



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



**Università degli Studi di Padova**

---

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

# **Implementazione di algoritmi semiautomatici per la valutazione della funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore**

Laureando:

**Alessandro Piccolo**

Matricola 2044641

Relatrice:

**Prof.ssa Francesca Maria Susin**

Correlatori:

**Prof. Andrea Colli**

**Prof. Gianni Pedrizzetti**

**Prof. Paolo Peruzzo**

---

**Anno Accademico 2022/2023**

Data di Laurea: 9 Ottobre 2023



---

Ai miei genitori, *Mauro* e *Luisa* e a mia sorella *Giulia*.

---



# Indice

<b>Abstract</b>	<b>1</b>
<b>1 Introduzione</b>	<b>5</b>
<b>2 Anatomia e Dinamica della Valvola Mitrale</b>	<b>7</b>
2.1 Fluidodinamica e Meccanica della Valvola Mitrale .....	8
2.2 L'Annulus Mitralico .....	11
2.3 I Lembi Valvolari .....	17
2.4 Le Corde Tendinee .....	25
2.5 I Muscoli Papillari .....	30
<b>3 Anomalie Morfo-Funzionali della Valvola Mitrale</b>	<b>33</b>
3.1 Il Prolasso Valvolare Mitralico Aritmico .....	34
3.2 La Teoria Padovana .....	36
3.3 La Disgiunzione dell'Annulus Mitralico .....	37
3.3.1 Correlazione tra MAD e MVP .....	42
3.4 Il Movimento di Curling Sistolico Posteriore .....	44
3.4.1 Correlazione tra Curling e MAD .....	45
3.5 Fibrosi ed Ipertrofia Ventricolare Sinistra .....	46
<b>4 Grandezze Anatomiche e Funzionali per la Valutazione della Funzionalità Cardiacca in Presenza di Curling Sistolico Posteriore</b>	<b>47</b>
4.1 I Frame Telediastolico e Telesistolico .....	48
4.2 Il Ventricolo Sinistro .....	50
4.2.1 Il Diametro Telediastolico del Ventricolo Sinistro .....	51

4.2.2	Il Diametro Telesistolico del Ventricolo Sinistro .....	52
4.2.3	Lo Spessore della Parete Posteriore .....	54
4.2.4	Lo Spessore del Setto Interventricolare .....	55
4.2.5	Lo Spessore Relativo di Parete .....	56
4.2.6	La Massa del Ventricolo Sinistro .....	58
4.2.7	La Frazione di Accorciamento .....	60
4.2.8	La Frazione di Eiezione .....	61
4.3	L'Atrio Sinistro .....	62
4.3.1	Il Diametro Telediastolico dell'Atrio Sinistro .....	63
4.3.2	Il Diametro Telesistolico dell'Atrio Sinistro .....	64
4.3.3	Il Perimetro Telediastolico dell'Atrio Sinistro .....	65
4.3.4	Il Perimetro Telesistolico dell'Atrio Sinistro .....	67
4.3.5	Lo Strain Atriale .....	68
4.4	L'Annulus Mitralico .....	70
4.4.1	Il Diametro Telediastolico dell'Annulus Mitralico .....	70
4.4.2	Il Diametro Telesistolico dell'Annulus Mitralico .....	71
4.5	La Parete Infero-Basale .....	73
4.5.1	Lo Spessore Telesistolico della Parete Infero-Basale .....	73
4.5.2	L'Angolo MIRA .....	74
4.6	L'Indice di Severità di Curling .....	76
<b>5</b>	<b>Implementazione di Algoritmi Semiautomatici</b>	<b>81</b>
5.1	La Tecnologia del <i>Tissue Tracking</i> .....	82
5.1.1	Principi di Funzionamento e Limitazioni .....	82
5.1.2	Calibrazione dello Strumento .....	85
5.1.3	Acquisizione di Grandezze Anatomiche .....	89
5.2	Gli Algoritmi Semiautomatici .....	93
5.2.1	L'Algoritmo di Identificazione dei Frame Telediastolico e Telesistolico .	93
5.2.2	L'Algoritmo di Identificazione degli Spessori Telediastolici .....	100
5.2.3	L'Algoritmo di Identificazione del Perimetro Atriale .....	110
5.2.4	L'Algoritmo di Identificazione dell'Angolo MIRA .....	119

---

5.3 Sviluppo dell'Applicazione <i>CurlingApp</i> .....	129
<b>6 Valutazione della Performance degli Algoritmi Semiautomatici</b>	<b>135</b>
6.1 Metodi di Analisi Grafica e Statistica dei Dati .....	135
6.1.1 L'Analisi di Bland-Altman .....	136
6.1.2 L'Analisi della Regressione di Passing-Bablok .....	137
6.1.3 Il Coefficiente di Correlazione di Pearson .....	138
6.2 Analisi e Discussione dei Risultati .....	139
6.2.1 I Frame Telediastolico e Telesistolico .....	140
6.2.2 Le Grandezze del Ventricolo Sinistro .....	142
6.2.3 Le Grandezze dell'Atrio Sinistro .....	155
6.2.4 Le Grandezze dell'Annulus Mitralico .....	162
6.2.5 Le Grandezze della Parete Infero-Basale .....	165
6.2.6 L'Indice di Severità di Curling .....	168
<b>7 Conclusione e Sviluppi Futuri</b>	<b>171</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>189</b>



# Abstract

*Obiettivo:* Il curling sistolico posteriore (*SC*) è definito come il movimento sistolico dell'annulus mitralico posteriore principalmente verso il basso e con un ridotto o assente movimento anteriore, risultando in un tipico aspetto arricciato del miocardio adiacente. Studi passati hanno osservato che, analogamente alla disgiunzione dell'annulus mitralico (*MAD*), il curling sistolico è associato al prolasso valvolare mitralico aritmico, il quale rappresenta un fenotipo cosiddetto maligno del prolasso valvolare mitralico (*MVP*). In particolare, nel presente lavoro di tesi sono stati sviluppati ed implementati una serie di algoritmi semiautomatici per la valutazione della funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore.

*Metodi:* È stato analizzato un gruppo di pazienti associati, sulla base di una preliminare diagnosi qualitativa, al curling sistolico posteriore, in riferimento ad un campione di pazienti sani. Nello specifico, sono state studiate immagini di ecocardiografia transtoracica (*TTE*) con vista dell'asse lungo parasternale (*PLAX*), in quanto modalità di imaging nota per essere non invasiva, economica ed ampiamente utilizzata nella pratica clinica. Avvalendosi della recente tecnologia del *tissue tracking*, sono stati implementati quattro algoritmi semiautomatici che richiedono la selezione da parte dell'operatore di alcuni punti di riferimento all'interno dell'immagine al frame iniziale della sequenza in esame. Sono state acquisite esclusivamente grandezze in corrispondenza del ventricolo sinistro, atrio sinistro, annulus mitralico e parete infero-basale, in quanto regioni maggiormente interessate dal curling sistolico. Tutte le misure sono state effettuate cinque volte da quattro operatori differenti utilizzando i suddetti algoritmi. È stata successivamente valutata la coerenza degli algoritmi confrontando i dati acquisiti con quelli ottenuti manualmente mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche.

*Risultati:* Per quantificare la concordanza fra il metodo di acquisizione basato sugli algoritmi implementati ed il metodo manuale presentato in un lavoro di tesi precedente dedicato alla

definizione di una serie di misure utili alla valutazione del *SC*, sono state effettuate l'analisi di Bland-Altman, l'analisi di Passing-Bablok e il calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson. Per l'analisi di Bland-Altman, sono state calcolate la media e la deviazione standard (*SD*) delle differenze fra i due metodi; inoltre, l'intervallo di confidenza è stato definito come  $\pm 1.96 SD$ . Dai grafici di Bland-Altman si è osservato mediamente che i due metodi risultano statisticamente congruenti tra loro, in quanto i punti del grafico ricadono all'interno dell'intervallo di confidenza definito. Per la regressione di Passing-Bablok, è stato valutato sia il grafico della retta di regressione che i parametri stimati, in relazione agli intervalli di confidenza. Il coefficiente di correlazione di Pearson medio è risultato pari a  $0.74 \pm 0.20$ , corrispondente ad una correlazione fra i due metodi molto elevata.

*Conclusioni:* Gli algoritmi semiautomatici implementati rappresentano uno strumento sufficientemente affidabile nella valutazione della funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore. Tuttavia, studi futuri sono necessari al fine di migliorarne l'affidabilità a partire dalla tecnologia su cui tali algoritmi si basano, ovvero il *tissue tracker*.

# Abstract

*Objective:* Posterior systolic curling (*SC*) is defined as a downward and anteriorly directed systolic motion of the posterior mitral annulus, resulting in a curled appearance of the adjacent myocardium. Previous studies have observed that, similarly to mitral annular disjunction (*MAD*), systolic curling is associated with arrhythmic mitral valve prolapse, which represents a malignant phenotype of mitral valve prolapse (*MVP*). In particular, in the present thesis, a series of semi-automatic algorithms have been developed and implemented for the evaluation of the cardiac function in presence of posterior systolic curling.

*Methods:* A group of patients associated, on the basis of a preliminary qualitative diagnosis, with posterior systolic curling, has been analyzed in relation to a sample of healthy patients. Specifically, images of transthoracic echocardiography (*TTE*) with parasternal long axis view (*PLAX*) have been studied, being *TTE* an imaging modality known to be non-invasive, economical and widely used in clinical practice. Using the recent technology of *tissue tracking*, four semi-automatic algorithms have been implemented - which require the operator's selection of some reference points within the image at the initial frame of the sequence under examination. Only left ventricle, left atrium, mitral annulus, and infero-basal wall quantities have been acquired, because they are the most likely regions to be interested by posterior systolic curling. All measurements were made by four different operators five times using the abovementioned algorithms. The consistency of these algorithms was later evaluated by comparing the data acquired with those obtained manually using an echocardiographic image viewer software.

*Results:* In order to quantify the concordance between the method based on the implemented algorithms and the manual method presented in a previous thesis dedicated to the definition of a series of measures useful for the evaluation of *SC*, Bland-Altman analysis, Passing-Bablok regression and Pearson correlation coefficient evaluation were performed. For Bland-Altman

---

analysis, mean and standard deviation ( $SD$ ) of the differences between the two methods were calculated, and the confidence interval was defined as  $\pm 1.96 SD$ . From Bland-Altman plots, it has been observed that the two methods are statistically congruent on average, as the points of the graph fall within the defined confidence interval. For Passing-Bablok regression, both the regression plot and the estimated parameters have been evaluated, in relation to the confidence intervals. The average Pearson correlation coefficient was  $0.74 \pm 0.20$ , corresponding to a very strong relationship between the two methods.

*Conclusions:* The semi-automatic algorithms implemented represent a sufficiently reliable tool for the cardiac function assessment in presence of posterior systolic curling. However, future studies to improve the reliability, starting from the technology on which these algorithms are based, namely the *tissue tracker*, are needed.



# Capitolo 1

## Introduzione

Questo lavoro di tesi ha come obiettivo l'ideazione e la successiva implementazione di algoritmi semiautomatici all'interno di un'applicazione, denominata *CurlingApp*, per la valutazione della funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore. In particolare, la funzionalità principale di tale applicazione è l'acquisizione semiautomatica di grandezze anatomiche e funzionali relative alle regioni del cuore sinistro maggiormente coinvolte dal curling sistolico, e per questo utili nel descrivere e quantificare la severità di tale anomalia morfo-funzionale dell'annulus valvolare mitralico.

Il curling sistolico posteriore rappresenta infatti una condizione anomala caratterizzata dal movimento sistolico dell'annulus mitralico posteriore principalmente verso il basso e con un ridotto o assente movimento anteriore, risultando in un tipico aspetto arricciato del miocardio adiacente. Questa condizione è stata osservata per la prima volta nel 1976 da Gilbert *et al.* in soggetti con disgiunzione dell'annulus mitralico; tuttavia, ad oggi, la letteratura risulta ancora scarsamente approfondita, specie nell'ottica dello sviluppo di tecniche e metodiche per la diagnosi quantitativa di tale anomalia.

La tesi è composta da sette capitoli, organizzati in tre parti principali: partendo dalla descrizione qualitativa della condizione patologica oggetto di studio (*Capitolo 2* e *Capitolo 3*), passando poi alla definizione dei parametri d'interesse per consentirne l'analisi e la valutazione (*Capitolo 4*), per arrivare infine alla definitiva implementazione e valutazione di uno strumento in grado di fornire all'operatore una diagnosi quantitativa di tale anomalia (*Capitolo 5* e *Capitolo 6*).

In particolare, nel *capitolo 2* si pongono le basi teoriche per la comprensione del curling sistolico posteriore, anomalia morfo-funzionale dell'apparato valvolare mitralico. Verrà introdotto e descritto approfonditamente ciascun componente facente parte la valvola mitrale, sia dal punto di vista anatomico (e talvolta istologico) che dal punto di vista dinamico. Risulta infatti cruciale la comprensione dei meccanismi che governano il funzionamento dell'apparato valvolare in soggetti sani, per poter successivamente cogliere le differenze nel caso di soggetti patologici.

Il *capitolo 3* traccia un quadro generale della situazione tipicamente osservabile in pazienti con curling sistolico posteriore. Quest'ultimo, infatti, è spesso associato ad altre anomalie morfo-funzionali come la disgiunzione dell'annulus mitralico, che nel complesso comportano un'eccessiva sollecitazione dell'apparato valvolare mitralico con la conseguente comparsa di altre condizioni patologiche più severe, le quali possono rappresentare un rischio di morte cardiaca improvvisa per il paziente.

Nel successivo *capitolo 4* vengono descritte le principali grandezze anatomiche e funzionali in grado di delineare la funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore. Vengono dapprima definite le modalità di acquisizione manuale di tali parametri, in accordo alle linee guida adottate sia in ricerca che in pratica clinica, per poi fornire i range tipici di riferimento, tratti da letteratura.

Il cuore dell'intero progetto è rappresentato dal *capitolo 5*, dove vengono presentati nel dettaglio gli algoritmi semiautomatici. Viene descritta preliminarmente la recente ed innovativa tecnologia che ha permesso l'implementazione di tali algoritmi. Solo a seguire vengono discussi in relazione agli aspetti teorici chiave e viene fornito un ampio commento, corredato da immagini esemplificative e rappresentazioni schematiche, di ciascun passaggio applicato. L'obiettivo di questo capitolo, oltre alla descrizione degli algoritmi semiautomatici, è anche quello di fornire un valido strumento in grado di implementare tali codici al suo interno per consentire la valutazione della funzionalità cardiaca, in relazione al curling sistolico posteriore, da parte di un operatore.

L'analisi della coerenza dei dati acquisiti tramite lo strumento precedentemente implementato, rispetto a quelli ottenibili manualmente, viene descritta nel *capitolo 6*. Vengono qui riportate le varie analisi statistiche utilizzate a tale scopo.

Il capitolo conclusivo, il *7*, pone al lettore uno sguardo riassuntivo del lavoro svolto, mettendo in luce sia le principali limitazioni affrontate nel corso di tale progetto sia le potenzialità future dello strumento in termini di applicazioni pratiche.

## Capitolo 2

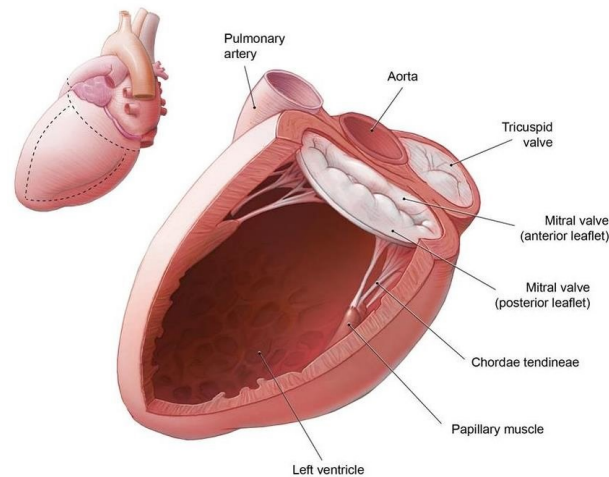
# Anatomia e Dinamica della Valvola Mitrale

La valvola mitrale, o mitralica, nota anche come valvola bicuspidale o valvola atrio-ventricolare sinistra, è una delle quattro valvole cardiache, situata tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro. La valvola mitrale deve il suo nome ad Andrea Vesalio che, nel suo *De Humani Corporis Fabrica* (1543), la chiamò in questo modo a causa della sua forma, molto simile a quella di una mitra, copricapo indossato dai vescovi. Possiede una complessa architettura, in quanto è costituita da diversi elementi che insieme determinano una vera e propria unità funzionale. Tale struttura non è un semplice orifizio governato passivamente, ma piuttosto è composta da una serie di componenti attivi, finemente regolati, e agenti in sincronia. L'apparato valvolare mitralico, rappresentato schematicamente in figura 2.1, è costituito dall'annulus mitralico, un anello di tessuto connettivo a forma di sella che supporta i due lembi valvolari, anteriore e posteriore. I lembi sono ancorati tramite una rete di corde fibrose, dette corde tendinee, a due muscoli papillari che protrudono dalla parete ventricolare. L'azione coordinata di questi componenti è in grado di assicurare e facilitare:

- il passaggio di sangue dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro, nei tempi appropriati;
- la completa chiusura dell'orifizio atrio-ventricolare in fase sistolica, impedendo il flusso retrogrado;
- l'espulsione di sangue attraverso la valvola aortica.

Il corretto funzionamento del complesso valvolare all'interno del ciclo cardiaco dipende dall'integrità e dal funzionamento di ciascuna delle sue sottostrutture, così come delle adiacenti

pareti atriale e ventricolare.



**Figura 2.1:** L'apparato valvolare mitralico.

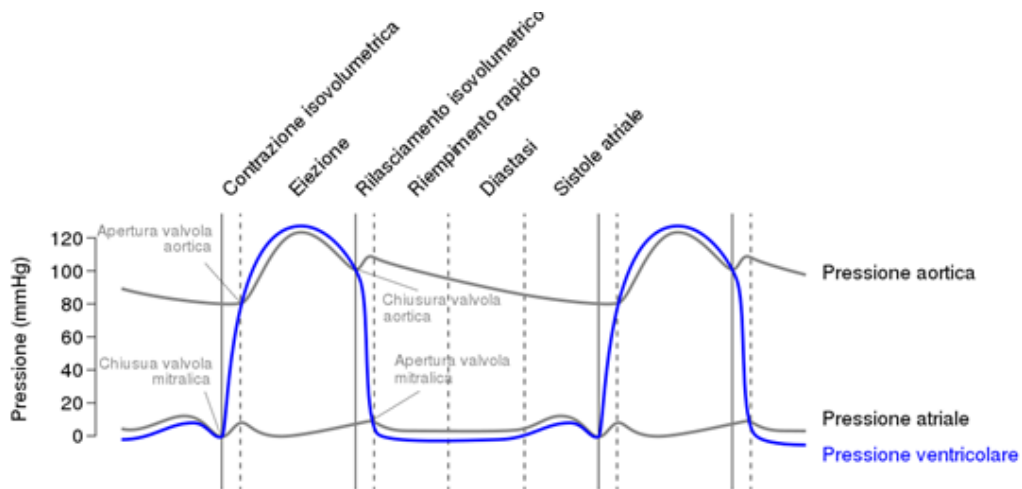
Nei paragrafi a seguire verranno descritte nel dettaglio, sia dal punto di vista dell'anatomia che della dinamica, le strutture che costituiscono il complesso valvolare mitralico, ovvero l'annulus mitralico, i lembi valvolari, le corde tendinee e i muscoli papillari.

## 2.1 Fluidodinamica e Meccanica della Valvola Mitrale

La valvola mitrale ha il compito fondamentale di prevenire il reflusso sanguigno verso l'atrio sinistro durante la sistole ventricolare. In condizioni normali, il sangue scorre attraverso la valvola mitrale aperta durante la diastole, con contrazione dell'atrio sinistro, e la valvola si chiude durante la sistole, con contrazione del ventricolo sinistro. La corretta apertura e chiusura della valvola è dovuta alle differenze di pressione tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro, i cui andamenti caratteristici sono rappresentati in figura 2.2.

In particolare, la valvola mitrale si apre quando vi è una pressione maggiore nell'atrio sinistro rispetto al ventricolo e, viceversa, si chiude, quando vi è una pressione maggiore nel ventricolo sinistro rispetto all'atrio. Infatti, durante la diastole ventricolare, in seguito al calo di pressione nel ventricolo sinistro dovuto alla fase di rilassamento isovolumetrico, la valvola mitrale si apre ed il sangue fluisce dall'atrio sinistro all'interno del ventricolo sinistro. Circa il 70 – 80 % del flusso sanguigno attraverso la valvola mitrale si verifica durante il cosiddetto riempimento diastolico rapido (*early diastolic filling*) del ventricolo sinistro, a causa dell'elevato gradiente di pressione che si instaura tra le due camere cardiache. In seguito, la contrazione dell'atrio

causa un ulteriore flusso sanguigno attraverso la valvola mitrale immediatamente prima della sistole ventricolare. Questa fase, nota come riempimento diastolico lento (*late diastolic filling*), contribuisce al restante 20 % di flusso sanguigno attraverso la valvola.

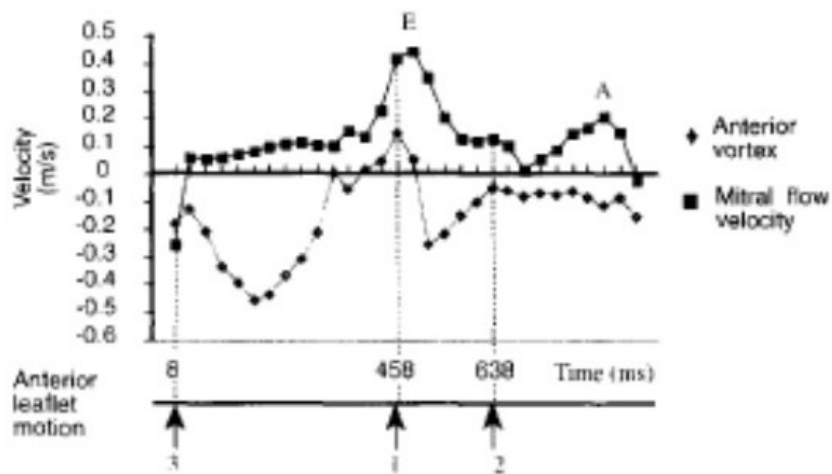


**Figura 2.2:** Curve di pressione atriale e ventricolare durante il ciclo cardiaco.

È possibile identificare due picchi caratteristici nell'onda di velocità del flusso mitralico, visibili in figura 2.3: il picco *E*, il quale si verifica durante la fase iniziale di riempimento ventricolare ed il picco *A*, inferiore al primo, corrispondente alla contrazione atriale in fase tardo-diastolica che provoca un'accelerazione del sangue attraverso la valvola. In seguito, si assiste ad una graduale decrescita della velocità fino alla completa chiusura della valvola mitrale. Valori fisiologici del rapporto di velocità *E/A* sono tipicamente compresi tra 1.5 – 1.7 [1]. Inoltre, grazie a studi condotti mediante risonanza magnetica [2], è stato possibile confermare la presenza di un vortice in fase di chiusura della valvola, durante l'inizio della contrazione atriale. Tale vortice è creato dal riempimento ventricolare ed è un elemento cruciale che concorre, insieme all'inversione della pressione transmitralica (a metà della fase sistolica) e alla tensione esercitata dalle corde tendinee, alla corretta chiusura valvolare.

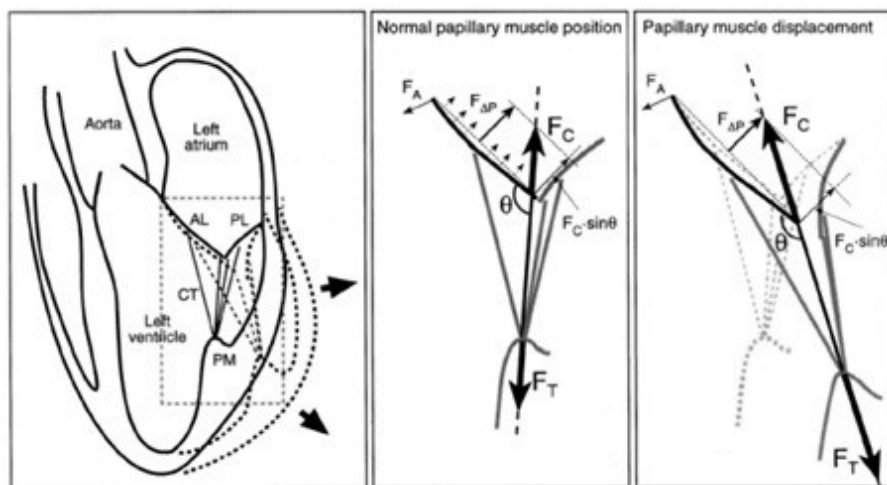
Per quanto concerne la meccanica della valvola mitrale, essa costituisce un argomento complesso e, ad oggi, sotto certi aspetti, ancora inesplorato (ad esempio non si ha ancora consolidata conoscenza sulla distribuzione delle forze agenti *in vivo* sull'annulus mitralico). Gli elementi che la compongono agiscono armonicamente per preservarne la natura dinamica ed è importante comprendere il comportamento di ciascuno di essi nelle diverse condizioni di carico. La posizione di chiusura fisiologica dei lembi mitralici in fase sistolica è determinata

dall'equilibrio delle forze di allontanamento (*tethering forces*,  $F_T$ ), che agiscono impedendo la chiusura valvolare e di quelle di coaptazione (*coacting forces*,  $F_C$ ) che, invece, ne favoriscono la chiusura, proiettate lungo la direzione delle corde tendinee, come riportato in figura 2.4 [3].



**Figura 2.3:** Curva velocità-tempo del flusso mitralico.

Tra le forze di allontanamento troviamo le forze anulari ( $F_A$ ) e quelle dei muscoli papillari; l'ampiezza della loro risultante  $F_T$  è determinata dalla relazione spaziale dei muscoli papillari rispetto al piano dell'annulus mitralico. In generale, un aumento della distanza tra i due elementi provoca un aumento della risultante.



**Figura 2.4:** Rappresentazione schematica delle forze agenti in fase di chiusura della valvola mitrale.

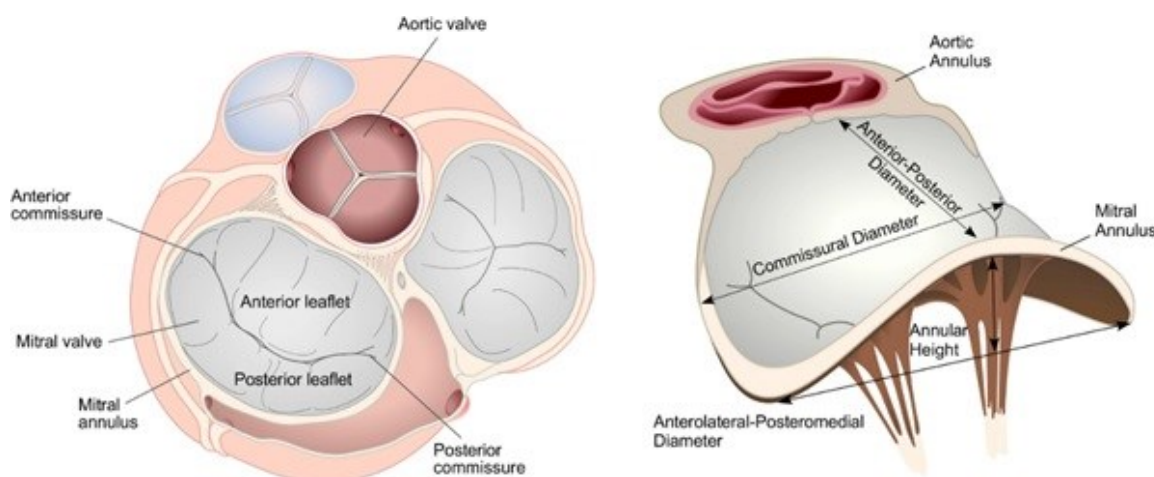
Le forze in favore della coaptazione sono dovute alle forze agenti sulla superficie di entrambi i lembi valvolari causate dalla pressione transmitralica ( $F_{\Delta P}$ ). Dal momento che quest'ultima

agisce in direzione perpendicolare ai lembi, l'ampiezza della risultante  $F_C$  dipende anche dall'angolo di inserzione delle corde tendinee ( $\theta$ ) sui lembi. Tanto più tale angolo è diverso da  $90^\circ$ , quanto più sarà maggiore la forza di coaptazione proiettata lungo la singola corda.

In definitiva, la coaptazione dei lembi valvolari è influenzata da vari elementi geometrici e da fattori emodinamici, come la pressione transmitralica, i quali agiscono sulla distribuzione delle forze applicate lungo le corde tendinee e, di conseguenza, sulla condizione di equilibrio dinamico dell'intero complesso valvolare mitralico.

## 2.2 L'Annulus Mitralico

L'annulus mitralico viene descritto come la zona di separazione tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro, sulla quale si ancorano i lembi valvolari. L'annulus, inoltre, è adiacente alla valvola aortica ed è quindi in continuità fibrosa con l'annulus aortico in corrispondenza della cuspidi semilunare sinistra (coronarica) e metà della cuspidi semilunare posteriore (non coronarica). L'annulus mitralico viene comunemente suddiviso in un segmento anteriore ed uno posteriore dalla presenza delle commissure anterolaterale e posteromediale [4]. Il segmento anteriore, di forma rettilinea, non è perfettamente distinguibile anatomicamente in quanto si estende tra i due trigoni fibrosi ed è in diretta continuità con l'annulus aortico, come rappresentato in figura 2.5; per questo motivo, questa regione prende il nome di tenda aorto-mitrale.

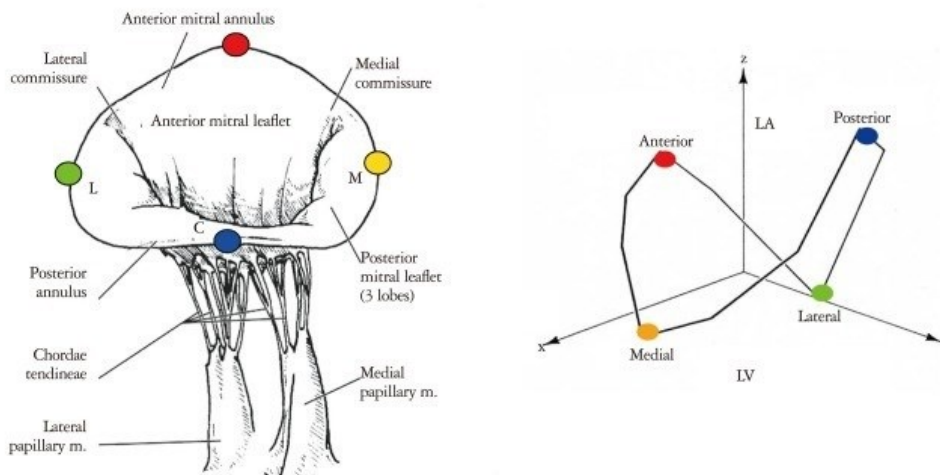


**Figura 2.5:** Relazione anatomica tridimensionale tra valvola mitrale e aortica: vista superiore della valvola mitrale ed aortica e profilo tridimensionale della valvola mitrale, in relazione con l'aortica.

Inoltre, il segmento anteriore dell'annulus mitralico è quello più rigido in quanto ancorato ai trigoni fibrosi e costituito da fibre orientate parallelamente all'annulus. Al contrario, il

segmento posteriore, di “forma a C”, è la parte più contrattile e meno rigida dell'annulus e, per questo motivo, durante il ciclo cardiaco è soggetto a movimenti più marcati [5]. Dal punto di vista anatomico, non è delimitato da strutture fibrose e separa la muscolatura del ventricolo sinistro da quella dell'atrio sinistro, fungendo da perno per l'ancoraggio del lembo posteriore.

L'annulus mitralico, in soggetti sani, non ha una geometria planare, bensì è definito da una geometria tridimensionale che approssima quella di un paraboloide iperbolico ed il profilo richiama quello di una sella, riconoscibile in figura 2.5. La particolare conformazione anatomica dell'annulus mitralico costituisce un vantaggio meccanico poiché permette di ridurre gli sforzi agenti sui lembi valvolari garantendone inoltre la perfetta coaptazione in sistole [6]. I picchi della sella, indicati in figura 2.6, ovvero i punti più distanti dall'apice ventricolare, sono il cosiddetto corno anteriore, sulla parte mediana del segmento anteriore, ed il punto diametralmente opposto sul segmento posteriore, il cosiddetto corno posteriore; inoltre, la distanza tra i due massimi definisce il diametro antero-posteriore (AP). I minimi, invece, si trovano in corrispondenza delle due commissure e la distanza tra esse definisce il diametro commissurale.



**Figura 2.6:** Tipica configurazione a sella dell'annulus mitralico e rappresentazione dei picchi e delle valli sulla curva tridimensionale.

Da un punto di vista istologico, l'annulus mitralico è costituito sia da materiale fibroso che muscolare. Il supporto fibroso, noto come tenda aorto-mitrale, si trova fra la valvola aortica ed il lembo anteriore e si estende fino ai trigoni sinistro e destro anche se, occasionalmente, porzioni fibrose possono trovarsi al di fuori di tale zona [7]. La porzione restante, che rappresenta la zona di inserzione del lembo posteriore, è principalmente muscolare, costituendo così l'elemento dinamico dell'intera struttura anulare.



Di particolare interesse è lo studio di Oliveira *et al.* (2020) [8] nel quale è stata effettuata un'analisi quantitativa della valvola mitrale in soggetti sani, riportata in tabella 2.1, con l'obiettivo di evidenziare l'importanza delle dimensioni valvolari e della forma geometrica assunta dall'annulus mitralico nell'ottica di una corretta funzionalità di questa struttura.

Parametri geometrici	Range
Diametro antero-posteriore ( <i>mm</i> )	$30 \pm 6^a$
Diametro commissurale ( <i>mm</i> )	$33.3 \pm 3.7^b$
Diametro anterolaterale-posteromediale ( <i>mm</i> )	$31 \pm 5^a$
Circonferenza annulus ( <i>mm</i> )	$106 \pm 10^b$
Altezza annulus ( <i>mm</i> )	$7.9 \pm 1.9^b$
Area annulus ( <i>mm</i> <sup>2</sup> )	$780 \pm 270^a$
Distanza inter-trigone ( <i>mm</i> )	$30 \pm 3^c$

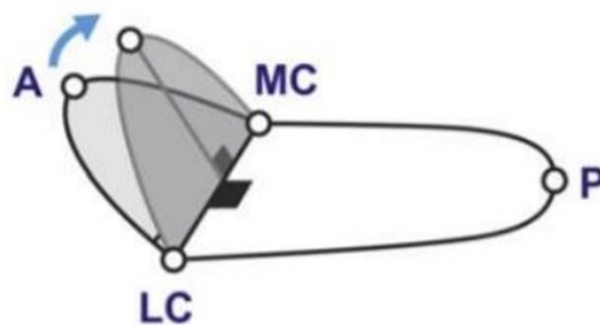
**Tabella 2.1:** Principali parametri anatomici dell'annulus mitralico in soggetti sani. Le misure sono state acquisite nei seguenti istanti temporali: a, mesosistole; b, telesistole; c, media sul ciclo cardiaco.

Durante il ciclo cardiaco, l'annulus mitralico è soggetto a movimenti diversificati e complessi, determinati dalla contrazione e dal rilassamento della muscolatura atriale e ventricolare e dal movimento della radice aortica. In particolare, si possono descrivere qualitativamente tre movimenti che l'annulus compie durante il ciclo cardiaco [9,10]:

- **traslazione:** questo movimento è strettamente collegato al riempimento e allo svuotamento ventricolare e atriale e riflette la contrazione delle miofibrille sub-endocardiche e sub-epicardiche che sono orientate prevalentemente in direzione longitudinale ed obliqua. In diastole, l'annulus mitralico si allontana dall'apice ventricolare a causa della contrazione delle fibre atriali orientate radialmente che si inseriscono su quest'ultimo; ciò favorisce lo spostamento di sangue dall'atrio verso il ventricolo sinistro. Il seguente rilassamento atriale riporta l'annulus nella posizione originaria: l'atrio sinistro, allargandosi, subisce una caduta di pressione che comporta un aumento del ritorno venoso polmonare. Durante la sistole, la contrazione delle fibre longitudinali del ventricolo sinistro sposta l'annulus verso l'apice ventricolare, favorendo l'eiezione del sangue nell'aorta. Durante questo movimento, il grado di spostamento dei due segmenti dell'annulus mitralico non è uguale in quanto il segmento anteriore, essendo ancorato alla radice aortica, trasla di una quantità inferiore rispetto al segmento posteriore;
- **contrazione circonferenziale:** questo movimento dipende esclusivamente dalla dinamica del segmento posteriore dell'annulus mitralico ed è facilitato dall'assenza, come detto poc'anzi,

di strutture fibrose lungo questo tratto. L'area e il diametro maggiori dell'annulus si registrano nella fase di rilassamento isovolumetrico, anticipando la fase di riempimento diastolico rapido. Al contrario, l'area e il diametro minori si verificano nella fase di contrazione isovolumetrica, in modo da contribuire ad un'efficace chiusura della valvola durante la sistole. In particolare, la contrazione circonferenziale riduce l'area dell'annulus mitralico di circa il 20 – 30 % [4]. Inoltre, la conseguente riduzione del diametro antero-posteriore facilita la coaptazione dei lembi valvolari, assicurando così un'efficace competenza della valvola in sistole;

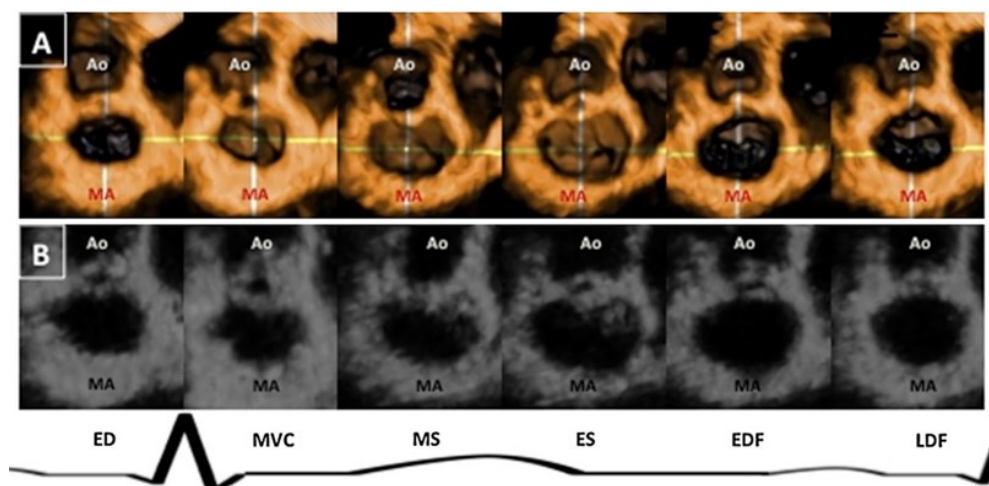
- ripiegamento sull'asse intercommissurale: questo movimento avviene in sistole e provoca l'avvicinamento dei corni anteriore e posteriore dell'annulus mitralico, come evidenziato in figura 2.7, con conseguente accentuazione della configurazione a sella propria dell'annulus stesso. Sono stati proposti due diversi meccanismi alla base del ripiegamento: il primo prevede che l'espansione della radice aortica provochi l'allontanamento della tenda aortomitralica dall'aorta; nel secondo, la contrazione del ventricolo sinistro porta l'annulus a traslare in direzione apicale; tuttavia, la porzione anteriore trasla meno rispetto a quella posteriore in quanto legata alla radice aortica. Quindi, per compensare questa discrepanza, l'annulus si ripiega lungo l'asse intercommissurale, accentuandone la conformazione a sella. In particolare, questa dinamica favorisce la coaptazione dei lembi valvolari e ne evita la distorsione che potrebbe verificarsi a causa della contrazione circonferenziale.



**Figura 2.7:** Ripiegamento dell'annulus mitralico sull'asse intercommissurale.

Di particolare interesse per la descrizione quantitativa della dinamica dell'annulus mitralico durante il ciclo cardiaco è lo studio condotto da Mihaila *et al.* (2014) [11]. Gli autori hanno acquisito le dimensioni dell'annulus valvolare da immagini di ecocardiografia transtoracica tridimensionale, riportate in figura 2.8, durante un intero ciclo cardiaco in soggetti sani. Il ciclo cardiaco è stato analizzato nei seguenti sei istanti temporali: telediastole, chiusura della valvola

mitrale, mesosistole, telesistole, riempimento diastolico rapido e riempimento diastolico lento.



**Figura 2.8:** Vista atriale dell'annulus mitralico in sei istanti temporali durante il ciclo cardiaco: ED, telediastole; MVC, chiusura valvola mitrale; MS, mesosistole; ES, telesistole; EDF, riempimento diastolico rapido; LDF, riempimento diastolico lento.

I valori medi dei principali parametri geometrici acquisiti per descrivere la dinamica dell'annulus mitralico durante il ciclo cardiaco, nei sei istanti temporali sopra definiti, sono riassunti in tabella 2.2 e rappresentati graficamente in figura 2.9.

Istanti temporali	Circonferenza (cm)	Area (cm <sup>2</sup> )	Diametro AP (cm)	Diametro AL-PM (cm)
Chiusura valvola mitrale (MVC)	9.6 ± 1	6.0 ± 1.3	2.1 ± 0.3	3.4 ± 0.3
Mesosistole (MS)	10.9 ± 1.2	8.1 ± 1.8	2.5 ± 0.3	3.8 ± 0.4
Telesistole (ES)	11.6 ± 1.1	9.3 ± 1.9	2.7 ± 0.3	3.9 ± 0.4
Riempimento diastolico rapido (EDF)	10.9 ± 1.2	8.7 ± 1.8	2.8 ± 0.3	3.7 ± 0.5
Riempimento diastolico lento (LDF)	10.6 ± 1.1	8.2 ± 1.7	2.7 ± 0.7	3.7 ± 0.5
Telediastole (ED)	9.9 ± 1.4	7.1 ± 1.7	2.4 ± 0.3	3.6 ± 0.5

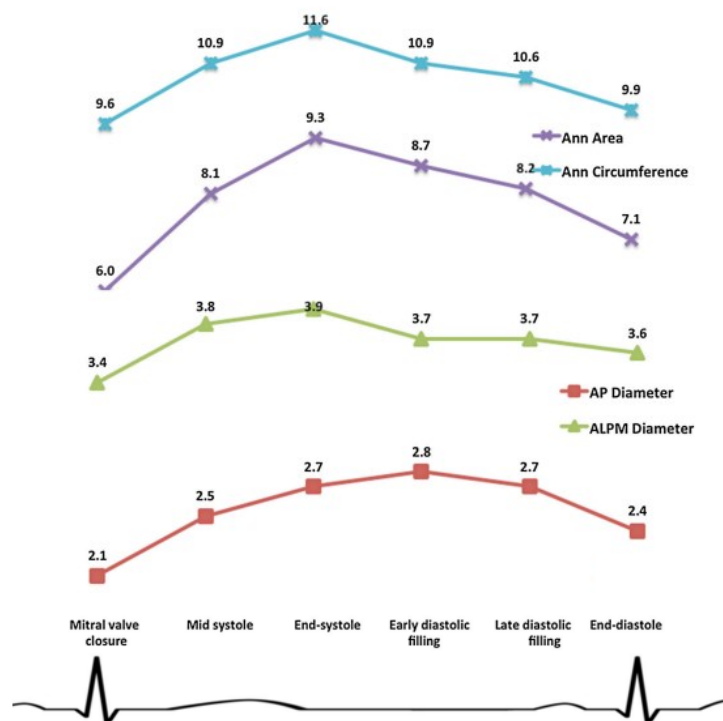
**Tabella 2.2:** Principali parametri geometrici descrittivi la dinamica dell'annulus mitralico durante le principali fasi del ciclo cardiaco.

Dalle misurazioni ottenute, sono state avanzate dagli autori le seguenti osservazioni:

- i parametri che hanno subito significative variazioni dinamiche durante tutte le fasi del ciclo cardiaco sono l'area dell'annulus mitralico e il diametro antero-posteriore (variazioni,

rispettivamente, pari a  $35 \pm 10 \%$  e  $25 \pm 10 \%$ ), a conferma del fatto che l'annulus mitrale è dinamicamente attivo durante tutto il ciclo cardiaco;

- i parametri che sono rimasti pressoché invariati durante la diastole sono la circonferenza dell'annulus mitralico ed il diametro anterolaterale-posteromediale;
- l'area massima dell'annulus mitralico è stata rilevata nell'istante della telesistole, mentre il massimo diametro antero-posteriore nella fase di riempimento diastolico lento;
- l'area minima dell'annulus mitralico ed il minimo diametro antero-posteriore sono stati rilevati in corrispondenza dell'istante di chiusura della valvola mitrale, con successivo incremento durante la sistole ventricolare;
- la riduzione dell'area dell'annulus mitralico avviene prima dell'insorgenza della sistole ventricolare. Questo fenomeno di contrazione presistolica avviene in parallelo alla contrazione delle pareti dell'atrio sinistro, ed è fondamentale per garantire la corretta chiusura della valvola mitrale, ovvero la coaptazione dei lembi valvolari durante la sistole.



**Figura 2.9:** Rappresentazione grafica delle variazioni dei principali parametri geometrici descrittivi la dinamica dell'annulus mitralico durante le principali fasi del ciclo cardiaco: circonferenza (cm); area (cm<sup>2</sup>); diametro antero-posteriore (cm); diametro anterolaterale-posteromediale (cm).

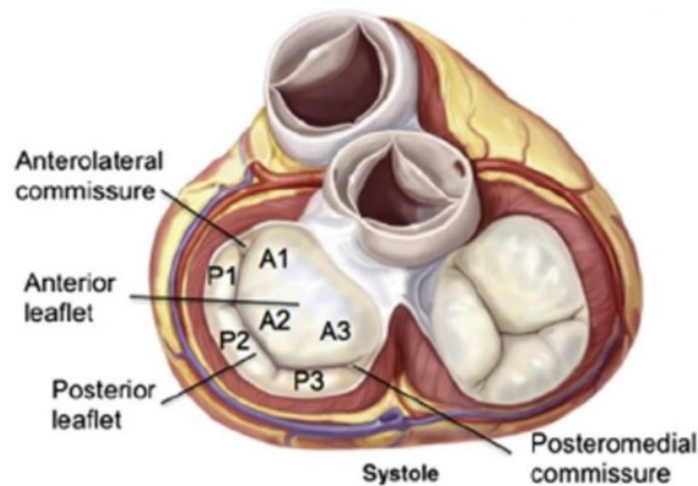
Si cita, per concludere, il lavoro di Itoh *et al.* (2009) [12] dove è stato definito l'angolo esistente tra la porzione fibrosa dell'annulus e quella muscolare come angolo cardine (*hinge*

*angle*). Dai risultati è emerso che l'angolo cardine aumenta bruscamente durante la contrazione isovolumetrica (pre-eiezione), raggiungendo il massimo (variazione pari a  $18^\circ \pm 13^\circ$ ) in corrispondenza del picco di pressione ventricolare sinistra. Durante l'eiezione, l'angolo cardine non subisce variazioni, mentre diminuisce durante il riempimento precoce (variazione pari a  $2^\circ \pm 2^\circ$ ). In conclusione, secondo gli autori dell'articolo, l'aumento dell'angolo cardine durante la fase di pre-eiezione contribuisce in maniera significativa alla riduzione del diametro antero-posteriore così come dell'area racchiusa dall'annulus mitralico, facilitando conseguentemente la corretta coaptazione dei lembi valvolari in sistole.

## 2.3 I Lembi Valvolari

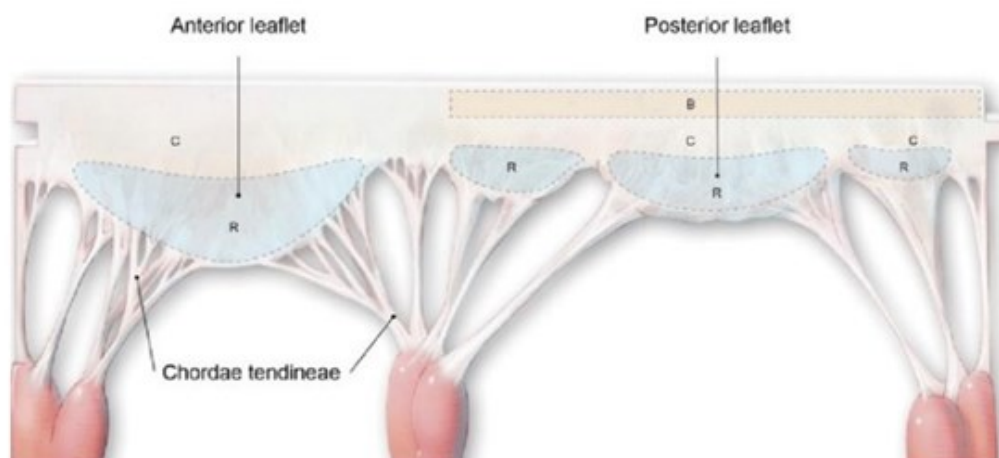
I lembi valvolari rappresentano una struttura continua con variegata differenze locali che, da sempre, contribuiscono ad alimentare numerose divergenze nella loro descrizione. Tradizionalmente si identificano due lembi: uno anteriore ed uno posteriore, che impediscono il passaggio di sangue durante la sistole e permettono il riempimento ventricolare durante la diastole. Il lembo anteriore è detto anche aortico in quanto è in diretta continuità fibrosa con la cuspidi semilunare posteriore (non coronarica) della valvola aortica ed inoltre è saldamente ancorato ai trigoni fibrosi destro e sinistro tramite fibre di collagene. Il lembo posteriore, invece, prende anche il nome di murale, data la prossimità alla parete ventricolare [4]. Il lembo anteriore non presenta indentazioni sul margine libero; al contrario, quello posteriore può essere suddiviso in tre segmenti (*scallops*) detti *P1* (laterale), *P2* (centrale) e *P3* (mediale), per la presenza di due indentazioni principali. Di conseguenza, le porzioni del lembo anteriore che si affacciano su tali segmenti sono chiamate *A1* (laterale), *A2* (centrale), *A3* (mediale) rispettivamente, nonostante, come detto, il lembo anteriore sia anatomicamente un'unica struttura, come rappresentato schematicamente in figura 2.10. Inoltre, quando la valvola mitrale è chiusa, i lembi si uniscono a livello delle due commissure, posteromediale e anterolaterale, che rappresentano di fatto i punti finali della zona di apposizione.

Ciascun lembo possiede una superficie atriale liscia ed una ventricolare, sulla quale si individuano due zone nel lembo anteriore e tre zone nel lembo posteriore a seconda delle inserzioni delle corde tendinee, come rappresentato schematicamente in figura 2.11 [5]. Durante la chiusura della valvola in sistole, le zone ruvide del lembo anteriore e posteriore vengono a contatto, garantendo una corretta coaptazione dei lembi valvolari. In particolare, la zona ruvida (*rough zone*, *R*) è caratterizzata dalla presenza di inserzioni cordali sulla superficie



**Figura 2.10:** Vista superiore della valvola mitrale chiusa in sistole. Si evidenziano le due indentazioni principali sul lembo posteriore che lo suddividono in tre porzioni. Al contrario, il lembo anteriore non presenta indentazioni sulla sua superficie.

ventricolare, è spessa e appare opaca quando osservata con transilluminazione; al contrario, la porzione liscia (*clear zone, C*) del lembo è sottile e translucida e le inserzioni cordali sono assenti. La zona chiara nel lembo anteriore si trova tra la zona ruvida e l'annulus valvolare, mentre, nel lembo posteriore, si colloca tra la zona ruvida e la zona basale (*basal zone, B*). Quest'ultima è presente unicamente nel lembo posteriore in quanto vi si inseriscono le corde basali, maggiormente visibili nella porzione centrale. Il lembo aortico, data la sua distanza dalla parete ventricolare, non presenta invece inserzioni delle corde basali.



**Figura 2.11:** Rappresentazione delle diverse zone visibili sui lembi valvolari: il lembo anteriore presenta solo le zone liscia e ruvida (C ed R rispettivamente), mentre il lembo posteriore è caratterizzato anche dalla zona basale (B).

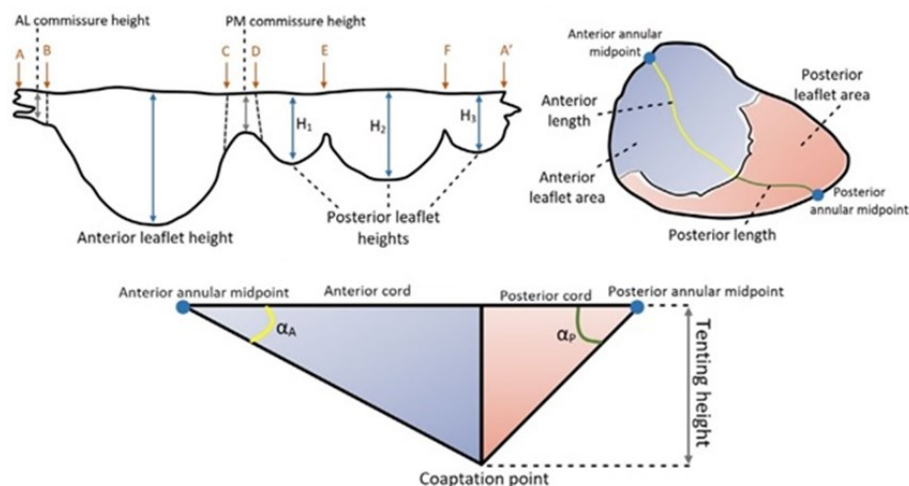
Generalmente, il lembo posteriore presenta una forma semilunare ed è inoltre caratterizzato da

una lunghezza radiale relativamente corta rispetto al lembo anteriore, di forma semicircolare. Il lembo posteriore occupa circa i due terzi della circonferenza anulare (circa 5 cm) mentre quello anteriore la porzione restante (circa 3 cm). I due lembi valvolari, quindi, differiscono molto in termini non solo di forma, bensì anche di dimensioni geometriche. In tabella 2.3 sono riportate le principali variabili geometriche utili a descrivere quantitativamente i due lembi valvolari.

Parametri geometrici	Definizione	Range
Lunghezza lembo anteriore/posteriore (mm)	Distanza tra polo anteriore/posteriore dell'annulus e punto di coaptazione	Anteriore: $21.2 \pm 3.0^c$ Posteriore: $9.8 \pm 2.0^c$
Area lembo anteriore/posteriore (mm <sup>2</sup> )	Area superficiale del lembo anteriore/posteriore	Anteriore: $530 \pm 210^b$ Posteriore: $380 \pm 130^b$
Lunghezza porzioni lembo posteriore (mm)	Distanza tra annulus valvolare e margine libero di ciascuna porzione	P1: 5 – 17; P2: 7 – 20; P3: 7 – 20 <sup>e</sup>
Altezza di tenda (mm)	Distanza tra annulus mitralico e punto di coaptazione	$7.4 \pm 1.3^a$

**Tabella 2.3:** Principali parametri descrittivi la geometria dei lembi mitralici in soggetti sani. Le misure sono state ottenute nei seguenti istanti temporali: a, inizio sistole; b, mesosistole; c, telesistole; e, ex-vivo.

Per semplicità di comprensione dei parametri geometrici sopraelencati in tabella 2.3, viene fornita di seguito, in figura 2.12, una rappresentazione schematica dei lembi valvolari con i rispettivi parametri geometrici indicati.



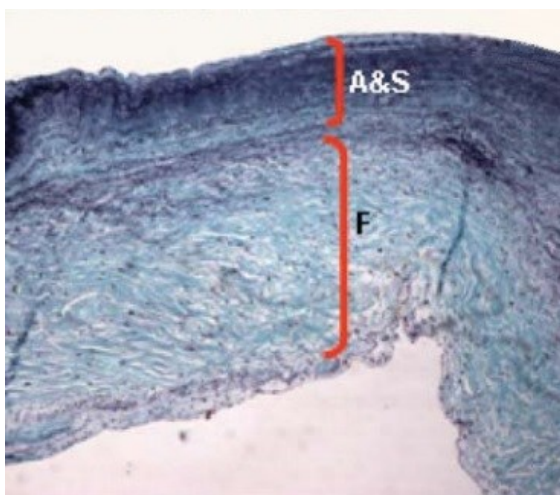
**Figura 2.12:** Principali parametri descrittivi la geometria dei lembi della valvola mitrale, in una rappresentazione estesa ed in una rappresentazione chiusa.

Si sottolinea che, nonostante i due lembi valvolari abbiano, come detto, due forme differenti, presentano aree molto simili; inoltre, l'area totale di entrambi i lembi mitralici è di circa 1.5 – 2 volte maggiore dell'area anulare. Tale discordanza di valori è denominata ridondanza dei lembi e rappresenta la riserva funzionale della valvola mitrale, ovvero la capacità di quest'ultima di rendere possibile una corretta coaptazione dei lembi mitralici in presenza di differenti condizioni emodinamiche.

Dal punto di vista microstrutturale, il tessuto della valvola mitrale presenta caratteristiche peculiari che differiscono in modo sostanziale nei due lembi. Relativamente all'aspetto istologico, con riferimento alla figura 2.13, ciascuno dei due lembi valvolari è caratterizzato dai seguenti strati distinti: atrialis, spongiosa, fibrosa e ventricularis [13]. Inoltre, ciascun lembo valvolare è costituito da tre tipi di collagene: il più abbondante è il collagene di tipo I, in percentuale pari al 74 %, seguito dal collagene di tipo III in percentuale pari al 24 % e dal collagene di tipo V per la restante parte. I tessuti fibrosi costituenti i lembi, assieme alle fibre elastiche, sono tra loro integrati all'interno di una sostanza di fondo e sono ricoperti da uno strato di cellule endoteliali. Lo strato endoteliale di cellule, in particolare, riveste le superfici a diretto contatto con il sangue al fine di garantire la non trombogenicità del lembo mitralico. L'atrialis costituisce lo strato superiore, a contatto con la cavità atriale. È prevalentemente composto da fibre elastiche e di collagene allineate e coperte dall'endotelio sovrastante. Al di sotto dell'atrialis si trova la spongiosa, strato costituito prevalentemente da matrice extracellulare e sostanza di fondo di proteoglicani e glicosamminoglicani, assieme a fibre elastiche. Questo strato è il principale costituente del margine libero dei lembi valvolari. I glicosamminoglicani e i proteoglicani che, come detto, costituiscono la sostanza di fondo, sono idrofili, e per questo attraggono molecole d'acqua. Questa caratteristica permette alla sostanza di fondo di espandersi e gonfiarsi in prossimità del margine libero dei lembi, fornendo così un cuscinetto protettivo naturale lungo la zona di coaptazione, garantendo dunque la perfetta chiusura della valvola in sistole. Lo strato sottostante la spongiosa è la fibrosa; si tratta dello strato portante e comprende il nucleo centrale strutturale dei lembi. Le fibre di collagene sono compatte ed allineate in modo da attribuire forza, rigidità e stabilità meccanica al lembo valvolare e sono circondate da glicosamminoglicani e proteoglicani. La composizione istologica di questo strato è giustificata dal fatto che la fibrosa è situata in prossimità della superficie ventricolare che viene sollecitata dalla pressione maggiore durante la chiusura della valvola mitrale. In particolare, questo strato si estende dall'annulus mitralico fino a due terzi del lembo valvolare; quindi, è assente in prossimità del margine libero. Lo strato finale del



lemba mitralico è la ventricularis, che si interfaccia appunto con la cavità ventricolare. È ricoperta da un foglio continuo di cellule endoteliali che si sovrappongono a fibre elastiche e fibre di collagene orientate radialmente.



**Figura 2.13:** Sezione istologica di un lembo di valvola mitrale sana con colorazione istologica tricromica di Masson (in blu le fibre di collagene e in viola le fibre elastiche).

Lo spessore di ogni strato che compone i lembi valvolari varia dal sito di collegamento all'annulus mitralico sino al margine libero del lembo stesso. In particolare, in prossimità dell'annulus, la fibrosa è lo strato più spesso ma diventa più sottile verso il margine libero del lembo ed è completamente assente sul margine libero stesso. Lo strato atriale e la spongiosa, al contrario, aumentano di spessore distalmente, diventando i principali componenti del lembo valvolare a livello del margine libero. Nonostante entrambi i lembi siano caratterizzati dai medesimi strati, lo strato fibroso del lembo anteriore possiede uno spessore più elevato: il lembo anteriore riesce infatti a sostenere un carico maggiore senza che si abbia rottura del tessuto; al contrario, il lembo posteriore appare più sottile e flessibile. Inoltre, le cellule del miocardio atriale si estendono alla base dei lembi mitralici; tuttavia, non c'è continuità miocardica tra la parete atriale e ventricolare. Infatti, a livello della giunzione atrio-ventricolare, dei tessuti fibroadiposi si interpongono attorno alla circonferenza. Queste cellule potrebbero contrarsi anche precedentemente alla contrazione del ventricolo sinistro e potrebbero quindi giocare un ruolo fondamentale nella chiusura dei lembi valvolari mitralici, che si è osservata avvenire prima di questa fase.

Nel meccanismo di apertura e chiusura valvolare, il lembo valvolare anteriore interviene in maniera passiva, offrendo un supporto transitorio per il lembo posteriore in fase di chiusura.

