattata può essere fatale.

In età matura si può avere:

- **STENOSI da CALCIFICAZIONE:** la calcificazione è una delle cause più comuni della stenosi aortica, infatti, causa più del 50% del restringimento dell'orifizio impedendo al flusso sanguigno di fluire correttamente. Questa calcificazione è dovuta ai depositi di calcio che si posizionano a livello della valvola aortica causando l'ispessimento del tessuto e la fusione delle cuspidi. La presenza di questi depositi di calcio combinati alla turbolenza del flusso ematico possano compromettere, nel lungo periodo, tutte le funzioni della valvola. Il grado di calcificazione aumenta con l'età, nei pazienti con un'età compresa dai 65 ai 74 anni si verifica nel 20% dei casi, mentre negli anziani di età superiore agli 84 la percentuale è nettamente superiore, infatti raggiunge il 48%. Negli anziani il restringimento dell'orifizio è dovuto ad un'inflammazione e all'accumulo lipidico che crea lembi molto rigidi e in contemporanea si ha una riduzione della velocità di apertura e chiusura dei lembi valvolari durante la fase di contrazione, cioè la fase di eiezione sistolica.

Per quanto riguarda invece lo sviluppo della malattia in età infantile/neonatale le cause possono essere due:

- **STENOSI da MALFORMAZIONI CONGENITE:** si tratta di malformazioni che avvengono nel grembo della mamma quando il feto si sta sviluppando. La maggior parte delle anomalie si sviluppano tra l'ottava e la tredicesima settimana di gravidanza e possono essere causate da diversi fattori come, ad esempio, degli errori a livello del codice genetico, dei disturbi cromosomici quindi la mancanza totale o parziale di parti del codice genetico o l'esposizione a farmaci o sostanze come la metanfetamina o l'utilizzo di marijuana. Anche sostanze particolari inalate nell'ambiente possono causare compromissione nella crescita del feto (piombo, mercurio, radiazioni ionizzanti, protossido di azoto e piccoli solventi).

- **STENOSI da ORIGINI REMUATICHE:** questa stenosi è causata da un'infezione alla gola che è molto comune nell'età infantile e generalmente è causata dallo Streptococco che è un batterio che causa infezioni nell'uomo, colpisce i bambini dai 5 ai 15 anni a livello della faringe e delle tonsille. Questa stenosi è maggiormente presente nei paesi sottosviluppati a causa della mancanza di farmaci per indebolire sempre di più queste infezioni che possono, alla lunga, essere mortali.

2.3 Caratteristiche morfo-anatomiche e tissutali

Studiato il quadro generale della stenosi aortica è importante valutare nel dettaglio quali sono le caratteristiche morfologiche, anatomiche e tissutali che caratterizzano questa valvulopatia.

È fondamentale conoscere diversi aspetti per la valutazione e la morfologia dell'apparato valvolare:

- Numero di cuspidi
- Presenza di fibrosi/calcifichiazioni
- Valutazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT)
- Valutazione dell'aorta ascendente

Facendo la valutazione degli aspetti elencati sopra, il medico capisce immediatamente se si è in presenza di una malformazione della valvola aortica e quindi se si è in presenza di stenosi.

Un'anormalità che può causare la stenosi è la bicuspidia, ovvero una valvola aortica che è caratterizzata da due cuspidi al posto che tre come dovrebbe essere. La valvola aortica bicuspidica è una delle cardiopatie congenite più comuni ed è una patologia che è caratterizzata dalla presenza di due lembi valvolari di diverse dimensioni, fusi tra di loro che creano una cuspidica più grande.

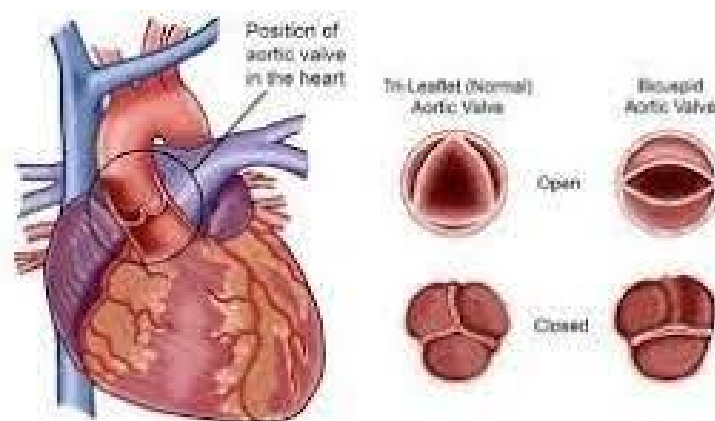


Figura 7: Valvola aortica bicuspidica

Oltre ai due lembi la bicuspidia, nella maggior parte dei casi, presenta un rafe che è una “commisura abortita” o più semplicemente la regione di fusione tra le due cuspidi e al di sotto non è presente lo spazio triangolare inter-cuspidale che si dovrebbe creare durante lo sviluppo del feto in gravidanza.

I lembi sono costituiti da tessuto connettivo lasso con fibre di collagene ed elastina, in compenso però non hanno controllo nervoso e muscolare.

Esistono diversi tipi di bicuspidia:

- La tipologia più frequente è la fusione tra coronarica destra e sinistra, rappresenta il 60-70% dei casi.
- La seconda tipologia è la fusione tra la coronarica destra e la non coronarica e rappresenta il 10-15% dei casi.
- La terza tipologia, meno frequente perché rappresenta il 5% dei casi, è data dalla fusione tra la coronarica sinistra e la non coronarica.

Nella figura sottostante, figura 8, a sinistra è rappresentata la tipologia più frequente mentre a destra è rappresentata il secondo tipo descritto [11].

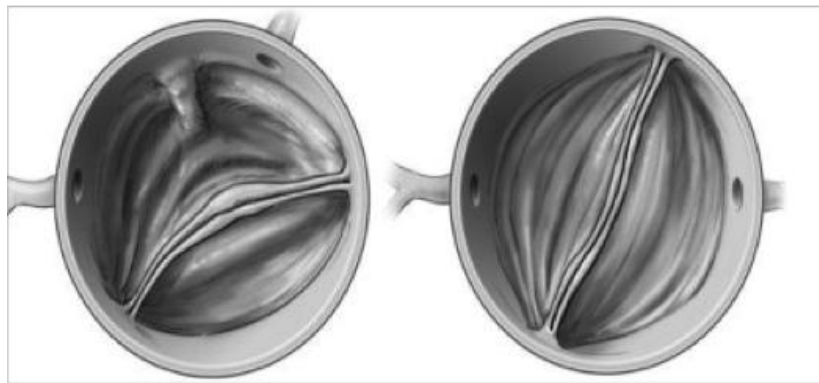


Figura 8: Tipologie di bicuspidia

Secondo quanto trovato in letteratura dagli studi di Roberts, Angelini e Sabet si possono distinguere due varianti: la variante antero-posteriore in cui la fusione avviene tra la cuspidi coronarica destra e la coronarica sinistra mentre la fusione tra cuspidi coronarica destra e la non coronarica dà origine alla variante latero-laterale o destro-sinistra, in cui gli osti coronarici sono posizionati sui versanti opposti dell’orifizio valvolare.

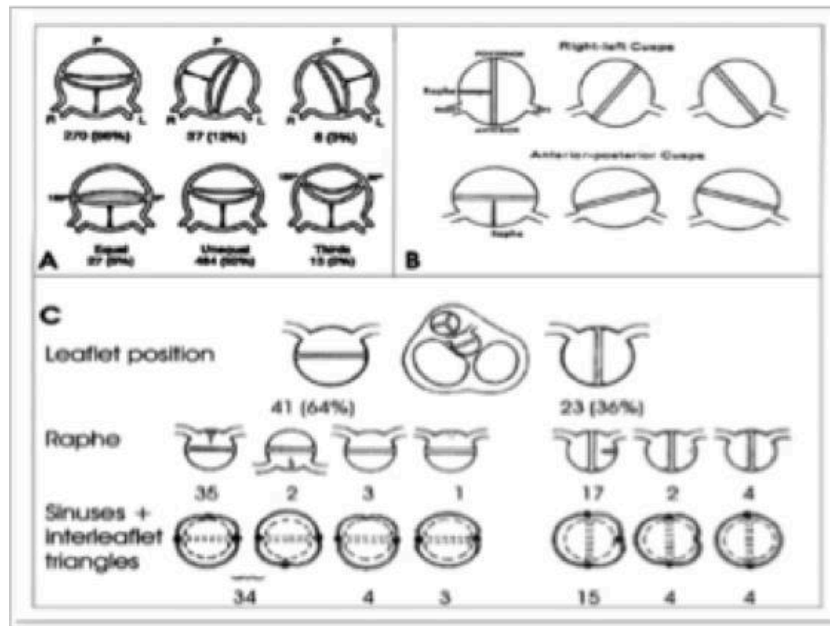


Figura 9: Classificazione

Nella figura 9, sono presenti i sistemi di classificazione di una valvola bicuspid, ovvero la posizione delle cuspidi e del rafe, le dimensioni relative alle cuspidi così come il numero dei seni e dei triangoli inter-cuspidali [1].

La bicuspidia è caratterizzata anche dalla presenza di uno stress anomalo che causa un rimodellamento del tessuto a livello del rafe e la degenerazione e dissezione del lembo. Inoltre, possono esserci anche delle variazioni geometriche, le quali influenzano le sollecitazioni dei foglietti. Ad esempio, in letteratura è stato riscontrato che la presenza del rafe comporta un aumento significativo delle sollecitazioni come si vede dalla figura sottostante.

La bicuspidia può essere causata da uno stress meccanico e da uno shear stress³ basso. La forza tangenziale è maggiormente presente nella cuspidi non coronarica perché presenti gli osti coronarici. Le sollecitazioni sono maggiori laddove le cuspidi si fondono; infatti, nella figura 10 si nota il colore rosso vicino alle commissure [3].

³ Lo shear stress è una forza tangenziale del flusso sanguigno che scorre sulle pareti dei vasi sanguigni.

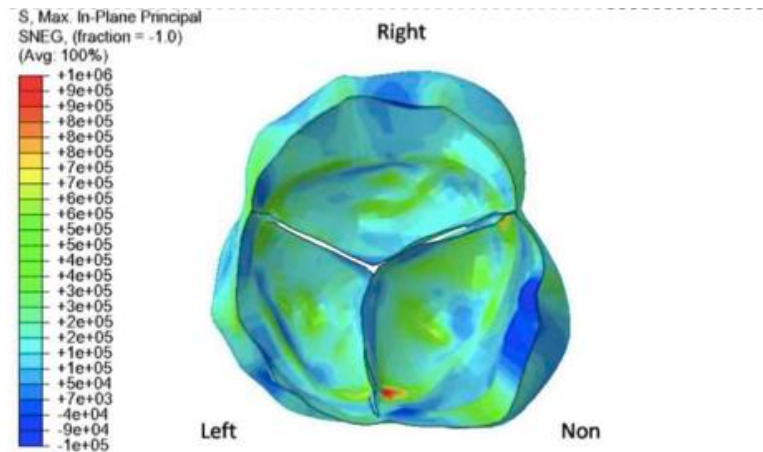


Figura 10: Valvola tricuspide completamente chiusa [3]

Quando si studia questa valvulopatia e in generale l'apparato valvolare è necessario conoscere dove sono posizionate le sollecitazioni massime, sia in una configurazione completamente aperta, che consente il passaggio di sangue, sia nella configurazione completamente chiusa che impedisce il reflusso di sangue.

Nello studio "Paul N. Jermhov et al, 2010 - *Effect of Geometry on the Leaflet Stresses in Simulated Models of Congenital Bicuspid Aortic Valves*" è stata confrontata una valvola aortica tricuspide (b), come dovrebbe essere nella realtà, con quattro modelli di valvola aortica bicuspidale (a); questo confronto è stato necessario per dimostrare che le variazioni geometriche della valvola aortica influenzano le sollecitazioni.

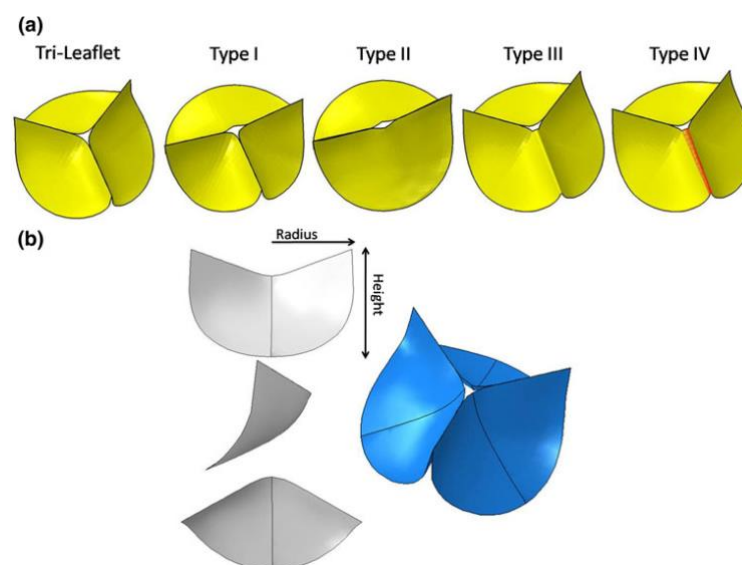


Figura 11: Modelli di valvole usati nello studio [8]

Successivamente sono state studiate le distribuzioni delle sollecitazioni.

Nella configurazione completamente aperta (figura 12) le sollecitazioni maggiori sono presenti in corrispondenza dei lembi, questa elevata sollecitazione causa poi l'indurimento del tessuto e di conseguenza la difficoltà del sangue a fluire correttamente.

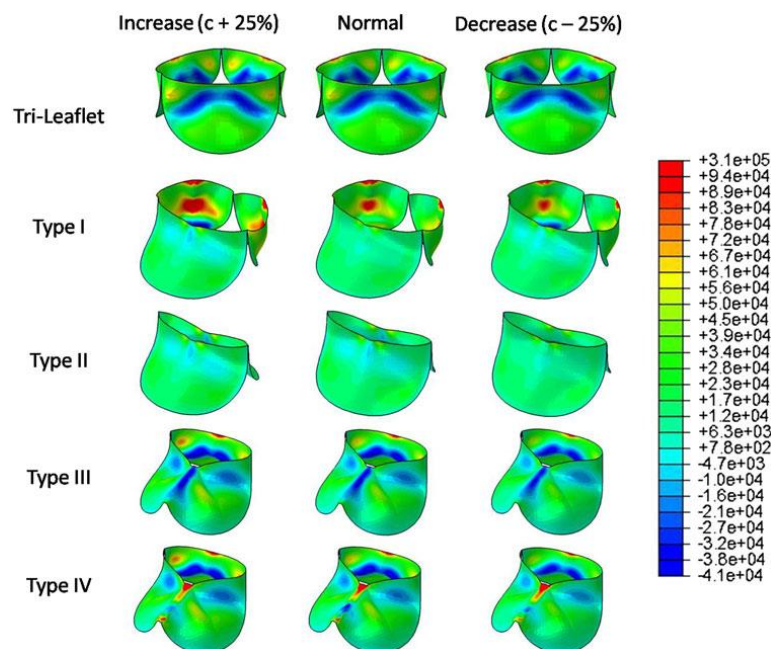


Figura 12: Configurazione completamente aperta [8]

Lo stesso studio è stato effettuato anche per la configurazione completamente chiusa (figura 13) e anche qui, come volevasi dimostrare, le sollecitazioni più elevate sono presenti a livello dei lembi causando l'indurimento del tessuto.

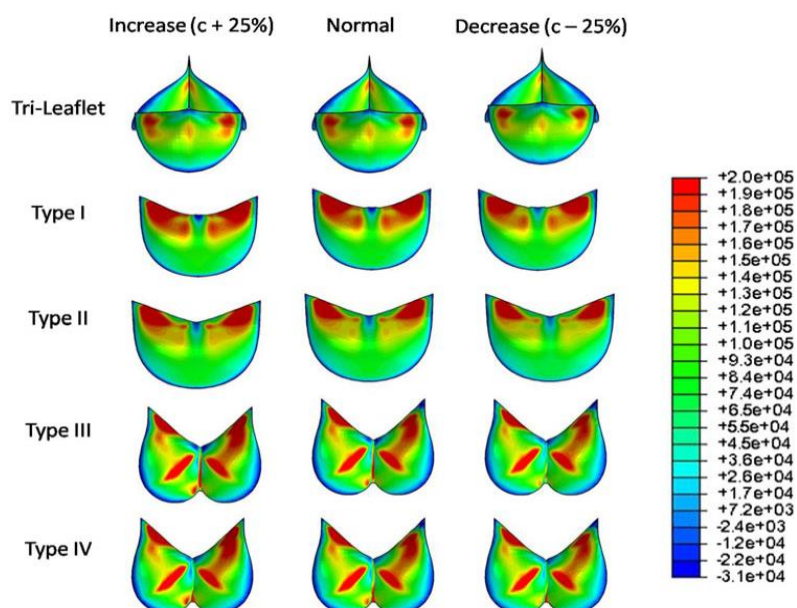


Figura 13: Configurazione completamente chiusa [8]

2.4 Severità della stenosi aortica

È fondamentale valutare la severità della stenosi aortica perché sulla base della gravità della malattia il medico capisce come intervenire.

La severità della stenosi viene valutata mediante cateterismo cardiaco o ecocardiografia. Il secondo esame è considerato il Gold Standard perché è efficiente e consente di controllare la morfologia di tutte le strutture cardiache mediante l'utilizzo di onde sonore ad alta frequenza, queste vengono fatte rimbalzare sui globuli rossi permettendo in questo modo di misurare la velocità di un determinato vaso sanguigno.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia trans-toracica (TTE) è un esame non invasivo o minimamente invasivo che costituisce il Gold Standard per la diagnosi della stenosi aortica in modo da consentire una classificazione corretta dell'entità della stessa sulla base dei dati che si ottengono.

Questo esame richiede l'utilizzo di un trasduttore (o sonda) che viene posizionato sul torace del paziente attraverso cui è possibile determinare l'eventuale presenza di ispessimento, calcificazione, la ridotta apertura in fase sistolica dei lembi e l'ipertrofia del ventricolo sinistro. È un esame semplice e allo stesso modo completo per identificare diverse valvulopatie che convivono con la stenosi aortica, come ad esempio l'insufficienza mitralica o aortica. Oltre alle immagini che vengono direttamente proiettate sul monitor del medico che effettua l'esame, la TTE consente in contemporanea di ottenere le dimensioni dell'aorta ascendente e anche la misura della frazione di eiezione (FE), ovvero la capacità delle camere cardiache di contrarsi.

La ridotta apertura dei lembi o l'ostruzione dell'orifizio possono essere determinate anche mediante ecocardiografia trans-esofagea (TEE), la quale viene utilizzata nel caso in cui l'ecocardiografia trans-toracica non dia risultati attendibili e infatti per questo motivo viene definito 'esame di secondo livello'. In questo caso la procedura rispetto alla TTE è leggermente diversa; infatti, viene introdotta una sonda nel canale orofaringeo del paziente ed è considerato più dettagliato proprio perché c'è uno stretto contatto tra esofago e cuore.

L'obiettivo principale del medico è classificare la stenosi aortica, per avere un'individuazione ottimale è molto importante utilizzare l'ecocardiografia trans-toracica con doppler (eco-doppler) perché consente di valutare l'area effettiva valvolare, tramite ecocardiografia, e i gradienti pressori medio e massimo trans-valvolari ricavati attraverso la misurazione doppler ad onda continua. Il doppler ad onda continua (CW) si differenzia da quello pulsato (PW) perché nel primo caso il trasduttore è caratterizzato dalla presenza di due cristalli montati sullo

stesso supporto, uno che emette e l'altro che riceve in modo continuo e come risultato creano un'oscillazione costante. Nel doppler pulsato (PW) invece l'emissione non è continua ma fasica perché il trasmettitore e il ricevitore sono caratterizzati esclusivamente da un unico cristallo.

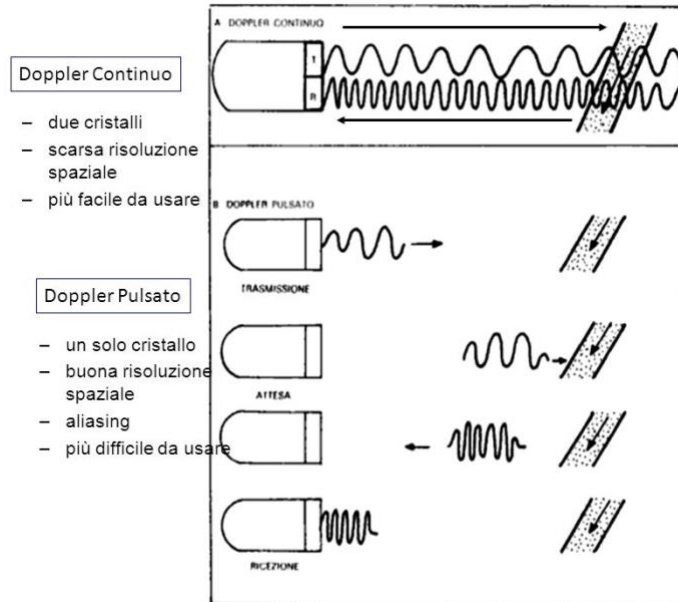


Figura 14: Doppler continuo (CW) e Doppler pulsato (PW)

Il Doppler consente di identificare il gradiente massimo istantaneo che avviene durante l'eiezione ventricolare, questo parametro è fondamentale da valutare nel tempo perché permette di valutare la progressione della patologia stenotica. Questo effetto misura le variazioni di frequenza tra fascio incidente e fascio riflesso da un corpo in movimento (rappresentato dall'insieme di globuli rossi) e questa variazione è correlata alla velocità e alla direzione dell'elemento riflettente. In ambito clinico questa tecnica consente di misurare la velocità del movimento della struttura in esame.

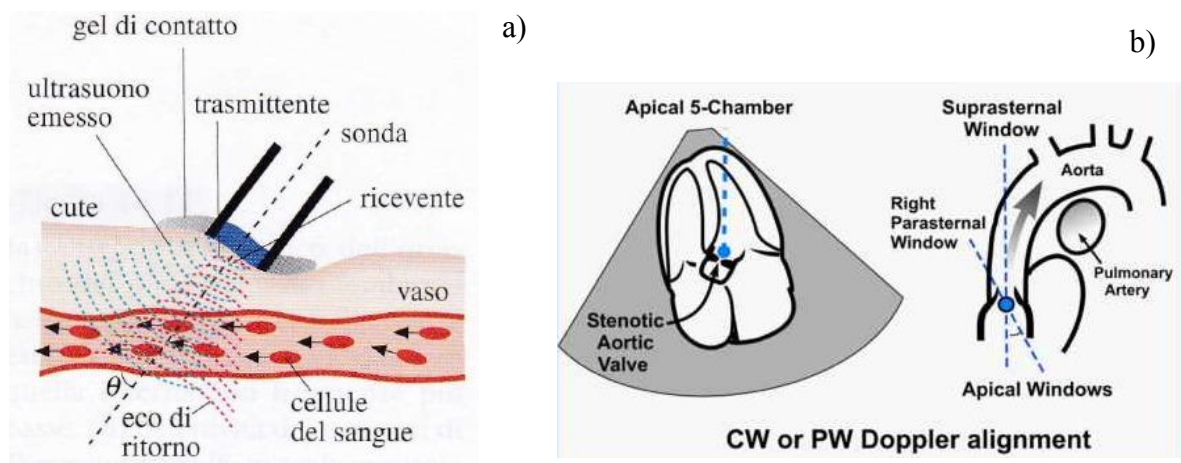


Figura 15: a) Esame doppler; b) Funzionamento doppler

Nel caso di una stenosi aortica però, il solo gradiente di pressione misurato a livello dell'orifizio non consente di avere un risultato dettagliato riguardo l'entità della patologia, perché questa non dipende in modo esclusivo dall'area dell'orifizio ma anche dal flusso che lo attraversa. A questo proposito le linee guida ESC/EACTS introducono l'area valvolare aortica (AVA) e il suo calcolo si basa sull'equazione di continuità che mette in relazione il flusso prossimale alla stenosi e il flusso attraverso la valvola:

$$A_{LVOT} V_{LVOT} = A_{AV} V_{AV} = A_{AV} VTI_{AV} \quad (1)$$

Dove:

- A è l'area
- V è la velocità di picco
- VTI è l'integrale tempo-velocità
- AV è la valvola aortica
- LVOT è l'output del ventricolo sinistro

L'European Society of Cardiology ESC del 2012 ha definito, per un maschio medio adulto, che l'area valvolare aortica esente da patologie è compresa tra 2,5 e 3,5 cm² e sulla base di questo valore è possibile distinguere tre livelli di stenosi aortica:

- **STENOSI AORTICA LIEVE:** è caratterizzata da un'area maggiore di 1,5 cm², il gradiente medio è inferiore a 25 mmHg e si ha una velocità massima inferiore ai 3 m/sec.
- **STENOSI AORTICA MODERATA:** l'area è compresa tra 1 e 1,5 cm², il gradiente medio è tra 25 e 40 mmHg e la velocità massima è compresa tra 3 e 4 m/sec.
- **STENOSI AORTICA SEVERA:** l'area è inferiore a 1 cm², il gradiente medio è maggiore ai 40 mmHg, la velocità massima è maggiore di 4 m/sec e l'indice di area valvolare è inferiore a 0,6 cm²/m².

Da questi valori si può evincere che tanto maggiore è il restringimento della valvola tanto più grave è il danno dell'attività cardiaca quindi tanto più severa sarà la patologia, inoltre più basso è il valore dell'area orificiale maggiore sarà il gradiente pressorio.

STENOSI AORTICA			
Parametro	Lieve	Moderata	Severa
Velocità del jet (m/s)	< 3.0	3.0 - 4.0	> 4.0
Gradiente medio (mmHg)	< 25	25 - 40	> 40
Area valvolare (cm ²)	> 1.5	1.0 - 1.5	< 1.0
Area valvolare indicizzata (cm ² /m ²)	> 0.9	0.6 - 0.9	< 0.6
Doppler Velocity Index			< 0.25
Ejection fraction velocity ratio	> 1.5	1.0 - 1.5	< 1.0
Resistenza valvolare aortica (dynes/s/cm ⁵)			> 280
LV% Stroke Work Loss (%)			> 25
Impedenza valvuloarteriosa (mm Hg/ml/m ²)	<3.5	3.5-4.5	>4.5

Figura 16: Severità stenosi aortica

Nonostante l'importanza della misura dell'area valvolare aortica, la sua esclusività per valutare la gravità della stenosi può portare ad errori e quindi è necessario considerare anche i profili di velocità di efflusso, il gradiente pressorio medio, la funzionalità ventricolare, l'entità della calcificazione e la grandezza e lo spessore della parete (figura 17).

