POLITECNICO
MILANO 1863

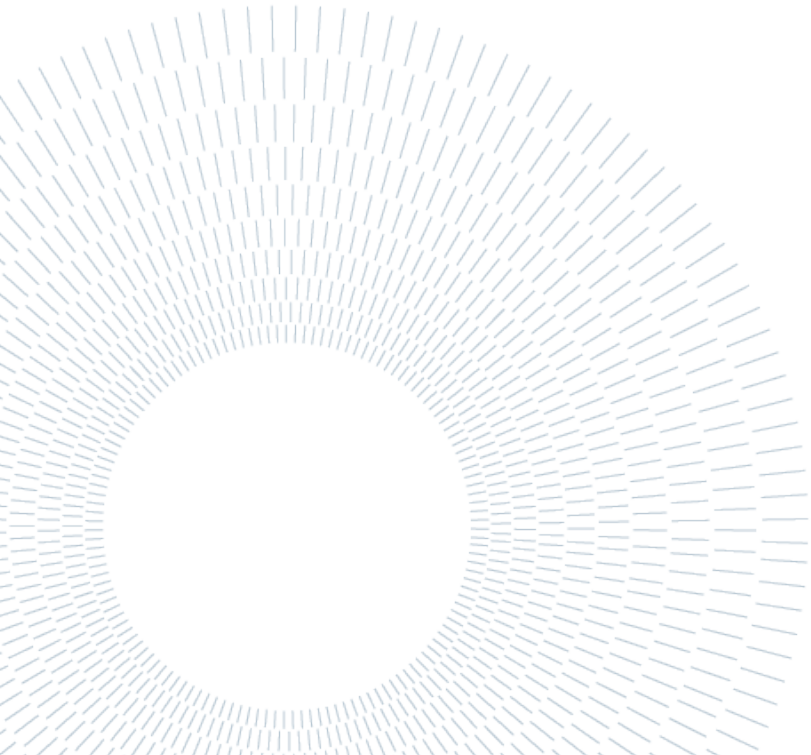
SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE
E DELL'INFORMAZIONE

Quantificazione della fluidodinamica atriale da dati di 4D Flow PC-MRI: sviluppo di uno strumento software e applicazione allo studio di pazienti affetti da sindrome di Anderson Fabry

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN
BIOMEDICAL ENGINEERING
INGEGNERIA BIOMEDICA

Author: **Jacopo Rossi**

Student ID: 945326
Advisor: Prof. Emiliano Votta
Co-advisor: Alessandra Riva
Academic Year: 2020-21



Abstract

This work aimed to developing a tool to evaluate the fluid-dynamics within the LA in AFD patients and to characterize potential AFD-related alterations. A graphical user interface (GUI) was developed for LA segmentation from *cine* CMR images, borrowing and adapting a pre-existing method developed for LV. A second GUI was developed for the post-processing of 4D Flow CMR data, adapting existing functions and adding new ones. 4D Flow CMR is a phase-contrast imaging technique that allows, with a suitable post-processing, the comprehensive quantification of fluid dynamics inside the heart, including those parameters related to the inherent 3D nature of LA blood flow. This tool was initially tested on two populations: 8 patients affected by Anderson Fabry disease and 6 healthy controls. Results don't show statistically significance differences between the two populations, this might be because in AFD populations most of the subjects (6 over 8) do not have a cardiac involvement. However, possible alterations in LA blood flow might become detectable once the pathology worsens. This hypothesis might be confirmed with further studies on a larger population, for the 3 subgroups (no LVH and no lower T1, no LVH and lower T1, LVH).

Key-words: 4D Flow, Anderson Fabry disease, left atrium, post processing

Sommario

In questo lavoro di tesi è stato sviluppato uno strumento software per l'analisi della fluidodinamica dell'atrio sinistro a partire da immagini di risonanza magnetica 4D Flow. Tale strumento è stato sviluppato interamente in ambiente Matlab, ed è suddiviso principalmente in due parti. Nella prima parte è stata implementata un'interfaccia grafica per la segmentazione dell'atrio sinistro, a partire da immagini di risonanza magnetica cardiaca standard, sfruttando una metodica già utilizzata per il distretto ventricolare. Nella seconda parte è stata invece sviluppata un'interfaccia grafica apposita finalizzata al processing dei dati 4D Flow, adattando funzioni di post-processing già sviluppate e aggiungendone di nuove, al fine di calcolare indici fluidodinamici ritenuti di interesse clinico. Tale strumento è stato testato preliminarmente su 8 pazienti affetti da sindrome di Anderson Fabry e su una popolazione di controllo di 6 soggetti sani. I risultati ottenuti non hanno denotato differenze significative tra le due popolazioni, questo è dovuto principalmente al fatto che la maggior parte dei pazienti a disposizione (6 su 8) non presentavano ancora un coinvolgimento cardiaco, che avrebbe importante che avrebbe potuto portare ad una rilevante alterazione della fluidodinamica interatriale. Tuttavia, dai risultati ottenuti è stata osservata la possibile alterazione nel flusso atriale nei pazienti AFD, tale ipotesi andrà confermata con studi futuri, svolti su una popolazione più ampia e stratificata (no LVH e no valori bassi di T1, no LVH and valori più bassi di T1, LVH).

Parole chiave: 4D Flow, Anderson Fabry, atrio sinistro, post processing

Indice

Abstract ..... **i**

Sommario ..... **ii**

Indice ..... **iii**

Acronimi **1**

1. Contesto clinico e obiettivi **3**

1.1. Anatomia cardiaca 3

1.2. Fisiologia del ciclo cardiaco del cuore sinistro 5

1.3. Atrio sinistro 8

1.4. Malattia di Fabry 11

1.4.1. Eziologia ed incidenza 11

1.4.2. Diagnosi 12

1.4.3. Fisiopatologia cardiaca 13

1.4.4. Trattamenti 14

1.5. Risonanza magnetica cardiaca 15

1.5.1. Risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI) 18

1.5.2. 4D Flow PC-MRI 21

1.5.3. Parametri fluidodinamici da 4D Flow PC-MRI 24

1.6. Obiettivi 33

2. Materiali e metodi **35**

2.1. Acquisizioni immagini di risonanza magnetica 35

2.2. Strumenti di segmentazione dell'atrio 38

2.2.1. Tracciamenti su immagini in asse lungo 40

2.2.2. Tracciamenti su immagini in asse corto 42

2.2.3. Fitting e ricampionamento dei profili tracciati 46

2.2.4. Co-registrazione spaziale 53
2.2.5. Creazione e salvataggio della ROI 56
2.3. Calcolo degli indici fluidodinamici 58
3. Risultati 72
3.1. Analisi indici fluidodinamici 73
4. Discussione e conclusioni 87
4.1. Discussione dei risultati 87
4.1.1. Energia cinetica e tasso di dissipazione viscosa 87
4.1.2. Strutture vorticose 88
4.1.3. Wall shear stress 89
4.2. Conclusioni 90
4.3. Aspetti innovativi, limiti e sviluppi futuri 91
Bibliografia 95
Indice delle figure 101
Indice delle tabelle 107
Ringraziamenti 108

Acronimi

AFD:	Anderson Fabry Disease
BSA:	Body Surface Area
b-SSFP:	balanced Steady State Free Precession
CT:	Computer Tomography
DICOM:	Digital Imaging and Communications in Medicine
ECG:	Elettrocardiogramma
EDV	End Diastolic Volume
EL:	Energy Loss
ERT:	Enzymatic Replacement Therapy
ESV	End Systolic Volume
FTLE:	Finite-Time Lyapunov Exponent
GUI:	Graphical User Interface
HLA:	Horizontal Long Axis
IOP:	Image Orientation Patient
IPP:	Image Position Patient
KE:	Kinetic Energy
LAx:	Long Axis

LCS:	Lagrangian Coherent Structures
LGE:	Late Gadolinium Enhancement
LVH:	Left Ventricular Hypertrophy
LVOT:	Left Ventricular Outflow Tract
MRI:	Magnetic Resonance Imaging
NRKE:	Non Rotational Kinetic Energy
PC:	Phase Contrast
PS	Pixel Spacing
RF:	Radio Frequenza
RKE:	Rotational Kinetic Energy
RM:	Risonanza Magnetica
ROI:	Region Of Interest
SAx:	Short Axis
SNR:	Rapporto segnale-rumore
ST	Slice Thickness
TE:	Echo Time
TR:	Repetition Time
VENC:	Velocity Encoding
VLA:	Vertical Long Axis
VOI:	Volume Of Interest
WSS:	Wall Shear Stress

1. Contesto clinico e obiettivi

1.1. Anatomia cardiaca

Il cuore è un organo muscolare cavo, posizionato nella cavità toracica, nello spazio fra i due polmoni, chiamato mediastino. In dettaglio il cuore è situato dietro lo sterno, davanti alla colonna vertebrale e sopra il diaframma.

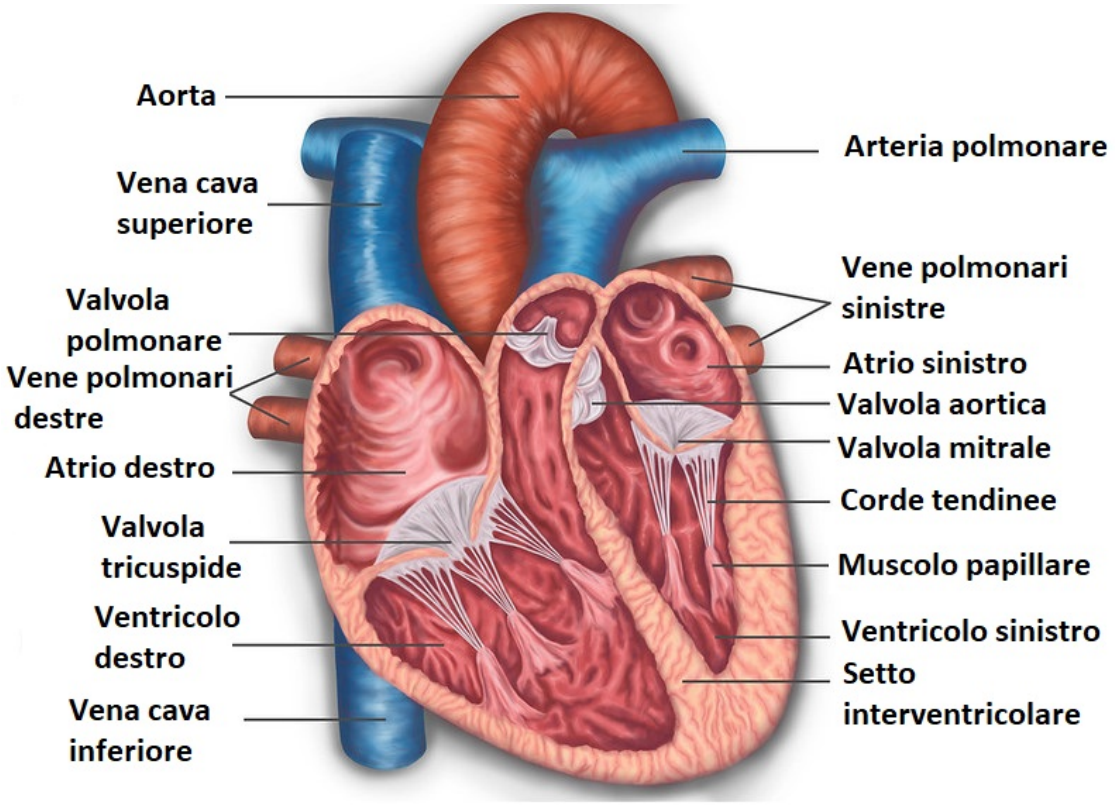


Figura 1. 1 - Sezione longitudinale anteriore del cuore, in cui sono indicate le quattro camere cardiache, le quattro valvole e i principali vasi afferenti ed efferenti. Modificata da (1).

In un individuo adulto, il suo peso si aggira intorno ai 250-300 grammi, le sue dimensioni sono di circa 12-13 centimetri in lunghezza, 8-9 centimetri in larghezza e circa 6 centimetri di spessore(2). La parete del cuore è formata da tre tonache, dall'esterno verso l'interno: l'epicardio, il miocardio e l'endocardio. L'epicardio è la membrana che riveste interamente la superficie esterna del cuore, rendendolo traslucido e liscio. Il miocardio è formato da fibre muscolari cardiache ed è responsabile del meccanismo di contrazione. L'endocardio costituisce il rivestimento interno protettivo del cuore, formato da cellule endoteliali (3).

Il cuore, dal punto di vista funzionale, è suddiviso in due parti: cuore destro e cuore sinistro (**Figura 1. 1**). Il cuore destro si occupa della circolazione polmonare: tramite le vene cave riceve dagli organi periferici il sangue povero di ossigeno e ricco di anidride carbonica, che pompa attraverso le arterie polmonari verso i polmoni, dove è privato dell'anidride carbonica, e da lì verso il cuore sinistro tramite le vene polmonari. Il cuore sinistro, ricevuto il sangue ossigenato dalle vene polmonari, lo rimette in circolo nell'organismo attraverso l'aorta. Tale circolazione è detta sistemica e tale sangue fornisce alle cellule ossigeno e sostanze nutritive, rimuovendo al tempo stesso le sostanze di scarto. Cuore destro e sinistro sono separati da una parete, detta setto, al fine di evitare il mescolamento del sangue ossigenato con quello carico di cataboliti (2).

Cuore destro e cuore sinistro sono composti ognuno da due unità: atrio e ventricolo, separati da una valvola atrio-ventricolare, che, in condizioni fisiologiche, garantisce l'unidirezionalità del flusso dal primo al secondo. La valvola mitrale, formata da due lembi o cuspidi, separa atrio sinistro e ventricolo sinistro; la valvola tricuspide, formata da tre lembi, separa l'atrio destro dal ventricolo destro. In entrambe queste valvole, le cuspidi sono collegate tramite sottili strutture fibrose, chiamate corde tendinee, ai muscoli papillari, i quali protrudono all'interno della cavità ventricolare

dal miocardio e si contraggono in sincrono con esso. Le valvole semi-lunari, invece, separano i ventricoli dalle grandi arterie ed evitano il ritorno di sangue nel ventricolo. Ogni ventricolo è separato dalla corrispondente arteria di uscita da una valvola semilunare, anche in questo caso garantendo, in condizioni fisiologiche, l'unidirezionalità del flusso dal primo compartimento al secondo. La valvola aortica separa il ventricolo sinistro dall'aorta, la valvola polmonare separa il ventricolo destro con l'arteria polmonare.

1.2. Fisiologia del ciclo cardiaco del cuore sinistro

Il ciclo cardiaco è diviso in due fasi principali, una di contrazione (sistole), che comprende circa i 3/8 della durata complessiva del ciclo e una di rilassamento (diastole), per la restante durata (**Figura 1. 2**).

In un soggetto sano a riposo il ritmo cardiaco è di circa 60-70 battiti al minuto (bpm), che corrisponde ad una durata media del ciclo cardiaco di 0.8-0.9 secondi (3). Focalizzandosi sul cuore sinistro, il sangue ossigenato raggiunge l'atrio sinistro attraverso le vene polmonari; successivamente, attraverso la valvola mitrale, raggiunge il ventricolo sinistro, e infine, attraverso la valvola aortica, si immette nell'aorta, raggiungendo l'intero organismo. Questo percorso è garantito dalla corretta contrazione del muscolo cardiaco. L'alternanza della contrazione atri-ventricoli è fondamentale per la generazione della differenza di pressione necessaria ad aprire e chiudere le valvole: quando la pressione a monte della valvola è maggiore di quella a valle la valvola si apre, mentre quando la pressione a valle è superiore la valvola si chiude. Le valvole infatti sono elementi passivi, si aprono e si chiudono in relazione alla differenza di pressione.

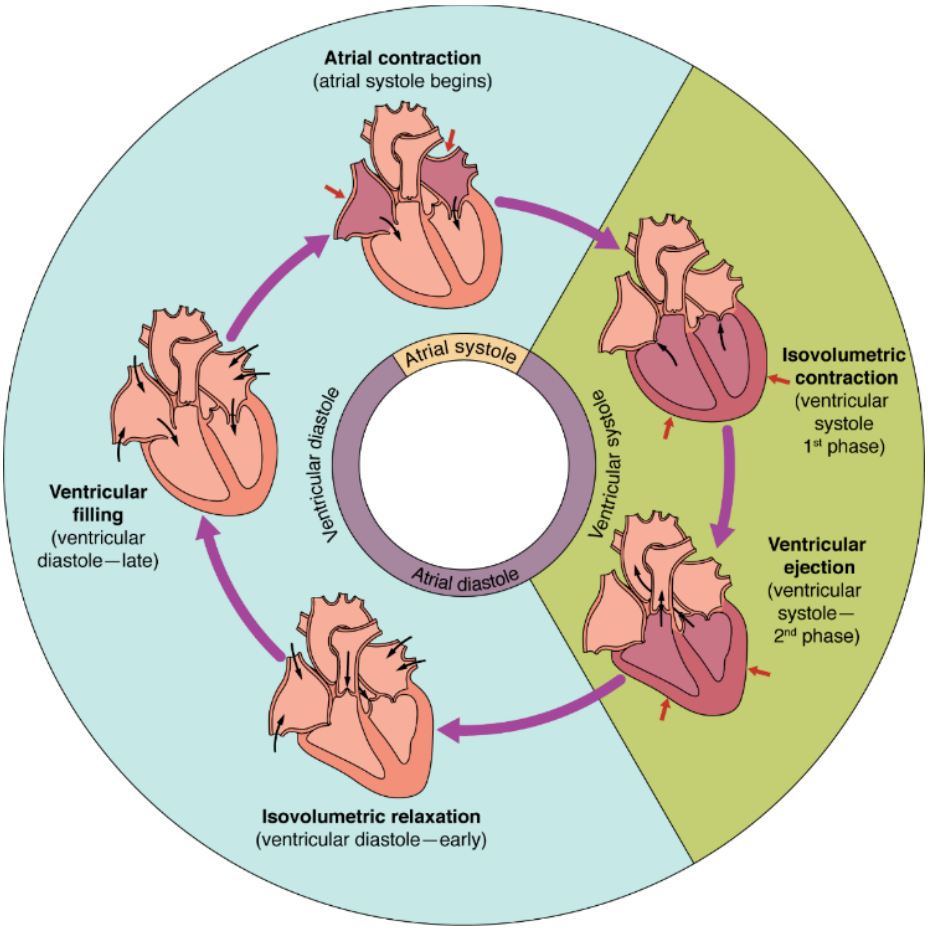


Figura 1. 2 - Rappresentazione schematica del ciclo cardiaco, l'iniziale contrazione dell'atrio dà inizio al ciclo cardiaco, seguirà una contrazione isovolumetrica del ventricolo e la successiva eiezione di sangue, infine sono presenti il rilassamento isovolumetrico e il successivo riempimento ventricolare.(4)

Il ciclo cardiaco, dettagliato per il cuore sinistro, è composto da quattro fasi (**Figura 1. 3**):

1. ***Sistole atriale e riempimento ventricolare (A):*** l'atrio si contrae, la pressione al suo interno aumenta, quando questa supera la pressione all'interno del ventricolo la valvola mitrale si apre e il sangue fluisce passivamente nel ventricolo.
2. ***Contrazione isovolumetrica (B):*** il sangue è all'interno del ventricolo, la valvola aortica è chiusa perché in aorta la pressione è superiore di circa 100

mmHg rispetto a quella ventricolare. Il ventricolo comincia a contrarsi, aumentando la pressione intraventricolare, la quale supera la pressione atriale e causa la chiusura della valvola mitrale. La contrazione ventricolare continua.

3. ***Eiezione (C):*** una volta che la pressione all'interno del ventricolo supera la pressione a valle della valvola aortica, questa si apre, permettendo l'eiezione del sangue in aorta e dunque nella circolazione sistemica.
4. ***Rilassamento isovolumetrico (D):*** il ventricolo si rilassa e la pressione al suo interno si riduce. Le valvole aortica e mitrale sono entrambe chiuse e il volume residuo presente all'interno del ventricolo resta costante. Quando la pressione all'interno del ventricolo diventa inferiore a quella atriale la valvola mitrale si apre, facendo ricominciare il ciclo cardiaco.

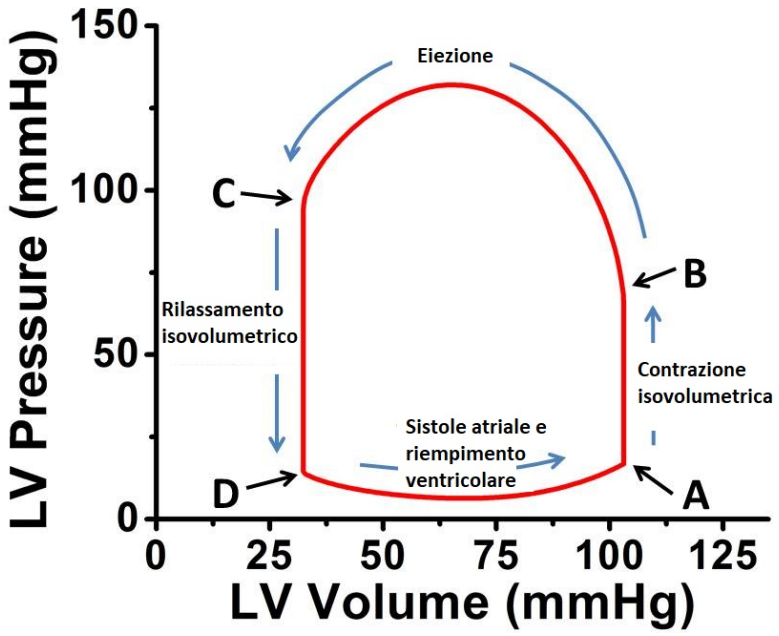


Figura 1.3 - Curva pressione-volume del ventricolo sinistro, è possibile osservare come le differenze di pressione svolgano un ruolo importante nel ciclo cardiaco, esse infatti regolano l'apertura e la chiusura delle valvole, determinando così il passaggio da una fase all'altra. LV, left ventricle. Modificata da (5).

1.3. Atrio sinistro

L'atrio sinistro è la cavità cardiaca che riceve il sangue ossigenato dai polmoni attraverso quattro vene polmonari, due a destra e due a sinistra. L'atrio sinistro presenta sei pareti: posteriore, anteriore, inferiore, superiore, laterale e mediale. Nella parete posteriore, la concavità esterna determinata dall'esofago (nota come impronta esofagea) provoca all'interno una convessità che si pone al centro fra lo sbocco delle vene polmonari. La parete superiore è compresa fra gli sbocchi delle vene polmonari; la parete inferiore, o pavimento, corrisponde all'orifizio atrio-ventricolare sinistro, dove è presente la valvola mitrale. La parete laterale è costituita dall'auricola sinistra, la parete anteriore è in rapporto con l'aorta ed è caratterizzata dalla continuazione dell'auricola sinistra. La parete mediale è comune a quella dell'atrio destro ed è leggermente depressa nell'area che corrisponde alla fossa ovale.

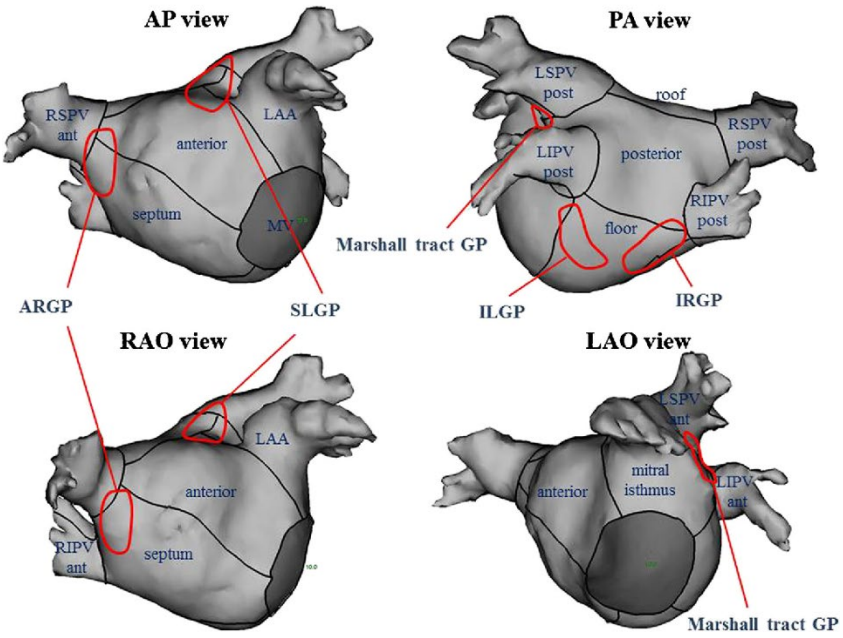


Figura 1.4 - Anatomia dell'atrio sinistro. Vengono mostrate le sei pareti dell'atrio sinistro, l'auricola e la connessione tra l'atrio e le vene polmonari. Immagine tratta da (6).

L'atrio sinistro ha tre diverse funzioni, a seconda della fase del ciclo cardiaco (7):

- *reservoir*: immagazzina il ritorno venoso durante la contrazione del ventricolo sinistro e la fase di rilassamento isovolumetrica. In questa fase la valvola mitrale è ancora chiusa, a causa della differenza di pressione tra atrio e ventricolo, l'atrio si sta riempiendo del sangue proveniente dalle vene polmonari, il suo volume cresce, fino a raggiungere il massimo prima dell'apertura della valvola mitrale. Una volta che nell'atrio sinistro viene raggiunta una pressione di circa 8 mmHg la valvola mitrale si aprirà, permettendo il flusso di sangue nel ventricolo, il volume dell'atrio comincia quindi a calare.
- condotto: trasferisce passivamente il sangue al ventricolo sinistro. Il sangue presente nell'atrio fluisce nel ventricolo sinistro passivamente, seguendo la differenza di pressione tra le due camere, in questa fase la pressione nell'atrio cala, fino a raggiungere un minimo di 4 mmHg.
- contrazione attiva: durante l'ultima fase di diastole, tramite la sua contrazione, l'atrio fa fluire nel ventricolo una quantità di sangue pari al 15-30% dello stroke volume del ventricolo sinistro, ovvero il volume di sangue che, ad ogni ciclo cardiaco, il ventricolo pompa nella circolazione sistemica. In questa fase il volume nell'atrio cala ancora fino a raggiungere il suo minimo nel momento in cui la pressione nel ventricolo supera la pressione atriale, ovvero in corrispondenza della chiusura della valvola mitrale.

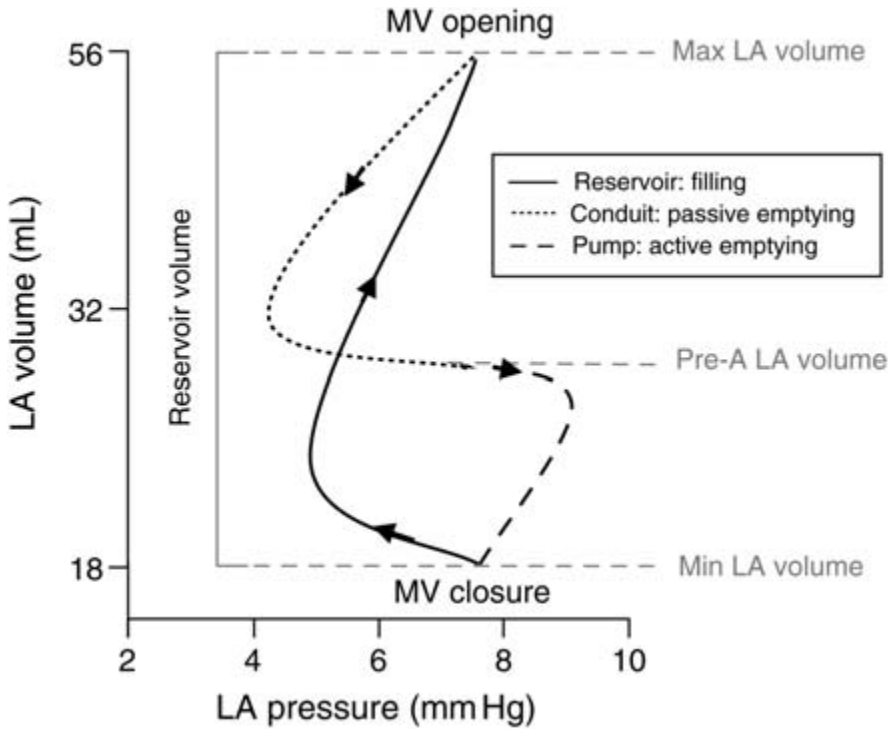


Figura 1. 5 Grafico pressione-volume che mostra le funzioni dell'atrio sinistro in relazione alle variazioni di volume e di pressione. La prima funzione svolta è quella di reservoir, l'atrio accumula il sangue ossigenato proveniente dalle vene polmonari; segue la funzione di riempimento passivo, il sangue fluisce passivamente dall'atrio al ventricolo; l'ultima fase è quella di riempimento attivo, dove l'atrio si contrae pompando attivamente il sangue nel ventricolo. MV mitral valve, LA left atrium. (7).

