

**POLITECNICO DI MILANO**

**Facoltà di Ingegneria dei Sistemi**

**Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica**

**Dipartimento di Elettronica Informazione e Bioingegneria**



**PROCEDURA MITRACLIP: SIMULAZIONE AGLI  
ELEMENTI FINITI DELLA TECNICA SU MODELLI DI  
VALVOLA MITRALE RICOSTRUITI DA MRI CARDIACA**

Relatore: Prof. Alberto Redaelli

Correlatore: Ing. Francesco Sturla

Correlatore: Prof. Emiliano Votta

Tesi di Laurea di:

Stefano Derobertis

Matricola 783158

Anno Accademico 2013/2014



## INDICE

Abstract .....	5
Sommario.....	16
Introduzione.....	27
<b>1: ANATOMIA E FISILOGIA DELLA VALVOLA MITRALE</b>	<b>30</b>
1.1 Anatomia e fisiologia del cuore.....	31
1.2 Anatomia della valvola mitrale .....	34
1.3 I foglietti valvolari .....	35
1.3.1 Microstruttura dei lembi valvolari .....	38
1.3.2 Proprietà meccaniche dei lembi .....	39
1.4 L'annulus valvolare.....	43
1.4.1 I movimenti dell'annulus .....	45
1.5 Le corde tendinee .....	46
1.6 I muscoli papillari .....	49
1.7 Conclusioni .....	50
<b>2: MITRACLIP, INTRODUZIONE ALLA PROBLEMATICIA</b>	<b>51</b>
2.1 La triade patofisiologica della valvola mitrale.....	52
2.2 La tecnica MitraClip .....	55
2.2.1 Origini ed evoluzione.....	55
2.2.2 Il dispositivo MitraClip.....	57
2.2.3 La procedura di impianto .....	59
2.3 La selezione dei pazienti .....	63
2.3.1 I criteri EVEREST .....	63

2.4 Conclusioni .....	69
-----------------------	----

### **3: STATO DELL'ARTE: I MODELLI DI EDGE-TO-EDGE E MITRACLIP** **70**

3.1 I modelli computazionali .....	71
3.2 Il modello di Lau.....	71
3.3 Il modello di Avanzini .....	75
3.4 Il modello di Mansi .....	79
3.5 Conclusioni .....	82

### **4: MATERIALI E METODI** **84**

4.1 Dalle immagini di risonanza magnetica al modello a elementi finiti .....	85
4.2 Matlab: elaborazione del modello .....	89
4.2.1 Il posizionamento della Clip .....	90
4.2.2 Scelta della posizione di chiusura della Clip .....	91
4.2.3 Una riparazione parametrizzata .....	94
4.3 Il setup di simulazione .....	96
4.3.1 Caratteristiche generali del modello .....	96
4.3.2 Step di chiusura.....	98
4.3.3 Step2: connector e ciclo cardiaco.....	101
4.4 Conclusioni .....	102

### **5:RISULTATI** **104**

5.1 I parametri analizzati.....	105
5.2 Il paziente 01 .....	107

5.2.1	Valutazione dell'effetto riparativo .....	108
5.2.2	Valutazione delle sollecitazioni sui lembi .....	112
5.3	Il paziente 02 .....	116
5.3.1	Valutazione dell'effetto riparativo .....	116
5.3.2	Valutazione delle sollecitazioni sui lembi .....	120
5.4	Conclusioni .....	123
 <b>6: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b>		<b>124</b>
6.1	Analisi dei risultati ottenuti.....	125
6.1.1	L'effetto riparativo .....	125
6.1.2	Analisi strutturale .....	128
6.2	Limiti e sviluppi futuri .....	129
6.3	Conclusioni .....	130
 <b>BIBLIOGRAFIA</b>		<b>132</b>

## **Abstract**

# **THE MITRACLIP PROCEDURE: FINITE ELEMENT METHOD SIMULATION OF THE TECHNIQUE ON MITRAL VALVE MODELS RECONSTRUCTED FROM MRI IMAGES**

## **Introduction**

The mitral valve is the anatomic structure interposed between left atrium and left ventricle, which ensures unidirectional blood flow during the cardiac cycle. This anatomical structure, also known as Mitral Apparatus, consists of four structures: the valve leaflets, the annulus fibrosus, the chordae tendineae and papillary muscles.

The interaction between all these structures ensures the proper closing process of the mitral valve, obtained by the coaptation between the valve leaflets.

The mitral valve regurgitation (MR) is the pathological condition caused by an imperfect coaptation between the mitral leaflets, and is the most common cardiovascular disease in the United States and the second one in Europe for need of surgery [1]. The traditional approach for MR repair consist of surgical valve repair or replacement. Elderly or suffering from concomitant disease patients, characterized by high surgical risk [2], can nowadays be treated by mean of a percutaneous approach to mitral repair, called the MitraClip, that repairs the valvular defect by means of a device positioned on the leaflets edges, creating a double orifice available for bood flow[3]. This technique descends from Alfieri's [4] Edge-to-Edge technique and binds a portion of the valve leaflets to each other during the entire cardiac cycle, through a gripping device, made in cobalt-chromium alloy, coated by polyester.

The finite element model (FEM) approach is used to study both the stress induced by the device implant on the valve leaflets, and the functional outcome of the valve repair. Some research groups simulated mitral valve repair through Edge-to-Edge (Lau et al.) [5] or MitraClip (Avanzini et al.) techniques, evaluating the occurrence of stress upon the leaflets; however, simulations were performed on simplified valve geometries. Mansi [7] implemented

an integrated framework for the reconstruction of a patient-specific valve model in order to simulate MitraClip repair: they didn't analyse the mechanical stresses associated with the procedure. The present work is focalized on the finite element analysis of two valvular models, characterized by regurgitation/prolapse, obtained by MRI images. The percutaneous repair is accomplished on the selected valves, creating a bond, through a MitraClip device, between the mitral leaflet. Then a structural analysis is performed in order to asses the pattern of mechanical stresses produced by the clip implantation, and functional repair results on each patient-specific mitral valve model.

### **Materials and Methods**

The FEMs used in this work were reconstructed according to the technique described in the work of Stevanella et al. [8], starting from the identification of anatomical points of interest on the different tomographic planes images of cardiac magnetic resonance imaging (CMR) and by intraoperative data of the patient. Several anatomic structures and boundary conditions were identified during the cardiac cicle. The chordae tendineae were created and placed following Lam's et al.[9] indications. The mesh of leaflet was realized by triangular shell elements, characterized by variable thickness as reported in a Kunzelman's study[10].

Leaflets' mechanical response was modelled by an hyperelastic, incompressible and transversely isotropic to simulate the presence of the collagen fibers. As reported in a previous computational work [8], the strain energy function proposed by May Newmann and Yin [11] was adopted:

$$W = c_0 \left[ e^{c_1(I_1-3)^2 + c_2(\sqrt{I_4}-1)^4} - 1 \right]$$

The mechanical response of the chordae was modelled with a constitutive law hyperelastic and isotropic, based on the strain energy function [12]:

$$U = \sum_{i=1}^N C_{i0} (\bar{I}_1 - 3)^i + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_i} (J - 1)^{2i}$$

$C_{i0}$  e  $D_i$  are the characteristic parameters of the material, determined by the solver ABAQUS (SIMULIA, Dassault Systèmes), by fitting the experimental data available in literature [13].

FEM initial configuration corresponds to the end diastolic phase of the cardiac cycle.

## **The MitraClip application**

The device wasn't modelled by physical elements, but the bond created by the device was simulated by the creation of a 3D connectors net (\*CONN3D2), between the node selected to be part of the clip. This kind of connection element can create a rigid link between the nodes during the whole cardiac cycle. Through a dedicated code completely implemented in Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, United States), two matrixes of nodes  $n \times m$  are identified on each leaflet, whose overall size approximates the characteristic one of MitraClip's arm.

