



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

1222 • 2022  
**800**  
ANNI



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

***“Dinamica della valvola aortica: descrizione del  
comportamento della valvola sana e della valvola stenotica”***

**Relatrice:** Prof.ssa Francesca Maria Susin

**Laureanda:** Michelle Marchetti

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**14 Novembre 2022**

# Indice

Introduzione.....	2
1. La valvola aortica .....	3
1.1 Anatomia e fisiologia del cuore.....	3
1.2 Il ciclo cardiaco.....	4
1.3 Anatomia della valvola aortica .....	7
1.4 Funzionamento della valvola aortica.....	9
2. La stenosi valvolare aortica.....	12
2.1 Descrizione della patologia.....	12
2.2 Gestione dei pazienti .....	15
2.3 Emodinamica della valvola stenotica.....	16
2.4 Area della valvola stenotica .....	18
3. Dinamica della valvola aortica.....	22
3.1 Risultati dei test in vivo .....	22
3.2 Evidenze degli studi in vitro .....	26
3.3 Costruzione di modelli numerici .....	36
4. Stenosi valvolare aortica: ci sono differenze sesso-specifiche? .....	39
Conclusioni.....	42
Bibliografia.....	43

# Introduzione

La stenosi valvolare aortica occupa una delle prime posizioni tra le malattie cardiovascolari più comuni, le quali sono a loro volta la principale causa di morte nei paesi occidentali. Tali paesi sono tra i più sviluppati al mondo, anche a livello medico, ma con una popolazione che sta inevitabilmente invecchiando. Per questo motivo, la patologia è molto diffusa. In particolare, colpisce gli individui con più di 65 anni e la percentuale di prevalenza cresce insieme all'età, fino al 9.8% per gli ottantenni.

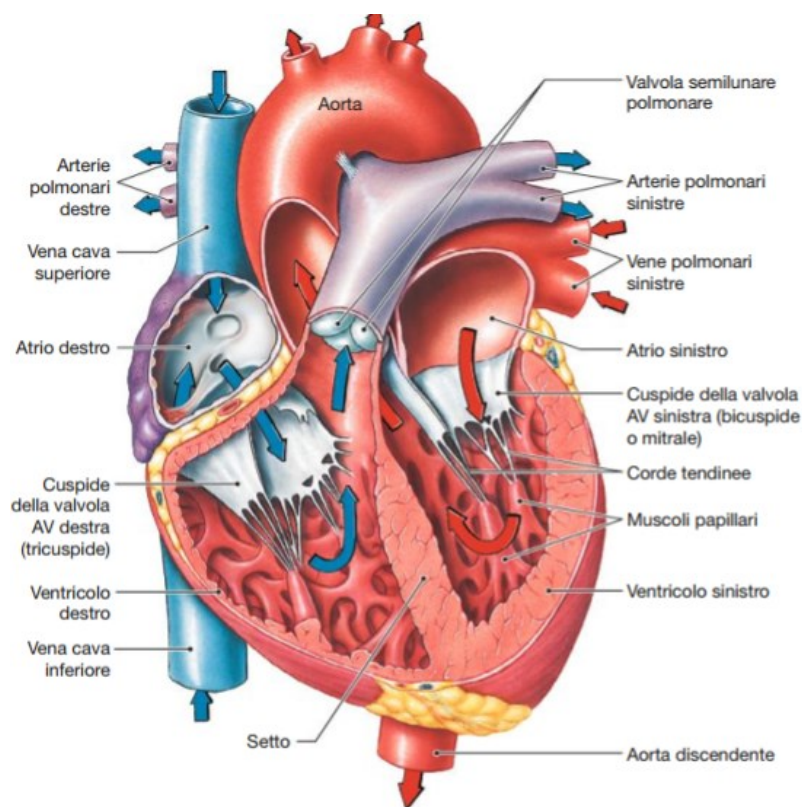
Si tratta di una riduzione dell'area della valvola che permette l'immissione del flusso sanguigno nell'arteria più importante del corpo, cioè la prima che viene percorsa nella circolazione sistemica. Di solito, è dovuta alla calcificazione degenerativa che, unita al normale processo di invecchiamento tissutale, conduce ad una cattiva apertura dei lembi, ma anche ad un'incompleta chiusura. I parametri a cui i clinici si riferiscono tuttora per classificare il livello della malattia sono l'area valvolare, non sempre calcolata nello stesso modo, ed il gradiente di pressione del fluido che scorre dal ventricolo all'aorta. Nonostante buona parte dei pazienti abbia valori che rientrano nelle categorie di classificazione medica, esistono dei casi in cui la diagnosi di stenosi non risulta così immediata.

L'obiettivo di questa tesi è analizzare la dinamica della valvola aortica, osservando in particolar modo le differenze tra la condizione di valvola sana e stenotica. Si propone, quindi, di comprendere il funzionamento della valvola normale all'interno di un ciclo cardiaco e le forze a cui sono sottoposte le cuspidi. Allo stesso modo, viene presentata la patologia, spiegando quali cambiamenti apporta al modello emodinamico normale. Successivamente, l'analisi diventa più quantitativa: attraverso studi in vivo vengono rappresentati i dati che riguardano la dinamica della valvola, quindi tempi, velocità ed aree, i quali permettono di osservare il decorso della malattia. La stessa cosa è stata effettuata anche con ricerche in vitro e un modello computazionale. I primi permettono di capire se le valvole biologiche siano dei sostituti efficaci, mentre il secondo consente di svolgere un'analisi predittiva. Infine, ci si chiede se siano presenti delle differenze sesso-specifiche riguardanti l'eziologia della patologia, un'attenzione ulteriore che a volte si rivela essenziale nella modellazione 3D.

# 1. La valvola aortica

## 1.1 Anatomia e fisiologia del cuore

Per poter comprendere la funzionalità della valvola risulta necessario descrivere brevemente l'ambiente in cui opera, in particolare l'organo in cui è inserita: il cuore. È l'organo primario del sistema cardiovascolare che ha la funzione di mettere in circolazione il sangue all'interno dei vasi sanguigni. È un muscolo situato al centro della cavità toracica, tra i due polmoni e con l'apice a contatto con il diaframma. Il pericardio, una sacca membranosa resistente, lo avvolge e lo protegge. Al suo interno è diviso in una parte destra e una parte sinistra da una parete centrale, chiamata setto. È molto importante, infatti, che il sangue presente nel lato destro non si mescoli con quello del lato sinistro e viceversa. Ogni metà è costituita da due camere separate: un atrio e un ventricolo. Il sangue fluisce nel cuore con un moto unidirezionale garantito da due serie di valvole: le valvole atrioventricolari situate tra atri e ventricoli, come suggerito dal nome, e le valvole semilunari poste invece tra ventricoli e arterie. Le prime sono formate da lembi di tessuto unito alla base a un anello di tessuto connettivo fibroso. I lembi sono ispessiti ai margini e connessi al lato ventricolare mediante tendini ricchi di collagene, i quali impediscono che la valvola venga spinta indietro nell'atrio oltre la posizione di chiusura. Le due valvole



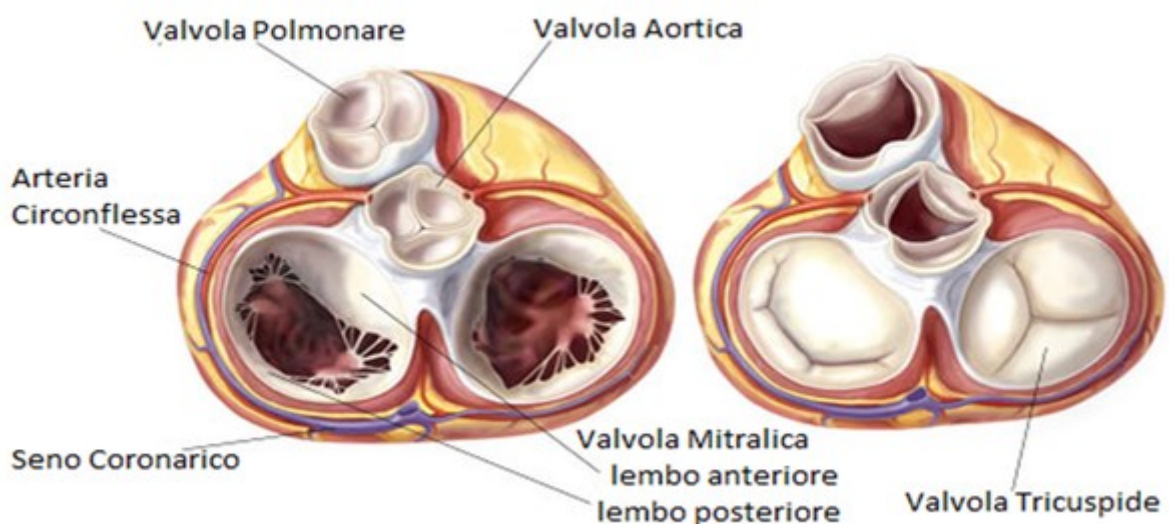
atrioventricolari non sono identiche in quanto differiscono per il numero di lembi. Infatti, nel lato destro è presente la valvola tricuspide (tre lembi), mentre nel sinistro la valvola bicuspidale o mitrale (due lembi). La valvola aortica e quella polmonare fanno parte invece della seconda serie di valvole, sono costituite entrambe da tre lembi e non hanno bisogno di tendini di tessuto connettivo.

*Fig. 1.1 Sezione del cuore: vista delle quattro camere interne e del flusso sanguigno.*

La funzione principale del cuore sinistro è quella di far circolare il sangue ossigenato nell'organismo, contribuendo alla cosiddetta circolazione sistemica. La circolazione polmonare è invece responsabilità della parte destra che si occupa di mandare il sangue povero di ossigeno ai polmoni per permettere lo scambio di gas. Come si può vedere dalla Fig. 1.1, partendo dall'atrio destro, il sangue deossigenato arriva dalle vene cave superiore e inferiore, fluisce nel ventricolo e poi viene espulso nell'arteria polmonare per provvedere all'ossigenazione. Di ritorno dai polmoni, il sangue scorre nell'atrio sinistro provenendo dalle vene polmonari, per passare poi nel ventricolo e successivamente essere pompato nell'aorta. Questa importante arteria si ramifica in vasi sempre più piccoli, tra cui le arterie coronarie che irrorano il tessuto muscolare del cuore stesso.[1]

## 1.2 Il ciclo cardiaco

Il cuore compie cicli di contrazione-rilasciamento muscolare in continuazione, ciascuno dei quali viene suddiviso in due fasi: la diastole, periodo in cui il muscolo si rilassa, e la sistole, durante la quale il miocardio si contrae. In particolare, atri e ventricoli non si muovono contemporaneamente. Tuttavia le due parti, sinistra e destra, si contraggono in modo coordinato: prima si ha la contrazione simultanea degli atri, poi i ventricoli. Per questo motivo sistole atriale e ventricolare vengono trattati come due momenti distinti.

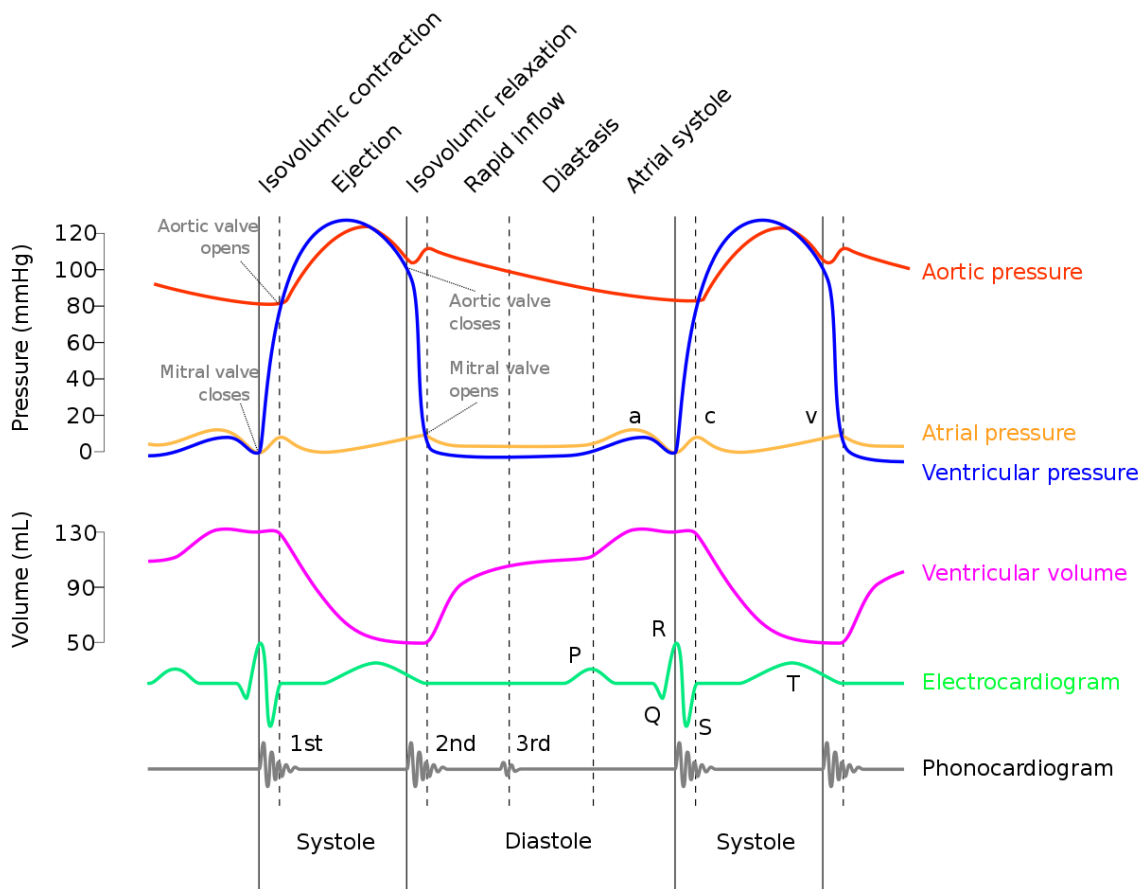


*Fig. 1.2 Posizione delle valvole cardiache in diastole (sinistra) e sistole (destra).*

Il ciclo cardiaco inizia con la diastole ventricolare in cui avviene il riempimento passivo dei ventricoli per l'80% del tempo. Nell'ultimo 20% si ha la contrazione degli atri. Durante questo periodo le valvole atrioventricolari sono aperte per permettere il flusso del sangue e, di norma, vigono pressioni molto basse. Ovviamente, la pressione atriale deve essere leggermente maggiore perché risulta sempre necessario un gradiente per rendere possibile il movimento del fluido attraverso le varie camere cardiache. La pressione di riempimento del ventricolo, o telediastolica, non deve mai superare i 25 mmHg. La sistole atriale inizia dopo l'onda di depolarizzazione che invade gli atri e, al suo termine, i ventricoli contengono il massimo volume di sangue dell'intero ciclo.

La fase successiva è quella della sistole isovolumica, in cui si ha la contrazione dei ventricoli. La loro pressione supera quella degli atri e ciò comporta la chiusura delle valvole atrioventricolari. La pressione ventricolare aumenta molto rapidamente senza il conseguente aumento della camera, finché non raggiunge il valore della pressione diastolica delle arterie, mantenendo così le valvole semilunari ancora chiuse. La sistole eiettiva inizia quando la pressione ventricolare supera quella delle arterie (circa 80 mmHg per l'aorta): le valvole semilunari si aprono e il sangue fuoriesce dal ventricolo. In questa fase la pressione ventricolare continua ad aumentare (fino a 120 mmHg per la parte sinistra in situazione di riposo) per vincere le resistenze periferiche durante l'espulsione del flusso sanguigno. In questo periodo il profilo di pressione ventricolare e dell'aorta sono quasi sovrapponibili e la loro differenza riflette l'entità della resistenza delle valvole semilunari. Quando si giunge all'apice della curva blu in Fig. 1.3, la pressione delle arterie diventa superiore e, sebbene ci si aspetti una chiusura immediata delle valvole semilunari, ciò non avviene: si assiste ad un breve momento di flusso anterogrado, nonostante il gradiente transvalvolare sia stato invertito, dovuto alla rimanente energia cinetica. Con la ripolarizzazione del ventricolo, e quindi con il suo rilasciamento, la pressione diminuisce progressivamente pur mantenendosi maggiore di quella atriale. Si entra nella fase di diastole isovolumica, in cui tutte le valvole sono chiuse e non si ha variazione di volume, esattamente come avvenuto per la sistole. Questa situazione permane finché la pressione non scende al di sotto di quella degli atri risultando nell'apertura delle valvole atrioventricolari e permettendo il riempimento diastolico. Dopo aver raggiunto valori molto bassi, anche 2 mmHg, la pressione inizia a risalire per rallentare il flusso e, quindi, poter ripartire con il ciclo cardiaco successivo.[1], [2]

Tutte le onde di pressione delle varie fasi possono essere osservate grazie al diagramma di Wiggers seguente.



