

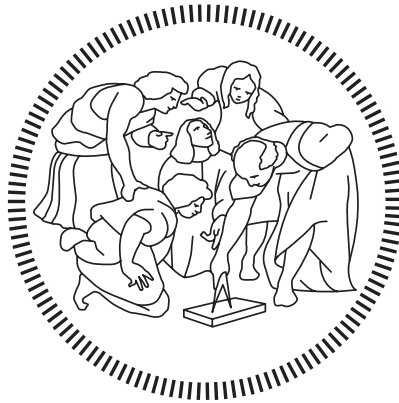
POLITECNICO DI MILANO

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE

Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria

Laurea Magistrale in:

Ingegneria Biomedica-Biomeccanica e Biomateriali



**Sviluppo, verifica e applicazione di nuove
soluzioni per la simulazione ad elementi finiti
della biomeccanica della valvola tricuspide a
partire da *imaging* clinico: verso una
modellazione più dettagliata di geometria,
microstruttura e biomeccanica valvolare**

Relatore:

Prof. Emiliano VOTTA

Tesi di laurea di:

Alessio AMICONE, 897781

Chiara DAZZI, 895928

Anno Accademico 2019 – 2020

Sommario

Introduzione

La valvola tricuspide (TV) si trova tra l'atrio e il ventricolo del cuore destro. La sua struttura complessa è composta da diverse sottostrutture: tre lembi (anteriore, posteriore, settale) vincolati ad un'annulus di supporto che sono collegati ai muscoli papillari attraverso un sistema di corde tendinee.

A lungo la TV è stata denominata “forgotten valve” [1] a causa della scarsa prevalenza delle sue patologie, rispetto alle valvole mitrale e aortica, e tipicamente secondarie alle malattie del cuore sinistro. Nell'ultimo decennio l'interesse nei confronti della TV e dei trattamenti associati è però cresciuto, grazie ad alcuni studi clinici [1][2] che ne hanno evidenziato la rilevanza in numerosi processi patologici e l'importanza del suo trattamento, congiuntamente a quello della malattia primaria, per migliorare l'esito funzionale a lungo termine.

Nella società occidentale, la forma più comune di disturbo che affligge la TV è il rigurgito tricuspide funzionale (FTR), secondario alla dilatazione dell'annulus e del ventricolo destro, a loro volta conseguenze di malattie del cuore sinistro. Il recente riconoscimento dell'impatto prodotto dalle patologie e dai trattamenti della TV, in concomitanza con lo sviluppo esponenziale delle terapie transcateretere per le valvole cardiache, ha generato un interesse crescente verso l'applicazione di trattamenti minimamente invasivi per la cura del FTR. In quest'ottica, è aumentato anche l'interesse per la comprensione della biomeccanica della TV in condizioni fisiologiche e patologiche e su come essa si modifichi a fronte di potenziali trattamenti.

In questo contesto, i modelli a elementi finiti (FE) rappresentano uno strumento affidabile ed efficace di analisi e, potenzialmente, di predizione di scenari clinicamente rilevanti. In letteratura sono presenti pochi modelli FE per la TV, una buona parte dei quali è stata sviluppata presso il Gruppo di Biomeccanica del Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria (DEIB) del Politecnico di Milano [3][4][5]. Tali modelli si basano su alcune assunzioni e ipotesi semplificative che impediscono una replica fedele del dato sperimentale

in termini di deformata della TV a fronte di carichi pressori e, quindi, del comportamento biomeccanico reale.

Nel presente lavoro di tesi, sono state proposte nuove soluzioni ad alcuni aspetti limitanti del modello FE ad oggi in uso presso il DEIB, con lo scopo di ottenere una maggiore aderenza alla geometria valvolare osservata da *imaging*, alla microstruttura dei tessuti che la compongono e una risposta meccanica di lembi e corde tendinee più verosimile.

Nello specifico, a partire dal modello FE della valvola tricuspidale affetta da FTR, ottenuto con un approccio preesistente [5] che sfrutta le informazioni anatomo-funzionali contenute nelle immagini ecocardiografiche, l'attenzione è stata rivolta a quattro aspetti, riguardanti il moto annulare da fine diastole a picco sistole, l'orientamento delle fibre di collagene nei lembi, il modello costitutivo adottato per le corde tendinee e il posizionamento dei muscoli papillari.

Materiali e Metodi

In una prima fase, è stato realizzato un modello FE della valvola a partire dalle immagini ecografiche di valvole tricuspидali affette da rigurgito, precedentemente acquisite durante una campagna sperimentale *in vitro* da Locatelli e Manini [5], utilizzando la procedura già in uso.

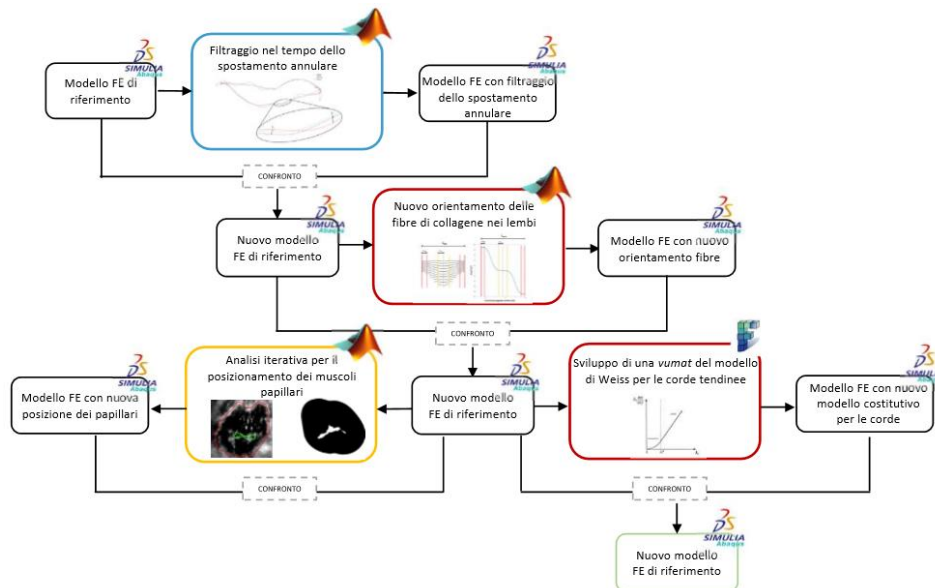


Figura 1 Flusso di lavoro seguito per la validazione delle nuove soluzioni proposte, a partire dal modello FE di riferimento. Il colore dei blocchi costitutivi sottolinea in quale fase del processo è stato avanzato il tentativo di miglioramento: Giallo = Modellazione della geometria 3D; Rosso = Modellazione delle proprietà meccaniche; Azzurro = Modello computazionale.

Successivamente, a partire da tale modello FE di riferimento, sono state applicate progressivamente le nuove soluzioni pensate per superarne gli aspetti critici, secondo il flusso di lavoro mostrato in *Figura 1*. Ad ogni passo di tale flusso è stata apportata una modifica, il cui effetto sulla biomeccanica simulata in ambiente ABAQUS/Explicit (Simulia, Dassault Systèmes, Providence, RI, USA) è stato quantificato tramite il confronto con i dati ottenuti in assenza della modifica stessa. Ad ogni passo, la modifica è stata inclusa nell'approccio modellistico se migliorava il realismo delle simulazioni.

Modello di riferimento - Per realizzare il modello FE di riferimento, in ogni istante temporale della sequenza ecocardiografica sono stati generati virtualmente due set di piani: 18 piani radiali passanti per un asse ortogonale al piano annulare collocato nel centro dell'orifizio, ruotati di 10° l'uno rispetto all'altro, e 20 piani assiali, perpendicolari allo stesso asse, nelle vicinanze dell'annulus.

Il tracciamento delle strutture sottovalvolari è stato eseguito manualmente dall'istante di fine diastole, definito come l'ultimo istante prima dell'inizio del transitorio di chiusura della TV, attraverso due *script* Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) dedicati ognuno ai due set di piani immagine. Nei piani radiali sono stati identificati l'annulus, il margine libero, i lembi, il muscolo papillare anteriore e un repere esterno presente durante i test in vitro da cui provenivano i dati; le commissure sono state identificate tramite l'analisi in un piano assiale.

La geometria 3D della TV è stata ricostruita nell'istante di fine diastole, istante in cui la valvola è soggetta ad una differenza di pressione nulla, dal momento che il modello deve partire da una configurazione scarica. La procedura, completamente automatizzata, è stata eseguita in ambiente Matlab. In particolare, le posizioni dei punti tracciati sulle immagini e corrispondenti ad annulus, margine libero e lembi sono state interpolate con delle *spline* cubiche. Le commissure sono state identificate ed ordinate in vista atriale grazie al repere esterno individuato sui piani radiali. La nuvola di punti così ottenuta è stata adoperata per la definizione di una *mesh* di elementi quadrangolari a 4 nodi in Gambit (ANSYS Inc. Canonsburg, Pennsylvania). Il sistema di corde tendinee e i muscoli papillari settale e posteriore, non visibili da *imaging*, sono stati modellizzati attraverso dei criteri basati principalmente sulle informazioni anatomiche.

Le proprietà meccaniche dei lembi e delle corde sono state assunte iperelastiche e modellizzate attraverso il modello di Holzapfel [6] per i primi e tramite una funzione di

energia polinomiale di secondo ordine per le seconde. I parametri costitutivi sono stati ottenuti dal *fitting* dei dati presenti in letteratura [7][8]. Per evitare la generazione di sforzi concentrati dovuti al trasferimento di carico dalle corde ai lembi sono stati introdotti degli elementi di rinforzo, caratterizzati da proprietà meccaniche elastiche lineari con rigidzze intermedie tra quelle dei lembi e quelle delle corde.

Per completare il modello computazionale, i lembi sono stati discretizzati tramite elementi *shell* S4 con spessore uniforme ricavato dalle misure sperimentali e le corde tendinee in elementi di tipo *truss* T3D2 con sezione adattata da Kong et al. [9]. Un carico pressorio trans-valvolare dipendente dal tempo, ottenuto dalla sessione sperimentale, è stato applicato alla superficie ventricolare dei lembi. Per quanto concerne le condizioni al contorno cinematiche, i nodi relativi ai muscoli papillari sono stati modellizzati come cerniere sferiche mentre la contrazione annulare da fine diastole a picco sistole è stata replicata ricavando gli spostamenti dell'annulus dai profili ricostruiti ad ogni istante.

Le nuove soluzioni - Il primo aspetto critico che è stato preso in considerazione riguarda l'andamento dello spostamento dei nodi annulari nel tempo, poiché è affetto da rumore e oscillazioni non naturali. La ragione risiede nel metodo di ricostruzione dei profili annulari nei vari istanti, poiché i nodi non sono inseguiti *frame by frame* ma vengono distribuiti su tali profili secondo alcune ipotesi semplificative. A tal proposito, si è scelto di filtrare nel tempo le tre componenti dello spostamento, per ogni nodo, ottenute come nel modello di riferimento, per poi impiegarle nella ricostruzione di nuovi profili annulari ad ogni istante. Il metodo di filtraggio è stato selezionato in seguito ad un'analisi di sensitività volta a individuare il filtro che permettesse lo smussamento delle irregolarità delle curve dello spostamento nodale e, al contempo, consentisse di preservare una coerenza con i profili ottenuti dalla segmentazione, tramite l'analisi dei seguenti parametri: (i) scostamento delle posizioni assunte dai nodi sui nuovi profili rispetto alle posizioni sui profili di partenza, (ii) variazione temporale della lunghezza normalizzata sul perimetro di ogni segmento compreso tra due nodi adiacenti, (iii) variazione, per ogni *frame*, del perimetro dei profili ottenuti a seguito del filtraggio e dell'area inclusa rispetto al riferimento. I filtri sottoposti all'analisi sono stati il filtro passa-basso *Butterworth* per diverse frequenze di taglio, un filtro a mediana mobile ed uno a media mobile ponderata Gaussiana.

Il secondo obiettivo di questo lavoro è stato quello di rendere più verosimile la microstruttura dei lembi, finora semplificata come una matrice rinforzata da fibre di collagene orientate

circonferenzialmente, cioè parallele all'annulus, ovunque sui lembi. Sulla base dei dati presenti in letteratura [10][11][12][13], è stata elaborata una distribuzione dell'orientamento delle fibre dipendente dalla posizione. Nello specifico, le fibre sono state disposte circonferenzialmente nella zona centrale di ogni lembo, per poi ruotare progressivamente man mano che si allontanano dal centro fino a raggiungere un orientamento ortogonale all'annulus nelle zone commissurali. La distribuzione degli angoli di rotazione delle fibre, rispetto alla direzione circonferenziale di partenza, è stata ottenuta attraverso una doppia sigmoide in funzione della coordinata angolare, i cui parametri sono stati ricavati in modo da rispettare l'architettura delle fibre presentata da Cochran [12]. Inoltre, nell'intorno delle inserzioni cordali, le fibre sono state allineate con la congiungente baricentro elemento-nodo di inserzione, in modo da preservare una continuità con le fibre delle corde tendinee. Infine, per evitare orientamenti discontinui tra elementi adiacenti, gli angoli sono stati raccordati tra le inserzioni e il resto del lembo attraverso una funzione sigmoide singola, personalizzata al fine di ottenere la transizione desiderata.

Il terzo punto affrontato in questo studio riguarda la modellazione della risposta meccanica delle corde tendinee. In generale, i modelli FE di TV presenti in letteratura adottano dei modelli costitutivi che non rispecchiano il comportamento reale delle corde poiché la rigidità aumenta indefinitamente (modello di Ogden) o, superata una certa soglia, inizia a diminuire (funzione di energia polinomiale di ordine 2). Al contrario, le curve sforzo-deformazione sperimentali mostrano che, superato il punto di transizione, la rigidità delle corde si mantiene costante dal momento che le fibre di collagene sono state tutte reclutate. In questo contesto è stato introdotto il modello costitutivo di Weiss [14], capace di tenere conto del fenomeno di reclutamento del collagene, attraverso lo sviluppo e l'implementazione di una nuova *vumat subroutine* in FORTRAN90 (NAG Fortran Builder 6.2). A tal proposito, a partire dalla funzione di energia di Weiss, è stata ricavata la soluzione analitica per elementi di tipo T3D2. Due gruppi di parametri costitutivi sono stati ricavati attraverso il *fitting* di due set di dati presenti in letteratura: i dati di Lim [7] per poter effettuare un confronto con il modello precedentemente adottato per le corde e i dati di Pokutta-Paskaleva [15] in quanto sono gli unici presenti in letteratura specifici per ogni tipologia di corda della TV. Prima di inserirla nel modello FE, la *vumat* è stata validata attraverso un *benchmark in silico*.

Infine, l'attenzione è stata rivolta verso un aspetto incerto che accomuna molti dei modelli

FE della TV, ovvero il posizionamento dei muscoli papillari. Nel modello di riferimento, il muscolo papillare anteriore (APM) è l'unico visibile dalle immagini, mentre il posteriore (PPM) e il settale (SPM) sono collocati sulla base di un criterio approssimativo dedotto dalla letteratura. Come conseguenza, in una vista atriale del modello i papillari sono molto lontani rispetto al centro dell'orifizio valvolare; questa caratteristica è stata identificata come possibile causa dell'incapacità dei modelli di replicare l'area di rigurgito osservabile dal dato sperimentale ottenuto *in vitro*. Dopo uno studio preliminare, volto a individuare a quale livello lungo la sua estensione longitudinale tracciare l'APM, è stata condotta un'analisi iterativa per il corretto posizionamento dei papillari settale e posteriore. L'analisi si è concentrata sulla coordinata radiale di PPM e SPM che, a partire dal riferimento, è stata progressivamente modificata fino al raggiungimento della congruenza tra la percentuale di area rigurgitante computata in uscita dalle simulazioni e quella calcolata a partire dal dato ecografico a picco sistole.

Risultati e discussione

In *Tabella 1* sono riportati gli acronimi delle principali configurazioni simulate e, per ognuna, le novità introdotte.

Tabella 1 Principali modelli FE simulati e novità introdotte in ciascuno.

Modello FE	Novità introdotte			
	Filtraggio temporale del moto annulare	Nuovo orientamento fibre	Modello costitutivo di Weiss per le corde	Analisi iterativa per il posizionamento dei papillari
HT5 HT11 HT12				
HT5 _{fit} HT11 _{fit} HT12 _{fit}	✓			
HT5 _{fibre} HT11 _{fibre} HT12 _{fibre}	✓	✓		
HT5 _{Weiss-L} HT11 _{Weiss-L} HT12 _{Weiss-L} HT5 _{Weiss-PP}	✓	✓	✓	
HT5 _{papPS-Op}	✓	✓		✓

Da un'analisi preliminare di sensitività, la dimensione caratteristica degli elementi della *mesh* è stata impostata pari a 0.4 mm.

Nuova modellazione del moto annulare - Per quanto riguarda il filtraggio temporale dello spostamento annulare, il miglior compromesso tra lo smussamento delle oscillazioni e l'aderenza ai profili ricostruiti da *imaging* è risultato il filtro *Butterworth* con frequenza di

taglio normalizzata pari a 0.7. I risultati delle simulazioni sono stati analizzati in termini di sforzi e deformazioni massimi principali agenti a livello annulare. Entrambi si sono ridotti leggermente, rispetto alla configurazione senza il filtraggio, per **HT11_{fil}**, mentre sono rimasti invariati per **HT5_{fil}**. Una differenza importante è stata invece osservata per quanto riguarda il valore di picco dello sforzo annulare per la valvola **HT12_{fil}**, poiché si è ridotto del 60% (da 724 kPa a 299 kPa) (**Figura 2**).

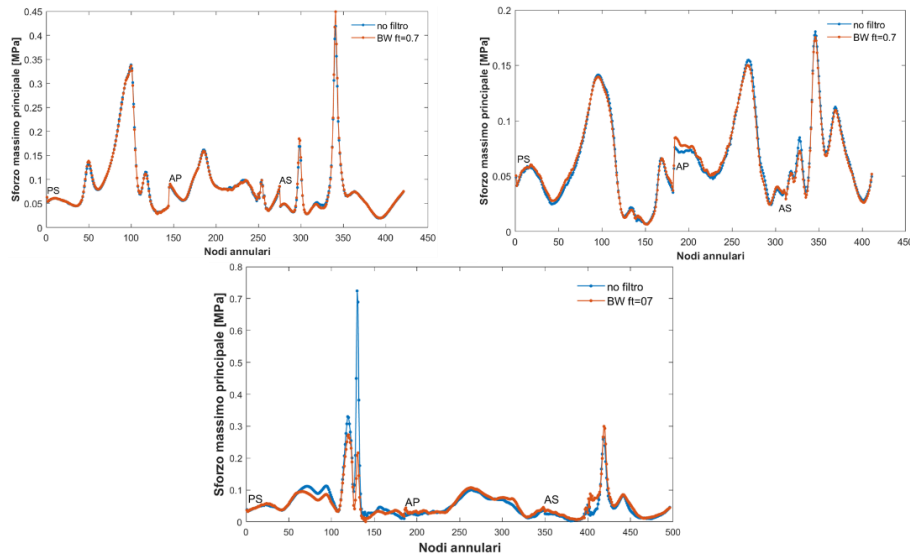


Figura 2 Andamento dello sforzo massimo principale in funzione della posizione annulare nelle due configurazioni: senza il filtraggio dello spostamento annulare e con il filtraggio mediante BW con frequenza di taglio normalizzata pari a 0.7. I diagrammi si riferiscono alle valvole HT5 (sinistra in alto), HT11 (destra in alto), HT12 (in basso). Le commissure indicate in figura sono: PS=postero-settale, AS=antero-settale, AP=antero-posteriore.

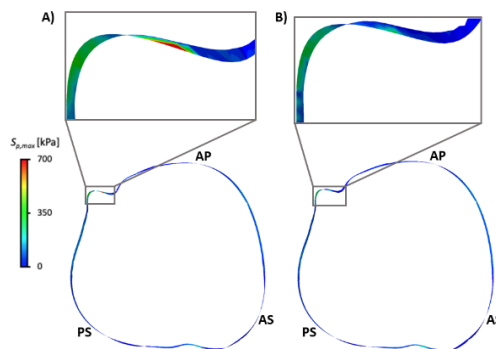


Figura 3 Mappa colore di $S_{p,max}$ per gli elementi che insistono sui nodi annulari in vista ventricolare a picco sistole, per le due configurazioni A) HT12 senza filtraggio; B) HT12_{fil}. Ingrandimento della regione in cui è presente l'errore di tracciamento. Le commissure indicate in figura sono: PS=postero-settale, AS=antero-settale, AP=antero-posteriore.

Il picco di sforzo è stato associato ad una zona del profilo con una evidente disomogeneità causata da un'impresione nel tracciamento (*Figura 3*). Quindi, sebbene non sia così aggressivo da ovviare ad errori di tracciamento, il filtro riesce comunque a generare un moto annulare cui è associata una distribuzione di sforzi più omogenea e verosimile.

Nuova modellazione della microstruttura dei lembi - I modelli FE con il nuovo orientamento delle fibre (*Figura 4*), sono stati analizzati sia in termini di deformata macroscopica che di sforzi e deformazioni agenti a livello dei lembi e delle corde.

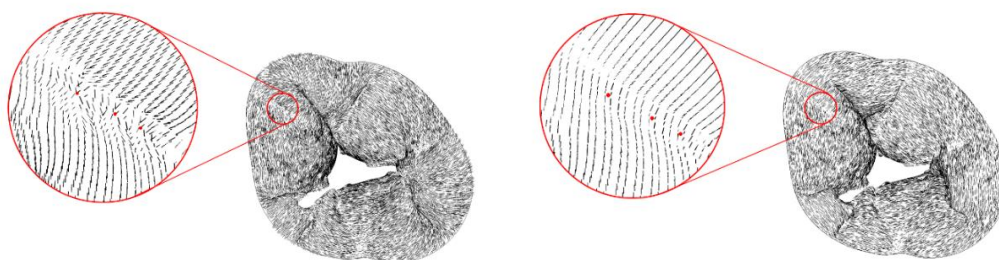


Figura 4 Vista atriale della valvola a picco sistole con nuovo orientamento delle fibre (sinistra) e vecchio orientamento delle fibre (destra). Zoom nell'intorno delle inserzioni, dove le fibre si dispongono a raggiera nel primo caso, mentre sono ancora disposte circonferenzialmente nel secondo. L'esempio in figura si riferisce alla valvola HT5.

Per tutte e tre le valvole si osserva un'aumentata rigidità longitudinale in corrispondenza delle commissure che porta queste ultime a distendersi meno verso il centro della valvola, agendo quindi maggiormente da perni per il movimento dei lembi. Ciò si riflette anche in una riduzione delle deformazioni locali in allungamento in direzione radiale e in accorciamento in direzione circonferenziale. Inoltre, il *bulging* nei lembi, non osservato sperimentalmente, risulta ridotto. Nelle corde, sforzi e deformazioni variano principalmente per quelle commissurali. A livello delle inserzioni i valori di picco degli sforzi massimi principali si riducono fino ad un massimo di -42% per **HT12**_{fibre}, dimostrando che il trasferimento di carico tra lembi e corde non genera più picchi di sforzo irrealistici.

Nuova modellazione delle proprietà meccaniche delle corde - Dopo aver confermato attraverso la simulazione di prova che la *vumat* implementasse correttamente il modello di Weiss per le corde, questo è stato introdotto nei modelli FE **HT5**_{Weiss-L}, **HT11**_{Weiss-L}, **HT12**_{Weiss-L}. Adattando il modello con gli stessi dati sperimentali usati in precedenza, non si sono riscontrate variazioni della risposta meccanica a livello dei lembi. Le corde, come atteso, mostrano una riduzione delle deformazioni massime principali, sia in termini di distribuzione che nel valore di picco (*Figura 5*), a parità dei valori di sforzo che restano

analoghi. Questo conferma che le corde ora sono più rigide per valori elevati di deformazione. Infatti, mentre con la funzione di energia polinomiale la rigidità delle corde tende a decrescere superato un certo valore, con Weiss la rigidità delle corde resta costante oltrepassato il punto di transizione. La riduzione delle deformazioni cordali comporta una diminuzione del *bulging* dei lembi, rendendo il comportamento biomeccanico dell'intera valvola più realistico.

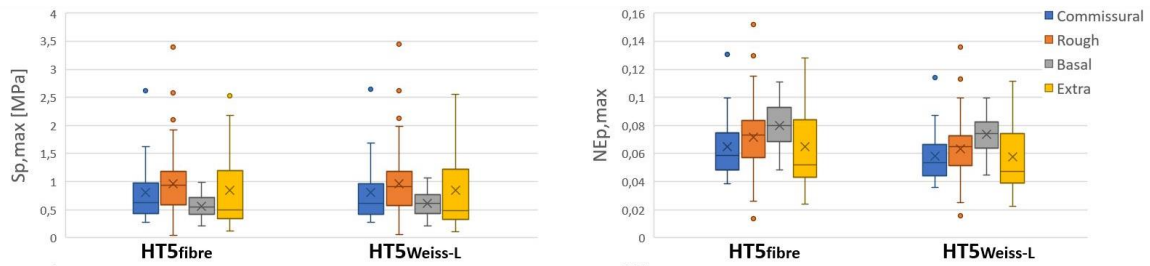


Figura 5 Distribuzione degli sforzi massimi principali (sinistra) e delle deformazioni massime principali (destra) per HT5Weiss-L e il riferimento (HT5fibres).

Ricavando i parametri costitutivi del modello dai dati sperimentali di Pokutta-Paskaleva [15], si ottiene una distribuzione di sforzi a livello dei lembi poco verosimile, che raggiunge un valore di picco pari a 18 MPa. In questo caso, infatti, le corde hanno una risposta molto più rigida; ciò è dovuto al fatto che Pokutta-Paskaleva e colleghi [15] hanno testato le corde tendinee ad una velocità di deformazione più elevata, ottenendo una risposta più rigida in virtù della loro viscoelasticità.

Nuovo posizionamento dei muscoli papillari – Lo studio sul posizionamento dei papillari è stato svolto a partire dal modello FE HT5fibres. Come previsto, se si avvicinano i papillari all'annulus si ha un aumento dell'area rigurgitante poiché le corde, riducendo la loro lunghezza, si irrigidiscono e promuovono il fenomeno di *tethering* che impedisce ai lembi di collabire. L'analisi iterativa ha raggiunto convergenza per un valore di traslazione radiale dei papillari SPM e PPM pari a -11.25 mm in direzione centro valvola, a sottolineare come l'approssimazione usata in precedenza fosse grossolana (Figura 6). Gli sforzi massimi principali nei lembi si riducono solo nell'intorno delle inserzioni, passando da 673 kPa a 557 kPa con una riduzione del -17.2%. Le deformazioni crescono in direzione sia circonferenziale sia annulus-margine libero, in accordo con l'aumentata coaptazione dei lembi. Per quanto riguarda le corde, sforzi e deformazioni massimi principali tendono a ridursi. La diminuzione dei carichi agenti a livello delle inserzioni e delle corde è imputabile al fatto che, avvicinando i papillari al centro della valvola, la direzione di trasmissione del

carico tra i lembi e le corde risulta maggiormente allineata con la congiungente annulus-papillari. Questo contribuisce ulteriormente a rendere più verosimile la trasmissione di carico tra le corde e i lembi, esaltando gli effetti che si erano ricercati applicando il nuovo orientamento alle fibre di collagene. Infatti, l'effetto di una modifica microstrutturale è limitato se nel complesso la geometria valvolare non è realistica. Agendo contemporaneamente sul fronte macroscopico e microscopico, gli esiti positivi delle due modifiche si amplificano, portando ad una maggiore aderenza al reale comportamento valvolare.

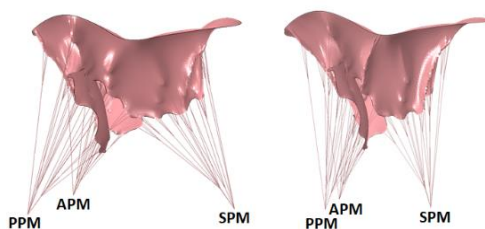


Figura 6 Vista laterale della valvola di riferimento (sinistra) e con la nuova posizione radiale per i papillari (destra) nell'istante di picco sistole. L'esempio in figura si riferisce alla valvola HT5.

Conclusioni e sviluppi futuri

Le nuove soluzioni sviluppate in questo lavoro di tesi, al fine di rendere più verosimile il comportamento biomeccanico del modello FE della TV, si sono rivelate capaci di apportare un miglioramento effettivo. Tuttavia, non sono esenti da alcune limitazioni.

Il filtraggio nel tempo dello spostamento dei nodi annulari ha consentito di ridurre le oscillazioni presenti nelle curve dello spostamento annulare e, allo stesso tempo, di uniformare sforzi e deformazioni annulari, principalmente nel caso di artefatti dovuti a imprecisioni nel tracciamento. Ciò mette in risalto uno dei limiti principali della metodologia in uso per la ricostruzione della geometria valvolare, ovvero che l'intera procedura è sensibile alle imprecisioni legate al tracciamento manuale, che peggiorano in caso di scarsa qualità delle immagini.

Il nuovo orientamento delle fibre nei lembi irrigidisce le zone commissurali come è lecito aspettarsi che accada nella realtà e rende meno problematico il trasferimento di carico tra le corde e i lembi. Tuttavia, agire su un aspetto microscopico come le fibre, lasciando inverosimile la macrostruttura, permette di ottenere gli effetti desiderati solo parzialmente. L'altro limite di questa procedura riguarda i dati di letteratura utilizzati per realizzare un

pattern di fibre ragionevole, in quanto riferiti a studi sulla valvola mitrale, a causa dell'assenza di lavori disponibili per la TV.

Il modello di Weiss [14] per le corde tendinee ha permesso di tenere conto in maniera più verosimile della risposta meccanica delle fibre di collagene che le compongono. Adattando il modello con i dati sperimentali di Pokutta-Paskaleva [15], ricavati con test di trazione a velocità di deformazione elevata, la risposta biomeccanica della valvola è risultata poco plausibile, in quanto le corde si sono rivelate estremamente rigide. Ciò sottolinea l'impatto che i protocolli di caratterizzazione meccanica dei tessuti hanno sui dati di sforzo e deformazione ottenibili e quindi sui risultati di modelli computazionali che li inglobano.

Collocando i muscoli papillari più internamente verso il centro della valvola, è possibile non solo riprodurre la chiusura valvolare osservata sperimentalmente, ma anche migliorare ulteriormente la trasmissione del carico tra le varie strutture valvolari. Un limite di questo approccio, oltre a tempi computazionali lunghi, nell'ordine di un paio di giorni, associati al metodo iterativo, risiede nella scarsa chiarezza dei piani immagine assiali elaborati per estrarre la percentuale di rigurgito rispetto alla quale ricercare la convergenza. Inoltre, lo studio è stato condotto assumendo le stesse condizioni per SPM e PPM. La soluzione definitiva al problema del posizionamento dei papillari è probabilmente quella di concepire delle modalità di acquisizione in cui siano chiaramente visibili tutti e tre nel tempo, ad esempio attraverso la sutura di oggetti radiopachi sulla testa degli stessi, oppure attraverso l'acquisizione di più viste e la loro coregistrazione.

Un ulteriore aspetto che potrebbe essere migliorato in futuro riguarda la corretta ricostruzione delle indentazioni presenti in corrispondenza delle commissure, ad esempio aumentando il numero di piani radiali generati nei pressi delle stesse.

Infine, più in generale, lo sviluppo naturale di questo lavoro di tesi è quello di impiegare il nuovo modello FE realizzato per l'analisi degli effetti biomeccanici di nuovi dispositivi e procedure chirurgiche.

Bibliografia

- [1] P.M. Shah e A.A. Raney, "*Tricuspid Valve Disease*", *Curr Probl Cardiol*, 33:47-84, 2008.

- [2] R. Schueler, C. Öztürk, J.M. Sinning, et al., “*Impact of baseline tricuspid regurgitation on long-term clinical outcomes and survival after interventional edge-to-edge repair for mitral regurgitation*”, *Clin Res Cardiol.*, 106(5):350-358, 2017.
- [3] M. Stevanella, E. Votta, M. Lemma, C. Antona, A. Redaelli, “*A Finite element modelling of the tricuspid valve: A preliminary study*”, *Med. Eng. Phys.*, 32: 1213–1223, 2010.
- [4] A. Aversa e E. Careddu, “*Image-based analysis of tricuspid valve biomechanics: towards a novel approach integrating in vitro 3D-echocardiography and finite element modelling*”, *Tesi Magistrale*, Politecnico di Milano, 2017.
- [5] G. Locatelli e C. Manini, “*Tricuspid Valve Finite Element Modeling based on 3D Ultrasound Imaging: Development of an Improved Method and Application to the Study of Papillary Muscle Approximation as a mean to treat Functional Tricuspid Regurgitation*”, *Tesi Magistrale*, Politecnico di Milano, 2017.
- [6] T.C. Gasser, R.W. Ogden e G.A. Holzapfel, “*Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientation*”, *J. R. Soc. Interface*, 3: 15-35, 2006.
- [7] K.O. Lim e D.R. Boughner, “*Mechanical properties of human mitral valve chordae tendineae: variation with size and strain rate*”, *Can J Physiol Pharmacol*, 53(3): 330-339, 1975.
- [8] K. Amini Khoiy and R. Amini, “*On the Biaxial Mechanical Response of Porcine Tricuspid Valve Leaflets*”, *J Biomech Eng*, 138(10): 104504, 2016.
- [9] F. Kong, T. Pham, C. Martin, et al., “*Finite Element Analysis of Tricuspid Valve Deformation from Multi-slice Computed Tomography Images*”, *Ann Biomed Eng*, 46(8): 1112-1127, 2018.
- [10] S.H. Alavi, A. Sinha, E. Steward, J.C. Milliken e A. Kheradvar, “*Load-dependent extracellular matrix organization in atrioventricular heart valves: differences and similarities*”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309(2): H276-H284, 2015.
- [11] L.T. Hudson, S.V. Jett, K.E. Kramer, et al., “*A Pilot Study on Linking Tissue Mechanics with Load-Dependent Collagen Microstructures in Porcine Tricuspid Valve Leaflets*”, *Bioengineering*, 7(2): 60, 2020.
- [12] R.P. Cochran, K.S. Kunzelman, C.J. Chuong, M.S Sacks e R.C. Eberhart, “*Nondestructive analysis of mitral valve collagen fiber orientation*”, *ASAIO Transactions*, 37(3): M447-8, 1991.
- [13] R.S. Madhurapantula, G. Krell, B. Morfin, R. Roy, K. Lister e J.P. Orgel, “*Advanced Methodology and Preliminary Measurements of Molecular and Mechanical Properties of Heart Valves under Dynamic Strain*”, *Int. J. Mol. Sci.*, 21: 763, 2020.
- [14] J. Weiss, “*A constitutive model and finite element representation for transversely isotropic soft tissues*”, *Ph.D. thesis*, The University of Utah, 1994.
- [15] A. Pokutta-Paskaleva, F. Sulejmani, M. DelRocini, W. Sun, “*Comparative mechanical, morphological, and microstructural characterization of porcine mitral and tricuspid leaflets and chordae tendineae*”, *Acta Biomater*, 85:241-252, 2019.

Abstract

Introduction

The tricuspid valve (TV) is located between the right atrium and the right ventricle. Its complex structure is composed of several sub-structures: three leaflets (anterior, posterior, and septal) attached to a supporting annulus and connected via chordae tendineae to the papillary muscles.

The TV has long been called “forgotten valve” [1] owing to the low prevalence of its pathologies, as compared to the mitral and aortic valves, and typically secondary to left heart diseases. In the last decade, the interest in the TV and associated treatments has grown, thanks to some clinical studies [1][2] that highlighted its relevance in a number of pathological states and the importance of its therapy, jointly to the primary affliction, to improve the long-term functional outcome.

In Western society functional tricuspid regurgitation (FTR) is the most common form of TV disease, secondary to dilation of the annulus and right ventricle, which in turn are consequences of left heart disorders. The recent recognition of the impact of TV pathologies and treatments, and the exponential development of transcatheter heart valve therapies, has generated an increasing interest in the application of minimally invasive treatments for FTR. In this perspective, the interest towards understanding TV biomechanics in physiological, pathological and post-treatment scenarios has increased.

In this context, finite element models (FE) represent a reliable and effective tool for analyzing and, potentially, predicting clinically relevant scenarios. Only few FE models for the TV are present in literature, a considerable proportion of which was developed by the Biomechanics Group at the Department of Electronics, Information and Bioengineering (DEIB) of Politecnico di Milano [3][4][5]. Such models, based on several assumptions and simplifying hypotheses, prevent a faithful replica of the experimental data and of the real biomechanical behaviour.

In the present work, new solutions to some of these limitations were designed, aiming to improve realism and accuracy as judged by the computed loaded configuration of the TV vs. the experimental evidence obtained from ultrasound imaging in an in vitro setting.

Specifically, starting from the FE model of the regurgitant TV, obtained with a pre-existing approach [5] which exploits the anatomic-functional information contained in echocardiographic images, the focus has turned towards four issues, concerning the annular motion from end-diastole to peak-systole, leaflets collagen fiber orientation, chordae tendineae constitutive modeling and papillary muscle positioning.

Materials and Methods

As a first step, starting from the echocardiographic images of regurgitant TVs previously acquired during an *in vitro* experimental campaign by Locatelli and Manini [5], the FE model of the TV was created through the pre-existing procedure employed by the Biomechanics Group at DEIB.

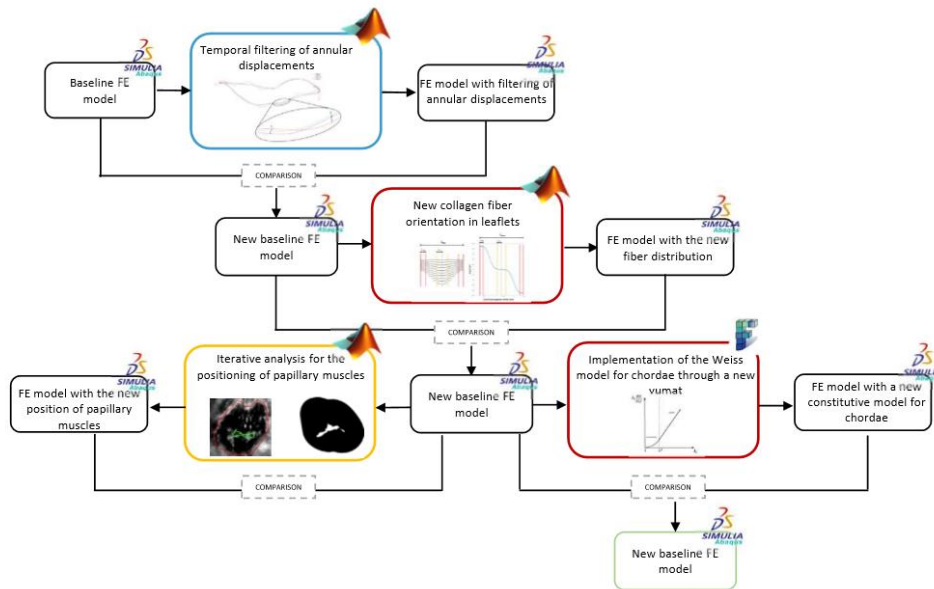


Figure 1 Workflow to examine the new proposals, beginning from the baseline FE model. The colour of the building blocks is related to the stage at which attempts of improvement were introduced: Yellow = 3D geometry modelling; Red = Mechanical properties modelling; Light blue = Computational model.

Starting from that baseline FE model, new solutions designed to overcome the critical issues were applied step-by-step following the pipeline represented in *Figure 1*. At each step, the effect of one new solution was tested by comparison of the results computed by the simulations run using ABAQUS/Explicit environment (Simulia, Dassault Systemes, Providence, RI, USA) prior to and after including it in the modelling strategy. The solution was actually included in the subsequent steps only if it improved the realism of the computed results.

Baseline modelling strategy - In order to generate the baseline FE model, two sets of image planes were virtually generated in each frame of the echocardiographic sequence: 18 radial planes, passing through an axis orthogonal to the tricuspid annular plane and set in the centre of the orifice, rotated by 10 degrees with respect to one another, and 20 axial planes, orthogonal to the same axis, nearby the annulus.

Through two Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) scripts, each one specific for one set of planes, the valvular sub-structures were traced manually in the end-diastolic frame, defined as the last time-point before TV transient closure. On radial planes, annulus, free margin, leaflets, anterior papillary muscle and one external landmark yielded by the in vitro setup were identified; commissures were positioned based on the analysis of one axial plane.

TV 3D geometry was reconstructed at the end-diastolic frame, when the transvalvular pressure can be considered negligible, through a fully automated process implemented in Matlab. In particular, the position of points traced on the image planes and corresponding to annulus, free margin and leaflets were interpolated with a cubic spline. Based on the atrial view, commissures were identified and ordered thanks to the reference point segmented on the radial planes. The 3D point-cloud describing TV leaflets was used to define a mesh of 4-node quadrangular elements via Gambit (ANSYS Inc. Canonsburg, Pennsylvania). TV chordae tendineae, and septal and posterior papillary muscles, which could not be detected by imaging data, were modelled through criteria mainly built on anatomical information.

Mechanical properties of leaflets and chordae tendineae were assumed hyperelastic and were modelled through the Holzapfel model [6] and through a second order polynomial strain energy function, respectively. The constitutive parameters were derived by fitting experimental data reported in literature [7][8]. Reinforcing elements were introduced in order to avoid the generation of unrealistic stress concentrations resulting from the load transfer between leaflets and chordae tendineae. Those elements were characterized by a linear elastic mechanical response and a stiffness value intermediate between that of TV leaflets and chordae.

The computational model was completed by defining the element types and prescribing the appropriate boundary conditions. Leaflets were discretized in S4 shell elements with a uniform thickness derived from experimental measurements; chordae tendineae were simplified through T3D2 truss elements characterized by a cross-sectional area adapted from

Kong et al. [9]. A time-dependent transvalvular pressure load, obtained during the experimental session, was imposed on the leaflets ventricular surface. Nodes representing papillary muscles were modelled as spherical hinges while the annular contraction was replicated by assigning nodal time-dependent displacements computed from the annular profiles reconstructed at each frame, from end-diastole to peak-systole.

The new solutions - The first limitation we tackled consisted in the unrealistically noisy time-dependent annular displacements yielded by the baseline approach. That result originated from the annular reconstruction process at each time-point. Indeed, nodes were not tracked frame by frame, but these were distributed along the profiles based on some simplifying hypotheses. Our solution consisted in filtering the three components of displacement for each node, obtained as in the reference model, and hence defining a new annular profile at each frame. The filtering method was selected after a sensitivity analysis with the aim of identifying the best compromise between the smoothing of the irregularities in nodal displacements and the consistency with the profiles obtained from the segmentation, by analysing the following parameters: (i) deviation of the position of nodes on the new profiles with respect to that on the initial profiles, (ii) temporal variation of the length, normalized along the perimeter, of each segment between two adjacent nodes, (iii) for each frame, change of perimeter and area enclosed by the post-filtering profiles as compared to the reference ones. In this analysis, we considered the low-pass Butterworth filter with several normalized cut-off frequencies, a moving median and a Gaussian-weighted moving average filters.

The second novel solution aimed to making leaflet microstructure more realistic. So far, leaflets were simplified as reinforced matrix with collagen fibers circumferentially oriented, i.e., parallel to the annulus, all over the leaflet extent. Based on published data [10][11][12][13], a new position-dependent pattern of fiber orientation was defined. Specifically, fibers were arranged circumferentially in the middle region of each leaflet, and gradually rotated as considering regions away from the middle region until becoming orthogonal to the annulus at the commissures. The space-dependent distribution of fiber orientation was generated through a double sigmoidal function of the angular position around the valve orifice. The parameters of the function were derived so as to reflect the fibers architecture presented in Cochran [12]. Moreover, at chordal insertions fibers were aligned with the direction of the line connecting the centroid of the elements to the closer

insertion point, so to impose continuity between leaflet fibers and chordal fibers. Then, to avoid discontinuities between adjacent elements, the angles of elements located between insertions and the rest of the leaflet were tuned through a single sigmoid, customized for the purpose of obtaining the desired transition.

The third issue tackled in this study concerns the modelling of the mechanical response of chordae tendineae. Typically, published FE models of the TV adopt constitutive models that cannot mimic the real behaviour of chordae: the associated stiffness either increases indefinitely (Ogden model) or decreases beyond a certain strain threshold (second order polynomial strain energy function). Conversely, experimental stress-strain curves shows that the stiffness of chordae tendineae remains constant after the transition point, because collagen fibers are totally recruited. In this context, the constitutive model of Weiss [14] was introduced owing to its capability to consider the collagen recruitment phenomenon. It was implemented in a new *vumat* subroutine implemented in FORTRAN90 (NAG Fortran Builder 6.2). On that note, the analytical solution for T3D2 elements was derived, beginning from the Weiss strain energy function. Two groups of constitutive parameters were identified by fitting two sets of experimental data from the literature: Lim [7], to make a comparison with the earlier model, and Pokutta-Paskaleva [16] since their data are the only ones available in literature which are specific for each type of TV chordae. The *vumat* was validated via an *in silico* benchmark prior to be included into the FE model.

Finally, the focus was on an issue shared by several TV FE models, namely the positioning of papillary muscles. In the baseline model, only the anterior papillary muscle (APM) was visible in the radial planes, whereas the posterior (PPM) and the septal (SPM) muscles were placed based on an approximate method derived from the literature. As a result, in an atrial view of the model, papillary muscles were located very far from the centre of the TV; this feature was identified as the potential cause hampering the model capability to replicated the regurgitant area observed in the *in vitro* setting where ultrasound images were acquired. Our solution consisted in setting an educated guess for the position of the PPM and SPM, which was iteratively adjusted by modifying the respective distances from the axis of the TV orifice so to minimize the aforementioned mismatch vs. experimental evidence at peak-systole.

Results and Discussions

Table 1 lists the names of the principal configurations simulated and the novelties introduced for each of them.

Table 1 Principal FE models simulated and novelties introduced in each of them.

FE Model	New solutions			
	Temporal filtering of annular motion	New fiber orientation	Weiss constitutive model for chordae	Iterative analysis for the positioning of papillary muscles
HT5				
HT11				
HT12				
HT5 _{fit}	✓			
HT11 _{fit}				
HT12 _{fit}				
HT5 _{fbre}	✓	✓		
HT11 _{fbre}				
HT12 _{fbre}				
HT5 _{Weiss-L}	✓	✓	✓	
HT11 _{Weiss-L}				
HT12 _{Weiss-L}				
HT5 _{Weiss-PP}				
HT5 _{pappS-Δp}	✓	✓		✓

Based on a preliminary sensitivity analysis, the characteristic dimension of the mesh elements was set to 0.4 mm.

New modelling of annular motion - Time-domain filtering of the annular displacement was optimal when performed through a *Butterworth* filter with 0.7 normalized cutoff frequency, leading to smoothing of oscillations while preserving consistency with the profiles reconstructed from imaging. The simulation results were analysed in terms of annular maximum principal stresses and strains. Both stresses and strains slightly decreased in **HT11_{fit}** as compared to the no filter configuration, while they remained unchanged in **HT5_{fit}**. A significant difference was observed in the peak value of the annular stress for **HT12_{fit}**, reduced by 60% (from 724 kPa to 299 kPa) (*Figure 2*).