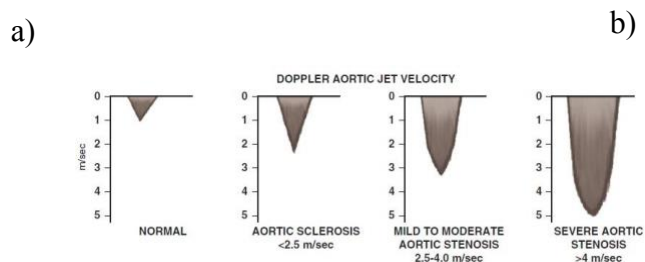
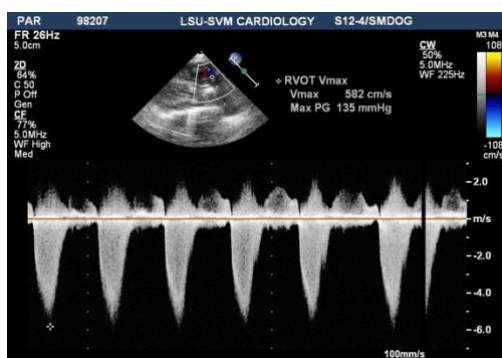


Figura 17: a) Doppler stenosi aortica; b) Velocità del getto aortico Doppler

In base alla gravità della malattia si interviene in modo differente, in questo modo è possibile evitare interventi chirurgici di riparazione o sostituzione della valvola aortica quando possibile. Le linee guida AAC/AHA 2020 stabiliscono delle regole per gestire i pazienti caratterizzati dalla presenza di malattie cardiache valvolari.

Nella figura 18 si può osservare uno schema semplice che spiega la gravità degli interventi in base alla gravità della stenosi.



Figura 18: Rischio degli interventi sulla base della gravità della stenosi

Cateterismo cardiaco

Il cateterismo cardiaco è una tecnica invasiva che consente una visualizzazione cardiaca molto accurata e consiste nell'inserire un catetere nel braccio, nell'inguine o nel collo per raggiungere il cuore; ha una precisione che supera di gran lunga l'ecocardiografia semplice e quindi è molto attiva la ricerca che si occupa di proporre modelli fluidodinamici implementabili migliori di quelli attuali.

Mediante questo esame si possono valutare contemporaneamente le pressioni del ventricolo sinistro e dell'aorta ascendente e la gittata cardiaca, inoltre consente anche il calcolo dell'area valvolare aortica (AVA).

La funzione sistolica del ventricolo sinistro viene calcolata a partire da volumi telediastolici e telesistolici e dalla frazione di eiezione (FE): nel caso di stenosi aortiche gravi la frazione di eiezione può sottostimare la funzione del cuore dovuto all'aumento del post-carico.

Questo esame è utile per determinare diverse categorie di pazienti:

- Pazienti con valvulopatie multiple.
- Pazienti giovani asintomatici con stenosi aortica congenita, in questo caso è fondamentale definire con estrema precisione l'ostruzione per valutare il tipo di intervento a cui sottoporre il paziente.
- Pazienti nei quali l'ostruzione all'efflusso può essere sotto-valvolare o sopra-valvolare.

Il cateterismo cardiaco è un esame utile per osservare i pazienti con stenosi aortica severa di età superiore o inferiore ai 35 anni che sono candidati a un trattamento chirurgico a causa di una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro.

2.5 Modello ideale della stenosi valvolare aortica

La stenosi aortica è una patologia caratterizzata da un'area dell'orifizio valvolare più piccola rispetto a quella che dovrebbe essere normalmente, ovvero in una valvola sana. Come già detto nei paragrafi precedenti, il sangue una volta che fuoriesce dal ventricolo sinistro passa attraverso l'orifizio subendo un'ostruzione e quindi una diminuzione della pressione causata dalla turbolenza a valle della valvola e proprio per questo motivo il ventricolo inizia a lavorare di più per cercare di mantenere la pressione a livelli normali.

Il modello utilizzato, rappresentato in figura 19, è un modello ideale che utilizza una corrente monodimensionale⁴ che passa attraverso un condotto circolare di diametro D . In figura 19 osserviamo anche un diametro d che rappresenta il restringimento tipico della stenosi, infatti, il flusso di sangue passa in un condotto di dimensioni minori rispetto a quello a monte, questo condotto è chiamato sezione di vena contratta.

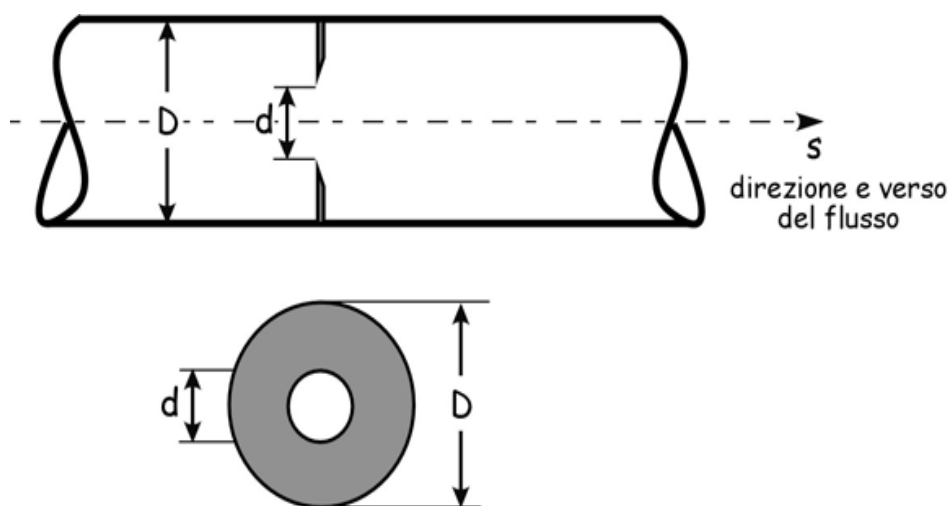


Figura 19: Rappresentazione schematica del modello

⁴ La corrente monodimensionale è un moto fluido che segue un andamento rettilineo, le velocità attraverso ogni sezione della corrente si considerano parallele all'asse. Questa tipologia di corrente ha la pressione distribuita idrostaticamente.

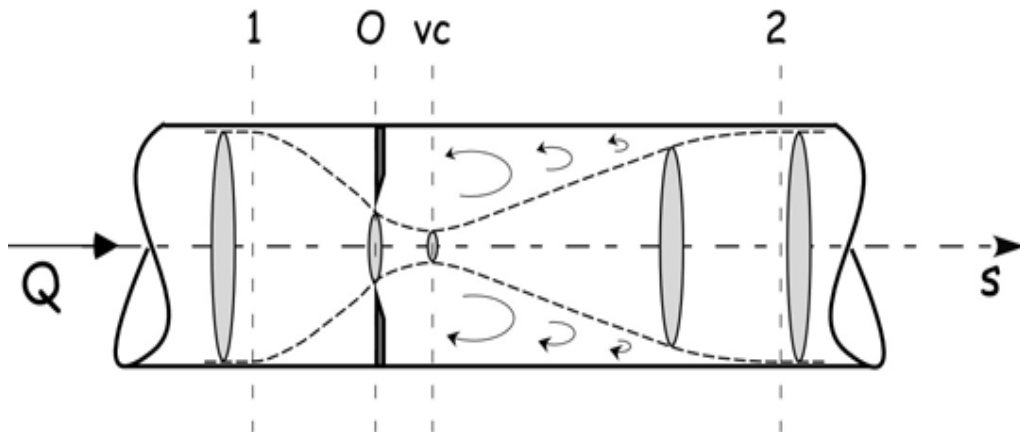


Figura 20: Comportamento della corrente

La corrente monodimensionale a monte (sezione 1) inizia a contrarsi fino a raggiungere le dimensioni dell'orifizio (quelle che è stato indicato con il diametro d); il restringimento della corrente prosegue fino a raggiungere la regione di vena contratta (sezione vc) e da questa sezione il flusso inizia gradualmente ad allargarsi arrivando fino alla sezione 2.

Le ipotesi che vengono assunte in questo modello ideale sono due:

- Fluido incomprimibile che vuol dire densità costante: $\rho = cost(s, t)$
- Condotto indeformabile che equivale a dire area costante nel tempo: $A = cost(t)$

L'equazione di continuità per un tronco di corrente è definita come segue:

$$\frac{\partial \rho Q}{\partial s} + \frac{\partial \rho A}{\partial t} = 0 \quad (2)$$

Dove ρ è la densità del fluido ($[M/L^3 - kg/m^3]$), Q è la portata fluida volumetrica della corrente ($[L^3/T - m^3/s]$), A è l'area della sezione trasversale del tronco di corrente ($[L^2 - m^2]$), s è la coordinata lungo l'asse della corrente [m] e t è il tempo [sec].

A causa delle ipotesi sopra definite l'equazione di continuità (2) può essere riscritta come:

$$Q = cost(t) \quad (3)$$

È importanti definire anche la velocità media nella sezione trasversale di una corrente

$$V = \frac{Q}{A} \quad (4)$$

e rifacendoci alla figura 20 si evince che dalla sezione 1 alla sezione vc , passando per la θ la corrente accelera e si è in presenza della massima velocità a livello della sezione di vena contratta proprio perché il diametro è più piccolo rispetto a quello a monte. Nella sezione $vc-2$, definita lunghezza di riattacco, il fluido diminuisce la sua velocità perché il diametro torna ad essere come all'inizio. Per spiegare meglio l'andamento delle velocità è possibile osservare la figura 21.

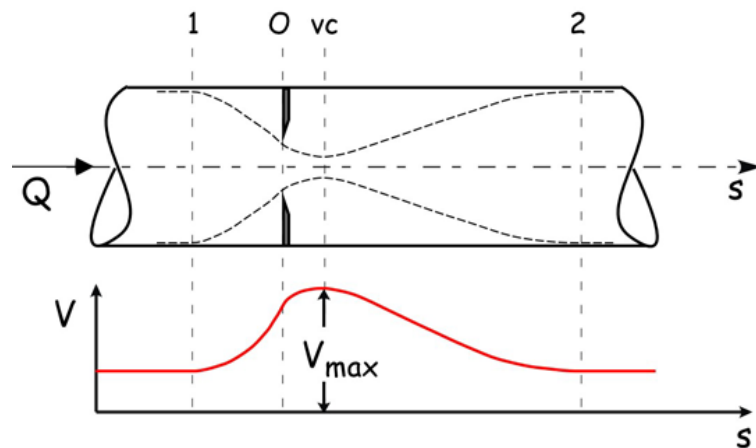


Figura 21: Andamento delle velocità

Un altro aspetto da considerare è l'andamento dell'energia che segue l'equazione di bilancio dell'energia, quest'equazione tra la sezione 1 e una generica sezione s può essere scritta come:

$$E_1 - E_s = \left(\frac{P_1}{\gamma} + h_1 + \alpha \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left(\frac{P_s}{\gamma} + h_s + \alpha \frac{V_s^2}{2g} \right) \quad (5)$$

$$= + \frac{\beta}{g} \int_1^s \frac{\partial V}{\partial T} ds + \Delta E_{1 \rightarrow s}$$

Dove:

- γ è il peso del fluido [N/m^3]
- g è l'accelerazione di gravità [m/sec^2]
- h è la quota geodetica
- α e β sono i fattori di correzione, il loro valore dipende dalla forma del profilo di velocità (se si considerano profili di velocità uniformi il loro valore sarà pari a 1).

Le ipotesi da considerare sono diverse:

- Si trascurano le differenze di quota geodetica (h) quindi si pone $h_1 = h_s$
- Il moto è stazionario, si fa riferimento all'istante in cui la velocità è massima e quindi si trascura l'accelerazione temporale
- Si trascura il contributo delle dissipazioni continue perché sono direttamente proporzionali al tratto 1-s, devono però essere tenute in conto le dissipazioni localizzate.

Nella sezione 1-vc il fluido è perfetto e quindi $\Delta E_{1 \rightarrow s} = 0$ per $s \in (1, vc)$

Nella sezione 2-vc si ha che $\Delta E_{vc \rightarrow s} \neq 0$ per $s \in (vc, 2)$

Quindi l'equazione può essere riscritta come:

$$Es = E1 \text{ per } s \in (1, vc) \quad (6.a)$$

$$Es = E1 - \Delta E_{1 \rightarrow s} \text{ per } s \in (vc, 2) \quad (6.b)$$

La minima energia viene raggiunta a livello della sezione 2.

Sempre partendo dall'equazione di bilancio dell'energia (5) si studia la pressione.

$$\frac{Ps}{\gamma} = \frac{P1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) \text{ per } s \in (1, vc) \quad (7.a)$$

$$\frac{Ps}{\gamma} = \frac{P1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) - \Delta E_{1 \rightarrow s} \text{ per } s \in (vc, 2) \quad (7.b)$$

L'andamento dell'energia (E) e del salto di pressione (p/γ) è rappresentato nella figura 22.

Nel tratto 1-vc l'energia rimane costante mentre la pressione diminuisce perché si è in presenza della conversione di energia, si passa infatti da energia di pressione a energia cinetica. La pressione più bassa si ha in corrispondenza della sezione 2 e si è in presenza quindi del massimo salto di pressione rispetto alla pressione della sezione 1. A valle della sezione di vena contratta si ha un innalzamento della pressione perché la velocità diminuisce ma non si ha il recupero

totale della pressione a causa della dissipazione dell'energia. Nella sezione 2, come si osserva anche in figura, la pressione è molto minore di quella a monte.

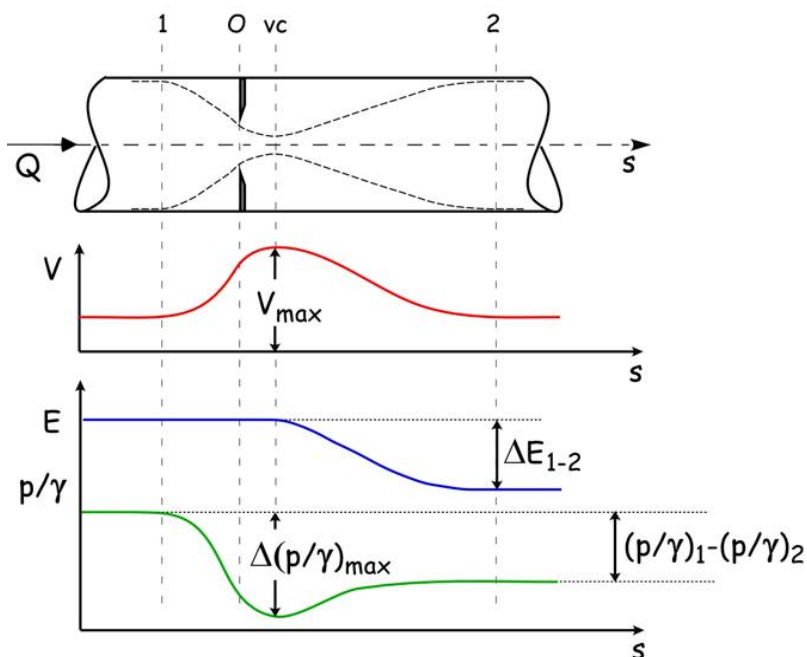


Figura 22: Rappresentazione delle velocità e del salto di pressione

2.5.1 Modello del salto di pressione trans-valvolare netto

In questo paragrafo si pone l'attenzione sul capire come funziona il meccanismo della caduta di pressione che subisce il flusso sanguigno tra la sezione 1, che è in corrispondenza al ventricolo sinistro, e la sezione 2 che corrisponde all'aorta ascendente.

In letteratura esistono diversi modelli, tra cui:

- Modello quasi stazionario
- Modello parziale non stazionario
- Modello completamente non stazionario

Il modello di interesse è quello proposto dalla prof.ssa Francesca Maria Susin nel 2019 [5], il quale consente di stimare il salto di pressione trans-valvolare netto istantaneo tenendo anche in considerazione la dinamica valvolare.

Le ipotesi necessarie da considerare sono diverse; innanzitutto, il sangue è considerato un fluido newtoniano⁵ e incompressibile ed inoltre il tubo, sede del flusso sanguigno, è considerato indeformabile, ovvero l'area è costante nel tempo ($A_1=A_2$). Considerando vere queste ipotesi, la conservazione della massa risulta essere costante in ogni tratto del tubo considerato. Oltre a queste prime ipotesi, si considera che l'area dell'orifizio vari nel tempo e quindi è necessario tenere conto sia dell'Area Effettiva dell'Orifizio (EOA) sia della lunghezza del getto (L); la prima è una variabile che dipende dal tempo mentre la lunghezza del getto dipende in modo fondamentale dalla spinta dinamica del getto stesso, infatti si può dire che la L sia direttamente proporzionale alla portata di rigurgito.

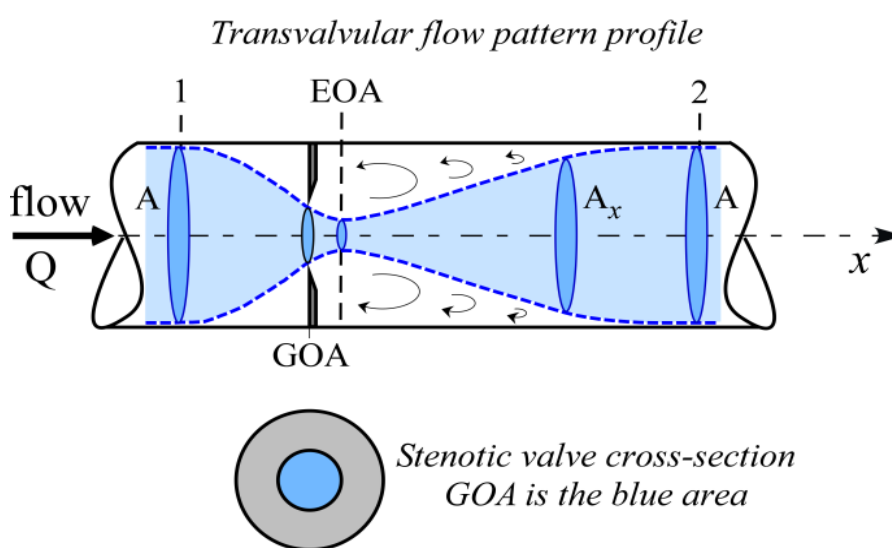


Figura 23: Rappresentazione schematica del flusso

Nella figura 23 si possono osservare due indici:

- EOA: è l'area dell'orifizio effettivo, cioè l'area della sezione di vena contratta.
- GOA: è l'area dell'orifizio geometrico, cioè l'area dell'orifizio stenotico della valvola.

Per arrivare all'equazione del salto di pressione trans-valvolare netto si può trascurare il peso del fluido nel tubo considerato circolare. La sua prevalenza (H), dipendente dal tempo, sarà:

⁵ Il fluido newtoniano è un fluido caratterizzato da una viscosità costante pur variando la velocità. È un fluido in cui gli sforzi sono direttamente proporzionali alla velocità di deformazione.

$$H = \frac{P}{\gamma} + \alpha \frac{V^2}{2g} \quad (8)$$

Dove:

- g è l'accelerazione di gravità [m/sec²]
- γ è il peso specifico [N/m³]
- p è la pressione ed è un parametro dipendente dal tempo
- V è la velocità media del flusso ed è un parametro dipendente dal tempo
- α è un fattore di correzione e tiene conto della distribuzione non uniforme della velocità su una sezione trasversale conosciuta.

La prevalenza in qualsiasi punto del tratto in cui scorre il fluido varia con la distanza lungo x (rifacendoci alla figura 21):

$$\frac{\partial H}{\partial x} = -\frac{1}{g} \beta \frac{\partial V}{\partial t} - J \quad (9)$$

Dove:

- J è la perdita di carico per unità di lunghezza del flusso
- β è un fattore di correzione e tiene conto della non uniformità della velocità

In questi casi si assumono, per semplicità, profili di velocità quasi uniformi in ogni singolo tratto del tubo circolare e in questo modo si avrà che i fattori di correzione, α e β , avranno valore unitario.

L'equazione (8) rappresenta la differenza di pressione netta $\Delta p_{netto} = (p_1 - p_2) / \gamma$ che è uguale alla differenza di prevalenza istantanea ($H_1 - H_2$), questo perché la sezione 1 ha la stessa velocità media della sezione 2 (ipotizziamo di avere $A_1 = A_2$ e $V_1 = V_2$). Facendo l'integrazione dell'equazione (9) si ottiene la differenza di pressione netta:

$$\Delta p_{netto} = H_1 - H_2 = \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial V}{\partial t} dx + \Delta H_{12} \quad (10)$$

dove $\Delta H_{12} = \int_1^2 J dx$ è la perdita di carico dovuta alla viscosità della parete. Questa perdita non è trascurabile e interessa principalmente il flusso dalla posizione dell'Effective Orifice Area alla sezione 2, quindi per questo motivo si assume $\Delta H_{12} = \Delta H_{EOA2}$.

Anche ΔH_{EOA2} è una perdita di carico e può essere ottenuta come segue:

$$\begin{aligned} \Delta H_{EOA2} &= \int_{EOA}^2 J dx \\ &= \frac{P_{EOA} - P_2}{\gamma} + \frac{V_{EOA}^2 - V_2^2}{2g} - \frac{1}{g} \int_{EOA}^2 \frac{\partial V}{\partial t} dx \end{aligned} \quad (11)$$

Arrivati a questo punto è necessario esprimere la differenza di pressione $P_{EOA} - P_2/\gamma$ in termini di velocità medie, l'equazione che si ottiene viene applicata al volume di controllo Ω mostrato in figura 24:

$$P_{EOA}A + \rho QV_{EOA} - P_2A - \rho QV_2 = \rho \int_{\Omega} \frac{\partial V}{\partial t} d\Omega \quad (12)$$

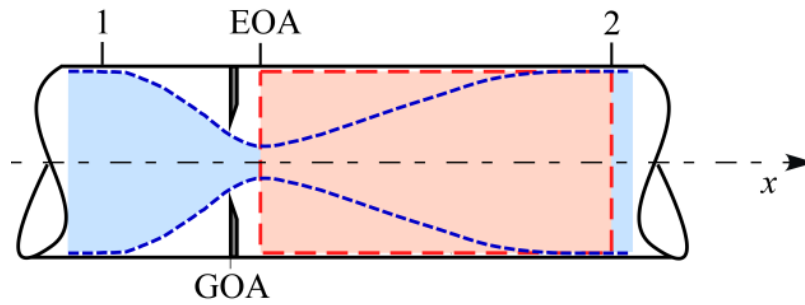


Figura 24: Pannello di controllo tra la sezione EOA e la sezione 2 (riquadro rosso)

Si ricorda che $d\Omega = A dx$ e $Q = AV_2$ quindi l'equazione (12) si riscrive come:

$$\frac{P_{EOA} - P_2}{\gamma} = \frac{V_2}{g} (V_2 - V_{EOA}) + \frac{1}{g} \int_{EOA}^2 \frac{\partial V}{\partial t} dx \quad (13)$$

Le equazioni (10), (11) e (13) danno quindi:

$$\Delta p_{netto} = \frac{(V_2 - V_{EOA})^2}{2g} + \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial V}{\partial t} dx \quad (14)$$

Secondo la conservazione della massa si sa che $Q = EOA \times V_{EOA} = AV_2 = A_x V$ e quindi l'equazione (14) viene riscritta come segue:

$$\Delta p_{netto} = \frac{Q^2}{2g} \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2 + \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{Q}{A_x} \right) dx \quad (15)$$

Ricordando quello che è stato scritto all'inizio riguardo l'equazione di continuità, $Q = Q(t)$ e $A_x = A_x(x, t)$, l'equazione del salto di pressione si riscrive:

$$\Delta p_{netto} = \frac{Q^2}{2g} \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \int_1^2 \frac{1}{A_x} dx \quad (16)$$

$$- \frac{Q}{g} \int_1^2 \frac{1}{A_x^2} \frac{\partial A_x}{\partial t} dx$$

Dove i tre termini della parte destra rappresentano la perdita di carico, il termine d'inerzia che dipende dalla pulsatilità del flusso e il termine d'inerzia relativo alla variabilità temporale, quest'ultimo è il contributo nuovo che differenzia questo modello dagli altri presenti in letteratura.

Osservando la figura 23 si nota che il getto viene assunto di forma conica e quindi l'equazione viene riscritta in modo differente rispetto all'equazione 16:

$$\Delta p_{netto} = \frac{Q^2}{2g} \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2 + \frac{Q}{g} \left[\left(\frac{1}{Q} \frac{\partial Q}{\partial t} - \frac{1}{2EOA} - \frac{\partial EOA}{\partial t} \frac{L}{\sqrt{A_x EOA}} - \frac{\partial L}{\partial t} \frac{\sqrt{\frac{A}{EOA} - 1}}{\sqrt{A_x EOA}} \right) \right] \quad (17)$$

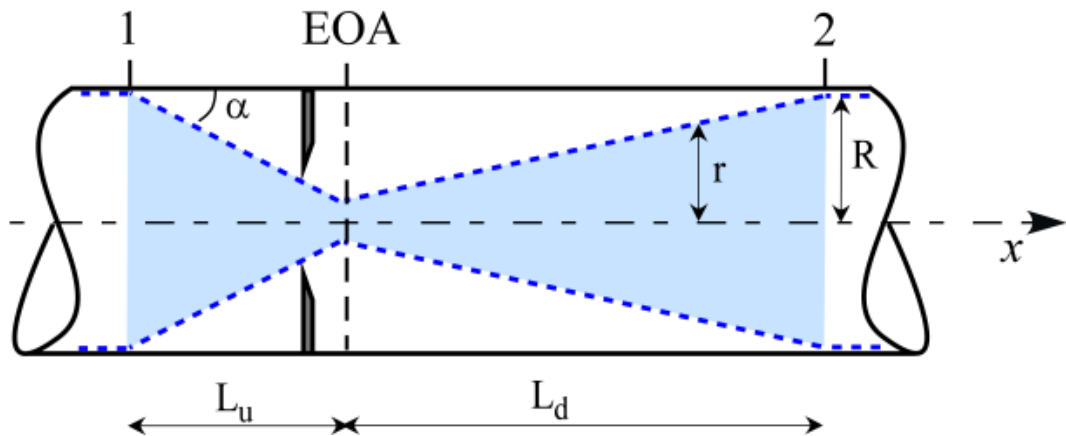


Figura 25: Getti conici usati per modellare il flusso trans-valvolare

Dove $L = 2\pi\sqrt{A - EOA}$ ed è la lunghezza totale istantanea del getto. Questo termine è fondamentale per descrivere la differenza di pressione netta istantanea (Δp_{netto}).