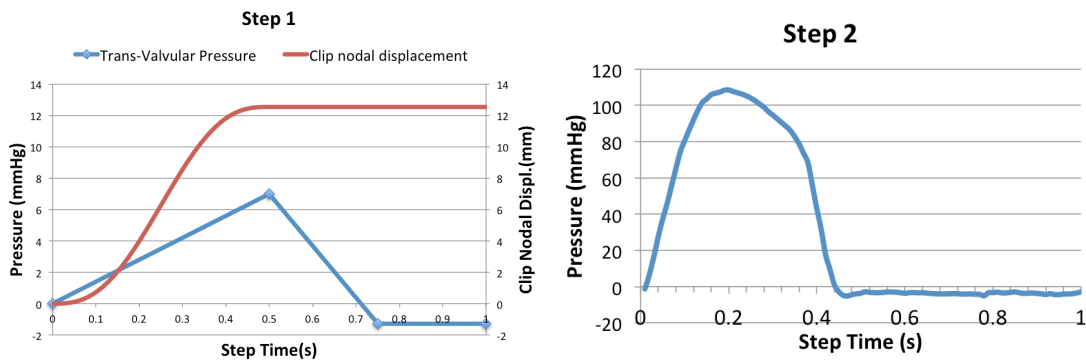
The algorithm automatically detects the closure position of the clip, in order to simulate the process of implantation, through the imposition of a rotation to the centroid of each matrix of nodes, around a center of rotation placed in the ventricle, 4cm below the annular plane. The code is also parameterized and allows to reproduce four different implantation configurations: single clip, double clip, decentralized positioning of the clip and incomplete gripping of one of the two leaflets on the clip.

## **Boundary conditions and loads**

The structural simulation is divided into two loading steps: in the former (Step1) the process of device implantation is replicated and in the latter (Step2), a complete cardiac cycle is simulated. During the Step1, a ramp of increasing pressure in the first half of the step and decreasing in the second one is applied to the ventricular side of the valve, to help the process of the leaflets approaching (Figure1a). During Step 2 the transvalvular pressure curve is uniformly applied on the ventricular surface of the valve leaflets, starting from the end of diastole, simulating the closure and subsequent reopening of the valve in presence of the MitraClip device.

At the beginning of Step2, both the connector elements between the nodes belonging to the clip and the boundary conditions of the annulus and the papillary muscles are activated. The kinematic boundary conditions of the anatomical structure were reconstructed by tracking the movements of these structures from MRI (Magnetic Resonance Imaging).





a)

b)

**Figure 1:** Simulation Step curves: a) Step1: transvalvular pressure and nodal displacement; b) Step2: transvalvular pressure between left ventricle and left atrium

## Set-up simulation

Mitral valve repair through MitraClip implantation and its subsequent effects on mitral leaflets were simulated using the Finite Element software ABAQUS Explicit 6.10 (SIMULIA, Dassault Systèmes).

## Results

### Patient01

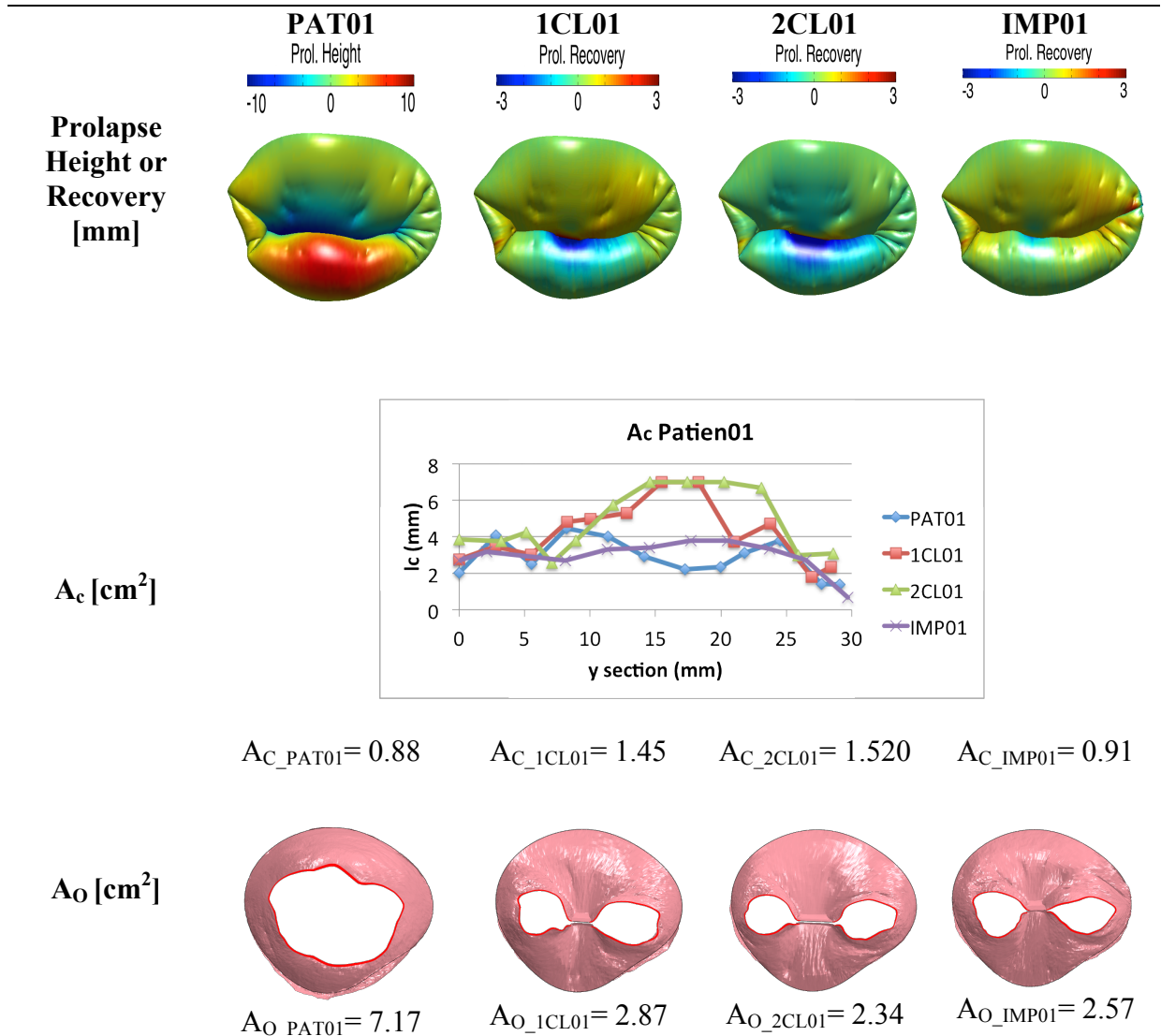
The first enrolled patient was affected by the prolapse of the posterior leaflet central scallop (P2), and a slight mitral regurgitation, due to and elongation of two chordae. Three different repair configurations were implemented upon Patient01's model: the implant of a singular MitraClip (1CL01), double clip (2CL01) and imperfect gripping of the posterior leaflet (IMP01), in addition to the preoperative model (PAT01).

The repair effect is evaluated for each model through the following functional parameters (Figure2): prolapse recovery quota respect to preoperative configuration, P2 leaflet's coaptation area ( $A_c$ ) and orifice area ( $A_o$ ).

The simulation of the implant of one and two MitraClip devices on Patient01 ensures good recovery of prolapse and increases the coaptation area between the leaflets related to preoperative values (+30% for 1 and +39% for 2 clips).

The repair simulation with imperfect leaflets anchorage (IMP01) proves to be ineffective, resulting in poor functional outcomes: minimum recovery of prolapse and coaptation area only increase by 3% compared to the preoperative model. The valve orifice area undergoes a

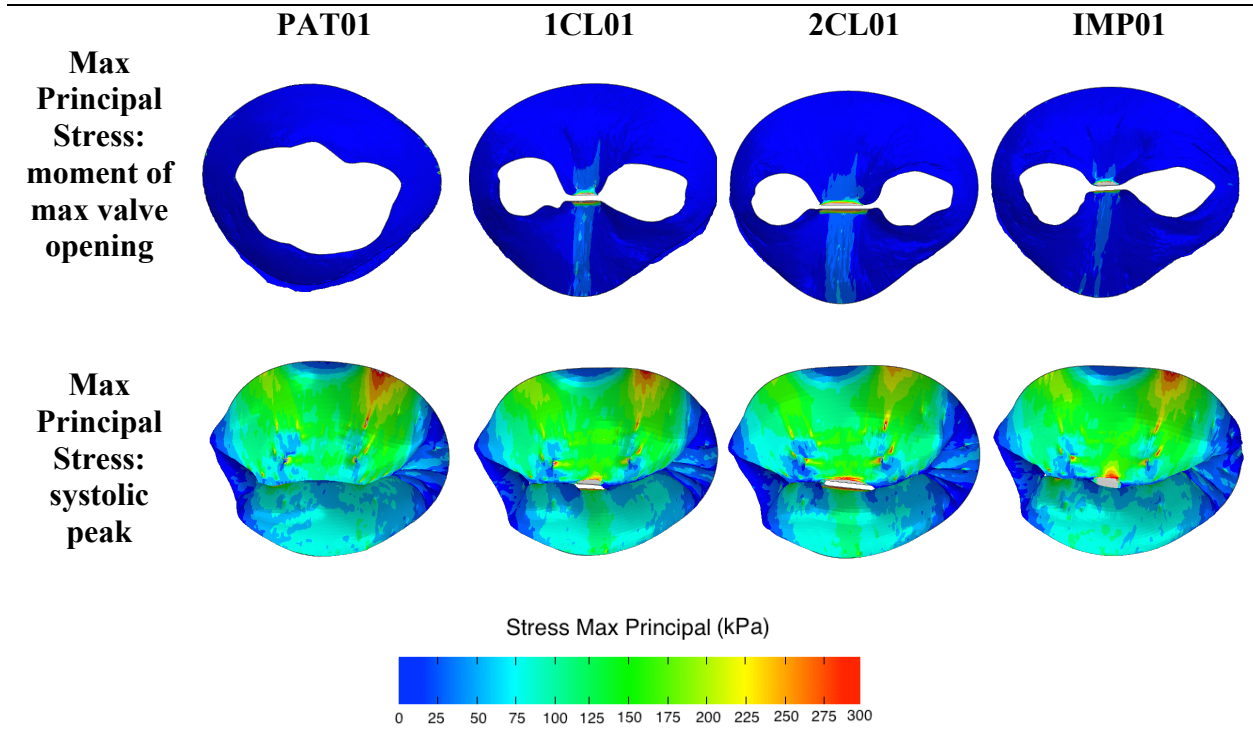
reduction by 60% or more in all three models of repair (Figure3), compared to the preoperative configuration, but all the values obtained are still above the limit value for the arise of mitral stenosis ( $1.5\text{cm}^2$  as reported in the study of Redaelli et al. [14]).