*Fig. 1.3 Diagramma di Wiggers.*

Le prestazioni emodinamiche durante il ciclo meccanico cardiaco vengono misurate attraverso dei parametri:

- **Stroke Volume (SV)** o volume sistolico, viene definito come la differenza tra il volume di sangue telediastolico (EDV) e telesistolico (ESV). È ricavato dall'ecocardiogramma e di solito è circa 70 ml.

$$SV = EDV - ESV \quad (1)$$

- **Cardiac Output (CO)** o gittata cardiaca, cioè la misura del sangue pompato nel sistema circolatorio in un minuto. Viene calcolato moltiplicando il volume del sangue pompato dal ventricolo sinistro con la frequenza del battito cardiaco (HR). Normalmente, per una persona sana a riposo è circa 5 L/min.

$$CO = SV \times HR \quad (2)$$

- **Ejection Fraction (EF)** è la frazione di eiezione, calcolata come percentuale di volume del sangue uscente dal ventricolo sinistro ad ogni battito. Tipicamente ha un valore intorno a 50-60%.[2]

$$EF = \frac{SV}{EDV} \times 100 \quad (3)$$

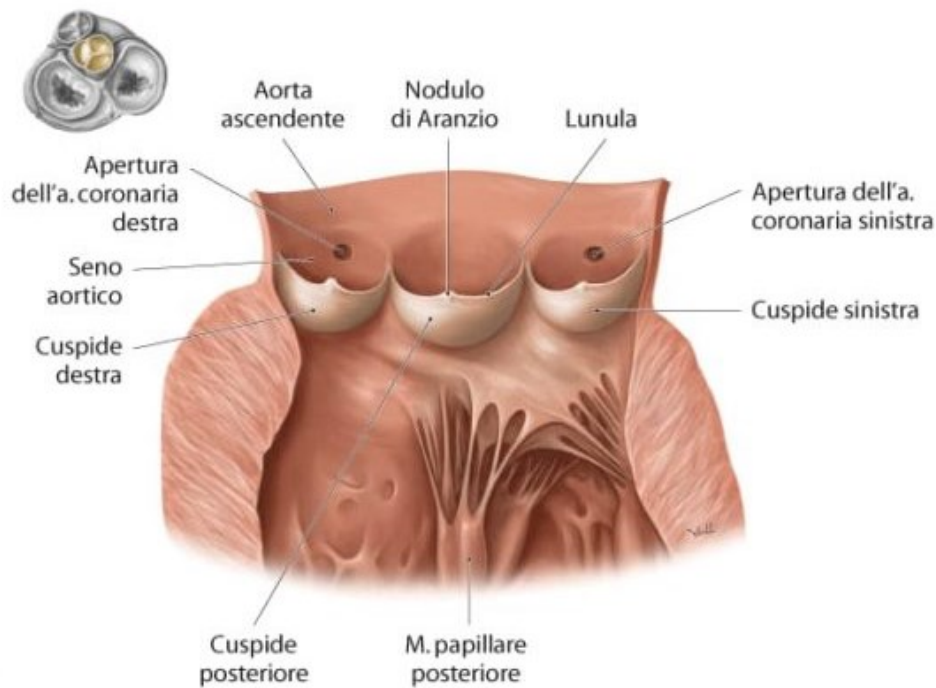
### 1.3 Anatomia della valvola aortica

Mediante la sua morfologia e la sua collocazione, la valvola aortica regola il flusso unidirezionale che fuoriesce dal ventricolo sinistro per immettersi nell'aorta. Nel caso di una valvola sana si tratta di una struttura di tessuto sottile e mobile che, oltre a permettere il flusso del sangue, ne previene il reflusso nella direzione opposta. Si trova all'interno della parte anatomica denominata radice aortica, la quale funge da ponte tra il ventricolo e la porzione ascendente dell'arteria.

#### *La radice aortica*

La radice è costituita dai lembi valvolari, supportati dai seni di Valsalva, dai triangoli commessurali posti tra le linee basali di inserzione ed è limitata dalla giunzione senotubulare. Le linee delle inserzioni semilunari dei lembi segnano la transizione dal tessuto muscolare del ventricolo a quello fibroelastico dei seni. Sebbene il margine di questa parte anatomica sia stato spesso definito come un anello (dal latino *annulus*), dall'esame endocardiografico non si rileva nessun confine distinto, preferendo così il termine radice. Sono tuttavia presenti almeno due anelli, nessuno dei quali ha la funzione di sostenere i lembi.[3] La radice può considerarsi, quindi, un collegamento funzionale per le varie componenti che devono resistere alla pressione transvalvolare e devono lavorare in armonia. Infatti, nel caso di una disfunzione, è improbabile che sia coinvolto un singolo elemento. Nello svolgimento del ciclo cardiaco la radice aortica cambia forma: si ha un allargamento e poi un restringimento del diametro della giunzione senotubulare coerentemente alla variazione della pressione aortica durante la sistole mentre l'anello basale diminuisce, quindi la radice assume una forma cilindrica; in diastole la forma diventa conica in quanto l'anello basale si dilata e la giunzione decresce rispetto alle commissure.[4]





*Fig. 1.4 Schema della radice aortica sezionata longitudinalmente.*

### *I lembi*

La valvola aortica in condizione sana è dotata di tre lembi, detti anche cuspidi: destro, sinistro e posteriore, o non coronarico. Hanno una larghezza media di 25-26 mm negli adulti, anche se non perfettamente uguali. Ciascuno ha la propria base inserita nella parete aortica e, in corrispondenza delle inserzioni, vengono inglobate anche tre aree triangolari interposte tra i seni. Questi ultimi formano con il proprio lembo associato una camera emisferica. Sono separati dalle commessure e, quando la valvola è chiusa, i margini delle cuspidi combaciano. Al centro del lato ventricolare, più liscio di quello aortico, è presente il nodulo di Aranzio, un'escrescenza ispessita di tessuto fibroso che può diventare più evidente con l'invecchiamento. Inoltre, con l'avanzare dell'età si osserva, generalmente, il tessuto divenire più spesso e più rigido.

I lembi sono formati da tre strati: fibrosa, spongiosa e ventricolare. La prima è costituita da collagene denso ed è la parte principale. La seconda assorbe gli shock della valvola essendo costituita da collagene, proteoglicani e cellule mesenchimali. L'ultima, invece, formata da fibre di elastina, fornisce l'elasticità necessaria alla valvola per svolgere la sua funzione. Durante la sistole le commessure si allontanano, formando un orifizio triangolare completamente aperto. I lembi non si appiattiscono nei seni in quanto il sangue al loro interno sviluppa dei vortici che mantengono la posizione delle cuspidi aperte, contribuendo successivamente al loro riaccostamento.[5]



*Fig. 1.5 Lembi di una valvola sana.*

### *I seni di Valsalva*

Il limite superiore dei seni è la giunzione senotubulare, cioè la porzione in cui l'aorta tubulare si innesta, indicata all'interno da una cresta circonferenziale ben definita. Si spinge oltre al livello del margine libero dei lembi e, di solito, le arterie coronarie hanno la loro origine proprio in prossimità di questa cresta. Tuttavia, non ha una forma perfettamente circolare in quanto segue il contorno dei seni, assomigliando quasi ad un trifoglio. I seni funzionano da serbatoi di sangue durante la diastole del ventricolo, permettendo contemporaneamente il riempimento delle coronarie con flusso non turbolento. Occupano, quindi, più volume quando la valvola è chiusa. Se la valvola è aperta, invece, i lembi vengono spinti nei rispettivi seni in modo da non ostacolare l'eiezione. Non sono identici tra di loro: il destro ha le dimensioni maggiori, mentre il sinistro quelle minori.[4] La loro parete è fibrosa vicino alla linea di inserzione dei lembi con una quantità di tessuto elastico lamellare che aumenta con la distanza da essa. La presenza dei seni risulta essere di notevole importanza perché è stato rilevato che il rigurgito di sangue attraverso la valvola sale al 23% in loro assenza, quando in condizioni normali si ha solo il 4% di reflusso.[3]

## 1.4 Funzionamento della valvola aortica

Le valvole cardiache sono strutture dinamiche e sofisticate. Infatti, sebbene si ritenesse che il movimento dei lembi fosse un passivo adattamento al flusso sanguigno, è ormai stato accertato che il loro meccanismo di funzionamento è dato dall'interazione multipla tra le valvole, le cellule di cui sono formate, e l'ambiente meccanico ed emodinamico da cui sono circondate. L'approfondimento di questi concetti ha permesso di capire meglio il comportamento delle valvole sane, in particolare quella aortica, e le criticità che si presentano con la progressione di alcune malattie.

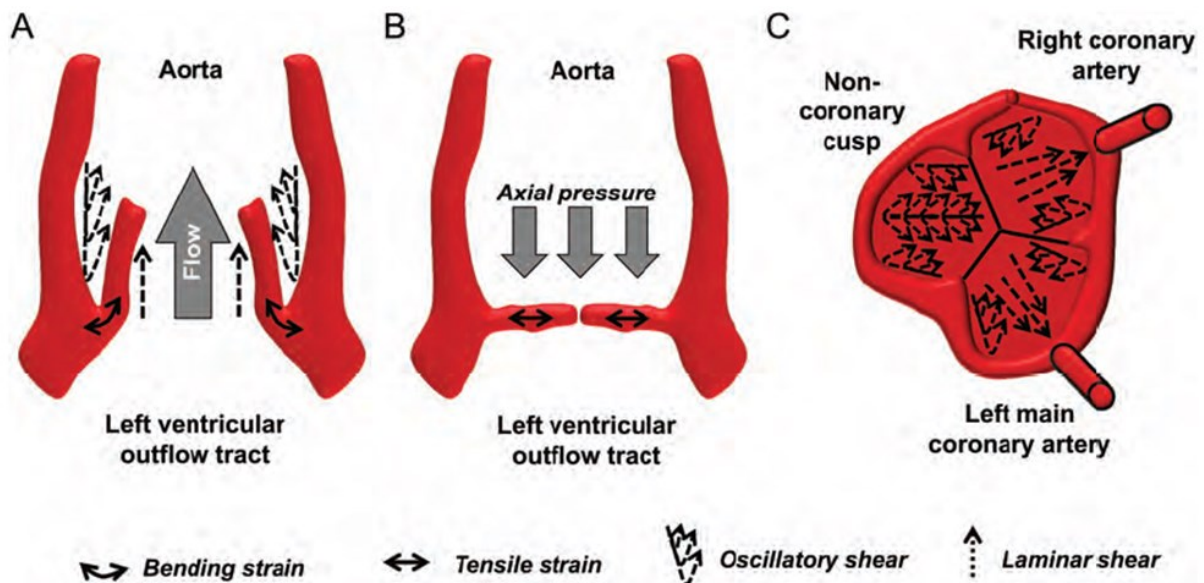
### *Emodinamica della valvola sana*

All'interno del ciclo cardiaco, la valvola aortica si apre durante la sistole ventricolare, mentre si chiude quando il ventricolo si rilascia, cioè in diastole. Il sangue fluisce attraverso la valvola accelerando fino ad arrivare ad una velocità con valore di picco di  $1.35 \pm 0.35$  m/s. La diminuzione della differenza di pressione assiale causa la decelerazione del flusso, perciò nello strato limite lungo la parete aortica si ha l'inversione della direzione, che porta alla formazione di vortici nei seni di Valsalva. Questi, forzano i lembi ad allontanarsi dalla parete e, quando l'azione della forza è accompagnata dai vortici, si ottiene una chiusura veloce delle cuspidi.

Esperimenti in vitro hanno dimostrato che l'andamento del flusso dipende dalla geometria della valvola, rendendo così utile studiare la dinamica dei lembi per poterne valutare la corretta funzionalità.[6]

### Biomeccanica della valvola sana

La valvola aortica alterna apertura e chiusura ad ogni battito del cuore, esponendosi anche a deformazioni dei lembi a causa delle forze meccaniche a cui è sottoposta. La tensione (in inglese *stress*) viene definita come la forza esercitata su un'unità di superficie e si distingue in normale e tangenziale in base alla sua direzione. La deformazione è la quantità che descrive le modifiche del tessuto in lunghezza (*normal strain*) o scorrimenti angolari (*shear strain*). La rigidità del tessuto è, quindi, riferita a tensioni e deformazioni in quanto decreta le sue proprietà meccaniche. [7]



**Fig. 1.6** Biomeccanica della valvola.[7]

Le forze meccaniche a cui è esposta la valvola aortica sono:

- la **pressione** (pressure), la quale varia sui lembi dalla sistole alla diastole, cambiando la tensione e, di conseguenza, anche la loro lunghezza. Viene di solito stimata assumendo l'omogeneità del tessuto. In realtà, i lembi sono disomogenei, anisotropi, non lineari e viscoelastici.
- lo **sforzo tangenziale** del fluido (fluid shear stress), che agisce sulla superficie ventricolare dei lembi in modo laminare e sul lato aortico in modo oscillatorio durante

la sistole. Il flusso diastolico coronarico induce sforzi tangenziali laminari sui lembi sinistro e destro, mentre sul lembo non coronario solo oscillatori.

- lo **sforzo normale** (bending stress), il quale insieme a deformazioni e curvature (buckling) è dovuto alla flessione dei lembi durante il ciclo cardiaco. La parte convessa subisce un'estensione, mentre il lato concavo viene compresso. Il centro delle cuspidi è sottoposto continuamente a carico e scarico della valvola, provocando una curvatura inversa. Le giunzioni agiscono, invece, come dei cardini facilitando il movimento dei lembi. Questo sforzo crea un gradiente di pressione trasversale sulla valvola.
- la **deformazione assiale** (axial stretch), che è molto importante perché permette alle cuspidi di allungarsi per congiungersi perfettamente in diastole con le altre due. Infatti, i lembi sono più lunghi in direzione sia radiale che circonferenziale se si confrontano diastole e sistole. La loro caratteristica di deformazione cambia per la prima volta nella tarda adolescenza, in cui l'allungamento si dimezza dall'80% al 40% entro i 25 anni, cioè una riduzione lineare del 4% all'anno. Rimane costante fino a circa 40 anni e, poi, continua a diminuire annualmente dell'1% fino a 58 anni d'età. Questo accade perché le fibre di collagene aumentano di diametro richiedendo una forza sempre più grande per produrre l'estensione delle cellule tissutali.[6], [7]

I parametri della tabella sottostante fanno riferimento ad alcuni esperimenti in vivo o ex vivo e risultano essere utili per la costruzione di modelli matematici il più possibile fedeli alla realtà fisiologica.

Mechanical parameter	Normal	Diseased
Pressure	120/80 mmHg	Hypertensive: >120/>80 mmHg
Membrane stress	Systole: 0.167 kPa Diastole: 2.4 kPa	
Shear stress	Aortic side: peak 20 dyn/cm <sup>2</sup> Ventricular side: peak 64–71 dyn/cm <sup>2</sup>	
Peak flow velocity	1.20 m/s	7.0 m/s (Jet-like flow)
Bending strain and stress	Systole: 14.5% and 1.22 MPa Diastole: 8.3% and 0.71 MPa	
Tensile strain and stress	Circumferential: 9–11% Radial: 13–25%	Circumferential: >15% Radial: 15–31%

*Fig. 1.7 Tabella di parametri emodinamici e meccanici della valvola.*

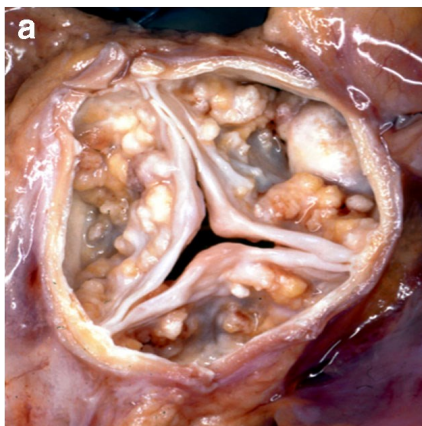
## 2. La stenosi valvolare aortica

### 2.1 Descrizione della patologia

Le malattie della valvola aortica sono molto comuni, soprattutto nei paesi sviluppati, e le lesioni possono essere congenite, acquisite o entrambe. La stenosi, insieme al rigurgito, è una delle principali patologie valvolari, sempre più diffusa considerando l'aumento dell'aspettativa di vita. Si tratta essenzialmente di una riduzione dell'area valvolare compresa, in condizioni fisiologiche, tra 2.5 e 3.5 cm<sup>2</sup>. Questa diminuzione induce un'ostruzione del flusso attraverso la valvola che porta ad un sovraccarico crescente sul ventricolo sinistro, fino all'insufficienza cardiaca. Le cause sono molteplici: calcificazione dei tessuti relativa all'età dell'individuo, valvola bicuspidata congenita, e disturbo post-infiammatorio (reumatico). In particolare, l'invecchiamento conduce a cambiamenti morfologici nelle valvole e in tutta la radice aortica, sia in caso di anomalie che in condizioni di salute ottimale.