Infatti, inserendosi sulla porzione fibrosa dell'annulus mitralico, partecipa in misura minore alle variazioni di area dell'orifizio valvolare, presenti durante l'intero ciclo cardiaco; al contrario, il lembo posteriore, grazie alla contrazione delle fibre muscolari dell'annulus cui è ancorato, è la struttura chiave per ottenere la completa e corretta coaptazione dei lembi l'uno contro l'altro. Il meccanismo alla base dell'apertura valvolare è costituito dai seguenti passaggi [14] [15]:

- la curvatura dei lembi (con la concavità rivolta verso il ventricolo in fase sistolica) inizia ad appiattirsi e si inverte in modo da risultare convessa verso la camera ventricolare, mentre i margini liberi di entrambi i lembi risultano ancora in contatto;
- i margini liberi al centro della valvola iniziano a separarsi prima delle porzioni in prossimità delle due commissure, e l'apertura del lembo posteriore si verifica approssimativamente da 8 fino a 40 millisecondi più tardi;
- una volta raggiunta la massima apertura valvolare, i bordi liberi evidenziano un movimento rallentato di avvicinamento e allontanamento, simile a quello di una bandiera mossa da una leggera brezza;
- infine, la contrazione atriale in fase telediastolica genera l'ultimo, e meno intenso, impulso di apertura valvolare.

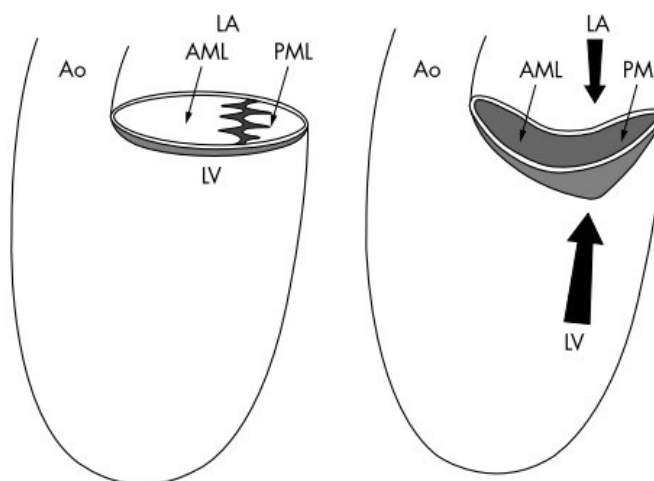
Il meccanismo alla base della chiusura valvolare è costituito dai seguenti passaggi [14] [15]:

- quando la porzione prossimale dei lembi comincia ad ingobbirsi e a protrudere verso l'atrio, ha inizio la chiusura della valvola mitrale;
- la concavità dei lembi, rivolta verso il ventricolo, si sposta procedendo dalle porzioni prossimali verso quelle distali con un movimento simile ad un rotolamento, man mano che i lembi si avvicinano all'atrio; i margini liberi sono le ultime zone a raggiungere il piano dell'annulus mitralico;
- il processo di chiusura valvolare diviene completo durante i 10 e 40 millisecondi successivi alla fase iniziale di incremento sistolico della pressione ventricolare e, con l'inizio dell'eiezione sistolica, la curvatura dei lembi diviene maggiormente pronunciata.

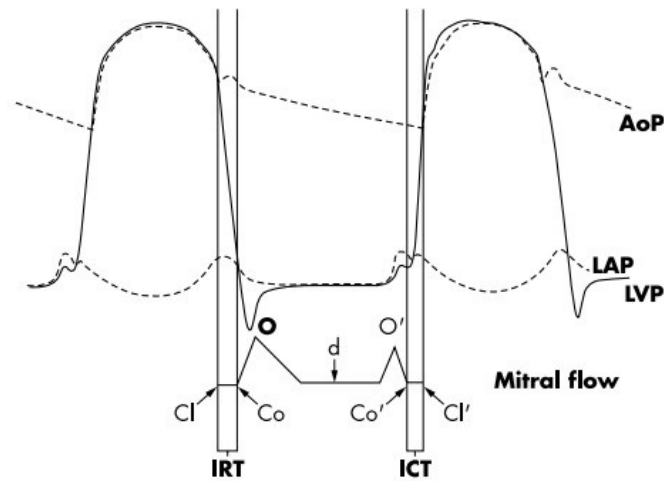
Inoltre, la curvatura del profilo valvolare, insieme alla conformazione a sella dell'annulus mitralico, hanno un notevole impatto sulla meccanica dei lembi valvolari, dal momento che concorrono a ridurre gli sforzi agenti sul lembo anteriore. In particolare, il parametro denominato rapporto tra altezza anulare e larghezza commissurale, che rappresenta, per l'appunto, il rapporto tra l'altezza anulare e il diametro commissurale, è un importante

modulatore degli sforzi agenti sui lembi valvolari in fase di sistole, e presenta valori fisiologici all'incirca pari al 20 – 25 % [16]. Studi computazionali hanno evidenziato che gli sforzi maggiori sono presenti nella zona centrale del lembo anteriore, e che la non planarità dell'annulus valvolare, quantificata attraverso il parametro sopra definito, contribuisce alla curvatura dei lembi valvolari e riduce le deformazioni presenti su questi ultimi.

Per poter apprezzare la relazione spazio-temporale tra i lembi valvolari ed il piano su cui giace l'annulus mitralico durante il ciclo cardiaco, occorre definire la cosiddetta posizione neutrale dei lembi, in relazione al piano anulare [17]. Quest'ultima può essere definita come la posizione dei lembi valvolari in cui non vi è differenza di pressione tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro. Se l'annulus mitralico giacesse su un piano Euclideo, la posizione neutrale dei lembi valvolari sarebbe nel piano stesso dell'annulus, come rappresentato schematicamente in figura 2.14. Tuttavia, essendo l'annulus valvolare a forma di sella, la posizione neutrale dei lembi non è più sul piano Euclideo bensì è caudale ad esso, come rappresentato schematicamente sempre in figura 2.14. Questa posizione deriva dalla tensione generata sui lembi valvolari dalla configurazione a sella dell'annulus mitralico che attribuisce loro le caratteristiche di una molla, tale che risulti necessaria una forza maggiore per muoverli in direzione cefalica verso il piano anulare rispetto a muoverli in direzione caudale all'interno del ventricolo sinistro. Sulla base di quanto detto, si descrive ora, da un punto di vista quantitativo, in riferimento al grafico pressione-tempo rappresentato in figura 2.15, il meccanismo di apertura e chiusura dei lembi valvolari [17].

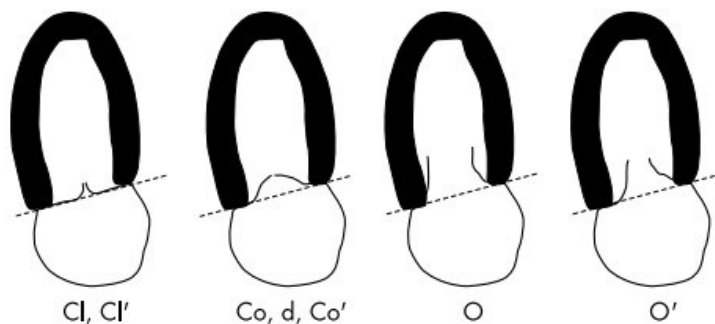


**Figura 2.14:** Effetto dato dalla forma dell'annulus mitralico sulla posizione neutrale dei lembi valvolari. Se l'annulus fosse nel piano Euclideo, il piano di coaptazione dei lembi rimarrebbe all'interno dello stesso piano anulare. Invece, poiché l'annulus assume una configurazione a sella, il piano di coaptazione si muove in direzione caudale.



**Figura 2.15:** Pressioni cuore sinistro e flusso sanguigno attraverso la valvola mitrale durante un ciclo cardiaco. AoP, pressione aortica; ICT, periodo di contrazione isovolumetrica; IRT, periodo di rilassamento isovolumetrico; LAP, pressione atrio sinistro; LVP, pressione ventricolo sinistro.

A seguito della fase di rilassamento isovolumetrico del ventricolo sinistro, si verifica l'apertura della valvola mitrale nell'istante temporale del crossover tra la pressione nell'atrio sinistro e la pressione nel ventricolo sinistro ( $Co$  in figura 2.15, con la corrispondente rappresentazione schematica in figura 2.16). Successivamente, i lembi valvolari vengono tirati all'interno della cavità ventricolare, a causa del rapido cambiamento del gradiente di pressione fra atrio e ventricolo sinistro che avviene nella fase di riempimento diastolico rapido ( $O$  in figura 2.15, con la corrispondente rappresentazione schematica in figura 2.16). Quando il tasso di aumento del gradiente di pressione diastolico fra atrio e ventricolo sinistro è rapido, il grado di apertura dei lembi valvolari risulta essere maggiore. Viceversa, se il tasso di aumento del gradiente di pressione diastolico è lento, il grado di apertura dei lembi valvolari risulta essere minore. Quindi, non è la variazione assoluta di pressione che conta, bensì il tasso con cui quest'ultima cresce. Dopo che i lembi valvolari hanno raggiunto la loro massima apertura, questi ultimi iniziano a muoversi in direzione cefalica, ed i margini liberi vanno incontro alla coaptazione, raggiungendo la cosiddetta posizione neutrale. I lembi assumono questa configurazione dal momento che il gradiente di pressione fra atrio e ventricolo sinistro è nullo o minimo durante la fase di diastasi atriale ( $d$  in figura 2.15, con la corrispondente rappresentazione schematica in figura 2.16). Successivamente, l'atrio sinistro si contrae alla fine della diastasi, aumentando conseguentemente il gradiente di pressione e, ancora una volta, causando il movimento in direzione caudale dei lembi valvolari all'interno della cavità ventricolare. Il grado di apertura dei lembi è minore durante la sistole atriale rispetto alla fase di riempimento diastolico rapido ( $O'$  in figura 2.15, con la corrispondente rappresentazione schematica in figura 2.16). Quando



**Figura 2.16:** Posizione dei lembi valvolari in relazione al piano anulare (linea tratteggiata) in differenti istanti del ciclo cardiaco.

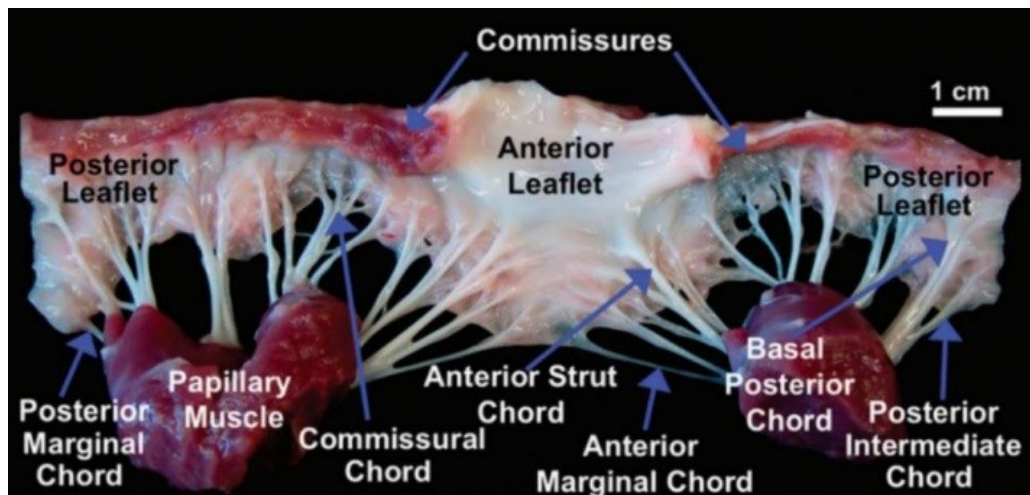
il gradiente di pressione diastolico fra atrio e ventricolo sinistro si avvicina allo zero verso la fine della sistole atriale, i lembi valvolari tornano nuovamente alla posizione neutrale ( $Co'$  in figura 2.15, con la corrispondente rappresentazione schematica in figura 2.16). In questa posizione, i lembi valvolari sono giustapposti; tuttavia, la valvola mitrale non è ancora chiusa. Quando ha inizio la sistole ventricolare e il gradiente di pressione sistolico fra atrio e ventricolo sinistro oltrepassa il livello critico, viene superata la tensione esercitata dai lembi valvolari spingendoli così in direzione cefalica verso il piano dell'annulus mitralico, chiudendoli ( $CI'$  in figura 2.15, con la corrispondente rappresentazione schematica in figura 2.16).

Considerando che l'insorgenza della sistole ventricolare non è necessaria alla coaptazione dei lembi valvolari alla fine della sistole atriale, è però la sistole del ventricolo sinistro che provoca il movimento in direzione cefalica dei lembi valvolari verso il piano dell'annulus valvolare, con conseguente completa chiusura dei lembi e, quindi, della valvola mitrale.

## 2.4 Le Corde Tendinee

Le corde tendinee, rappresentate in figura 2.17, sono strutture fibrose ramificate che originano dalla porzione apicale dei muscoli papillari o dalla parete ventricolare; si inseriscono sulla superficie ventricolare dei lembi mitralici trasmettendo loro la contrazione dei muscoli papillari. In aggiunta, le corde tendinee garantiscono che i lembi si giustappongano perfettamente durante la sistole ventricolare e prevengano il prollasso della valvola mitrale all'interno dell'atrio sinistro.

Le corde tendinee, inoltre, presentano un alto grado di ramificazione, infatti, il rapporto inserzioni-origini è stato stimato essere pari a 5:1 [18].



**Figura 2.17:** Le diverse tipologie di corde tendinee.

Prima di inserirsi sui lembi valvolari, infatti, le diramazioni delle corde tendinee formano numerose interconnessioni, che assicurano una distribuzione equilibrata delle forze e, conseguentemente, una maggiore stabilità strutturale [4].

Una delle prime classificazioni delle corde tendinee è quella che le suddivide in tre ordini sulla base della zona di inserzione sui lembi valvolari [4] ed è, ad oggi, ancora largamente utilizzata:

- corde del primo ordine, dette anche marginali (*marginal chordae*): originano dall'apice dei muscoli papillari e si inseriscono lungo il margine libero dei lembi valvolari. Sono le più sottili e rigide, e sopportano la maggior parte del carico pressorio agente sulla valvola durante la sistole ventricolare. L'eventuale rottura di queste corde comporterebbe il fallimento della valvola ed un significativo rigurgito mitralico;
- corde del secondo ordine (*strut o stay chordae*): originano dall'apice dei muscoli papillari e si inseriscono sulla zona ruvida dei lembi mitralici. Più precisamente, secondo lo studio di Lam *et al.* (1970) [19], queste corde si dividono, poco dopo l'origine, in tre rami: due di questi vanno ad inserirsi sulla zona ruvida, mentre la terza ramificazione arriva al margine libero andando a costituire di fatto una corda marginale. Le corde del secondo ordine sono più spesse delle marginali e contribuiscono alla dinamica di chiusura valvolare. Inoltre, rispetto alle corde del primo ordine, sono costituite da una maggior quantità di fibre di elastina che le rende più estensibili;
- corde del terzo ordine (*basal chordae*): originano direttamente dalla parete ventricolare e si inseriscono nella zona basale del lembo posteriore con un angolo di circa 45° [4].

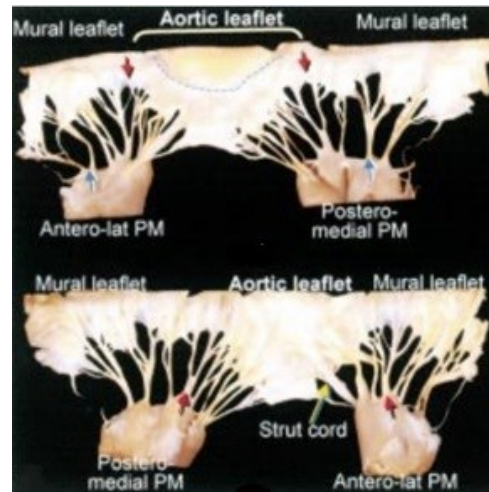
Sembrerebbe che la loro funzione sia quella di limitare la mobilità del lembo, ancorandolo alla parete ventricolare. Studi su valvole porcine sane hanno mostrato che questo tipo di corde sono tese sia in sistole che in diastole, indice di un costante scambio di forze durante tutto il ciclo cardiaco tra il lembo valvolare e la corda e viceversa [20].

La classificazione sopra riportata ha il vantaggio di risultare molto chiara; tuttavia, tende a semplificare notevolmente la disposizione e la morfologia dell'apparato cordale. Di conseguenza, è stata proposta una nuova classificazione [5] [19] che si basa su una divisione preliminare delle corde in corde dei lembi (*leaflet chordae*) e corde commissurali (*commissural chordae* o *interleaflet chordae*). Le prime si distinguono a loro volta in:

- corde della zona ruvida (*rough zone chordae*): terminano nella zona ruvida distale dei lembi anteriore e posteriore, e sono le più numerose. Queste corde sono descritte come singole corde, che tipicamente si dividono in ulteriori tre corde subito dopo la loro origine dal muscolo papillare; una corda si inserisce sul margine libero del lembo valvolare, mentre le altre due corde sulla zona ruvida, rinforzandola. In particolare, due di queste, dette corde strutturali, sono molto spesse e si diramano assumendo una conformazione a ventaglio prima di inserirsi sul lembo anteriore. Inoltre, le corde della zona ruvida del lembo posteriore sono generalmente più corte e sottili di quelle del lembo anteriore;
- corde basali (*basal chordae*): si inseriscono nella zona basale del lembo posteriore e generalmente presentano tre ramificazioni, anche se è possibile trovarne alcune con un numero minore di divisioni;
- corde *cleft*: si inseriscono nelle indentazioni delle porzioni del lembo posteriore, come indicato in figura 2.18.

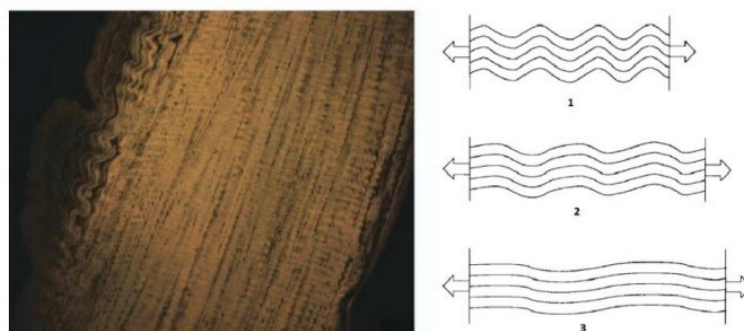
Infine, vengono tipicamente individuate solo due corde commissurali, indicate in figura 2.18, ciascuna a supporto del margine libero delle zone commissurali della valvola, dove i lembi anteriore e posteriore si congiungono. In conclusione, le corde basali corrispondono alle corde di terzo ordine; parte delle corde della zona ruvida e le corde *cleft* corrispondono alle corde di secondo ordine; parte delle corde della zona ruvida, le corde *cleft* e le commissurali corrispondono alle corde di primo ordine.

Per quanto riguarda la microstruttura, le corde tendinee sono così organizzate: esternamente presentano un sottile strato di cellule endoteliali squamose che ricopre lo strato sottostante costituito da fibre elastiche; queste hanno la funzione di riportare le fibre di collagene dello strato più interno, dirette longitudinalmente, alla loro configurazione ondulata dopo la sistole,



**Figura 2.18:** Superficie atriale e ventricolare di una valvola mitrale aperta. Le frecce rosse indicano le commissure supportate da corde commissurali, difficilmente distinguibili dalle corde cleft (frecce blu). La linea tratteggiata sul lembo aortico delimita il bordo tra la zona ruvida e la zona chiara.

come mostrato in figura 2.19 [21]. Il comportamento meccanico delle corde tendinee è in linea con la tipica risposta iperelastica delle strutture collagenose, ed è determinato dalla microstruttura che le caratterizza. Durante la diastole, le fibrille di collagene presenti nello strato più interno della corda sono in configurazione rilassata e appaiono ripiegate su loro stesse. Al contrario, durante la sistole ventricolare, i muscoli papillari si contraggono, le corde tendinee vengono sottoposte a trazione e le fibrille di collagene subiscono un processo di reclutamento che le porta a perdere l'aspetto ondulato e a distendersi completamente, come rappresentato in figura 2.19 [22]. Nel diagramma sforzo-deformazione riportato in figura 2.20, si riscontra che, per bassi sforzi, le corde risultano facilmente estensibili poiché le fibre di collagene sono crimpate; viceversa, all'aumentare degli sforzi, le fibre di collagene vengono progressivamente reclutate e la rigidità aumenta.

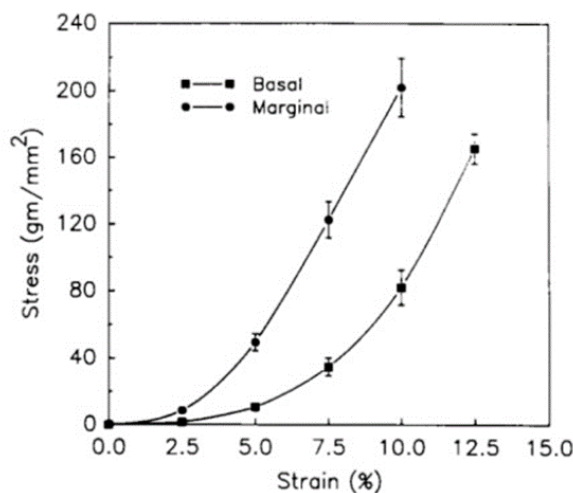


**Figura 2.19:** Aspetto ondulato delle fibrille di collagene nella parte centrale delle corde tendinee e dinamica di reclutamento delle fibrille di collagene.



Questo fenomeno determina una zona di transizione del grafico che corrisponde al cambio di pendenza della curva. Infine, quando tutte le fibre raggiungono la massima estensione, si ottiene un rapporto lineare tra sforzo e deformazione [22].

Sono stati effettuati numerosi studi per valutare la risposta meccanica delle corde tendinee, al fine di analizzare successivamente le differenti proprietà in base allo spessore e alla tipologia della corda. Nello studio di Kunzelman *et al.* (1990) [22] viene evidenziato il diverso comportamento a trazione delle corde basali e marginali. Come si evince dal grafico riportato in figura 2.20, le corde marginali sono 4 e 1.6 volte più rigide delle corde basali nella zona pre-transizione e post-transizione, rispettivamente. Si è ipotizzato che questa discrepanza sia dovuta a un diverso pattern delle fibrille di collagene che caratterizza le due tipologie di corde. Nello specifico, nelle corde marginali, le fibre sono maggiormente allineate anche nello stato di rilassamento, sopportano carichi maggiori alle deformazioni iniziali, raggiungono prima il massimo svolgimento e, di conseguenza, il cambio di rigidità avviene già a bassi valori di sforzo applicati. Al contrario, le fibrille delle corde basali si presentano meno ordinate nella direzione longitudinale. Inoltre, esiste una diretta relazione tra la distribuzione degli sforzi agenti sui lembi e la ripartizione delle corde tendinee lungo la superficie dei lembi [23].



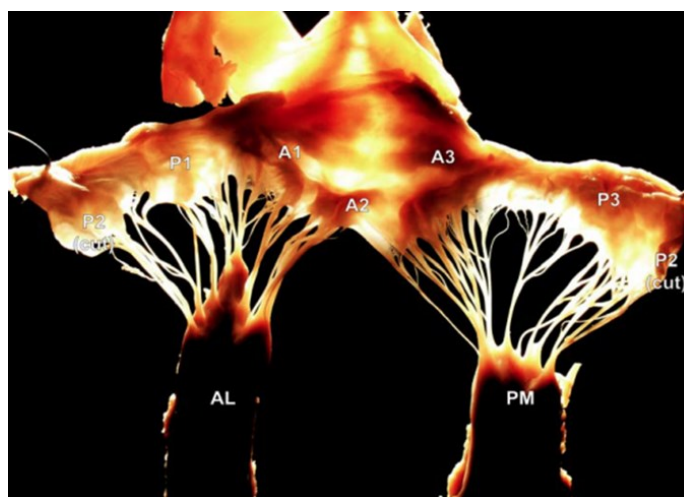
**Figura 2.20:** Diagramma sforzo-deformazione delle corde marginali e basali sottoposte a test uniassiale.

In fase di chiusura valvolare, il carico agente sui lembi viene gradualmente trasmesso alle corde tendinee, dapprima a quelle più sottili, ramificate a partire da quelle più spesse, che per ultime sostengono il carico. Questa struttura triangolare nella diramazione delle corde tendinee è stata dimostrata essere fondamentale per la corretta competenza della valvola mitrale [23]. Per quanto concerne le forze agenti lungo le corde, sono stati registrati valori medi di picco

sistolico pari a  $0.2 N$  sulle corde primarie, e valori pari a  $0.7 N$  su quelle secondarie, misurati *in vivo* su modello porcino [24]. Successivi studi *in vitro* hanno permesso di rilevare che le corde secondarie possono sopportare carichi significativamente (fino a tre volte) maggiori rispetto a quelle primarie. Tali corde garantiscono un certo grado di stabilità anulo-papillare durante il ciclo cardiaco, inserendosi all'altezza dei trigoni sinistro e destro, rappresentando dunque il veicolo di trasmissione di carico preferenziale durante l'eiezione ventricolare. La relazione tra sforzi e deformazioni presenta un andamento non lineare, e la massima deformazione registrata durante il ciclo cardiaco, pari a  $4.29 \pm 3.43 \%$ , è quella esistente sulle corde strutturali che si inseriscono sul lembo anteriore [25].

## 2.5 I Muscoli Papillari

I muscoli papillari rappresentano la componente muscolare dell'apparato mitralico. Essi protrudono direttamente dalla parete ventricolare sinistra, più precisamente dall'area tra il terzo apicale e il terzo medio. In particolare, il muscolo papillare anteriore, o anterolaterale (*AL*), origina dalla concavità della parete anterolaterale del ventricolo nella regione sterno-costale, mentre il muscolo papillare posteriore, o posteromediale (*PM*), dalla giunzione delle superfici settale e posteriore della medesima parete nella ragione diaframmatica [4]. In riferimento alla figura 2.21, i due muscoli papillari presentano forme diverse: l'anteriore è solitamente più grande e costituito da un solo corpo, mentre il posteriore ne possiede due.



**Figura 2.21:** Muscolo papillare anterolaterale (AL) e muscolo papillare posteromediale (PM).

Dall'apice dei muscoli papillari dipartono circa 12 corde tendinee, ciascuna delle quali si

suddivide in due corde del secondo ordine, che a loro volta si suddividono in due o tre corde del terzo ordine. In definitiva, ogni muscolo papillare è collegato, in media, a circa 62 corde tendinee [26].

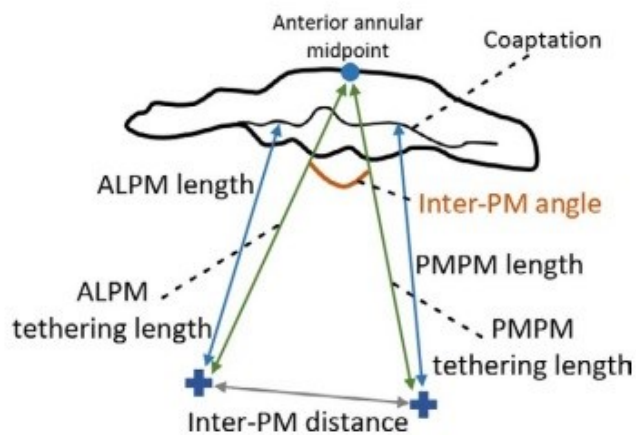
Le corde tendinee si connettono al lembo anteriore e al lembo posteriore della valvola mitrale; quindi, l'eventuale danno ad un muscolo papillare potrebbe influenzare la dinamica di entrambi i lembi valvolari. Studi recenti hanno evidenziato che, nella maggior parte dei casi, i muscoli papillari non si attaccano direttamente alla parete del ventricolo sinistro, piuttosto ad una fitta rete di trabecole carnee [26]. Inoltre, i muscoli papillari sono vascolarizzati in maniera asimmetrica, infatti, il muscolo papillare posteriore è irrorato da una singola arteria, tipicamente l'arteria coronaria destra o l'arteria circonflessa sinistra; il muscolo papillare anteriore, invece, è irrorato da due arterie, ovvero l'arteria circonflessa sinistra e l'arteria discendente anteriore [26]. Ovviamente, in maniera analoga all'apparato cordale, notevoli variazioni in dimensioni, lunghezza e configurazione si possono verificare tra gli individui. In tabella 2.4, sono riportati i principali parametri utili a descrivere la geometria dei muscoli papillari, in un soggetto sano medio [8].

Parametri geometrici	Definizione	Range
Lunghezza muscoli papillari (mm)	Lunghezza da ciascun muscolo papillare al corno anteriore/posteriore dell'annulus	Antero-laterale: $28.1 \pm 4.1^c$ Postero-mediale: $28.5 \pm 4.8^c$
Distanza inter-papillare (mm)	Distanza tra muscoli papillari	Interna: $14.4 \pm 4.8^b$ Esterna: $31.1 \pm 5.4^b$
Angolo inter-papillare ( $^\circ$ )	Angolo tra corno anteriore dell'annulus mitralico e muscoli papillari	$26.2 \pm 6.5^d$

**Tabella 2.4:** Principali parametri geometrici descrittivi la geometria dei muscoli papillari. Le misure sono state ottenute nei seguenti istanti temporali: b, mesosistole; c, telesistole; d, media sul ciclo cardiaco.

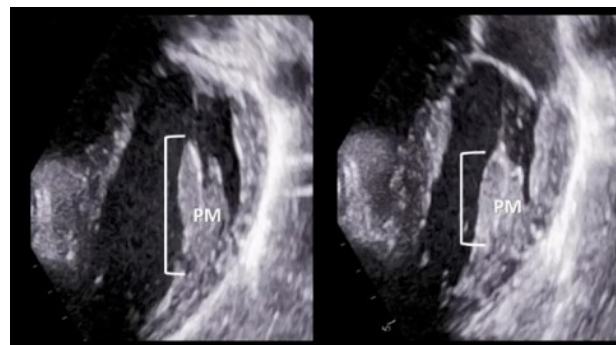
Per semplicità di comprensione delle variabili geometriche sopraelencate in tabella 2.4, viene fornita di seguito, in figura 2.22, una rappresentazione schematica del complesso valvolare con particolare attenzione ai parametri geometrici descrittivi la geometria dei muscoli papillari.

I muscoli papillari giocano un ruolo essenziale nella chiusura della valvola mitrale e nell'evitare, assieme alle corde tendinee, il prollasso della valvola in sistole. In particolare, quando il gradiente di pressione sistolico fra atrio e ventricolo sinistro eccede la tensione esercitata dai lembi valvolari e li spinge verso il piano anulare, il movimento in direzione



**Figura 2.22:** Principali parametri geometrici descrittivi la morfologia dei muscoli papillari.

cefalica dei lembi è impedito proprio da queste strutture muscolari. La contrazione sincrona dei muscoli papillari e del miocardio ventricolare fa sì che la distanza che intercorre tra i muscoli papillari e l'annulus mitralico rimanga, durante la fase sistolica, invariata rispetto a quella misurata durante la diastole, come mostrato in figura 2.23, prevenendo così l'eversione dei lembi durante la sistole ventricolare.



**Figura 2.23:** Sezione trasversale dei muscoli papillari, in diastole ed in sistole, che mostra la contrazione longitudinale, la quale previene l'eversione dei lembi valvolari.

In particolare, la contrazione longitudinale della base ventricolare durante la fase di contrazione isovolumetrica muove i muscoli papillari (base, corpo ed apice) in direzione dell'annulus mitralico. Poiché i lembi valvolari si muovono in direzione cefalica, verso l'atrio sinistro, nella fase finale della sistole, la contrazione isolata del corpo dei muscoli papillari ne riduce la loro lunghezza, aumentando così la distanza fra l'apice dei muscoli e l'annulus valvolare, mantenendo così i lembi in tensione.

## Capitolo 3

# Anomalie Morfo-Funzionali della Valvola Mitrale

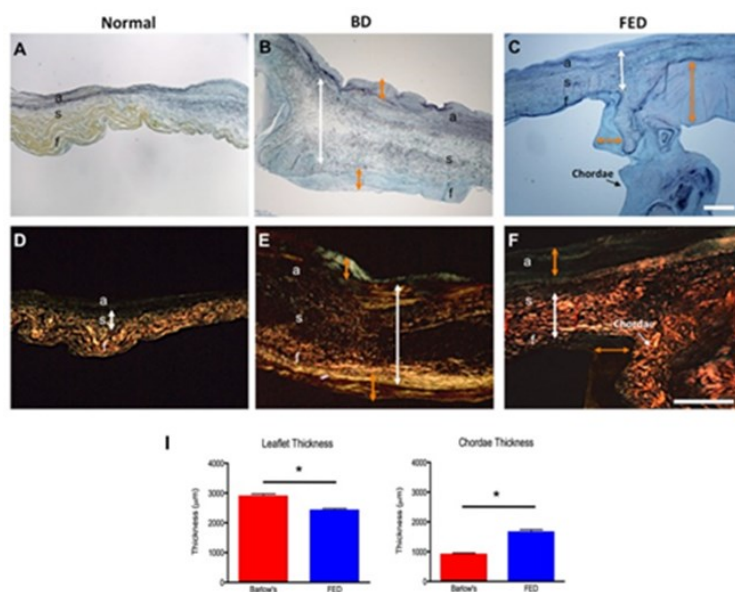
A partire dalla descrizione originaria di Barlow e Bosman negli anni '60 [27], è stata riconosciuta l'esistenza di una variante aritmica di prolasso della valvola mitrale (*arrhythmic mitral valve prolapse, aMVP*). La recente introduzione del termine prolasso aritmico maligno della valvola mitrale ha innescato un ampio dibattito sulla sua definizione, ed in particolare sulle implicazioni cliniche in termini di diagnosi, stratificazione del rischio e trattamento. Il profilo clinico è caratterizzato da un paziente, solitamente di sesso femminile, affetto da una degenerazione mixomatosa (i.e., l'accumulo di proteoglicani con conseguente ispessimento dei lembi valvolari) non sintomatica dei lembi della valvola mitrale e da una fibrosi ventricolare sinistra dei muscoli papillari e della parete infero-basale, con conseguenti aritmie ventricolari complesse. Tra i vari meccanismi fisiopatologici di instabilità elettrica, la fibrosi ventricolare sinistra nei muscoli papillari e nella parete infero-basale, la disgiunzione dell'annulus mitralico ed il movimento di curling sistolico sono stati recentemente descritti da studi di risonanza magnetica cardiaca in vittime di morte cardiaca improvvisa ed in pazienti affetti da prolasso valvolare aritmico. La genesi di aritmie ventricolari maligne nel prolasso della valvola mitrale riconosce probabilmente la combinazione di un substrato (ipertrofia e fibrosi del miocardio) e di un innesco (stretch meccanico), provocando battiti ventricolari prematuri a causa di una anomalia morfo-funzionale primaria dell'annulus della valvola mitrale. Nonostante la prevalenza complessiva del prolasso della valvola mitrale nella popolazione, basata esclusivamente sulla sua definizione ecocardiografica, sia pari al 2 – 3 %, l'effettiva prevalenza, la stratificazione del rischio ed un trattamento appropriato per i pazienti con prolasso valvolare

aritmico rimangono ancora da stabilire. La principale sfida clinica, ad oggi, è come identificare pazienti con prollasso aritmico della valvola mitrale (con quale tecnica di imaging ed in quale paziente) e quale trattamento adottare per prevenire la morte cardiaca improvvisa.

### 3.1 Il Prolasso Valvolare Mitralico Aritmico

Il prollasso della valvola mitrale è un'anomalia che colpisce, come anticipato poc'anzi, all'incirca il 2 – 3 % della popolazione generale, interessando più di 16 milioni di persone nel mondo, con un rapporto sbilanciato a favore delle donne rispetto agli uomini [28]. È caratterizzata dalla eccessiva protrusione di uno o entrambi i lembi valvolari all'interno dell'atrio sinistro durante la sistole ventricolare, e può predisporre l'insorgenza di diverse condizioni patologiche quali l'insufficienza valvolare, l'endocardite infettiva, lo scompenso cardiaco, l'infarto e anche l'insorgenza di aritmie cardiache e dunque la morte cardiaca improvvisa. Inoltre, questa alterazione morfologica è caratterizzata istologicamente da un accumulo anormale di proteoglicani che causano ridondanza ed ispessimento dei lembi valvolari, così come l'allungamento delle corde tendinee [29]. In riferimento alla figura 3.1, il prollasso valvolare mitralico comprende uno spettro fenotipico di alterazioni patologiche che vanno dalla degenerazione mixomatosa, definita anche come malattia di Barlow (*Barlow's disease, BD*), al fenotipo caratterizzato dal deficit fibroelastico (*fibroelastic deficit, FED*), entrambe considerate forme non sintomatiche di prollasso della valvola mitrale [30]. Il prollasso valvolare mitralico di tipo Barlow è il più frequente ed è caratterizzato istologicamente dall'accumulo di proteoglicani a livello dello strato spongioso valvolare, frammentazione dell'elastina e riduzione delle fibre collagene, ed è associato all'espansione dello strato fibroso e atriale valvolare superficiale che determinano un ispessimento ed allungamento dei lembi valvolari e che si accompagnano frequentemente alla dislocazione dell'annulus mitralico, come rappresentato in figura 3.1b. Nel fenotipo caratterizzato da deficit fibroelastico, invece, è stato riscontrato un accumulo di collagene e materiale simile ai proteoglicani prevalentemente nella porzione centrale dei lembi valvolari all'inserzione delle corde tendinee ed attorno ad esse, aumento delle fibre di collagene a livello dei lembi e delle corde tendinee e frammentazione dell'elastina. I lembi valvolari appaiono dunque di normale lunghezza, assottigliati e traslucidi con lieve disgiunzione dell'annulus mitralico, come rappresentato in figura 3.1c. Entrambe le situazioni sopra descritte sono dunque caratterizzate dall'ispessimento dell'apparato valvolare; tuttavia, nel lavoro di Hjortnaes *et al.* (2016) [31] è stato evidenziato che il prollasso di tipo

Barlow riguarda principalmente i lembi valvolari, mentre nel tipo associato al deficit fibroelastico l'ispessimento è principalmente localizzato a livello delle corde tendinee e ciò predispone ad un maggior rischio di rottura delle stesse, come indicato in figura 3.1i.



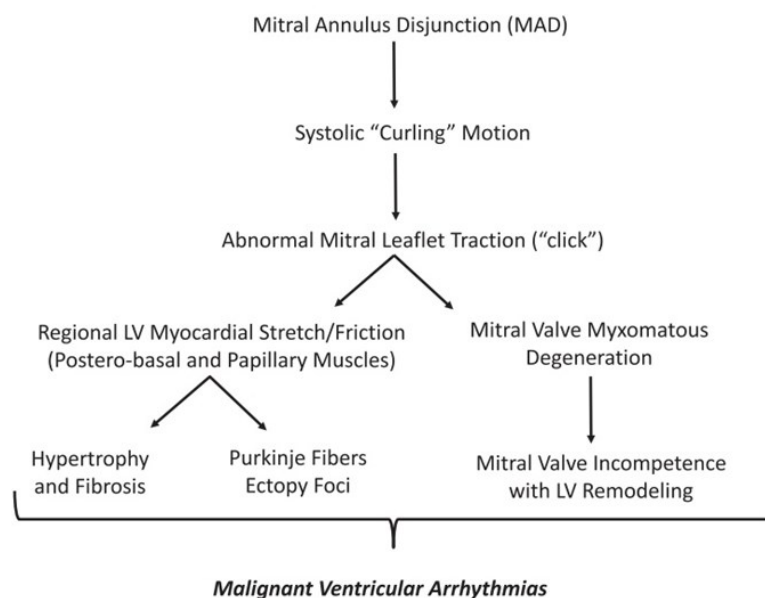
**Figura 3.1:** Caratteristiche morfologiche di una valvola mitrale normale, di tipo Barlow (BD) e di tipo deficit fibroelastico (FED). Colorazione pentacromatica Movat di valvola normale (a), BD (b) e FED (c) (collagene giallo, proteoglicani blu-verde, elastina nera). Colorazione rossa Picrosirius di valvola normale (d), BD (e) e FED (f). Le frecce bianche indicano le alterazioni dello strato spongioso, le frecce arancioni evidenziano l'ispessimento intimale sia nel BD che nel FED. Sono stati analizzati lo spessore dei lembi mitralici (grafico di sinistra) e delle corde tendinee (grafico di destra) (i) e le valvole BD hanno evidenziato un aumento significativo dello spessore complessivo dei lembi e una diminuzione dello spessore delle corde rispetto alle valvole FED.

In passato si riteneva che il prollasso della valvola mitrale fosse una condizione benigna, associata solamente ad una maggiore incidenza di palpitazioni dovute a battiti ectopici ventricolari benigni, e che solo dopo l'insorgenza di significativa insufficienza mitralica potesse porre a rischio la vita dei pazienti, in particolare attraverso due meccanismi principali: da un lato a causa della conseguente disfunzione ventricolare sinistra, dall'altro in quanto il sovraccarico volumetrico a cui è sottoposto il ventricolo sinistro nei casi di insufficienza mitralica moderata o severa è associato ad un elevato tasso di aritmie ventricolari. Tuttavia, nel corso degli anni, è stato osservato un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa in pazienti affetti da prollasso della valvola mitrale, compresi pazienti con lieve o senza insufficienza mitralica. Il rischio di morte cardiaca improvvisa sembra essere confinato ad un piccolo sottoinsieme di pazienti con prollasso valvolare, circa lo 0.2 – 0.4 % annuo, con specifiche caratteristiche elettrocardiografiche ed ecocardiografiche, da cui è emersa l'esistenza

di un fenotipo cosiddetto maligno, caratterizzato dalla presenza di aritmie e denominato prolasso aritmico della valvola mitrale. I pazienti con prolasso aritmico sono tipicamente pazienti giovani con prolasso mitralico ad entrambi i lembi valvolari, caratterizzati inoltre da anomalie elettrocardiografiche (inversione dell'onda *T* e depressione del segmento *ST*) seguite da anomalie morfo-funzionali che portano alla degenerazione mixomatosa dei lembi valvolari e fibrosi del ventricolo sinistro a livello dei muscoli papillari e della parete infero-basale [32]. Quindi, in conclusione, sembrerebbe che il prolasso della valvola mitrale sia comunque nella maggior parte dei casi un'alterazione benigna che però si associa frequentemente ad aritmie, ma che solo in un piccolo sottogruppo di casi si dimostrano gravi con rischio di morte cardiaca improvvisa [33].

### 3.2 La Teoria Padovana

La teoria avanzata da Perazzolo Marra *et al.* [34], nota come teoria padovana e riportata schematicamente in figura 3.2, si pone come obiettivo quello di fornire una spiegazione fisiopatologica delle aritmie ventricolari maligne nei pazienti affetti da prolasso della valvola mitralica, causate da una combinazione di substrati anomali e meccanismi di innesco [32].



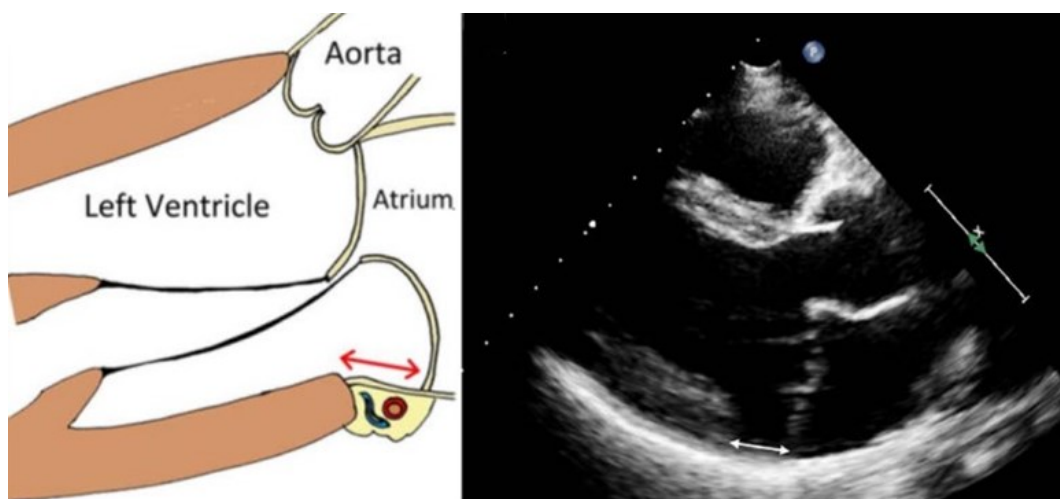
**Figura 3.2:** Fisiopatologia delle aritmie ventricolari in pazienti affetti da prolasso della valvola mitralica: la combinazione di un innesco meccanico ed un substrato anormale (la teoria Padovana). La disgiunzione dell'annulus mitralico ed il movimento di curling sistolico sono la base dell'aumento paradossale del diametro dell'annulus mitralico durante la sistole e dello stretch del miocardio nel segmento infero-basale del ventricolo sinistro e dei muscoli papillari, portando eventualmente ad ipertrofia e fibrosi.



Dallo studio condotto da Perazzolo Marra *et al.* [34], è emerso che nei pazienti con prolasso valvolare aritmico si associano la disgiunzione dell'annulus mitralico (*mitral annular disjunction, MAD*), il movimento di curling sistolico (*posterior systolic curling*) e l'ispessimento valvolare mixomatoso, e come la fibrosi valvolare si associ ad instabilità elettrica che può rivelarsi fatale. Secondo la teoria padovana, dunque, anomalie morfo-funzionali quali la disgiunzione dell'annulus mitralico ed il movimento di curling sistolico sono alla base di un paradossale aumento del diametro dell'annulus mitralico durante la sistole, causando una sollecitazione improvvisa dei lembi valvolari che a sua volta guida, da un lato, la degenerazione mixomatosa dei lembi stessi, con progressiva insufficienza della valvola mitrale, e dall'altro, con lo stretch meccanico del miocardio a livello della parete infero-basale e dei muscoli papillari, l'ipertrofia e la fibrosi degli stessi con generazione di foci ectopici alle fibre di Purkinje.

### 3.3 La Disgiunzione dell'Annulus Mitralico

La disgiunzione dell'annulus mitralico è un'anomalia morfo-funzionale della valvola mitrale, descritta per la prima volta da Bharati *et al.* nel 1981 [35] come una variazione anatomica, probabilmente un'anomalia congenita, dell'annulus mitralico fibroso, caratterizzata dall'aumento del tessuto fibroso di separazione tra il punto d'inserzione del lembo mitralico posteriore alla parete atriale ed il miocardio della parete muscolare ventricolare infero-basale, come rappresentato in figura 3.3 a seguire.

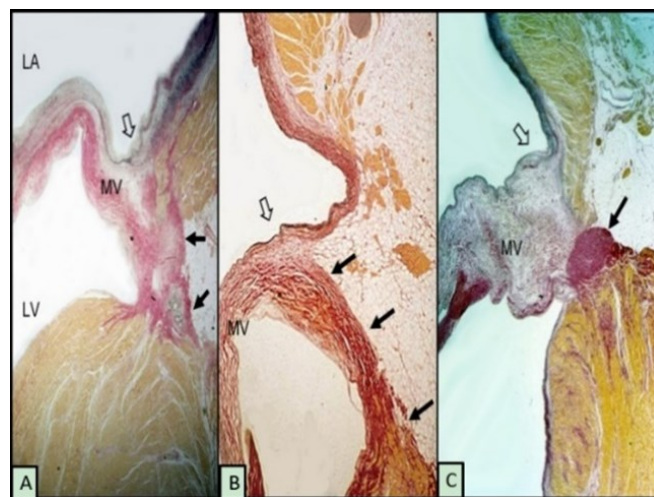


**Figura 3.3:** Disgiunzione dell'annulus mitralico (freccia bidirezionale) in una rappresentazione schematica e in un'ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Successivamente, nel 1986, la disgiunzione dell'annulus mitralico venne investigata sistematicamente da Hutchins *et al.* [36] e definita come una dislocazione spaziale del punto di inserzione del lembo valvolare posteriore, con conseguente ampia separazione tra la giunzione della valvola mitrale alla parete atriale e la parete ventricolare. In altre parole, il segmento posteriore dell'annulus mitralico appare allungato e stirato rispetto alla normale struttura di fibre di collagene distribuite lungo la giunzione atrio-ventricolare. Inoltre, gli stessi autori suggerirono per primi il possibile ruolo della disgiunzione dell'annulus mitralico. Secondo le loro ipotesi, questa peculiare anatomia dell'annulus valvolare potrebbe svolgere un ruolo chiave nella patogenesi della degenerazione valvolare mixomatosa, mediante un incremento dello stress meccanico indotto da una eccessiva mobilità dell'apparato valvolare mitralico. Il concetto di *MAD* è stato poi archiviato e rimasto argomento di speculazione da parte dei patologi fino agli anni 2000, quando Eriksson *et al.* (2005) [37] e Carmo *et al.* (2010) [38] per la prima volta dimostrarono che la disgiunzione dell'annulus mitralico è facilmente rilevabile e misurabile mediante routine di ecocardiografia transtoracica. Utilizzando questa tecnica in pazienti con valvola mitrale mixomatosa, compresi diversi gradi di rigurgito mitralico, trovarono una maggior prevalenza del *MAD* nelle donne e spesso associata con dolori al petto. Sempre in questi studi, è stata evidenziata un'associazione tra il *MAD* e la disfunzione dell'annulus mitralico, seguita da un paradossale incremento sistolico del diametro anulare che può causare un deficit nella giustapposizione dei lembi mitralici. In particolare, la funzionalità dell'annulus mitralico è stata valutata misurando il diametro dell'annulus valvolare, sia in sistole che in diastole, mediante un esame ecocardiografico. La differenza tra queste due misure è stata considerata positiva ogniqualvolta il diametro sistolico fosse più piccolo del diametro diastolico, come solitamente avviene nella dinamica di una valvola mitrale sana. Nel gruppo con disgiunzione dell'annulus mitralico, si è osservato un paradossale incremento del diametro dell'annulus valvolare durante la sistole, con una differenza tra il diametro diastolico ed il diametro sistolico pari a  $-4.6 \pm 4.7 \text{ mm}$ , mentre nel gruppo di controllo, senza disgiunzione dell'annulus mitralico, è risultata pari a  $3.4 \pm 1.1 \text{ mm}$ .

Nonostante il termine anello valvolare implichi un anello completo, o una struttura fibrosa, a circondare l'orifizio mitralico su cui si inseriscono i lembi valvolari separando così le pareti atriali e ventricolari, questa disposizione è tuttavia rara. McAlpine, nel 1975, ha asserito che l'annulus mitralico non esiste come anello completo, anche se il termine rimane ancora in uso per far riferimento alla zona di inserzione dei lembi mitralici a livello della giunzione atrioventricolare [39]. Infatti, studi anatomici e di imaging successivi hanno dimostrato

notevole variabilità nell'inserzione del lembo posteriore sulla linea di giunzione atrioventricolare [10] [36] [40]. Se visualizzato tramite sezioni istologiche, invece di un anello fibroso discreto, spesso si osserva una sottile membrana fibrosa a separazione delle pareti atriale e ventricolare. Di conseguenza, in alcuni cuori il lembo mitralico posteriore si innesta direttamente sulla parete atriale, in altri sulla parete ventricolare, come indicato in figura 3.4a e in figura 3.4b. La separazione che si viene a formare è riempita da tessuto fibro-adiposo e, nella disgiunzione dell'annulus mitralico associata alla malattia mixomatosa della valvola mitrale, è anche causata dallo spessore del lembo valvolare stesso, come indicato in figura 3.4c.



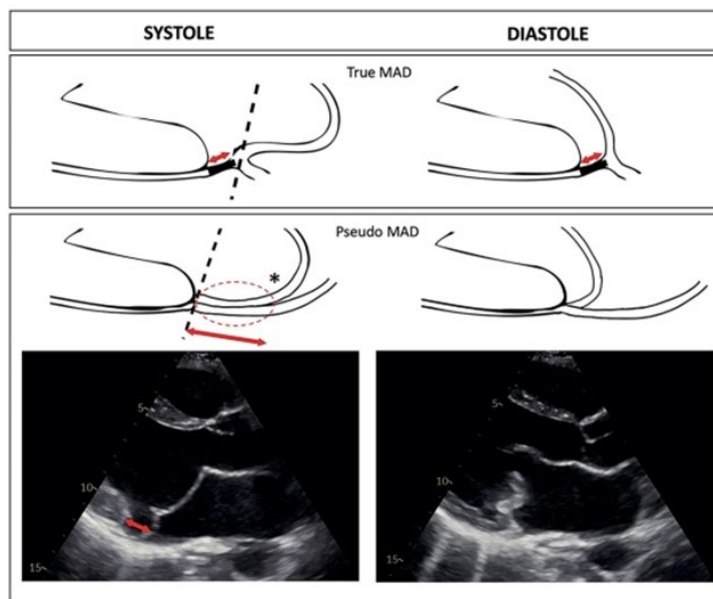
**Figura 3.4:** Sezioni istologiche di tre cuori che mostrano l'inserzione del lembo mitralico posteriore (freccie vuote) e le variazioni nella disgiunzione dell'annulus mitralico (freccie piene piccole). I lembi in (a) e (b) sono normali. Il lembo mixomatoso in (c) si inserisce sulla parete atriale e su un anello a struttura cordoniforme (freccia piena).

Come già ampiamente discusso nel capitolo precedente, in condizioni normali l'annulus mitralico non possiede una propria dinamica, bensì subisce passivamente l'effetto indotto dalla contrazione meccanica del ventricolo sinistro a cui normalmente è collegato, così come dal movimento della radice aortica. In particolare, in soggetti normali, l'annulus valvolare si muove verso l'apice del ventricolo sinistro in sistole e in direzione opposta, verso l'atrio sinistro, in diastole. Inoltre, la normale dinamica dell'annulus mitralico è caratterizzata dalla contrazione ad inizio sistole e dall'accentuazione della forma a sella, entrambi fattori che contribuiscono in modo significativo alla competenza valvolare nella fase iniziale della contrazione ventricolare. A fine sistole, l'annulus si espande nuovamente raggiungendo dimensioni quasi paragonabili a quelle osservate in diastole, ma, poiché questa espansione è limitata dalla connessione dell'annulus al miocardio ventricolare, non si osservano conseguenze funzionali. La dinamica

dell'annulus mitralico è quindi fondamentale per garantire una distribuzione equilibrata delle sollecitazioni meccaniche esercitate dal ventricolo sinistro sull'annulus stesso. Tuttavia, in presenza di *MAD*, l'annulus valvolare è funzionalmente disaccoppiato dal ventricolo sinistro, portando dunque ad una paradossale dinamica dell'annulus stesso, il quale si muove in coordinazione con l'atrio sinistro durante il ciclo cardiaco e non con il ventricolo sinistro, come descritto poc'anzi in soggetti normali. Inoltre, la disgiunzione dell'annulus mitralico sembrerebbe essere un'alterazione descritta prevalentemente in sistole e non osservabile in diastole, poiché in tale fase il miocardio è rilassato e, di conseguenza, l'annulus mitralico si trova correttamente in posizione fisiologica sul miocardio ventricolare; dunque, normale rispetto a quello che ci si aspetterebbe. Infatti, è proprio in sistole che si osservano l'espansione e l'appiattimento dell'annulus mitralico, causando un movimento della regione adiacente della parete ventricolare verso l'esterno in sistole, e verso l'interno in diastole. Tale appiattimento sistolico dell'annulus valvolare comporta un significativo aumento delle sollecitazioni meccaniche agenti sui lembi valvolari e sulle corde tendinee, accelerando conseguentemente il processo degenerativo e creando una maggior ipertrofia e fibrosi del ventricolo sinistro, in particolare a livello dei muscoli papillari e della parete ventricolare infero-basale. Poiché la regione compresa tra l'aorta e il lembo mitralico anteriore, nello specifico la cosiddetta tenda aorto-mitrale, è costituita da tessuto fibroso compreso fra due robusti trigoni fibrosi, questa regione è meno soggetta a dilatazione. Di conseguenza, la disgiunzione dell'annulus mitralico è presente prevalentemente nella regione in corrispondenza del lembo posteriore, ed in particolare a livello della porzione laterale (*P1*) e della porzione centrale (*P2*), dove l'annulus valvolare è adiacente al miocardio del ventricolo sinistro. Per questa ragione, il segmento posteriore dell'annulus mitralico rappresenta un punto debole a fronte degli effetti indotti dalle sollecitazioni meccaniche in presenza di *MAD*.

Di particolare interesse risulta lo studio svolto da Faletra *et al.* [41], dove vengono descritte due condizioni distinte di disgiunzione dell'annulus mitralico, definite dagli autori l'una come pseudo *MAD* e l'altra come vero *MAD* (*true MAD*), come rappresentato schematicamente in figura 3.5. Sembrerebbe infatti che la prima condizione, la più frequente, sia caratterizzata da una disgiunzione dell'annulus mitralico visibile solo in sistole, dovuta al movimento della porzione basale del lembo posteriore valvolare che viene spinto verso l'alto contro la parete posteriore dell'atrio sinistro; quindi, non è possibile comprendere se il lembo sia separato o meno dalla parete stessa. In diastole, invece, il lembo posteriore si separa dalla parete atriale e quindi il *MAD* non risulta più visibile. Al contrario, nel vero *MAD*, è stato osservato che

l'inserzione del lembo posteriore mitralico è separata dalla parete ventricolare, da quella che viene definita come una struttura membranosa sub-anulare, sia in diastole che in sistole.



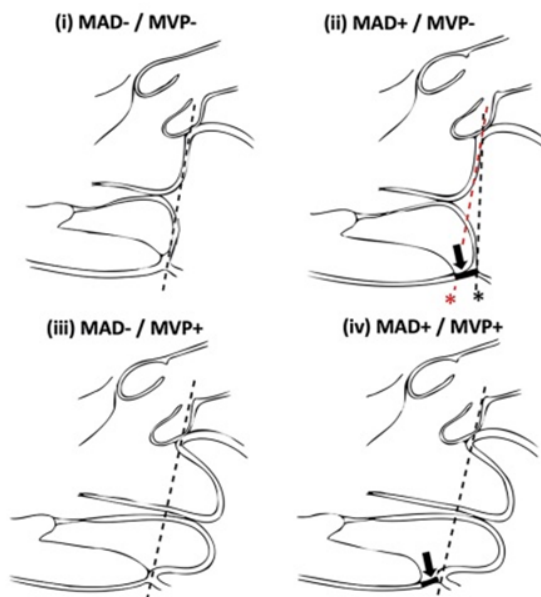
**Figura 3.5:** Rappresentazione schematica del vero MAD e schematica-ecocardiografica del pseudo MAD, in sistole e in diastole.

Tuttavia, esistono differenti fenotipi di *MAD*, raffigurato con una linea nera in grassetto in figura 3.6, definiti sulla base della relazione tra i lembi valvolari, il punto di inserzione del lembo posteriore, raffigurato con un asterisco in figura 3.6, ed il piano anulare in sistole, raffigurato con una linea tratteggiata in figura 3.6 [42]. In particolare, si distinguono le seguenti quattro configurazioni:

- valvola mitrale normale senza *MAD* e senza *MVP*, raffigurata schematicamente in figura 3.6i;
- valvola mitrale con *MAD* e senza *MVP*, raffigurata schematicamente in figura 3.6ii;
- valvola mitrale con *MVP* e senza *MAD*, raffigurata schematicamente in figura 3.6iii;
- valvola mitrale con *MVP* e *MAD*, raffigurata schematicamente in figura 3.6iv.

In accordo con le linee guida indicate dalla *American Society of Echocardiography* [43], il prolasso della valvola mitrale viene definito quando lo spostamento dei lembi valvolari, oltre la linea che passa attraverso i due punti di inserzione dei lembi sull'annulus mitralico, è maggiore di 2 mm. Di conseguenza, il *MAD* può esistere in assenza di *MVP* solo se il punto di inserzione è localizzato in corrispondenza del bordo superiore del *MAD*, raffigurati rispettivamente tramite asterisco nero e linea nera tratteggiata in figura 3.6ii, condizione

possibile solo nel caso di vero *MAD*. Nel pseudo *MAD* invece, il vero punto di inserzione è localizzato sul bordo inferiore del *MAD*, raffigurati rispettivamente tramite asterisco rosso e linea rossa tratteggiata in figura 3.6ii, e, di conseguenza, il fenotipo *MAD+ / MVP-* è, per definizione, impossibile, a meno che pseudo *MAD* e vero *MAD* non coesistano.

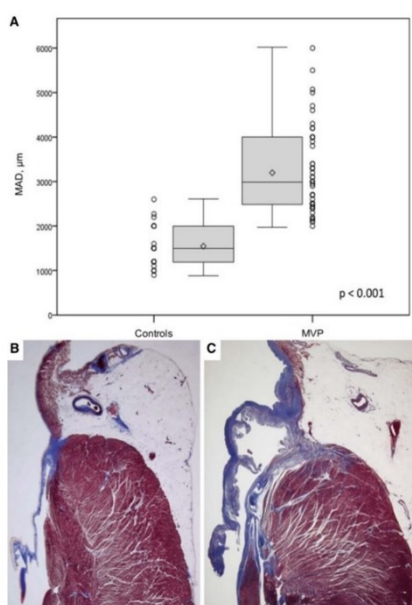


**Figura 3.6:** Rappresentazione schematica dei differenti fenotipi di *MAD* (linea nera in grassetto) definiti in base alla relazione tra i lembi valvolari, il punto di inserzione del lembo posteriore (asterisco) ed il piano anulare (linea tratteggiata), in sistole.