**Figure 2:** Functional parameters obtained by the reparation performed for Patient01

In Figure3 are shown the stress contour plots for the Patient01. At the moment of max valve opening, all the simulated repair models show similar patterns of stress, characterized by a stress peak equal to 85kPa on the anterior leaflet in proximity of the device, and a uniform distribution of stresses in the central portion of the P2-scallop (stress lower then 50kPa). The

preoperative model is approximately unloaded during this phase of the cardiac cycle (peak stress equal to 10kPa).

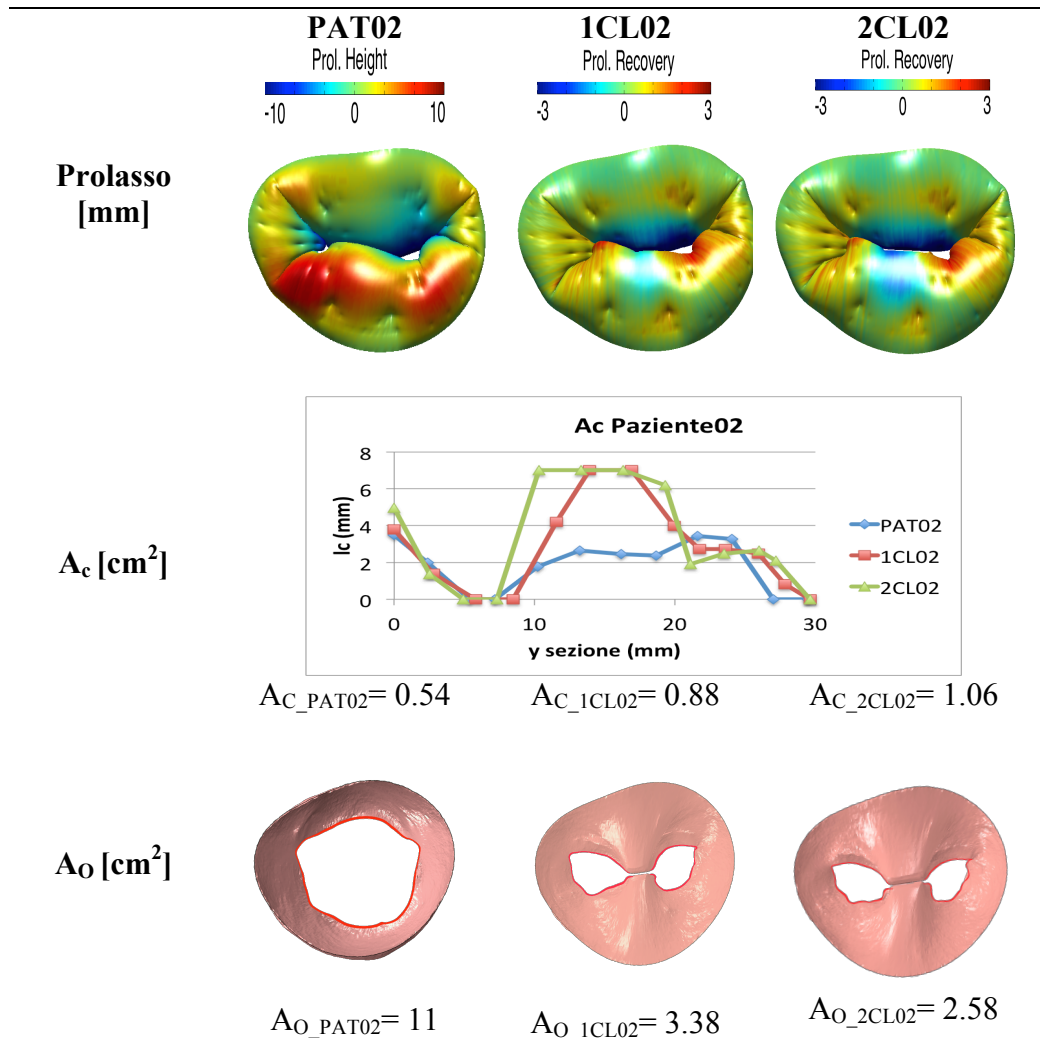


**Figure 3:** Max principal stress during the cardiac cycle in different models of simulation: moments of max valve opening and systolic peak

During ventricular systole, the peak of stress is located into the same region: the highest value of stress is registered for the double clip and the imperfect anchorage (270kPa and 250kPa in 1CL01), with a 40% stress raise in comparison with the stress registered near the leaflet coaptation line in PAT01 (150kPa). A concentration of stress is observed in correspondence to the central region of the posterior leaflet of the models 1CL01 and 2CL01, probably caused by the reduction of the prolapse value in the region. The high-solicited zone near the right trigone observed in model PAT01 (stress peak of 416kPa) is reduced after MitraClip repair: the extension of the area characterized by stress values over 250kPa is reduced by 70% after the 2CL01 repair and the peak value registered decreases to 278kPa.

**Patient02**

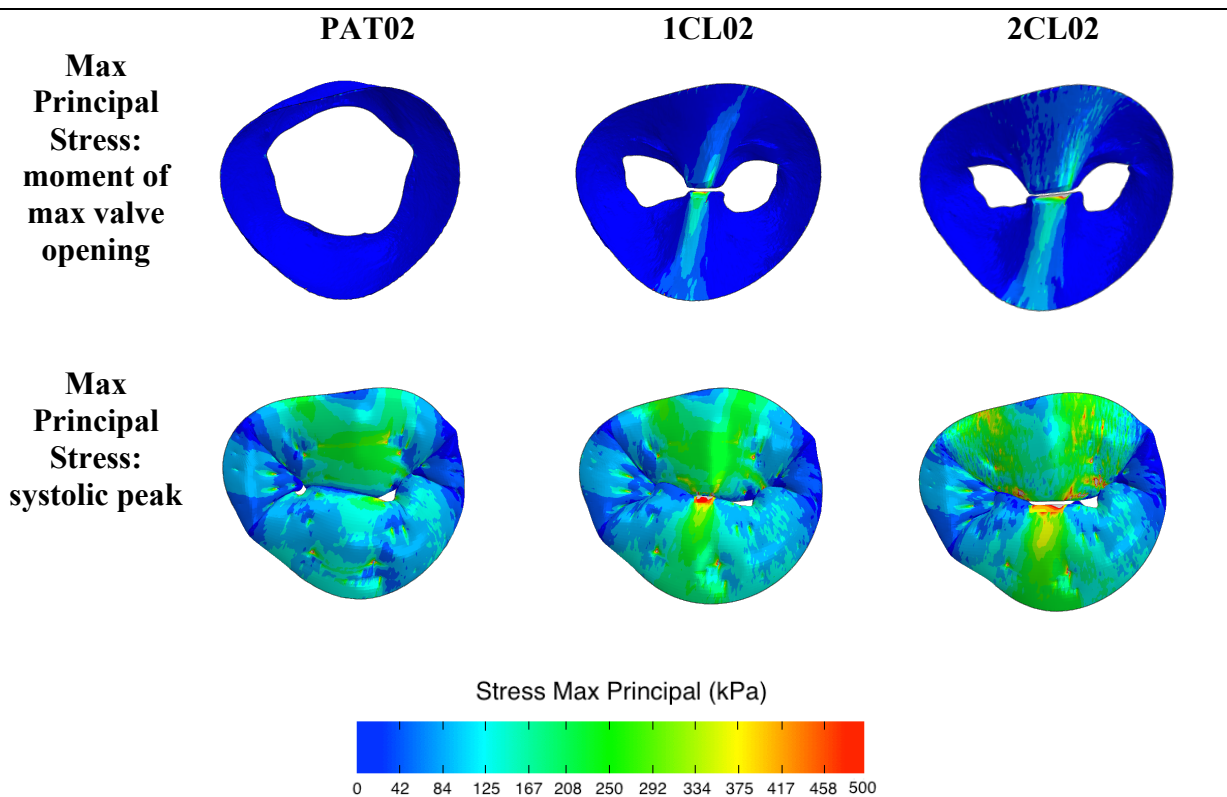
The second patient is suffering from a bileaflet prolapse (A2-P2) with moderate aortic regurgitation, caused by elongation of two marginal chordae both on the anterior and posterior leaflets. It also presents annular dilatation: the clinical picture of the patient does not fall into the classic category of patients eligible for MitraClip repair [3]. The simulation of single and double implant of the MitraClip is performed (1CL02 and 2CL02). The prolapse recovery (Figure4) is minimal in both repairs, and the area of coaptation is increased by 38% in the case of single device and 49% with two clip compared to the pathological model ( $A_{C\_PAT01} = 0.54\text{cm}^2$ ). The orifice area is reduced by over 69% in the two repairs compared to preoperative model (69% and 76% for 1CL02 for 2CL02), without stenosis of the valve.