#### *Calcificazione degenerativa dovuta all'invecchiamento*

La valvola aortica normale si apre e si chiude circa 100000 volte al giorno. Perciò, va incontro ad un processo degenerativo causato dai sistemi di forze esaminati nel paragrafo 1.4. Durante il funzionamento della valvola, tutti i tre lembi sono soggetti a deposito di fosfato di calcio minerale. Si potrebbe addirittura arrivare a metaplasia ossea o cartilaginea, con possibili formazioni di elementi midollari. Inoltre, si hanno noduli sulla superficie su cui scorre il flusso uscente che potrebbero coinvolgere la zona dei seni di Valsalva. I lembi diventano, quindi, ancorati all'anello valvolare e la loro mobilità è compromessa causando la stenosi più comune nei pazienti over 65. Nei casi più severi la valvola risulta distorta, ma la sua architettura



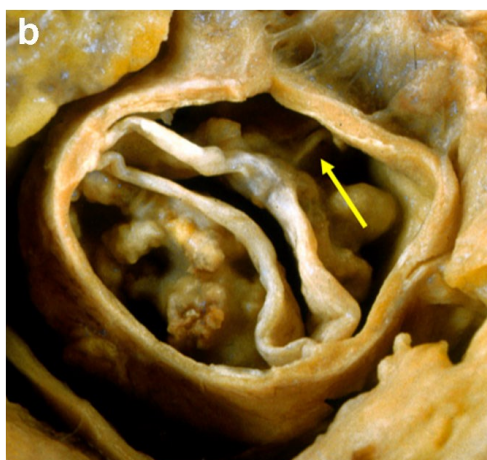
istologica interna è riconoscibile, sebbene la calcificazione coinvolga inizialmente e maggiormente lo strato fibroso sul lato aortico.[5] La ragione per cui questo strato risulta essere più affetto da lesioni risiede proprio nell'ambiente di forze emodinamiche e biomeccaniche a cui è sottoposto unito alla sua morfologia. Infatti, studi ex vivo hanno dimostrato che il tessuto fibroso è più rigido se comparato a quello ventricolare.[7]

**Fig. 2.1** Valvola tricuspide calcificata.

Possono essere osservati anche: infiammazione, lipidi (negli stadi iniziali soprattutto), ulcere con tessuto di granulazione e deposizione amiloide localizzata.[5]

### *Valvola aortica bicuspidе congenita*

L'1-2% della popolazione ha una valvola aortica bicuspidе dalla nascita: la presenza della malformazione è la causa più frequente di stenosi isolata negli individui tra i 50-70 anni d'età. Queste valvole funzionano perfettamente all'inizio ma, subendo un processo degenerativo simile alle tricuspidi, sviluppano la patologia in anticipo di 10-15 anni. Il meccanismo preciso ha base genetica, comprendendo l'associazione a diverse sindromi e la prevalenza a manifestare una dilatazione della radice aortica. Solitamente, la valvola bicuspidе è composta da due lembi di uguale circonferenza: anteriore e posteriore, o sinistro e destro. Uno dei due presenta generalmente una prominenza al centro della superficie su cui scorre il flusso uscente, denominata rafe. Questa cresta è perpendicolare alla parete aortica e dovrebbe rappresentare il sito in cui non è avvenuta la divisione corretta dei lembi. Per questo motivo, ci si riferisce alla cuspidе in cui è presente il rafe come cuspidе congiunta. Qui, noduli calcificati e fibrotici tendono ad essere più pronunciati.[5] È anche il punto in cui inizia la calcificazione, insieme al



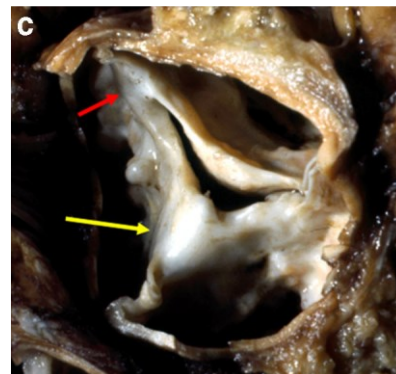
lato aortico dell'altro lembo.[4] Il numero di cuspidi non è, però, l'unica differenza: l'anello delle valvole bicuspidi ha una forma ovale e non circolare. Questa diversa geometria, anche in condizioni fisiologiche di pressione, conduce a tensioni tangenziali instabili.[7] Altre malformazioni congenite dei lembi della valvola aortica si manifestano nei casi unicuspidi o quadricuspidi, anche se molto rari e, spesso, sono connesse ad ulteriori patologie.[4]

*Fig. 2.2 Valvola bicuspidе calcificata.*

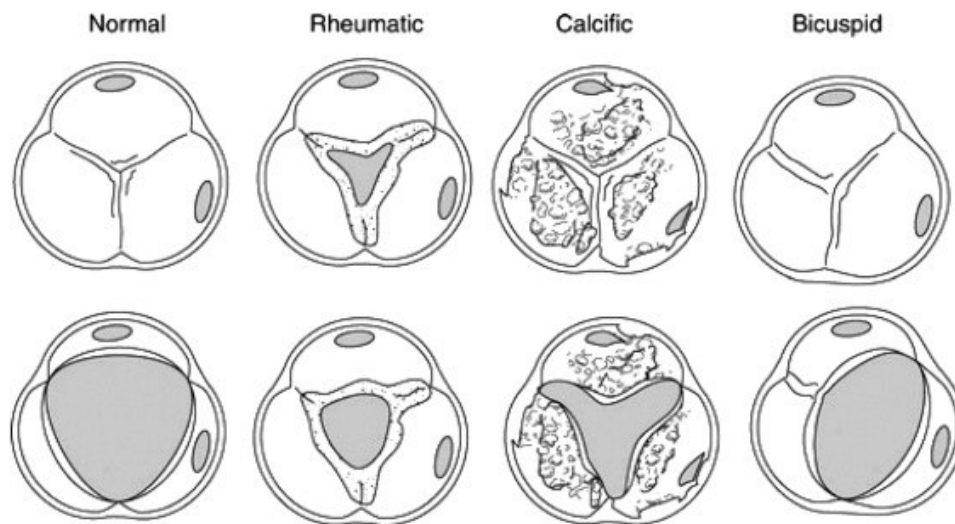
### *Stenosi post-infiammatoria*

Il disturbo post-infiammatorio fa riferimento a una malattia reumatica del cuore, cioè un residuo di infezione. L'infiammazione cronica e le cicatrici possono condurre a stenosi valvolare aortica, difficile da avere isolatamente, con la presenza di rigurgito o meno. Le caratteristiche patologiche includono: ispessimento delle cuspidi, calcificazione e fusione delle commessure. La valvola diventa, quindi, funzionalmente identica ad una bicuspidе congenita, con la sola

differenza delle dimensioni dei lembi. Infatti, essendo il risultato di una fusione, una cuspide è il doppio dell'altra e si presentano con una forma a 'v' nell'estremità libera. Per quanto riguarda l'aspetto istologico si possono notare: neovascolarizzazione, diversi gradi di infiammazione cronica e cancellazione della normale suddivisione nei tre strati tissutali dovuti a fibrosi con o senza calcificazione.[5]



*Fig. 2.3 Valvola con disturbo reumatico.*



*Fig. 2.4 Schema della valvola aortica patologica a confronto con quella normale.*

Cheng e colleghi ([8]) hanno indagato il ruolo dello spessore e della calcificazione in relazione alla stenosi, confermando che i fenomeni sono collegati. Infatti, la degenerazione dei lembi porta ad un'apertura più stretta della valvola, con un conseguente restringimento del flusso uscente. Per questo il cuore è costretto a compiere movimenti più ampi per pompare lo stesso volume di sangue, risultando in una progressiva disfunzione e insufficienza cardiaca. Nella loro ricerca è emerso che, sia valvole tricuspidi che bicuspidi stenotiche, sono più spesse di quelle normali (0.2 mm). In particolare, il lembo non-coronarico presenta l'area più calcificata ed è anche il più spesso, come si può immaginare dalle minori tensioni tangenziali che subisce. Rispetto agli altri due, infatti, è il lembo che per primo manifesta depositi minerali. Per le bicuspidi, invece, non sembrano esserci differenze tra i due lembi. Si ipotizza che sia dovuto a relazioni tensioni-deformazioni anormali: maggiore è lo sforzo e più rapidamente progredisce la malattia. In conclusione, è stato mostrato che, insieme allo spessore, cresce anche la quantità di valvola calcificata, mentre l'indice misurato di area valvolare decresce.[8]

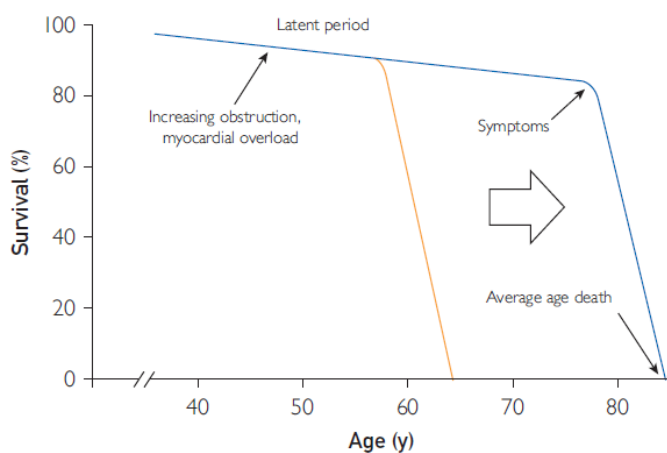
## 2.2 Gestione dei pazienti

### *Prevalenza e fattori di rischio*

Dalla letteratura attuale la stenosi aortica ha una probabilità di presentarsi dell'1-2% nelle persone di 75 anni, mentre sale al 6% per la popolazione intorno agli 85. Prima dei 70 anni la maggioranza dei casi è data dalla valvola bicuspidale. Dopo i 70, invece, la tricuspide risulta la più diffusa. La sclerosi della valvola aortica si può considerare come la fase iniziale della malattia e condivide molte caratteristiche epidemiologiche e istopatologiche con l'aterosclerosi, quali anzianità, indice di massa corporea, fumo e farmaci ipolipidizzanti e antipertensivi. Infatti, studi recenti hanno riportato che ipertensione, diabete e alti livelli nel sangue di lipoproteina colesterolo a bassa densità incidono per circa il 30% sulla presenza della stenosi severa. Unitamente a questi fattori di rischio, rimane sempre da considerare anche la predisposizione genetica.

### *Sintomi e stadi della patologia*

L'andamento naturale della patologia è caratterizzato da un corso benigno quando il paziente è asintomatico. Tuttavia, subisce un rapido declino dopo la comparsa dei sintomi come si può notare dalla Fig 2.5.



**Fig. 2.5** *Andamento naturale della stenosi aortica.*

Principalmente, una persona affetta da stenosi severa manifesta: angina da sforzo, ridotta tolleranza all'esercizio fisico, scompenso cardiaco e sincope. Connessa alla pressione di riempimento del ventricolo sinistro crescente o alla mancata capacità di aumentare il CO si ha la dispnea. I sintomi possono comparire con o senza una normale EF. In quest'ultimo caso, i pazienti presentano una riduzione della funzione sistolica del miocardio e, per quanto riguarda il ventricolo, la mancata abilità di sviluppare pressione e accorciarsi in seguito ad un carico. L'angina, invece, può essere dovuta all'aumento della domanda di ossigeno da parte del miocardio. Non c'è una effettiva correlazione tra sintomi e severità della patologia. Potrebbero



essere percepiti in anticipo, a causa di un concomitante rigurgito aortico oppure ritardati anche in caso di stenosi critica. Appaiono, di solito, quando la malattia è grave e possono essere piuttosto vaghi, come stanchezza e fatica. Quando il paziente è sintomatico, la sopravvivenza, senza interventi, si riduce ad un paio di anni, rendendo quindi necessario il monitoraggio costante. La morte improvvisa accade, nei casi asintomatici, solo con un tasso pari all'1% dei casi all'anno.

### *Diagnosi e trattamento*

A supportare la diagnosi di stenosi avanzata, possono essere presenti: soffio sistolico di media intensità, polso debole e secondo suono cardiaco ridotto. Si parla di stenosi severa quando l'area valvolare è circa  $1 \text{ cm}^2$  o inferiore, moderata se compresa nell'intervallo  $1.0-1.5 \text{ cm}^2$  e lieve se maggiore di  $1.5 \text{ cm}^2$ . Altri parametri emodinamici che la caratterizzano sono la velocità di picco transvalvolare maggiore o uguale di  $4 \text{ m/s}$  o un gradiente di pressione medio di  $40 \text{ mmHg}$  o superiore. Velocità e pressione stanno assumendo sempre più importanza in quanto, anche senza la misurazione di un'area ridotta, la patologia viene considerata possibile. Le ragioni per cui si possono avere discrepanze tra i vari valori da valutare includono: errori nelle misure, pressione sanguigna elevata durante l'esame, basso volume sistolico.

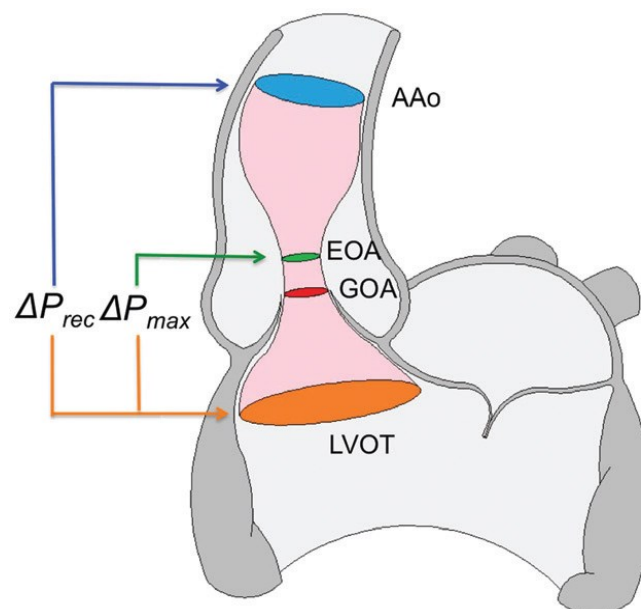
Il primo test a cui il paziente viene sottoposto è l'ecocardiografia Doppler, un esame non invasivo, che permette di delineare: l'anatomia della valvola, la sua emodinamica, le conseguenze sul ventricolo sinistro, ipertensione polmonare, altre patologie valvolari e dilatazione del tratto ascendente dell'aorta. Quando i risultati di questo esame, però, non coincidono con le valutazioni cliniche oppure quando è richiesta un'angiografia coronarica, all'individuo viene raccomandato di sottoporsi al cateterismo cardiaco. Per quantificare il livello di calcificazione è utile la tomografia computerizzata.

L'unico trattamento efficace per la stenosi severa è la sostituzione chirurgica o transcateretere della valvola (Aortic Valve Replacement) in quanto, con il solo aiuto delle terapie farmacologiche, la prognosi non cambia. Le linee guida suggeriscono di intervenire chirurgicamente con la comparsa dei sintomi.[9]

## 2.3 Emodinamica della valvola stenotica

Il flusso attraverso la valvola ha natura pulsatile e dipende da molti fattori, quali il funzionamento del ventricolo sinistro in sistole e diastole, la pressione aortica, la compliance, la mobilità dei lembi, la geometria e l'azione cronotropa del ventricolo. I valori di pressione e

di velocità del flusso sono tempo-varianti durante le fasi del ciclo cardiaco. Proprio l'andamento di questi parametri possiede un ruolo chiave nella diagnosi della malattia. La parziale apertura dettata dalla stenosi produce un'ostruzione che limita la fuoriuscita di sangue dal ventricolo all'arteria, ben approssimabile dalla situazione fluidodinamica di flusso attraverso un brusco restringimento. Il movimento ridotto dei lembi insieme all'orifizio più stretto creano un ugello emodinamico, causando l'accelerazione del sangue nel passaggio attraverso la valvola. Quando il flusso accelera, la pressione diminuisce perché una parte di energia potenziale viene convertita in energia cinetica, seguendo un processo stabile che non comporta perdite di energia totale. La velocità massima viene raggiunta nel punto di vena contracta, cioè quello di sezione minore che si trova oltre l'apertura valvolare. Superata questa zona, il sangue decelera confluendo in regioni con moti turbolenti, dissipando una porzione di energia in modo irreversibile. Inoltre, visualizzazioni del flusso hanno permesso di dimostrare che il fluido esce dalla valvola in modo asimmetrico e inclinato. Con l'aumentare della gravità della stenosi, il diametro del flusso alla base dell'aorta diminuisce ed il campo del flusso diventa più caotico e disturbato. Confrontando i dati si può notare una consistente differenza tra la massima velocità assiale del flusso in una valvola normale, che corrisponde a 1.20 m/s, rispetto ad una stenotica, la quale è caratterizzata da 3-4 m/s con zone fortemente turbolente. Quest'ultime sono tali da danneggiare elementi del sangue, ad esempio globuli rossi e piastrine, e cellule endoteliali della parete aortica ascendente.[6], [10], [11]



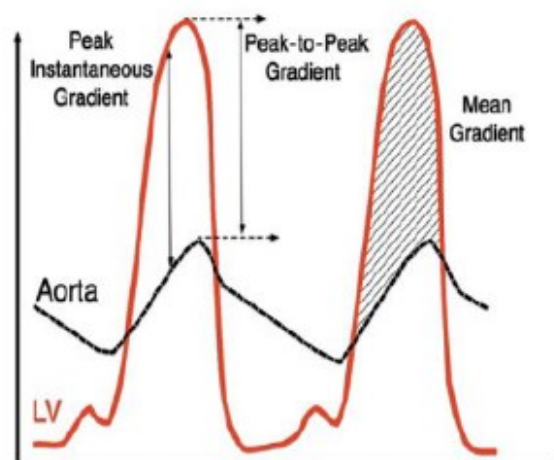
*Fig. 2.6 Schema del flusso attraverso una valvola aortica stenotica.*

La Fig. 2.6 mostra le aree che vengono misurate e calcolate per valutare la severità della stenosi. In particolare, partendo dalla sezione del tratto uscente del ventricolo sinistro LVOT (Left

Ventricle Outflow Tract), si raggiunge l'area geometrica GOA (Geometric Orifice Area) all'apertura dei lembi. Tuttavia, il flusso continua a diminuire di diametro anche una volta superata la valvola, fino ad arrivare all'area effettiva EOA (Effective Orifice Area). Da quel punto il sangue riprende ad occupare il volume del condotto aortico, riempiendo la sezione del tratto ascendente AAo (Ascending Aorta). In quest'ultima parte una quantità di energia cinetica viene riconvertita in potenziale, conducendo ad un aumento della pressione locale noto come effetto di recupero pressorio. La differenza di pressione tra ventricolo e aorta, indicata con  $\Delta P_{rec}$ , risulta essere sempre minore rispetto a quella tra ventricolo e vena contracta, denominata  $\Delta P_{max}$ . [10]

## 2.4 Area della valvola stenotica

La stima dell'area nella valvola aortica, in inglese AVA (Aortic Valve Area), ricopre una grande importanza nella valutazione del grado di stenosi e, di conseguenza, nella decisione clinica.[12] Considerando che deve essere ridotta approssimativamente ad un quarto della sua grandezza naturale per poter vedere cambiamenti nell'emodinamica, è necessario ottenere un valore preciso.[11] Ci sono molti metodi per misurare questo valore. Tuttavia, la moltitudine di strumenti diagnostici, la loro diversità di funzionamento e i calcoli per ottenere i parametri desiderati creano spesso delle discordanze. In particolare, le differenze si basano sulle metodologie di calcolo di EOA e GOA, derivate dall'equazione di continuità e dalla formula di Gorlin. Come già visto nel paragrafo 2.3, il punto di *vena contracta* corrisponde al massimo gradiente di pressione e all'EOA, esattamente il gradiente di picco misurato nell'ecocardiografia Doppler e l'area ricavata con l'equazione di continuità. Nel cateterismo, invece, viene riportato un gradiente non istantaneo, denominato *peak-to-peak*, in quanto le pressioni di ventricolo e aorta vengono misurate in battiti diversi. Inoltre, essendo misurato nel tratto ascendente dell'arteria, non rappresenta il massimo valore che si ha nella zona di area minima di flusso.