Tali funzioni, in relazione a volume e pressione atriale sono osservabili in **Figura 1. 5**, e sono strettamente legate anche alla deformazione longitudinale dell'atrio. In **Figura 1. 6** è osservabile, infatti, un primo picco positivo al termine della sistole, quindi al termine della fase di reservoir, seguono poi due fasi discendenti che rappresentano la fase di riempimento passivo (condotto) e la fase di riempimento attivo.

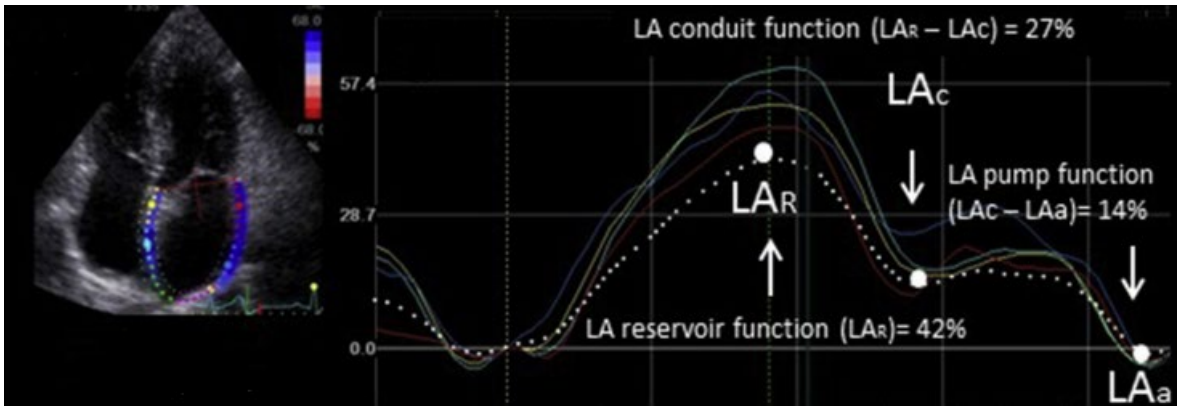


Figura 1. 6 A sinistra è presente una vista 4 camere, a destra invece si osserva l'andamento dello strain longitudinale dell'atrio sinistro correlato alle diverse funzioni svolte dall'atrio durante il ciclo cardiaco, reservoir, condotto e riempimento attivo. LA_R reservoir, LA_C condotto, LA_a riempimento attivo. Tratta e modificata da (8).

1.4. Malattia di Fabry

1.4.1. Eziologia ed incidenza

La malattia di Fabry, o sindrome di Anderson-Fabry, (AFD) è una malattia genetica rara legata al cromosoma X recessivo, che colpisce diversi organi, tra cui reni e cuore. È causata da una carenza dell'enzima *α-galoctosidase A*, che porta all'accumulo di sfingolipidi all'interno dei lisosomi. L'accumulo di tale enzima provoca effetti dannosi su numerose cellule, tra cui quelle endoteliali, quella della muscolatura liscia e cardiomiociti. Il progressivo danneggiamento multiorgano porta alle principali complicazioni della sindrome AFD, riducendo l'aspettativa di vita (9), che è, in media, di 54 anni per gli uomini e di 62 per le donne (10).

La patologia è legata al cromosoma X recessivo, la sua trasmissione quindi avviene tipicamente attraverso la madre, se il gene difettoso è trasmesso alla figlia questa sarà portatrice, se viene trasmesso al figlio questo sarà affetto da AFD. L'incidenza è di 1 caso su 40000 soggetti maschi a livello mondiale; tuttavia, le donne portatrici possono presentare diverse manifestazioni cliniche della patologia. Questi dati, a

causa di mutazioni geniche e fenotipi atipici non diagnosticati, potrebbero non essere precisi e l'incidenza potrebbe essere più elevata.

1.4.2. Diagnosi

La diagnosi definitiva richiede test genetici, familiari, esami biochimici sull'attività enzimatica e analisi tissutali per rilevare la presenza di depositi dell'enzima. In caso di sospetta patologia va subito misurata l'attività di *α-Galoctosidase A*: un'attività inferiore all'1% indica una probabilità elevata di essere in presenza di AFD. Successivamente viene effettuato un test genetico per confermare la patologia; vengono poi studiate le mutazioni del gene GLA per determinare se si tratta o meno di un fenotipo variante.

Uno degli organi più colpiti è il cuore(11), il primo passo per verificare il coinvolgimento cardiaco è l'ecografia transtoracica, che, nel caso di coinvolgimento, mostra ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro (LVH) e muscoli papillari prominenti (12), oltre a disfunzioni diastoliche. Ad oggi il *gold standard* per la conferma diagnostica del coinvolgimento cardiaco nella patologia avviene tramite risonanza magnetica (RM) cardiaca post-contrasto, con le tecniche di *Late Gadolinium Enchacement* (LGE), che permette di descrivere la fibrosi locale, e di T1, che permette di descrivere la fibrosi diffusa ed interstiziale (12) (**Figura 1. 7**).

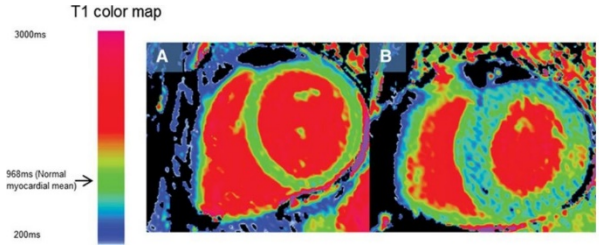


Figura 1. 7 - Mappatura del parametro T1 in un paziente sano (A) e in un paziente affetto da AFD (B), è possibile notare un valore elevato (rosso) nella parete inferolaterale e un valore basso a livello del setto. Figura tratta da (13).

1.4.3. Fisiopatologia cardiaca

La malattia di Fabry è caratterizzata da LVH, presente in più del 50% degli uomini e in un terzo delle donne affetti dalla patologia (14,15) .L'ipertrofia del ventricolo sinistro consiste nell'ispessimento delle pareti di tale camera, causando la perdita di elasticità ed il conseguente innalzamento della pressione necessaria per un riempimento adeguato della camera, portando a problematiche cardiache sempre più importanti con il progredire della LVH (**Figura 1. 8**).

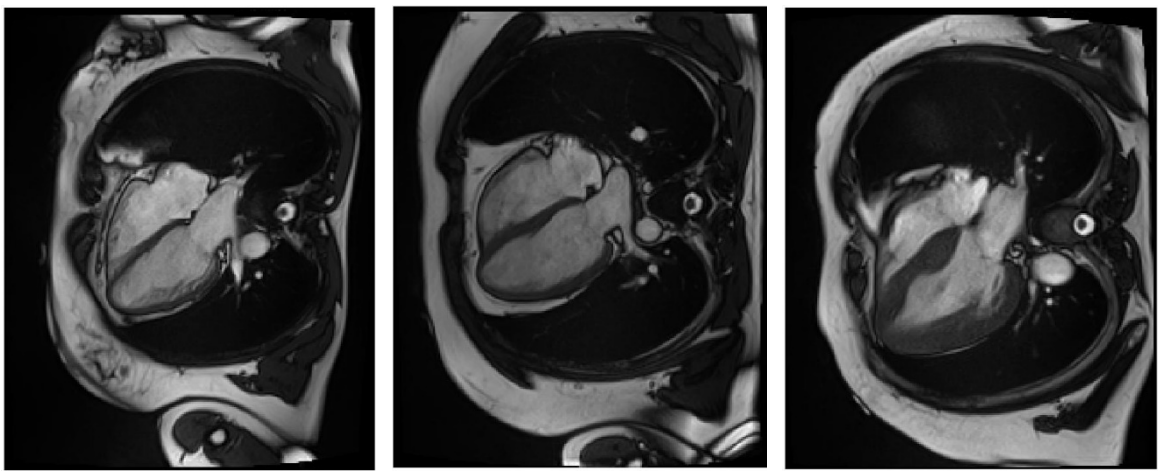


Figura 1. 8 - Progressione della patologia osservando la presenza di LVH in una vista quattro camere. Sinistra: paziente che non ha ancora sviluppato LVH. Centro: paziente che non ha ancora sviluppato LVH ma presente valori di T1 più bassi rispetto alla norma. Destra: paziente che ha già sviluppato LVH.

Il coinvolgimento cardiaco si manifesta con dispnea, palpitazioni, angina, e può portare ad eventi quali aritmie, anomalie valvolari e cardiomiopatie, presenti in circa il 60% dei pazienti (16). La causa di morte più frequente per pazienti AFD è appunto l'*heart failure* (17), dovuta all'aumento della massa dei miociti, dovuto all'accumulo intracellulare di lipidi, che interferisce con la corretta funzionalità cardiaca. Anche se il ventricolo sinistro risulta essere la parte maggiormente colpita dalla patologia, la funzionalità atriale risente dell'accumulo di sfingolipidi. È stato

dimostrato da Boyd *et al*. (18), tramite l'utilizzo di ecocardiografie transtoraciche, l'aumento delle dimensioni atriali in pazienti AFD, anche prima dello sviluppo di LVH. Ciò si pensa possa essere dovuto appunto all'accumulo di sfingolipidi anche all'interno dell'atrio sinistro più che a una conseguenza del malfunzionamento ventricolare. È stato dimostrato che una diretta conseguenza è l'aumento della rigidezza delle pareti dell'atrio, che comporta un calo della *compliance* atriale, ovvero un calo della capacità dell'atrio di contrarsi a seconda della pressione sanguigna (18). La causa di questa riduzione è attribuibile ad una fibrosi interstiziale all'interno dell'atrio, in seguito al deposito di glicosfingolipidi.

1.4.4. Trattamenti

Tra i trattamenti volti alla cura della patologia AFD troviamo l'ERT (19) e la cura tramite terapia chaperonica (9).

Il primo trattamento prevede la somministrazione intravenosa, ogni poche settimane, del gene necessario alla demolizione degli accumuli di Gb3. È stato dimostrato che la terapia ERT apporta benefici significativi al paziente, migliorando alcuni parametri cardiaci (tra cui LVH) e rallentando la progressione della patologia a livello renale(20).Tale terapia va iniziata il prima possibile in quanto è stato notato che i benefici apportati diminuiscono in pazienti con età maggiore (9).

Il secondo tipo di trattamento, più recente, prevede la somministrazione di un farmaco che agisce sull'enzima α-galoctosidase A, stabilizzandone la disfunzione ed eliminando l'accumulo di sfingolipidi nei tessuti. Questa procedura è utilizzabile solo per alcune mutazioni genetiche della patologia.

Sono tuttora in corso studi e *trial* clinici su terapie alternative, principalmente terapie geniche, terapie a base di mRNA e terapie a base di cellule staminali, volte

a superare i limiti introdotti dagli altri trattamenti, gli alti costi, la somministrazione intravenosa e l'efficacia che cala più tardi si inizia il trattamento per quanto riguarda l'ERT, e l'impossibilità di usare il trattamento su tutti i pazienti AFD per quanto riguarda la terapia chaperonica.

1.5. Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica (RM) è una tecnica di *imaging* che permette di ottenere informazioni morfologiche e di funzionalità del distretto di interesse, sfruttando la misura della precessione, ossia il cambiamento di direzione dell'asse di rotazione di un corpo attorno ad un secondo asse dello *spin* (il numero che definisce lo stato quantico della particella) dei protoni. Le radiazioni elettromagnetiche utilizzate per l'ottenimento di tali immagini sono non ionizzanti e dunque non dannose (21). I distretti anatomici analizzabili tramite tale tecnica sono molteplici, tuttavia l'iniziale limitata risoluzione spaziale ne ha limitato l'uso per il distretto cardiaco. In seguito, grazie all'utilizzo di magneti superconduttori sempre più performanti, tale tecnica è stata estesa anche all'analisi del distretto cardiaco.

Il successo della RM tra le altre tecniche di imaging è dovuto a diversi vantaggi:

- Non invasività;
- Utilizzo di radiazioni non ionizzanti;
- Copertura di distretti corporei ampi;
- Creazione di immagini pulite e dettagliate delle strutture dei tessuti molli;
- Creazione di centinaia di immagini da quasi qualsiasi direzione e in ogni orientazione;
- L'agente di contrasto, a differenza di sostanze utilizzate per acquisizioni X-rays o CT, difficilmente produce reazioni allergiche.

Tuttavia, questa tecnica presenta anche diversi svantaggi, tra cui i costi elevati rispetto ad altre tecniche e l'impossibilità di andare ad utilizzare tali tecniche su pazienti portatori su dispositivi su cui il campo magnetico genererebbe interferenza, tra cui pacemaker e defibrillatori.

Strumentazione hardware

Uno scanner per RM è composto da (**Figura 1. 9**):

1. Magnete principale: genera un campo magnetico costante nello spazio e nel tempo (B_0) che allinea l'asse di spin dei protoni con l'asse del campo magnetico (asse z del sistema di riferimento del dispositivo)
2. Trasmettitore di impulsi in radiofrequenza (RF), che perturbano l'allineamento dell'asse di spin dei protoni rispetto al campo magnetico principale tramite un campo magnetico rotante B_1
3. Tre bobine per la generazione dei gradienti di campo magnetico nelle tre direzioni cartesiane (x, y, z), modificano l'omogeneità del campo magnetico in modo da codificare la posizione di ogni punto, localizzando la sorgente del segnale RM
4. Rilevatori di segnali RF
5. Circuiti per la gestione dei segnali
6. Sistema per processare e digitalizzare il segnale al fine di elaborare l'immagine in scala di grigi.

L'intensità del campo magnetico generato dalla macchina si misura in Tesla (T) e per le applicazioni cliniche va da 1.5 a 3 T.

Principi di funzionamento

La risonanza magnetica sfrutta il momento magnetico di spin ($\boldsymbol{\mu}$) degli atomi di idrogeno, associato al movimento delle particelle cariche del nucleo. In particolare, generando un campo magnetico ($\boldsymbol{B_0}$), gli atomi di idrogeno allineano il proprio asse di spin con o contro il campo magnetico. La configurazione ad energia minore (allineamento) è quella favorita. La tendenza all'allineamento fa precessare il momento magnetico attorno a $\boldsymbol{B_0}$ con una frequenza ω:

$$\omega = \gamma|\boldsymbol{B}_0| \qquad \text{(Eq. 1. 1)}$$

dove γ è il momento giromagnetico dell'idrogeno, pari a $42\ MHz/T$.

L'allineamento dell'asse di spin con $\boldsymbol{B}_0$ genera il vettore magnetico $\boldsymbol{M}_0$, allineato con $\boldsymbol{B}_0$, che precessa con la stessa frequenza ω. Le tre bobine generano dei gradienti nelle tre direzioni dello spazio, producendo un campo magnetico che va a sovrapporsi a quello principale, facendo variare $\boldsymbol{B}_0$ a seconda della direzione in cui è applicato il gradiente. I trasmettitori RF invece forniscono l'energia in radiofrequenza ai tessuti e la bobina ricevente riceve il segnale indotto dai tessuti.

Una volta spenti gli impulsi a radiofrequenza, gli spin dei nuclei si riallineano a B_0, rilasciando energia elettromagnetica che permette di generare le immagini di interesse in scala di grigi. I pixel tendenti al bianco sono associati a regioni con segnale più intenso.

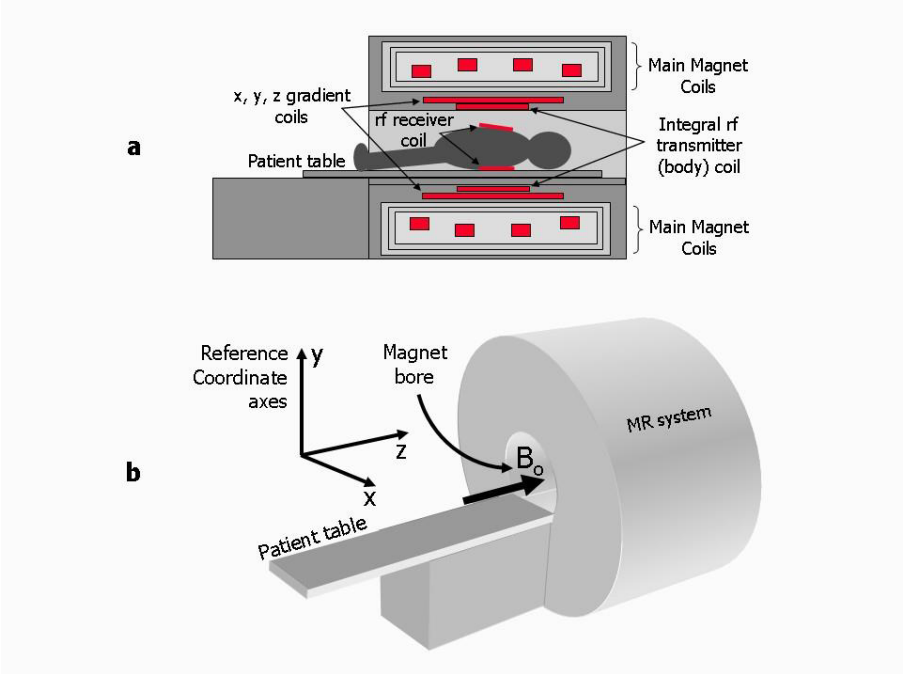


Figura 1. 9 - Strumentazione hardware e impostazione del sistema di riferimento utilizzato dalla macchina per RM. Figura tratta da (22).

1.5.1. Risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI)

Principi di funzionamento

La risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI, *phase contrast magnetic resonance imaging*) è una tecnica di acquisizione che permette di ottenere informazioni relative alla velocità di un fluido nel volume di acquisizione. La PC-MRI si basa sulle variazioni della frequenza di precessione di Larmor ω, causate dall'applicazione di due campi magnetici di uguale modulo ma segno opposto. Lo sfasamento ϕ generato da tali gradienti viene calcolato come:

$$\phi = \gamma \int_0^t |\boldsymbol{B}_0| + \boldsymbol{G_0}(\tau) \cdot \boldsymbol{r}(\tau) d\tau \qquad \text{(Eq. 1. 2)}$$

dove G_0 è il gradiente del campo magnetico ed r la posizione dello spin. Se vengono eseguite due acquisizioni diverse, con gradienti opposti, è possibile ricavare la differenza di fase come:

$$\Delta\phi = \gamma \Delta M v \qquad \text{(Eq. 1. 3)}$$

dove ΔM è la differenza fra i gradienti utilizzati e v è la velocità dello spin nella direzione del gradiente. $\Delta\phi$ si misurata nel range $[-\pi; +\pi]$.

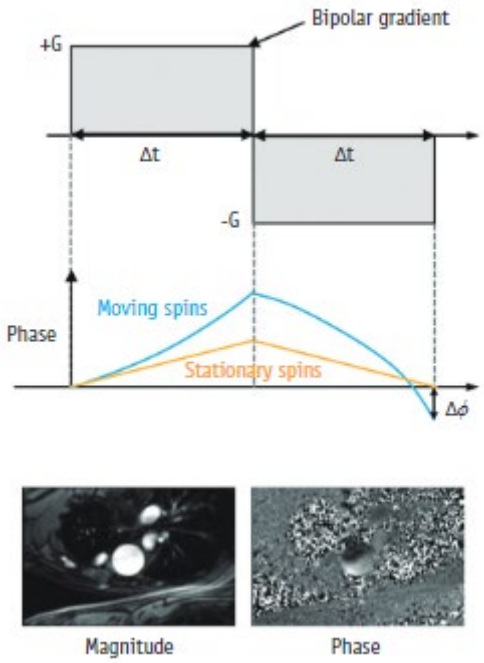


Figura 1. 10 - Dall'alto in basso, gradiente bipolare, sfasamento di protoni in movimento e confronto tra immagini di magnitude e di fase. Immagine tratta da (23).

La velocità in un dato pixel viene calcolata come:

$$v = \frac{\Delta\phi}{\gamma \Delta M} \qquad \text{(Eq. 1. 4)}$$

Uno sfasamento pari a π corrisponde al paramento VENC (*velocity-encoding*), secondo la seguente relazione:

$$VENC = \frac{\pi}{\gamma \Delta M} \qquad \text{(Eq. 1. 5)}$$

La velocità può dunque essere calcolata come:

$$v = VENC \frac{\Delta \phi}{\pi} \qquad \text{(Eq. 1. 6)}$$

La *VENC,* solitamente espressa in cm/s, va impostato prima dell'acquisizione e definisce il range delle velocità che possono essere misurate, in quanto i valori di velocità vengono considerati affidabili solo se $|v| < VENC$. L'impostazione di un corretto valore di VENC è fondamentale per evitare fenomeni di aliasing, artefatto che si verifica se la velocità rilevata eccede il limite imposto.

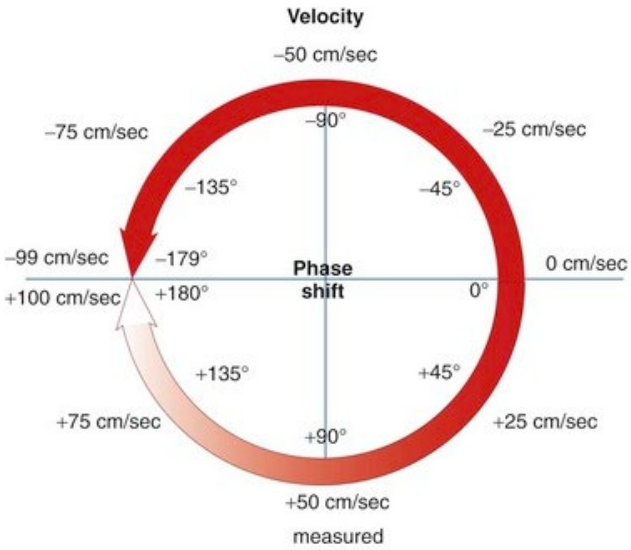


Figura 1. 11 Sfasamenti di fase e velocità per una VENC pari a 100 cm/s. Immagine tratta da (24).

L'imposizione di una VENC troppo alta, rispetto alla velocità del flusso, porta all'aumento del rumore e dunque ad uno scarso SNR (*signal to noise ratio*). Infatti,

ovunque nella regione di interesse è presente un rumore di ampiezza fino a circa 0.2·VENC. In generale, il parametro VENC è impostato ad un valore che eccede del 10% della velocità massima prevista per il tipo di distretto considerato(25). Per il distretto intracardiaco la VENC è solitamente nel range 100-150 cm/s.

1.5.2. 4D Flow PC-MRI

La risonanza magnetica a contrasto di fase 2D permette valutazioni solo approssimative della fluidodinamica, dato che la direzione di velocità considerata è una sola, quella perpendicolare o parallela al piano di acquisizione scelto. Al fine di poter effettuare un'analisi valida della fluidodinamica sono quindi necessari strumenti in grado di fornire un'acquisizione più accurata e affidabile; sviluppi della PC-MRI hanno portato al 4D Flow PC-MRI.

La sequenza di acquisizione 4D Flow è una sequenza a contrasto di fase che permette di ottenere informazioni tridimensionali e tempo-dipendenti della velocità del sangue nella zona di interesse, permettendo dunque di analizzarne la fluidodinamica (26). L'acquisizione, che segue gli stessi principi della PC-MRI, è sincronizzata con il ciclo cardiaco, tramite segnale ECG con *gating* retrospettico (**Figura 1. 12**), questa modalità permette di ricostruire l'immagine selezionando, successivamente all'acquisizione, la fase del ciclo cardiaco desiderata, facendo riferimento al segnale ECG acquisito.

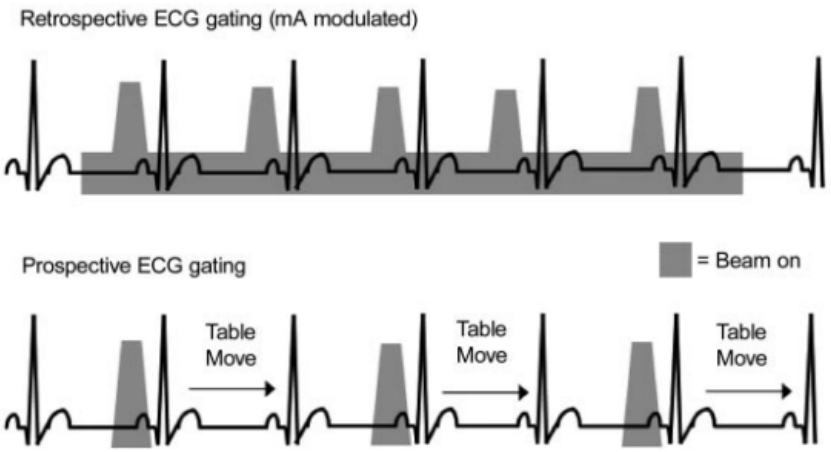


Figura 1.12 Differenza tra *gating* retrospettico e *gating* prospettico. Immagine tratta da (27).

La principale differenza rispetto alla 2D PC-MRI, che rende la sequenza 4D Flow molto utile per l'analisi fluidodinamica, riguarda l'acquisizione del dato di velocità. L'informazione di velocità viene acquisita lungo le tre direzioni dello spazio (x, y, z) per diversi cicli cardiaci. Il risultato finale si ottiene dalla media dei dati sui diversi cicli.

Al termine dell'acquisizione si ottengono tre serie temporali di immagini di differenze di fase, che sono convertite ognuna in una componente cartesiana di velocità come in (Eq. 1. 6) e una serie che contiene il dato anatomico dell'acquisizione (*magnitude*) (**Figura 1. 13**). Acquisite le velocità lungo le tre direzioni è possibile calcolare il modulo della velocità come:

$$v = \sqrt{v_x^2 + v_y^2 + v_z^2} \qquad \text{(Eq. 1. 7)}$$

Il volume di interesse (*Volume Of Interest, VOI*) viene acquisito con piani equidistanti tra di loro, questi vengono poi combinati con le immagini 2D di ogni piano, in questo modo il VOI viene suddiviso in sottovolumi tridimensionali esaedrici che prendono il nome di *voxel*.

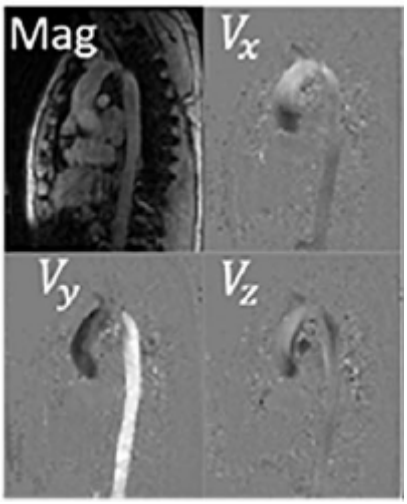


Figura 1. 13 Quattro immagini 4D-Flow generate per una fetta di VOI: l'immagine di *magnitude*, utilizzata come riferimento anatomico, e tre velocità (una per ciascuna direzione dello spazio). Tratto da (28).