**Figure 4:** Functional parameters obtained by the reparation performed for Patient02

In the case of Patient02 the presence of two regurgitant orifices is observed, as underlined in the graph of the coaptation areas in Figure4 (2 regions characterized by coaptation length  $lc=0$ , corresponding to absence of coaptation), and they are still present after the percutaneous repair simulation of both the implant configurations.

The model 1CL02 shows a reduction of the Mitral Regurgitation Area (MRA) by the 50.2% respect to the preoperative model and the model 2CL02 reduces the regurgitant orifice area of PAT01 by the 39%.



**Figure 5:** Max principal stress during the cardiac cycle in different models of simulation: moments of max valve opening and systolic peak

The Figure5 shows a large stress concentration area on the posterior leaflet during max valve opening phase, with the highest value registered in each repair in proximity of the device (circa 190kPa both in 1CL01 and 2CL01), compared to the preoperative model negligibly stressed (peak of 15kPa in the same region of the valve).

At the systolic peak high stress values are registered in the leaflet portion adjacent to the device, with a value of 508kPa in the model 1CL02 and 529kPa in 2CL02, in addition to a

large zone of increment of stress in relation to the preoperative model, localized on the whole central part of the posterior leaflet (50% for 1CL01 and 70% for 2CL01).

## **Discussion**

The analysis of the obtained results for the two correct repair configurations in the Patient01 (1CL01 and 2CL01) provides good results in term of recovery rate of prolapse, increase of the surface of coaptation and reduction of the orifice area conform with clinical data [15]. Instead, IMP01 highlights unsatisfactory reparative results, with a large residual prolapse and negligible increase in Ac.

The Patient02 shows disappointing results both in the reparative model 1CL02 and in 2CL02: minimal decrease in the quota of prolapse, moderate increase in the coaptation area and persistence of two valvular regurgitant orifices.

The structural analysis provides results of peak stress consistent with studies encountered in the literature [5] [6]. However, Patient02 is characterized by stress values, during diastole, of about 190kPa in a large area between the clip and the region of posterior annular dilatation, indicating a considerable stretch on the leaflet caused by a modified valve opening configuration, consequent to the MitraClip implantation.

The overall evaluation of the results for each patient allows therefore to consider the therapy as appropriate to the treatment of Patient01, while it seems ineffective in the case of Patient02, probably because of the annular defect present.

## **Conclusion**

The performed FEM structural analysis allows to evaluate the mechanical stress on the mitral leaflets caused by the installation of the MitraClip device, during the cardiac cycle.

The study was carried out on mitral valve patient-specific models reconstructed using MRI data and intra-operative data. The simulation of valve repair performed in the present study appears to be more realistic than the computational studies analysed in the literature, in term of geometry of the apparatus [5] [6] or in term of the modelling of the constraint imposed by the MitraClip device [7]. Therefore the present study represents an advance in the knowledge of

the MitraClip procedure, and allows complete structural analysis of realistic models of valves repaired by percutaneous approach.

Its application permits to make an assessment of the applicability of percutaneous mitral valve repair technique; the evaluation made for the patients modelled in the present study is coherent with the clinical and therapeutic indications for MitraClip [3] [16].

In conclusion the proposed FEM approach, if validated may provide predictive evaluations on the efficacy and applicability of the MitraClip procedure, thus facilitating the complex process of selection of patients suitable for it also.

## **Bibliography**

- [1] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al., 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* ; 24: 1231–43.
- [2] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al., 2006. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*;52:e1-142.
- [3] Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, 2011. The Evolution From Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions. *JACC Vol. 58, No. 21*.
- [4] Maisano F, Torracca L, Alfieri O, et al., 1998. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 13 240–246
- [5] Lau, KD, et al., 2011. Fluid–structure interaction study of the edge-to-edge repair technique on the mitral valve. *J. Biomechanics*, doi:10.1016
- [6] Avanzini A, Donzella G, Libretti L, 2011. Functional and structural effects of percutaneous edge-to-edge double-orifice repair under cardiac cycle in comparison with suture repair. *Journal of Engineering in Medicine* 225: 959

- [7] Mansi T, Voigt I, Zheng X et al., 2012. An integrated framework for finite-element modeling of mitral valve biomechanics from medical images: Application to MitralClip intervention planning. *Medical Image Analysis* 16 1330–1346.
- [8] Stevanella M., Votta E., Conti C., Maffesanti F., 2011. Mitral Valve Patient-Specific Finite Element Modeling from Cardiac MRI: Application to an Annuloplasty Procedure. *Cardiovascular Engineering and Technology*, Vol. 2, No. 2.
- [9] Lam JH, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD, 1970. Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: A new classification. *Circulation* 41:449–458.
- [10] Kunzelman KS, Cochran RP, Murphree SS, Ring WS, Verrier ED, Eberhart RC, 1993. Differential collagen distribution in the mitral valve and its influence on biomechanical behaviour. *J Heart Valve Dis* 2:236–244.
- [11] May Newmann K., Yin FCP, 1998. A Constitutive Law for Mitral Valve Tissue; *Journal of Biomechanical Engineering*. Feb. 1998-vol. 120/39
- [12] ABAQUS Analysis User's Manual 6.10, Vol. 3, section 17.5.1
- [13] Kunzelman KS, Cochran RP, 1990. Mechanical Properties of Basal and Marginal Mitral Valve Chordae Tendineae, *Trans Am Soc Artif Intern Organs*.
- [14] Redaelli A, Guadagni , Fumero R, Maisano F, Alfieri O, 1999. *A Computational Study of the Hemodynamics After ‘Edge-to-Edge’ Mitral Valve Repair*. *Journal of Biomechanical Engineering*, DOI: 10.1115/1.1408938
- [15] Hermann et al., 2006. Mitral Valve Hemodynamic Effects of Percutaneous Edge-to-Edge Repair With the MitraClip™ Device for Mitral Regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 68:821–828
- [15] Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al., 2009. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System: Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 54, No. 8.



## Sommario

# **PROCEDURA MITRACLIP: SIMULAZIONE AGLI ELEMENTI FINITI DELLA TECNICA SU MODELLI DI VALVOLA MITRALE RICOSTRUITI DA MRI CARDIACA.**

## **Introduzione**

La valvola Mitrale è la struttura anatomica interposta tra atrio e ventricolo sinistro, che garantisce l'unidirezionalità del flusso sanguigno durante il ciclo cardiaco. Essa si compone di quattro strutture anatomiche: i lembi valvolari, l'annulus fibroso, le corde tendinee e i muscoli papillari. L'interazione tra tutte queste strutture garantisce il corretto svolgimento del processo di chiusura della valvola mitrale, tramite l'adeguata coaptazione tra i lembi valvolari.