### 3.3.1 Correlazione tra *MAD* e *MVP*

I primi studi condotti negli anni '80 su reperti biotipici riportavano una stretta associazione tra *MVP* e *MAD*, pari a circa il 92 %, contro solamente il 5 % dei pazienti senza prollasso della valvola mitrale, suggerendo che l'eccessiva mobilità dei lembi valvolari generata da questa condizione potesse rappresentare la causa del prollasso stesso [36]. A seguire, nel 2005, Eriksson *et al.* [37] identificarono una percentuale di pazienti che presentava la disgiunzione dell'annulus mitralico nel 98 % dei soggetti sottoposti ad ecocardiogramma transesofageo per insufficienza mitralica e malattia mixomatosa avanzata con indicazione ad intervento chirurgico. Inoltre, è stata dimostrata dagli stessi autori l'esistenza di una correlazione positiva tra la severità del *MAD* ed il numero di segmenti valvolari malati, sostenendo l'ipotesi che esista un'associazione tra il *MAD* e la severità del *MVP*. Infatti, nello studio condotto da Perazzolo Marra *et al.* [34] è stato osservato che la lunghezza del *MAD* risulta essere maggiore nei soggetti con *MVP* rispetto a quelli senza, come riportato in figura 3.7. Successivamente, ulteriori studi hanno evidenziato

una minor prevalenza con un range di associazione tra *MVP* e *MAD* che varia dal 16 % al 55 % [38] [44]. Tuttavia, nello studio di DeJgaard *et al.* [45], condotto su pazienti che presentavano *MAD*, di cui il 78 % anche *MVP*, le valutazioni effettuate sul 12 % di pazienti con pregressi eventi aritmici severi hanno evidenziato come essi siano correlati all'estensione del *MAD* anche in assenza di una significativa correlazione con *MVP*. Quindi, sulla base di ciò, si può concludere come la disgiunzione dell'annulus mitralico abbia intrinsecamente un'attività aritmogena indipendentemente dalla sovrapposizione o meno con il prolasso della valvola mitrale [45].



**Figura 3.7:** Lunghezza del MAD in pazienti con morte cardiaca improvvisa: pazienti di controllo vs pazienti con MVP. La lunghezza del MAD nei pazienti con MVP è significativamente maggiore rispetto ai controlli (a). Istologia rappresentativa dell'annulus mitralico che mostra l'assenza di MAD nei controlli (b) rispetto ad un MAD allungato nei pazienti con MVP.

Sebbene il *MAD* sia stato valutato in pazienti con *MVP* e severo rigurgito valvolare, il suo ruolo nel prolasso valvolare aritmico resta ancora da chiarire. Studi hanno tuttavia dimostrato che il *MAD* risulta associato al fenotipo aritmico di *MVP*, sia per la correlazione che presenta con la fibrosi localizzata ai muscoli papillari e alla parete ventricolare infero-basale [34] [46], che per l'intrinseca attività aritmogena, in quanto maggiore predittore indipendente di aritmie ventricolari [45]. In particolare, nello studio di Essayagh *et al.* (2019) [47] è stato rilevato un aumento significativo dell'incidenza di aritmie ventricolari in pazienti con *MAD* (29 % vs 10 %). Inoltre, si è visto che l'incidenza di aritmie ventricolare incrementa ulteriormente all'aumentare della lunghezza della disgiunzione dell'annulus mitralico. Tuttavia, non tutti i

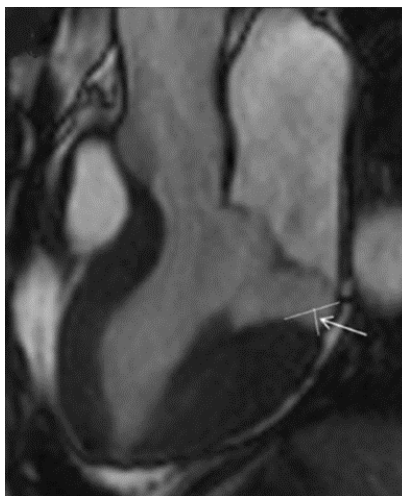
*MAD* sono associati alle aritmie ventricolari, in quanto il verificarsi di battiti prematuri ventricolari e tachicardia ventricolare sostenuta dipendono dall'entità del *MAD* stesso.

### 3.4 Il Movimento di Curling Sistolico Posteriore

In condizioni fisiologicamente normali, il movimento dell'annulus mitralico in sistole è passivo, in quanto consensuale a quello della parete muscolare del ventricolo sinistro, ovvero verso il basso e anteriormente; quindi, l'annulus mitralico si riduce di diametro e le porzioni mediali e laterali si allungano verso l'apice. Nei soggetti che invece presentano la disgiunzione dell'annulus mitralico, è stata fornita nel 1976 da Gilbert *et al.* [48] la prima dimostrazione ecocardiografica di un'anomalia morfo-funzionale peculiare dell'annulus mitralico. Nello specifico, è stato osservato un movimento insolito di curling sistolico del segmento posteriore dell'annulus mitralico sul miocardio adiacente, tale che il movimento sistolico dell'annulus valvolare fosse principalmente verso il basso, e con un ridotto o assente movimento anteriore, risultando in un tipico aspetto arricciato del miocardio quando visualizzato in *real-time*. Gli autori, tuttavia, non hanno riscontrato anomalie nel movimento del ventricolo sinistro, sia da ecografia che da angiografia, portando alla conclusione che la causa del movimento di curling sistolico fosse incerta. Più recentemente, nel lavoro di Perazzolo Marra *et al.* [34], sono state descritte due condizioni distinte di movimento di curling sistolico, definite dagli autori l'una come curling sistolico e l'altra come curling sistolico severo. Specificamente, la seconda condizione è definita per valori di curling superiori o uguali a 3.5mm. La valutazione quantitativa del movimento di curling sistolico è stata realizzata a fine sistole, mediante risonanza magnetica cardiaca, tracciando la congiungente tra la giunzione atrio-valvolare sinistra e la porzione superiore della parete infero-basale del miocardio ventricolare sinistro e, successivamente, individuando la perpendicolare, a partire da tale retta, fino al limite inferiore dell'annulus mitralico, esprimendo in millimetri tale misurazione di curling sistolico, come mostrato in figura 3.8. Inoltre, nel medesimo studio, è stato osservato che l'eccessiva mobilità dei lembi causata dal movimento di curling sistolico comportava un eccessivo stretch meccanico della parete ventricolare infero-basale e dei muscoli papillari, portando ad ipertrofia miocardica e formazione di cicatrici. In aggiunta, nello studio di Dejgaard *et al.* è stato ipotizzato che una possibile conseguenza del movimento di curling sistolico possa essere una riduzione del volume telesistolico (i.e., il volume di sangue che rimane nel ventricolo alla fine della sistole) comportando quindi una frazione di eiezione (i.e., il rapporto tra il volume di



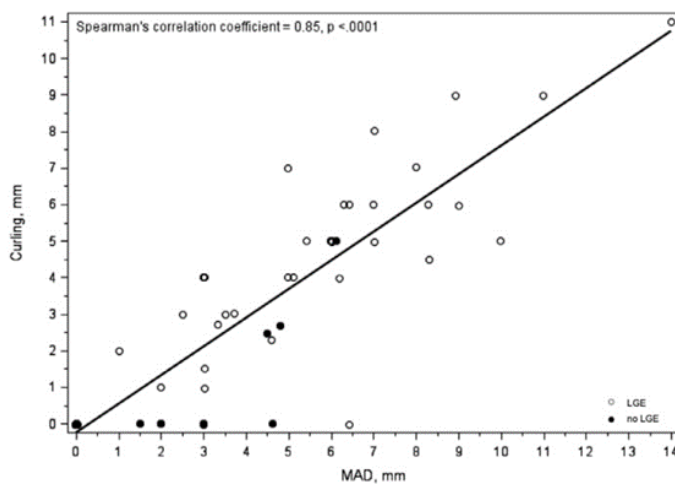
sangue espulso dal ventricolo durante la sistole e il volume telediastolico, ovvero il volume di sangue all'interno del ventricolo a fine diastole) leggermente maggiore rispetto al caso fisiologico [45].



**Figura 3.8:** Esempificazione di misurazione del movimento di curling sistolico a fine sistole mediante risonanza magnetica cardiaca. La freccia bianca indica la dimensione del curling sistolico.

### 3.4.1 Correlazione tra Curling e MAD

Studi recenti [32] hanno dimostrato che in pazienti con prolasso aritmico della valvola mitrale il movimento di curling sistolico dell'annulus valvolare è tipicamente associato alla disgiunzione dell'annulus mitralico, come rappresentato in figura 3.9.



**Figura 3.9:** Relazione tra la disgiunzione dell'annulus mitralico e il curling sistolico posteriore. Si osserva una correlazione significativa ( $R = 0.85$ ) tra la lunghezza della disgiunzione dell'annulus mitralico e la profondità del curling in immagini di risonanza magnetica cardiaca.

In particolare, Perazzolo Marra *et al.* [34] hanno osservato come, nelle sequenze *real-time* della risonanza magnetica cardiaca, il 94 % dei pazienti con prolasso della valvola mitrale e disgiunzione dell'annulus mitralico presentasse, durante la sistole, una trazione verso l'atrio con un movimento a scatto del segmento posteriore dell'annulus e del miocardio ventricolare adiacente, ovvero il curling sistolico. È stata infatti identificata una correlazione lineare, rappresentata in figura 3.10 (con coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman pari a 0.85), tra la lunghezza del *MAD* e la severità del curling sistolico posteriore, il quale si verifica a causa dell'ipermobilità dell'annulus mitralico.

### 3.5 Fibrosi ed Ipertrofia Ventricolare Sinistra

Diversi studi hanno focalizzato la propria attenzione sull'analisi delle alterazioni subite dal miocardio ventricolare sinistro in pazienti affetti da prolasso della valvola mitrale, suggerendo come la presenza di fibrosi ed ipertrofia ventricolare sinistra non fossero causati dall'insufficienza mitralica, bensì fossero parte integrante del prolasso valvolare aritmico. Tra i tanti, si cita lo studio svolto nel 1982 da Haikal *et al.* [49], nel quale è stato documentato un aumento della massa miocardica in pazienti soggetti a prolasso aritmico della valvola mitrale, evidenziando inoltre una correlazione diretta. Negli anni a venire, Maron *et al.* (2010) [50] proposero un nuovo fenotipo di cardiomiopatia ipertrofica, isolata dalla parete libera postero-basale del ventricolo sinistro. Più recentemente, Zia *et al.* (2012) [51] evidenziarono, in soggetti con prolasso della valvola mitrale, mediante risonanza magnetica cardiaca, un'ipertrofia basale concentrica, focale e localizzata rispetto ai pazienti controllo, differentemente da Perazzolo Marra *et al.* i quali individuarono [34], oltre all'ipertrofia infero-basale, anche fibrosi al medesimo livello, evidenziata da *LGE (late gadolinium enhancement)* alla risonanza magnetica cardiaca nel 72 % dei casi, tutti con disgiunzione dell'annulus mitralico e movimento di curling sistolico. Queste caratteristiche hanno trovato riscontro anche nei reperti istologici riportati da Basso *et al.* (2015) [46], la cui ricerca ha dimostrato la presenza di una cicatrice fibrosa a livello dei muscoli papillari e della parete infero-basale nell'88 % delle vittime di morte cardiaca improvvisa con prolasso della valvola mitrale.

## Capitolo 4

# Grandezze Anatomiche e Funzionali per la Valutazione della Funzionalità Cardiaca in Presenza di Curling Sistolico Posteriore

In questo capitolo vengono definite le principali grandezze anatomiche e funzionali in grado di delineare la funzionalità cardiaca in presenza del curling sistolico posteriore. In accordo con quanto ampiamente trattato nel corso del capitolo precedente, verranno prese in esame esclusivamente le grandezze anatomiche in corrispondenza delle regioni del cuore sinistro maggiormente coinvolte nel movimento di curling sistolico posteriore.

In primo luogo il ventricolo sinistro, in quanto, oltre ad essere interessato da ipertrofia e fibrosi, è anche implicato in una riduzione del volume telediastolico, con conseguente incremento della frazione d'eiezione rispetto al caso fisiologico (Dejgaard *et al.* [45]). A seguire l'atrio sinistro poiché in presenza della disgiunzione dell'annulus mitralico (anomalia morfo-funzionale correlata con il curling sistolico posteriore [32] [34]) è stata osservata una paradossale dinamica dell'annulus stesso il quale si muove in coordinazione con l'atrio e non con il ventricolo, come contrariamente accade in soggetti sani. Successivamente si considera l'annulus mitralico, poiché nello studio di Carmo *et al.* (2010) [38] nei pazienti con disgiunzione dell'annulus mitralico è stato osservato un incremento paradossale del diametro anulare durante la sistole. A tal proposito, si ricorda che la disgiunzione dell'annulus mitralico è un'anomalia morfo-funzionale correlata con il curling sistolico posteriore. Infine la parete infero-basale, in quanto,

secondo la teoria padovana [32], a causa del movimento di curling sistolico essa è soggetta ad un eccessivo stretch meccanico, con conseguente ipertrofia miocardica e fibrosi. Per ciascuna grandezza verrà definita la modalità di acquisizione da immagini di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale (*parasternal long axis view, PLAX*), e verranno successivamente definiti i range di riferimento, ricavati dalla letteratura. Si riporteranno in seguito i valori medi di ciascuna grandezza, tratti dal lavoro di tesi realizzato da Bergo [52], ottenuti manualmente mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche e relativi ad un campione ristretto di sette pazienti, dei quali cinque associati, sulla base di una preliminare diagnosi qualitativa, al curling sistolico posteriore, e due sani. Tuttavia, il presente capitolo non ha come obiettivo l'analisi di tali grandezze in relazione al curling sistolico, bensì vuole definire i parametri d'interesse che verranno acquisiti tramite l'implementazione di algoritmi semiautomatici nel capitolo a seguire. Inoltre, per consentire il confronto fra individui di diversa corporatura, le grandezze possono essere indicizzate rispetto alla superficie corporea (*body surface area, BSA*), espressa in  $m^2$ , calcolata con la *formula di Du Bois* [53]:

$$BSA = 0.007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725} \quad (4.1)$$

dove  $W$  è la massa corporea espressa in  $kg$ ,  $H$  è l'altezza espressa in  $cm$ . Per concludere, sempre in riferimento al medesimo lavoro di tesi [52], verrà brevemente descritto il cosiddetto indice di severità di curling (*curling severity index, CSI*) che appare essere in grado di predire non solo la presenza, bensì anche il grado di severità del curling sistolico.

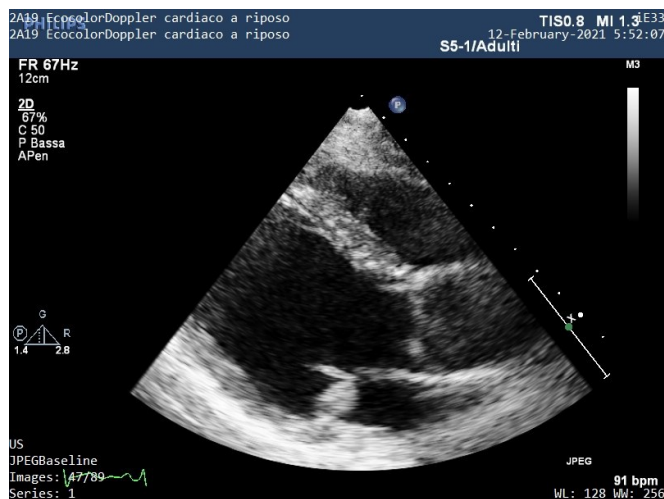
## 4.1 I Frame Telediastolico e Telesistolico

Il ciclo cardiaco è definito come il susseguirsi di due periodi: sistole e diastole. In particolare, in riferimento alla dinamica della valvola mitrale e della valvola aortica, le fasi che compongono il ciclo cardiaco sono: la contrazione isovolumetrica, che comporta la chiusura della valvola mitrale a causa dell'aumento della pressione intraventricolare; l'eiezione ventricolare, individuabile dall'apertura della valvola aortica; il rilassamento isovolumetrico, con la chiusura della valvola aortica; il riempimento rapido ventricolare, che ha inizio con l'apertura della valvola mitrale, seguito dalla successiva fase di riempimento lento e dalla sistole atriale. Tuttavia, nella pratica clinica, le misure ecocardiografiche che descrivono la

funzionalità miocardica fanno solitamente riferimento a due specifici istanti temporali, ovvero il frame telediastolico e il frame telesistolico. Nonostante questa partizione fenomenologica del ciclo cardiaco non rifletta necessariamente lo stato funzionale del miocardio, è diventata una pratica comunemente accettata nella fisiologia e cardiologia clinica [54] [55].

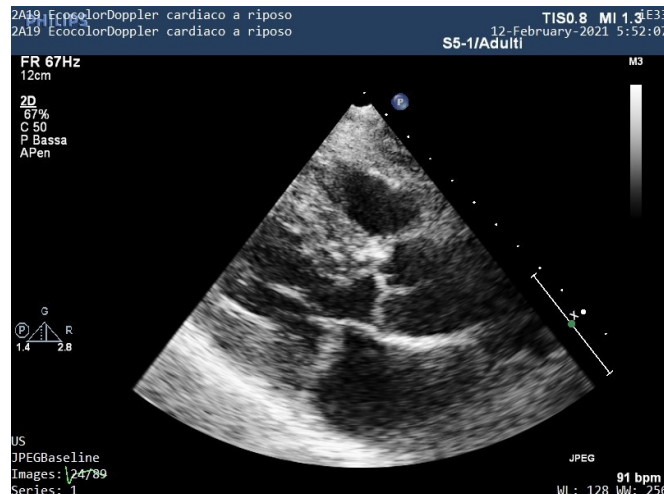
In particolare, nella pratica clinica, l'acquisizione manuale del frame telediastolico (*end-diastolic frame, ED*), spesso considerato come l'inizio di un nuovo ciclo cardiaco, viene eseguita analizzando uno fra i seguenti eventi caratteristici: la chiusura della valvola mitrale; facendo riferimento all'elettrocardiogramma, l'onda R, la quale rappresenta la depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro oppure il massimo volume del ventricolo sinistro. Invece, l'acquisizione manuale del frame telesistolico (*end-systolic frame, ES*) viene eseguita analizzando uno fra i seguenti eventi caratteristici: l'apertura della valvola mitrale; la chiusura della valvola aortica; facendo riferimento all'elettrocardiogramma, la fine dell'onda T, la quale rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli oppure il minimo volume del ventricolo sinistro.

A titolo esemplificativo si riporta di seguito, in figura 4.1, un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale relativa ad un frame telediastolico acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche.



**Figura 4.1:** Esempio di acquisizione manuale del frame telediastolico da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

A titolo esemplificativo si riporta di seguito, in figura 4.2, un frame telesistolico acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica.



**Figura 4.2:** Esempio di acquisizione manuale del frame telesistolico da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Si riportano di seguito, in tabella 4.1, i valori medi dei frame telediastolici e telesistolici, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Frame Telediastolico	Frame Telesistolico
1	M	Si	47.3 ± 1.7	22.0 ± 0.8
2	F	Si	54.8 ± 1.5	27.8 ± 1.0
3	M	Si	46.5 ± 1.7	24.0 ± 1.2
4	M	Si	59.8 ± 1.5	25.3 ± 1.5
5	M	Si	50.8 ± 0.5	28.0 ± 0.8
6	F	No	96.0 ± 0.8	38.5 ± 0.6
7	F	No	71.3 ± 1.0	37.3 ± 1.0

**Tabella 4.1:** Acquisizione manuale del frame telediastolico e del frame telesistolico da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

## 4.2 Il Ventricolo Sinistro

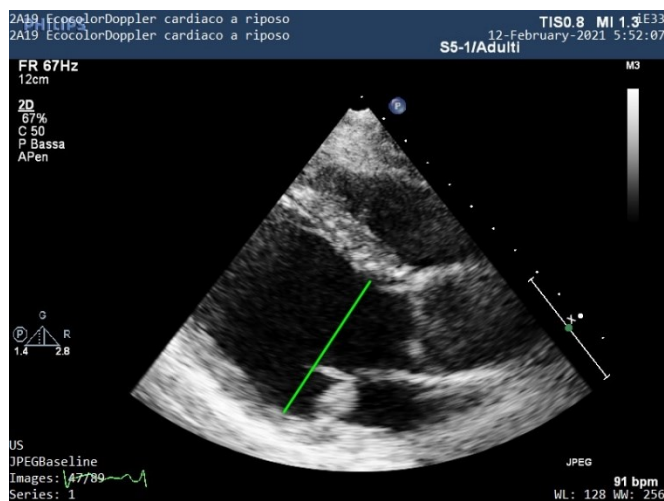
Un'accurata descrizione del ventricolo sinistro necessita la definizione di grandezze sia anatomiche che funzionali [56]. Nella pratica clinica, i parametri maggiormente utilizzati per delineare l'aspetto anatomico del ventricolo sinistro sono: il diametro telediastolico del ventricolo sinistro; il diametro telesistolico del ventricolo sinistro; lo spessore della parete posteriore; lo spessore del setto interventricolare; lo spessore relativo di parete e la massa del ventricolo sinistro. Invece, i parametri maggiormente utilizzati per delineare l'aspetto

funzionale del ventricolo sinistro sono la frazione di accorciamento e la frazione di eiezione.

### 4.2.1 Il Diametro Telediastolico del Ventricolo Sinistro

Il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (*left ventricular internal diameter end-diastole, LVIDd*) viene acquisito in corrispondenza del frame telediastolico, come la distanza da bordo interno a bordo interno del ventricolo sinistro, perpendicolarmente all'asse lungo del ventricolo stesso, a livello delle punte dei lembi mitralici [56].

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.3 il diametro telediastolico del ventricolo sinistro acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.



**Figura 4.3:** Esempio di acquisizione manuale del diametro telediastolico del ventricolo sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

L'*American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi al diametro telediastolico del ventricolo sinistro. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra  $42\text{ mm}$  e  $58\text{ mm}$  per gli uomini e fra  $38\text{ mm}$  e  $52\text{ mm}$  per le donne; leggermente anormale se compreso fra  $59\text{ mm}$  e  $63\text{ mm}$  per gli uomini e fra  $53\text{ mm}$  e  $56\text{ mm}$  per le donne; moderatamente anormale se compreso fra  $64\text{ mm}$  e  $68\text{ mm}$  per gli uomini e fra  $57\text{ mm}$  e  $61\text{ mm}$  per le donne; severamente anormale se maggiore di  $68\text{ mm}$  per gli uomini e di  $61\text{ mm}$  per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.2, i valori medi del diametro telediastolico del ventricolo

sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori differenti per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Diametro telediastolico ventricolo sinistro (mm)
1	M	Si	54.7 ± 1.8
2	F	Si	56.1 ± 0.4
3	M	Si	50.5 ± 1.4
4	M	Si	54.2 ± 1.4
5	M	Si	49.7 ± 1.2
6	F	No	32.3 ± 1.2
7	F	No	45.7 ± 2.8

**Tabella 4.2:** Acquisizione manuale del diametro telediastolico del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.2 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento del diametro telediastolico del ventricolo sinistro che, tuttavia, rimane mediamente all'interno del range definito normale.

#### 4.2.2 Il Diametro Telesistolico del Ventricolo Sinistro

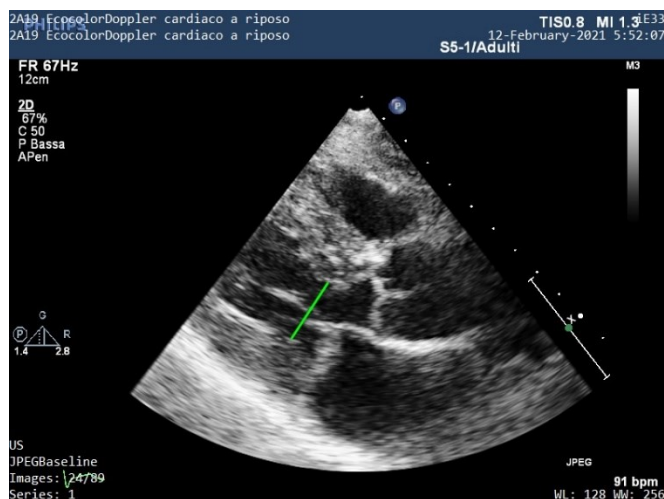
Il diametro telesistolico del ventricolo sinistro (*left ventricular internal diameter end-systole, LVIDs*) viene acquisito in corrispondenza del frame telesistolico, come la distanza da bordo interno a bordo interno del ventricolo sinistro, perpendicolarmente all'asse lungo del ventricolo stesso, a livello delle punte dei lembi mitralici [56].

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.4 il diametro telesistolico del ventricolo sinistro acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

L'*American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi al diametro telesistolico del ventricolo sinistro. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra 25 mm e 40 mm per gli uomini e fra 22 mm e 35 mm per le donne; leggermente anormale se compreso fra 41 mm e 43 mm per gli uomini e fra 36 mm e 38 mm per le donne; moderatamente anormale se compreso fra 44 mm e 45 mm per gli uomini e fra 39 mm e 41 mm per le donne; severamente anormale se



maggiore di 45 *mm* per gli uomini e di 41 *mm* per le donne.



**Figura 4.4:** Esempio di acquisizione manuale del diametro telesistolico del ventricolo sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Si riportano di seguito, in tabella 4.3, i valori medi del diametro telesistolico del ventricolo sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori differenti per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Diametro telesistolico ventricolo sinistro ( <i>mm</i> )
1	M	Si	27.1 ± 1.8
2	F	Si	32.1 ± 0.3
3	M	Si	22.8 ± 1.9
4	M	Si	32.5 ± 0.3
5	M	Si	26.3 ± 1.4
6	F	No	18.4 ± 1.1
7	F	No	29.0 ± 0.4

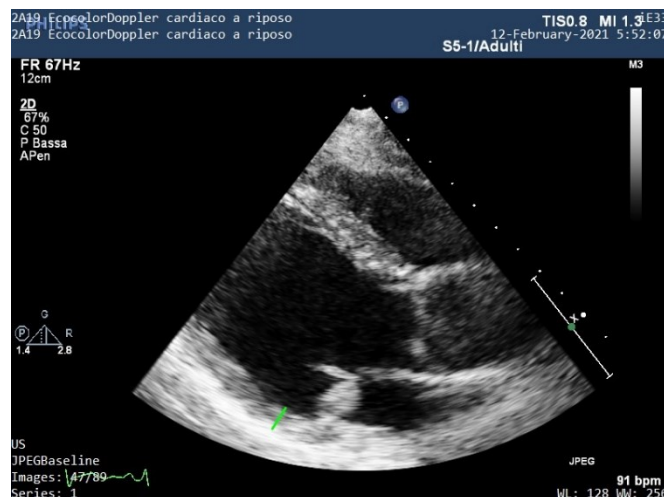
**Tabella 4.3:** Acquisizione manuale del diametro telesistolico del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.3 soprariporata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento del diametro telesistolico del ventricolo sinistro che, tuttavia, rimane comunque all'interno del range definito normale.

### 4.2.3 Lo Spessore della Parete Posteriore

Lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro (*posterior wall thickness, Pwd*) viene acquisito in corrispondenza del frame telediastolico, perpendicolarmente all'asse lungo del ventricolo stesso, a livello delle punte dei lembi mitralici [56].

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.5 lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.



**Figura 4.5:** Esempio di acquisizione manuale dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

L'*American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi allo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra 6 mm e 10 mm per gli uomini e fra 6 mm e 9 mm per le donne; leggermente anormale se compreso fra 11 mm e 13 mm per gli uomini e fra 10 mm e 12 mm per le donne; moderatamente anormale se compreso fra 14 mm e 16 mm per gli uomini e fra 13 mm e 15 mm per le donne; severamente anormale se maggiore di 16 mm per gli uomini e di 15 mm per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.4, i valori medi dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori differenti per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Spessore parete posteriore (mm)
1	M	Si	11.4 ± 1.0
2	F	Si	9.5 ± 0.9
3	M	Si	8.1 ± 0.4
4	M	Si	10.8 ± 0.3
5	M	Si	10.5 ± 0.5
6	F	No	9.5 ± 0.4
7	F	No	8.3 ± 0.8

**Tabella 4.4:** Acquisizione manuale dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.4 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro che, mediamente, è al di fuori del range definito normale.

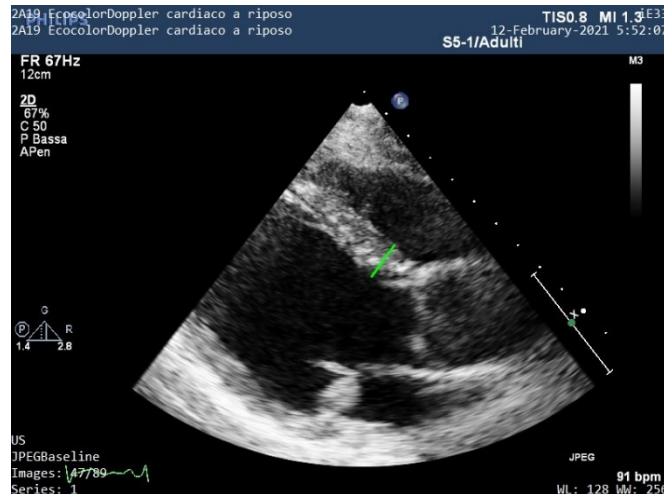
#### 4.2.4 Lo Spessore del Setto Interventricolare

Lo spessore del setto interventricolare (*interventricular septum thickness, IVSd*) viene acquisito in corrispondenza del frame telediastolico, perpendicolarmente all'asse lungo del ventricolo stesso, a livello delle punte dei lembi mitralici [56].

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.6 lo spessore del setto interventricolare acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

L'*American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi allo spessore del setto interventricolare. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra 6 mm e 10 mm per gli uomini e fra 6 mm e 9 mm per le donne; leggermente anormale se compreso fra 11 mm e 13 mm per gli uomini e fra 10 mm e 12 mm per le donne; moderatamente anormale se compreso fra 14 mm e 16 mm per gli uomini e fra 13 mm e 15 mm per le donne; severamente anormale se maggiore di 16 mm per gli uomini e di 15 mm per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.5, i valori medi dello spessore del setto interventricolare, acquisiti manualmente da quattro operatori differenti per ciascuno dei pazienti analizzati [52].



**Figura 4.6:** Esempio di acquisizione manuale dello spessore del setto interventricolare da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Spessore setto interventricolare (mm)
1	M	Si	12.4 ± 1.0
2	F	Si	8.0 ± 0.2
3	M	Si	11.9 ± 0.7
4	M	Si	9.7 ± 0.6
5	M	Si	11.8 ± 1.3
6	F	No	11.4 ± 0.9
7	F	No	8.9 ± 0.5

**Tabella 4.5:** Acquisizione manuale dello spessore del setto interventricolare da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.5 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento dello spessore del setto interventricolare che, mediamente, è al di fuori del range definito normale.

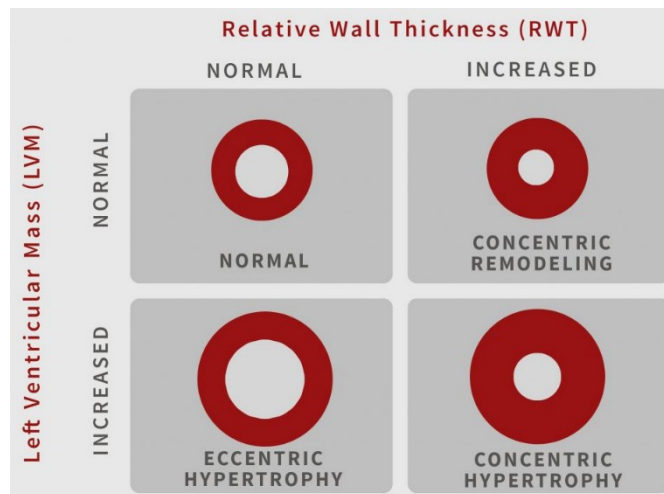
#### 4.2.5 Lo Spessore Relativo di Parete

Lo spessore relativo di parete (*relative wall thickness, RWT*) è calcolato mediante la seguente espressione [56]:

$$RWT = \frac{2 \times PWd}{LVIDd} \quad (4.2)$$

dove  $PWd$  è lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro espresso in  $mm$ ,  $LVIDd$  è il diametro telediastolico del ventricolo sinistro espresso in  $mm$ .

In particolare, questo parametro permette di distinguere le diverse condizioni legate all'incremento della massa del ventricolo sinistro, rappresentate schematicamente in figura 4.7 [57] a seguire.



**Figura 4.7:** Categorizzazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra in funzione dello spessore relativo di parete e della massa del ventricolo sinistro.

Nello specifico, permette di distinguere l'ipertrofia concentrica ( $RWT > 0.42$ ) dall'ipertrofia eccentrica ( $RWT \leq 0.42$ ) e consente l'identificazione del rimodellamento concentrico (massa del ventricolo sinistra normale e  $RWT$  aumentato) [56]. In relazione alla figura 4.7 soprariportata, l'ipertrofia concentrica è caratterizzata da un anormale aumento dello spessore delle pareti del ventricolo sinistro, e conseguentemente della massa miocardica, causato da un cronico incremento del carico di lavoro agente sul cuore, comunemente derivante da un sovraccarico di pressione [58]. Al contrario, l'ipertrofia eccentrica è caratterizzata da un normale spessore delle pareti del ventricolo sinistro; tuttavia, si ha comunque l'aumento della massa miocardica in conseguenza dell'incremento della pressione di riempimento del ventricolo, noto come sovraccarico diastolico [58]. Infine, il rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro si riferisce a quel processo mediante il quale si ha un incremento dello spessore delle pareti che altera la geometria del miocardio, con conseguente riduzione del volume telediastolico del ventricolo e della gittata sistolica [59].

*L'American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi allo spessore relativo di parete. Quest'ultimo

si considera normale se compreso fra 0.24 e 0.42 per gli uomini e fra 0.22 e 0.42 per le donne; leggermente anormale se compreso fra 0.43 e 0.46 per gli uomini e fra 0.43 e 0.47 per le donne; moderatamente anormale se compreso fra 0.47 e 0.51 per gli uomini e fra 0.48 e 0.52 per le donne; severamente anormale se maggiore di 0.51 per gli uomini e di 0.52 per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.6, i valori medi dello spessore relativo di parete, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Spessore relativo di parete ( <i>ad</i> )
1	M	Si	0.42 ± 0.04
2	F	Si	0.34 ± 0.03
3	M	Si	0.32 ± 0.02
4	M	Si	0.40 ± 0.02
5	M	Si	0.42 ± 0.02
6	F	No	0.59 ± 0.04
7	F	No	0.36 ± 0.05

**Tabella 4.6:** Acquisizione manuale dello spessore relativo di parete da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.6 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve decremento dello spessore relativo di parete che, tuttavia, rimane comunque all'interno del range definito normale.

#### 4.2.6 La Massa del Ventricolo Sinistro

La massa del ventricolo sinistro (*left ventricular mass*, *LVmass*) rappresenta un importante fattore di rischio e, soprattutto, un forte predittore di eventi cardiovascolari. La formula maggiormente diffusa per il calcolo della massa del ventricolo sinistro, espressa in grammi, è la *formula di Devereux* [60]:

$$LVmass = 0.8 \times 1.04 \times [(IVSd + LVIDd + PWd)^3 - LVIDd^3] + 0.6 \quad (4.3)$$

dove *IVSd* è lo spessore del setto interventricolare espresso in *cm*, *PWd* è lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro espresso in *cm*, *LVIDd* è il diametro telediastolico del ventricolo sinistro espresso in *cm*. Nonostante sia una formula semplice e largamente diffusa

nella pratica clinica, presenta alcune limitazioni, tra le quali [56]:

- è basata sull'assunzione che il ventricolo sinistro sia un ellissoide con rapporto 2:1 tra l'asse lungo e l'asse corto e caratterizzato inoltre da una distribuzione simmetrica dell'ipertrofia;
- eventuali piccoli errori nelle misurazioni delle dimensioni o degli spessori del ventricolo sinistro possono impattare significativamente l'accuratezza del risultato;
- rischio di sovrastimare la massa del ventricolo sinistro;
- inaccuratezza in presenza di ipertrofia asimmetrica, ventricoli dilatati o altre patologie con variazioni regionali nello spessore delle pareti.

L'*American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi alla massa del ventricolo sinistro. Quest'ultima si considera normale se compresa fra 88 g e 224 g per gli uomini e fra 67 g e 162 g per le donne; leggermente anormale se compresa fra 225 g e 258 g per gli uomini e fra 163 g e 186 g per le donne; moderatamente anormale se compresa fra 259 g e 292 g per gli uomini e fra 187 g e 210 g per le donne; severamente anormale se maggiore di 292 g per gli uomini e di 210 g per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.7, i valori medi della massa del ventricolo sinistro, indicizzata per la BSA e non, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Massa ventricolo sinistro (g)	Massa ventricolo sinistro indicizzata (g/m <sup>2</sup> )
1	M	Si	266.7 ± 27.7	122.3 ± 12.7
2	F	Si	184.7 ± 9.6	113.2 ± 5.9
3	M	Si	185.0 ± 10.7	94.7 ± 5.4
4	M	Si	212.4 ± 11.7	114.2 ± 6.3
5	M	Si	208.9 ± 17.5	128.2 ± 10.6
6	F	No	97.4 ± 2.4	62.8 ± 1.5
7	F	No	128.5 ± 16.4	70.2 ± 9.0

**Tabella 4.7:** Acquisizione manuale della massa del ventricolo sinistro, indicizzata e non, da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.7 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un significativo incremento della massa del ventricolo sinistro che, mediamente, è al di fuori del range definito normale.

### 4.2.7 La Frazione di Accorciamento

La frazione di accorciamento (*fractional shortening, FS*) è calcolata mediante la seguente espressione [56]:

$$FS = \frac{LVIDd - LVIDs}{LVIDd} \times 100 \quad (4.4)$$

dove *LVIDd* è il diametro telediastolico del ventricolo sinistro espresso in *mm*, *LVIDs* è il diametro telesistolico del ventricolo sinistro espresso in *mm*.

La descrizione della funzionalità del ventricolo sinistro utilizzando la frazione di accorciamento può risultare talvolta problematica, specie in presenza di anomalie nel movimento regionale della parete ventricolare o di geometrie della cavità ventricolare anormali.

L'*American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi alla frazione di accorciamento del ventricolo sinistro. Quest'ultima si considera normale se compresa fra il 25 % e 43 % per gli uomini e fra il 27 % e 45 % per le donne; leggermente anormale se compresa fra il 20 % e 24 % per gli uomini e fra il 22 % e 26 % per le donne; moderatamente anormale se compresa fra il 15 % e 19 % per gli uomini e fra il 17 % e 21 % per le donne; severamente anormale se minore del 15 % per gli uomini e del 17 % per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.8, i valori medi della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Frazione di accorciamento (%)
1	M	Si	50.5 ± 4.8
2	F	Si	42.8 ± 0.7
3	M	Si	54.9 ± 4.7
4	M	Si	40.2 ± 2.2
5	M	Si	47.2 ± 2.8
6	F	No	43.1 ± 3.6
7	F	No	36.5 ± 4.6

**Tabella 4.8:** Acquisizione manuale della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).



Dalla tabella 4.8 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro che, mediamente, è al di fuori del range definito normale.

### 4.2.8 La Frazione di Eiezione

La frazione di eiezione (*ejection fraction*,  $EF$ ) è calcolata mediante la seguente espressione [61]:

$$EF = \frac{LVSV}{LVEDV} \times 100 = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDD} \times 100 \quad (4.5)$$

dove  $LVSV$  è la gittata sistolica del ventricolo sinistro espressa in  $ml$ ,  $LVEDV$  è il volume telediastolico del ventricolo sinistro espresso in  $ml$ ,  $LVESV$  è il volume telesistolico del ventricolo sinistro espresso in  $ml$ .

Tuttavia, il calcolo del volume, grandezza tridimensionale, a partire da grandezze bidimensionali, richiede calcoli matematici basati su modelli geometrici. In particolare, il *metodo di Teichholz*, che si basa su una semplice forma ellissoide con un fattore di correzione, permette il calcolo dei volumi a partire dalle misure lineari della cavità del ventricolo sinistro acquisite da immagini di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale [61]. Di conseguenza, secondo la *formula di Teichholz*, il volume telediastolico ed il volume telesistolico del ventricolo sinistro sono calcolati mediante le seguenti espressioni [61]:

$$LVEDV = 7/(2.4 + LVIDd) \times LVIDd^3 \quad (4.6)$$

$$LVESV = 7/(2.4 + LVIDs) \times LVIDs^3 \quad (4.7)$$

dove  $LVIDd$  è il diametro telediastolico del ventricolo sinistro espresso in  $mm$ ,  $LVIDs$  è il diametro telesistolico del ventricolo sinistro espresso in  $mm$ .

La frazione di eiezione è il parametro più diffuso ed utilizzato nella pratica clinica per quantificare la funzionalità del ventricolo sinistro, non solo, ma è anche alla base della diagnosi di molte patologie cardiache. Infatti, questo parametro permette la valutazione dell'efficacia della pompa cardiaca, poiché rappresenta il volume di sangue espulso dal ventricolo sinistro ad ogni battito cardiaco.

L'*American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Quest'ultima si considera normale se compresa fra il 52 % e 72 % per gli uomini e fra il 54 % e 74 % per le donne; leggermente anormale se compresa fra il 41 % e 51 % per gli uomini e fra il 41 % e 53 % per le donne; moderatamente anormale se compresa fra il 30 % e 40 % sia per gli uomini che per le donne; severamente anormale se minore del 30 % sia per gli uomini che per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.9, i valori medi della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Frazione di eiezione (%)
1	M	Si	76.3 ± 4.7
2	F	Si	67.9 ± 0.7
3	M	Si	80.4 ± 4.1
4	M	Si	65.0 ± 2.6
5	M	Si	73.0 ± 3.1
6	F	No	69.1 ± 4.0
7	F	No	60.6 ± 5.7

**Tabella 4.9:** Acquisizione manuale della frazione di eiezione del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.9 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro che, mediamente, è al di fuori del range definito normale. Tale risultato è in accordo con quanto osservato da Dejgaard *et al.*, il quale aveva ipotizzato che una possibile conseguenza del movimento di curling sistolico potesse essere una riduzione del volume telesistolico con una conseguente frazione di eiezione leggermente maggiore rispetto al caso fisiologico [45].

### 4.3 L'Atrio Sinistro

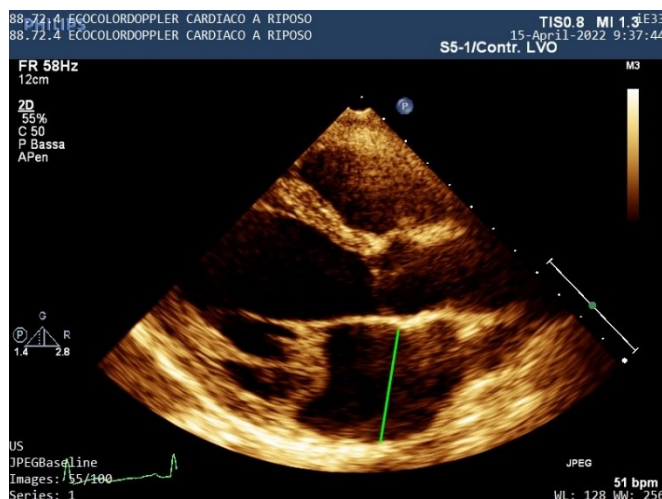
Un'accurata descrizione dell'atrio sinistro necessita la definizione di grandezze sia anatomiche che funzionali [56] [62] [63]. Nella pratica clinica, i parametri maggiormente utilizzati per delineare l'aspetto anatomico dell'atrio sinistro sono: il diametro telediastolico dell'atrio

sinistro; il diametro telesistolico dell'atrio sinistro; il perimetro telediastolico dell'atrio sinistro e il perimetro telesistolico dell'atrio sinistro. Invece, il parametro maggiormente utilizzato per delineare l'aspetto funzionale dell'atrio sinistro è lo strain atriale.

### 4.3.1 Il Diametro Telediastolico dell'Atrio Sinistro

Il diametro telediastolico dell'atrio sinistro (*left atrial diameter end-diastole, LADd*) viene acquisito in corrispondenza del frame telediastolico, come la distanza da bordo interno a bordo interno dell'atrio sinistro, perpendicolarmente all'asse lungo della parete posteriore dell'atrio stesso, a livello dei seni aortici [56].

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.8 il diametro telediastolico dell'atrio sinistro acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.



**Figura 4.8:** Esempio di acquisizione manuale del diametro telediastolico dell'atrio sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Nello studio di Francis *et al.* vengono forniti i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi al diametro telediastolico dell'atrio sinistro [62]. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra 16 mm e 26 mm per gli uomini e fra 13 mm e 23 mm per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.10, i valori medi del diametro telediastolico dell'atrio sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti

analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Diametro telediastolico atrio sinistro (mm)
1	M	Si	29.6 ± 3.2
2	F	Si	40.2 ± 0.8
3	M	Si	20.9 ± 2.5
4	M	Si	27.9 ± 0.9
5	M	Si	33.7 ± 3.6
6	F	No	22.3 ± 1.0
7	F	No	27.4 ± 0.6

**Tabella 4.10:** Acquisizione manuale del diametro telediastolico dell'atrio sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.10 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento del diametro telediastolico dell'atrio sinistro che, mediamente, è al di fuori del range definito normale.

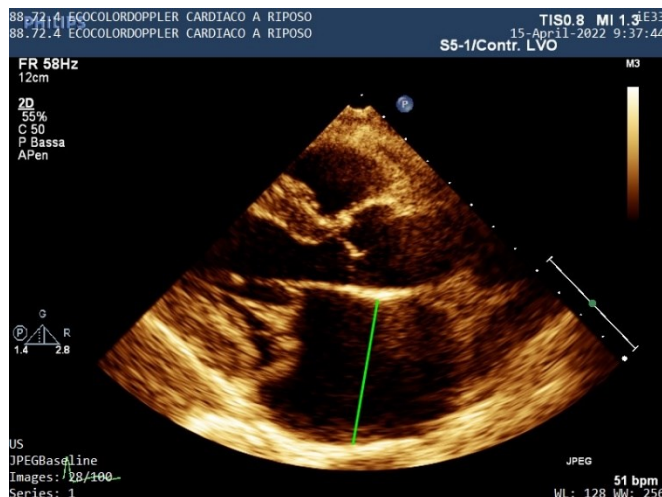
### 4.3.2 Il Diametro Telesistolico dell'Atrio Sinistro

Il diametro telesistolico dell'atrio sinistro (*left atrial diameter end-systole, LADs*) viene acquisito in corrispondenza del frame telesistolico, come la distanza da bordo interno a bordo interno dell'atrio sinistro, perpendicolarmente all'asse lungo della parete posteriore dell'atrio stesso, a livello dei seni aortici [56].

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.9 il diametro telesistolico dell'atrio sinistro acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

L'*American Society of Echocardiography* fornisce i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi al diametro telesistolico dell'atrio sinistro. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra 30 mm e 40 mm per gli uomini e fra 27 mm e 38 mm per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.11, i valori medi del diametro telesistolico dell'atrio sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].



**Figura 4.9:** Esempio di acquisizione manuale del diametro telesistolico dell'atrio sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Diametro telesistolico atrio sinistro (mm)
1	M	Si	45.3 ± 3.2
2	F	Si	48.4 ± 1.2
3	M	Si	32.9 ± 1.7
4	M	Si	39.9 ± 3.1
5	M	Si	42.4 ± 2.2
6	F	No	29.1 ± 0.6
7	F	No	38.6 ± 0.9

**Tabella 4.11:** Acquisizione manuale del diametro telesistolico dell'atrio sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

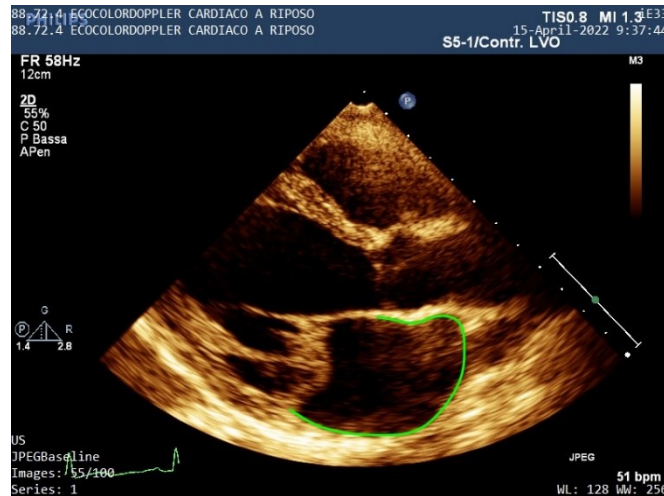
Dalla tabella 4.11 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un incremento del diametro telesistolico dell'atrio sinistro che, mediamente, è al di fuori del range definito normale.

### 4.3.3 Il Perimetro Telediastolico dell'Atrio Sinistro

Il perimetro telediastolico dell'atrio sinistro (*left atrial perimeter end-diastole, LAPd*) viene acquisito in corrispondenza del frame telediastolico, come il bordo interno dell'atrio sinistro, dal punto di inserzione del lembo posteriore alla parete ventricolare, al punto di inserzione del lembo anteriore alla tenda aorto-mitrale.

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.10 il perimetro telediastolico dell'atrio sinistro

acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.



**Figura 4.10:** Esempio di acquisizione manuale del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

In questo specifico caso, il range di riferimento relativo al perimetro telediastolico dell'atrio sinistro, per soggetti di genere maschile e femminile nel caso di immagini di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale, non è riportato in letteratura.

Si riportano di seguito, in tabella 4.12, i valori medi del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Perimetro telediastolico atrio sinistro (mm)
1	M	Si	111.1 ± 5.1
2	F	Si	113.5 ± 4.0
3	M	Si	81.8 ± 8.3
4	M	Si	85.0 ± 3.8
5	M	Si	105.9 ± 2.3
6	F	No	62.3 ± 3.1
7	F	No	76.5 ± 1.1

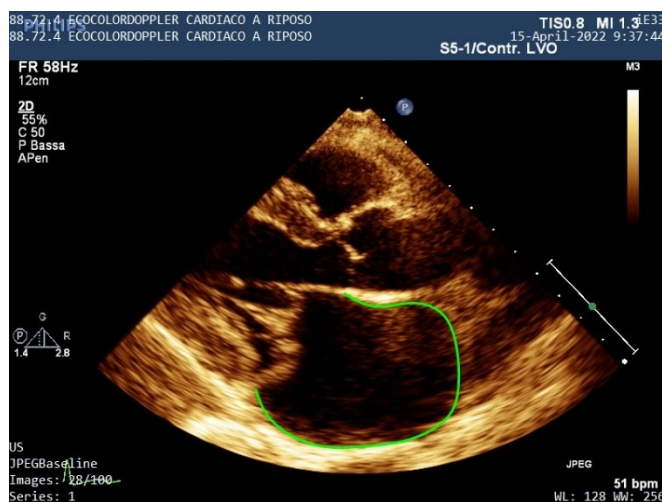
**Tabella 4.12:** Acquisizione manuale del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.12 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un significativo incremento del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro.

#### 4.3.4 Il Perimetro Telesistolico dell'Atrio Sinistro

Il perimetro telesistolico dell'atrio sinistro (*left atrial perimeter end-systole, LAPs*) viene acquisito in corrispondenza del frame telesistolico, come il bordo interno dell'atrio sinistro, dal punto di inserzione del lembo posteriore alla parete ventricolare, al punto di inserzione del lembo anteriore alla tenda aorto-mitrale.

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.11 il perimetro telesistolico dell'atrio sinistro acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.



**Figura 4.11:** Esempio di acquisizione manuale del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

In questo specifico caso, il range di riferimento relativo al perimetro telesistolico dell'atrio sinistro, per soggetti di genere maschile e femminile nel caso di immagini di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale, non è riportato in letteratura.

Si riportano di seguito, in tabella 4.13, i valori medi del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Perimetro telesistolico atrio sinistro (mm)
1	M	Si	143.9 ± 9.7
2	F	Si	142.0 ± 4.2
3	M	Si	111.6 ± 8.1
4	M	Si	122.2 ± 3.6
5	M	Si	141.6 ± 4.5
6	F	No	86.0 ± 3.4
7	F	No	108.6 ± 1.3

**Tabella 4.13:** Acquisizione manuale del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dalla tabella 4.13 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un significativo incremento del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro.

### 4.3.5 Lo Strain Atriale

Lo strain atriale (*left atrial strain*,  $LAS$ ) è calcolato, utilizzando il metodo Lagrangiano, mediante la seguente espressione [64]:

$$LAS = \frac{LAP^i - LAPd}{LAPd} \quad (4.8)$$

dove  $LAPd$  è il perimetro telediastolico dell'atrio sinistro espresso in  $mm$ ,  $LAP^i$  è il perimetro dell'atrio sinistro in corrispondenza del frame  $i$ -esimo espresso in  $mm$ .

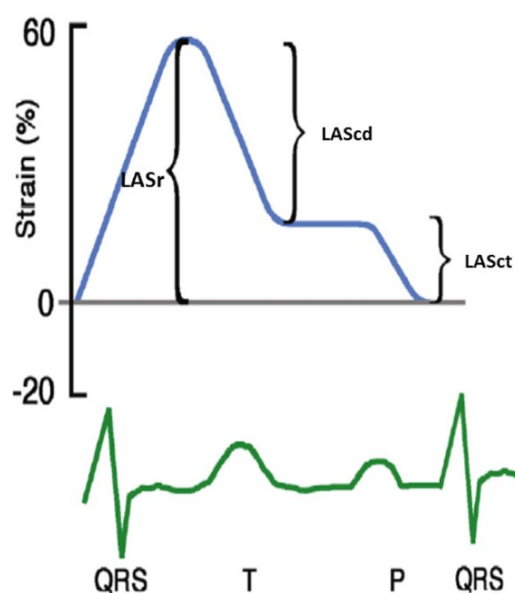
Lo strain atriale è la misura della deformazione del miocardio atriale durante il ciclo cardiaco. In particolare, facendo riferimento all'espressione soprariportata, lo strain atriale viene definito come una variazione frazionaria del perimetro, dove un accorciamento è associato ad un valore di strain negativo; al contrario, un allungamento è associato ad un valore di strain positivo.

In figura 4.12 viene rappresentata schematicamente la curva caratteristica dello strain atriale [65], dalla quale si possono individuare le seguenti fasi [66]:

- fase di riempimento (*reservoir phase*): l'atrio sinistro si riempie di sangue e si dilata; di conseguenza, si registra uno strain positivo che raggiunge il picco di massimo in corrispondenza della sistole alla fine del riempimento atriale, poco prima dell'apertura della valvola mitrale (*left atrial reservoir strain*,  $LASr$ );



- fase di condotto (*conduit phase*): lo svuotamento passivo dell'atrio sinistro a seguito dell'apertura della valvola mitrale comporta la riduzione dello strain atriale (*left atrial conduit strain, LAScd*) fino al raggiungimento di un periodo di plateau;
- fase propulsiva o di contrazione (*contractile phase*): segue un'ulteriore riduzione dello strain atriale in corrispondenza della sistole atriale (*left atrial contractile strain, LASct*).



**Figura 4.12:** Rappresentazione schematica della curva relativa allo strain atriale durante il ciclo cardiaco.

Si riportano di seguito, in tabella 4.14, i valori medi esclusivamente dello strain *reservoir*, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Strain atriale reservoir (%)
1	M	Si	29.6 ± 6.3
2	F	Si	25.4 ± 3.6
3	M	Si	36.9 ± 4.8
4	M	Si	44.0 ± 5.7
5	M	Si	33.9 ± 2.4
6	F	No	38.2 ± 1.6
7	F	No	42.0 ± 2.1

**Tabella 4.14:** Acquisizione manuale dello strain atriale di reservoir da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Nello studio di Pathan *et al.* vengono forniti i range di riferimento, sia per soggetti di genere

maschile che di genere femminile, relativi allo strain atriale *reservoir*, allo strain *conduit* e allo strain *contractile* [63]. Lo strain *reservoir* si considera normale se compreso fra il 38 % e 41 % sia per gli uomini che per le donne; lo strain *conduit* si considera normale se compreso fra il 21 % e 25 % sia per gli uomini che per le donne; lo strain *contractile* si considera normale se compreso fra il 16 % e 19 % sia per gli uomini che per le donne.

Dalla tabella 4.14 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un significativo decremento dello strain atriale *reservoir*, dovuto ad una cavità atriale particolarmente dilatata al frame telediastolico, rispetto a quanto osservabile nei pazienti sani.

## 4.4 L'Annulus Mitralico

Un'accurata descrizione dell'atrio sinistro necessita la definizione di grandezze anatomiche [67]. Nella pratica clinica, i parametri maggiormente utilizzati per delineare l'aspetto anatomico dell'annulus mitralico sono il diametro telediastolico dell'annulus mitralico e il diametro telesistolico dell'annulus mitralico.

### 4.4.1 Il Diametro Telediastolico dell'Annulus Mitralico

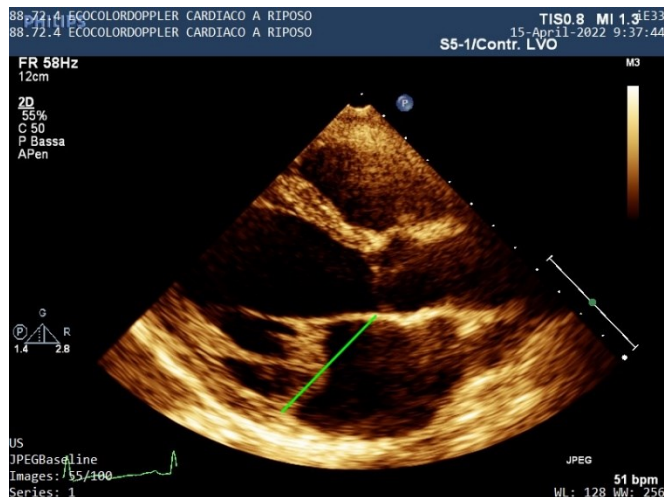
Il diametro telediastolico dell'annulus mitralico (*mitral annulus diameter end-diastole, MADd*) viene acquisito in corrispondenza del frame telediastolico, come la distanza dal punto di inserzione del lembo posteriore alla parete ventricolare, al punto di inserzione del lembo anteriore alla tenda aorto-mitrale.

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.13 il diametro telediastolico dell'annulus mitralico acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Nello studio di Dwivedi *et al.* vengono forniti i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi al diametro telediastolico dell'annulus mitralico [67]. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra 27 mm e 36 mm per gli uomini e fra 25 mm e 32 mm per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.15, i valori medi del diametro telediastolico dell'annulus mitralico, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti

analizzati [52].



**Figura 4.13:** Esempio di acquisizione manuale del diametro telediastolico dell'annulus mitralico da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Diametro telediastolico annulus mitralico (mm)
1	M	Si	31.9 ± 1.2
2	F	Si	41.0 ± 2.7
3	M	Si	31.2 ± 2.0
4	M	Si	31.4 ± 0.6
5	M	Si	31.6 ± 1.4
6	F	No	18.6 ± 2.2
7	F	No	25.1 ± 1.9

**Tabella 4.15:** Acquisizione manuale del diametro telediastolico dell'annulus mitralico da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

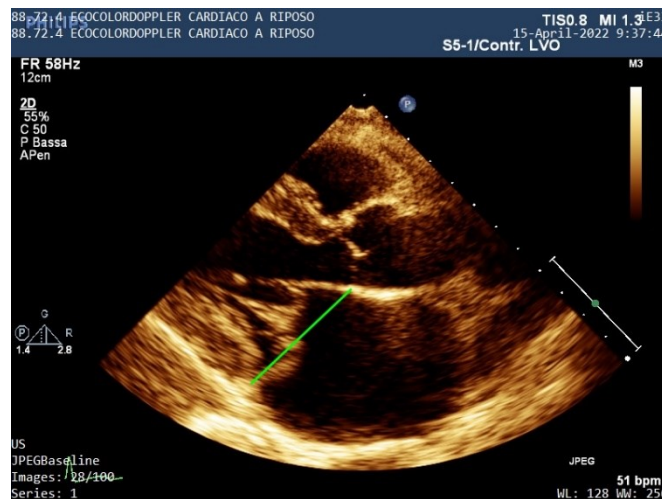
Dalla tabella 4.15 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento del diametro telediastolico dell'annulus mitralico che, mediamente, rimane comunque all'interno del range definito normale.

#### 4.4.2 Il Diametro Telesistolico dell'Annulus Mitralico

Il diametro telesistolico dell'annulus mitralico (*mitral annulus diameter end-systole, MADs*) viene acquisito in corrispondenza del frame telesistolico, come la distanza dal punto di inserzione del lembo posteriore alla parete ventricolare, al punto di inserzione del lembo

anteriore alla tenda aorto-mitralica.

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.14 il diametro telesistolico dell'annulus mitralico acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.



**Figura 4.14:** Esempio di acquisizione manuale del diametro telesistolico dell'annulus mitralico da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Si riportano di seguito, in tabella 4.16, i valori medi del diametro telesistolico dell'annulus mitralico, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Diametro telesistolico annulus mitralico (mm)
1	M	Si	39.1 ± 2.0
2	F	Si	41.9 ± 2.8
3	M	Si	28.2 ± 1.7
4	M	Si	36.6 ± 2.6
5	M	Si	38.6 ± 2.0
6	F	No	21.6 ± 2.5
7	F	No	30.9 ± 1.7

**Tabella 4.16:** Acquisizione manuale del diametro telesistolico dell'annulus mitralico da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Nello studio di Dwivedi *et al.* vengono forniti i range di riferimento, sia per soggetti di

genere maschile che di genere femminile, relativi al diametro telesistolico dell'annulus mitralico [67]. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra 29 mm e 40 mm per gli uomini e fra 27 mm e 35 mm per le donne.