*Fig. 2.7* Differenza tra picco istantaneo e peak-to-peak.

### Equazione di Gorlin

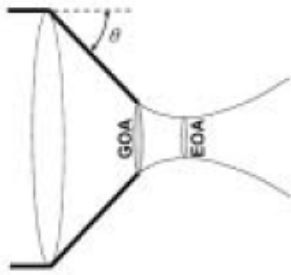
I dati ricavati dal cateterismo cardiaco vengono usati per ottenere matematicamente GOA ed EOA attraverso la formula di Gorlin. Originariamente utilizzata per stimare l'area geometrica della valvola mitrale, questa formula sfrutta la legge idrodinamica di Torricelli.

$$GOA = \frac{Q}{c_c c_v \sqrt{2g\Delta P}} \quad (1)$$

Q rappresenta la portata del fluido,  $c_c$  il coefficiente di contrazione,  $c_v$  il coefficiente di flusso che tiene conto delle perdite di carico, mentre il termine sotto radice è la velocità del flusso. Il passaggio successivo permette di scrivere:

$$GOA = \frac{Q}{51.6 c_c c_v \sqrt{\Delta P}} \quad (2)$$

La presenza di una riduzione della sezione viene giustificata grazie al coefficiente di contrazione pari a 0.85, valore inizialmente ricavato dalle differenze tra le aree misurate e quelle reali per la valvola mitrale *post-mortem*. [12] Viene definito come il rapporto tra area effettiva e geometrica, fortemente dipendente dalla forma della valvola modellata dal flusso sanguigno. Può infatti variare con l'angolo di apertura, particolarmente rilevante nel caso della stenosi in cui i lembi risultano più rigidi. [11]



$$C_c(\theta) = \pi \left[ \pi + \int_0^\pi \cot\left(\frac{\sigma}{2}\right) \sin\left(\frac{\theta}{\pi}\sigma\right) d\sigma \right]^{-1} \quad (3)$$

**Fig. 2.8** Rappresentazione dell'angolo di apertura della valvola nel caso di stenosi aortica.

Il coefficiente di viscosità viene assunto pari a 1 in quanto considerato trascurabile e da ignorare. La forma attualmente utilizzata è quindi:

$$GOA = \frac{Q}{44.3\sqrt{\Delta P}} \quad (4)$$

Per quanto riguarda l'EOA, era stata erroneamente assunta identica alla GOA. La formula è stata corretta semplicemente non incorporando il parametro  $c_c$  nel denominatore. [12]

$$EOA = \frac{Q}{51.6\sqrt{\Delta P}} \quad (5)$$

### Equazione di continuità

L'equazione di continuità stabilisce la conservazione nel tempo della portata di flusso tra due punti senza sorgenti o perdite di fluido. Afferma, quindi, che la portata nel LVOT è uguale a quella nella vena contracta:

$$EOA VTI_{VC} = LVOT VTI_{LVOT} \quad (6)$$

in cui VTI (Velocity Time Integral) è la velocità misurata durante l'ecocardiografia Doppler riferita alle due sezioni. Dalla (6) si può esplicitare l'area e scriverla come segue.[11]

$$EOA = \frac{LVOT VTI_{LVOT}}{VTI_{VC}} = \frac{SV}{VTI_{VC}} \quad (7)$$

Mediante questo test viene calcolato anche il massimo gradiente di pressione istantaneo. Semplificando il principio di Bernoulli risulta:

$$\Delta P_{max} = 4 V_{AV}^2 \quad (8)$$

dove  $V_{AV}$  rappresenta la velocità massima del getto stenotico attraverso la valvola, ottenuta con misura diretta.[9]

Si basa sulle seguenti assunzioni:

- LVOT è una circonferenza perfetta, in un condotto non espandibile, il cui diametro è misurato con accuratezza;
- il flusso è laminare;
- la velocità del LVOT prossimale misurata con Pulse Wave Doppler è misurata nella stessa posizione del LVOT.

La più grande fonte di errori è il diametro del LVOT, il quale viene dimezzato e successivamente elevato al quadrato per quantificare la sezione. Per questo motivo, un'eventuale incorrettezza, anche pochi millimetri, viene quadruplicata.

Analisi 3D hanno mostrato che la forma del LVOT diventa sempre più simile ad un'ellisse allontanandosi alla valvola. Perciò, viene raccomandato di misurare vicino all'inserzione dei lembi, tranne nei casi di stenosi severa in cui si potrebbe ottenere una velocità maggiore di quella reale. Infatti, in presenza della patologia si hanno zone di convergenza del flusso e di accelerazione vicino all'apertura valvolare che portano ad una sovrastima dell'area, quindi una sottostima della gravità della stenosi.

Entrambe le equazioni si basano sullo stesso concetto idrodinamico, ma l'area calcolata con Gorlin risulta sempre più grande dell'1-2% rispetto alla stessa ricavata dall'equazione di continuità.[12] Il coefficiente di contrazione utilizzato è, infatti, poco affidabile data la possibilità di variare in base alla situazione morfologica dei lembi ed alla loro calcificazione. Alcuni studi in vitro condotti da Cannon et al.([13]) hanno dimostrato che le imprecisioni

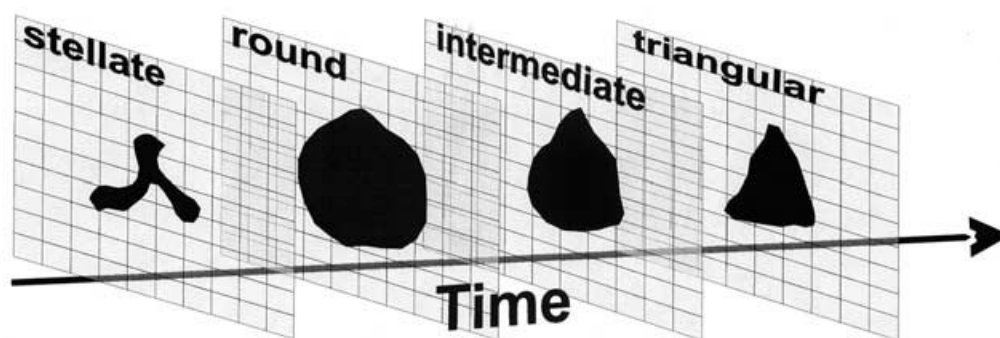
potenzialmente presenti nella formula di Gorlin diventano più significative se l'area è minore di  $1.5 \text{ cm}^2$ , cioè nei casi da trattare con maggiore attenzione. Inoltre, entrambe le equazioni sono dipendenti dal flusso, altro parametro da tenere in considerazione, soprattutto in condizioni *low-flow*. Confrontando EOA e GOA si evince che sono differenti, non solo dal punto di vista fisiologico, ma anche perché vengono misurate in periodi di tempo diversi: la prima durante tutta la durata della sistole, la seconda solo nel momento di picco. La relazione tra questi valori è estremamente paziente-specifica in quanto si fa riferimento a caratteristiche anatomiche, le quali possono cambiare da individuo a individuo, conducendo ad errori che si aggiungono a quelli di misura. Tuttavia, i clinici ritengono che l'area effettiva sia più rilevante perché rappresenta meglio il carico di lavoro imposto sul ventricolo che si verifica nella stenosi.[10]

## 3. Dinamica della valvola aortica

### 3.1 Risultati dei test in vivo

La descrizione e l'analisi della dinamica della valvola durante il ciclo cardiaco sono indispensabili per la comprensione della geometria e del funzionamento, in modo da migliorare il design delle protesi. Per questo motivo, sono stati compiuti degli studi in vivo in cui l'ecocardiografia 3D ha permesso di visualizzare la morfologia della valvola, determinare quantitativamente l'area massima e registrarne i cambiamenti in funzione del tempo. È stato quindi possibile effettuare un confronto tra soggetti malati e sani.

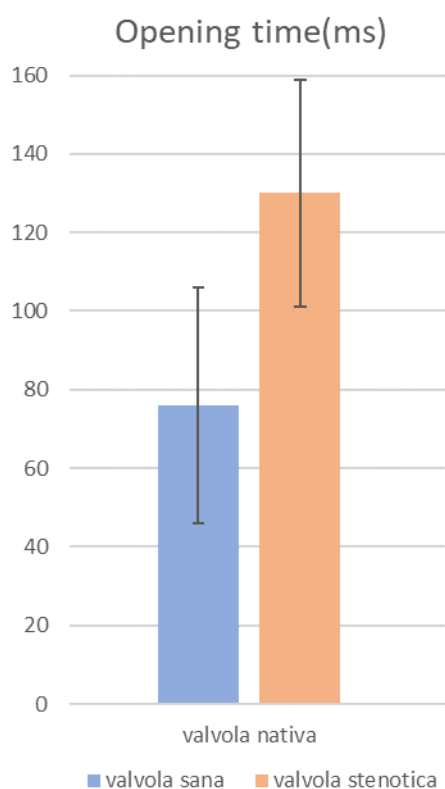
La prima caratteristica qualitativa evidenziata da Handke e colleghi ([14]) per quanto riguarda la valvola durante la sistole è la variazione, oltre che della dimensione, anche della forma dell'orifizio: può essere a forma di stella, circolare, triangolare, assumendone una intermedia nel passare da una all'altra.



*Fig. 3.1 Esempi di forme dell'orifizio aortico durante il movimento sistolico.*

Visualizzando, in particolare, le valvole normali, si possono riconoscere tre fasi che ne contraddistinguono il funzionamento nel tempo. La prima è l'apertura rapida fino al raggiungimento dell'area massima; la seconda avviene all'inizio della sistole e si manifesta come una chiusura lenta; la terza è l'effettiva chiusura veloce della valvola, che determina la fine della sistole, con il ricongiungimento dei lembi. È importante sottolineare che l'incremento e la diminuzione dell'area non corrispondono temporalmente all'andamento del flusso sanguigno. Infatti, la valvola si apre prima che il sangue inizi a fluire, a causa dell'espansione della radice aortica, e l'apertura massima è precedente rispetto all'apice del flusso. Allo stesso modo, la chiusura inizia lentamente quando il flusso sta ancora crescendo. La velocità con cui la valvola si apre risulta, quindi, influenzata dalle sue caratteristiche morfologiche unite alla capacità del ventricolo di contrarsi. È stato riscontrato che una ridotta funzione del ventricolo

sinistro conduce ad un'apertura più lenta, ottenendo un'area minore. Il volume sistolico è, così, correlato alla velocità di apertura e all'area massima. Ciò che succede, invece, in presenza di stenosi è che le velocità di apertura sono molto basse anche se la contrattilità del ventricolo rimane buona. Inoltre, sono decisive la mobilità ridotta dei lembi e l'elasticità della radice per il movimento delle cuspidi. Il tempo alla massima apertura ricavato in questo articolo per le valvole sane è di  $76 \pm 30$  ms, mentre per le valvole stenotiche  $130 \pm 29$  ms. Anche le velocità sono molto differenti:  $42 \pm 23$   $cm^2/s$  per le valvole normali, contro  $5 \pm 2$   $cm^2/s$  per quelle patologiche.

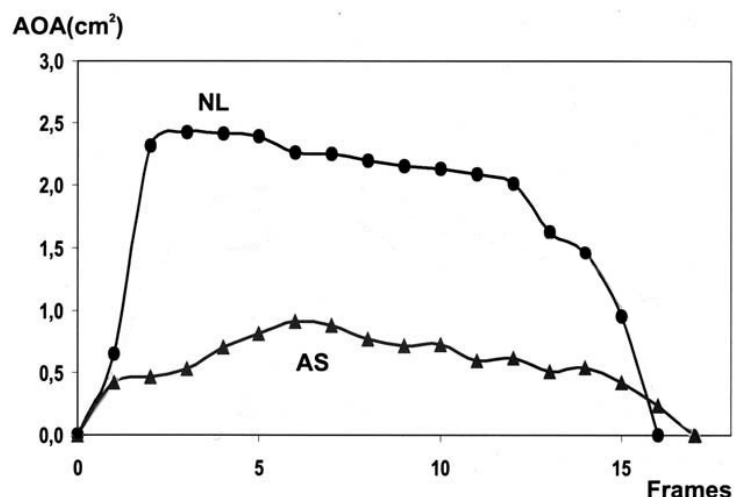


**Fig. 3.2** Confronto del tempo di apertura tra valvole native sane e malate (dati da [14]).

Le valvole stenotiche, impiegando molto più tempo ad aprirsi, raggiungono l'area massima più tardi rispetto alle valvole sane. Per questo motivo, il tempo impiegato per arrivare alla massima apertura rappresenta la rigidità della valvola: più i lembi diventano immobili, maggiori sono il tempo richiesto alla valvola per aprirsi e le forze utilizzate, come si evince dal gradiente di pressione che aumenta. Inoltre, durante la chiusura è difficile distinguere con chiarezza la fase lenta da quella rapida. Questo andamento dell'area anatomica può essere osservato nel grafico in Fig. 3.3 in cui NL rappresenta la linea delle persone sane e AS quelle stenotiche.



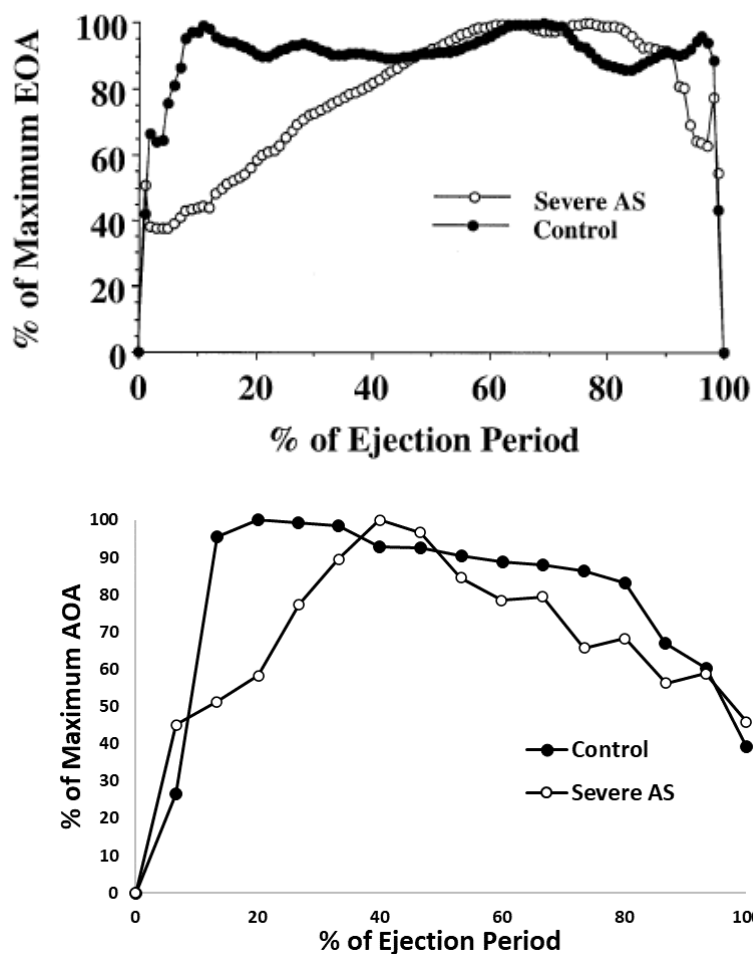
*Fig. 3.3 Confronto dell'andamento dell'area anatomica in una sistole.*



Nei dati di questo studio, si nota che la massima area anatomica ottenuta dalla maggior parte dei pazienti si trova comunque nella prima metà della sistole. In ricerche precedenti ([15]), invece, l'EOA massima veniva raggiunta solo nell'ultima parte della sistole, dimostrando che l'anatomia e l'emodinamica hanno due corsi temporali diversi, cioè l'area effettiva sta ancora aumentando quando quella anatomica sta già diminuendo.