Il Rigurgito valvolare Mitralico (RM) è la condizione patologica determinata da un'imperfetta coaptazione tra i lembi mitralici, ed è la più diffusa malattia cardiovascolare negli Stati Uniti e la seconda per necessità d'intervento chirurgico in Europa[1]. L'approccio tradizionale per la riparazione del rigurgito mitralico prevede un intervento di riparazione o sostituzione valvolare. Nei pazienti anziani, affetti da patologie concomitanti oppure ad alto rischio chirurgico[2], è attualmente utilizzata una tecnica riparativa percutanea, denominata MitraClip che rilascia un dispositivo sulla valvola creando un doppio orifizio di passaggio[3]. La tecnica MitraClip, deriva dalla tecnica di riparazione chirurgica *Edge-to-Edge* di Alfieri[4], e vincola una porzione dei lembi valvolari tra loro durante l'intero ciclo cardiaco, tramite un dispositivo pinzante in cromo-cobalto rivestito in poliestere.

Lo sviluppo di modelli computazionali agli elementi finiti (FE) è un approccio utilizzato per studiare le sollecitazioni indotte dall'impianto del dispositivo sui lembi valvolari ed il risultato funzionale della riparazione sulla valvola. Alcuni gruppi di ricerca hanno simulato la riparazione di valvole mitrali tramite tecnica *Edge-to-Edge* (Lau et al.)[5] o MitraClip (Avanzini et al.)[6], valutando l'insorgenza di sovrasollecitazioni sul tessuto dei lembi, sebbene su geometrie paradigmatiche e semplificate di valvole mitraliche. Mansi [7] ha invece implementato uno strumento integrato per la creazione di modelli patient-specific sui quali

simulare la riparazione con MitraClip: non vengono tuttavia analizzate le sollecitazioni meccaniche associate alla procedura.

Il presente studio si concentra sull'analisi di due modelli valvolari a elementi finiti con valvola rigurgitante/prolassante, ricostruiti da immagini di risonanza magnetica. Su di esse viene implementata una riparazione valvolare per via percutanea, simulando il vincolo imposto dal dispositivo MitraClip sui lembi. Viene quindi realizzata una analisi strutturale per determinare lo stato di sforzo in seguito all'impianto della Clip e i risultati funzionali della riparazione su modelli valvolari patient-specific.

## **Materiali e Metodi**

I modelli a elementi finiti utilizzati in questo lavoro sono stati ricostruiti secondo la tecnica descritta nel lavoro di Stevanella et al.[8], a partire dall'individuazione dei punti anatomici di interesse sui diversi piani tomografici di immagini di risonanza magnetica cardiaca (RMC) e dai dati intraoperatori del paziente. Sono state individuate le diverse strutture anatomiche valvolari e le condizioni al contorno cui esse sono soggette durante il ciclo cardiaco.

Le corde tendinee sono state ricostruite e disposte secondo i dati riportati nello studio di Lam et al. [9]. La mesh dei lembi valvolari è realizzata con elementi shell triangolari, con uno spessore variabile secondo quanto riportato in letteratura nel lavoro di Kunzelman [10].

La risposta meccanica dei lembi valvolari è stata modellizzata mediante un materiale iperelastico, incomprimibile e trasversalmente isotropo, caratterizzato dalla presenza al suo interno di fibre di collagene. Tale materiale descritto in un precedente lavoro [8] si basa sulla *strain energy function* proposta May Newmann e Yin[11]:

$$W = c_0 \left[ e^{c_1(I_1-3)^2 + c_2(\sqrt{I_4}-1)^4} - 1 \right]$$

La risposta meccanica delle corde tendinee è stata modellizzata con un legame costitutivo iperelastico e isotropo, basato sul potenziale di deformazione[12]:

$$U = \sum_{i=1}^N C_{i0} (\bar{I}_1 - 3)^i + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_i} (J - 1)^{2i}$$

I parametri del materiale  $C_{i0}$  e  $D_i$  sono stati calcolati dal risolutore ABAQUS (SIMULIA, Dassault Systèmes) fittando i dati sperimentali disponibili in letteratura[13].

La configurazione iniziale del modello a elementi finiti rappresenta la valvola nell'istante di fine diastole del ciclo cardiaco, con i lembi aperti e inclinati secondo misure da risonanza.

### **L'applicazione della MitraClip**

Il dispositivo MitraClip non è stato modellizzato fisicamente, ma il vincolo da esso creato a carico dei lembi è stato simulato attraverso la creazione di una griglia di elementi di connessione 3D (\*CONN3D2), tra i nodi dei lembi scelti per far parte della clip, che permettono di creare una connessione rigida tra questi durante l'intero ciclo cardiaco.

Su ciascun lembo vengono individuate tramite un codice implementato in Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, United States), due matrici di nodi  $n \times m$ , le cui dimensioni complessive approssimano le dimensioni caratteristiche del braccio della Clip.

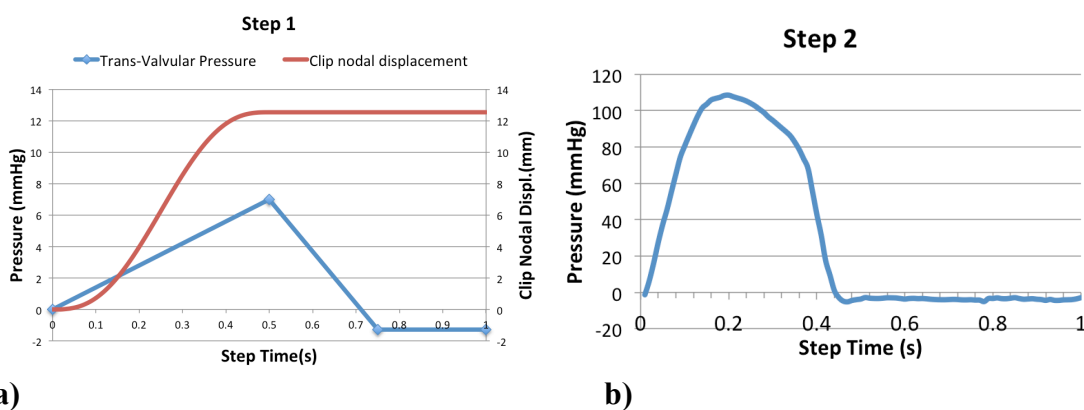
Il codice individua automaticamente la posizione di chiusura della clip per simulare il processo d'impianto, a partire da una rotazione del centroide di ciascuna matrice di nodi, attorno ad un centro di rotazione posto in ventricolo a 4 cm dal piano annulare. Il codice implementato è parametrizzato e permette di simulare quattro configurazioni d'impianto del dispositivo: clip singola, doppia clip, modifica del posizionamento della clip sui lembi ed imperfetto ancoraggio di uno dei due lembi alla clip.

### **Condizioni al contorno e carichi**

Nella simulazione strutturale sono stati implementati due step successivi di carico: durante il primo (Step1) viene simulato il processo di impianto del dispositivo mentre il secondo (Step2) simula un ciclo cardiaco completo.

Durante lo Step 1, la valvola è soggetta ad una rampa di pressione crescente nella prima metà dello step e decrescente nella seconda, per facilitare il processo di avvicinamento dei lembi compiuto in questa fase (Figura 1a). Nello Step 2 la curva di pressione transvalvolare viene uniformemente applicata sulla superficie atriale dei lembi valvolari, a partire dall'istante di fine diastole, simulando la chiusura e la successiva riapertura della valvola in presenza del vincolo MitraClip. Nello Step2 vengono inoltre attivati gli elementi di connessione tra i nodi dei lembi appartenenti alla clip e applicate le boundary cinematiche per l'annulus e i muscoli

papillari, ricostruite tramite tracciamento degli spostamenti di queste strutture dalle immagini RMC.



**a)** **Figura 1:** Curve di carico Step di simulazione: a) Pressione transvalvolare e esempio di spostamento nodale dello Step1; b) differenza di pressione trans-valvolare mitralica tra il ventricolo sinistro e l'atrio sinistro nello Step2.