Avendo descritto questa lunghezza, il salto di pressione trans-valvolare netto diventa:

$$\Delta p_{netto} = \frac{Q^2}{2g} \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A} \right)^2 + \frac{2\pi Q}{g} \left[\frac{1}{Q} \frac{\partial Q}{\partial t} \sqrt{\left(\frac{1}{EOA} - \sqrt{\frac{1}{A}} \right)} - \right. \quad (18)$$

$$\left. \frac{1}{2EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} \left(\frac{1}{\sqrt{EOA}} - \frac{1}{\sqrt{A}} \right) \frac{\sqrt{A/EOA}}{\sqrt{\frac{A}{EOA} - A}} \right]$$

Quest'equazione è utile per capire la forma d'onda di Δp_{netto} , conoscendo il valore di $EOA(t)$, per determinati valori di A e per determinati valori della distribuzione temporale $Q(t)$.

Questo modello proposto, modello completo non stazionario, a differenza degli altri presenti in letteratura tiene conto della non stazionarietà dell'area dell'orifizio e quindi della geometria del getto. La figura 26 rappresenta qualitativamente come varia l'area dell'orifizio in base al comportamento del getto.

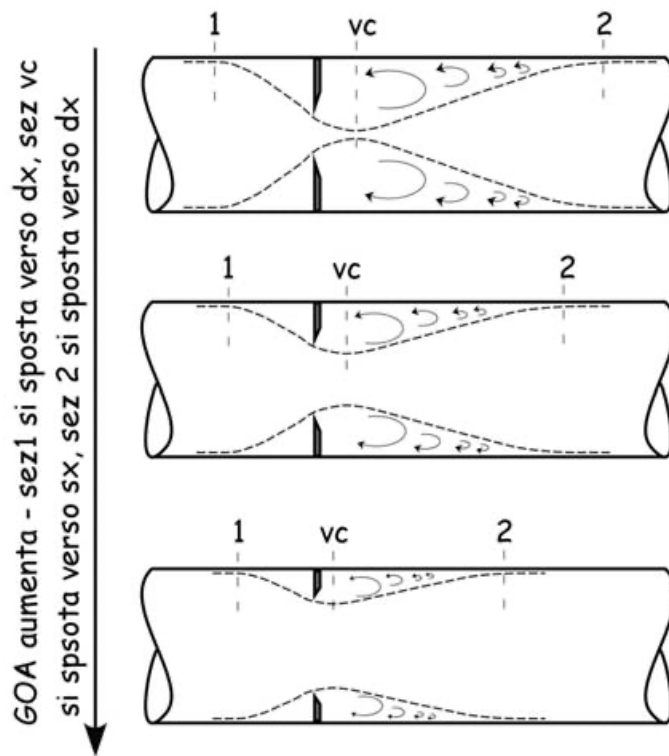


Figura 26: Legame tra il comportamento del getto e l'aumento dell'area orifiziale

Tra gli aspetti fondamentali su cui porre l'attenzione, in questo modello e anche per questo lavoro di tesi è l'EOA, che è l'area del getto nella sezione di vena contratta. L'EOA può essere calcolata mediante due metodi differenti:

1. MEDIANTE ECO-DOPPLER (ecocardiografia con doppler), è un metodo che utilizza l'equazione di continuità ed ipotizzando di applicarla tra la sezione 1 e la sezione di *vena contratta* si avrà:

$$EOA \times V_{EOA} = A1 \times V1 \quad (19)$$

Mediando l'equazione di continuità nel periodo di eiezione interessato si ottiene:

$$EOA \times V_{EOA} = \overline{A1V1} = A1\overline{V1} \quad (20)$$

L'EOA è un parametro che si può considerare indipendente dal tempo e quindi possiamo scrivere l'equazione (20) come:

$$EOA = \frac{A1 \times V1(t)}{V_{EOA}(t)} \quad (21)$$

Dove:

- A1 è l'area del tratto terminale di efflusso dal ventricolo sinistro che viene misurato mediante ecocardiografia transtoracica o trans-esofagea. Per semplicità nei calcoli si assume generalmente un'area circolare.
- V1 e V_{EOA} sono rispettivamente la velocità media nel periodo di eiezione della corrente nel ventricolo sinistro e nella sezione di vena contratta, entrambe sono calcolate usando il Doppler.

La formula riportata nell'equazione (21) è quella che verrà utilizzata per valutare l'andamento dell'EOA nel tempo in tutti e cinque i pazienti che l'Azienda Ospedaliera di Padova ha messo a disposizione per questo lavoro di tesi.

2. MEDIANTE MISURA DA CATETERE DELLA PORTATA E DEL SALTO DI PRESSIONE TRANS-VALVOLARE, è un metodo che utilizza il cateterismo, si considera sempre un EOA indipendente dal tempo e quindi si può scrivere:

$$EOA = \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\bar{Q}}{\sqrt{\Delta\left(\frac{p}{\gamma}\right)_{max}}} = \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\bar{Q}}{\sqrt{\Delta\left(\frac{p}{\gamma}\right)_{max}}} \quad (22)$$

Nell'equazione (22) i valori medi sono riferiti al periodo sistolico, quindi quando il cuore si contrae. La formula di Gorlin, ovvero la formula che viene utilizzata è:

$$EOA = \frac{1}{50} \frac{\bar{Q}}{\sqrt{\Delta\left(\frac{p}{\gamma}\right)_{max}}} \quad (23)$$

Dove $\frac{1}{50}$ è un coefficiente che viene inserito per ottenere l'EOA in cm^2 , ricordando che la portata viene rappresentata in $\frac{\text{ml}}{\text{sec}}$ e la pressione trans-valvolare netta in mmHg.

I risultati dell'EOA che si ottengono con il primo metodo descritto sono inferiori rispetto a quelli forniti con la formula di Gorlin; dal momento in cui il valore dell'EOA consente di classificare la gravità della stenosi, è necessario considerare questa differenza in modo da classificare con precisione e accuratezza la patologia stenotica.

Le cause di diversità dei risultati possono essere dovute a diversi aspetti; all'effettiva geometria della stenosi, all'effettivo posizionamento del catetere nella sezione di vena contratta che crea un ostacolo non trascurabile dal momento in cui altera le caratteristiche della corrente, e infine all'allineamento del fascio doppler alla direzione della velocità del flusso. Le misure con le due differenti tecniche vengono effettuate non contemporaneamente e anche questo può rappresentare un ostacolo.

Nella figura 27 si osserva graficamente la discrepanza dei risultati con le due metodologie, i risultati rappresentati sono riferiti a una valvola aortica resa stenotica in un maiale (studio in vivo); sull'asse delle ascisse è rappresentato l'output cardiaco ovvero il volume di sangue eiettato dal cuore in un minuto mentre sull'asse delle ordinate è presente $\Delta\left(\frac{p}{\gamma}\right)_{max}$.

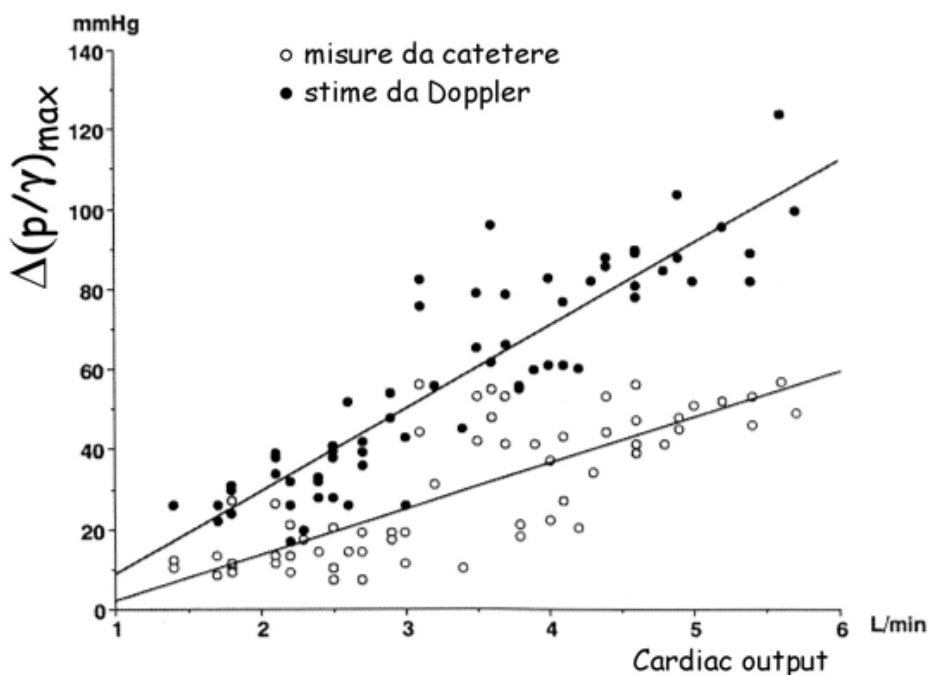


Figura 27: Discrepanza risultati tra misura da catetere e Doppler

CAPITOLO 3

VARIABILITA' DEL TRATTO DI EFFLUSSO VENTRICOLARE SINISTRO

3.1 Tratto di efflusso ventricolare sinistro

Il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) è la porzione del ventricolo sinistro attraverso cui durante la contrazione cardiaca, quindi durante il periodo sistolico, fuoriesce il sangue dal cuore all'aorta (figura 28).

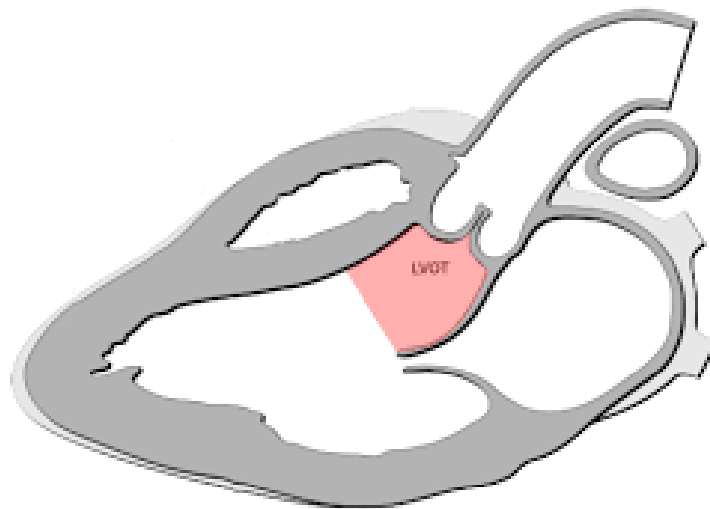


Figura 28: Tratto di efflusso ventricolare sinistro

L'LVOT è una struttura molto complessa, caratterizzata dalla presenza di diverse componenti che cambiano forma e dimensione durante tutto il ciclo cardiaco e che interagiscono tra di loro per far funzionare il cuore nel modo corretto; queste componenti sono:

- Parte superiore del setto interventricolare muscolare (IVS)
- Setto membranoso: è una struttura triangolare che si trova appena sotto la fusione tra il seno destro e il seno non coronarico. È una componente fondamentale per avere una regolarità

tra il setto muscolare e il trigono fibroso destro anche se, ad oggi, non sembra creare funzione dinamica nel tratto di efflusso ventricolare sinistro.

- Due trigoni fibrosi e la cortina sub-aortica: i trigoni fibrosi svolgono funzioni statiche e dinamiche importanti. La cortina sub-aortica invece è un tessuto fibroso che collega l'annulus aortico al foglietto anteriore della valvola mitrale ed è attaccato ai trigoni fibrosi. Questa interazione è possibile dal momento in cui la valvola mitrale e l'LVOT condividono lo stesso orifizio del ventricolo sinistro.
- Radice aortica: è una struttura che consente di legare l'LVOT all'aorta ascendente. È una parte fondamentale perché dà origine alle due arterie coronariche. Le dimensioni della radice aortica variano durante il ciclo cardiaco; infatti, aumenta prima dell'eiezione e diminuisce durante l'eiezione.

Il tratto di efflusso ventricolare sinistro, quindi, è una struttura dinamica; infatti, questo tratto anatomico ha una variabilità in termini di posizione (dove viene misurato il diametro), ellitticità (forma del diametro) e tempo (varia a seconda del periodo sistolico o diastolico) estremamente elevata, tra il 5 e l'8% [19]. Essendo una struttura che va incontro a continuo cambiamento anche la forma che questo tratto assume non è sempre la stessa, le due forme maggiormente presenti sono:

- **Forma di imbuto:** forma tipica dei pazienti con stenosi aortica degenerativa.
- **Forma di clessidra:** forma tipica nei pazienti caratterizzati da stenosi aortica grave, l'LVOT assume questa forma particolare a causa di un rigonfiamento settale.

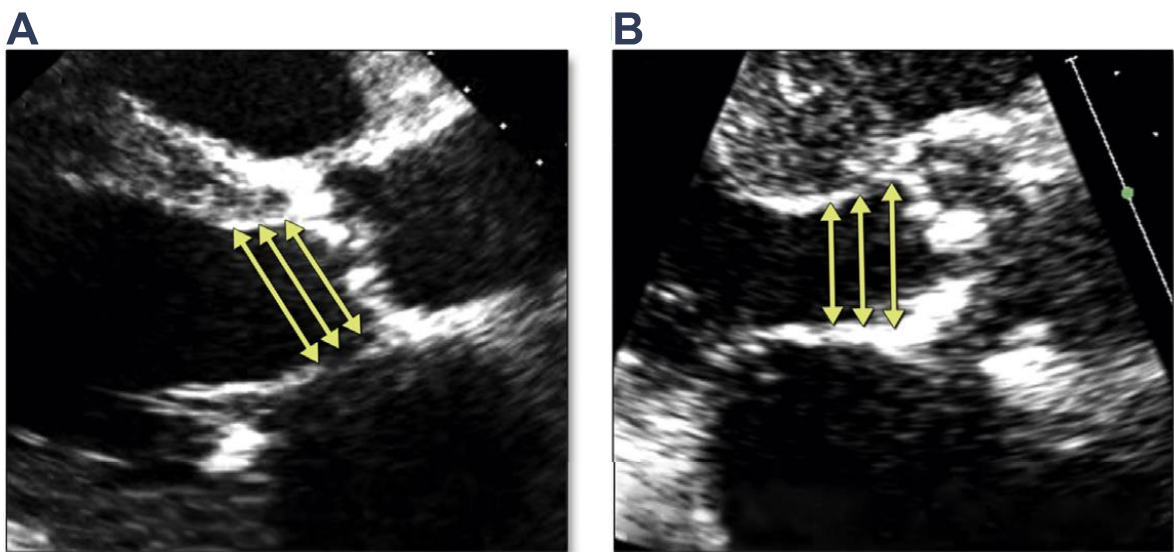


Figura 29: A) Forma di imbuto; B) Forma di clessidra [3]

Essendo forme completamente diverse anche la misura del diametro dell'LVOT, fondamentale per calcolare l'area della valvola, sarà diversa.

Ad oggi però, nonostante sia un elemento fondamentale per classificare in modo esatto la gravità della stenosi, non esistono delle linee guida che definiscono in modo univoco dove è meglio misurare il diametro e in che istante; esistono però delle tabelle che contengono un elenco di azioni che possono essere facilmente implementate per verificare che la misurazione del diametro dell'LVOT effettuata da immagini ecocardiografiche sia accurata (figura 30) [2] [10].

List of Actions	Interpretation and Caveats
Use the mid-systolic image that bisects the LVOT in its largest dimension (i.e., the plane that bisects the right coronary cusp hinge point anteriorly and the interleaflet triangle between the left and noncoronary cusps posteriorly)	If 2 leaflets are well visualized both anteriorly and posteriorly, this may not be the plane providing the largest diameter and the LVOTd may be underestimated from this view
Measure the LVOTd at the aortic annulus (not 0.5-1.0 cm below)	Look for the hinge point of the right coronary cusp anteriorly and measure to the mitral-aortic curtain, perpendicular to the long-axis of the aorta
In presence of LVOT ectopic calcification, use the plane that bisects the largest diameter but excludes the calcification from the LVOTd measurement	
Calculate predicted LVOTd using the formula: $LVOTd = (5.7 \times BSA) + 12.1$	If the LVOTd measured at the annulus is 2 mm smaller or larger than the predicted LVOTd, suspect error in the measurement of LVOTd Note: the formula may overestimate the LVOTd in obese individuals
Calculate DVI using the formula: $DVI = VTI_{LVOT} / VTI_{AoV}$	If AVA is $<1.0 \text{ cm}^2$ and indexed AVA $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, but DVI is >0.25 , suspect underestimation of LVOTd
Corroborate calculation of LVOT area obtained by 2D TTE with other modalities 3D TTE or TEE MDCT	Accuracy of 3D TTE is determined by the echogenicity of the patient MDCT planimetric LVOT area may be larger than LVOT area calculated using a linear diameter
Corroborate measure of LVOT SV by other methods Biplane Simpson 3D TTE volumes	Biplane Simpson may underestimate SV Accuracy of 3D TTE is determined by the echogenicity of the patient
Corroborate measure of AVA by other methods Planimetry of AVA by TTE or TEE Hybrid MDCT-Doppler: LVOT area is measured by MDCT and used in the continuity equation to calculate the "hybrid" AVA	The "anatomic" AVA measured by planimetry is often larger than the "effective" area measured by the continuity equation because of the flow contraction that occurs downstream of the valve orifice The hybrid method systematically measures larger AVAs and therefore a larger cutoff value (i.e., $<1.2 \text{ cm}^2$ vs. 1.0 cm^2) should be used to define severe aortic stenosis (18)
In presence of discordant grading (small AVA with low gradient): calculate indexed AVA using the formula: AVA/BSA (in cm^2/m^2)	A small AVA in a small patient may correspond to a moderate AS. In such patients, the AVA is $<1.0 \text{ cm}^2$ suggesting severe AS, but the indexed AVA is $>0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ with a low gradient ($<40 \text{ mm Hg}$) suggests that the stenosis is in fact nonsevere Note: The indexed AVA may overestimate the severity of AS in obese patients

Actions	Interpretation and caveats
Use the midsystolic image that bisects the largest dimension of the aortic annulus: i.e., the plane that bisects the right coronary cusp hinge point anteriorly and the interleaflet triangle between the left and noncoronary cusps posteriorly (see Figure 1B)	If two leaflets are well visualized both anteriorly and posteriorly, this may not be the plane providing the largest diameter, and LVOTd may be underestimated from this view (see Figures 1C and 1D).
Measure LVOTd at the aortic annulus: not 0,5 to 1 cm below	Look for the hinge point of the right coronary cusp anteriorly and measure to the mitral-aortic curtain, perpendicular to the long-axis of the aorta (see Figure 1A).
In the presence of LVOT ectopic calcification: use the plane that bisects the largest diameter but excludes the calcification from the LVOTd measurement (see Figure 1A)	
Calculate predicted LVOTd using the formula: $LVOTd = (5.7 \times BSA) + 12.1$	If the LVOTd measured at the annulus is 2 mm smaller or larger than the predicted LVOTd, suspect error in the measurement of LVOTd. Note that the formula may overestimate LVOTd in obese individuals.
Calculate the DVI: $DVI = VTI_{LVOT} / VTI_{AoV}$	If AVA is $<1.0 \text{ cm}^2$ and indexed AVA is $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ but DVI is >0.25 , suspect underestimation of LVOTd.
Corroborate the calculation of LVOT area obtained by 2D TTE with other modalities: 3D TTE or TEE MDCT	Accuracy of 3D TTE determined by the echogenicity of the patient. Planimetered LVOT by MDCT area may be larger than LVOT area calculated using a linear diameter.
Corroborate the measure of LVOT stroke volume by other methods: Biplane Simpson 3D TTE volumes	Biplane Simpson may underestimate stroke volume. Accuracy of 3D TTE determined by the echogenicity of the patient.
Corroborate the measure of AVA by other methods: Planimetry of AVA by TTE or TEE	The "anatomic" AVA measured by planimetry is often larger than the "effective" area measured by the continuity equation because of the flow contraction that occurs downstream of the valve orifice.
Hybrid MDCT-Doppler: LVOT area is measured by MDCT and used in the continuity equation to calculate the "hybrid" AVA	The hybrid method systematically measures larger AVAs, and therefore a larger cutoff value (i.e., <1.2 instead of 1.0 cm^2) should be used to define severe aortic stenosis. ⁶
In the presence of discordant grading (small AVA with low gradient), calculate indexed AVA: AVA/BSA (cm^2/m^2)	A small AVA in a small patient may correspond to moderate AS. In such patients, the AVA is $<1.0 \text{ cm}^2$, suggesting severe AS, but the indexed AVA is $>0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, with a low gradient ($<40 \text{ mm Hg}$), suggesting that the stenosis is in fact not severe. The indexed AVA may overestimate the severity of AS in obese patients.

Figura 30: Tabelle per valutare l'accuratezza della misura dell'LVOT

3.2 Instabilità del tratto di efflusso ventricolare sinistro

Il tratto di efflusso ventricolare sinistro è una struttura variabile, dinamica ed è molto importante conoscere il diametro dell'LVOT, che è fondamentale per il calcolo dell'area, per sapere come intervenire in caso di patologia. Proprio per questo motivo il seguente lavoro di tesi studia la variabilità dell'LVOT in termini di posizione, di tempo e di ellitticità.

3.2.1 Variabilità in termini di posizione

Il tratto di efflusso ventricolare sinistro non è sempre caratterizzato da un valore di diametro stabile, questo valore varia sulla base di dove viene presa la misura. Ad oggi, purtroppo, non ci sono delle linee guida che definiscono dove misurare il diametro dell'LVOT in modo preciso e stabile.

In letteratura sono stati riscontrati diversi articoli che effettuano la misura in differenti zone perché appunto non esiste un consenso generale per stimare questa grandezza. La maggior parte degli articoli utilizzati per il seguente lavoro riteneva che fosse vantaggioso misurare l'LVOT a livello dell'annulus, ovvero a livello del restringimento del vaso, perché al di sotto di questo, l'LVOT è in gran parte composto dal setto muscolare basale e come tale è più ellittico e irregolare, oltre che dinamico.

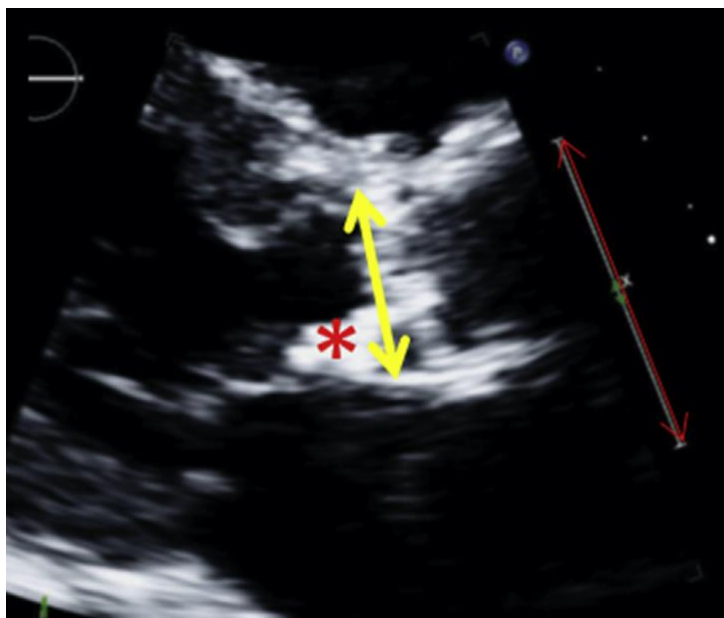


Figura 31: Esempio di misura dell'LVOT presa in corrispondenza dell'annulus [2]

I vantaggi di misurare il diametro dell'LVOT a livello dell'annulus sono tre:

- Maggiore riproducibilità della misurazione grazie a chiari punti di riferimento anatomici; infatti, la riproducibilità è un aspetto fondamentale per effettuare un confronto effettivo tra i dati che si ricavano.
- Maggior confrontabilità dei valori del diametro dell'LVOT misurato secondo due modalità differenti, quindi tramite ecocardiografia semplice e tramite eco-doppler.
- Migliore correlazione con la misurazione dell'annulus che è necessaria per il ridimensionamento delle valvole.

Nonostante questi vantaggi però non esiste un consenso generale che definisce che questa posizione sia la migliore e infatti alcuni esperti preferiscono misurare il diametro del tratto di efflusso ventricolare sinistro entro 0,3-1,0 cm dall'orifizio della valvola [18].

Per studiare l'andamento della misura sulla base della posizione è stato studiato nel dettaglio l'articolo "Victoria Delgado et al, 2019 - *How Do We Reconcile Echocardiography, Computed Tomography, and Hybrid Imaging in Assessing Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity?*", questo misura il diametro dell'LVOT tramite ecocardiografia 2D a livello dell'annulus (figura 30).

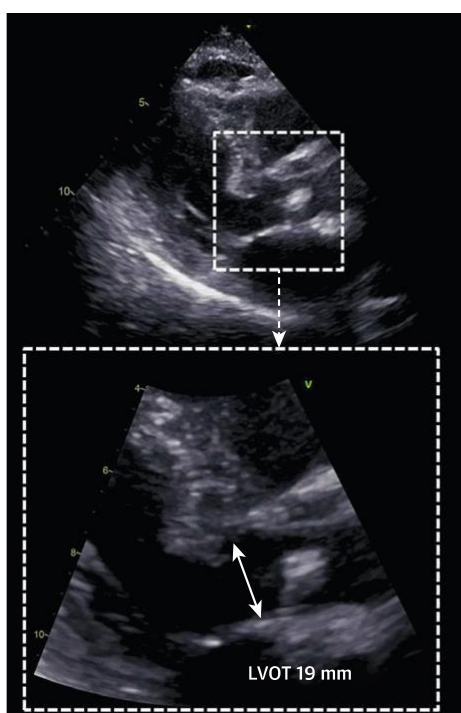


Figura 32: Misura del diametro dell'LVOT

Sulla base di questa prima misura fornita dall'ecocardiografia 2D è stata determinata la misura del diametro allontanandosi sempre più dal restringimento e sulla base di semplici proporzioni

su scala grafica è stato osservato nel dettaglio come viene modificata la misura in base alla posizione (figura 33).

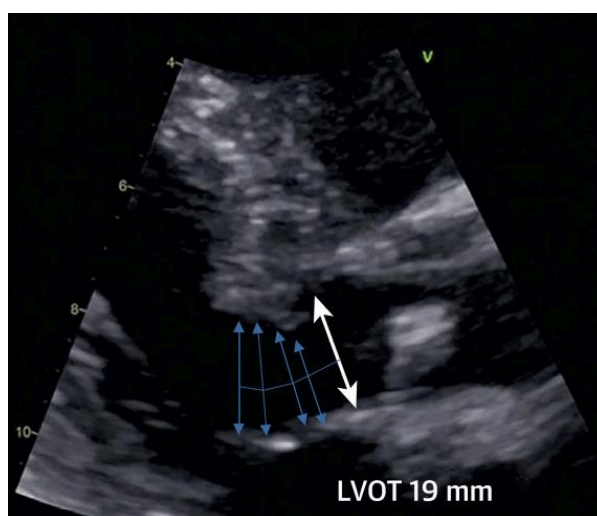


Figura 33: Misura del diametro dell'LVOT in diverse posizioni

Dopo aver determinato i valori del diametro al variare della posizione i risultati, ottenuti dalla figura 33, sono stati riportati nella tabella 1 e graficamente.