Il 4D Flow PC-MRI mostra molti vantaggi rispetto alla 2D PC-MRI; i più importanti sono l'acquisizione di un campo di velocità tridimensionale e l'evitare l'arbitrarietà nella scelta del piano di acquisizione. Il 4D Flow PC-MRI fornisce inoltre la possibilità di calcolare retrospettivamente il flusso di sangue attraverso ogni piano di sezione del *VOI* che può risultare di interesse (25). Il 4D Flow PC-MRI presenta anche alcuni svantaggi: le tempistiche di acquisizione sono lunghe: ad esempio, l'acquisizione del dato 4D Flow nell'aorta di un adulto richiede dagli 8 ai 12 minuti, mentre l'acquisizione sul cuore intero può arrivare a durare 20 minuti (29). Inoltre, al termine dell'acquisizione è inoltre necessario effettuare un adeguato post processing per correggere rumore e artefatti che intaccano i dati in modo sistematico, che possono incidere negativamente sulla qualità delle misurazioni.

Tuttavia, gli avanzamenti tecnologici portano ad una continua diminuzione delle tempistiche di acquisizione, permettendo di valutare la fluidodinamica *in vivo* in maniera non invasiva e operatore-indipendente, in maniera sempre più precisa.

1.5.3. Parametri fluidodinamici da 4D Flow PC-MRI

Il campo di velocità ottenuto da 4D Flow permette di quantificare diversi parametri fluidodinamici per le zone analizzate. L'alterazione di uno o più di questi parametri può essere indicativa di un'alterazione della fluidodinamica nel distretto di interesse, che a propria volta può indicare un'anomalia funzionale associata ad una patologia.

Il calcolo e l'estrazione di tali parametri fluidodinamici può avvenire tramite l'utilizzo di software commerciali, come cvi[42] (*Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada*) e CAAS MR 4D Flow (*Pie Medical Imaging BV, AJ, Maastricht, the Netherlands*), oppure di tool *in-house*, spesso realizzati in MATLAB (*Mathworks, Natick, MA, USA*) o Python (*Python Software Foundation, Wilmington, DE, USA*). In ogni caso, la regione di interesse cardiaca o vascolare deve essere selezionata tramite algoritmi manuali, semi-automatici o automatici di segmentazione.

Energia cinetica

L'energia cinetica (*kinetic energy*, KE) è l'energia che il volume di sangue possiede a causa della propria velocità e della propria massa. Viene calcolata, per ciascun istante del ciclo cardiaco, come la somma dell'energia cinetica di ogni voxel:

$$KE_{total} = \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{N} m v_i^2 \qquad \text{(Eq. 1. 8)}$$

dove N è il numero di voxel della regione di interesse (ROI).

Uno studio condotto da *Gupta et al.* (30) ha analizzato 15 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (HCM) non ostruttiva e 14 pazienti con HCM ostruttiva; per entrambe le popolazioni l'atrio sinistro è stato ricostruito a partire da immagini in asse lungo

(due camere, tre camere, quattro camere, LVOT ed asse corto) utilizzando un software commerciale (Mimics, Materialise, Leuven, Belgium). Il parametro analizzato nello studio è stato l'energia cinetica nell'atrio sinistro (**Figura 1. 14**): i valori di energia cinetica media sono risultati significativamente più alti nel secondo gruppo (14.8 J/m^3 vs 33.4 J/m^3). Dalla visualizzazione delle *streamlines* (linee tangenti alla direzione del vettore velocità istantanea) e dall'analisi statistica, è stata rilevata una forte correlazione tra il grado di severità di rigurgito della valvola mitrale e ostruzione del tratto di efflusso ventricolare e l'energia cinetica dell'atrio sinistro: a valori più elevati di rigurgito mitralico corrisponde un valore di energia cinetica più elevato.

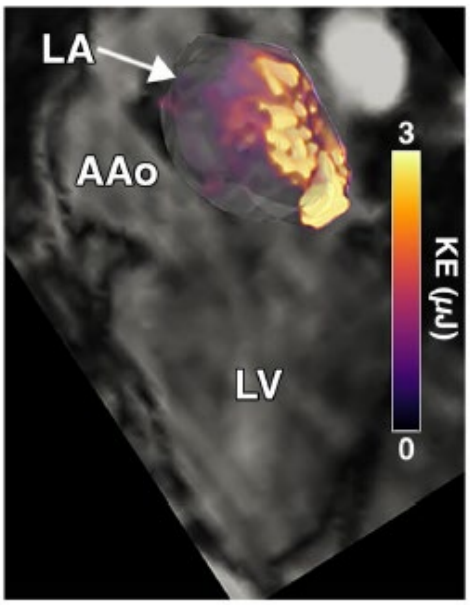


Figura 1. 14 Visualizzazione di una mappa 3D di energia cinetica su un paziente affetto da HCM ostruttiva. Tratta da (30).

Energia cinetica rotazionale

Il sangue all'interno dell'atrio presenta dei pattern di rotazione, che possono essere quantificati attraverso il calcolo dell'energia cinetica rotazionale (RKE, *rotational kinetic energy*), ossia la frazione di energia cinetica coinvolta nel moto rotazionale.

Nello studio di *Arvidsson et al.* (31) è stata sviluppata una procedura per il calcolo di RKE ed è stato dimostrato come RKE decresca in entrambi gli atri più lentamente rispetto all'energia cinetica non rotazionale (NRKE), mostrando che il flusso rotazionale nel cuore conserva l'energia in maniera migliore rispetto al flusso non rotazionale. È stato infatti osservato come nelle fasi del ciclo cardiaco più soggette a perdite di carico (fine sistole e diastasi) RKE cali molto più lentamente di NRKE, e come RKE arrivi a costituire un'alta percentuale dell'energia cinetica complessiva. Questo comportamento è osservabile in **Figura 1. 15**. Arvidsson *et al.* hanno utilizzato immagini provenienti da 4D Flow per l'analisi dei dati di velocità, e immagini cardiache standard (due camere, tre camere, quattro camere e asse corto) per la ricostruzione della maschera atriale, avvenuta tramite un modulo del software Segment sviluppato *in house*.

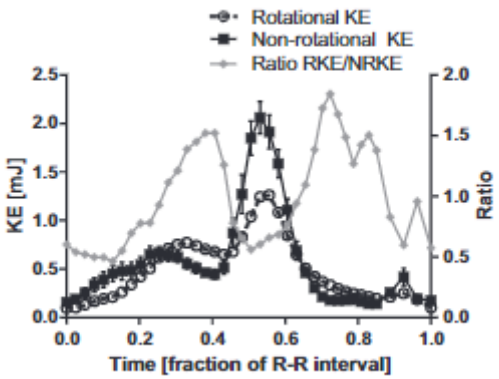


Figura 1. 15 Grafico che mostra l'andamento di energia cinetica rotazionale (RKE), energia cinetica non rotazionale (NRKE) e il rapporto tra le due. Modificata da (31).

Dissipazione Viscosa

La dissipazione viscosa corrisponde alla quota parte di energia cinetica persa irreversibilmente a causa dell'attrito viscoso. Il calcolo di tale variabile avviene a partire dal calcolo della *dissipation function* dall'equazione di Navier-Stokes (32):

$$\phi_v = \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{3}\sum_{j=1}^{3}\left[\left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j}+\frac{\partial v_j}{\partial x_i}\right)-\frac{2}{3}(\nabla\nabla.\,\mathrm{v})\delta_{\mathrm{ij}}\right]^2 \qquad \text{(Eq. 1. 9)}$$

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1, & se\ i = j \\ 0, & se\ i \neq j \end{cases} \qquad \text{(Eq. 1. 10)}$$

dove $\nabla.\mathrm{v}$ è la divergenza del campo di velocità e v_i la componente della velocità nell'i-esima direzione (x,y o z). Il tasso di dissipazione viscosa ($\dot{E}L$) viene calcolato come:

$$\dot{E}L_{tot} = \mu\sum_{w=1}^{N}\phi_v V_w \quad [watt(W)] \qquad \text{(Eq. 1. 11)}$$

dove N è il numero di voxel nel dominio di interesse e μ la viscosità del sangue. Infine, la dissipazione viscosa è calcolata come l'integrale nel tempo di $\dot{E}L$:

$$EL_T = \int_{t_0}^{\bar{t}}\dot{E}L_{tot} \quad [mJ] \qquad \text{(Eq. 1. 12)}$$

Nel cuore sano il flusso sanguigno è organizzato in modo tale per facilitare la conservazione della KE e l'eiezione di sangue. Diversi studi suggeriscono che, nel momento in cui questa organizzazione viene interrotta in seguito allo sviluppo di una patologia, l'energia viscosa dissipata aumenta, portando ad un calo di efficienza della pompa cardiaca (33,34).

Wall Shear Stress

Lo sforzo di parete (WSS, *wall shear stress*) è lo sforzo di taglio esercitato dal sangue sulla parete del vaso o della cavità cardiaca in cui scorre. Per definizione, WSS può essere calcolato moltiplicando la viscosità del fluido per il gradiente locale di velocità in parete:

$$\tau = \mu \left(\frac{\partial u}{\partial n}\right)_{wall} \qquad \text{(Eq. 1. 13)}$$

dove τ è lo sforzo di taglio, u è la componente della velocità localmente tangenziale alla parete e n il vettore locale normale alla parete. Un'alterazione del flusso sanguigno in prossimità della parete influenza la disfunzione la disfunzione del tratto interessato, per questo motivo Rutkowski *et al.* (35) hanno analizzato WSS nell'atrio sinistro in pazienti affetti da fibrillazione atriale (AF), ipertensione polmonare (PH) e pazienti sani, riscontrando che un aumento del volume atriale nei pazienti patologici ha portato ad un profilo alterato del flusso e di conseguenza a profili di WSS alterati (**Figura 1. 16**).

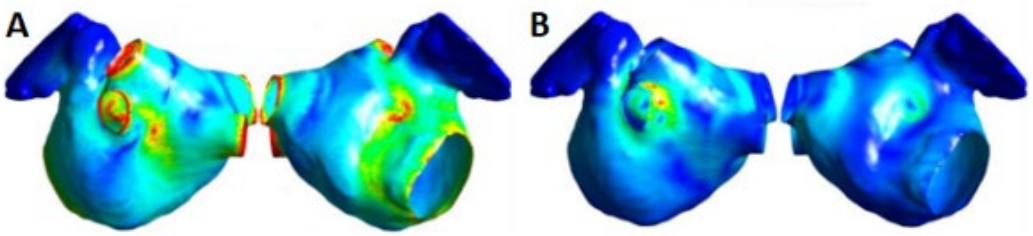


Figura 1. 16 A, Distribuzione di WSS nell'atrio sinistro in caso di ritmo sinusale in corrispondenza del picco sistolico. B, Distribuzione di WSS nell'atrio sinistro in casi di fibrillazione atriale. Figura tratta e modificata da (36).

Gli autori hanno dichiarato che loro studi futuri saranno finalizzati alla conferma dell'ipotesi che queste anormalità del flusso possano portare, nel lungo termine, allo sviluppo e/o localizzazione di anormalità elettriche e AF.

Strutture Vorticose

Kenichiro Suwa *et al.* (37)hanno mostrato che la presenza di strutture vorticose nell'atrio favorisce la conservazione dell'energia durante l'intero ciclo cardiaco. In **Figura 1. 17**, il sangue entra nell'atrio dalle vene polmonari si dirige verso destra, verso la parete posteriore ed entra nel vortice, presente al centro dell'atrio con andamento antiorario (quando viene osservato dal lato cranico del paziente, freccia bianca in figura).

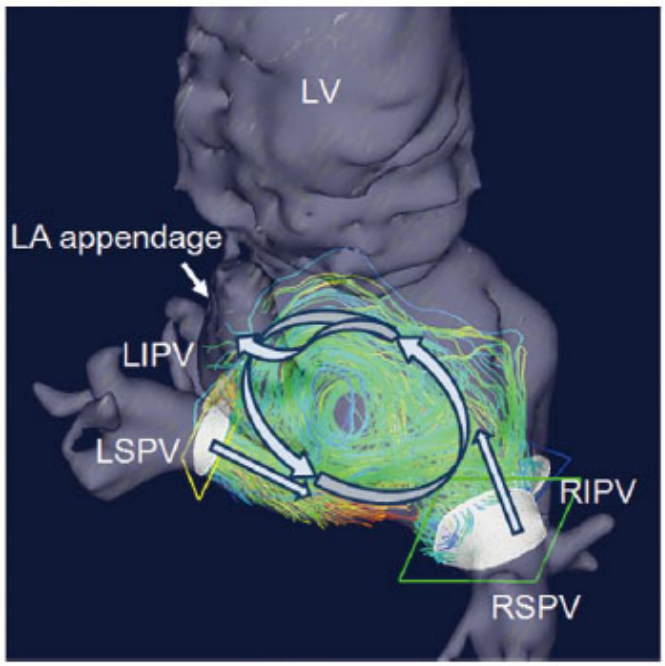


Figura 1. 17 Pathlines che mostrano l'andamento della velocità all'interno dell'atrio sinistro e la formazione di un vortice al suo interno. Immagine tratta da (37).

Uno studio di *Garcia et al.* (38) ha analizzato la dimensione dei vortici, individuando una correlazione tra la dimensione dei vortici e la funzionalità atriale, hanno infatti

osservato che a dimensioni maggiori dei vortici corrisponde un calo nella contrattilità atriale, con maggior rischio di stasi.

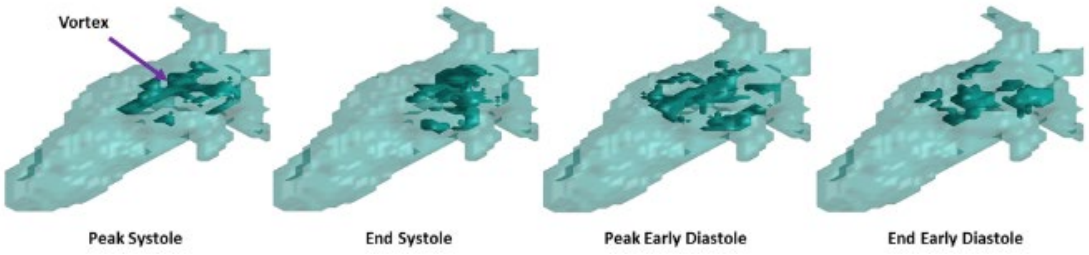


Figura 1. 18 Dimensione del vortice all'interno dell'atrio sinistro durante il piccolo sistolico, il termine della diastole, primo picco diastolico e ultimo picco diastolico. Immagine tratta da (38).

Entrambi gli studi basano l'analisi dei dati di velocità su immagini provenienti da 4D Flow, mentre si differenziano per quanto riguarda la ricostruzione della camera atriale. Suwa *et al.* hanno utilizzato immagini CINE asse corto, asse lungo orizzontale (HLA) e asse lungo verticale (VLA), ottenendo la maschera tramite un metodo di *region growing*; Garcia *et al.* hanno invece utilizzato immagini CINE asse corto, due camere, tre camere e quattro camere, ottenendo la maschera della camera atriale attraverso un tool di segmentazione sviluppato in ambiente Matlab (Matlab, MathWorks, Natick, MA).

In letteratura vi sono diversi metodi per calcolare la vorticosità, tra cui il metodo λ_2, il metodo Ω e il metodo LCS (Lagrangian Coherent Structures).

Il metodo λ_2 è utilizzato nello studio di strutture vorticose nel cuore(38) ed è un metodo di seconda generazione, ovvero fortemente dipendente dagli autovalori del tensore del gradiente di velocità o i relativi invarianti, e necessita dell'impostazione

di valore di soglia, motivo per cui risulta quindi dipendente dall'utente. Il tensore gradiente di velocità è definito come segue:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial u}{\partial z} \\ \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial y}{\partial y} & \frac{\partial y}{\partial z} \\ \frac{\partial z}{\partial x} & \frac{\partial z}{\partial y} & \frac{\partial z}{\partial z} \end{pmatrix} \qquad \text{(Eq. 1. 14)}$$

Da questo tensore sono poi calcolati la parte simmetrica S e la parte antisimmetrica W, successivamente gli autovalori $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ di $S^2 + W^2$, con $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$. Un voxel viene identificato come appartenente al vortice se ha due autovalori negativi. Dato che le immagini analizzate sono acquisite tramite PC-MRI, solitamente viene impostato una ulteriore soglia:

$$T = k\mu \qquad \text{(Eq. 1. 15)}$$

Dove μ è la media dei valori di $\lambda_2 < 0$, mentre k è un valore reale impostato dall'utente; i dati vengono poi analizzati visivamente. L'impostazione di una soglia arbitraria rappresenta una forte limitazione.

Il metodo Ω (39)invece è un metodo di terza generazione e dunque non utente-dipendente. Anche questo metodo si basa sul calcolo della componente simmetrica e antisimmetrica del tensore gradiente di velocità, il parametro analizzato però è un altro:

$$\Omega = \frac{\left|\left|B\right|\right|_F^2}{\left|\left|A\right|\right|_F^2 + \left|\left|B\right|\right|_F^2} \qquad \text{(Eq. 1. 16)}$$

Dove $\left|\left|B\right|\right|_F$ e $\left|\left|A\right|\right|_F$ sono la norma di Froebenius della componente rispettivamente antisimmetrica e simmetrica del tensore gradiente di velocità. Per limitare gli effetti del rumore, il parametro viene in realtà calcolato come:

$$\Omega = \frac{\left||B|\right|_F^2}{\left||A|\right|_F^2 + \left||B|\right|_F^2 + \epsilon} \qquad \text{(Eq. 1. 17)}$$

Dove

$$\epsilon = 0.001 \times (b - a)_{max} \qquad \text{(Eq. 1. 18)}$$

con $b = \left||B|\right|_F^2$ $a = \left||A|\right|_F^2$. Questo metodo nasce dalla comprensione fisica del fatto che un vortice è una regione all'interno della quale la vorticità supera la deformazione (39), il parametro Ω calcolato infatti è il rapporto tra la vorticità e la deformazione. L'unica condizione per l'applicazione di questo metodo è quindi quella di imporre $\Omega > 0.5$ per identificare le zone vorticose; è stato provato da numerosi utilizzatori di questo metodo che un valore affidabile da imporre come soglia risulta essere $\Omega > 0.52$.

Un ulteriore metodo che si è rivelato utile per la detezione di vortici nel flusso cardiaco è quello delle Lagrangian Coherent Structures (LCS), tale metodo è stato proposto da Shadden *et al.* (40) e utilizzato in altri lavori (41,42), e si basa sul calcolo di un coefficiente di Lyapunov (FTLE, Finite Time Lyapunov Exponent), che permette di distinguere le porzioni con differente comportamento dinamico. Il coefficiente LTFE è calcolato analizzando l'evoluzione temporale di una particella fittizia rilasciata nella regione interessata:

$$FTLE(x, t, t_0) = \frac{1}{|t - t_0|} \ln \left| \frac{d\phi_t^{t_0}}{dx} \right| \qquad \text{(Eq. 1. 19)}$$

Dove $\phi(x)$ è la posizione della particella fittizia, rilasciata in x all'istante t_0, all'istante t.

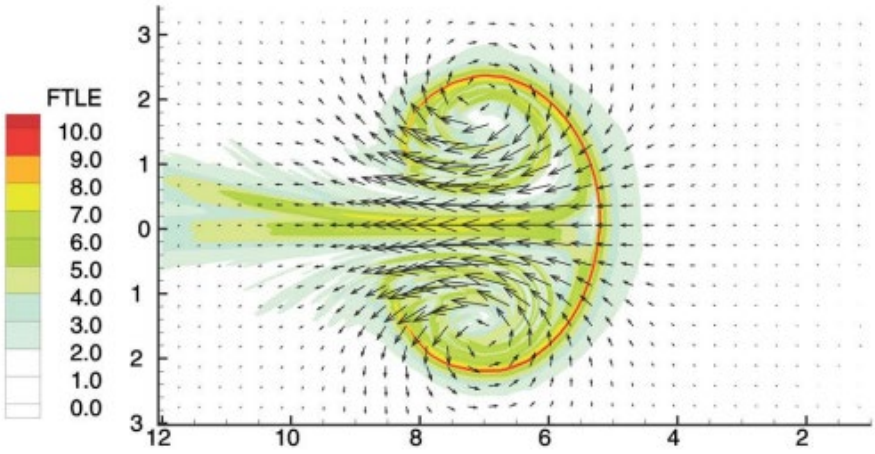


Figura 1.19 Distinzione tramite il coefficiente LTFE delle strutture vorticose. Le frecce rappresentano il campo del vortice, la linea rossa rappresenta il bordo del vortice, ottenuto come l'unione dei punti con i valori maggiori di LTFE. Tratta e modificata da (40).

1.6. Obiettivi

L'obiettivo principale del presente lavoro di tesi è stato quello di quantificare, a partire da dati 4D Flow, la fluidodinamica nell'atrio sinistro di pazienti affetti da AFD, al fine di valutare se esistano correlazioni tra il progredire della patologia e alterazioni nei diversi indici fluidodinamici.

Per raggiungere questo obiettivo di carattere clinico né stato perseguito un secondo di carattere tecnico: integrare, in un tool precedentemente esistente, degli algoritmi per l'analisi e il processing dei dati 4D Flow in atrio sinistro.

È stata quindi implementata un'interfaccia grafica per la segmentazione dell'atrio sinistro, a partire da immagini di risonanza magnetica cardiaca standard, sfruttando una metodica già utilizzata per il distretto ventricolare. Per il processing dei dati 4D Flow, è stata implementata un'interfaccia grafica apposita, adattando funzioni di post-processing già sviluppate e aggiungendone di nuove.

Tuttavia, la quantificazione degli indici fluidodinamici illustrati nel paragrafo **1.5.3** è resa difficile dalla risoluzione spaziale e temporale e dal rumore nelle immagini da sequenze 4D Flow, oltre che dal movimento della parete atriale, fattori di cui tener conto nella determinazione di tali indici.

Tale strumento è stato testato preliminarmente su 8 pazienti AFD, suddivisi in tre sottogruppi (visualizzabili in **Figura 1. 8**):

- gruppo I (n=1): pazienti che non hanno ancora sviluppato LVH e non mostrano valori alterati nel parametro T1; sono i pazienti al primo stadio della patologia;
- gruppo II (n=5): pazienti che non hanno ancora sviluppato LVH ma che presentano un valore di T1 più basso rispetto alla norma;
- gruppo III (n=2): pazienti che hanno già sviluppato LVH; sono i pazienti più gravi, dove la patologia è già progredita.

Vale la pena di sottolineare che lo strumento implementato può essere utilizzato per lo studio di condizioni patologiche anche diverse dalla AFD e, con poche modifiche, può essere inoltre traslato all'analisi dell'atrio destro.

2. Materiali e metodi

Come spiegato alla fine del capitolo precedente, l'obiettivo del presente lavoro di tesi è stato quello di implementare un *software* in MATLAB per l'analisi della fluidodinamica in atrio sinistro partendo da dati di risonanza magnetica 4D Flow, in particolare per lo studio di pazienti affetti da sindrome di Anderson Fabry. Nello svolgimento sono stati utilizzati alcuni strumenti software precedentemente implementati presso il Laboratorio di Biomeccanica Computazionale del Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria (DEIB) del Politecnico di Milano e il Laboratorio di Simulazione computazionale e 3D presso l'IRCCS Policlinico San Donato.

Il nuovo software è stato concepito per gestire tutti i passi necessari ad ottenere il calcolo dei parametri fluidodinamici di interesse: caricamento di immagini cine-MRI per ottenere una ricostruzione tempo-dipendente della camera atriale; generazione una maschera binaria da sovrapporre al dato 4D Flow, filtraggio del dato di velocità, calcolo dei parametri fluidodinamici.

In questo capitolo sono quindi presentate le caratteristiche delle immagini di risonanza magnetica acquisite per lo studio e i metodi usati per implementare il codice che gestisce ognuno dei passi appena elencati.

2.1. Acquisizioni immagini di risonanza magnetica

Le immagini utilizzate per la segmentazione e per l'analisi fluidodinamica sono state fornite dalla struttura ospedaliera IRCCS Policlinico San Donato (San Donato Milanese (MI), Italia) e acquisite tramite uno scanner Magnetom Aera (Siemens,

Erlangen, Germania) da 1.5 T. Nel corso della stessa sessione, sono state acquisite immagini *cine* b-SSFP (*balanced Steady State Free Precession*), che grazie alla loro alta risoluzione spaziale permettono una facile identificazione delle regioni di interesse, e una sequenza 4D Flow.

Le acquisizioni sono state effettuate su 8 pazienti affetti da AFD e 8 soggetti di controllo, comparabili ai pazienti per età, sesso e body surface area (BSA) (**Tabella 2.1**).

	Controlli (n = 6)	**AFD** (n = 8)	***p*-value**
Età [anni]	40 ± 11	41 ± 13	0.86
Sesso (M:F)	4:2	5:3	0.61
BSA [m^2]	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.87
Altezza [m]	1.7 ± 0.08	1.7 ± 0.1	0.38
Peso [kg]	70.5 [58.5; 74.8]	71.9 ± 8.4	0.96

Tabella 2.1 Caratteristiche dei soggetti coinvolti nello studio, i dati sono rappresenti come media ± SD , nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrove. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p<0.05$.

Le immagini *cine* b-SSFP sono state acquisite tramite *ECG-gating* retrospettico, a respiro trattenuto in fase di massima espirazione. Sono state acquisite immagini su differenti piani tomografici (

Figura 2. 1):

- asse lungo orizzontale (vista HLA, *Horizontal Long Axis*): mostra le quattro camere cardiache
- asse lungo verticale (VLA, *Vertical Long Axis*): mostra il ventricolo e l'atrio sinistro

- asse lungo obliquo (LVOT, *Left Ventricular Outflow Tract*): mostra il ventricolo e l'atrio sinistro, l'efflusso aortico e parte del ventricolo destro
- asse corto ventricolare ed atriale: piani perpendicolari all'asse longitudinale dell'atrio

I parametri di acquisizione sono: risoluzione spaziale nel piano immagine = 1.35-1.45 mm; spessore = 7-8 mm, risoluzione temporale = 27.80-37.80 ms (30 istanti temporali acquisiti), TE (*Echo Time*) = 1.2-1.7 ms, TR (*Repetition Time*) = 2.50-3.80 ms.

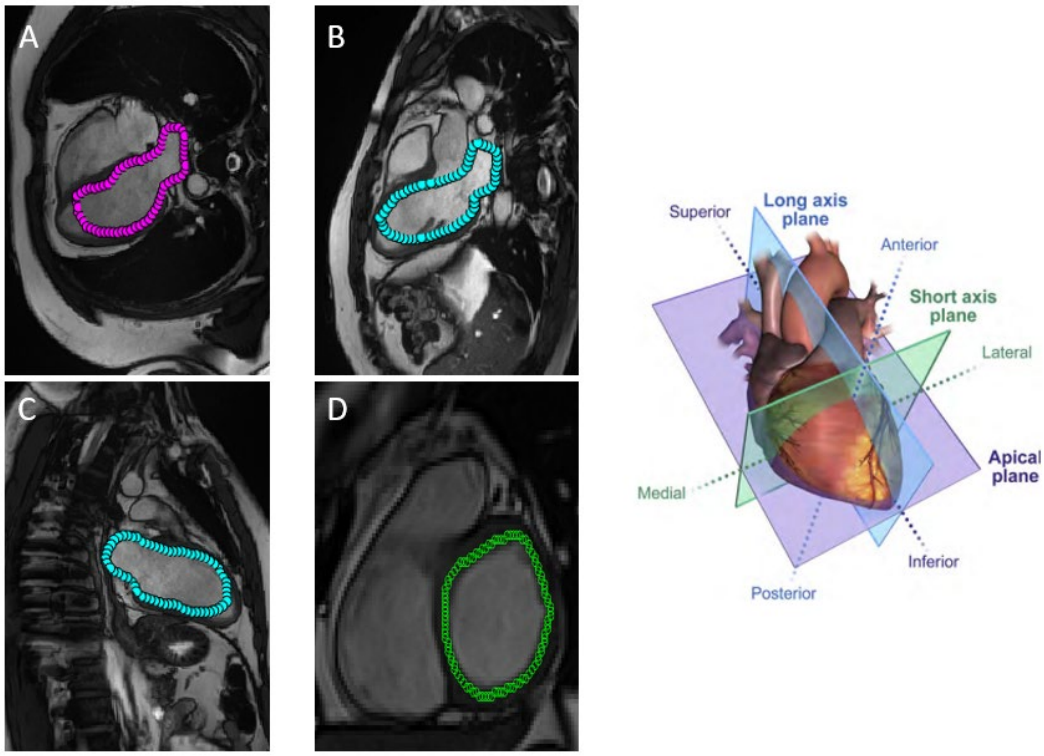


Figura 2.1 - Figura che mostra le diverse viste utilizzate per la ricostruzione e i corrispondenti piani di acquisizione. A: vista HLA. B: vista LVOT. C: vista VLA. D: vista di una sezione in asse corto. A destra troviamo i diversi piani di acquisizione, in particolare il piano apicale, il piano asse lungo e il piano in asse corto. Nelle figure a sinistra i colori dei profili indicano il piano di acquisizione di tale vista.