Dalla tabella 4.16 sopraripotata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un lieve incremento del diametro telesistolico dell'annulus mitralico che, mediamente, rimane comunque all'interno del range definito normale.

## 4.5 La Parete Infero-Basale

Un'accurata descrizione della parete infero-basale del ventricolo sinistro necessita la definizione di grandezze anatomiche. Nella pratica clinica, il parametro maggiormente utilizzato per delineare l'aspetto anatomico della parete infero-basale del ventricolo sinistro è, per l'appunto, lo spessore telesistolico della parete infero-basale [68]. Tuttavia, è stato di recente introdotto un nuovo parametro, detto angolo *MIRA*, il quale viene acquisito proprio in corrispondenza di tale regione del ventricolo sinistro, con l'obiettivo di delineare la severità del curling sistolico posteriore [69].

### 4.5.1 Lo Spessore Telesistolico della Parete Infero-Basale

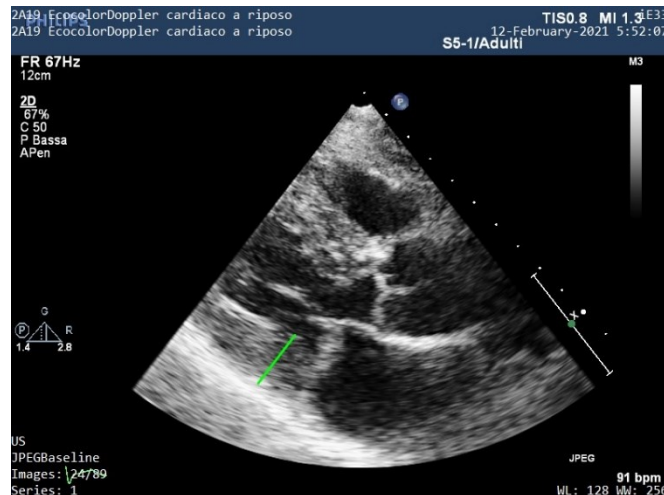
Lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro (*left ventricular wall thickness end-systole, LVWTs*) viene acquisito in corrispondenza del frame telesistolico, perpendicolarmente all'asse lungo del ventricolo stesso, a livello delle punte dei lembi mitralici [68].

A titolo esemplificativo si riporta in figura 4.15 lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Nello studio di Jaafar *et al.* vengono forniti i range di riferimento, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi allo spessore della parete infero-basale del ventricolo sinistro [68]. Quest'ultimo si considera normale se compreso fra 10 mm e 14 mm sia per gli uomini che per le donne.

Si riportano di seguito, in tabella 4.17, i valori medi dello spessore telesistolico della parete

infero-basale del ventricolo sinistro, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].



**Figura 4.15:** Esempio di acquisizione manuale dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Spessore telesistolico parete infero-basale (mm)
1	M	Si	$17.5 \pm 0.5$
2	F	Si	$16.7 \pm 1.0$
3	M	Si	$17.9 \pm 1.7$
4	M	Si	$18.4 \pm 1.1$
5	M	Si	$22.3 \pm 1.1$
6	F	No	$14.6 \pm 0.5$
7	F	No	$13.5 \pm 0.6$

**Tabella 4.17:** Acquisizione manuale dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

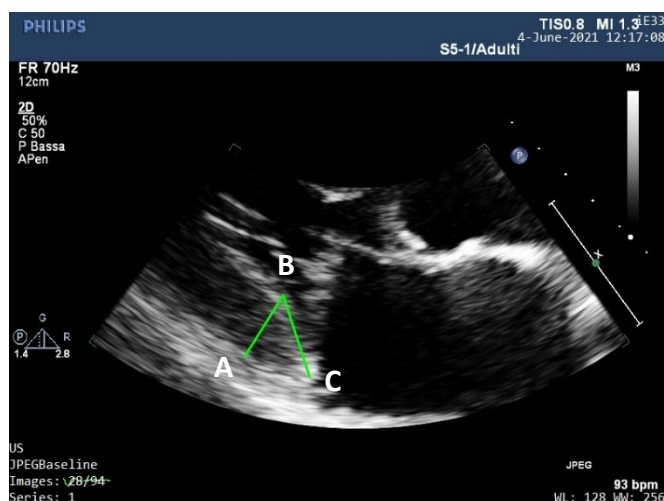
Dalla tabella 4.17 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un significativo incremento dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro che, in corrispondenza di ogni paziente, è al di fuori del range definito normale.

#### 4.5.2 L'Angolo MIRA

L'angolo *MIRA* (*mitral valve annulus to inferobasal wall rotation angle*) viene acquisito in

corrispondenza del frame telesistolico, come l'angolo compreso tra la linea perpendicolare all'asse lungo della parete posteriore del ventricolo sinistro (linea *AB* in figura 4.16), dal margine definito fra la parete posteriore ed il pericardio (punto *A* in figura 4.16) al margine definito fra la parete posteriore e la cavità ventricolare sinistra (punto *B* in figura 4.16), e la linea (linea *BC* in figura 4.16) che congiunge il punto in corrispondenza del margine definito fra la parete posteriore e la cavità ventricolare sinistra (punto *B* in figura 4.16) e il punto d'inserzione del lembo posteriore all'annulus posteriore mitralico (punto *C* in figura 4.16) [69]. In particolare, quest'angolo è stato ideato con l'obiettivo di valutare l'angolo di curling, in immagini di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale, in pazienti affetti da rigurgito degenerativo della valvola mitrale e successivamente sottoposti a riparazione chirurgica della valvola stessa [69]. Si è osservato un incremento significativo dell'angolo *MIRA* in seguito all'intervento di riparazione valvolare, suggerendo che il curling sistolico posteriore preoperatorio è stato risolto tramite la stabilizzazione del segmento posteriore dell'annulus valvolare, mediante un anello per anuloplastica, in quanto regione maggiormente coinvolta da tale anomalia morfo-funzionale dell'annulus mitralico.

A titolo esemplificativo si riporta di seguito, in figura 4.16, l'angolo *MIRA* acquisito manualmente, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, da un'immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.



**Figura 4.16:** Esempio di acquisizione manuale dell'angolo *MIRA* da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

Il range fisiologico relativo all'angolo *MIRA*, sia per soggetti di genere maschile che

di genere femminile, è compreso tra  $68^\circ$  e  $88^\circ$ ; tuttavia, come riportato dagli stessi autori dell'articolo, ulteriori studi risultano necessari per la definizione di un range normale maggiormente accurato ed affidabile [69].

Si riportano di seguito, in tabella 4.18, i valori medi dell'angolo *MIRA*, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Angolo <i>MIRA</i> ( $^\circ$ )
1	M	Si	$58.6 \pm 2.3$
2	F	Si	$50.8 \pm 1.3$
3	M	Si	$54.7 \pm 3.9$
4	M	Si	$59.6 \pm 2.6$
5	M	Si	$51.1 \pm 4.6$
6	F	No	$77.0 \pm 3.3$
7	F	No	$75.5 \pm 1.9$

**Tabella 4.18:** Acquisizione manuale dell'angolo *MIRA* da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

In accordo con quanto osservato dagli autori dell'articolo sopracitato, dalla tabella 4.18 soprariportata si osserva, in presenza di curling sistolico posteriore, un significativo decremento dell'angolo *MIRA* che, in corrispondenza di ogni paziente, è al di fuori del range definito normale. Tale riduzione angolo in presenza di curling sistolico, come descritto nel capitolo precedente, è dovuta principalmente all'eccessivo movimento del segmento posteriore dell'annulus mitralico sul miocardio adiacente.

## 4.6 L'Indice di Severità di Curling

L'indice di severità di curling (*curling severity index, CSI*) è un parametro adimensionale ideato e ampiamente descritto nel lavoro di tesi realizzato da Bergo [52], con l'obiettivo di quantificare la severità del curling sistolico posteriore a partire da immagini di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale.

In particolare, l'indice di severità di curling nasce da un'analisi di correlazione svolta tra le grandezze anatomiche in grado di valutare la funzionalità cardiaca in presenza del curling sistolico posteriore (elencate nei precedenti paragrafi) ed il parametro definito nello studio di Perazzolo Marra *et al.* e descritto nel precedente capitolo, in quanto unico parametro



sufficientemente trattato in letteratura per la valutazione quantitativa del curling sistolico posteriore [34]. Pertanto, nel lavoro di Bergo è stata acquisita manualmente la lunghezza del curling da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati, mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche. Successivamente, sono stati calcolati i coefficienti di correlazione di Pearson per ciascuna grandezza e sono state selezionate esclusivamente quelle caratterizzate da una correlazione elevata, o molto elevata, con la lunghezza del curling, riportate in tabella 4.19 a seguire [52].

Grandezza anatomica	Coefficiente di correlazione di Pearson
Diametro telediastolico ventricolo sinistro ( <i>LVIDd</i> )	0.70
Massa indicizzata ventricolo sinistro ( <i>LVmass/BSA</i> )	0.87
Diametro telesistolico atrio sinistro ( <i>LADs</i> )	0.57
Diametro telediastolico annulus mitralico ( <i>MADd</i> )	0.77
Spessore parete infero-basale ( <i>LVWTs</i> )	0.85
Angolo <i>MIRA</i>	0.95

**Tabella 4.19:** Indici di correlazione di Pearson tra la lunghezza del curling e le principali grandezze anatomiche in grado di delineare la funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore.

A partire dai coefficienti di correlazione di Pearson riportati in tabella 4.19 ed i range fisiologici ricavanti da letteratura, è stato poi possibile definire un coefficiente moltiplicativo per ciascuna grandezza. Inoltre, essendo i range di letteratura genere-specifici, è stato possibile definire una formula per il calcolo dell'indice di severità di curling sia per pazienti di genere maschile che per pazienti di genere femminile. Pertanto, nel lavoro di tesi di Bergo, l'indice di severità di curling è calcolato mediante la seguente espressione genere-specifica [52]:

$$\begin{aligned}
 CSI_{Male} = & \frac{2.59 \times LVIDd}{1000} + \frac{1.65 \times LVmass/BSA}{1000} + \frac{3.0 \times LADs}{1000} \\
 & + \frac{4.44 \times MADd}{1000} + \frac{12.86 \times LVWTs}{1000} + \frac{13.6}{MIRA}
 \end{aligned} \tag{4.9}$$

$$\begin{aligned}
 CSI_{Female} = & \frac{2.88 \times LVIDd}{1000} + \frac{2.0 \times \frac{LVmass}{BSA}}{1000} + \frac{3.15 \times LADs}{1000} \\
 & + \frac{5.0 \times MADd}{1000} + \frac{12.86 \times LVWTs}{1000} + \frac{13.6}{MIRA}
 \end{aligned} \quad (4.10)$$

dove  $LVIDd$  è il diametro telediastolico del ventricolo sinistro espresso in  $mm$ ,  $LVmass/BSA$  è la massa indicizzata del ventricolo sinistro espressa in  $g/m^2$ ,  $LADs$  è il diametro telesistolico dell'atrio sinistro espresso in  $mm$ ,  $MADd$  è il diametro telediastolico dell'annulus mitralico espresso in  $mm$ ,  $LVWTs$  è lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro espresso in  $mm$ ,  $MIRA$  è, per l'appunto, l'angolo  $MIRA$  espresso in gradi.

In particolare, considerando la suddivisione delle grandezze in base alla regione anatomica d'interesse, la formula per il calcolo del  $CSI$ , sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, è stata riscritta in forma più generica mediante la seguente espressione [52]:

$$CSI = \delta_{LV} + \delta_{LA} + \delta_{MA} + \delta_{IBW} \quad (4.11)$$

dove  $\delta_{LV}$  rappresenta il contributo dato dalle grandezze relative al ventricolo sinistro (i.e., il diametro telesistolico e la massa indicizzata),  $\delta_{LA}$  rappresenta il contributo dato dalle grandezze relative all'atrio sinistro (i.e., il diametro telesistolico),  $\delta_{MA}$  rappresenta il contributo dato dalle grandezze relative all'annulus mitralico (i.e., il diametro telediastolico),  $\delta_{IBW}$  rappresenta il contributo delle grandezze relative alla parete infero-basale del ventricolo sinistro (i.e., lo spessore telesistolico della parete infero-basale e l'angolo  $MIRA$ ).

Per concludere, nel medesimo lavoro di tesi, sono stati definiti i range di riferimento, riportati in tabella 4.20 a seguire, sia per soggetti di genere maschile che di genere femminile, relativi all'indice di severità di curling.

	<b>Range normale</b>	<b>Moderatamente anormale</b>	<b>Severamente anormale</b>
$CSI (ad)$	<0.95	0.95–1.15	>1.15

**Tabella 4.20:** Range di riferimento relativi all'indice di severità di curling.

Si riportano di seguito, in tabella 4.21, i valori medi dell'indice di severità di curling, acquisiti manualmente da quattro operatori diversi per ciascuno dei pazienti analizzati [52].

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Indice di severità di curling ( <i>ad</i> )
1	M	Si	1.07 ± 0.04
2	F	Si	1.22 ± 0.03
3	M	Si	1.00 ± 0.02
4	M	Si	1.04 ± 0.03
5	M	Si	1.15 ± 0.03
6	F	No	0.76 ± 0.03
7	F	No	0.87 ± 0.03

**Tabella 4.21:** Acquisizione manuale dell'indice di severità di curling da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).

Dall'osservazione della tabella 4.21 soprariportata, nel lavoro di Bergo si è concluso che tale indice fornisce valori coerenti con quanto è possibile osservare effettuando una valutazione preliminare qualitativa sulla presenza o meno di curling sistolico posteriore [52]. Non solo, ma è anche in grado di fornire una classificazione della severità del curling sistolico, distinguendo condizioni di moderata anormalità da condizioni di severa anormalità [52].



## Capitolo 5

# Implementazione di Algoritmi Semiautomatici

L'ecocardiografia è una modalità di imaging del cuore nota per essere una tecnica non invasiva, economica ed affidabile e, per questa serie di motivi, viene ampiamente utilizzata nella pratica clinica per la valutazione della funzionalità cardiovascolare e per la diagnosi medica. Tuttavia, questa tecnologia presenta numerose sfide, tra le quali la necessità, da parte dell'operatore, di possedere competenze tecniche significative per l'acquisizione e la successiva analisi dei dati. Queste complessità contribuiscono, su larga scala, alla variabilità intra- ed inter-operatore, con inevitabile impatto sull'interpretazione dei dati acquisiti. Per rispondere a queste esigenze, risulta pertanto di fondamentale importanza lo sviluppo di tecniche ed algoritmi semiautomatici per l'analisi di immagini ecocardiografiche.

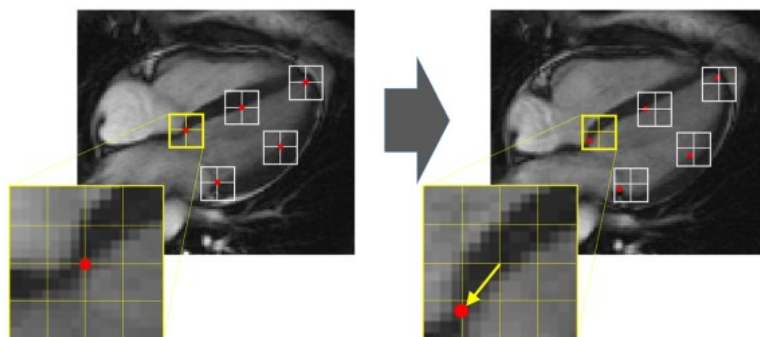
In questo capitolo, l'attenzione verrà posta sull'introduzione e la descrizione dettagliata di algoritmi semiautomatici, realizzati tramite il software *MatLab*, che permettono l'acquisizione delle grandezze descritte nel capitolo precedente, in grado di caratterizzare la funzionalità cardiaca in pazienti con curling sistolico posteriore. Successivamente, tali algoritmi verranno implementati all'interno di un'applicazione con lo scopo di facilitare, da un punto di vista pratico, l'acquisizione di tali grandezze da parte dell'operatore, così come la visualizzazione e l'analisi dei risultati ottenuti. Alla base del funzionamento degli algoritmi vi è la tecnologia del *tissue tracking* la quale, negli ultimi anni, sta prendendo sempre più piede nella valutazione non invasiva della funzionalità cardiaca, sia nella ricerca clinica che nella pratica clinica.

## 5.1 La Tecnologia del *Tissue Tracking*

La tecnologia del *tissue tracking* ricade all'interno di una categoria più ampia, ovvero quella dei metodi di elaborazione delle immagini, nota come flusso ottico (*optical flow*) [70]. In particolare, con flusso ottico si intende la modalità di percezione visiva del movimento degli oggetti elaborata comparando e valutando parametri quali la velocità o l'intensità luminosa. Infatti, analogamente al metodo del flusso ottico, anche alla base della tecnologia del *tissue tracking* vige il principio del riconoscimento di pattern di caratteristiche (o eventualmente di irregolarità) nelle immagini da tracciare, i quali vengono seguiti nei frame successivi di una data sequenza. Questo approccio può essere utilizzato nelle routine di acquisizione di immagini ecocardiografiche, così come nella risonanza magnetica cardiaca, e, negli ultimi anni, sta attirando l'interesse da parte di molti utenti, sia nella ricerca che nella clinica.

### 5.1.1 Principi di Funzionamento e Limitazioni

In generale, il principio su cui si basa la tecnologia del *tissue tracking* parte dalla creazione, all'interno dell'immagine corrispondente ad uno specifico frame d'interesse, di una o più finestre di ricerca relativamente piccole. Successivamente, procede con la ricerca del pattern in scala di grigi più simile a quello precedentemente identificato, in una finestra della medesima dimensione all'interno dell'immagine corrispondente al frame successivo ed in prossimità della finestra originale, come mostrato in figura 5.1 [70].



**Figura 5.1:** Esempificazione del principio di funzionamento della tecnologia del *tissue tracking* su immagini di risonanza magnetica cardiaca.

Di conseguenza, lo spostamento individuato fra i due pattern viene considerato come lo spostamento locale del tessuto. È necessario precisare che, nel caso in cui il pattern risulti collocato al di fuori dei limiti della finestra di ricerca, sarà necessario ricorrere ad una finestra

di dimensioni maggiori. Tuttavia, l'utilizzo di grandi finestre di ricerca potrebbe ridurre l'accuratezza dei risultati, poiché le somiglianze fra pattern vengono mediate su aree maggiori. D'altro canto, mentre una piccola finestra di ricerca potrebbe risultare inadatta per rilevare grandi spostamenti del tessuto, può sicuramente migliorare l'accuratezza nell'individuazione di piccoli spostamenti [71]. In cardiologia, ed in particolare nelle immagini di ecocardiografia transtoracica, le caratteristiche da tracciare devono necessariamente avere le dimensioni di qualche pixel per essere riconosciute, e di conseguenza le dimensioni delle finestre di ricerca devono essere almeno pari a  $8 \times 8$  pixel. Questa tipologia di immagini è infatti caratterizzata da una granulosità caratteristica che prende il nome di *speckle*, mostrata in figura 5.2. Quest'ultima è il risultato delle interferenze costruttive che si verificano all'interno di una cella risolutiva del trasduttore quando la sua interfaccia viene investita dagli echi prodotti da piccole disomogeneità adiacenti del tessuto in esame [72]. Lo *speckle* non è casuale, è anzi dipendente dalla regione del miocardio osservata. È stato infatti osservato che due immagini ecocardiografiche della medesima struttura, acquisite in tempi diversi, sono caratterizzate dalla medesima granulosità [73]. Pertanto, lo *speckle* rappresenta un marker tissutale che può essere utilizzato per stimare il movimento di una porzione di tessuto tra frame consecutivi.



**Figura 5.2:** Le immagini ecocardiografiche sono caratterizzate da una granulosità caratteristica, detta *speckle*, la quale dipende dalla regione del miocardio osservata.

Inoltre, la risoluzione temporale della modalità di acquisizione di immagini adottata risulta essere un parametro molto importante. Infatti, se troppo bassa, gli spostamenti più ampi necessiteranno, per essere individuati, di finestre di ricerca più grandi, con il rischio che i pattern locali possano risultare meno comparabili tra loro. Ne consegue che un'elevata risoluzione temporale deve essere però affiancata ad un'elevata risoluzione spaziale, in caso contrario gli spostamenti da un frame al successivo potrebbero risultare inferiori alla dimensione del pixel, e quindi troppo complessi da rilevare [74].

È doveroso sottolineare che la tecnologia del *tissue tracking* non rappresenta uno strumento di misura perfetto; essa è infatti caratterizzata da alcune limitazioni, delle quali l'operatore deve essere a conoscenza [70]. Tra le principali si menzionano le seguenti:

- l'assunzione che gli spostamenti apparentemente all'interno del piano o le deformazioni delle distribuzioni in scala di grigi corrispondano ad effettivi spostamenti o deformazioni del tessuto; tuttavia, ciò non è necessariamente vero. Per esempio, lo spostamento attraverso il piano di una forma a struttura elicoidale potrebbe essere erroneamente interpretato come una deformazione o uno spostamento all'interno del piano. D'altro canto, è comunque vero che il movimento registrato attraverso il piano, nella maggior parte delle regioni, è molto ridotto; infatti, ricorrendo al tracciamento tridimensionale non sono state riportate differenze sistematiche in questo senso [75] [76];
- l'assunzione che il miocardio venga considerato come un tessuto omogeneamente deformabile. Questo può non essere vero per tutte le regioni del cuore, come ad esempio a livello dello strato miocardico trabecolato; pertanto, una buona risoluzione spaziale risulta essere cruciale per cogliere le deformazioni di queste piccole strutture;
- la scarsa ripetibilità, a causa della quale si possono ottenere risultati fra loro notevolmente differenti in conseguenza a piccole differenze nella scelta dell'operatore. Tuttavia, la presenza di alcuni tratti distintivi nell'immagine ecocardiografica, come ad esempio una netta interfaccia fra il tessuto e le cavità oppure specifici punti ben delineati, incrementano significativamente la riproducibilità della misura;
- la presenza di piccoli errori durante la valutazione del movimento relativo del tessuto. In particolare, qualora le inesattezze fossero additive su più frame successivi, gli errori nello spostamento calcolato potrebbero pertanto accumularsi. Questa problematica può essere parzialmente corretta tenendo in considerazione il movimento periodico del tessuto cardiaco, e correggendo quindi l'errore accumulato su più frame consecutivi facendo l'assunzione che il tessuto ritorni nella medesima posizione con il ripetersi dei cicli cardiaci.

Pertanto, per migliorare l'affidabilità e la riproducibilità di tale strumento, si possono tenere in considerazione alcuni aspetti, tra i quali [70]:

- l'utilizzo di specifici piani ventricolari nei quali il tessuto cardiaco risulta ben visibile ed identificabile, in combinazione con una buona qualità d'immagine e con una sufficiente risoluzione spaziale e temporale;

la valutazione di variabili integrali come gli spostamenti e le deformazioni, le quali risultano



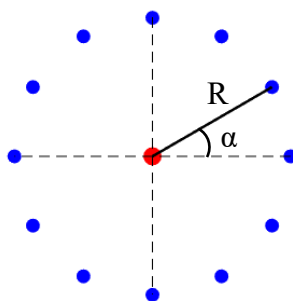
più affidabili rispetto alle variabili differenziali come le velocità e le velocità di deformazione, le quali richiedono un'interpretazione più prudente.

In conclusione, gli algoritmi di *tissue tracking* rappresentano uno strumento relativamente nuovo che, se utilizzato con la consapevolezza delle possibili limitazioni che inevitabilmente lo caratterizzano, può fornire ai medici informazioni quantitative e qualitative che possono diventare un valido supporto al processo diagnostico [70]. Inoltre, il suo corretto ed efficace utilizzo richiede la conoscenza dei principi alla base del suo funzionamento, in modo da interpretare adeguatamente i risultati ottenuti.

### 5.1.2 Calibrazione dello Strumento

Lo strumento *tissue tracker* è stato ampiamente utilizzato in questa tesi non solo per lo sviluppo degli algoritmi semiautomatici, ma anche per l'acquisizione semiautomatica di alcune semplici grandezze anatomiche (i.e., i diametri delle cavità cardiache), a loro volta necessarie per garantire il funzionamento degli algoritmi stessi. In riferimento a quanto sottolineato nel precedente paragrafo, con l'obiettivo di migliorare l'affidabilità dello strumento è stato necessario introdurre alcune correzioni.

La prima è stata introdotta con l'obiettivo di ridurre i piccoli errori nella valutazione del movimento del tessuto cardiaco all'interno di ciascun ciclo cardiaco che rappresenta, come anticipato nel paragrafo precedente, una delle principali limitazioni dello strumento. La soluzione implementata è rappresentata schematicamente in figura 5.3 a seguire.



**Figura 5.3:** Soluzione implementata per limitare gli errori nella valutazione del movimento intra-ciclo. Prevede la costruzione di una circonferenza di punti (in blu) attorno al punto selezionato dall'operatore (in rosso).

In particolare, prevede la costruzione di una circonferenza di punti (rappresentati in blu in

figura 5.3) attorno al punto selezionato dall'operatore (rappresentato in rosso in figura 5.3), in corrispondenza del frame iniziale. In questo modo, definendo una piccola nuvola di punti in prossimità di quello d'interesse, è possibile correggere l'eventuale errore del movimento associato al punto rosso, causato dal rumore dell'immagine, con il movimento dei punti blu. A questo scopo, sono state investigate e testate diverse possibili configurazioni della circonferenza di punti, elencate in tabella 5.1, e definite in funzione del raggio della circonferenza ( $R$  in figura 5.3) e all'angolo al centro ( $\alpha$  in figura 5.3), il quale determina a sua volta il numero di punti disposti attorno a quello selezionato.

Configurazione	Raggio ( <i>pixel</i> )	Angolo al centro ( $^{\circ}$ )	Numero totale punti
1	0	0	0
2	5	30	12 + 1
3	20	30	12 + 1
4	5	90	4 + 1
5	20	90	4 + 1

**Tabella 5.1:** Possibili configurazioni valutate per la creazione della circonferenza di punti, attorno a quello selezionato dall'operatore, con l'obiettivo di limitare gli errori nella valutazione del movimento intra-ciclo.

Com'è possibile osservare dalla tabella 5.1 soprariportata, la prima configurazione corrisponde allo strumento di per sé, senza l'introduzione di alcuna circonferenza di punti. Le restanti quattro configurazioni si basano invece sulle possibili combinazioni fra raggi piccoli ( $R = 5$  pixel) e raggi grandi ( $R = 20$  pixel), con angoli piccoli ( $\alpha = 30^{\circ}$ ) ed angoli grandi ( $\alpha = 90^{\circ}$ ).

Per valutare quantitativamente la soluzione migliore fra quelle proposte, è stata calcolata l'accuratezza dello strumento *tissue tracker* implementando ciascuna delle configurazioni per l'acquisizione del diametro del ventricolo sinistro, sia telediastolico che telesistolico, in riferimento a quello acquisito manualmente mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, rispettivamente in un paziente con curling sistolico posteriore e in un paziente sano selezionati casualmente fra quelli a disposizione [52]. Il diametro del ventricolo sinistro rappresenta infatti una delle grandezze di maggiore importanza poiché risulta cruciale nella determinazione dei frame telediastolico e telesistolico, necessari a loro volta per derivare tutte le altre grandezze anatomiche e funzionali d'interesse per la valutazione della funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore. Nello specifico, l'accuratezza dello strumento è stata calcolata mediante la seguente espressione:

$$\text{Accuratezza} = 100\% - \text{Tasso di Errore} \quad (5.1)$$

dove il tasso di errore è stato calcolato mediante la seguente formula:

$$\text{Tasso di Errore} = \frac{|\text{Valore misurato} - \text{Valore vero}|}{\text{Valore vero}} \times 100 \quad (5.2)$$

Si riporta di seguito, in tabella 5.2, l'accuratezza dello strumento, mediata su dieci misure eseguite per ciascuna configurazione proposta, nella valutazione del diametro del ventricolo sinistro telediastolico e telesistolico, in un paziente con curling sistolico posteriore e in un paziente sano.

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	Configurazione	Accuratezza (%)
1	M	Si	1	77.0 ± 2.1
			2	78.4 ± 2.0
			3	77.3 ± 1.8
			4	78.2 ± 2.1
			5	78.1 ± 1.6
7	F	No	1	92.9 ± 1.3
			2	93.6 ± 1.2
			3	91.3 ± 1.1
			4	93.3 ± 1.3
			5	92.8 ± 0.8

**Tabella 5.2:** Accuratezza media dello strumento tissue tracker nella valutazione del diametro del ventricolo sinistro in relazione a ciascuna configurazione proposta della circonferenza di punti, in un paziente con curling sistolico posteriore e in un paziente sano.

Come si evince osservando la tabella 5.2 soprariportata, la configurazione che si contraddistingue per la maggior accuratezza, sia nel paziente con curling sistolico posteriore che nel paziente sano, è la seconda, caratterizzata da un piccolo raggio della circonferenza ( $R = 5$  pixel) e un piccolo angolo al centro ( $\alpha = 30^\circ$ ). Tuttavia, è doveroso sottolineare che, pur essendo mediamente la configurazione migliore fra quelle proposte, l'accuratezza risulta in ogni caso molto prossima a quella delle rimanenti quattro.

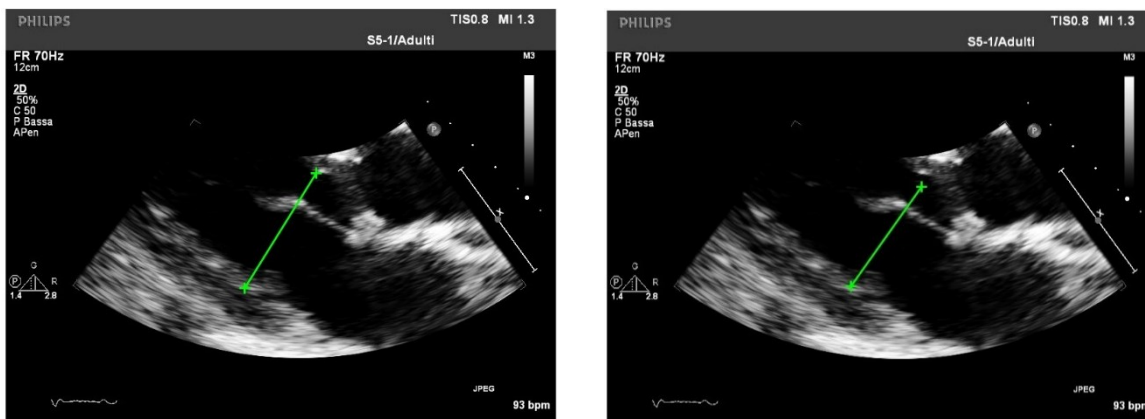
La seconda correzione è stata introdotta con l'obiettivo di limitare l'accumulo di errori nella valutazione del movimento del tessuto cardiaco con il susseguirsi dei cicli cardiaci. Pertanto,

come suggerito nel paragrafo precedente, è stata fatta l'assunzione che il tessuto cardiaco ritorni esattamente nella medesima posizione dopo ciascun ciclo cardiaco. Risulta dunque necessario conoscere il numero di frame che costituisce il singolo ciclo, calcolato mediante la seguente espressione:

$$iT = \frac{T}{dt} = \frac{60000/bpm}{dt} \quad (5.3)$$

dove  $T$  è la durata temporale del battito cardiaco espressa in  $ms$ ,  $dt$  è la durata temporale di ciascun frame (i.e., la risoluzione temporale dell'immagine) espressa in  $ms$ ,  $bpm$  è la frequenza cardiaca (i.e., il numero di battiti del cuore in un minuto) espressa in  $bpm$ .

In figura 5.4 viene riportato un confronto qualitativo tra il risultato ottenuto con e senza l'applicazione della correzione sopra definita. In particolare, viene raffigurato a titolo esemplificativo, per le ragioni già avanzate, il diametro del ventricolo sinistro in corrispondenza del frame iniziale del secondo ciclo cardiaco. In entrambi i casi, per permettere un confronto realistico, sono stati selezionati i medesimi estremi del ventricolo sinistro in corrispondenza del frame iniziale del primo ciclo cardiaco.



**Figura 5.4:** Confronto qualitativo tra il diametro del ventricolo sinistro, al frame iniziale del secondo ciclo cardiaco, acquisito con e senza l'implementazione della correzione che impone il ritorno del tessuto cardiaco nella medesima posizione dopo ogni ciclo cardiaco.

In riferimento alla figura 5.4 è possibile osservare che senza l'applicazione della correzione l'estremo superiore del diametro tende a spostarsi, in modo errato, verso l'interno della cavità ventricolare sinistra. Pertanto, la correzione implementata permette di ridurre parzialmente, già a partire dal secondo ciclo cardiaco, l'accumulo di piccoli errori nella valutazione degli spostamenti del tessuto i quali si verificano con il susseguirsi dei cicli cardiaci.

### 5.1.3 Acquisizione di Grandezze Anatomiche

Mediante l'utilizzo dello strumento *tissue tracker* descritto ampiamente nel corso dei paragrafi precedenti, è stato possibile acquisire alcune grandezze anatomiche utili non solo nel definire la funzionalità cardiaca in pazienti con curling sistolico posteriore, ma anche per garantire il funzionamento degli algoritmi semiautomatici. Nello specifico, tali grandezze sono:

- il diametro del ventricolo sinistro, telediastolico e telesistolico;
- il diametro dell'atrio sinistro, telediastolico e telesistolico;
- il diametro dell'annulus mitralico, telediastolico e telesistolico.

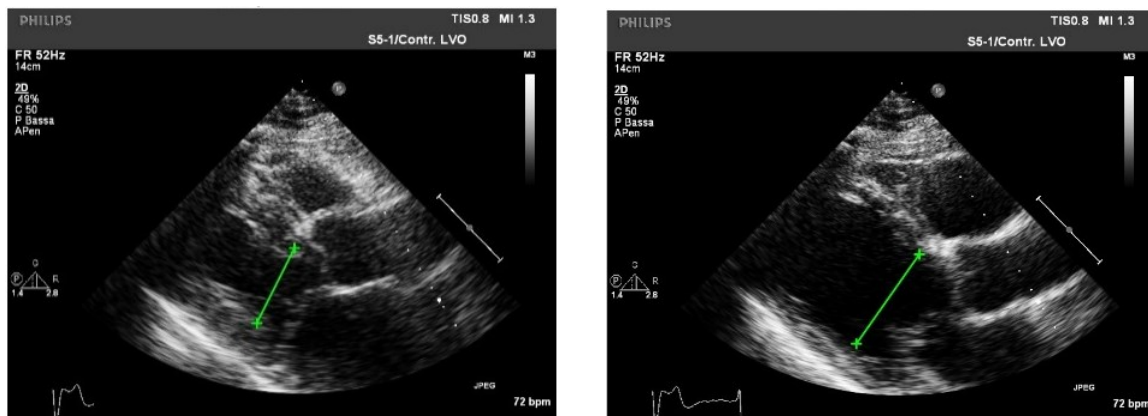
Tali diametri vengono acquisiti manualmente dall'operatore in corrispondenza del solo frame iniziale, in quanto viene successivamente tracciato il loro andamento nel corso del ciclo cardiaco in modo da ricavare il valore in corrispondenza dei frame d'interesse, ovvero il frame telediastolico e il frame telesistolico. Concettualmente, con tale strumento è possibile ricavare anche tutte le rimanenti grandezze anatomiche elencate e descritte nel capitolo precedente; tuttavia, ciò non è possibile a causa delle seguenti criticità:

- l'acquisizione di grandezze quali lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro (*PWd*), lo spessore del setto interventricolare (*IVSd*), lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro (*LVWTS*) e l'angolo *MIRA* può risultare estremamente complessa, in quanto, essendo parametri molto precisi poiché definiti in regioni anatomiche fortemente ristrette, piccoli errori di valutazione del movimento nel susseguirsi dei frame possono risultare in grandi errori nella determinazione di tali grandezze in corrispondenza dei frame d'interesse;
- l'acquisizione del perimetro atriale necessita la selezione, da parte dell'operatore, di un numero elevato di punti affinché si possa ottenere un valore sufficientemente accurato in corrispondenza dei frame d'interesse.

Pertanto, per individuare queste ulteriori grandezze, risulta necessaria l'implementazione di specifici algoritmi semiautomatici, descritti nei paragrafi successivi, che possano da un lato ovviare alla mancanza di precisione dello strumento *tissue tracker* nell'acquisizione di parametri in corrispondenza di regioni anatomiche ristrette, e dall'altro facilitare il compito dell'operatore, escludendolo dalla selezione di un numero eccessivo di punti.

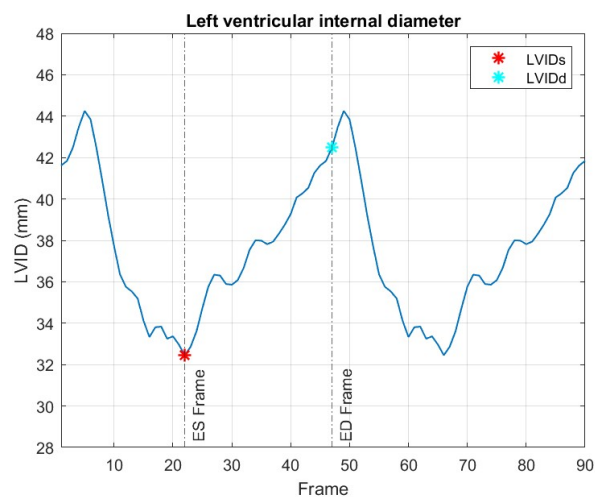
Il diametro del ventricolo sinistro viene selezionato dall'operatore, in corrispondenza del frame iniziale, come la distanza da bordo interno a bordo interno del ventricolo sinistro,

perpendicolarmente all'asse lungo del ventricolo stesso, a livello delle punte dei lembi mitralici [56]. In figura 5.5 vengono rappresentati, rispettivamente, il diametro telesistolico e il diametro telediastolico ottenuti mediante l'utilizzo dello strumento *tissue tracker*.



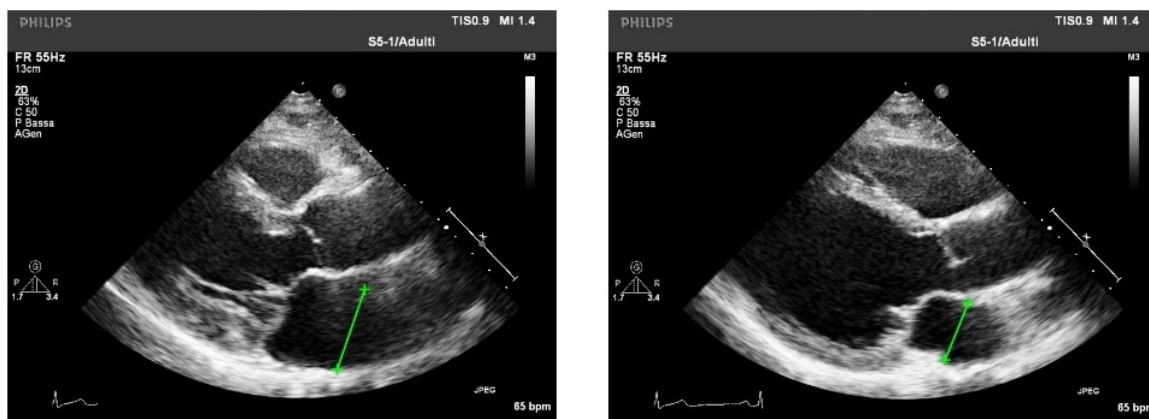
**Figura 5.5:** Acquisizione semiautomatica del diametro telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro mediante lo strumento *tissue tracker* (paziente con curling).

In figura 5.6 viene raffigurato l'andamento del diametro del ventricolo sinistro nel tempo, rappresentato mediante i frame. Questo tipo di raffigurazione permette di apprezzare il movimento periodico del ventricolo sinistro, il quale alterna una fase di rilassamento durante la diastole ventricolare con conseguente aumento del diametro interno, favorendo il riempimento di sangue ossigenato proveniente dall'atrio sinistro, ad una fase di contrazione durante la sistole ventricolare con conseguente diminuzione del diametro interno, permettendo il passaggio del sangue nell'aorta.



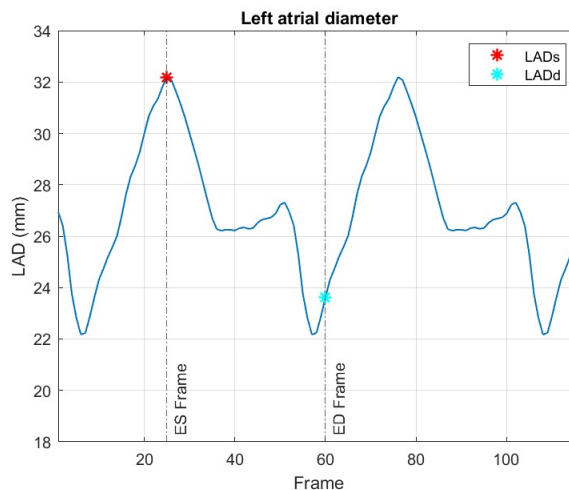
**Figura 5.6:** Andamento del diametro del ventricolo sinistro nel tempo, acquisito mediante lo strumento *tissue tracker*.

Il diametro dell'atrio sinistro viene selezionato dall'operatore, in corrispondenza del frame iniziale, come la distanza da bordo interno a bordo interno dell'atrio sinistro, perpendicolarmente all'asse lungo della parete posteriore dell'atrio stesso, a livello dei seni aortici [56]. In figura 5.7 vengono rappresentati, rispettivamente, il diametro telesistolico e il diametro telediastolico ottenuti mediante l'utilizzo dello strumento *tissue tracker*.



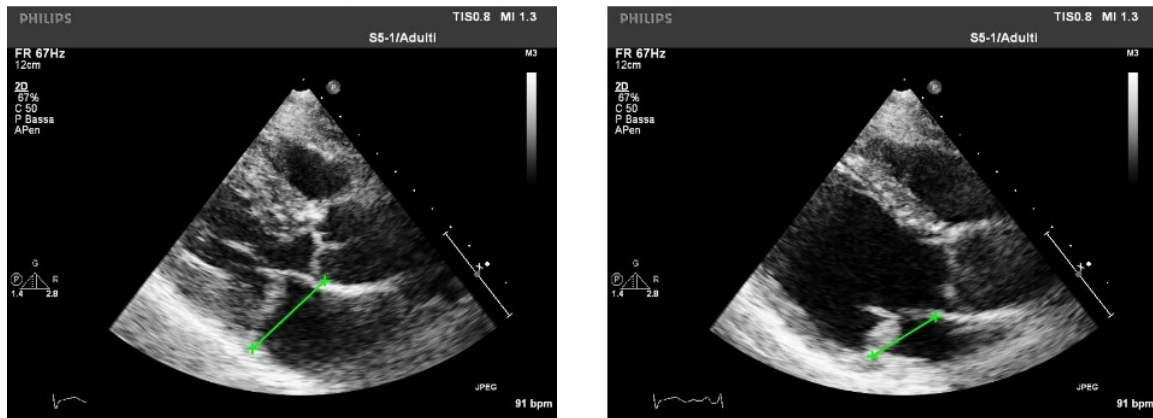
**Figura 5.7:** Acquisizione semiautomatica del diametro telesistolico e telediastolico dell'atrio sinistro mediante lo strumento *tissue tracker* (paziente con curling).

In figura 5.8 viene raffigurato l'andamento del diametro dell'atrio sinistro nel tempo, rappresentato mediante i frame. Questo tipo di rappresentazione permette di apprezzare il movimento periodico dell'atrio sinistro, il quale alterna una fase di rilassamento durante la diastasi atriale con conseguente aumento del diametro interno, favorendo il riempimento di sangue che defluisce lentamente nel ventricolo, ad una fase di contrazione durante la sistole atriale con diminuzione del diametro, favorendo il passaggio attivo del sangue nel ventricolo.



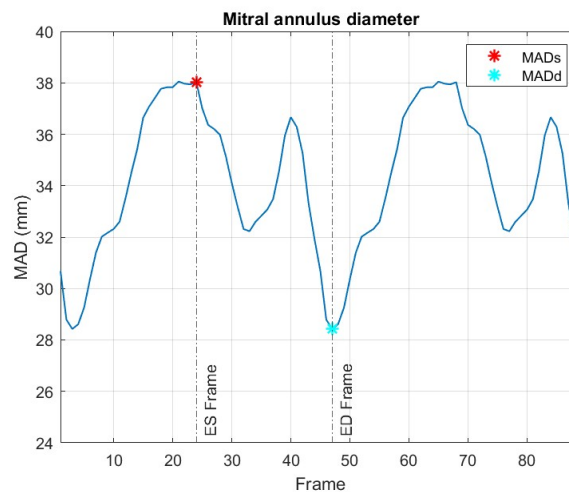
**Figura 5.8:** Andamento del diametro dell'atrio sinistro nel tempo, acquisito mediante lo strumento *tissue tracker*.

Il diametro dell'annulus mitralico viene selezionato dall'operatore, in corrispondenza del frame iniziale, come la distanza dal punto di inserzione del lembo posteriore alla parete ventricolare, al punto di inserzione del lembo anteriore alla tenda aorto-mitrale. In figura 5.9 vengono rappresentati, rispettivamente, il diametro telesistolico e il diametro telediastolico ottenuti mediante l'utilizzo dello strumento *tissue tracker*.



**Figura 5.9:** Acquisizione semiautomatica del diametro telesistolico e telediastolico dell'annulus mitralico mediante lo strumento *tissue tracker* (paziente con curling).

In figura 5.10 viene raffigurato l'andamento del diametro dell'annulus mitralico nel tempo, rappresentato mediante i frame. Questo tipo di raffigurazione permette di apprezzare il movimento periodico dell'annulus mitralico, ampiamente descritto all'interno del secondo capitolo, il quale risulta largamente influenzato dalle dinamiche di contrazione e di rilassamento della muscolatura atriale e ventricolare, così come dal movimento della radice aortica.



**Figura 5.10:** Andamento del diametro dell'annulus mitralico nel tempo, acquisito mediante lo strumento *tissue tracker*.



## 5.2 Gli Algoritmi Semiautomatici

L'obiettivo dei prossimi paragrafi è descrivere, in maniera dettagliata, gli algoritmi semiautomatici ideati per la valutazione della funzionalità cardiaca in pazienti con curling sistolico posteriore. Nello specifico, gli algoritmi consentono:

- l'identificazione dei frame telediastolico e telesistolico;
- l'identificazione degli spessori telediastolici, ovvero lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro e lo spessore del setto interventricolare;
- l'identificazione del perimetro atriale, e quindi dello strain atriale;
- l'identificazione dell'angolo *MIRA*, e quindi dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro.

Essendo per definizione degli algoritmi semiautomatici, necessitano dell'intervento da parte dell'operatore. In particolare, quest'ultimo dovrà selezionare in corrispondenza del frame iniziale gli estremi del diametro del ventricolo sinistro, dell'atrio sinistro e dell'annulus mitralico, per un totale di sei punti.

Inoltre, sfruttando la tecnologia del *tissue tracking* e gli algoritmi sopraelencati, sarà possibile sviluppare uno strumento che, in maniera semiautomatica, è in grado di acquisire tutte le grandezze anatomiche e funzionali necessarie al fine di valutare la funzionalità cardiaca di un paziente in presenza di curling sistolico posteriore.

### 5.2.1 L'Algoritmo di Identificazione dei Frame Telediastolico e Telesistolico

Il primo algoritmo implementato permette l'identificazione dei frame telediastolico (*end-diastolic frame, ED*) e del frame telesistolico (*end-systolic frame, ES*). Un'accurata individuazione di tali istanti temporali caratterizzanti il ciclo cardiaco risulta di estrema importanza al fine di ottenere tutte le grandezze anatomiche e funzionali necessarie a valutare la funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore.

In particolare, l'individuazione del frame telediastolico consente di ricavare le seguenti grandezze anatomiche: il diametro telediastolico del ventricolo sinistro; lo spessore telediastolico della parete posteriore del ventricolo sinistro; lo spessore telediastolico del setto interventricolare; il diametro telediastolico dell'atrio sinistro; il perimetro telediastolico dell'atrio sinistro e infine il diametro telediastolico dell'annulus mitralico. Invece,

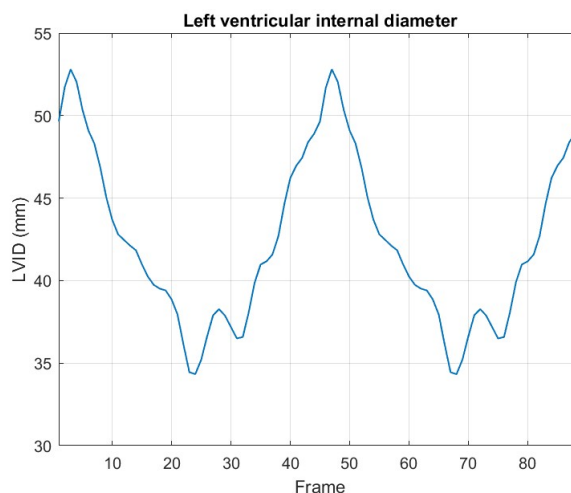
l'individuazione del frame telesistolico consente di ricavare le seguenti grandezze anatomiche: il diametro telesistolico del ventricolo sinistro; il diametro telesistolico dell'atrio sinistro; il perimetro telesistolico dell'atrio sinistro; il diametro telesistolico dell'annulus mitralico; l'angolo *MIRA* e infine lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro. Per concludere, note le grandezze sopraelencate, è possibile calcolare le rimanenti, nello specifico: lo spessore relativo di parete; la massa del ventricolo sinistro; la frazione di accorciamento; la frazione di eiezione; lo strain atriale e l'indice di severità di curling. Pertanto, un'individuazione accurata di tali istanti temporali risulta essere cruciale nell'ottica di ricavare valori di tali grandezze quanto più coerenti possibile con quelli che si possono acquisire manualmente, in modo tale da fornire una diagnosi affidabile e precisa sulla funzionalità cardiaca di un soggetto in presenza di curling sistolico posteriore.

L'algoritmo di identificazione dei frame telediastolico e telesistolico si basa a sua volta su due ulteriori algoritmi, descritti di seguito nel dettaglio. In particolare, dall'implementazione di ciascun algoritmo si ricavano i due frame d'interesse dai quali successivamente, tramite una media pesata, si ottengono i frame definitivi.

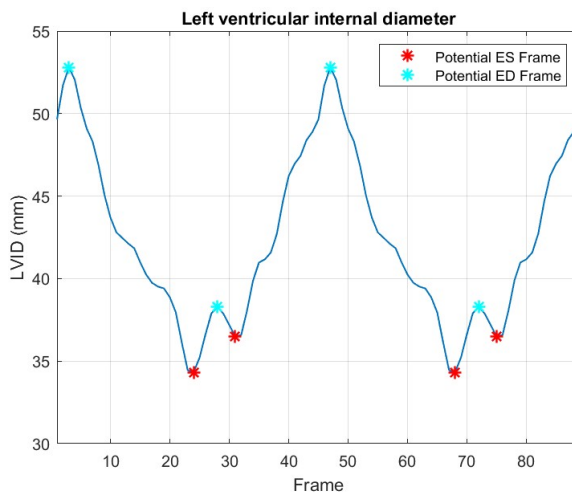
Il primo algoritmo di identificazione dei frame si basa sulla semplice valutazione della dimensione del diametro interno del ventricolo sinistro. Infatti, come descritto nel capitolo precedente, nella pratica clinica si è soliti individuare il frame telediastolico in corrispondenza del massimo volume del ventricolo sinistro, mentre il frame telesistolico in corrispondenza del minimo volume del ventricolo sinistro. Di conseguenza, il frame telediastolico corrisponde all'istante temporale nel ciclo cardiaco in cui il ventricolo sinistro è caratterizzato dal massimo diametro interno; viceversa, il frame telesistolico corrisponde all'istante temporale in cui il ventricolo sinistro è caratterizzato dal minimo diametro interno. I passaggi implementati per l'individuazione, tramite questo primo algoritmo, dei frame *ED* ed *ES* sono i seguenti:

- individuazione dell'andamento del diametro interno del ventricolo sinistro nel tempo, rappresentato in figura 5.11, utilizzando lo strumento *tissue tracker* a partire dalla selezione da parte dell'operatore dei due estremi del diametro del ventricolo sinistro in corrispondenza del frame iniziale, la cui modalità di acquisizione è già stata definita;
- identificazione dei punti di massimo e minimo locali (all'interno del software *MatLab* tramite le funzioni *islocalmax* e *islocalmin*, rispettivamente), rappresentati in figura 5.12, corrispondenti rispettivamente ai possibili frame telediastolico e telesistolico;
- imposizione di una distanza minima, lungo l'asse temporale, fra due massimi o minimi

consecutivi, pari all'80 % del numero di frame che costituisce l'intero ciclo cardiaco, in modo da non considerare eventuali punti della curva in corrispondenza di picchi, sia di massimo che di minimo, legati al rumore, come rappresentato in figura 5.13;



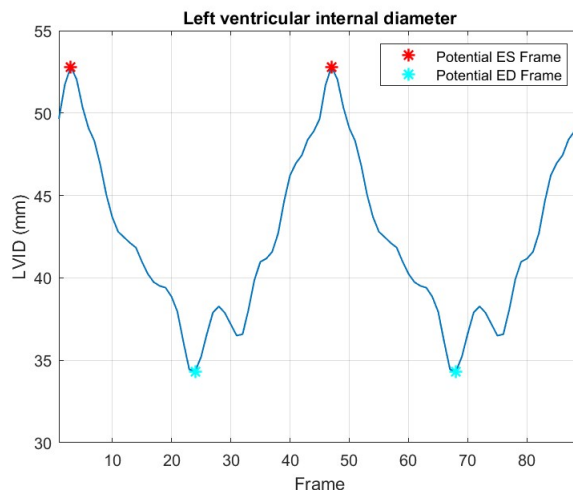
**Figura 5.11:** Andamento del diametro del ventricolo sinistro nel tempo.



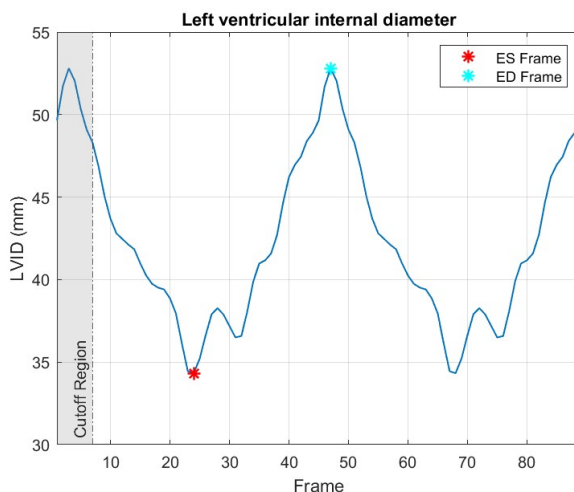
**Figura 5.12:** Identificazione dei punti di massimo e di minimo locali sulla curva relativa l'andamento del diametro del ventricolo sinistro nel tempo.

- imposizione di una soglia, pari all'incirca ad un quinto della durata del ciclo cardiaco, prima della quale scartare eventuali punti di massimo o minimo, come mostrato in figura 5.14, in modo da poter confrontare i frame acquisiti in modo semiautomatico con quelli acquisiti manualmente [52], per i quali è stato considerato, per motivi pratici, il frame telesistolico prima del frame telediastolico;

- acquisizione esclusivamente dei primi punti di massimo e minimo, rappresentati in figura 5.14, in modo da considerare solamente il primo ciclo cardiaco a disposizione. Pertanto, il primo punto di minimo corrisponde al frame telesistolico, mentre il primo punto di massimo corrisponde al frame telediastolico.



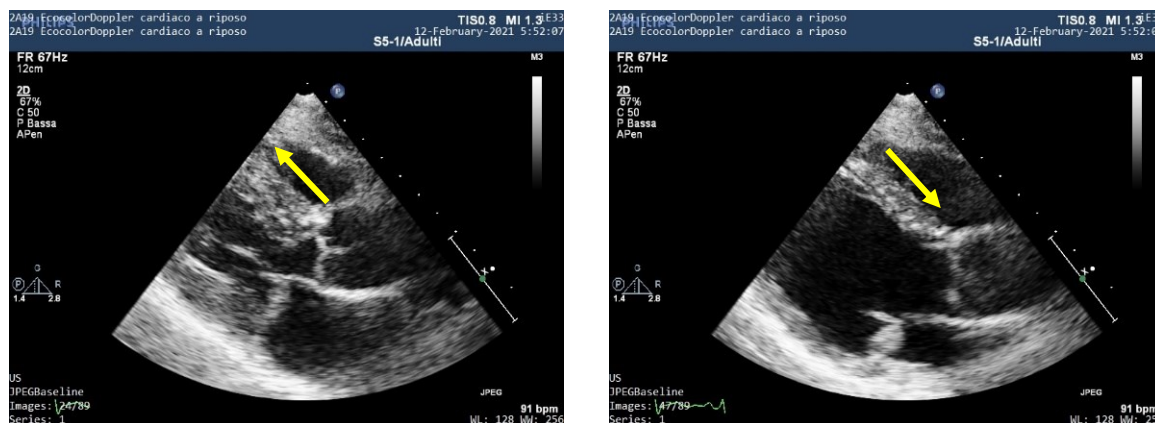
**Figura 5.13:** Imposizione di una distanza minima fra due massimi o minimi consecutivi.



**Figura 5.14:** Imposizione di una soglia entro cui scartare eventuali punti ed acquisizione del primo minimo e massimo, corrispondenti al frame telesistolico e al frame telediastolico, rispettivamente.

Il secondo algoritmo di identificazione dei frame si basa sulla valutazione della velocità del miocardio in corrispondenza del setto interventricolare. Infatti, durante la sistole il setto interventricolare si ispessisce e, come indicato in figura 5.15, si muove in direzione dell'apice del ventricolo sinistro dopo l'inizio della depolarizzazione elettrica seguita da un breve sussulto

proprio in corrispondenza del frame telesistolico [77]. Successivamente al frame *ES*, il setto interventricolare inverte il proprio moto e, durante la diastole, ritorna al suo spessore e posizione originale [77], come mostrato sempre in figura 5.15.

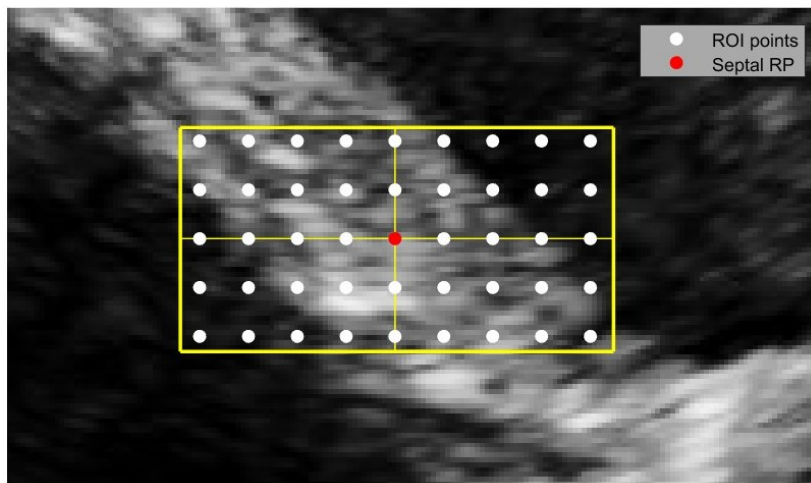


**Figura 5.15:** Principio alla base del funzionamento del secondo algoritmo per l'identificazione dei frame telediastolico e telesistolico. Il setto interventricolare esibisce un movimento verso l'apice del ventricolo sinistro in sistole e in direzione opposta in diastole.

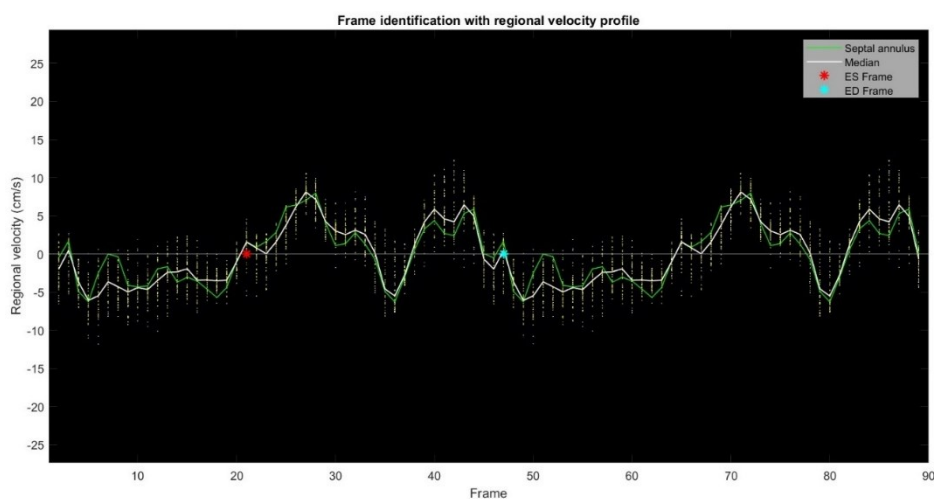
I passaggi implementati per l'individuazione, tramite questo secondo algoritmo, dei frame telediastolico e telesistolico sono i seguenti:

- individuazione dell'estremo del diametro del ventricolo sinistro selezionato dall'operatore al frame iniziale in corrispondenza del setto interventricolare e successivo posizionamento di un punto di riferimento (*reference point, RP*) in corrispondenza di questa regione d'interesse, indicato in rosso in figura 5.16;
- creazione, attorno al punto precedentemente posizionato, di una regione di interesse (*region of interest, ROI*), rappresentata in figura 5.16, costituita da un insieme di punti e che si sovrappongono al setto interventricolare;
- individuazione, in corrispondenza di ogni frame costituente il ciclo cardiaco, degli spostamenti associati a ciascun punto all'interno della *ROI* mediante l'utilizzo dello strumento *tissue tracker*;
- calcolo della sola componente orizzontale della velocità istantanea associata a ciascun punto, poiché, nel caso di immagini di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale, il movimento del miocardio a livello del setto interventricolare risulta prevalentemente diretto lungo tale direzione;
- individuazione dei frame d'interesse in corrispondenza dell'intersezione del profilo di velocità, ottenuto come mediana delle velocità istantanee dei singoli punti all'interno della

*ROI*, con l'asse orizzontale (per facilitare la ricerca dell'intersezione corretta, sono stati utilizzati i frame ottenuti al precedente algoritmo come guide per definire degli intervalli di ricerca più ristretti). Tali punti, rappresentati in figura 5.17, corrispondono agli istanti temporali in cui il miocardio inverte il proprio moto. La prima intersezione corrisponde pertanto al frame telesistolico, mentre la seconda intersezione corrisponde al frame telediastolico.