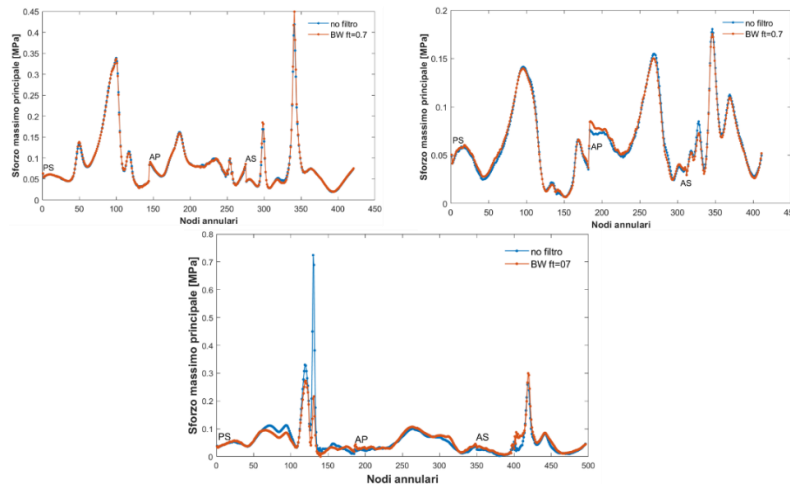


Figure 2 Maximum principal stress curve as function of the annular position in both configurations: no filter and Butterworth filter with normalized cutoff frequency of 0.7. The graphs refers to HT5 (top-left), HT11 (top-right), HT12 (bottom) valves. The commissures are: PS=postero-septal, AS=antero-septal, AP=antero-posterior.

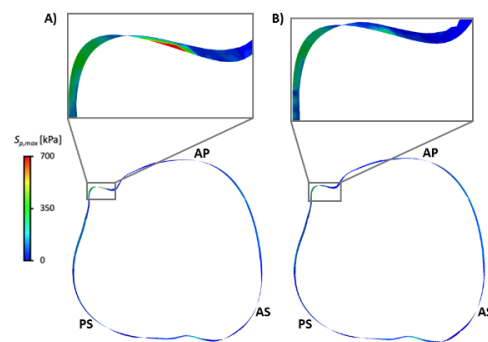


Figure 3 Ventricular view at peak-systole of $S_{p,max}$ distribution in those elements that include annular nodes, for the two simulated configurations: A) HT12 without filtering; B) HT12_{filt}. Zoom of the tracing error region. The commissures are: PS=postero-septal, AS=antero-septal, AP=antero-posterior.

The peak stress was associated with an evident local inhomogeneity caused by tracing inaccuracy (**Figure 3**). Despite being not aggressive so as to eliminate the effects of tracing errors, the filter yielded a more regular pattern of annular displacements and hence a more realistic and homogeneous stress distribution.

New modelling of leaflet microstructure - FE models with the new fiber orientation (**Figure 4**) were analysed in terms of both macroscopic deformation and stresses and strains of leaflets and chordae tendineae.

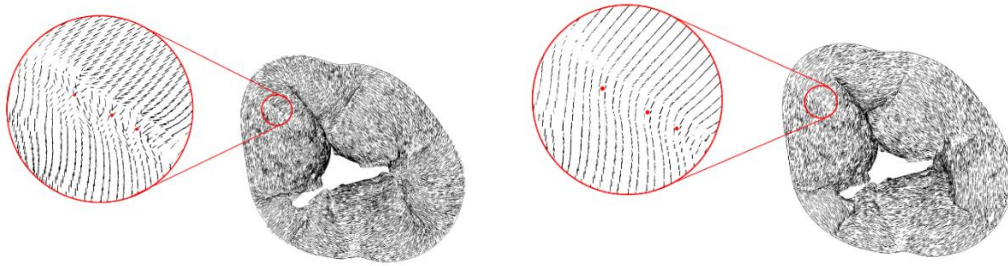


Figure 4 Atrial view of the valve with the new fiber orientation (left) and with the old fiber orientation (right) at peak systole. Zoom next to the chordae insertions, where fibers are arranged in a sunburst pattern on the left, and circumferentially on the right. This image refers to HT5 valve.

For all the three valves, we observed increased leaflet longitudinal stiffness at the commissures, which were less protruded towards the centre of the valve and clearly acted as pivots for leaflet movement. Consequently, higher values of stresses and strains were detected in the commissural chordae tendineae. This reflected also in the reduction in local radial elongation and circumferential shortening of leaflet commissural regions. In addition, the bulging effect of the leaflets appears lower. At chordal insertions, peak values of maximum principal stresses were reduced up to a maximum of -42% for the **HT12_{fibres}**, showing a more realistic load transfer from chordae to leaflets.

Novel modelling of chordae tendineae mechanical response - After benchmarking, the vumat that implements the Weiss model for the chordae tendineae was introduced in the FE models **HT5_{Weiss-L}**, **HT11_{Weiss-L}** e **HT12_{Weiss-L}**. When fitting the model to the experimental data previously adopted, there were not variations in the mechanical response for TV leaflets. The chordae tendineae, as expected, under the same stress values, showed a reduction in their maximum principal strains, both in terms of distribution and peak value (**Figure 5**). This result confirmed the enhanced stiffness of chordae tissue under large strain values. The reduction of strains in chordae induced a decrease in the leaflets bulging effect, by allowing for a more realistic behaviour of the whole valve.

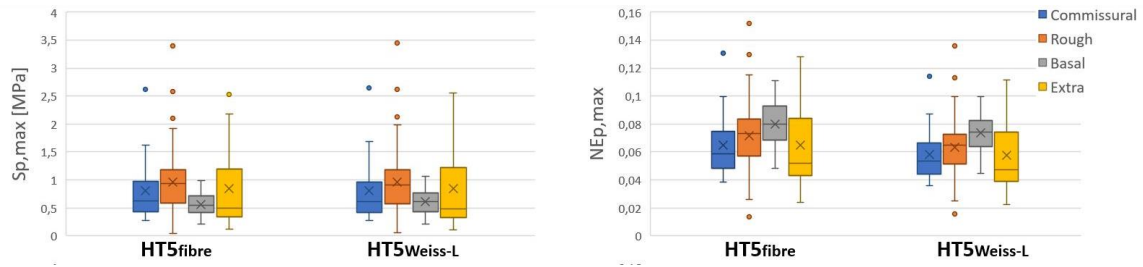


Figure 5 Maximum principal stress (left) and maximum principal strain (right) distribution for $HT5_{Weiss-L}$ and the reference configuration ($HT5_{fibre}$).

The constitutive model parameters derived from the data by Pokutta-Paskaleva [15] led to an unlikely stress distribution in the leaflets, with a peak value of 18 MPa. This result is consistent with the over stiff response reported in that study, which likely results from the higher strain rate imposed by the authors when testing chordae specimen and from the viscoelastic properties of chordae tissue.

New papillary muscles positioning - The study involving the positioning of papillary muscles was carried out starting with $HT5_{fibre}$ FE model. As expected, as the papillary muscles approached the annulus, regurgitant area got larger because the chordae, reducing their initial length, became stiffer and promoted tethering phenomenon.

The iterative position adjustment reached convergence for an inward radial translation by -11.25 mm of both the SPM and PPM (**Figure 6**). The leaflets maximum principal stresses were reduced only at the insertions zone, decreasing from 673 kPa to 557 kPa (-17.2%). Leaflet strain values increased both in the direction parallel and perpendicular to the annulus, in agreement with the increased coaptation of the leaflets. Maximum principal stresses and strains of the chordae tendineae were reduced. Lower tensions values found both near the insertions and at the chordae were a consequence of the fact that, since the papillary muscles were closer to the centre of the valve, the load transfer direction between leaflets and chordae was more aligned with the line connecting the annulus to the papillary muscles. This helped to further increase the realism of the load transfer between chordae and leaflets, emphasizing the effects that were looked for with the new collagen fiber orientation. Indeed, the effects of a microstructural change is limited if the overall geometry of the valve is not realistic. However, by acting both on macroscopic and microscopic aspects, the positive implications of the two changes add up, leading to an increasing adherence to the real valve behaviour.

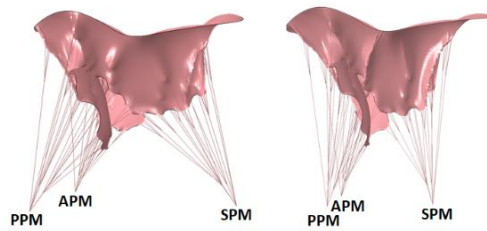


Figure 6 Lateral view of the reference valve (left) and with the new radial position of PPM and SPM (right) at peak systole. This image refers to HT5 valve.

Conclusions and future developments

The new solutions developed in this work, aiming to make the mechanical behaviour of the FE model of the TV more realistic, proved an actual improvement. However, some limitations were present.

The time-domain filtering of nodal annular displacements allowed to reduce time oscillations in the annular displacements and to greatly reduce strain and stress artifacts in the annular region, but the effects of major inaccuracies in the original annular tracing could not be compensated for. This highlights one of the main limitations of the method used to reconstruct the valve geometry, that is the high dependency on the quality of the tracing procedure, largely associated with the poor quality of the imaging data.

The new leaflets fiber orientation helped to increase the stiffness in the commissural zones, in a more realistic way. Moreover, the new fiber arrangement made the load transfer from chordae to leaflets easier. However, the adjustment of a microscopic feature, as the fibers, in the framework of an unrealistic macrostructure, allowed to obtain the desired results only partially. Another limitation involving this procedure was linked to the literature data used to generate a reasonable fiber pattern, because those were referred to the mitral valve, due to lack of TV studies.

The Weiss model [14] prescribed to chordae tendineae allowed for a realistic mechanical response of their component collagen fibers. However, by adapting the model through the experimental data acquired by Pokutta-Paskaleva [15], the biomechanical response of the valve was hardly plausible since the chordae proved to be very stiff, owing to the higher deformation rate imposed during the tensile tests. These results highlight the relevance of the experimental setting adopted when obtaining data that are subsequently used to feed the numerical models.

Due to the final position of the papillary muscles, closer to the centre of the valve, the correct valve closure observed experimentally was reproduced. Moreover, the load transfer among different TV structures was further improved. The limitation of this approach was twofold. First, the iterative approach was computationally expensive; results were sensitive to poor quality of the axial image planes used as term of comparison when adjusting papillary muscle position. In addition, the present analysis was performed by assuming the same configurations for the SPM and PPM. The final solution to the problem concerning the positioning of papillary muscles is likely to conceive new methods of acquisition enabling the clear visualization of the three papillary muscles over time, e.g., the suturing of radiopaque items on their heads or the use of multiple acquisitions to be co-registered off-line.

Another issue that could be considered in the next future involves the accurate reconstruction of the indentations at the commissures. A viable solution could be to increase the number of radial planes generated nearby the commissures.

Lastly, more generally, the natural development of this Master thesis is to employ the new FE model to study the biomechanical effects of new devices and surgical procedures, by acting minimally on the simulation set-up.

References

- [1] P.M. Shah e A.A. Raney, “*Tricuspid Valve Disease*”, *Curr Probl Cardiol*, 33:47-84, 2008.
- [2] R. Schueler, C. Öztürk, J.M. Sinning, et al., “*Impact of baseline tricuspid regurgitation on long-term clinical outcomes and survival after interventional edge-to-edge repair for mitral regurgitation*”, *Clin Res Cardiol.*, 106(5):350-358, 2017.
- [3] M. Stevanella, E. Votta, M. Lemma, C. Antona, A. Redaelli, “*A Finite element modelling of the tricuspid valve: A preliminary study*”, *Med. Eng. Phys*, 32: 1213–1223, 2010.
- [4] A. Aversa e E. Careddu, “*Image-based analysis of tricuspid valve biomechanics: towards a novel approach integrating in vitro 3D-echocardiography and finite element modelling*”, *Tesi Magistrale*, Politecnico di Milano, 2017.
- [5] G. Locatelli e C. Manini, “*Tricuspid Valve Finite Element Modeling based on 3D Ultrasound Imaging: Development of an Improved Method and Application to the Study of Papillary Muscle Approximation as a mean to treat Functional Tricuspid Regurgitation*”, *Tesi Magistrale*, Politecnico di Milano, 2017.

- [6] T.C. Gasser, R.W. Ogden e G.A. Holzapfel, “*Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientation*”, J. R. Soc. Interface, 3: 15-35, 2006.
- [7] K.O. Lim e D.R. Boughner, “*Mechanical properties of human mitral valve chordae tendineae: variation with size and strain rate*”, Can J Physiol Pharmacol, 53(3): 330-339, 1975.
- [8] K. Amini Khoiy and R. Amini, “*On the Biaxial Mechanical Response of Porcine Tricuspid Valve Leaflets*”, J Biomech Eng, 138(10): 104504, 2016.
- [9] F. Kong, T. Pham, C. Martin, et al., “*Finite Element Analysis of Tricuspid Valve Deformation from Multi-slice Computed Tomography Images*”, Ann Biomed Eng, 46(8): 1112-1127, 2018.
- [10] S.H. Alavi, A. Sinha, E. Steward, J.C. Milliken e A. Kheradvar, “*Load-dependent extracellular matrix organization in atrioventricular heart valves: differences and similarities*”, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 309(2): H276-H284, 2015.
- [11] L.T. Hudson, S.V. Jett, K.E. Kramer, et al., “*A Pilot Study on Linking Tissue Mechanics with Load-Dependent Collagen Microstructures in Porcine Tricuspid Valve Leaflets*”, Bioengineering, 7(2): 60, 2020.
- [12] R.P. Cochran, K.S. Kunzelman, C.J. Chuong, M.S Sacks e R.C. Eberhart, “*Nondestructive analysis of mitral valve collagen fiber orientation*”, ASAIO Transactions, 37(3): M447-8, 1991.
- [13] R.S. Madhurapantula, G. Krell, B. Morfin, R. Roy, K. Lister e J.P. Orgel, “*Advanced Methodology and Preliminary Measurements of Molecular and Mechanical Properties of Heart Valves under Dynamic Strain*”, Int. J. Mol. Sci., 21: 763, 2020.
- [14] J. Weiss, “*A constitutive model and finite element representation for transversely isotropic soft tissues*”, Ph.D. thesis, The University of Utah, 1994.
- [15] A. Pokutta-Paskaleva, F. Sulejmani, M. DelRocini, W. Sun, “*Comparative mechanical, morphological, and microstructural characterization of porcine mitral and tricuspid leaflets and chordae tendineae*”, Acta Biomater, 85:241-252, 2019.

Indice

Sommario	1
Abstract.....	13
1. Anatomia e fisiopatologia.....	27
1.1 Il cuore	27
1.2 La valvola tricuspide.....	30
1.2.1 L'annulus.....	31
1.2.2 I lembi	34
1.2.3 Le corde tendinee	38
1.2.4 I muscoli papillari.....	40
1.2 Patologie	41
1.2.1 Stenosi tricuspide	42
1.2.2 Rigurgito tricuspide.....	42
2. Stato dell'arte e Scopo della tesi.....	46
2.1 Introduzione	46
2.2 Modellazione della geometria della valvola tricuspide	47
2.3 Modellazione delle proprietà meccaniche dei tessuti della valvola tricuspide	52
2.3.1 Lembi	52
2.3.2 Corde tendinee.....	58
2.4 Modelli computazionali della valvola tricuspide.....	61
2.5 Scopo della tesi	65
3. Materiali e Metodi	68
3.1 Introduzione	68
3.2 Modello FE di riferimento della valvola tricuspide.....	71
3.2.1 Modellazione della geometria 3D	72

3.2.2 Modellazione delle proprietà meccaniche dei tessuti.....	79
3.2.3 Modello computazionale	80
3.3 Filtraggio nel tempo dello spostamento annulare	83
3.4 Orientamento delle fibre di collagene nei lembi.....	90
3.5 Sviluppo e implementazione di una <i>vumat subroutine</i> del modello di Weiss per le corde tendinee	95
3.6 Studio iterativo per il posizionamento dei muscoli papillari	100
4. Risultati e discussione	104
4.1 Introduzione	104
4.2 Analisi di sensitività della <i>mesh</i>	106
4.3 Moto annulare	107
4.3.1 Analisi di sensitività preliminare.....	107
4.3.2 Simulazione della biomeccanica valvolare	111
4.4 <i>Pattern</i> delle fibre nei lembi	115
4.4.1 Effetti della microstruttura sulla deformata macroscopica a picco sistole.....	115
4.4.2 Analisi della biomeccanica di lembi e corde.....	117
4.5 Modello costitutivo di Weiss per le corde tendinee.....	121
4.5.1 <i>Fitting</i> del modello costitutivo con Lim.....	121
4.5.2 <i>Fitting</i> del modello costitutivo con Pokutta-Paskaleva.....	122
4.5.3 Validazione della <i>vumat</i>	124
4.5.4 Effetti sulla biomeccanica valvolare	125
4.6 Posizionamento dei muscoli papillari	129
4.6.1 Studio preliminare sull'altezza dei papillari.....	129
4.6.2 Analisi della posizione radiale dei papillari	129
5. Conclusioni e sviluppi futuri	133
Bibliografia.....	137

1. Anatomia e fisiopatologia

1.1 Il cuore

Il cuore è un organo muscolare localizzato nel petto tra i due polmoni, in un compartimento conosciuto come mediastino medio, la cui funzione principale è quella di pompare il sangue attraverso l'intera circolazione. Il cuore è contenuto in un "sacco" a doppia parete chiamato pericardio, lubrificato attraverso un fluido che previene l'attrito tra il cuore e il pericardio stesso durante il ciclo cardiaco [1]. La parete del cuore è composta da tre strati: l'epicardio viscerale in superficie; il miocardio, che è lo strato che effettivamente si contrae, nel mezzo; e più internamente dall'endocardio [2].

Il cuore è diviso in quattro camere, due atri e due ventricoli: l'atrio sinistro (LA) e l'atrio destro (RA) sono localizzati appena sopra il ventricolo sinistro (LV) e il ventricolo destro (RV). Queste sono organizzate in due pompe atrio-ventricolari indipendenti, separate da una parete chiamata setto, ma messe in comunicazione attraverso le valvole (*Figura 1.1*).

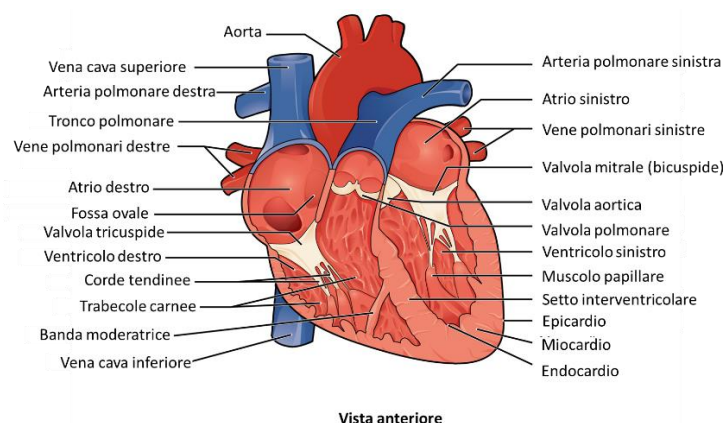


Figura 1.1 Struttura interna del cuore, adattata da [3]. Questa sezione longitudinale anteriore del cuore mostra le quattro camere, i vasi principali (vena cava superiore ed inferiore, e il tronco polmonare per il cuore destro; vene polmonari e aorta per il cuore sinistro), e le quattro valvole.

Le valvole si trovano nella così detta “base” del cuore, la quale è un piano fittizio che rappresenta il taglio ideale per visualizzare le quattro valvole (*Figura 1.2*). La base del cuore è attraversata dallo “scheletro” cardiaco, una struttura fibrosa di tessuto connettivo contenente gli annulus delle quattro valvole, che si estende all’origine dell’aorta e dell’arteria polmonare. L’anello aortico si trova in posizione centrale mentre gli annulus delle altre valvole si attaccano a questo. Lo scheletro fibroso resta pressoché stazionario durante la contrazione del cuore. Oltre ad ancorare le quattro valvole al cuore, lo scopo di questa struttura è di fornire un aggancio e un isolamento elettrico per il miocardio di atri e ventricoli [2].

Le valvole permettono al sangue di scorrere in una sola direzione, sia dagli atri ai ventricoli grazie alle valvole atrioventricolari (AV), che dai ventricoli alle grandi arterie attraverso le valvole semilunari (SL). Le due valvole AV (chiamate mitrale e tricuspide per il cuore sinistro e destro rispettivamente) presentano analogie nelle loro strutture essendo composte da lembi e più spesse, mentre le due valvole SL (chiamate aortica e polmonare per il cuore sinistro e destro rispettivamente) sono costituite da cuspidi. Nonostante queste analogie, ogni valvola possiede delle caratteristiche specifiche per ottimizzare la propria funzione durante il ciclo cardiaco [4] [5].

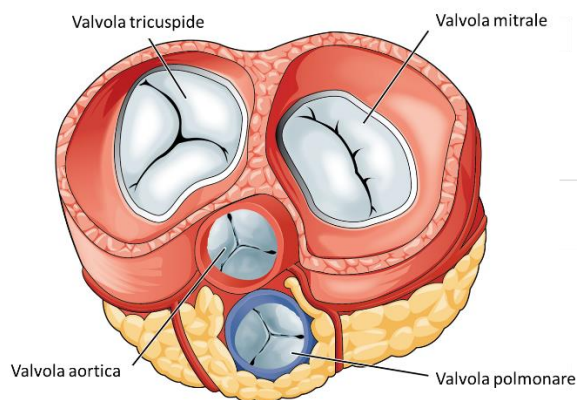


Figura 1.2 Il piano valvolare [3].

Il ciclo cardiaco è caratterizzato da eventi elettrici e meccanici, durante un periodo approssimativo di 0.8 s per una frequenza cardiaca di 75 battiti/minuto. Gli eventi elettrici danno il via al ciclo cardiaco, attraverso un’onda di depolarizzazione elettrica originata dalle cellule *pacemaker* del nodo senoatriale (SA). Gli eventi meccanici consistono in una

successione di contrazione e rilassamento per entrambi gli atri e i ventricoli, definiti rispettivamente come sistole e diastole.

Questi eventi possono essere illustrati attraverso il diagramma di Wiggers (*Figura 1.3*) che mostra la suddivisione del ciclo cardiaco in sette fasi. Per convenzione il ciclo inizia con la sistole ventricolare [6]:

- **Contrazione ventricolare isovolumetrica:** i ventricoli si contraggono isovolumicamente poiché le quattro valvole sono chiuse, e la pressione intraventricolare cresce rapidamente.
- **Efflusso ventricolare rapido:** le valvole SL si aprono quando la pressione intraventricolare supera quelle delle arterie e il sangue viene espulso rapidamente. La pressione nei ventricoli e nelle rispettive arterie raggiunge il suo valore di picco, 120 mmHg nel ventricolo sinistro e 25 mmHg in quello destro.
- **Efflusso ventricolare lento:** una volta che la pressione ha raggiunto il valore di picco, l'espulsione del sangue rallenta dal momento che i ventricoli cominciano a rilassarsi. Durante questa fase il sangue inizia a riempire gli atri.
- **Rilassamento ventricolare isovolumetrico:** la conseguenza del rilassamento ventricolare è il crollo improvviso della pressione nei ventricoli e delle relative arterie con la conseguente chiusura delle valvole SL. Tutte le valvole sono chiuse, analogamente alla fase di contrazione isovolumetrica.
- **Riempimento ventricolare rapido:** quando la pressione intraventricolare scende al di sotto di quella atriale, le valvole AV si aprono consentendo il passaggio rapido e passivo del sangue nei ventricoli. In questo stadio, le pressioni negli atri e nei ventricoli decadono insieme, nonostante la pressione atriale rimanga leggermente superiore di quella ventricolare.
- **Riempimento ventricolare lento (diastasi):** il riempimento ventricolare è estremamente lento e le pressioni crescono a malapena sia negli atri che nei ventricoli.
- **Sistole atriale:** gli atri si contraggono e spingono il sangue nei ventricoli terminando la diastole ventricolare.

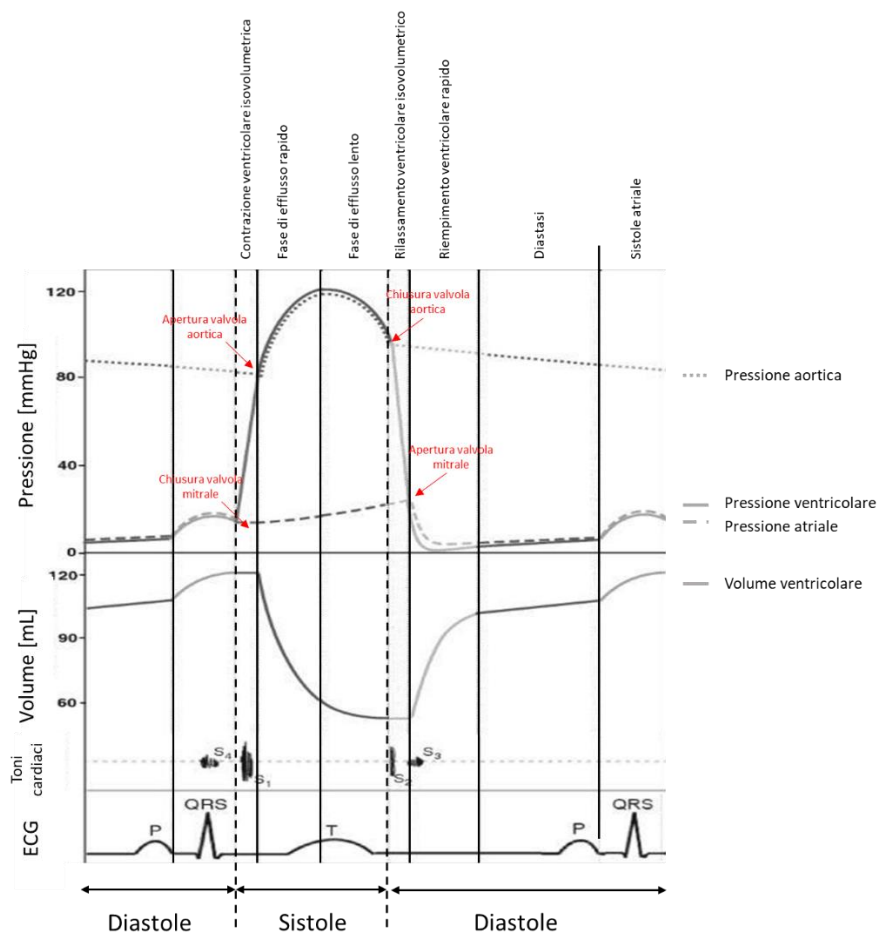


Figure 1.3 Diagramma di Wiggers adattato da [6]: a partire dall'alto, sono rappresentate le pressioni, i volumi, i toni cardiaci e l'ECG che si verificano durante il ciclo cardiaco della sistole ventricolare sinistra.

1.2 La valvola tricuspide

La valvola tricuspide (TV) si colloca tra l'atrio destro (RA) e il ventricolo destro (RV), nel così detto orifizio atrioventricolare. L'apertura e la chiusura della TV sono guidate dalle differenze di pressione atrioventricolare: queste permettono al sangue di passare dall'atrio destro al ventricolo destro durante la diastole ventricolare destra, e di evitare che il sangue torni indietro verso l'atrio durante la contrazione ventricolare destra.

Rispetto alle altre valvole cardiache, la TV è la più anteriore e apicale ed è costituita dall'orifizio di dimensioni maggiori, con un'area fisiologica media di 7-9 cm². A causa dell'estensione del suo orifizio e della piccola differenza di pressione tra RA e RV, le

velocità di picco nella diastole attraverso la TV sono comunemente inferiori a 1 m/s con gradienti di pressione medi minori di 2 mmHg [7].

La TV è una struttura dinamica complessa le cui funzioni dipendono dalla coordinazione dei suoi componenti (*Figura 1.4*): tre lembi (anteriore, posteriore, settale) ancorati ad un annulus di sostegno e collegati ai muscoli papillari corrispondenti tramite le corde tendinee [8].

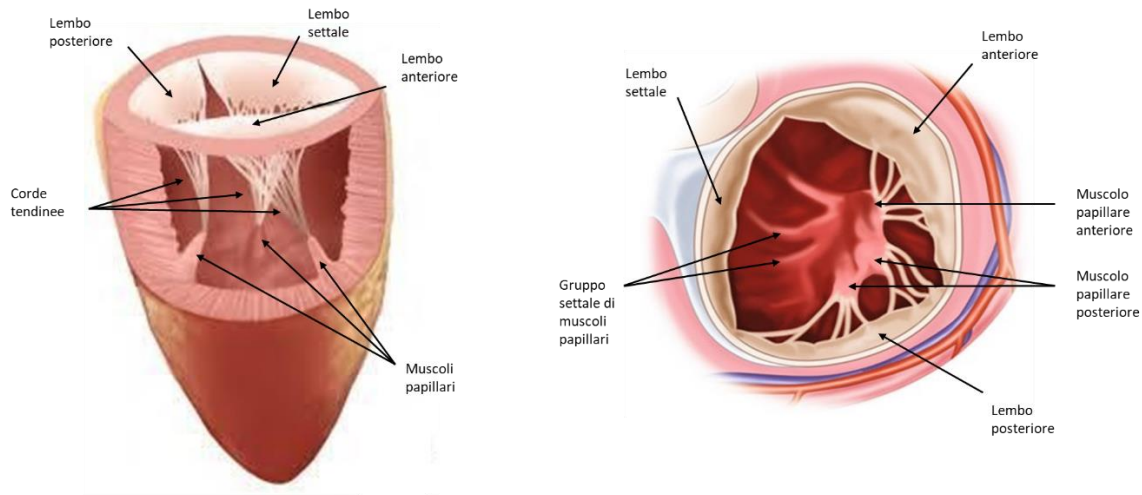


Figura 1.4 Rappresentazione del complesso della TV: (a) sezione longitudinale del ventricolo destro, adattata da [9], con l'annulus, i lembi (anteriore, posteriore, settale), le corde tendinee e i muscoli papillari; (b) vista atriale della TV con i muscoli papillari che supportano i lembi corrispondenti, adattata da [10].

1.2.1 L'annulus

L'annulus tricuspideale (TA) non è una struttura anatomica facilmente distinguibile ma è comunemente definito come l'anello fibromuscolare che circonda la giunzione atrioventricolare destra.

L'annulus ha una forma a D composta da due porzioni differenti: un segmento a forma di C più lungo, corrispondente alla parete libera del cuore destro; e un segmento più corto, relativamente dritto, associato al lembo settale e al setto ventricolare [7] (*Figura 1.5 A*). Il diametro anteroposteriore (AP) ha una lunghezza media in sistole pari a 37 mm e una lunghezza media in diastole pari a 39 mm; il diametro mediosettale (SP) ha una dimensione media sistolica e diastolica rispettivamente di 33 mm e 36 mm [11]. Inoltre, il TA sano è una struttura non planare la cui geometria cambia notevolmente durante il ciclo cardiaco. I segmenti annulari posteroseptale (PS) e anterolaterale (AL) sono più vicini all'apice del

ventricolo destro, mostrando un minimo per il segmento PS in corrispondenza del seno coronarico; i segmenti anteroseptale (AS) e posterolaterale (PL) sono più alti e più vicini all'atrio destro (*Figura 1.5 B*) [12].

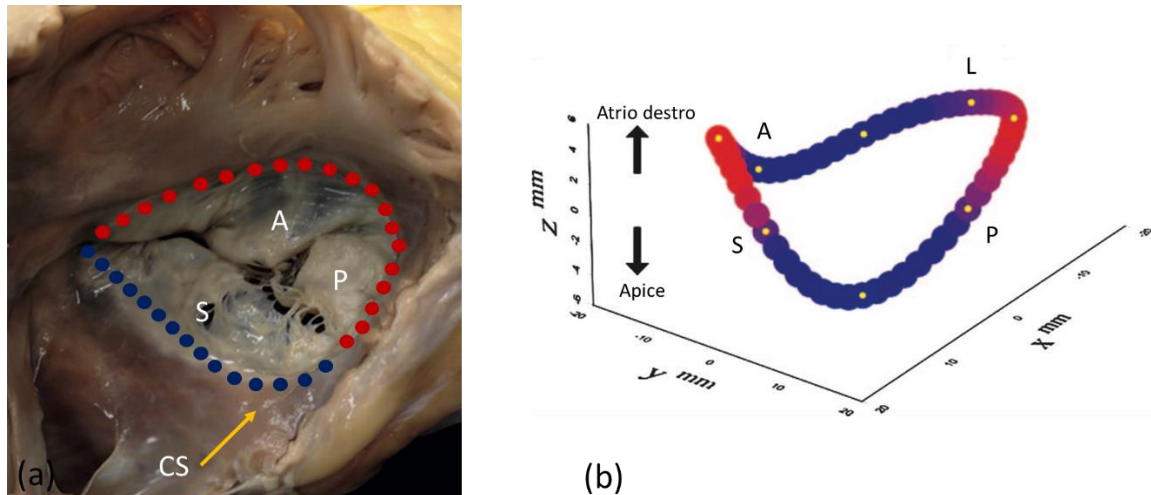


Figura 1.5 (a) Vista atriale di TA che mostra la tipica forma a D (setto=punti blu, parete libera=punti rossi) dell'annulus, adattata da [7]. CS = seno coronarico; (b) ricostruzione della forma fisiologica di TA nell'istante di area minima [13]. A indica anteriore; L, laterale; P, posteriore; S, settale.

Nonostante il termine annulus implichi la presenza di una struttura fibrosa ben definita, lo studio di Messer et al. [14], condotto su dodici cuori umani normali da cadavere, ha dimostrato che in realtà esiste solo una scarsa quota di tessuto fibroso in corrispondenza del setto, mentre il segmento in corrispondenza della parete libera (a forma di C) è una struttura flessibile, composta prevalentemente da vasi coronarici e tessuto adiposo, nella quale si inseriscono dei ponti del muscolo ventricolare a formare il supporto strutturale di questa regione.

L'annulus tricuspide è una struttura dinamica, che subisce variazioni significative della sua geometria durante il ciclo cardiaco. In particolare, l'area annulare (*Figura 1.6 a*) diminuisce rapidamente dopo l'inizio della sistole per poi invertire la rotta a metà sistole in modo da tornare, a fine sistole (ES), ai valori di fine diastole (ED). Durante la diastole, l'area tricuspide continua ad aumentare raggiungendo il valore massimo intorno a metà diastole, prima di intraprendere la discesa verso il valore di ED. L'andamento del perimetro annulare (*Figura 1.6 b*) è qualitativamente analogo. Al contrario, l'altezza annulare (*Figura 1.6 c*) aumenta a partire da ED fino a un terzo della diastole prima di diminuire e rimanere

relativamente costante per la seconda metà della diastole. L'eccentricità annulare (*Figura 1.6 d*) subisce la variazione più marcata: dopo un breve calo subito dopo ED, l'eccentricità aumenta rapidamente e l'annulus diventa più ellittico fino a ES; dopodiché, scende con un tasso quasi costante fino ai valori di ED, quando l'annulus recupera la forma circolare [15].

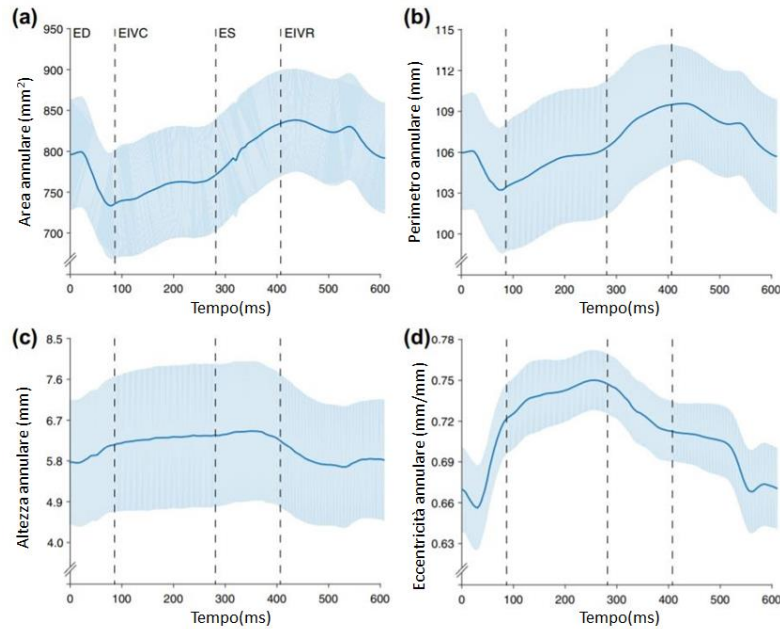


Figura 1.6 Andamenti di (a) area, (b) perimetro, (c) altezza ed (d) eccentricità annulari durante il ciclo cardiaco, con 0s che coincide con fine diastole (ED). Le linee verticali indicano gli istanti di fine della contrazione isovolumetrica (EIVC), fine sistole (ES), e fine del rilassamento isovolumetrico (EIVR). [15]

Le variazioni nel perimetro annulare non sono omogenee per tutti i segmenti: la maggior parte dell'espansione circonferenziale è sopportata dall'annulus anteriore, in quota inferiore dall'annulus posteriore e in misura ancora minore dall'annulus settale. I valori, calcolati da Fawzy et al. [16], sono riportati in *Tabella 1.1*.

Tabella 1.1 Valori minimi, massimi e variazione della lunghezza per i diversi segmenti annulari.

Segmento annulare	Lunghezza minima [mm]	Lunghezza massima [mm]	Variazione [%]
Anteriore	11.6 ± 1.1	13.5 ± 1.7	16.2% ± 3.1%
Posteriore	15.5 ± 5.7	17.3 ± 5.7	12.5% ± 3.5%
Settale	16.7 ± 5.1	18.7 ± 4.4	10.1% ± 0.9%

1.2.2 I lembi

La valvola tricuspide è tipicamente composta da tre lembi, nominati anteriore (TVAL), posteriore (TVPL) e settale (TVSL) in base al distretto annulare dal quale derivano.

Sakon et. al [17], nel loro studio su 99 cuori umani da cadavere, mostrano che i lembi TVAL e TVSL sono solitamente costituiti da una singola cusvide, mentre il numero di merli (*scallop*) per il lembo TVPL è variabile da uno (52% dei cuori) a tre.

Il lembo anteriore è generalmente il più largo e quello che si estende maggiormente in direzione radiale, compiendo i movimenti più ampi. Il lembo posteriore è il più corto in direzione circonferenziale e risulta attaccato per tutta la sua estensione alla parete libera del ventricolo. Il settale è il meno esteso radialmente e il meno mobile, si connette all'annulus direttamente sopra il setto interventricolare [7] [12].

All'aumentare del numero di *scallops* del lembo posteriore, la percentuale annulare occupata da tale lembo cresce a discapito di quello settale e anteriore (*Figura 1.7*) [17].

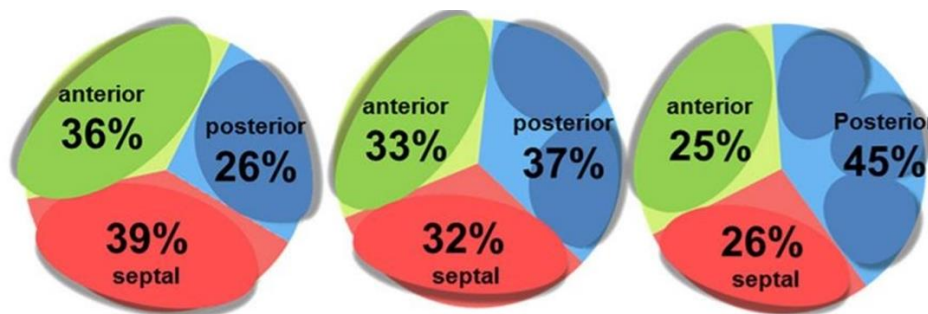


Figura 1.7 Confronto tra le proporzioni di ogni lembo nella valvola tricuspide a seconda del numero degli *scallops* del lembo posteriore (da sinistra a destra, 1, 2 e 3 *scallops* rispettivamente). La percentuale mostra il valore mediano per ogni lembo all'interno di ogni gruppo [17].

I lembi della valvola tricuspide sono più sottili e trasparenti rispetto a quelli delle altre valvole e ciò può essere giustificato con il fatto che deve sopportare carichi pressori inferiori. Non vi sono differenze statisticamente rilevanti nello spessore dei lembi tricuspидali, il cui valore medio è 0.76 ± 0.06 mm [18].

Lungo il margine libero dei lembi si osservano molte indentazioni, di profondità variabile, che possono essere distinte in commissure, al confine tra i lembi dai quali prendono i nomi, o fessure (*clefts*) nel lembo posteriore. In corrispondenza della commissura antero-settale è presente un'indentazione profonda del lembo o, raramente, il tessuto dei lembi è assente. La

commissura antero-posteriore è individuata da una fessura meno profonda rispetto alle altre due, mentre la commissura postero-settale è la più estesa.

Macroscopicamente, la superficie dei lembi può essere suddivisa in tre aree (*Figura 1.8*): la zona ruvida (*rough*) semiopaca, si estende dal margine libero alla linea di coaptazione, mentre è assente nelle commissure, ed è la regione nella quale si inserisce la maggior parte delle corde; la zona basale (*basal*) si estende per 2-3 mm dall'annulus ed è il luogo di inserzione per le corde di tipo *basal* (paragrafo seguente), ed è presente anche nelle commissure; la zona chiara (*clear*), compresa tra queste, accoglie anch'essa alcune inserzioni cordali [19].

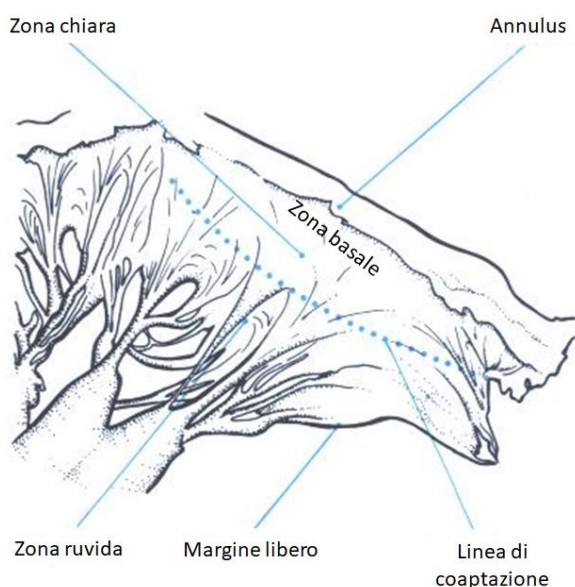


Figura 1.8 Regioni in cui si divide la superficie del lembo.

I lembi della valvola tricuspide sono composti principalmente da elastina, collagene, proteoglicani (PGs) e glicosamminoglicani (GAGs), popolati da cellule interstiziali valvolari (VICs) che regolano il rinnovo della matrice extracellulare (ECM).

A livello microstrutturale, il tessuto dei lembi può essere suddiviso in quattro strati lungo lo spessore, distinti sia morfologicamente che dal punto di vista biomeccanico e noti come *atrialis*, *spongiosa*, *fibrosa* e *ventricularis* (*Figura 1.9*).

A partire dal lato ventricolare, lo strato *ventricularis* è ricco di fibre di elastina orientate circolarmente, che aiutano l'allungamento e il ritorno elastico del tessuto. La lamina *fibrosa*, subito al di sotto, è lo strato che sostiene la maggior parte del carico ed è costituita

principalmente da una rete di fibre di collagene. La *spongiosa* è uno strato ricco di PGs e GAGs idrofilici che fungono da meccanismo smorzatore durante la flessione (*bending*) rapida dei lembi. La lamina atrialis, sul lato atriale del lembo, è composta di elastina, collagene e GAGs ed è densamente innervata [20] [21].

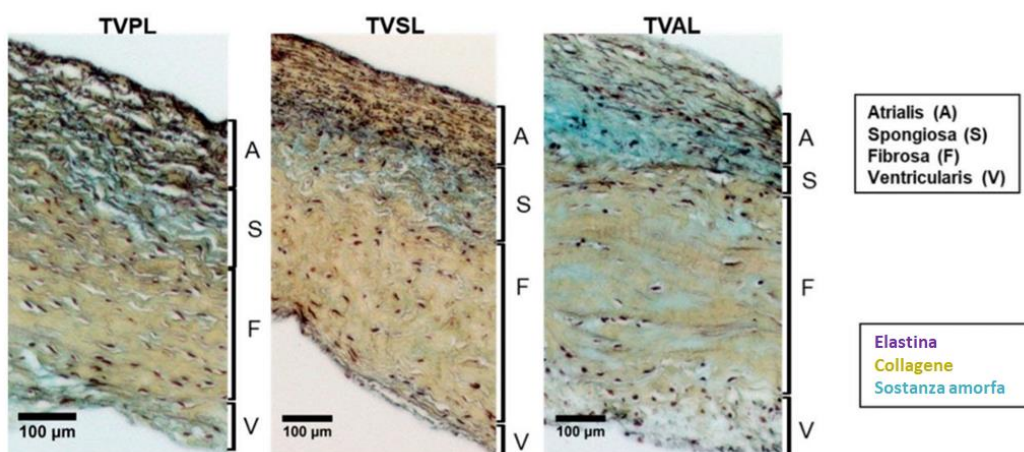


Figura 1.9 Immagini istologiche dei lembi tricuspидali porcini (TVPL, posteriore; TVSL, settale; TVAL, anteriore) ne evidenziano la microstruttura, in termini di presenza di elastina, collagene e sostanza amorfa non fibrosa. Lo spessore del lembo è suddiviso negli strati che lo compongono: A, atrialis; S, spongiosa; F, fibrosa; V, ventricularis.

La risposta meccanica dei lembi tricuspидali è strettamente legata alla sua microstruttura e, in particolare, all'organizzazione delle fibre di collagene. L'orientamento delle fibre nelle diverse aree dei lembi della TV non è nota, poiché i pochi studi che se ne sono occupati hanno analizzato principalmente le regioni centrali (*belly*). Ad esempio, Alavi et al. [22], riportano che le fibre nella zona centrale del lembo, in condizioni scariche, hanno un orientamento medio tra la direzione radiale e quella circonferenziale in superficie, mentre sono organizzate maggiormente in direzione circonferenziale negli strati più profondi del lembo. Hudson et al. [23] hanno osservato, sempre nella zona centrale del lembo, un riallineamento delle fibre in direzione radiale all'aumentare della tensione, nel caso di prove a trazione biassiale.

Esistono, al contrario, diversi lavori per la valvola mitrale. Date le numerose analogie tra le due valvole, è possibile assumere che verosimilmente l'orientamento delle fibre sarà simile. Nel loro lavoro, Cochran et al. [24], hanno ottenuto una mappatura dell'architettura del collagene sull'intera estensione del lembo, attraverso il metodo SALS (small angle light

scattering), per il lembo anteriore della mitrale (*Figura 1.10*). Nel tratto centrale del lembo, le fibre sono orientate parallelamente all'annulus per poi inclinarsi ortogonalmente nei pressi delle commissure e nelle zone adiacenti alle inserzioni cordali.