## Set-up delle simulazioni

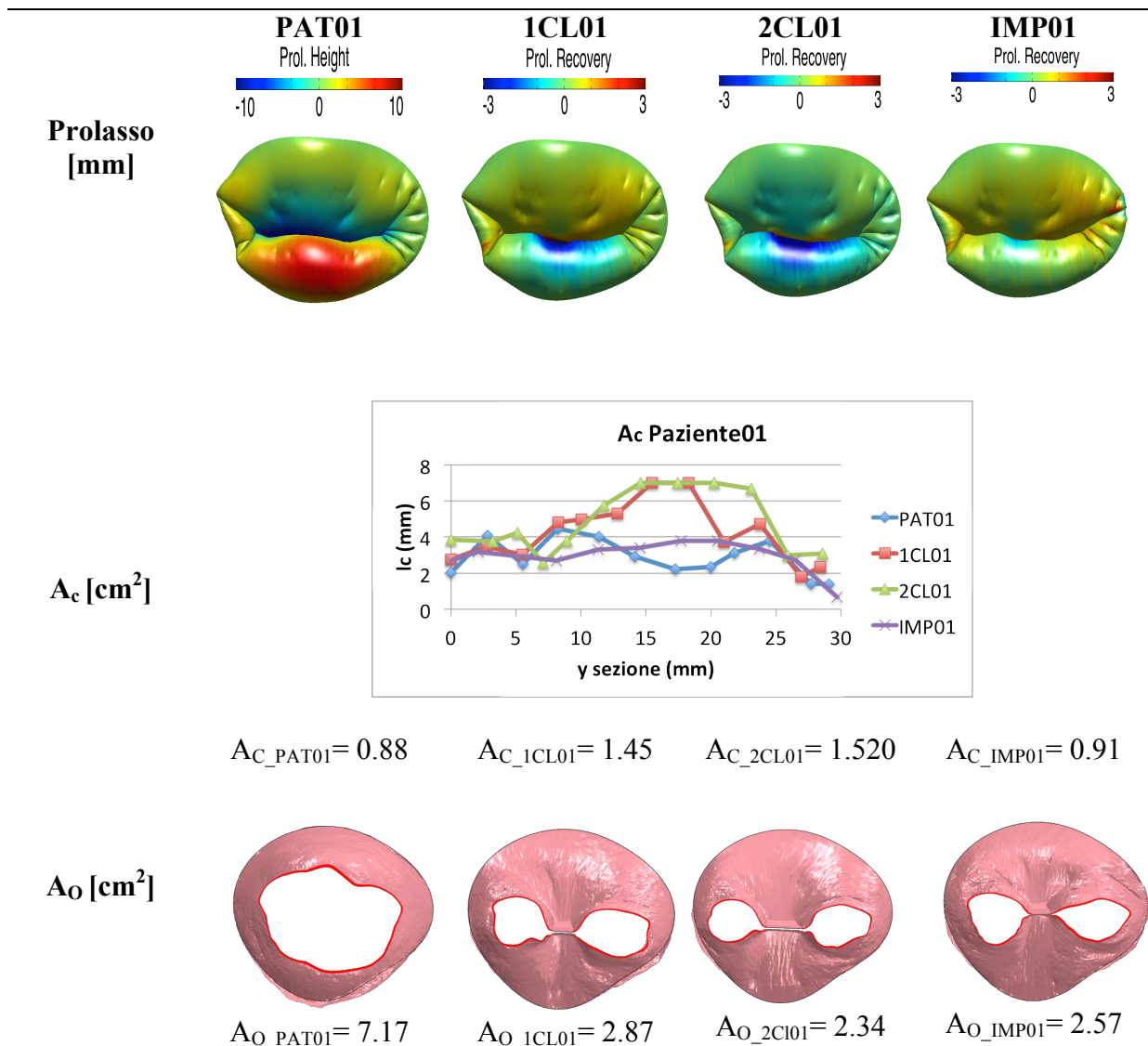
L'applicazione della riparazione del dispositivo MitraClip e il suo successivo effetto sui lembi valvolari durante un ciclo cardiaco completo sono stati simulati mediante il codice a elementi finiti ABAQUS Explicit 6.10 (SIMULIA, Dassault Systèmes).

## Risultati

### Paziente 01

Il primo paziente presenta una valvola mitrale con prolasso localizzato sullo scallo centrale del lembo posteriore (P2), con rigurgito mitralico lieve causati da elongazione cordale. Sul modello valvolare del Paziente01 vengono implementate tre differenti configurazioni riparative: l'impianto di una singola Clip (1CL01), doppia Clip (2CL01) e imperfetta cattura del lembo posteriore (IMP01) oltre al modello preoperatorio di confronto (PAT01). Per ciascun modello l'efficacia della riparazione viene valutata calcolando le seguenti variabili funzionali (Figura 2): quota di recupero del prolasso rispetto alla configurazione preoperatoria, area di coaptazione sul lembo P2 ( $A_C$ ) e area di orifizio in fase di massima apertura ( $A_O$ ).

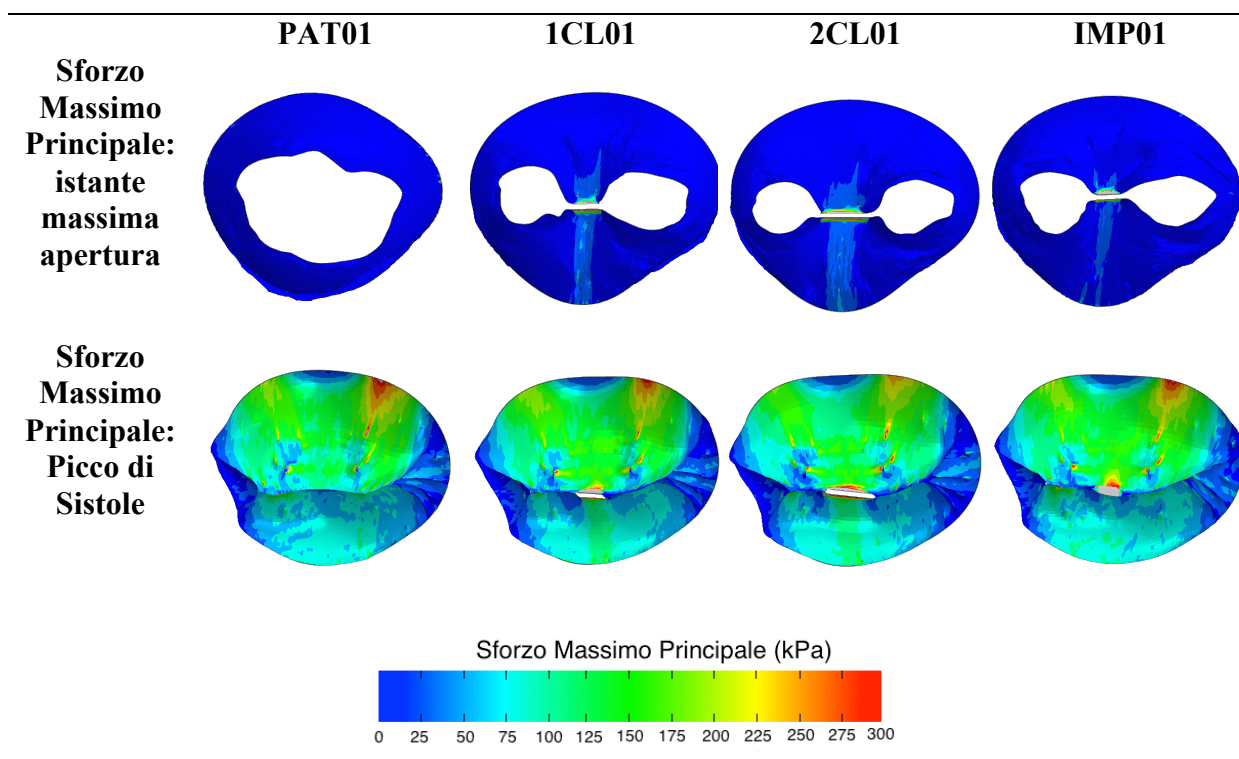
L'impianto di una e due MitraClip sul Paziente01 garantiscono buon recupero del prolasso e aumento dell'area di coaptazione dei lembi rispetto al valore preoperatorio calcolato (+30% e +39% per 1 e 2 Clip).



**Figura 2:** Risultati funzionali delle riparazioni simulate sul Paziente01

Nel caso d'imperfetto ancoraggio di P2 simulato (IMP01) la riparazione si dimostra inefficace con insoddisfacenti risultati funzionali: recupero del prolasso minimo (1.2mm nella porzione di P2 adiacente alla clip) e area di coaptazione aumentata del 3% rispetto al modello preoperatorio.

L'area dell'orifizio valvolare in tutti i tre modelli di riparazione subisce una riduzione superiore al 60% rispetto a quella preoperatoria (Figura3), ma comunque superiore al valore limite per l'insorgenza di stenosi (1.5 cm<sup>2</sup> riportato nello studio di Redaelli et al. [14]).