Le sequenze 4D Flow sono state acquisite in modalità *ECG-gating* retrospettico, con orientamento parasaggitale per coprire l'intero cuore. I parametri di acquisizione sono stati impostati come segue: TR = 4.82-6.54 ms, TE = 2.27-2.70 ms, risoluzione spaziale = 1.98×1.98×2.00 e 2.00×2.00×2.50 mm^3, risoluzione temporale = 36.06-36.53 ms, VENC = 80-150 cm/s e flip angle = 7°-15°.

2.2. Strumenti di segmentazione dell'atrio

I tool di segmentazione e post processing dell'atrio sinistro sono stati integrati all'interno di un unico software dotato di un'interfaccia grafica (GUI, Graphical User Interface) *user-friendly*: tramite *pushbutton* presentati come icone è possibile accedere alle operazioni da svolgere (**Figura 2. 2**).

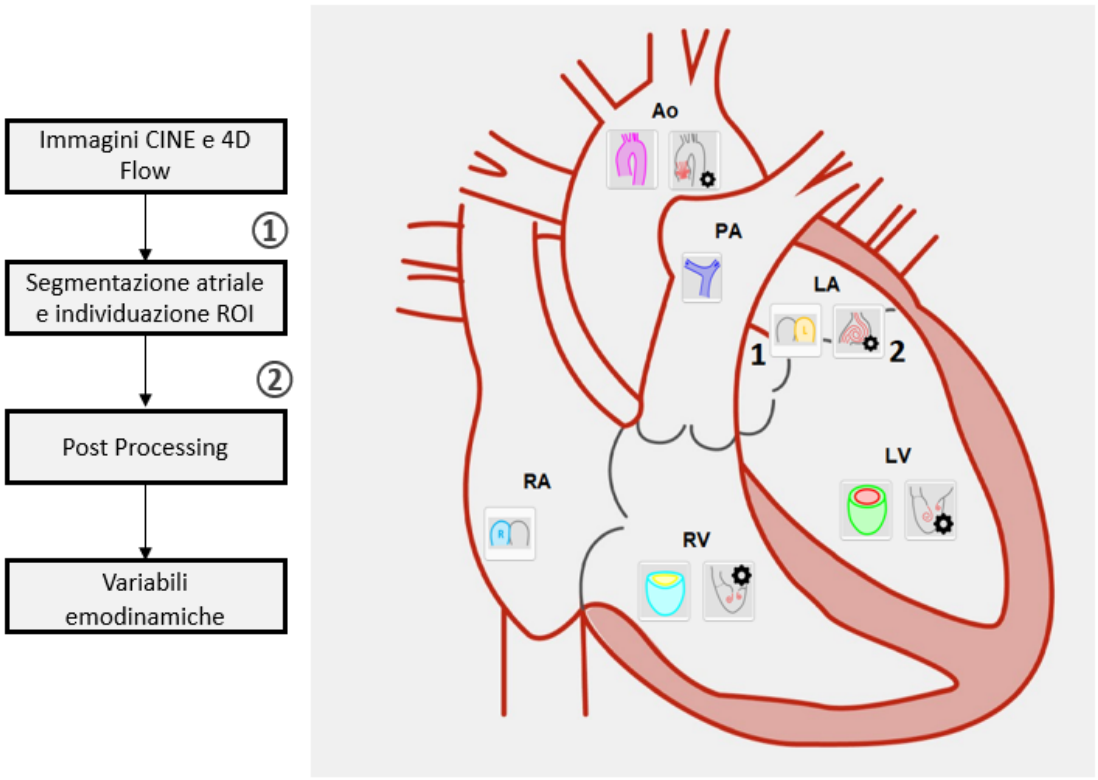


Figura 2. 2 - A sinistra il diagramma di flusso delle operazioni svolte. A destra, l'interfaccia grafica del tool principale e i relativi pushbutton; quelli indicati dai numeri 1 e 2 danno accesso alle funzionalità implementate in questo lavoro di tesi.

La segmentazione atriale e la conseguente ricostruzione della camera hanno come punto di partenza le immagini *cine* b-SSFP, con le viste in asse lungo (Long Axis, LAx per le viste HLA, VLA e LVOT) e in asse corto (Short Axis, SAx).

Le viste LAx sono ottenute sezionando l'atrio di interesse con asse parallelo all'asse longitudinale. Servono per determinare il contorno endocardico e per individuare i principali punti di repere anatomici, tra cui il punto più alto dell'atrio e la posizione della valvola mitrale durante il ciclo cardiaco.

Le viste SAx sono ottenute suddividendo il cuore in sezioni parallele tra loro e perpendicolari all'asse longitudinale dell'organo. Il numero di sezioni varia da paziente a paziente in base allo spessore delle sezioni e alla lunghezza dell'asse longitudinale cardiaco del cuore in esame.

Lo strumento di segmentazione per l'asse lungo è stato sviluppato basandosi su un tool di segmentazione già sviluppato per il ventricolo sinistro sviluppato in ambiente MATLAB.

2.2.1. Tracciamenti su immagini in asse lungo

Il processo di segmentazione atriale (pushbutton 1 in **Figura 2. 2**) comincia con il caricamento della cartella contenente le immagini del soggetto da analizzare, in particolare le viste in asse lungo e in asse corto e la sequenza 4D Flow. Una volta caricati i dati, appare una GUI che permette di segmentare le viste in asse lungo (**Figura 2. 3**); solitamente si hanno a disposizione le viste HLA, VLA ed LVOT.

La segmentazione in asse lungo costituisce il primo passaggio per due motivi: i) restituisce, tra le altre cose, la posizione del piano mitralico e del punto più elevato del profilo atriale, che permettono di selezionare automaticamente i piani in asse corto effettivamente rilevanti per la definizione del volume atriale; ii) se le sezioni in asse corto non coprono l'intero atrio, ad esempio perché sono state evitate al paziente apnee aggiuntive necessarie per estendere la scansione a tutta la camera, il tracciamento endocardico effettuato a partire dagli assi lunghi permette di ricostruire comunque la superficie atriale (Par **2.2.3**).

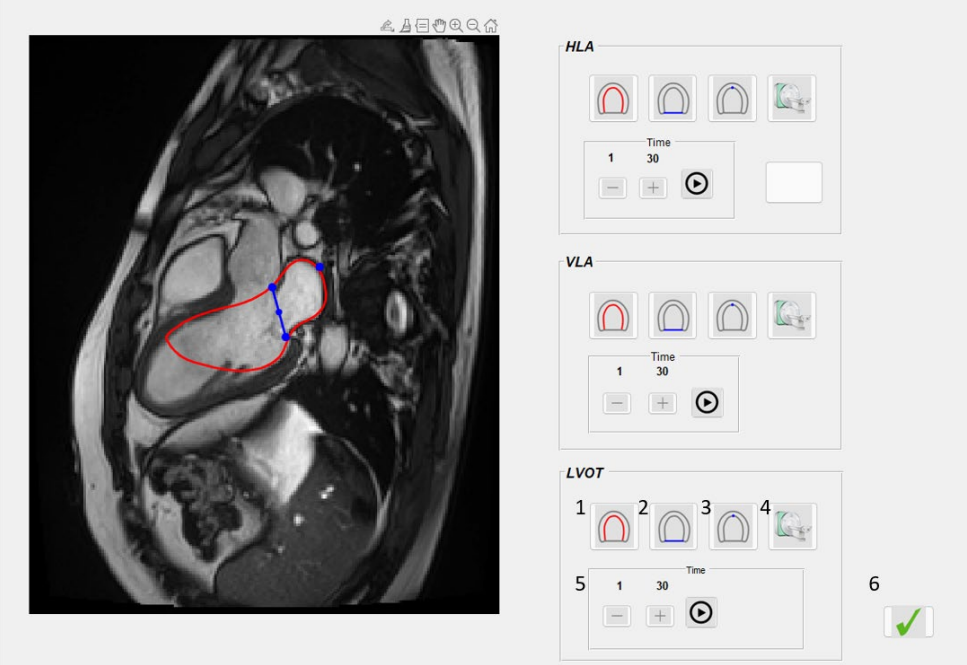


Figura 2. 3 Interfaccia grafica della segmentazione in asse lungo, è visualizzata la vista LVOT, segmentata al primo istante del ciclo. In blu sono visualizzati i due punti che individuano l'annulus della valvola mitrale, il relativo centroide e il punto più alto dell'atrio.

Su ogni vista viene tracciato il profilo endocardico per il primo istante acquisito attraverso l'apposito *pushbutton* (*pushbutton1* in **Figura 2. 3**); tale tracciamento avviene tramite la funzione *drawfreehand* e genera una nuvola di punti. Dal profilo tracciato con la funzione *drawfreehand* viene ricavata una maschera binaria, vengono estratti i punti appartenenti al bordo di tale maschera (funzione *bwboundaries*), che vengono sottocampionati tramite la funzione *downsample*, questa funzione sottocampiona il segnale di ingresso mantenendo ogni N-esimo campione a partire dal primo, in questo lavoro è stato impostato N=3.

Il tracciamento dell'endocardio è completato tracciando sul profilo stesso i) i due punti corrispondenti all'annulus della valvola mitrale (*pushbutton2* in **Figura 2. 3**) e il punto più elevato dell'endocardio atriale (*pushbutton3* in **Figura 2. 3**). Il profilo endocardico e i tre reperi selezionati vengono inseguiti frame-by-frame nel ciclo

cardiaco tramite un algoritmo di Optical Flow (43). Per ottimizzare il risultato del tracking temporale, è tracciato il profilo endocardico anche di parte del ventricolo sinistro: durante alcuni istanti del ciclo cardiaco, infatti, i foglietti valvolari, normalmente non visibili, potrebbero diventare visibili e, in quanto riconducibili alla scala di grigi dell'endocardio, comprometterne il tracking temporale.

È possibile osservare il tracciamento per diversi istanti temporali (pulsanti all'interno del pannello 5 in **Figura 2. 3**), al fine di verificare il corretto posizionamento dei punti e, eventualmente, ripeterlo tramite lo stesso *pushbutton* utilizzato per il primo tracciamento, in questo caso il tracking viene re-inizializzato, l'utente andrà a tracciare nuovamente il profilo endocardico. Una volta concluso, il tracciamento viene confermato *(pushbutton 6* in **Figura 2. 3***)*. I tracciamenti ed i punti ottenuti vengono quindi roto-traslati in un sistema di riferimento coerente con quello delle viste *SA*, in cui la coordinata z indica la posizione in direzione ortogonale a questi piani e le coordinate x, y sono allineate alle dimensioni dei piani immagine *SA*. Questo passaggio è fondamentale per identificare la posizione della valvola mitrale e del punto più alto dell'atrio e le corrispondenti sezioni in asse corto che dovranno essere segmentate. In seguito, si apre la GUI relativa alla segmentazione dello stack in asse corto.

2.2.2. Tracciamenti su immagini in asse corto

Anche la GUI per la segmentazione dello stack in asse corto includi diversi *pushbutton*, ognuno dedicato ad un'operazione (**Figura 2. 4**).

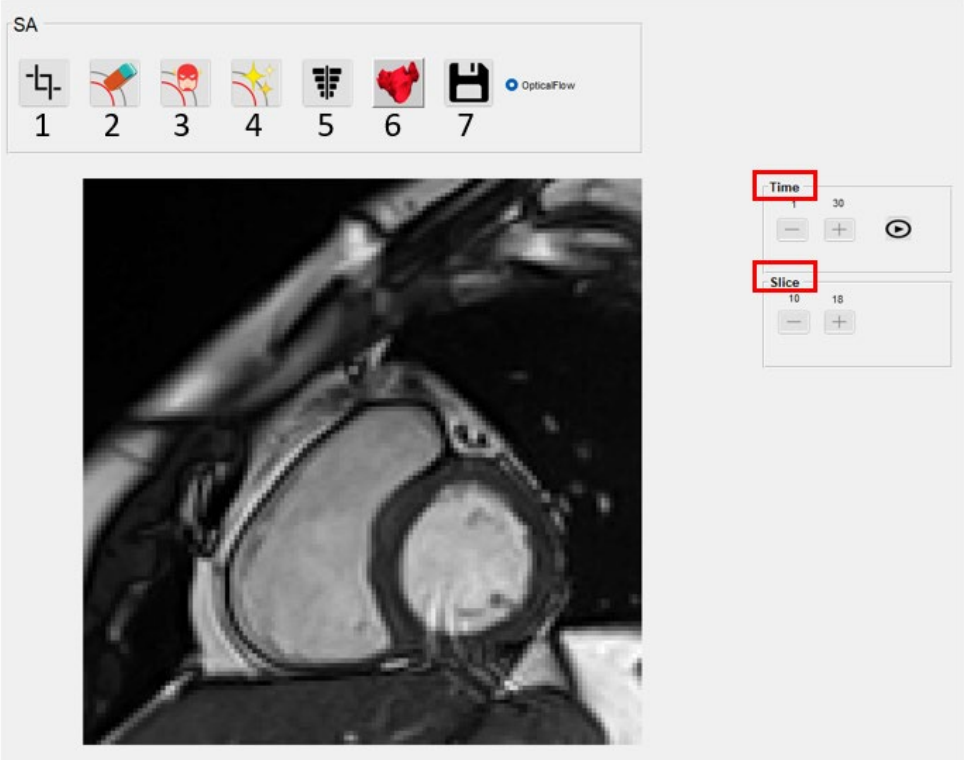


Figura 2. 4 - GUI per la segmentazione in asse corto. Pulsante 1: Ritaglio del volume di interesse. Pulsante 2: Eliminazione punti. Pulsante 3: Tracciamento automatico. Pulsante 4: Tracciamento semi-automatico. Pulsante 5: Allineamento Slice. Pulsante 6: Infittimento. Pulsante 7: Salvataggio ROI.

La prima operazione è il ritaglio della regione di interesse sul piano immagine (pushbutton 1 in **Figura 2. 4**). Questo passaggio ha due obiettivi: ingrandire la regione di interesse e facilitare i tracciamenti; ridurre lo sforzo computazionale richiesto per gli algoritmi di tracciamento e di tracking. Dopo aver navigato tra piani immagine e istanti temporali (pannelli evidenziati in rosso in **Figura 2. 4**) per identificare l'istante e la sezione in cui l'atrio risulta più esteso, l'utente effettua il ritaglio tracciando un rettangolo che include interamente la sezione dell'atrio sinistro. Terminata questa operazione viene visualizzata la prima immagine in asse corto per cui è richiesta la segmentazione: essa corrisponde a quella sezione che si trova al di sotto (dunque verso il ventricolo) del piano approssimante l'orifizio della

valvola mitrale nell'istante in cui tale piano è in posizione più apicale; questo piano di riferimento è ottenuto a partire dai tracciamenti sulle viste in asse lungo.

La segmentazione può essere effettuata, per ciascuna sezione, tramite un metodo semi-automatico (pushbutton 4 in **Figura 2. 4**), come nell'asse lungo o tramite un metodo automatico (pushbutton 3 in **Figura 2. 4**). Il primo metodo prevede il tracciamento del profilo endocardico a mano libera per il primo istante della sequenza della sezione selezionata; successivamente un algoritmo di Optical Flow insegue i punti del profilo negli istanti successivi. Il secondo metodo, implementato in un precedente lavoro di tesi (44), si basa sull'utilizzo del Fast Marching Method per l'identificazione del profilo endocardico. Tale algoritmo prevede la selezione di una curva chiusa iniziale (in questo caso una piccola circonferenza posizionata dall'utente al centro dell'atrio, **Figura 2. 5**A) e la sua successiva espansione attraverso la differenza tra il valore di grigio dell'immagine nel pixel successivo e la media tra i valori di grigio associati ai pixel interni alla curva. Tale espansione viene bloccata una volta raggiunto un valore soglia nella differenza tra i valori di grigi (**Figura 2. 5**D). Il profilo tracciato viene seguito nel tempo tramite l'algoritmo di Optical Flow.

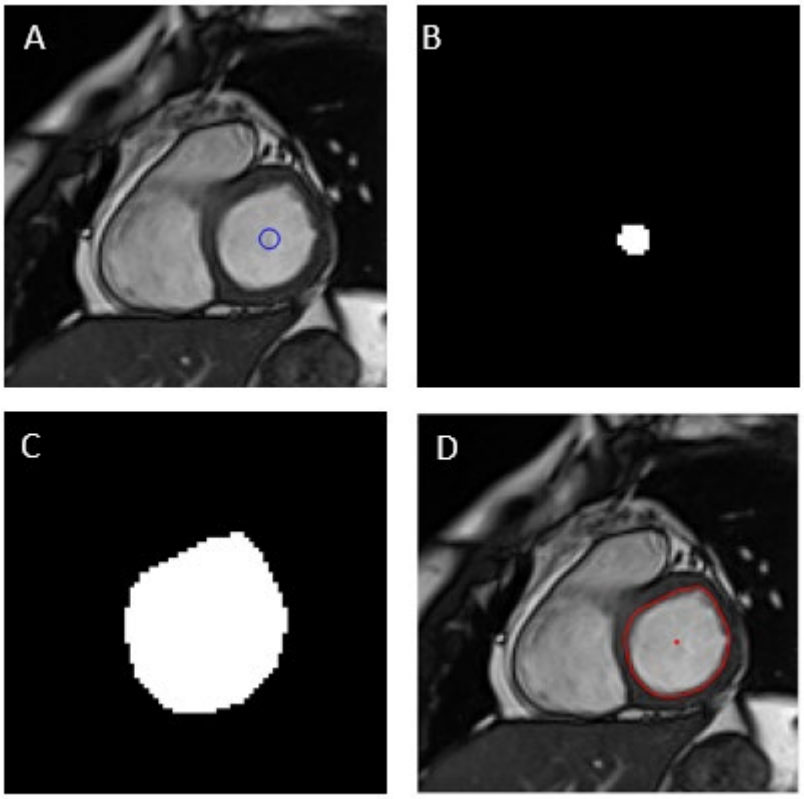


Figura 2. 5 - Identificazione della curva iniziale (A) e generazione della relativa maschera binaria (B). Espansione della maschera binaria tramite Fast Marching Method (C) e determinazione dei punti del profilo endocardico corrispondente (D).

È possibile navigare tra i diversi istanti temporali e le diverse sezioni e apportare modifiche per specifici istanti tramite il pulsante *delete (pushbutton 2 in* **Figura 2. 4***)*, che permette di eliminare un tratto del profilo tracciato, e tramite il *pushbutton* per il tracciamento semiautomatico (pushbutton 4 in **Figura 2. 4**). Entrambe le operazioni sono poi re-iterate negli istanti successivi all'istante selezionato fino all'ultimo istante della sequenza tramite algoritmo di Optical Flow, qualsiasi modifica effettuata in un istante è apportata, nella stessa sezione, anche agli istanti successivi.

L'utente è avvisato da un messaggio che compare a schermo quando compare l'ultima sezione da segmentare, ovvero quella sezione che si trova al di sotto della

sezione corrispondente al punto più alto dell'atrio, calcolato dalla media del valore della coordinata *z* del punto più alto dell'atrio per ognuna delle viste in asse lungo.

2.2.3. Fitting e ricampionamento dei profili tracciati

A partire dai tracciamenti effettuati per lo stack in asse corto ed utilizzando le informazioni ricavate dal tracciamento in asse lungo, il software ricostruisce la geometria 3D dell'endocardio atriale.

Nel caso in cui il volume acquisito attraverso lo stack in asse corto copra interamente l'atrio sinistro, la ricostruzione implica tre operazioni fondamentali:

1. per ogni sezione SAx i punti ottenuti dal tracciamento dell'endocardio sono approssimati con una funzione di Fourier, tale funzione riceve in input le coordinate dei punti del profilo endocardico in asse corto trasformate in coordinate polari. La funzione viene poi ricampionata in un numero (*punti_fit*) di punti omogeneamente distribuiti sul profilo (**Figura 2. 6**), al termine di tale procedura le coordinate vengono trasformate nuovamente in coordinate cartesiane coerenti con il sistema di riferimento in asse corto. In questo modo, su ogni sezione è presente lo stesso numero di punti, con una corrispondenza 1-a-1 tra piani adiacenti.
2. tra il tracciamento nel gap che separa due piani immagine adiacenti, solitamente avente un'ampiezza di 6-8 mm, viene generato un numero *L_sotto_intervalli* di profili in asse corto fittizi. Questi ultimi sono ottenuti per interpolazione tramite spline cubiche dei profili ottenuti dalle immagini reali (**Figura 2. 7**).

3. la parte terminale dell'atrio, cioè la parte più alta, viene ricostruita mutuando il metodo utilizzato per la ricostruzione dell'apice ventricolare in un precedente lavoro di tesi (44). A partire dall'ultima sezione segmentata vengono tracciate delle rette che congiungono ogni punto dell'ultima sezione segmentata al punto più alto dell'atrio. Successivamente questo fascio di rette è suddiviso in un numero di sezioni pari al valore di sezioni fittizie selezionato in precedenza dall'utente (**Figura 2. 8**).

I parametri di questo processo, cioè *punti_fit*, *L_sotto_intervalli* e il grado della funzione di Fourier, sono impostabili dall'utente tramite un'apposita finestra di dialogo.

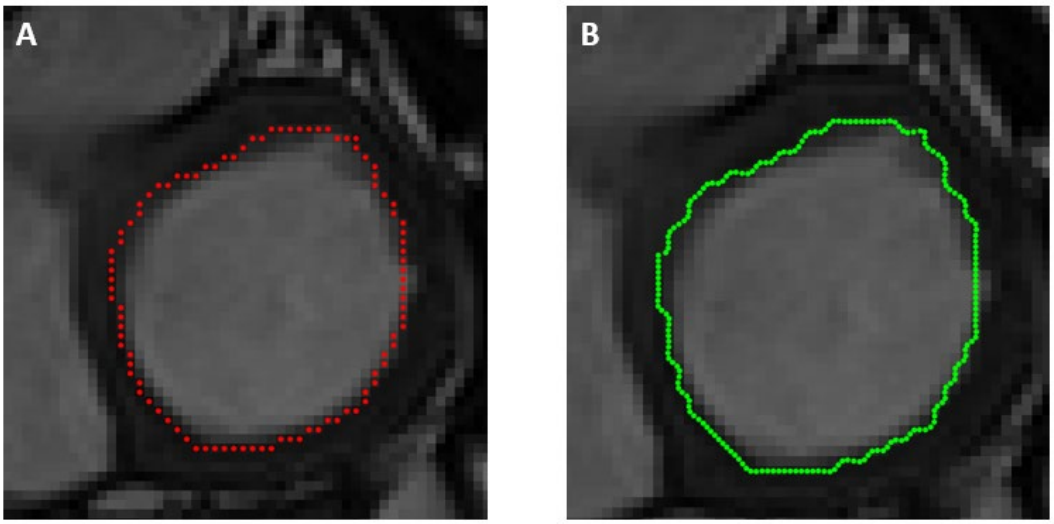


Figura 2. 6 A, profilo della sezione non ricampionato. B, profilo della sezione ricampionato su un numero di punti pari a *punti_fit*.

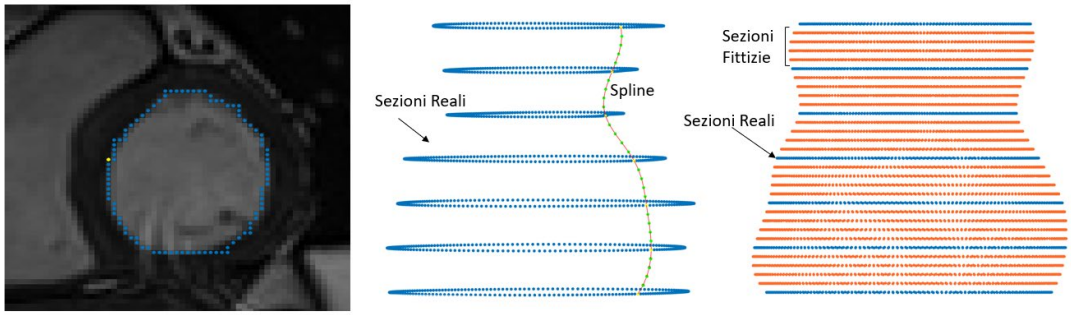


Figura 2. 7 A sinistra è presente il primo profilo endocardico tracciato dall'utente, è evidenziato un punto del profilo. Al centro sono presenti tutte le sezioni tracciate dall'utente, sono evidenziati tutti i punti di ogni sezione corrispondenti al punto precedentemente tracciato, questi punti sono raccordati da una spline; in verde sono evidenziati i punti delle sezioni fittizie. A destra si osserva l'aggiunta di sezioni fittizie a quelle reali al fine di colmare il gap tra una sezione reale e l'altra.

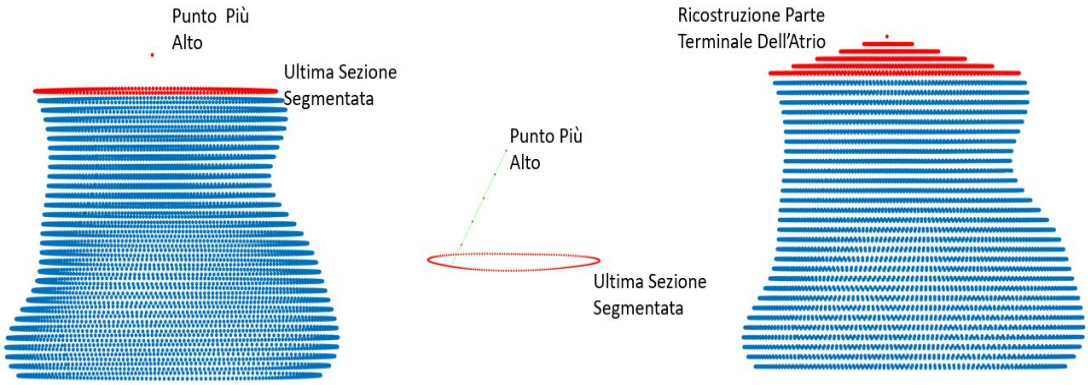


Figura 2. 8 In questa figura viene mostrato il processo di ricostruzione della parte terminale dell'atrio. A sinistra si osservano i punti di partenza, l'ultima sezione segmentata dall'utente in asse corto e il punto più alto dell'atrio, ottenuto dalla segmentazione LA. Al si osserva il raccordo tra un punto dell'ultima sezione segmentata e il punto più alto dell'atrio tramite una retta, in rosso sono evidenziati i punti corrispondenti delle sezioni fittizie. A destra si osserva invece la ricostruzione della parte terminale di atrio completata.

Per gestire i casi in cui il volume acquisito attraverso lo stack in asse corto non copra interamente l'atrio sinistro, è stata concepita una funzione *ad hoc*, che implementa i passaggi seguenti (le figure dalla **Figura 2. 9** alla **Figura 2. 13** sono relative ad un soggetto per cui erano disponibili tutte le viste SA e per il quale è stata ipotizzata la

mancanza di alcune sezioni SAx, al fine di poter effettuare un confronto tra le sezioni reali e le sezioni ricostruite tramite questo metodo):

1. vengono segmentate tutte le sezioni SAx che cadono in corrispondenza dell'atrio sinistro disponibili. Per le sezioni mancanti, comprese tra l'ultima sezione atriale acquisita e il punto più alto dell'atrio, la ricostruzione avviene a partire dai punti ottenuti dalla segmentazione LAx. Per ciascuna sezione mancante e per ciascuna vista LAx, si individuano i punti delle viste in asse lungo con coordinata z (z_{LA}) più vicina a quella della sezione corrispondente (z_{slice}). Tale assegnazione viene fatta separando i punti con coordinata $z_{LA} > z_{slice}$ e i punti con coordinata $z_{LA} < z_{slice}$ ed identificando, per ciascun sottogruppo, i due punti, diametralmente opposti, con z_{LA} più vicini a z_{slice} (**Figura 2. 9**).