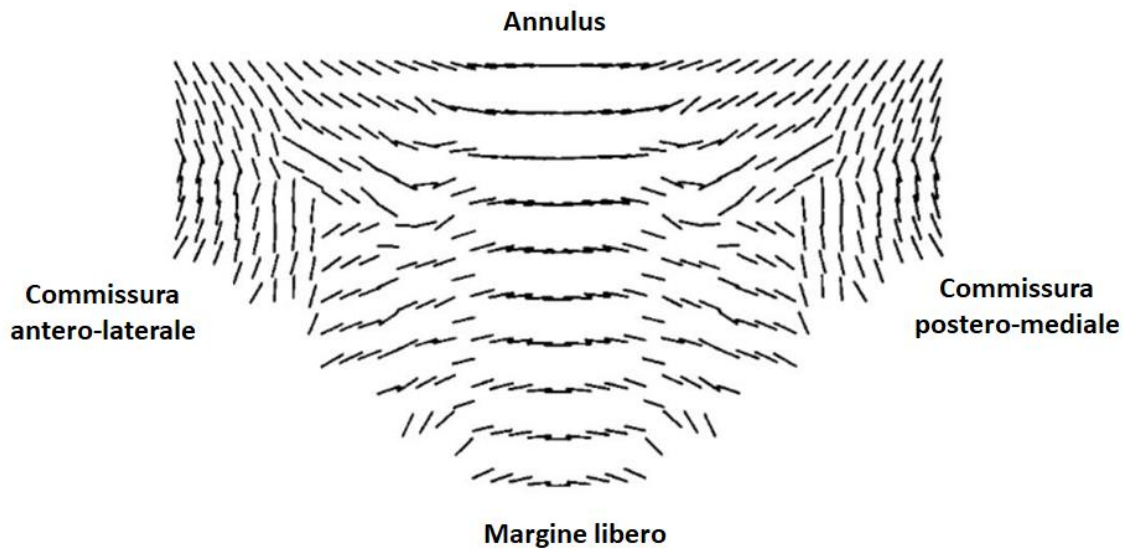


Figura 1.10 Orientamento normalizzato del collagene nella valvola mitrale per il lembo anteriore [24].

Più recentemente è stato confermato che nelle zone di transizione tra i lembi e le corde tendinee, in entrambe le valvole, le fibre si allineano nella direzione della corda e il fenomeno è tanto più evidente all'aumentare del carico [25] (*Figura 1.11*).

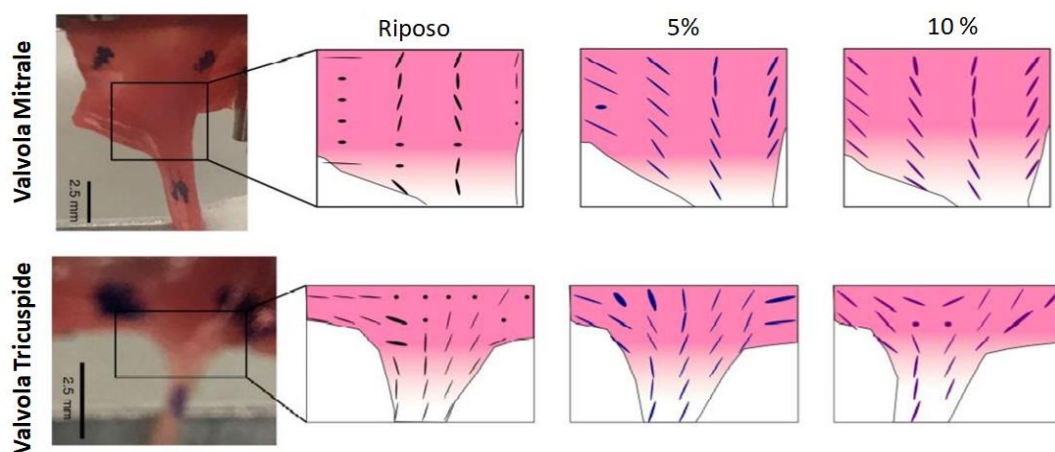


Figura 1.11 Orientamento locale delle fibre di collagene nelle di zone di transizione tra lembi e corde, per la valvola mitrale (in alto) e la valvola tricuspide (in basso), adattato da [25]. L'orientamento è rappresentato attraverso un'ellisse; i punti rappresentano un orientamento isotropo, quindi uno scarso allineamento delle fibre. All'aumentare dello stretch (5% e 10%) le fibre si allineano maggiormente.

La conseguenza di questa architettura è che i lembi della TV presentano una risposta sforzo-deformazione non-lineare e anisotropa.

1.2.3 Le corde tendinee

Le corde tendinee della TV sono filamenti fibrosi che originano dai muscoli papillari e si inseriscono sulla superficie ventricolare dei lembi. Le corde originano tipicamente dal terzo apicale dei muscoli papillari ma possono anche nascere dalla parete ventricolare, come accade spesso nel caso del lembo settale [7].

In un lavoro eseguito su 50 valvole tricuspидali, sono state identificate 5 tipologie di corde a seconda della loro morfologia e modalità di inserzione [19]:

- **Fan-shaped:** si inseriscono nelle commissure tra i lembi e nelle *clefts* del lembo posteriore (*Figura 1.12 C*).
- **Rough Zone:** si inseriscono nella zona ruvida. Ogni corda si divide in tre subito dopo l'origine e di queste, una si inserisce nel margine libero, una nel limite superiore della zona ruvida sulla linea di coaptazione, la terza in una posizione intermedia tra queste due. Le corde, specialmente quelle che terminano sul margine libero, possono diramare ulteriormente formando un'inserzione a ventaglio (*Figura 1.12 B*).
- **Free Edge:** si inseriscono generalmente sul margine libero vicino all'apice del lembo, raramente tra l'apice e le commissure. Sono corde singole, lunghe e filiformi ma possono anche diramare poco prima del margine libero dando origine ad una inserzione a forma di delta (*Figura 1.12 C*).
- **Deep:** si inseriscono nella zona ruvida o nella zona chiara. Sono lunghe e possono essere singole o diramare in 2 o 3 corde appena prima dell'inserzione (*Figura 1.12 D*).
- **Basal:** nascono direttamente dal miocardio o da piccole trabecole e svasano in una membrana sottile prima di inserirsi nel lembo. Possono avere varie forme e si inseriscono in una zona che si estende nel lembo per 2 mm, a partire dall'annulus (*Figura 1.12 A*).

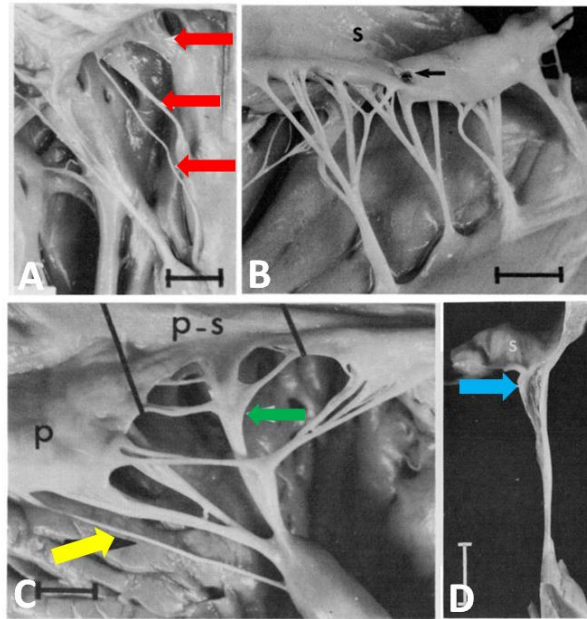


Figura 1.12 (A) *Differenti morfologie di corde basali (freccie rosse); (B) Corde di tipo rough; (C) Corda di tipo free-edge (freccia gialla) e corda di tipo fan-shaped (freccia verde); (D) Corda di tipo deep con indicata una piega di tessuto membranoso nei pressi dell'inserzione (freccia azzurra). La scala indica 5 mm. Adattata da [19].*

Da un punto di vista microstrutturale, le corde tendinee sono composte principalmente da collagene, per l'80%, mentre il restante 20% è formato da elastina, GAGs e cellule endoteliali. Le fibre di collagene (**Figura 1.13 A**) corrono parallele lungo l'asse della corda e sono a loro volta costituite da una rete di fibrille di collagene (**Figura 1.13 B**) ben organizzata [26].

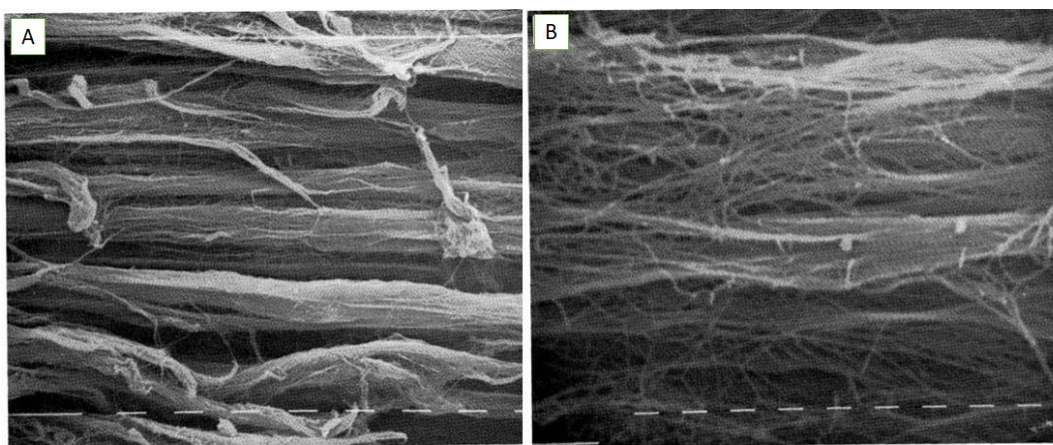


Figura 1.13 *Immagini SEM (Scanning Electron Microscopy) della struttura interna di una corda tendinea umana. (A) Bundles di collagene paralleli alla corda; (B) Fibrille costituenti le fibre di collagene [26].*

La rete di collagene ed elastina permette loro di trasmettere ai lembi le tensioni generate in sistole dalle contrazioni dei muscoli papillari, evitandone l'estroffessione in atrio per effetto della pressione. Durante il ciclo cardiaco, la lunghezza delle corde cambia, raggiungendo il massimo in sistole e il minimo in diastole, con un allungamento medio complessivo pari a 11.4% [16].

La risposta meccanica delle corde tendinee, influenzata dalla microstruttura, è comunemente considerata elastica non lineare.

1.2.4 I muscoli papillari

I muscoli papillari (*Figura 1.14*) per il cuore destro sono comunemente tre, descritti come anteriore (APM), posteriore (PPM) e settale (SPM), ma esiste una considerevole variabilità inter-soggetto [27].

L'APM è il più grande e solitamente è unico. Origina dalla parete ventricolare antero-laterale e da qui dipartono le corde verso il lembo anteriore e il posteriore.

Il papillare PPM è spesso bifido o trifido. Si trova al di sotto della commissura postero-settale ed è origine delle corde che si inseriscono nel lembo posteriore e settale.

Il papillare SPM è il più piccolo e tipicamente nasce dalle trabecole setto-marginali. Fornisce supporto ai lembi anteriore e settale attraverso le corde tendinee alle quali da origine.

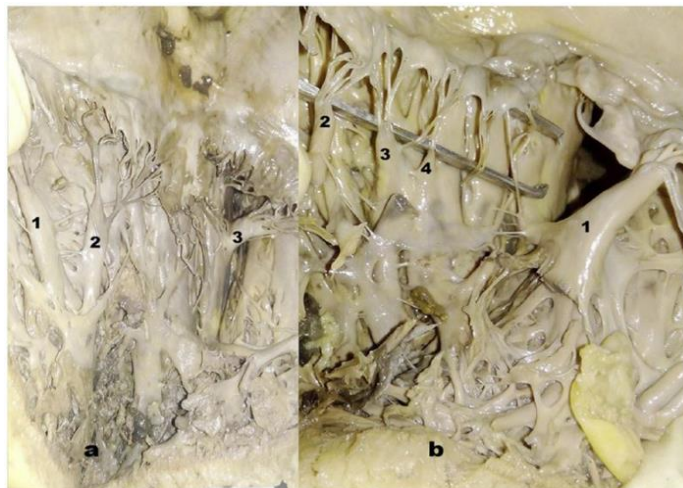


Figura 1.14 (a) 1–2. Due papillari PPM, uno conico e l'altro biforcuto, connessi tra loro, originano dal terzo medio della parete ventricolare. 3. SPM singolo di forma appiattita, nasce dal terzo superiore della parete ventricolare. (b) 1. APM singolo di forma conica, origina dal terzo medio della parete ventricolare. 2–4. Tripletta di PPM conici diparte dal terzo superiore della parete ventricolare. SPM non è presente [28].

I muscoli papillari hanno un ruolo importante nel mantenere l'unidirezionalità del flusso sanguigno durante la chiusura delle valvole atrioventricolari. In generale, la funzione della valvola tricuspide dipende dal mantenimento delle relazioni spaziali appropriate tra le sottostrutture che la compongono (muscoli papillari, corde tendinee e lembi) in ogni fase del ciclo cardiaco. In questo contesto, l'asse lungo dei muscoli papillari è all'incirca ortogonale all'annulus fornendo in questo modo un vantaggio meccanico, poiché la tensione sviluppata all'interno dei muscoli è quasi perpendicolare ai lembi. La contrazione dei papillari inizia appena prima della sistole ventricolare destra, in modo da massimizzare la coaptazione dei tre lembi prevenendo il rigurgito [28].

Il movimento dei muscoli papillari durante il ciclo cardiaco, rispetto al piano annulare, può essere descritto come la combinazione di movimenti di traslazione, torsione e flessione. I papillari sono massimamente accorciati durante la sistole e al massimo della loro lunghezza durante la diastole. Gli spostamenti angolari effettuati dai papillari, rispetto alle commissure corrispondenti, non avvengono nella stessa direzione e accadono in un piano che non è parallelo a quello annulare [16].

1.2 Patologie

La causa più frequente di patologie della valvola tricuspide è, solitamente, secondaria ad altre malattie del cuore sinistro o ad altri disturbi cardiaci, sebbene esistano anche una serie di disturbi primari congeniti e acquisiti ad essa associati. [29]. Questo ha fatto sì che per anni la valvola tricuspide venisse “dimenticata”, poiché si riteneva che intervenendo solo sulla valvola mitrale fosse sufficiente a far sì che la tricuspide recuperasse autonomamente la propria funzionalità. Tuttavia, negli ultimi decenni, le malattie della valvola tricuspide sono state riconosciute sempre più come causa di mortalità e morbilità [30], ed è cresciuto consequenzialmente l'interesse nel voler comprendere le sue patologie.

Generalmente, le principali categorie di patologie che coinvolgono la valvola tricuspide sono la stenosi, il rigurgito o entrambe.

1.2.1 Stenosi tricuspide

La stenosi tricuspide è una rara manifestazione di patologie che affliggono la valvola tricuspide, solitamente causata da disturbi cardiaci reumatici. Di solito si manifesta in combinazione con malattie della valvola mitrale e aortica e, in alcuni casi, anche con il rigurgito tricuspide.

Esistono anche altre cause, meno frequenti, che portano all'ostruzione del flusso attraverso valvola. Queste comprendono l'endocardite infettiva, l'atresia congenita, il carcinoide, la fibrosi endomiocardica, il lupus eritematoso sistemico (LES), il mixoma atriale destro e tumori metastatici [30].

Gli indicatori ecografici di una severa stenosi possono essere sia un gradiente pressorio medio ≥ 5 mmHg che un'area valvolare ≤ 1 cm² [31]. In generale, grazie ad alcuni strumenti di diagnosi, quali l'elettrocardiogramma (ECG), la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica per immagini (RMI), è possibile fare ulteriori valutazioni e caratterizzare più puntualmente la valvola stenotica.

I lembi valvolari risultano rigidi e spessi con una mobilità ridotta. Inoltre, altri tratti distintivi della stenosi tricuspide, osservabili da *imaging*, sono la diminuzione del diametro dell'anello annulare, l'effetto di *doming* diastolico, la fusione dei lembi con o senza calcificazione e la dilatazione dell'atrio destro (> 20 cm²) [30].

Non permettendo quindi una completa apertura dei lembi, la stenosi porta ad una diminuzione della quantità di sangue che può fluire dall'atrio destro al ventricolo destro, impedendo il corretto riempimento del ventricolo, e allo stesso tempo ad un aumento della velocità del flusso attraverso la valvola.

Il trattamento prevede l'intervento chirurgico in caso di stenosi tricuspide grave, in quanto la sola terapia farmacologica è inefficace [31].

1.2.2 Rigurgito tricuspide

Il rigurgito tricuspide si manifesta quando il sangue torna indietro dal ventricolo destro all'atrio destro a causa di perdite della valvola o di una chiusura non corretta.

Al contrario della stenosi tricuspide che è di rara frequenza, il rigurgito tricuspide è molto comune e può colpire, in qualsiasi misura, fino al 65-85% della popolazione mondiale [31].

Si parla di rigurgito tricuspide primario quando è una conseguenza di processi patologici congeniti o acquisiti, a danno dei lembi o delle corde o di entrambi.

Nella maggior parte dei casi riscontrati nella pratica clinica, è più spesso di natura secondaria ed è causato dalla dilatazione dell'annulus tricuspide e/o dal fenomeno di *tethering* dei lembi, entrambi i quali si verificano a seguito di un rimodellamento locale o diffuso del ventricolo destro e a causa di una dilatazione dovuta a pressioni arteriose polmonari elevate, associate a patologie della valvola mitralica del cuore sinistro [10]. A causa dei due fenomeni sopracitati, si ha una perdita della coaptazione del lembo che porta al rigurgito tricuspide funzionale (FTR).

Il rigurgito tricuspide è funzionale in più del 90% dei pazienti [31]. In particolare, le due patologie che portano alla FTR possono coesistere, e in quel caso la gravità del rigurgito è massima, oppure possono essere distinte.

La dilatazione dell'annulus è la causa più comune di FTR, e la gravità del rigurgito aumenta con l'aumentare della dimensione del diametro anulare [10]. In particolare, la dilatazione anulare si verifica preferenzialmente lungo il bordo del lembo posteriore quando correlata ad una fibrillazione atriale di lunga durata, mentre principalmente in direzione anterolaterale in caso risulti secondaria ad una patologia della valvola mitrale del cuore sinistro [31]. Entrambe le dilatazioni contribuiscono a rendere l'annulus sempre più sferico e planare e quindi incapace di contrarsi. La dilatazione del segmento settale dell'annulus è limitata, a causa del suo legame anatomico con lo scheletro fibroso del cuore (*Figura 1.15*).

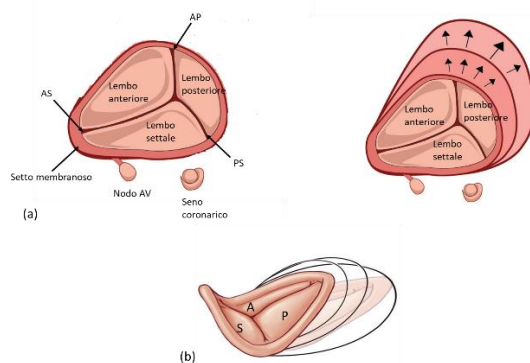


Figura 1.15 (a) A sinistra, l'anatomia della valvola tricuspide adattata da [32] dalla vista del chirurgo; a destra, l'impatto progressivo della dilatazione anulare, con maggiore dilatazione del lembo posteriore e anteriore (b) passaggio progressivo dalla condizione morfologica a quella patologica, con conseguente appiattimento dell'annulus. Adattata da [33].

Queste dilatazioni comportano un allargamento dell'atrio sinistro e destro, del ventricolo destro e dell'anello tricuspide. All'inizio del processo di rimodellamento, sia ventricolare che annulare, il rigurgito non risulta significativo. Essendo, infatti, l'annulus tricuspide una struttura dinamica che può subire cambiamenti anche significativi della sua area (fino al 30% [7]) durante il ciclo cardiaco, il rigurgito tricuspide funzionale si verifica quando l'annulus risulta dilatato più del 40% rispetto alle sue dimensioni normali [10].

Una volta che l'annulus tricuspide è dilatato, è molto difficile tornare indietro.

L'effetto *tethering* dei lembi tricuspidi, come già accennato in precedenza, è la seconda causa che comporta FTR. In particolare, è legato ad un rimodellamento del ventricolo destro. Infatti, a causa della dilatazione dovuta all'aumento della pressione arteriosa polmonare, il ventricolo può allungarsi o aumentare la sua eccentricità andando a spostare lateralmente o apicalmente il muscolo papillare anteriore (noto predittore di gravità del rigurgito tricuspide) comportando una fusione dei lembi e quindi impedendo una giusta e adeguata coaptazione dei lembi stessi [10].

A seconda del grado di dilatazione dell'annulus tricuspide e della presenza o meno dell'effetto *tethering* del lembo, l'FTR si può dividere in tre stadi:

- **Stadio 1:** l'annulus non è dilatato e i lembi coaptano normalmente. In questa fase il rigurgito tricuspide non c'è oppure è lieve.
- **Stadio 2:** l'annulus tricuspide è dilatato più di 40 mm, i lembi coaptano in maniera anomala ma l'effetto *tethering* dei lembi è lieve. Il rigurgito tricuspide è moderato ma potrebbe aumentare la sua gravità in base al precarico ventricolare destro, al post-carico e alla contrattilità, che sono tutti fattori che potrebbero contribuire a variare il grado di dilatazione e quindi la severità del rigurgito.
- **Stadio 3:** l'annulus tricuspide è dilatato più di 40 mm, i lembi non coaptano e l'effetto di *tethering* è significativo (> 8 mm) [10].

Per fare una stima del grado di severità della FTR, è di fondamentale importanza considerare la morfologia della valvola tricuspide. A partire dalla morfologia valvolare infatti, diverse modalità di *imaging* sono impiegate nella valutazione di questo disturbo valvolare, ma la modalità prevalentemente utilizzata in prima linea per analizzare il rigurgito è l'ecocardiografia. Infatti, grazie all'utilizzo dell'ecografia tridimensionale in tempo reale (RT3DE), si possono fornire stime, rapide e non invasive con un'elevata risoluzione dell'immagine [13], sia qualitative che quantitative, che permettono al personale medico di

valutare il grado di FTR. Ma anche metodi come la tomografia computerizzata (CT) o la risonanza magnetica per immagini (RMI) vengono sempre più adoperate, non solo al fine di fare diagnosi, ma anche per la pianificazione pre-chirurgica o per il follow-up post-operatorio.

Seguendo la convenzione di classificazione della gravità applicata anche alle altre valvole, il rigurgito tricuspide è classificato in lieve, medio e severo. In realtà, in uno studio recente [34], sulla base di alcuni interventi percutanei di tricuspide che hanno mostrato una gravità del rigurgito valvolare ampiamente superiore rispetto alla definizione di rigurgito severo delle linee guida, sono stati aggiunti altri due gradi di severità: massivo e torrenziale, identificando quest'ultimo come il grado massimo di severità.

I possibili trattamenti per la FTR comprendono la riparazione chirurgica, la riparazione transcateretere o la sostituzione della valvola.

2. Stato dell'arte e Scopo della tesi

2.1 Introduzione

La simulazione numerica delle valvole cardiache è stata largamente utilizzata negli ultimi decenni per quantificare la biomeccanica delle valvole in condizioni fisiologiche, patologiche e post-intervento. I modelli computazionali, anche noti in letteratura come “modelli *in silico*”, permettono di ottenere una descrizione puntuale dei campi di sforzo e deformazione nella valvola, altrimenti non ricavabili con i metodi convenzionali *in vitro* (per es. banchi di prova) ed *in vivo*. Per queste ragioni, i modelli si sono rivelati degli strumenti affidabili ed efficaci per testare nuovi dispositivi clinici e simulare tecniche riparative, fornendo un supporto alla pianificazione chirurgica [35].

Gli elementi costitutivi che compongono il modello computazionale di una valvola sono la scelta di uno schema numerico appropriato, la definizione della geometria (solida o fluida) e della sua discretizzazione, l'attribuzione delle proprietà dei materiali a tessuti e domini fluidi, la prescrizione di condizioni al contorno che mimino lo scenario clinico di interesse, la specificazione del contatto tra le superfici dei lembi valvolari e/o tra il flusso sanguigno e le strutture che costituiscono la valvola.

Lo schema numerico selezionato utilizza le informazioni in ingresso per ottenere un'approssimazione dello scenario simulato che sarà tanto più aderente alla realtà all'aumentare della capacità di descrivere la complessità di geometria, materiali e cinematica valvolare [21].

Gli schemi numerici utilizzati principalmente in letteratura per le valvole cardiache si possono suddividere in tre categorie, a seconda dell'aspetto che si vuole indagare: modelli di fluidodinamica computazionale (CFD, *computational fluid dynamics*) per studiare la dinamica transvalvolare del sangue, modelli strutturali a elementi finiti (FE, *finite element*) per analizzare la meccanica strutturale delle valvole sottoposte a condizioni specifiche di carico e spostamento, modelli dell'interazione fluido-struttura (FSI, *fluid-structure interaction*) che accoppiano le due analisi precedenti per predire l'interazione tra fluidi e solidi.

La maggior parte dei modelli computazionali valvolari presenti in letteratura sono stati sviluppati per la valvola mitrale e la valvola aortica, a causa dell'incidenza elevata delle patologie che affliggono il cuore sinistro. Il primo modello 3D ad elementi finiti della valvola mitrale è riportato in uno studio di Kunzelman et al. risalente al 1993 [36], mentre il primo modello a elementi finiti per la valvola aortica è apparso ancora prima, nel lavoro di Hamid et al. del 1987 [37].

Lo sviluppo dei modelli computazionali per la valvola tricuspide è, al contrario, molto recente; infatti, il primo studio arriva soltanto nel 2010 ad opera di Stevanella et al. [38]. La ragione principale di questo ritardo temporale è legata al fatto che i disturbi che affliggono la valvola tricuspide sono tipicamente secondari e/o associati a malattie del cuore sinistro; questo ha portato ad una minore attenzione, sia in clinica che in letteratura, per le patologie della valvola tricuspide, tanto che viene spesso identificata come “*forgotten valve*” (“la valvola dimenticata”). Grazie al recente ampliamento delle tecniche chirurgiche volte al trattamento delle patologie della valvola tricuspide, è stato possibile apprendere che curare in maniera appropriata i disturbi del cuore destro insieme alla malattia primaria nel cuore sinistro, può migliorare l'esito funzionale a lungo termine [29]. Come conseguenza, l'interesse nei confronti della modellazione computazionale della valvola tricuspide è cresciuto poiché si è resa necessaria una più profonda comprensione del suo comportamento biomeccanico.

Nelle prossime sezioni saranno trattati con particolare attenzione i modelli FE disponibili ad oggi in letteratura per la valvola tricuspide (TV), poiché questo lavoro di tesi si focalizza sulla sua analisi meccanica strutturale.

2.2 Modellazione della geometria della valvola tricuspide

In una struttura complessa come la valvola tricuspide, si rende necessario modellare in maniera accurata la geometria in modo da ottenere una risposta biomeccanica realistica.

Per quanto riguarda la geometria dei lembi, si utilizzano tipicamente due metodi: (i) modelli parametrici e (ii) segmentazione manuale o semi-automatica di immagini mediche [21].

I modelli parametrici sono i primi ad essere stati impiegati e si basano sull'utilizzo di misure sperimentali *ex vivo* e derivate da studi animali per rappresentare la geometria.

Stevanella et al. [38] nel 2010, sono il primo gruppo ad utilizzare questo metodo per definire un modello geometrico 3D della valvola tricuspide, attraverso misure sperimentali su campioni di valvole umane e porcine in combinazione con dati sonomicrometrici riportati in letteratura.

Il profilo annulare è stato ricostruito interpolando tramite delle *natural cubic splines* le coordinate dei cristalli ultrasonici, ottenute da Hiro et al. [39], su valvole tricuspidi ovine. Il margine libero è stato identificato dall' interpolazione, sempre attraverso delle *natural cubic splines*, di 12 punti ricavati da misurazioni dell'estensione annulus-margine libero prese in 12 posizioni differenti lungo l'annulus.

Per quanto riguarda le corde tendinee, sulla base di osservazioni sperimentali, sono stati definiti due livelli di inserzione: sul margine libero, nel quale si inseriscono le corde marginali; sul lembo, a due terzi della sua estensione annulus-margine libero, dove si inseriscono le corde del secondo ordine. Le corde sono state modellizzate senza ramificazioni.

Le coordinate dei muscoli papillari sono state ricavate dallo studio sonomicrometrico di Hiro et al. [39] e questi sono stati modellati come singoli punti, trascurando la possibile presenza di più teste appartenenti ad uno stesso muscolo.

Aversa e Careddu [35] nel 2017 rappresentano il primo tentativo di ricostruzione della geometria della valvola tricuspide tramite il metodo della segmentazione manuale. Più nel dettaglio, le immagini sono state acquisite da un simulatore della circolazione sanguigna tramite l'ecocardiografia real-time 3D (RT3DE) e le strutture sottovalvolari sono state tracciate sui piani immagine 2D rotazionali, ottenuti dal dato volumetrico acquisito.

La geometria 3D di lembi e annulus è stata ottenuta a partire dall' interpolazione dei punti tracciati tramite delle *cubic splines*, nel sistema di riferimento locale del piano immagine.

Dopo il ricampionamento di tali curve, le coordinate dei punti ricampionati sono state trasformate dal sistema di riferimento locale al globale 3D, filtrate attraverso le funzioni di Fourier ed infine, in seguito al ricampionamento delle funzioni di Fourier, è stata eseguita la triangolazione della nuvola di punti filtrati. Il problema principale di questo modello riguarda le zone commissurali, le quali non sono state tracciate e ricostruite accuratamente a causa della scarsa qualità delle immagini in quelle aree (*Figura 2.1*).

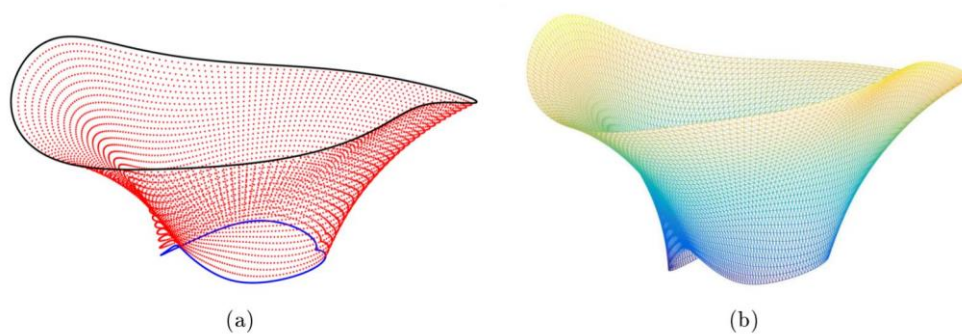


Figura 2.1 (a) Nuvola di punti 3D ottenuta dal campionamento delle funzioni di Fourier approssimanti il profilo dei lembi;(b) mesh ottenuta dalla triangolazione dei punti filtrati [35].

Le corde tendinee sono rappresentate come strutture ramificate, la cui morfologia e distribuzione vengono definite sulla base di studi anatomici e misure sperimentali *ex vivo* presenti in letteratura.

I muscoli papillari sono stati posizionati in accordo con le misure sonomicrometriche di Hiro et al.[39].

Anche Kong et al. [40] nel 2018, adottano il metodo della segmentazione manuale per la realizzazione di modelli paziente-specifici, a partire da immagini di tomografia computerizzata multistrato (MSCT).

I lembi valvolari, così come l'annulus, il ventricolo destro e l'atrio destro sono stati identificati e segmentati manualmente attraverso l'utilizzo del software Avizo (Version 8.0, Burlington, MA).

Per quanto concerne le corde tendinee, non essendo visibili dalle immagini MSCT, la loro configurazione è stata dedotta dai dati *ex vivo* raccolti in letteratura: sono state ricostruite senza ramificazioni e suddivise in base al sito di inserzione in *rough* e *strut*, se più vicine o più lontane dal margine libero, rispettivamente. Poiché la lunghezza delle corde ha un peso importante nelle deformazioni subite della valvola quando viene sottoposta alla pressione sistolica, tale parametro è stato iterativamente modificato finché la geometria dei lembi in uscita dalla simulazione del modello FE non corrispondeva a quella ricostruita direttamente dalle immagini MSCT durante la sistole.

Un' altro studio da menzionare è quello di Pouch et al. [41], che nel 2017 compie il primo tentativo per l'automatizzazione della segmentazione della valvola tricuspide a partire da immagini ecocardiografiche di pazienti pediatrici affetti dalla sindrome del cuore sinistro ipoplasico, riuscendo ad ottenere dei modelli geometrici accurati. Il risultato finale è quello di una strategia semi-automatica per la ricostruzione della valvola, nella quale i processi completamente automatici devono essere preceduti dalla definizione manuale di alcuni punti di riferimento.

Uno dei lavori più recenti è rappresentato dalla tesi magistrale di Locatelli-Manini [42] del 2019. Le immagini della valvola tricuspide sono state acquisite tramite ecocardiografia 3D in tempo reale (RT3DE) durante una sessione sperimentale attraverso l'utilizzo dei *mock loop*, ad oggi lo strumento più utilizzato per testare il funzionamento di nuove procedure di riparazione e di nuovi dispositivi in un contesto ripetibile e controllabile. Il *mock loop* (**Figura 2.2**) ospita un cuore di maiale e attraverso un sistema di pompe permette di simulare la circolazione polmonare. Grazie all'utilizzo di una pompa volumetrica si riproducono le forme d'onda del flusso del ventricolo destro che provocano l'apertura e la chiusura della valvola tricuspide e della valvola polmonare. Tramite un connettore cilindrico in poli-metil-metacrilato, la pompa è stata connessa alla parete trans-settale del ventricolo destro e sono stati inseriti i parametri per simulare le condizioni fisiologiche di lavoro. L'atrio destro è stato collegato ad un serbatoio di precarico, mentre un circuito idraulico che simula l'impedenza della circolazione polmonare e con una resistenza periferica regolabile è stato collegato all'arteria polmonare. Tramite una sonda di pressione e una sonda di flusso nell'arteria polmonare prossimale e una sonda di flusso a valle del serbatoio di precarico sono stati estratti i dati emodinamici. L'ecocardiografia 3D ha permesso di ottenere le immagini per procedere alla ricostruzione della valvola.

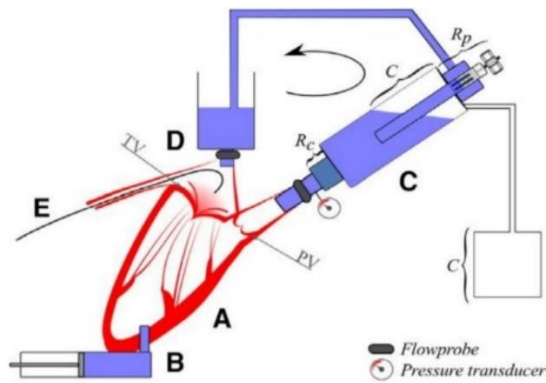


Figura 2.2 Schema degli elementi che compongono il mock loop [42]. TV = valvola tricuspide; PV = valvola polmonare; A = cuore destro; B = sistema di pompaggio a pistone; C = simulatore di impedenza polmonare; D = serbatoio di precarico; E = fibroscopio; R_c = resistenza caratteristica; R_p = resistenza periferica modificabile.

Dopo una procedura preliminare di centramento che ha permesso di impostare l'asse z ortogonale al piano anulare e passante per il centro dell'orifizio, sono stati creati 18 piani radiali ruotati rispetto all'asse z e 20 piani ortogonali all'asse z: l'annulus, il margine libero, i lembi, e due punti di riferimento necessari per la ricostruzione 3D, sono stati segmentati manualmente sui piani radiali; i piani ortogonali sono stati utilizzati per tracciare le commissure, identificate come i punti che agiscono da perni durante il movimento dei lembi osservato dall'atrio.

La ricostruzione 3D dei lembi è stata completamente automatizzata, tramite (i) la suddivisione della nuvola dei punti tracciati in 32 paralleli curvilinei, (ii) il filtraggio dei punti grezzi tramite un filtro passa-basso di tipo *butterworth*, (iii) la trasformazione delle coordinate dal sistema 2D locale del piano immagine al sistema 3D globale, (iv) la definizione di un sistema di riferimento cilindrico e il sovracampionamento della nuvola di punti in direzione circonferenziale, (v) l'interpolazione, per ogni parallelo, delle coordinate radiali e assiali attraverso delle *spline cubiche* in funzione della posizione angolare e il ricampionamento con 360 punti equamente distribuiti (**Figura 2.3**).

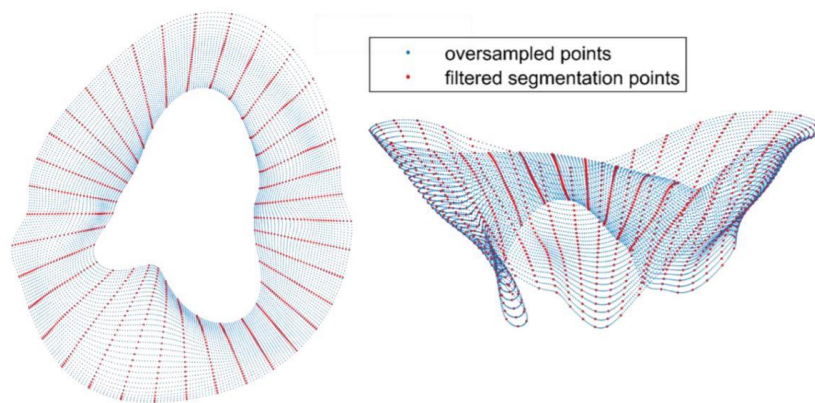


Figura 2.3 Vista atriale (sinistra) e vista 3D (destra) dei punti filtrati dopo il tracciamento e della nuvola di punti sovracampionati [42].

Le commissure sono state ordinate tramite i due punti di riferimento.

I muscoli papillari sono stati rappresentati come singoli punti e, a parte per il muscolo papillare anteriore, la cui posizione è stata ottenuta dal tracciamento poiché visibile nei piani radiali, gli altri due sono stati ricostruiti sulla base di un criterio che prende spunto dall'anatomia.

Per quanto riguarda le corde tendinee, poiché non erano visibili dalle immagini ecografiche, la loro geometria è stata sviluppata attraverso un modello funzionale equivalente a partire da quello proposto da Stevanella et al. [38].

2.3 Modellazione delle proprietà meccaniche dei tessuti della valvola tricuspide

2.3.1 Lembi

Come già anticipato, i lembi della valvola tricuspide sono tessuti multistrato composti prevalentemente da acqua, glicosamminoglicani, proteoglicani, fibre di collagene e di elastina. La risposta meccanica del lembo al carico dipende dalla sua microstruttura e, in particolare, dall'orientamento e dalla distribuzione delle fibre di collagene, che la rendono elastica non lineare e trasversalmente isotropa.

Il comportamento elastico non-lineare è legato al fenomeno del reclutamento delle fibre di collagene quando sono sottoposte ad un carico di trazione. Nello specifico, le fibre di collagene formano una rete disordinata e ondulata in condizioni scariche o di piccoli sforzi. All'aumentare delle sollecitazioni, le fibre sono progressivamente reclutate, si ordinano e si estendono portando ad un irrigidimento del tessuto, finché non sono tutte reclutate e un aumento ulteriore del carico porta ad un allungamento delle fibre stesse.

La risposta trasversalmente isotropa è dovuta all'orientamento delle fibre di collagene che sono disposte preferenzialmente nella direzione circonferenziale parallela all'annulus. Questa è la direzione lungo la quale il tessuto presenta una maggiore rigidità, superiore a qualsiasi altra direzione appartenente al piano localmente ortogonale alla direzione delle fibre, ovvero il piano di isotropia. Nella valvola tricuspide, il lembo posteriore presenta il grado più alto di anisotropia.

La risposta meccanica dei tessuti biologici può essere studiata tramite prove uniassiali o biassiali a trazione. Mentre le prove uniassiali sono utili per materiali isotropi, le prove biassiali sono necessarie per una caratterizzazione appropriata dei tessuti anisotropi, come i lembi valvolari, poiché riescono a catturare l'accoppiamento tra le risposte meccaniche in direzione circonferenziale e radiale. Inoltre, i test biassiali sottopongono il tessuto a condizioni di carico più complesse e quindi più simili a quelle sperimentate *in vivo* [43]. Una rappresentazione schematica della prova a trazione biassiale su lembi di valvola tricuspide è riportata in *Figura 2.4*.

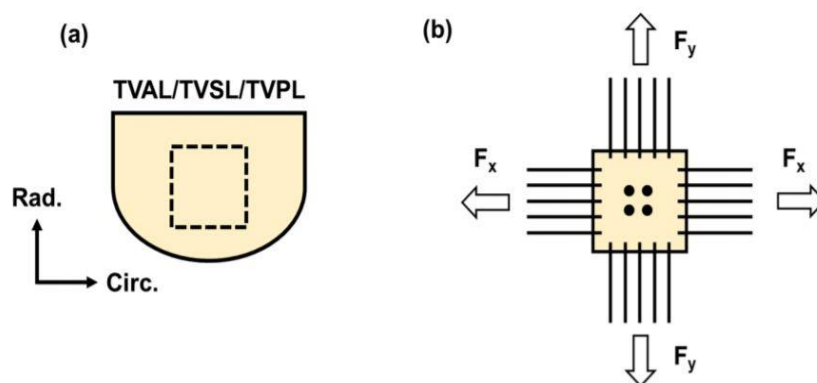


Figura 2.4 (a) Schema esemplificativo del lembo della valvola tricuspide. La zona centrale tratteggiata rappresenta la parte di tessuto che viene sottoposta al test biassiale. (b) Rappresentazione del campione di tessuto montato sulla macchina per prove biassiali. Le direzioni circonferenziale e radiale delle fibre di collagene sono allineate rispettivamente con le direzioni x e y del sistema [21].

I primi studi che si occupano della caratterizzazione meccanica dei lembi della valvola tricuspide sono molto più recenti rispetto a quelli delle altre valvole; bisogna infatti aspettare fino al 2016 per lo studio di Khoiy et al. [44].

Dal momento che erano assenti in letteratura dei dati sperimentali specifici e dei modelli costitutivi per la valvola tricuspide, Stevanella et al. [38] hanno descritto il comportamento meccanico dei lembi come quello di un materiale iperelastico, non lineare e trasversalmente isotropo attraverso il modello costitutivo proposto da May-Newman e Yin [45] per la valvola mitrale. I parametri costitutivi del modello sono stati ricavati dal *fitting* di alcuni dati della valvola mitrale, dopo un'analisi di sensitività tra differenti proprietà meccaniche corrispondenti a tre diverse organizzazioni microstrutturali del collagene. Questo, per tentare di descrivere al meglio il comportamento dei lembi della valvola tricuspide.

Khoiy et al. [44], nel loro lavoro, hanno studiato la risposta meccanica biassiale dei lembi della valvola tricuspide porcina, con l'obiettivo di quantificarne le proprietà meccaniche in vista dello sviluppo di modelli FE, i quali si basano per l'appunto su una descrizione accurata della biomeccanica dei tessuti. I lembi sono stati preconditionati attraverso 10 cicli di carico equibiassiale. Poi, ogni lembo è stato sottoposto a 5 diversi protocolli di prova: prima un carico equibiassiale fino ad un valore massimo di 100 N/m, corrispondente ad una stima dello sforzo massimo sopportato dai lembi della valvola tricuspide in condizioni di ipertensione polmonare; a seguire 4 protocolli non equibiassiali. In generale, i lembi mostrano un comportamento altamente non lineare sia in direzione circonferenziale che radiale e una rigidità maggiore in direzione circonferenziale rispetto alla radiale (*Figura 2.5*). Considerando i tre lembi separatamente, il lembo anteriore è risultato più rigido dei lembi posteriore e settale in direzione radiale, mentre, in direzione circonferenziale, il lembo settale è il più cedevole.

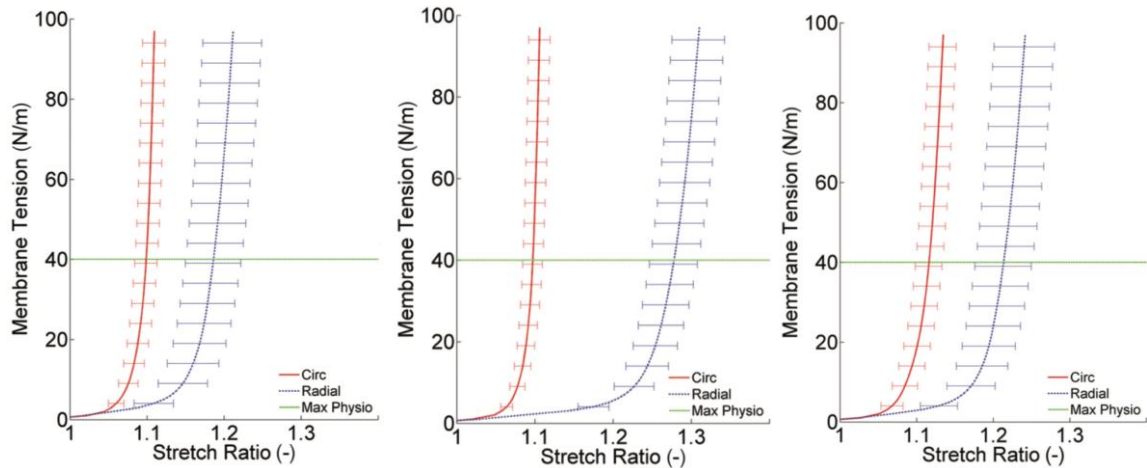


Figura 2.5 Risultati della risposta meccanica dei lembi (a partire da sinistra: anteriore, posteriore, settale) per il protocollo di carico equibiassiale nelle due direzioni circonferenziale e radiale [44].

I dati sperimentali di questo studio sono stati adottati da Locatelli e Manini [42] nel loro lavoro di Tesi, per ricavare i parametri costitutivi del modello di Holzapfel et al. [46] [47], le cui funzione di energia (*strain energy function*) è qui di seguito riportata con l'assunzione di incomprimibilità:

$$W = C_{10}(I_1 - 3) + \frac{k_1}{2k_2} \sum_{\alpha=1}^N \{ e^{k_2 [k(I_1-3) + (1+3k)(I_{4,\alpha}-1)]^2} - 1 \} \quad (2.1)$$

con $I_1 = \text{traccia}(\mathbf{C})$, $I_4 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{a}_0$, che sono rispettivamente il primo e il quarto invariante del tensore \mathbf{C} di Cauchy-Green, \mathbf{a}_0 è il vettore unitario che rappresenta la direzione preferenziale delle fibre, $N = 1$ è il numero delle famiglie di fibre.

Pham et al. [18] nel 2017, hanno eseguito delle prove meccaniche sulla valvola tricuspidale umana, così come sulle altre tre valvole cardiache, per quantificare le proprietà meccaniche e fornire un'analisi comparativa. Dopo 40 cicli di preconditionamento, ogni campione di lembo è stato sottoposto ad una prova biassiale in controllo di sforzo composta da 7 protocolli dei quali solo uno equibiassiale, in modo da analizzare in maniera completa lo stato di sforzo nel piano.

La risposta meccanica biassiale dei campioni delle valvole è stata descritta attraverso il modello costitutivo di Fung [48], la cui funzione di energia (*strain energy function*) è la seguente:

$$W = \frac{c}{2}(e^Q - 1) \quad (2.2)$$

$$\text{con } Q = A_1 E_{11}^2 + A_2 E_{22}^2 + 2A_3 E_{11} E_{22} + A_4 E_{12}^2 + 2A_5 E_{11} E_{12} + 2A_6 E_{22} E_{12} \quad (2.3)$$

dove c e A_{1-6} sono i parametri costitutivi del modello, ottenuti dal fitting dei 7 protocolli in controllo di sforzo. Il secondo tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff è stato ricavato derivando W rispetto al tensore delle deformazioni di Green-Lagrange.