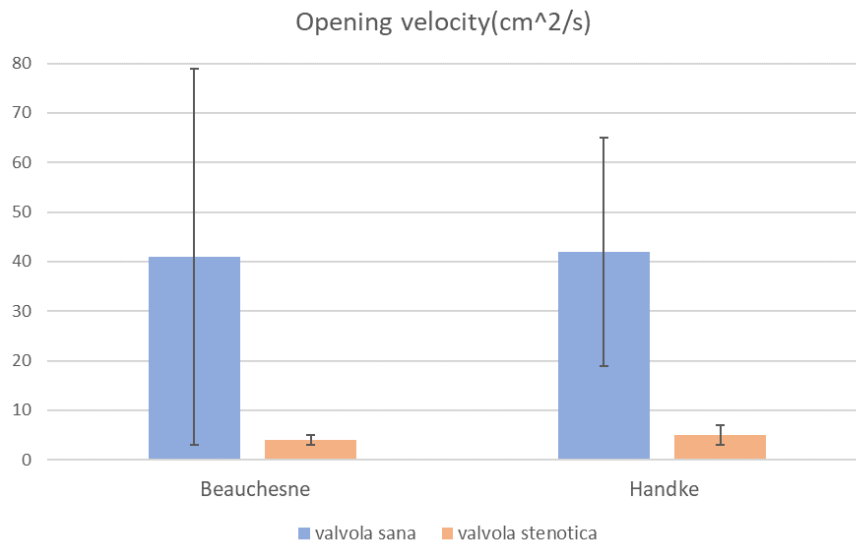
Un altro studio ([16]) in vivo si è occupato di analizzare i cambiamenti nel tempo dell'EOA, essendo quest'ultima utilizzata per diagnosticare il livello di stenosi del paziente. Infatti, risulta importante capire come varia dinamicamente durante il periodo di eiezione per non creare confusione nell'accertare la patologia. Beauchesne et al.([16]) hanno osservato, sempre grazie a tecniche ecocardiografiche, i profili di velocità nel tratto di flusso uscente dal ventricolo e attraverso la valvola in uno stesso numero di persone sane e malate di età e sesso medesimi. Hanno potuto notare che: nelle persone normali le due velocità raggiungono i valori massimi simultaneamente; nelle persone affette da stenosi i due picchi mostrano una discrepanza temporale, con l'apice di velocità del ventricolo raggiunto dopo. Sono proprio le differenze in questi due profili di velocità che portano ad un ritardo nel raggiungimento dell'EOA massima. L'aumento del carico emodinamico sul ventricolo sinistro dovuto alla stenosi si riflette, quindi, sulla cinematica della valvola. I risultati sono in accordo con l'articolo precedente in quanto l'area ha un aumento più lento durante la sistole, con una forte dipendenza dal grado della malattia. Questa volta il valore massimo, però, viene raggiunto oltre la metà della durata della sistole.

I grafici in Fig. 3.4 mostrano il raggiungimento dell'area massima in un periodo di eiezione completo con i dati raccolti da [16] e [14] rispettivamente.



*Fig. 3.4 Confronto dell'area di pazienti sani e malati in una sistole (dati da [14]).*

Questo andamento dinamico differente mette in luce quanto sia importante non basare la diagnosi sulla misurazione dell'area in un singolo punto nel tempo. Per esempio, una valvola stenotica che raggiunge la massima apertura tardi può comportare un carico emodinamico più grande di una che arriva all'apice in meno tempo, persino con una sezione minore. Anche i dati ottenuti per la velocità di apertura della valvola sono comparabili a quelli di Handke:  $41 \pm 38 \text{ cm}^2/\text{s}$  per i soggetti sani,  $4 \pm 1 \text{ cm}^2/\text{s}$  per quelli stenotici. Oltre ai valori evidentemente simili, si nota in entrambi i casi una notevole variabilità nei dati osservabile grazie alle barre d'errore di Fig. 3.5.

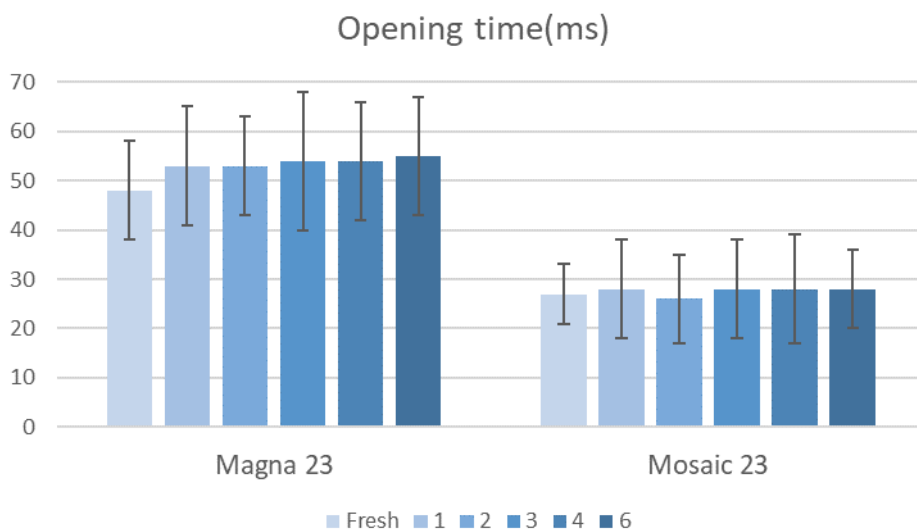


*Fig. 3.5 Confronto di velocità di apertura di valvole native sane e malate (dati da [14], [16]).*

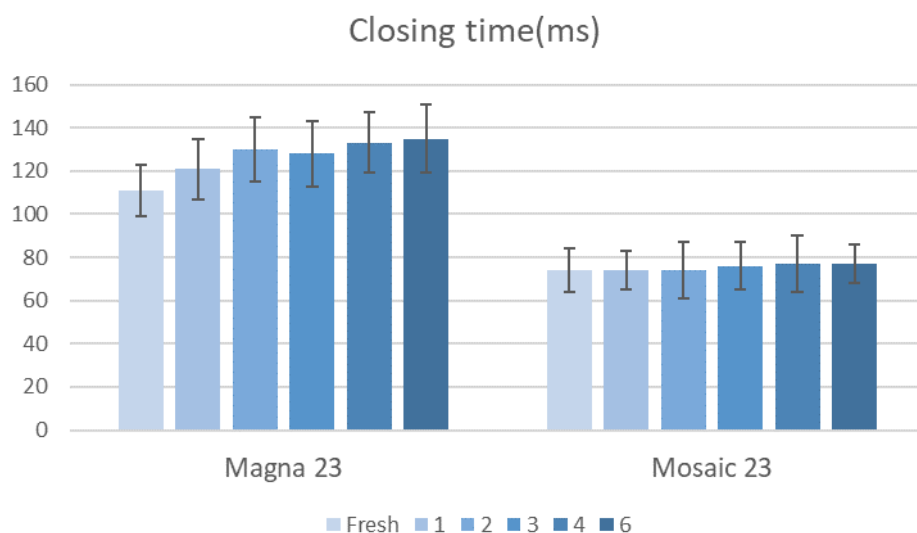
### 3.2 Evidenze degli studi in vitro

Gli studi in vivo si concentrano principalmente sul flusso di sangue transvalvolare, considerando il gradiente di pressione e l'area come determinanti nella diagnosi di stenosi e, quindi, per la valutazione delle prestazioni. Queste indagini hanno permesso di capire il comportamento delle valvole normali in vari stati di salute. Tuttavia, per migliorare il design delle valvole biologiche, introdotte più di 50 anni fa per evitare il trattamento anticoagulante, in modo da ottenere un movimento sempre più vicino alla condizione fisiologica, sono necessarie ulteriori ricerche. Infatti, le bioprotesi sono sempre state le migliori dal punto di vista emodinamico, ma la durabilità è il loro punto debole. Qui si collocano le simulazioni in vitro in cui la dinamica viene registrata con videocamere high-speed. Lo scopo è quello di approfondire i movimenti delle valvole che vengono impiantate nelle persone affette da patologie per capire se siano una buona sostituzione di quelle native. Molto spesso si focalizzano sulla fase di apertura della valvola, dedicando meno attenzione alle conseguenze di una cattiva o incompleta chiusura. Il lavoro di Bakhtiary e colleghi ([17]) mette a confronto valvole pericardiche (Perimount Magna) e porcine (Medtronic Mosaic) dello stesso diametro di 23 mm testate prima, durante ed alla fine di un processo di calcificazione. Le bioprotesi sono state irrigate con fosfato di calcio per imitare il processo degenerativo reale ogni settimana per un mese e mezzo. Ciò che è risultato subito evidente è la differente risposta delle Magna al trattamento, le quali anche dopo una sola settimana mostravano depositi di calcio. A seguito del periodo totale di osservazione, tutte le valvole erano calcificate, una addirittura non apriva completamente un lembo, mentre solamente una su cinque delle porcine dimostrava un livello

significativo di calcio. Da questo segue anche la loro cinematica: le Mosaic si aprono e si chiudono più velocemente guardando lo studio complessivo. Non presentano, quindi, la tendenza ad allungare i tempi di apertura e, soprattutto, quelli di chiusura riscontrata per le pericardiche.



**Fig. 3.6** Differenze nei tempi di apertura durante il processo di calcificazione (dati da [17]).

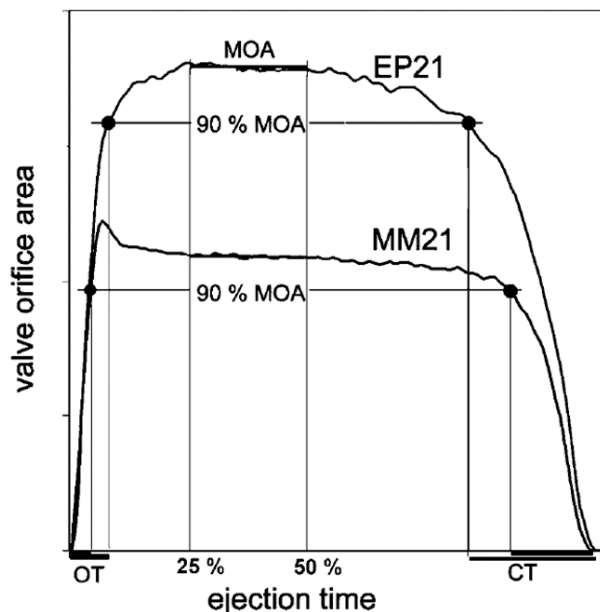


**Fig. 3.7** Differenze nei tempi di chiusura durante il processo di calcificazione (dati da [17]).

Per quanto riguarda l'EOA, invece, valori più elevati favoriscono le Magna. Tuttavia, l'estensione raggiunta dai lembi durante la fase di apertura provoca un ritardo nell'inizio della chiusura. Per questo motivo, le valvole porcine vengono considerate più fisiologiche: avendo tempistiche simili a quelle umane, nel loro movimento risultano meno rigurgitanti.

Le medesime bioprotesi sono state oggetto di un altro studio ([18]) in cui gli autori si sono interrogati sui loro diversi comportamenti, verificando se il diametro potesse influenzarne le

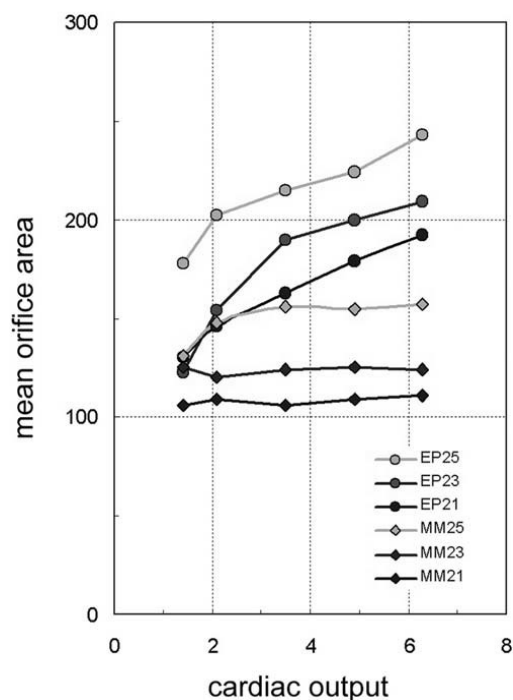
caratteristiche. Infatti, i dispositivi sottoposti ai test misuravano 21, 23 e 25 mm. Anche in questo caso è stato riscontrato che le Magna esibiscono aree più grandi rispetto alle pari dimensioni porcine.



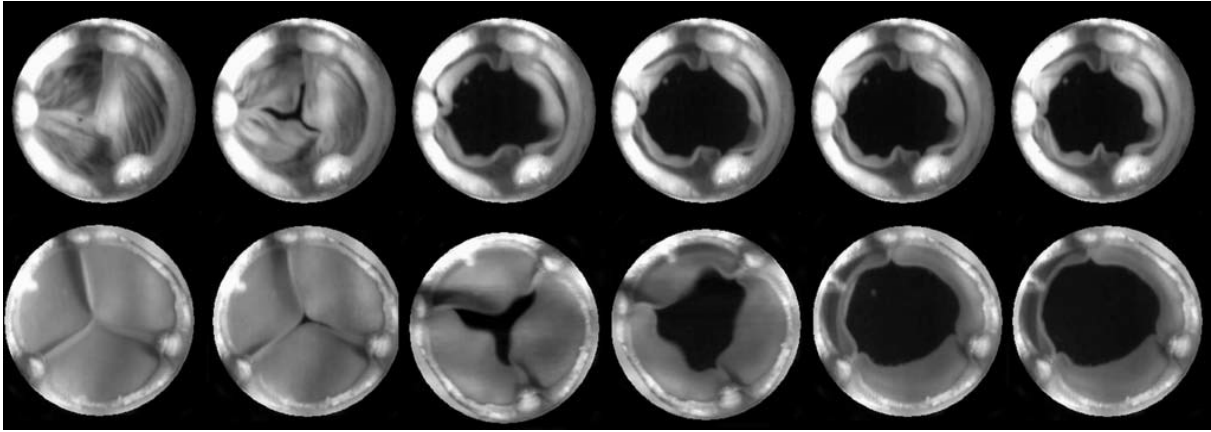
*Fig. 3.8 Andamento dell'area in un'eiezione di valvole pericardiche (EP) e porcine (MM).*

Inoltre, è stato possibile sottoporre le valvole a gittate sistoliche differenti. Ciò ha evidenziato come l'area delle Mosaic rimanga piuttosto costante nel tempo, mentre le pericardiche variano in base al CO, incrementando la loro sezione. Questa importante caratteristica le rende particolarmente utili per i pazienti più giovani, perché rispondono meglio all'aumento del volume sistolico durante uno sforzo fisico.

*Fig. 3.9 Andamento dell'area al variare del CO di valvole pericardiche (EP) e porcine (MM).*

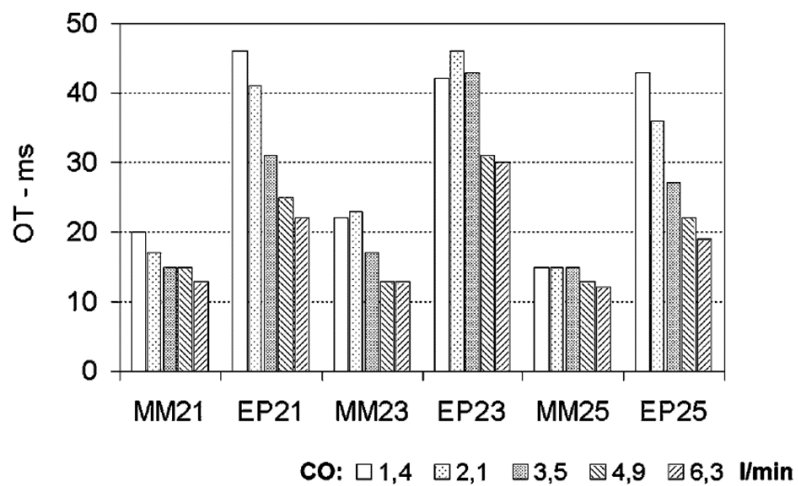


Le valvole porcine presentano un movimento costante, denominato *fluttering*, durante l'intera sistole, che si può vedere principalmente lungo le estremità libere dei lembi. In particolare, questo svolazzamento dei lembi aumenta insieme al flusso, mentre nelle pericardiche è assente. Nell'immagine di Fig. 3.10 si osserva questa caratteristica, oltre alle differenti forme assunte dalle due valvole che confermano i risultati in vivo.



*Fig. 3.10 Apertura di una valvola porcina (in alto) e una valvola pericardica (in basso).*

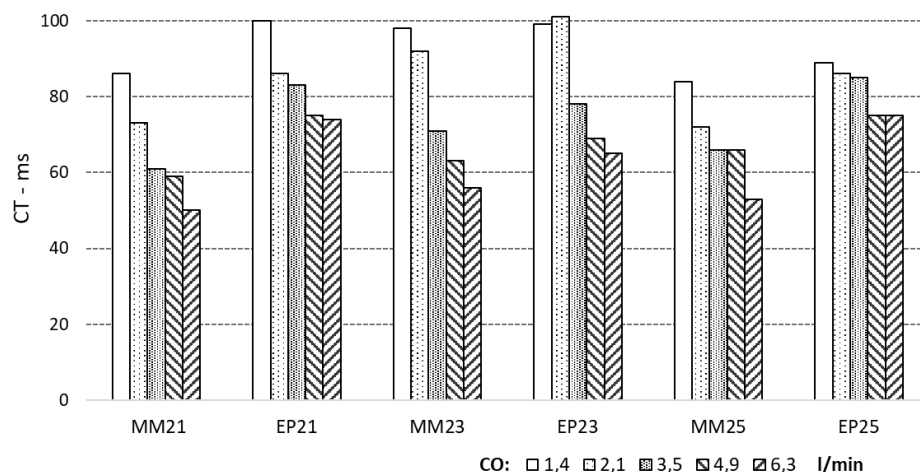
Si può ipotizzare che il fenomeno permetta il trasferimento di carico e tensioni dalle strutture valvolari al sangue. Facendo, così, un paragone con le pericardiche dello stesso diametro si osserva un gradiente di pressione più elevato, ma un carico meccanico sui tessuti circostanti più basso. Infatti, l'energia spesa per avere un'area maggiore e per diminuire le turbolenze del fluido nelle Magna, viene utilizzata per allungare i lembi, causando possibili microlesioni. Il loro vantaggio principale può diventare, quindi, motivo di una precoce degenerazione dei tessuti. Come si vede dalla Fig. 3.8, le Mosaic si aprono rapidamente e completamente nella prima parte della sistole, raggiungendo il picco in pochissimo tempo. Poi, rimangono aperte con una sezione quasi costante. Le Magna, al contrario, si aprono in modo più moderato in tempi più lunghi.