Figura 2. 9 Il profilo endocardico della vista HLA è visualizzato. In rosso, punti del profilo con $z_{LA}<z_{slice}$, in blu i punti del profilo con $z_{LA}>z_{slice}$, in giallo, i due punti, diametralmente opposti, con z_{LA} più vicini a z_{slice}.

I punti di partenza, utilizzati per ricostruire il profilo endocardico, sono quindi così calcolati:

$$new_{point} = \left[\frac{x_1 + x_2}{2}; \frac{y_1 + y_2}{2}; z_{slice}\right] \quad \text{(Eq. 2. 1)}$$

Dove le coordinate con indice 1 provengono dal sottogruppo $z_{LA} > z_{slice}$ e le cooridnate con indice 2 dal sottogruppo $z_{LA} < z_{slice}$. I due punti così ottenuti vengono salvati in una nuova variabile *newP*, che contiene, per tutte le sezioni mancanti, i punti ottenuti dalle viste LA (HLA, VLA e LVOT) (**Figura 2. 10**). Le immagini esplicative che seguiranno sono relative ad un paziente per cui erano disponibili tutte le sezioni e su cui è stato inizialmente testato questo metodo.

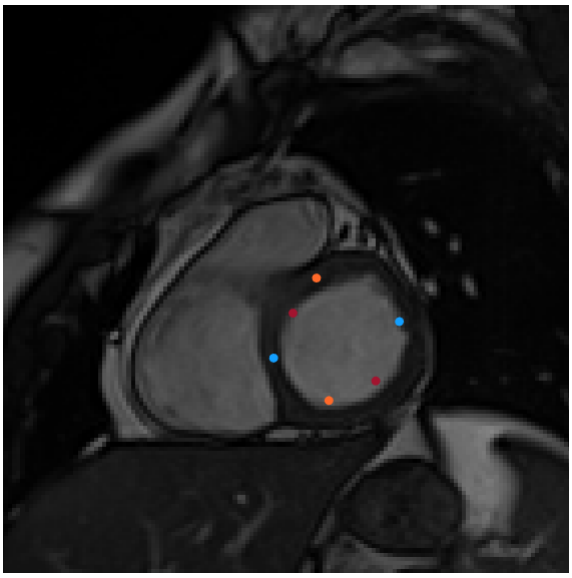


Figura 2. 10 Rappresentazione di una vista in asse corto e dei sei punti della nuova variabile *newP* corrispondenti. In arancio la coppia di punti relativi alla vista VLA, in azzurro quelli della vista HLA, in bordeaux quelli della vista LVOT.

2. I punti del profilo endocardico segmentati sull'ultima sezione SA disponibile sono proiettati sul piano successivo: le coordinate (x, y) rimangono invariate,

mentre la coordinata *z*, che indica la sezione considerata, viene incrementata di 1 (**Figura 2. 11**).

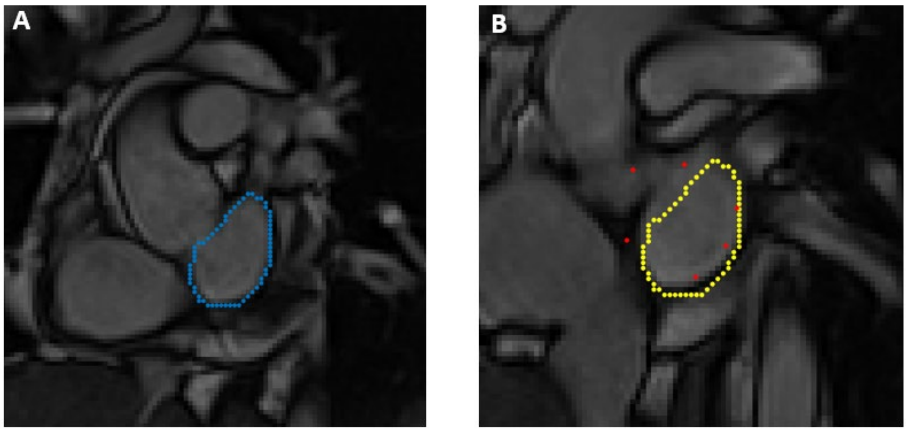


Figura 2. 11 A, ultima sezione disponibile segmentata. B, punti del profilo dell'ultima sezione segmentata proiettati sul piano successivo (in giallo) e i sei punti della nuova variabile *newP* corrispondenti alla sezione e all'istante considerati.

3. Viene poi calcolato il baricentro di questo nuovo profilo di punti; allo stesso modo, viene calcolato il baricentro di *newP* (**Figura 2. 12**).

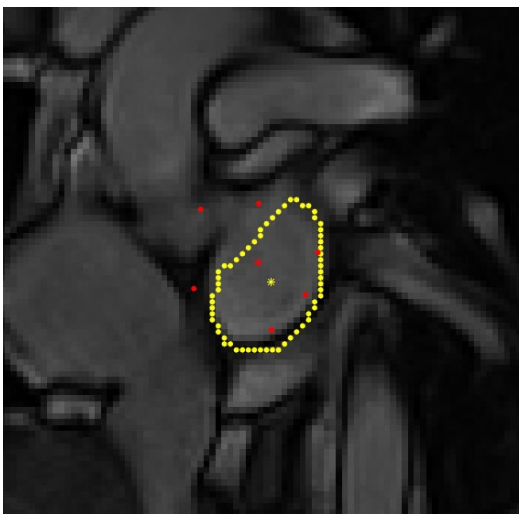


Figura 2. 12 In giallo il nuovo profilo endocardico ottenuto ed il suo baricentro, in tosso i sei punti della nuova variabile *newP*, corrispondenti alla sezione e all'istante considerato, e il loro baricentro.

4. I punti vengono quindi portati in un nuovo sistema di riferimento locale, centrato nel rispettivo baricentro, e vengono trasformati in coordinate polari. Per entrambi gli insiemi di punti, viene calcolato il raggio medio ed il rapporto tra i valori medi dei raggi:

$$factor = \frac{mean(r_{newP})}{mean(r_{slice})} \quad \text{(Eq. 2. 2)}$$

5. I valori di r_{slice} vengono riscalati per il valore di $factor$:

$$r_{slice} = r_{slice} * factor \quad \text{(Eq. 2. 3)}$$

I punti ottenuti in coordinate polari sono quindi ritrasformati in coordinate cartesiane e ritraslati per il baricentro. I nuovi punti del profilo pp così ottenuti rappresentano la ricostruzione di tale sezione.

I passaggi dall'1 a 5 vengono ripetuti, per tutti gli istanti temporali, finché non viene ricostruita l'ultima sezione necessaria alla ricostruzione dell'atrio, ossia quella sottostante il punto più alto dell'atrio. I punti proiettati sul piano successivo sono sempre quelli del piano sottostante, anche nel caso questi siano stati ricostruiti tramite la nuova funzione implementata. Una volta terminata la ricostruzione delle sezioni mancanti, i passaggi per il fitting sono gli stessi descritti in precedenza.

Al termine della procedura di fitting e della ricostruzione della parte più alta dell'atrio, viene effettuata una procedura di correzione dei punti. Vengono eliminati, per ogni istante, i punti con coordinata z inferiore a quella della valvola mitrale.

Figura 2. 13 In giallo si osserva la ricostruzione effettuato tramite il metodo appena descritto, in blu invece si osserva il profilo endocardico corretto.

2.2.4. Co-registrazione spaziale

Al termine dell'operazione di fitting, la nuvola finale di punti viene salvata in una variabile di tipo *cell*. Questa variabile contiene, per ciascun istante, una matrice $m \times 3$, dove m indica il numero complessivo dei punti della ricostruzione nell'istante considerato, nelle tre colonne sono contenute le coordinate (x, y) sul piano immagine e la coordinata z che invece rappresenta il numero della sezione SA. La nuvola di punti così ottenuta deve essere co-registrata nello spazio con il

volume di acquisizione del dato 4D Flow. La nuvola di punti deve infatti essere trasformata in una maschera binaria di dimensioni $i \times j \times k \times l$, dove i e j indicano il numero di righe e di colonne delle immagini 4D Flow, k il numero di sezioni e l il numero degli istanti dell'acquisizione 4D Flow. La nuvola di punti viene prima portata nel sistema di riferimento della macchina (anche detto globale) e successivamente i punti vengono roto-traslati, tramite una matrice $\boldsymbol{M}$ (45), costruita a partire dai parametri del file DICOM (**Figura 2.*14***):

- *Image Position Patient (ipp)*: contiene le coordinate (x, y, z) del centro del primo voxel, espresse in [mm], rispetto al sistema di riferimento globale;
- *Image Orientation Patient (iop)*: questo parametro descrive il piano immagine, contiene infatti le coordinate di due versori, i coseni direttori di righe e colonne. Contiene quindi sei elementi, tre per la prima riga (d_1) e tre per la prima colonna (d_2). La terza direzione (d_3), necessaria a definire un frame ortonormale centrato nell'origine dell'immagine (*ipp*), è ricavata dal prodotto vettoriale degli altri due versori;
- *Pixel Spacing (ps)*: distanza tra i centri di voxel adiacenti (appartenenti rispettivamente alla stessa riga o alla stessa colonna), espressa in [mm];
- *Slice Thickness (st)*: spessore nominale della sezione dell'acquisizione 4D Flow, espressa in [mm], rappresenta anche la dimensione del voxel in direzione normale al piano.

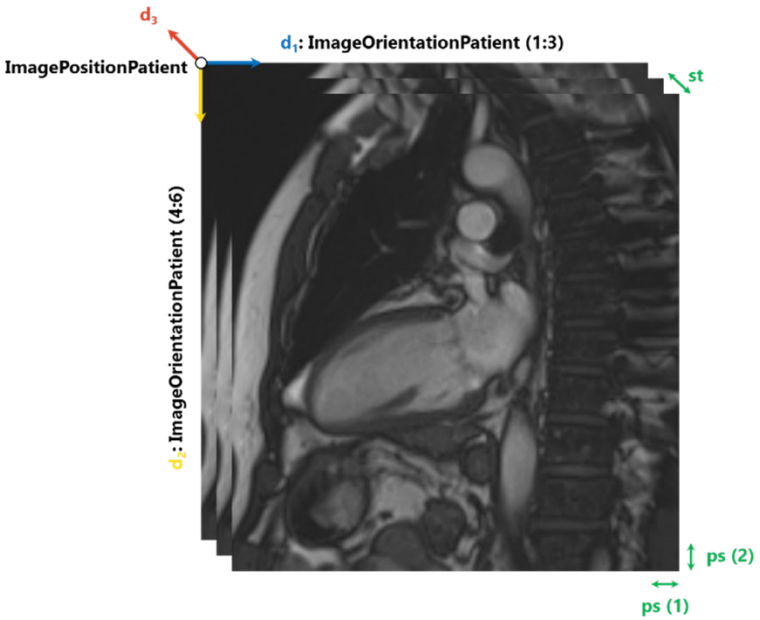


Figura 2.14 - Rappresentazione degli indici necessari alla rototraslazione. Immagine tratta da (45).

La matrice di rotazione ***R*** è ottenuta a partire dalla terna destrorsa che definisce il sistema di riferimento locale, contenuta in *iop*:

$$d_1 = iop(1{:}\,3)$$
$$d2 = iop(4{:}\,6) \qquad \text{(Eq. 2.4)}$$
$$d3 = d1 \times d2$$

$$R = \begin{pmatrix} d_1(1) & d_2(1) & d_3(1) & 0 \\ d_1(2) & d_2(2) & d_3(2) & 0 \\ d_1(3) & d_2(3) & d_3(3) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \qquad \text{(Eq. 2.5)}$$

Dalle informazioni contenute in *ipp* si ricava invece la matrice di traslazione ***T*:**

$$T = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & ipp(1) \\ 0 & 1 & 0 & ipp(2) \\ 0 & 0 & 1 & ipp(3) \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{(Eq. 2.6)}$$

Dalle variabili contenute in *ps* e *st* si ricava invece la matrice di dimensione dei voxel ***S*:**

$$S = \begin{pmatrix} ps(1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & ps(2) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & st & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{(Eq. 2.7)}$$

Infine, viene ricavata la matrice di rotraslazione ***M*:**

$$M = R \cdot T \cdot S \quad \text{(Eq. 2.8)}$$

Calcolata la matrice ***M*** è possibile ottenere i punti in coordinate compatibili con il sistema di riferimento del volume 4D Flow:

$$coordinate_{4D} = M \cdot coordinate_{globali} \quad \text{(Eq. 2.9)}$$

2.2.5. Creazione e salvataggio della ROI

Ottenute le coordinate 4D Flow dei punti appartenenti all'atrio sinistro, viene generata, tramite la funzione $trimesh2voxel$, la maschera binaria dell'atrio. Viene creata una matrice di dimensione $i \times j \times k \times l$: all'interno di questa matrice si ha un valore unitario in corrispondenza dei punti appartenenti all'atrio, un valore nullo in tutti gli altri (Figura 2. *15*).

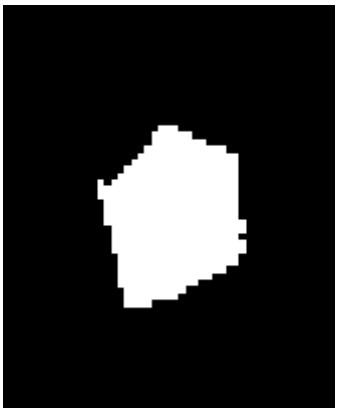


Figura 2. 15 - Maschera binaria associata ad una sezione dell'atrio sinistro, la zona bianca contiene tutti i punti appartenenti all'atrio.

La matrice quadridimensionale che rappresenta la ROI, il valore, in [ml], del volume atriale e tutte le informazioni derivanti dalle viste in asse corto e in asse lungo sono salvate. La ROI può essere sovrapposta al dato 4D Flow per estrarre i valori di velocità interni all'atrio (**Figura 2. 16**).

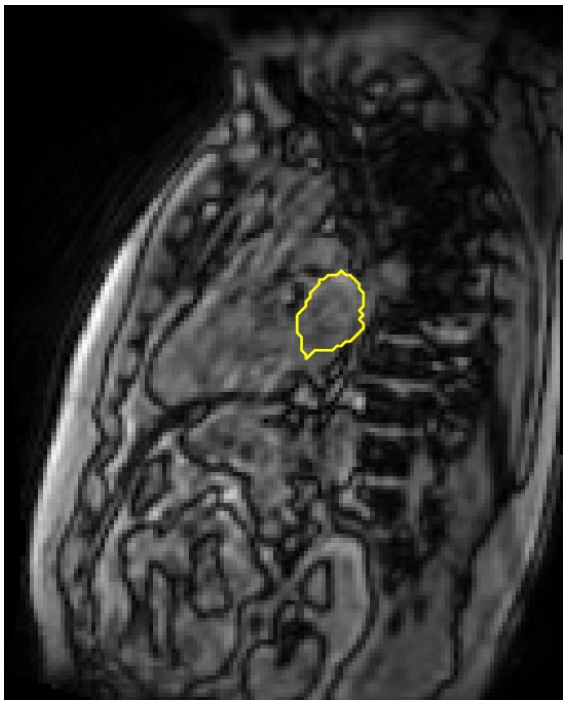


Figura 2. 16 - Contorno (in giallo) della maschera dell'atrio sinistro sovrapposta al volume 4D Flow acquisito per un istante temporale.

Nel caso in cui la ROI ottenuta risulti essere disallineata con la reale posizione dell'atrio, per esempio a causa di un movimento da parte del soggetto tra le acquisizioni delle diverse sequenze, è possibile correggere la posizione traslandola lungo le due direzioni del piano tramite un tool implementato nel software.

2.3. Calcolo degli indici fluidodinamici

Le maschere binarie generate nella fase precedente servono a definire il volume all'interno del quale sono valutate le variabili emodinamiche presentate nel Paragrafo **1.5.3**. A tale scopo, sono state utilizzati diverse funzioni, alcune già presenti, altre implementate *ad hoc*, per calcolare tali parametri.

Prima di procedere con il calcolo degli indici fluidodinamici è stato necessario applicare delle correzioni al dato di velocità da 4D Flow, in particolare applicando dei filtri per correggere fenomeni quali eddy currents ed aliasing. Terminato questo processo l'utente ha a disposizione i dati necessari per calcolare gli indici fluidodinamici di interesse.

Energia cinetica - L'energia cinetica (KE) viene valutata, per l'istante temporale i-esimo, in ogni voxel appartenente alla maschera binaria selezionata. Essa è calcolata come segue:

$$KE_{total} = \frac{1}{2}\rho_{blood}\sum_{i=1}^{N} V_{voxel}\, v_i^2 \qquad \text{(Eq. 2.10)}$$

dove N è il numero di voxel della ROI, V_{voxel} è il volume del voxel i-esimo, calcolato come il prodotto tra le dimensioni dei voxel e ρ_{blood} la densità del sangue, impostata a 1025 kg/m^3. Il dato è stato salvato sia non normalizzato [mJ], che normalizzato per i valori di volume atriale al termine della diastole e al termine della sistole,

valutati dalla curva del volume atriale negli istanti temporali di fine sistole e di fine diastole. L'istante di fine sistole è stato determinato selezionando una sezione media del ventricolo e osservando dove la sezione era più piccola.

Energia cinetica rotazionale - Il calcolo di questo parametro è stato eseguito seguendo il procedimento presentato da Arvidsson *et al.* (31):

1. calcolo del centro di massa dell'atrio (G in **Figura 2. 17**, tramite l'utilizzo della funzione *regionprops*)
2. calcolo della quantità di moto angolare attorno al centro di massa, utilizzando il vettore posizione ($\vec{r}$) e il vettore velocità ($\vec{v}$) per ogni voxel:

$$\vec{L} = m(\vec{r} \times \vec{v}) \qquad \text{(Eq. 2.11)}$$

   Dove m è la massa del voxel, calcolata come per l'energia cinetica, $\vec{v}$ è il vettore velocità nel punto considerato e $\vec{r}$ il vettore posizione individuato dal voxel considerato e il baricentro (**Figura 2. 17**).

3. calcolo della quantità di moto angolare, sommando per ciascun istante il valore di $\vec{L}$ in ogni singolo voxel interno all'atrio
4. definizione dell'asse di rotazione (a nella **Figura 2. 17**)per ogni istante, sfruttando il baricentro e la direzione della quantità di moto angolare.
5. calcolo dell'energia cinetica rotazionale come:

$$RKE = \frac{1}{2} I\omega^2 \qquad \text{(Eq. 2.12)}$$

   dove ω è la velocità angolare nel voxel calcolata come $\frac{\vec{r} \times \vec{v}}{r^2}$ (definizione di velocità angolare nello spazio), $\vec{v}$ è il vettore velocità nel voxel, $\vec{r}$ il vettore posizione (voxel-baricentro), e r la distanza voxel-baricentro. I è il momento

di inerzia del singolo voxel, approssimando il voxel a punto materiale, si può definire il suo momento di inerzia come mR^2, dove R (**Figura 2. 17**) è pari alla distanza del voxel dall'asse di rotazione. Per il calcolo di questa distanza è stato definito, sull'asse di rotazione, un secondo punto, oltre al baricentro, ed è stata successivamente utilizzata una funzione, *point-to-line-distance*, per il calcolo della distanza punto-retta.

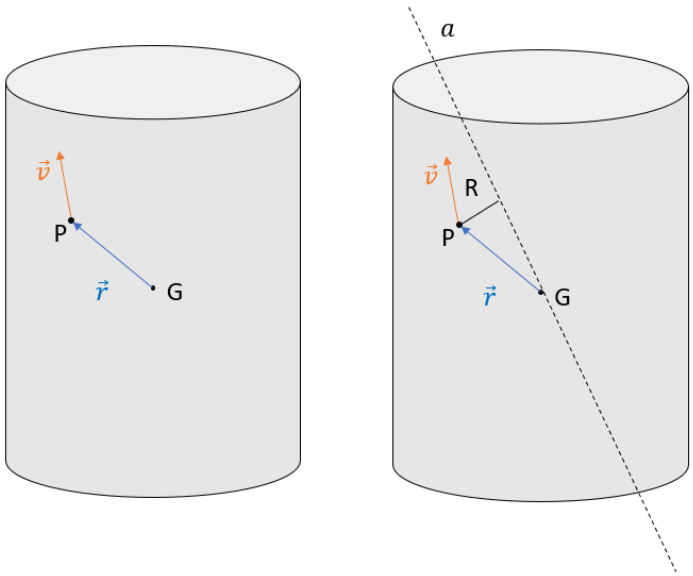


Figura 2. 17 Immagine con lo scopo di rappresentare i passaggi descritti per il calcolo di RKE, G è il baricentro, P il punto considerato, a l'asse di rotazione, definito dal baricentro e dalla direzione della quantità di moto angolare totale, R la distanza di P da a, $\vec{r}$ il vettore G-P e $\vec{v}$ il vettore velocità valutato in P, R è la distanza di P da a, $\vec{r}$ è il vettore posizione che congiunge baricentro e punto considerato, mentre $\vec{v}$ è il vettore velocità valutato in P.

Il dato viene salvato come RKE globale [mJ], RKE globale normalizzata rispetto a EDV e ESV [mJ/mL] ed RKE/KE. Il rapporto tra energia cinetica rotazionale ed energia cinetica non rotazionale può essere indice della conservazione efficace dell'energia all'interno dell'atrio (31).

Dissipazione viscosa

Il tasso di dissipazione viscosa $\dot{E}L$ [mW] è calcolato come:

$$\dot{E}L_{tot} = \mu_{blood} \sum_{w=1}^{N} \phi_v V_w \quad [watt(W)] \qquad \text{(Eq. 2.13)}$$

dove μ_{blood} è la viscosità del sangue, ϕ_v è la funzione di dissipazione viscosa per unità di volume ottenuta dall'equazione del bilancio dell'energia di Navier-Stokes (32) :

$$\phi_v = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3} \sum_{j=1}^{3} \left[\left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) - \frac{2}{3} (\nabla \nabla . v) \delta_{ij} \right]^2 \qquad \text{(Eq. 2.14)}$$

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1, & se\ i = j \\ 0, & se\ i \neq j \end{cases}$$

Dove $\nabla . v$ è la divergenza del campo di velocità e v_i la componente della velocità nell'i-esima direzione (x, y o z). Le derivate delle velocità sono state calcolate attraverso l'applicazione di filtri di Sobel tridimensionali.

È stata implementata la possibilità di scegliere il modello di viscosità desiderato. Il valore assegnato di default alla viscosità pari a $0.0037\ Pa \cdot s$, tuttavia è possibile scegliere un altro modello per l'assegnazione del valore di viscosità, ad esempio il modello *Quemada*.

Il modello Quemada [Quemada 1978] è un modello non-newtoniano; dunque, che non considera il sangue come un fluido con viscosità costante. I modelli non-newtoniano risultano utili in quei casi in cui l'ipotesi di fluido newtoniano non è accettabile, ovvero casi in cui $\dot{\gamma} < 100\ s^{-1}$, dove $\dot{\gamma}$ è lo shear rate, come ad esempio durante la fase di decelerazione del ciclo cardiaco o quando i gradienti spaziali della velocità del sangue si avvicinano allo zero (46).

Questo modello lega la viscosità del sangue al valore di ematocrito, contenuto in percentuale dei globuli rossi nel sangue, e allo shear rate attraverso la seguente formula:

$$\mu = \frac{\mu_{plasma}}{\left(1 - \frac{Hct \cdot k_{eq}}{2}\right)^2} \qquad \text{(Eq. 2.15)}$$

μ_{plasma} è la viscosità del plasma, e k_{eq} la viscosità intrinseca dei globuli rossi, calcolata come:

$$k_{eq} = \frac{k_0 + k_\infty \cdot \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_c}}{1 + \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_c}} \qquad \text{(Eq. 2.16)}$$

k_0 e k_∞ sono, rispettivamente, la frazione volumetrica massima a zero ed infinito di $\dot{\gamma}$, e $\dot{\gamma}_c$ il valore critico di shear rate per l'agglomerazione dei globuli rossi. I valori di μ_{plasma}, $\dot{\gamma}_c$, k_0 e k_∞ sono stati mantenuti costanti: $\mu_{plasma} = 1.28\ cP$, $\dot{\gamma}_c = 4.2\ s^{-1}$, $k_0 = 4.01$, $k_\infty = 1.77$ (47). Il valore di $\dot{\gamma}$ è stato definito, come nei modelli newtoniani, come funzione del secondo invariante (D_{II}) del tensore:

$$\boldsymbol{D} = \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{1}{2}\left(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x}\right) & \frac{1}{2}\left(\frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x}\right) \\ \frac{1}{2}\left(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x}\right) & \frac{\partial v}{\partial y} & \frac{1}{2}\left(\frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y}\right) \\ \frac{1}{2}\left(\frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x}\right) & \frac{1}{2}\left(\frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x}\right) & \frac{\partial w}{\partial z} \end{bmatrix} \qquad \text{(Eq. 2.17)}$$

$$D_{II} = \frac{1}{2}\left[\left(tr(\boldsymbol{D})\right)^2 - tr(\boldsymbol{D}^2)\right] = \frac{1}{2}\left[\left(\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z}\right)^2 - \boldsymbol{D}:\boldsymbol{D}^T\right] \quad \text{(Eq. 2.18)}$$

Infine, il parametro $\dot{\gamma}$ viene calcolato come:

$$\dot{\gamma} = \sqrt{D_{II}} \quad \text{(Eq. 2.19)}$$

Per i soggetti analizzati, è stato utilizzato il modello di Quemada per calcolare la viscosità sanguigna nel caso in cui fosse disponibile il valore di ematocrito, ottenuto al momento dell'acquisizione RM (8 pazienti Fabry), in modo da effettuare un confronto tra i due metodi (newtoniano e di Quemada).

Wall shear stress Per il calcolo di questo parametro è stato preso come riferimento il lavoro di Piatti *et al.* (48), in particolare è stato scelto l'approccio definito *Global Volumetric*. Questo procedimento opera sul dataset volumetrico dei dati di velocità, attraverso l'utilizzo di 3 operatori di Sobel 3x3x3, uno per ogni direzione, ed agisce sulla ROI 3D dell'atrio.

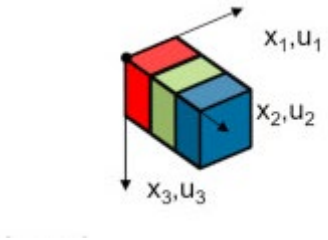


Figura 2. 18 Visualizzazione 3D dell'operatore, il codice colore è utilizzato per rappresentare le tre matrici 3x3 che costituiscono i layers dell'operatore.

-1/32	0	1/32
-1/16	0	1/16
-1/32	0	1/32

-1/16	0	1/16
-1/8	0	1/8
-1/16	0	1/16

-1/32	0	1/32
-1/16	0	1/16
-1/32	0	1/32

Figura 2.19 Operatore in direzione x_1

-1/32	-1/16	-1/32
-1/16	-1/8	-1/16
-1/32	-1/16	-1/32

0	0	0
0	0	0
0	0	0

1/32	1/16	1/32
1/16	1/8	1/16
1/32	1/16	1/32

Figura 2.20 Operatore in direzione x_2

-1/32	-1/16	-1/32
0	0	0
1/32	1/16	1/32

-1/16	-1/8	-1/16
0	0	0
1/16	1/8	1/16

-1/32	-1/16	-1/32
0	0	0
1/32	1/16	1/32

Figura 2.21 Operatore in direzione x_3

È possibile osservare come i pesi di ogni layer dipendano dalla direzione di applicazione dell'operatore, questo per far sì che l'orientamento rimanga lo stesso nelle tre direzioni, x_1, x_2 o x_3.