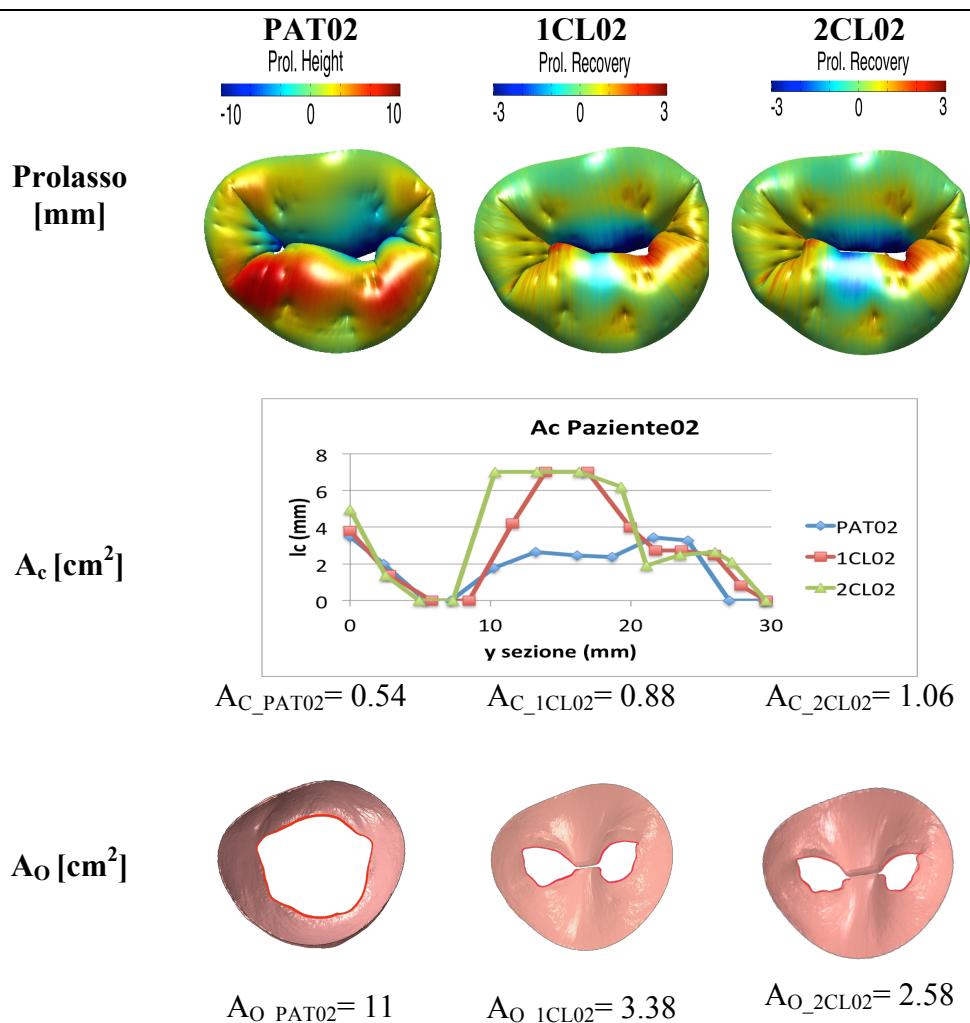


**Figura 3:** Sforzi massimi principali durante il ciclo cardiaco nei diversi modelli simulati: istante di massima apertura valvolare e al picco sistolico

In fase di apertura della valvola si registra, su tutti i tre modelli di riparazione simulati, un pattern di sollecitazione simile con un picco di circa 85kPa nella zona adiacente alla clip sul lembo anteriore e una distribuzione di sforzo uniforme al centro di P2 (sforzi inferiori a 50kPa), rispetto al modello patologico scarico in questo istante (sforzi massimi in PAT01 di circa 10kPa). In fase di sistole si manifesta un picco di sforzo nella medesima regione, maggiore nel caso di doppia clip e nell'incompleto ancoraggio (270kPa per 2CL01 e IMP01 e 250kPa per 1CL01), con un incremento di circa il 40% rispetto al valore di 150kPa registrato nei pressi della linea di coaptazione su PAT01. Vi è inoltre una concentrazione di sforzi sul lembo posteriore nella zona di diminuzione del prolasso sia nel modello 1CL01 sia 2CL01 (circa 130kPa per entrambi, +60% rispetto a PAT01). La zona vicina al trigone destro evidenzia elevate sollecitazioni meccaniche (picco di 416kPa) nel modello PAT01: per effetto della riparazione l'estensione della zona caratterizzata da sforzi superiori a 250kPa viene ridotta del 70% nel caso della doppia clip, con picco di stress diminuito a 278kPa.

## Paziente 02

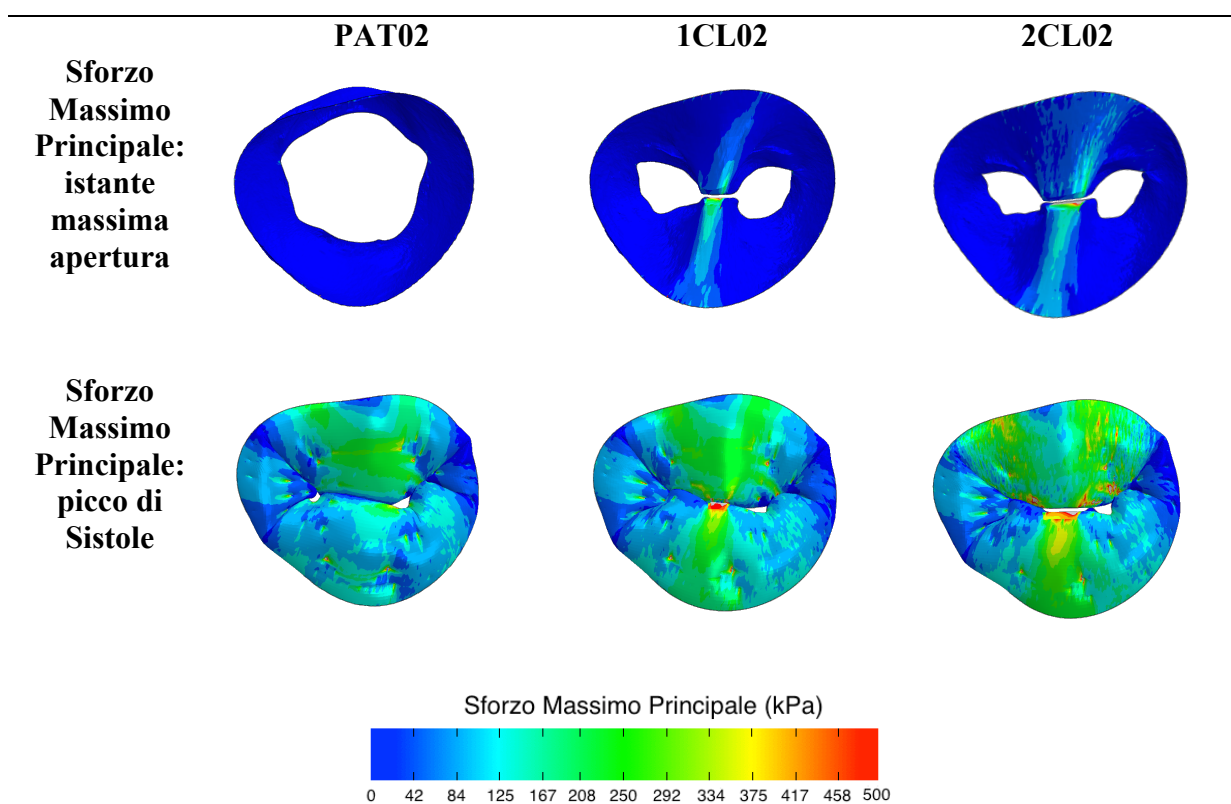
Il secondo paziente è affetto da un prolasso bileaflet (A2-P2) con rigurgito moderato da elongazione di due corde marginali su lembo anteriore e posteriore. Presenta inoltre un annulus fortemente dilatato: il quadro patologico del paziente non rientra nella categoria maggiormente indicata per riparazione MitraClip[3]. Sul paziente è simulata l'applicazione di singola e doppia MitraClip (1CL02 e 2CL02).



**Figura 4:** Risultati funzionali delle riparazioni nei 3 modelli del Paziente 02

Il recupero del prolasso (Figura4) è minimo in entrambe le riparazioni, e l'area di coaptazione risulta aumentata del 38% nel caso di singola clip e del 49% con doppia clip, rispetto al modello patologico ( $A_c=0.54\text{cm}^2$ ). L'area di orifizio risulta ridotta di oltre il 69% nelle due

riparazioni rispetto al modello preoperatorio(69% per 1CL02 e 76% per 2CL02), senza generazione di stenosi della valvola. Nel Paziente02 si osserva la presenza di due aree di rigurgito, che come si può notare dai grafici per il calcolo delle aree di coaptazione in Figura4 (zone a lc nulla corrispondenti nei 3 modelli), sono ancora presenti dopo la simulazione di entrambe le riparazioni per via percutanea. Nel modello 1CL02 si osserva una riduzione dell'area di rigurgito mitralica (MRA) rispetto al modello preoperatorio del 50.2%, mentre nel caso del modello 2CL02 la riduzione è del 39%.