Distanza dall'annulus [mm]	Diametro LVOT [mm]	Normalizzazione D/D0
0	19	1
5,45	13,5	0,710
7,956	14,86	0,782
12,506	17,14	0,902
16,206	17,08	0,898

Tabella 1: Risultati ottenuti dalla misurazione dell'LVOT. D0 è il diametro calcolato nel periodo medio-sistolico

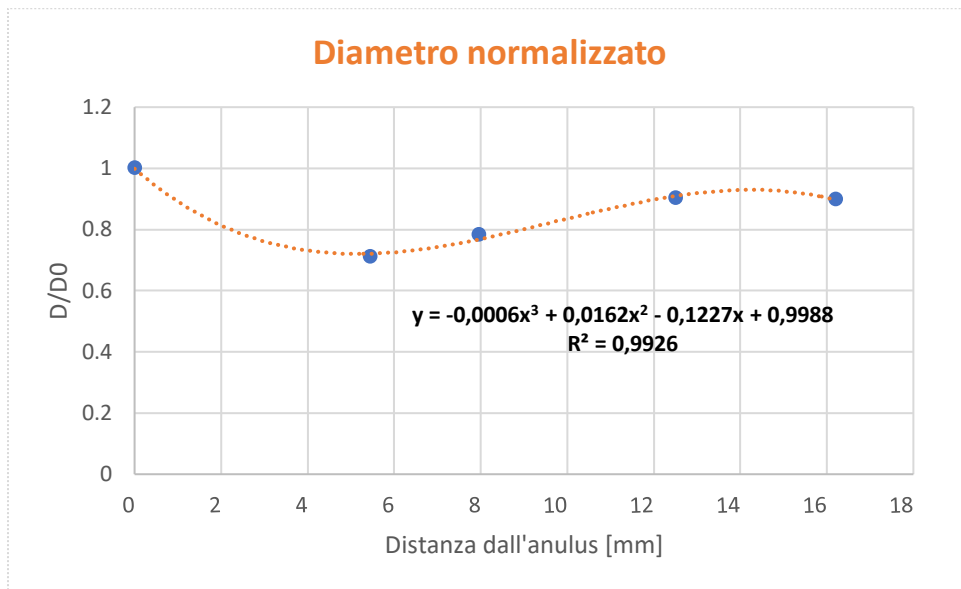


Grafico 2: Andamento della misura in base alla posizione

Si osserva che il grafico 2 sembra mostrare proprio la forma a clessidra dell'LVOT già riportata in figura 29B [3].

Ottenuta l'equazione della curva, sulla base di questa è stata calcolata come varia la misura del diametro dell'LVOT per ciascuno dei cinque pazienti. Questi 5 pazienti sono caratterizzati da valori di diametro misurato differente come riporta la tabella 2.

Paziente DML	Paziente GG	Paziente MG	Paziente RR	Paziente SA
20,3 mm	18 mm	7 mm	7,5 mm	7,8 mm

Tabella 2: Valori del diametro per ciascuno dei cinque pazienti

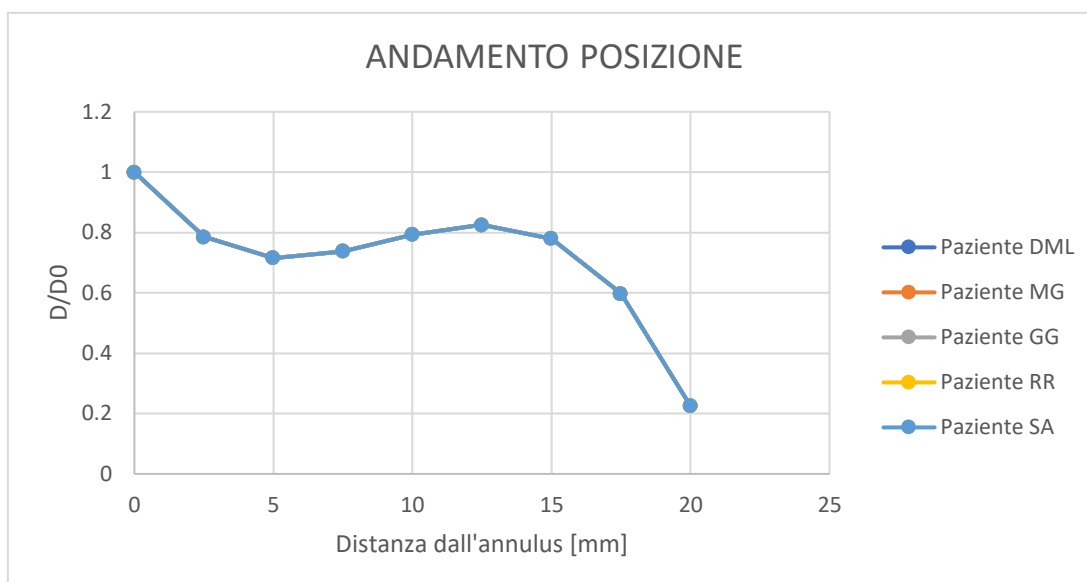


Grafico 3: Andamento della misura per ciascun paziente in base alla posizione

Osservando il grafico si nota come le curve dei pazienti DML, GG, MG, RR e SA sono perfettamente sovrapposte le une alle altre; al variare della posizione la misura del diametro dell'LVOT segue lo stesso andamento.

3.2.2 Variabilità in termini di ellitticità

Un altro aspetto fondamentale del tratto di efflusso ventricolare sinistro è la forma; infatti, questo tratto può cambiarla nel corso della vita e nel corso del ciclo cardiaco essendo caratterizzato da materiale deformabile. Questa variabilità in termini di geometria va ad impattare il calcolo dell'area perché considerando forme diverse dell'LVOT si modifica il risultato finale.

L'ecocardiografia è stata riconosciuta come la modalità di scelta per valutare la gravità della stenosi aortica, questa tecnica per semplicità nel calcolo dell'EOA utilizza un'area circolare.

$$A = \frac{\pi D^2}{4} \quad (24)$$

In realtà metodi di imaging 3D come MDCT⁶, RM⁷ o ecocardiografia 3D hanno dimostrato che la forma dell'LVOT è ellittica [13].

⁶ La MDCT è la tomografia computerizzata multi-detector ed è una tecnica diagnostica non invasiva che mostra l'anatomia delle strutture di interesse.

⁷ La RM è una tecnica diagnostica che fornisce specifiche immagini del corpo umano utilizzando campi magnetici, questa tecnica a differenza della tomografia computerizzata (TC) non espone il paziente a radiazioni ionizzanti.

$$A = \frac{D_{min}}{2} \frac{D_{max}}{2} \quad (25)$$



Figura 34: Rappresentazione forma ellittica [4]. Linea viola: Dmax, Linea rossa: Dmin

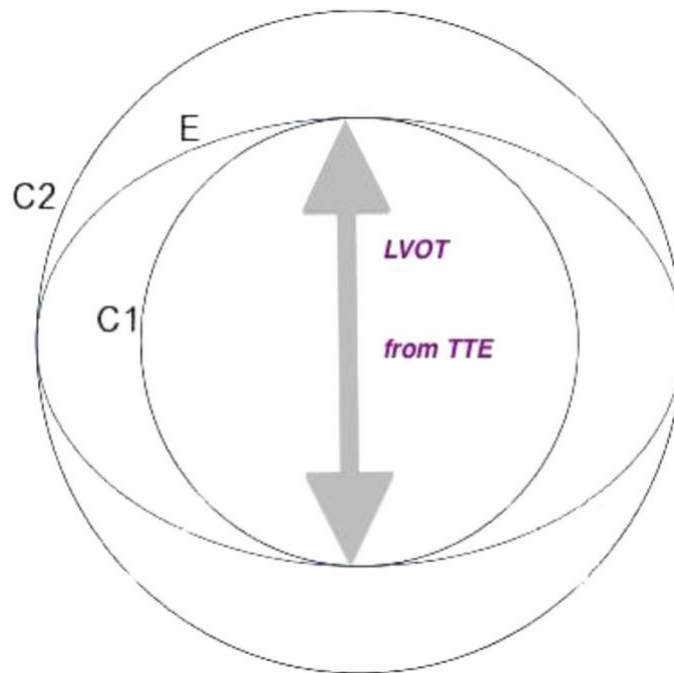


Figura 35: Forma reale dell'LVOT [13]

La figura 35 mostra il diagramma che rappresenta l'area reale dell'LVOT, con un cerchio al suo interno dall'asse minore (C1) che sottostima l'area dell'LVOT e un cerchio all'esterno dall'asse maggiore (C2) che sovrastima l'area.

La forma dell'LVOT varia a seconda della fase del ciclo in cui ci si trova; infatti, osservando la figura 36 si ha un LVOT marcatamente ellittico o semilunare nella fase diastolica (A) e parzialmente ellittico o circolare nella fase sistolica (B) [7].

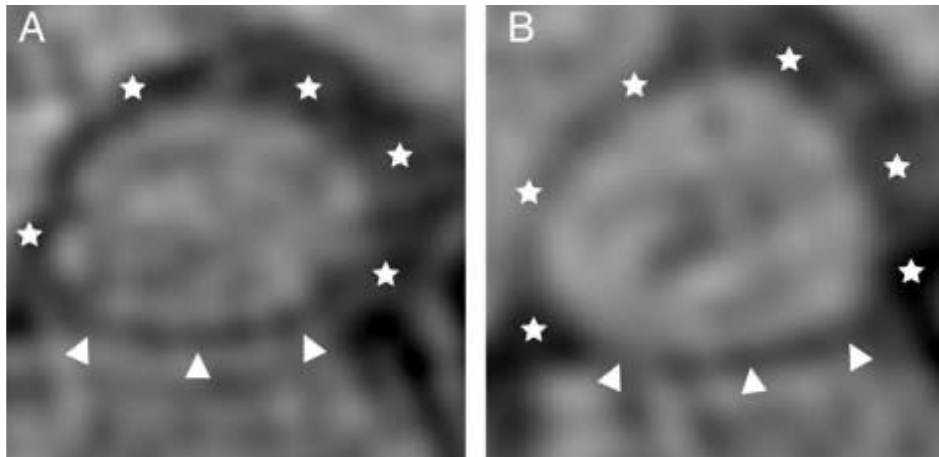


Figura 36: Variabilità della forma dell'LVOT

La forma dell'LVOT può variare anche all'interno della stessa fase come si osserva nella figura 37 [9].

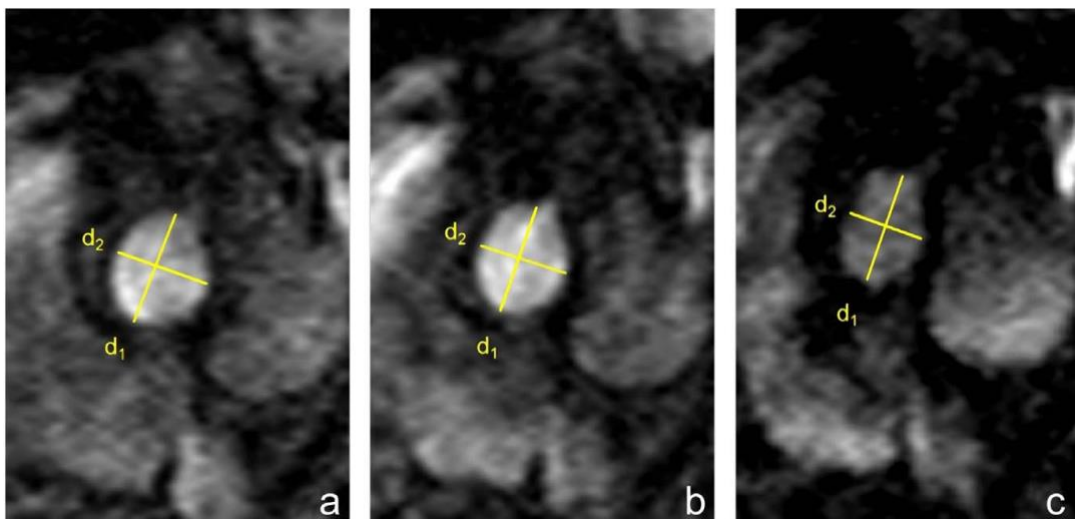


Figura 37: Variabilità della forma dell'LVOT durante la sistole. L'immagine a rappresenta il tempo precoce-sistolico, la b rappresenta il tempo medio-sistolico e la c rappresenta il tempo tardo-sistolico. d1 è il diametro lungo e d2 il diametro corto dell'ellisse. Più ci si avvicina alla fase tardo-sistolica più la forma è ellittica.

Trattandosi di un'ellisse si è in presenza del diametro minimo e del diametro massimo e tramite questi è possibile calcolare l'indice di ellitticità (IE). Quest'indice utilizza due formule differenti; la prima è:

$$IE = \frac{D_{max} LVOT}{D_{min} LVOT} \quad (26.a)$$

Se l'indice assume valore pari a 1 allora si è in presenza di un cerchio perfetto e di conseguenza è possibile utilizzare nel calcolo dell'EOA la forma di area circolare (24); nel caso in cui l'indice assuma un valore maggiore di 1 allora si andrà incontro progressivamente ad una forma più ellittica [4] [13].

Oppure:

$$IE = 1 - \left(\frac{D_{LVOT\ short}}{D_{LVOT\ long}} \right) \quad (26.b)$$

In questo caso se l'indice di ellitticità assume valore pari a 0 si è in presenza di un cerchio perfetto, mentre se il valore dell'IE è maggiore di 0 si è in presenza di una forma ellittica e quindi per il calcolo dell'EOA è necessario utilizzare l'equazione (25) [6] [7].

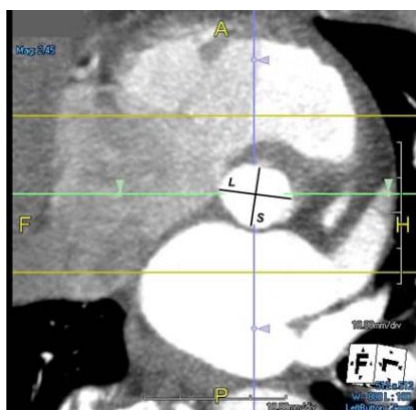


Figura 38: Rappresentazione forma ellittica [6]. L: Dlong, S: Dshort

L'indice di ellitticità non è associato all'età, al sesso, all'area della superficie corporea, all'area dell'LVOT, al volume diastolico e sistolico del ventricolo sinistro, alla frazione di eiezione, allo spessore della parte intraventricolare e alla velocità di picco della valvola aortica [7].

Grazie ai diversi articoli riscontrati in letteratura è stato calcolato il valore medio dell'indice di ellitticità per ciascuna delle due forme esistenti (26.a e 26.b) e per ciascuno dei cinque pazienti. Per il calcolo dell'area seguendo la forma di cerchio e l'area considerando la forma ellittica sono stati eseguiti diversi calcoli per arrivare poi ad ottenere le tabelle 3 e 4.

Nel caso dell'equazione (26.a) il valore medio calcolato tra tutti i valori riscontrati in letteratura è pari a 1,205.

Per un paziente generico il Dmis è il diametro che fornisce l'Azienda Ospedaliera di Padova e per l'equazione (26.a) sono state considerate due ipotesi:

- Ponendo Dmis=Dmax è possibile calcolare, tramite formula inversa, il valore di

$$Dmin = \frac{Dmis}{1,205}$$

- Ponendo Dmis=Dmin è possibile calcolare, tramite formula inversa, il valore di

$$Dmax = 1,205 \times Dmis$$

Sulla base di queste ipotesi nella tabella 3 sono riportati i calcoli effettuati. Il calcolo dell'area ellittica 1 richiede l'utilizzo della prima ipotesi mentre l'area ellittica 2 utilizza la seconda ipotesi.

IPOTESI		<i>Dmis=Dmax</i>	<i>Dmis=Dmin</i>	<i>Cerchio</i>	<i>Ellisse 1</i>	<i>Ellisse 2</i>
PAZIENTE	DMIS [cm]	DMIN [cm]	DMAX [cm]	A cerchio [cm ²]	A1 ellisse [cm ²]	A2 ellisse [cm ²]
DML	2,03	1,684	2,446	3,236	2,685	3,900
GG	1,8	1,493	2,169	2,544	2,111	3,066
MG	0,7	0,580	0,843	0,384	0,319	0,463
RR	0,75	0,622	0,903	0,441	0,366	0,532
SA	0,78	0,647	0,939	0,477	0,396	0,575

Tabella 3: Calcoli effettuati partendo dall'equazione (26.a)

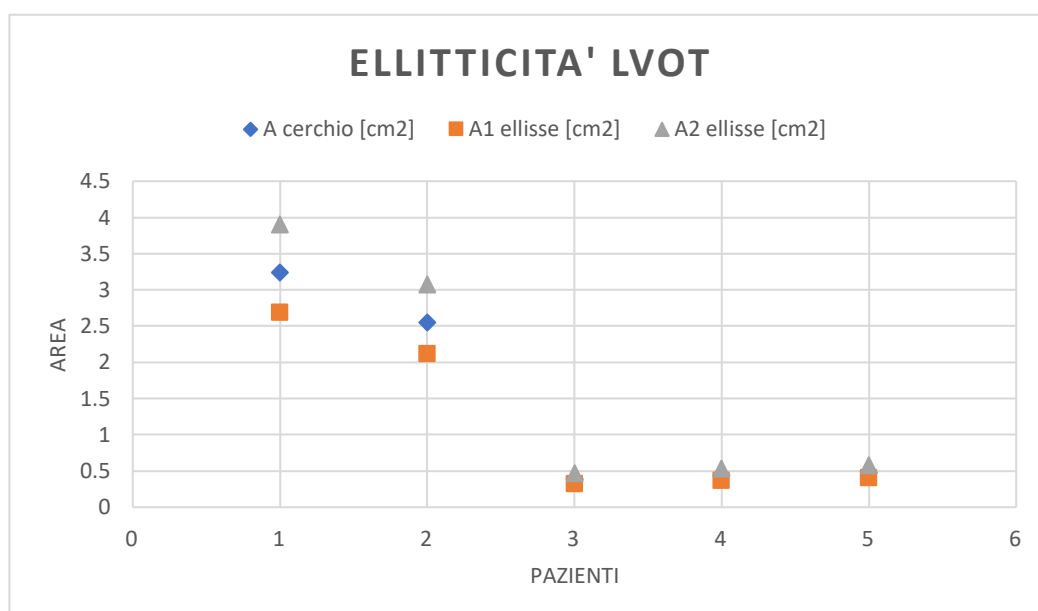


Grafico 4: Ellitticità LVOT

Per i pazienti 3 (Paziente MG), 4 (Paziente RR) e 5 (Paziente SA) l'area circolare e l'area ellittica hanno dei valori quasi sovrapposti, l'area ellittica (A2 ellisse) considerando la seconda

ipotesi ha valori leggermente più alti rispetto alle altre due aree; mentre per i primi due pazienti si hanno dei valori di aree molto diversi l'uno dall'altro; infatti, graficamente le tre aree risultano essere separate. Questo può essere dovuto al fatto che i pazienti 3,4 e 5 hanno dei valori di diametro dell'LVOT molto vicini che però si discostano da quelli dei pazienti DML e GG.

Per l'equazione (26.b) è stato determinato un valore medio pari a 0,165 (valore medio calcolato sulla base degli articoli di letteratura). Il Dmis riportato in tabella 4 è il diametro dell'LVOT che è stato fornito dall'Azienda Ospedaliera di Padova e per il calcolo dell'area ellittica sono state considerate due ipotesi:

- Ponendo il Dmis=Dmin è possibile ricavare tramite formula inversa il valore di

$$Dmax = \frac{Dmis}{(1 - 0,165)}$$

- Ponendo il Dmis=Dmax è possibile ricavare tramite formula inversa il valore di

$$Dmin = Dmis \times (1 - 0,165)$$

Nella tabella 4 sono riportati i calcoli effettuati relativamente all'equazione (26.b).

Il calcolo dell'area ellittica 1 richiede l'utilizzo della seconda ipotesi mentre l'area ellittica 2 utilizza la prima ipotesi.

IPOTESI		<i>Dmis=Dmax</i>	<i>Dmis=Dmin</i>	<i>Cerchio</i>	<i>Ellisse 1</i>	<i>Ellisse 2</i>
PAZIENTE	DMIS [cm]	DMIN [cm]	DMAX [cm]	A cerchio [cm ²]	A1 ellisse [cm ²]	A2 ellisse [cm ²]
DML	2,03	1,695	2,431	3,236	2,702	3,876
GG	1,8	1,503	2,155	2,544	2,124	3,047
MG	0,7	0,584	0,838	0,384	0,321	0,460
RR	0,75	0,626	0,898	0,441	0,368	0,529
SA	0,78	0,651	0,934	0,477	0,398	0,572

Tabella 4: Calcoli effettuati partendo dall'equazione (26.b)

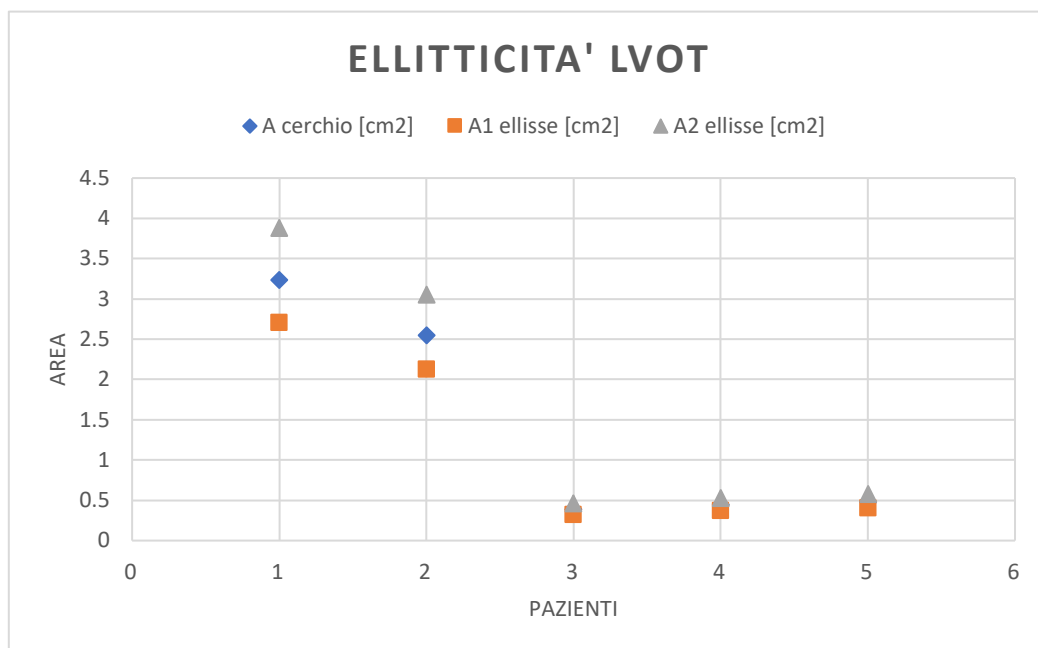


Grafico 5: Ellitticità LVOT

In questo secondo caso si possono trarre le stesse conclusioni riportate precedentemente; nei pazienti 3, 4 e 5 (Paziente MG, RR e SA) le tre aree risultano avere risultati molto simili, nel paziente 5 l'area ellittica calcolata con la prima ipotesi è più elevata rispetto a quella ottenuta nei pazienti 3 e 4; per i primi due pazienti (DML e GG) invece le tre aree risultano essere completamente differenti tra loro.

La cosa che si può notare osservando i due grafici è che nonostante le formule utilizzate siano diverse (26.a e 26.b) l'andamento delle aree nei cinque pazienti è molto simile.

3.2.3 Variabilità in termini di tempo

La variabilità del tratto di efflusso ventricolare sinistro si può riscontrare anche nel tempo; infatti, l'LVOT è caratterizzato da materiale che va incontro a deformazione nell'arco del battito cardiaco e a seconda del periodo temporale in cui viene effettuata la misura del diametro dell'LVOT questa grandezza assumerà valori differenti. Anche in questo caso, come nei casi precedenti, non esistono delle linee guida che affermano in modo specifico quale sia l'istante migliore durante il quale prendere la misura.

Idealmente la misura dell'LVOT dovrebbe essere fatta durante il periodo sistolico in cui la sua forma assomiglia di più a quella di un cerchio perfetto, mentre nel periodo diastolico assume più la forma di un'ellisse.

Dal momento in cui la forma più circolare possibile si ha nel periodo sistolico teoricamente il periodo migliore sarebbe la misura a metà sistole anche se a volte l'immagine in questo specifico periodo non è ottimale e quindi si potrebbe effettuare la misura a fine sistole [18].