**Figura 5.16:** Regione di interesse definita in corrispondenza del setto interventricolare.



**Figura 5.17:** Profilo di velocità del setto interventricolare e individuazione delle intersezioni con l'asse orizzontale per l'identificazione del frame telesistolico e del frame telediastolico.

In conclusione, per ottenere il frame telediastolico ed il frame telesistolico definitivi, è stata fatta una media pesata dei frame ottenuti dall'applicazione di ciascun algoritmo, mediante le

seguenti espressioni:

$$ED = \alpha_{ED} \times ED_{LVID} + \beta_{ED} \times ED_{IVSv} \quad (5.4)$$

$$ES = \alpha_{ES} \times ES_{LVID} + \beta_{ES} \times ES_{IVSv} \quad (5.5)$$

dove  $ED_{LVID}$  è il frame telediastolico ricavato con il primo algoritmo,  $ED_{IVSv}$  è il frame telediastolico ricavato con il secondo algoritmo,  $ES_{LVID}$  è il frame telesistolico ricavato con il primo algoritmo,  $ES_{IVSv}$  è il frame telesistolico ricavato con il secondo algoritmo,  $\alpha_{ED}$ ,  $\beta_{ED}$ ,  $\alpha_{ES}$ ,  $\beta_{ES}$  sono dei coefficienti moltiplicativi ricavati da un'analisi di accuratezza.

Si riportano in tabella 5.3 i coefficienti moltiplicativi calcolati per ciascun paziente (indicizzato con la lettera  $i$ ), mediati su dieci acquisizioni totali (indicizzate con la lettera  $j$ ) ed ottenuti dalla valutazione delle differenze tra i frame telediastolici e telesistolici acquisiti tramite i due algoritmi sopra descritti ( $ED_{LVID,j}^i$ ,  $ED_{IVSv,j}^i$ ,  $ES_{LVID,j}^i$ ,  $ES_{IVSv,j}^i$ ) con quelli ottenuti manualmente mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche ( $ED_{manual}^i$ ,  $ES_{manual}^i$ ) [52]. Nello specifico, sono state utilizzate le seguenti espressioni matematiche:

$$\alpha_{ED}^i = 1 - \frac{\sum_{j=1}^{10} |ED_{manual}^i - ED_{LVID,j}^i|}{\sum_{j=1}^{10} |ED_{manual}^i - ED_{LVID,j}^i| + \sum_{j=1}^{10} |ED_{manual}^i - ED_{IVSv,j}^i|} \quad (5.6)$$

$$\beta_{ED}^i = 1 - \alpha_{ED}^i \quad (5.7)$$

$$\alpha_{ES}^i = 1 - \frac{\sum_{j=1}^{10} |ES_{manual}^i - ES_{LVID,j}^i|}{\sum_{j=1}^{10} |ES_{manual}^i - ES_{LVID,j}^i| + \sum_{j=1}^{10} |ES_{manual}^i - ES_{IVSv,j}^i|} \quad (5.8)$$

$$\beta_{ES}^i = 1 - \alpha_{ES}^i \quad (5.9)$$

Infine, calcolando la media aritmetica dei coefficienti relativi a ciascun paziente come indicato nelle formule a seguire, si sono ottenuti i coefficienti moltiplicativi complessivi riportati in tabella 5.4. Da questi ultimi sarà possibile ricavare il frame  $ED$  ed il frame  $ES$  finali utilizzando le formule 5.4 e 5.5, rispettivamente.

$$\alpha_{ED} = \frac{\sum_{i=1}^7 \alpha_{ED}^i}{7} = 1 - \beta_{ED} \quad (5.10)$$

$$\beta_{ED} = \frac{\sum_{i=1}^7 \beta_{ED}^i}{7} = 1 - \alpha_{ED} \quad (5.11)$$

$$\alpha_{ES} = \frac{\sum_{i=1}^7 \alpha_{ES}^i}{7} = 1 - \beta_{ES} \quad (5.12)$$

$$\beta_{ES} = \frac{\sum_{i=1}^7 \beta_{ES}^i}{7} = 1 - \alpha_{ES} \quad (5.13)$$

Paziente	Genere	Curling sistolico posteriore	$\alpha_{ED}^i$	$\beta_{ED}^i$	$\alpha_{ES}^i$	$\beta_{ES}^i$
1	M	Si	0.36	0.64	1.00	0.00
2	F	Si	0.76	0.24	0.89	0.11
3	M	Si	0.50	0.50	1.00	0.00
4	M	Si	0.34	0.66	0.26	0.74
5	M	Si	0.32	0.68	0.26	0.74
6	F	No	0.79	0.21	0.69	0.31
7	F	No	0.53	0.47	0.29	0.71

**Tabella 5.3:** Coefficienti moltiplicativi di ciascun paziente per l'identificazione del frame telediastolico e telesistolico come media pesata dei frame individuati da due algoritmi.

$\alpha_{ED}$	$\beta_{ED}$	$\alpha_{ES}$	$\beta_{ES}$
0.51	0.49	0.63	0.37

**Tabella 5.4:** Coefficienti moltiplicativi medi per l'identificazione del frame telediastolico e telesistolico come media pesata dei frame individuati da due algoritmi.

### 5.2.2 L'Algoritmo di Identificazione degli Spessori Telediastolici

Il secondo algoritmo implementato permette l'identificazione degli spessori telediastolici, ovvero lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro (*posterior wall thickness, PWd*) e lo spessore del setto interventricolare (*interventricular septum thickness, IVSd*). Un'accurata individuazione di tali spessori risulta di estrema importanza al fine di calcolare in maniera quanto più precisa possibile la massa del ventricolo sinistro (*left ventricular mass, LVmass*), la quale rappresenta un importante fattore di rischio e, soprattutto, un forte predittore di eventi cardiovascolari.

L'algoritmo di identificazione degli spessori telediastolici si basa sulla valutazione delle

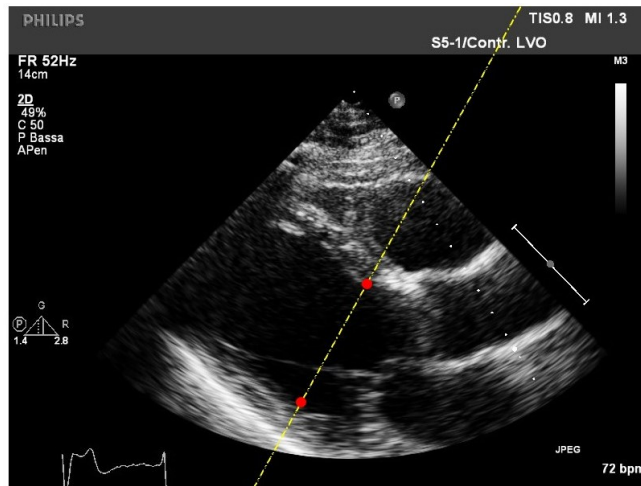


luminosità (i.e., tonalità di grigio) caratteristiche dei pixel costituenti un'immagine di ecocardiografia transtoracica ottenuta tramite il metodo *B-Mode* (*brightness mode*, o modulazione di luminosità). Infatti, con il suddetto metodo, gli echi vengono rappresentati in sequenza lungo una linea a seconda della loro distanza dalla sorgente (determinata sulla base del ritardo con cui ritornano alla sonda), e l'intensità, invece che tramite dei picchi, viene rappresentata in scala di grigi. Il bianco corrisponde alla massima intensità mentre il nero all'assenza di echi, le sfumature intermedie rappresentano i vari livelli intermedi di luminosità. Nello specifico, la serie di impulsi ricevuti da ogni singolo trasduttore viene successivamente trasformata sul monitor in una linea di punti luminosi. Mediante il movimento di un singolo trasduttore, o attraverso l'accoppiamento di più trasduttori, si genera un'immagine costituita da una serie di punti luminosi. Pertanto, il risultato finale consiste nella visualizzazione, in scala di grigi, del piano ventricolare in esame. In questo caso, l'identificazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro è possibile grazie alla variazione di luminosità osservabile tra la cavità ventricolare sinistra (luminosità media molto bassa) e il miocardio ventricolare (luminosità media intermedia) per un estremo dello spessore; e tra il miocardio ventricolare (luminosità media intermedia) e il pericardio (luminosità media molto alta), per l'altro estremo dello spessore. Analogamente, l'identificazione dello spessore del setto interventricolare è possibile grazie alla variazione di luminosità osservabile tra la cavità ventricolare sinistra (luminosità media molto bassa) e il setto interventricolare (luminosità media intermedia) per un estremo dello spessore; e tra il setto interventricolare (luminosità media intermedia) e la cavità ventricolare destra (luminosità media molto bassa), per l'altro estremo dello spessore. I passaggi implementati per l'individuazione, tramite questo secondo algoritmo, degli spessori telediastolici sono i seguenti:

- individuazione del frame telediastolico, mediante l'algoritmo descritto al paragrafo precedente, a partire dalla selezione da parte dell'operatore degli estremi del diametro del ventricolo sinistro in corrispondenza del frame iniziale, la cui modalità di acquisizione è già stata definita;
- tracciamento della retta, rappresentata in figura 5.18, passante per gli estremi del diametro del ventricolo sinistro al frame telediastolico. Si osservi che tale retta interseca entrambe le regioni d'interesse, ossia la parete posteriore e il setto interventricolare;

Si procede ora con l'identificazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro:

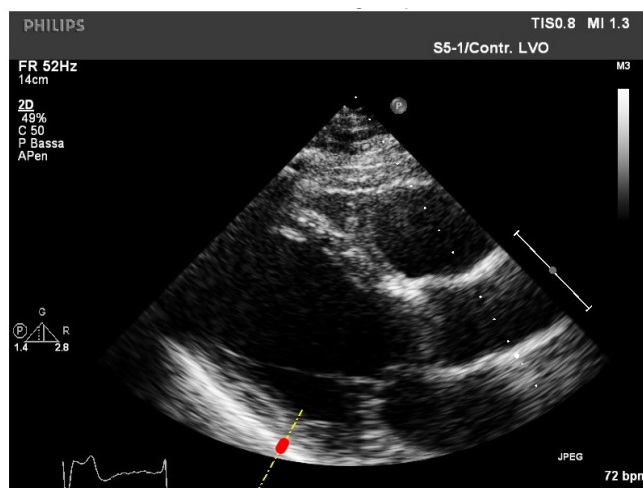
- identificazione delle luminosità dei pixel disposti lungo la retta precedentemente tracciata



**Figura 5.18:** Retta passante per gli estremi del diametro del ventricolo sinistro al frame telediastolico.

a partire dall'estremo inferiore del diametro del ventricolo sinistro, in direzione del pericardio;

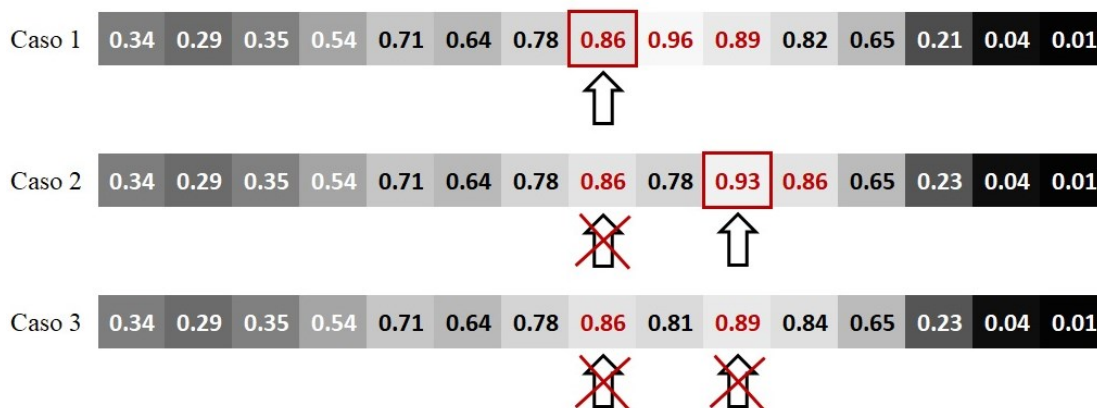
- imposizione di una soglia di luminosità, funzione della luminosità massima rilevata lungo la porzione di retta d'interesse, per individuare i pixel appartenenti alla regione più luminosa, ovvero il pericardio. Tra questi punti, evidenziati in figura 5.19, verrà identificato l'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro;



**Figura 5.19:** Identificazione dei pixel più luminosi in corrispondenza del pericardio per l'identificazione dell'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro.

- identificazione dell'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore, rappresentato in figura 5.21, in corrispondenza del primo pixel luminoso, fra quelli precedentemente identificati, seguito da un ulteriore pixel luminoso. Quest'ultima assunzione risulta

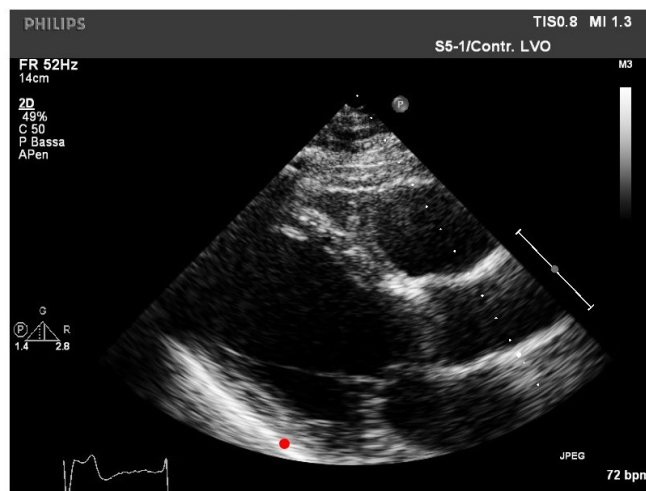
fondamentale, poiché non è raro incontrare pixel isolati all'interno del miocardio ventricolare con luminosità elevata, i quali verrebbero erroneamente selezionati come punti inferiori dello spessore della parete posteriore. In ogni caso, qualora fosse presente un piccolo gruppo di pixel molto luminosi all'interno del miocardio, lo spessore risultante risulterebbe estremamente ridotto; pertanto, in queste specifiche situazioni l'algoritmo segnala all'utente la presenza di un errore nella valutazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro. In riferimento alla rappresentazione schematica riportata in figura 5.20, vengono proposti i tre possibili casi riscontrabili nell'identificazione del punto in questione. È stata considerata, a titolo puramente esemplificativo, una soglia di luminosità pari a 0.85 (in particolare, la luminosità minima corrisponde al valore nullo mentre la luminosità massima corrisponde al valore unitario), e sono stati evidenziati in rosso i pixel aventi luminosità superiore a tale numero.



**Figura 5.20:** Esempi di funzionamento dell'algoritmo per l'identificazione dell'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore.

Nel *Caso 1*, l'algoritmo identifica come primo candidato il pixel indicato con la freccia, poiché caratterizzato da luminosità superiore alla soglia imposta. Quest'ultimo pixel sarà anche quello selezionato come estremo inferiore dello spessore della parete posteriore, in quanto seguito da un altro pixel con luminosità oltre la soglia. Invece, nel *Caso 2*, il primo pixel identificato è seguito da un punto con luminosità inferiore alla soglia; dunque, l'algoritmo lo esclude e considera come secondo candidato il primo pixel successivo con luminosità superiore alla soglia, indicato con la freccia non barrata. Quest'ultimo pixel sarà anche quello selezionato come estremo inferiore dello spessore della parete posteriore, in quanto seguito da un altro pixel con luminosità oltre la soglia. Infine, nel *Caso 3*, l'algoritmo non riuscirà a identificare l'estremo in questione, poiché nessun pixel con luminosità

superiore alla soglia è seguito da altro pixel sufficientemente luminoso; pertanto segnala all'utente la presenza di un errore nella valutazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro;



**Figura 5.21:** Identificazione dell'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.

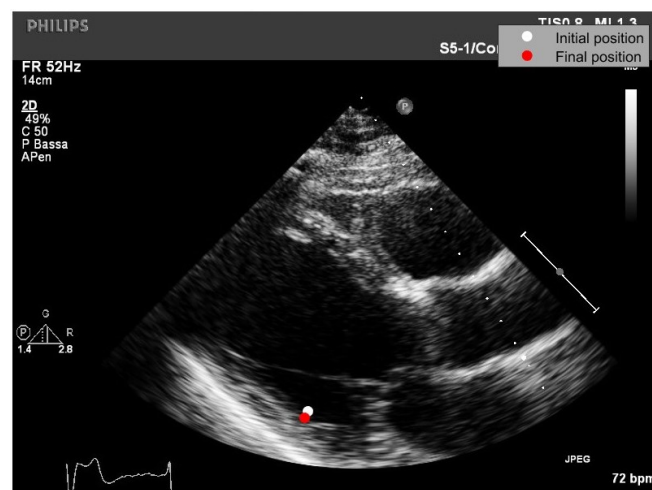
- applicazione di un'eventuale correzione alla posizione dell'estremo superiore dello spessore della parete posteriore (i.e., l'estremo inferiore del diametro del ventricolo sinistro), rappresentato in figura 5.23, a fronte di eventuali errori di valutazione da parte dello strumento *tissue tracker*. Il punto è localizzato in prossimità del margine che separa la cavità ventricolare sinistra dal miocardio; pertanto, in questo caso viene imposta una soglia di luminosità in funzione della luminosità minima rilevata lungo la medesima porzione di retta d'interesse adottata per l'identificazione dell'estremo inferiore della parete posteriore. In particolare, il valore di soglia viene determinato moltiplicando la luminosità minima rilevata per un fattore ricavato tramite un procedimento empirico iterativo eseguito sui pazienti a disposizione. Di conseguenza, l'algoritmo identificherà il punto in corrispondenza del primo pixel che supera tale soglia. In riferimento alla rappresentazione schematica riportata in figura 5.22, vengono proposti i tre possibili casi riscontrabili nell'identificazione del punto in questione. È stata considerata, a titolo puramente esemplificativo, una soglia di luminosità pari a 0.25, e sono stati evidenziati in rosso i pixel aventi luminosità superiore a tale numero.

Nel *Caso 1*, si ipotizza che lo strumento *tissue tracker* abbia identificato come estremo superiore il pixel indicato con la freccia, il quale si trova all'interno della cavità del ventricolo sinistro, essendo compreso in una regione con bassi livelli di luminosità. Poiché



**Figura 5.22:** Esempi di funzionamento dell'algoritmo per l'identificazione dell'estremo superiore dello spessore della parete posteriore.

caratterizzato da luminosità inferiore alla soglia imposta, non verrà selezionato dall'algoritmo, il quale si sposterà in direzione del miocardio fino all'individuazione del primo pixel con luminosità superiore a tale soglia. Quest'ultimo pixel sarà pertanto quello selezionato come estremo superiore dello spessore della parete posteriore. Nel *Caso 2*, si ipotizza che lo strumento *tissue tracker* selezioni correttamente l'estremo superiore, indicato con la freccia, il quale risulta localizzato esattamente fra la cavità ventricolare sinistra e il miocardio e caratterizzato da luminosità superiore alla soglia. Quest'ultimo pixel sarà pertanto quello selezionato come estremo superiore dello spessore della parete posteriore. Infine, nel *Caso 3*, si ipotizza che lo strumento *tissue tracker* abbia identificato come estremo superiore il pixel indicato con la freccia, il quale si trova all'interno miocardio ventricolare, essendo compreso in una regione con livelli di luminosità intermedi. Poiché



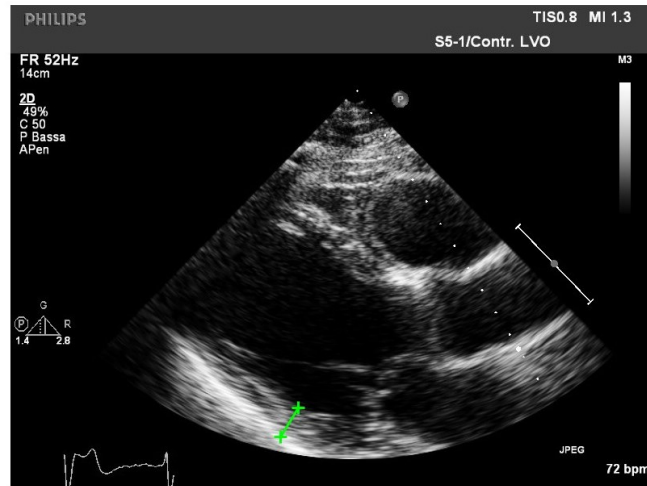
**Figura 5.23:** Identificazione dell'estremo superiore dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.

caratterizzato da luminosità superiore alla soglia imposta, rappresenta per l'algoritmo un possibile candidato; tuttavia, esso è preceduto, in direzione della cavità del ventricolo sinistro, da altri pixel con luminosità superiore alla soglia imposta. Di conseguenza, non verrà selezionato dall'algoritmo, il quale si sposterà appunto in direzione della cavità ventricolare fino all'individuazione dell'ultimo pixel con luminosità superiore a tale soglia. Quest'ultimo pixel sarà pertanto quello selezionato come estremo superiore dello spessore della parete posteriore;

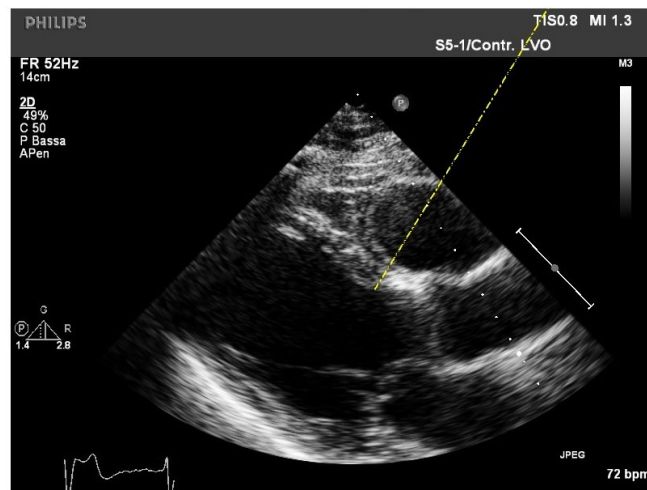
- calcolo dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro come distanza fra i due punti precedentemente identificati. Questo passaggio sarà possibile esclusivamente qualora vengano verificate contemporaneamente le seguenti condizioni. In primo luogo, l'algoritmo deve aver necessariamente individuato i due estremi della parete posteriore, altrimenti non sarà possibile in alcun modo calcolarne la distanza. Successivamente, l'algoritmo valuta la distanza tra i due estremi identificati ed in particolare se quest'ultima risulta essere realistica o meno in relazione ai range di riferimento forniti dall'*American Society of Echocardiography*. Ciò significa che, se quest'ultima risulta estremamente piccola o, al contrario, estremamente grande, l'algoritmo segnala all'utente la presenza di un errore nella valutazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro. Come detto, questi casi, seppur rari, sono dovuti o a piccoli aggregati di pixel molto luminosi all'interno del miocardio ventricolare i quali inducono l'algoritmo alla selezione di un estremo inferiore errato, oppure a singoli pixel sufficientemente luminosi all'interno della cavità del ventricolo sinistro i quali inducono l'algoritmo alla selezione di un estremo superiore errato. Nel caso in cui tali condizioni sopra riportate fossero soddisfatte, l'algoritmo restituisce all'utente lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro sia graficamente, come rappresentato in figura 5.24, che numericamente.

Si procede ora con l'identificazione dello spessore del setto interventricolare:

- identificazione delle luminosità dei pixel disposti lungo la medesima retta tracciata per il caso precedente a partire però dall'estremo superiore del diametro del ventricolo sinistro in direzione del ventricolo destro, come rappresentato in figura 5.25;
- suddivisione di tale semiretta in tanti piccoli sottogruppi di pixel e successiva individuazione delle luminosità medie per ciascuno di essi. In particolare, volendo identificare ora l'estremo superiore del setto interventricolare, per non considerare erroneamente punti in corrispondenza della regione in prossimità del punto inferiore dello spessore del setto, sono stati scartati i primi pixel;



**Figura 5.24:** Spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro identificato mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.



**Figura 5.25:** Semiretta per l'identificazione dell'estremo inferiore del setto interventricolare.

- calcolo delle differenze di luminosità fra ciascun sottogruppo di pixel ed il successivo;
- identificazione dell'estremo superiore del setto interventricolare, rappresentato in figura 5.27, in corrispondenza del pixel con luminosità del sottogruppo di appartenenza inferiore ad una certa soglia e compreso tra i due sottogruppi con la differenza di luminosità maggiore. L'algoritmo in questione si differenzia rispetto a quello per l'identificazione dello spessore della parete posteriore; infatti, mentre il precedente algoritmo si basava sull'identificazione di singoli pixel molto luminosi, in questo caso è necessario ragionare sulle luminosità medie di gruppi ravvicinati di pixel poiché, in corrispondenza del setto interventricolare, non è raro osservare la presenza alternata di gruppi di pixel con luminosità

bassa a gruppi di pixel con luminosità intermedia o elevata. In riferimento alla rappresentazione schematica riportata in figura 5.26, vengono proposti i due possibili casi riscontrabili nell'identificazione del punto in questione. È stata considerata, a titolo puramente esemplificativo, una soglia di luminosità pari a 0.35.

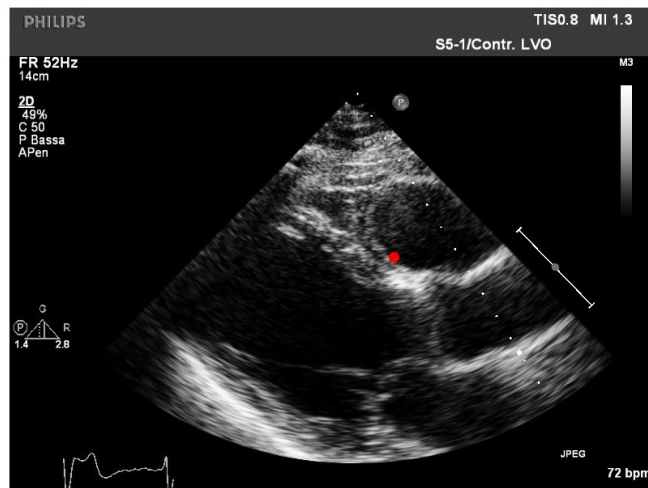


**Figura 5.26:** Esempi di funzionamento dell'algoritmo per l'identificazione dell'estremo superiore dello spessore del setto interventricolare.

Nel *Caso 1*, l'algoritmo identifica come primo candidato il pixel terminale del sottogruppo indicato con la freccia, poiché tale pixel è compreso fra i due sottogruppi con la massima differenza di luminosità. Inoltre, tale pixel appartiene ad un sottogruppo la cui luminosità media risulta inferiore alla soglia imposta; pertanto, sarà il punto selezionato come estremo superiore dello spessore del setto interventricolare. Invece, nel *Caso 2*, il primo pixel identificato in corrispondenza dei due sottogruppi con la massima differenza di luminosità appartiene ad un sottogruppo la cui luminosità media risulta superiore alla soglia; dunque, l'algoritmo lo esclude e considera come secondo candidato il pixel in corrispondenza dei due sottogruppi con la seconda differenza di luminosità più elevata, indicato con la freccia non barrata. Avendo il sottogruppo di appartenenza di tale pixel una luminosità media inferiore alla soglia imposta, sarà dunque il punto selezionato come estremo superiore dello spessore del setto interventricolare.

- applicazione di un'eventuale correzione alla posizione dell'estremo inferiore dello spessore del setto interventricolare (i.e., l'estremo superiore del diametro del ventricolo sinistro),

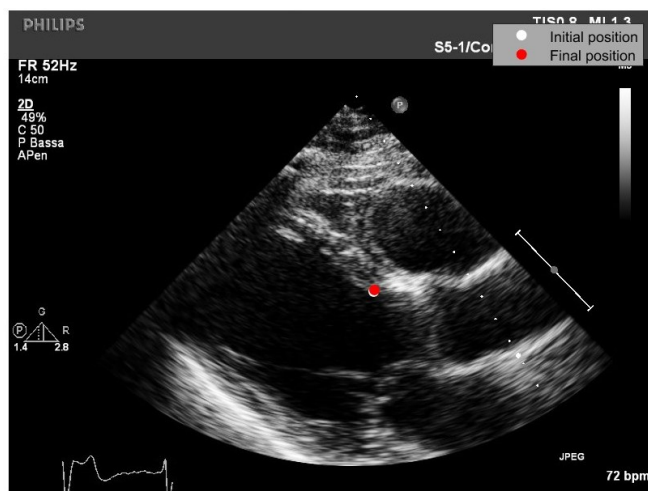




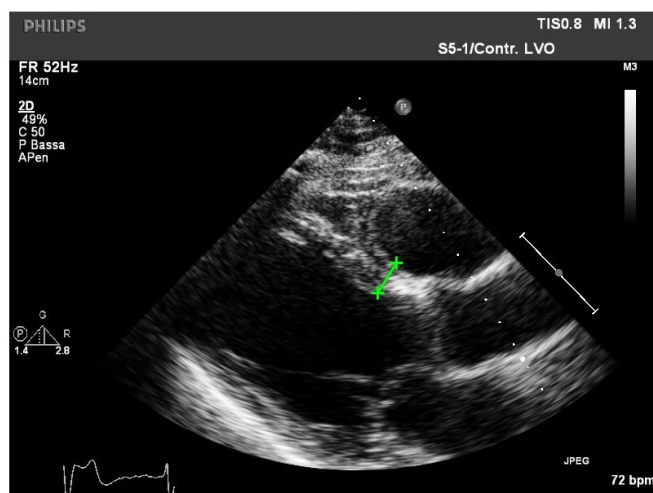
**Figura 5.27:** Identificazione dell'estremo superiore dello spessore del setto interventricolare mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.

rappresentato in figura 5.28, a fronte di eventuali errori di valutazione da parte dello strumento *tissue tracker*. Il punto è localizzato in prossimità del margine che separa la cavità ventricolare sinistra dal setto interventricolare; pertanto, in questo caso viene imposta una soglia di luminosità in funzione della luminosità minima rilevata tra i pixel precedentemente scartati dalla porzione di retta adottata per l'individuazione dell'estremo superiore. In particolare, il valore di soglia viene determinato moltiplicando la luminosità minima rilevata per un fattore ricavato tramite un procedimento empirico iterativo eseguito sui pazienti a disposizione. Pertanto, l'algoritmo identificherà il punto d'interesse in corrispondenza del primo pixel che supera tale soglia. I tre possibili casi riscontrabili nell'identificazione del punto in questione sono i medesimi descritti precedentemente per la correzione della posizione dell'estremo superiore dello spessore della parete posteriore, riportati schematicamente in figura 5.22;

- calcolo dello spessore del setto interventricolare come distanza fra i due punti precedentemente identificati. Questo passaggio sarà possibile esclusivamente qualora vengano verificate le medesime condizioni descritte nel caso dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro. In primo luogo, l'algoritmo deve aver necessariamente individuato i due estremi del setto, altrimenti non sarà possibile in alcun modo calcolarne la distanza. Successivamente, l'algoritmo valuta la distanza tra i due estremi identificati ed in particolare se quest'ultima risulta essere realistica o meno. Nel caso in cui tali condizioni fossero soddisfatte, l'algoritmo restituisce all'utente lo spessore del setto interventricolare sia graficamente, come rappresentato in figura 5.29, che numericamente.



**Figura 5.28:** Identificazione dell'estremo inferiore dello spessore del setto interventricolare mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.



**Figura 5.29:** Spessore del setto interventricolare identificato mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.

### 5.2.3 L'Algoritmo di Identificazione del Perimetro Atriale

Il terzo algoritmo implementato permette l'identificazione del perimetro atriale, nello specifico il perimetro telediastolico dell'atrio sinistro (*left atrial perimeter end-diastole, LAPd*) e il perimetro telesistolico dell'atrio sinistro (*left atrial perimeter end-systole, LAPs*). Un'accurata individuazione del perimetro atriale risulta di estrema importanza al fine di calcolare in maniera quanto più accurata possibile lo strain atriale (*left atrial strain, LAS*), il quale rappresenta la misura della deformazione del miocardio atriale durante il ciclo cardiaco.

L'algoritmo di identificazione del perimetro dell'atrio sinistro si basa sul metodo dei contorni attivi (*active contour*). I contorni attivi vennero introdotti per la prima volta nel 1987 in un lavoro di Kass *et al.*. Essi costituiscono un potente approccio, modello-dipendente, per la segmentazione e l'analisi di immagini di strutture anatomiche, includendo sia i vincoli forniti dai dati dell'immagine, sia l'informazione nota a priori sulla posizione, misura e forma dell'oggetto d'interesse. Effettuare la segmentazione di oggetti da immagini biomedicali e ricostruirne una loro rappresentazione geometrica compatta è una sfida difficile, a causa della limitatezza dei dati, il rumore, la variabilità e la complessità delle forme anatomiche d'interesse, in questo caso specifico l'atrio sinistro. L'idea alla base dei contorni attivi prende spunto dai corpi elastici che rispondono naturalmente a forze e vincoli ad essi applicati, e ai quali sono associate funzioni di energia di deformazione. In particolare, si fa evolvere una curva, soggetta a vincoli dettati dalle caratteristiche degli oggetti da individuare, deformandola da una configurazione iniziale fino al raggiungimento dei contorni degli oggetti, come rappresentato a titolo esemplificativo in figura 5.30.



**Figura 5.30:** Esempio di applicazione del metodo dei contorni attivi.

I contorni attivi possono essere rappresentati in maniera esplicita attraverso curve parametriche ad energia minima, note come *snake*. La curva parametrica  $c$  è contenuta nel piano  $(x, y)$  dell'immagine di partenza ed è così definita:

$$c(s) = (x(s), y(s)) \quad (5.14)$$

dove  $x(s)$  e  $y(s)$  sono le coordinate lungo il contorno ed  $s = [0, 1]$  è il dominio parametrico. Alla curva parametrica  $c$  viene associato un funzionale energetico, che dipende dalla sua forma e posizione nell'immagine, così definito:

$$E_{Snake}(c(s)) = \int_0^1 (E_{int} + E_{ext}) ds \quad (5.15)$$

In particolare,  $E_{int}$  è l'energia di deformazione interna dello *snake* che caratterizza la sua estensibilità e flessibilità, e può essere espressa come segue:

$$E_{int}(c(s)) = \alpha(s) \left| \frac{\partial c(s)}{\partial s} \right|^2 + \beta(s) \left| \frac{\partial^2 c(s)}{\partial s^2} \right|^2 \quad (5.16)$$

dove il primo termine è dovuto alle forze interne di tensione e definisce il comportamento elastico dello *snake*, mentre il secondo esprime la sua rigidità, ovvero la resistenza ai piegamenti. I parametri  $\alpha(s)$  e  $\beta(s)$  intervengono sull'allungamento e la flessione della curva. Un aspetto fondamentale che caratterizza le forze interne è che permettono di estrarre i contorni anche in mancanza di dati, situazione tipica nel caso di immagini di ecocardiografia transtoracica in cui la granulosità caratteristica, detta *speckle*, genera delle disomogeneità nel tessuto in esame.

Invece,  $E_{ext}$  è una funzione potenziale esterna  $P(x, y)$  che dipende dall'immagine e dai vincoli esterni e guida lo *snake* verso determinate caratteristiche; ad esempio, per attirarlo verso i contorni degli oggetti dove il gradiente è molto elevato si può utilizzare:

$$P(x, y) = -\lambda |\nabla(G_\sigma(x, y) * I(x, y))| \quad (5.17)$$

ovvero il gradiente della convoluzione tra un filtro gaussiano e l'immagine, regolato in ampiezza attraverso il fattore  $\lambda$ .

I termini delle energie sono definiti in modo che un buon fit tra la posizione finale del contorno attivo e l'oggetto da segmentare nell'immagine porti ad un minimo del funzionale  $E_{Snake}(c(s))$ ; quindi, il problema della segmentazione di oggetti con i contorni attivi si riduce ad un problema di minimizzazione dell'energia. Ad esempio, una curva  $c(s)$  che minimizza il funzionale  $E_{Snake}(c(s))$  deve soddisfare l'equazione di Eulero-Lagrange:

$$-\frac{\partial}{\partial s} \left( \alpha(s) \frac{\partial c}{\partial s} \right) + \frac{\partial^2}{\partial s^2} \left( \beta(s) \frac{\partial^2 c}{\partial s^2} \right) + \nabla E_{ext}(c(s)) = 0 \quad (5.18)$$

la quale descrive il bilancio di forze interne ed esterne dello *snake* quando il contorno raggiunge

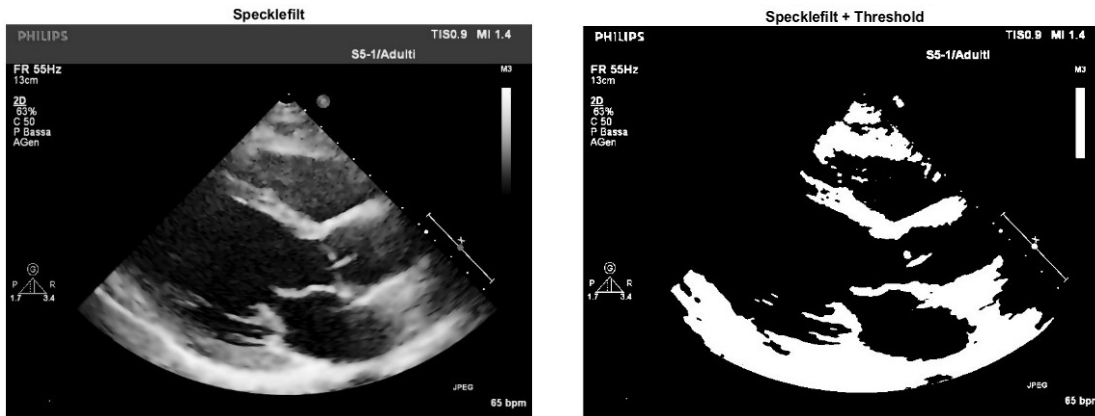
uno stato di equilibrio. In generale, questa equazione differenziale alle derivate parziali si risolve con metodi numerici fino al contorno desiderato.

Inoltre, un aspetto cruciale da considerare per l'applicazione in questione è che il metodo degli *snake* deve essere inizializzato in prossimità dell'oggetto d'interesse ed inoltre ha il difetto di mostrare qualche difficoltà con strutture di forma complessa.

Facendo riferimento degli aspetti teorici su cui si basa il metodo dei contorni attivi, preliminarmente all'implementazione dell'algoritmo di identificazione del perimetro atriale, è stato necessario elaborare le immagini a disposizione in modo da rendere più accurata possibile la successiva individuazione del perimetro stesso. Le principali limitazioni delle immagini adottate sono legate alla tecnica di acquisizione utilizzata, ovvero l'ecocardiografia transtoracica. Come ampiamente discusso ad inizio capitolo, questa tipologia di immagini biomedicali è caratterizzata da una granulosità caratteristica che prende il nome di *speckle*, la quale, pur rappresentando un marker tissutale che può essere utilizzato per stimare più agevolmente il movimento del tessuto mediante gli strumenti di *tissue tracking*, costituisce tuttavia un problema qualora si vogliano utilizzare i metodi dei contorni attivi. Pertanto, per limitare quanto possibile tale criticità, è stato utilizzato un filtro apposito per la rimozione della granulosità caratteristica delle immagini ecocardiografiche (all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *specklefilt*). Inoltre, come descritto precedentemente, i contorni attivi si basano in particolare sul concetto di energia esterna, la quale dipende, come detto, dalle caratteristiche dell'immagine. Il funzionale che descrive l'energia esterna è definito in modo che maggiore risulta il gradiente minore sarà questo contributo energetico, poiché l'obiettivo è la minimizzazione di tale energia esterna tramite una funzione costo. In questo modo, lo *snake* cercherà di posizionarsi in corrispondenza delle regioni caratterizzate da un elevato gradiente, in altre parole in corrispondenza dei contorni. Pertanto, è stata applicata all'immagine filtrata un'operazione di sogliatura (*thresholding*) con lo scopo di aumentare il contrasto delle pareti cardiache, quindi il gradiente fra cavità e pareti, ottenendo conseguentemente un'immagine binaria, formata dai soli valori zero e uno. In figura 5.31 si riassumono i passaggi implementati nell'elaborazione dell'immagine, in corrispondenza del frame iniziale.

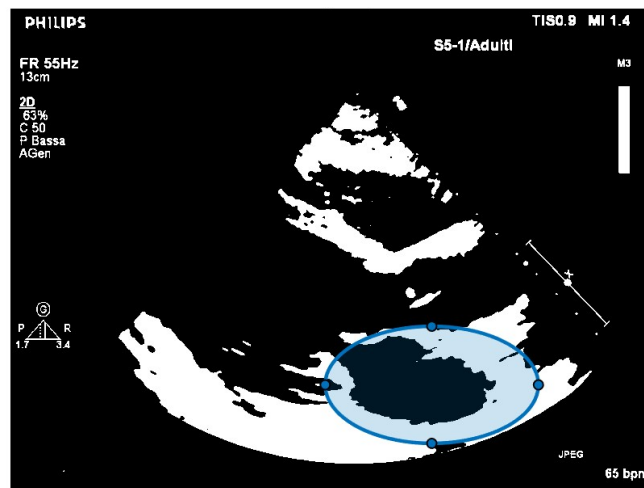
Conclusa l'elaborazione delle immagini, i passaggi implementati per l'individuazione del perimetro atriale sono i seguenti:

- creazione di una curva parametrica ellittica in prossimità dell'atrio sinistro, rappresentata in figura 5.32, a partire dalla selezione da parte dell'operatore degli estremi del diametro dell'atrio sinistro e dell'annulus mitralico in corrispondenza del frame iniziale, le cui



**Figura 5.31:** Elaborazione di un'immagine di ecocardiografia per l'utilizzo dei contorni attivi.

modalità di acquisizione sono già state definite. Inoltre, per ottenere risultati accurati e soprattutto in maniera più rapida, è stata definita quanto più vicina possibile ai contorni della regione da segmentare, ovvero l'atrio sinistro, ma situata all'esterno di questi ultimi;

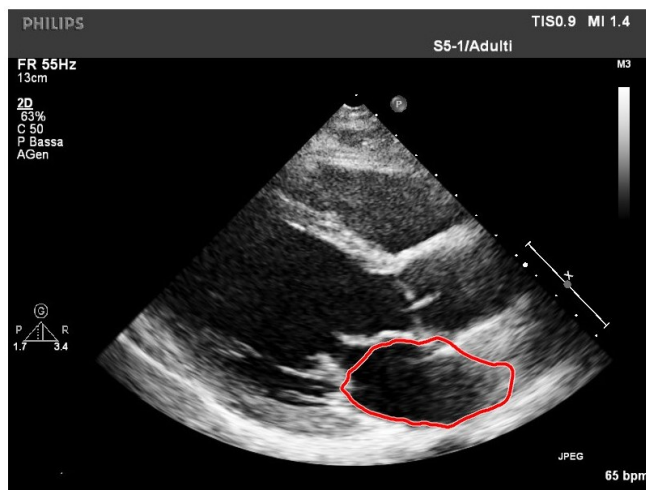


**Figura 5.32:** Curva parametrica ellittica per l'individuazione del perimetro dell'atrio sinistro al frame iniziale.

- implementazione del metodo dei contorni attivi (all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *activecontour*) per l'identificazione di un perimetro provvisorio dell'atrio sinistro al frame iniziale, rappresentato in figura 5.33.

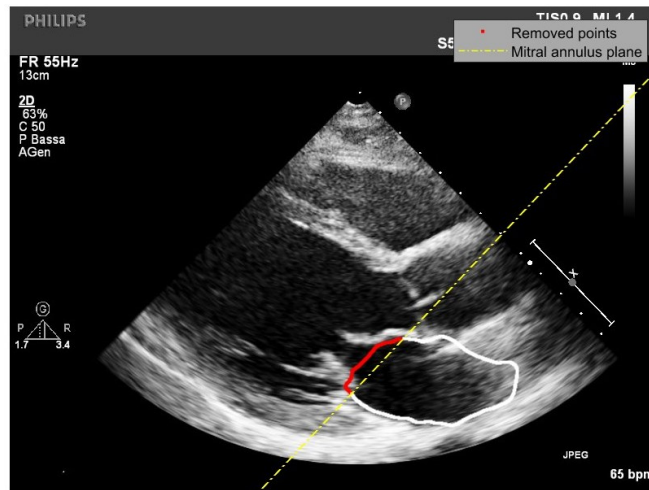
Il software *MatLab* mette a disposizione dell'utente due diversi metodi per la segmentazione, ovvero i cosiddetti metodi *Edge* e *Chan-Vese*. L'utilizzo di uno fra i due metodi è dettato principalmente dalla tipologia di immagine a disposizione. Infatti, nel metodo *Edge* il contorno attivo è naturalmente incline a restringersi verso l'interno, ovvero a collassare; invece, nel metodo *Chan-Vese* il contorno è libero di restringersi o espandersi

in base alle caratteristiche dell'immagine. Inoltre, nel caso in cui le regioni dell'immagine siano caratterizzate da intensità della scala di grigi significativamente diverse, allora il metodo *Chan-Vese* potrebbe non essere adatto, poiché potrebbe non segmentare tutti gli oggetti presenti nell'immagine. Pertanto, in questa specifica applicazione è stato adottato il metodo *Edge*;

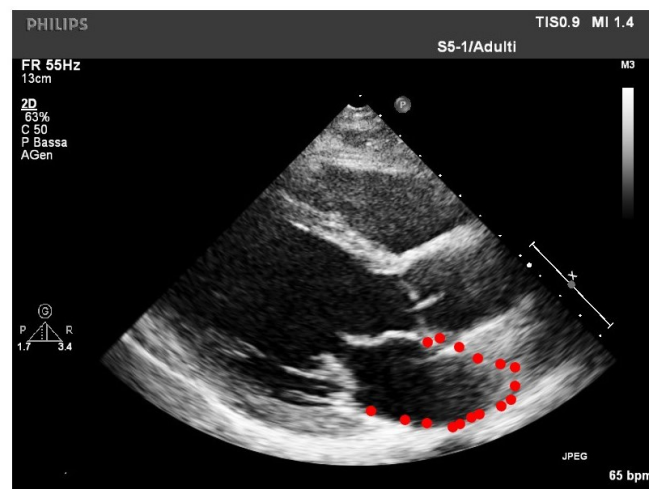


**Figura 5.33:** Perimetro provvisorio dell'atrio sinistro ottenuto con il metodo dei contorni attivi.

- individuazione delle posizioni dei pixel costituenti il perimetro atriale. Quest'operazione è facilitata dal fatto che il software *MatLab* fornisce come risultato del passaggio descritto al punto precedente un'immagine binaria, in cui la regione compresa all'interno del contorno attivo appare bianca, mentre la regione esterna appare nera;
- ordinamento dei pixel precedentemente individuati in senso orario, per facilitare le successive operazioni di individuazione ed eliminazione di eventuali punti indesiderati;
- eliminazione dei pixel alla sinistra del piano mitralico, individuato tracciando una retta passante per gli estremi del diametro dell'annulus valvolare, come mostrato in figura 5.34;
- riduzione dei pixel rimanenti dallo step di pulizia precedente, come mostrato in figura 5.35, in funzione di un valore di gap (i.e., la distanza fra due punti), in modo da ridurre il carico computazionale dell'algoritmo di *tissue tracking* quando dovrà tracciare il movimento di tali pixel durante tutto il ciclo cardiaco;
- rimozione di eventuali pixel rimanenti dalle due procedure di pulizia precedenti, come nel caso rappresentato in figura 5.36, che si discostano dalle pareti atriali e sono compresi all'interno di una regione definita a livello del piano mitralico. Quest punti, se non rimossi, potrebbero causare significativi errori nella valutazione del perimetro dell'atrio sinistro;



**Figura 5.34:** Eliminazione dei pixel appartenenti al perimetro dell'atrio alla sinistra del piano mitralico (in rosso).

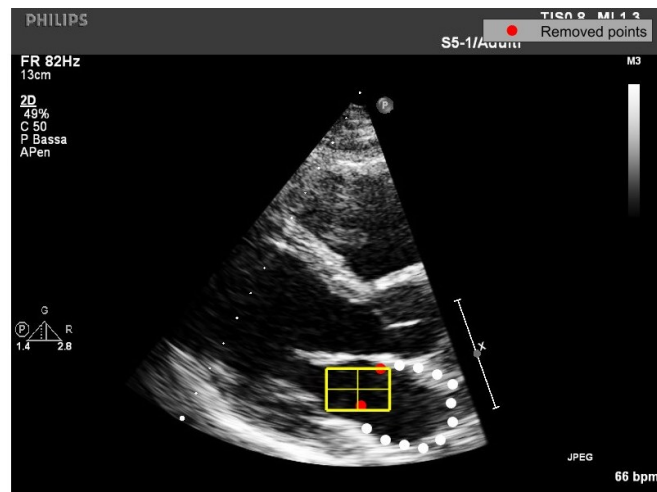


**Figura 5.35:** Riduzione del numero di pixel appartenenti al perimetro dell'atrio sinistro in funzione di un certo valore di gap.

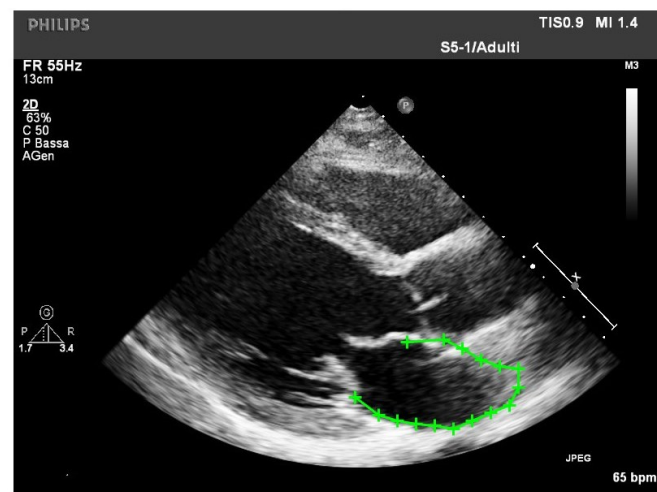
- eventuale aggiunta ai punti precedentemente selezionati degli estremi dell'annulus mitralico nel caso in cui, con il metodo degli *active contour*, siano stati rimossi erroneamente dei pixel in corrispondenza delle regioni adiacenti agli estremi dell'annulus mitralico, ovvero in prossimità del punto di inserzione del lembo mitralico posteriore alla parete ventricolare e del punto di inserzione del lembo mitralico anteriore alla tenda aorto-mitrale;
- in conclusione, una volta terminate le precedenti operazioni di rimozione o aggiunta di punti, si ottiene il perimetro atriale definitivo al frame iniziale, rappresentato in figura 5.37, calcolato come la somma delle distanze fra ciascun punto ed il successivo, in senso orario o antiorario. A questo punto si forniscono in ingresso allo strumento *tissue tracker* tutti i



punti del perimetro, dei quali viene tracciato il movimento durante tutto il ciclo cardiaco.



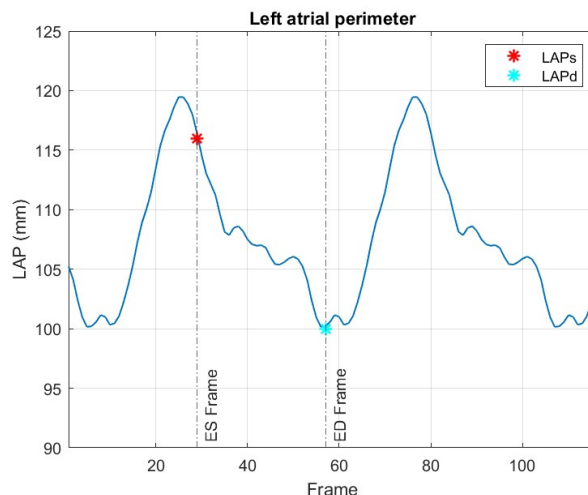
**Figura 5.36:** Rimozione di eventuali pixel in corrispondenza del piano dell'annulus mitralico.



**Figura 5.37:** Perimetro dell'atrio sinistro al frame iniziale identificato mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.

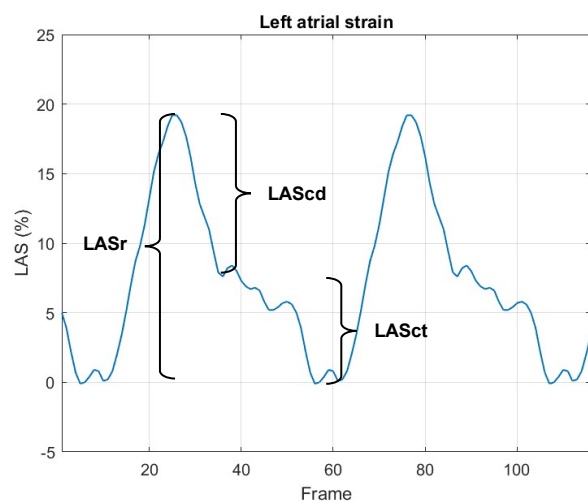
In figura 5.38 viene raffigurato l'andamento del perimetro dell'atrio sinistro nel tempo, rappresentato mediante i frame. Questo tipo di raffigurazione, analogamente a quella relativa al diametro dell'atrio riportata in precedenza in figura 5.8, permette di apprezzare il movimento periodico della cavità atriale sinistra, la quale alterna una fase di rilassamento durante la diastasi atriale con conseguente aumento sia del diametro interno che del perimetro, favorendo il riempimento di sangue che defluisce lentamente nel ventricolo, ad una fase di contrazione durante la sistole atriale con diminuzione sia del diametro che del perimetro, favorendo il

passaggio attivo del sangue nel ventricolo sinistro.



**Figura 5.38:** Andamento del perimetro dell'atrio sinistro nel tempo, acquisito mediante lo strumento tissue tracker a partire dall'implementazione di un algoritmo semiautomatico.

In figura 5.39 viene raffigurato l'andamento dello strain atriale nel tempo, rappresentato mediante i frame, ottenuto a partire dalla curva del perimetro dell'atrio sinistro implementando l'espressione riportata nel capitolo precedente.



**Figura 5.39:** Andamento dello strain atriale nel tempo, acquisito mediante lo strumento tissue tracker a partire dall'implementazione di un algoritmo semiautomatico.

Si osserva, come detto, una prima fase di riempimento atriale al termine della quale si registra il massimo valore di strain (indicato come *left atrial reservoir strain*, *LASr*), seguita da una seconda fase caratterizzata dallo svuotamento passivo dell'atrio sinistro a causa dell'apertura della valvola mitrale, con conseguente riduzione dello strain atriale (di una quantità indicata

come *left atrial conduit strain, LAScd*). Infine, si osserva un'ulteriore riduzione dello strain (di una quantità indicata con *left atrial contractile strain, LASct*) in corrispondenza della sistole atriale.

#### 5.2.4 L'Algoritmo di Identificazione dell'Angolo MIRA

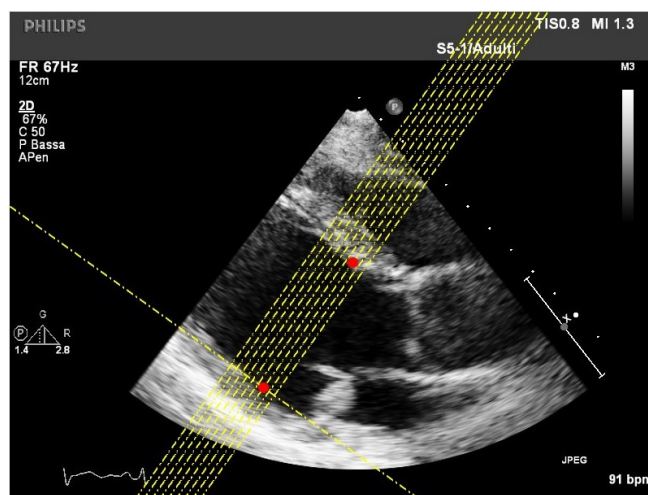
Il quarto ed ultimo algoritmo implementato permette l'identificazione dell'angolo *MIRA* (*mitral valve annulus to inferobasal wall rotation angle*) e, conseguentemente, dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro (*left ventricular wall thickness end-systole, LVWTs*).

L'algoritmo di identificazione dell'angolo *MIRA* e dello spessore telesistolico della parete infero-basale si basa sulla valutazione delle luminosità (i.e., tonalità di grigio) caratteristiche dei pixel che costituiscono un'immagine di ecocardiografia transtoracica ottenuta con il metodo *B-Mode* (*brightness mode*, o modulazione di luminosità), in maniera del tutto analoga all'algoritmo di identificazione degli spessori telediastolici. In riferimento alla definizione dell'angolo *MIRA* fornita nel precedente capitolo, esso necessita per essere calcolato dell'identificazione di tre punti specifici, acquisiti al frame telesistolico: il punto *A* in corrispondenza del margine fra il pericardio e la parete posteriore del ventricolo sinistro, il punto *B* in corrispondenza del margine fra la parete posteriore e la cavità ventricolare sinistra ed infine il punto *C* in corrispondenza dell'inserzione del lembo posteriore all'annulus mitralico posteriore. Di conseguenza, una volta individuati tali punti e calcolato l'angolo *MIRA* come l'angolo compreso tra la linea *AB* e la linea *BC*, lo spessore telesistolico della parete infero-basale sarà semplicemente calcolato come la distanza tra il punto *A* ed il punto *B*. In particolare, l'identificazione del punto *A* è possibile grazie alla variazione di luminosità osservabile tra il pericardio (luminosità media molto alta) e il miocardio ventricolare (luminosità media intermedia), mentre l'identificazione del punto *B* è possibile grazie alla variazione di luminosità osservabile tra il miocardio ventricolare (luminosità media intermedia) e la cavità del ventricolo sinistro (luminosità media molto bassa). Invece, il punto *C* è identificato, utilizzando lo strumento *tissue tracker*, a partire dall'estremo inferiore del diametro dell'annulus mitralico selezionato dall'operatore al frame iniziale. I passaggi implementati per l'individuazione dei tre punti sopra elencati sono i seguenti:

- individuazione sia del frame telesistolico che del frame telediastolico mediante il primo

algoritmo implementato, a partire dalla selezione da parte dell'operatore degli estremi del diametro del ventricolo sinistro in corrispondenza del frame iniziale, la cui modalità di acquisizione è già stata definita;

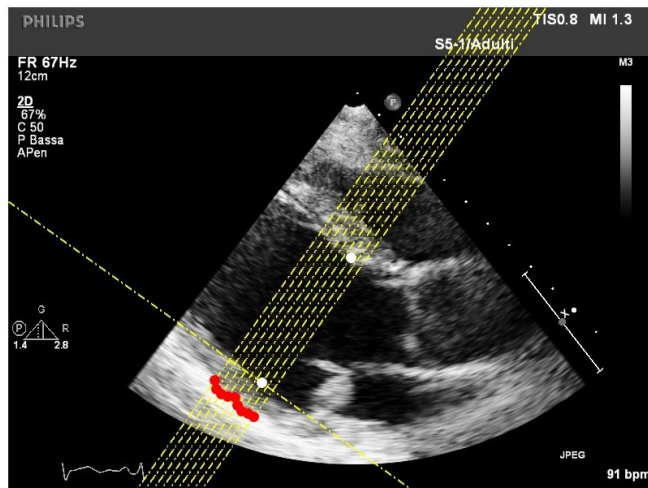
- creazione al frame iniziale di  $n$  rette parallele a quella passante per gli estremi del diametro del ventricolo sinistro, come mostrato in figura 5.40. L'obiettivo è l'identificazione del pericardio grazie all'intersezione di tali rette con questa regione caratterizzata da un livello di luminosità medio molto elevato;
- creazione di una retta ortogonale alle  $n$  rette parallele definite nel passaggio precedente, rappresentata sempre in figura 5.40, e passante per l'estremo inferiore del diametro del ventricolo sinistro;



**Figura 5.40:** Identificazione di rette parallele a quella passante per gli estremi del diametro del ventricolo sinistro (in rosso) e definizione di una retta ad esse ortogonale passante per l'estremo inferiore del diametro.