Si è riscontrato che i lembi della valvola tricuspide sono i più estensibili ed isotropi. Inoltre, sembra che l'età svolga un ruolo fondamentale nella riduzione dell'estensibilità dei lembi.

I dati sperimentali di questo studio sono stati utilizzati per attribuire le proprietà meccaniche ai lembi della valvola tricuspide in due modelli computazionali successivi, Aversa e Careddu [35] e Kong et al. [40].

Nel primo di questi due studi, gli autori si sono serviti di tali dati per stimare i parametri del modello costitutivo proposto da Lee et al. [49], con funzione di energia (*strain energy function*) basata sugli invarianti:

$$W = c_0(I_1 - 3) + c_1[(1 - \beta)e^{c_2(I_1 - 3)^2} + \beta e^{c_3(I_4 - 3)^2} - 1] \quad (2.4)$$

dove I_1 e I_4 sono rispettivamente il primo e il quarto invariante del tensore delle deformazioni di Cauchy-Green, $c_0, c_1, c_2, c_3, \beta$ sono i parametri costitutivi del modello. β è legato al livello di anisotropia del materiale e può assumere valori compresi tra 0 e 1. La scelta di implementare il modello di Lee è dovuta proprio al ruolo di questo parametro, poiché è in grado di controllare direttamente la risposta del tessuto nella direzione ortogonale alle fibre. Kong et al. [40] invece, tramite il *fitting* dei soli dati del protocollo equibiassiale di Pham et al. [18], hanno ricavato i parametri del modello costitutivo di Holzapfel et al. [46] [47]. La funzione di energia (*strain energy function*) viene illustrata di seguito, e rappresenta un materiale composto da una matrice rinforzata da due famiglie di fibre, ognuna con una direzione preferenziale, identificate da i :

$$W = C_{10}[e^{C_{01}(\bar{I}_1 - 3)} - 1] + \frac{k_1}{2k_2} \sum_{i=1}^2 \{e^{k_2[k\bar{I}_1 + (1-3k)\bar{I}_{4i} - 1]^2} - 1\} + \frac{1}{D}(J - 1)^2, \quad i=1,2 \quad (2.5)$$

dove C_{10} , C_{01} , k_1 , k_2 e D sono costanti del materiale, in particolare C_{10} e C_{01} descrivono il materiale della matrice, la costante D introduce una quasi incomprimibilità nel modello, k_1 ha le dimensioni dello sforzo e k_2 è un parametro adimensionale che descrive la parte fibrosa del materiale. κ descrive la distribuzione dell'orientamento medio delle fibre, J è il determinante del tensore del gradiente di deformazione. \bar{I}_1 e \bar{I}_{4t} sono l'invariante primo e lo pseudo-invariante della parte deviatorica del tensore delle deformazioni di Cauchy-Green.

Alcuni studi hanno dimostrato che i lembi della valvola tricuspide presentano una certa quota di viscoelasticità poiché la loro risposta meccanica mostra una leggera dipendenza dalla velocità con la quale viene applicato carico. Nel 2018, Jett et al. [20] hanno eseguito delle prove biassiali sui lembi della valvola tricuspide a diverse velocità di carico (2.29 N/min, 4.42 N/min, 7.92 N/min). Mentre il valore di picco dello *stretch* non varia molto all'aumentare della velocità, decomponendo il picco dello *stretch* ed analizzando soltanto quello legato allo *stretch* meccanico del tessuto, si osserva che il lembo diventa più rigido all'aumentare della velocità di applicazione del carico, in entrambe le direzioni radiale e circonferenziale.

Uno degli studi più recenti è quello del 2019 di Laurence et al. [50], i quali hanno indagato sia il comportamento tempo dipendente del lembo anteriore della valvola tricuspide, sia la distribuzione spaziale delle proprietà meccaniche nel tessuto del lembo stesso. Per sviluppare entrambi i punti, il lembo anteriore è stato suddiviso in 6 regioni distinte, ognuna delle quali è stata allungata tramite un test equibiassiale fino ad una tensione di membrana pari a 50 N/m. Per quanto riguarda il primo aspetto, il lembo è stato lasciato rilassare per 900 secondi, al termine dei quali è stata riportata una riduzione del 20-30% della tensione di membrana iniziale. Per quanto concerne la dipendenza delle proprietà meccaniche dalla posizione, è stato osservato che le regioni centrali del lembo presentano un'anisotropia più elevata rispetto a quelle marginali. Inoltre, le zone nei pressi dell'annulus sono più estensibili rispetto alle altre (*Figura 2.6*).

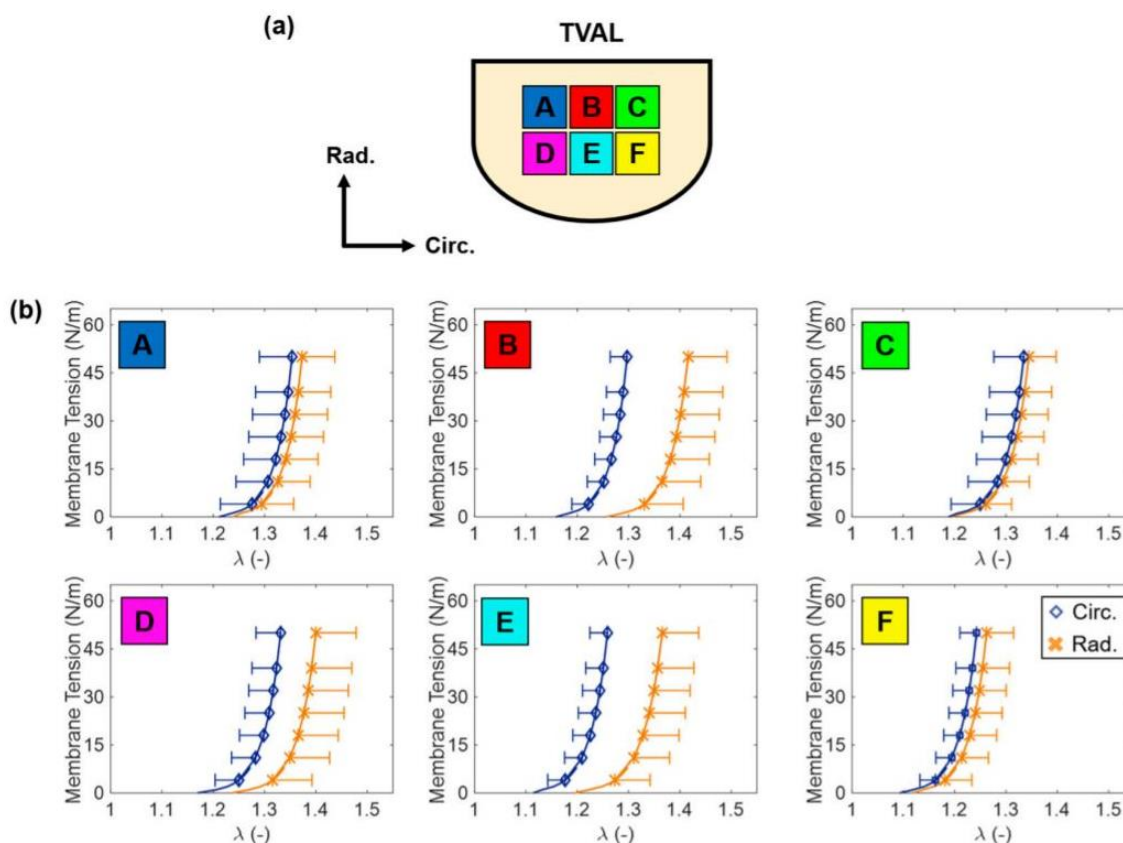


Figura 2.6 (a) Schema del lembo anteriore suddiviso nelle 6 regioni analizzate per valutare la distribuzione spaziale delle proprietà meccaniche. (b) Grafici della relazione tra tensione di membrana e stretch delle 6 zone di tessuto sottoposte al protocollo di carico equibiassiale [21].

2.3.2 Corde tendinee

La risposta meccanica delle corde tendinee della valvola tricuspide è elastica non lineare e dipende fortemente dalla loro microstruttura. Le corde tendinee sono infatti costituite da fasci di collagene che corrono paralleli all'asse lungo della corda stessa, composti a loro volta da una densa rete di fibrille di collagene. Quando le corde sono sottoposte ad una sollecitazione, la rete di fibrille di collagene collassa mentre le possibili pieghe presenti nei fasci di dimensioni maggiori vengono raddrizzate; una volta che tutta la rete fibrillare è collassata e i fasci raddrizzati, è richiesta una forza maggiore per allungare la corda ulteriormente poiché ora sono le fibrille stesse che si allungheranno [26]. Inoltre, le corde hanno un comportamento asimmetrico a trazione e compressione, dovuto all'incapacità di sostenere un carico di compressione quando applicato lungo il loro asse.

Le corde tendinee sono essenziali per un movimento corretto dei lembi valvolari e la rigidità del loro tessuto è circa un ordine di grandezza superiore a quella del tessuto dei lembi, comportando un trasferimento localizzato di carico da una struttura molto più rigida ad una molto più deformabile. Per questo motivo l'accuratezza della loro descrizione meccanica risulta essenziale per un modello a elementi finiti della valvola tricuspidale.

Lim et al. [26] nel 1980 sono stati uno dei primi gruppi ad interessarsi della caratterizzazione delle corde tendinee per la valvola tricuspidale umana, sia in termini di risposta meccanica tramite una prova di trazione uniassiale fino a rottura, che in termini di microstruttura e dimensioni grazie alla microscopia elettronica a scansione e alla microscopia elettronica a trasmissione. Le corde sono state testate ad una velocità di deformazione pari a 0.05 cm/min e sono state mantenute umide durante l'intera esecuzione dei test. La curva sforzo-deformazione ottenuta da Lim per le corde tendinee è quella tipica dei tessuti biologici molli (*Figura 2.7*). Questa presenta una bassa resistenza per piccole deformazioni, che aumenta progressivamente con l'allungamento: dopo una deformazione di circa 8%, la curva diventa lineare e tale punto di passaggio tra il primo tratto non lineare e il tratto a rigidità costante viene detto punto di transizione [51].

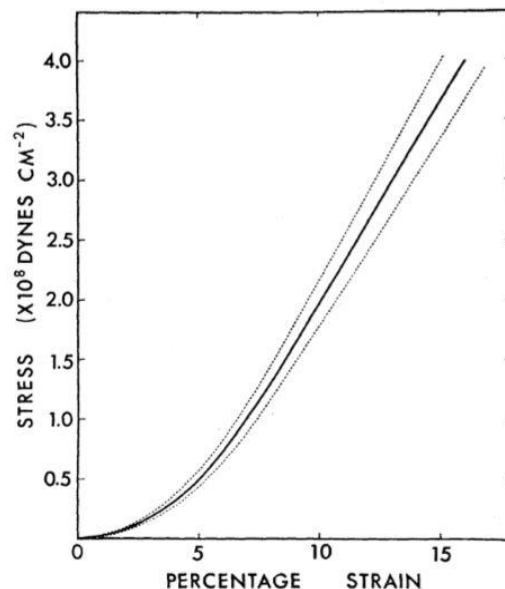


Figura 2.7 Curva sforzo-deformazione delle corde tendinee tricuspidali sottoposte a carico di trazione uniassiale [26].

I dati sperimentali ottenuti da Lim et al. [26] sono stati utilizzati nella maggior parte dei modelli ad elementi finiti presenti oggi in letteratura. Stevanella et al. [4], per assegnare le proprietà meccaniche alle corde del loro modello, hanno utilizzato una funzione energia di deformazione (*strain energy function*) polinomiale del secondo ordine presente nella libreria di ABAQUS, i cui parametri costitutivi sono stati ricavati dall'approssimazione dei dati di Lim. Nei loro lavori di tesi magistrale, sia Aversa e Careddu [35] sia Locatelli e Manini [42] hanno assegnato le proprietà meccaniche alle corde nello stesso modo di Stevanella et al. [38] ma, a parità di deformazione, hanno assegnato uno stato di sforzo inferiore alle corde basali, rifacendosi ai risultati ottenuti in uno studio sulla valvola mitrale da Jimenez et al. [52].

Kong et al. [40] hanno invece modellato il tessuto delle corde tendinee come isotropo e iperelastico tramite il modello costitutivo di Ogden. I parametri del modello sono stati ottenuti dall'approssimazione di dati ricavati da prove a trazione uniassiale su corde di valvola mitrale umana. Per selezionare il dataset da utilizzare, gli autori hanno confrontato la curva sforzo-deformazione per le corde della mitrale con quella ottenuta da Lim et al. [26]. La relazione sforzo-deformazione delle corde marginali che arrivano sul lembo posteriore della mitrale si è dimostrata simile a quella riportata nel lavoro sulla tricuspide.

Un altro studio interessante per la caratterizzazione delle corde tendinee è quello più recente di Pokutta-Paskaleva et al. [53] del 2019. Le corde tendinee della valvola tricuspide, dopo essere state suddivise per lembo di inserzione e per tipologia (marginali, basali e strutturali), sono state sottoposte ad una prova di trazione uniassiale fino a rottura. La velocità di deformazione applicata è di 3 mm/min e i campioni sono rimasti idratati per tutta la durata della prova. E' stato possibile osservare come la relazione sforzo-deformazione cambi in base alla tipologia di corda e alla sua inserzione (*Figura 2.8*). In particolare, le corde basali si sono dimostrate le più estensibili nei lembi posteriore e settale e, in generale, le corde che si inseriscono nel lembo anteriore sembrano essere le più rigide di tutte.

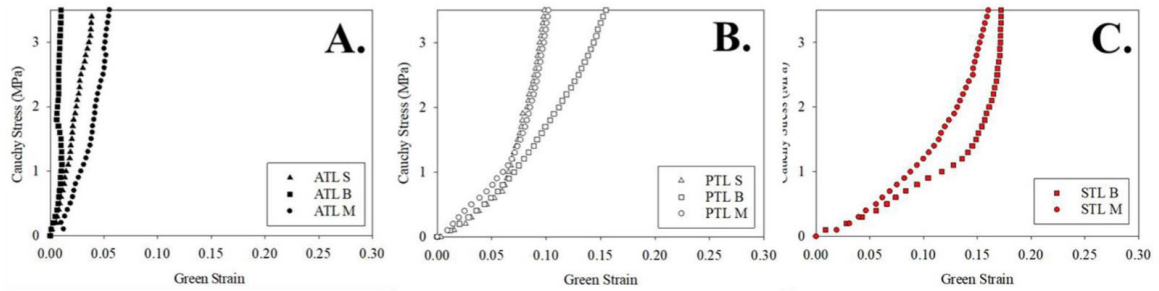


Figura 2.8 Grafici sforzo-deformazione per le corde tendinee suddivise in base alla tipologia e al lembo di inserzione (A=anteriore, B=posteriore, C=settale) [53].

Gli autori presentano anche un set completo di parametri meccanici, da utilizzare in modelli computazionali, ottenuto dal *fitting* dei dati sperimentali delle corde divise per lembo di inserzione e tipologia. La porzione elastica delle risposte meccaniche dei vari gruppi di corde, è stata descritta utilizzando la funzione di energia (*strain energy function*) di Ogden [54]:

$$W = \frac{2\mu}{a} (\lambda_1^a + \lambda_2^a + \lambda_3^a - 3) \quad (2.6)$$

con μ e a che sono parametri del materiale, λ_j rappresentano gli allungamenti principali.

2.4 Modelli computazionali della valvola tricuspide

Nel modello di Stevanella et. al [38], mirato a mimare il comportamento fisiologico della valvola per fornire una visione quantitativa della sua risposta biomeccanica [38], la superficie dei lembi è stata discretizzata in 40,300 elementi di tipo *shell* triangolari a 3 nodi, in ABAQUS/Explicit 6.10 (Simulia, Providence, Rhode Island, USA) (**Figura 2.9**). Lo spessore è stato impostato uniforme e pari a 0.396 mm, valore medio delle misure sperimentali su lembi di valvole umane.

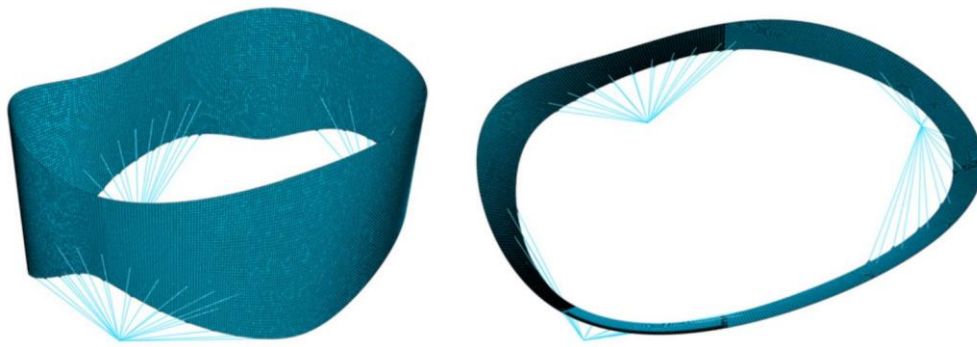


Figura 2.9 Vista 3D (sinistra) e vista atriale (destra) del modello geometrico della valvola tricuspide in condizioni scariche [38].

Le corde tendinee sono state discretizzate, sempre in ABAQUS, in 6 elementi di tipo *truss* a 2 nodi con una sezione trasversale costante pari a 0.171 mm^2 al fine di intensificare l'effetto *buckling* sotto carichi di compressione assiale.

Il carico pressorio, applicato come condizione al contorno alla superficie ventricolare dei lembi, è stato ricavato dai dati presenti in letteratura, e assume un valore pari a 23.7 mmHg a picco sistole. Per simulare la chiusura valvolare è stata riprodotta la contrazione dell'annulus, definendo lo spostamento dei nodi annulari durante il passaggio dalla configurazione di apertura annulare massima a quella minima, sulla base di dati presenti in letteratura. I tre nodi che rappresentano i muscoli papillari sono stati bloccati e quindi il loro spostamento è stato trascurato.

I risultati della simulazione hanno mostrato dei valori di sforzo dei lembi inferiori a 100 kPa , deformazioni massime di circa il 52%, e delle forze dei muscoli papillari che variano in un range di valori compresi tra $0.37\text{-}0.75 \text{ N}$ [38]. Questi risultati non sono comunque del tutto rappresentativi del vero comportamento dei lembi della valvola tricuspide dato che le proprietà del materiale utilizzato appartengono alla valvola mitrale.

Nel loro lavoro di tesi, Aversa e Careddu [35], diversamente dal lavoro precedente, hanno utilizzato i dati di imaging 3DE per costruire il modello geometrico 3D della valvola tricuspide. La superficie dei lembi è stata comunque discretizzata attraverso l'utilizzo di elementi di tipo *shell* triangolari a 3 nodi. Le corde presentano una struttura ramificata, ed ognuna è stata discretizzata in due elementi di tipo *truss*.

La chiusura della valvola è stata simulata dall'istante di fine diastole a picco sistole, applicando sulla superficie ventricolare dei lembi una curva di pressione transvalvolare fisiologica tempo-dipendente. Per quanto riguarda le condizioni al contorno, è stata rappresentata la contrazione dell'annulus tramite spostamenti nodali dipendenti dal tempo, sulla base di misurazioni *in vivo*, mentre il movimento dei muscoli papillari è stato trascurato.

Dall'analisi dei risultati è stata riscontrata una chiusura incompleta dei lembi della valvola a picco sistole e una scarsa regolarità nei valori di sforzo e deformazione, con valori di sforzo di circa 300 kPa nella regione della pancia (*belly region*) e deformazioni che presentano valori di picco pari a 0.40 nell'intorno della zona di inserzioni cordali.

I risultati di questo studio sono influenzati dalle imprecisioni nella definizione del margine libero dei lembi e delle commissure che hanno portato ad errori nella prescrizione della lunghezza di riferimento delle corde e quindi ad un indesiderato effetto di *tethering*.

Kong et al. [40] hanno sviluppato uno studio più improntato all'ambito clinico, costruendo un modello a elementi finiti paziente-specifico partendo da immagini di tomografia computerizzata, al fine di analizzare le forze cordali, gli sforzi e le deformazioni *in vivo* dei lembi.

Per discretizzare i lembi della valvola tricuspide hanno utilizzato elementi esaedrici a 8 nodi mentre per le corde tendinee sono stati utilizzati 10-15 elementi di tipo *truss* a 2 nodi, con una lunghezza media di 1.5 mm e con un'area trasversale di 0.5 mm² e di 0.65 mm² per le corde *rough* e *strut* rispettivamente (Figura 2.10) [40].

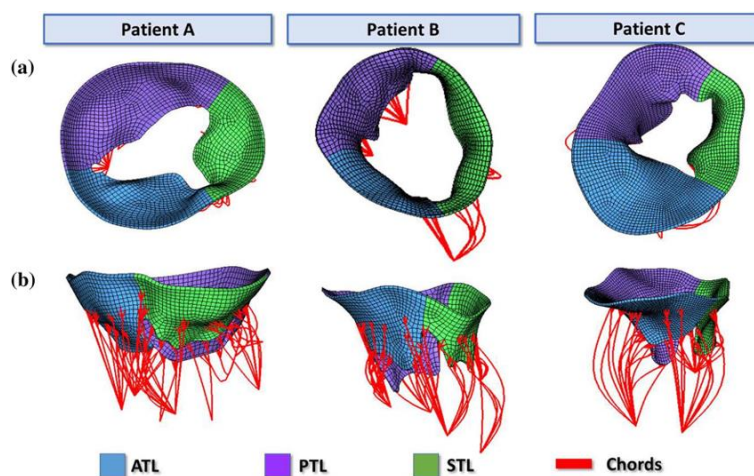


Figura 2.10 (a) Vista atriale e (b) vista laterale del modello FE in condizioni scariche per tre pazienti.[40]

Per quanto riguarda le condizioni al contorno, per simulare la chiusura della valvola tricuspide da fine diastole a picco sistole, Kong et al. [40] hanno applicato una pressione crescente fino a 23.7 mmHg sulla superficie ventricolare dei lembi della valvola e, a partire dai dati di *imaging*, sono stati prescritti i movimenti dell'annulus e dei muscoli papillari.

Rispetto agli studi precedenti, si è notata una certa variabilità dei risultati tra le diverse geometrie delle valvole simulate. Infatti, lo sforzo massimo medio, ottenuto al centro di ogni lembo in una zona lontana dalle corde, varia in un range di valori compresi tra 24 e 91 kPa, dati concordi con quelli ottenuti da Stevanella et al. [38], ma abbastanza inferiori rispetto a quelli trovati da Aversa e Careddu [35]. Invece, i picchi di deformazione dei lembi della valvola sono risultati in media molto inferiori rispetto agli studi di Stevanella et al. (circa 0.52) e Aversa e Careddu (circa 0.40), attestandosi tra 0.12 e 0.32.

Più recentemente, Locatelli e Manini [42] hanno implementato un metodo che mira a creare un modello a elementi finiti della valvola tricuspide utilizzando dati di immagini ecografiche, al fine di valutare o predire gli effetti biomeccanici delle procedure chirurgiche basandosi su immagini pre-operative.

I lembi della valvola tricuspide sono stati discretizzati attraverso l'utilizzo di elementi di tipo *shell S4* a 4 nodi, con uno spessore uniforme di 0.623 mm. Le corde tendinee sono state semplificate tramite elementi *truss 3D* a 2 nodi (T3D2) con area trasversale che diminuisce progressivamente, col susseguirsi delle ramificazioni, a partire dal ramo principale dove viene impostata a 1 mm². Sono stati inoltre sovrapposti degli elementi di rinforzo a tutti gli elementi che insistono sui nodi di inserzione, con uno spessore pari a un decimo dello spessore dei lembi della valvola.

Locatelli e Manini hanno simulato la chiusura valvolare da fine diastole a picco sistole per diverse valvole, sia in configurazione di rigurgito tricuspide che riproducendo *in silico* la tecnica riparativa dell'approssimazione dei muscoli papillari (PMA). La pressione transvalvolare, applicata alla superficie ventricolare dei lembi della valvola, è quella misurata durante una sessione sperimentale *in vitro*. Anche gli spostamenti dell'annulus sono stati prescritti come condizioni al contorno cinematiche, ricavati dai tracciamenti della valvola in tutti i *frame* di interesse. I muscoli papillari sono stati rappresentati come nodi privi di proprietà fisiche e fissi nel tempo.

Per quanto riguarda i risultati, gli sforzi assumono valori compresi tra 120 kPa e 174 kPa con valori di picco in corrispondenza delle inserzioni cordali, coerentemente con i dati presenti in letteratura. La variabilità inter-valvolare osservabile nella distribuzione degli sforzi nei lembi, così come per la distribuzione delle deformazioni, dimostra come le caratteristiche geometriche specifiche per ogni valvola siano rilevanti per quantificare correttamente la biomeccanica della valvola tricuspide.

Nelle configurazioni che simulano la PMA, è stato riscontrato un leggero aumento degli sforzi massimi nella maggior parte delle valvole simulate mentre, per un paio di valvole, i valori di sforzo hanno raggiunto dei picchi molto elevati. La causa di questi ultimi potrebbe essere attribuita sia ad un errore di tracciamento del muscolo papillare anteriore, e di conseguenza ad un posizionamento scorretto degli altri due muscoli papillari, sia ad un errore di tracciamento dell'annulus.

2.5 Scopo della tesi

Ad oggi, i modelli FE di valvola tricuspide sviluppati dal Gruppo di Biomeccanica del Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria (DEIB) del Politecnico di Milano presentano alcuni limiti che impediscono di mimare correttamente il dato sperimentale e, qualora riescano a replicare la chiusura valvolare osservata da *imaging*, generano tipicamente dei *pattern* di deformazione non realistici caratterizzati da zone con valori di sforzo e deformazione irragionevoli. Questo accade a fronte di alcune ipotesi semplificative che riguardano, per esempio, le proprietà meccaniche dei lembi e delle corde tendinee, e di alcuni aspetti molto incerti, come il posizionamento dei muscoli papillari e il *pattern* cordale. A partire dal modello FE sviluppato da Locatelli e Manini per la valvola tricuspide affetta da rigurgito [42], il lavoro più recente sulla valvola tricuspide del gruppo di ricerca, nel nostro lavoro di tesi abbiamo individuato un ventaglio di aspetti del modello modificabili e abbiamo cercato di cambiarli al fine di ottenere un modello più aderente alla reale geometria della tricuspide, alla microstruttura dei tessuti che la compongono e caratterizzato da proprietà meccaniche delle sue sottostrutture più adeguate.

A questo scopo, abbiamo proposto quattro nuove soluzioni ai seguenti limiti degli studi precedenti:

- Negli studi precedenti, la rappresentazione del movimento dell'annulus nel tempo si basava su alcune semplificazioni adottate in fase di ricostruzione della geometria che generavano degli andamenti dello spostamento annulare nel tempo rumorosi e con tante oscillazioni. In questo lavoro, i profili annulari in ogni istante sono stati ricostruiti dopo aver filtrato nel tempo lo spostamento per ciascun nodo appartenente all'annulus con l'obiettivo di ottenere degli andamenti dello spostamento nodale privi di rumore e contemporaneamente dei profili annulari coerenti con quelli ricavati da *imaging*. Il metodo di filtraggio più opportuno a conseguire questo scopo è stato selezionato attraverso un'analisi di sensitività.
- La microstruttura dei lembi viene approssimata generalmente come una matrice isotropa contenente delle fibre di collagene che corrono preferenzialmente in direzione parallela all' annulus conferendo una maggiore rigidità in direzione circonferenziale. Nel nostro elaborato, appoggiandoci alle osservazioni presenti in letteratura, abbiamo sviluppato un pattern ragionevole di variazione dell'angolo delle fibre dipendente dalla posizione.
- I modelli costitutivi maggiormente utilizzati per modellizzare le proprietà meccaniche delle corde tendinee trascurano il fenomeno del reclutamento delle fibre di collagene provocando un'aumento indefinito o una riduzione irrealistica della rigidità del materiale nel campo delle grandi deformazioni. A questo proposito, abbiamo progettato ed applicato una *vumat*, perciò una *subroutine* scritta in FORTRAN90 che consente l'uso in ABAQUS di un modello costitutivo definito dall'utente, *ex novo* per implementare il modello di Weiss [55], i cui parametri costitutivi sono stati ottenuti interpolando due set di dati appartenenti a due studi differenti.
- Il metodo per il posizionamento dei muscoli papillari per la valvola tricuspidale si basa solitamente su studi anatomici e misure sperimentali, dal momento che non sono visibili nelle immagini ecografiche, fornendo una ricostruzione approssimativa dell'apparato papillare e cordale. Per indagare quanto fosse forte l'assunzione fatta in precedenza per il loro posizionamento, abbiamo implementato una procedura iterativa per modificare la posizione dei papillari, finché non venisse mimata più fedelmente possibile la chiusura valvolare osservata dal dato *echo*.

L'obiettivo finale, più in generale, è quello di integrare le migliori illustrate in questo paragrafo nel metodo per la creazione di modelli a elementi finiti paziente-specifici della valvola tricuspide a partire da immagini mediche, sviluppando un approccio che permetta di ottenere una conoscenza più profonda della biomeccanica tricuspide in scenari clinici rilevanti, come quello patologico o post-operatorio.

3. Materiali e Metodi

3.1 Introduzione

L'obiettivo di questa tesi consiste nel tentativo di migliorare il metodo attualmente in uso per la generazione del modello a elementi finiti (FE) della valvola tricuspide, agendo su alcuni aspetti limitanti dell'approccio utilizzato fino ad oggi.

In questo capitolo sono descritti gli strumenti e i metodi utilizzati per (i) la realizzazione del modello a elementi finiti di riferimento, usato come punto di partenza, (ii) lo sviluppo e l'applicazione delle nuove soluzioni con le relative simulazioni volte a valutarne l'impatto biomeccanico.

A questo scopo, il lavoro è stato organizzato in due fasi.

Inizialmente, a partire dalle immagini ecografiche di valvole tricuspide affette da rigurgito, precedentemente acquisite durante una sessione sperimentale su banco prova pulsatile da Locatelli-Manini [42], è stato realizzato un modello a elementi finiti della valvola rigurgitante utilizzando principalmente i metodi di ricostruzione e modellazione già precedentemente implementati dal gruppo di ricerca in cui abbiamo sviluppato il presente lavoro, con l'aggiornamento di alcuni dati da letteratura. Le immagini ecografiche impiegate in questo lavoro di tesi sono relative alle valvole denominate HT5, HT11 e HT12 da Locatelli e Manini [42]. Queste procedure sono state eseguite mediante i software Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) e Gambit (ANSYS Inc. Canonsburg, Pennsylvania). Le simulazioni sono state condotte attraverso il software ABAQUS/Explicit (Simulia, Dassault Systèmes, Providence, RI, USA).

In seguito, tale modello a elementi finiti di riferimento è servito come punto di partenza per applicare progressivamente le modifiche volte a superare i limiti precedentemente descritti (paragrafo 2.5) e studiarne le conseguenze sul comportamento valvolare tramite delle simulazioni. Per ogni nuova soluzione realizzata è stato fatto un confronto con la soluzione precedentemente adottata in modo da identificare il migliore dei due approcci ed includerlo in un modello di riferimento aggiornato, al quale apportare la modifica successiva.

Temporalmente, i tentativi di ottimizzazione sono stati applicati in questo ordine: in primis, a partire dal modello di riferimento, si è cercato di regolarizzare l'andamento dello spostamento annulare nel tempo; in secondo luogo è stato assegnato un nuovo *pattern* di orientamenti, dipendente dalla posizione, alle fibre di collagene nei lembi; poi, è stato assegnato un nuovo modello costitutivo, più verosimile, alle corde tendinee attraverso una *vumat ex novo*; infine, è stata svolta un'analisi iterativa volta a posizionare correttamente i muscoli papillari nel modello e a stabilire la rilevanza di un loro scorretto posizionamento. In questa fase sono stati utilizzati i software Matlab, FORTRAN90 (NAG Fortran Builder 6.2) e ABAQUS/Explicit.

Per facilitare la lettura di questo capitolo, nel diagramma in *Figura 3.1* sono illustrate le fasi seguite per la ricostruzione del modello FE di riferimento; in *Figura 3.2* è presentato il flusso di lavoro adottato in questa tesi per esaminare le nuove proposte di soluzione. In ciascun diagramma di flusso sono evidenziati gli strumenti utilizzati.

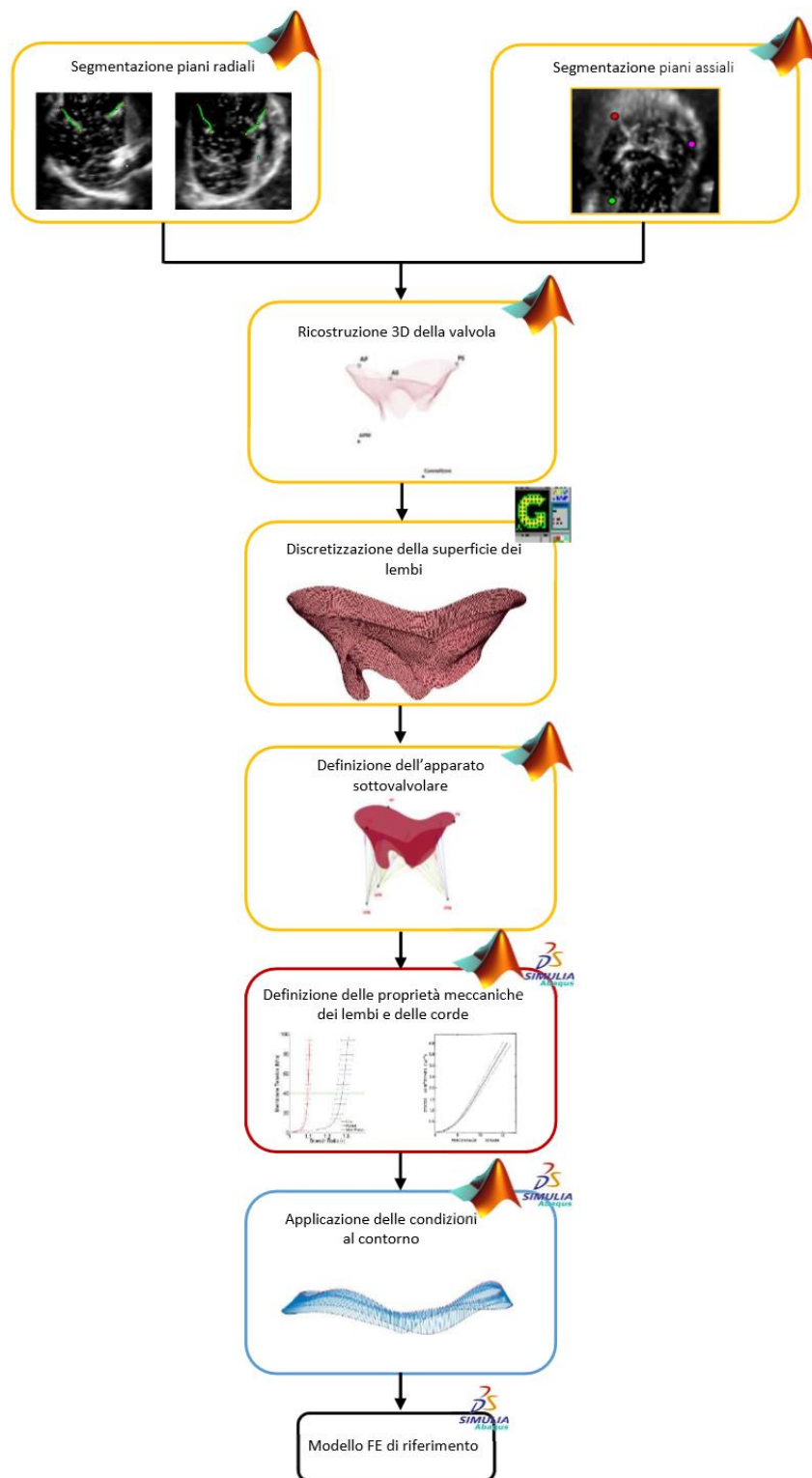


Figura 3.1 Flusso di lavoro per la ricostruzione del modello FE di riferimento utilizzando i metodi sviluppati dal Gruppo di Biomeccanica del DEIB. I tre stadi, nei quali si può suddividere il processo, sono identificati dai colori dei blocchi: Giallo = Modellazione della geometria 3D; Rosso = Modellazione delle proprietà meccaniche; Azzurro = Modello computazionale.

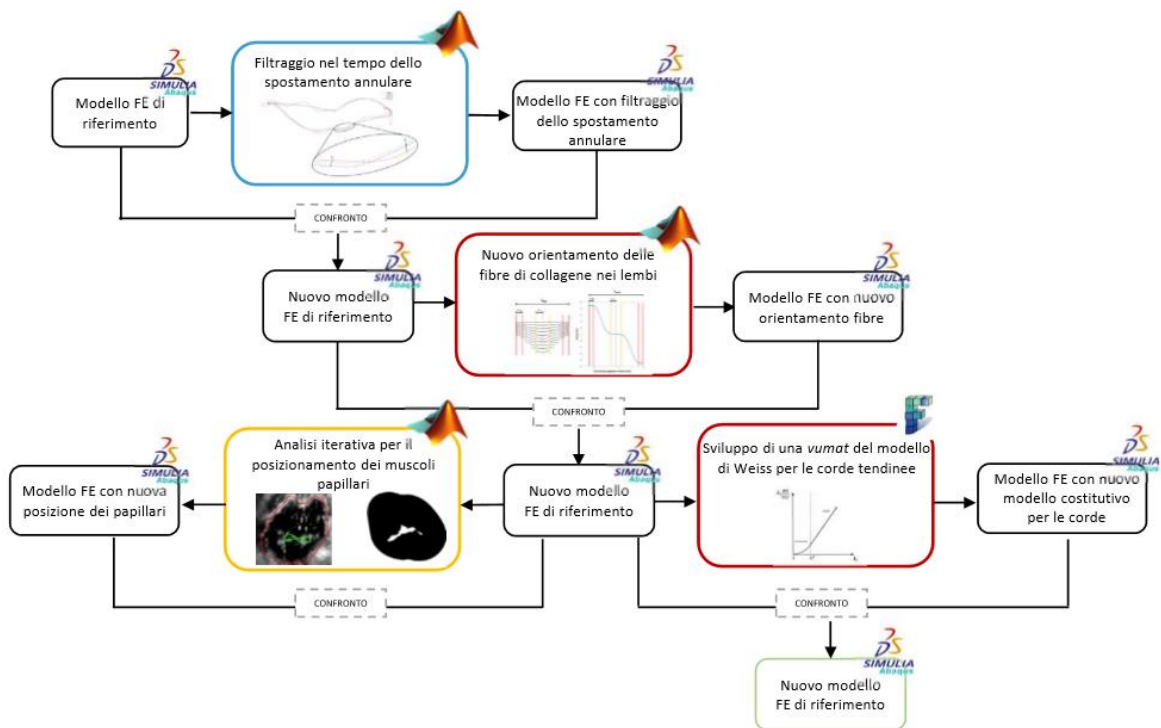


Figura 3.2 Flusso di lavoro seguito per la validazione delle nuove soluzioni proposte, a partire dal modello FE di riferimento. Il colore dei blocchi costitutivi sottolinea in quale fase del processo è stato avanzato il tentativo di miglioramento: Giallo = Modellazione della geometria 3D; Rosso = Modellazione delle proprietà meccaniche; Azzurro = Modello computazionale.

3.2 Modello FE di riferimento della valvola tricuspide

Nei seguenti paragrafi vengono esposti i metodi e le procedure utilizzati per la ricostruzione della geometria 3D della valvola tricuspide all'istante di fine diastole, la modellizzazione delle proprietà meccaniche delle sue sottostrutture, la sua discretizzazione e l'applicazione delle condizioni al contorno. I procedimenti descritti di seguito si basano su studi precedenti e sono serviti per la creazione del modello FE di riferimento, a partire dal quale sono state introdotte nuove soluzioni.

3.2.1 Modellazione della geometria 3D

La geometria 3D della valvola è stata ricostruita a fine diastole (ED) (identificato come l'ultimo *frame* prima del transitorio di chiusura della valvola), istante nel quale si può ritenere trascurabile la pressione transvalvolare, poiché il modello FE deve partire da una configurazione approssimativamente scarica.

Segmentazione delle immagini

Inizialmente si è resa necessaria l'elaborazione dei dati grezzi, acquisiti tramite RT3DE, attraverso due fasi: prima un centramento preliminare per identificare un asse *Z* di riferimento; poi, la creazione di due set di piani radiali e assiali, rispettivamente rotanti e ortogonali rispetto a tale asse *Z*.

Il centramento (*Figura 3.3 a*) del dato volumetrico è stato realizzato all'istante di fine diastole, tramite un *tool* sviluppato in Matlab che ha permesso di posizionare l'asse *Z* all'incirca ortogonale al piano medio annulare, passante per il centro dell'orifizio e diretto verso l'atrio. Per ogni istante temporale (*frame*), sono stati generati 18 piani-immagine radiali passanti per l'asse *Z*, ognuno ruotato di 10° rispetto al piano adiacente, e 20 piani-immagine assiali nell'intorno dell'annulus che, a partire dal piano passante per il centro di massa annulare, distano ognuno 3 voxel dal piano precedente in direzione dell'apice ventricolare (*Figura 3.3 b*). Nella generazione dei piani, la risoluzione è stata impostata isotropa e uguale al valore più piccolo della risoluzione nelle tre direzioni del dato volumetrico.

Entrambi i set di piani sono stati ottenuti tramite degli script Matlab realizzati ad-hoc.

Successivamente, si procede con il tracciamento manuale, nei piani-immagine 2D, delle strutture che compongono la valvola e di alcuni punti di riferimento. Ciò è possibile attraverso due script Matlab, ciascuno specifico per un set di piani, provvisti di un'interfaccia grafica (GUI) che consente all'utente di scorrere i piani-immagine per ogni *frame* e di selezionare i punti di interesse direttamente sull'immagine.

Sui piani radiali sono stati individuati l'annulus, il margine libero, i lembi e i due punti di riferimento, ovvero il connettore del sistema di pompaggio del simulatore e il muscolo papillare anteriore, necessari per orientare correttamente la valvola nella fase di ricostruzione 3D. In particolare, per tutti i *frame* compresi nell'intervallo temporale che va da fine diastole all'istante di picco sistole (selezionato come l'ultimo *frame* prima dell'apertura della valvola), l'annulus è stato tracciato attraverso il posizionamento di due punti in corrispondenza delle inserzioni dei lembi. Nel solo istante di fine diastole invece, per ciascun piano, sono stati posizionati due punti per il margine libero e diversi punti che seguono il profilo dei lembi; il connettore è stato identificato nel piano in cui è più visibile con un unico punto; il muscolo papillare anteriore, essendo l'unico papillare riconoscibile in almeno un piano, è stato tracciato tramite un punto posizionato a circa metà della sua lunghezza (*Figura 3.3 c*).

Per ogni piano, a fine diastole, i punti che individuano l'annulus, i lembi e il margine libero, sono interpolati attraverso una *spline* cubica e ricampionati in 32 punti uniformemente distribuiti.

I piani assiali sono serviti per identificare le commissure. Nello specifico, dopo aver selezionato il piano nel quale l'orifizio valvolare è più visibile, le 3 commissure sono state posizionate nei punti che fungevano da perno durante il movimento dei lembi (*Figura 3.3 d*).

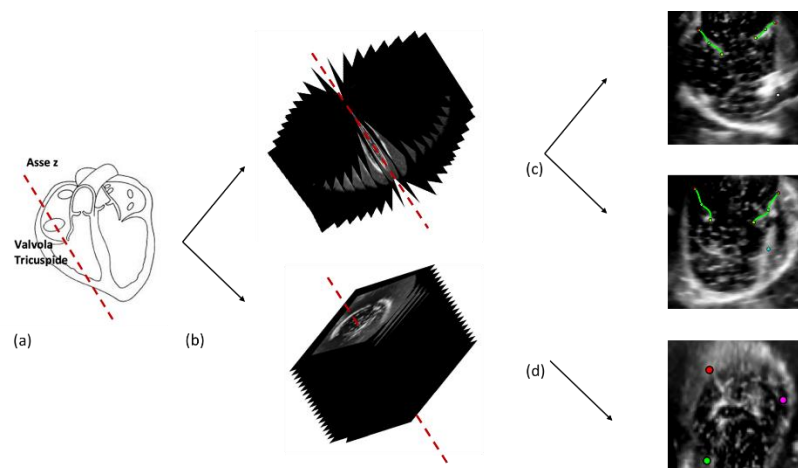


Figura 3.3 (a) Posizionamento dell'asse Z ortogonale al piano medio annulare della valvola tricuspide e passante per il centro dell'orifizio (b) In alto, i 18 piani-immagine radiali che ruotano intorno a Z; in basso, i 20 piani-immagine assiali ortogonali all'asse Z (c) Tracciamento dell'annulus (rosso), del margine libero (giallo), dei lembi (verde), del connettore (azzurro, in alto) e del muscolo papillare anteriore (bianco, in basso) (d) Tracciamento delle tre commissure.

Ricostruzione 3D

La ricostruzione 3D è stata completamente automatizzata grazie ad un codice in ambiente Matlab.

A partire dai 32 punti ottenuti per ogni lembo nei piani-immagine, a seguito del tracciamento nei piani radiali (sezione precedente), sono stati definiti 32 paralleli curvilinei, l'i-esimo dei quali è ricavato accorpendo i punti i-esimi di ogni piano 2D.

Sono seguiti due step successivi di filtraggio delle coordinate grezze, per mezzo di un filtro passa-basso di tipo *Butterworth* di ordine 3 e frequenza di taglio normalizzata pari a 0.3. In primis, sono state filtrate le coordinate x e y, espresse in funzione del piano di appartenenza, dei punti costituenti ogni parallelo curvilineo (*Figura 3.4 A*). In secundis, il filtro è stato applicato ai 32 punti di ogni lembo, per ogni piano (*Figura 3.4 B*).