Per studiare la variazione del diametro del tratto di efflusso ventricolare sinistro nel tempo è stato studiato l'articolo "Mariano Falconi et al, 2011 - *Assesment of Left Ventricular Outflow Tract Dynamics During the Cardiac Cycle by three-dimensional Echocardiography*". Questo articolo considera tre fasi sistoliche e tre fasi diastoliche:

- **S1) proto-sistole:** inizio apertura della valvola aortica
- **S2) medio-sistole:** massima apertura della valvola aortica
- **S3) tele-sistole:** inizio chiusura della valvola aortica
- **D1) proto-diastole:** inizio apertura della valvola mitrale
- **D2) media-diastole:** chiusura parziale del foglietto mitrale anteriore
- **D3) tele-diastole:** apertura parziale del foglietto mitrale anteriore dovuta alla sistole atriale

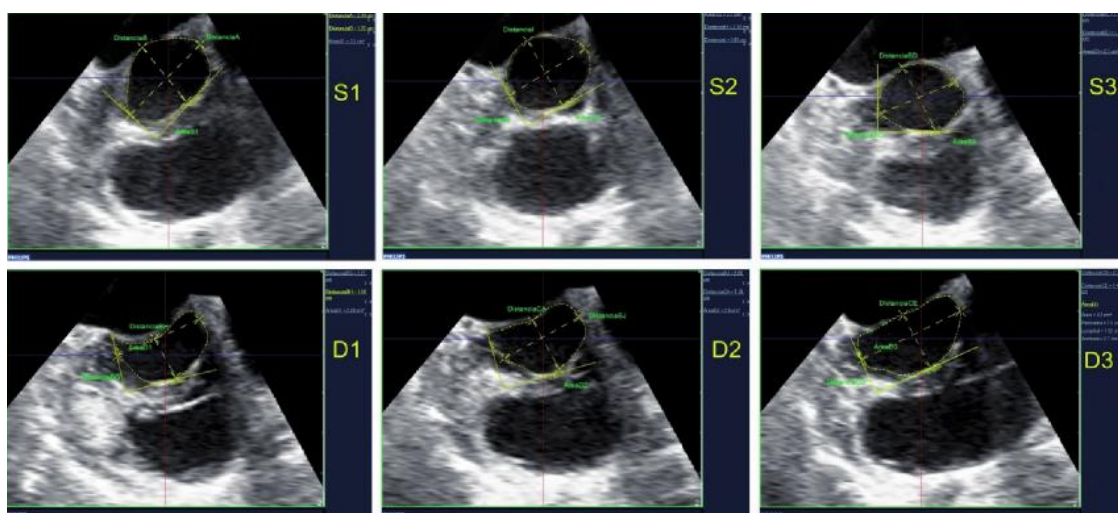
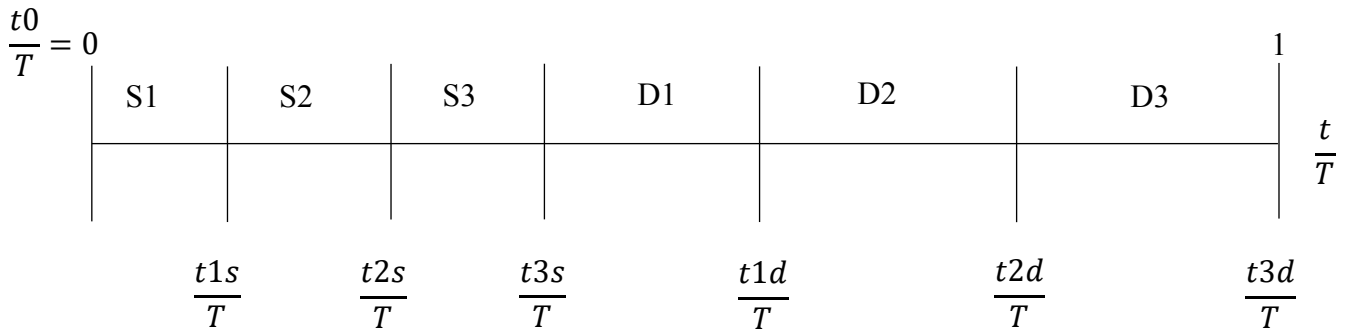


Figura 39: Variabilità dell'LVOT durante il ciclo cardiaco

Phase	Área (cm ²)		
	Mean ± SD	Median	Range
Proto-systole	4,44 ± 1,02	4,36	1,99-7,24
Mid-systole	4,15 ± 0,91	4,09	2,06-7,14
Tele-systole	3,90 ± 0,89	3,84	2,20-6,96
Proto-diasstole	3,76 ± 0,98	3,72	1,95-7,17
Mid-diastole	3,89 ± 1,04	3,70	2,13-7,2
Tele-diastole	4,34 ± 1,11	4,15	1,84-7,27

Figura 40: Valori dell'area per ciascun periodo sistolico e diastolico [4]

Di seguito è riportato il procedimento che è stato svolto utilizzando i dati provenienti dalla figura 40 per arrivare a calcolare i tempi di inizio e fine in sistole, in diastole e il diametro. Il ciclo cardiaco è rappresentato dalla sistole (S1, S2, S3), che rappresenta 1/3 del ciclo cardiaco, e dalla diastole (D1, D2, D3) che rappresenta 2/3 del ciclo cardiaco. Questa suddivisione può essere rappresentata graficamente come:



Rappresentato graficamente il ciclo cardiaco vengono fatte alcune assunzioni:

- L'istante di inizio battito coincide con l'istante di inizio sistole, $\frac{t_0}{T} = 0$;
- L'istante di fine battito coincide con l'istante di fine diastole, $\frac{t_{3d}}{T} = 1$;
- L'istante di fine sistole $\frac{t_{3s}}{T} = \frac{1}{3} \times \frac{t}{T} = \frac{1}{3}$
- Il tempo di eiezione coincide con il tempo sistolico

Gli altri istanti sono stati così definiti:

- $\frac{t_{1s}}{T}$, fine proto-sistole = $0,13 \times T_{sistolico} = 0,13 \times \frac{1}{3} T$
- $\frac{t_{2s}}{T}$, fine medio-sistole = $(0,13 + 0,74) \times T_{sistolico} = 0,87 \times \frac{1}{3} T$
- $\frac{t_{3s}}{T}$, fine tele-sistole = $(0,13 + 0,87) \times T_{sistolico} = 1 \times \frac{1}{3} T$

La figura 41 rappresenta una simulazione di apertura e chiusura della valvola aortica, sulla base di questa sono stati determinati i valori soprastanti. Nella parte sinistra del grafico si ha l'apertura della valvola aortica mentre la parte di chiusura si trova nella zona destra.

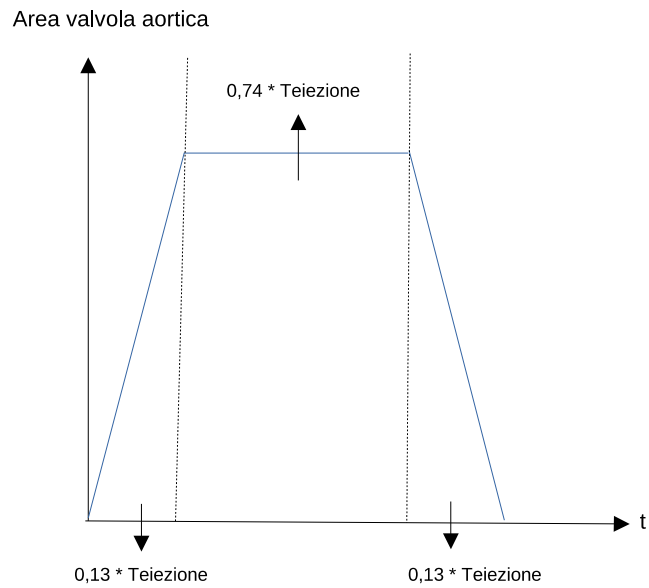


Figura 41: Grafico area-tempo per il periodo sistolico

- $\frac{t1d}{T}$, fine proto-diastole = t di inizio *proto_diastole* + (0,136 * 0,13)
- $\frac{t2d}{T}$, fine medio-diastole = t di fine *proto_diastole* + (0,53 * 0,13)
- $\frac{t3d}{T}$, fine tele-diastole coincide con il termine del ciclo cardiaco quindi assume valore 1

La figura 42 rappresenta una simulazione di apertura e chiusura della valvola mitrale e in base a questa sono stati determinati i valori diastolici soprastanti. Nella parte sinistra del grafico si ha l'apertura della valvola mitrale mentre la parte di chiusura si trova nella zona destra.

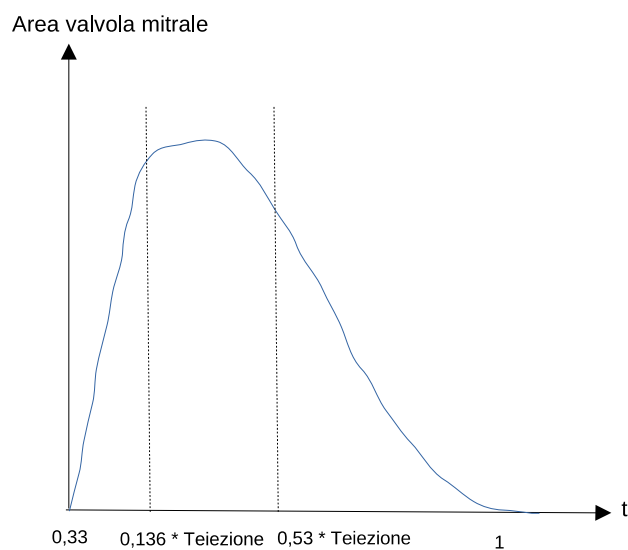
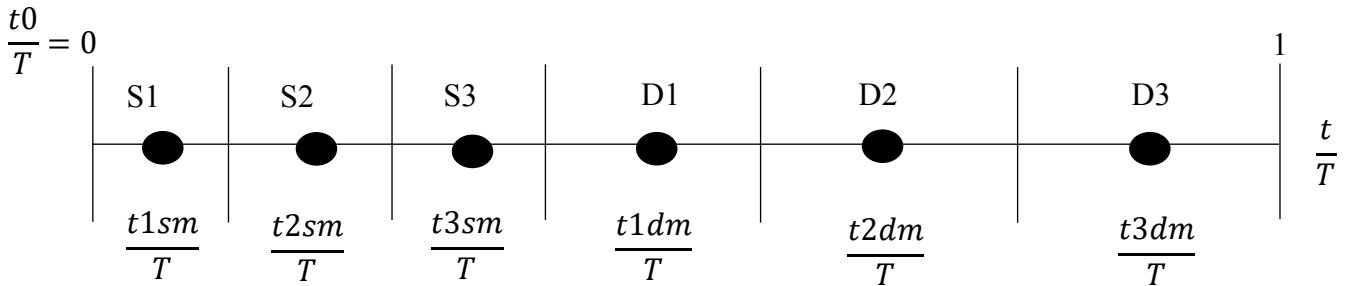


Figura 42: Grafico area-tempo per il periodo diastolico [12]

Determinati così gli estremi di ciascun intervallo, si è assunto che le misure di area riportate in figura 40 fossero state prese a metà di ciascun intervallo, definendo così i punti t_{1sm} , t_{2sm} , t_{3sm} , t_{1dm} , t_{2dm} , t_{3dm} riportati in tabella 5 e graficamente.



Gli istanti mediani, quindi, sono stati così calcolati:

- $\frac{t_{1sm}}{T} = \frac{(t \text{ inizio proto_sistole} + t \text{ fine proto_sistole})}{2}$
- $\frac{t_{2sm}}{T} = \frac{(t \text{ inizio medio_sistole} + t \text{ fine medio_sistole})}{2}$
- $\frac{t_{3sm}}{T} = \frac{(t \text{ inizio tele_sistole} + t \text{ fine tele_sistole})}{2}$
- $\frac{t_{1dm}}{T} = \frac{(t \text{ inizio proto_diastole} + t \text{ fine proto_diastole})}{2}$
- $\frac{t_{2dm}}{T} = \frac{(t \text{ inizio medio_diastole} + t \text{ fine medio_diastole})}{2}$
- $\frac{t_{3dm}}{T} = \frac{(t \text{ inizio tele_diastole} + t \text{ fine tele_diastole})}{2}$

Per il calcolo del diametro, conoscendo l'area fornita dalla figura 40, è stata utilizzata la seguente formula:

$$D = \sqrt{\frac{4 \times Area}{\pi}}$$

Questo diametro è stato poi normalizzato rispetto al diametro calcolato durante la fase S2 (D1), fase medio-sistolica. Il tutto è stato riportato in tabella 5.

Periodo	t-inizio/T	t-fine/T	t/T	D (cm)	D/D1
SISTOLE					
S1	0	0,043	0,021	2,377	1,034
S2	0,043	0,29	0,166	2,298	1
S3	0,29	0,333	0,311	2,228	0,969
DIASTOLE					
D1	0,333	0,350	0,342	2,188	0,951
D2	0,350	0,419	0,385	2,225	0,968
D3	0,419	1	0,709	2,350	1,022

Tabella 5: Valori ottenuti per ciascun periodo del ciclo cardiaco. T è il tempo del battito mentre t rappresenta il valore medio tra t-inizio e t-fine.

È stata poi effettuata la misura dell'area circolare sia nel periodo sistolico che nel periodo diastolico considerando un diametro dell'LVOT trovato in letteratura pari a 2,29 cm [4].

Una volta ottenuti tutti i dati sono stati plottati graficamente per osservare l'andamento dell'intero ciclo cardiaco.

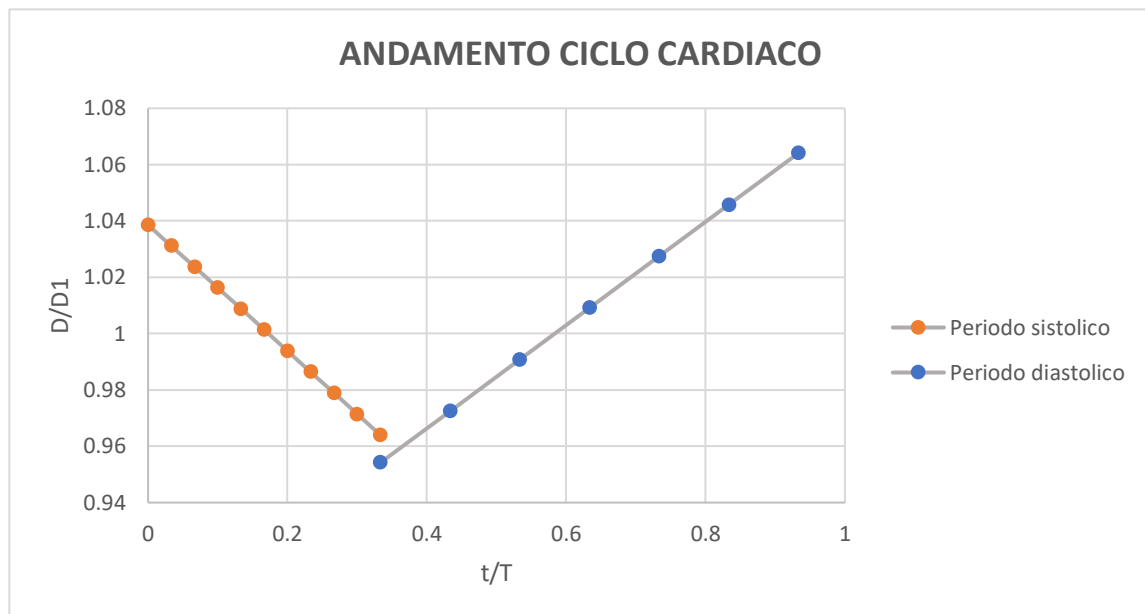


Grafico 6: Andamento ciclo cardiaco dei dati di letteratura

Questo procedimento è stato replicato per ciascuno dei cinque pazienti considerando i differenti diametri che sono stati messi a disposizione dall'Azienda Ospedaliera di Padova.

1. Paziente DML
2. Paziente GG
3. Paziente MG
4. Paziente RR
5. Paziente SA

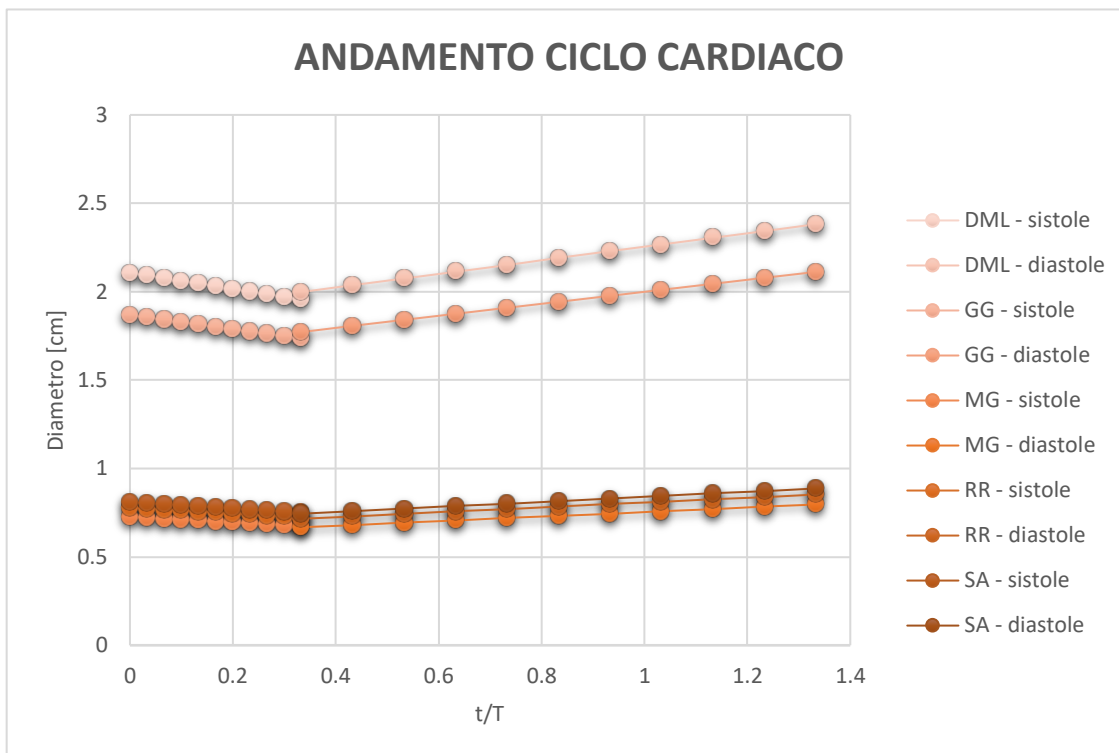


Grafico 7: Andamento ciclo cardiaco dei 5 pazienti

L'andamento per i pazienti 3, 4 e 5 rispettivamente MG, RR e SA è molto simile, infatti, le curve sono quasi sovrapposte e questo è dovuto al fatto che i diametri di questi tre pazienti sono vicini tra loro, sono caratterizzati da un diametro pari a 7, 7,5 e 7,8 mm. Questa cosa non accade invece per i primi due pazienti perché hanno un'età anagrafica maggiore degli ultimi tre e di conseguenza i diametri dell'LVOT sono maggiori (20,3 e 18 mm).

CAPITOLO 4

VALUTAZIONE DELL'AREA ORIFIZIALE EFFETTIVA

4.1 Metodo utilizzato

Vista l'importanza di determinare l'andamento dell'Effective Orifice Area per capire la tipologia di intervento a cui sottoporre i pazienti, è stato necessario sviluppare un metodo semi-automatico che permettesse di ricavare, dai profili di velocità ottenuti tramite ecocardiografia doppler, dei valori affidabili per identificare la dinamica dell'area orifiziale effettiva per ogni singolo paziente.

Il metodo utilizzato per la segmentazione del segnale ecocardiografico è gerarchico, ovvero è diviso su diversi livelli e si può definire semi-automatico in quanto alcuni step sono caratterizzati dalla soggettività dell'operatore che implementa il processo.

Il punto di partenza sono le immagini ecocardiografiche che l'ospedale di Padova ha fornito (figura 43), queste immagini riportano i profili di velocità di ogni singolo battito e riguardano sia l'aorta che il ventricolo.

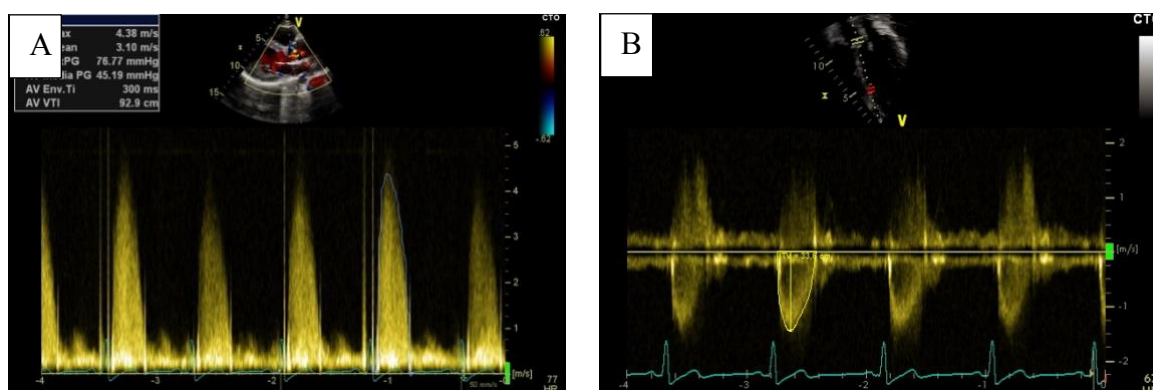


Figura 43: Profili di velocità A) aorta, B) ventricolo

Nel primo step alle immagini è stato applicato un filtro che permettesse di ridurre il rumore in modo da avere un'immagine più nitida; il filtro che è stato utilizzato è il filtro mediano ed è stato suggerito dall'articolo "Hrvoje Kalinic et al, 2011 - *Model-based segmentation of aortic ultrasound images*". L'immagine filtrata è stata poi trasformata in bianco e nero scegliendo

un'intensità compresa tra 30 e 50, in modo da evitare la perdita di dati rappresentativi. Queste applicazioni all'immagine sono state fondamentali per effettuare i passaggi successivi in modo più accurato e preciso. Le immagini filtrate con un'intensità compresa tra 30 e 50 sono riportate in figura 44.

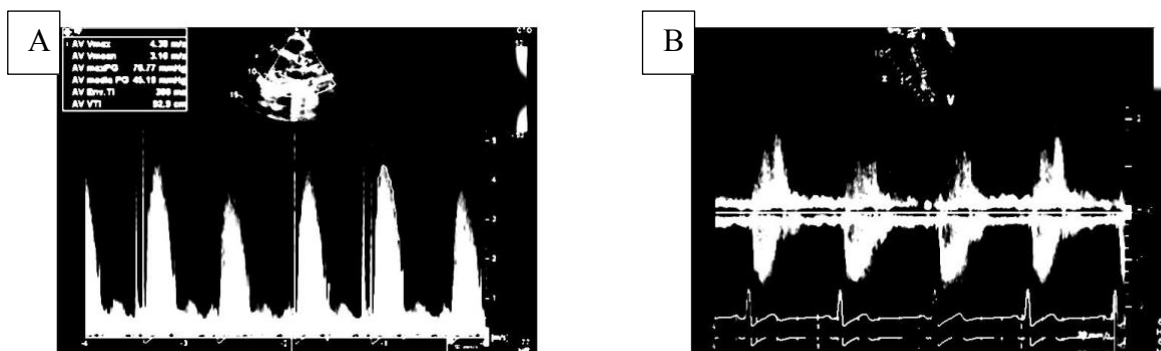


Figura 44: Profili di velocità A) aorta, B) ventricolo

Il passaggio successivo ha richiesto l'utilizzo di ImageJ, un software per l'elaborazione delle immagini in grado di visualizzarle, modificarle e analizzarle [17]. La prima operazione è stata quella di applicare all'immagine uno specifico livello di soglia scelto automaticamente dal software e che varia sulla base dell'immagine ad esso fornita; per applicare la soglia è stata selezionata la voce *'Image → Adjust → Threshold'* ed è stato necessario per estrarre poi i contorni in modo preciso. Il percorso da seguire per contornare automaticamente i profili di velocità è *'Analyze → Analyze Particles'* (figura 45).

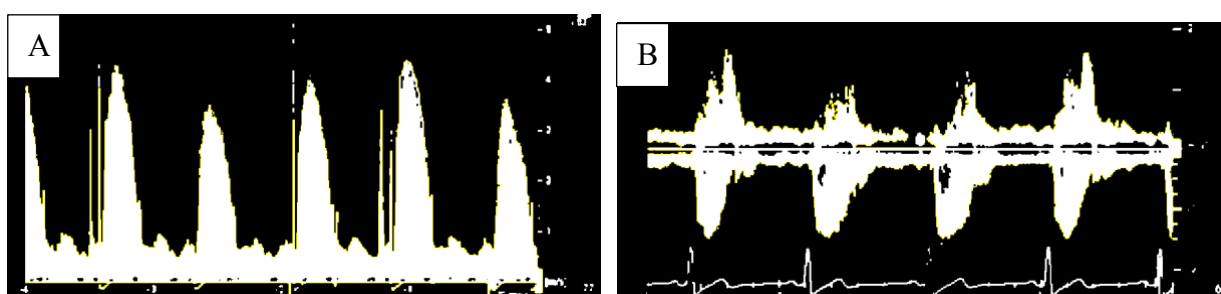


Figura 45: Contorni dei profili di velocità A) aorta, B) ventricolo

Realizzati i contorni tramite ImageJ è stato utilizzato un secondo programma, LibreOffice, per effettuare manualmente la schermatura del segnale non di eiezione.

Questo processo si suddivide in tre differenti step; prima di concentrarsi sui singoli step è necessario definire come si presenta ogni singolo battito, che ha un punto di inizio che coincide

con l'apertura della valvola e un punto di fine che coincide con la chiusura della valvola. Questi punti (spikes), che corrispondono all'apertura e alla chiusura della valvola, hanno l'aspetto di "fasci" luminosi; a livello di immagine sono delle zone in cui il livello di luminosità è più elevato rispetto alla parte interna del battito [17].

Una volta definito e compreso come si presenta il battito con la fase di apertura e chiusura della valvola è possibile seguire gli step successivi:

1. Individuazione degli spikes di apertura e chiusura: gli spikes di apertura sono identificabili con immediatezza, mentre gli spikes di chiusura si assume di collocarli all'istante in cui l'andamento a forte pendenza del contorno di velocità calante modifica improvvisamente la propria pendenza.
2. Tracciamento di un elemento rettangolare bianco dallo spike di apertura a metà diastole del battito precedente.
3. Tracciamento di un segmento di fine eiezione a partire dall'ultimo punto su contorno automatico fino all'asse delle ascisse. L'assunzione che è stata fatta per questo segmento è che dando un'inclinazione β verso l'esterno del battito compresa tra 1 e 3° si ottengano delle velocità calanti (scelta operatore-dipendente).

Questi step sono caratterizzati da un grado di soggettività che dipende dall'operatore che effettua il processo e che nutrirà futuri approfondimenti. Le figure rappresentative sono riportate di seguito (figura 46).

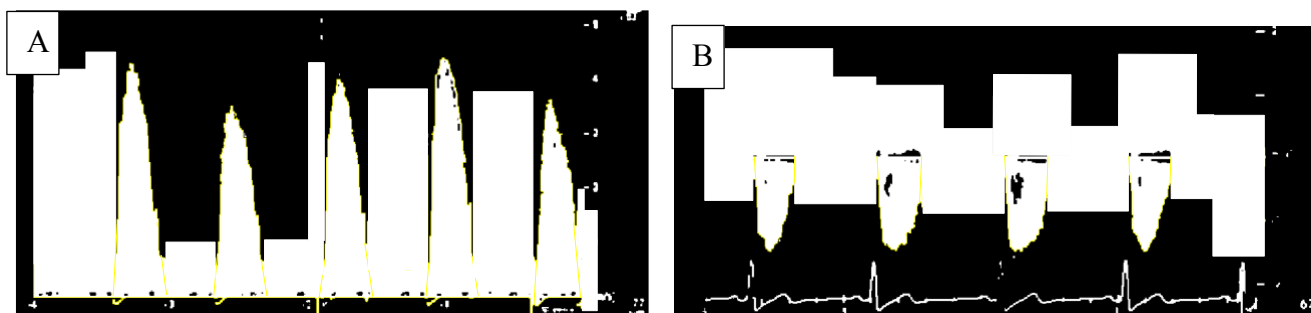


Figura 46: Contorni dei profili di velocità più tracciamento manuale A) aorta, B) ventricolo

Effettuato questo tracciamento semi-automatico si può effettuare l'estrazione automatica dei dati tramite WebPlotDigitizer che è un programma Java utilizzato per digitalizzare grafici. Dopo aver definito la misura dell'asse x (asse del tempo) e la misura dell'asse y (asse delle velocità), è possibile disegnare un 'box' che racchiude tutti i battiti e per disegnarlo è necessario selezionare il colore dei contorni (nel caso specifico è il colore giallo come si osserva dalle figure soprastanti), si seleziona la voce 'Filters colors' e si utilizza l'algoritmo 'Averaging

window' inserendo come valore di Δx e Δy 30. Questo valore è stato scelto in modo da avere in output il maggior numero di punti tutti progressivamente crescenti (dal punto in cui la velocità è zero al picco del battito) o decrescenti (dal picco del battito al valore in cui la velocità è zero).