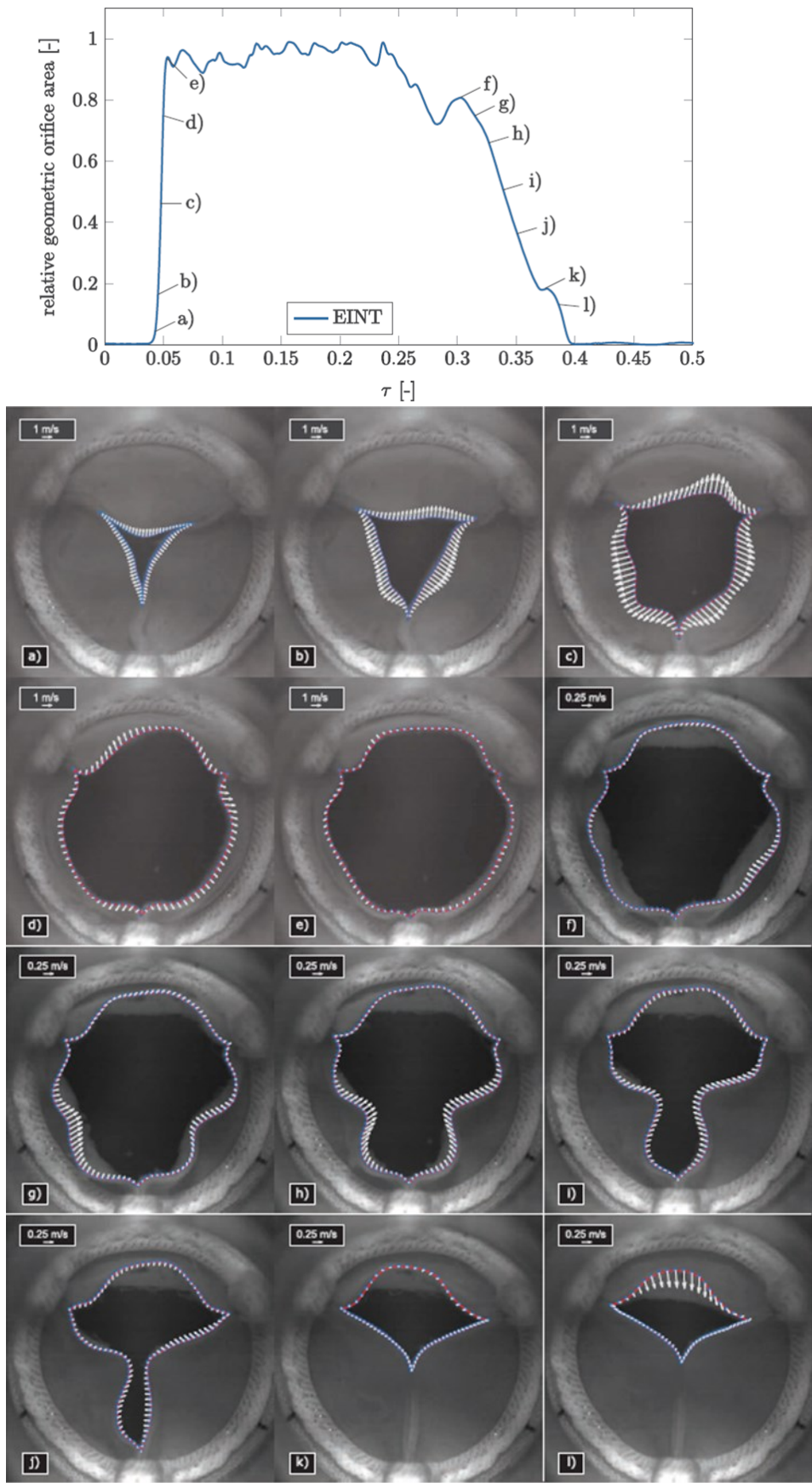
*Fig. 3.11 Andamento dei tempi di apertura di valvole pericardiche (EP) e porcine (MM) rispetto al CO.*

La dipendenza delle Magna dal CO non si riferisce solo all'area, ma anche al tempo di apertura, il quale diminuisce all'aumentare della gittata. Dalla Fig. 3.11 si capisce chiaramente che questo comportamento è manifestato in modo netto. Per quanto riguarda le Mosaic, invece, la differenza tra le varie colonne è solo lieve. Grazie ai dati presenti nell'articolo, è stato possibile realizzare lo stesso tipo di grafico anche per i tempi di chiusura in Fig. 3.12. Quello che si riconosce è il medesimo andamento per tutte le valvole: questa volta le differenze biologiche tissutali non vengono espresse.

**Fig. 3.12**  
*Andamento del tempo di chiusura di valvole pericardiche (EP) e porcine (MM) rispetto al CO (dati da [18]).*



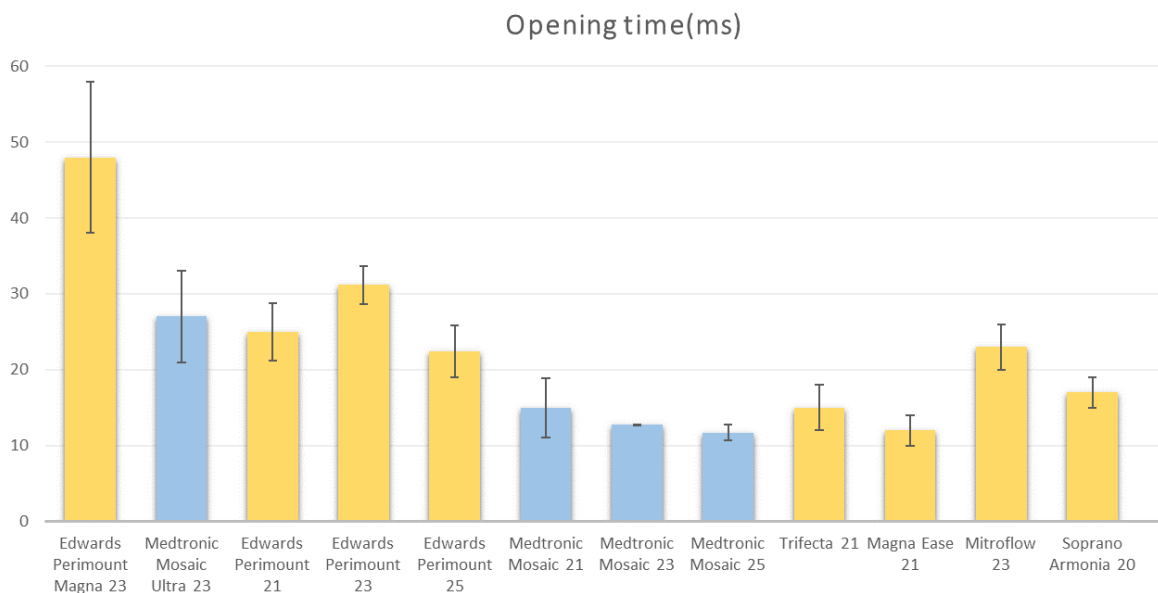
Comparare studi e tipologie di valvole differenti ha dei limiti dovuti alla strumentazione sperimentale che ogni gruppo di ricercatori sceglie. Tuttavia, è possibile riconoscere alcune caratteristiche in comune a tutti risultati, pur partendo da diverse ipotesi iniziali. Per esempio, il fluttering è stato riscontrato per una valvola porcina (Edwards Intinuity) di 21 mm anche nei test effettuati da Vennemann e colleghi ([19]). In questo sistema in vitro, la valvola è stata inserita in una radice aortica in silicone che simulava compliance e spessore di una persona tra i 60 e gli 80 anni di età. Il movimento dei lembi è visibile per tutta la durata della fase di apertura in Fig. 3.13, solitamente più evidente in uno dei tre. In questo articolo, però, il fluttering viene indicato come una delle cause che contribuisce alla limitata durabilità delle valvole biologiche. Secondo gli autori, infatti, introdurrebbe cicli di carico meccanico addizionali sulle cuspidi proprio a causa dei ripetuti svolazzamenti. Inoltre, i due lembi destro e sinistro, analizzati in chiusura mostrano una simmetria nel ripiegarsi verso l'interno, con un breve momento in cui rimangono immobili prima che il terzo si chiuda definitivamente. Anche in questo studio la valvola presenta bassi livelli di volumi di chiusura, abbassando il rischio di rigurgito, grazie alla sua chiusura rapida.



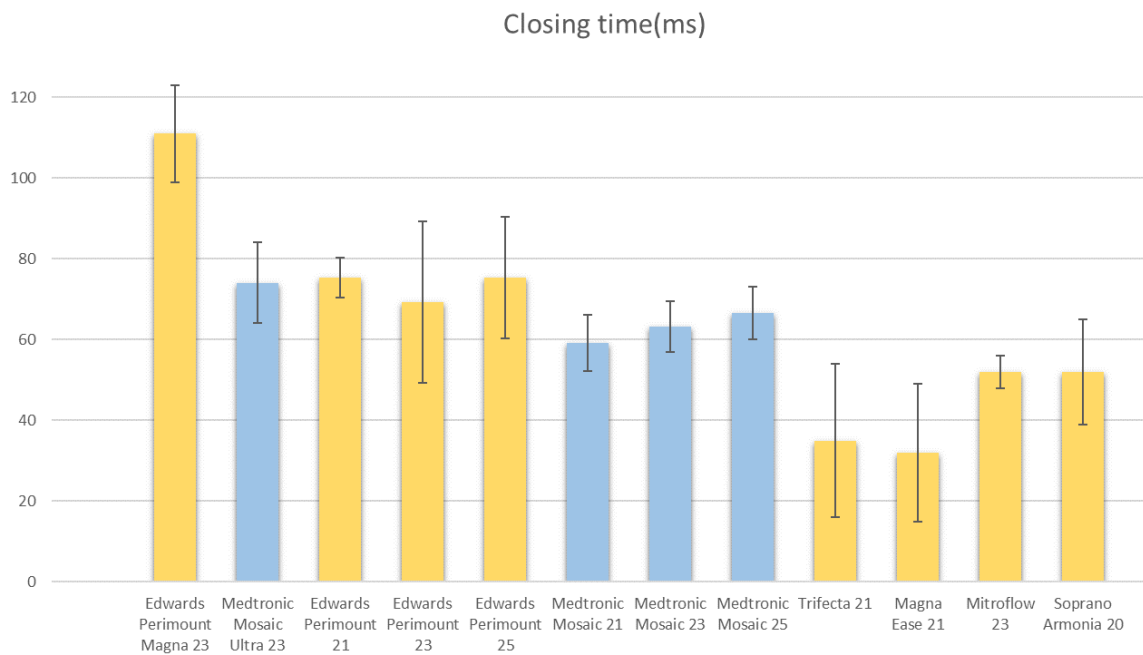
*Fig. 3.13 Cinematica della Edwards Intinuity (porcina) durante apertura (a-e) e chiusura (f-i).*



Tasca et al hanno scelto di studiare valvole solo pericardiche di misure diverse impiantate in radici aortiche porcine ([20]). La loro ricerca ha coinvolto una Trifecta e una Magna Ease di 21 mm, una Mitroflow di 23 mm e una Soprano-Armonia di 20 mm. I diametri utilizzati sono quelli che si adattavano meglio all'annulus porcino di 2.1 cm. Secondo quanto scritto nell'articolo, le valvole pericardiche sono utilizzate frequentemente perché garantiscono contemporaneamente buone performance emodinamiche e durabilità, specialmente se si considerano quelle di piccole dimensioni. Tralasciando, poi, le singole differenze per i vari tipi di valvola, anche in questo caso l'area anatomica aumenta con il flusso transvalvolare. Il tempo necessario per aprire i lembi può influire sulla quantità di area disponibile, ma è doveroso sottolineare quanto la lunghezza della fase di chiusura sia determinante per il flusso retrogrado. Il profilo di chiusura ha un ruolo importante e la prima parte più lenta è influenzata dalla dinamica del fluido nella regione delimitata dai seni di Valsalva e il lato aortico delle cuspidi. La seconda parte, cioè la chiusura effettiva, non ha mostrato differenze nei tempi per le varie bioprotesi. Tuttavia, sia in apertura che chiusura, i risultati di questo studio sono inferiori rispetto alle altre valvole pericardiche esaminate precedentemente. La motivazione potrebbe essere il diverso setup dell'esperimento associato all'utilizzo delle radici porcine con un grado di elasticità molto elevato rispetto ad altri sistemi in silicone. I grafici in Fig. 3.14 e 3.15 mettono a confronto tempi di apertura e chiusura: sono leggermente maggiori per le pericardiche colorate in giallo, tranne le ultime quattro colonne.

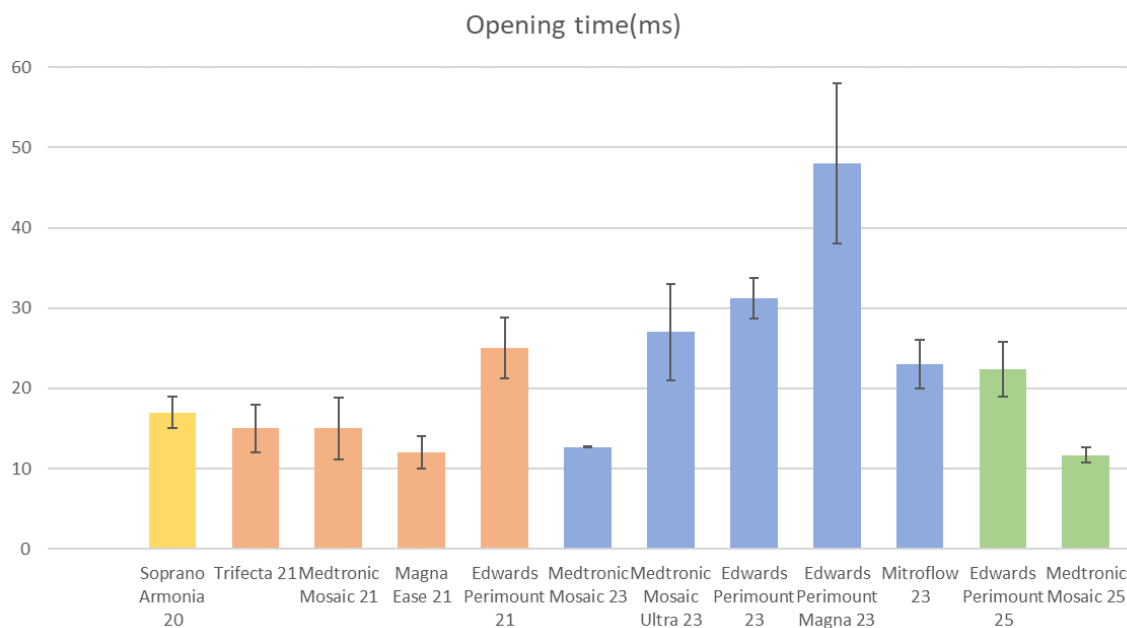


**Fig. 3.14** Tempi di apertura di valvole pericardiche (giallo) e porcine (azzurro) (dati da [17], [18], [20]).

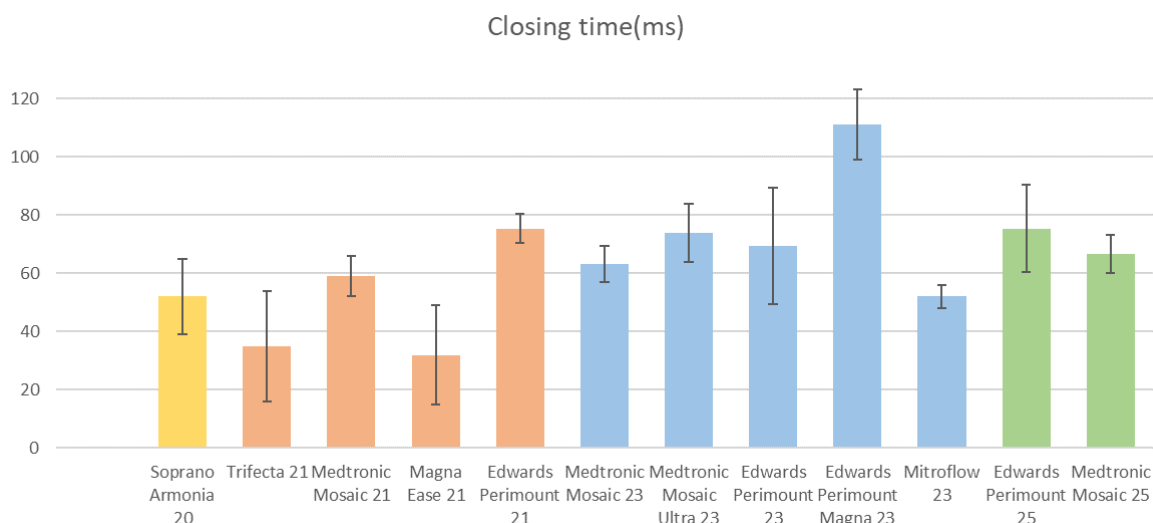


**Fig. 3.15** Tempi di chiusura di valvole pericardiche (giallo) e porcine (azzurro) (dati da [17], [18], [20]).

Gli stessi dati ordinati per diametro crescente della valvola non sembrano presentare tendenze rilevanti, come si nota dalle Fig. 3.16 e 3.17.