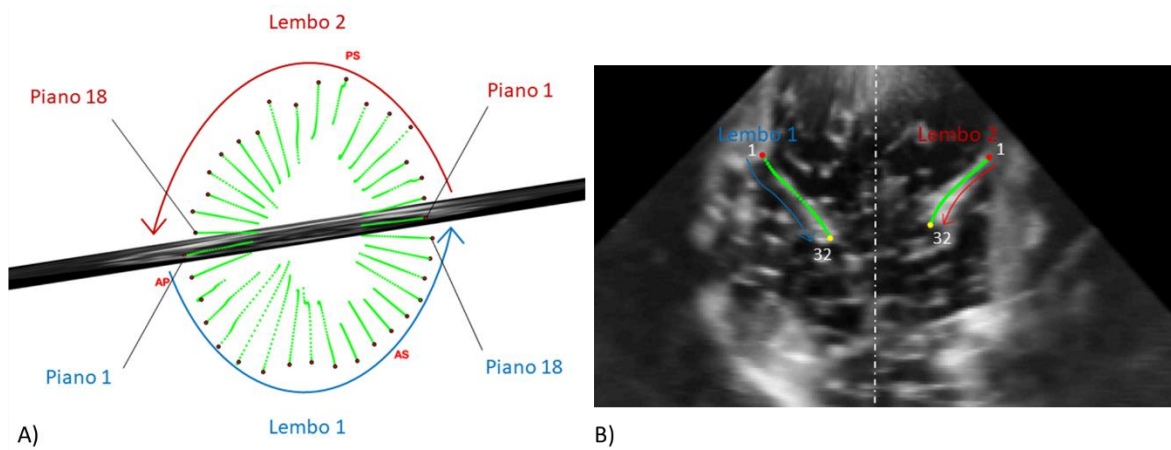


Figura 3.4 (A) Le coordinate dei punti costituenti ognuno dei 32 paralleli curvilinei sono state filtrate, separatamente per i due lembi, a partire dal 1° piano immagine fino al 18° come indicato dalle frecce; (B) Le coordinate x,y dei 32 punti lungo i lembi sono state filtrate, per ogni piano radiale, lungo la lunghezza dei lembi stessi, identificata dalle frecce, a partire dai punti annulari (1) fino a quelli relativi al margine libero (32).

Le coordinate x,y filtrate, così come le coordinate x,y dei 3 punti commissurali, del connettore e del muscolo papillare anteriore, espresse in pixels nel sistema di riferimento locale del piano-immagine, sono state convertite nel sistema di riferimento cartesiano globale 3D attraverso la seguente relazione:

$$[X, Y, Z] = O_n + x \cdot res \cdot V_{xn} + y \cdot res \cdot V_{yn} \quad (3.1)$$

dove O_n è il vettore 3D contenente le coordinate dell'origine del piano immagine n nel sistema di riferimento globale 3D, res è la risoluzione isotropa del piano, V_{xn} e V_{yn} sono i versori che definiscono, nel sistema di riferimento globale 3D, le direzioni degli assi locali x e y appartenenti al piano immagine n .

A questo punto, è stato definito un sistema di riferimento cilindrico (ρ, θ, z) , la cui origine è stata posizionata nel centro di massa dei punti che formano il margine libero e con l'asse z parallelo a Z , rivolto verso l'atrio. Per ogni parallelo curvilineo, le coordinate ρ e z sono state interpolate in funzione della posizione angolare θ tramite delle *spline* cubiche, poi ricampionate con 360 punti equamente distribuiti.

Il risultato (*Figura 3.5*) è quello di una nuvola di punti 3D (360x32) organizzata in 32 paralleli curvilinei e 360 meridiani.

Il connettore, posto nella parete settale, è servito come punto di riferimento per riconoscere e nominare le commissure a partire da quelle adiacenti ad esso, quindi antero-settale (AS) e postero-settale (PS). Le commissure sono state ordinate dalla vista atriale in senso antiorario, dopo aver identificato come AS quella che precede il connettore.

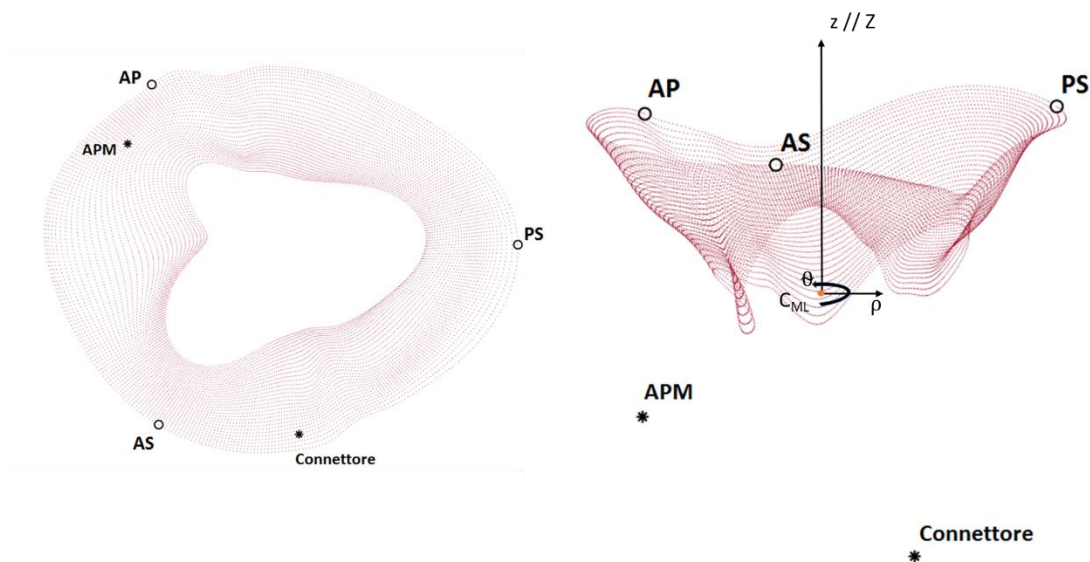


Figura 3.5 Vista atriale (a sinistra) e vista 3D laterale (a destra) della nuvola di punti sovracampionata. In entrambe le viste sono evidenziate le tre commissure AS, AP, PS e i due punti di riferimento, ossia il connettore del sistema di pompaggio del simulatore e il muscolo papillare anteriore (APM). Nella vista laterale è riportato il sistema di riferimento cilindrico (ρ, θ, z) con l'origine nel centro di massa del margine libero (C_{ML}) e con l'asse z parallelo a Z .

Discretizzazione della superficie dei lembi tramite Gambit

La nuvola di punti ottenuta dalla ricostruzione 3D dei lembi è servita come base di partenza per la generazione di una *mesh* composta da elementi *shell* quadrangolari a 4 nodi (**Figura 3.6**), utilizzando il software Gambit (ANSYS Inc, Canonsburg, Pennsylvania).

La ragione di questa scelta è legata principalmente al fatto che (i) è possibile lanciarlo in *batch* all'interno di uno script Matlab, senza interfaccia grafica, fornendogli come input un file di testo contenente le istruzioni per eseguire le operazioni necessarie alla discretizzazione della valvola, in modo tale da aumentare l'automazione del processo, (ii) consente una buona flessibilità nella scelta degli elementi rispetto ad altri software.

Sulla base di un'analisi di sensitività preliminare (illustrata nel paragrafo 4.2 del capitolo "*Risultati e discussione*"), la dimensione caratteristica degli elementi è stata impostata pari a 0.4 mm.

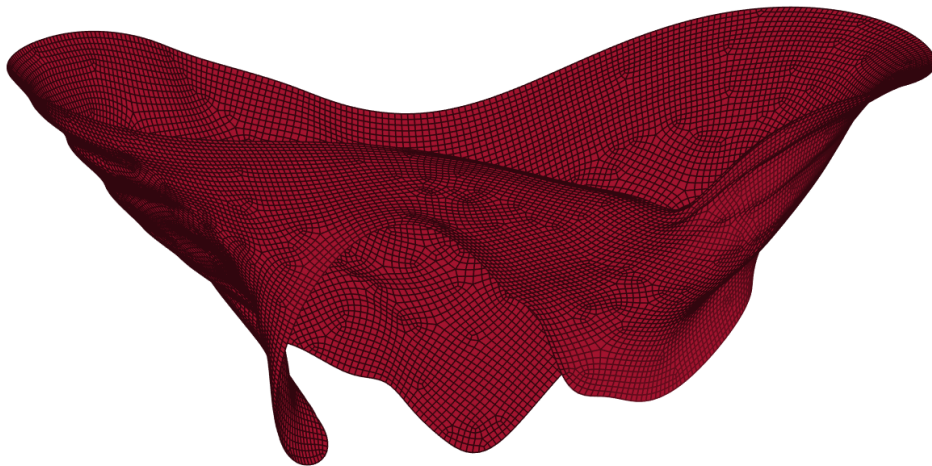


Figura 3.6 Mesh ottenuta da Gambit con dimensione caratteristica pari a 0.4 mm.

I muscoli papillari

Il muscolo papillare anteriore (APM, *anterior papillary muscle*), l'unico visibile dai dati di *imaging*, è stato rappresentato tramite un punto nello spazio 3D coerentemente con il tracciamento. Il muscolo papillare posteriore (PPM, *posterior papillary muscle*) ed il muscolo papillare settale (SPM, *septal papillary muscle*) sono stati modellati seguendo un criterio basato sulle conoscenze anatomiche disponibili [39]. Nello specifico, agli altri due muscoli papillari è stata assegnata la stessa coordinata assiale (z) dell'APM. Per quanto riguarda la posizione angolare (θ), i papillari PPM e SPM sono stati collocati in corrispondenza delle commissure PS (postero-settale) e AS (antero-settale), rispettivamente. Le coordinate radiali (ρ) sono state assegnate seguendo principi differenti per i due muscoli: il SPM è stato posizionato alla stessa distanza radiale della commissura corrispondente (AS); la posizione radiale del PPM è stata scalata di un fattore κ rispetto alla coordinata ρ della commissura corrispondente (PS), secondo la seguente relazione:

$$\rho_{APM} = \kappa \cdot \rho_{PS} \quad \text{con } \kappa = \rho_{APM} / \rho_{AP} \quad (3.2)$$

dove ρ_{APM} , ρ_{PS} e ρ_{AP} sono, rispettivamente, le coordinate radiali dell'APM, delle commissure PS e AP (antero-posteriore) (*Figura 3.7*).

Le corde tendinee

La geometria delle corde tendinee, non visibili dalle immagini ecografiche, è stata rappresentata attraverso un modello basato sia sulle informazioni anatomiche che su alcuni aspetti funzionali. Le corde nel modello sono state suddivise in quattro tipologie: *commissural*, *rough*, *basal* ed *extra*. Di queste, le prime tre sono descritte in letteratura (paragrafo 1.2.3), mentre le *extra* hanno un ruolo maggiormente funzionale volto a risolvere dei problemi di instabilità che si generano altrimenti al centro del lembo durante le simulazioni.

Ogni set di corde origina da un muscolo papillare, rappresentato come singolo punto, e si ramifica progressivamente a partire dal ramo principale, riducendo la sezione trasversale di un fattore pari al numero di diramazioni, fino a raggiungere le rispettive inserzioni nei lembi. Viene presentato in *Tabella 3.1* lo schema relativo all'organizzazione delle corde tendinee (*Figura 3.7*).

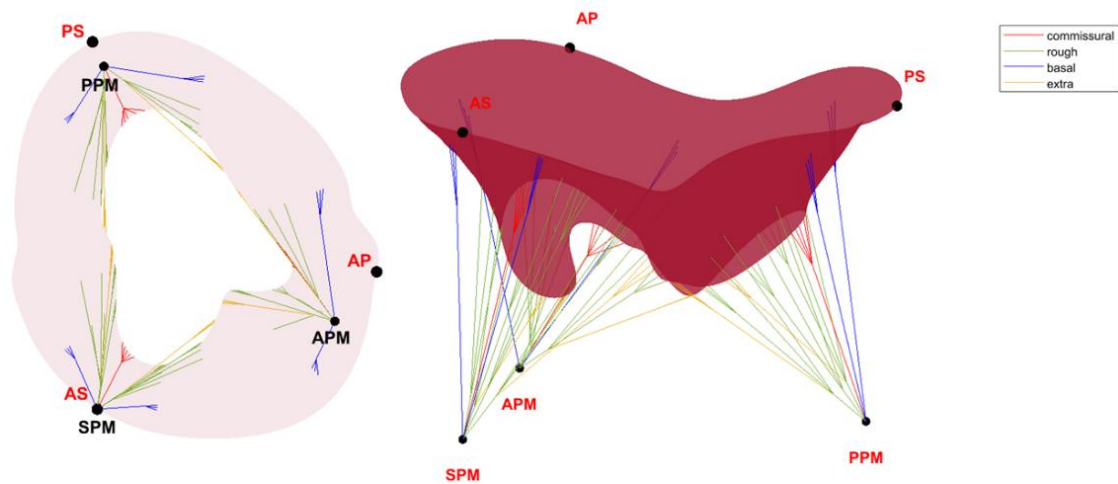


Figura 3.7 Rappresentazione dell'apparato sottovalvolare in vista ventricolare (destra) e 3D (sinistra). SPM, PPM e APM sono i muscoli papillari settale, posteriore e anteriore, rispettivamente; AS, PS e AP sono le commissure antero-settale, postero-settale e antero-posteriore.

Tabella 3.1 Per le quattro tipologie di corde tendinee, a seconda del muscolo papillare d'origine, si riportano i set di corde che da esso dipartono e i rispettivi lembi di inserzione.

Tipo di corda	Origine	Set	Lembo di inserzione
<i>Commissural</i>	APM	1°	Anteriore-Posteriore
	PPM	1°	Posteriore-Settale
	SPM	1°	Anteriore-Settale
<i>Rough</i>	APM	1°	Posteriore
		2°	Anteriore
		3°	Anteriore
		4°	Settale
	PPM	1°	Settale
		2°	Settale
		3°	Posteriore
	SPM	1°	Anteriore
		2°	Anteriore
3°		Settale	
<i>Basal</i>	APM	1°	Posteriore
		2°	Anteriore
	PPM	1°	Settale
		2°	Posteriore
	SPM	1°	Anteriore
		2°	Settale
<i>Extra</i>	APM	1°	Posteriore
		2°	Anteriore
	PPM	1°	Settale
		2°	Posteriore
	SPM	1°	Anteriore
		2°	Settale

3.2.2 Modellazione delle proprietà meccaniche dei tessuti

I lembi e le corde tendinee della valvola tricuspide sono stati modellati attraverso la teoria delle grandi deformazioni.

In particolare, i lembi sono stati descritti attraverso il modello costitutivo di Holzapfel (equazione 2.1, paragrafo 2.3.1) per un tessuto composto da una famiglia di fibre con orientamento preferenziale in direzione circonferenziale. I parametri costitutivi del modello, specifici per ogni lembo, sono stati ricavati sulla base dei dati ottenuti da Khoiy et al. [44] (*Figura 2.5*, paragrafo 2.3.1) da prove a trazione biassiali su valvole tricuspide porcine.

La risposta meccanica delle corde tendinee è stata modellata attraverso una funzione di energia (*strain energy function*) polinomiale del secondo ordine, disponibile nella libreria di ABAQUS/Explicit (Simulia, Dassault Systèmes, Providence, RI, USA) [56]:

$$W = \sum_{i+j=1}^N C_{ij} (\bar{I}_1 - 3)^i (\bar{I}_2 - 3)^j + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_t} (J_{el} - 1)^{2i} \quad (3.3)$$

con $N=2$ che rappresenta l'ordine della funzione polinomiale, C_{ij} e D_t sono parametri dipendenti dalla temperatura, \bar{I}_1 e \bar{I}_2 sono la parte deviatorica del primo e del secondo invariante del tensore destro di deformazione di Cauchy-Green \mathbf{C} , $J_{el}=1$ per l'assunzione di incomprimibilità.

Per le corde di tipo *commissural*, *rough* ed *extra*, i parametri C_{ij} sono stati calcolati direttamente da ABAQUS/Explicit a partire dai dati sperimentali di Lim [26] (*Figura 2.7*, paragrafo 2.3.2), ricavati da prove a trazione uniassiale su corde tendinee di valvole tricuspide umane. Sulla base di uno studio condotto da Jimenez et al. [52] sulle corde tendinee della valvola mitrale, dal quale è emerso che le corde di tipo *basal* sono meno rigide del 50% rispetto alle altre, gli sforzi della curva di Lim [26] sono stati ridotti della metà, a parità di deformazione, per ottenere i parametri costitutivi per questa tipologia di corde.

La densità di tutti i tessuti è stata assunta pari a 1.04 g/cm^3 [38]. I muscoli papillari sono rappresentati come nodi singoli, privi di proprietà fisiche.

3.2.3 Modello computazionale

Nelle seguenti sezioni viene presentato il set-up di simulazione utilizzato per simulare la chiusura sistolica della valvola tricuspide affetta da rigurgito, in termini di elementi utilizzati per discretizzare le strutture valvolari, carichi esterni, condizioni al contorno cinematiche ed interazioni. E' stato definito un singolo step, per un tempo complessivo di simulazione di 0.235 s.

Elementi di lembi e corde

Per discretizzare i lembi della valvola tricuspide sono stati utilizzati degli elementi di tipo *shell* S4 a 4 nodi, con uno spessore uniforme di 0.623 mm, ottenuto dalla media delle misure sperimentali di uno studio precedente [35].

Le corde tendinee sono state discretizzate attraverso elementi *truss* 3D a 2 nodi (T3D2), con sezione trasversale del ramo principale pari a 0.65 mm² per le corde di tipo *basal* e pari a 0.5 mm² per le corde *commissural*, *rough* ed *extra*, valori che sono stati adattati dallo studio di Kong et al. [40].

Elementi di rinforzo

Gli elementi di rinforzo sono i duplicati di quegli elementi che appartengono all'intorno delle inserzioni cordali nei lembi e che vengono sovrapposti a questi in modo da costituire uno strato aggiuntivo nelle zone delle inserzioni cordali. La ragione del loro impiego nel modello FE della valvola è legata principalmente a due aspetti: (i) *in vivo* esiste una transizione localizzata, a livello delle inserzioni, tra il tessuto delle corde e quello dei lembi; (ii) l'aggiunta di un rinforzo permette di evitare delle distorsioni irrealistiche della *mesh* e le generazione di sforzi concentrati dovuti al trasferimento di carico dalle corde ai lembi, che invece si osservano in assenza degli elementi di rinforzo a causa della discontinuità nelle proprietà meccaniche associate a lembi e corde tendinee.

Per avere almeno un elemento di rinforzo in ogni direzione a partire da un nodo di inserzione, si definisce un intorno circolare di raggio pari a $D = \frac{l}{\sqrt{2}}$, con l che è la dimensione caratteristica della *mesh*, e si duplicano gli elementi il cui baricentro cade all'interno dell'intorno. Questo perché, essendo gli elementi della *mesh* quadrangolari, nel caso più sfavorevole il baricentro di un elemento che insiste sull'inserzione si troverà ad una distanza da tale punto pari alla metà della sua diagonale d , dove $d=l\sqrt{2}$ con buona approssimazione (Figura 3.8).

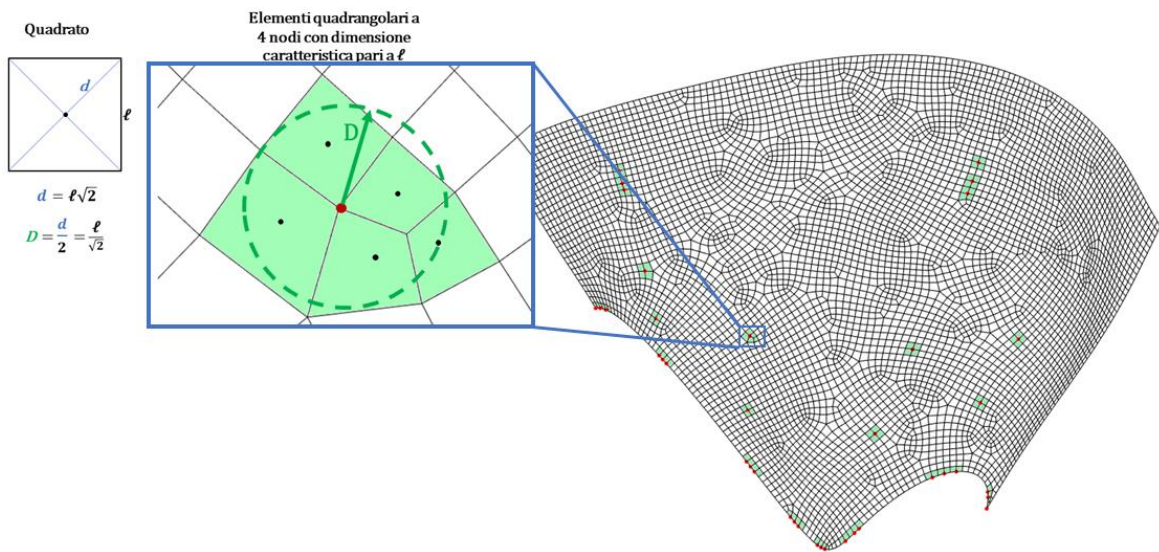


Figura 3.8 Esempificazione del raziionale utilizzato per l'individuazione degli elementi di rinforzo (in verde) nell'intorno delle inserzioni cordali (punti rossi); d è la diagonale; l è la dimensione caratteristica della *mesh*; D è il raggio dell'intorno circolare all'interno del quale cadono i baricentri (punti neri) degli elementi da rinforzare.

Agli elementi di rinforzo viene assegnato uno spessore pari a 1/10 di quello dei lembi. La risposta meccanica degli elementi di rinforzo è assunta lineare elastica, con rigidezza intermedia tra quella dei lembi e delle corde. A questo scopo è stato assegnato loro un modulo di Young pari al modulo elastico secante delle corde tendinee per una deformazione nominale di 0.08, che corrisponde al punto di transizione della curva sforzo-deformazione, quindi il punto oltre il quale la risposta delle corde diventa lineare [26].

Condizioni al contorno e interazioni

E' stata applicata una pressione transvalvolare fisiologica come carico distribuito sulla superficie ventricolare dei lembi. Il carico pressorio tempo-dipendente è stato ricavato dalle curve ottenute durante la sessione sperimentale *in vitro* di acquisizione delle immagini da parte di Locatelli e Manini [42], considerando solo la finestra compresa tra gli istanti di fine diastole e picco sistole.

Le condizioni al contorno cinematiche sono state imposte ai muscoli papillari e all'annulus. Nello specifico, i nodi rappresentanti i muscoli papillari sono stati modellati come cerniere sferiche poiché i dati sul loro spostamento durante il ciclo cardiaco non sono disponibili in letteratura per la valvola tricuspide, né sono ricavabili dalle immagini ecografiche.

Per tenere conto della contrazione annulare che si verifica da fine diastole a picco sistole, vengono assegnati degli spostamenti ai nodi che compongono l'annulus.

In accordo con la procedura preesistente il profilo 3D dell'annulus è ricostruito in ogni *frame* di interesse e il metodo adottato è lo stesso utilizzato per il *frame* di fine diastole, illustrato nel paragrafo 3.2.1, ma con un unico parallelo curvilineo in corrispondenza dell'annulus. Le coordinate dei punti annulari, per ogni istante di tempo considerato, sono determinate a partire da due assunzioni:

- 1) Le coordinate angolari delle commissure sono mantenute costanti per ogni *frame*.
- 2) I punti sono uniformemente distribuiti lungo il profilo annulare ad ogni *frame*.

Una volta ricavate le coordinate, per ogni nodo n dell'annulus, le tre componenti dello spostamento vengono calcolate in ogni istante F rispetto al *frame* di fine diastole (**Figura 3.9**), secondo le relazioni:

$$u_{x-Fn} = x_{Fn} - x_{EDn} \quad (3.4)$$

$$u_{y-Fn} = y_{Fn} - y_{EDn} \quad (3.5)$$

$$u_{z-Fn} = z_{Fn} - z_{EDn} \quad (3.6)$$

dove x, y, z sono le coordinate, F è il *frame* compreso tra fine diastole e picco sistole, ED indica il *frame* di fine diastole.

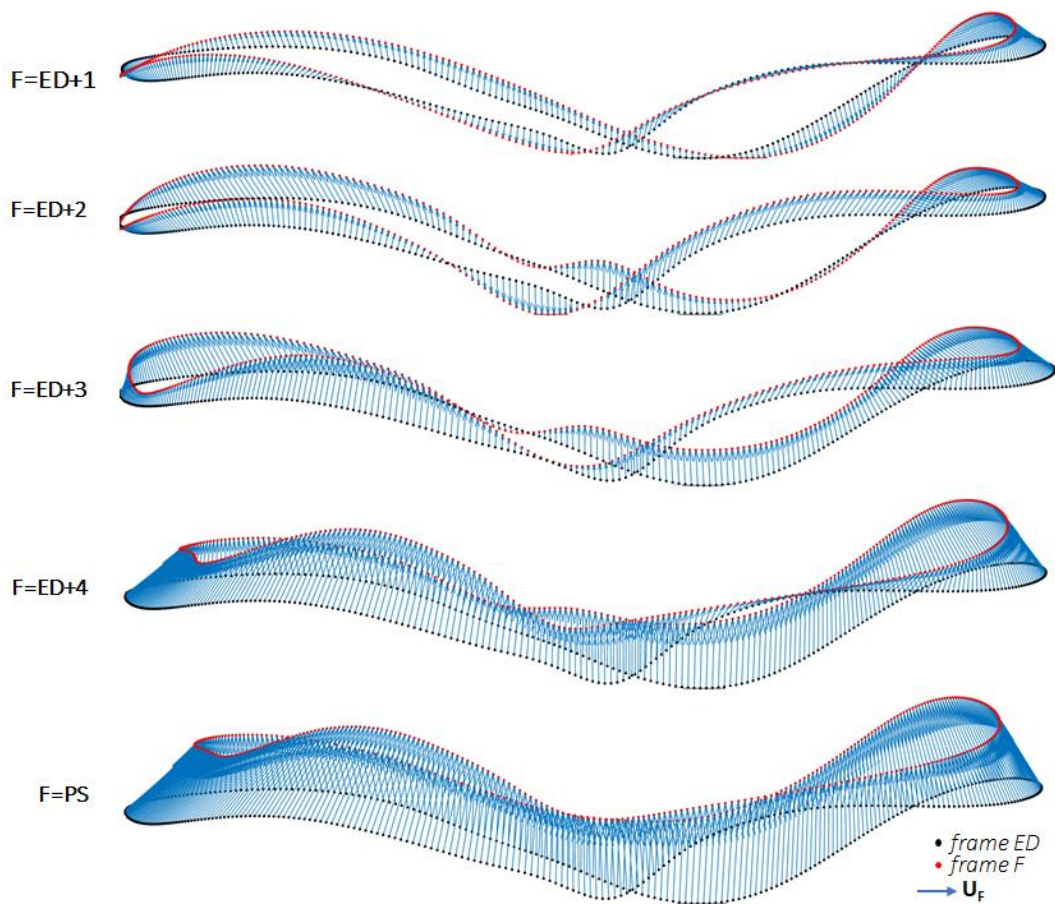


Figura 3.9 Spostamento dell'annulus in ogni istante F calcolato rispetto alla configurazione di fine diastole (ED). Dall'alto verso il basso, da fine diastole a picco sistole (PS).

Per quanto riguarda le interazioni, la coaptazione tra i lembi è stata modellata tramite l'algoritmo di contatto generale con metodo *penalty* presente in ABAQUS/Explicit, con un coefficiente di attrito pari a 0.5 [38].

3.3 Filtraggio nel tempo dello spostamento annulare

Come anticipato nel paragrafo precedente (“*Condizioni al contorno e interazioni*”, paragrafo 3.2.3) la disposizione dei nodi sull'annulus, per ogni *frame*, si basa su due ipotesi semplificative. La prima di queste riguarda l'immutabilità delle coordinate angolari delle commissure in ogni *frame*, semplificazione che nel caso specifico della valvola tricuspide non è rimovibile. La ragione risiede nella procedura di identificazione delle commissure, le

quali vengono individuate nei piani assiali in un solo istante temporale. Attualmente, questo approccio è difficile da modificare poiché, a differenza della valvola mitrale, non esistono dei punti di repere noti e chiari nelle immagini ecografiche della valvola tricuspide tali da poter ricavare le commissure sui profili annulari ricostruiti nei diversi istanti.

L'attenzione è stata quindi rivolta alla seconda ipotesi, ovvero quella relativa alla distribuzione uniforme dei nodi lungo il profilo annulare in ogni *frame*, che porta con sé alcune problematiche. Infatti, le componenti dello spostamento nel tempo di ogni nodo, calcolate secondo le equazioni (3.4), (3.5), (3.6), risultano rumorose e le oscillazioni sono dovute al fatto che i nodi vengono disposti, nel processo di ricostruzione, in maniera abbastanza arbitraria sui profili annulari anziché essere inseguiti *frame by frame* durante il tracciamento.

Al fine di ottenere degli andamenti temporali dello spostamento nelle tre direzioni più naturali, si è scelto di filtrare nel tempo le tre componenti dello spostamento per ogni nodo, con l'accortezza di mantenere una coerenza con i profili annulari ricostruiti dalle immagini, avendo coscienza del fatto che i nodi, nelle nuove posizioni, potrebbero non appartenere più a tali profili.

In primo luogo, è stata condotta un'analisi di sensitività su Matlab per la scelta del metodo di filtraggio opportuno, che consentisse di smussare le oscillazioni temporali dello spostamento nodale senza un allontanamento eccessivo dai tracciamenti. I filtri prescelti per l'analisi sono stati (i) il filtro passa-basso di tipo *Butterworth* (BW) per diverse frequenze di taglio ($f_t=0.2-0.8$) normalizzate, con ordine dipendente dal numero di istanti temporali considerati, e (ii) il filtro a media mobile *Smoothdata* con i metodi *movmedian* (mediana mobile) e *gaussian* (media mobile ponderata) (**Figura 3.10**). In questo contesto, occorre precisare che è stato segmentato un *frame* in più, quello successivo a picco sistole (PS), perché il filtro *Butterworth* lascia invariati il primo e l'ultimo dei dati processati. Questo non rappresenta un problema per lo spostamento a fine diastole, nullo per definizione, mentre non permetterebbe il filtraggio dello spostamento a picco-sistole. Tale *frame* non è stato poi considerato nelle simulazioni.

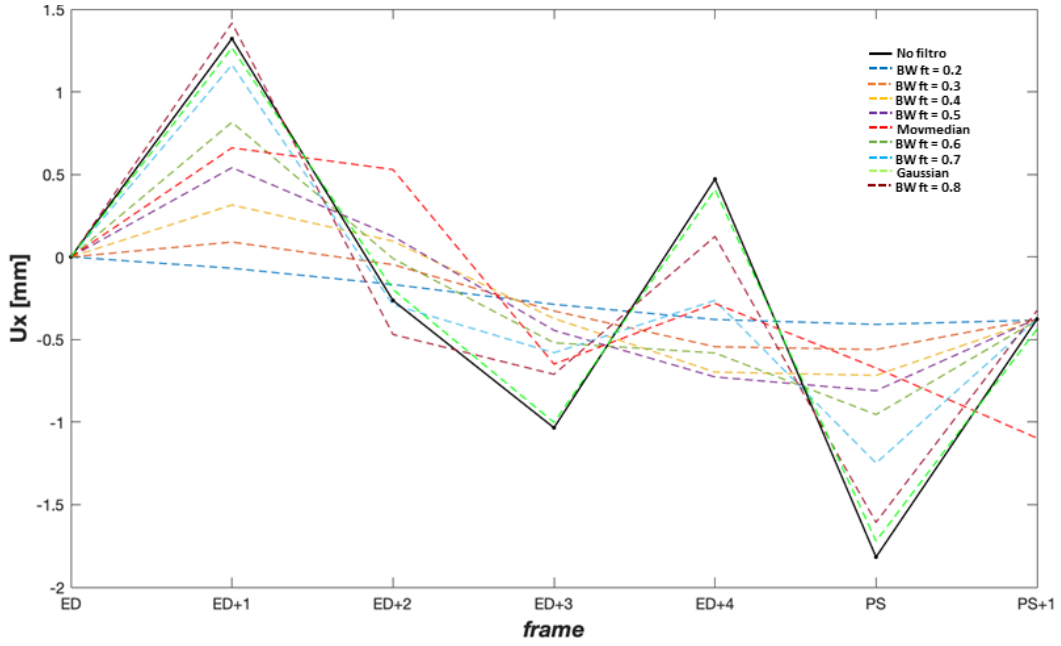


Figura 3.10 Esempio del risultato ottenuto con i vari metodi di filtraggio applicati allo spostamento di un nodo lungo la coordinata x .

Ogni tipologia di filtro è stata applicata agli andamenti temporali degli spostamenti lungo x, y, z di ogni nodo. A seguire, sono stati ricostruiti i nuovi profili annulari negli istanti (F) successivi a fine diastole (ED), sommando alle coordinate x, y, z dei nodi (n) nel *frame* di ED ($x_{EDn}, y_{EDn}, z_{EDn}$) le tre componenti dello spostamento filtrato ($u_{x-Fn}^{filt}, u_{y-Fn}^{filt}, u_{z-Fn}^{filt}$):

$$x_{Fn} = x_{EDn} + u_{x-Fn}^{filt} \quad (3.7)$$

$$y_{Fn} = y_{EDn} + u_{y-Fn}^{filt} \quad (3.8)$$

$$z_{Fn} = z_{EDn} + u_{z-Fn}^{filt} \quad (3.9)$$

Tutti i passaggi sono stati applicati alle tre valvole considerate in questo studio: HT5, HT11 e HT12.

Gli effetti del filtraggio nel tempo sono stati analizzati in termini sia qualitativi sia quantitativi. Dall'osservazione dei grafici è stato possibile valutare la capacità del filtro di smussare le irregolarità dell'andamento temporale degli spostamenti nodali nelle tre direzioni, in particolare le oscillazioni ad alta frequenza, senza alterare il movimento dell'annulus nel complesso.

Per quanto riguarda le valutazioni numeriche, al fine di selezionare la tipologia di filtro che riducesse il rumore e contemporaneamente non facesse perdere le informazioni dei tracciamenti, sono stati considerati tre profili per ogni istante da fine diastole a picco sistole:

- RAW (*Figura 3.11 A*), profilo annulare ricostruito interpolando con una *spline* cubica i punti tracciati sui piani radiali e ricampionando con 360 punti equamente distribuiti, per ogni *frame*;
- FILT_s (*Figura 3.11 C*), profilo annulare ottenuto come descritto nel paragrafo 3.2.1 (sezione “Ricostruzione 3D”). In breve, per ogni *frame*, le coordinate grezze sono state filtrate mediante un filtro *Butterworth* (*Figura 3.11 B*), interpolate attraverso delle *spline* cubiche e ricampionate attraverso 360 punti uniformemente distribuiti. I profili annulari FILT_s sono quelli utilizzati per attribuire le condizioni al contorno cinematiche in termini di spostamento dei nodi annulari nel modello FE di riferimento.
- FILT_t (*Figura 3.11 E*), profilo ricostruito dopo il filtraggio nel tempo degli spostamenti nodali calcolati a partire dai profili FILT_s (*Figura 3.11 D*), per ogni *frame*.

Per permettere l’associazione dei punti di ognuno dei tre profili di cui sopra con i corrispettivi sugli altri profili, fondamentale per lo studio svolto, nel profilo RAW i nodi sono stati riordinati sulla base della loro coordinata angolare rispetto al sistema di riferimento cilindrico definito nel processo di ricostruzione.

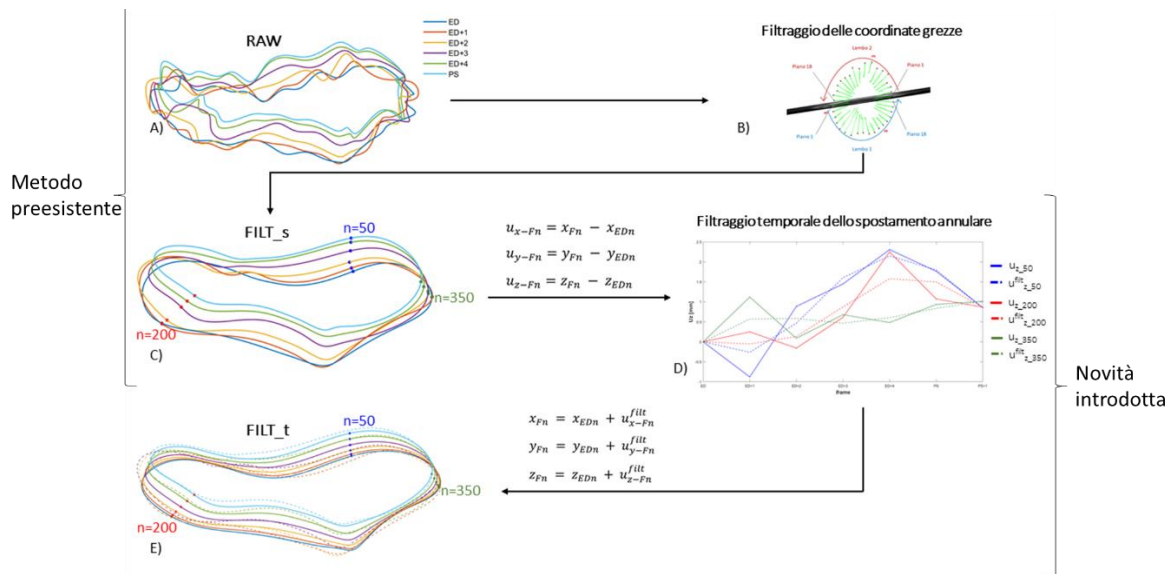


Figura 3.11 (A) Profili RAW per ogni istante da fine diastole (ED) a picco sistole (PS); (B) filtraggio, eseguito per ogni frame da ED a PS, delle coordinate dei punti tracciati sui piani radiali in corrispondenza dell'annulus; (C) profili $FILT_s$ con tre nodi evidenziati per ogni istante da ED a PS; (D) curve dello spostamento lungo la coordinata z per i tre nodi (linea continua) e a seguito del filtraggio temporale (linea tratteggiata); (E) profili $FILT_t$ (linea continua) e, per ogni istante, i corrispondenti $FILT_s$ (linea tratteggiata).

Innanzitutto, in ogni istante, è stato valutato se lo scostamento della posizione subito dai nodi a seguito del filtraggio nel tempo (quindi lo scarto tra le posizioni sul profilo $FILT_t$ e quelle sul profilo $FILT_s$) fosse in senso concorde o meno con quello avvenuto in seguito al filtraggio delle coordinate grezze (ovvero nel passaggio dal profilo RAW al profilo $FILT_s$). Infatti, come già spiegato in precedenza, il metodo preesistente per la ricostruzione dei profili annulari prevede che i punti tracciati siano filtrati nello spazio e interpolati per mezzo di funzioni *spline*. Questo comporta che nei profili $FILT_s$ i punti annulari siano in realtà già spostati rispetto ai corrispondenti sui profili RAW e tale discrepanza è ritenuta accettabile al fine della ricostruzione del modello. Applicando il filtraggio nel tempo, i punti appartenenti a $FILT_t$ verosimilmente sono posizionati nell'intorno dei punti corrispondenti sui profili $FILT_s$ e RAW. Se la modifica della posizione di un punto indotta dal filtraggio nel tempo dello spostamento nodale è in senso opposto (scostamento discorde, **Figura 3.12** caso 2) a quella indotta dal filtraggio delle coordinate grezze, allora quel nodo in $FILT_t$ si sta riavvicinando al corrispondente appartenente al profilo originario RAW. Quindi, in questo caso, l'effetto combinato dei due filtri porta a discrepanze ridotte, e quindi accettabili, tra posizioni filtrate e originarie. In caso contrario (scostamento concorde, **Figura 3.12** caso 1), i

due filtri amplificano l'uno l'effetto dell'altro, portando potenzialmente ad un effetto tangibile, ed indesiderato, sul profilo tempo-variante dell'annulus. In tal caso si rendono necessari, dunque, ulteriori controlli per verificare che il filtraggio temporale dello spostamento nodale non causi un eccessivo scostamento dai profili annulari originari.

Matematicamente questo è stato tradotto nei seguenti passaggi: (i) per ogni nodo annulare e per ogni *frame* sono stati identificati i versori da RAW a FILT_s e da FILT_s a FILT_t, (ii) è stato calcolato l'arcocoseno del prodotto scalare di tali vettori normalizzati, (iii) data la definizione di prodotto scalare tra vettori, che assume un valore negativo per vettori che formano un angolo compreso tra 90° e 180° e positivo tra 0° e 90° , è stato verificato se l'angolo compreso tra i due versori fosse inferiore a 90° (concordanza di verso) o superiore (discordanza di verso).

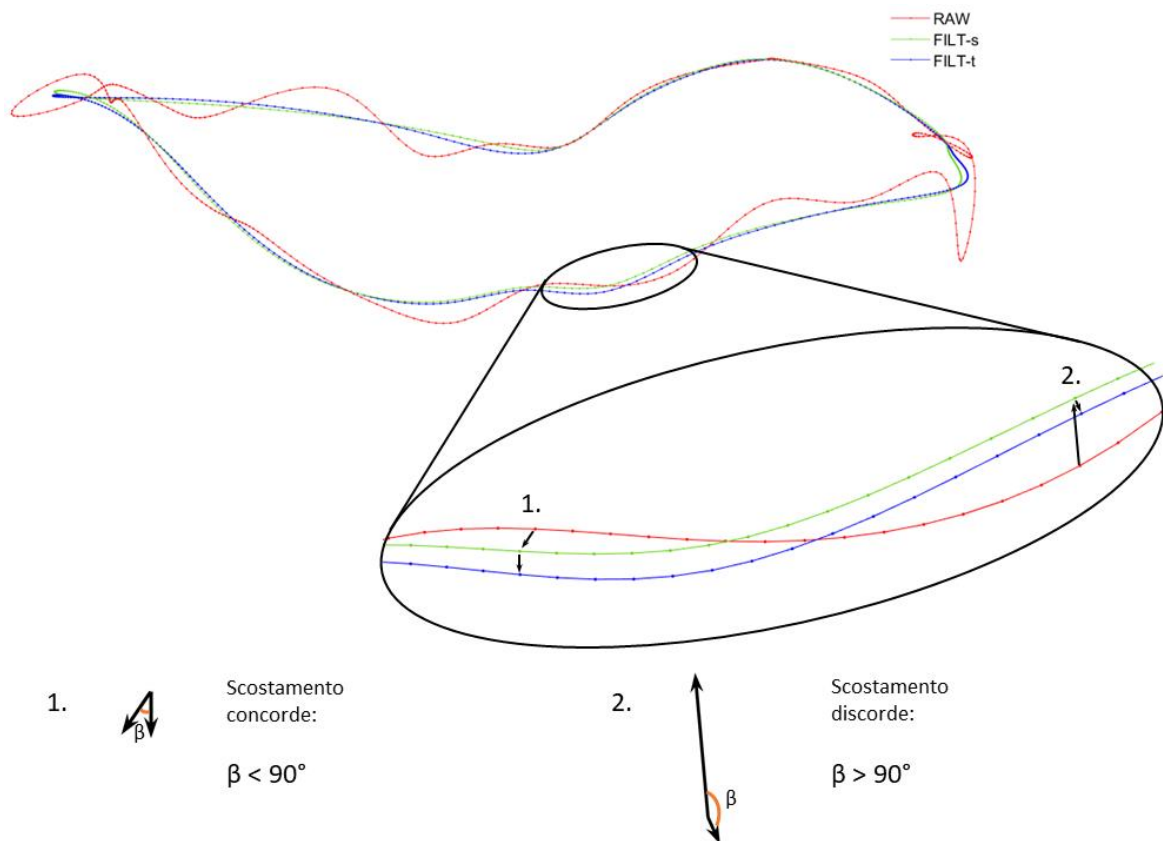


Figura 3.12 Profili ricostruiti per l'analisi. L'ingrandimento è volto a esemplificare il ragionamento per l'individuazione degli scostamenti discordi e concordi, per ogni nodo, tra i vari profili. La stessa procedura è stata ripetuta sui tre profili di ogni frame.

Per tutti quei nodi che subiscono scostamenti concordi è stato valutato se la nuova posizione in $FILT_t$ fosse distante più di un voxel rispetto a $FILT_s$, nello specifico comparando l'entità di tale variazione di posizione lungo le direzioni x,y,z con la risoluzione isotropa.

In secondo luogo, per ogni segmento compreso tra due nodi annulari adiacenti, è stata valutata nei diversi *frame* la lunghezza normalizzata sul perimetro in $FILT_t$ rispetto a $FILT_s$ in modo da evitare deformazioni fuori scala in direzione circonferenziale di elementi adiacenti all'annulus. Confrontando le lunghezze normalizzate di $FILT_t$ rispetto a $FILT_s$, è possibile verificare che, a seguito del filtraggio temporale degli spostamenti nodali, le lunghezze normalizzate dei segmenti annulari non subiscano variazioni eccessive nel tempo.

Inoltre, sono stati determinati, per ogni *frame*, il perimetro del profilo annulare e l'area inclusa di $FILT_t$ rispetto a $FILT_s$, per constatare se rimanessero paragonabili nonostante il filtraggio degli spostamenti.

Al termine di questo studio preliminare è stato applicato il filtro prescelto allo spostamento annulare delle tre valvole considerate.

Sono stati indagati gli effetti del filtraggio degli spostamenti sulla biomeccanica valvolare attraverso il software ABAQUS/Explicit. Il set-up di simulazione e le proprietà meccaniche sono invariate rispetto al modello FE di riferimento, eccetto che per le condizioni al contorno. Infatti, gli spostamenti filtrati sono assegnati come condizioni al contorno cinematiche ai nodi annulari nelle seguenti simulazioni:

- **HT5_{fit}**
- **HT11_{fit}**
- **HT12_{fit}**

I risultati sono stati confrontati, per ogni valvola, con quelli del modello a elementi finiti ottenuto con la procedura preesistente.

3.4 Orientamento delle fibre di collagene nei lembi

Ad oggi, il paradigma in uso per descrivere il materiale dei lembi nei modelli FE della valvola tricuspide si basa su alcune assunzioni. La microstruttura dei lembi è semplificata come una matrice isotropa che ha al proprio interno delle fibre di collagene orientate circonferenzialmente ovunque sui lembi. Nella realtà, le fibre sono disposte parallele all'annulus nella porzione centrale di ogni lembo e si orientano progressivamente in direzione ortogonale verso le zone commissurali dove si inserisce la maggior parte delle corde, come illustrato in *Figura 1.10* nel paragrafo 1.2.2. Questo suggerisce che le fibre nel lembo tendono ad allinearsi nelle zone di inserzione cordali in modo da preservare una continuità con le fibre delle corde tendinee.

Il secondo obiettivo di questo lavoro di tesi consiste nell'assegnare una distribuzione delle fibre più aderente alla microstruttura reale dei lembi.

In particolare, nel baricentro di ogni elemento è stato assegnato un angolo di rotazione alle fibre rispetto alla direzione circonferenziale, cioè la direzione localmente parallela all'annulus. Tale rotazione è definita attorno all'asse radiale dello stesso sistema di riferimento cilindrico utilizzato in fase di ricostruzione della valvola. Il procedimento che si descrive di seguito è stato eseguito in maniera analoga per ognuno dei tre lembi.

A partire dai dati presenti in letteratura [22][23][24][25], le fibre sono state disposte circonferenzialmente al centro del lembo e in direzione annulus-margine libero nelle regioni delle commissure. Nelle zone di inserzione le fibre sono state orientate a raggiera in modo tale che dal lembo proseguano nelle corde quasi a formare un'unica fibra. Inoltre, per evitare delle discontinuità nell'orientamento di fibre appartenenti ad elementi adiacenti, e quindi possibili concentrazioni di sforzo nelle simulazioni, l'angolo di rotazione è stato raccordato gradualmente tra gli orientamenti noti.