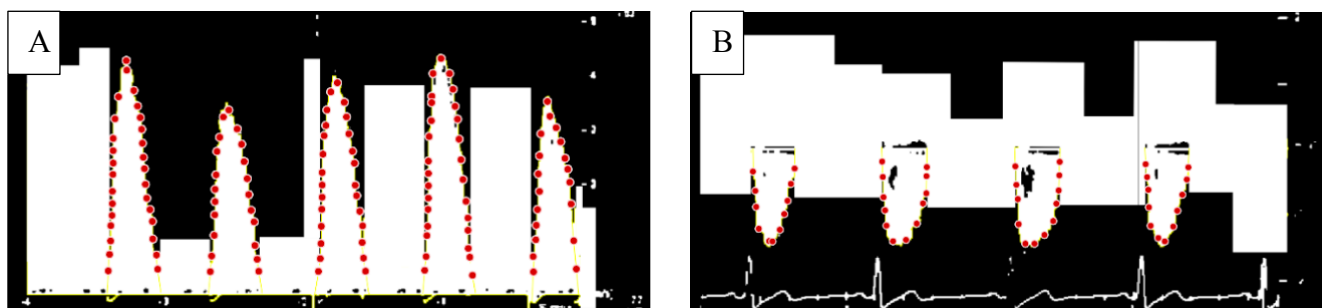


Figura 47: Estrazione dei punti tramite WebPlotDigitizer A) aorta, B) ventricolo

Ottenuti automaticamente i punti su ciascun battito è possibile scaricare il file contenente i valori di x e y, rispettivamente tempo e velocità.

4.1.1 Criticità del metodo

Il metodo utilizzato e precedentemente descritto ha in sé alcune limitazioni. Prima di tutto va osservato che la velocità del processo dipende dall'operatore. Gli step automatici sono velocemente implementabili, mentre quelli manuali richiedono un tempo più ampio, in quanto l'operatore deve essere preciso nel selezionare tutte le parti del battito che non sono necessarie al fine di valutare l'andamento dell'EOA. Inoltre, e soprattutto, va evidenziata la presenza di più passaggi operatore-dipendenti. Sarà pertanto necessario valutare se e quanto il risultato finale del processo di estrazione varia al cambiare del soggetto che esegue l'estrazione.

4.2 Andamento dell'EOA

Implementato il metodo descritto precedentemente è possibile passare ad utilizzare Matlab, in modo da consentire il calcolo dell'andamento dell'Effective Orifice Area per ogni singolo paziente che l'Azienda Ospedaliera di Padova ha messo a disposizione.

Per ciascun soggetto sono stati considerati l'aorta e il ventricolo: essi differiscono sia per un numero di battiti che per numero di dati estratti automaticamente da WebPlotDigitizer. Il

numero di battiti all'interno di ogni singolo paziente è diverso perché ci sono casi in cui alcuni battiti hanno visibile nell'immagine solamente il fascio di luminosità relativo all'apertura della valvola, mentre la parte della chiusura risulta essere nascosta (o viceversa). Per questo motivo i battiti all'interno dei pazienti non sono in numero omogeneo.

La prima operazione che è stata svolta dopo aver importato i dati estratti automaticamente in Matlab, è stata quella di determinare gli istanti iniziali e finali dei profili di velocità e a tale scopo si è proceduto all'extrapolazione lineare basata su i primi due e gli ultimi due punti sperimentali a disposizione.

Prima di valutare graficamente l'andamento dell'EOA in tutti e cinque i pazienti sono stati eseguiti degli step per avere periodo aortico e ventricolare uguale in modo da avere dei dati confrontabili tra loro. Innanzitutto, è stato creato un vettore tempi (T1) che è dato, per ciascun battito, dall'istante in cui ci si trova e l'istante iniziale del battito preso in considerazione. Successivamente i tempi dei battiti di aorta e ventricolo sono stati normalizzati (adimensionalizzati) effettuando il rapporto tra T1 e la durata dell'eiezione di ciascun battito. Calcolando poi il valore medio del periodo di eiezione è stato possibile proseguire con l'interpolazione; infatti, i vettori delle velocità sono stati interpolati in 500 punti nell'intervallo [0 1]. L'interpolazione è stata fatta anche sui tempi e moltiplicando questi per il valore medio del periodo di eiezione si sono ottenuti i tempi interpolati dimensionali.

Questo procedimento è stato necessario per avere uno stesso periodo sia per l'aorta che per il ventricolo in modo tale da ottenere correttamente il battito medio, i profili di velocità medi e l'andamento dell'EOA.

Dopo aver visualizzato i battiti per ciascun paziente, caso aorta e caso ventricolo, è stato osservato il battito medio di ciascuno di essi e successivamente è stata plottata graficamente la velocità media sia dell'aorta che del ventricolo e da questa è stato poi determinato l'andamento dell'EOA tramite la seguente formula:

$$EOA = \frac{A1 \times V1(t)}{V_{EOA}(t)}$$

L'area (A1) è stata considerata circolare perché il diametro di ogni singolo paziente è stato misurato nel periodo S2, medio-sistolico, in cui la forma dell'LVOT è quella di un cerchio perfetto.

4.2.1 Confronto con la letteratura

Prima di valutare l'andamento dell'Effective Orifice Area (EOA) nei cinque pazienti pediatrici a disposizione è bene effettuare un confronto con la letteratura per trarre poi delle conclusioni sui grafici che si andranno ad ottenere.

Nella figura 48 è riportato l'andamento dell'EOA nel tempo per un paziente adulto medio caratterizzato da valvola meccanica, con diametro pari a 3,5 cm; immediatamente si nota come questo valore di diametro si discosta da quello dei pazienti pediatrici e sulla base di questo si otterrà un certo andamento dell'EOA.

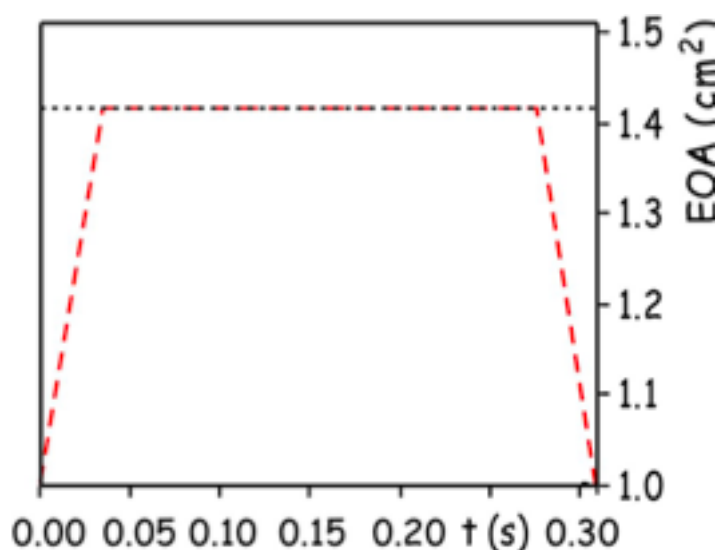


Figura 48: Andamento dell'EOA nel tempo

Si nota che l'andamento dell'EOA assume una forma specifica, quella a trapezio. Nella parte iniziale del grafico (parte sinistra) si ha l'apertura della valvola che assume una certa velocità fino ad arrivare ad un andamento costante per un certo periodo di tempo, la parte destra del grafico rappresenta invece la chiusura della valvola.

In letteratura è stato riscontrato un articolo in cui la popolazione di pazienti con stenosi aortica degenerativa inclusa nello studio è formata sia da soggetti maschi che da femmine, l'età media degli uomini è di $71,1 \pm 14,5$ mentre quella delle donne è di $77,7 \pm 8,6$. I valori dell'EOA sono riportati nella tabella sottostante. [15]

Parametro studiato	Donne (n=118)	Uomini (n=107)
EOA [cm ²]	$0,83 \pm 0,28$	$0,88 \pm 0,23$

Tabella 6: Valori dell'EOA in cm² in pazienti adulti con stenosi aortica degenerativa

4.2.2 Andamento dell'EOA nei cinque pazienti pediatrici

1. Paziente DML

- Aorta

In questo caso si hanno cinque battiti e tra questi è stato calcolato il battito medio che è rappresentato in grafico B dalla linea tratteggiata. Nel grafico A i cerchi rappresentano i punti estratti automaticamente da WebPlotDigitizer.

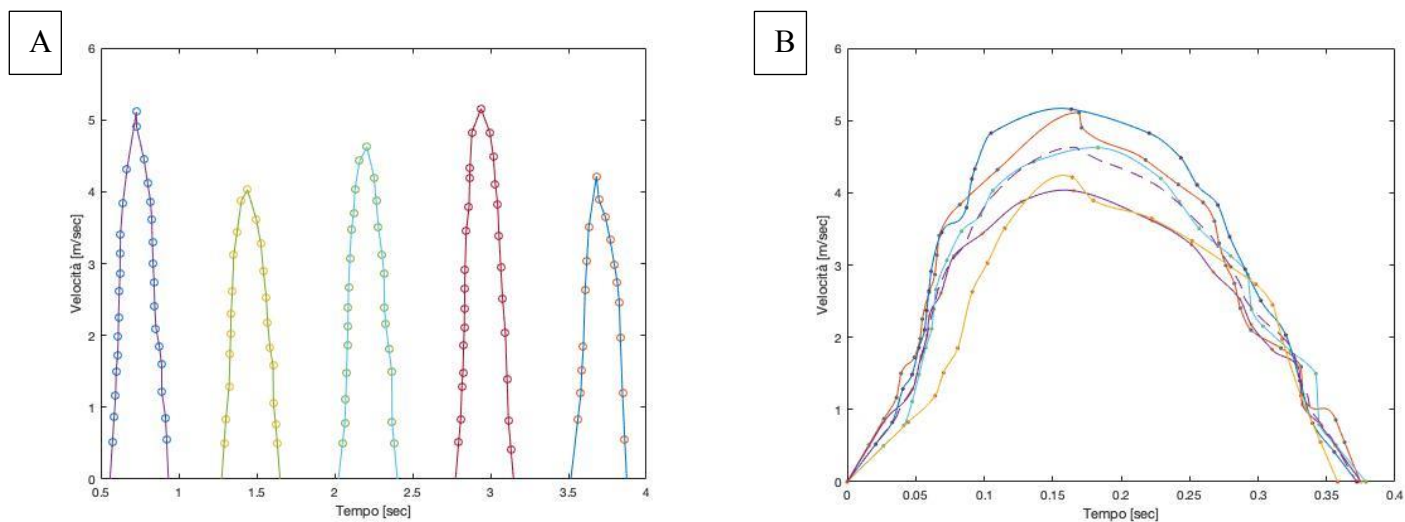


Grafico 8: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

- Ventricolo

Nel ventricolo invece si hanno quattro battiti e tra questi è stato calcolato il battito medio, rappresentato in grafico B dalla linea tratteggiata. Nel grafico A i cerchi rappresentano i punti estratti automaticamente da WebPlotDigitizer.

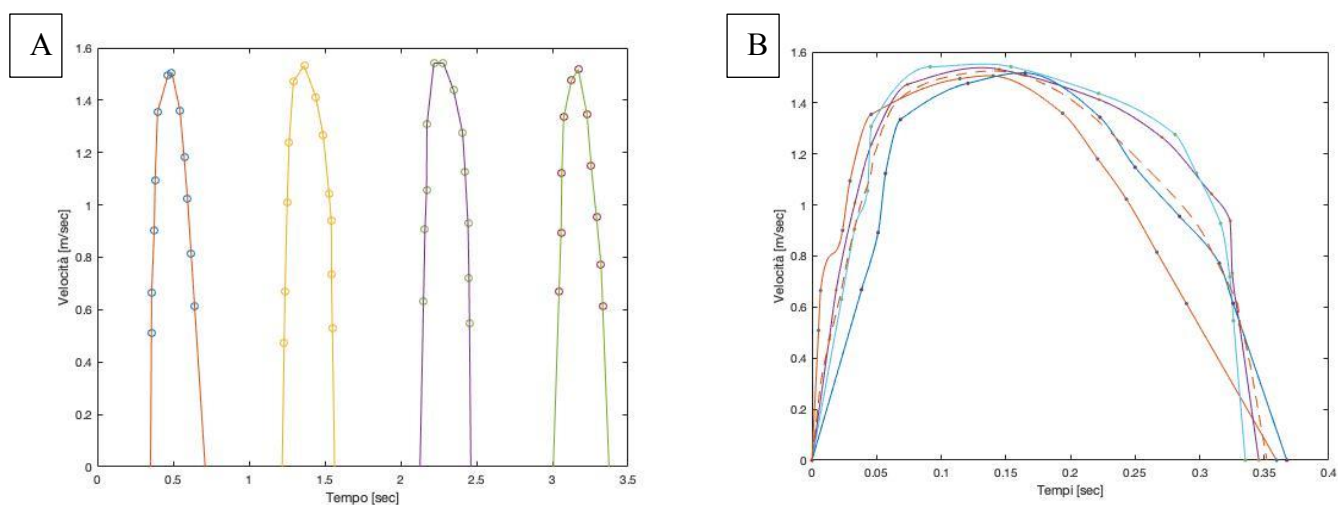


Grafico 9: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

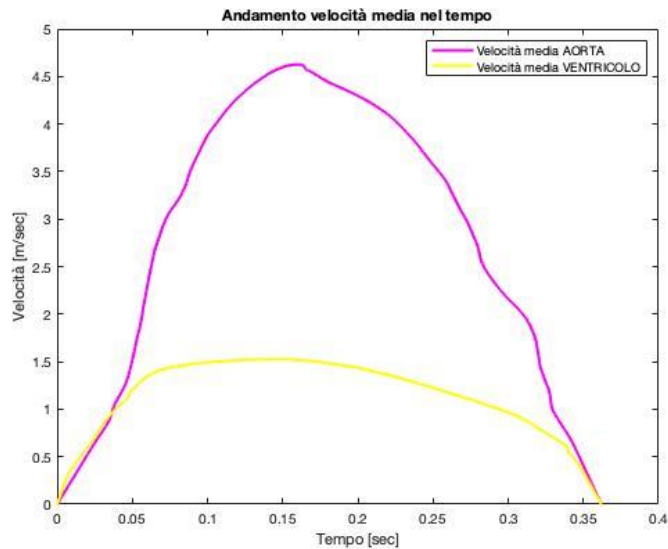


Grafico 10: Andamento velocità medie aorta e ventricolo

Nella fase di apertura della valvola (parte sinistra del grafico) si nota graficamente che la velocità media ventricolare è superiore rispetto a quella dell’aorta, idealmente dovrebbe essere il contrario e in questo specifico caso può essere dovuto al fatto che la variabilità tra i battiti è estremamente elevata oppure al fatto che la valvola al posto di tre lembi ne presenta due fusi; quindi, la presenza del rafo (“commisura abortita”) può “danneggiare” le velocità.

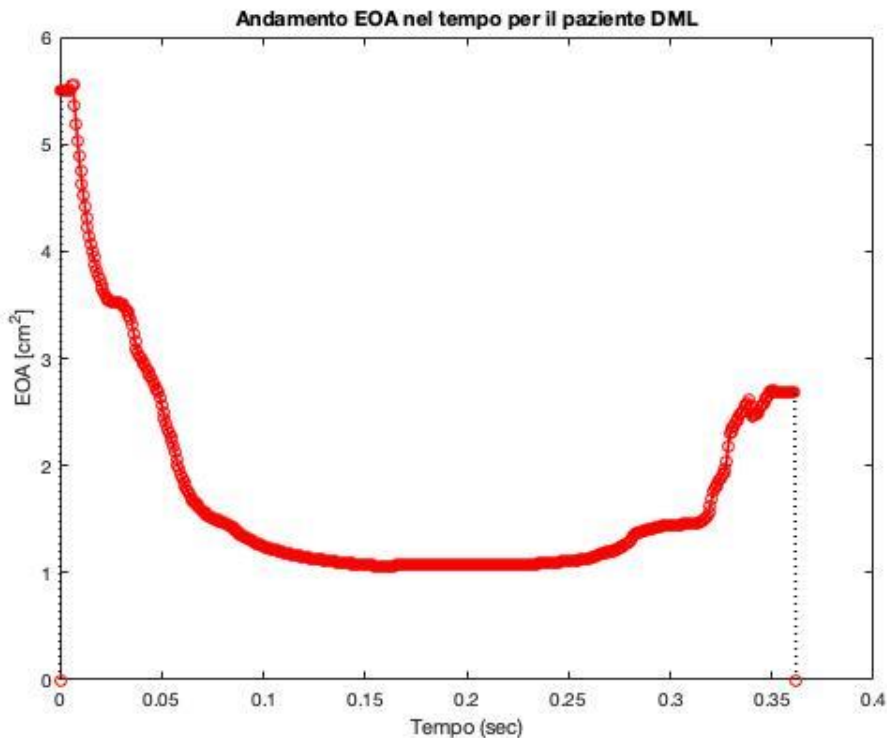


Grafico 11: Andamento dell’EOA nel tempo. L’apertura della valvola avviene velocemente, rimane aperta costantemente per un certo periodo e poi va incontro a chiusura. Il valore medio dell’EOA è 1,7361 cm²

2. Paziente GG

- *Aorta*

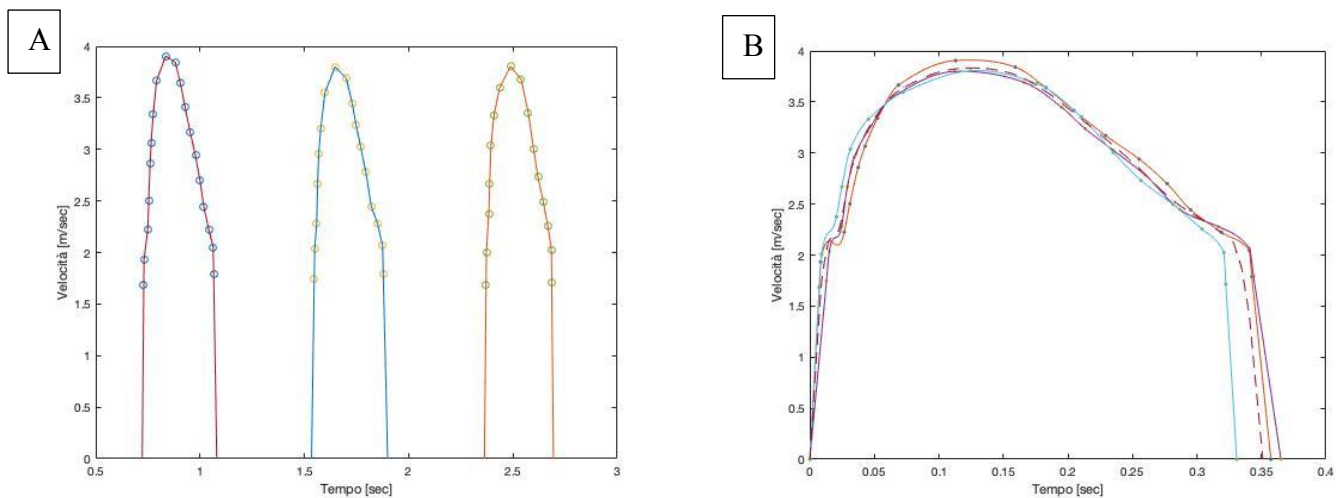


Grafico 12: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

- *Ventricolo*

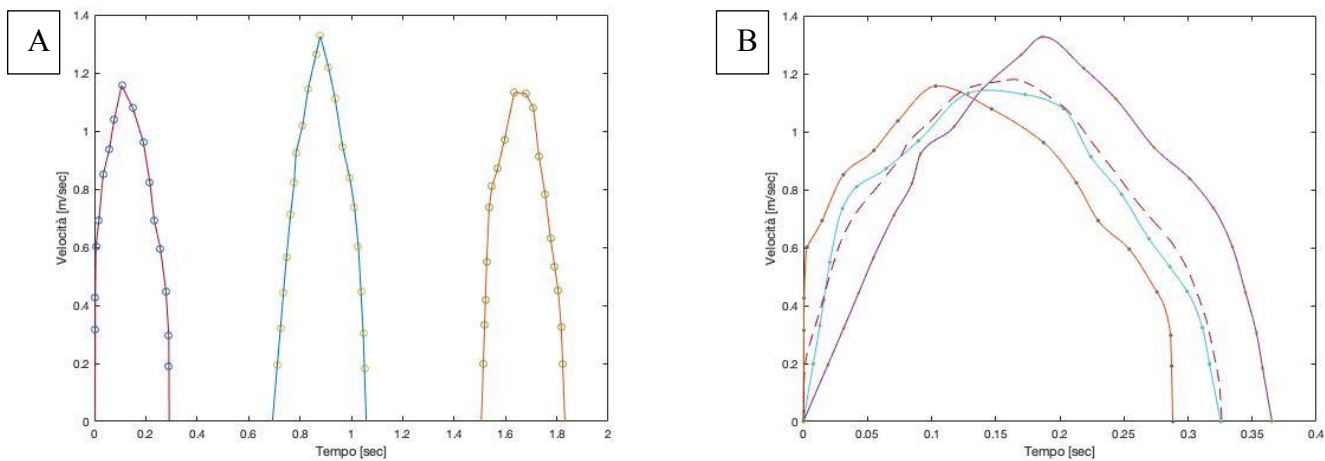


Grafico 13: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

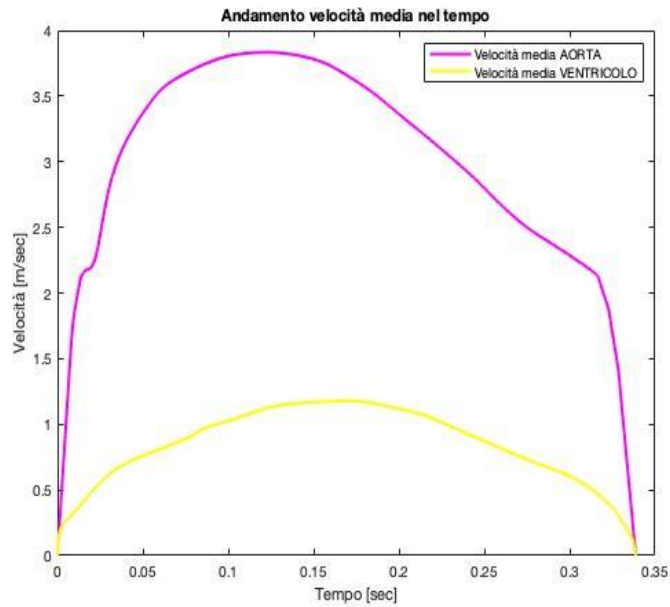


Grafico 14: Andamento velocità medie aorta e ventricolo

Anche in questo caso, come nel precedente, la velocità ventricolare è superiore rispetto a quella aortica sempre nella fase di apertura della valvola e può essere dovuto alla forte eterogeneità tra i batti nel caso del ventricolo (come si osserva dal grafico 13B).