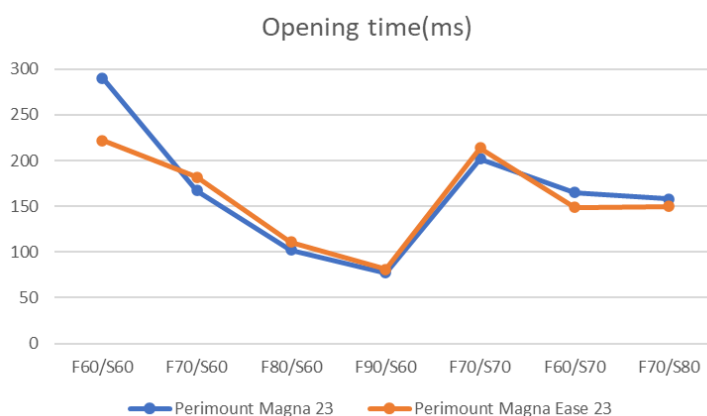


**Fig. 3.16** Grafico dei tempi di apertura ordinati per diametro crescente (dati da [17], [18], [20]).



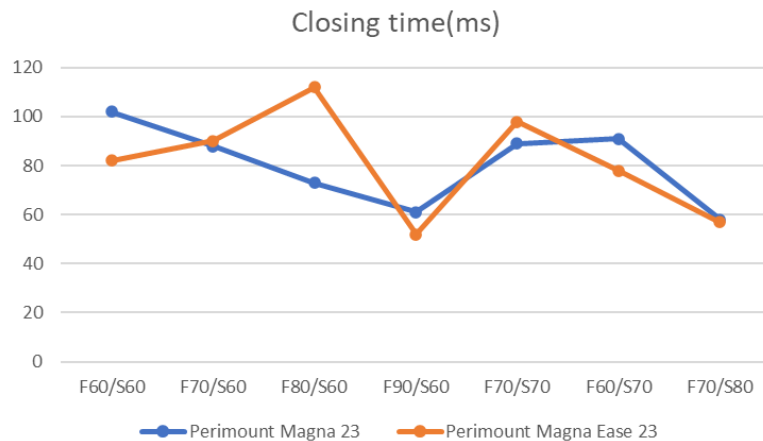
**Fig. 3.17** Grafico dei tempi di chiusura ordinati per diametro crescente (dati da [17], [18], [20]).

Anche Wendt et al ([21]) si sono dedicati allo studio di sole valvole pericardiche. In particolare, sono state investigate le proprietà di una Magna e una Magna Ease entrambe di 23 mm, valide per piccole radici aortiche. L'unica differenza tra le due è rappresentata dall'altezza delle cuspidi: un millimetro in meno per l'Ease. Le bioprotesi sono state inserite in un modello trasparente di aorta ascendente in silicone. Inoltre, direttamente dietro la valvola, sono stati posizionati i seni di Valsalva. I test effettuati si distinguono da quelli visti in precedenza in quanto viene variato non solo il CO, ma la frequenza dei battiti cardiaci e lo SV, garantendo sempre una pressione aortica di 120/80 mmHg. Per quanto riguarda l'EOA, i risultati sono comparabili con studi precedenti, leggermente inferiori per la Magna Ease a causa della ridotta flessibilità dello stent. La forma dell'arteria e dei seni potrebbero aver condotto ad un allungamento dei tempi di apertura ed una diminuzione delle velocità di chiusura. Non è, quindi, possibile constatare una risposta univoca e riconoscibile delle valvole basata sul CO o sullo SV. Tuttavia, graficando i tempi di apertura si nota in Fig. 3.18 una loro riduzione all'aumentare della frequenza cardiaca.



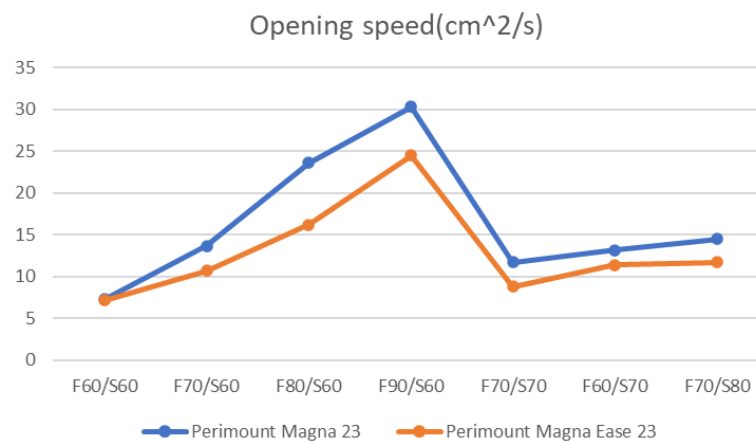
**Fig. 3.18** Tempi di apertura al variare di frequenza e stroke volume (dati da [21]).

Per la Magna la tendenza è simile anche per i tempi di chiusura, mentre per la Magna Ease non è presente un andamento assimilabile all'altro.

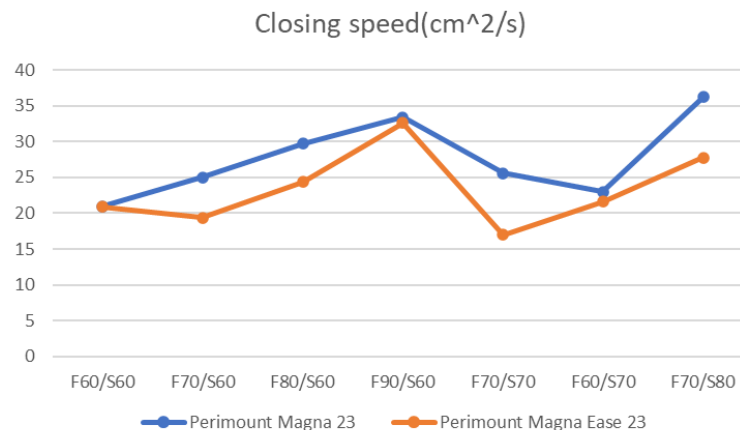


**Fig. 3.19** Tempi di chiusura al variare di frequenza e stroke volume (dati da [21]).

Nelle velocità di apertura si può osservare il contrario, come ci si aspetta. Infatti, le due valvole si aprono e si chiudono entrambe più velocemente in funzione della frequenza cardiaca. In questo caso, i valori della Magna Ease risultano leggermente inferiori.



**Fig. 3.20** Velocità di apertura al variare di frequenza e stroke volume (dati da [21]).



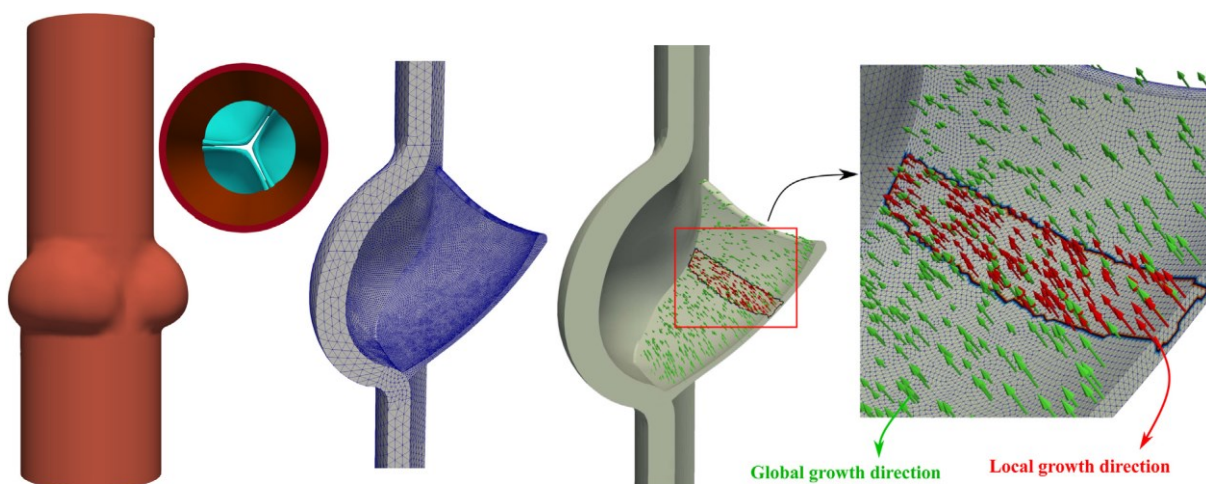
**Fig. 3.21** Velocità di chiusura al variare di frequenza e stroke volume (dati da [21]).

### 3.3 Costruzione di modelli numerici

Le indagini svolte *in vivo* sono perlopiù utili a livello clinico per quantificare il grado di stenosi. Si servono, infatti, di parametri i cui valori sono stati suddivisi in categorie proprio per facilitare la diagnosi e per stabilire uno standard internazionalmente riconosciuto. Gli studi *in vitro* permettono un'analisi più approfondita e dettagliata sia della fluidodinamica che della dinamica valvolare. L'unico svantaggio è rappresentato dalla perdita della notevole variabilità individuale presente nelle strutture anatomiche. Quello che l'ingegnere può realizzare per cercare di conciliare la precisione dei modelli *in vitro* con la morfologia, anche patologica, esaminata direttamente sulla popolazione vivente, è la costruzione di un modello computazionale della struttura di interesse. In questo modo è possibile simulare condizioni più o meno fisiologiche, introducendo cambiamenti difficili da testare *in vitro* in un periodo limitato di tempo. Inoltre, non si devono sprecare valvole biologiche con il rischio che le ipotesi iniziali possano portare a risultati inutili o poco soddisfacenti.

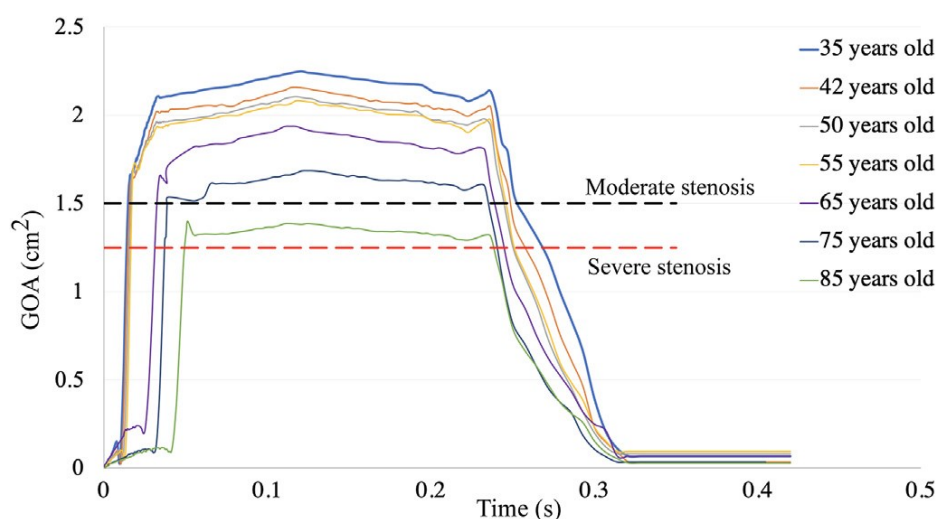
Costituisce un esempio interessante il lavoro condotto nel 2021 da Sadrabadi e colleghi ([22]). Il loro obiettivo era quello di sviluppare un modello che comprendesse diverse componenti biomeccaniche presenti nei casi di stenosi calcifica. È risaputo che questo processo degenerativo influenza la dinamica della valvola e la fisica del flusso sanguigno vicino ai lembi. Inoltre, è estremamente correlato all'invecchiamento: i cambiamenti fisiologici, quali ispessimento e irrigidimento, sono dovuti all'avanzamento dell'età. Per adattarsi a tali stimoli, patologici o meno, il tessuto mette in atto un processo di crescita e rimodellamento (growth and remodelling). Il primo implica l'aggiunta di massa, incrementando volume e densità. Il secondo, invece, è una sorta di riorganizzazione dei costituenti manifestata da rigidità, anisotropia e non linearità. Entrambi questi meccanismi sono stati applicati a livello locale, per l'aspetto patologico, ma anche globale, considerando l'invecchiamento tissutale.

È stato, così, ideato un modello 3D di una valvola aortica tricuspide con lembi, radice, seni e tratto aortico ascendente compresi. I dati utilizzati per la costruzione sono ricavati da studi precedenti, basati su un soggetto sano di 35 anni. Applicando un algoritmo è stato introdotto un aumento dello spessore uniforme in direzione normale alla superficie. Allo stesso modo è stata applicata rigidità crescente nel tempo. A partire dai 60 anni si aggiunge, poi, un'ulteriore crescita di tessuto sul lato aortico, unicamente nella zona in cui le cuspidi combaciano, indicata dai vettori della parte destra di Fig. 3.22.



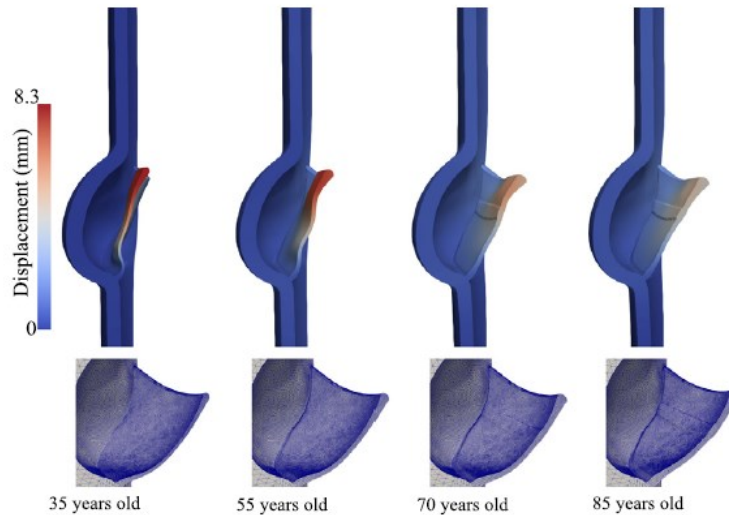
*Fig. 3.22 Geometria iniziale della valvola (sinistra) e vettori che indicano il processo di crescita locale e globale (destra).*

Il metodo sviluppato in questo articolo permette di prevedere gli effetti sulla valvola analizzando più parametri contemporaneamente. I risultati della GOA nel tempo mostrano una debole riduzione fino a 55 anni. Quando si aggiunge anche il processo di calcificazione la sezione diminuisce notevolmente (Fig. 3.23). Tuttavia, è fondamentale osservare che i limiti riportati sul grafico come stenosi moderata e severa si riferiscono alla EOA e non alla GOA. Gli equivalenti limiti per la GOA sarebbero più alti, mostrando così nel modello che l'aggravarsi delle stenosi risulterebbe anticipata rispetto a quanto suggerito dagli autori.

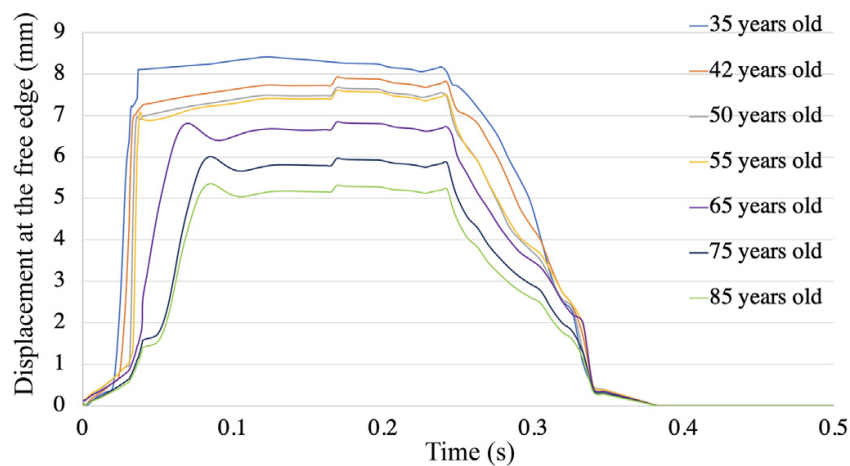


*Fig. 3.23 Evoluzione temporale della GOA.*

Un andamento simile è stato identificato anche per la dislocazione dei lembi. Inoltre, i casi dopo i 60 anni hanno curve leggermente diverse dagli altri (Fig. 3.25). Ovviamente, anche il tempo di apertura cresce insieme all'età con valori assolutamente comparabili con la letteratura: 41 ms nel caso sano a 35 anni, 86 ms dopo un invecchiamento di 50 anni.



*Fig. 3.24 Pattern di dislocazione del lembo in apertura.*



*Fig. 3.25 Evoluzione temporale della dislocazione dei lembi.*

Il modello aderisce fedelmente alla realtà e può essere utilizzato per studiare le prestazioni di apertura della valvola. Bisogna sempre ricordare, però, che la geometria è stata volutamente semplificata e le modifiche apportate dall'algoritmo variano linearmente. Inoltre, l'interazione fluido-struttura e l'emodinamica sono state ignorate, ma influenzano la dinamica valvolare.

## 4. Stenosi valvolare aortica: ci sono differenze sesso-specifiche?

Negli ultimi anni le ricerche riguardanti la stenosi della valvola aortica si sono concentrate anche sulle possibili differenze tra uomini e donne riscontrabili nel corso della malattia. Si tratta principalmente di analisi statistiche effettuate sui dati raccolti in precedenza sulla popolazione. Di solito, vengono evidenziate caratteristiche morfologiche oppure le tecniche di sostituzione della valvola. Nonostante non sia ancora presente uno studio che metta in primo piano le differenze tra uomini e donne nella dinamica valvolare, si possono raccogliere le informazioni ricavate finora per cercare un input iniziale da cui poter impostare un lavoro futuro. [23], [24] Come già detto nel capitolo 3, il lavoro dell'ingegnere potrebbe essere quello di creare un modello il più simile possibile alla realtà. Probabilmente, tenere conto di queste diversità anche e, soprattutto, nella modellazione potrebbe portare a nuove considerazioni, le quali rappresenterebbero un notevole passo in avanti verso l'approccio paziente-specifico.