Il metodo sviluppato per assegnare gli angoli ai baricentri degli elementi si basa sul rapporto $\frac{L}{L_0}$ calcolato per ogni elemento, con L che misura la distanza euclidea tra il baricentro dell'elemento e l'inserzione più vicina, L_0 che rappresenta il raggio dell'intorno all'interno del quale cascano i baricentri degli elementi che insistono sull'inserzione, calcolato come

$$L_0 = \text{dimensione caratteristica shell} \cdot \frac{\sqrt{2}}{2}.$$

Quindi, gli elementi che insistono sull' inserzione sono caratterizzati da valori di $\frac{L}{L_0} \leq 1$. Per ognuno di questi la configurazione a raggiera delle fibre è stata ottenuta attraverso le congiungenti inserzione-baricentro elemento. Gli angoli di rotazione, rispetto alla direzione circonferenziale, da assegnare alle fibre degli elementi in questione sono stati ricavati considerando l'angolo che il vettore normalizzato inserzione-baricentro forma rispetto al piano x-y, ovvero il piano nel quale insiste la coordinata circonferenziale:

$$\alpha_{ins} = |\arcsen (V_z)| \quad (3.10)$$

con V_z che è la componente lungo z del versore inserzione-baricentro.

All'angolo in valore assoluto è stato attribuito un segno in accordo con la regola della mano destra per compiere le rotazioni attorno all'asse radiale.

Sulla base di alcune analisi preliminari è stato stabilito un raggio pari a $3L_0$ che definisce un'area circolare oltre la quale le fibre non risentono più dell'orientamento nei pressi delle inserzioni; le fibre, negli elementi con baricentro al di fuori di tale area, si dispongono circonferenzialmente (angolo di rotazione di 0°) nel centro del lembo, perpendicolarmente all'annulus (angolo di rotazione di $\pm 90^\circ$) nelle commissure e sono raccordate nelle regioni intermedie tramite una doppia sigmoide funzione della coordinata angolare θ , di equazione:

$$\alpha_{sigm} = -sgn(\theta_{elem} - \theta_{centro}) [1 - e^{-\left(\frac{\theta_{elem} - \theta_{centro}}{s}\right)^h}] \quad (3.11)$$

dove θ_{elem} è la coordinata angolare del baricentro dell'elemento, θ_{centro} è la coordinata angolare che individua il centro del lembo, $s = k \cdot (\theta_{centro} - \theta_{commissura})$; $sign$ è la funzione segno e permette di distribuire gli angoli di rotazione secondo la regola della mano destra, in modo che le fibre ruotino, a partire dal centro, progressivamente verso le commissure in maniera simmetrica rispetto a θ_{centro} ; h e k permettono, in base al valore assunto, di ottenere delle curve differenti.

I parametri h e k dell'equazione sono stati modificati al fine di ottenere una doppia sigmoide che garantisca la distribuzione degli orientamenti aderente alla reale microstruttura dei lembi. A questo scopo è stato proposto lo schema presente nello studio di Cochran et al. [24] condotto sulla valvola mitrale, a causa dell'assenza di materiale disponibile in letteratura per la valvola tricuspidale, per stabilire le percentuali di lembo lungo la coordinata angolare caratterizzate da un orientamento solo radiale (direzione annulus-margine libero) e solo circonferenziale, e quindi l'estensione delle zone di plateau nella curva sigmoide (*Figura 3.13*). Dopo aver fissato $h=4$, per avere una transizione molto graduale tra le zone di plateau, è stato condotto uno studio iterativo al fine di determinare il valore di k (k risultante pari a 0.6) che permettesse di replicare la distribuzione delle fibre ricavata da Cochran et al. [24], in termini di estensione delle zone di asintoto orizzontale della doppia sigmoide.

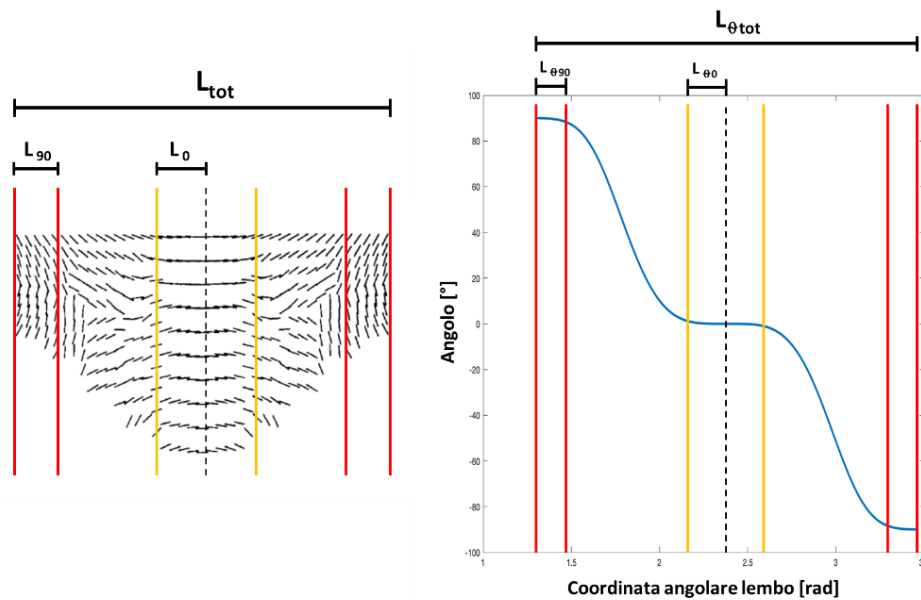


Figura 3.13 Distribuzione dell'orientamento delle fibre dallo studio di Cochran [24] (sinistra) con L_{tot} =lunghezza totale del lembo, L_{90} =estensione del tratto con le fibre orientate solo radialmente e L_0 =lunghezza del tratto con le fibre disposte solo circonferenzialmente. A destra, è rappresentata la doppia sigmoide che permette di replicare tale distribuzione di fibre: $L_{\theta 90}=L_{\%90} \cdot L_{\theta tot}$ con $L_{\%90}=\frac{L_{90}}{L_{tot}} \cdot 100$ e $L_{\theta 0}=L_{\%0} \cdot L_{\theta tot}$ con $L_{\%0}=\frac{L_0}{L_{tot}} \cdot 100$, dove $L_{\theta tot}$ =estensione angolare del lembo.

Gli elementi esclusi dalle equazioni precedenti, per i quali vale $1 < \frac{L}{L_0} \leq 3$, appartengono alla corona circolare entro la quale si vuole raccordare l'orientamento delle fibre tra la disposizione a raggiera, ottenuta con (3.10), e quella data dalla doppia sigmoide descritta da (3.11) (*Figura 3.14*).

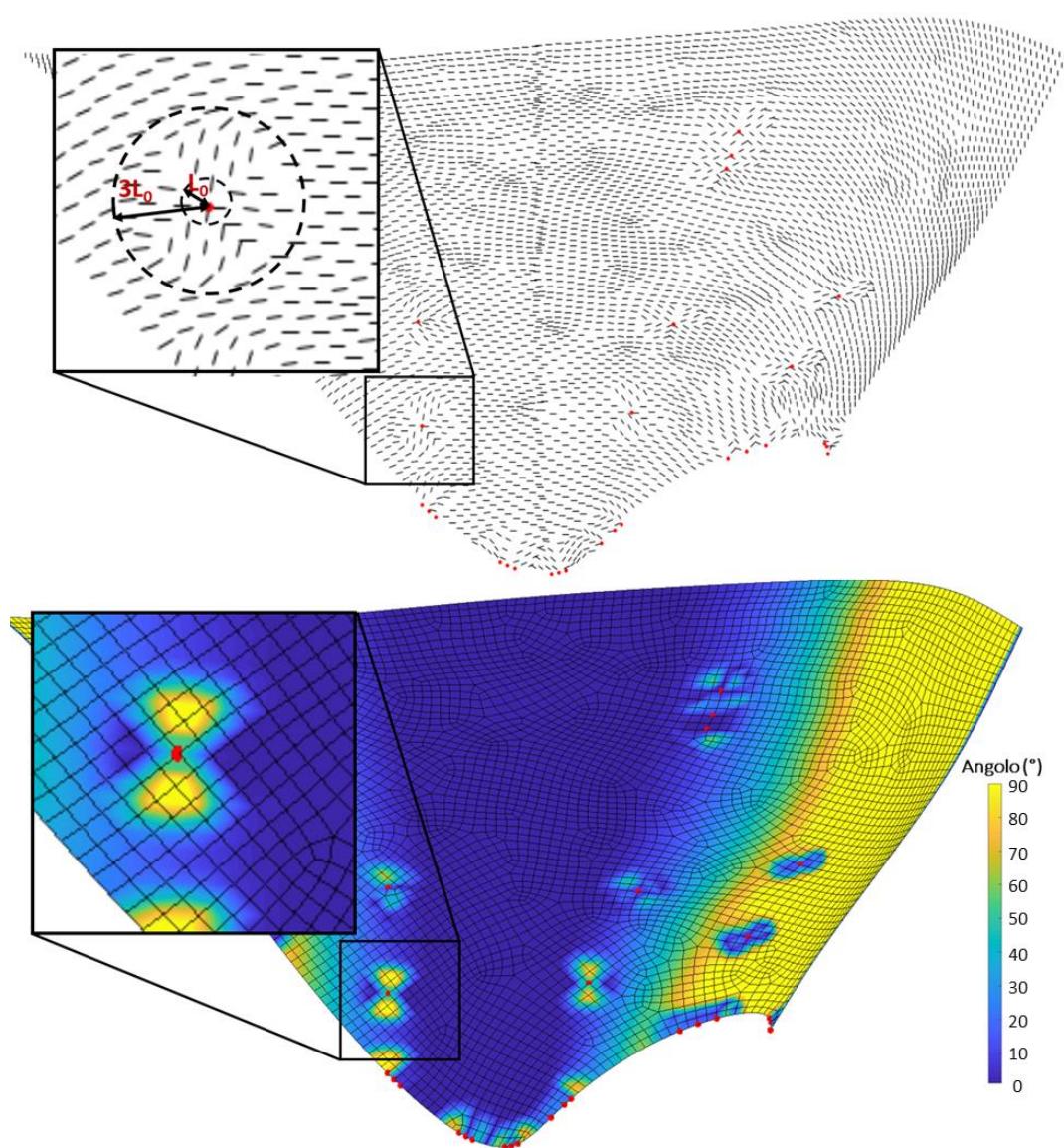


Figura 3.14 Orientamento delle fibre (sopra) e mappa colore in funzione dell'angolo delle fibre (sotto) nel lembo anteriore. L'ingrandimento permette di visualizzare la corona circolare ($3L_0-L_0$) entro la quale si vuole il raccordo tra gli angoli delle fibre nell'intorno (di raggio L_0) dell'inserzione (punto rosso) e nel resto del lembo.

Gli angoli delle fibre, per questi elementi, sono ottenuti attraverso una funzione sigmoide dipendente da $\frac{L}{L_0}$:

$$\alpha_{racc} = \alpha_{ins} + \frac{\alpha_{sigm} - \alpha_{ins}}{1 + e^{-r(\frac{L}{L_0} - x_0)}}, \text{ per } 1 < \frac{L}{L_0} \leq 3 \quad (3.12)$$

dove α_{ins} è l'angolo assegnato all'elemento di inserzione più vicino, α_{sigm} è l'angolo che avrebbe la fibra se l'elemento fosse ad una distanza superiore a $3L_0$ dall'inserzione a parità di coordinata angolare, quindi l'angolo assegnato attraverso la doppia sigmoide α_{sigm} in base alla posizione angolare; r è la ripidità della curva, x_0 è il valore sull'asse $\frac{L}{L_0}$ corrispondente al punto medio del sigma, quindi pari a 2.

I valori estremi della sigmoide, in corrispondenza dei plateaux, coincidono dunque con l'angolo che assumerebbe la fibra se $\frac{L}{L_0}$ dell'elemento in questione fosse ≤ 1 per un estremo e > 3 per l'altro (*Figura 3.15*). Il parametro r ($r=5.9$) è stato scelto in modo da rispettare quanto appena detto.

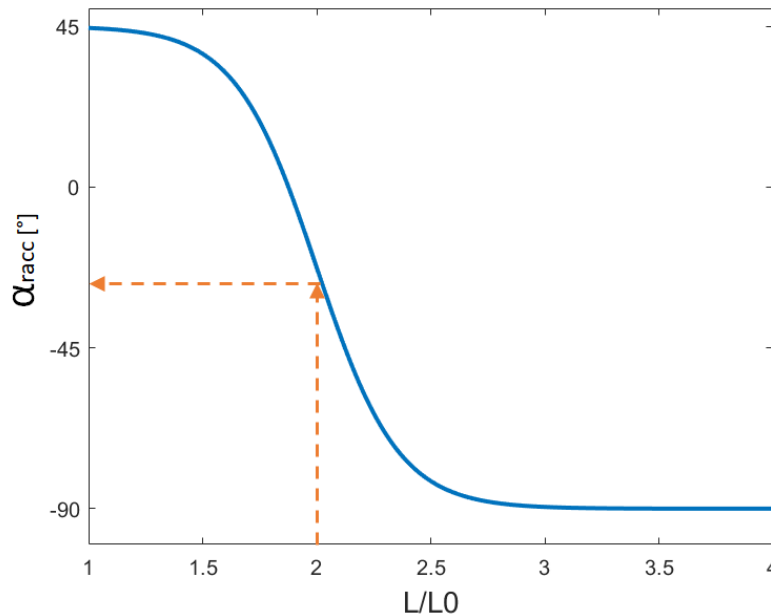


Figura 3.15 E' rappresentato il caso specifico nel quale si vuole raccordare, per un elemento con $L/L_0=2$, un angolo pari a 45° (assegnato all'elemento di inserzione più vicino) e un angolo pari a -90° (assegnato sulla base della coordinata angolare dell'elemento in questione, ossia l'angolo che avrebbe l'elemento se valesse $L/L_0 > 3$). Entrando nella funzione sigmoide con $L/L_0=2$, si ottiene in uscita il valore di α_{racc} corrispondente.

Una volta ottenuto l'orientamento delle fibre per gli elementi di ogni lembo, gli angoli di rotazione associati sono stati assegnati al modello computazionale modificando il file di INPUT in ingresso ad ABAQUS. In particolare, per ogni lembo è stata definita una *ORIENTATION specifica, lasciando invariato il sistema di riferimento locale della valvola, che richiama una *DISTRIBUTION, contenente la lista degli elementi appartenenti al lembo con i relativi angoli di rotazione addizionale attorno all'asse radiale del sistema di riferimento locale. In ABAQUS, per ogni elemento, la prima direzione locale del materiale è definita come la proiezione sull'elemento dell'asse circonferenziale del sistema di riferimento locale della valvola. Quindi, con questa procedura, la prima direzione locale del materiale sarà ruotata rispetto a quella circonferenziale di un valore pari all'angolo di rotazione assegnato.

Il set-up di simulazione è analogo a quello del punto precedente, assegnando dunque ai nodi annulari gli spostamenti filtrati nel tempo, ma con l'aggiunta della nuova distribuzione delle fibre. Sono state eseguite tre simulazioni in ABAQUS/Explicit:

- **HT5_{fibre}**
- **HT11_{fibre}**
- **HT12_{fibre}**

I risultati sono stati confrontati, per ogni valvola, con i corrispondenti **HT5_{filt}**, **HT11_{filt}**, **HT12_{filt}**.

3.5 Sviluppo e implementazione di una *vumat subroutine* del modello di Weiss per le corde tendinee

I modelli costitutivi utilizzati ad oggi per descrivere le proprietà meccaniche delle corde tendinee non riflettono il comportamento reale delle corde, specialmente quando si raggiungono valori elevati di deformazione. Infatti, sia quelli basati sulle leggi di potenza (*power law*) e a maggior ragione quelli che si basano sull'esponenziale sono caratterizzati da una curva sforzo-deformazione nella quale non esiste un limite superiore invalicabile di rigidità.

I modelli maggiormente utilizzati per le corde tendinee della valvola tricuspidale sono il modello costitutivo di Ogden [40][53] e la funzione di energia polinomiale del secondo ordine [35][38][42]. In questi, la rigidità del materiale continua ad aumentare indefinitamente (per esempio con Ogden di ordine 3) oppure, superata una certa soglia, tende a diminuire (con la funzione di energia polinomiale di ordine 2).

Il modello costitutivo di Weiss [55] supera i limiti presenti nei modelli descritti sopra poiché superato il punto di transizione, o “gomito” della curva, la rigidità si mantiene costante. Questo rispecchia ciò che accade nella realtà alle fibre di collagene: una volta che sono state tutte reclutate la rigidità resta costante, come si può osservare nella curva ottenuta da dati sperimentali raccolti da Lim [26].

In questo contesto, dal momento che le deformazioni al 90° percentile per le corde tendinee raggiungono valori fino al 12% nelle simulazioni effettuate (*Figura 3.16*), ben oltre il “gomito” della curva, potrebbe essere possibile rendere più realistici i risultati di sforzo e deformazione grazie all’utilizzo del modello costitutivo di Weiss [55].

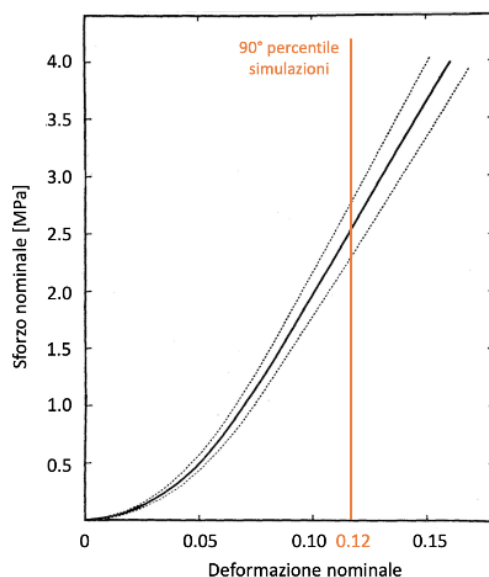


Figura 3.16 Curva sforzo-deformazione ottenuta dai dati sperimentali di Lim [26]. Si evidenzia un tipico valore di deformazione al 90° percentile ottenuto dalle simulazioni (arancione).

Il modello di Weiss [55] è stato sviluppato per elementi di tipo *truss* 3D a 2 nodi (T3D2) in ambiente FORTRAN90 (NAG Fortran Builder 6.2). Di seguito si illustrano brevemente i passaggi che hanno portato alla soluzione analitica per elementi di tipo T3D2.

La funzione di energia (*strain energy function*) del modello di Weiss [55], con l'assunzione di incomprimibilità, è espressa come la somma di una componente isotropa e una anisotropa:

$$W = W_{iso} + W_{aniso} \quad (3.13)$$

$$\text{con } W_{iso} = a_1 (I_1 - 3) + a_2 (I_2 - 3) \quad (3.14)$$

dove I_1 e I_2 sono rispettivamente il primo e il secondo invariante del tensore delle deformazioni di Cauchy-Green \mathbf{C} , definiti come $I_1 = \text{traccia}(\mathbf{C})$ e

$I_2 = \frac{1}{2} [\text{traccia}(\mathbf{C})^2 - \text{traccia}(\mathbf{C}^2)]$; a_1 e a_2 sono i parametri costitutivi del contributo isotropo del modello.

W_{aniso} è definita attraverso la sua derivata e dipende direttamente dallo *stretch ratio* λ_f nella direzione delle fibre:

$$\lambda_f \frac{\partial W_{aniso}}{\partial \lambda_f} = \begin{cases} 0 & \lambda_f < 1 \\ a_3 [e^{a_4(\lambda_f-1)} - 1] & 1 \leq \lambda_f \leq \lambda_f^* \\ a_5 \lambda_f + a_6 & \lambda_f > \lambda_f^* \end{cases} \quad (3.15)$$

dove λ_f^* è lo *stretch ratio* che identifica il punto di transizione tra la regione non lineare e quella a rigidezza costante (**Figura 3.17**) in corrispondenza del quale le fibre sono state tutte reclutate; a_3, a_4, a_5, a_6 sono i parametri costitutivi del contributo anisotropo.

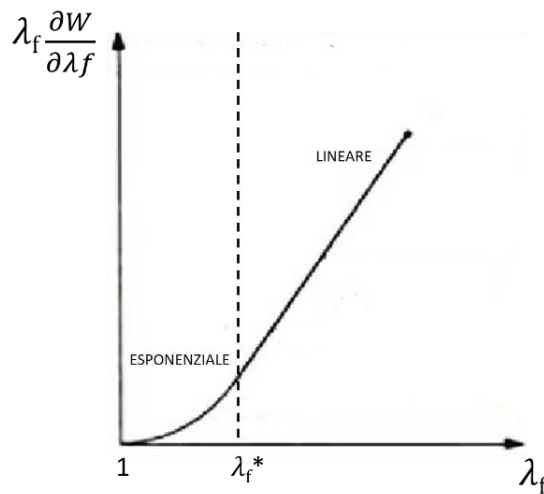


Figura 3.17 Identificazione di λ_f^* come punto di transizione dalla regione esponenziale a quella lineare.

Lo sforzo di Cauchy \mathbf{t} è espresso anch'esso come somma di un contributo isotropo ed uno anisotropo, $\mathbf{t} = \mathbf{t}_{iso} + \mathbf{t}_{aniso}$, che nel caso specifico del modello di Weiss [55] diventa:

$$\mathbf{t}_{iso} = 2\mathbf{F}\left\{\frac{\partial W_{iso}}{\partial I_1} \frac{\partial I_1}{\partial \mathbf{C}} + \frac{\partial W_{iso}}{\partial I_2} \frac{\partial I_2}{\partial \mathbf{C}}\right\} \mathbf{F}^T - p\mathbf{I} \quad (3.16)$$

$$\mathbf{t}_{aniso} = 2\mathbf{F}\left\{\frac{\partial W_{aniso}}{\partial I_4} \frac{\partial I_4}{\partial \mathbf{C}}\right\} \mathbf{F}^T \quad (3.17)$$

dove \mathbf{F} è il tensore del gradiente di deformazione, p è il moltiplicatore lagrangiano che rappresenta un grado di libertà addizionale per materiali incomprimibili, $I_4 = \lambda_f^2$ è il quarto invariante del tensore \mathbf{C} , con $\mathbf{C} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^T$.

L'elemento di tipo *truss* risponde solo a carico di tipo assiale di trazione, per cui sono state assunte nulle le componenti di *shear* $\lambda_{12} = \lambda_{23} = \lambda_{31} = 0$. Inoltre, per l'assunzione di incomprimibilità si ha che $\det(\mathbf{F})=1$ e quindi che $\lambda_{22} = \lambda_{33} = \frac{1}{\sqrt{\lambda_{11}}}$.

Il tensore \mathbf{F} diventa:

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} \lambda_{11} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\sqrt{\lambda_{11}}} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\sqrt{\lambda_{11}}} \end{bmatrix} \quad (3.18)$$

Svolgendo i calcoli ed imponendo $\mathbf{t}_{33} = \mathbf{t}_{22} = 0$ si ottiene la soluzione analitica del modello di Weiss implementata nella *vumat*:

$$\mathbf{t}_{11} = 2\left[a_1 \left(\lambda_{11}^2 - \frac{1}{\lambda_{11}}\right) + a_2 \left(\lambda_{11} - \frac{1}{\lambda_{11}^2}\right)\right] + \lambda_f \frac{\partial W_{aniso}}{\partial \lambda_f} \quad (3.19)$$

Sono stati identificati due set di parametri costitutivi corrispondenti a due set di dati sperimentali di prove a trazione uniassiale su corde tendinee presenti in letteratura. I parametri sono stati determinati attraverso il *Solver tool* di Excel minimizzando l'errore quadratico totale tra i dati sperimentali e analitici.

Il primo set di parametri costitutivi è stato ottenuto attraverso il *fitting* dei dati sperimentali di Lim [26]. Questo è servito per poter confrontare il modello di Weiss [55] con quello precedentemente adottato per le corde, ovvero una *strain energy function* polinomiale del secondo ordine.

Inoltre, sono stati ricavati i parametri costitutivi usando i dati dello studio di Pokutta-Paskaleva [53], l'unico studio per la valvola tricuspidale che riporta una caratterizzazione meccanica delle corde tendinee divise per tipologia e lembo di inserzione (le curve sono mostrate nel paragrafo 2.3.2).

Prima di introdurre la *vumat* nel modello FE delle valvole tricuspidali, è stato realizzato un *benchmark* per verificare che il codice implementasse il modello desiderato.

Il set-up per la simulazione di prova prevede l'utilizzo di un singolo elemento T3D2 con un nodo bloccato nelle 3 direzioni e l'altro sottoposto ad un carico di trazione uniassiale in controllo di spostamento. Le proprietà meccaniche all'elemento sono state assegnate attraverso la nuova *vumat* utilizzando i parametri costitutivi calcolati a partire dai dati di Lim [26].

Dopodiché, la *vumat* è stata inclusa nel modello.

Sono state eseguite le seguenti simulazioni in ABAQUS/Explicit aggiornando quindi il set-up di simulazione:

- **HT5_{Weiss-L}**, con spostamenti nodali filtrati nel tempo, nuova distribuzione dell'orientamento delle fibre e modello di Weiss per le corde con i dati di Lim
- **HT11_{Weiss-L}**, con spostamenti nodali filtrati nel tempo, nuova distribuzione dell'orientamento delle fibre e modello di Weiss per le corde con i dati di Lim
- **HT12_{Weiss-L}** con spostamenti nodali filtrati nel tempo, nuova distribuzione dell'orientamento delle fibre e modello di Weiss per le corde con i dati di Lim
- **HT5_{Weiss-PP}** con spostamenti nodali filtrati nel tempo, nuova distribuzione dell'orientamento delle fibre e modello di Weiss per le corde con i dati di Pokutta-Paskaleva.

Inoltre, sono state modificate le proprietà meccaniche degli elementi di rinforzo. Il modulo di Young delle *shell* di rinforzo è stato calcolato come modulo elastico secante per un valore di *stretch* corrispondente al punto di transizione della curva sforzo-deformazione della corda rispetto alla quale insistono, assegnando dunque, nel modello **HT5_{Weiss-PP}**, un valore differente a seconda del lembo di inserzione e della tipologia di corda.

I risultati delle simulazioni **HT5**_{Weiss-L}, **HT11**_{Weiss-L} e **HT12**_{Weiss-L} sono stati confrontati con **HT5**_{fibre}, **HT11**_{fibre} e **HT12**_{fibre} rispettivamente; **HT5**_{Weiss-PP} è stata comparata con **HT5**_{fibre}.

3.6 Studio iterativo per il posizionamento dei muscoli papillari

Attualmente, la posizione dei muscoli papillari nei modelli FE di valvola tricuspide è stabilita attraverso criteri basati sulle misure sperimentali e sulle osservazioni anatomiche [35][38][42], poiché questi non sono facilmente identificabili dal dato ecografico.

La configurazione dei papillari definita da Locatelli e Manini [42], adottata anche in questo lavoro di tesi, si basa sul tracciamento del solo muscolo papillare anteriore (APM), l'unico visibile da *imaging*, e su di un criterio per il conseguente posizionamento dei papillari posteriore (PPM) e settale (SPM).

Con questo metodo la posizione dei muscoli papillari risulta molto esterna rispetto al centro della valvola mostrando, nelle simulazioni, una debole coaptazione tra i lembi e un'area di rigurgito maggiore rispetto a quella osservabile dal dato ecografico. Inoltre, risulta poco verosimile che le teste dei muscoli papillari si trovino esattamente sotto le rispettive commissure, data la forma a “cono rovesciato” del ventricolo dal quale originano.

A questo proposito è stata condotta un'analisi volta a comprendere quanto la posizione dei papillari influenzi i risultati delle simulazioni e quanto, quindi, sia forte l'assunzione fatta per il loro posizionamento, ai fini di una fedele riproduzione del comportamento della valvola. Lo studio è stato eseguito su una sola valvola (HT5) a causa della scarsa chiarezza delle immagini ecografiche delle altre.

Come punto di partenza è stata considerata la configurazione dei papillari descritta nel paragrafo 3.2.1, sezione “*I muscoli papillari*”.

Per valutare l'aderenza al dato ecografico, sono state comparate le percentuali di area rigurgitante computate dai piani assiali delle immagini acquisite (**PR_tr**) e in uscita dalle simulazioni (**PR_sim**).

Per quantificare la percentuale di area rigurgitante da *imaging* sono stati segmentati l'annulus e il profilo dell'area rigurgitante su un piano assiale (*Figura 3.18*), selezionato come il più apicale che permettesse una corretta visualizzazione del movimento dei lembi. Il rapporto tra le aree incluse dai due perimetri è definito come **PR_tr**.

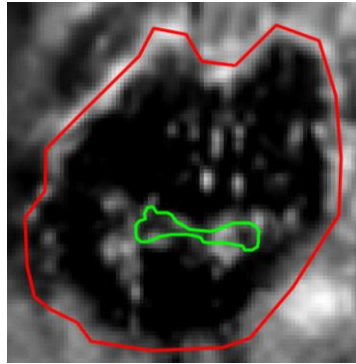


Figura 3.18 Segmentazione dell'annulus (in rosso) e del profilo dell'area rigurgitante (in verde) nell'immagine ecocardiografica in vista atriale.

Per quanto riguarda la percentuale di rigurgito in uscita dalla simulazione, è stata estratta l'immagine in formato binario della valvola in vista atriale a picco sistole, assegnando *pixels* bianchi ai lembi e neri allo sfondo. In ambiente Matlab sono stati contati (i) i *pixels* contenuti nel perimetro annulare e (ii) quelli appartenenti all'area rigurgitante; il rapporto tra (i) e (ii) viene nominato **PR_sim** (Figura 3.19).

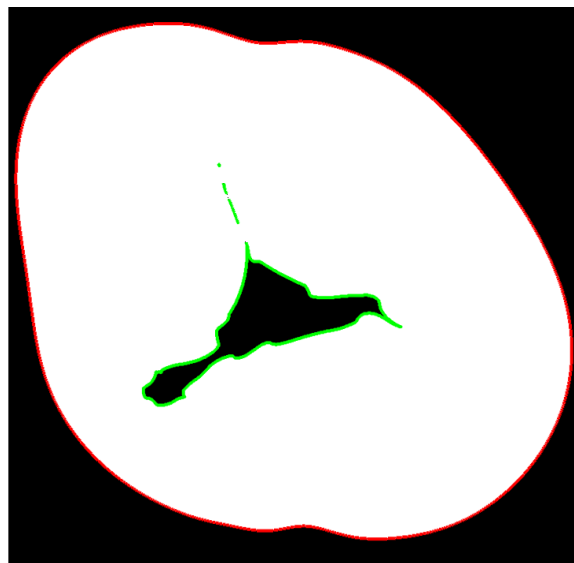


Figura 3.19 Immagine in formato binario della vista atriale della valvola a picco sistole, con evidenziati i profili delle aree rigurgitanti (verde) e il profilo annulare (rosso).

Osservando una certa variabilità inter e intra operatore nel calcolo di **PR_tr**, il tracciamento di annulus e profilo rigurgitante è stato ripetuto tre volte per ogni operatore, al fine di computare il valore medio e lo scarto quadratico medio di tale parametro: **PR_tr** (valore medio) = 3.13% e **Sqm** = 0.23, rispettivamente.

L'analisi è stata sviluppata in due fasi.

In primis, è stata presa in considerazione la posizione dei papillari lungo l'asse z. Il paradigma adottato precedentemente asseriva che per tutti e tre i papillari venisse assegnata la stessa quota, ottenuta dal tracciamento dell'APM in un solo *frame* a fine diastole, selezionando un punto a metà della sua estensione longitudinale.

Per garantire che l'APM fosse posizionato correttamente nel *frame* di interesse per la simulazione, è stato tracciato nell'istante di picco sistole (**HT5_{papPS-rif}**).

Successivamente, la quota dei papillari è stata variata tracciando in due modi differenti l'APM: prima selezionando un punto sulla testa del papillare (**HT5_{papPS-testa}**); poi selezionando un punto a metà tra la testa e la configurazione di riferimento **HT5_{papPS-rif}** (**HT5_{papPS-med}**). Gli altri due papillari sono stati posizionati come nel vecchio paradigma, quindi alla stessa quota dell'APM.

Sono state eseguite tre simulazioni nelle configurazioni di cui sopra attraverso il software ABAQUS/Explicit:

- **HT5_{papPS-rif}**
- **HT5_{papPS-testa}**
- **HT5_{papPS-med}**

Oltre alla nuova posizione dei papillari, il set-up di simulazione per queste prevede: l'assegnazione degli spostamenti nodali filtrati per tenere conto della contrazione annulare e il nuovo orientamento delle fibre.

Al termine di ciascuna è stato calcolato il valore di **PR_{sim}** per il successivo confronto con **PR_{tr}**.

In secondo luogo, l'attenzione è stata rivolta alla posizione radiale dei papillari.

In precedenza, era previsto che l'SPM si trovasse alla stessa coordinata radiale della commissura AS (antero-settale), mentre il PPM traslato radialmente, verso l'interno della valvola, in maniera proporzionale all'APM (tracciato). Partendo da questa configurazione di riferimento, le posizioni radiali di PPM e SPM sono state modificate iterativamente, seguendo un algoritmo (*Figura 3.20*) che portasse progressivamente verso la congruenza dei valori di **PR_{sim}** e il valore medio di **PR_{tr}**, o almeno da rientrare nell'intervallo identificato dalla deviazione standard. Ad ogni iterazione, sono state applicate le stesse condizioni per i due papillari. L'APM è stato lasciato nella posizione individuata con il tracciamento.

E' stato adottato il metodo della bisezione per raggiungere rapidamente la convergenza, partendo da un intervallo che avesse come estremo inferiore la configurazione di riferimento (traslazione radiale aggiuntiva nulla) e come estremo superiore una traslazione radiale in direzione centro valvola di -15 mm sia per SPM che per PPM.

Una volta raggiunta la convergenza, i risultati in termini di biomeccanica della valvola sono stati confrontati con **HT5** fibre.

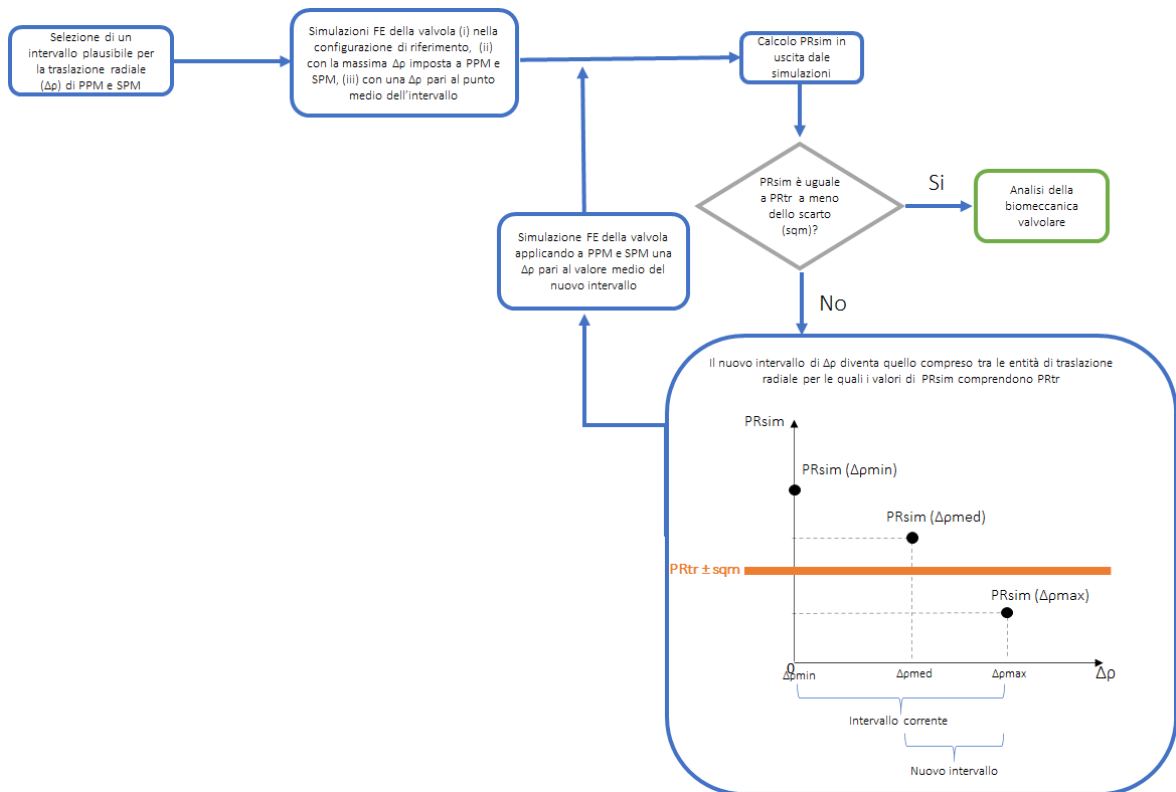


Figura 3.20 Diagramma di flusso della procedura iterativa utilizzata per ottenere il corretto posizionamento dei muscoli papillari in direzione radiale.

4. Risultati e discussione

4.1 Introduzione

Come anticipato, lo scopo di questo lavoro di tesi è quello di trovare soluzioni appropriate ad aspetti limitanti e approssimativi dei modelli a elementi finiti (FE) di valvola tricuspide precedentemente sviluppati.

A partire da un modello FE di riferimento, generato seguendo i metodi e le procedure sviluppati dal Gruppo di Biomeccanica del DEIB, sono state pensate e implementate nuove strategie volte a rendere più verosimile il comportamento biomeccanico della valvola tricuspide nelle simulazioni.

Gli aspetti sui quali ci si è focalizzati, descritti in modo più approfondito nei capitoli precedenti, sono quattro e riguardano il moto annulare da fine diastole a picco sistole, l'orientamento delle fibre di collagene nei lembi, il modello costitutivo assegnato alle corde tendinee e il posizionamento dei muscoli papillari.

In questo capitolo sono presentati i risultati delle nuove soluzioni implementate, a confronto con quelle precedenti, e le considerazioni in merito.

Per una migliore comprensione dei risultati, poiché buona parte deriva da simulazioni FE volte a valutare l'impatto sulla biomeccanica valvolare dei tentativi di ottimizzazione realizzati, in *Tabella 4.1* sono riportati gli acronimi e le descrizioni delle principali configurazioni simulate mentre in *Tabella 4.2* sono presentati i modelli FE rispetto ai quali sono stati comparati i risultati.

Tabella 4.1 Principali modelli a elementi finiti simulati e novità introdotte in ciascuno.

Modello FE	Novità introdotte			
	Filtraggio temporale del moto annulare	Nuovo orientamento fibre	Modello costitutivo di Weiss per le corde	Analisi iterativa per il posizionamento dei papillari
HT5 HT11 HT12				
HT5 _{filt} HT11 _{filt} HT12 _{filt}	✓			
HT5 _{fibre} HT11 _{fibre} HT12 _{fibre}	✓	✓		
HT5 _{Weiss-L} HT11 _{Weiss-L} HT12 _{Weiss-L} HT5 _{Weiss-PP}	✓	✓	✓	
HT5 _{papPS-Δp}	✓	✓		✓

Tabella 4.2 Principali modelli a elementi finiti simulati e modelli rispetto ai quali sono stati comparati i risultati.

Modello FE simulato	Modello FE per confronto
HT5 _{filt}	HT5
HT11 _{filt}	HT11
HT12 _{filt}	HT12
HT5 _{fibre}	HT5 _{filt}
HT11 _{fibre}	HT11 _{filt}
HT12 _{fibre}	HT12 _{filt}
HT5 _{Weiss-L}	HT5 _{fibre}
HT11 _{Weiss-L}	HT11 _{fibre}
HT12 _{Weiss-L}	HT12 _{fibre}
HT5 _{Weiss-PP}	HT5 _{fibre}
HT5 _{papPS-Δp}	HT5 _{fibre}

4.2 Analisi di sensitività della *mesh*

E' stata condotta un'analisi di sensitività della *mesh* al fine di selezionare la dimensione caratteristica, da assegnare agli elementi di tipo *shell*, che garantisca il migliore compromesso tra tempo di simulazione e indipendenza della soluzione dalla dimensione della *mesh*.

A questo proposito, sono state eseguite quattro simulazioni per la valvola HT5 nella configurazione di riferimento, con dimensioni caratteristiche pari a 0.3 mm, 0.4 mm, 0.5 mm e 0.6 mm.

Per consentire una valutazione quantitativa, è stato considerato il valore dello sforzo massimo principale al 90° percentile, per ogni valvola simulata, calcolato a partire dai valori di sforzo, estratti nel centroide degli elementi. Allo stesso tempo, sono stati registrati per ognuna i tempi di simulazione e il numero di CPUs utilizzate (*Tabella 4.3*).

Tabella 4.3 Dimensione caratteristica, numero di nodi ed elementi, valore di sforzo massimo principale al 90° percentile, tempi di simulazione e cpus utilizzate per ogni mesh considerata nell'analisi di sensitività.

<i>Mesh</i>	Dimensione caratteristica [mm]	N° nodi	N° elementi	$S_{p,max}$ [MPa] (90° percentile)	Tempo di simulazione [h:min:sec]	Cpus
1	0.3	32213	32108	0.1346	26:45:06	8
2	0.4	16569	16581	0.1335	05:08:37	4
3	0.5	11768	11873	0.1325	03:14:39	4
4	0.6	8387	8504	0.1306	03:04:29	4

Il criterio di convergenza applicato è il seguente:

$$EPA = \left| \frac{S_{mesh(n+1)} - S_{mesh(n)}}{S_{mesh(n)}} \right| < 2\% \quad (4.1)$$

con *EPA* che è l'errore percentuale assoluto, $S_{mesh(n)}$ e $S_{mesh(n+1)}$ che sono i valori di sforzo tra mesh consecutive dove *n* è l'indice della *mesh*, compreso tra 1 e 4.

Il criterio di convergenza è soddisfatto tra ogni coppia di mesh consecutive (*Tabella 4.4*). E' stata dunque selezionata la *mesh* con dimensione caratteristica pari a 0.4 poiché consente di ottenere una soluzione accurata a fronte di tempistiche di simulazione accettabili.

Tabella 4.4 Per ogni coppia di mesh messe a confronto è associato il relativo errore percentuale assoluto.

Mesh a confronto	Dimensioni caratteristiche [mm]	EPA (%)
1-2	0.3-0.4	0.83
2-3	0.4-0.5	0.77
3-4	0.5-0.6	1.43

4.3 Moto annulare

4.3.1 Analisi di sensitività preliminare

Da una prima analisi qualitativa dei risultati del filtraggio nel tempo degli spostamenti annulari, è già possibile escludere i filtri *Smoothdata*: di tipo *movmedian*, poiché lo spostamento filtrato si allontana eccessivamente da quello originale, poi confermato anche quantitativamente, ritardando ad esempio di un *frame* il raggiungimento dello spostamento massimo lungo x e y, come mostrato per il nodo in **Figura 4.1**; di tipo *gaussian*, poiché produce effetti minimi.

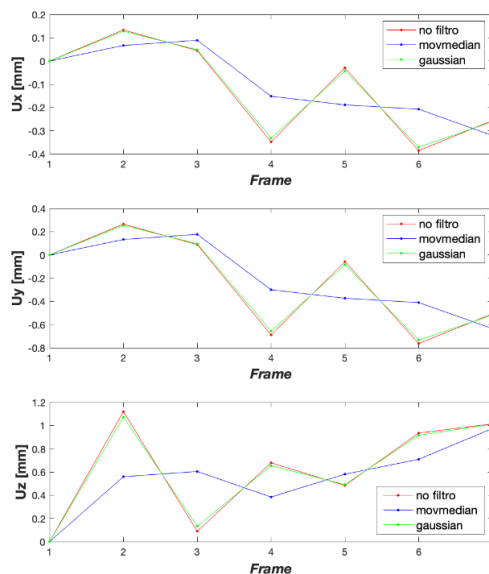


Figura 4.1 Andamento, per un nodo, delle componenti x, y, z (dall'alto verso il basso) dello spostamento annulare nel tempo (frame 1=fine diastole, frame 6=picco sistole) nelle diverse configurazioni: senza filtraggio (curva rossa), con filtro *Smoothdata* di tipo *movmedian* (curva blu) e con filtro *Smoothdata* di tipo *gaussian* (curva verde).

Per questi motivi l'attenzione è stata posta sul filtro *Butterworth*.

Al fine di selezionare la frequenza di taglio normalizzata che permettesse il miglior compromesso tra la regolarizzazione degli andamenti temporali dello spostamento annulare e il mantenimento di una coerenza con i profili tracciati da *imaging*, sono state eseguite alcune analisi quantitative i cui metodi sono descritti nel paragrafo 3.3 di “*Materiali e Metodi*”.

La percentuale di nodi, per cui la variazione di posizione che si verifica a seguito del filtraggio nel tempo dello spostamento annulare (nel passaggio dal profilo FILT_s a FILT_t) ha verso concorde con quella dovuta al filtraggio nello spazio delle coordinate grezze (nel passaggio dal profilo RAW a FILT_s), è indipendente dalla frequenza di taglio normalizzata, e si attesta intorno a valori del 50%. Dato che è stato assunto accettabile uno scostamento discorde che riavvicina i nodi verso i corrispettivi appartenenti al profilo grezzo, l'analisi si è concentrata su quei nodi che, a seguito del filtraggio dello spostamento, si allontanano sia dal profilo FILT_s che dal profilo RAW.

A tal proposito, considerando tutti i profili da fine diastole (ED) a picco sistole (PS), è stata valutata la percentuale di nodi che si spostano in maniera concorde superando il voxel (**%conc_supera**) in quanto, finché la distanza tra le posizioni assunte dai nodi in FILT_t rispetto a FILT_s è inferiore alla risoluzione dell'immagine, la divergenza dal tracciamento si può ritenere trascurabile. E' stata scelta una soglia di accettabilità del 5%:

$$\%conc_supera = \frac{\sum_{frame=ED}^{PS} N_{c>voxel}}{N \cdot N_{frames}} \cdot 100 < 5\% \quad (4.2)$$

con $N_{c>voxel}$ che è il numero di nodi che si spostano in maniera concorde di una quantità superiore al voxel, N = numero nodi per ogni profilo, N_{frames} = numero di istanti da ED a PS. Questo controllo ha permesso di effettuare una prima scrematura delle frequenze di taglio restringendo la gamma di valori tra 0.6-0.8 in quanto, per ogni valvola studiata, si ottengono delle misure di **%conc_supera** inferiori al 5% (*Tabella 4.5*).

Tabella 4.5 Parametri presi in considerazione per la selezione del filtro, con i risultati relativi alle valvole HT5, HT11, HT12 per le varie frequenze di taglio.