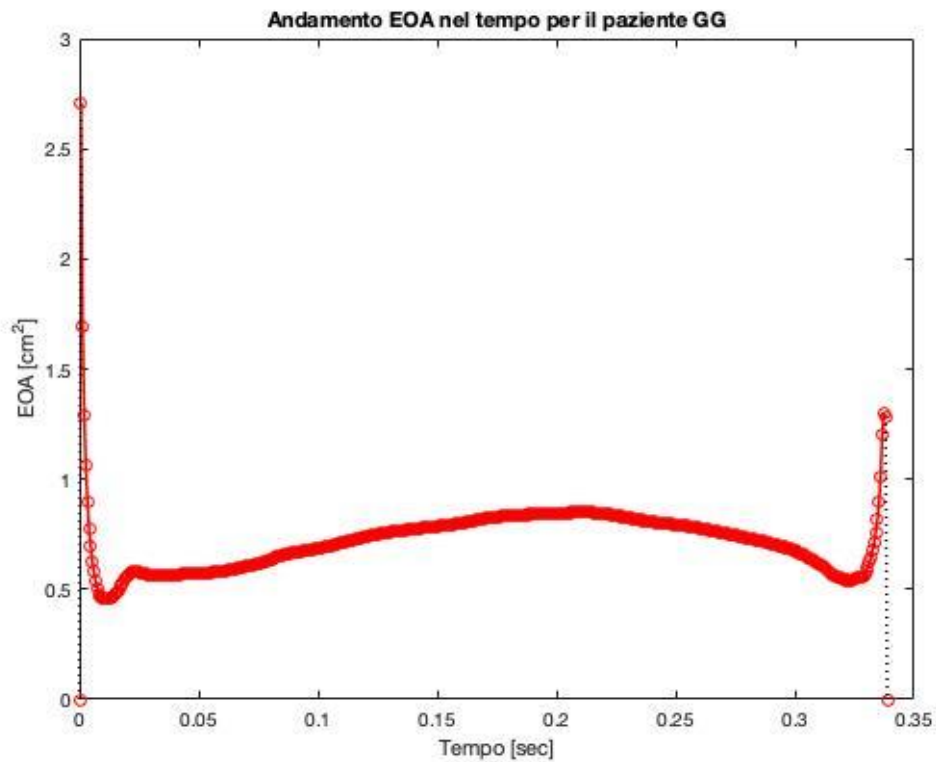


Grafico 15: Andamento dell'EOA nel tempo. La valvola ha un andamento abbastanza costante; si apre in modo lento e rimane costante per un certo tempo per poi chiudersi. Il valore medio dell'EOA è pari a $0,7184 \text{ cm}^2$

3. Paziente MG

- *Aorta*

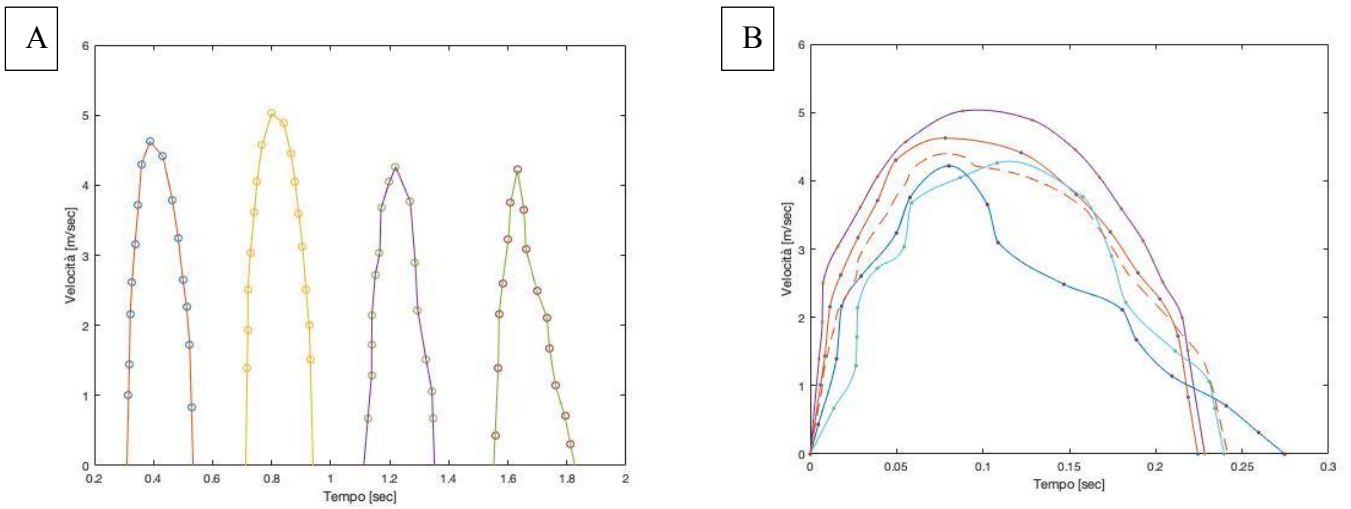


Grafico 16: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

- *Ventricolo*

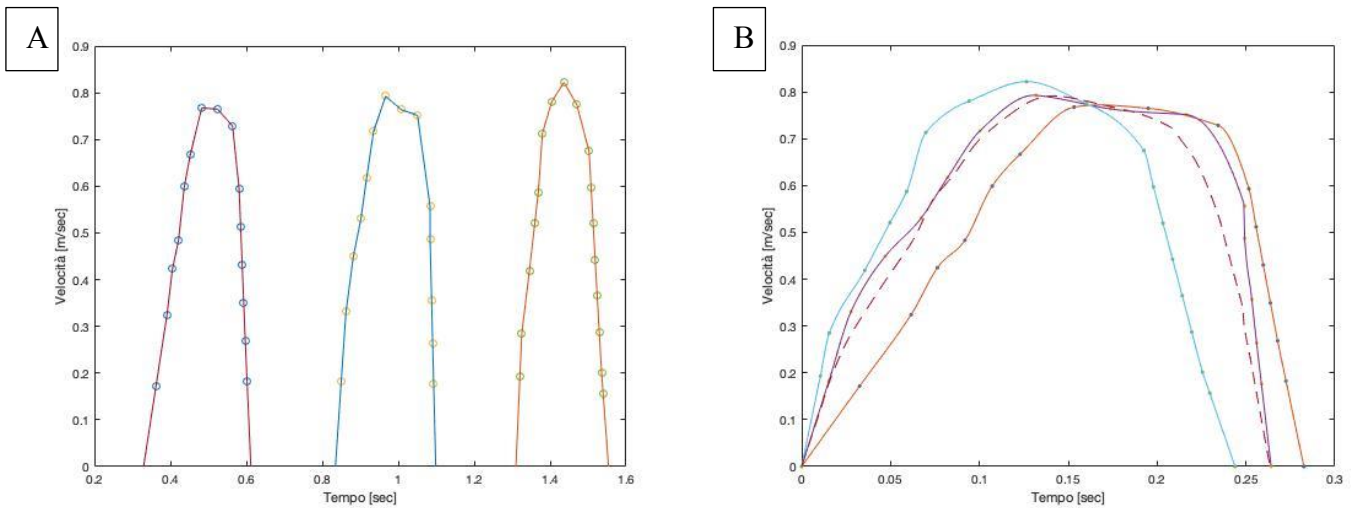


Grafico 17: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

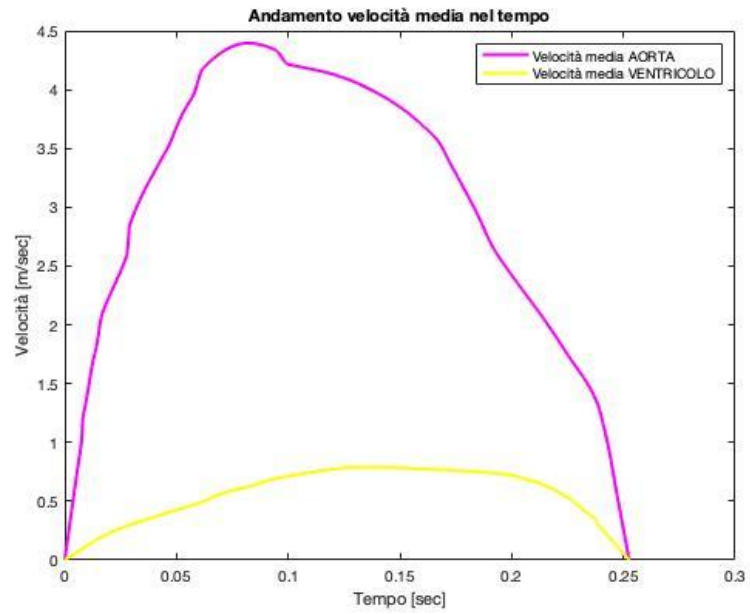


Grafico 18: Andamento velocità medie aorta e ventricolo

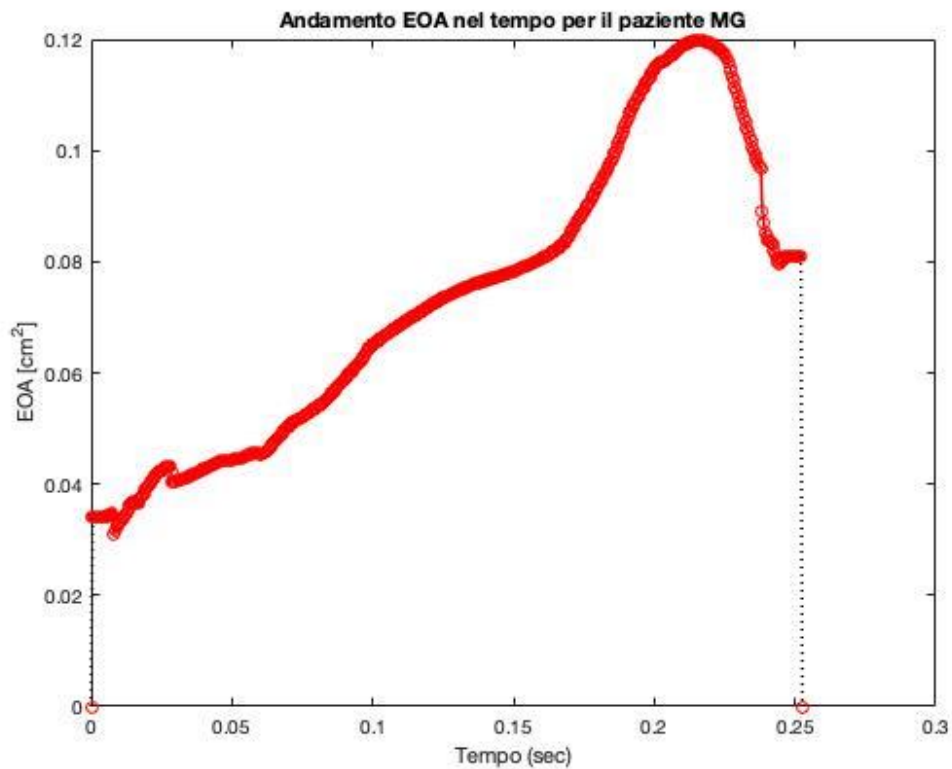


Grafico 19: Andamento dell'EOA nel tempo. In questo caso la valvola ha una velocità di apertura bassa, dopo il primo step iniziale la velocità inizia a crescere nel tempo. Il valore medio dell'EOA è 0,0725 cm²

4. Paziente RR

- *Aorta*

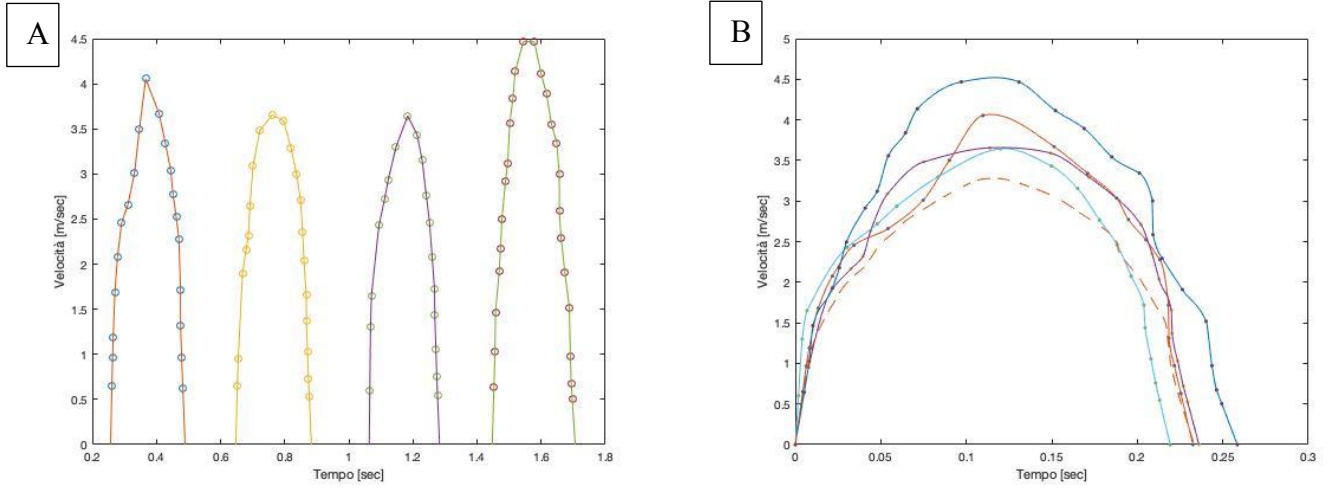


Grafico 20: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

- *Ventricolo*

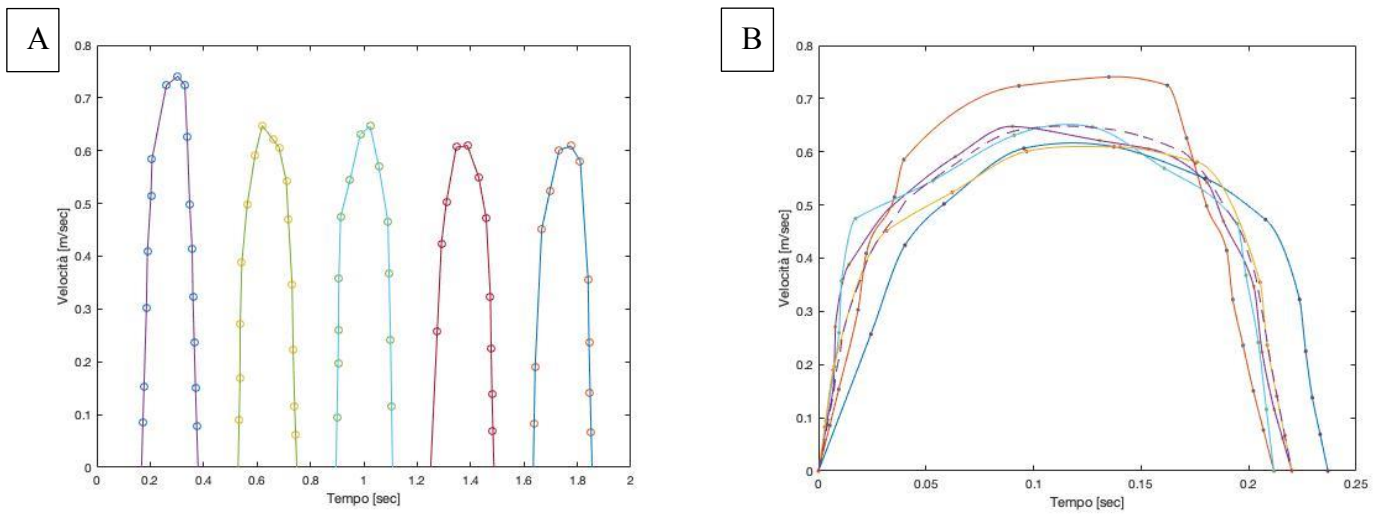


Grafico 21: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

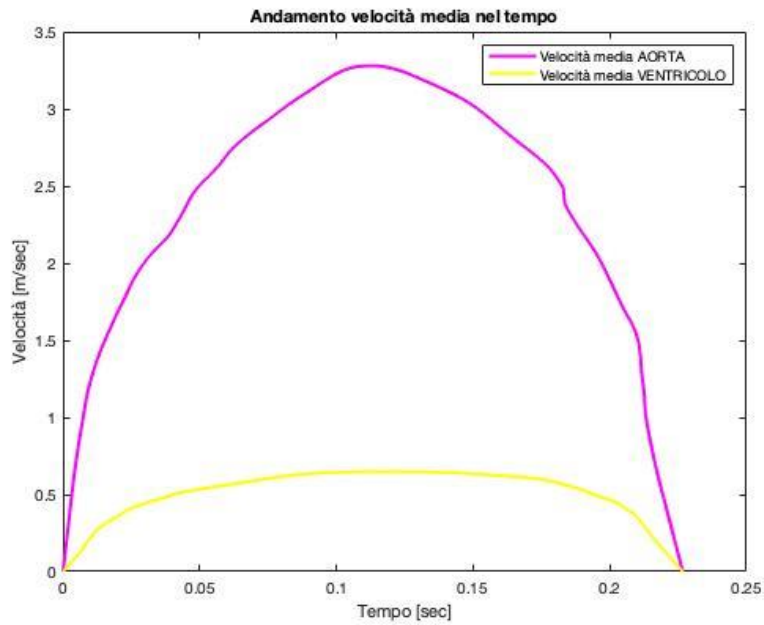


Grafico 22: Andamento velocità medie aorta e ventricolo

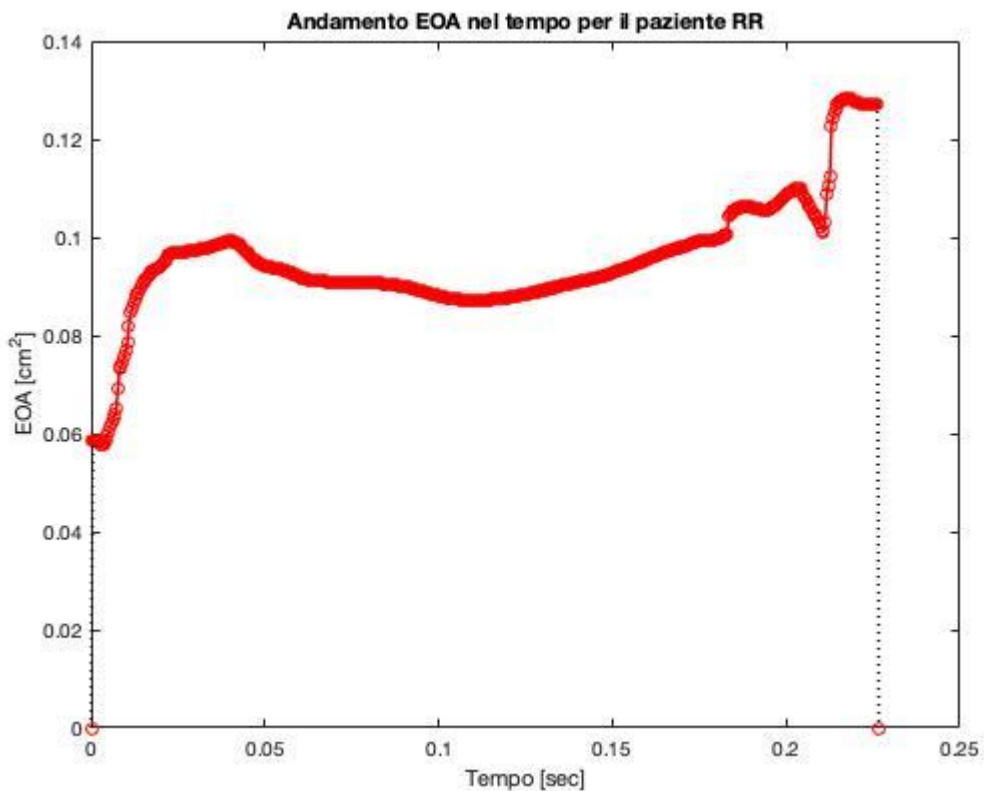


Grafico 23: Andamento dell'EOA nel tempo. La valvola si apre con una certa velocità, rimane abbastanza costante per un certo periodo di tempo e poi si chiude. Il valore medio dell'EOA è pari a 0,0948 cm²

5. Paziente SA

- *Aorta*

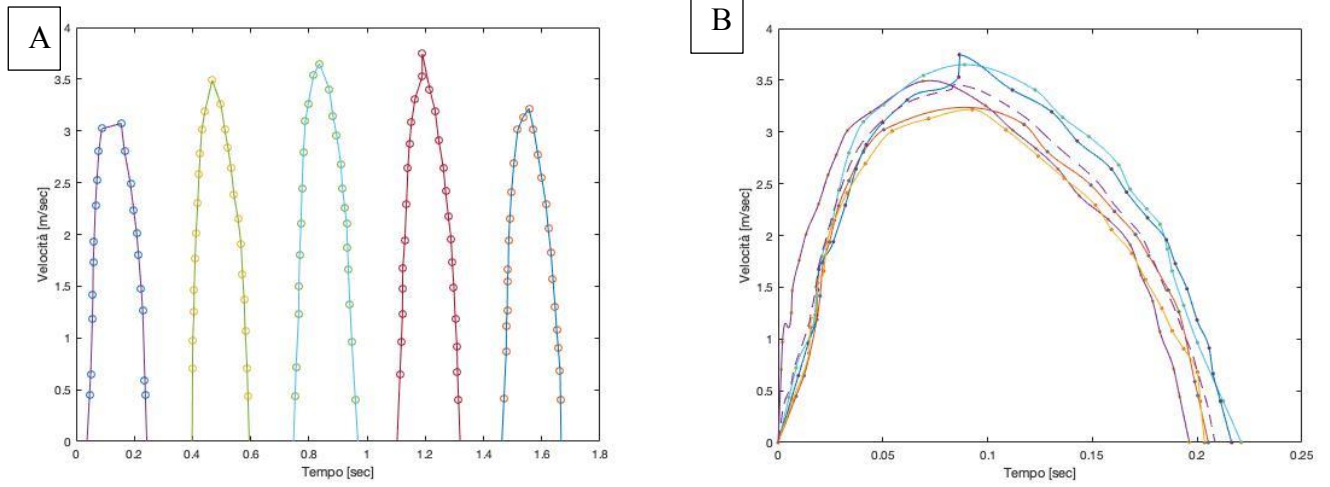


Grafico 24: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

- *Ventricolo*

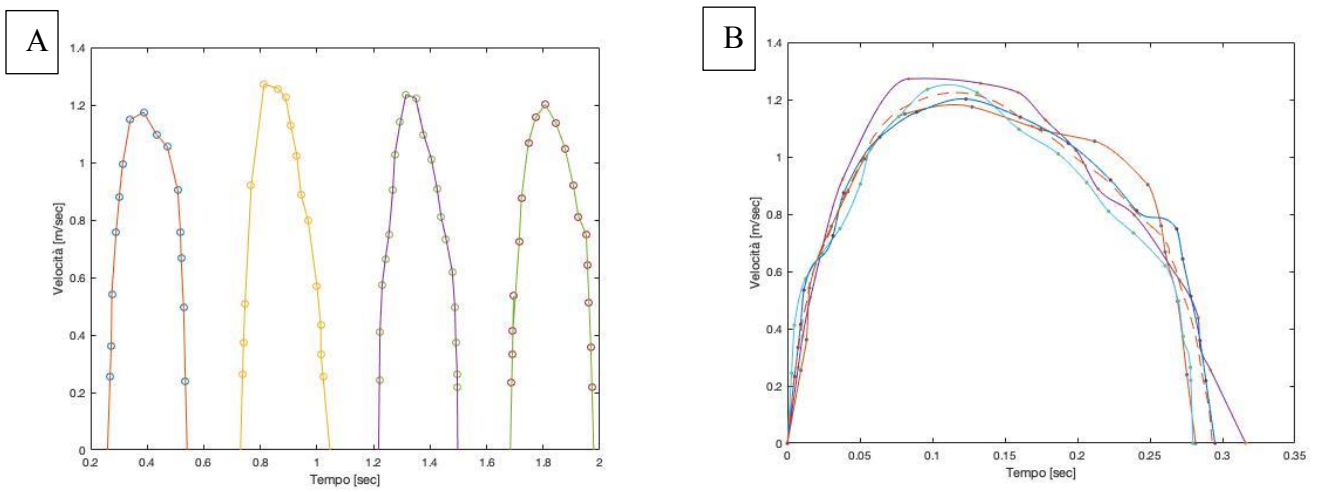


Grafico 25: A) Profili di velocità dei battiti; B) Rappresentazione battito medio

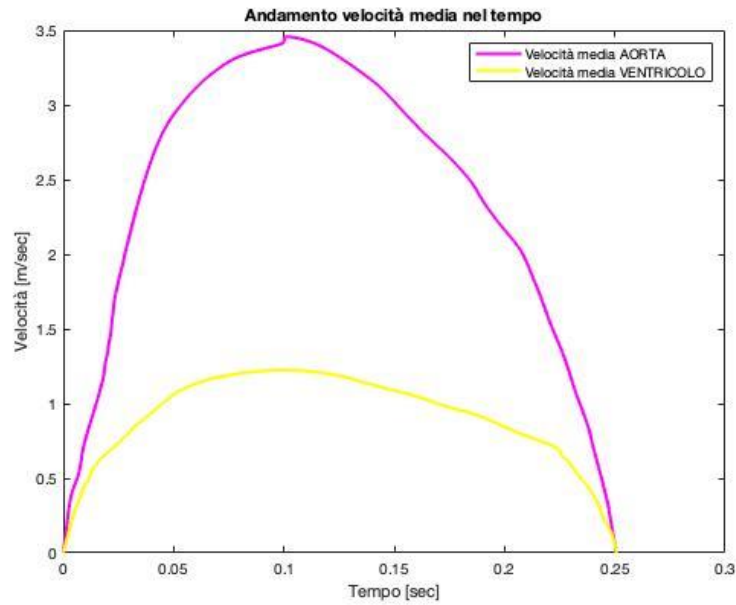


Grafico 26: Andamento velocità medie aorta e ventricolo

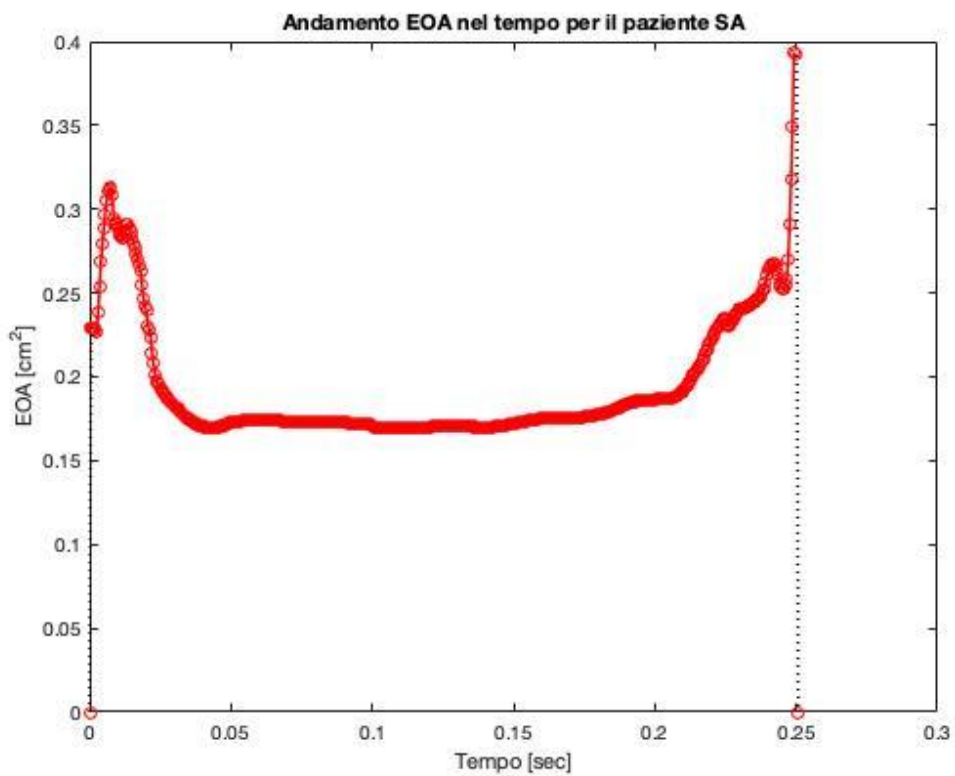


Grafico 27: Andamento dell'EOA nel tempo. La valvola in questione si apre con una velocità non trascurabile, la velocità rimane costante per un periodo di tempo e poi va incontro a chiusura. Il valore dell'EOA è pari a 0,1938 cm²

In questo specifico paziente si nota, sia nel caso dell'aorta sia nel caso del ventricolo, che la variabilità tra battiti è molto limitata (grafico 24 e grafico 25).

4.3 Variabilità dell'EOA

Avendo studiato la variabilità del tratto di efflusso ventricolare sinistro nella posizione, nell'ellitticità e nel tempo è necessario approfondire come risponde l'Effective Orifice Area a questa variabilità dal momento in cui il suo calcolo richiede la misura del diametro dell'LVOT. Per valutare l'andamento dell'EOA al variare della misura del diametro dell'LVOT nelle tre variabili è stato preso in considerazione un singolo paziente; in questo caso è stato scelto come riferimento il paziente RR.

4.3.1 Variabilità in termini di posizione

Al variare della posizione in cui viene misurato il diametro dell'LVOT, quest'ultimo assume valori diversi e questa instabilità del valore del diametro è stata vista nel capitolo 3, più precisamente nel paragrafo relativo alla variabilità in termini di posizione.