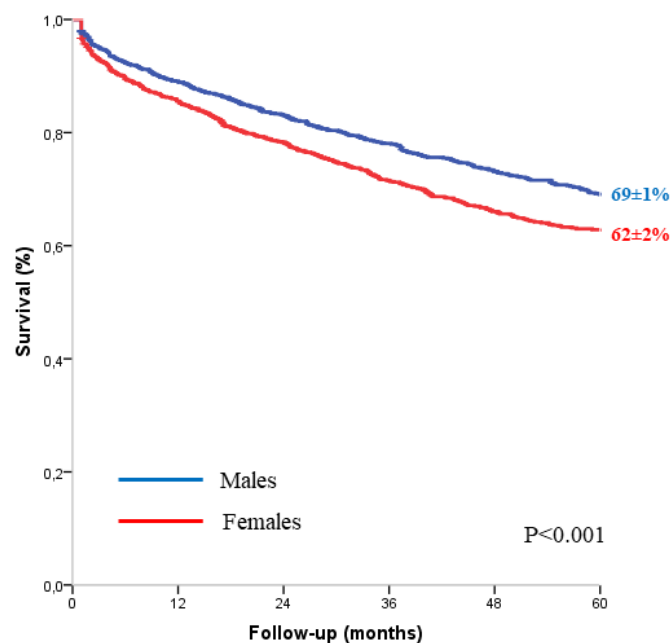
Sebbene gli studi epidemiologici abbiano sempre indicato circa la stessa prevalenza di stenosi in entrambi i sessi, sono state individuate delle differenze fisiopatologiche, di presentazione clinica e prognosi. Partendo dall'aspetto morfologico, è stato osservato che le donne hanno un anello valvolare più piccolo che risulta meno distante dagli osti delle arterie coronarie. Inoltre, è più probabile che sviluppino la malattia in caso di valvola bicuspidale, mentre gli uomini hanno meno frequentemente il rigurgito. Anche la radice aortica ha dimensioni minori, le quali comportano una maggiore pressione di recupero a parità d'EOA, introducendo un possibile errore nella classificazione del grado della malattia. Al contrario, i dati evidenziano come maggiori per le donne la pressione sistolica polmonare, la frazione di eiezione del ventricolo e il volume atriale, nonostante la geometria del ventricolo preveda sempre diametri inferiori. Considerando, poi, che la prima causa di stenosi è la degenerazione tissutale, le valvole sono state valutate con un multidetector CT. Quello che si è ricavato è un minore carico calcifico per le donne comparate a uomini con la stessa severità (valutata come stessa EOA e stesso gradiente di pressione). Con lo stesso grado di calcificazione, invece, le donne presentano una stenosi più grave. Si può affermare, quindi, che la relazione tra calcificazione e severità della malattia è differente. Il meccanismo rimane ancora sconosciuto, ma una prima spiegazione sembra implicare lo stato ormonale. Il testosterone è stato, infatti, associato alla promozione della



calcificazione della muscolatura liscia vascolare. Pur avendo meno carico calcifico, le donne presentano più fibrosi valvolare e una maggior proporzione di tessuto connettivo denso. Queste diverse patogenesi di stenosi potrebbero condurre a una differente progressione emodinamica. Tuttavia, gli studi hanno ottenuto risultati controversi, per cui non ci sono sufficienti evidenze per concludere che il sesso abbia un impatto sull'emodinamica.

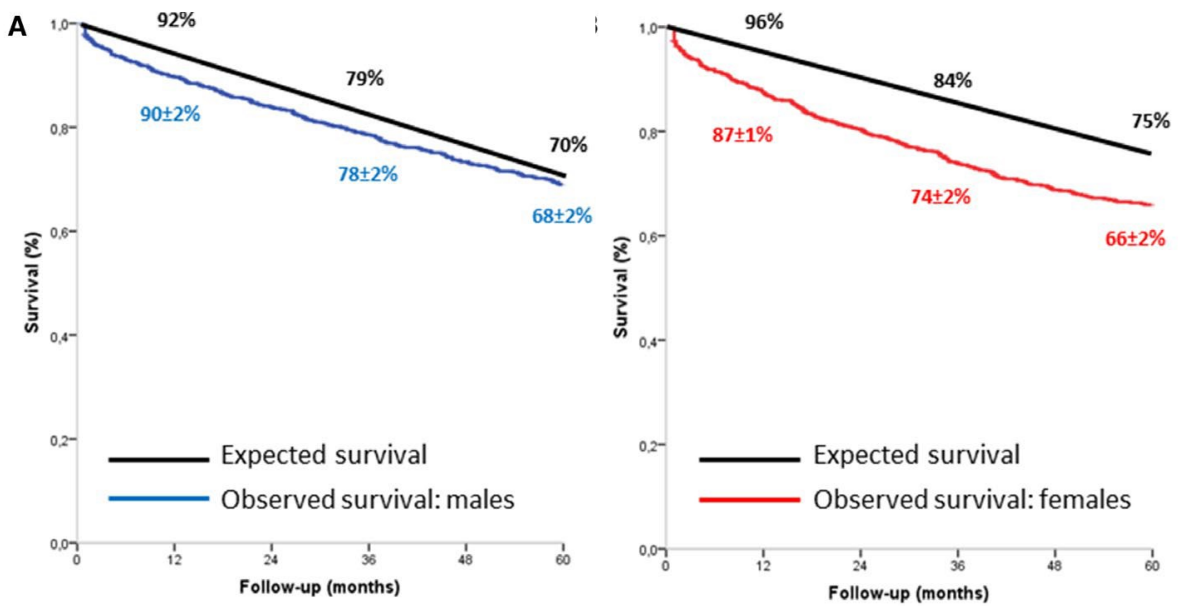
Un altro aspetto morfologico su cui si trovano spesso differenze è il rimodellamento del ventricolo sinistro in risposta al sovraccarico di pressione cronico. Tuttavia, anche in questo caso non c'è un esito concordato da tutti gli studi: l'ipertrofia concentrica, cioè l'aumento di spessore delle pareti senza il conseguente aumento della capacità di pompaggio, è stata attribuita alcune volte agli uomini ed altre alle donne.

A parità di area ed emodinamica le donne sono più anziane con comorbidità diverse, ma tendono a percepire la malattia come meno grave, quindi, a sottovalutarla pur avendo una sintomatologia più estesa. L'ipertensione è più comune nelle donne, mentre gli uomini sono di solito diabetici, con problemi coronarici o infarti pregressi. Questo contribuisce ad una diagnosi più difficile e più tardiva che, unita allo stadio patologico più avanzato rispetto agli uomini, conduce ad una mortalità più elevata per le donne. A confermare tale statistica viene riportato il grafico in Fig. 4.1, in cui la curva blu rappresenta la sopravvivenza percentuale stimata in cinque anni dopo l'accertamento di stenosi valvolare degli uomini, quella rossa delle donne.



*Fig. 4.1 Sopravvivenza percentuale di uomini e donne con stenosi.*

È interessante sottolineare che, facendo la medesima analisi dopo la sostituzione della valvola malata, la mortalità rimane sempre maggiore per il sesso femminile, pur avendo un'aspettativa di vita più alta (Fig. 4.2).



*Fig. 4.2 Sopravvivenza percentuale di uomini e donne dopo la sostituzione valvolare.*

Non è, però, molto chiaro se la sopravvivenza sia differente a causa dell'anatomia o dell'adattamento fisiologico dopo l'intervento chirurgico. Nel primo caso, le complicazioni potrebbero ridursi grazie a valvole protesiche o apparati individualizzati, mentre nel secondo un tempo d'intervento più tempestivo sarebbe la soluzione.[23], [24]

# Conclusioni

Al termine della stesura di questo lavoro di tesi si può confermare che la dinamica della valvola aortica sia fortemente connessa alla sua emodinamica. In particolare, l'utilizzo dell'area come parametro di valutazione delle performance risulta efficace, soprattutto in ambito clinico. Tuttavia, si dovrebbe porre attenzione a quale tipo e in che modo viene calcolata la sezione: la singola misurazione in un unico momento non sempre si è rivelata sinonimo della reale situazione patologica. Inoltre, bisognerebbe chiarire se l'area anatomica (AVA) e l'area effettiva (EOA) siano veramente interscambiabili in quanto non sembrano avere lo stesso andamento temporale, riferendosi a due punti diversi dello scorrimento del fluido. Si potrebbe, quindi, considerare anche il tempo di apertura all'interno di un periodo di eiezione, data la correlazione con la gravità della stenosi.

Attraverso gli studi condotti sulle valvole biologiche è stato possibile individuare dei cambiamenti nella forma della valvola durante la sistole. Non è stato, però, indagato il motivo per cui le valvole esibiscano forme diverse. Infatti, potrebbero dipendere dall'eziologia o dal sesso e potrebbero comportare modifiche nella dinamica. Inoltre, è importante sottolineare che la maggior parte di queste ricerche è improntata allo studio del meccanismo di apertura della valvola, tralasciando molto spesso la fase di chiusura, che è quella responsabile del rigurgito.

Per poter effettuare un'analisi completa su tutta la sistole, si ritiene che il metodo più adatto sia la costruzione di un modello 3D come quello presentato nel paragrafo 3.3. Permetterebbe di osservare tutto il movimento della valvola, sia in condizioni sane che malate. Semplicemente cambiando le ipotesi iniziali, si possono creare delle strutture anatomiche con differenze anche lievi. Per esempio, è possibile impostare un modello che tenga conto delle diverse quantità di calcificazione e fibrosi manifestate da uomini e donne, inserendo magari anche le comorbilità più comuni. Attualmente le distinzioni sesso-specifiche si trovano solo collegate all'ambito patologico, ma sarebbe utile approfondire l'analisi partendo da un soggetto sano. In seguito, si potrebbero monitorare le prestazioni dinamiche aggiungendo il giusto livello ormonale, il quale sembra implicato nella morfologia della malattia. Lo scopo sarebbe quello di riuscire ad associare le varie componenti che conducono alla stenosi ad un'effettiva severità patologica.

Infine, la prospettiva ideale comprende la possibilità di costruire un modello, non solo diverso in base al sesso, ma anche paziente-specifico considerata la notevole variabilità dei valori. Tale progetto ha l'ambizione di poter azzerare la mortalità, l'odierna differenza tra uomini e donne, con la speranza di poter realizzare in futuro protesi con il design più ottimale per ogni persona.

# Bibliografia

- [1] D. U. Silverthorn, *Fisiologia umana*. Milano: Pearson, 2020.
- [2] M. Michail e A. J. Brown, «Physiology of the normal heart», *Medicine*, vol. 46, n. 8, pagg. 427–430, ago. 2018, doi: 10.1016/j.mpmed.2018.05.001.
- [3] S. Standring, *Anatomia del Gray. Le basi anatomiche per la pratica clinica*. Edra, 2016.
- [4] S. Y. Ho, «Structure and anatomy of the aortic root», *European Journal of Echocardiography*, vol. 10, n. 1, pagg. i3–i10, gen. 2009, doi: 10.1093/ejechocard/jen243.
- [5] G. A. Fishbein e M. C. Fishbein, «Pathology of the Aortic Valve: Aortic Valve Stenosis/Aortic Regurgitation», *Curr Cardiol Rep*, vol. 21, n. 8, pag. 81, ago. 2019, doi: 10.1007/s11886-019-1162-4.
- [6] K. Balachandran, P. Sucusky, e A. P. Yoganathan, «Hemodynamics and Mechanobiology of Aortic Valve Inflammation and Calcification», *Int J Inflam*, vol. 2011, pagg. 1–15, 2011, doi: 10.4061/2011/263870.
- [7] M. Bäck, T. C. Gasser, J.-B. Michel, e G. Caligiuri, «Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases», *Cardiovasc Res*, vol. 99, n. 2, pagg. 232–241, lug. 2013, doi: 10.1093/cvr/cvt040.
- [8] C.-L. Cheng, H.-H. Chang, P.-J. Huang, W.-C. Wang, e S.-Y. Lin, «Ex vivo assessment of valve thickness/calcification of patients with calcific aortic stenosis in relation to in vivo clinical outcomes», *J Mech Behav Biomed Mater*, vol. 74, pagg. 324–332, ott. 2017, doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.06.020.
- [9] A. Kanwar, J. J. Thaden, e V. T. Nkomo, «Management of Patients With Aortic Valve Stenosis», *Mayo Clin Proc*, vol. 93, n. 4, pagg. 488–508, apr. 2018, doi: 10.1016/j.mayocp.2018.01.020.
- [10] N. Saikrishnan, G. Kumar, F. J. Sawaya, S. Lerakis, e A. P. Yoganathan, «Accurate Assessment of Aortic Stenosis», *Circulation*, vol. 129, n. 2, pagg. 244–253, gen. 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002310.
- [11] D. Garcia e L. Kadem, «What do you mean by aortic valve area: geometric orifice area, effective orifice area, or gorlin area?», *J Heart Valve Dis*, vol. 15, n. 5, pagg. 601–8, set. 2006.
- [12] S. Hui, F. Mahmood, e R. Matyal, «Aortic Valve Area—Technical Communication: Continuity and Gorlin Equations Revisited», *J Cardiothorac Vasc Anesth*, vol. 32, n. 6, pagg. 2599–2606, dic. 2018, doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.027.

- [13] S. R. Cannon, K. L. Richards, e M. Crawford, «Hydraulic estimation of stenotic orifice area: a correction of the Gorlin formula.», *Circulation*, vol. 71, n. 6, pagg. 1170–1178, giu. 1985, doi: 10.1161/01.CIR.71.6.1170.
- [14] M. Handke, G. Heinrichs, F. Beyersdorf, M. Olschewski, C. Bode, e A. Geibel, «In vivo analysis of aortic valve dynamics by transesophageal 3-dimensional echocardiography with high temporal resolution», *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 125, n. 6, pagg. 1412–1419, giu. 2003, doi: 10.1016/S0022-5223(02)73604-0.
- [15] L. Badano, P. Cassottana, D. Bertoli, L. Carratino, A. Lucatti, e P. Spirito, «Changes in effective aortic valve area during ejection in adults with aortic stenosis», *Am J Cardiol*, vol. 78, n. 9, pagg. 1023–1028, nov. 1996, doi: 10.1016/S0002-9149(96)00528-0.
- [16] L. M. Beauchesne, R. deKemp, K. L. Chan, e I. G. Burwash, «Temporal variations in effective orifice area during ejection in patients with valvular aortic stenosis», *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 16, n. 9, pagg. 958–964, set. 2003, doi: 10.1016/S0894-7317(03)00472-3.
- [17] F. Bakhtiary *et al.*, «Opening and closing kinematics of fresh and calcified aortic valve prostheses: An in vitro study», *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 134, n. 3, pagg. 657–662, set. 2007, doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.02.050.
- [18] R.-U. Kuehnel *et al.*, «Opening and Closure Characteristics of Different Types of Stented Biological Valves», *Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 54, n. 2, pagg. 85–90, mar. 2006, doi: 10.1055/s-2005-872854.
- [19] B. Vennemann, T. Rösger, P. P. Heinisch, e D. Obrist, «Leaflet Kinematics of Mechanical and Bioprosthetic Aortic Valve Prostheses», *ASAIO Journal*, vol. 64, n. 5, pagg. 651–661, set. 2018, doi: 10.1097/MAT.0000000000000687.
- [20] G. Tasca *et al.*, «Opening–closing pattern of four pericardial prostheses: results from an in vitro study of leaflet kinematics», *Journal of Artificial Organs*, vol. 19, n. 4, pagg. 350–356, dic. 2016, doi: 10.1007/s10047-016-0910-0.
- [21] D. Wendt *et al.*, «The investigation of systolic and diastolic leaflet kinematics of bioprostheses with a new in-vitro test method.», *Minim Invasive Ther Allied Technol*, vol. 24, n. 5, pagg. 274–81, 2015, doi: 10.3109/13645706.2015.1078818.
- [22] M. S. Sadrabadi, M. Eskandari, H. P. Feigenbaum, e A. Arzani, «Local and global growth and remodeling in calcific aortic valve disease and aging», *J Biomech*, vol. 128, pag. 110773, nov. 2021, doi: 10.1016/j.jbiomech.2021.110773.
- [23] C. Tribouilloy *et al.*, «Excess Mortality and Undertreatment of Women With Severe Aortic Stenosis», *J Am Heart Assoc*, vol. 10, n. 1, gen. 2021, doi: 10.1161/JAHA.120.018816.

[24] Y. Shan e P. A. Pellikka, «Aortic stenosis in women», *Heart*, vol. 106, n. 13, pagg. 970–976, lug. 2020, doi: 10.1136/heartjnl-2019-315407.

## Elenco Riferimenti Immagini

### CAPITOLO 1

**Fig. 1.1:** D. U. Silverthorn, *Fisiologia umana*. Milano: Pearson, 2020.

**Fig. 1.2:** <https://ospedaledellangelo.aulss3.veneto.it/cardiochirurgia/approfondimenti/valvola-mitralica-e-aortica-cosa-sono-e-quali-sono-le-principali-patologie>

**Fig. 1.3:** modificato da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056172/>

**Fig. 1.4:** Gilroy, MacPherson, Ross, *Atlante di anatomia*, EdiSes.

**Fig. 1.5:** <http://www.grg>

[bs.it/usr\\_files/eventi/journal\\_club/51/Tironi%20Sara%20JC%2027.5.2016.pdf](http://www.grg)

**Fig. 1.6:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23459103/#&gid=article-figures&pid=figure-3-uid-2>

**Fig. 1.7:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21760982/>

### CAPITOLO 2

**Fig. 2.1, Fig. 2.2, Fig. 2.3:** <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-019-1162-4/figures/3>

**Fig. 2.4:** C. Otto, *Principles of Echocardiography*, 2007.

**Fig. 2.5:** [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(18\)30072-7/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(18)30072-7/fulltext)

**Fig. 2.6:** modificato da

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002310>

**Fig. 2.7:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077018303604#fig0001>

**Fig. 2.8:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17044363/>

### CAPITOLO 3

**Fig. 3.1:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522302736040>

**Fig 3.3:** modificato da

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522302736040>

**Fig. 3.4:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731703004723#FIG2>

**Fig. 3.8, Fig. 3.9, Fig. 3.10, Fig. 3.11:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16541347/>

**Fig. 3.13:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045279/>

**Fig. 3.22, Fig. 3.23:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929021005388>

**Fig. 3.24, Fig. 3.25:** <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929021005388>

#### CAPITOLO 4

**Fig. 4.1, Fig 4.2:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7955469/>