- individuazione delle intersezioni (all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *polyxpoly*) di tale retta ortogonale con le  $n$  rette parallele. Successivamente, si identificano le luminosità dei pixel disposti lungo ciascuna retta parallela a partire dalle intersezioni con quella retta ortogonale in direzione del pericardio, facendo però riferimento al frame telediastolico. L'obiettivo è quello di valutare successivamente le luminosità dei pixel in corrispondenza della regione del pericardio, situata al di sotto di tale retta ortogonale;
- imposizione di una soglia di luminosità *ad hoc* per ciascuna delle  $n$  rette parallele, funzione della luminosità massima rilevata lungo la porzione di retta d'interesse, per individuare i pixel più luminosi in corrispondenza della regione del pericardio, evidenziati in figura 5.41. In particolare, i valori di soglia vengono determinati moltiplicando la luminosità minima

rilevata per un fattore ricavato tramite un procedimento empirico iterativo eseguito sui pazienti a disposizione. In maniera analoga all'algoritmo di identificazione del punto inferiore dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro, il punto sul pericardio, su ciascuna retta, viene selezionato in corrispondenza del primo pixel luminoso, fra quelli precedentemente identificati grazie all'imposizione della soglia, seguito da un ulteriore pixel luminoso;



**Figura 5.41:** Identificazione dei pixel luminosi in corrispondenza del pericardio lungo ciascuna retta parallela.

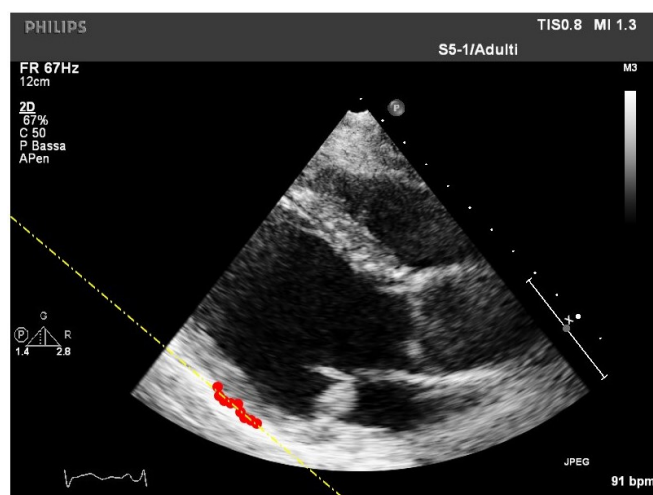
- applicazione del metodo di clustering detto *DBSCAN* (*Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise*) al cluster di  $n$  punti precedentemente individuati. L'obiettivo è ottenere una retta parallela al pericardio mediante l'interpolazione lineare dei punti individuati in corrispondenza di tale regione. Tuttavia, non è raro che, in alcune immagini ecocardiografiche, il pericardio non risulti ben visibile in alcune sue porzioni. Pertanto, non essendo ben distinguibile una regione molto luminosa dal resto della parete ventricolare, i punti d'interesse potrebbero essere acquisiti in corrispondenza di regioni errate, portando conseguentemente al tracciamento di una retta non più parallela al miocardio ventricolare. Per questa ragione, vengono implementati i metodi di clustering, appunto per scartare gli eventuali pixel, o piccoli gruppi di pixel, isolati rispetto al gruppo più numeroso e più luminoso. In particolare, il metodo di clustering *DBSCAN* si basa sul concetto di densità, in quanto connette regioni di punti con densità sufficientemente elevata [78]. L'idea fondamentale del metodo è la seguente: un punto  $q$  si dice direttamente raggiungibile da un altro punto  $p$  se la distanza fra essi è minore di un certo  $\varepsilon$  fissato. Se nell' $\varepsilon$ -vicinato di  $p$  è presente un numero minimo  $M$  di punti, allora  $p$  è detto nucleo (*core point*). Un punto  $r$  è

raggiungibile per densità (*density-reachable*) da un nucleo  $p$  se esiste una sequenza di punti  $p_1, \dots, p_n$  con  $p_1 = p$  e  $p_n = r$  in cui ogni punto  $p_{i+1}$  è direttamente raggiungibile da  $p_i$ . Ciò implica che tutti i punti intermedi siano nuclei, mentre  $r$  potrebbe non esserlo (cioè, potrebbe non avere almeno  $M$  punti nel suo  $\varepsilon$ -vicinato). I punti non raggiungibili da alcun altro punto sono detti esterni (*outlier*). Si considera dunque come cluster di  $p$  lo stesso  $p$  e tutti i punti che sono raggiungibili per densità da esso. Ogni cluster contiene almeno un punto nucleo, e quelli che non lo sono vengono detti margini (*edge*) e sono punti da cui non possono esserne raggiunti altri. L'algoritmo *DBSCAN* (definito all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *dbscan*) necessita in ingresso di due parametri, ovvero il raggio di ricerca del vicinato e il numero minimo di punti necessari per formare un cluster. Si comincia con un punto casuale che non è stato ancora visitato, viene calcolato il relativo  $\varepsilon$ -vicinato, e se contiene un numero sufficiente di punti viene creato un nuovo cluster. Se ciò non avviene, il punto viene contraddistinto come rumore e successivamente potrebbe essere ritrovato in un  $\varepsilon$ -vicinato sufficientemente grande riconducibile ad un punto differente, entrando così a far parte di un cluster. Se un punto è associato ad un cluster, anche i punti del suo  $\varepsilon$ -vicinato sono parte del cluster. Conseguentemente, tutti i punti trovati all'interno del suo  $\varepsilon$ -vicinato sono aggiunti al cluster, così come i loro  $\varepsilon$ -vicinati. Questo processo continua fino a quanto il cluster viene completato e fino a quando non sono stati visitati tutti i punti. In riferimento alla figura 5.42, si riporta un caso in cui, fra gli  $n$  punti identificati in corrispondenza del pericardio, si generano più cluster (con il numero -1 si identificano i punti esterni, detti *outlier*);



**Figura 5.42:** Applicazione del clustering DBSCAN all'insieme di punti identificati in corrispondenza del pericardio lungo ciascuna retta parallela.

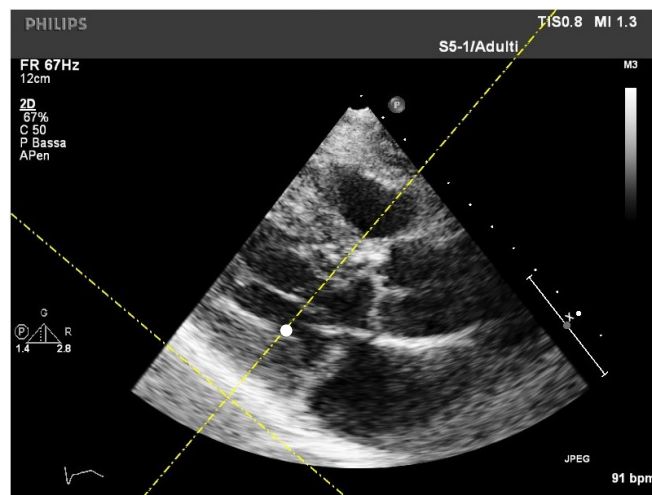
- selezione del cluster con luminosità media dei pixel maggiore. Inoltre, il cluster selezionato dev'essere necessariamente costituito da un numero minimo di punti affinché la retta interpolata sia sufficientemente accurata. In caso contrario, l'algoritmo segnala all'utente la presenza di un errore nella valutazione della linea  $AB$ , il quale a sua volta impedisce l'individuazione dell'angolo  $MIRA$  e di conseguenza anche dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro;
- qualora l'identificazione del cluster fosse andata a buon fine, viene eseguita l'interpolazione lineare dei punti individuati in corrispondenza del pericardio (all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *polyfit*), tracciando così la retta parallela a questa regione, come rappresentato in figura 5.43. Successivamente, viene eseguito un ulteriore controllo della retta appena tracciata, la quale deve necessariamente avere un coefficiente angolare molto prossimo a quello della retta definita in precedenza ortogonalmente alle  $n$  rette parallele. In caso contrario, l'algoritmo segnala all'utente la presenza di un errore nella valutazione della linea  $AB$ , il quale impedisce l'individuazione dell'angolo  $MIRA$  e di conseguenza anche dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro;



**Figura 5.43:** Identificazione della retta parallela al pericardio ottenuta come interpolazione dei punti costituenti il cluster selezionato.

- tracciamento, in corrispondenza del frame telesistolico, della retta ortogonale a quella precedentemente individuata al frame telediastolico, e passante per l'estremo inferiore del diametro del ventricolo sinistro, come mostrato in figura 5.44. Viene fatta l'assunzione che la retta parallela al pericardio, individuata al frame telediastolico, rimanga tale anche in corrispondenza del frame telesistolico, poiché in immagini di ecocardiografia transtoracica

con vista dell'asse lungo parasternale il movimento della parete ventricolare, e di conseguenza del pericardio, risulta prevalentemente diretto lungo la medesima direzione, con un'eventuale leggera rotazione in senso orario della parete infero-basale;

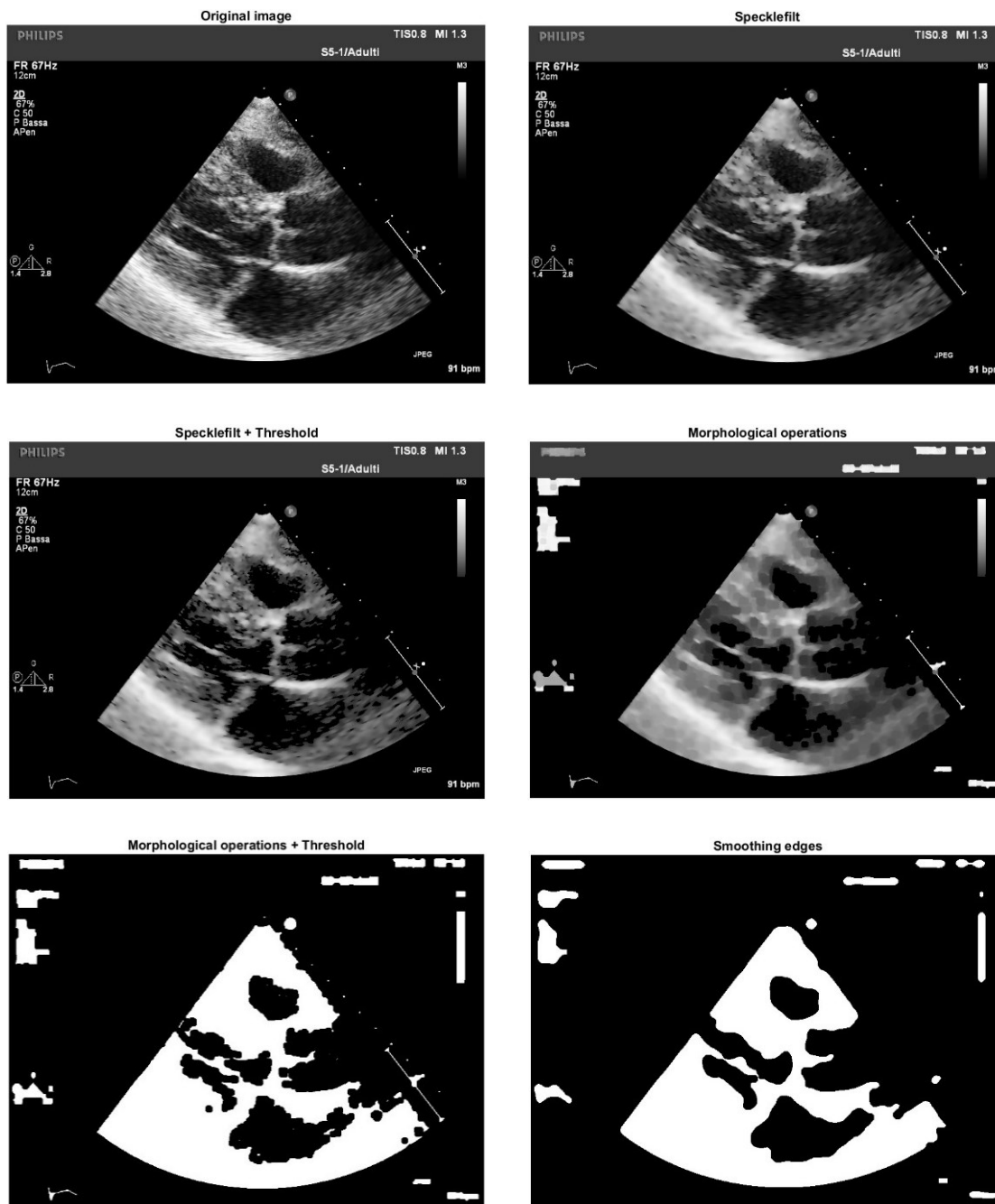


**Figura 5.44:** Identificazione della retta ortogonale a quella parallela al pericardio, in corrispondenza del frame telesistolico.

- elaborazione dell'immagine corrispondente al frame telesistolico per la successiva identificazione del punto *B*. I passaggi applicati all'immagine sono riassunti in figura 5.45. In particolare, è stato utilizzato, come nell'algoritmo precedente, un filtro apposito per la rimozione della granulosità caratteristica delle immagini ecocardiografiche (all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *specklefilt*). In seguito, è stata applicata all'immagine filtrata un'operazione di sogliatura (*thresholding*) imponendo una luminosità nulla ai pixel sotto una certa soglia, funzione della luminosità minima, con lo scopo di rimuovere eventuale rumore all'interno delle cavità cardiache. Successivamente, è stata applicata una operazione morfologica di riempimento delle eventuali cavità residue all'interno delle pareti (all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *imclose*), che consiste in una dilatazione (all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *imdilate*) seguita da una erosione (all'interno del software *MatLab* tramite la funzione *imerode*) utilizzando il medesimo elemento strutturale (*strel*). Questo operatore morfologico risulta particolarmente utile qualora si vogliano chiudere piccoli buchi in un'immagine preservando allo stesso tempo la forma e le dimensioni di grandi cavità e regioni, in questo caso le cavità cardiache. Come operazioni conclusive, è stata innanzitutto applicata un'ulteriore operazione di sogliatura (*thresholding*) imponendo una luminosità unitaria ai



pixel sopra una certa soglia, funzione della luminosità massima dell'immagine, per poi procedere con un'operazione di smussatura dei contorni;

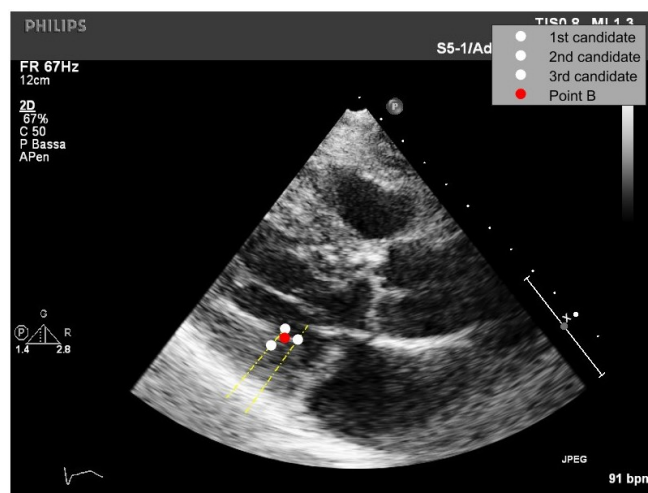


**Figura 5.45:** Elaborazione del frame telesistolico di un'immagine di ecocardiografia transtoracica per l'individuazione dell'angolo MIRA e dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro.

- identificazione delle luminosità dei pixel sull'immagine binaria ottenuta al passaggio appena descritto, disposti lungo la retta ortogonale precedentemente tracciata e lungo la

retta passante per gli estremi del diametro del ventricolo sinistro acquisiti al frame iniziale, fino al punto d'intersezione di tali rette con quella parallela al pericardio;

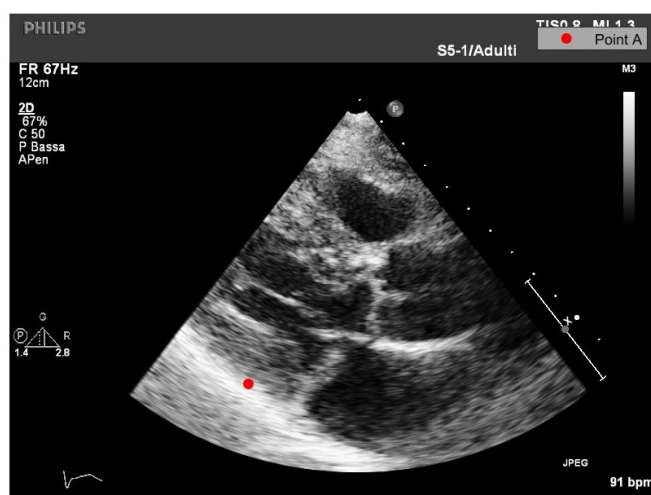
- individuazione, fra i pixel precedentemente ottenuti da ciascuna retta, di quelli in corrispondenza della transizione da nero (i.e., la cavità ventricolare sinistra) a bianco (i.e., la parete infero-basale), a partire dalla cavità ventricolare in direzione del miocardio. Nel caso in cui dalla precedente elaborazione, a causa di un'immagine eccessivamente rumorosa, non fosse possibile identificare uno dei due punti, l'algoritmo segnala all'utente la presenza di un errore nella valutazione della linea  $AB$ , il quale impedisce l'individuazione dell'angolo  $MIRA$  e di conseguenza anche dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro;
- calcolo della posizione del punto  $B$ , rappresentato in figura 5.46, come media delle posizioni di tre punti; nello specifico, i due punti precedentemente individuati e l'estremo inferiore del diametro del ventricolo sinistro al frame telesistolico ricavato grazie all'utilizzo dello strumento *tissue tracker*;



**Figura 5.46:** Identificazione del punto  $B$  necessario per l'individuazione dell'angolo  $MIRA$  e dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro.

- identificazione del punto  $A$  sfruttando il medesimo ragionamento descritto per l'individuazione dell'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore. In particolare, viene tracciata una nuova retta passante per il punto  $B$ , precedentemente identificato, ed ortogonale alla retta parallela al pericardio. Successivamente, viene imposta una soglia di luminosità, funzione della luminosità massima rilevata lungo la porzione di retta d'interesse compresa tra questi due punti, per individuare i pixel più luminosi in corrispondenza del

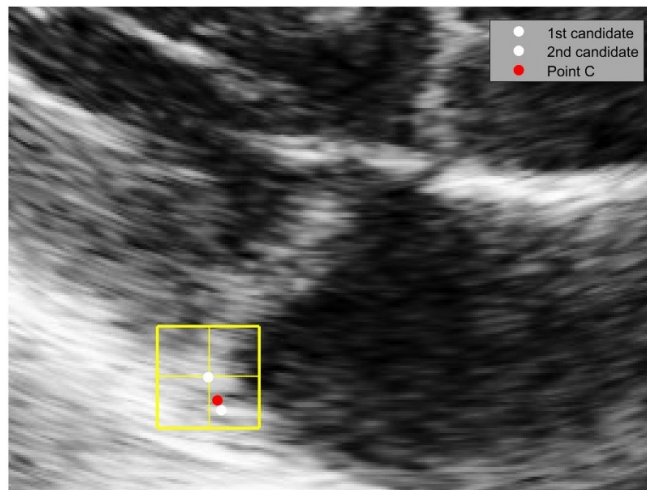
pericardio. Si procede con l'identificazione del punto *A*, rappresentato in figura 5.47, in corrispondenza del primo pixel luminoso, fra quelli precedentemente identificati, seguito da un ulteriore pixel luminoso. Quest'ultima assunzione risulta fondamentale, poiché non è raro incontrare pixel isolati all'interno del miocardio ventricolare con luminosità elevata, i quali verrebbero erroneamente selezionati. Nel caso in cui l'identificazione del punto *A* non fosse possibile, l'algoritmo segnala all'utente la presenza di un errore nella valutazione della linea *AB*, il quale impedisce l'individuazione dell'angolo *MIRA* e di conseguenza anche dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro;



**Figura 5.47:** Identificazione del punto *A* necessario per l'individuazione dell'angolo *MIRA* e dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro.

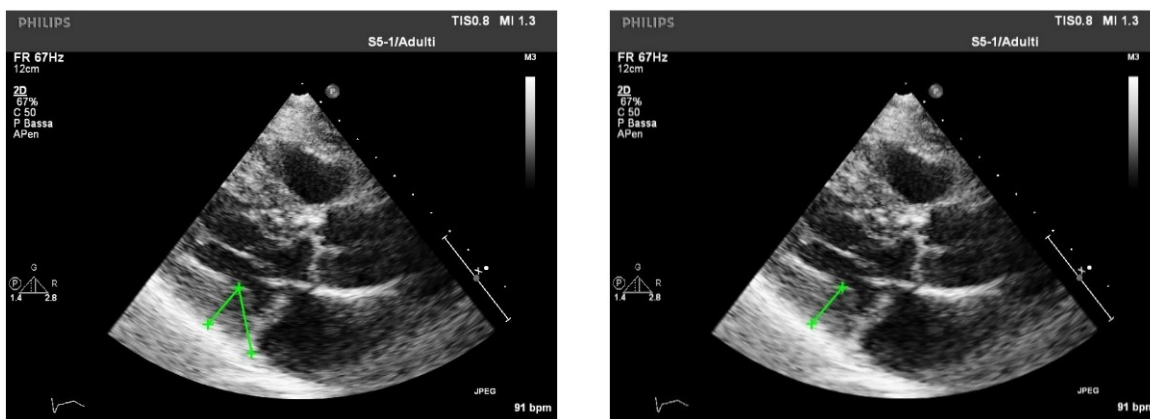
- individuazione, in corrispondenza del frame telesistolico grazie all'utilizzo dello strumento *tissue tracker*, della posizione assunta dell'estremo inferiore dell'annulus mitralico selezionato dall'operatore al frame iniziale. Nonostante tale punto corrisponda, per definizione, al punto *C* dell'angolo *MIRA*, è necessario tuttavia correggerne la posizione poiché il *tissue tracker* difficilmente è in grado di acquisire con sufficiente precisione tali coordinate, a causa anche della complessità strutturale di questa regione anatomica;
- calcolo della distanza tra il punto sopra identificato e la retta parallela al pericardio, in funzione della quale viene definita la semi-lunghezza della finestra di ricerca in cui viene successivamente identificato il punto *C*, rappresentato in figura 5.48. Tale procedura si basa sull'osservazione che, in immagini di ecocardiografia transtoracica, il punto di inserzione del lembo posteriore sulla parete ventricolare appare tipicamente come il pixel più luminoso all'interno di tale finestra di ricerca. Per concludere, la posizione definitiva del punto *C*

viene identificata come la media pesata delle coordinate dell'estremo inferiore dell'annulus mitralico al frame telesistolico, ricavato con lo strumento *tissue tracker*, e del pixel più luminoso identificato all'interno della finestra di ricerca;



**Figura 5.48:** Identificazione del punto C, all'interno di una finestra di ricerca, necessario per l'individuazione dell'angolo MIRA e dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro.

- nel caso in cui l'identificazione dei punti *A* e *B* fosse andata a buon fine senza alcuna segnalazione di errore da parte dell'algoritmo, è possibile calcolare l'angolo *MIRA* come l'angolo compreso fra la linea *AB* e la linea *BC*, rappresentato in figura 5.49, e lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro come la distanza fra i punti *A* e *B*, rappresentato sempre in figura 5.49.



**Figura 5.49:** Spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro e angolo MIRA identificati mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.

### 5.3 Sviluppo dell'Applicazione *CurlingApp*

*CurlingApp* è l'applicazione sviluppata in questo lavoro di tesi ed ideata per consentire all'utente la valutazione della funzionalità cardiaca in un paziente, tramite immagini di ecocardiografia transtoracica (*TTE*) con vista dell'asse lungo parasternale (*PLAX*), con l'obiettivo specifico di permettere una rapida identificazione dell'eventuale presenza e severità del curling sistolico posteriore.

*CurlingApp* è stata realizzata all'interno dell'ambiente di sviluppo interattivo *MatLab AppDesigner*, il quale consente la creazione di applicazioni, sia per il web che per il desktop, sfruttando l'ambiente per il calcolo numerico *MatLab*. Infatti, *MatLab AppDesigner* integra le due fasi principali della creazione di applicazioni, ovvero l'ideazione dei componenti di visualizzazione di un'interfaccia grafica utente (*graphical user interface, GUI*) e la programmazione del comportamento dell'app. All'interno di *CurlingApp* sono implementati gli algoritmi semiautomatici descritti nei precedenti paragrafi, i quali permettono il calcolo semiautomatico di grandezze sia anatomiche che funzionali. L'app nasce infatti dalla necessità di rendere più facile ed immediato l'utilizzo appropriato di tali algoritmi da parte dell'operatore, così come agevolare la visualizzazione e l'analisi dei vari dati acquisiti mediante grafici e tabelle riassuntive.

L'interfaccia utente dell'applicazione è semplice, essenziale ed intuitiva. Inoltre, è organizzata in cinque sezioni fra loro distinte, le quali facilitano sia l'ingresso di dati da parte dell'operatore che la lettura e l'analisi successiva dei risultati. In particolare, le sezioni sono:

- sezione "*Input Data*", riportata in figura 5.50: è la sezione introduttiva dell'app, all'interno della quale l'utente fornisce una serie di parametri in ingresso per consentire la successiva visualizzazione, sia grafica che numerica, dei risultati ottenuti tramite l'implementazione degli algoritmi semiautomatici contenuti al suo interno. Innanzitutto, l'utente deve inserire alcuni dati relativi al paziente in esame all'interno della finestra "*Patient Form*"; nello specifico, il file *DICOM* (*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*) contenente la sequenza di immagini ecocardiografiche da analizzare, il peso (espresso in *kg*) e l'altezza (espressa in *cm*) del paziente, per il calcolo dell'indice *BSA* per consentire la successiva normalizzazione dei risultati, e per concludere il genere. Una volta concluso l'inserimento di tali dati paziente-specifici, l'utente può scegliere se eventualmente modificare alcuni parametri caratteristici dello strumento *tissue tracker* all'interno della finestra "*Tracker*

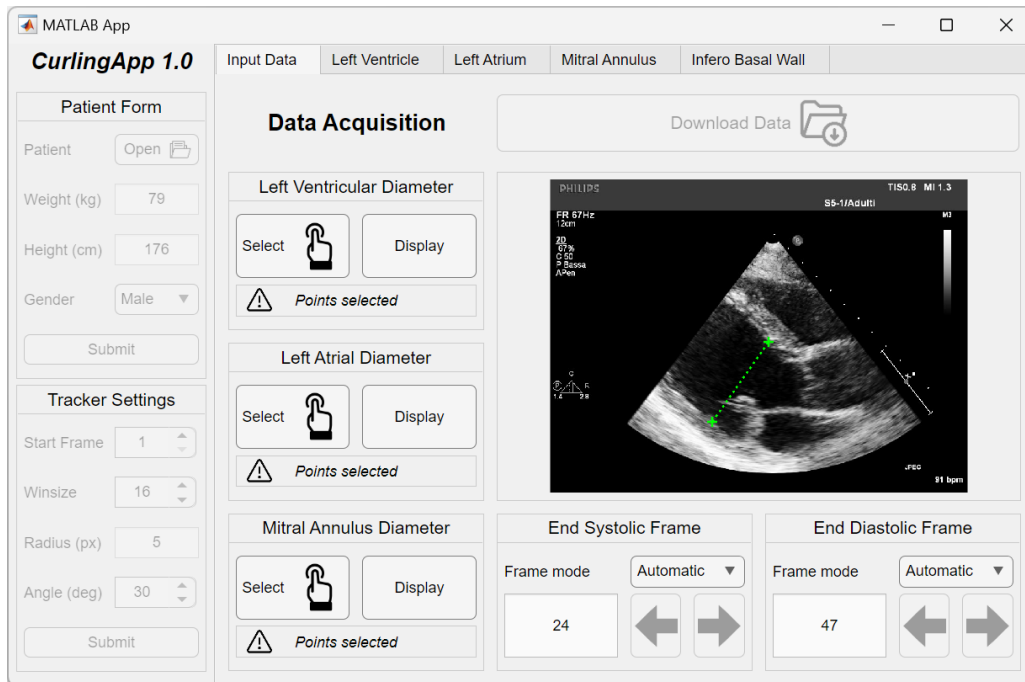


Figura 5.50: CurlingApp: sezione “Input Data”.

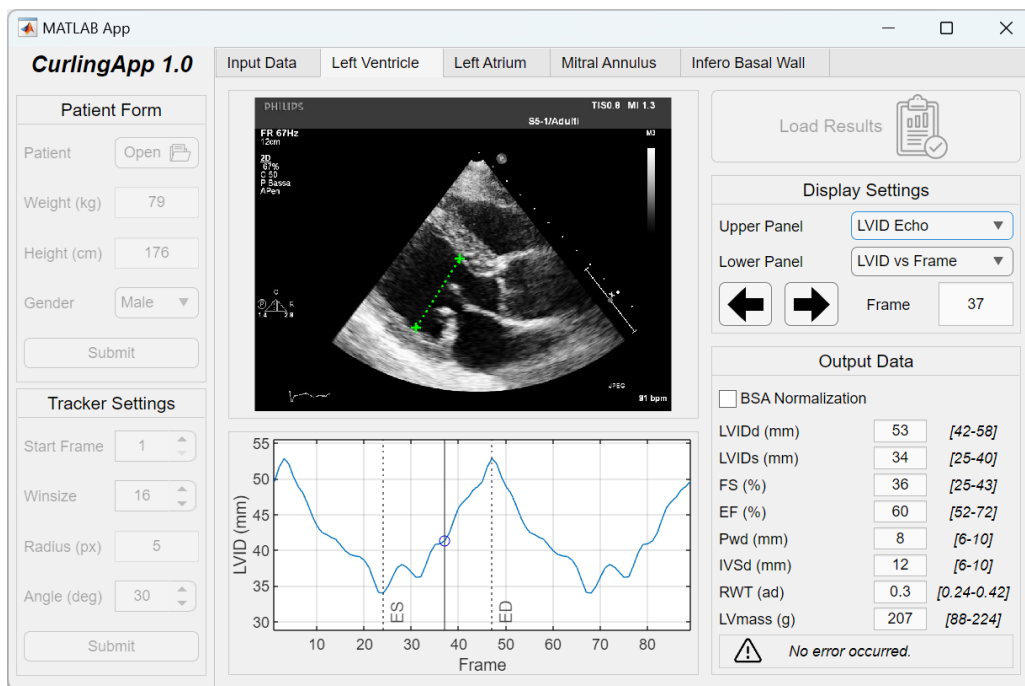


Figura 5.51: CurlingApp: sezione “Left Ventricle”.

*Settings*". Tuttavia, la modifica di tali impostazioni richiede l'approfondita conoscenza dello strumento, pertanto sono forniti di default dei valori consigliati. A questo punto l'utente può caricare l'immagine ecocardiografica, pigiando sul bottone "*Download Data*", e selezionare i punti richiesti per il funzionamento degli algoritmi semi-automatici, ovvero gli estremi del diametro del ventricolo sinistro, dell'atrio sinistro e dell'annulus mitralico, in corrispondenza del frame iniziale scelto (di default è il primo frame). Terminata la selezione degli estremi d'interesse, *CurlingApp* visualizza come output in modo automatico i frame telesistolico e telediastolico, i quali possono essere eventualmente modificati manualmente. Solo a questo punto l'utente è pronto per la visualizzazione dei risultati, raccolti nelle sezioni a seguire in funzione della regione anatomica d'appartenenza;

- sezione "*Left Ventricle*", riportata in figura 5.51: in questa sezione vengono visualizzati, pigiando "*Load Results*", tutti i parametri caratterizzanti il ventricolo sinistro; nello specifico, il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (*LVIDd*, espresso in *mm*), il diametro telesistolico del ventricolo sinistro (*LVIDs*, espresso in *mm*), la frazione di accorciamento (*FS*, espressa in %), la frazione di eiezione (*EF*, espressa in %), lo spessore della parete posteriore (*PWd*, espresso in *mm*), lo spessore del setto interventricolare (*IVSd*, espresso in *mm*), lo spessore relativo di parete (*RWT*, adimensionale) e la massa del ventricolo sinistro (*LVmass*, espressa in *g*). Inoltre, spuntando la casella alla voce "*BSA Normalization*" è possibile esprimere i risultati normalizzati. Nel pannello superiore ("*Upper Panel*") è possibile visualizzare sia l'andamento del diametro del ventricolo sinistro nei frame costituenti il ciclo cardiaco che lo spessore della parete posteriore e lo spessore del setto interventricolare in corrispondenza del frame telediastolico. Invece, nel pannello inferiore ("*Lower Panel*") è possibile visualizzare esclusivamente la curva relativa all'andamento del diametro del ventricolo sinistro nel tempo, rappresentato tramite i frame, per poterne apprezzare il movimento periodico. Infine, come in ogni sezione di risultati, in basso a destra è riportata una piccola riga di testo che segnala la presenza di eventuali errori riscontrati dall'implementazione degli algoritmi semiautomatici nella valutazione delle grandezze riportate in tale sezione;
- sezione "*Left Atrium*", riportata in figura 5.52: in questa sezione vengono visualizzati, pigiando sul bottone "*Load Results*", tutti i parametri caratterizzanti l'atrio sinistro; nello specifico, il diametro telediastolico dell'atrio sinistro (*LADd*, espresso in *mm*), il diametro telesistolico dell'atrio sinistro (*LADs*, espresso in *mm*), il perimetro telediastolico dell'atrio sinistro (*LAPd*, espresso in *mm*), il perimetro telesistolico dell'atrio sinistro (*LAPs*,

espresso in *mm*), lo strain atriale *reservoir* (*LASr*, espresso in %), lo strain atriale *conduit* (*LAScd*, espresso in %) e lo strain atriale *contractile* (*LASct*, espresso in %). Inoltre, spuntando la casella alla voce “*BSA Normalization*” è possibile esprimere i risultati normalizzati. Nel pannello superiore (“*Upper Panel*”) è possibile visualizzare sia l’andamento del diametro che l’andamento del perimetro dell’atrio sinistro nei frame costituenti il ciclo cardiaco. Invece, nel pannello inferiore (“*Lower Panel*”) è possibile visualizzare la curva relativa l’andamento del diametro dell’atrio sinistro, del perimetro e dello strain atriale nel tempo, rappresentato tramite i frame, per poterne apprezzare il movimento periodico. Infine, in basso a destra è riportata una piccola riga di testo che segnala la presenza di eventuali errori riscontrati dall’implementazione degli algoritmi semi-automatici nella valutazione delle grandezze riportate in tale sezione;

- sezione “*Mitral Annulus*”, riportata in figura 5.53: in questa sezione vengono visualizzati, pigiando sul bottone “*Load Results*”, tutti i parametri caratterizzanti l’annulus mitralico; nello specifico, il diametro telediastolico dell’annulus mitralico (*MADd*, espresso in *mm*) e il diametro telesistolico dell’annulus mitralico (*MADs*, espresso in *mm*). Inoltre, spuntando la casella alla voce “*BSA Normalization*” è possibile esprimere i risultati normalizzati. Nel pannello superiore (“*Upper Panel*”) è possibile visualizzare esclusivamente l’andamento del diametro dell’annulus mitralico nei frame costituenti il ciclo cardiaco. Invece, nel pannello inferiore (“*Lower Panel*”) è possibile visualizzare esclusivamente la curva relativa l’andamento del diametro dell’annulus mitralico nel tempo, rappresentato tramite i frame, per poterne apprezzare il movimento periodico. Infine, in basso a destra è riportata una piccola riga di testo che segnala la presenza di eventuali errori riscontrati dall’implementazione degli algoritmi semiautomatici nella valutazione delle grandezze riportate in tale sezione;
- sezione “*Infero Basal Wall*”, riportata in figura 5.54: in questa sezione vengono visualizzati, pigiando sul bottone “*Load Results*”, tutti i parametri caratterizzanti la parete infero-basale del ventricolo sinistro; nello specifico, l’angolo *MIRA* (espresso in °) e lo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro (*LVWTs*, espresso in *mm*). Inoltre, spuntando la casella alla voce “*BSA Normalization*” è possibile esprimere i risultati normalizzati. Nel pannello superiore (“*Upper Panel*”) è possibile visualizzare sia l’angolo *MIRA* che lo spessore della parete infero-basale al frame telesistolico. Invece, nel pannello inferiore (“*Lower Panel*”) è possibile calcolare, come operazione conclusiva, l’indice di severità di curling (*CSI*). Infine, in basso a destra è riportata una piccola riga di testo che



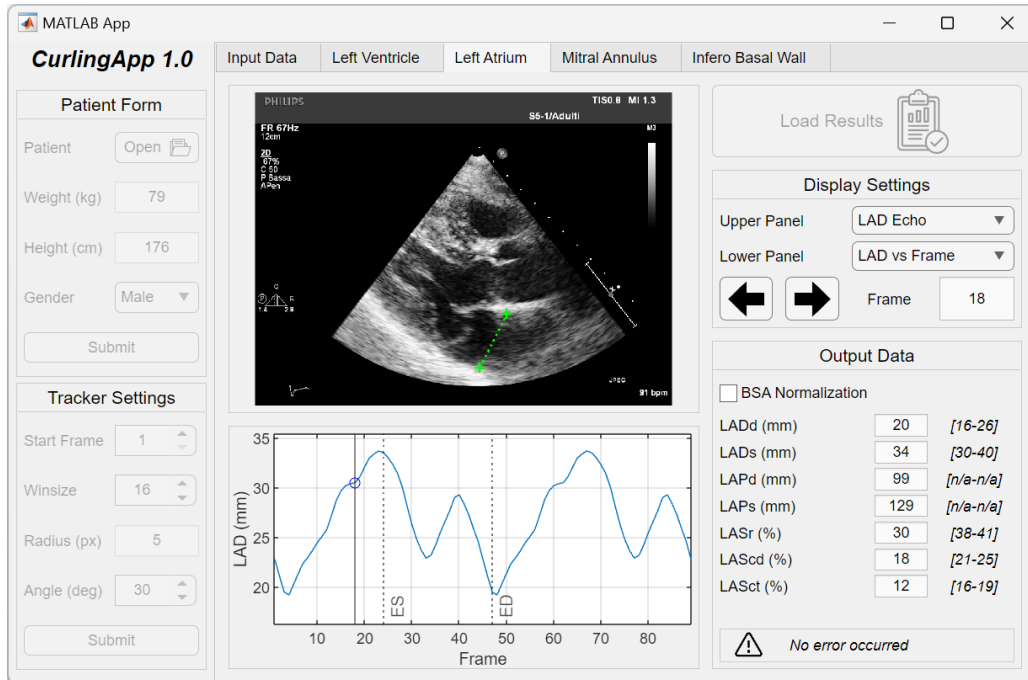


Figura 5.52: CurlingApp: sezione "Left Atrium".

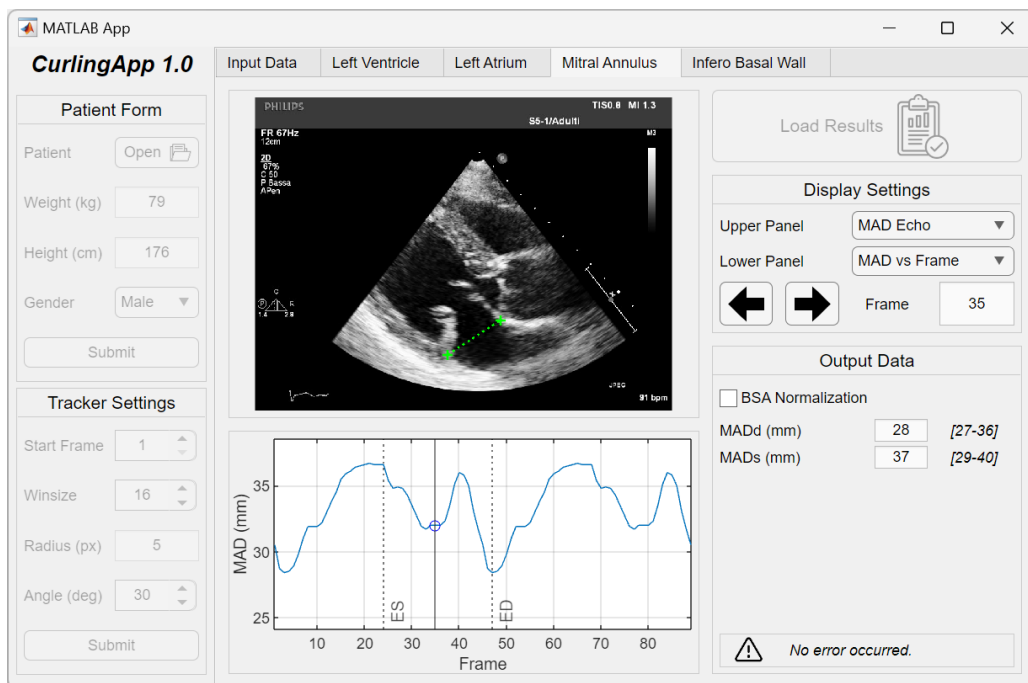
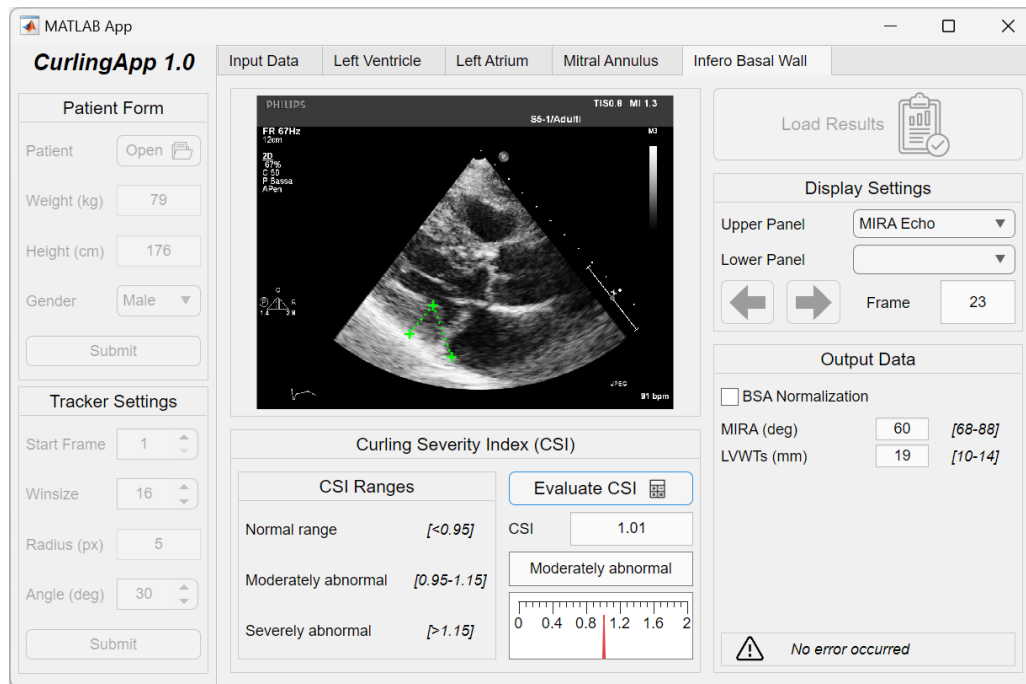


Figura 5.53: CurlingApp: sezione "Mitral Annulus".

segnala la presenza di eventuali errori riscontrati dall'implementazione degli algoritmi semiautomatici nella valutazione delle grandezze riportate in tale sezione.



**Figura 5.54:** *CurlingApp*: sezione "Infero Basal Wall".

## Capitolo 6

# Valutazione della Performance degli Algoritmi Semiautomatici

L'implementazione di algoritmi per l'acquisizione semiautomatica di grandezze anatomiche e funzionali, specialmente in campo biomedico, necessita di un'approfondita valutazione e confronto con il metodo di acquisizione manuale, il quale rappresenta molto spesso il *gold standard* nella pratica e nella ricerca clinica. Pertanto, l'obiettivo del presente capitolo è valutare la similarità dei risultati ottenuti fra i due diversi metodi di acquisizione, comprendere se il metodo basato sugli algoritmi semiautomatici possa sostituire quello manuale, in quanto indubbiamente più vantaggioso, specie in termini di tempo, accettando anche una seppur minima ed inevitabile perdita di riproducibilità.

### 6.1 Metodi di Analisi Grafica e Statistica dei Dati

Gli strumenti grafici e statistici maggiormente utilizzati allo scopo di verificare la corrispondenza fra due diversi metodi di acquisizione dati sono l'analisi di Bland-Altman, con il relativo grafico delle differenze, l'analisi di regressione lineare non parametrica di Passing-Bablok, con il grafico della retta di regressione, e il coefficiente di correlazione di Pearson. Queste tre tipologie di analisi verranno dapprima descritte per evidenziarne gli aspetti teorici di base, per poi essere applicate concretamente con l'obiettivo di valutare, come detto, la concordanza fra il metodo di acquisizione semiautomatico e il metodo manuale, in relazione a ciascuna grandezza anatomica e funzionale descritta nel *Capitolo 3*.

### 6.1.1 L'Analisi di Bland-Altman

L'analisi di Bland-Altman si basa sulla costruzione di un diagramma che consente sia la valutazione dell'accordo o disaccordo fra due diversi metodi di misurazione, sia l'individuazione di eventuali differenze sistematiche, valori anormali (*outlier*) e particolari strutture di disaccordo (*pattern*). Pertanto, ha senso utilizzare questo tipo di diagramma ogniqualvolta l'obiettivo è capire se le misurazioni quantitative effettuate con un metodo sono concordi con quelle realizzate con un altro metodo. In questo contesto, per confronto tra metodi si può intendere anche il confronto fra due strumenti.

Questo diagramma prende il nome dai due ideatori, Bland e Altman, i quali nel 1983 proposero l'uso di un metodo grafico, in alternativa al classico grafico di dispersione, per valutare se due metodi di misurazione fossero sufficientemente concordi tra loro da poter essere interscambiabili. In particolare, viene rappresentato su un diagramma cartesiano la relazione tra i valori delle differenze di due misurazioni della stessa natura, sull'asse delle ordinate, e la loro media, sull'asse delle ascisse. Inoltre, assieme al grafico a dispersione risultante, vengono anche tracciate la linea relativa alla media delle differenze delle due misurazioni (*bias*) e le linee corrispondenti ai limiti di concordanza del *bias* ( $bias \pm 1.96 SD$ , dove *SD* è la deviazione standard). Il *bias* (i.e., l'errore medio sistematico) rappresenta la media delle differenze fra i risultati ottenuti con il primo metodo rispetto a quelli ottenuti con il secondo nella misurazione della grandezza in esame, e costituisce il baricentro dei punti sperimentali graficamente rappresentati. L'assunzione di una distribuzione normale delle differenze fra le due misurazioni, dovuta in genere all'effetto esercitato dal caso, consente di affermare che il 95 % delle differenze sia compreso nell'intervallo  $bias \pm 1.96 SD$ . I punti che ricadono all'interno dei limiti di concordanza indicano che le due metodiche forniscono risultati congruenti, mentre i punti al di fuori dei limiti rappresentano i casi di effettiva discordanza. Nel caso in cui la prima e la seconda misurazione fossero coincidenti, non si avrebbe *bias* e i punti sarebbero allineati lungo l'asse delle ascisse e posizionati, quindi, sul valore nullo delle differenze. La scelta di rappresentare in ascissa la media delle due misurazioni, al posto di una delle due, si basa sul fatto di non conoscere a priori il valore vero della variabile in esame e la loro media ne è dunque la migliore stima.

Nel test di Bland-Altman la significatività non è fornita da calcoli statistici, bensì consiste essenzialmente nel confronto dei due limiti di concordanza, superiore e inferiore, con la differenza clinicamente accettabile tra due metodi. Tuttavia, molto spesso, in aggiunta al grafico

di Bland-Altman, vengono riportate il modello di regressione lineare e l'analisi della correlazione, in quanto si sostiene che il diagramma di Bland-Altman sia solo di complemento alle sopraccitate analisi. Tuttavia, nella valutazione della concordanza tra misurazioni di carattere quantitativo, il solo ricorso al modello di regressione lineare e all'analisi della correlazione può essere fuorviante, in quanto alcuni aspetti come l'individuazione di eventuali differenze sistematiche tra le misurazioni di due dispositivi, valori anormali (*outlier*) e particolari strutture di disaccordo (*pattern*) sono evidenziabili solamente con l'analisi di Bland-Altman.

### 6.1.2 L'Analisi della Regressione di Passing-Bablok

Considerando le limitazioni del metodo di regressione dei minimi quadrati ordinari (*ordinary least square method, OLS*), Passing e Bablock nel 1983 proposero un nuovo modello di regressione per il confronto fra due metodi, in modo particolare fra due tecniche di acquisizione dati, basato su un modello lineare non parametrico. Diversamente dal metodo dei minimi quadrati ordinari, la regressione non parametrica di Passing e Bablock risulta più robusta rispetto alla presenza di alcuni *outlier* e assume che gli errori di misura in entrambi i metodi abbiano la medesima distribuzione, non necessariamente normale [79]. Inoltre, la procedura di Passing-Bablok può stimare in maniera corretta i parametri dell'equazione di regressione lineare semplice anche in presenza di errore casuale nei valori della variabile esplicativa  $x_i$ . La classica stima *OLS* è invece spesso influenzabile da pochi valori anormali (i cosiddetti punti leva), e non si comporta correttamente nel caso di variabile esplicativa affetta da errore casuale. La tecnica di stima *OLS*, infatti, assume che solo i valori della variabile dipendente  $y_i$  siano affetti da variabilità casuale, mentre i valori della variabile indipendente  $x_i$  devono essere noti, o al più affetti da errore casuale molto ridotto. Tutto questo rende la procedura di Passing-Bablok una buona scelta per valutare la corrispondenza delle misurazioni eseguite con strumenti di misura differenti su uno stesso campione di osservazioni.

In questo lavoro di tesi, l'analisi di regressione lineare non parametrica di Passing-Bablok viene eseguita sul dataset costituito dai due vettori  $X = \{x_1, \dots, x_n\}$  e  $Y = \{y_1, \dots, y_n\}$ . In particolare il vettore  $X$  rappresenta le misure ottenute manualmente mediante l'utilizzo di un programma di visualizzazione di immagini ecocardiografiche, relativamente ad una specifica grandezza anatomica o funzionale d'interesse. Invece, il vettore  $Y$  rappresenta le misure ottenute mediante l'utilizzo dell'applicazione *CurlingApp* (*Capitolo 4 e Capitolo 5*).

La procedura di Passing-Bablok richiede il calcolo dei coefficienti angolari per tutte le coppie di osservazioni  $(x_i, y_i)$  (in totale esistono  $N = C(n, 2)$  coppie), dove  $x_i$  indica l'elemento  $i$ -esimo del vettore  $X$ , mentre  $y_i$  indica l'elemento  $i$ -esimo del vettore  $Y$ . La procedura stima i parametri  $a$  e  $b$  dell'equazione lineare  $y = a + bx$ , utilizzando metodi non parametrici. Nello specifico, il coefficiente stimato  $b^*$  è calcolato trovando la mediana traslata dei coefficienti angolari calcolati su tutte le  $N$  coppie di valori  $(x, y)$  del campione, scartando le rette in cui i punti sono identici o per cui  $b_j = -1$  (dove  $j$  indica il  $j$ -esimo coefficiente angolare calcolato). La mediana è traslata sulla base del numero di coefficienti angolari per cui  $b_j < -1$  per creare uno stimatore approssimativamente consistente. Invece, la stima  $a^*$  è calcolata come la mediana di  $y_i - b^* \times x_i$ . Sulla base dello stesso metodo, la procedura di Passing-Bablok può produrre intervalli di confidenza per le stime dei parametri. Se le stime dei parametri sono molto prossime allo zero per l'intercetta e ad uno per il coefficiente angolare, e se i relativi intervalli di confidenza includono, rispettivamente, i valori zero ed uno, allora si può affermare che i due metodi di acquisizione, manuale e semiautomatico, sono equivalenti.

### 6.1.3 Il Coefficiente di Correlazione di Pearson

Date due variabili quantitative  $X = \{x_1, \dots, x_n\}$  ed  $Y = \{y_1, \dots, y_n\}$ , il coefficiente di correlazione di Pearson (o coefficiente di correlazione lineare,  $\rho$ ) è definito come il rapporto tra la covarianza e il prodotto delle deviazioni standard di  $X$  ed  $Y$ .

Tale coefficiente assume valori compresi tra -1 e 1, e consente di misurare la forza della dipendenza lineare tra due variabili numeriche. In particolare si possono distinguere i seguenti tre casi:

- se  $0 < \rho < 1$  esiste una correlazione diretta o positiva tra  $X$  ed  $Y$ . Ciò significa che all'aumentare (o al diminuire) di  $X$  aumenta (o diminuisce) anche  $Y$ ;
- se  $-1 < \rho < 0$  esiste una correlazione inversa o negativa tra  $X$  ed  $Y$ . Ciò significa che all'aumentare (o al diminuire) di  $X$ ,  $Y$  diminuisce (o aumenta);
- se  $\rho = 0$  non esiste alcuna correlazione tra  $X$  ed  $Y$  che si dicono dunque incorrelate.

Se le due variabili vengono rappresentate graficamente, il coefficiente di correlazione di Pearson assume un significato geometrico, ovvero:

- se  $0 < \rho < 1$  le coppie di punti  $(x_i, y_i)$  tendono a posizionarsi lungo una retta crescente. In particolare, tanto più il coefficiente angolare si avvicina ad uno, tanto più i punti saranno

vicini alla retta;

- se  $-1 < \rho < 0$  le coppie di punti  $(x_i, y_i)$  tendono a posizionarsi lungo una retta decrescente. In particolare, tanto più il coefficiente angolare si avvicina a meno uno, tanto più i punti saranno vicini alla retta;
- se  $\rho = 0$  non esiste una retta interpolatrice dei punti poiché non seguono alcun andamento lineare.

A seconda del valore assunto dal coefficiente di correlazione di Pearson, è possibile descrivere l'intensità della correlazione tra le due variabili quantitative  $X$  ed  $Y$ . Nello specifico, si distinguono i seguenti casi, riportati in tabella 6.1 a seguire.

Coefficiente di correlazione di Pearson	Forza della correlazione
$0 \leq \rho \leq 0.2$	Bassa
$0.2 < \rho \leq 0.4$	Moderata
$0.4 < \rho \leq 0.65$	Elevata
$0.65 < \rho \leq 1$	Molto elevata

**Tabella 6.1:** Classificazione della forza di correlazione tra due variabili quantitative in funzione del coefficiente di correlazione di Pearson.

## 6.2 Analisi e Discussione dei Risultati

Utilizzando gli strumenti statistici finora discussi, nei paragrafi a seguire verrà svolta l'analisi e la discussione conclusiva dei risultati ottenuti mediante l'utilizzo dell'applicazione *CurlingApp*. L'obiettivo, come detto, è valutare la coerenza dei risultati acquisiti tramite l'implementazione degli algoritmi semiautomatici, ideati nel presente lavoro di tesi, con quelli ottenuti manualmente, tratti dal lavoro di tesi realizzato da Bergo e presentati in forma tabellare all'interno del *Capitolo 3* [52].

È stato analizzato il medesimo campione ristretto di soggetti del lavoro di tesi sopracitato, costituito da sette pazienti, dei quali cinque associati, sulla base di una preliminare diagnosi qualitativa, al curling sistolico posteriore e due sani. Inoltre, ciascuna misura è stata acquisita per cinque volte da quattro operatori differenti. Per semplicità di comprensione, le grandezze verranno raggruppate relativamente alla regione anatomica di appartenenza, analogamente alle sezioni definite all'interno dell'applicazione *CurlingApp*.

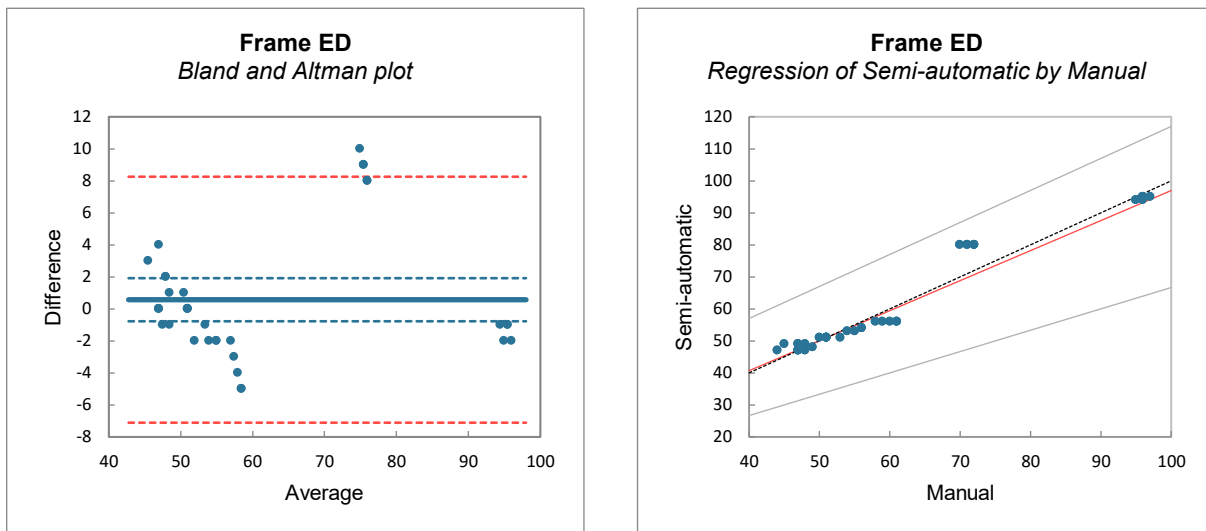
### 6.2.1 I Frame Telediastolico e Telesistolico

Si riportano in tabella 6.2 i dati ricavati manualmente nel lavoro di tesi di Bergo [52] (colonna “Manuale”) e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l’applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al frame telediastolico (*ED*).

Frame Telediastolico					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	47.3 ± 1.7	49.0 ± 0.0	49.0 ± 0.0	48.2 ± 0.4	49.0 ± 0.0
2	54.8 ± 1.5	54.0 ± 0.0	51.4 ± 0.9	54.0 ± 0.0	52.6 ± 0.9
3	46.5 ± 1.7	47.0 ± 0.0	47.0 ± 0.0	46.6 ± 0.5	47.0 ± 0.0
4	59.8 ± 1.5	56.4 ± 0.5	56.0 ± 0.0	56.0 ± 0.0	56.0 ± 0.0
5	50.8 ± 0.5	51.2 ± 0.4	50.8 ± 0.4	51.0 ± 0.0	51.0 ± 0.0
6	96.0 ± 0.8	95.4 ± 0.5	94.0 ± 0.0	95.0 ± 0.0	94.2 ± 0.4
7	71.3 ± 1.0	80.0 ± 0.0	80.0 ± 0.0	80.0 ± 0.0	80.0 ± 0.0

**Tabella 6.2:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del frame telediastolico.

Si rappresentano in figura 6.1 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablock, in relazione al frame telediastolico.



**Figura 6.1:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablock per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell’acquisizione del frame telediastolico.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.1 si evince che il frame telediastolico acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 0.6 frame rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 3.9 frame. Seppur la maggioranza



dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sovrastimati in corrispondenza dell'ultimo paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a 3.155 con un intervallo di confidenza che include lo zero (0.000, 17.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 0.938 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.667, 1.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.1, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.97, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del frame telediastolico tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

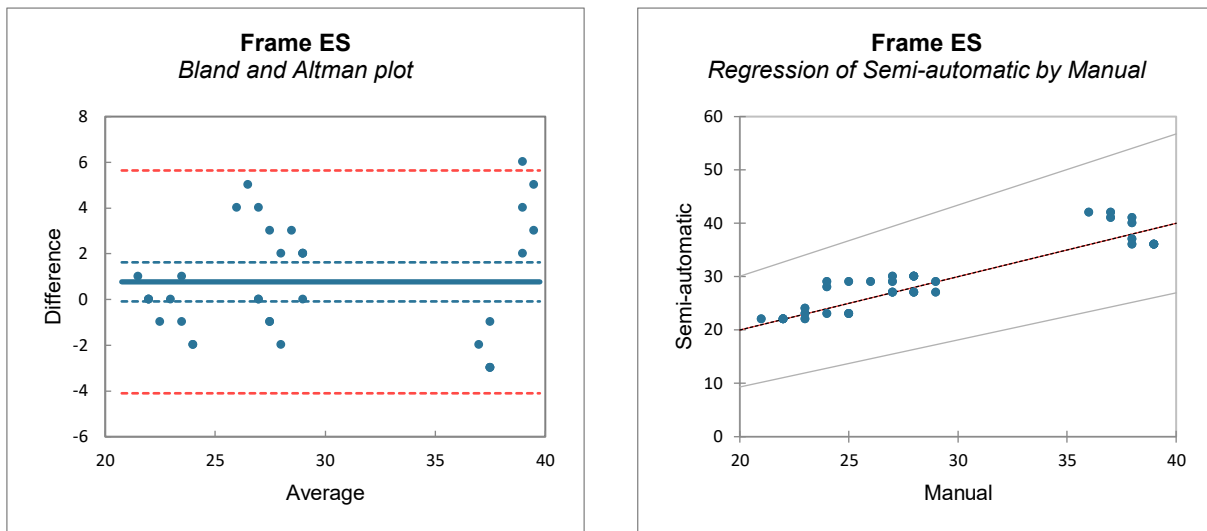
Si riportano in tabella 6.3 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al frame telesistolico (*ES*).