I passaggi per il calcolo di WSS sono i seguenti:

1. Convoluzione dei tre operatori di Sobel per il calcolo delle derivate spaziali della velocità lungo le tre direzioni.
2. Identificazioni dei punti della ROI 3D appartenenti al bordo e calcolo delle *inward normals*, ovvero delle normali in ogni punto del bordo dirette verso l'interno della ROI. Il calcolo delle normali è stato effettuato attraverso l'utilizzo della funzione *pcnormals*. Data una nuvola di punti, seleziona, per ogni suo punto, un intorno di n-punti (dove n è impostato dall'utente) e definisce il piano passante per tali punti. La funzione restituisce infine la normale al piano nel punto considerato.

   Le normali sono state poi tutte rivolte verso l'interno dell'atrio, al fine di poterle utilizzare nel calcolo dei WSS. Per farlo è stato preso come punto di riferimento il baricentro dell'atrio, per ogni punto del bordo sono state calcolate le componenti del vettore che lo collega al baricentro, dopodiché è stato calcolato l'angolo tra questo vettore e il versore normale calcolato nel punto considerato. Se tale angolo è risultato maggiore di $\frac{\pi}{2}$ o minore di $-\frac{\pi}{2}$, le componenti della normale sono state cambiate di segno.

3. Dato che il dato di velocità da 4D Flow è affetto da rumore, se si lavora sul bordo rappresentante il profilo endocardico, il valore della derivata risulta impreciso. Per migliorare quindi la precisione del calcolo è stato selezionato, per ogni punto sul bordo, un intorno di $3 \cdot voxelspacing$, dove voxelspacing è preso come la media delle dimensioni dei voxel: per i punti selezionati i dati di velocità sono stati eliminati, mentre la velocità è stata imposta uguale a 0 per i punti in parete. I punti restanti, inclusi quelli in cui la velocità assumeva un valore nullo, sono stati utilizzati per calcolare una funzione interpolante i dati di velocità. Tale funzione è stata poi valutata nel punto sul bordo considerato per calcolare il valore della derivata sul bordo. Questo

processo è stato utilizzato per ogni punto appartenente al bordo e per il calcolo di tutte le derivate spaziali delle tre componenti di velocità.

4. Calcolo dello sforzo di taglio in ogni punto come segue come:

$$\vec{\tau} = 2\mu \begin{pmatrix} \frac{\partial v_x}{\partial x} & \frac{1}{2}(\frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x}) & \frac{1}{2}(\frac{\partial v_x}{\partial z} + \frac{\partial v_z}{\partial x}) \\ \frac{1}{2}(\frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x}) & \frac{\partial v_y}{\partial y} & \frac{1}{2}(\frac{\partial v_y}{\partial z} + \frac{\partial v_z}{\partial y}) \\ \frac{1}{2}(\frac{\partial v_x}{\partial z} + \frac{\partial v_z}{\partial x}) & \frac{1}{2}(\frac{\partial v_y}{\partial z} + \frac{\partial v_z}{\partial y}) & \frac{\partial v_z}{\partial z} \end{pmatrix} \vec{n} \quad \text{(Eq. 2.20)}$$

dove $\vec{n}$ è la normale entrante del punto considerato. Per questo calcolo è stato utilizzato un valore di viscosità costante e pari a $0.0037\ Pa * s$. Il dato è stato estratto come mappa colore in 3D di $WSS_{magnitude}\ [MPa]$.

Strutture vorticose - Le strutture vorticose sono state valutata utilizzando tre metodi.

Lambda2

Per il calcolo del parametro λ_2 sono stati seguiti i seguenti passaggi:

1. calcolo delle derivate spaziali della velocità nello spazio tramite operatori di Sobel (illustrati nel calcolo dei WSS).
2. calcolo del tensore gradiente di velocità J, e delle sue componenti, simmetrica, S_1 e antisimmetrica, S_2:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial u}{\partial z} \\ \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial y}{\partial y} & \frac{\partial y}{\partial z} \\ \frac{\partial z}{\partial x} & \frac{\partial z}{\partial y} & \frac{\partial z}{\partial z} \end{pmatrix}$$

$$S_1 = \frac{J^T + J}{2} \qquad \text{(Eq. 2.21)}$$

$$S_2 = \frac{J - J^T}{2}$$

3. calcolo degli autovalori di $S_1^2 + S_2^2$ e identificazione dell'autovalore λ_2, avendo come convenzione $\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$.
4. impostazione di una soglia:

$$T = k\vartheta \qquad \text{(Eq. 2.22)}$$

dove ϑ è la media dei valori di $\lambda_2 < 0$, k un valore reale impostato dall'utente. Per l'impostazione della soglia è stato preso in considerazione il lavoro di Garcia *et al.* (38), che utilizza una soglia *patient-specific*. Vengono raccolti tutti i valori di λ_2 all'interno di un istogramma, e come valore di soglia T viene presa il valore dimezzato della media di tutti i valori negativi di λ_2 presenti.

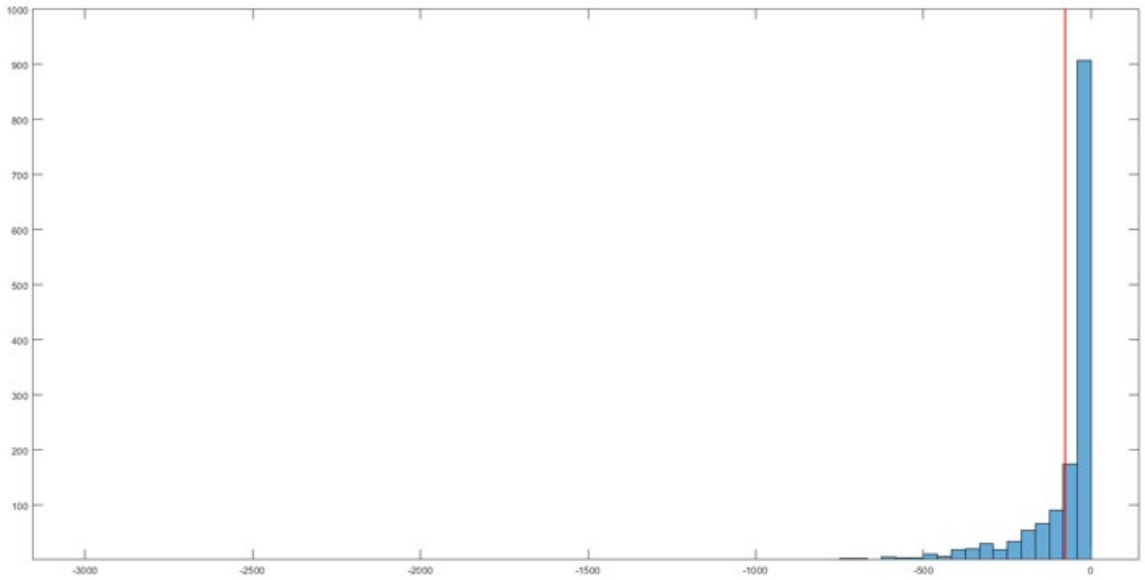


Figura 2. 22 - Andamento dei valori di λ_2 per un paziente del gruppo controlli e identificazione del valore di ϑ, in rosso

Vengono poi considerati come vortici volumi con valore superiore a 75 mm^3, assumendo come dimensioni del singolo voxel h_x, h_y e h_z, che variano di paziente in paziente, con un'analisi di *interconnetività* applicata al fine di considerare solo i voxel considerati interconnessi, definiti dalla "condivisione" di ≥ 4 voxels.

Omega

Per il calcolo del parametro Ω (39) sono stati seguiti i seguenti passaggi:

1. calcolo delle derivate spaziali della velocità tramite l'utilizzo di operatori di Sobel.
2. calcolo del tensore gradiente di velocità J, e delle sue componenti, simmetrica A e antisimmetrica, B :

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial u}{\partial x} & \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial u}{\partial z} \\ \frac{\partial u}{\partial y} & \frac{\partial y}{\partial y} & \frac{\partial y}{\partial z} \\ \frac{\partial z}{\partial x} & \frac{\partial z}{\partial y} & \frac{\partial z}{\partial z} \end{pmatrix}$$

$$A = \frac{J^T + J}{2} \qquad \text{(Eq. 2.23)}$$

$$B = \frac{J - J^T}{2}$$

3. calcolo del parametro Ω come segue:

$$\Omega = \frac{\left||B|\right|_F^2}{\left||A|\right|_F^2 + \left||B|\right|_F^2 + \epsilon} \qquad \text{(Eq. 2.24)}$$

$$\epsilon = 0.001 \times (b - a)_{max},\ b = \left||B|\right|_F^2\ a = \left||A|\right|_F^2$$

$||\cdot||_F$ è la norma di Froebenius, mentre il parametro ϵ è stato aggiunto nel calcolo del parametro al fine di evitare divisioni per zero. Inoltre, il parametro Ω è adimensionale e normalizzato ($\Omega \in [0; 1]$), nel caso in cui a e b fossero entrambi vicini a zero si potrebbe incorrere in rumori molto elevati.

Come illustrato nel paragrafo **1.5.3**, questo metodo non è sensibile a variazioni moderate nel cambiamento della soglia. Liu *et al*. (39) hanno mostrato come la soglia di $\Omega \geq 0.52$ sia affidabile e quindi utilizzabile negli studi che hanno come fine l'identificazione dei vortici.

Questo metodo, tuttavia, non è mai stato utilizzato nello studio dei vortici all'interno della cavità cardiaca. In questo lavoro di tesi si è scelto quindi di utilizzare un ragionamento simile a quanto fatto per il metodo λ_2. Vengono individuati tutti i punti appartenenti alle strutture vorticose, ossia quei punti con $\Omega \geq 0.52$ e, basandosi sulla dimensione dei voxel, sarà calcolato il parametro di *vortex size*, la quantità di volume coinvolto nelle strutture vorticose. Questo valore verrà poi confrontato con il valore ottenuto dal metodo λ_2.

Lagrangian Coherent Structures

Per il calcolo del coefficiente di Lyapunov e delle *Lagrangian Coherent Structures (Paragrafo **1.5.3**)* è stato modificato un tool sviluppato precedentemente (41), con l'obiettivo di studiare le strutture vorticose nel ventricolo sinistro. La modifica è stata volta al calcolo del parametro per la visualizzazione 3D del dato, a differenza di quanto fatto in (41), in cui il calcolo veniva svolta su una singola fetta, ritenuta di interesse per la valutazione delle strutture vorticose.

Il parametro di interesse è il FTLE (Finite Time Lyapunov Exponent), che permette la distinzione delle porzioni con differente comportamento dinamico. Il coefficiente è calcolato come segue:

$$FTLE\,(x,t,t_0) = \frac{1}{|t-t_0|}\ln\left|\frac{d\,\phi_t^{t_0}}{dx}\right| \qquad \text{(Eq. 2.25)}$$

Dove $\phi(x)$ è la cosiddetta *flow map*, ovvero la funzione che correla la posizione $x(t)$ con quella assunta all'istante t_0:

$$\phi_t^{t_0}(x) = x(t) \rightarrow x(0) \qquad \text{(Eq. 2.26)}$$

Sapendo che la posizione $x(t)$ è governata dall'equazione differenziale:

$$\dot{x}(t) = v(x(t),t) \qquad \text{(Eq. 2.27)}$$

è possibile calcolare la corrispettiva *flow map* di ogni particella. Nel lavoro analizzato (41), il calcolo è stato effettuato utilizzando il metodo di Runge-Kutta IV ordine. Ottenuta la *flow map* viene calcolato $FTLE$ come nell'equazione (Eq. 2.25).

In questo lavoro di tesi è stato utilizzato il codice sopra citato, aggiungendo la memorizzazione dei valori di $FTLE$ per tutto il dominio di interesse, su tutti i piani tomografici acquisiti, e non solamente per una singola fetta.

3. Risultati

Nel presente capitolo vengono presentati i principali risultati ottenuti, in linea con sviluppi e procedure descritti nel capitolo precedente. Nello specifico, vengono presentati i risultati quantitativi e la relativa analisi statistica degli indici fluidodinamici estratti.

Sono stati analizzati dati di energia cinetica (KE), energia cinetica rotazionale (RKE), wall shear stress (WSS), tasso di dissipazione viscosa ($\dot{E}L$) e analisi delle strutture vorticose nell'atrio sinistro. I dati sono stati valutati ed analizzati per due popolazioni: 8 soggetti con patologia di Anderson Fabry, e 6 controlli sani. L'analisi statistica dei dati estratti è stata effettata tramite il software statistico GraphPad Prism 9 (*GraphPad Software, San Diego, CA, USA*).

Le analisi svolte e i risultati ottenuti vanno considerati come preliminari: la popolazione indagata, per via della scarsa numerosità, non rappresenta un campione statistico sufficientemente potente, anche se è in linea con la numerosità degli studi riguardanti l'emodinamica atriale da 4D Flow. Le analisi svolte sono state volte principalmente a validare lo strumento ed i metodi sviluppati e a testarne l'efficacia e la flessibilità di utilizzo.

I confronti tra popolazioni sono stati effettuati tramite test statistici non accoppiati: t-test per i dati con distribuzione gaussiano e Mann-Whitney negli altri casi. Le

differenze sono state considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. Sono stati invece utilizzati test accoppiati per i confronti tra diversi metodi per il calcolo dello stesso indice fluidodinamico (e.g., strutture vorticose). La condizione di normalità delle popolazioni analizzate è stata valutata tramite test di Shapiro-Wilks.

3.1. Analisi indici fluidodinamici

Energia cinetica

Per ciascun soggetto, dalle curve temporali di KE sono stati estratti i valori al picco sistolico, al primo picco diastolico (onda E), quando è massima la velocità del flusso trans mitralico durante la fase di riempimento rapido del ventricolo sinistro, e al secondo picco diastolico (onda A), quando è massima la velocità di flusso trans mitralico durante la fase telediastolica dovuta alla contrazione atriale. Per permettere il confronto tra atri di volume diverso, ad ogni istante KE è stata normalizzata per il volume atriale corrente. È stato inoltre osservato l'andamento temporale dell'energia cinetica lungo l'intero ciclo cardiaco, per valutare la presenza di pattern ripetibili.

L'andamento temporale di KE è risultato simile nei soggetti sani e nei pazienti con sindrome di Anderson Fabry: sono sempre presenti tre picchi in corrispondenza di picco sistolico, onda e onda A; tra le due popolazioni la differenza nei valori dei picchi non è statisticamente significativa (**Tabella 3. 1**, **Figura 3. 1**).

	Controlli (n = 6)	**AFD** (n = 8)	***p*-value**
KE$_S$ [mJ/ml]	0.022 ± 0.007	0.021 [0.013; 0.025]	0.13
KE$_E$ [mJ/ml]	0.034 ± 0.01	0.031 ± 0.007	0.72
KE$_A$ [mJ/ml]	0.015 [0.011; 0.033]	0.014 [0.007; 0.017]	0.70

Tabella 3.1 Valori di energia cinetica normalizzati sul volume espresso in [ml] nelle due popolazioni analizzate. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrove. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. AFD, sindrome di Anderson Fabry; KE, energia cinetica; S, picco sistolico; E, picco dell'onda E; A, picco dell'onda A.

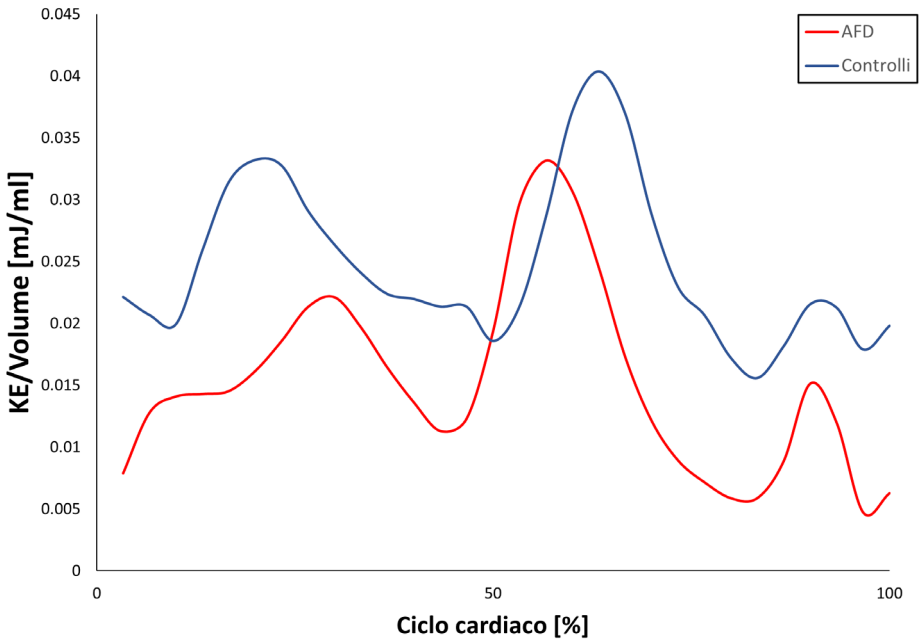


Figura 3. 1 Grafico che mostra l'andamento dell'energia cinetica durante il ciclo cardiaco in un controllo sano (**blu)** e in un paziente AFD (**rosso**).

Energia cinetica rotazionale

A partire dalle curve temporali di RKE sono stati estratti, per ogni soggetto delle due popolazioni i valori di RKE al picco sistolico, in corrispondenza dell'onda A e

in corrispondenza dell'onda E. Anche RKE è stata normalizzata per il volume atriale corrente ad ogni istante del ciclo, per permettere il confronto tra atri di volume diverso. In **Tabella 3. 2** sono riportati i valori di RKE ai tre istanti citati precedentemente e la media del valore RKE/KE_{totale} durante l'intero ciclo cardiaco. Dalla **Tabella 3. 2** e dalla **Figura 3. 2** si può osservare che RKE è simile nelle due popolazioni, sia per valori sia per andamento temporale, che presenta sempre i tre picchi caratteristici anche dell'andamento temporale di KE. In **Figura 3. 2** è stato rappresentato l'andamento di RKE insieme a quello di NRKE, ovvero la componente non rotazionale di KE, questo perché, secondo Arvidsson *et al*. (31) ai fini della conservazione di KE, è importante osservare l'andamento temporale di componente rotazionale e non rotazionale di KE, il calo più lento di RKE rispetto a NRKE durante i periodi di maggiori perdite viscose (fine sistole e diastasi), è indice del fatto che il flusso rotazionale conservi in modo più efficace KE.

	Controlli (n = 6)	**AFD** (n = 8)	***p*-value**
RKEs[mJ/ml]	0.013 ± 0.004	0.011 ± 0.005	0.43
RKE$_E$ [mJ/ml]	0.017 ± 0.006	0.015[0.009; 0.016]	0.68
RKE$_A$ [mJ/ml]	0.008±0.002	0.006±0.003	0.70
RKE/KE [%]	51±6	47±7	0.40

Tabella 3. 2 Valori di energia cinetica rotazionale normalizzati sul volume espresso in [ml] nelle due popolazioni analizzate. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrove. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. AFD, sindrome di Anderson Fabry; RKE, energia cinetica rotazionale; S, picco sistolico; E, picco dell'onda E; A, picco dell'onda A.

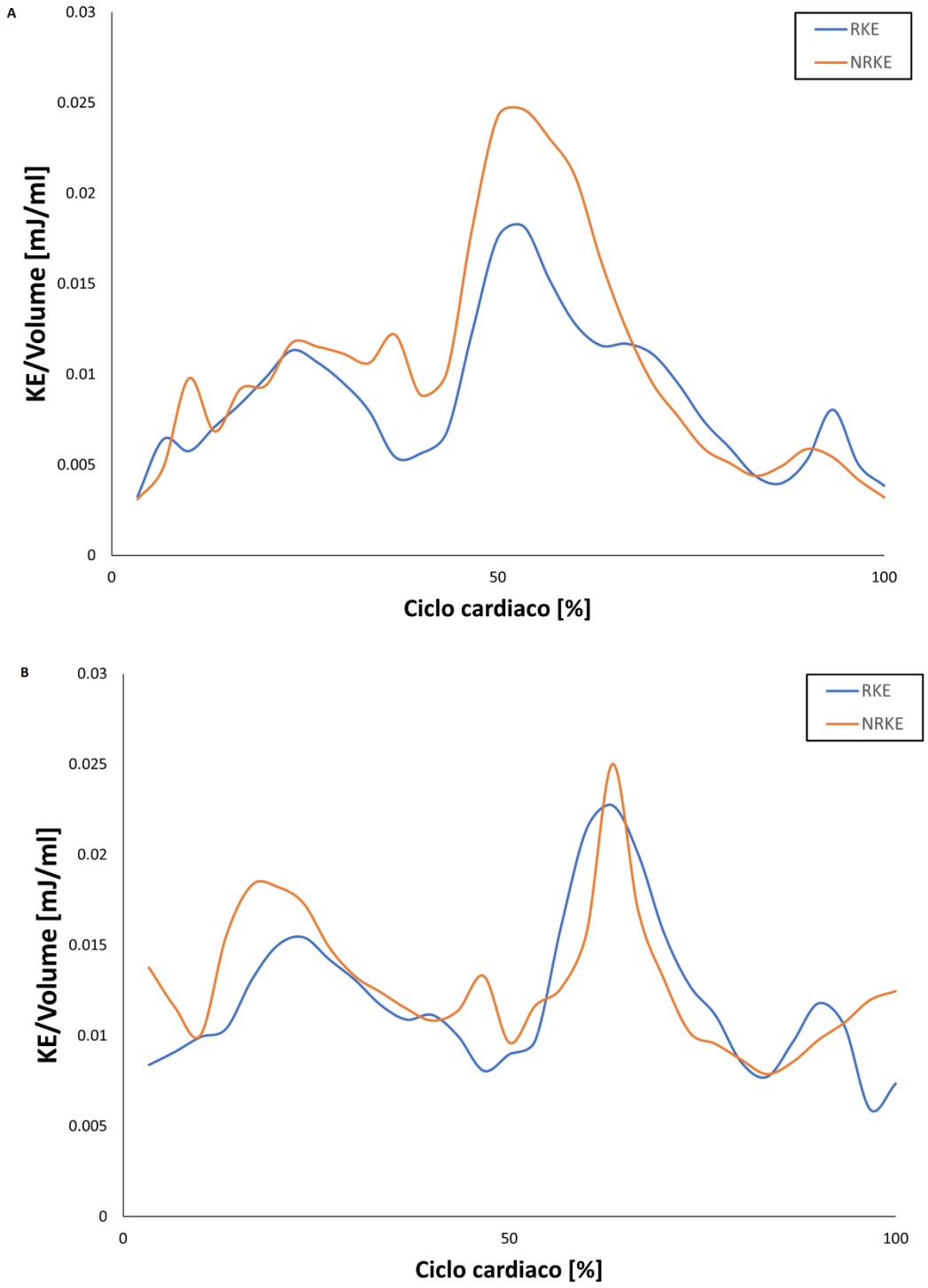


Figura 3. 2 A andamento di RKE e NRKE per un paziente AFD. B andamento di RKE e NRKE per un controllo.

Tasso di dissipazione viscosa

A partire dalle curve temporali del tasso di dissipazione viscosa, per ciascun soggetto, sono stati estratti i valori di KE in corrispondenza di picco sistolico, primo picco diastolico (onda E) e secondo picco diastolico (onda A). Così come per KE, per permettere il confronto tra atri di volume diverso, sono state considerate le curve temporali di $\dot{EL}$ normalizzate per il volume atriale corrente. Per i pazienti AFD, il calcolo di $\dot{EL}$ è stato effettuato considerando la viscosità sanguigna sia come valore costante (pari a 0.0037 Pa·s, metodo Newtoniano), sia considerando il sangue come un fluido non-Newtoniano (attraverso il metodo di Quemada, Paragrafo **1.5.3**). Per i controlli sani il valore di viscosità è stato considerato costante, in quanto non era disponibile il dato di ematocrito. Dai valori in **Tabella 3. 3** e dalla

Figura 3. 3 è possibile osservare come l'andamento di $\dot{EL}$ sia simile, durante il ciclo cardiaco, per le due popolazioni. Tra le due popolazioni non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di $\dot{EL}$. Sono stati estratti anche i dati relativi ad *EL*, le perdite viscose, esse sono state differenziate, come osservabile in **Tabella 3. 3**, in perdite viscose durante la sistole, durante la diastole e durante l'intero ciclo cardiaco, tutti i dati sono stati normalizzati rispetto al volume medio della fase di interesse. Dalla

Figura 3. 3 si osserva come l'andamento temporale di $\dot{EL}$ risulti simile, tuttavia, nel caso di utilizzo del metodo Quemada i valori risultano significativamente più alti sia in sistole che in diastole (**Tabella 3. *4***).

	Controlli (n=6)	Pazienti AFD (n=8)	p-value
$\dot{E}L_S$[mW/ml]	0.009 ± 0.051	0.0067 ± 0.0015	0.26
$\dot{E}L_E$ [mW/ml]	0.011± 0.06	0.0084 ± 0.0027	0.25
$\dot{E}L_A$ [mW/ml]	0.007 ± 0.003	0.0056 ± 0.002	0.18
EL_S[mJ/ml]	0.0028 ± 0.0014	0.0022 ± 0.001	0.28
EL_D[mJ/ml]	0.0038 ± 0.0017	0.0029 ± 0.001	0.20
EL_{TOT} [mJ/ml]	0.0065 ± 0.003	0.0051 ± 0.001	0.21

Tabella 3.3 Valori di $\dot{E}L$ normalizzati sul volume espresso in [ml] nelle due popolazioni di studio, considerando il sangue come un fluido Newtoniano (μ = 3.7 cP). $\dot{E}L_S$ rappresenta il picco sistolico, $\dot{E}L_E$ il primo picco diastolico. I dati sono espressi come media ± SD, in quanto distribuiti normalmente. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. EL_S perdite viscose durante la sistole, EL_D perdite viscose durante la diastole, EL_{TOT} perdite viscose durante l'intero ciclo cardiaco.

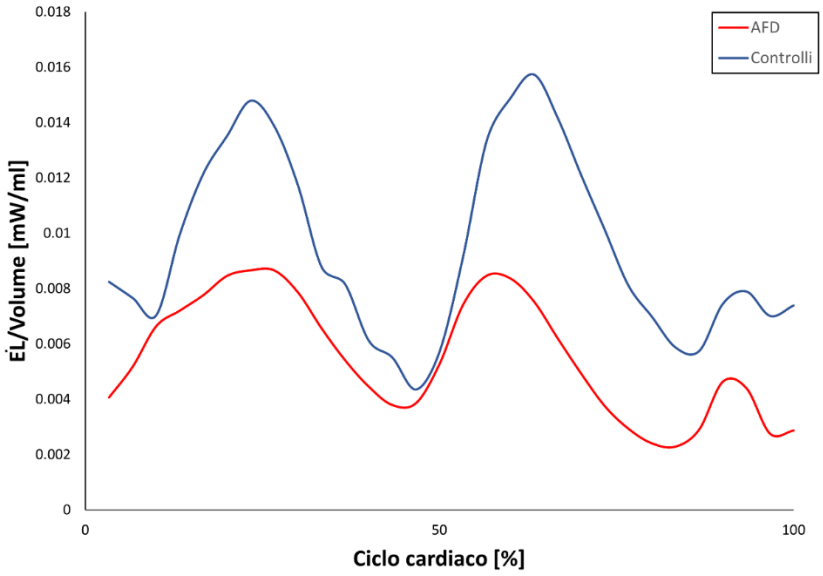


Figura 3.3 Grafico che mostra l'andamento del tasso di dissipazione viscosa durante il ciclo cardiaco in un controllo (**blu)** e in un paziente affetto da sindrome di Anderson-Fabry (**rosso**).