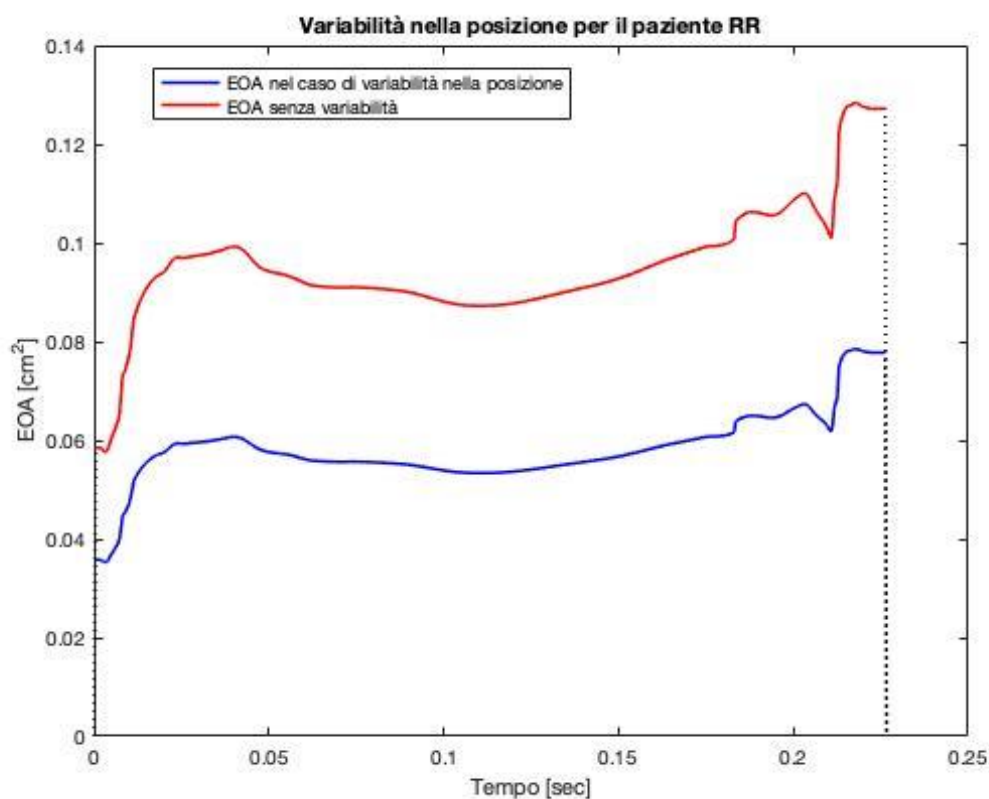


Grafico 28: Andamento dell'EOA con variabilità nella posizione

L'andamento dell'EOA nel caso di variabilità nella posizione segue perfettamente l'andamento dell'EOA calcolato senza nessuna variabilità; la curva blu è infatti solo traslata inferiormente rispetto alla rossa e questo è dovuto al fatto che per la curva blu è stata considerata una misura

del diametro dell'LVOT ad una distanza dall'annulus pari a 7,95 mm. Dal grafico si evince che al variare della posizione la condizione stenotica è sempre peggiorativa.

4.3.2 Variabilità in termini di ellitticità

Nel caso di questa specifica variabilità, come è stato spiegato nel capitolo 3, si devono considerare due differenti formule dell'indice di ellitticità (IE).

La prima formula afferma che:

$$IE = \frac{D_{max} LVOT}{D_{min} LVOT}$$

In questo caso sono state fatte due ipotesi:

- Porre il diametro misurato dall'Azienda ospedaliera di Padova uguale al diametro minimo ($D_{mis}=D_{min}$).
- Porre il diametro misurato dall'Azienda ospedaliera di Padova uguale al diametro massimo ($D_{mis}=D_{max}$).

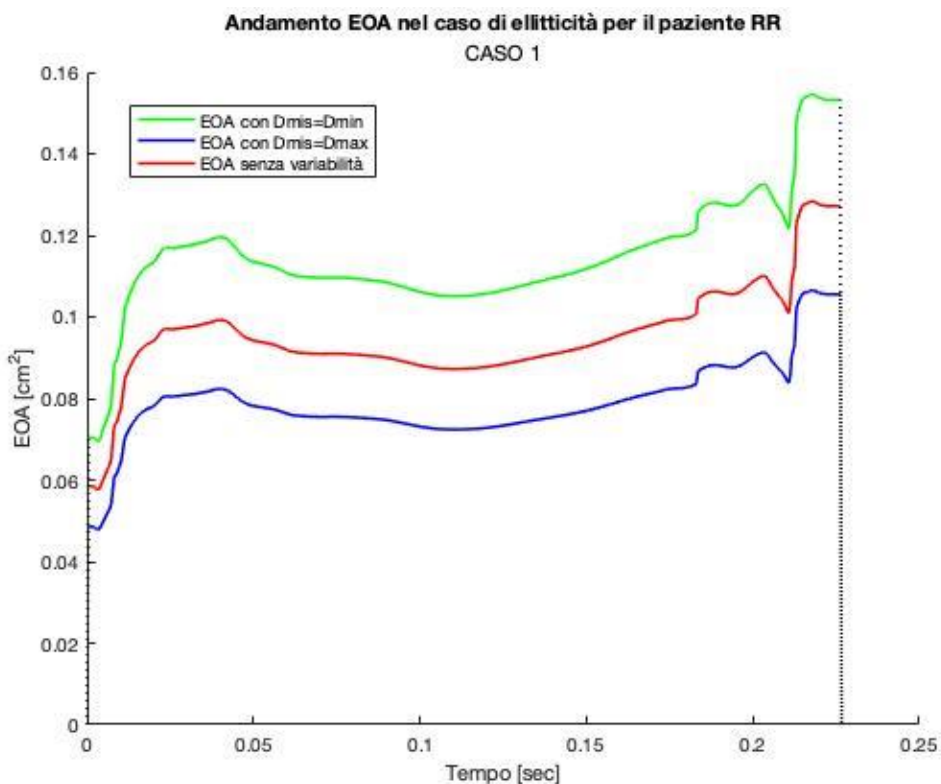


Grafico 29: Andamento dell'EOA con variabilità nella forma (caso ellitticità, formula 1)

Dal grafico l'EOA rappresentato dalla curva rossa si trova esattamente nel mezzo tra l'EOA calcolato ponendo il diametro misurato uguale a quello minimo e il diametro misurato uguale a quello massimo. Dal grafico si evince che a seconda dell'ipotesi scelta per il calcolo dell'area ellittica si ha una condizione più o meno stenotica.

In questo caso è stata fatta una valutazione della differenza percentuale tra le aree delle EOA; in termini percentuali, il passaggio dall'area rossa a quella blu corrisponde a -17,012% mentre quello dall'area rossa a quella verde corrisponde al 20,5%.

$$\Delta_{rb} = \frac{(EOA_{blu} - EOA_{rosso})}{EOA_{rosso}} \times 100 = -17,012\%$$

$$\Delta_{rv} = \frac{(EOA_{verde} - EOA_{rosso})}{EOA_{rosso}} \times 100 = 20,5\%$$

La seconda formula dell'indice di ellitticità afferma che:

$$IE = 1 - \left(\frac{D_{LVOT\ short}}{D_{LVOT\ long}} \right)$$

Anche in questo secondo caso le ipotesi iniziali sono:

- Porre il diametro misurato dall'Azienda ospedaliera di Padova uguale al diametro minimo (D_{mis}=D_{min}).
- Porre il diametro misurato dall'Azienda ospedaliera di Padova uguale al diametro massimo (D_{mis}=D_{max}).

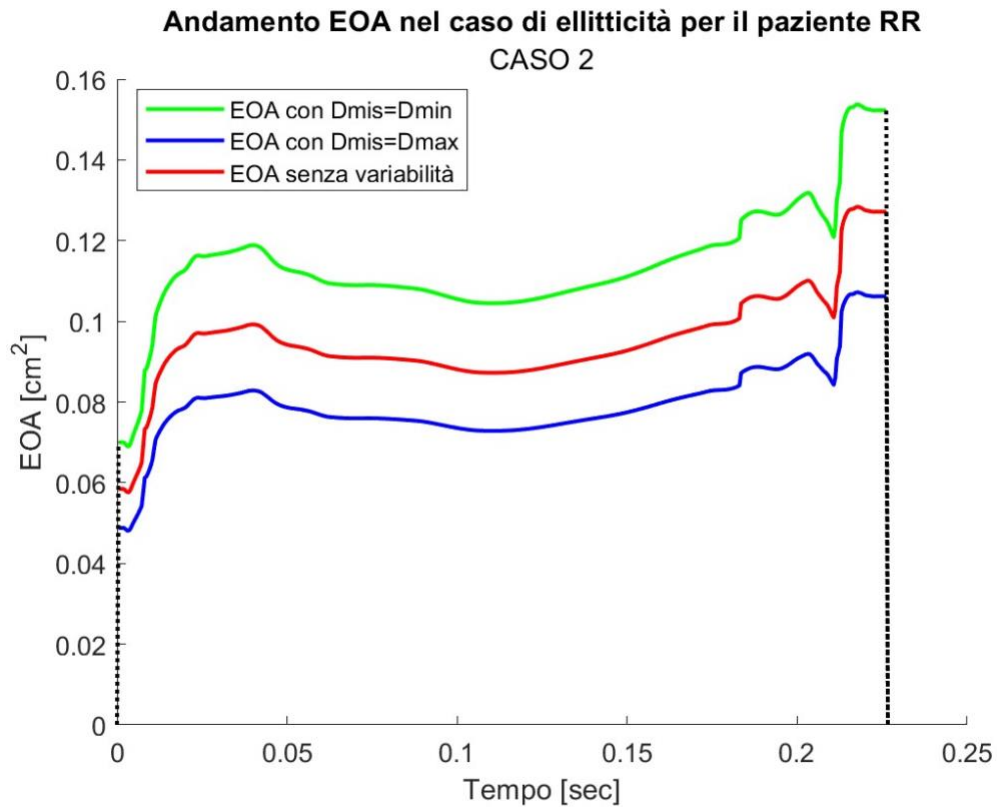


Grafico 29: Andamento dell'EOA con variabilità nella forma (caso ellitticità, formula 2)

Anche in questo, come nel precedente, l'EOA senza variabilità si trova nel mezzo delle curve che spiegano l'andamento dell'EOA nel caso di ellitticità.

4.3.3 Variabilità in termini di tempo

Essendo l'LVOT una struttura anatomica caratterizzata da materiale deformabile, un altro aspetto che è stato importante tenere in considerazione in questo paziente di riferimento è la variabilità in termini di tempo.

La retta che è stata utilizzata per valutare l'andamento dell'EOA al variare del tempo è stata la seguente:

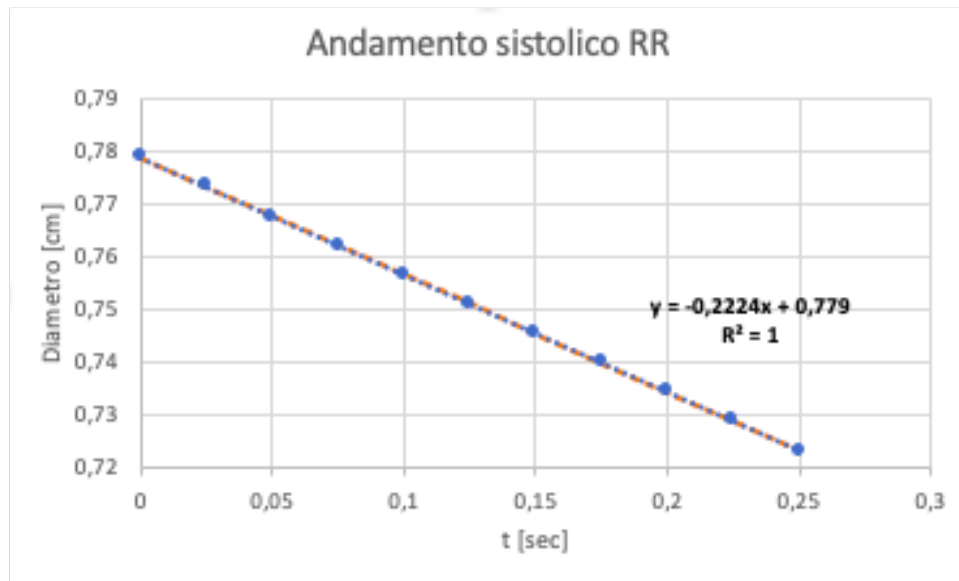


Grafico 30: Andamento sistolico del diametro nel tempo pe il paziente RR

Il periodo sistolico per questo specifico paziente ha un andamento che segue una retta decrescente, osservando il grafico 30 infatti si nota che aumentando il tempo il diametro diminuisce e l'equazione che caratterizza questa retta è stata utilizzata per valutare l'andamento dell'EOA.

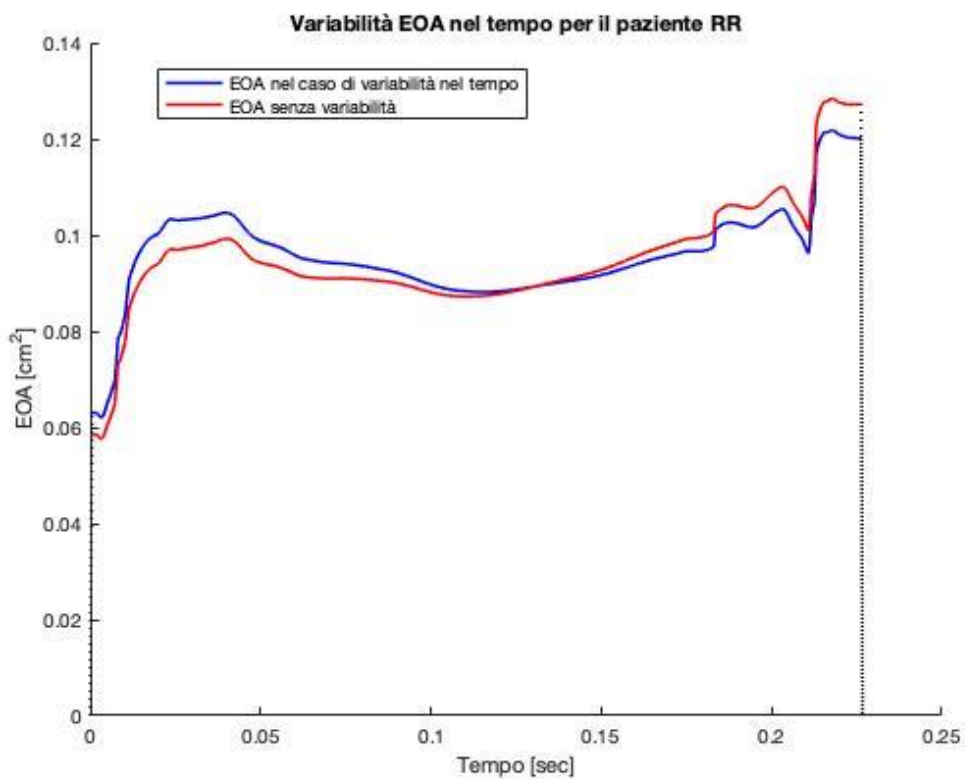


Grafico 31: Andamento EOA con variabilità nel tempo

Osservando il grafico che descrive l'andamento dell'EOA nel tempo si nota che, come ci si aspetta sulla base della retta di grafico 30, si può notare che la curva blu inizialmente ha un valore più alto rispetto a quella rossa e progressivamente, aumentando il tempo, inizia a decrescere spostandosi verso valori sempre più bassi. Nella prima parte del grafico si è in presenza di una condizione stenotica migliorativa (curva blu sopra la curva rossa) mentre nella seconda parte si ha una condizione stenotica peggiorativa.

4.4 Criticità dei risultati dell'EOA

Osservando tutti i grafici ottenuti relativamente all'andamento dell'Effective Orifice Area per ciascuno dei cinque pazienti, si osserva che gli andamenti calcolati sono piuttosto diversi da quelli attesi sulla base della letteratura. Tuttavia, si deve osservare che le informazioni di letteratura riguardano stenosi aortiche di tipo degenerativo in pazienti adulti.

La stenosi aortica che colpisce gli adulti, infatti, è completamente differente rispetto a quella che colpisce i pazienti pediatrici; la causa principale della prima è la calcificazione e quindi, il tessuto dei lembi della valvola si indurisce all'aumentare dell'età. La stenosi che colpisce i pazienti pediatrici invece è tipicamente dovuta ad esempio alla fusione di due lembi, in questo modo la valvola può funzionare correttamente solo in parte ed è verosimile che la sua dinamica possa essere anche molto diversa dalla dinamica di una valvola stenotica degenerativa.

Un'altra causa del perché si ottengono degli andamenti diversi rispetto a quelli che ci si aspettava è possibilmente data dal fatto che la variabilità tra i battiti elaborati è estremamente elevata, questo può essere osservato nel grafico 32 che riporta un esempio di eterogeneità dei battiti; in questo specifico paziente l'eterogeneità dei battiti si nota principalmente nella fase di chiusura della valvola (parte destra del grafico). Questa osservazione mette in evidenza che è probabilmente necessario elaborare un campione di battiti ben più ampio di quelli dei pazienti qui esaminati per arrivare a ricavare un battito medio rappresentativo.

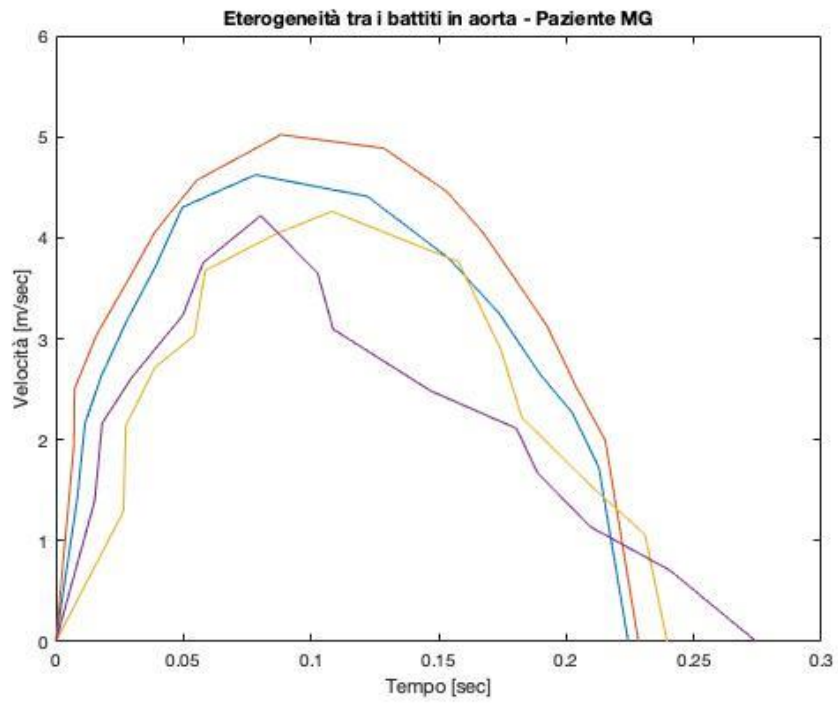


Grafico 32: Esempio di eterogeneità nei battiti

CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Nel presente lavoro si è sviluppato e applicato un metodo semi-automatico di estrazione dei profili di velocità ventricolare e aortica da immagini di ecocardiografia doppler.

Il metodo è stato applicato alle immagini dei flussi in cinque pazienti pediatrici affetti da stenosi congenita della valvola aortica. Per ciascun paziente, i risultati ottenuti sono stati utilizzati per il calcolo dell'andamento dell'Effective Orifice Area.

L'analisi degli andamenti ottenuti ha mostrato che:

- È opportuno sviluppare ulteriormente il lavoro per determinare il peso della soggettività di parte della procedura estrattiva sulla qualità dei risultati;
- La diversa durata dei singoli battiti misurati in un paziente, e la non sincronicità delle misure in aorta e in ventricolo, hanno un ruolo non trascurabile; sarà dunque da approfondire il tema utilizzando campioni più numerosi per aumentare la significatività del battito medio;
- È verosimile ritenere che la diversa natura della stenosi congenita in pazienti pediatrici rispetto alla stenosi degenerativa in pazienti adulti, svolge un ruolo non trascurabile sul definire le caratteristiche della dinamica valvolare. Tale ipotesi potrà essere considerata quando sarà disponibile un metodo di estrazione dei battiti medi migliorato rispetto a quello attuale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Hans-H. Sievers, MD, and Claudia Schmidtke, MD, MBA, *A classification for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens* (2007).
- [2] Helmut Baumgartner, Judy Hung, *Accurate Measurement of Left Ventricular Outflow Tract Diameter: Comment on the Updated Recommendations for the Aortic Valve Stenosis* (2017).
- [3] Troy M. LaBounty, Rhonda Miyasaka, Stanley Chetcuti, Paul M. Grossman, George Michael Deeb, Himanshu J. Patel, Anna Boother, *Anulus Instead of LVOT Diameter Improves Agreement Between Echocardiography Effective Orifice Area and Invasive Aortic Valve Area* (2014).
- [4] Mariano Falconi, Diego Funes, Anibal Arias, Rodrigo Bagnati, Guillermo Jaimovich, Mauro Giacomini, Pablo Oberti, Arturo Cadige, *Assesment of the Left Ventricular Outflow Tract Dynamics During the Cardiac Cycle by Three-dimensional Echocardiography* (2011).
- [5] Francesca M. Susin, *Complete Unsteady One-Dimensional Model of the Net Aortic Pressure Drop* (2019).
- [6] Sanjay Doddamani, Michael J. Grushko, Amgad N. Makaryus, Vineet R. Jain, Ricardo Bello, Mark A. Friedman, Robert J. Ostfeld, Divya Malhotra, Lawrence M. Boxt, Linda Haramati, Daniel M. Spevack, *Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT* (2009).
- [7] Thomas Lass, Maria Kristine Moller-Madsen, Hans Henrik Moller Nielsen, Steffen Ringgaard and John Michael Hasenkam, *Dynamic geometry of the left ventricular outflow tract of pigs with induced supravalvular aortic stenosis* (2012).
- [8] Paul N. Jermhov, Lu Jia, Michael S. Sacks, Robert C. Gorman, Joseph H. Gorman III and Krishnan B. Chandran, *Effect of Geometry on the Leaflet Stresses in Simulated Models of Congenital Bicuspid Aortic Valves* (2010).

- [9] Florian Sagmeister, Markus Weininger, Sebastian Herrmann, Peter Bernhardt, Volker Rasche, Robert Bauernschmitt, Andreas Liebold, Herbert Köstler, Frank Weidemann, Meinrad Beer, *Extent of size, shape and systolic variability of the left ventricular outflow tract in aortic stenosis determined by phase-contrast MRI* (2018).
- [10] Victoria Delgado, Marie-Annick Clavel, Rebecca T. Hahn, Linda Gillam, Jeroen Bax, Partho P. Sengupta, Philippe Pibarot, *How Do We Reconcile Echocardiography, Computed Tomography, and Hybrid Imaging in Assessing Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity* (2019).
- [11] L. Gatto, A. Boccanelli, M. Russo, *La bicuspidia aortica: una malattia non sempre innocente* (2013).
- [12] Sabine Paeme, Katherine T. Moorhead, J. Geoffrey Chase, Bernard Lambermont, Philippe Kolh, Vincent D'orio, Luc Pierard, Marie Moonen, Patrizio Lancellotti, Pierre C. Dauby and Thomas Desaive, *Mathematical multi-scale model of the cardiovascular system including mitral valve dynamics. Application to ischemic mitral insufficiency* (2011).
- [13] Pedro Pinto Teixeira MD, Ruben Ramos MD, Pedro Rio MD, Luísa Moura Branco MD, Guilherme Portugal MD, Ana Abreu MD, Ana Galrinho MD, Hugo Marques MD, Luísa Figueiredo MD, Rui Cruz Ferreira MD, *Modified continuity equation using left ventricular outflow tract three-dimensional imaging for aortic valve area estimation* (2017).
- [14] Hrvoje Kalinic and Sven Loncaric, Maja Cikes and Davor Milicic, *Model-based segmentation of aortic ultrasound images* (2011).
- [15] Sergio Gamaza et al, *Outcome implication of sex-related effective orifice area normalized to body size in aortic stenosis* (2020).
- [16] Krishnan B. Chandran, Sarah C. Vigmostad, *Patient-specific bicuspid valve dynamics: Overview of methods and challenges* (2012).
- [17] Barent White MD, Sean Wessel MD, Weili Zheng MD, Daniel Gonzalez MD, Ali Sovari MD, Sreenivas Konda PhD, Leon Frazin MD, *Quantitative analysis of spectral Doppler clicks in assessment of aortic stenosis* (2019).

[18] Helmut Baumgartner (chair), Judy Hung (co-chair), Javier Bermejo, John B. Chambers, Thor Edvardsen Steven Goldstein, Patrizio Lancellotti, Melissa LeFevre, Fletcher Miller Jr, and Catherine M. Otto, *Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography* (2017).

[19] Ebraharm Alskaf, Attilia Kardos, *The mystery of defining aortic valve area: what have we learnt from three-dimensional imaging modalities?* (2018).

SITOGRAFIA

- <https://www.med4.care/cosa-epidemiologia/>
- <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-cardiaci-e-dei-vasi-sanguigni/valvulopatie/stenosi-aortica>
- <https://resources.wfsahq.org/atotw/recognising-cardiac-disease-in-children-anaesthesia-tutorial-of-the-week-93/>
- <https://www.med4.care/eziologia-cos-e/>
- <https://www.humanitas.it/malattie/stenosi-aortica/>
- <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/3502/articoli/34887/>
- <https://sicoa.net/old/cardiology/Rivista52/rassegnethiene.pdf>
- <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/13477-echocardiogram-transthoracic-tte>
- <https://www.aurorahealthcare.org/services/heart-vascular/services-treatments/testing-diagnosis/echocardiogram/transthoracic-echo>
- [https://www.ttsh.com.sg/Patients-and-Visitors/Documents/CVM_Trans thoracic%20Echocardiography%20\(TTE\).pdf](https://www.ttsh.com.sg/Patients-and-Visitors/Documents/CVM_Trans thoracic%20Echocardiography%20(TTE).pdf)
- <https://www.radiologyinfo.org/en/glossary?id=e0NEQzZGNjc0LUY4NDItNDE3QS04REU5LTVEMTg4OTk1RDQ2MH0=&i=1&b=0&modal=1>
- <https://www.barnardhealth.us/echocardiography/info-kcr.html>
- <https://cecchifranco.it/wp-content/uploads/2018/11/LVOT-Structure-to-Function-JCAT-2009.pdf>