Frame Telesistolico					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	22.0 ± 0.8	22.0 ± 0.0	22.0 ± 0.0	22.0 ± 0.0	22.0 ± 0.0
2	27.8 ± 1.0	26.6 ± 0.5	27.0 ± 0.0	27.0 ± 0.0	27.0 ± 0.0
3	24.0 ± 1.2	23.8 ± 0.4	23.0 ± 0.0	23.2 ± 0.4	22.6 ± 0.5
4	25.3 ± 1.5	28.6 ± 0.5	28.8 ± 0.4	28.0 ± 0.0	29.0 ± 0.0
5	28.0 ± 0.8	29.8 ± 0.4	29.0 ± 0.0	30.0 ± 0.0	30.4 ± 2.6
6	38.5 ± 0.6	36.6 ± 0.5	35.8 ± 0.8	36.0 ± 0.0	35.6 ± 0.5
7	37.3 ± 1.0	42.0 ± 0.0	40.2 ± 2.5	42.0 ± 0.0	40.8 ± 1.6

**Tabella 6.3:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del frame telesistolico.

Si rappresentano in figura 6.2 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione al frame telesistolico.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.2 si evince che il frame telesistolico acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 0.8 frame rispetto a quello misurato



**Figura 6.2:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del frame telesistolico.

manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 2.5 frame. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori lievemente sovrastimati in corrispondenza dell'ultimo paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a 0.000 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-8.333, 3.412); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.000 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.882, 1.333); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.2, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.92, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del frame telesistolico tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

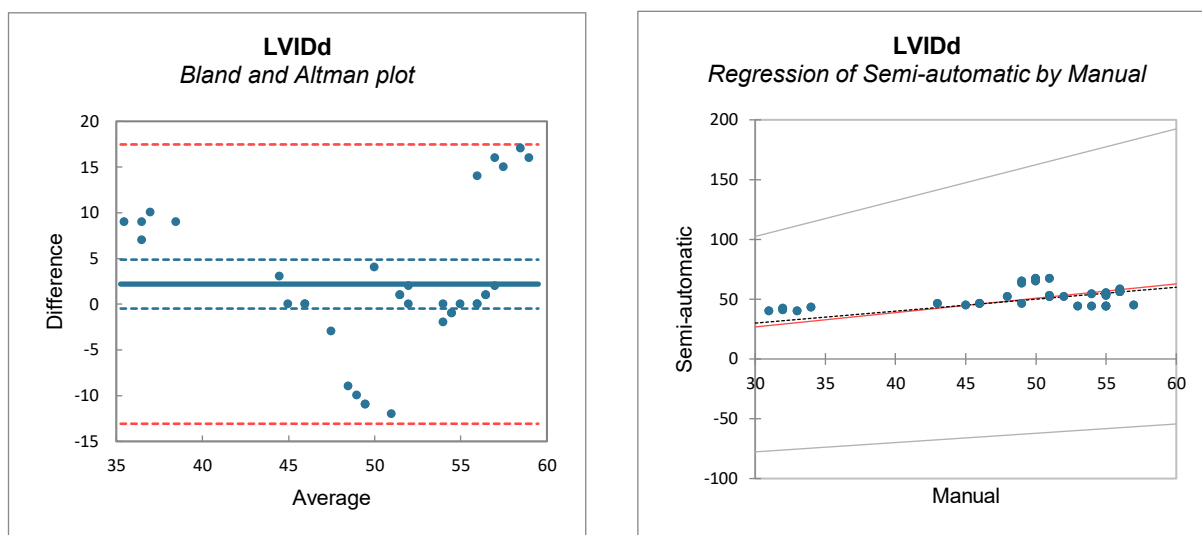
### 6.2.2 Le Grandezze del Ventricolo Sinistro

Si riportano in tabella 6.4 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al diametro telediastolico del ventricolo sinistro (*LVIDd*).

Diametro telediastolico ventricolo sinistro ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	54.7 ± 1.8	43.8 ± 0.8	43.8 ± 0.4	44.6 ± 0.9	44.4 ± 0.9
2	56.1 ± 0.4	57.8 ± 3.0	55.6 ± 1.5	56.4 ± 1.5	57.2 ± 1.3
3	50.5 ± 1.4	52.4 ± 0.5	52.0 ± 1.0	52.2 ± 1.3	52.6 ± 1.3
4	54.2 ± 1.4	54.2 ± 0.4	53.4 ± 0.5	54.6 ± 0.5	53.8 ± 0.8
5	49.7 ± 1.2	66.8 ± 0.8	63.2 ± 1.1	67.0 ± 0.0	64.6 ± 3.1
6	32.3 ± 1.2	43.4 ± 0.5	40.2 ± 1.6	42.0 ± 1.0	39.8 ± 0.8
7	45.7 ± 2.8	46.4 ± 0.5	44.6 ± 1.5	46.4 ± 0.5	46.0 ± 1.2

**Tabella 6.4:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telediastolico del ventricolo sinistro.

Si rappresentano in figura 6.3 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione al diametro telediastolico del ventricolo sinistro.



**Figura 6.3:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telediastolico del ventricolo sinistro.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.3 si evince che il diametro telediastolico del ventricolo sinistro acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 2.2 *mm* rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 7.8 *mm*. In questo caso, tutti i punti ricadono all'interno dei limiti di concordanza. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a -9.200 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-101.000, 12.444); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari

a 1.200 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.778, 3.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.3, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.51, ovvero sussiste una correlazione elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del diametro telediastolico del ventricolo sinistro tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

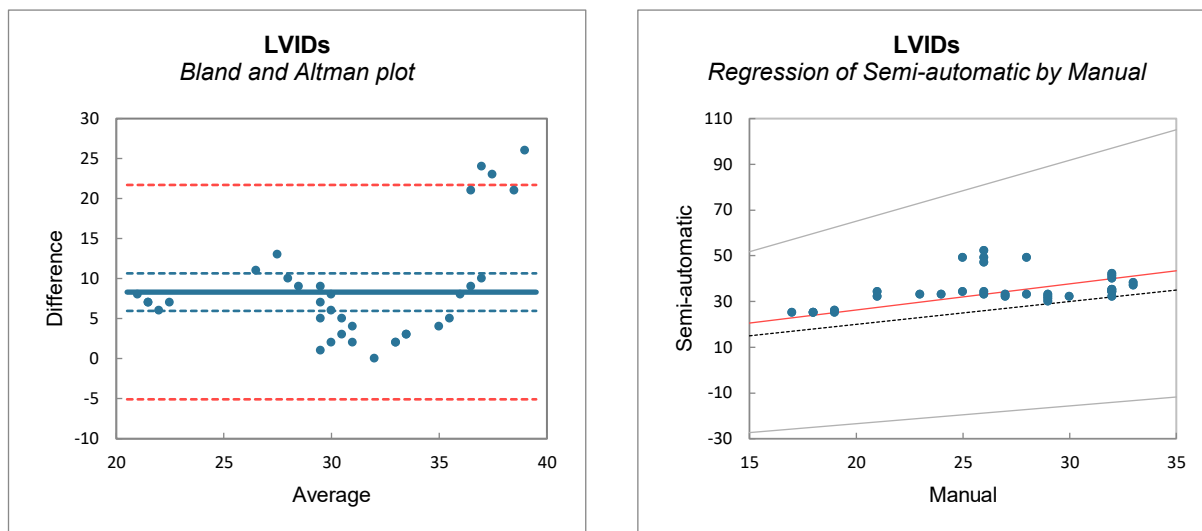
Si riportano in tabella 6.5 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al diametro telesistolico del ventricolo sinistro (*LVIDs*).

Diametro telesistolico ventricolo sinistro ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	27.1 ± 1.8	31.8 ± 0.8	32.2 ± 0.8	34.2 ± 1.1	32.6 ± 0.5
2	32.1 ± 0.3	35.0 ± 2.2	32.4 ± 1.1	34.0 ± 1.0	35.2 ± 1.5
3	22.8 ± 1.9	32.4 ± 0.5	32.6 ± 0.9	33.8 ± 1.3	34.4 ± 1.9
4	32.5 ± 0.3	40.6 ± 0.5	37.4 ± 1.3	41.8 ± 1.1	38.2 ± 0.8
5	26.3 ± 1.4	48.8 ± 2.5	51.6 ± 1.5	47.2 ± 0.4	48.6 ± 1.7
6	18.4 ± 1.1	26.2 ± 1.3	25.4 ± 1.1	24.6 ± 0.9	24.8 ± 1.1
7	29.0 ± 0.4	32.8 ± 1.3	29.6 ± 2.9	33.0 ± 1.0	30.8 ± 2.0

**Tabella 6.5:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telesistolico del ventricolo sinistro.

Si rappresentano in figura 6.4 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione al diametro telesistolico del ventricolo sinistro.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.4 si evince che il diametro telesistolico del ventricolo sinistro acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 8.3 *mm* rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 6.8 *mm*. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sovrastimati in corrispondenza del quinto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a 3.429 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-39.000, 11.778); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due



**Figura 6.4:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telesistolico del ventricolo sinistro.

metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.143 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.778, 2.667); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.4, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.40, ovvero sussiste una correlazione moderata/elevata fra i due metodi di acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del quinto paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.78, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del diametro telesistolico del ventricolo sinistro tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

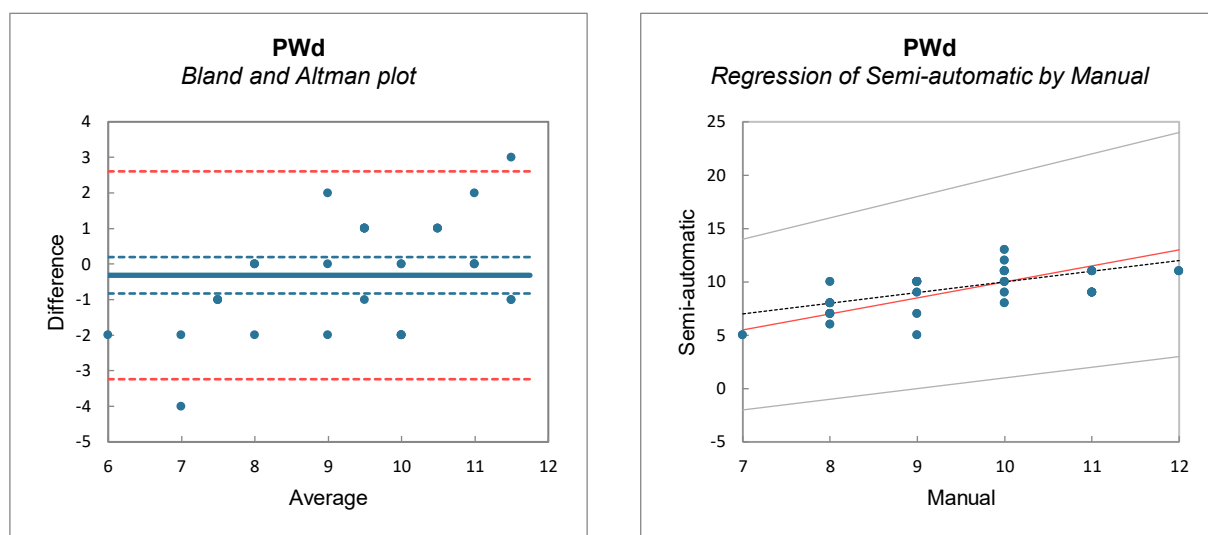
Si riportano in tabella 6.6 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione allo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro (*PWd*).

Si rappresentano in figura 6.5 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione allo spessore della parete posteriore.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.5 si evince che lo spessore della parete

Spessore della parete posteriore ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	11.4 ± 1.0	10.8 ± 1.3	11.4 ± 0.5	11.2 ± 0.4	11.6 ± 0.5
2	9.5 ± 0.9	8.4 ± 0.9	10.4 ± 0.5	9.2 ± 0.4	10.0 ± 1.6
3	8.1 ± 0.4	7.2 ± 0.4	7.2 ± 0.4	8.2 ± 0.8	7.6 ± 0.9
4	10.8 ± 0.3	9.2 ± 0.8	9.4 ± 0.5	8.8 ± 0.4	9.2 ± 0.4
5	10.5 ± 0.5	11.2 ± 2.4	13.4 ± 0.5	10.0 ± 2.0	11.0 ± 1.6
6	9.5 ± 0.4	9.6 ± 0.5	10.8 ± 1.3	9.6 ± 0.5	9.6 ± 0.5
7	8.3 ± 0.8	5.0 ± 0.7	7.0 ± 1.0	5.2 ± 0.8	6.6 ± 0.5

**Tabella 6.6:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro.



**Figura 6.5:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro.

posteriore del ventricolo sinistro acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore di 0.3 *mm* rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 1.5 *mm*. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sia sovrastimati che sottostimati in corrispondenza del quinto e dell'ultimo paziente, rispettivamente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a -5.000 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-9.000; 0.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.500 con un intervallo di confidenza che include l'uno (1.000, 2.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in

figura 6.5, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.63, ovvero sussiste una correlazione elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

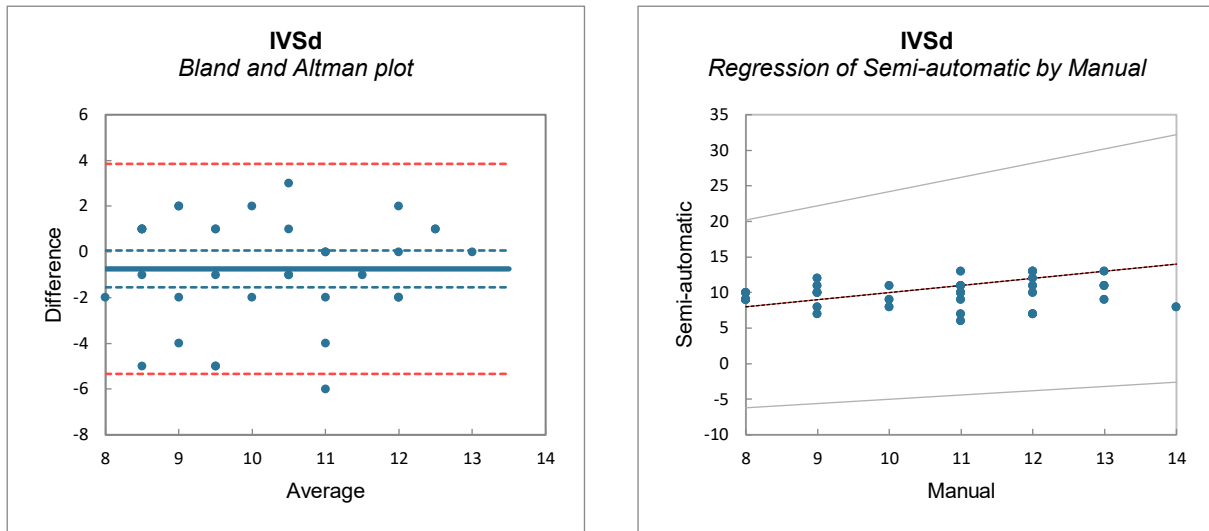
Si riportano in tabella 6.7 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione allo spessore del setto interventricolare (*IVSd*).

Spessore del setto interventricolare ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	12.4 ± 1.0	11.0 ± 1.0	10.2 ± 0.4	10.2 ± 2.2	10.6 ± 0.5
2	8.0 ± 0.2	9.0 ± 2.1	9.0 ± 1.4	9.0 ± 1.0	9.6 ± 0.5
3	11.9 ± 0.7	12.6 ± 1.5	13.2 ± 0.8	12.8 ± 0.4	12.0 ± 0.7
4	9.7 ± 0.6	9.4 ± 3.2	7.4 ± 0.5	11.2 ± 2.9	7.6 ± 0.5
5	11.8 ± 1.3	7.4 ± 0.5	8.4 ± 0.5	7.0 ± 0.0	6.2 ± 0.8
6	11.4 ± 0.9	10.8 ± 1.5	9.4 ± 1.5	11.4 ± 1.3	9.0 ± 0.0
7	8.9 ± 0.5	10.4 ± 1.1	9.8 ± 1.1	11.6 ± 0.5	10.2 ± 0.4

**Tabella 6.7:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello spessore del setto interventricolare.

Si rappresentano in figura 6.6 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione allo spessore del setto interventricolare.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.6 si evince che lo spessore del setto interventricolare acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore di 0.7 *mm* rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 2.3 *mm*. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori lievemente sottostimati in corrispondenza del quinto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a 0.000 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-11.000; 4.200); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.000 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.600, 2.000); pertanto, secondo tale



**Figura 6.6:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablock per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello spessore del setto interventricolare.

parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.6, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.18, ovvero sussiste una correlazione bassa fra i due metodi di acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del quinto paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.51, ovvero sussiste una correlazione elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione dello spessore del setto interventricolare tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

Si riportano in tabella 6.8 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione allo spessore relativo di parete (*RWT*).

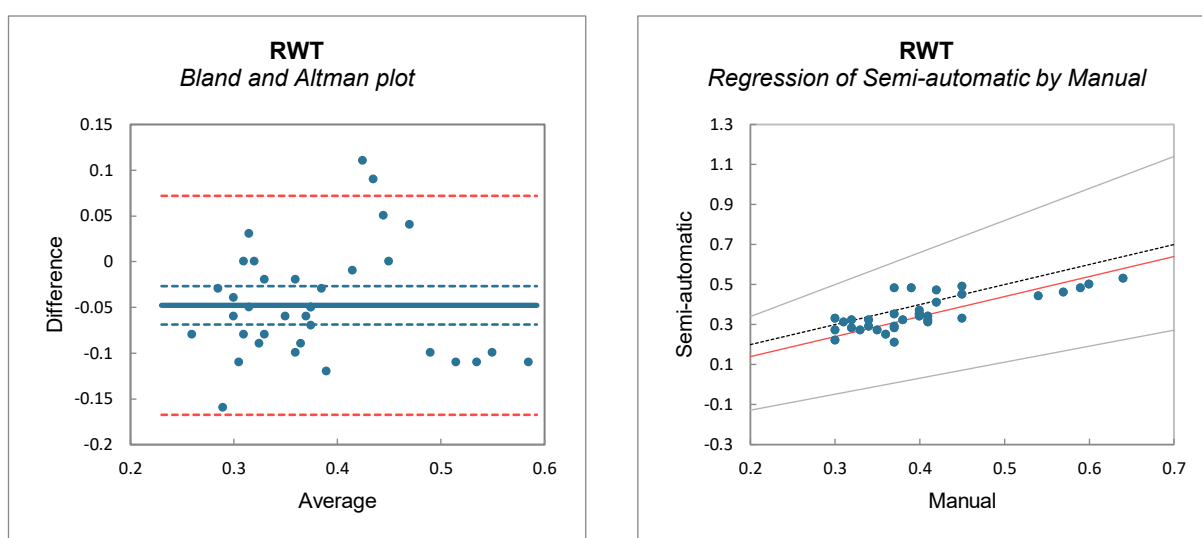
Si rappresentano in figura 6.7 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablock, in relazione allo spessore relativo di parete.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.7 si evince che lo spessore relativo di parete acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore di 0.05 rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 0.06. Seppur la maggioranza dei punti



Spessore relativo di parete ( <i>ad</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	0.42 ± 0.04	0.45 ± 0.05	0.49 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.48 ± 0.03
2	0.34 ± 0.03	0.29 ± 0.04	0.35 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.33 ± 0.04
3	0.32 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.27 ± 0.01	0.31 ± 0.04	0.27 ± 0.03
4	0.40 ± 0.02	0.34 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.35 ± 0.02
5	0.42 ± 0.02	0.33 ± 0.08	0.41 ± 0.01	0.29 ± 0.06	0.32 ± 0.06
6	0.59 ± 0.04	0.44 ± 0.02	0.53 ± 0.07	0.46 ± 0.03	0.50 ± 0.02
7	0.36 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.31 ± 0.06	0.22 ± 0.04	0.28 ± 0.04

**Tabella 6.8:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello spessore relativo di parete.



**Figura 6.7:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello spessore relativo di parete.

ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori lievemente sovrastimati in corrispondenza del primo paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a -0.060 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-0.288; 0.020); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.000 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.800, 1.600); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.7, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.76, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di

acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del primo paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.89, ovvero sussiste una correlazione molto più elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione dello spessore relativo di parete tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

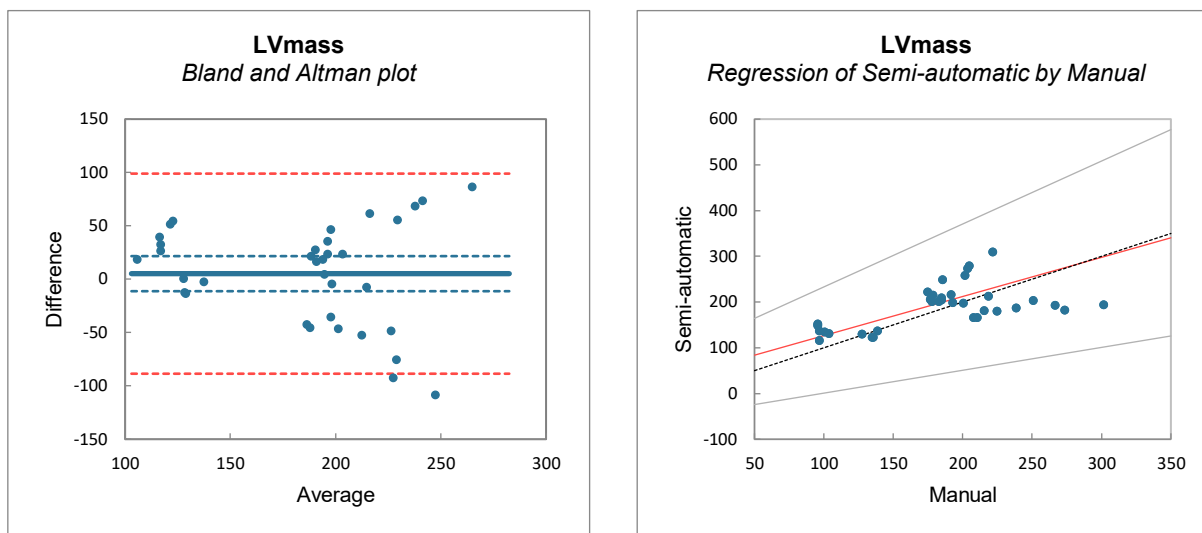
Si riportano in tabella 6.9 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione alla massa del ventricolo sinistro (*LVmass*).

Massa ventricolo sinistro ( <i>g</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	266.7 ± 27.7	193.0 ± 18.9	186.4 ± 11.4	181.0 ± 26.7	202.2 ± 7.4
2	184.7 ± 9.6	196.6 ± 27.7	215.4 ± 22.9	199.0 ± 13.5	221.4 ± 11.6
3	185.0 ± 10.7	195.8 ± 23.1	204.4 ± 8.9	213.8 ± 7.0	198.8 ± 15.7
4	212.4 ± 11.7	178.0 ± 50.0	164.8 ± 4.1	211.4 ± 37.6	165.2 ± 3.7
5	208.9 ± 17.5	277.6 ± 42.8	307.6 ± 4.0	257.0 ± 37.6	247.0 ± 25.5
6	97.4 ± 2.4	150.0 ± 13.5	133.0 ± 16.8	147.2 ± 15.6	115.0 ± 4.8
7	128.5 ± 16.4	121.9 ± 11.2	122.2 ± 10.8	135.8 ± 2.7	130.4 ± 9.7

**Tabella 6.9:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica della massa del ventricolo sinistro.

Si rappresentano in figura 6.8 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione alla massa del ventricolo sinistro.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.8 si evince che la massa del ventricolo sinistro acquisita tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 5.2 *g* rispetto a quella misurata manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 47.9 *g*. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori lievemente sottostimati in corrispondenza del primo paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a 41.012 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-49.192; 95.500); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 0.856 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.500, 1.376); pertanto, secondo tale parametro la



**Figura 6.8:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione della massa del ventricolo sinistro.

differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.8, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.56, ovvero sussiste una correlazione elevata fra i due metodi di acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del primo paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.73, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione della massa del ventricolo sinistro tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

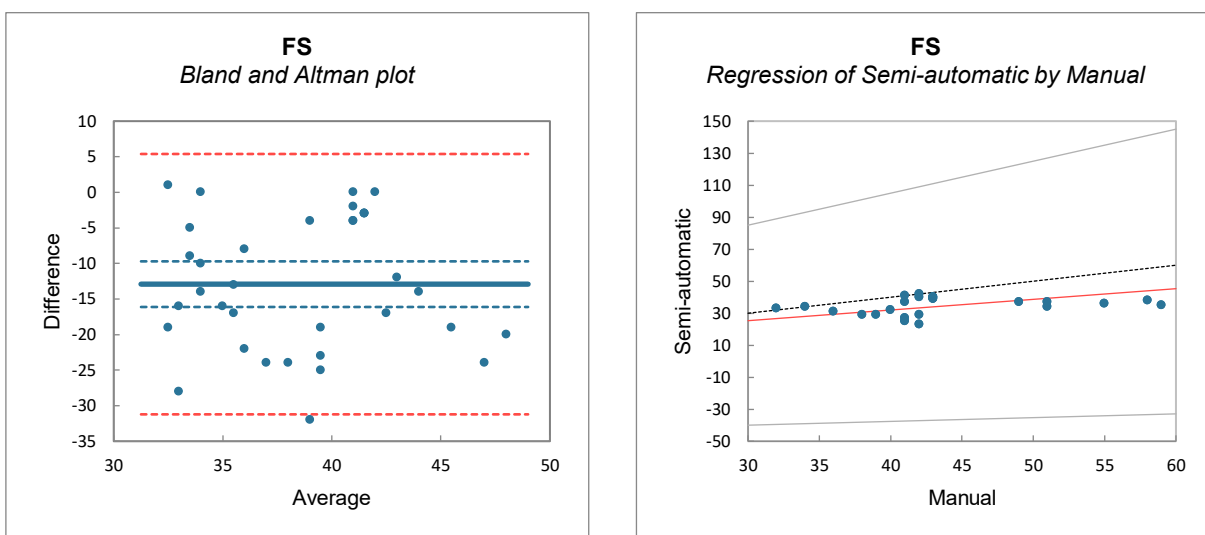
Si riportano in tabella 6.10 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione alla frazione di accorciamento (*FS*).

Si rappresentano in figura 6.9 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione alla frazione di accorciamento. Tuttavia, è stato possibile realizzare il grafico di regressione di Passing-Bablok solamente rimuovendo gli *outlier*, in quanto in caso contrario il coefficiente di correlazione di Kendall  $\tau$  risulta negativo. Difatti, Passing e Bablock hanno raccomandato di effettuare un test preliminare a due code per determinare se la

Frazione di accorciamento (%)					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	50.5 ± 4.8	27.6 ± 1.5	27.0 ± 1.0	23.4 ± 1.1	26.8 ± 0.8
2	42.8 ± 0.7	39.6 ± 1.3	42.0 ± 1.2	39.8, ± 1.1	38.7 ± 2.8
3	54.9 ± 4.7	38.0 ± 0.0	37.0 ± 0.7	35.2 ± 2.0	34.2 ± 2.6
4	40.2 ± 2.2	25.0 ± 1.0	31.8 ± 4.5	23.4 ± 1.3	28.8 ± 0.8
5	47.2 ± 2.8	27.0 ± 4.2	18.6 ± 2.3	29.6 ± 0.9	24.9 ± 5.0
6	43.1 ± 3.6	39.8 ± 3.1	37.4 ± 3.8	41.4 ± 1.1	37.4 ± 2.1
7	36.5 ± 4.6	29.2 ± 2.3	34.0 ± 6.6	28.8 ± 1.1	33.4 ± 2.7

**Tabella 6.10:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica della frazione di accorciamento.

correlazione  $\tau$  di Kendall tra le variabili  $X$  ed  $Y$  sia significativamente diversa da zero. Inoltre, tale correlazione dev'essere necessariamente positiva.



**Figura 6.9:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione della frazione di accorciamento.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.9 si evince che la frazione di accorciamento acquisita tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore del 12.9 % rispetto a quella misurata manualmente, mentre la precisione risulta essere pari al 9.3 %. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sottostimati in corrispondenza del primo e del quinto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a 5.333 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-47.000; 25.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 0.667 con un

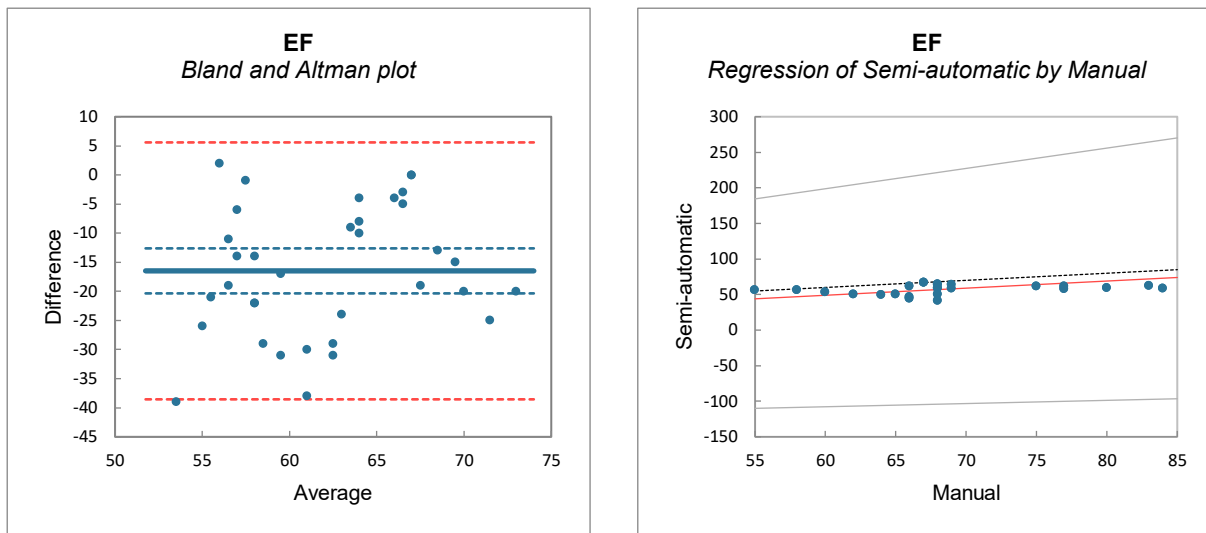
intervallo di confidenza che include l'uno (0.235, 2.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.9, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a -0.08, ovvero sussiste una correlazione bassa fra i due metodi di acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del primo e del quinto paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.26, ovvero sussiste una correlazione moderata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione della frazione di accorciamento tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale seppur con qualche limitazione dovuta alla presenza di due pazienti *outlier*.

Si riportano in tabella 6.11 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione alla frazione di eiezione (*EF*).

Frazione di eiezione (%)					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	76.3 ± 4.7	48.2 ± 1.9	47.4 ± 1.5	42.2 ± 2.2	47.4 ± 1.1
2	67.9 ± 0.7	64.2 ± 1.8	67.4 ± 1.5	64.8 ± 1.1	63.4 ± 3.1
3	80.4 ± 4.1	62.6 ± 0.5	61.6 ± 1.1	59.0 ± 2.4	58.0 ± 3.3
4	65.0 ± 2.6	44.6 ± 1.5	51.0 ± 2.8	42.2 ± 2.2	50.0 ± 0.7
5	73.0 ± 3.1	47.4 ± 6.8	33.8 ± 3.6	51.4 ± 1.3	44.0 ± 8.0
6	69.1 ± 4.0	64.8 ± 3.8	61.8 ± 4.9	67.0 ± 1.4	62.0 ± 2.5
7	60.6 ± 5.7	51.2 ± 3.9	57.2 ± 8.8	50.8 ± 2.0	56.6 ± 3.5

**Tabella 6.11:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica della frazione di eiezione.

Si rappresentano in figura 6.10 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione alla frazione di eiezione. Tuttavia, analogamente alla grandezza precedente, è stato possibile realizzare il grafico di regressione di Passing-Bablok solamente rimuovendo gli *outlier*, in quanto in caso contrario il coefficiente di correlazione di Kendall  $\tau$  risulta negativo.



**Figura 6.10:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione della frazione di eiezione.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.10 si evince che la frazione di eiezione acquisita tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore del 16.5 % rispetto a quella misurata manualmente, mentre la precisione risulta essere pari all'11.3 %. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sottostimati in corrispondenza del primo e del quinto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a -11.000 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-134.714; 27.350); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.000 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.450, 2.857); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.10, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a -0.08, ovvero sussiste una correlazione bassa fra i due metodi di acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del primo e del quinto paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.31, ovvero sussiste una correlazione moderata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione della frazione di eiezione tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale seppur con qualche limitazione dovuta alla presenza di due pazienti *outlier*.

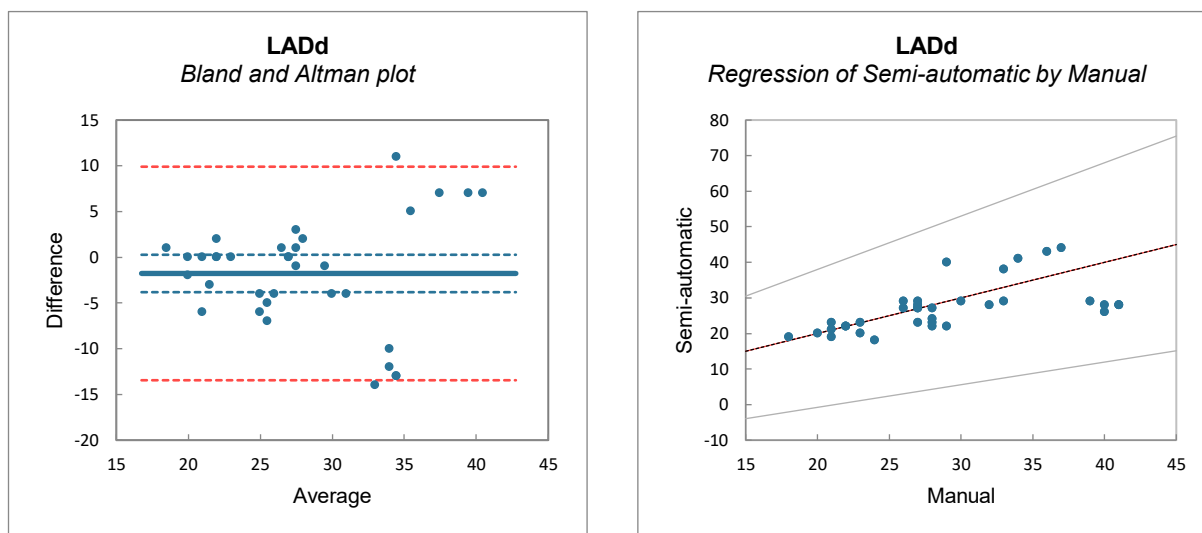
### 6.2.3 Le Grandezze dell'Atrio Sinistro

Si riportano in tabella 6.12 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al diametro telediastolico dell'atrio sinistro (*LADd*).

Diametro telediastolico atrio sinistro ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	29.6 ± 3.2	28.0 ± 1.4	29.2 ± 0.8	29.4 ± 0.9	29.4 ± 1.1
2	40.2 ± 0.8	26.4 ± 0.5	28.6 ± 0.9	27.6 ± 0.9	28.2 ± 1.1
3	20.9 ± 2.5	19.6 ± 0.5	18.0 ± 0.7	20.8 ± 0.8	18.8 ± 0.8
4	27.9 ± 0.9	22.2 ± 0.8	22.8 ± 0.8	21.8 ± 0.4	24.0 ± 0.7
5	33.7 ± 3.6	43.4 ± 1.5	38.4 ± 1.3	44.2 ± 0.4	39.6 ± 1.1
6	22.3 ± 1.0	20.4 ± 0.5	23.0 ± 1.2	21.6 ± 1.1	22.8 ± 0.4
7	27.4 ± 0.6	27.6 ± 0.9	26.6 ± 0.9	27.0 ± 0.7	27.4 ± 1.1

**Tabella 6.12:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telediastolico dell'atrio sinistro.

Si rappresentano in figura 6.11 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablock, in relazione al diametro telediastolico dell'atrio sinistro.



**Figura 6.11:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablock per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telediastolico dell'atrio sinistro.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.11 si evince che il diametro telediastolico dell'atrio sinistro acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore di 1.8 *mm* rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 5.9 *mm*. Seppur la

maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sia sovrastimati che sottostimati in corrispondenza del quinto e del secondo paziente, rispettivamente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a 0.000 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-13.500; 8.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.000 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.636, 1.500); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.11, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.60, ovvero sussiste una correlazione elevata fra i due metodi di acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del secondo e del quinto paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.72, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del diametro telediastolico dell'atrio sinistro tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

Si riportano in tabella 6.13 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al diametro telesistolico dell'atrio sinistro (*LADs*).

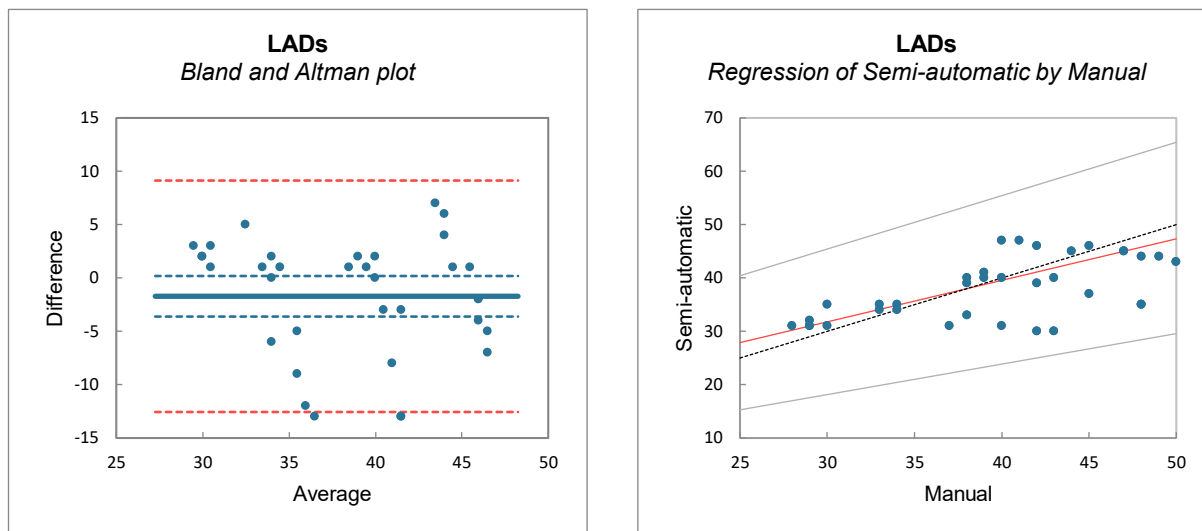
Diametro telesistolico atrio sinistro ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	45.3 ± 3.2	34.6 ± 0.9	38.6 ± 1.3	35.0 ± 1.4	39.8 ± 1.9
2	48.4 ± 1.2	43.0 ± 1.0	45.0 ± 1.2	44.0 ± 0.7	45.4 ± 1.8
3	32.9 ± 1.7	34.0 ± 1.0	33.8 ± 1.5	35.2 ± 1.3	35.2 ± 1.3
4	39.9 ± 3.1	30.2 ± 0.8	31.4 ± 1.1	29.6 ± 1.1	33.2 ± 0.8
5	42.4 ± 2.2	45.4 ± 2.7	46.6 ± 1.5	45.8 ± 0.8	47.4 ± 1.5
6	29.1 ± 0.6	31.4 ± 0.5	31.0 ± 1.0	32.0 ± 1.4	31.4 ± 0.5
7	38.6 ± 0.9	41.2 ± 0.8	38.6 ± 2.8	40.0 ± 0.7	40.4 ± 2.3

**Tabella 6.13:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telesistolico dell'atrio sinistro.

Si rappresentano in figura 6.12 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-



Bablock, in relazione al diametro telesistolico dell'atrio sinistro.



**Figura 6.12:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablock per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telesistolico dell'atrio sinistro.

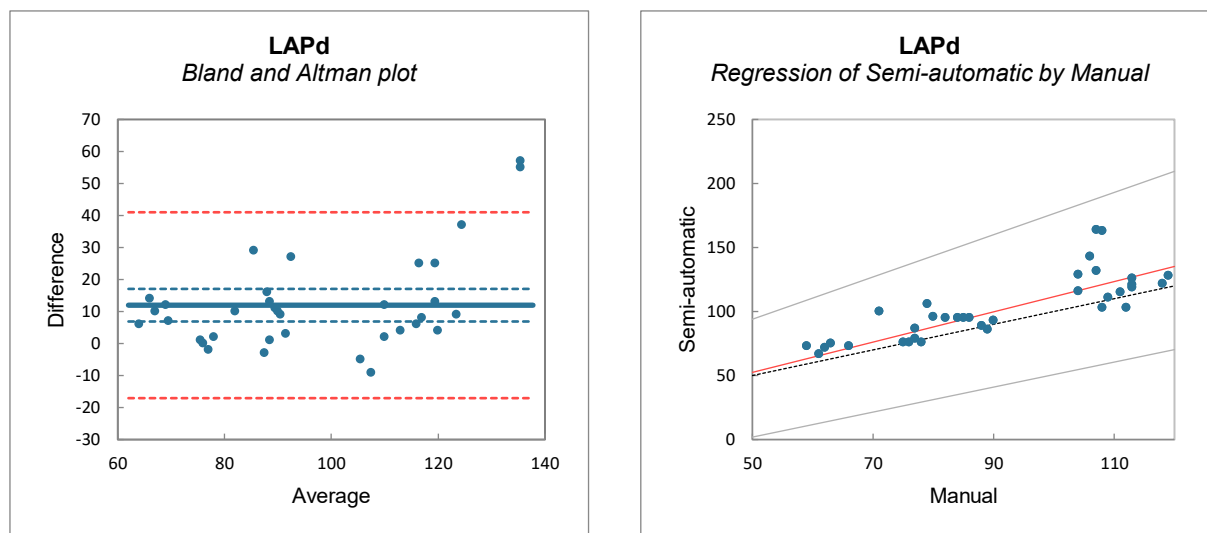
Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.12 si evince che il diametro telesistolico dell'atrio sinistro acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore di  $1.7\text{ mm}$  rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a  $5.5\text{ mm}$ . Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori lievemente sottostimati in corrispondenza del primo e del quarto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablock, l'intercetta è pari a  $8.444$  con un intervallo di confidenza che non include lo zero ( $1.000; 15.429$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi è diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a  $0.778$  con un intervallo di confidenza che include l'uno ( $0.571, 1.000$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a  $0.60$ , ovvero sussiste una correlazione elevata fra i due metodi di acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del primo e del quarto paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a  $0.90$ , ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del diametro telesistolico dell'atrio sinistro tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale seppur con qualche limitazione legata alla presenza di due pazienti *outlier*

Si riportano in tabella 6.14 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al perimetro telediastolico dell'atrio sinistro (*LAPd*).

Perimetro telediastolico atrio sinistro ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	111.1 ± 5.1	121.6 ± 7.1	103.0 ± 2.2	132.0 ± 3.2	102.8 ± 2.3
2	113.5 ± 4.0	111.2 ± 9.9	118.6 ± 9.1	125.6 ± 11.0	128.4 ± 7.7
3	81.8 ± 8.3	99.8 ± 2.4	85.6 ± 4.5	106.4 ± 6.0	88.8 ± 3.8
4	85.0 ± 3.8	96.2 ± 3.3	95.2 ± 2.2	94.8 ± 4.1	93.4 ± 2.9
5	105.9 ± 2.3	163.8 ± 3.4	115.6 ± 2.9	163.4 ± 2.3	129.0 ± 3.5
6	62.3 ± 3.1	66.6 ± 2.9	74.8 ± 8.3	73.2 ± 1.5	73.2 ± 3.7
7	76.5 ± 1.1	76.0 ± 2.5	76.4 ± 6.9	75.8 ± 1.9	86.8 ± 4.7

**Tabella 6.14:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro.

Si rappresentano in figura 6.13 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione al perimetro telediastolico dell'atrio sinistro.



**Figura 6.13:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.13 si evince che il perimetro telediastolico dell'atrio sinistro acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 11.9 *mm* rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 14.8 *mm*. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori

sovrastimati in corrispondenza del quinto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a  $-6.636$  con un intervallo di confidenza che include lo zero ( $-46.900$ ;  $11.476$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a  $1.182$  con un intervallo di confidenza che include l'uno ( $0.976$ ,  $1.650$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.13, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a  $0.81$ , ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

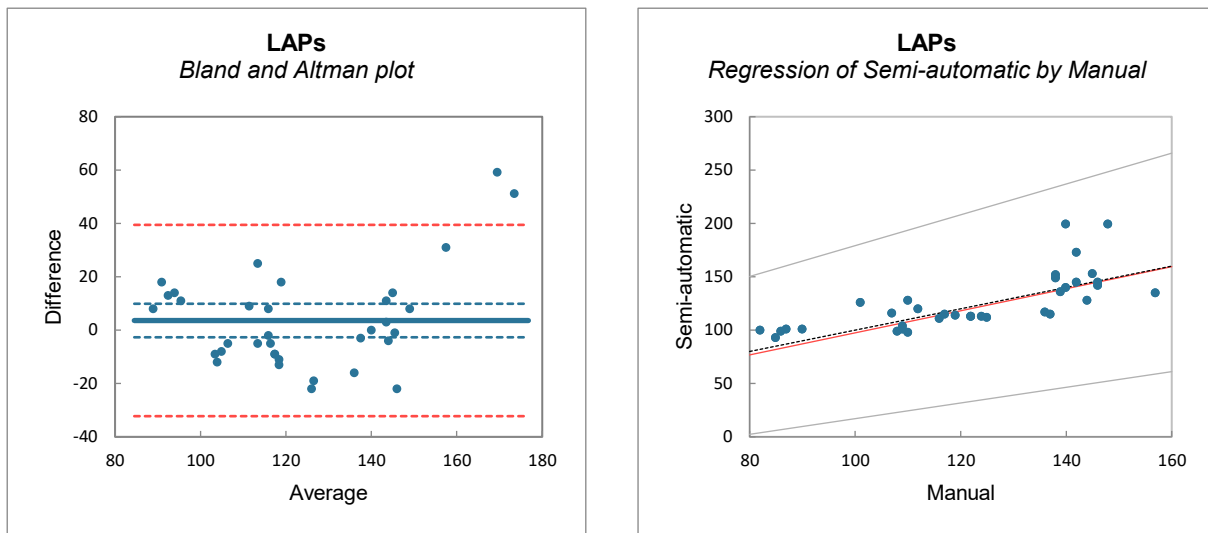
Si riportano in tabella 6.15 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al perimetro telesistolico dell'atrio sinistro (*LAPs*).

Perimetro telesistolico atrio sinistro ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	$143.9 \pm 9.7$	$134.6 \pm 7.1$	$117.4 \pm 2.4$	$145.0 \pm 3.3$	$115.4 \pm 2.6$
2	$142.0 \pm 4.2$	$136.0 \pm 10.4$	$142.2 \pm 8.3$	$148.6 \pm 12.1$	$152.8 \pm 5.3$
3	$11.6 \pm 8.1$	$126.0 \pm 5.2$	$110.6 \pm 4.7$	$128.0 \pm 6.1$	$113.6 \pm 3.8$
4	$122.2 \pm 3.6$	$113.2 \pm 1.9$	$115.0 \pm 2.0$	$112.8 \pm 4.7$	$112.0 \pm 2.3$
5	$141.6 \pm 4.5$	$198.8 \pm 8.2$	$140.4 \pm 2.9$	$199.4 \pm 3.5$	$151.8 \pm 6.9$
6	$86.0 \pm 3.4$	$92.6 \pm 6.5$	$101.2 \pm 8.9$	$101.4 \pm 3.2$	$100.2 \pm 6.1$
7	$108.6 \pm 1.3$	$98.6 \pm 4.7$	$101.2 \pm 10.8$	$98.2 \pm 6.2$	$116.4 \pm 7.9$

**Tabella 6.15:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro.

Si rappresentano in figura 6.14 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione al perimetro telesistolico dell'atrio sinistro.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.14 si evince che il perimetro telesistolico dell'atrio sinistro acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di  $3.6 \text{ mm}$  rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a  $18.3 \text{ mm}$ . Seppur la



**Figura 6.14:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro.

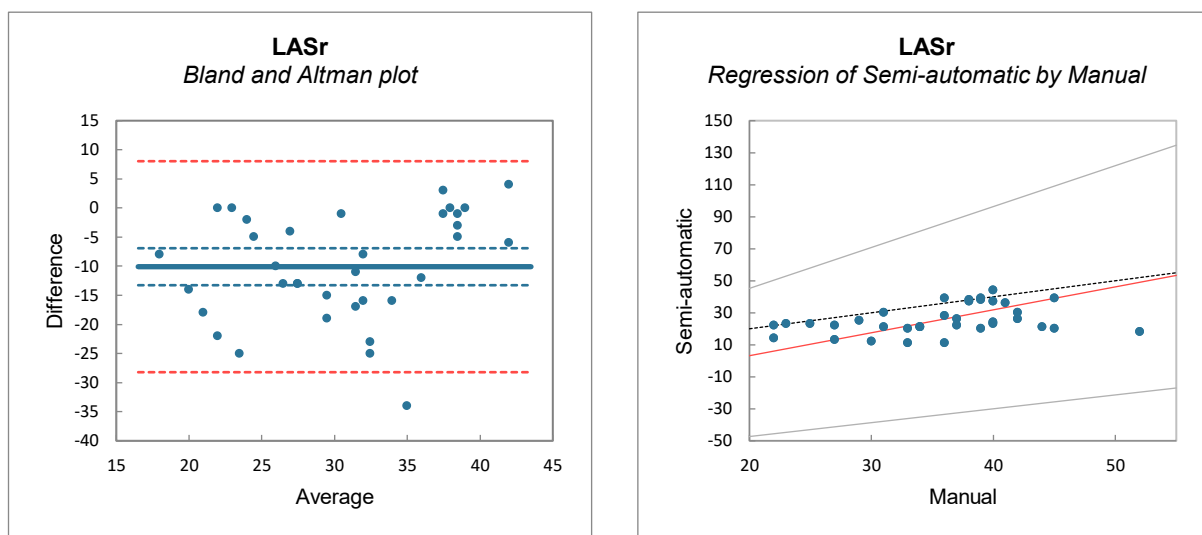
maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sovrastimati in corrispondenza del quinto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a  $-5.951$  con un intervallo di confidenza che include lo zero ( $-56.444; 34.735$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a  $1.034$  con un intervallo di confidenza che include l'uno ( $0.735, 1.444$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.14, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a  $0.73$ , ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

Si riportano in tabella 6.16 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione allo strain atriale *reservoir* (*LASr*).

Si rappresentano in figura 6.15 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione allo strain atriale *reservoir*.

Strain atriale reservoir (%)					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	29.6 ± 6.3	12.6 ± 0.9	14.2 ± 0.8	11.2 ± 0.8	12.6 ± 1.7
2	25.4 ± 3.6	27.6 ± 1.7	24.8 ± 5.4	23.4 ± 3.0	22.1 ± 3.7
3	36.9 ± 4.8	26.2 ± 3.7	29.6 ± 1.5	20.4 ± 2.3	28.4 ± 2.9
4	44.0 ± 5.7	19.8 ± 2.4	22.9 ± 2.0	20.0 ± 1.9	23.6 ± 2.5
5	33.9 ± 2.4	21.8 ± 2.8	21.4 ± 2.8	22.2 ± 0.8	20.2 ± 2.3
6	38.2 ± 1.6	39.2 ± 3.6	36.6 ± 3.6	39.2 ± 1.9	37.6 ± 2.4
7	42.0 ± 2.1	38.0 ± 1.9	39.4 ± 6.8	36.0 ± 7.1	44.2 ± 5.0

**Tabella 6.16:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello strain atriale reservoir.



**Figura 6.15:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello strain atriale reservoir.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.15 si evince che lo strain atriale reservoir acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore del 10.1 % rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari al 9.3 %. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sottostimati in corrispondenza del quarto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a -25.487 con un intervallo di confidenza che non include lo zero (-64.667; -5.867); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi è diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.433 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.867, 2.556); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.36,

ovvero sussiste una correlazione moderata fra i due metodi di acquisizione. Tuttavia, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del quarto paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.60, ovvero sussiste una correlazione elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione dello strain atriale *reservoir* tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale seppur con qualche limitazione dovuta alla presenza di un paziente *outlier*.

### 6.2.4 Le Grandezze dell'Annulus Mitralico

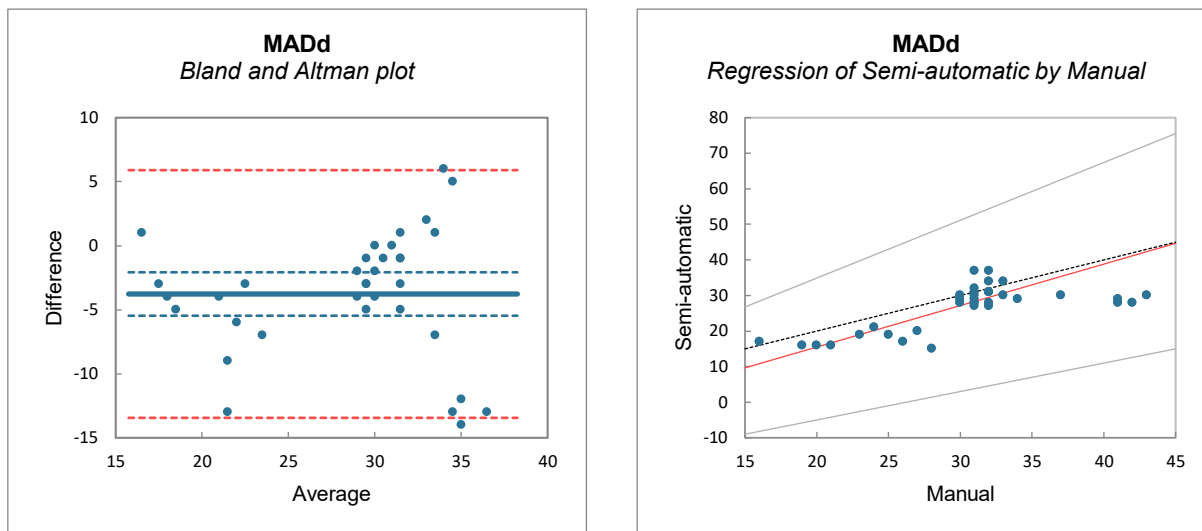
Si riportano in tabella 6.17 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al diametro telediastolico dell'annulus mitralico (*MADd*).

Diametro telediastolico annulus mitralico ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	31.9 ± 1.2	31.0 ± 1.2	30.6 ± 0.5	30.4 ± 1.1	32.4 ± 1.3
2	41.0 ± 2.7	27.8 ± 2.4	30.2 ± 1.3	30.0 ± 3.5	28.2 ± 1.9
3	31.2 ± 2.0	28.4 ± 1.1	29.8 ± 1.5	29.2 ± 0.8	30.4 ± 2.1
4	31.4 ± 0.6	27.6 ± 0.9	27.8 ± 1.1	26.8 ± 0.8	27.6 ± 2.1
5	31.6 ± 1.4	37.0 ± 0.7	34.0 ± 1.6	37.2 ± 0.4	29.4 ± 2.6
6	18.6 ± 2.2	15.8 ± 1.3	15.2 ± 2.2	15.6 ± 0.5	17.0 ± 0.7
7	25.1 ± 1.9	21.0 ± 1.0	18.6 ± 1.5	20.4 ± 1.1	17.4 ± 1.1

**Tabella 6.17:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telediastolico dell'annulus mitralico.

Si rappresentano in figura 6.16 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione al diametro telediastolico dell'annulus mitralico.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.16 si evince che il diametro telediastolico dell'annulus mitralico acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente inferiore di 3.8 *mm* rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 4.9 *mm*. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sia sottostimati che sovrastimati in corrispondenza del secondo e del quinto paziente,



**Figura 6.16:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telediastolico dell'annulus mitralico.

rispettivamente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a  $-7.833$  con un intervallo di confidenza che include lo zero ( $-21.000; 2.400$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a  $1.167$  con un intervallo di confidenza che include l'uno ( $0.800, 1.625$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.16, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a  $0.69$ , ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del diametro telediastolico dell'annulus mitralico tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

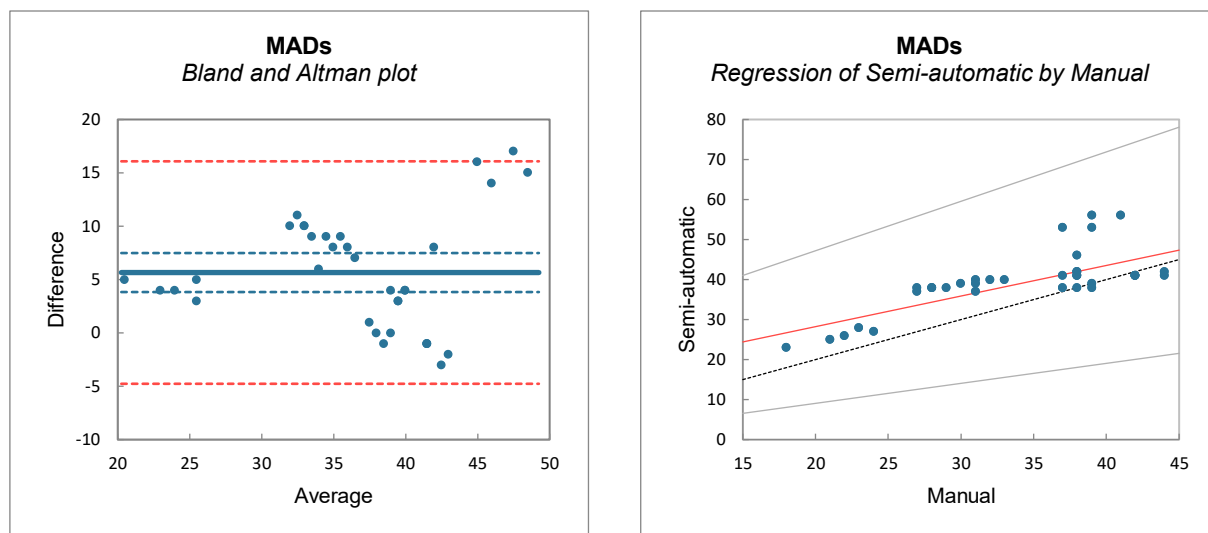
Si riportano in tabella 6.18 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione al diametro telesistolico dell'annulus mitralico (*MADs*).

Si rappresentano in figura 6.17 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione al diametro telesistolico dell'annulus mitralico.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.17 si evince che il diametro telesistolico

Diametro telesistolico annulus mitralico (mm)					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	39.1 ± 2.0	38.4 ± 2.1	38.4 ± 0.5	38.0 ± 0.7	41.0 ± 2.1
2	41.9 ± 2.8	40.8 ± 1.3	41.4 ± 1.1	42.2 ± 2.4	41.0 ± 1.4
3	28.2 ± 1.7	36.6 ± 1.1	37.8 ± 1.1	37.6 ± 1.1	39.0 ± 1.4
4	36.6 ± 2.6	42.0 ± 1.4	40.0 ± 1.2	41.4 ± 0.5	42.0 ± 1.4
5	38.6 ± 2.0	55.8 ± 0.4	52.6 ± 2.3	56.4 ± 0.5	46.4 ± 4.2
6	21.6 ± 2.5	28.4 ± 0.5	23.0 ± 2.3	26.8 ± 0.4	25.4 ± 1.3
7	30.9 ± 1.7	40.4 ± 1.3	38.0 ± 1.6	40.0 ± 1.6	37.4 ± 1.5

**Tabella 6.18:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telesistolico dell'annulus mitralico.



**Figura 6.17:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telesistolico dell'annulus mitralico.

dell'annulus mitralico acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 5.7 mm rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 5.3 mm. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sovrastimati in corrispondenza del quinto paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a 12.941 con un intervallo di confidenza che include lo zero (-0.491; 22.500); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistemica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 0.765 con un intervallo di confidenza che include l'uno (0.500, 1.235); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal



grafico di regressione in figura 6.17, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.74, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione del diametro telesistolico dell'annulus mitralico tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

### 6.2.5 Le Grandezze della Parete Infero-Basale

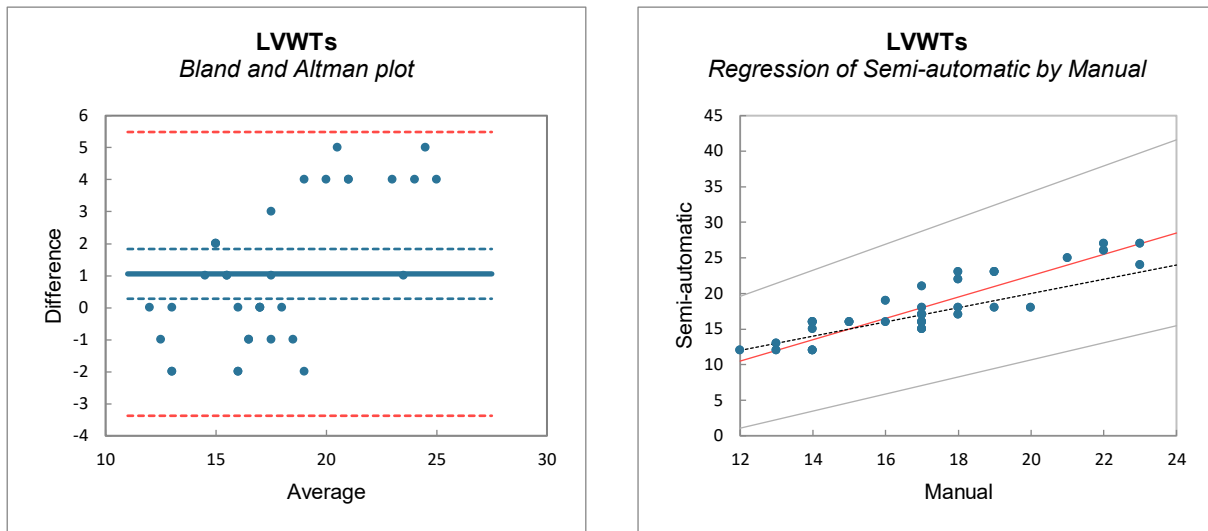
Si riportano in tabella 6.19 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione allo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro (*LVWTs*).