Parametro	Valvola	Ft=0.2	Ft=0.3	Ft=0.4	Ft=0.5	Ft=0.6	Ft=0.7	Ft=0.8
%conc_supera	HT5	39.2	30.4	18.3	7.8	3.5	0	0
	HT11	9.0	0.1	0	0	0	0	0
	HT12	33.2	19.3	10.6	3.7	0.7	0.2	0
var%_l_norm _{medio}	HT5	3.5	2.6	1.9	1.5	1.1	0.8	0.5
	HT11	1.6	0.9	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1
	HT12	4.2	3.3	2.8	2.2	1.8	1.2	0.3
var%_l_norm _{massimo}	HT5	19.1	17.0	12.7	10.3	9.1	7.6	6.1
	HT11	20.0	13.6	7.9	5.0	3.1	2.1	1.6
	HT12	41.1	33.0	30.0	28.5	22.5	15.5	5.3
var%_l_norm _{95^{perc}}	HT5	9.9	7.4	5.3	4.0	3.2	2.4	1.4
	HT11	4.2	2.7	1.8	1.1	0.8	0.6	0.3
	HT12	14.1	12.9	11.5	9.8	8.0	5.0	1.3
var%_perim _{massimo}	HT5	3.6	2.9	1.8	0.9	0.4	0.2	0.1
	HT11	1.0	0.7	0.5	0.4	0.3	0.3	0.2
	HT12	1.4	1.5	1.2	1.0	0.8	0.7	0.1
var%_area _{massimo}	HT5	5.6	4.5	2.7	1.3	0.6	0.3	0.1
	HT11	1.1	0.8	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4
	HT12	3.6	2.7	2.0	1.5	1.1	0.6	0.4

L'altro parametro analizzato è **var%_l_norm**, ossia la variazione percentuale delle lunghezze normalizzate sul perimetro per ogni segmento tra nodi consecutivi di FILT_t rispetto a FILT_s. Il parametro è stato calcolato per ogni segmento e per ogni frame:

$$\mathbf{var\%_l_norm}_{n,frame} = \frac{|L_{n,frame}^T - L_{n,frame}^S|}{L_{n,frame}^S} \cdot 100 \quad (4.3)$$

con $L_{n,frame}^T$, $L_{n,frame}^S$ che sono le lunghezze normalizzate sul perimetro del segmento n-esimo ad uno specifico *frame*; gli apici T e S indicano i profili FILT_t e FILT_s, rispettivamente.

I valori medi di **var%_l_norm** sono inferiori al 2% per tutte e tre le valvole e diminuiscono all'aumentare della frequenza di taglio del filtro; il valore massimo di **var%_l_norm** raggiunge quasi il 23% per HT12 con frequenza di taglio pari a 0.6.

In virtù di questi risultati, è stata fatta un'analisi in termini di percentili per capire quale fosse la distribuzione di **var%_l_norm**. I valori al 95° percentile sono inferiori al 4% per HT5 e HT11 nel caso di frequenze di taglio normalizzate comprese tra 0.6-0.8, mentre per HT12 raggiunge l'8% con frequenza pari a 0.6. Adottando la stessa soglia di accettabilità definita per l'analisi precedente, è stato quindi possibile escludere la frequenza di taglio pari a 0.6.

Come ultima analisi, per ogni *frame*, è stata calcolata la variazione percentuale del perimetro annulare e dell'area inclusa del profilo FILT_t rispetto a FILT_s, **var%_perimetro** e **var%_area** rispettivamente:

$$\mathbf{var\%_perimetro}_{frame} = \frac{|P_{frame}^T - P_{frame}^S|}{P_{frame}^S} \cdot 100 \quad (4.4)$$

$$\mathbf{var\%_area}_{frame} = \frac{|A_{frame}^T - A_{frame}^S|}{A_{frame}^S} \cdot 100 \quad (4.5)$$

dove P_{frame}^T , P_{frame}^S sono i perimetri del profilo annulare per uno specifico *frame*; A_{frame}^T , A_{frame}^S sono le aree incluse del profilo annulare per uno specifico *frame*; gli apici T e S indicano i profili FILT_t e FILT_s, rispettivamente.

I valori massimi di tutti i *frame* sia per **var%_perimetro** che per **var%_area** sono al più pari a 1% per frequenze di taglio comprese tra 0.7-0.8.

Alla luce di questi risultati è stato scelto il metodo di filtraggio *Butterworth* con frequenza di taglio normalizzata pari a 0.7, poiché è il filtraggio più aggressivo che permette di ottenere dei profili annulari nei *frame* di interesse che sono coerenti con i tracciamenti (*Figura 4.2*).

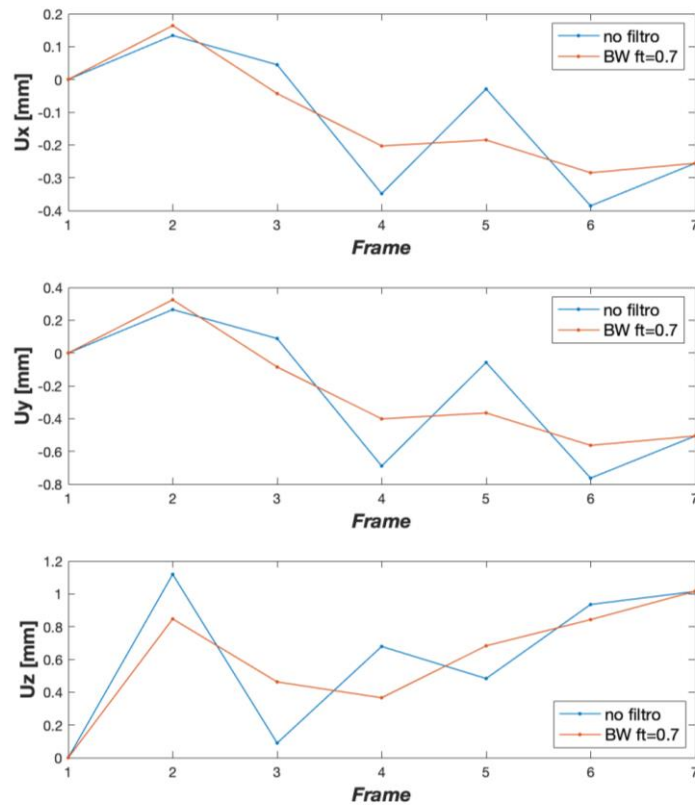


Figura 4.2 Andamento, per un nodo, delle componenti x,y,z (dall'alto verso il basso) dello spostamento annulare nel tempo (frame 1=fine diastole, frame 6=picco sistole) nelle due diverse configurazioni: senza filtraggio (curva blu) e con filtro Butterworth (curva arancione) con frequenza di taglio normalizzata pari a 0.7.

4.3.2 Simulazione della biomeccanica valvolare

Per le tre valvole, **HT5_{filt}**, **HT11_{filt}** e **HT12_{filt}**, i cui profili annulari nel tempo sono stati ricostruiti a seguito del filtraggio degli spostamenti nodali, è stata simulata la chiusura valvolare da fine diastole a picco sistole. I risultati della biomeccanica valvolare sono stati confrontati con il modello FE di riferimento.

Sono stati analizzati gli sforzi e le deformazioni massimi principali agenti a livello dei nodi annulari nelle due configurazioni simulate (riferimento e con il filtraggio degli spostamenti annulari) per ogni valvola. Per gli sforzi massimi principali ($S_{p,max}$) si sono presi in considerazione sia il valore di picco che il valore della distribuzione degli sforzi annulari al 90° percentile.

Per entrambe le configurazioni simulate di ciascuna valvola, i valori degli sforzi al 90° percentile a livello annulare sono superiori rispetto ai dati presenti in letteratura [38][40][42], essendo compresi tra 95-241 kPa. E' da considerare, però, che i dati riportati in letteratura si riferiscono a valori calcolati nei lembi, solitamente nella regione centrale (*belly*), mentre è noto che in prossimità dell'annulus si trovano dei picchi di sforzo [38].

Il valore al 90° percentile di $S_{p,max}$ resta invariato per **HT5_{filt}**, mentre si riduce tra il 3-6% per **HT11_{filt}** e **HT12_{filt}**.

Il valore massimo di $S_{p,max}$ si riduce in **HT12_{filt}** e **HT11_{filt}**, registrando una diminuzione del 60%, da 724 kPa a 299 kPa, per **HT12_{filt}**. Per la terza valvola invece il valore di picco è esaltato di circa il 7%.

Analizzando separatamente la porzione di annulus relativa ad ogni lembo, si osserva una ripartizione degli sforzi diversa nei tre distretti anulari, a seconda della valvola, che porta in ultima analisi ad una diminuzione di $S_{p,max}$ almeno per due delle tre valvole analizzate. In particolare, per **HT11_{filt}** $S_{p,max}$ al 90° percentile diminuisce in tutte e tre le porzioni anulari; per **HT12_{filt}** diminuisce notevolmente nel tratto posteriore mentre aumenta nell' anteriore e nel settale; nell'ultima diminuisce nel tratto posteriore e anteriore ma aumenta nel settale (**HT5_{filt}**).

Per la valvola **HT5_{filt}**, il cui valore di picco di $S_{p,max}$ viene esaltato dal filtraggio degli spostamenti, sono state effettuate ulteriori simulazioni con un filtraggio più aggressivo, per verificare se una frequenza di taglio normalizzata più bassa portasse ad una ulteriore riduzione degli sforzi. Quello che si osserva è che andando a rendere più aggressivo il filtraggio, gli sforzi diminuiscono e aumentano in maniera non correlabile alla variazione della frequenza di taglio. Ad esempio, per frequenze di taglio pari a 0.5 e 0.6 gli sforzi al 90esimo percentile aumentano, mentre tornano a diminuire con 0.4. Con filtri così aggressivi non si sta più semplicemente riducendo il rumore ma variando eccessivamente gli spostamenti anulari, per cui la riduzione o l'aumento degli sforzi non è associabile alla correzione di artefatti poiché si è troppo distanti dagli andamenti reali degli spostamenti anulari. Questo conferma quindi anche la scelta della frequenza di taglio.

Le deformazioni massime principali ($NE_{p,max}$) sono state studiate principalmente per controllare che avessero senso i risultati degli sforzi. $NE_{p,max}$ nelle due configurazioni, per ogni valvola, subisce variazioni in termini percentuali analoghe a quelle di $S_{p,max}$, ma con valori molto inferiori, in accordo con la risposta non lineare del materiale dei lembi.

Nei grafici in *Figura 4.3* è riportato l'andamento di $S_{p,max}$ in funzione della posizione lungo l'annulus a partire dalla commissura PS (postero-settale). Nel diagramma relativo alla valvola **HT12_{fit}** risulta evidente che la riduzione del 60% del valore di picco di $S_{p,max}$ nella configurazione con gli spostamenti filtrati, va ad abbattere un artefatto.

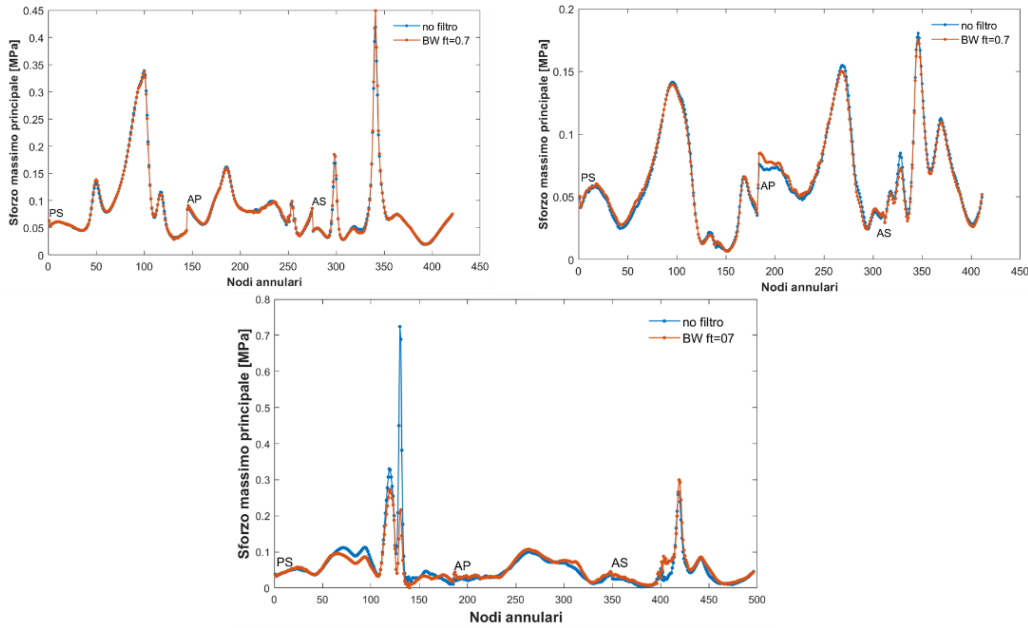


Figura 4.3 Andamento dello sforzo massimo principale in funzione della posizione annulare nelle due configurazioni: senza il filtraggio dello spostamento annulare e con il filtraggio mediante BW con frequenza di taglio normalizzata pari a 0.7. I diagrammi si riferiscono alle valvole HT5 (sinistra in alto), HT11 (destra in alto), HT12 (in basso). Le commissure indicate in figura sono: PS=postero-settale; AS=antero-settale; AP=antero-posteriore.

La regione collocata tra le commissure PS e AP (antero-posteriore) nella quale si verifica tale smussamento principale di $S_{p,max}$, corrisponde ad una zona annulare nella quale si osserva una concentrazione di sforzi, probabile effetto di un errore di tracciamento, come si può osservare in *Figura 4.4 A*. L'ingrandimento dell'immagine è volto a evidenziare la riduzione del picco di sforzo che si verifica in seguito al filtraggio temporale degli spostamenti nodali (*Figura 4.4 B*).

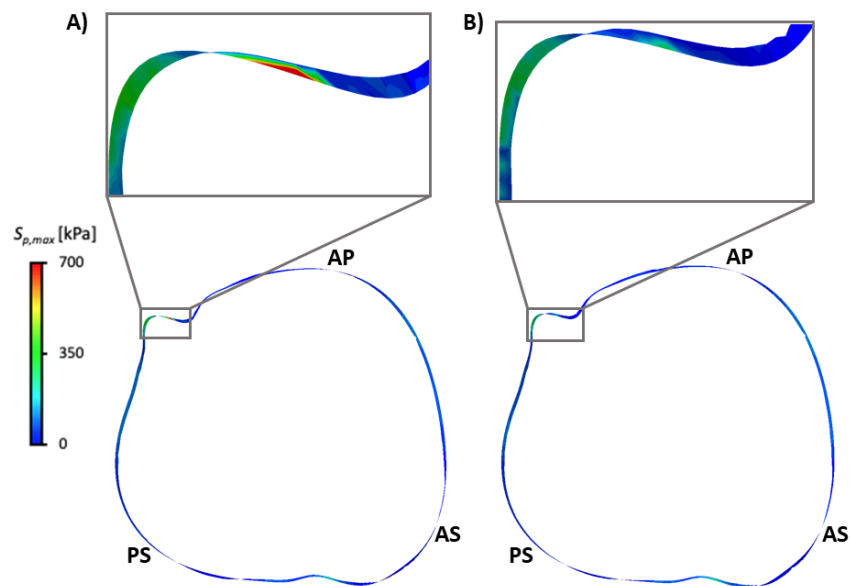


Figura 4.4 Mappa colore di $S_{p,max}$ per gli elementi che insistono sui nodi annulari in vista ventricolare a picco sistole, per le due configurazioni: (A) HT12 senza filtraggio; (B) HT12_{fil.}. Ingrandimento della regione in cui è presente l'errore di tracciamento. Le commissure indicate in figura sono: PS=postero-settale; AS=antero-settale; AP=antero-posteriore.

Il filtro applicato agli spostamenti annulari non è tanto aggressivo da ovviare ad errori di tracciamento (frequenza normalizzata pari a 0.7). In questo caso però mostra che una contrazione annulare più regolare può omogeneizzare quei picchi di sforzo indotti dalle imprecisioni nel tracciamento, che allo stato attuale sono imprescindibili.

Il filtraggio degli spostamenti annulari nel tempo quindi, riducendo le oscillazioni innaturali della contrazione annulare, abbatte le concentrazioni di sforzo che si verificano a livello annulare e che risultano legate spesso ad imprecisioni nel tracciamento. In generale, tanto più accurato è il tracciamento, tanto meno sembra influire il filtraggio degli spostamenti annulari.

La valvola in questione è stata segmentata nuovamente e ricostruita per procedere con gli studi successivi.

4.4 *Pattern* delle fibre nei lembi

4.4.1 Effetti della microstruttura sulla deformata macroscopica a picco sistole

La direzione principale del materiale, risultante dalle configurazioni simulate (**HT5_{fibre}**, **HT11_{fibre}**, **HT12_{fibre}**), rispecchia l'orientamento desiderato, come si può osservare nella *Figura 4.5*.

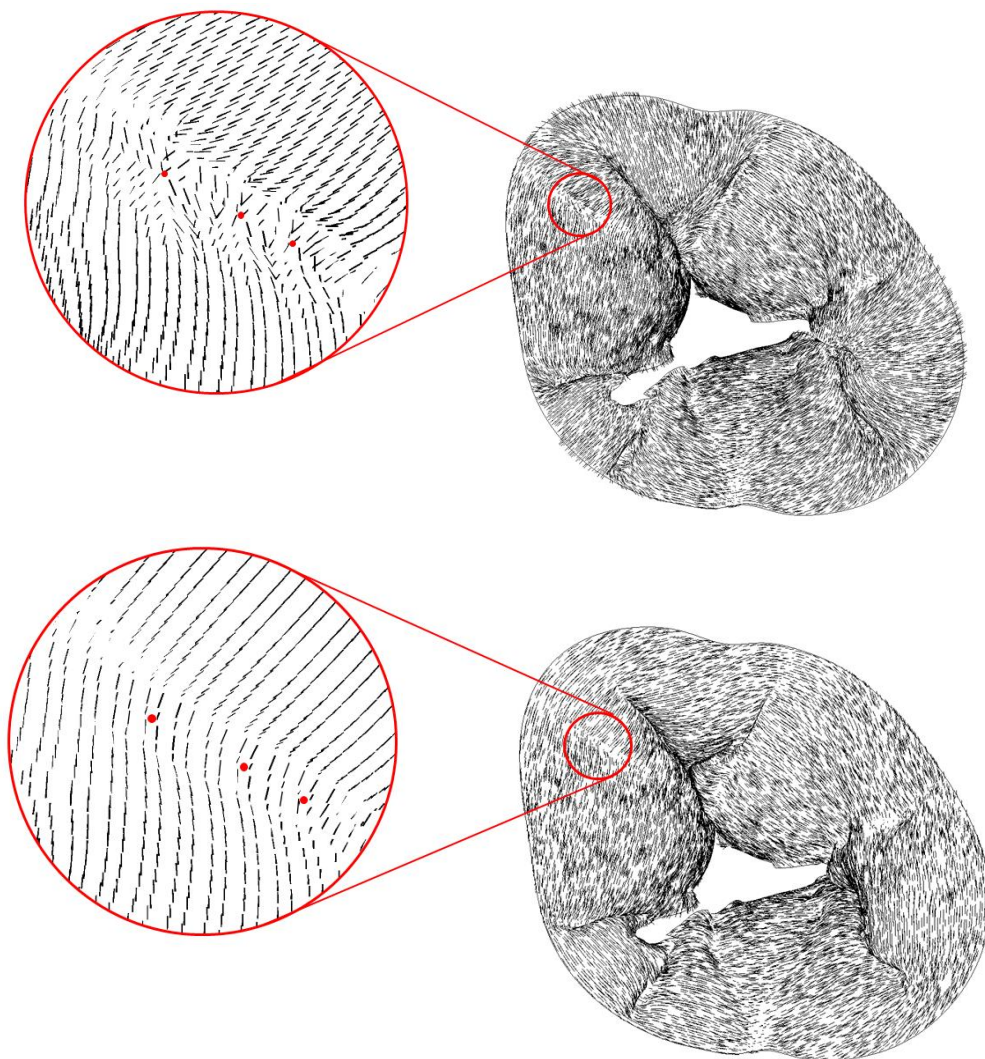


Figura 4.5 Vista atriale della valvola HT5 a picco sistole con nuovo orientamento delle fibre (HT5_{fibre}, sopra) e vecchio orientamento delle fibre (HT5_{filt}, sotto). Zoom nell'intorno delle inserzioni, dove le fibre si dispongono a raggiera nel primo caso, mentre sono ancora disposte circolarmente nel secondo.

Rispetto alle configurazioni con le fibre orientate preferenzialmente in direzione circonferenziale (**HT5_{fil}**, **HT11_{fil}**, **HT12_{fil}**), le fibre si orientano progressivamente in direzione ortogonale via via che si allontanano dal centro del lembo verso le linee commissurali e a raggiera nell'intorno delle inserzioni.

In **Figura 4.6** sono raffigurati i profili commissurali per **HT5_{fil}** e **HT5_{fibre}**, dal cui confronto emerge che sul piano macroscopico le regioni commissurali tendono a chiudersi meno verso il centro. Lo stesso si verifica per le altre due valvole. Questo significa che le zone commissurali, nelle quali ora le fibre sono disposte radialmente, svolgono il ruolo di perni rispetto ai quali i lembi si muovono, avvicinandosi maggiormente al comportamento reale.

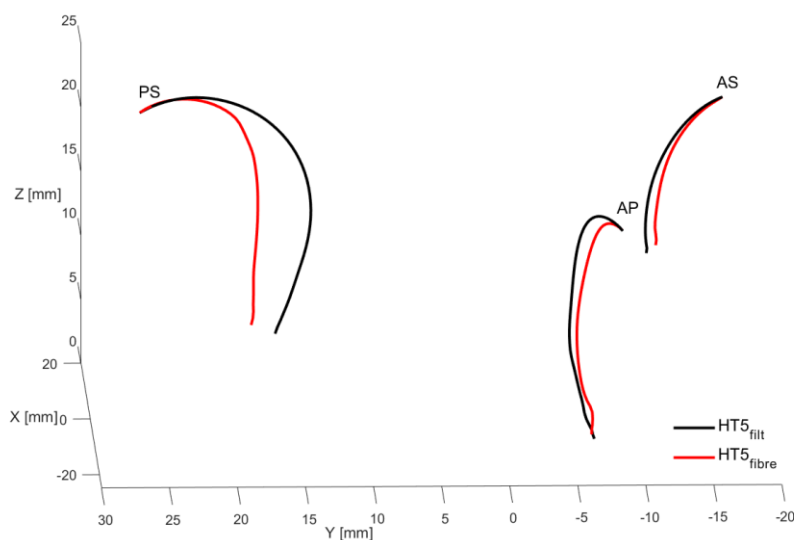


Figura 4.6 Profili commissurali, ottenuti dalle coordinate dei nodi che si trovano a cavallo tra due lembi, per **HT5_{fibre}** e **HT5_{fil}**. Le commissure indicate in figura sono AP=antero-posteriore, PS=postero-settale, AS=antero-settale.

Inoltre, con il nuovo *pattern* delle fibre di collagene si riduce molto il *bulging* dei lembi, cioè la tendenza dei lembi ad assumere una forma concava verso il ventricolo e ad invadere lo spazio al di sopra del piano annulare. Tale protrusione anomala dei lembi in atrio si verifica in svariati modelli a elementi finiti valvolari, sia per valvole fisiologiche che per valvole affette da rigurgito funzionale.

4.4.2 Analisi della biomeccanica di lembi e corde

La risposta dei lembi è stata caratterizzata in termini di sforzi massimi principali agenti nel piano ($S_{p,max}$) e deformazioni in direzione radiale (NE_{11}) e circonferenziale (NE_{22}), tutti computati nel centroide degli elementi.

I valori di $S_{p,max}$ al 90° percentile non subiscono variazioni significative rispetto alla configurazione di riferimento per nessuna delle tre valvole (**Figura 4.7**).

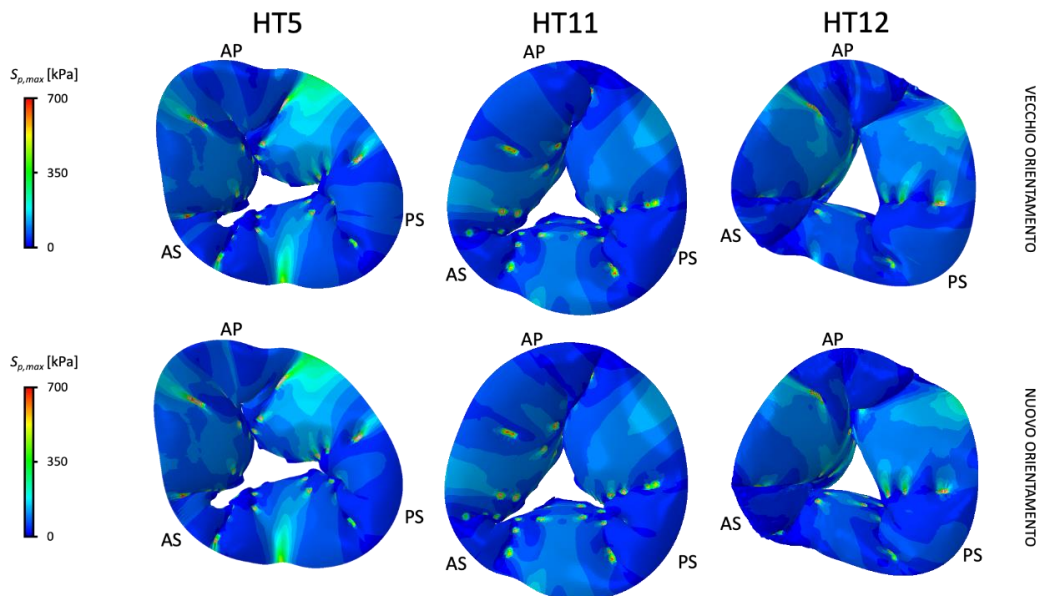


Figura 4.7 Mappe di colore dello sforzo massimo principale agente nel piano ($S_{p,max}$) per le tre valvole nelle due diverse configurazioni: $HT5_{filt}$, $HT11_{filt}$, $HT12_{filt}$ in alto, $HT5_{fibre}$, $HT11_{fibre}$, $HT12_{fibre}$ in basso. Le commissure indicate in figura sono AP=antero-posteriore, PS=postero-settale, AS=antero-settale.

Per gli elementi che insistono sulle inserzioni cordali, sono stati considerati i valori di massimo di $S_{p,max}$, poiché tipicamente in queste zone si creano le principali concentrazioni di sforzo, come descritto in letteratura [35][42]. Emerge una riduzione del valore di picco di $S_{p,max}$, la cui entità dipende dalla valvola considerata, da un minimo di -5% (rispetto a 1.30 MPa di $HT5_{filt}$) per $HT5_{fibre}$ ad un massimo pari a -42% (rispetto a 2.83 MPa di $HT12_{filt}$) per $HT12_{fibre}$. Il trasferimento di carico da corde a lembi diventa quindi meno problematico a livello delle inserzioni poiché, mentre nella configurazione di base le corde si inseriscono in *shell* che sono molto deformabili in quella direzione, $HT5_{fibre}$, $HT11_{fibre}$, $HT12_{fibre}$ hanno rigidzze che si orientano progressivamente nella direzione delle corde, riducendo le distorsioni a livello degli elementi che insistono sui nodi di inserzione cordale.

Per quanto riguarda le deformazioni, il valore di NE_{11} diminuisce per tutte le valvole al 90° percentile, all'interno del *range* 3-12%, raggiungendo valori compresi tra 0.33-0.38, in relazione alla valvola considerata. I valori di picco delle deformazioni radiali si trovano nel lembo posteriore, in accordo con la maggiore *compliance* riportata da [20] e [44].

Osservando la **Figura 4.8** appare chiaro che la riduzione delle deformazioni radiali si verifica principalmente a livello delle commissure. Ciò è in accordo con la maggiore rigidità longitudinale causata dalla disposizione radiale (direzione annulus-margine libero) delle fibre, che comporta un minore spiegamento dei profili commissurali in direzione centro valvola, come illustrato nel paragrafo precedente.

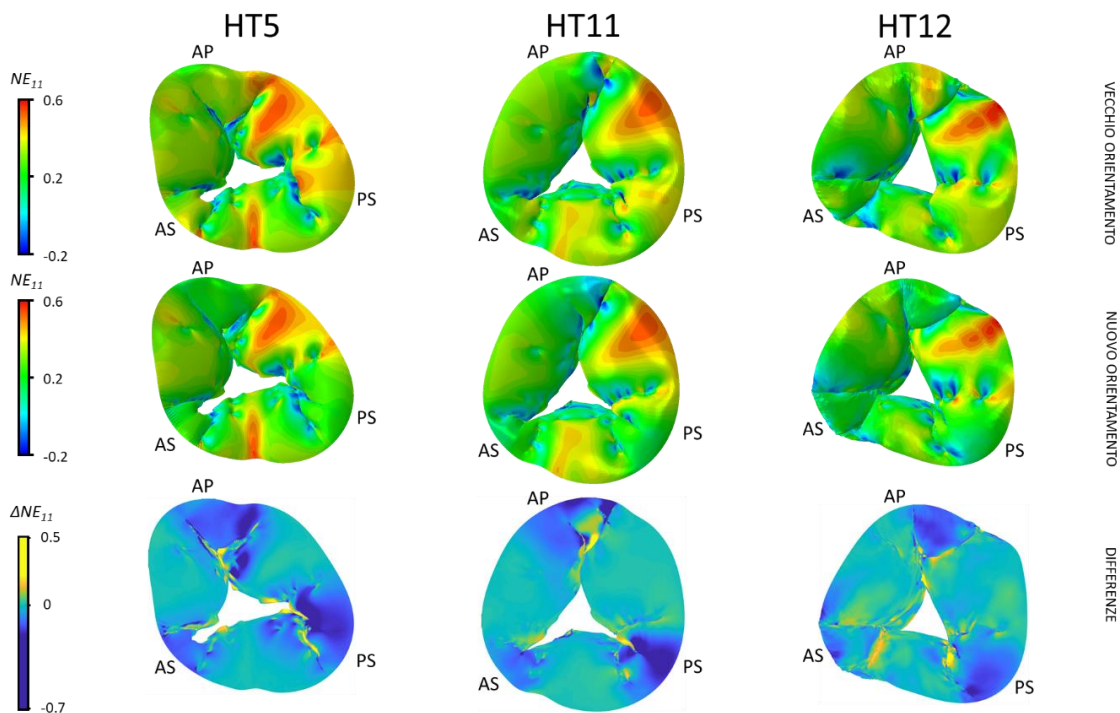


Figura 4.8 Mappe di colore della deformazione radiale NE_{11} per le tre valvole nelle due diverse configurazioni ($HT5_{filt}$, $HT11_{filt}$, $HT12_{filt}$, in alto e $HT5_{fibre}$, $HT11_{fibre}$, $HT12_{fibre}$, al centro) e mappa colore della differenza delle deformazioni (in basso) definita come: $\Delta NE_{11} = NE_{11}$ (nuovo orientamento) - NE_{11} (vecchio orientamento). Le commissure indicate in figura sono AP=antero-posteriore, PS=postero-settale, AS=antero-settale.

I risultati appena descritti, sia in termini di deformazioni radiali nei pressi delle commissure che di sforzi nell'intorno delle inserzioni, sono più comprensibili osservando le direzioni principali dello sforzo, che si dispongono radialmente in tutta la valvola e proprio a raggiera nelle inserzioni (**Figura 4.9**). E' ragionevole quindi osservare le riduzioni di sforzo e deformazione in quelle zone, dal momento che ora lì il carico agisce in direzione delle fibre.

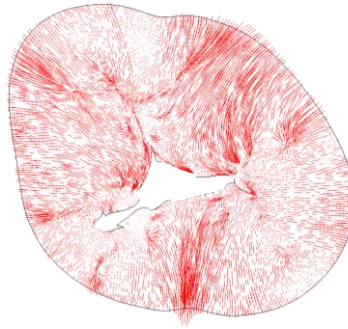


Figura 4.9 Andamento della direzione principale dello sforzo $S_{p,max}$ per la valvola HT5.

In direzione circonferenziale (**Figura 4.10**) si riscontra una riduzione in ampiezza delle deformazioni in accorciamento per tutte le valvole, in maniera più evidente in corrispondenza delle commissure.

Anche in direzione parallela all'annulus, quindi, nelle regioni commissurali il tessuto dei lembi si deforma meno, rispetto a quanto accadeva con il *pattern* precedente di fibre di collagene.

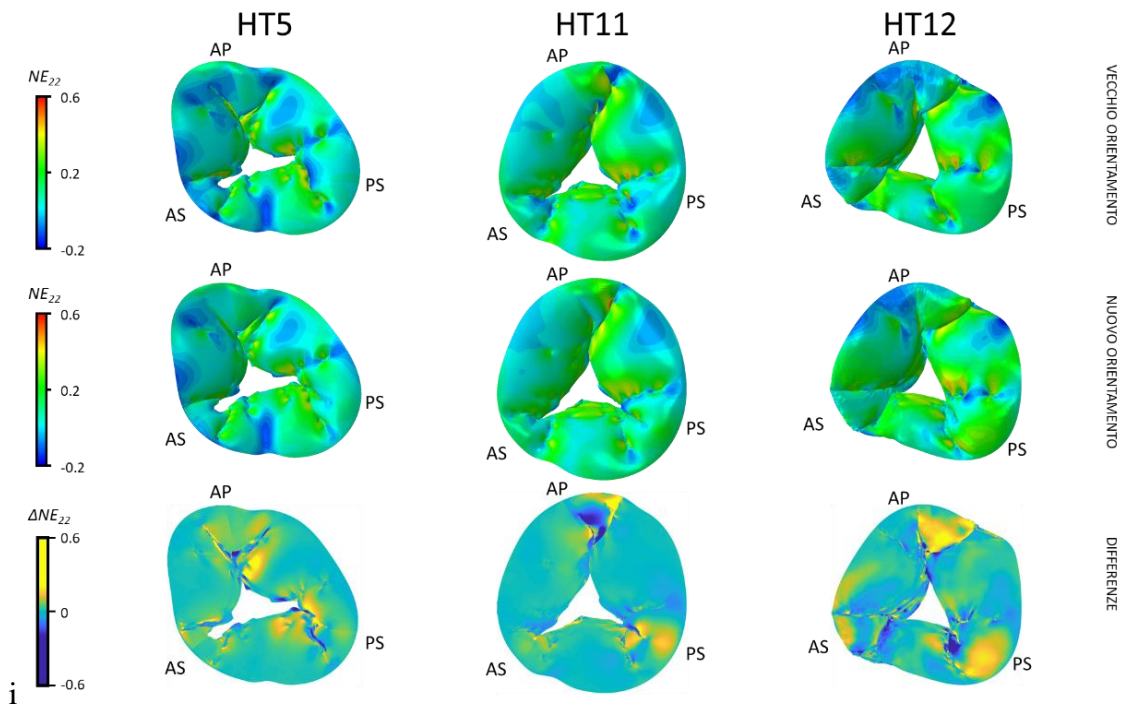


Figura 4.10 Mappe di colore della deformazione circonferenziale NE_{22} per le tre valvole nelle due diverse configurazioni ($HT5_{fil}$, $HT11_{fil}$, $HT12_{fil}$, in alto e $HT5_{fibre}$, $HT11_{fibre}$, $HT12_{fibre}$, al centro) e mappa colore della differenza delle deformazioni (in basso) definita come: $\Delta NE_{22} = NE_{22}$ (nuovo orientamento) – NE_{22} (vecchio orientamento). Le commissure indicate in figura sono AP=antero-posteriore, PS=postero-settale, AS=antero-settale.

Le corde tendinee sono state indagate in termini di valori medi di sforzo massimo principale ($S_{p,max}$) e deformazione massima principale ($NE_{p,max}$) calcolati nel centroide degli elementi. $S_{p,max}$ aumenta principalmente per le corde di tipo *commissural* nelle valvole **HT5**_{fibre} e **HT11**_{fibre} rispetto a **HT5**_{fil} e **HT11**_{fil}, quindi quelle che si inseriscono sul margine libero dell'area commissurale. Nella valvola HT12 la variazione di sforzi e deformazioni per le corde presenta un andamento differente, dovuto anche al fatto che, con il nuovo orientamento delle fibre, la valvola si chiude diversamente.

Le deformazioni seguono lo stesso andamento seppur con variazioni di entità minore. Per una migliore comprensione sono riportati i dati per le valvole **HT5**_{fibre} e **HT11**_{fibre} in *Tabella 4.6* e *Tabella 4.7* rispettivamente.

Tabella 4.6 Valori medi di sforzi massimi principali ($S_{p,max}$) e deformazioni massime principali ($NE_{p,max}$) associati alle diverse tipologie di corde e variazioni rispetto al riferimento per **HT5**_{fibre}.

Tipologia di corda	$S_{p,max}$ [MPa]	Variazione rispetto a HT5 _{fil}	$NE_{p,max}$	Variazione rispetto a HT5 _{fil}
<i>Commissural</i>	0.81	+ 31%	0.065	+ 17%
<i>Rough</i>	0.97	+ 8%	0.072	+ 5%
<i>Basal</i>	0.56	- 0.8%	0.080	- 0.7%
<i>Extra</i>	0.85	+ 4%	0.065	+ 2%

Tabella 4.7 Valori medi di sforzi massimi principali ($S_{p,max}$) e deformazioni massime principali ($NE_{p,max}$) associati alle diverse tipologie di corde e variazioni rispetto al riferimento per **HT11**_{fibre}.

Tipologia di corda	$S_{p,max}$ [MPa]	Variazione rispetto a HT11 _{fil}	$NE_{p,max}$	Variazione rispetto a HT11 _{fil}
<i>Commissural</i>	0.70	+ 15%	0.060	+ 9%
<i>Rough</i>	0.86	+ 6%	0.065	+ 5%
<i>Basal</i>	0.36	- 8%	0.062	- 4%
<i>Extra</i>	0.94	+ 4%	0.064	+ 1%

La diversa organizzazione delle fibre di collagene influenza la deformata macroscopica dei lembi a picco sistole, come mostrato. Di conseguenza, cambiano le tensioni che la pressione genera sui lembi e quindi quelle che dai lembi si trasferiscono alle corde, poiché da un punto di vista strutturale lembi e corde non lavorano come elementi in parallelo, sostenendo ognuno una parte del carico, ma lavorano come elementi in serie. Ciò spiega il cambiamento dello stato di sforzo e deformazione delle corde che si verifica principalmente per quelle di tipo *commissural*. Queste ultime, infatti, si inseriscono proprio nelle zone la cui geometria risulta molto influenzata dal nuovo *pattern* assegnato alle fibre di collagene.

4.5 Modello costitutivo di Weiss per le corde tendinee

4.5.1 *Fitting* del modello costitutivo con Lim

I parametri ottenuti dal *fitting* (Figura 4.11) sono riportati in Tabella 4.8, separatamente per le corde di tipo *commissural*, *rough* ed *extra* rispetto alle *basal*. Per queste ultime, in maniera analoga ai lavori precedenti rispetto ai quali si voleva avere un confronto, i valori di sforzo ottenuti da Lim [26] sono stati scalati di un fattore pari a 0.5.

Si evidenzia che il parametro a_6 è stato ottenuto imponendo la condizione di continuità tra le curve, nel punto di passaggio dalla regione esponenziale a quella lineare, quindi per $\lambda_f = \lambda_f^*$.

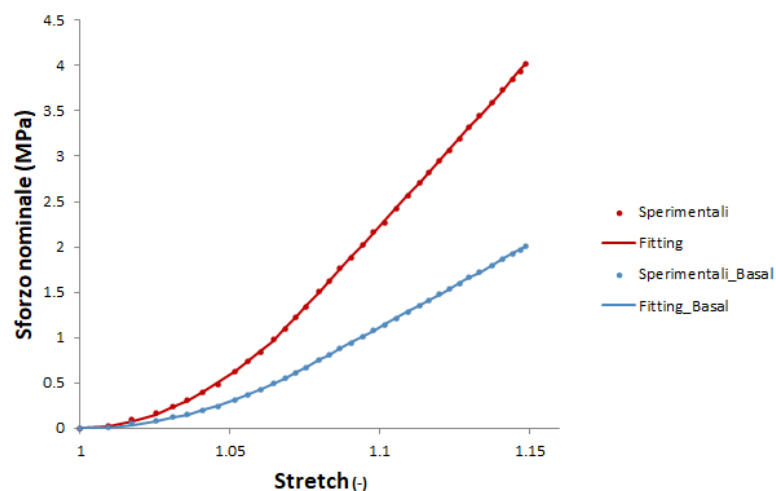


Figura 4.11 Fitting dei dati sperimentali da test uniassiali [26] (punti) con il modello costitutivo di Weiss (linee).

Tabella 4.8 Valori dei sei parametri costitutivi identificati, specifici per i due gruppi di corde. E' presente anche il valore di λ_f^* individuato per ogni curva.

Tipologia di corda	a1 [MPa]	a2 [MPa]	a3 [MPa]	a4	a5 [MPa]	a6 [MPa]	λ_f^*
Commissural, Rough, Extra	16.86521	-1.6506	16.15996	-5.68092	-57.8149	56.57986	1.063
Basal	9.820402	0.530365	14.46043	-4.31171	-44.0005	43.3175	1.065

In *Figura 4.12* è stato messo a confronto il risultato del *fitting* degli stessi dati sperimentali di Lim [26] effettuato con i diversi modelli costitutivi principalmente adottati in letteratura per modellizzare le corde tendinee: sia con Ogden di grado $N=3$ che con il modello polinomiale di ordine $N=2$, le curve diventano irrealistiche per valori elevati di deformazione poiché la rigidità continua ad aumentare dopo il “gomito” con il primo, mentre si riduce con il secondo.

La novità introdotta con Weiss [55] consiste nel fatto che la rigidità dopo il punto di transizione della curva resta costante, risultando più fedele al reale comportamento delle fibre di collagene nei tessuti. Dopo che le fibre di collagene sono state tutte reclutate (punto di transizione) la rigidità resta invariata.

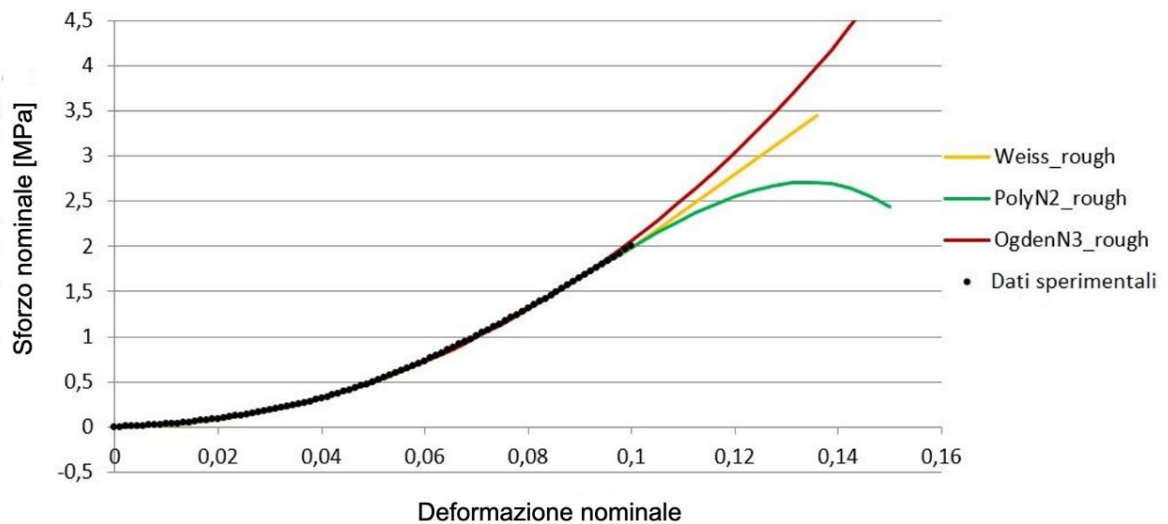


Figura 4.12 Confronto tra la curva ottenuta con il modello di Weiss [55] e i modelli presenti in letteratura, a seguito del *fitting* dei dati sperimentali di Lim [26].

L’aspettativa sulle simulazioni a elementi finiti è che per alti valori di deformazione, a parità di sforzo, le deformazioni cordali saranno di entità minore con il modello di Weiss [55] rispetto alla *strain energy function* polinomiale di ordine 2, usata nel modello di riferimento.

4.5.2 *Fitting* del modello costitutivo con Pokutta-Paskaleva

I risultati del *fitting* dei dati riportati da Pokutta-Paskaleva [53] sono mostrati in *Tabella 4.9* e *Figura 4.13*.

Il parametro a_6 è stato ricavato come nel paragrafo precedente.

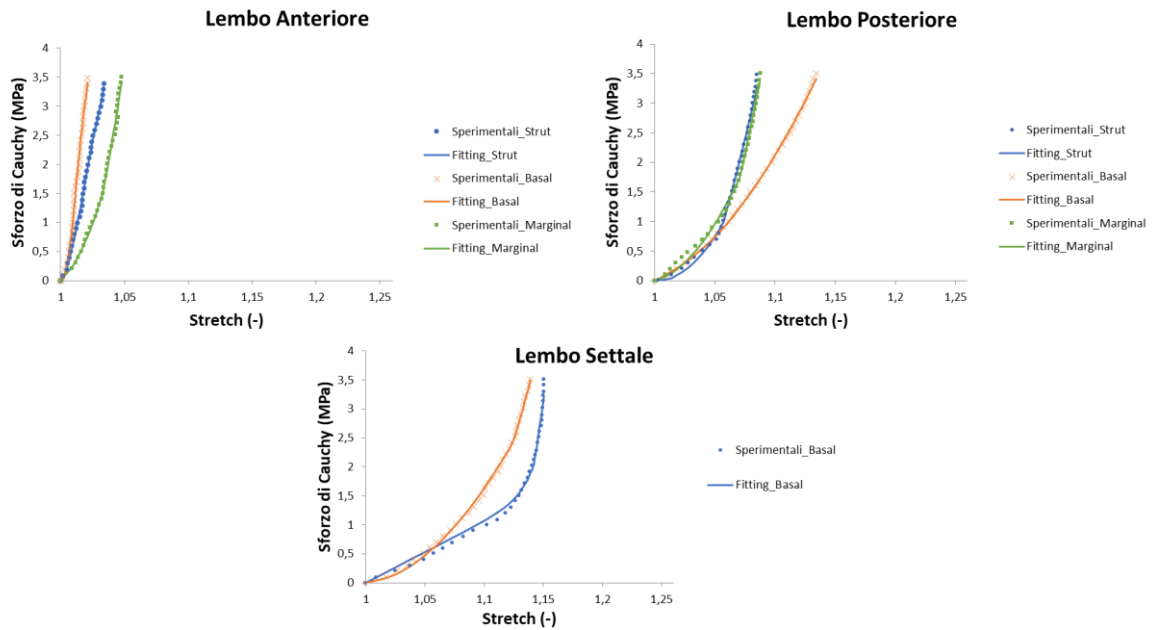


Figura 4.13 Fitting dei dati sperimentali da test uniassiali riportati da Pokutta-Paskaleva [53] (simboli) con il modello costitutivo di Weiss [55] (linee).

Tabella 4.9 Valori dei sei parametri costitutivi identificati, specifici per tipologia di corda e lembo di inserzione. E' presente anche il valore di λ_f^* individuato per ogni curva. M=Marginal; B=Basal; S=Strut.

Tipo di corda	Lembo	a1 [MPa]	a2 [MPa]	a3 [MPa]	a4	a5 [MPa]	a6 [MPa]	λ_f^*
M	A	148.8785	-138.501	81.72853	-0.53555	1.257259	-2.73001	1.033
	P	51.65222	-49.2923	5054.388	-0.0018	42.42361	-46.0762	1.070
	S	28.63878	-26.3366	8759.222	-0.00136	24.89218	-29.4955	1.125
B	A	-693.43	835.6503	17.6367	-49.7973	-494.207	492.1846	1.010
	P	25.97593	-25.1116	-0.17086	-25.6787	2.315542	-2.31582	1.060
	S	1.760221	0	0.0000015	90.21503	127.3153	-144.871	1.142
S	A	-92.2714	116.3895	0.96652	-135.416	2.113997	-2.99201	1.014
	P	60.22362	-58.4301	6278.952	-0.00198	25.49245	-27.6612	1.058

I dati di Pokutta-Paskaleva [53] fanno riferimento a tre tipologie di corde: *marginal* (M) che si inseriscono lungo il margine libero, *basal* (B) che si innestano lontano dal margine libero e *strut* (S) che sono due corde più spesse del gruppo B che si inseriscono al centro del lembo. Queste varietà sono presenti in entrambi il lembo anteriore e posteriore ma le *strut* risultano assenti nel settale.