	Modello Newtoniano	**Modello di Quemada**	**p-value**
$\dot{E}L_S$ [mW/ml]	0.0084 ± 0.0027	0.0095 ± 0.0026	0.0004
$\dot{E}L_E$ [mW/ml]	0.0067 ± 0.015	0.0081 ± 0.0017	0.0003
$\dot{E}L_A$ [mW/ml]	0.0056 ± 0.002	0.0067 ± 0.0023	0.0008
EL_S[mJ/ml]	0.0022 ± 0.001	0.0026 ± 0.007	0.09
EL_D[mJ/ml]	0.0029 ± 0.001	0.0035 ± 0.001	0.21
EL_{TOT} [mJ/ml]	0.0051 ± 0.001	0.006 ± 0.002	0.05

Tabella 3.4 Valori di $\dot{E}L$ ed EL, normalizzati sul volume espresso in [ml], calcolati considerando la viscosità sanguigna costante e calcolandola con il modello di Quemada. I dati sono espressi come media ± SD, in quanto distribuiti normalmente. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$.

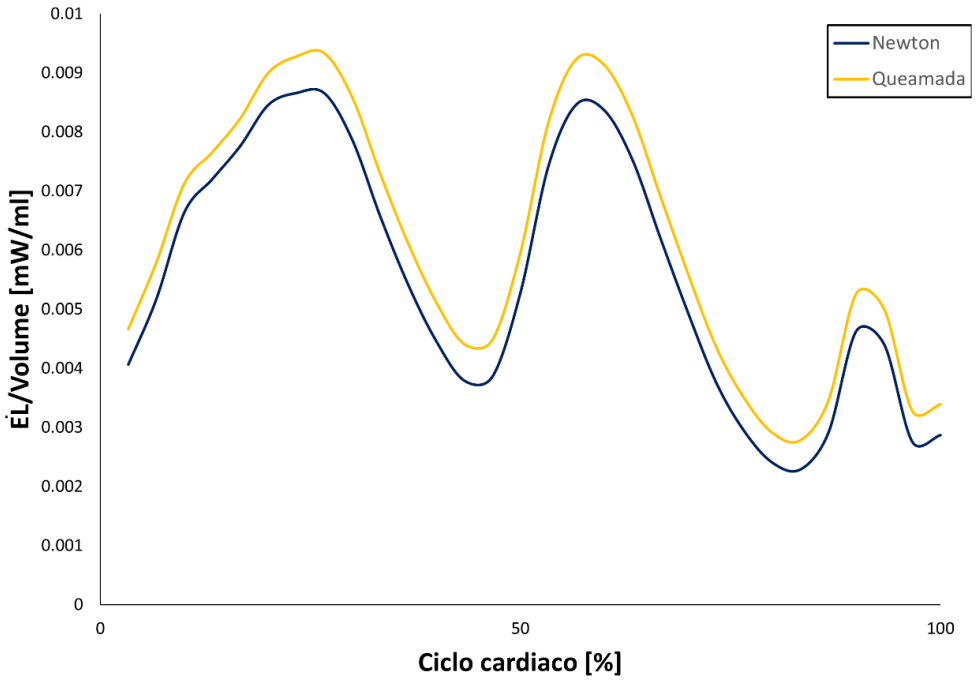


Figura 3. 4 Grafico che mostra l'andamento di $\dot{E}L$, in un paziente AFD, normalizzato rispetto al volume atriale, calcolato con due diversi metodi (modello Newtoniano e modello di Quemada.

Strutture vorticose

Tramite il metodo λ_2 e il metodo Ω è stato calcolato il volume delle strutture vorticose al picco sistolico, al primo e al secondo picco diastolico. Né il metodo λ_2 (**Tabella 3. 5**) né il metodo Ω (**Tabella 3. *6***) rivela differenze statisticamente rilevanti tra le due popolazioni. Peraltro, i risultati forniti dai due metodi sono tra loro confrontabili (**Tabella 3. *7***).

Metodo λ_2	**Controlli (n=6)**	**AFD (n=8)**	**p-value**
Volume vortice S [cm^3]	10.28 ± 3.085	9.37 [7.81; 10.60]	0.57
Volume vortice E [cm^3]	11.53 ± 4.07	9.21 [8.22; 10.66]	0.36
Volume vortice A[cm^3]	10.29 ± 3.93	9.15 ± 2.70	0.53

Tabella 3.5 Valori di volume coinvolto nelle strutture vorticose, espresso in [cm^3], calcolato tramite l'utilizzo del metodo λ_2. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrove. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$.

Metodo Ω	**Controlli (n=6)**	**AFD (n=8)**	**p-value**
Volume vortice S [cm^3]	12.16 ± 5.38	11.09 ± 3.87	0.67
Volume vortice E [cm^3]	11.00 ± 3.72	10.32 ± 3.48	0.73
Volume vortice A[cm^3]	10.44 ± 3.36	10.07 ± 3.24	0.84

Tabella 3.6 Valori di volume coinvolto nelle strutture vorticose, espresso in [cm^3], calcolato tramite l'utilizzo del metodo Ω. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrimenti. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$.

In **Figura 3.5** si osserva l'andamento temporale delle strutture vorticose durante il ciclo cardiaco, in particolare durante il picco sistolico e durante il picco diastolico.

In **Figura 3. 6** è mostrato il calcolo del coefficiente FTLE (Paragrafo **1.5.3**) per quelle sezioni che, durante gli istanti considerati, mostravano il maggior volume di strutture vorticose.

	Metodo λ_2	**Metodo Ω**	**p-value**
Volume vortice S [cm^3]	10.07±2.84	11.46±4.46	0.37
Volume vortice E [cm^3]	9.91 [8.65; 11.46]	10.76±3.50	0.85
Volume vortice A[cm^3]	9.33[6.99; 10.49]	10.31±3.13	0.14

Tabella 3.7 Valori di volume coinvolto nelle strutture vorticose, espresso in [cm^3], calcolato tramite i metodi Ω e λ_2. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrimenti. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$.

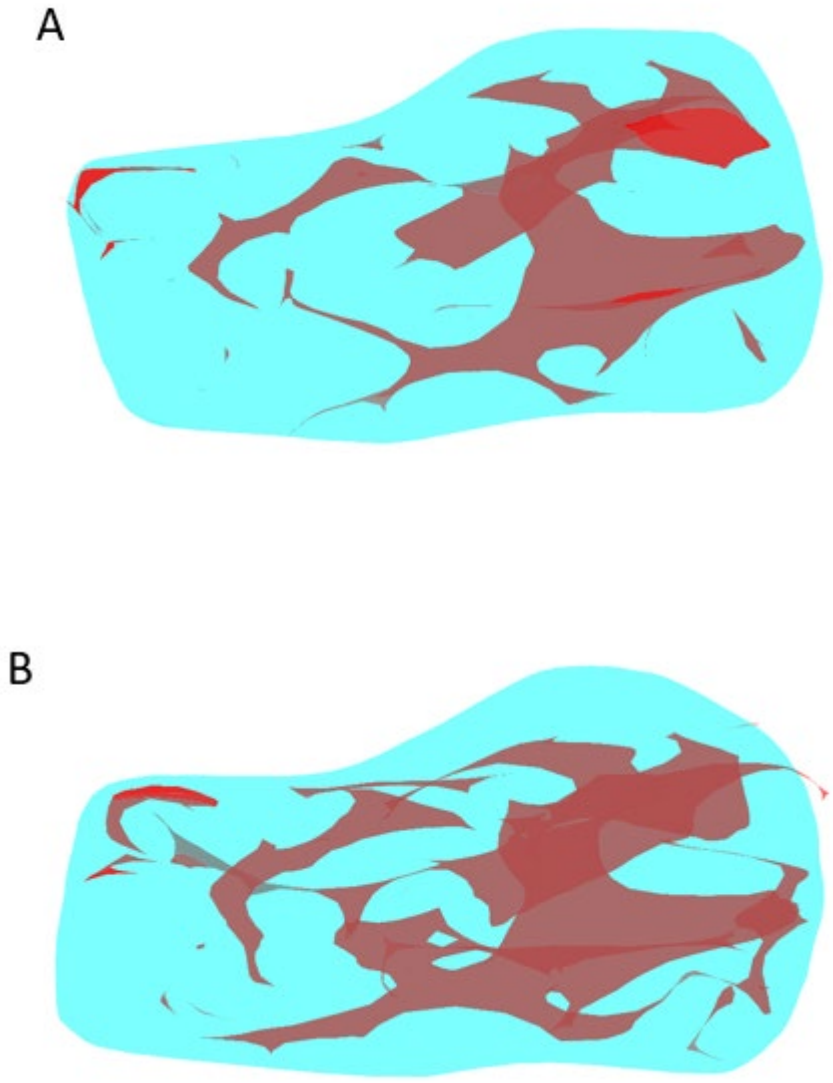


Figura 3. 5 Andamento delle strutture vorticose, individuate tramite il metodo λ_2, durante il ciclo cardiaco. A, picco sistolico. B, picco diastolico.

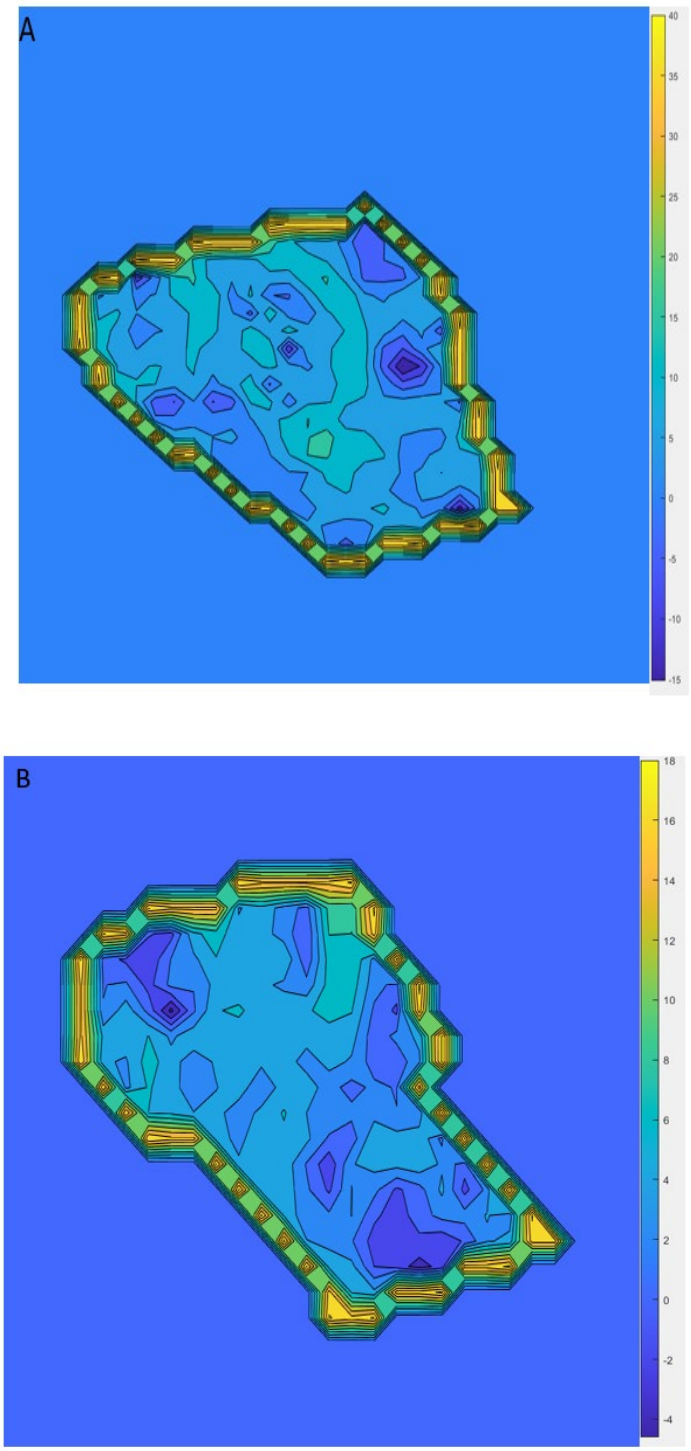


Figura 3. 6 Calcolo del coefficiente di Lyapunov per le sezioni che presentavano il maggior volume di strutture vorticose durante gli istanti considerati. A, picco sistolico. B, picco diastolico.

Wall Shear Stress

Seguendo il lavoro di Grigoridias *et al.* (49), i valori di WSS sono stati analizzati andando ad osservare il valore medio della magnitude durante il ciclo cardiaco per ogni soggetto. In **Tabella 3. 8** sono riportati i valori medi per il picco sistolico, il picco diastolico e il valore medio di WSS durante l'intero ciclo cardiaco. Le differenze tra le due popolazioni, sia ai due picchi, sia durante in termini di dato mediato sul ciclo cardiaco, non risultano statisticamente significative. In **Figura 3. 7** è invece rappresentato un confronto tra la distribuzione di WSS durante il primo picco diastolico per un paziente AFD e per un controllo.

Metodo Ω	**Controlli (n=6)**	**AFD (n=8)**	**p-value**
WSS$_S$ [Pa]	0.14 ± 0.04	0.12 ± 0.03	0.46
WSS$_E$ [Pa]	0.11 ± 0.021	0.1 ± 0.015	0.74
WSS$_{mean}$ [Pa]	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.015	0.38

Tabella 3. 8 Valori di WSS, espresso in [Pa]. I dati sono espressi come media ± SD in quanto distribuiti normalmente. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. S, picco sistolico; E primo picco diastolico.

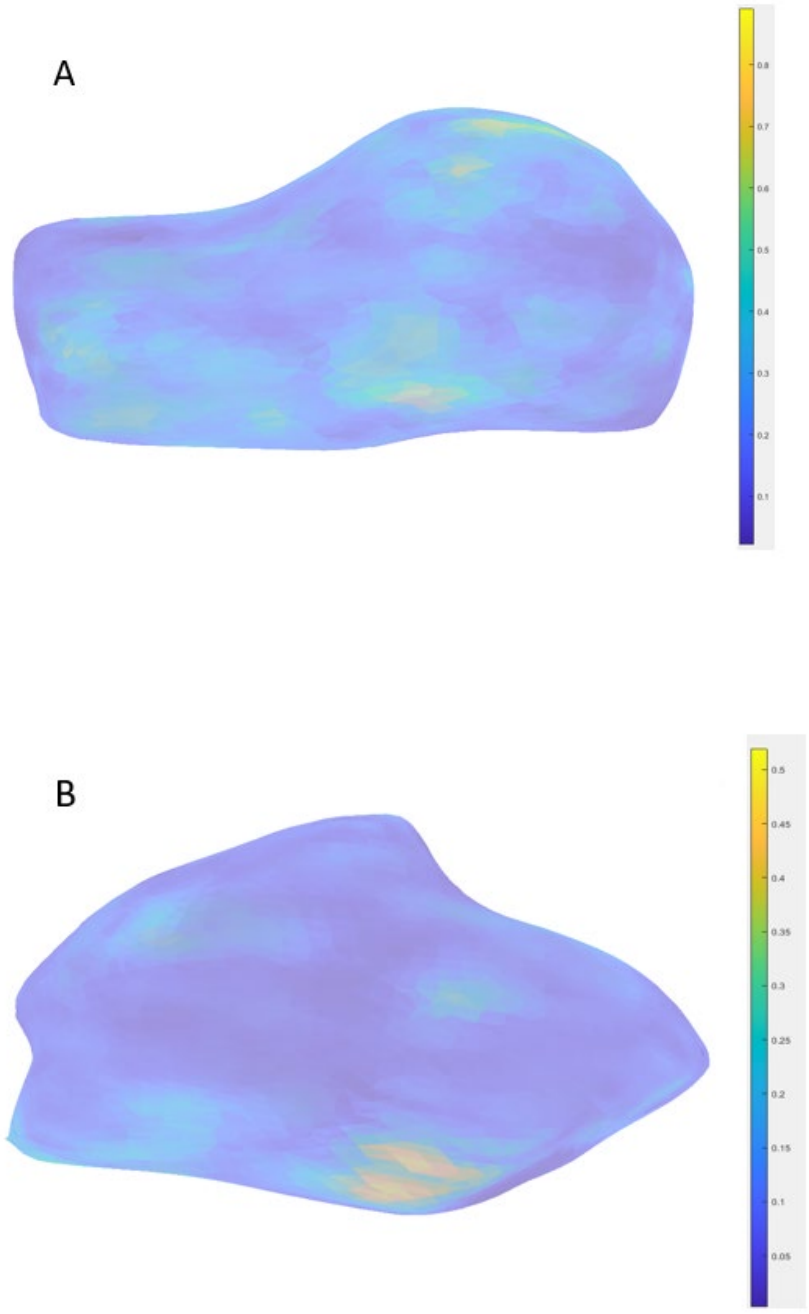


Figura 3.7 Mappa colore di WSS in un paziente AFD (A) e in un soggetto di controllo (B).

4. Discussione e conclusioni

In questo capitolo verranno discussi ed interpretati i risultati presentati nel capitolo precedente. Tali risultati, e le considerazioni da essi derivanti, vanno considerati come preliminari, a causa della scarsa numerosità delle popolazioni considerate e a causa della popolazione eterogenea dei pazienti AFD. Saranno poi mostrati i limiti riscontrati e possibili sviluppi futuri.

4.1. Discussione dei risultati

4.1.1. Energia cinetica e tasso di dissipazione viscosa

I risultati riportati nel **Capitolo 3**, per le due popolazioni analizzate, mostrano come non siano state rilevate differenze significative tra controlli e pazienti affetti da AFD per i valori di energia cinetica normalizzati rispetto al corrispondente volume atriale. L'andamento temporale di KE, per entrambe le popolazioni, rispecchia quanto riportato da Arvidsson *et al.* (31), ovvero la presenza dei tre picchi distinti (onda S, onda E ed onda A). L'analisi è stata effettuata sul picco sistolico e sui due picchi diastolici (onda E ed onda A); la differenza più elevata, per quanto piccola, è stata riscontrata al picco in corrispondenza dell'onda E, ovvero l'istante che segue l'apertura della valvola mitrale e il conseguente riempimento del ventricolo. KE risulta essere del 10% più bassa nei pazienti AFD, il che potrebbe suggerire una loro ridotta compliance atriale. L'assenza di significatività statistica potrebbe essere dovuta al basso numero di soggetti considerati, ma anche al fatto che la maggior parte dei pazienti AFD (6 su 8) sono nella fase iniziale della patologia, come dimostra la loro assenza di LVH.

Considerando la componente rotazionale dell'energia cinetica, sono stati osservati i tre picchi caratteristici, come presentato nello studio di Arvidsson *et al.* (31) e non sono riscontrate differenze statisticamente significative nei valori medi in corrispondenza dei picchi. Tuttavia, il rapporto medio, durante l'intero ciclo cardiaco, tra energia cinetica rotazionale ed energia cinetica totale differisce tra le due popolazioni: nei controlli esso è pari al 51 ± 6 %, mentre nei pazienti AFD è pari al 47 ± 7%. Questa differenza potrebbe essere riconducibile ad una minor attività contrattile nell'atrio sinistro nei pazienti AFD con coinvolgimento cardiaco.

Un discorso analogo può esser fatto per il tasso di dissipazione viscosa e per le perdite viscose, in quanto esse risultano direttamente proporzionale all'energia cinetica. I risultati che sono stati ottenuti, quindi, vanno analizzati tenendo conto del fatto che ad una velocità minore corrisponderà una dissipazione viscosa minore. I risultati ottenuti non mostrano differenze statisticamente significative, sebbene le differenze riscontrate siano più marcate rispetto al caso dell'energia cinetica: questo potrebbe essere nuovamente indice di un campo di velocità alterato, anche se in piccola parte, nell'atrio sinistro di pazienti AFD. Per quanto concerne invece il confronto tra il tasso di dissipazione viscosa con viscosità calcolata con il metodo di Quemada e il metodo newtoniano, effettuato per la popolazione AFD, è emerso come l'utilizzo del dato di ematocrito e di shear rate portino a valori di dissipazioni viscosa significativamente più elevati, sia sul piccolo sistolico che su quello diastolico. Gli andamenti durante l'intero ciclo cardiaco mostrano comunque pattern simili, i tre picchi sono ancora visibili.

4.1.2. Strutture vorticose

Per lo studio delle strutture vorticose ci si è avvalsi di due differenti metodi, il metodo λ_2 e il metodo Ω, calcolando dapprima i volumi dei vortici separatamente con i due metodi e andando poi a confrontarli.

Dall'utilizzo dei due metodi, applicati su entrambe le popolazioni, è possibile notare come il metodo λ_2 meglio identifichi l'andamento dei risultati confrontati con lo studio di Garcia *et al.*(38), tale metodo infatti identifica valori dei volumi vorticosi più alti in corrispondenza dell'onda E rispetto ai valori in corrispondenza dell'onda S. Il metodo Ω, non ancora testato in letteratura per l'analisi cardiaca, mostra invece valori di volume vorticoso in corrispondenza dell'onda E leggermente più bassi rispetto a quelli dell'onda S, in entrambe le popolazioni analizzate. Tuttavia, l'analisi statistica volta a confrontare i due metodi non ha mostrato differenze statisticamente significative nell'utilizzo dei due metodi nel calcolo dei volumi vorticosi. Con nessuno dei metodi utilizzati è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i volumi vorticosi delle due popolazioni. L'analisi attraverso le LCS ha mostrato come tale metodo sia efficace nell'individuazione di strutture vorticose, dalla **Figura 3. 6** si può osservare la variazione del parametro FTLE tramite la mappa colore, è visibile la differenza delle strutture vorticose che si vengono a creare, rispettivamente, durante il picco sistolico e durante il picco diastolico.

4.1.3. Wall shear stress

Dall'analisi dei WSS (*wall shear stress*) nelle due popolazioni non sono emerse differenze statisticamente significative, i valori medi di WSS risultano simili tra le due popolazioni. Tuttavia, come si può notare dalla **Figura 4. 1**, a differenza dei controlli, che, durante il picco diastolico, presentano picchi di WSS solamente nei pressi della valvola mitrale, i pazienti AFD, durante lo stesso frame temporale, presentano picchi di WSS anche lontani dalla valvola mitrale; questo potrebbe essere indice di un'alterazione del campo di velocità in corrispondenza del picco diastolico.

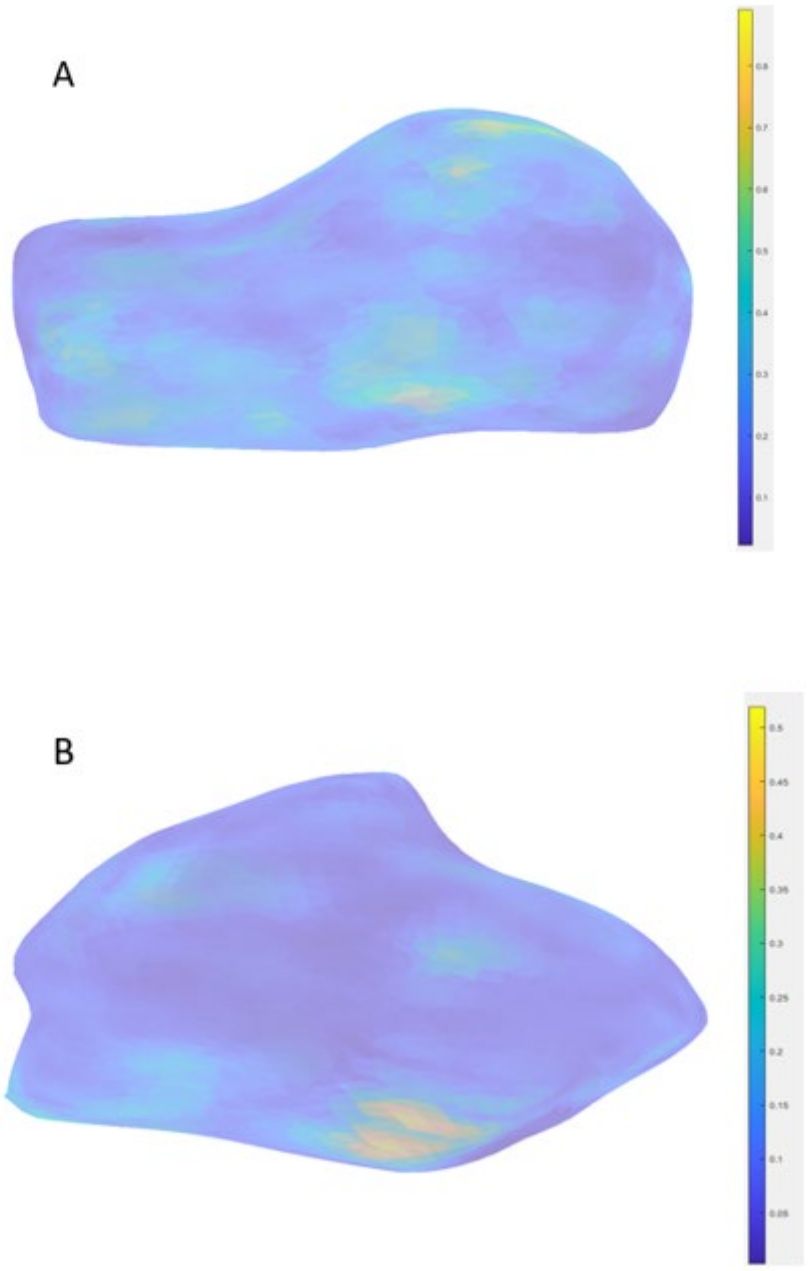


Figura 4. 1 Andamento dei WSS in un paziente AFD (A) e in un soggetto sano (B) durante il picco diastolico.

4.2. Conclusioni

Sebbene dalle analisi effettuate non siano state riscontrate differenze rilevanti tra le due popolazioni, in questo lavoro di tesi si ha avuto modo di implementare uno

strumento per la segmentazione atriale e per l'analisi fluidodinamica nell'atrio. I risultati ottenuti dall'analisi fluidodinamica per la popolazione di controllo sono comparabili per andamento e intensità con quello già presenti in letteratura (30,31). Anche i dati estratti dalla popolazione AFD non si discostano da quelli dei soggetti sani, probabilmente perché i pazienti a disposizione che non presentavano ancora un coinvolgimento cardiaco importante che avrebbe potuto portare ad una rilevante alterazione della fluidodinamica interatriale. Tuttavia, dai risultati ottenuti è stata osservata la possibile alterazione nel flusso atriale nei pazienti AFD anche se la maggior parte di essi non aveva ancora sviluppato LVH. Questa ipotesi andrà confermata con studi futuri su una popolazione più ampia e al cui interno siano presenti diverse classi di pazienti AFD: con LVH, senza LVH ma con valori di T1 inferiori alla norma, senza LVH e con valori di T1 nella norma ma con diagnosi di patologia AFD.

4.3. Aspetti innovativi, limiti e sviluppi futuri

Gli aspetti innovativi principali riguardano lo sviluppo di un tool per la segmentazione atriale e la conseguente ricostruzione di una maschera binaria tridimensionale finalizzata al calcolo e all'analisi di variabili emodinamiche atriali. Lo sviluppo di tale strumento ha permesso l'analisi di variabili emodinamiche che potrebbero, a seguito di analisi più approfondite ed estese, avere rilevanza clinica nella stratificazione delle diverse fasi della patologia AFD, non ancora presente in studi in letteratura. Questo strumento potrà essere utilizzato nell'analisi di diverse patologie cardiache, come per esempio la cardiomiopatia ischemica, caratterizzata dalla dilatazione di atrio e ventricolo in seguito da un evento ischemico, e la possibilità di ricostruire la camera anche in assenza delle sezioni in asse corto rende

questo strumento ancora più flessibile e versatile. Inoltre, sarà possibile estendere il suo utilizzo, con le opportune modifiche, anche allo studio dell'atrio destro.

I limiti principali, invece, riguardano la numerosità delle due popolazioni, la tipologia delle immagini utilizzate e lo strumento software utilizzato. Una popolazione di 6 controlli e di 8 pazienti AFD, infatti, non permette di estrarre parametri e trarre conclusioni con sufficiente potenza statistica, nonostante precedenti studi da 4D Flow PC-MRI presentino numerosità simile (30,41,47). La presenza tra i pazienti AFD, di un'alta percentuale di soggetti senza un coinvolgimento cardiaco grave, inoltre, non ha permesso una distinzione netta tra soggetti patologici e soggetti sani. Un eventuale studio che proseguisse il presente lavoro dovrebbe basarsi su una popolazione AFD più numerosa e maggiormente stratificata (Paragrafo **4.2**), al fine di poter utilizzare il tool presente come strumento di stratificazione delle diverse tipologie di coinvolgimento cardiaco e di poter testare l'affidabilità del metodo in modo più accurato.