Spessore telesistolico della parete infero-basale ( <i>mm</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	17.5 ± 0.5	16.8 ± 1.3	17.0 ± 1.0	16.2 ± 0.4	16.4 ± 0.5
2	16.7 ± 1.0	15.4 ± 0.5	16.8 ± 0.4	15.4 ± 2.1	16.0 ± 0.7
3	17.9 ± 1.7	18.2 ± 0.4	18.0 ± 0.0	18.4 ± 0.5	18.6 ± 0.9
4	18.4 ± 1.1	22.6 ± 0.9	22.6 ± 0.5	23.2 ± 0.4	21.4 ± 0.9
5	22.3 ± 1.1	26.6 ± 2.9	26.8 ± 0.8	23.6 ± 1.5	25.2 ± 3.0
6	14.6 ± 0.5	16.0 ± 1.0	15.8 ± 0.8	15.2 ± 0.4	15.6 ± 0.5
7	13.5 ± 0.6	11.8 ± 0.4	11.8 ± 1.1	12.0 ± 0.0	13.2 ± 1.5

**Tabella 6.19:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello spessore della parete infero-basale del ventricolo sinistro.

Si rappresentano in figura 6.18 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione allo spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.18 si evince che lo spessore telesistolico della parete infero-basale acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 1.1 *mm* rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a 2.3 *mm*. In questo caso, tutti i punti ricadono all'interno dei limiti di concordanza. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a -7.5 con un intervallo di confidenza che non include lo zero (-13.333; -2.400); pertanto, secondo tale parametro la



**Figura 6.18:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello spessore telesistolico della parete infero-basale.

differenza sistematica tra i due metodi è diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.500 con un intervallo di confidenza che non include l'uno (1.200, 1.833); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi non è pari ad 1. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.88, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione dello spessore telesistolico della parete infero-basale tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale, seppur l'analisi di regressione lineare non parametrica di Passing-Bablok fornisca risultati contrastanti rispetto alle altre due analisi effettuate.

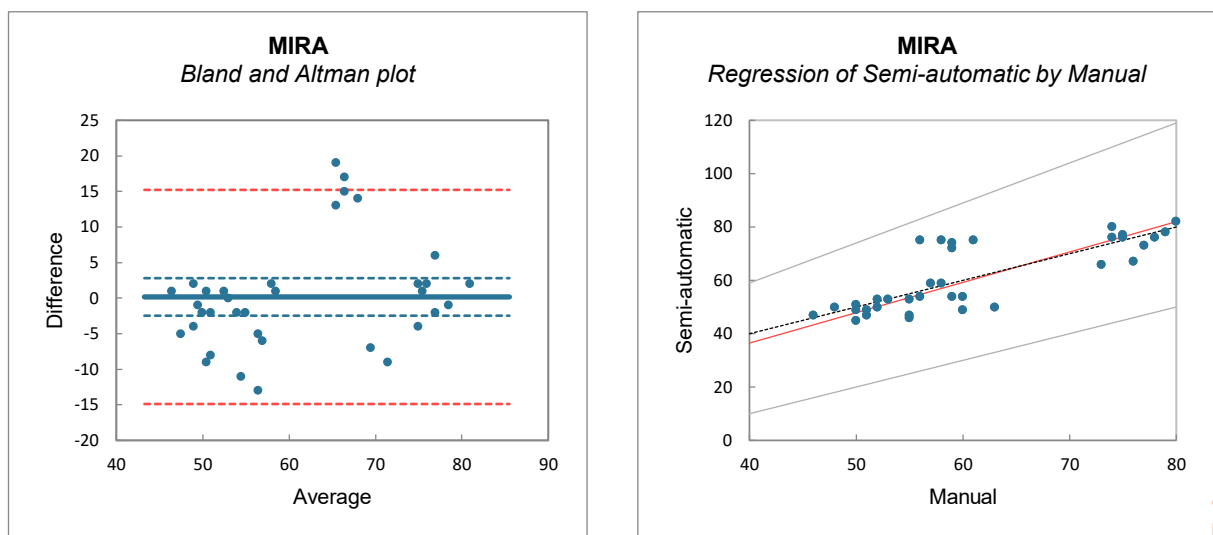
Si riportano in tabella 6.20 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione all'angolo *MIRA*.

Si rappresentano in figura 6.19 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione all'angolo *MIRA*.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.19 si evince che l'angolo *MIRA* acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di  $0.2^\circ$  rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari a  $7.7^\circ$ . Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sovrastimati in corrispondenza del primo

Angolo MIRA (°)					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	58.6 ± 2.3	75.4 ± 1.9	74.8 ± 4.7	72.4 ± 1.7	74.6 ± 2.7
2	50.8 ± 1.3	48.6 ± 4.5	52.8 ± 3.1	45.4 ± 4.8	49.8 ± 4.0
3	54.7 ± 3.9	54.4 ± 1.1	52.6 ± 2.1	53.8 ± 1.8	51.4 ± 1.1
4	59.6 ± 2.6	49.2 ± 3.1	58.8 ± 4.1	50.0 ± 6.4	58.6 ± 3.4
5	51.1 ± 4.6	46.6 ± 3.8	47.2 ± 2.3	45.6 ± 2.3	50.0 ± 3.7
6	77.0 ± 3.3	66.8 ± 1.8	82.0 ± 2.8	66.4 ± 7.2	78.4 ± 3.8
7	75.5 ± 1.9	75.8 ± 4.8	76.0 ± 6.3	76.2 ± 6.4	80.4 ± 2.9

**Tabella 6.20:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dell'angolo MIRA.



**Figura 6.19:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablock per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dell'angolo MIRA.

paziente. Per quanto concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablock, l'intercetta è pari a -9.034 con un intervallo di confidenza che non include lo zero (-30.000; -1.000); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi è diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a 1.138 con un intervallo di confidenza che include l'uno (1.000, 1.500); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a 0.79, ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. Peraltro, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del primo paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a 0.93, ovvero sussiste una correlazione molto più elevata fra i due metodi di acquisizione.

In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione dell'angolo *MIRA* tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.

### 6.2.6 L'Indice di Severità di Curling

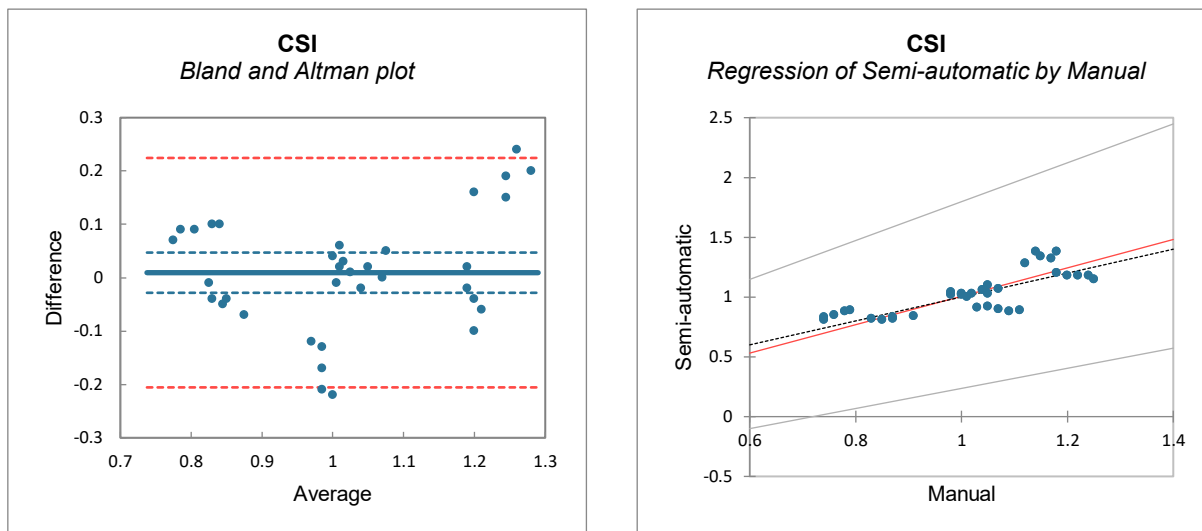
L'indice di severità di curling (*curling severity index, CSI*), descritto nel paragrafo conclusivo del *Capitolo 3*, è un parametro adimensionale utile a quantificare la severità del curling sistolico posteriore a partire da immagini di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. Pertanto, risulta di estrema importanza verificare la coerenza tra i valori di tale indice acquisito manualmente e tramite l'applicazione *CulingApp*, in quanto parametro chiave nella diagnosi di curling sistolico posteriore. Si riportano in tabella 6.21 i dati ricavati manualmente [52] e i dati acquisiti in modo semiautomatico, mediante l'applicazione *CurlingApp*, da quattro operatori differenti, in relazione all'indice *CSI*.

Indici di severità di curling ( <i>ad</i> )					
Paziente	Manuale	Operatore 1	Operatore 2	Operatore 3	Operatore 4
1	1.07 ± 0.04	0.89 ± 0.02	0.91 ± 0.02	0.88 ± 0.02	0.92 ± 0.02
2	1.22 ± 0.03	1.15 ± 0.04	1.18 ± 0.02	1.18 ± 0.03	1.20 ± 0.03
3	1.00 ± 0.02	1.00 ± 0.02	1.02 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.04 ± 0.03
4	1.04 ± 0.03	1.07 ± 0.08	1.03 ± 0.04	1.10 ± 0.04	1.03 ± 0.02
5	1.15 ± 0.03	1.38 ± 0.07	1.38 ± 0.02	1.32 ± 0.05	1.28 ± 0.07
6	0.76 ± 0.03	0.89 ± 0.02	0.83 ± 0.03	0.88 ± 0.03	0.81 ± 0.01
7	0.87 ± 0.03	0.83 ± 0.02	0.81 ± 0.01	0.84 ± 0.02	0.82 ± 0.02

**Tabella 6.21:** Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dell'indice di severità di curling.

Si rappresentano in figura 6.20 il grafico di Bland-Altman e il grafico di regressione di Passing-Bablok, in relazione all'indice di severità di curling.

Osservando il grafico di Bland-Altman in figura 6.20 si evince che l'indice di severità di curling acquisito tramite *CurlingApp* è mediamente superiore di 0.01 rispetto a quello misurato manualmente, mentre la precisione risulta essere pari allo 0.11. Seppur la maggioranza dei punti ricada all'interno dei limiti di concordanza, vanno segnalati valori sia sovrastimati che sottostimati in corrispondenza del quinto e del primo paziente, rispettivamente. Per quanto



**Figura 6.20:** Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dell'indice di severità di curling.

concerne l'analisi di regressione di Passing-Bablok, l'intercetta è pari a  $-0.181$  con un intervallo di confidenza che include lo zero ( $-0.605; 0.172$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza sistematica tra i due metodi non è significativamente diversa da zero. Invece, il coefficiente angolare è pari a  $1.188$  con un intervallo di confidenza che include l'uno ( $0.841, 1.625$ ); pertanto, secondo tale parametro la differenza proporzionale tra i due metodi è pari ad uno. Tali considerazioni sono confermate dal grafico di regressione in figura 6.20, quindi è possibile affermare che non ci sono né differenze sistematiche né differenze proporzionali fra i due metodi. Infine, il coefficiente di correlazione di Pearson è pari a  $0.79$ , ovvero sussiste una correlazione molto elevata fra i due metodi di acquisizione. Peraltro, il coefficiente di correlazione di Pearson è fortemente influenzato dagli eventuali *outlier*, infatti rimuovendo tali valori (in corrispondenza del primo e del quinto paziente) il coefficiente di Pearson risulta pari a  $0.94$ , ovvero sussiste una correlazione molto più elevata fra i due metodi di acquisizione. In conclusione, sulla base di tali risultati è possibile affermare che l'identificazione dell'indice di severità di curling tramite *CurlingApp*, basata sull'implementazione degli algoritmi semiautomatici descritti nel capitolo precedente, è statisticamente equivalente all'acquisizione tramite il metodo manuale.



## Capitolo 7

# Conclusione e Sviluppi Futuri

Questo lavoro di tesi ha portato allo sviluppo di un'applicazione atta a fornire una valutazione quantitativa della funzionalità cardiaca di un soggetto in relazione al curling sistolico posteriore. L'applicazione *CurlingApp*, così come è stata presentata nei capitoli precedenti, consente a tale scopo l'acquisizione di svariate grandezze anatomiche e funzionali del cuore sinistro tramite l'implementazione di algoritmi semiautomatici.

La parte principale del lavoro ha pertanto visto la realizzazione dei diversi algoritmi semiautomatici alla base dell'applicazione *CurlingApp*, in parallelo alla valutazione e all'analisi statistica della coerenza dei dati acquisiti con tale strumento rispetto ai dati acquisiti manualmente. Il lavoro qui illustrato ha portato dunque ad una prima versione di questo strumento di diagnosi del curling sistolico posteriore e ha posto le basi per gli sviluppi successivi, mirati al perfezionamento ed ottimizzazione degli algoritmi semiautomatici implementati al suo interno.

L'analisi statistica effettuata nel *Capitolo 6* ha indubbiamente consentito di evidenziare i punti di forza ma anche, allo stesso tempo, i punti di debolezza degli algoritmi semiautomatici. In generale, lo strumento sviluppato si è dimostrato essere sufficientemente affidabile nella valutazione sia della presenza, che dell'eventuale severità del curling sistolico posteriore, soddisfacendo l'obiettivo principale del presente lavoro di tesi. Una visione d'insieme dell'affidabilità e della coerenza dello strumento è fornita dall'indice di severità di curling, in quanto la sua valutazione è legata, per definizione, all'acquisizione di ulteriori sei grandezze anatomiche. Infatti, dall'analisi statistica effettuata su tale indice di severità è emerso, sia

dall'analisi del grafico di Bland-Altman che dall'analisi di regressione di Passing-Bablok, che non vi sono differenze significative tra l'acquisizione semiautomatica e manuale, rendendo pertanto i due metodi statisticamente equivalenti. In aggiunta, il coefficiente di correlazione di Pearson ha evidenziato una correlazione molto forte ( $\rho = 0.79$ ) fra i due diversi metodi di misura.

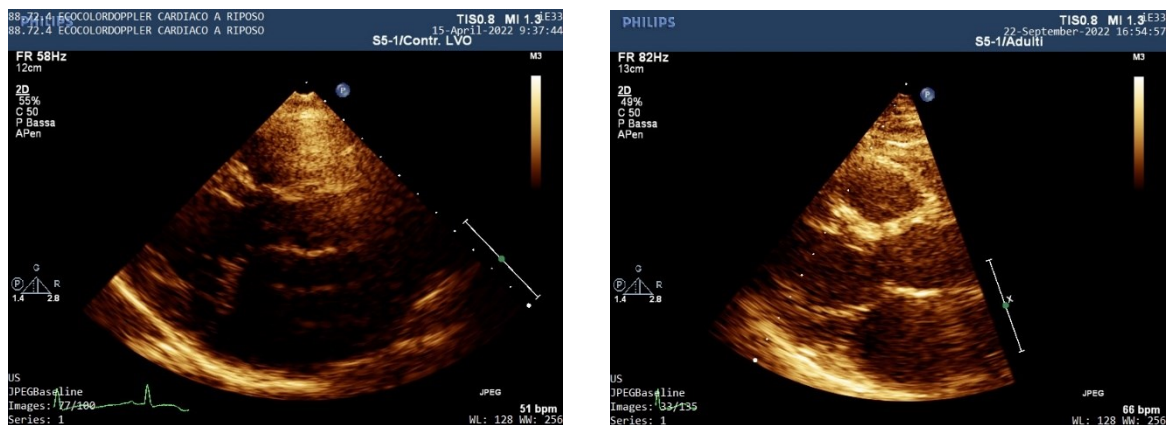
Inoltre, è particolarmente significativa l'analisi della performance dei singoli algoritmi semiautomatici sulla base del solo coefficiente di correlazione di Pearson, mediato sulle grandezze acquisite con l'algoritmo in questione. In particolare, si osserva che:

- l'algoritmo di identificazione dei frame telediastolico e telesistolico è caratterizzato da un coefficiente di correlazione di Pearson medio pari a  $0.95 \pm 0.03$ , corrispondente ad una correlazione molto elevata con il metodo manuale;
- l'algoritmo di identificazione degli spessori telediastolici è caratterizzato da un coefficiente di correlazione di Pearson medio pari a  $0.53 \pm 0.22$ , corrispondente ad una correlazione elevata con il metodo manuale. Tuttavia, dalla rimozione dei pochi valori di *outlier* il coefficiente medio risulta pari a  $0.69 \pm 0.14$ , corrispondente ad una correlazione molto elevata con il metodo manuale;
- l'algoritmo di identificazione del perimetro atriale è caratterizzato da un coefficiente di correlazione di Pearson medio pari a  $0.63 \pm 0.2$ , corrispondente ad una correlazione molto elevata con il metodo manuale. Tuttavia, dalla rimozione dei pochi valori di *outlier* il coefficiente medio risulta pari a  $0.71 \pm 0.09$ , corrispondente ad una correlazione ancora più elevata con il metodo manuale;
- l'algoritmo di identificazione dell'angolo *MIRA* e dello spessore telesistolico della parete infero-basale è caratterizzato da un coefficiente di correlazione di Pearson medio pari a  $0.84 \pm 0.05$ , corrispondente ad una correlazione molto elevata con il metodo manuale. Tuttavia, dalla rimozione dei pochi valori di *outlier* il coefficiente medio risulta pari a  $0.91 \pm 0.03$ , corrispondente ad una correlazione ancora più elevata con il metodo manuale.

In aggiunta, è interessante notare che il coefficiente di correlazione di Pearson medio relativo alle rimanenti grandezze acquisite esclusivamente tramite lo strumento *tissue tracker* è pari a  $0.42 \pm 0.31$ , corrispondente ad una correlazione elevata con il metodo manuale. Tuttavia, dalla rimozione dei valori di *outlier* il coefficiente medio risulta pari a  $0.61 \pm 0.22$ , corrispondente ad una correlazione ancora più elevata con il metodo manuale. Quest'ultimo indice è il più basso fra quelli soprariportati, nonostante indichi comunque un'alta correlazione fra il metodo semiautomatico e il metodo manuale, ed inoltre è quello con la deviazione standard più elevata.

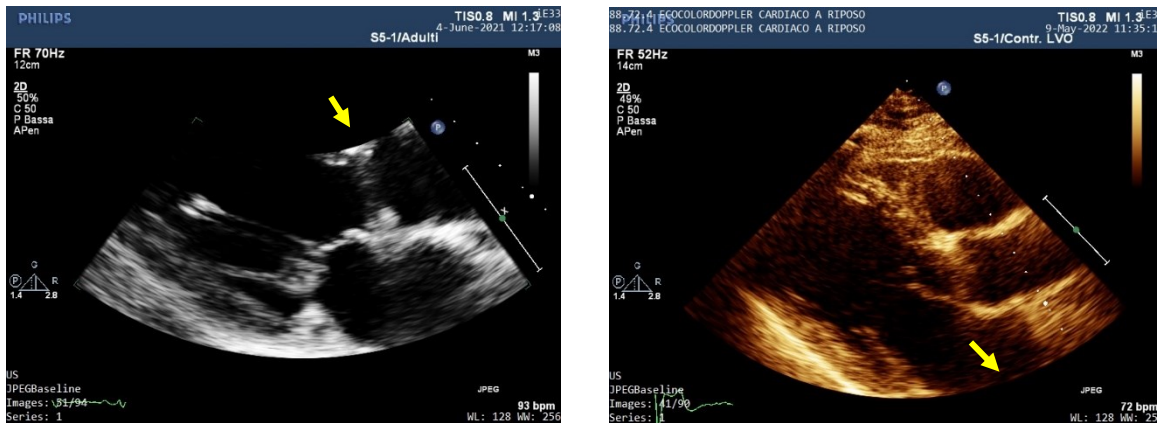


Nonostante tali coefficienti descrivano in ogni caso correlazioni molto elevate fra i due metodi di acquisizione, è pur sempre vero che gli algoritmi ideati non rappresentano uno strumento perfetto a causa di alcuni fattori limitanti. In primo luogo, si è osservato che alcune criticità sono talvolta attribuibili alla qualità delle immagini a disposizione. Infatti, l'ecocardiografia transtoracica è una modalità di imaging del cuore che, nonostante venga ampiamente utilizzata sia nella pratica che nella ricerca clinica per gli innumerevoli vantaggi che offre, tra i quali la rapidità di acquisizione delle immagini, presenta alcune limitazioni rispetto ad una tecnica di imaging più complessa come la risonanza magnetica cardiaca, la quale offre immagini con una qualità molto più elevata, anche se con tempi di acquisizione e costi più elevati. In figura 7.1 a seguire si riportano due esempi di immagini caratterizzate da una bassa qualità, specie in corrispondenza di alcuni frame del ciclo cardiaco. Com'è facile intuire, l'analisi di immagini poco chiare comporta problematiche non indifferenti, in particolar modo allo strumento *tissue tracker* il quale, mancando di riferimenti, porta ad inevitabili errori nell'acquisizione delle grandezze d'interesse.



**Figura 7.1:** La mancanza di una sufficiente qualità d'immagine in corrispondenza di certi frame del ciclo cardiaco rappresenta una limitazione non trascurabile nell'utilizzo dello strumento tissue tracker.

Un'ulteriore limitazione riscontrata è la presenza di strutture anatomiche solo parzialmente visibili, come nel caso del setto interventricolare o della cavità atriale indicate, a titolo esemplificativo, in figura 7.2 a seguire. In particolare, da una valutazione errata del setto interventricolare segue una stima non realistica della massa del ventricolo sinistro. Inoltre, un setto interventricolare parzialmente visibile rappresenta una problematica non indifferente anche per quanto concerne l'algoritmo di identificazione dei frame telediastolico e telesistolico, in quando esso si basa, come visto, anche sulla valutazione delle velocità istantanee proprio in corrispondenza di tale struttura anatomica. È proprio per questa ragione che l'identificazione



**Figura 7.2:** La mancanza di strutture anatomiche, in questo caso del setto interventricolare e di una porzione della parete atriale, rappresenta una limitazione non trascurabile nell’acquisizione di certe grandezze anatomiche.

dei frame telediastolico e telesistolico si basa su due ulteriori algoritmi, i quali la rendono significativamente più robusta rispetto ad eventuali complessità di questo tipo.

Per ultimo, un importante aspetto da tenere in considerazione è che gli algoritmi semiautomatici sono stati utilizzati per l’analisi di un campione particolarmente ristretto di pazienti; pertanto, studi futuri saranno necessari per testarli con un campione molto più ampio, in modo da poter apprezzare le reali potenzialità e criticità di tali strumenti di diagnosi. In tal caso, per facilitare la raccolta e l’analisi dei risultati, potrebbe essere utile fornire file di output comprendenti sia file in formato *.txt* in cui riassumere i valori assunti dalle principali grandezze misurate, che file in formato immagine in cui riportare gli andamenti di alcune grandezze nel tempo, utili nel valutare il comportamento dinamico di una certa regione del cuore.

Per concludere, un utile completamento al lavoro svolto sarà sicuramente il perfezionamento non solo degli algoritmi semiautomatici implementati all’interno dell’applicazione *CurlingApp*, ma anche dello strumento alla base, ovvero il *tissue tracker*. Questo processo richiederà indubbiamente molto tempo, anche per la necessità, come detto, di testare questi algoritmi su una popolazione molto più ampia, in modo da poter offrire uno strumento potenzialmente utile nella valutazione clinica della presenza e dell’eventuale severità del curling sistolico posteriore, anomalia morfo-funzionale dell’apparato valvolare mitralico, ad oggi ancora priva di diagnosi quantitativa.

# Elenco delle Figure

2.1	L'apparato valvolare mitralico. ....	8
2.2	Curve di pressione atriale e ventricolare durante il ciclo cardiaco. ....	9
2.3	Curva velocità-tempo del flusso mitralico. ....	10
2.4	Rappresentazione schematica delle forze agenti in fase di chiusura della valvola mitrale. ....	10
2.5	Relazione anatomica tridimensionale tra valvola mitrale e aortica: vista superiore della valvola mitrale ed aortica e profilo tridimensionale della valvola mitrale, in relazione con l'aortica. ....	11
2.6	Tipica configurazione a sella dell'annulus mitralico e rappresentazione dei picchi e delle valli sulla curva tridimensionale. ....	12
2.7	Ripiegamento dell'annulus mitralico sull'asse intercommissurale. ....	14
2.8	Vista atriale dell'annulus mitralico in sei istanti temporali durante il ciclo cardiaco: ED, telediastole; MVC, chiusura valvola mitrale; MS, mesosistole; ES, telesistole; EDF, riempimento diastolico rapido; LDF, riempimento diastolico lento. ....	15
2.9	Rappresentazione grafica delle variazioni dei principali parametri geometrici descrittivi la dinamica dell'annulus mitralico durante le principali fasi del ciclo cardiaco: circonferenza (cm); area (cm <sup>2</sup> ); diametro antero-posteriore (cm); diametro anterolaterale-posteromediale (cm). ....	16
2.10	Vista superiore della valvola mitrale chiusa in sistole. Si evidenziano le due indentazioni principali sul lembo posteriore che lo suddividono in tre porzioni. Al contrario, il lembo anteriore non presenta indentazioni sulla sua superficie. .	18

2.11	Rappresentazione delle diverse zone visibili sui lembi valvolari: il lembo anteriore presenta solo le zone liscia e ruvida (C ed R rispettivamente), mentre il lembo posteriore è caratterizzato anche dalla zona basale (B). . . . .	18
2.12	Principali parametri descrittivi la geometria dei lembi della valvola mitrale, in una rappresentazione estesa ed in una rappresentazione chiusa. . . . .	19
2.13	Sezione istologica di un lembo di valvola mitrale sana con colorazione istologica tricromica di Masson (in blu le fibre di collagene e in viola le fibre elastiche). . . . .	21
2.14	Effetto dato dalla forma dell'annulus mitralico sulla posizione neutrale dei lembi valvolari. Se l'annulus fosse nel piano Euclideo, il piano di coaptazione dei lembi rimarrebbe all'interno dello stesso piano anulare. Invece, poiché l'annulus assume una configurazione a sella, il piano di coaptazione si muove in direzione caudale. . . . .	23
2.15	Pressioni cuore sinistro e flusso sanguigno attraverso la valvola mitrale durante un ciclo cardiaco. AoP, pressione aortica; ICT, periodo di contrazione isovolumetrica; IRT, periodo di rilassamento isovolumetrico; LAP, pressione atrio sinistro; LVP, pressione ventricolo sinistro. . . . .	24
2.16	Posizione dei lembi valvolari in relazione al piano anulare (linea tratteggiata) in differenti istanti del ciclo cardiaco. . . . .	25
2.17	Le diverse tipologie di corde tendinee. . . . .	26
2.18	Superficie atriale e ventricolare di una valvola mitrale aperta. Le frecce rosse indicano le commissure supportate da corde commissurali, difficilmente distinguibili dalle corde cleft (frecce blu). La linea tratteggiata sul lembo aortico delimita il bordo tra la zona ruvida e la zona chiara. . . . .	28
2.19	Aspetto ondulato delle fibrille di collagene nella parte centrale delle corde tendinee e dinamica di reclutamento delle fibrille di collagene. . . . .	28
2.20	Diagramma sforzo-deformazione delle corde marginali e basali sottoposte a test uniassiale. . . . .	29
2.21	Muscolo papillare anterolaterale (AL) e muscolo papillare posteromediale (PM). . . . .	30
2.22	Principali parametri geometrici descrittivi la morfologia dei muscoli papillari. . . . .	32
2.23	Sezione trasversale dei muscoli papillari, in diastole ed in sistole, che mostra la contrazione longitudinale, la quale previene l'eversione dei lembi valvolari. . . . .	32

3.1	Caratteristiche morfologiche di una valvola mitrale normale, di tipo Barlow (BD) e di tipo deficit fibroelastico (FED). Colorazione pentacromatica Movat di valvola normale (a), BD (b) e FED (c) (collagene giallo, proteoglicani blu-verde, elastina nera). Colorazione rossa Picrosirius di valvola normale (d), BD (e) e FED (f). Le frecce bianche indicano le alterazioni dello strato spongioso, le frecce arancioni evidenziano l'ispessimento intimale sia nel BD che nel FED. Sono stati analizzati lo spessore dei lembi mitralici (grafico di sinistra) e delle corde tendinee (grafico di destra) (i) e le valvole BD hanno evidenziato un aumento significativo dello spessore complessivo dei lembi e una diminuzione dello spessore delle corde rispetto alle valvole FED. ....	35
3.2	Fisiopatologia delle aritmie ventricolari in pazienti affetti da prolasso della valvola mitralica: la combinazione di un innesco meccanico ed un substrato anormale (la teoria Padovana). La disgiunzione dell'annulus mitralico ed il movimento di curling sistolico sono la base dell'aumento paradossale del diametro dell'annulus mitralico durante la sistole e dello stretch del miocardio nel segmento infero-basale del ventricolo sinistro e dei muscoli papillari, portando eventualmente ad ipertrofia e fibrosi. ....	36
3.3	Disgiunzione dell'annulus mitralico (freccia bidirezionale) in una rappresentazione schematica e in un'ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	37
3.4	Sezioni istologiche di tre cuori che mostrano l'inserzione del lembo mitralico posteriore (frecce vuote) e le variazioni nella disgiunzione dell'annulus mitralico (frecce piene piccole). I lembi in (a) e (b) sono normali. Il lembo mixomatoso in (c) si inserisce sulla parete atriale e su un anello a struttura cordoniforme (freccia piena). ....	39
3.5	Rappresentazione schematica del vero MAD e schematica-ecocardiografica del pseudo MAD, in sistole e in diastole. ....	41
3.6	Rappresentazione schematica dei differenti fenotipi di MAD (linea nera in grassetto) definiti in base alla relazione tra i lembi valvolari, il punto di inserzione del lembo posteriore (asterisco) ed il piano anulare (linea tratteggiata), in sistole. ....	42
3.7	Lunghezza del MAD in pazienti con morte cardiaca improvvisa: pazienti di controllo vs pazienti con MVP. La lunghezza del MAD nei pazienti con MVP è significativamente maggiore rispetto ai controlli (a). Istologia rappresentativa dell'annulus mitralico che mostra l'assenza di MAD nei controlli (b) rispetto ad un MAD allungato nei pazienti con MVP. ....	43

3.8	Esemplificazione di misurazione del movimento di curling sistolico a fine sistole mediante risonanza magnetica cardiaca. La freccia bianca indica la dimensione del curling sistolico. ....	45
3.9	Relazione tra la disgiunzione dell'annulus mitralico e il curling sistolico posteriore. Si osserva una correlazione significativa ( $R = 0.85$ ) tra la lunghezza della disgiunzione dell'annulus mitralico e la profondità del curling in immagini di risonanza magnetica cardiaca. ....	45
4.1	Esempio di acquisizione manuale del frame telediastolico da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	49
4.2	Esempio di acquisizione manuale del frame telesistolico da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	50
4.3	Esempio di acquisizione manuale del diametro telediastolico del ventricolo sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	51
4.4	Esempio di acquisizione manuale del diametro telesistolico del ventricolo sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	53
4.5	Esempio di acquisizione manuale dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	54
4.6	Esempio di acquisizione manuale dello spessore del setto interventricolare da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	56
4.7	Categorizzazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra in funzione dello spessore relativo di parete e della massa del ventricolo sinistro. ....	57
4.8	Esempio di acquisizione manuale del diametro telediastolico dell'atrio sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	63
4.9	Esempio di acquisizione manuale del diametro telesistolico dell'atrio sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	65
4.10	Esempio di acquisizione manuale del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	66

4.11	Esempio di acquisizione manuale del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	67
4.12	Rappresentazione schematica della curva relativa allo strain atriale durante il ciclo cardiaco. ....	69
4.13	Esempio di acquisizione manuale del diametro telediastolico dell'annulus mitralico da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	71
4.14	Esempio di acquisizione manuale del diametro telesistolico dell'annulus mitralico da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	72
4.15	Esempio di acquisizione manuale dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	74
4.16	Esempio di acquisizione manuale dell'angolo MIRA da immagine di ecocardiografia transtoracica con vista dell'asse lungo parasternale. ....	75
5.1	Esemplificazione del principio di funzionamento della tecnologia del tissue tracking su immagine di risonanza magnetica cardiaca. ....	82
5.2	Le immagini ecocardiografiche sono caratterizzate da una granulosità caratteristica, detta speckle, la quale dipende dalla regione del miocardio osservata. ....	83
5.3	Soluzione implementata per limitare gli errori nella valutazione del movimento intra-ciclo. Prevede la costruzione di una circonferenza di punti (in blu) attorno al punto selezionato dall'operatore (in rosso). ....	85
5.4	Confronto qualitativo tra il diametro del ventricolo sinistro, al frame iniziale del secondo ciclo cardiaco, acquisito con e senza l'implementazione della correzione che impone il ritorno del tessuto cardiaco nella medesima posizione dopo ogni ciclo cardiaco. ....	88
5.5	Acquisizione semiautomatica del diametro telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro mediante lo strumento tissue tracker (paziente con curling). .	90
5.6	Andamento del diametro del ventricolo sinistro nel tempo, acquisito mediante lo strumento tissue tracker. ....	90
5.7	Acquisizione semiautomatica del diametro telesistolico e telediastolico dell'atrio sinistro mediante lo strumento tissue tracker (paziente con curling). .	91
5.8	Andamento del diametro dell'atrio sinistro nel tempo, acquisito mediante lo strumento tissue tracker. ....	91

---

5.9	Acquisizione semiautomatica del diametro telesistolico e telediastolico dell'annulus mitralico mediante lo strumento tissue tracker (paziente con curling). . . . .	92
5.10	Andamento del diametro dell'annulus mitralico nel tempo, acquisito mediante lo strumento tissue tracker. . . . .	92
5.11	Andamento del diametro del ventricolo sinistro nel tempo. . . . .	95
5.12	Identificazione dei punti di massimo e di minimo locali sulla curva relativa l'andamento del diametro del ventricolo sinistro nel tempo. . . . .	95
5.13	Imposizione di una distanza minima fra due massimi o minimi consecutivi. . . . .	96
5.14	Imposizione di una soglia entro cui scartare eventuali punti ed acquisizione del primo minimo e massimo, corrispondenti al frame telesistolico e al frame telediastolico, rispettivamente. . . . .	96
5.15	Principio alla base del funzionamento del secondo algoritmo per l'identificazione dei frame telediastolico e telesistolico. Il setto interventricolare esibisce un movimento verso l'apice del ventricolo sinistro in sistole e in direzione opposta in diastole. . . . .	97
5.16	Regione di interesse definita in corrispondenza del setto interventricolare. . . . .	98
5.17	Profilo di velocità del setto interventricolare e individuazione delle intersezioni con l'asse orizzontale per l'identificazione del frame telesistolico e del frame telediastolico. . . . .	98
5.18	Retta passante per gli estremi del diametro del ventricolo sinistro al frame telediastolico. . . . .	102
5.19	Identificazione dei pixel più luminosi in corrispondenza del pericardio per l'identificazione dell'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro. . . . .	102
5.20	Esempi di funzionamento dell'algoritmo per l'identificazione dell'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore. . . . .	103
5.21	Identificazione dell'estremo inferiore dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico. . . . .	104
5.22	Esempi di funzionamento dell'algoritmo per l'identificazione dell'estremo superiore dello spessore della parete posteriore. . . . .	105
5.23	Identificazione dell'estremo superiore dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico. . . . .	105



5.24	Spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro identificato mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico. ....	107
5.25	Semiretta per l'identificazione dell'estremo inferiore del setto interventricolare.	107
5.26	Esempi di funzionamento dell'algoritmo per l'identificazione dell'estremo superiore dello spessore del setto interventricolare. ....	108
5.27	Identificazione dell'estremo superiore dello spessore del setto interventricolare mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico. ....	109
5.28	Identificazione dell'estremo inferiore dello spessore del setto interventricolare mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico. ....	110
5.29	Spessore del setto interventricolare identificato mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico. ....	110
5.30	Esempio di applicazione del metodo dei contorni attivi. ....	111
5.31	Elaborazione di un'immagine di ecocardiografia per l'utilizzo dei contorni attivi. ....	114
5.32	Curva parametrica ellittica per l'individuazione del perimetro dell'atrio sinistro al frame iniziale. ....	114
5.33	Perimetro provvisorio dell'atrio sinistro ottenuto con il metodo dei contorni attivi. ....	115
5.34	Eliminazione dei pixel appartenenti al perimetro dell'atrio alla sinistra del piano mitralico (in rosso). ....	116
5.35	Riduzione del numero di pixel appartenenti al perimetro dell'atrio sinistro in funzione di un certo valore di gap. ....	116
5.36	Rimozione di eventuali pixel in corrispondenza del piano dell'annulus mitralico.	117
5.37	Perimetro dell'atrio sinistro al frame iniziale identificato mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico. ....	117
5.38	Andamento del perimetro dell'atrio sinistro nel tempo, acquisito mediante lo strumento tissue tracker a partire dall'implementazione di un algoritmo semiautomatico. ....	118
5.39	Andamento dello strain atriale nel tempo, acquisito mediante lo strumento tissue tracker a partire dall'implementazione di un algoritmo semiautomatico. ....	118
5.40	Identificazione di rette parallele a quella passante per gli estremi del diametro del ventricolo sinistro (in rosso) e definizione di una retta ad esse ortogonale passante per l'estremo inferiore del diametro. ....	120
5.41	Identificazione dei pixel luminosi in corrispondenza del pericardio lungo ciascuna retta parallela. ....	121

---

5.42	Applicazione del clustering DBSCAN all'insieme di punti identificati in corrispondenza del pericardio lungo ciascuna retta parallela. ....	122
5.43	Identificazione della retta parallela al pericardio ottenuta come interpolazione dei punti costituenti il cluster selezionato. ....	123
5.44	Identificazione della retta ortogonale a quella parallela al pericardio, in corrispondenza del frame telesistolico. ....	124
5.45	Elaborazione del frame telesistolico di un'immagine di ecocardiografia transtoracica per l'individuazione dell'angolo MIRA e dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro. ....	125
5.46	Identificazione del punto B necessario per l'individuazione dell'angolo MIRA e dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro. .	126
5.47	Identificazione del punto A necessario per l'individuazione dell'angolo MIRA e dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro. ..	127
5.48	Identificazione del punto C, all'interno di una finestra di ricerca, necessario per l'individuazione dell'angolo MIRA e dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro. ....	128
5.49	Spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro e angolo MIRA identificati mediante l'implementazione di un algoritmo semiautomatico.	128
5.50	CurlingApp: sezione "Input Data". ....	130
5.51	CurlingApp: sezione "Left Ventricle". ....	130
5.52	CurlingApp: sezione "Left Atrium". ....	133
5.53	CurlingApp: sezione "Mitral Annulus". ....	133
5.54	CurlingApp: sezione "Infero Basal Wall". ....	134
6.1	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del frame telediastolico. ....	140
6.2	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del frame telesistolico. ....	142
6.3	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telediastolico del ventricolo sinistro. ....	143
6.4	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telesistolico del ventricolo sinistro. ....	145

6.5	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro. ....	146
6.6	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello spessore del setto interventricolare. ....	148
6.7	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello spessore relativo di parete. ....	149
6.8	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione della massa del ventricolo sinistro. ....	151
6.9	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione della frazione di accorciamento. ....	152
6.10	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione della frazione di eiezione. ....	154
6.11	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telediastolico dell'atrio sinistro. ....	155
6.12	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telesistolico dell'atrio sinistro. ....	157
6.13	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro. ....	158
6.14	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro. ....	160
6.15	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello strain atriale reservoir. ....	161
6.16	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telediastolico dell'annulus mitralico. ....	163

---

6.17	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione del diametro telesistolico dell'annulus mitralico. ....	164
6.18	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dello spessore telesistolico della parete infero-basale. ....	166
6.19	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dell'angolo MIRA. ....	167
6.20	Grafico di Bland-Altman e grafico di regressione di Passing-Bablok per il confronto tra metodo manuale e semiautomatico nell'acquisizione dell'indice di severità di curling. ....	169
7.1	La mancanza di una sufficiente qualità d'immagine in corrispondenza di certi frame del ciclo cardiaco rappresenta una limitazione non trascurabile nell'utilizzo dello strumento tissue tracker. ....	173
7.2	La mancanza di strutture anatomiche, in questo caso del setto interventricolare e di una porzione della parete atriale, rappresenta una limitazione non trascurabile nell'acquisizione di certe grandezze anatomiche. ....	174

# Elenco delle Tabelle

2.1	Principali parametri anatomici dell'annulus mitralico in soggetti sani. Le misure sono state acquisite nei seguenti istanti temporali: a, mesosistole; b, telesistole; c, media sul ciclo cardiaco. ....	13
2.2	Principali parametri geometrici descrittivi la dinamica dell'annulus mitralico durante le principali fasi del ciclo cardiaco. ....	15
2.3	Principali parametri descrittivi la geometria dei lembi mitralici in soggetti sani. Le misure sono state ottenute nei seguenti istanti temporali: a, inizio sistole; b, mesosistole; c, telesistole; e, ex-vivo. ....	19
2.4	Principali parametri geometrici descrittivi la geometria dei muscoli papillari. Le misure sono state ottenute nei seguenti istanti temporali: b, mesosistole; c, telesistole; d, media sul ciclo cardiaco. ....	31
4.1	Acquisizione manuale del frame telediastolico e del frame telesistolico da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani). .	50
4.2	Acquisizione manuale del diametro telediastolico del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani). .	52
4.3	Acquisizione manuale del diametro telesistolico del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani). .	53
4.4	Acquisizione manuale dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani). ....	55
4.5	Acquisizione manuale dello spessore del setto interventricolare da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani). ....	56
4.6	Acquisizione manuale dello spessore relativo di parete da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani). ....	58
4.7	Acquisizione manuale della massa del ventricolo sinistro, indicizzata e non, da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	59

4.8	Acquisizione manuale della frazione di accorciamento del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	60
4.9	Acquisizione manuale della frazione di eiezione del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	62
4.10	Acquisizione manuale del diametro telediastolico dell'atrio sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	64
4.11	Acquisizione manuale del diametro telesistolico dell'atrio sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	65
4.12	Acquisizione manuale del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	66
4.13	Acquisizione manuale del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	68
4.14	Acquisizione manuale dello strain atriale di reservoir da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	69
4.15	Acquisizione manuale del diametro telediastolico dell'annulus mitralico da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	71
4.16	Acquisizione manuale del diametro telesistolico dell'annulus mitralico da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	72
4.17	Acquisizione manuale dello spessore telesistolico della parete infero-basale del ventricolo sinistro da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	74
4.18	Acquisizione manuale dell'angolo MIRA da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	76
4.19	Indici di correlazione di Pearson tra la lunghezza del curling e le principali grandezze anatomiche in grado di delineare la funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore.	77
4.20	Range di riferimento relativi all'indice di severità di curling.	78
4.21	Acquisizione manuale dell'indice di severità di curling da un campione di sette pazienti (cinque con curling sistolico posteriore e due sani).	79
5.1	Possibili configurazioni valutate per la creazione della circonferenza di punti, attorno a quello selezionato dall'operatore, con l'obiettivo di limitare gli errori nella valutazione del movimento intra-ciclo.	86
5.2	Accuratezza media dello strumento tissue tracker nella valutazione del diametro del ventricolo sinistro in relazione a ciascuna configurazione proposta della circonferenza di punti, in un paziente con curling sistolico posteriore e in un paziente sano.	87

5.3	Coefficienti moltiplicativi di ciascun paziente per l'identificazione del frame telediastolico e telesistolico come media pesata dei frame individuati da due algoritmi. ....	100
5.4	Coefficienti moltiplicativi medi per l'identificazione del frame telediastolico e telesistolico come media pesata dei frame individuati da due algoritmi. ....	100
6.1	Classificazione della forza di correlazione tra due variabili quantitative in funzione del coefficiente di correlazione di Pearson. ....	139
6.2	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del frame telediastolico .	140
6.3	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del frame telesistolico. .	141
6.4	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telediastolico del ventricolo sinistro. ....	143
6.5	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telesistolico del ventricolo sinistro. ....	144
6.6	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro. ....	146
6.7	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello spessore del setto interventricolare. ....	147
6.8	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello spessore relativo di parete. ....	149
6.9	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica della massa del ventricolo sinistro. ....	150
6.10	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica della frazione di accorciamento. ....	152
6.11	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica della frazione di eiezione.	153
6.12	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telediastolico dell'atrio sinistro. ....	155
6.13	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telesistolico dell'atrio sinistro. ....	156
6.14	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del perimetro telediastolico dell'atrio sinistro. ....	158
6.15	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del perimetro telesistolico dell'atrio sinistro. ....	159
6.16	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello strain atriale reservoir. ....	161

---

6.17	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telediastolico dell'annulus mitralico. ....	162
6.18	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica del diametro telesistolico dell'annulus mitralico. ....	164
6.19	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dello spessore della parete infero-basale del ventricolo sinistro. ....	165
6.20	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dell'angolo MIRA. ....	167
6.21	Confronto tra acquisizione manuale e semiautomatica dell'indice di severità di curling. ....	168



# Bibliografia

- [1] He Z, Bhattacharya S. Mitral valve annulus tension and the mechanism of annular dilation: an in-vitro study. *J Heart Valve Dis.* 2010 Nov;19(6):701-7.
- [2] Kim WY, Walker PG, Pedersen EM, Poulsen JK, Oyre S, Houlind K, Yoganathan AP. Left ventricular blood flow patterns in normal subjects: a quantitative analysis by three-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Jul;26(1):224-38.
- [3] Nielsen, S. L., Nygaard, H., Mandrup, L., Fontaine, A. A., Hasenkam, J. M., He, S., and Yoganathan, A. P. (September 30, 2002). "Mechanism of Incomplete Mitral Leaflet Coaptation—Interaction of Chordal Restraint and Changes in Mitral Leaflet Coaptation Geometry: Insight from In Vitro Validation of the Premise of Force Equilibrium." *ASME. J Biomech Eng.* October 2002; 124(5): 596–608.
- [4] Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Gherbesi E, Faletta FF. Anatomy of Mitral Valve Complex as Revealed by Non-Invasive Imaging: Pathological, Surgical and Interventional Implications. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2020 Nov 4;7(4):49.
- [5] Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart.* 2002 Nov;88 Suppl 4(Suppl 4):iv5-10.
- [6] Silbiger JJ, Bazaz R. Contemporary insights into the functional anatomy of the mitral valve. *Am Heart J.* 2009 Dec;158(6):887-95.
- [7] Di Mauro M, Gallina S, D'Amico MA, Izzicupo P, Lanuti P, Bascelli A, Di Fonso A, Bartoloni G, Calafiore AM, Di Baldassarre A; Italian Group of Study for Heart Valve Disease (Italian Society of Cardiology). Functional mitral regurgitation: from normal to pathological anatomy of mitral valve. *Int J Cardiol.* 2013 Mar 10;163(3):242-248.
- [8] Oliveira D, Srinivasan J, Espino D, Buchan K, Dawson D, Shepherd D. Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review. *J Anat.* 2020 Aug;237(2):209-224.
- [9] Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J.* 2012 Aug;164(2):163-76.

- [10] Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Caretta A, Viani GM, Schlossbauer SA, Demertzis S, Ho SY. Anatomy of mitral annulus insights from non-invasive imaging techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug 1;20(8):843-857.
- [11] Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH, Piasentini E, Peluso D, Cucchini U, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Normal mitral annulus dynamics and its relationships with left ventricular and left atrial function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb;31(2):279–90.
- [12] Itoh A, Ennis DB, Bothe W, Swanson JC, Krishnamurthy G, Nguyen TC, Ingels NB Jr, Miller DC. Mitral annular hinge motion contribution to changes in mitral septal-lateral dimension and annular area. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Nov;138(5):1090-9.
- [13] McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Dec;11(10):i3-9.
- [14] Padala M, Hutchison RA, Croft LR, Jimenez JH, Gorman RC, Gorman JH 3rd, Sacks MS, Yoganathan AP. Saddle shape of the mitral annulus reduces systolic strains on the P2 segment of the posterior mitral leaflet. *Ann Thorac Surg*. 2009 Nov;88(5):1499-504.
- [15] Jimenez JH, Liou SW, Padala M, He Z, Sacks M, Gorman RC, Gorman JH 3rd, Yoganathan AP. A saddle-shaped annulus reduces systolic strain on the central region of the mitral valve anterior leaflet. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Dec;134(6):1562-8.
- [16] Rabbah, J. M., Saikrishnan, N., Siefert, A. W., Santhanakrishnan, A., and Yoganathan, A. P. (February 7, 2013). "Mechanics of Healthy and Functionally Diseased Mitral Valves: A Critical Review." *ASME. J Biomech Eng*. February 2013; 135(2): 021007.
- [17] Kaul S. The extents of mitral leaflet opening and closure are determined by left ventricular systolic function. *Heart*. 2004 Feb;90(2):126-8.
- [18] Kunzelman KS, Cochran RP, Verrier ED, Eberhart RC. Anatomic basis for mitral valve modelling. *J Heart Valve Dis*. 1994 Sep;3(5):491-6.
- [19] Lam JH, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation*. 1970 Mar;41(3):449-58.
- [20] Padala M, Sacks MS, Liou SW, Balachandran K, He Z, Yoganathan AP. Mechanics of the mitral valve strut chordae insertion region. *J Biomech Eng*. 2010 Aug;132(8):081004.
- [21] Misfeld M, Sievers HH. Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007 Aug 29;362(1484):1421-36.
- [22] Kunzelman KS, Cochran RP. Mechanical properties of basal and marginal mitral valve chordae tendineae. *ASAIO Trans*. 1990 Jul-Sep;36(3):M405-8.
- [23] He S, Weston MW, Lemmon J, Jensen M, Levine RA, Yoganathan AP. Geometric distribution of chordae tendineae: an important anatomic feature in mitral valve function. *J Heart Valve Dis*. 2000 Jul;9(4):495-501; discussion 502-3.

- [24] Lomholt M, Nielsen SL, Hansen SB, Andersen NT, Hasenkam JM. Differential tension between secondary and primary mitral chordae in an acute in-vivo porcine model. *J Heart Valve Dis.* 2002 May;11(3):337-45.
- [25] Ritchie J, Jimenez J, He Z, Sacks MS, Yoganathan AP. The material properties of the native porcine mitral valve chordae tendineae: an in vitro investigation. *J Biomech.* 2006;39(6):1129-35.
- [26] Rajiah P, Fulton NL, Bolen M. Magnetic resonance imaging of the papillary muscles of the left ventricle: normal anatomy, variants, and abnormalities. *Insights Imaging.* 2019 Aug 19;10(1):83.
- [27] Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J.* 1966 Feb;71(2):166-78.
- [28] Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation.* 2014 May 27;129(21):2158-70.
- [29] Coutsoumbas GV, Di Pasquale G. Mitral valve prolapse with ventricular arrhythmias: does it carries a worse prognosis? *Eur Heart J Suppl.* 2021 Oct 8;23(Suppl E):E77-E82.
- [30] Le Tourneau T, Mérot J, Rimbart A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, Levine RA, Schott JJ. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart.* 2018 Jun;104(12):978-984.
- [31] Hjortnaes J, Keegan J, Bruneval P, Schwartz E, Schoen FJ, Carpentier A, Levine RA, Hagège A, Aikawa E. Comparative Histopathological Analysis of Mitral Valves in Barlow Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Winter;28(4):757-767.
- [32] Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation.* 2019 Sep 10;140(11):952-964.
- [33] Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, Benfari G, Yang LT, Maalouf J, Asirvatham S, Michelena H, Enriquez-Sarano M. Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 11;76(6):637-649.
- [34] Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, Lacognata C, Rigato I, Migliore F, Pilichou K, Cacciavillani L, Bertaglia E, Frigo AC, Bauce B, Corrado D, Thiene G, Iliceto S. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 Aug;9(8):e005030.
- [35] Bharati S, Granston AS, Liebson PR, Loeb HS, Rosen KM, Lev M. The conduction system in mitral valve prolapse syndrome with sudden death. *Am Heart J.* 1981 May;101(5):667-70.

- [36] Hutchins GM, Moore GW, Skoog DK. The association of floppy mitral valve with disjunction of the mitral annulus fibrosus. *N Engl J Med*. 1986 Feb 27;314(9):535-40.
- [37] Eriksson MJ, Bitkover CY, Omran AS, David TE, Ivanov J, Ali MJ, Woo A, Siu SC, Rakowski H. Mitral annular disjunction in advanced myxomatous mitral valve disease: echocardiographic detection and surgical correction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Oct;18(10):1014-22.
- [38] Carmo P, Andrade MJ, Aguiar C, Rodrigues R, Gouveia R, Silva JA. Mitral annular disjunction in myxomatous mitral valve disease: a relevant abnormality recognizable by transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010 Dec 9;8:53.
- [39] McAlpine, W.A. (1975) *Heart and Coronary Arteries: An Anatomical Atlas for Clinical Diagnosis, Radiological Investigation, and Surgical Treatment*. Springer, Berlin, Germany.
- [40] Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Davies MJ, Becker AE. A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. *Br Heart J*. 1988 Jun;59(6):712-6.
- [41] Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Pavon AG, Ho SY, Maisano F. Morphology of Mitral Annular Disjunction in Mitral Valve Prolapse. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022 Feb;35(2):176-186.
- [42] Verbeke J, Demolder A, De Backer J, Timmermans F. Mitral Annular Disjunction: Associated Pathologies and Clinical Consequences. *Curr Cardiol Rep*. 2022 Dec;24(12):1933-1944.
- [43] Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Apr;30(4):303-371.
- [44] Mantegazza V, Tamborini G, Muratori M, Gripari P, Fusini L, Italiano G, Volpato V, Sassi V, Pepi M. Mitral Annular Disjunction in a Large Cohort of Patients With Mitral Valve Prolapse and Significant Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Nov;12(11 Pt 1):2278-2280.
- [45] Dejgaard LA, Skjølsvik ET, Lie ØH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, Scheirlynck ES, Gjertsen E, Andresen K, Helle-Valle TM, Hopp E, Edvardsen T, Haugaa KH. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1600-1609.

- [46] Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, Frigo AC, Rigato I, Migliore F, Pilichou K, Bertaglia E, Cacciavillani L, Bauce B, Corrado D, Thiene G, Iliceto S. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015 Aug 18;132(7):556-66.
- [47] Essayagh B, Iacuzio L, Civaia F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Levy F. Usefulness of 3-Tesla Cardiac Magnetic Resonance to Detect Mitral Annular Disjunction in Patients With Mitral Valve Prolapse. *Am J Cardiol*. 2019 Dec 1;124(11):1725-1730.
- [48] Gilbert BW, Schatz RA, VonRamm OT, Behar VS, Kisslo JA. Mitral valve prolapse. Two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. *Circulation*. 1976 Nov;54(5):716-23.
- [49] Haikal M, Alpert MA, Whiting RB, Kelly D. Increased left ventricular mass in idiopathic mitral valve prolapse. *Chest*. 1982 Sep;82(3):329-33.
- [50] Maron BJ, Sherrid MV, Haas TS, Lindberg J, Kitner C, Lesser JR. Novel hypertrophic cardiomyopathy phenotype: segmental hypertrophy isolated to the posterobasal left ventricular free wall. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 1;106(5):750-2.
- [51] Zia MI, Valenti V, Cherston C, Criscito M, Uretsky S, Wolff S. Relation of mitral valve prolapse to basal left ventricular hypertrophy as determined by cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2012 May 1;109(9):1321-5.
- [52] Bergo N. Valutazione della funzionalità cardiaca in presenza di curling sistolico posteriore mediante l'analisi di immagini ecocardiografiche e la definizione di un indice di severità [tesi di laurea magistrale]. Padova: Università degli Studi di Padova, 2023.
- [53] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3.
- [54] Mada RO, Lysyansky P, Daraban AM, Duchenne J, Voigt JU. How to define end-diastole and end-systole?: Impact of timing on strain measurements. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb;8(2):148-57.
- [55] Zolgharni M, Negoita M, Dhutia NM, Mielewczik M, Manoharan K, Sohaib SMA, Finegold JA, Sacchi S, Cole GD, Francis DP. Automatic detection of end-diastolic and end-systolic frames in 2D echocardiography. *Echocardiography*. 2017 Jul;34(7):956-967.
- [56] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.

- [57] Buckland J. Understanding LVH Part 2: How to Measure LV Mass and Diagnose LVH. 10 Mar 2017. <https://www.cardioserv.net/understanding-lvh-part-2-measure-diagnose-lvh/>.
- [58] Bornstein AB, Rao SS, Marwaha K. Left Ventricular Hypertrophy. 2023 Apr 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
- [59] Heizer J, Carbone S, Billingsley HE, VAN Tassell BW, Arena R, Abbate A, Canada JM. Left ventricular concentric remodeling and impaired cardiorespiratory fitness in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Minerva Cardiol Angiol*. 2021 Aug;69(4):438-445.
- [60] Jafary FH. Devereux formula for left ventricular mass--be careful to use the right units of measurement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jun;20(6):783.
- [61] Chengode S. Left ventricular global systolic function assessment by echocardiography. *Ann Card Anaesth*. 2016 Oct;19(Supplement):S26-S34.
- [62] LCdr G. S. Francis Mc, USNR, Capt A. D. Hagan Mc, USN, Patricia Hart B. A. Echocardiographic criteria of normal left atrial size in adults. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 2:69-75 (1976).
- [63] Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017 Jan;30(1):59-70.e8.
- [64] Johnson C, Kuyt K, Oxborough D, Stout M. Practical tips and tricks in measuring strain, strain rate and twist for the left and right ventricles. *Echo Res Pract*. 2019 Jun 13;6(3):R87-R98.
- [65] Gan GCH, Bhat A, Chen HHL, Gu KH, Fernandez F, Kadappu KK, Byth K, Eshoo S, Thomas L. Left Atrial Reservoir Strain by Speckle Tracking Echocardiography: Association With Exercise Capacity in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jan 5;10(1):e017840.
- [66] Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Feb;8(1):29-46.
- [67] Dwivedi G, Mahadevan G, Jimenez D, Frenneaux M, Steeds RP. Reference values for mitral and tricuspid annular dimensions using two-dimensional echocardiography. *Echo Res Pract*. 2014 Dec 1;1(2):43-50.
- [68] Jaafar MS, Hamid O, Khor CS, Yuvaraj RM. Preliminary studies of left ventricular wall thickness and mass of normotensive and hypertensive subjects using m-mode echocardiography. *Malays J Med Sci*. 2002 Jan;9(1):28-33.

- [69] Besola L, Fiocco A, Falcetta GS, Petrai C, Tricarico F, Merella E, Cricelli I, Colli A. Postoperative variation of the curling angle after mitral valve repair for degenerative mitral valve regurgitation. *The American Association for Thoracic Surgery*. May 4, 2023.
- [70] Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;8(12):1444-1460.
- [71] Barron, J.L., Fleet, D.J. & Beauchemin, S.S. Performance of optical flow techniques. *Int J Comput Vision* 12, 43–77 (1994).
- [72] Johan M Thijssen, Ultrasonic speckle formation, analysis and processing applied to tissue characterization, *Pattern Recognition Letters*, Volume 24, Issues 4–5, 2003, Pages 659-675.
- [73] C. B. Burckhardt, Speckle in ultrasound B-mode scans, in *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*, vol. 25, no. 1, pp. 1-6, Jan. 1978.
- [74] Adrian, R. J. (1991). Particle-imaging techniques for experimental fluid mechanics. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 23(1), 261-304.
- [75] Yodwut C, Weinert L, Klas B, Lang RM, Mor-Avi V. Effects of frame rate on three-dimensional speckle-tracking-based measurements of myocardial deformation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Sep;25(9):978-85.
- [76] Saito K, Okura H, Watanabe N, Hayashida A, Obase K, Imai K, Maehama T, Kawamoto T, Neishi Y, Yoshida K. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults: comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Sep;22(9):1025-30.
- [77] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Boudoulas KD, Giamouzis G, Boudoulas H, Skoularigis J. The Interventricular Septum: Structure, Function, Dysfunction, and Diseases. *J Clin Med*. 2022 Jun 6;11(11):3227.
- [78] Contributor di Wikipedia. Dbscan. Wikipedia, L'enciclopedia libera. 21 giugno 2022. [//it.wikipedia.org/w/index.php?title=Dbscan&oldid=128003916](https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Dbscan&oldid=128003916).
- [79] Bilić-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(1):49-52.





# Ringraziamenti

Vorrei riservare questo spazio finale della mia tesi di laurea ai ringraziamenti verso tutti coloro che hanno contribuito, con il loro supporto, alla realizzazione della stessa.

Per prima cosa, desidero ringraziare la mia relatrice Francesca Maria Susin, per i suoi preziosi consigli e per la sua infinita disponibilità. Grazie anche ai miei correlatori Andrea Colli, Gianni Pedrizzetti e Paolo Peruzzo per avermi suggerito puntualmente le giuste modifiche da apportare alla mia tesi.

Non posso non menzionare i miei genitori che da sempre mi sostengono nella realizzazione dei miei progetti. Non finirò mai di ringraziarvi per avermi permesso di arrivare fin qui.

Grazie ai miei amici e alla mia ragazza per essere stati sempre presenti anche durante quest'ultima fase del mio percorso di studi e per tutti i momenti di spensieratezza trascorsi assieme.