Quindi, sulla base di questa descrizione, nel modello FE qui utilizzato, i parametri ottenuti dal *fitting* sono stati assegnati in questo modo: M per le *commissural*, B per le *rough* (ed *extra* che diramano da queste), S per le *basal*. Nel lembo settale le *basal* sono state considerate come appartenenti al tipo B.

4.5.3 Validazione della *vumat*

E' stata eseguita la simulazione con il *benchmark* descritto nel paragrafo 3.5, definendo un numero elevato di intervalli per avere un output fitto. I dati estratti dalla simulazione, in termini di *stretch* e sforzo, sono stati confrontati con i valori dello *stretch* e dello sforzo del modello analitico ricavato attraverso il *fitting* del modello di Weiss [55].

Le due curve sono praticamente sovrapposte con uno scostamento massimo percentuale dello 0.4% (*Figura 4.14*).

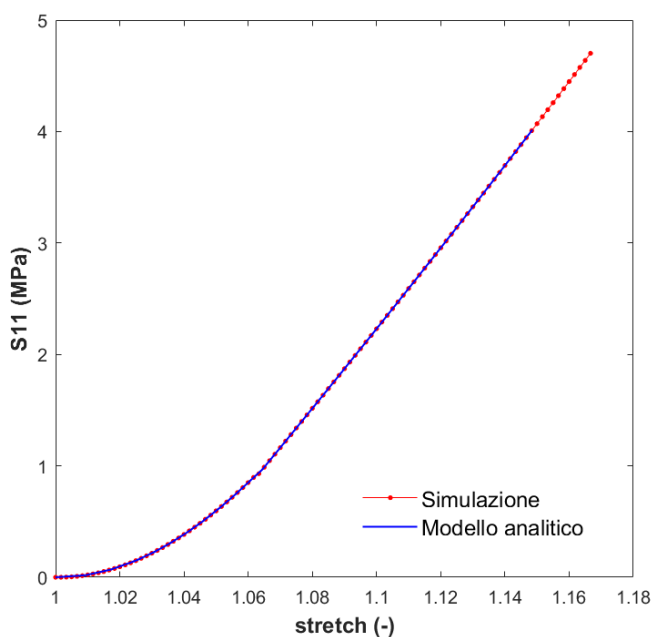


Figura 4.14 Curva sforzo deformazione in uscita dalla simulazione (rosso) e quella ottenuta dal modello analitico (blu).

Questo risultato consente di confermare che la *vumat* implementa correttamente il modello di Weiss [55] ed è possibile inserirla nel modello FE della valvola.

4.5.4 Effetti sulla biomeccanica valvolare

I risultati della simulazione, con l'aggiunta del modello di Weiss [55] per le corde tendinee identificato dai dati di Lim [26] (**HT5**_{Weiss-L}, **HT11**_{Weiss-L}, **HT12**_{Weiss-L}), sono stati esaminati, per i lembi, estraendo i valori di sforzo massimo principale ($S_{p,max}$) e deformazione radiale (NE_{11}) e circonferenziale (NE_{22}), nel centroide degli elementi; per le corde tendinee, valutando $S_{p,max}$ e le deformazioni massime principali ($NE_{p,max}$), estratti nel centroide.

Nei lembi, non si registrano scostamenti rispetto a **HT5**_{fibre}, **HT11**_{fibre}, **HT12**_{fibre} al 90° percentile per $S_{p,max}$ né per NE_{11} e NE_{22} .

Nelle valvole **HT5**_{Weiss-L} e **HT11**_{Weiss-L} le corde tendinee, come atteso, presentano una riduzione delle deformazioni massime principali ($NE_{p,max}$) a parità di sforzo massimo principale ($S_{p,max}$), i cui valori non subiscono variazioni (*Figura 4.15*). Per la valvola **HT12**_{Weiss-L} invece, sebbene le deformazioni massime principali si riducano per ogni tipologia di corda rispetto a **HT12**_{fibre}, i valori di $S_{p,max}$ risultano aumentati o diminuiti in base al tipo di corda.

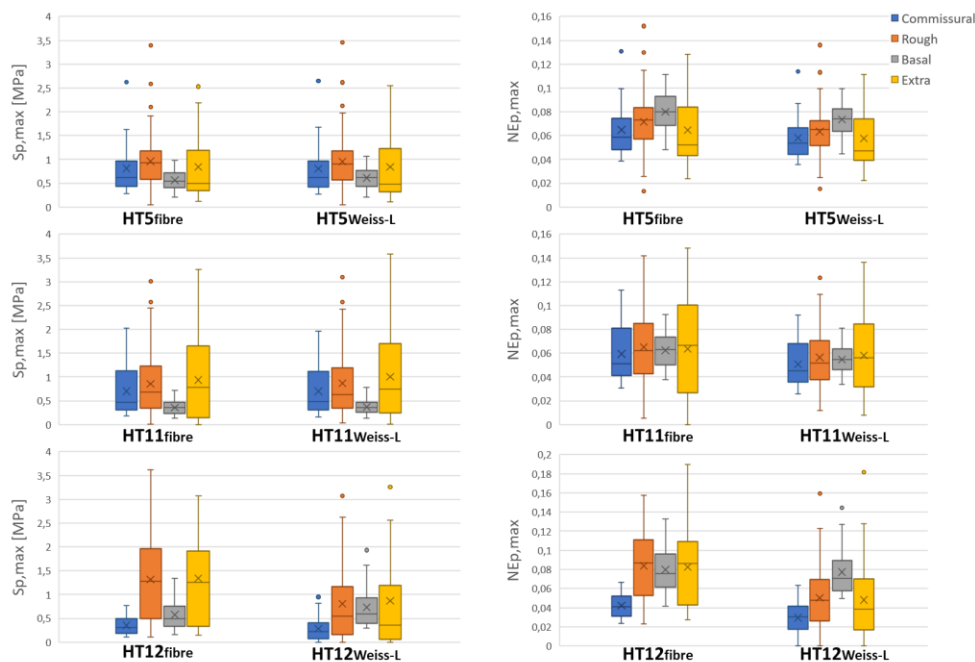


Figura 4.15 Distribuzione degli sforzi massimi principali (sinistra) e delle deformazioni massime principali (destra) per **HT5**_{Weiss-L}, **HT11**_{Weiss-L} e **HT12**_{Weiss-L} e le rispettive configurazioni di partenza. I baffi del box-plot rappresentano il valore massimo e minimo, i rettangoli sono delimitati dal primo e dal terzo quartile e divisi dalla mediana, la croce rappresenta il valore medio. Notare che la scala $NE_{p,max}$ varia nel pannello in basso a destra.

Il valore di picco di $NE_{p,max}$ risulta ridotto, a seconda della tipologia di corda, del 10-13% per **HT5**_{Weiss-L} rispetto a **HT5**_{fibre}, del 8-22% per **HT11**_{Weiss-L} rispetto a **HT11**_{fibre}, del 24-48% per **HT12**_{Weiss-L} rispetto a **HT12**_{fibre}.

I risultati dimostrano che le corde, modellizzate con Weiss [55], sono più rigide quando raggiungono valori di deformazione elevati rispetto al modello polinomiale precedente, a parità di sforzo. Questo è in linea con quanto ci si aspettava e con quanto descritto dall'andamento delle curve sforzo-deformazione dei due modelli a confronto, Weiss e polinomiale (*Figura 4.12* del paragrafo 4.5.1).

La diminuzione delle deformazioni cordali è associata ad una riduzione del *bulging* dei lembi per tutte e tre le valvole considerate (*Figura 4.16*). Inoltre, per la valvola **HT12**_{Weiss-L} si osserva anche in una ridotta chiusura valvolare. Questa probabilmente è la ragione per la quale si verifica una variazione del carico sopportato dalle corde per **HT12**_{Weiss-L}. Non è facile invece dire se la ridotta chiusura della valvola sia dovuta alle diverse proprietà meccaniche assegnate alle corde poiché, per HT12, i muscoli papillari risultano posizionati molto esternamente rispetto al centro valvolare e i due effetti potrebbero essersi amplificati.

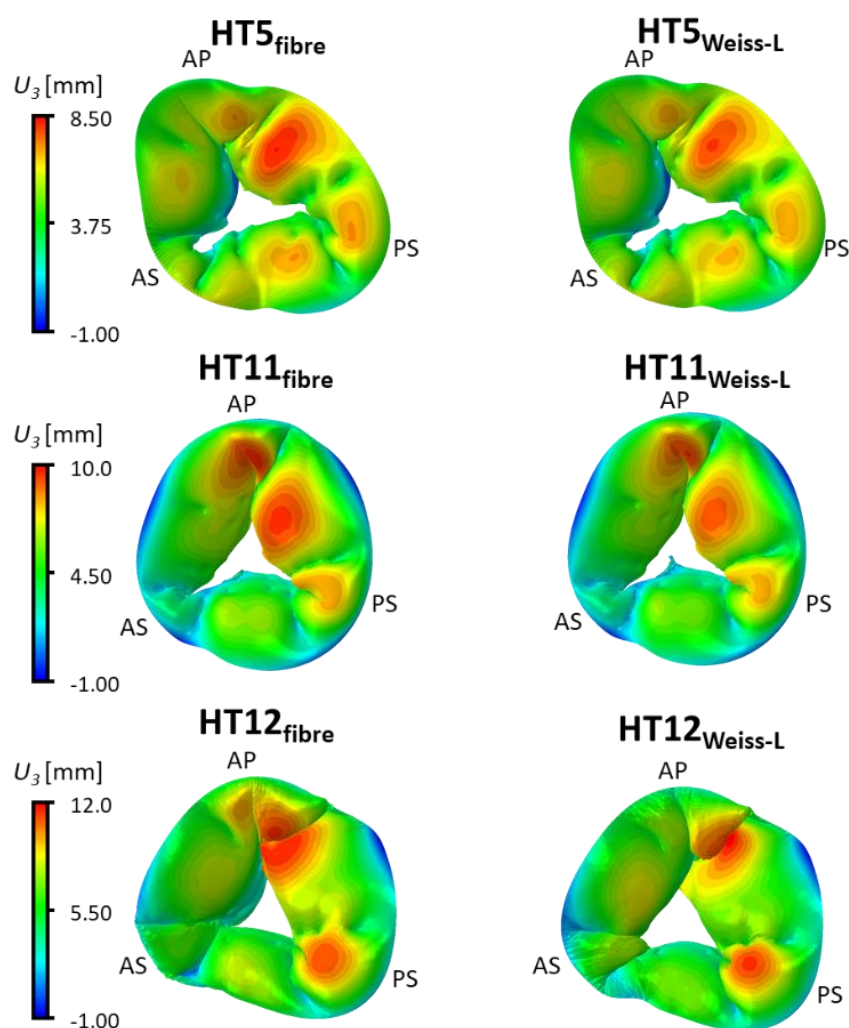


Figura 4.16 Mappe colore dello spostamento U_3 in direzione z , asse approssimativamente ortogonale al piano annulare, per le tre valvole nelle due configurazioni simulate: modellizzando le corde con la funzione di energia polinomiale ($HT5_{fibre}$, $HT11_{fibre}$, $HT12_{fibre}$, sinistra) e con il modello costitutivo di Weiss ($HT5_{Weiss-L}$, $HT11_{Weiss-L}$, $HT12_{Weiss-L}$, destra). Le commissure indicate in figura sono AP=antero-posteriore, PS=postero-settale, AS=antero-settale. Notare che le scale delle mappe colore variano per ogni valvola.

In conclusione, quindi, il modello costitutivo di Weiss [55], capace di tenere conto del fenomeno di reclutamento del collagene delle corde tendinee, contribuisce a rendere più realistico il comportamento biomeccanico non solo delle corde ma dell'intera valvola, in quanto è possibile osservare una riduzione della protrusione anomala dei lembi in atrio che si verifica in molti modelli a elementi finiti valvolari.

In **Figura 4.17** è riportata la distribuzione degli sforzi nei lembi ottenuta col modello **HT5_{Weiss-PP}**, nel quale le corde tendinee sono state modellizzate attraverso il modello di Weiss [55] con i parametri ricavati da Pokutta-Paskaleva [53].

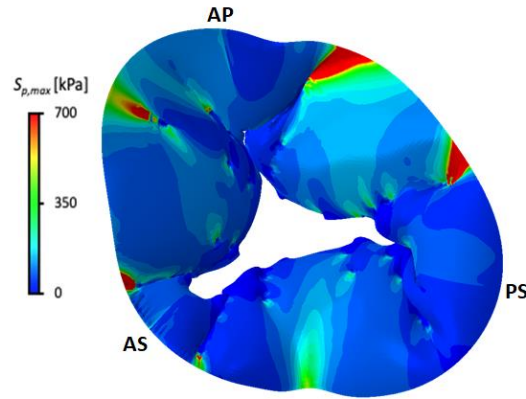


Figura 4.17 Mapa colore dello sforzo massimo principale agente nei lembi. Le commissure indicate in figura sono AP=antero-posteriore, PS=postero-settale, AS=antero-settale.

E' evidente come le nuove proprietà delle corde portino a degli sforzi poco plausibili a livello dei lembi, in particolare nell'intorno delle inserzioni delle corde di tipo *strut*, definite per il lembo posteriore e anteriore. Nonostante il valore al 90° percentile di $S_{p,max}$ sia ancora comparabile ai dati presenti in letteratura [35][42], il valore di picco è fuori scala: $S_{p,max}$ al 90° percentile (estratto nel centroide degli elementi) raggiunge un valore pari a 154 kPa (+15% rispetto a **HT5_{fibre}**) mentre il valore di picco si attesta a 18 MPa (+2270% rispetto a **HT5_{fibre}**).

La causa è che la risposta del tessuto delle corde ricavata dallo studio di Pokutta-Paskaleva [53] è più rigida rispetto a quella di Lim [26]. La maggiore rigidità di queste si riflette anche in un aumento dell'effetto di *tethering* esercitato dalle corde tendinee, che comporta una minore coaptazione tra i lembi e un aumento dell'area di rigurgito. Pokutta-Paskaleva [53], infatti, hanno testato le corde ad una velocità di deformazione media superiore rispetto a Lim [26], 23% min^{-1} rispetto a 6,25% min^{-1} , il che comporta una risposta più rigida visto che i tessuti molli hanno sempre una quota di viscoelasticità.

4.6 Posizionamento dei muscoli papillari

4.6.1 Studio preliminare sull'altezza dei papillari

I risultati qualitativi della chiusura valvolare ed i valori di PR_{sim} sono riportati in *Figura 4.18*.

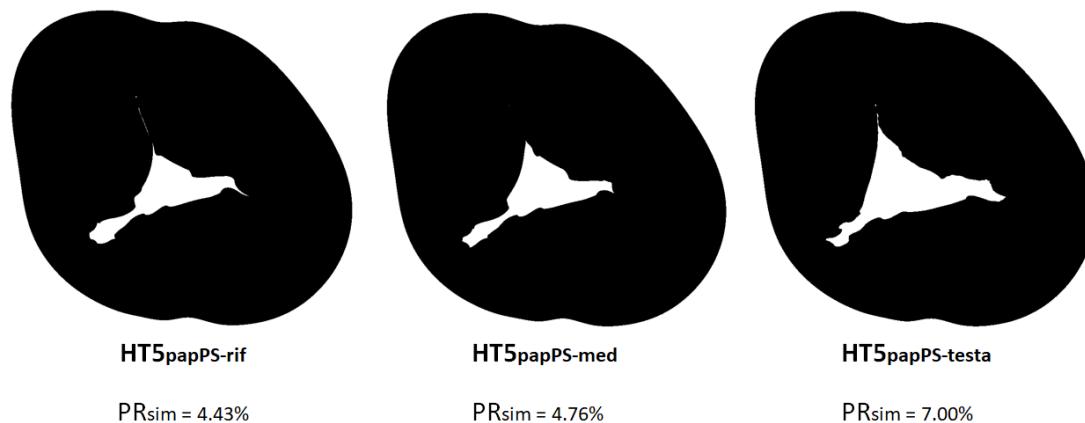


Figura 4.18 Immagini in formato binario, in vista atriale a picco sistole, e valori di PR_{sim} per ogni configurazione simulata: da sinistra verso destra, APM tracciato a picco sistole a metà della sua estensione longitudinale ($HT5_{papPS-rif}$), APM tracciato a picco sistole in un punto intermedio tra il precedente e la testa del papillare ($HT5_{papPS-med}$), APM tracciato a picco sistole selezionando un punto sulla testa del papillare ($HT5_{papPS-testa}$).

Il *trend* che si osserva è che, come era prevedibile, avvicinando i papillari all'annulus in direzione z e lasciando invariate le altre coordinate, le corde tendinee riducono la loro lunghezza iniziale e si irrigidiscono. Questo comporta un aumento dell'effetto di *tethering* che esercitano sui lembi e, quindi, una crescita dell'area rigurgitante (quindi di PR_{sim} rispetto a PR_{tr}).

4.6.2 Analisi della posizione radiale dei papillari

Ad ogni iterazione è stato valutato il parametro PR_{sim} in uscita dalle simulazioni. Dopo due iterazioni dell'algoritmo è stata raggiunta la convergenza per un valore di traslazione radiale pari a -11,25 mm verso il centro della valvola (per entrambi i papillari PPM e SPM) in quanto PR_{sim} si attesta a 3.15%, valore compreso all'interno del range identificato dallo scarto quadratico medio per PR_{tr} (medio).

In *Figura 4.19* sono mostrate le immagini dell'area rigurgitante e i valori di PR_{sim} ottenuti con le diverse configurazioni simulate.

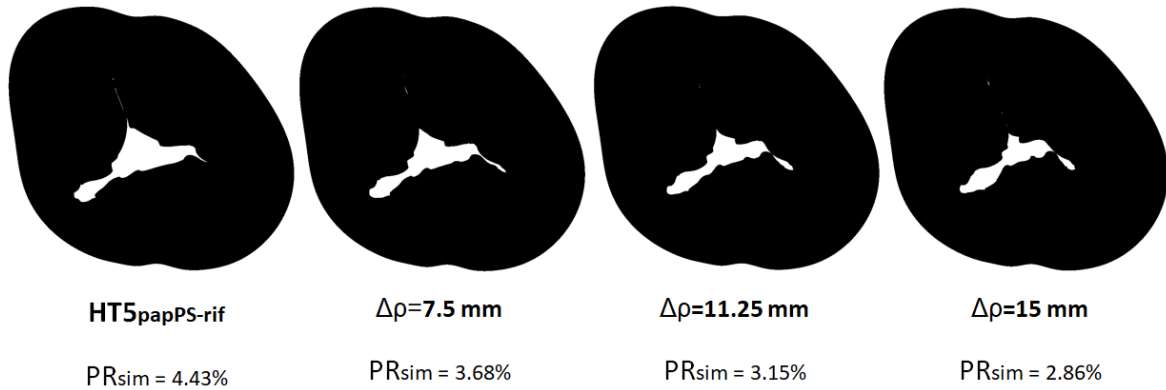


Figura 4.19 Immagini in formato binario in vista atriale a picco sistole e valori di PR_{sim} per ogni configurazione simulata. $\Delta\rho$ è la traslazione radiale verso il centro della valvola, applicata a PPM e SPM, a partire dalla configurazione di riferimento.

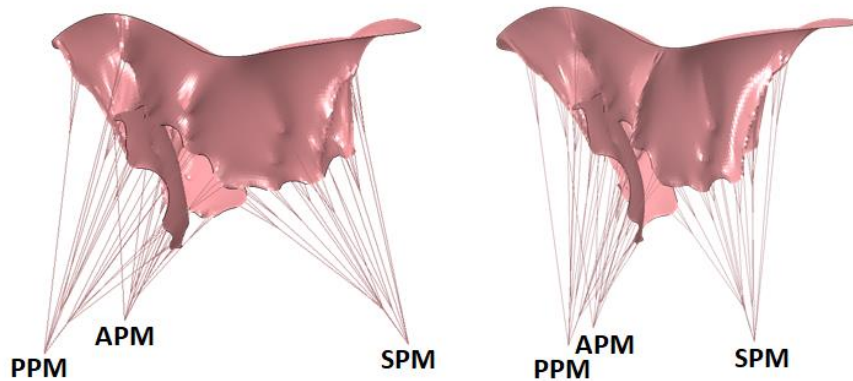


Figura 4.20 Vista laterale della valvola di riferimento $HT5_{papPS-rif}$ (sinistra) e con la nuova posizione radiale per i papillari $HT5_{papPS-\Delta\rho}$ (destra) nell'istante di picco sistole.

Nella valvola con la nuova configurazione per i muscoli papillari (*Figura 4.20*, destra) sono stati analizzati gli sforzi massimi principali agenti nel piano ($S_{p,max}$) e le deformazioni radiali (NE_{11}) e circonferenziali (NE_{22}), estratti nel centroide degli elementi dei lembi, confrontandoli con la configurazione di partenza ($HT5_{fibre}$).

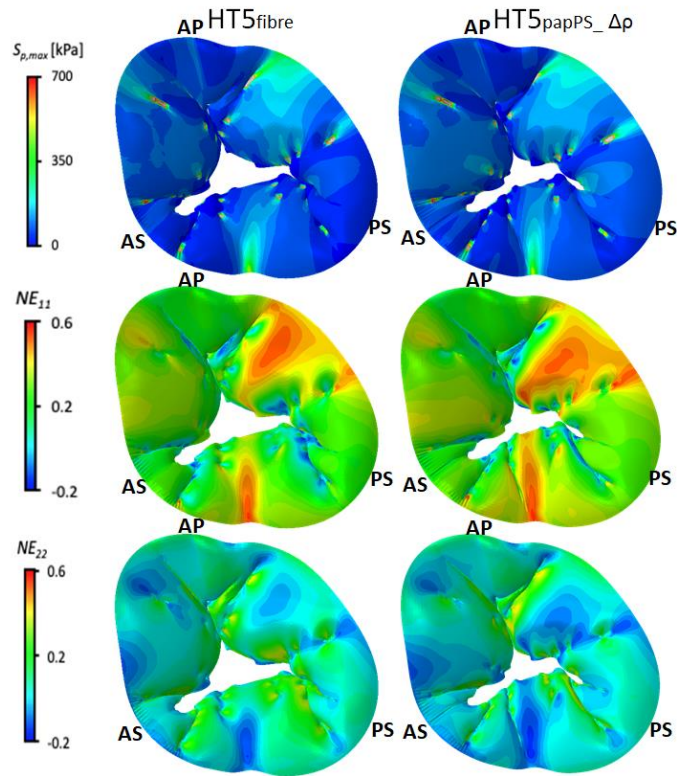


Figura 4.21 A partire dall'alto verso il basso, mappe di colore dello sforzo massimo principale, della deformazione radiale e circonferenziale, per la valvola di partenza ($HT5_{fibre}$, sinistra) e per la valvola con la nuova posizione dei papillari ($HT5_{papPS-\Delta\rho}$, destra).

Nei lembi (**Figura 4.21**) il valore di $S_{p,max}$ al 90° percentile resta invariato (variazione nell'ordine di 2 kPa) mentre, considerando separatamente gli elementi che insistono sulle inserzioni, emerge una riduzione della distribuzione di $S_{p,max}$ al 90° percentile del -17.2% (da 673 kPa a 557 kPa).

Le deformazioni aumentano in entrambe le direzioni principali del piano. NE_{11} al 90° percentile cresce del 10%; i valori di picco si trovano ancora al centro dei lembi, analogamente alla letteratura [38][42], ma tali zone ora si prolungano fino al margine libero, poiché i lembi si distendono di più radialmente portando ad una maggiore coaptazione. Anche i valori di NE_{22} risultano superiori in termini di accorciamento circonferenziale sui lembi, a causa dell'aumentata chiusura della valvola.

Per quanto riguarda le corde tendinee sono stati considerati gli sforzi e le deformazioni massimi principali, $S_{p,max}$ e $NE_{p,max}$ rispettivamente.

In **Tabella 4.10** sono riportati i valori medi di $S_{p,max}$ e $NE_{p,max}$ suddivisi per tipologia di corda. Ciò che si osserva è che sforzi e deformazioni riducono il loro valore, ad esclusione delle corde *commissural* per le quali si verifica un aumento di $S_{p,max}$.

Tabella 4.10 Valori medi di sforzi massimi principali ($S_{p,max}$) e deformazioni massime principali ($NE_{p,max}$) associati alle diverse tipologie di corde e variazioni rispetto al riferimento.

Tipologia di corda	$S_{p,max}$ [MPa]	Variazione rispetto al riferimento (HT5fibre)	$NE_{p,max}$	Variazione rispetto al riferimento (HT5fibre)
<i>Commissural</i>	0.86	+ 6%	0.063	- 4%
<i>Rough</i>	0.84	- 13%	0.062	- 13%
<i>Basal</i>	0.50	- 12%	0.070	- 12%
<i>Extra</i>	0.80	- 6%	0.057	- 11%

La riduzione dei carichi e delle deformazioni agenti nell'intorno delle inserzioni e sulle corde è dovuta al fatto che, portando i muscoli papillari verso il centro dell'orifizio, la direzione di trasmissione del carico tra i lembi e le corde risulta maggiormente allineata con la congiungente annulus-papillari. Già nello studio svolto sull'orientamento delle fibre (paragrafo 4.4) si era cercato di rendere la trasmissione di carico tra le corde e i lembi meno problematica, riuscendo nell'intento solo parzialmente. Questo perché l'effetto di una modifica alla microstruttura, come può essere quella delle fibre, è minimizzato se macroscopicamente la geometria della valvola non è verosimile.

Agendo contemporaneamente su entrambi i fronti, quello microscopico con le fibre e quello macroscopico con i papillari, gli effetti positivi delle due modifiche si sommano portando ad una maggiore aderenza al reale comportamento valvolare, sia per quanto riguarda l'area di rigurgito osservata da *imaging*, che viene ora correttamente replicata, sia per la trasmissione di carico tra le corde e i lembi.

Alla luce di questi risultati, comunque limitati dal fatto di aver analizzato gli effetti dello spostamento papillare su una coordinata per volta e dall'aver applicato le stesse condizioni a SPM e PPM, si può affermare che la posizione dei papillari influenza il comportamento della valvola in maniera non trascurabile e che quindi sarebbe importante riuscire a trovare un modo per renderli visibili e tracciarli dalle immagini *echo*, anche per poter tenere conto del loro spostamento *frame* dopo *frame*.

5. Conclusioni e sviluppi futuri

Nel presente lavoro di tesi sono state proposte soluzioni nuove per alcuni aspetti critici e approssimativi degli approcci preesistenti di modellazione a elementi finiti della valvola tricuspide. L'intento che ha guidato questo elaborato è quello di raggiungere una maggiore aderenza al dato ecografico, in termini di geometria e chiusura valvolare, e un'augmentata fedeltà al reale comportamento biomeccanico, in termini di risposta meccanica delle strutture costituenti la valvola.

In una prima fase, è stato ricostruito il modello della valvola con la procedura attualmente in uso, a partire dalle immagini ecocardiografiche della valvola tricuspide affetta da rigurgito acquisite da Locatelli e Manini [42]. Tale modello è servito come punto di partenza al quale integrare progressivamente le nuove soluzioni.

Nella seconda fase sono stati sviluppati ed implementati degli approcci alternativi volti a risolvere alcuni limiti specifici del metodo. Ciascuno è stato confrontato con la procedura preesistente a parità di tutto il resto, per valutare se portasse un effettivo miglioramento.

In primo luogo, è stata affrontata la questione della rumorosità degli andamenti temporali dello spostamento annulare da fine diastole a picco sistole. Lo spostamento annulare, per ogni nodo, è stato filtrato nel tempo per ridurre le oscillazioni, selezionando un metodo di filtraggio che consentisse di non stravolgere i profili ricostruiti da *imaging* in ogni istante.

Ciò ha permesso di ridurre in maniera poco significativa i valori di sforzo e deformazione che agiscono a livello annulare per due valvole, mentre, in un caso, il filtraggio ha abbattuto un picco fuori scala, artefatto dovuto a un errore di tracciamento. Ne è emerso che il filtraggio dello spostamento annulare è in grado di uniformare sforzi e deformazioni in corrispondenza dell'annulus nel caso in cui siano presenti concentrazioni di sforzo dovute a tracciamenti eseguiti male. Questo porta alla luce uno dei limiti principali della metodologia in uso per la ricostruzione della geometria valvolare, già presente in studi precedenti [42], che riguarda l'utilizzo di *spline* interpolanti per la generazione dei lembi, procedura sensibile alle imprecisioni legate al tracciamento manuale. La segmentazione manuale può, inoltre, essere influenzata negativamente dalla scarsa qualità delle immagini; la bontà dell'acquisizione attraverso l'ecografia *real-time* 3D è dipendente dall'operatore e, nel caso di acquisizioni *in vivo*, dipende anche dalla finestra acustica del soggetto ed è suscettibile ad

artefatti.

Il secondo obiettivo che è stato perseguito è quello di rendere più realistica la disposizione delle fibre di collagene nei lembi, normalmente semplificata ipotizzando il loro allineamento preferenziale in direzione circonferenziale parallela all'annulus. Il metodo sviluppato consente di orientare le fibre con angolazioni differenti in ogni regione dei lembi valvolari sulla base dei dati presenti in letteratura, inclinandole progressivamente in direzione ortogonale all'annulus nelle commissure e a raggiera nell'intorno delle inserzioni cordali. Il nuovo *pattern* delle fibre porta ad un aumento della rigidità in quelle zone, causando una minore distensione in direzione annulus-margine libero dei profili commissurali. Le commissure si comportano dunque maggiormente da perni per il movimento dei lembi e le deformazioni nelle aree circostanti ad esse risultano ridotte. Inoltre il *bulging* dei lembi, non osservato sperimentalmente, risulta ridotto. Gli sforzi non subiscono variazioni se non in corrispondenza degli elementi intorno alle inserzioni, dove si verificano riduzioni di varia entità a seconda della valvola. Questo fa pensare che il trasferimento di carico tra corde e lembi sia diventato meno problematico a livello delle inserzioni. Tuttavia, gli effetti di una modifica alla microstruttura non possono manifestarsi completamente se macroscopicamente la valvola si discosta dalla geometria reale a causa delle semplificazioni adottate in fase di ricostruzione, principalmente per il posizionamento dei papillari. Infatti, si vorrebbe idealmente che la direzione del trasferimento di carico tra le corde e i lembi fosse più o meno allineata con la congiungente annulus-papillari. Un ulteriore limite della soluzione implementata risiede nel fatto che la distribuzione delle fibre nei lembi è stata ricavata a partire da studi sulla valvola mitrale per il solo lembo anteriore, a causa dell' per la valvola tricuspide. Sarebbe bene in futuro adattare il metodo a dati specifici per i lembi tricuspideali, in modo da aumentare ulteriormente la verosimiglianza del modello.

Il terzo aspetto sul quale è stata posta l'attenzione riguarda il modello costitutivo delle corde tendinee. A tal proposito, è stata sviluppata una *vumat subroutine* che implementasse il modello di Weiss [55] per elementi di tipo truss 3D a 2 nodi, attraverso i quali sono discretizzate le corde. Con questo nuovo approccio è stato possibile ottenere un comportamento biomeccanico più verosimile dell'intera valvola, in grado di tenere conto del fenomeno del reclutamento del collagene nelle corde e di ridurre contemporaneamente il *bulging* dei lembi.

I parametri costitutivi del modello sono stati ricavati a partire dai dati sperimentali di due studi differenti [26] [53], uno dei quali [53] di particolare interesse poiché presenta una caratterizzazione delle corde specifica per tipologia e lembo di inserzione. Nonostante ciò, la simulazione con quest'ultimo ha mostrato valori di sforzo poco plausibili a livello dei lembi. La ragione risiede nel fatto che i test uniassiali sulle corde sono stati eseguiti ad una velocità di deformazione superiore rispetto ai dati usati in precedenza. Questo evidenzia l'impatto che i protocolli di caratterizzazione meccanica dei tessuti hanno sui risultati di modelli computazionali che ne inglobano i dati sperimentali ottenuti.

Infine, l'ultimo punto trattato riguarda la posizione dei papillari, solitamente stabilita sulla base di criteri più o meno arbitrari che poggiano sull'anatomia, poiché non visibili da *imaging*. E' stata indagata l'influenza del loro posizionamento in direzione assiale e radiale e, attraverso un'analisi iterativa, si è cercato di trovare la posizione che permettesse di replicare al meglio la chiusura valvolare osservata dai piani assiali del dato ecografico. La collocazione risultante li porta maggiormente verso il centro della valvola in direzione radiale, permettendo alla congiungente annulus-papillari di essere più allineata con la direzione della trasmissione di carico tra lembi e corde. Ciò comporta un'esaltazione degli effetti causati dalla nuova distribuzione delle fibre, come previsto. Uno dei limiti di questa analisi è legato alla scarsa chiarezza dei piani assiali che rende il tracciamento dei profili annulare e rigurgitante operatore-dipendente, fornendo dei dati approssimativi sulla geometria valvolare a picco sistole. Il secondo limite riguarda le tempistiche dell'analisi, che essendo composta da diverse simulazioni, comporta dei tempi computazionali lunghi nell'ordine di un paio di giorni. Inoltre, lo studio è stato condotto analizzando una coordinata per volta e applicando le stesse condizioni a SPM e PPM. Nonostante tali aspetti critici, visto il maggior grado di aderenza al dato ecografico ottenuto, potrebbe portare beneficio al metodo di ricostruzione del modello a elementi finiti introdurre delle analisi preliminari iterative volte a trovare la posizione corretta dei muscoli papillari quando non visibili dalle immagini, magari considerando per le simulazioni un numero inferiore di *frames*. Ciò comporterebbe comunque la fissità dei papillari per ogni istante. Più in generale, la soluzione definitiva è probabilmente quella di concepire delle modalità di acquisizione in cui i papillari siano chiaramente visibili tutti e tre nel tempo, magari adottando espedienti quali la sutura di oggetti radiopachi sulla testa degli stessi, oppure attraverso l'acquisizione di più viste e la loro coregistrazione.

Un limite che accomuna questo lavoro e i modelli della valvola tricuspide sviluppati presso il Gruppo di Biomeccanica del DEIB riguarda la corretta ricostruzione delle indentazioni presenti nelle regioni commissurali. I lembi, in quelle zone, hanno generalmente un'estensione eccessiva in direzione annulus-margine libero, sia perché le commissure possono cadere nei vuoti tra i 18 piani radiali usati per la segmentazione, sia per l'incertezza nel distinguere corda e margine libero durante il tracciamento. In futuro risulterebbe di grande utilità sviluppare un metodo per la corretta ricostruzione di queste regioni, magari aumentando il numero di piani radiali generati nei pressi delle commissure.

In termini più generali, lo sviluppo naturale di questo lavoro di tesi dovrebbe essere quello di applicare il metodo qui realizzato per studiare gli effetti biomeccanici di tecniche chirurgiche e procedure transcateretere, agendo in maniera opportuna sul set-up di simulazione.

Bibliografia

- [1] S. Shah, G. Gnanasegaran, J. Sundberg-Cohon e J. R. Buscombe, “*The heart: Anatomy, physiology and exercise physiology*”. In: Movahed A., Gnanasegaran G., Buscombe J., Hall M., *Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians*, Springer, 3-22, 2009.
- [2] A.J. Weinhaus, “*Anatomy of the human heart*”, Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology and Devices, Springer, 61–88, 2015.
- [3] OpenStax College. In: *Anatomy and Physiology*, ed. 1, XanEdu Publishing Inc., 2013.
- [4] M. Misfeld e H.-H. Sievers, “*Heart valve macro- and microstructure*”, Phil. Trans. R. Soc. B, 362: 1421-1436, 2007.
- [5] R. B. Hinton e K. E. Yutzey, “*Heart valve structure and function in development and disease*” Annu. Rev. Physiol., 73: 29-46, 2011.
- [6] A.M. Katz, “*Physiology of the Heart*”, Lippincott Williams & Wilkins, ed. 5, Philadelphia, 2011.
- [7] Dahou, D. Levin, M. Reisman e R. T. Hahn, “*Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve*”, JACC Cardiovascular imaging, 12(3): 458-68, 2019.
- [8] L. P. Badano , D. Muraru e M. Enriquez-Sarano, “*Assessment of functional tricuspid regurgitation*”, European Heart Journal, 34(25): 1875-1885, 2013.
- [9] M. K. Rausch, M. Mathur e W. D. Meador, “*Biomechanics of the tricuspid annulus: A review of the annulus in vivo dynamics with emphasis on ovine data*”, GAMM-Mitteilungen, 42: e201900012, 2019.
- [10] K. M. Chan, “*Anatomy of the tricuspid valve and Pathophysiology of Functional Tricuspid Regurgitation*”. In: *Functional Mitral and Tricuspid Regurgitation*, ed. 1, Springer, 157-161, 2017.
- [11] F. Maffessanti et al., “*Three-dimensional dynamic assessment of tricuspid and mitral annuli using cardiovascular magnetic resonance*”, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 14(10): 986-995, 2013.
- [12] N. Buzzatti, M. De Bonis e N. Moat, “*Anatomy of the Tricuspid Valve, Pathophysiology of Functional Tricuspid Regurgitation, and Implications for Percutaneous Therapies*”, Intervent Cardiol Clin, 7(1): 1-11, 2018.

- [13] S. Fukuda, G. Saracino, Y. Matsumura, M. Daimon, H. Tran, N.L. Greenberg, et al., “*Three-Dimensional Geometry of the Tricuspid Annulus in Healthy Subjects and in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: A Real-Time, 3-Dimensional Echocardiographic Study*”, *Circulation*, 114: 492-498, 2006.
- [14] S. Messer, E. Moseley, M. Marinescu, C. Freeman, M. Goddard e S. Nair, “*Histologic analysis of the right atrioventricular junction in the adult human heart*”, *J. Heart Valve Dis.*, 21(3): 368-373, 2012.
- [15] M.K. Rausch, M. Malinowski, P. Wilton, et al., “*Engineering Analysis of Tricuspid Annular Dynamics in the Beating Ovine Heart*”, *Ann Biomed Eng*, 46: 443-451, 2018.
- [16] H. Fawzy, K. Fukamachi, C.D. Mazer, A. Harrington, D. Latter, D. Bonneau e L. Errett, “*Complete mapping of the tricuspid valve apparatus using three-dimensional sonomicrometry*”, *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, 141(4): 1037-1043, 2011.
- [17] Y. Sakon, T. Murakami, H. Fujii et al., “*New insight into tricuspid valve anatomy from 100 hearts to reappraise annuloplasty methodology*”, *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 67: 758–764, 2019.
- [18] T. Pham, F. Kong, C. Martin, et al., “*Finite Element Analysis of Patient-Specific Mitral Valve with Mitral Regurgitation*”, *Cardiovasc Eng Technol.*, 8(1): 3-16, 2017.
- [19] M.D. Silver, J.H. Lam, N. Ranganathan e E.D. Wigle, “*Morphology of the human tricuspid valve*”, *Circulation*, 43(3): 333-348, 1971.
- [20] S. Jett, D. Laurence, R. Kunkel, A.R. Babu, K. Kramer, R. Baumwart, R. Towner, Y. Wu e C.-H. Lee, “*An investigation of the anisotropic mechanical properties and anatomical structure of porcine atrioventricular heart valves*”, *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 87: 155-171, 2018.
- [21] C.H. Lee, D.W. Laurence, C.J. Ross, et al., “*Mechanics of the Tricuspid Valve-From Clinical Diagnosis/Treatment, In-Vivo and In-Vitro Investigations, to Patient-Specific Biomechanical Modeling*”, *Bioengineering*, 6(2): 47, 2019.
- [22] S.H. Alavi, A. Sinha, E. Steward, J.C. Milliken e A. Kheradvar, “*Load-dependent extracellular matrix organization in atrioventricular heart valves: differences and similarities*”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309(2): H276-H284, 2015.
- [23] L.T. Hudson, S.V. Jett, K.E. Kramer, et al., “*A Pilot Study on Linking Tissue Mechanics with Load-Dependent Collagen Microstructures in Porcine Tricuspid Valve Leaflets*”, *Bioengineering*, 7(2): 60, 2020.

- [24] R.P. Cochran, K.S. Kunzelman, C.J. Chuong, M.S Sacks e R.C. Eberhart, “Nondestructive analysis of mitral valve collagen fiber orientation”, *ASAIO Transactions*, 37(3): M447-8, 1991.
- [25] R.S. Madhurapantula, G. Krell, B. Morfin, R. Roy, K. Lister e J.P. Orgel, “*Advanced Methodology and Preliminary Measurements of Molecular and Mechanical Properties of Heart Valves under Dynamic Strain*”, *Int. J. Mol. Sci.*, 21: 763, 2020.
- [26] K.O. Lim, “*Mechanical properties and ultrastructure of normal human tricuspid valve chordae tendineae*”, *Jpn J Physiol*, 30(3): 455-464, 1980.
- [27] T.A. Barker e I.C. Wilson, “*Surgical Anatomy of the Mitral and Tricuspid Valve*”. In: R. Bonser, D. Pagano, A. Haverich, *Mitral Valve Surgery*, Springer, 2010.
- [28] A. Saha e S. Roy, “*Papillary muscles of right ventricle-morphological variations and its clinical relevance*”, *Cardiovasc Pathol*, 34:22-27, 2018.
- [29] P.M. Shah e A.A. Raney, “*Tricuspid Valve Disease*”, *Curr Probl Cardiol*, 33:47-84, 2008.
- [30] S. Shah, T. Jenkins, A. Markowitz, R. Gilkeson e P. Rajiah, “*Multimodal imaging of the tricuspid valve: normal appearance and pathological entities*”, *Insights Imaging*, 7: 47-84, 2016.
- [31] L. Asmarats, M. Taramasso e J. Rodés-Cabau, “Tricuspid valve disease: diagnosis, prognosis and management of a rapidly evolving field”, *Nature Reviews Cardiology*, 16: 538-554, 2019.
- [32] C.U. Meduri, V. Rajagopal, M.A. Vannan, K. Feldt e A. Latib, “Transcatheter Tricuspid Valve Therapies”, *Cardiac Intervention Today*, 11: 48-53, 2017.
- [33] E.A. Fender, C.J. Zack e R.A. Nishimura, “Isolated tricuspid regurgitation: outcomes and therapeutic interventions”, *Heart*, 104: 798-806, 2018.
- [34] Y.Y. Go, R. Dulgheru e P. Lancellotti, “The Conundrum of Tricuspid Regurgitation Grading”, *Front. Cardiovasc. Med.*, 5: 164, 2018.
- [35] A. Aversa e E. Careddu, “*Image-based analysis of tricuspid valve biomechanics: towards a novel approach integrating in vitro 3D-echocardiography and finite element modelling*”, *Tesi Magistrale*, Politecnico di Milano, 2017.
- [36] K.S. Kunzelman, R.P. Cochran, C. Chuong, W.S. Ring, E.D. Verrier e R.D. Eberhart, “*Finite element analysis of the mitral valve*”, *J. Heart. Valve Dis.*, 2: 326–340, 1993.

- [37] M.S. Hamid, H.N. Sabbah e P.D. Stein, “*Vibrational analysis of bioprosthetic heart valve leaflets using numerical models: Effects of leaflet stiffening, calcification, and perforation*”, *Circul. Res.*, 61: 687–694, 1987.
- [38] M. Stevanella, E. Votta, M. Lemma, C. Antona, A. Redaelli, “*A Finite element modelling of the tricuspid valve: A preliminary study*”, *Med. Eng. Phys*, 32: 1213–1223, 2010.
- [39] M.E. Hiro, J. Jouan, M.R. Pagel et al., “*Sonometric study of the normal tricuspid valve annulus in sheep*”, *J Heart Valve Dis*, 13(3): 452-460, 2004.
- [40] F. Kong, T. Pham, C. Martin, et al., “*Finite Element Analysis of Tricuspid Valve Deformation from Multi-slice Computed Tomography Images*”, *Ann Biomed Eng*, 46(8): 1112-1127, 2018.
- [41] A.M. Pouch, A.H. Aly, A. Lasso, et al., “*Image Segmentation and Modeling of the Pediatric Tricuspid Valve in Hypoplastic Left Heart Syndrome*”, *Funct Imaging Model Heart*, 10263:95-105, 2017.
- [42] G. Locatelli e C. Manini, “*Tricuspid Valve Finite Element Modeling based on 3D Ultrasound Imaging: Development of an Improved Method and Application to the Study of Papillary Muscle Approximation as a mean to treat Functional Tricuspid Regurgitation*”, Tesi Magistrale, Politecnico di Milano, 2017.
- [43] J.S. Soares, K.R. Feaver, W. Zhang, D. Kamensky, A. Aggarwal e M.S. Sacks, “*Biomechanical Behavior of Bioprosthetic Heart Valve Heterograft Tissues: Characterization, Simulation, and Performance*”, *Cardiovasc Eng Technol.*, 7(4): 309-351, 2016.
- [44] K. Amini Khoiy and R. Amini, “*On the Biaxial Mechanical Response of Porcine Tricuspid Valve Leaflets*”, *J Biomech Eng*, 138(10): 104504, 2016.
- [45] K. May-Newman e F.C. Yin, “*A constitutive law for mitral valve tissue*”, *J Biomech Eng*, 120(1):38-47, 1998.
- [46] G.A. Holzapfel, T.C. Gasser e R.W. Ogden, “*A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models*”, *Journal of Elasticity*, 61: 1-48, 2000.
- [47] T.C. Gasser, R.W. Ogden e G.A. Holzapfel, “*Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientation*”, *J. R. Soc. Interface*, 3: 15-35, 2006.

- [48] Y.C. Fung, “*Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*”, ed. 2, Springer Verlag, 1993.
- [49] C.H. Lee et al., “*A High-Fidelity and Micro-anatomically Accurate 3D Finite Element Model for Simulations of Functional Mitral Valve*”. In: S. Ourselin, D. Rueckert, N. Smith, *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, Springer, 7945, 2013.
- [50] D. Laurence D, C. Ross , S. Jett, et al., “*An investigation of regional variations in the biaxial mechanical properties and stress relaxation behaviors of porcine atrioventricular heart valve leaflets*”, J Biomech, 83: 16-27, 2019.
- [51] K.O. Lim e D.R. Boughner, “*Mechanical properties of human mitral valve chordae tendineae: variation with size and strain rate*”, Can J Physiol Pharmacol, 53(3): 330-339, 1975.
- [52] J.H. Jimenez, D.D. Soerensen, Z. He, S. He e A.P. Yoganathan, “*Effects of a saddle shaped annulus on mitral valve function and chordal force distribution: an in vitro study*”, Ann Biomed Eng, 31(10): 1171-1181, 2003.
- [53] A. Pokutta-Paskaleva, F. Sulejmani, M. DelRocini, W. Sun, “*Comparative mechanical, morphological, and microstructural characterization of porcine mitral and tricuspid leaflets and chordae tendineae*”, Acta Biomater, 85:241-252, 2019.
- [54] R.W. Ogden, “*Non-linear elastic deformations*”, Courier Corporation, 1997.
- [55] J. Weiss, “*A constitutive model and finite element representation for transversely isotropic soft tissues*”, Ph.D. thesis, The University of Utah, 1994.
- [56] Dassault Systèmes, “*Abaqus Analysis User's Guide*”, 2014.