I limiti riguardanti invece la tipologia delle immagini utilizzate riguardano invece la bassa risoluzione, sia temporale che spaziale, delle immagini 4D Flow. Le immagini ricostruite, inoltre, possono presentare errori di fase in background e rumore, quest'ultimo può essere dovuto, ad esempio, ad un rumore corporeo, successivamente amplificato da un'impostazione errata della VENC. Tuttavia, le immagini 4D Flow restano di fondamentale importanza in questo tipo di applicazioni, poiché sono le uniche a permettere una buona quantificazione dei dati di velocità relativi al flusso sanguigno.

Per quanto riguarda i limiti riguardanti lo strumento software utilizzato, una problematica è legata al linguaggio di programmazione in ambiente MATLAB: esso risulta efficace nello sviluppo di strumenti di questo tipo grazie a funzionalità già integrate al suo interno; tuttavia, presenta limiti dal punto di visto della gestione

dei dati e dell'efficienza computazionale. Inoltre, sebbene la ricostruzione della camera atriale sia stata velocizzata e in parte automatizzata, risulta necessario l'intervento operativo di un operatore esperto. La migrazione dei codici implementati in un altro linguaggio, ad esempio Python, e la generazione di un eseguibile *standalone* dotato di GUI renderebbe lo strumento software più efficiente, più fruibile e svincolato da software licenziato quale è MATLAB. L'eventuale automazione della segmentazione della camera atriale renderebbe il processo di analisi più rapido e fruibile anche da operatori non esperti.

Bibliografia

1. University of Dundee School of Medicine. Illustrated by Shereen Kadir (Online). Available: https://www.flickr.com/photos/dundeetilt/45733811415.
2. A. L. J. L. Testut, "Testut 's Treatise on Human Anatomy.".
3. G. Anastasi, Manuale di anatomia umana. 2006.
4. https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/19-3-cardiac-cycle/#fig-ch20_03_01 ◊ Anatomy & Physiology by Lindsay M. Biga, Sierra Dawson, Amy Harwell, Robin Hopkins, Joel Kaufmann, Mike LeMaster, Philip Matern, Katie Morrison-Graham, Devon Quick & Jon Runyeon.
5. https://harvi.academy/student-introduction-to-cardiac-mechanics-and-hemodynamics/figure-7-2-pressure-volume-loops/.
6. https://d3i71xaburhd42.cloudfront.net/298a1e38b816322e4e080e9ea36eb34069d9f751/3-Figure1-1.png.
7. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: Physiology, assessment, and clinical implications. Vol. 12, European Journal of Echocardiography. 2011. p. 421–30.
8. Jarasunas J, Aidietis A, Aidietiene S. Left atrial strain - An early marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation 11 Medical and Health Sciences 1102 Cardiorespiratory Medicine and Haematology. Cardiovascular Ultrasound. 2018 Oct 31;16(1).
9. Simonetta I, Tuttolomondo A, Daidone M, Miceli S, Pinto A. Treatment of Anderson-Fabry Disease. Current Pharmaceutical Design. 2020 Mar 17;26(40):5089–99.
10. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. Genetics in Medicine. 2009 Nov;11(11):790–6.
11. Pichette M, Serri K, Pagé M, Di LZ, Bichet DG, Poulin F. Impaired Left Atrial Function in Fabry Disease: A Longitudinal Speckle-Tracking

Echocardiography Study. Journal of the American Society of Echocardiography. 2017 Feb 1;30(2):170-179.e2.

12. Vardarli I, Herrmann CRK, Weidemann F. Diagnosis and screening of patients with fabry disease. Vol. 16, Therapeutics and Clinical Risk Management. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 551–8.

13. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of anderson-fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2013 May;6(3):392–8.

14. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. International Journal of Cardiology. 2008 Nov 28;130(3):367–73.

15. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: A practical approach to diagnosis. Vol. 34, European Heart Journal. 2013.

16. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER. Cardiac abnormalities in anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy [Internet]. Vol. 22, CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA •. 2011. Available from: www.cvja.co.za

17. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. Vol. 29, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2015. p. 195–204.

18. Boyd AC, Lo Q, Devine K, Tchan MC, Sillence DO, Sadick N, et al. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in fabry cardiomyopathy. Journal of the American Society of Echocardiography. 2013 Dec;26(12):1415–23.

19. Alegra T, Vairo F, de Souza M v, Krug BC, Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis [Internet]. 2012. Available from: www.sbg.org.br

20. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Vol. 123, Molecular Genetics and Metabolism. Academic Press Inc.; 2018. p. 416–27.

21. Lu ZR. Magnetic resonance molecular imaging for non-invasive precision cancer diagnosis. Vol. 3, Current Opinion in Biomedical Engineering. Elsevier B.V.; 2017. p. 67–73.

22. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part i. Vol. 12, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2010.

23. Ha H, Kim GB, Kweon J, Lee SJ, Kim YH, Lee DH, et al. Hemodynamic measurement using four-dimensional phase-contrast MRI: Quantification of hemodynamic parameters and clinical applications. Vol. 17, Korean Journal of Radiology. Korean Radiological Society; 2016. p. 445–62.

24. https://radiologykey.com/magnetic-resonance-evaluation-of-blood-flow.

25. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, Bolger AF, Carlhäll CJ, Ebbers T, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2015 Aug 10;17(1).

26. Corrias G, Cocco D, Suri JS, Meloni L, Cademartiri F, Saba L. Heart applications of 4D flow. Vol. 10, Cardiovascular Diagnosis and Therapy. AME Publishing Company; 2020. p. 1140–9.

27. Shuman WP, Branch KR, May JM, Mitsumori LM, Lockhart DW, Dubinsky TJ, et al. Prospective versus retrospective ECG gating for 64-detector CT of the coronary arteries: Comparison of image quality and patient radiation dose. Radiology. 2008 Aug;248(2):431–7.

28. Berhane H, Scott M, Elbaz M, Jarvis K, McCarthy P, Carr J, et al. Fully automated 3D aortic segmentation of 4D flow MRI for hemodynamic analysis using deep learning. Magnetic Resonance in Medicine. 2020 Oct 1;84(4):2204–18.

29. Stankovic Zoran, Bradley D. Allen, Garcia Julio, Jarvis Kelly B., Markl Michael. 4D Flow Imaging With MRI. Cardiovasc Diagn Ther. 2014;173–92.

30. Gupta AN, Soulat G, Avery R, Allen BD, Collins JD, Choudhury L, et al. 4D flow MRI left atrial kinetic energy in hypertrophic cardiomyopathy is associated with mitral regurgitation and left ventricular outflow tract obstruction. International Journal of Cardiovascular Imaging. 2021 Sep 1;37(9):2755–65.

31. Arvidsson P, Toger J, Heiberg E, Carlsson M, Arheden H. Quantification of left and right atrial kinetic energy using four-dimensional intracardiac magnetic resonance imaging flow measurements. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2013 Jan;15(S1).

32. Elbaz MSM, van der Geest RJ, Calkoen EE, de Roos A, Lelieveldt BPF, Roest AAW, et al. Assessment of viscous energy loss and the association with three-dimensional vortex ring formation in left ventricular inflow: In vivo evaluation using four-dimensional flow MRI. Magnetic Resonance in Medicine. 2017 Feb 1;77(2):794–805.

33. Kamphuis VP, Elbaz MSM, van den Boogaard PJ, Kroft LJM, van der Geest RJ, de Roos A, et al. Disproportionate intraventricular viscous energy loss in Fontan patients: Analysis by 4D flow MRI. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2019 Mar 1;20(3):323–33.

34. Pedrizzetti G, Domenichini F. Nature optimizes the swirling flow in the human left ventricle. Physical Review Letters. 2005 Sep 2;95(10).

35. Rutkowski DR, Glukhov A, Roldán-Alzate A. Abstract 15940: Wall Shear Stress and Vorticity in Atrial Fibrillation, Pulmonary Hypertension, and Normal Atrial Anatomy Models. Circulation. 2020 Nov 17;142(Suppl_3).

36. Wang Y, Quiao YH, Mao YK, Jiang CY, Fan JR, Luo Kun. Numerical prediction of thrombosis risk in left atrium under atrial fibrillation. Mathematical Biosciences and Engineering. 2020;17(3):2348–60.

37. Suwa K, Saitoh T, Takehara Y, Sano M, Nobuhara M, Saotome M, et al. Characteristics of intra-left atrial flow dynamics and factors affecting formation of the vortex flow: Analysis with phase-resolved 3-dimensional cine phase contrast magnetic resonance imaging. Circulation Journal. 2014 Dec 19;79(1):144–52.

38. Garcia J, Sheitt H, Bristow MS, Lydell C, Howarth AG, Heydari B, et al. Left atrial vortex size and velocity distributions by 4D flow MRI in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Associations with age and CHA2DS2-VAScrisk score. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2020 Mar 1;51(3):871–84.

39. Liu C, Gao Y sheng, Dong X rui, Wang Y qian, Liu J ming, Zhang Y ning, et al. Third generation of vortex identification methods: Omega and Liutex/Rortex based systems. Journal of Hydrodynamics. 2019 Apr 1;31(2):205–23.

40. Shadden SC, Dabiri JO, Marsden JE. Lagrangian analysis of fluid transport in empirical vortex ring flows. Physics of Fluids. 2006;18(4).

41. Strambi Laura, Zocchi Gregory, Votta Emiliano, Riva Alessandra. Un nuovo strumento di analisi della fluidodinamica intraventricolare da dati di 4D Flow

PC-MRI: sviluppo e applicazione preliminare allo studio delle anomalie associate a rimodellamento ventricolare. 2019.

42. Töger J. Measurement and analysis of intracardiac blood flow and vortex ring formation. 2014.

43. Liu C. Beyond Pixels: Exploring New Representations and Applications for Motion Analysis. 2019.

44. Lanaro Alessandro, Votta Emiliano, Riva Alessandra, Sturla Francesco. Sviluppo di un tool di segmentazione ed analisi fluidodinamica dei ventricoli e delle grandi arterie da 4D Flow PC-MRI: implementazione, benchmarking ed applicazione sul cuore destro di pazienti coon Tetralogia di Fallot. 2021.

45. Riva A, Sturla F, Pica S, Camporeale A, Tondi L, Saitta S, et al. Comparison of Four-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Analysis of Left Ventricular Fluid Dynamics and Energetics in Ischemic and Restrictive Cardiomyopathies. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2022;

46. Johnston BM, Johnston PR, Corney S, Kilpatrick D. Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: Transient simulations. Journal of Biomechanics. 2006;39(6):1116–28.

47. Riva A, Sturla F, Caimi A, Pica S, Giese D, Milani P, et al. 4D flow evaluation of blood non-Newtonian behavior in left ventricle flow analysis. Journal of Biomechanics. 2021 Apr 15;119.

48. Piatti F, Pirola S, Bissell M, Nesteruk I, Sturla F, della Corte A, et al. Towards the improved quantification of in vivo abnormal wall shear stresses in BAV-affected patients from 4D-flow imaging: Benchmarking and application to real data. Journal of Biomechanics. 2017 Jan 4;50:93–101.

49. Grigoriadis GI, Sakellarios AI, Kosmidou I, Naka KK, Ellis C, Michalis LK, et al. Wall shear stress alterations at left atrium and left atrial appendage employing abnormal blood velocity profiles. In: Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2020. p. 2565–8.

Indice delle figure

Figura 1. 1 - Sezione longitudinale anteriore del cuore, in cui sono indicate le quattro camere cardiache, le quattro valvole e i principali vasi afferenti ed efferenti. Modificata da (1)..... 3

Figura 1. 2 - Rappresentazione schematica del ciclo cardiaco, l'iniziale contrazione dell'atrio dà inizio al ciclo cardiaco, seguirà una contrazione isovolumetrica del ventricolo e la successiva eiezione di sangue, infine sono presenti il rilassamento isovolumetrico e il successivo riempimento ventricolare.(4)..... 6

Figura 1. 3 - Curva pressione-volume del ventricolo sinistro, è possibile osservare come le differenze di pressione svolgano un ruolo importante nel ciclo cardiaco, esse infatti regolano l'apertura e la chiusura delle valvole, determinando così il passaggio da una fase all'altra. LV, left ventricle. Modificata da (5)..... 7

Figura 1. 4 - Anatomia dell'atrio sinistro. Vengono mostrate le sei pareti dell'atrio sinistro, l'auricola e la connessione tra l'atrio e le vene polmonari. Immagine tratta da (6)..... 8

Figura 1. 5 Grafico pressione-volume che mostra le funzioni dell'atrio sinistro in relazione alle variazioni di volume e di pressione. La prima funzione svolta è quella di reservoir, l'atrio accumula il sangue ossigenato proveniente dalle vene polmonari; segue la funzione di riempimento passivo, il sangue fluisce passivamente dall'atrio al ventricolo; l'ultima fase è quella di riempimento attivo, dove l'atrio si contrae pompando attivamente il sangue nel ventricolo. MV mitral valve, LA left atrium. (7)..... 10

Figura 1. 6 A sinistra è presente una vista 4 camere, a destra invece si osserva l'andamento dello strain longitudinale dell'atrio sinistro correlato alle diverse funzioni svolte dall'atrio durante il ciclo cardiaco, reservoir, condotto e riempimento attivo. LA_R reservoir, LA_C condotto, LA_a riempimento attivo. Tratta e modificata da (8)..... 11

Figura 1. 7 - Mappatura del parametro T1 in un paziente sano (A) e in un paziente affetto da AFD (B), è possibile notare un valore elevato (rosso) nella parete inferolaterale e un valore basso a livello del setto. Figura tratta da (13)..... 12

Figura 1. 8 - Progressione della patologia osservando la presenza di LVH in una vista quattro camere. Sinistra: paziente che non ha ancora sviluppato LVH. Centro: paziente che non ha ancora sviluppato LVH ma presente valori di T1 più bassi rispetto alla norma. Destra: paziente che ha già sviluppato LVH..... 13

Figura 1. 9 - Strumentazione hardware e impostazione del sistema di riferimento utilizzato dalla macchina per RM. Figura tratta da (22)..... 18

Figura 1. 10 - Dall'alto in basso, gradiente bipolare, sfasamento di protoni in movimento e confronto tra immagini di magnitude e di fase. Immagine tratta da (23)..... 19

Figura 1. 11 Sfasamenti di fase e velocità per una VENC pari a 100 cm/s. Immagine tratta da (24)..... 20

Figura 1. 12 Differenza tra *gating* retrospettico e *gating* prospettico. Immagine tratta da (27)..... 22

Figura 1. 13 Quattro immagini 4D-Flow generate per una fetta di VOI: l'immagine di *magnitude*, utilizzata come riferimento anatomico, e tre velocità (una per ciascuna direzione dello spazio). Tratto da (28)..... 23

Figura 1. 14 Visualizzazione di una mappa 3D di energia cinetica su un paziente affetto da HCM ostruttiva. Tratta da (30)..... 25

Figura 1. 15 Grafico che mostra l'andamento di energia cinetica rotazionale (RKE), energia cinetica non rotazionale (NRKE) e il rapporto tra le due. Modificata da (31). 26

Figura 1. 16 A, Distribuzione di WSS nell'atrio sinistro in caso di ritmo sinusale in corrispondenza del picco sistolico. B, Distribuzione di WSS nell'atrio sinistro in casi di fibrillazione atriale. Figura tratta e modificata da (36)..... 28

Figura 1. 17 Pathlines che mostrano l'andamento della velocità all'interno dell'atrio sinistro e la formazione di un vortice al suo interno. Immagine tratta da (37)..... 29

Figura 1. 18 Dimensione del vortice all'interno dell'atrio sinistro durante il piccolo sistolico, il termine della diastole, primo picco diastolico e ultimo picco diastolico. Immagine tratta da (38)..... 30

Figura 1. 19 Distinzione tramite il coefficiente LTFE delle strutture vorticose. Le frecce rappresentano il campo del vortice, la linea rossa rappresenta il bordo del vortice, ottenuto come l'unione dei punti con i valori maggiori di LTFE. Tratta e modificata da (40)..... 33

Figura 2. 1 - Figura che mostra le diverse viste utilizzate per la ricostruzione e i corrispondenti piani di acquisizione. A: vista HLA. B: vista LVOT. C: vista VLA. D: vista di una sezione in asse corto. A destra troviamo i diversi piani di acquisizione,

in particolare il piano apicale, il piano asse lungo e il piano in asse corto. Nelle figure a sinistra i colori dei profili indicano il piano di acquisizione di tale vista..... 37

Figura 2. 2 - A sinistra il diagramma di flusso delle operazioni svolte. A destra, l'interfaccia grafica del tool principale e i relativi pushbutton; quelli indicati dai numeri 1 e 2 danno accesso alle funzionalità implementate in questo lavoro di tesi. 39

Figura 2. 3 Interfaccia grafica della segmentazione in asse lungo, è visualizzata la vista LVOT, segmentata al primo istante del ciclo. In blu sono visualizzati i due punti che individuano l'annulus della valvola mitrale, il relativo centroide e il punto più alto dell'atrio. 41

Figura 2. 4 - GUI per la segmentazione in asse corto. Pulsante 1: Ritaglio del volume di interesse. Pulsante 2: Eliminazione punti. Pulsante 3: Tracciamento automatico. Pulsante 4: Tracciamento semi-automatico. Pulsante 5: Allineamento Slice. Pulsante 6: Infittimento. Pulsante 7: Salvataggio ROI..... 43

Figura 2. 5 - Identificazione della curva iniziale (A) e generazione della relativa maschera binaria (B). Espansione della maschera binaria tramite Fast Marching Method (C) e determinazione dei punti del profilo endocardico corrispondente (D). 45

Figura 2. 6 A, profilo della sezione non ricampionato. B, profilo della sezione ricampionato su un numero di punti pari a *punti_fit*..... 47

Figura 2. 7 A sinistra è presente il primo profilo endocardico tracciato dall'utente, è evidenziato un punto del profilo. Al centro sono presenti tutte le sezioni tracciate dall'utente, sono evidenziati tutti i punti di ogni sezione corrispondenti al punto precedentemente tracciato, questi punti sono raccordati da una spline; in verde sono evidenziati i punti delle sezioni fittizie. A destra si osserva l'aggiunta di sezioni fittizie a quelle reali al fine di colmare il gap tra una sezione reale e l'altra..... 48

Figura 2. 8 In questa figura viene mostrato il processo di ricostruzione della parte terminale dell'atrio. A sinistra si osservano i punti di partenza, l'ultima sezione segmentata dall'utente in asse corto e il punto più alto dell'atrio, ottenuto dalla segmentazione LA. Al si osserva il raccordo tra un punto dell'ultima sezione segmentata e il punto più alto dell'atrio tramite una retta, in rosso sono evidenziati i punti corrispondenti delle sezioni fittizie. A destra si osserva invece la ricostruzione della parte terminale di atrio completata..... 48

Figura 2. 9 Il profilo endocardico della vista HLA è visualizzato. In rosso, punti del profilo con $zLA<zslice$, in blu i punti del profilo con $zLA>zslice$, in giallo, i due punti, diametralmente opposti, con zLA più vicini a $zslice$. 49

Figura 2. 10 Rappresentazione di una vista in asse corto e dei sei punti della nuova variabile *newP* corrispondenti. In arancio la coppia di punti relativi alla vista VLA, in azzurro quelli della vista HLA, in bordeaux quelli della vista LVOT. 50

Figura 2. 11 A, ultima sezione disponibile segmentata. B, punti del profilo dell'ultima sezione segmentata proiettati sul piano successivo (in giallo) e i sei punti della nuova variabile *newP* corrispondenti alla sezione e all'istante considerati. .. 51

Figura 2. 12 In giallo il nuovo profilo endocardico ottenuto ed il suo baricentro, in tosso i sei punti della nuova variabile *newP*, corrispondenti alla sezione e all'istante considerato, e il loro baricentro..... 51

Figura 2. 13 In giallo si osserva la ricostruzione effettuato tramite il metodo appena descritto, in blu invece si osserva il profilo endocardico corretto..... 53

Figura 2. 14 - Rappresentazione degli indici necessari alla rototraslazione. Immagine tratta da (45)..... 55

Figura 2. 15 - Maschera binaria associata ad una sezione dell'atrio sinistro, la zona bianca contiene tutti i punti appartenenti all'atrio..... 57

Figura 2. 16 - Contorno (in giallo) della maschera dell'atrio sinistro sovrapposta al volume 4D Flow acquisito per un istante temporale. 57

Figura 2. 17 Immagine con lo scopo di rappresentare i passaggi descritti per il calcolo di RKE, G è il baricentro, P il punto considerato, a l'asse di rotazione, definito dal baricentro e dalla direzione della quantità di moto angolare totale, R la distanza di P da a, r il vettore G-P e v il vettore velocità valutato in P, R è la distanza di P da a, r è il vettore posizione che congiunge baricentro e punto considerato, mentre v è il vettore velocità valutato in P. 60

Figura 2. 18 Visualizzazione 3D dell'operatore, il codice colore è utilizzato per rappresentare le tre matrici 3x3 che costituiscono i layers dell'operatore. 63

Figura 2. 19 Operatore in direzione $x1$ 64

Figura 2. 20 Operatore in direzione $x2$ 64

Figura 2. 21 Operatore in direzione $x3$ 64

Figura 2. 22 - Andamento dei valori di $\lambda 2$ per un paziente del gruppo controlli e identificazione del valore di ϑ, in rosso 68

Figura 3. 1 Grafico che mostra l'andamento dell'energia cinetica durante il ciclo cardiaco in un controllo sano (**blu)** e in un paziente AFD (**rosso**). 74

Figura 3. 2 A andamento di RKE e NRKE per un paziente AFD. B andamento di RKE e NRKE per un controllo..... 76

Figura 3. 3 Grafico che mostra l'andamento del tasso di dissipazione viscosa durante il ciclo cardiaco in un controllo (**blu)** e in un paziente affetto da sindrome di Anderson-Fabry (**rosso**). 79

Figura 3. 4 Grafico che mostra l'andamento di EL, in un paziente AFD, normalizzato rispetto al volume atriale, calcolato con due diversi metodi (modello Newtoniano e modello di Quemada. 80

Figura 3. 5 Andamento delle strutture vorticose, individuate tramite il metodo $\lambda 2$, durante il ciclo cardiaco. A, picco sistolico. B, picco diastolico. 83

Figura 3. 6 Calcolo del coefficiente di Lyapunov per le sezioni che presentavano il maggior volume di strutture vorticose durante gli istanti considerati. A, picco sistolico. B, picco diastolico. 84

Figura 3. 7 Mappa colore di WSS in un paziente AFD (A) e in un soggetto di controllo (B)..... 86

Figura 4. 1 Andamento dei WSS in un paziente AFD (A) e in un soggetto sano (B) durante il picco diastolico. 90

Indice delle tabelle

Tabella 2.1 Caratteristiche dei soggetti coinvolti nello studio, i dati sono rappresenti come media $\pm$ SD , nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrove. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p<0.05$. 36

Tabella 3. 1 Valori di energia cinetica normalizzati sul volume espresso in [ml] nelle due popolazioni analizzate. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrove. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. AFD, sindrome di Anderson Fabry; KE, energia cinetica; S, picco sistolico; E, picco dell'onda E; A, picco dell'onda A. 74

Tabella 3. 2 Valori di energia cinetica rotazionale normalizzati sul volume espresso in [ml] nelle due popolazioni analizzate. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrove. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. AFD, sindrome di Anderson Fabry; RKE, energia cinetica rotazionale; S, picco sistolico; E, picco dell'onda E; A, picco dell'onda A. 75

Tabella 3. 3 Valori di EL normalizzati sul volume espresso in [ml] nelle due popolazioni di studio, considerando il sangue come un fluido Newtoniano ($\mu = 3.7$ cP). ELS rappresenta il picco sistolico, ELE il primo picco diastolico. I dati sono espressi come media ± SD, in quanto distribuiti normalmente. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. ELS perdite viscose durante la sistole, ELD perdite viscose durante la diastole, $ELTOT$ perdite viscose durante l'intero ciclo cardiaco. 78

Tabella 3. 4 Valori di EL ed EL, normalizzati sul volume espresso in [ml], calcolati considerando la viscosità sanguigna costante e calcolandola con il modello di Quemada. I dati sono espressi come media ± SD, in quanto distribuiti normalmente. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. 79

Tabella 3. 5 Valori di volume coinvolto nelle strutture vorticose, espresso in [cm^3], calcolato tramite l'utilizzo del metodo $\lambda 2$. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrove. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. 81

Tabella 3. 6 Valori di volume coinvolto nelle strutture vorticose, espresso in [cm^3], calcolato tramite l'utilizzo del metodo Ω. I dati sono espressi come media ± SD, nel

caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrimenti. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$..... 81

Tabella 3. 7 Valori di volume coinvolto nelle strutture vorticose, espresso in [cm^3], calcolato tramite i metodi Ω e $\lambda 2$. I dati sono espressi come media ± SD, nel caso di distribuzione normale, e come mediana [range interquartile] altrimenti. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$..... 82

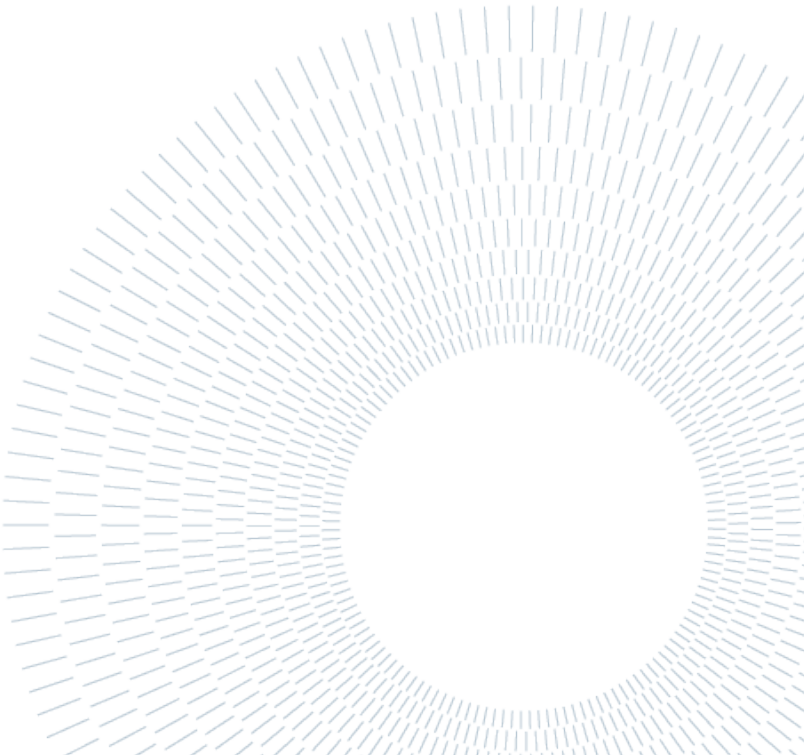
Tabella 3. 8 Valori di WSS, espresso in [Pa]. I dati sono espressi come media ± SD in quanto distribuiti normalmente. Le differenze sono considerate statisticamente significative per $p < 0.05$. S, picco sistolico; E primo picco diastolico. 85

Ringraziamenti

Ringrazio sinceramente tutte quelle persone che hanno contribuito, in un modo o nell'altro, alla stesura di questo progetto di tesi. Ringrazio Alessandra, per la pazienza e la disponibilità mostratemi durante questo percorso. Ringrazio il professor Votta, per avermi accettato come tesista e per avermi dato la possibilità di mettermi alla prova e di imparare molto durante questo progetto.

Ringrazio la mia famiglia, per il supporto datomi durante questi mesi di lavoro.

Ringrazio Matteo, collega e soprattutto amico, per il supporto, a volte morale, a volte ingegneristico e a volte da puro *nerd*.

Ringrazio Marta, ragazza fantastica che ho la fortuna di avere al mio fianco tutti i giorni, per avermi dato il sostegno e la forza quando più ne avevo bisogno.

Ringrazio infine me stesso, per essermi messo in gioco e per non aver mai perso la voglia di imparare durante lo svolgimento di questo progetto.