**Figura 5:** Sforzi massimi principali durante il ciclo cardiaco nei diversi modelli simulati, all'istante di massima apertura valvolare e al picco sistolico

Nell'istante di massima apertura valvolare, in Figura5 si evidenzia un'ampia area di concentrazione di sforzo sul lembo posteriore con valori massimi di circa 190kPa in entrambe le riparazioni simulate, rispetto al modello preoperatorio trascurabilmente sollecitato (picco di 15kPa). In fase di sistole si osservano elevati valori di sforzo localizzati nella porzione di lembo limitrofa al dispositivo, di 508kPa nel caso 1CL02 e 529kPa in 2CL02, oltre a



insorgenza di una sovrasollecitazione estesa sul lembo posteriore in entrambe le simulazioni di riparazione rispetto al modello preoperatorio (rispettivamente del 50% e 70% per singola e doppia clip).

## **Discussioni**

Dall'analisi dei risultati si nota come le configurazioni riparative realizzate sul Paziente01 forniscano buoni risultati riparativi nelle due configurazioni di impianto corretto (1CL01 e 2CL01), garantendo buona quota di recupero del prollasso, aumento della superficie di coaptazione e riduzione dell'area di orifizio conforme con i dati clinici [15]. IMP01 evidenzia invece risultati riparativi insoddisfacenti, con ampio prollasso residuo e incremento di  $A_c$  trascurabile.

Il Paziente02 mostra inefficaci risultati riparativi sia nel modello 1CL02 sia 2CL02, con una diminuzione della quota del prollasso minima, discreto incremento dell'area di coaptazione associato però a persistenza di aree di rigurgito.

L'analisi strutturale fornisce risultati di picco di sforzo coerente con gli studi incontrati in letteratura[5][6]. Il Paziente02 è tuttavia caratterizzato da sollecitazioni in fase di diastole di circa 190kPa nella zona compresa tra la clip e la zona di dilatazione sull'annulus posteriore, indice di un notevole stretch sul lembo nella nuova configurazione di apertura valvolare causata dall'impianto di MitraClip su una valvola con dilatazione annulare marcata.

La valutazione complessiva dei risultati per ciascun paziente permette quindi di considerare la terapia adeguata al trattamento del Paziente01, mentre si mostra inefficace nel caso del Paziente02, probabilmente a causa della dilatazione annulare presente.

## **Conclusioni**

L'analisi strutturale agli elementi finiti eseguita ha permesso di valutare le sollecitazioni meccaniche sui lembi mitralici associate all'impianto del dispositivo MitraClip durante il ciclo cardiaco. L'indagine è stata compiuta su modelli valvolari ricostruiti tramite immagini RMC e dati intra-operatori. La simulazione della riparazione percutanea su modelli valvolari *patient-specific* appare maggiormente realistica rispetto ai modelli computazionali presenti in letteratura, in termini di simulazione della geometria valvolare [5][6] o modellazione del

vincolo imposto[7]. Il presente studio rappresenta dunque un avanzamento nella conoscenza della procedura MitraClip, permettendo un'analisi strutturale completa su modelli di valvole realistiche sulle quali viene simulata la riparazione percutanea.

La sua applicazione permette di compiere una valutazione di applicabilità della tecnica riparativa rivelatasi, nei modelli simulati, in accordo con le indicazioni cliniche e terapeutiche della MitraClip [3][16].

In conclusione è possibile affermare che, se opportunamente sviluppato e validato, lo strumento implementato potrebbe fornire valutazioni predittive sull'efficacia della terapia sui modelli valvolari dei pazienti, facilitando dunque il complesso processo di selezione dei pazienti adatti alla procedura MitraClip.

## **Bibliografia**

- [1] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al., 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* ; 24: 1231–43.
- [2] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al., 2006. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*;52:e1-142.
- [3] Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, 2011. The Evolution From Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions. *JACC Vol. 58, No. 21*.
- [4] Maisano F, Torracca L, Alfieri O, et al., 1998. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 13 240–246
- [5] Lau, KD, et al., 2011. Fluid–structure interaction study of the edge-to-edge repair technique on the mitral valve. *J. Biomechanics*, doi:10.1016

- [6] Avanzini A, Donzella G, Libretti L, 2011. Functional and structural effects of percutaneous edge-to-edge double-orifice repair under cardiac cycle in comparison with suture repair. *Journal of Engineering in Medicine* 225: 959
- [7] Mansi T, Voigt I, Zheng X et al., 2012. An integrated framework for finite-element modeling of mitral valve biomechanics from medical images: Application to MitralClip intervention planning. *Medical Image Analysis* 16 1330–1346.
- [8] Stevanella M., Votta E., Conti C., Maffesanti F., 2011. Mitral Valve Patient-Specific Finite Element Modeling from Cardiac MRI: Application to an Annuloplasty Procedure. *Cardiovascular Engineering and Technology*, Vol. 2, No. 2.
- [9] Lam JH, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD, 1970. Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: A new classification. *Circulation* 41:449–458.
- [10] Kunzelman KS, Cochran RP, Murphree SS, Ring WS, Verrier ED, Eberhart RC, 1993. Differential collagen distribution in the mitral valve and its influence on biomechanical behaviour. *J Heart Valve Dis* 2:236–244.
- [11] May Newmann K., Yin FCP, 1998. A Constitutive Law for Mitral Valve Tissue; *Journal of Biomechanical Engineering*. Feb. 1998-vol. 120/39
- [12] ABAQUS Analysis User's Manual 6.10, Vol. 3, section 17.5.1
- [13] Kunzelman KS, Cochran RP, 1990. Mechanical Properties of Basal and Marginal Mitral Valve Chordae Tendineae, *Trans Am Soc Artif Intern Organs*.
- [14] Redaelli A, Guadagni , Fumero R, Maisano F, Alfieri O, 1999. *A Computational Study of the Hemodynamics After "Edge-to-Edge" Mitral Valve Repair*. *Journal of Biomechanical Engineering*, DOI: 10.1115/1.1408938
- [15] Hermann et al., 2006. Mitral Valve Hemodynamic Effects of Percutaneous Edge-to-Edge Repair With the MitraClip™ Device for Mitral Regurgitation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 68:821–828
- [15] Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al., 2009. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System: Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 54, No. 8.

# Introduzione

La valvola mitrale, è la valvola atrioventricolare sinistra del cuore: essa previene, attraverso il suo meccanismo di chiusura, il flusso retrogrado del sangue ossigenato dal ventricolo all'atrio sinistro, durante la fase di eiezione ventricolare.

Il corretto funzionamento dell'intero apparato mitralico è determinato dalla sinergica cooperazione di diverse strutture anatomiche: i lembi valvolari, l'annulus fibroso sul quale i lembi sono ancorati, le corde tendinee e i muscoli papillari.

Il normale meccanismo di chiusura dei lembi si realizza con la giustapposizione di questi, detta coaptazione, tramite un meccanismo principalmente di tipo passivo in quanto guidato dal gradiente di pressione transvalvolare.

Al corretto meccanismo di chiusura della valvola contribuiscono anche altri processi: la riduzione annulare (meccanismo sfinterico), e la contrazione del ventricolo sinistro che quindi provoca uno spostamento dei muscoli papillari e delle corde tendinee ad essi connesse. L'alterazione nel comportamento di una delle componenti del complesso valvolare mitralico, può impedire il corretto funzionamento della valvola, con insorgenza di patologie più o meno gravi a carico del sistema cardiaco del soggetto. La mancata coaptazione dei lembi valvolari provoca l'insorgenza del rigurgito mitralico (RM), definito come il flusso retrogrado in fase di sistole dal ventricolo sinistro all'interno dell'atrio sinistro. Studi epidemiologici mostrano che un severo o moderato rigurgito mitralico è la più diffusa disfunzione valvolare negli Stati Uniti e la seconda per necessità di intervento chirurgico in Europa<sup>[27]</sup>.

Il trattamento delle disfunzioni valvolari è attualmente affrontato tramite una riparazione della valvola o una sua sostituzione e con l'evoluzione delle tecniche riparative si è ridotto notevolmente il ricorso al trapianto dell'apparato mitralico.

Attualmente sono disponibili numerose tecniche riparative che riducono chirurgicamente la lesione anatomica (annuloplastica o sutura dei margini dei lembi con la tecnica *Edge-to-Edge*). Tuttavia i pazienti sottoposti in precedenza ad un intervento cardio-chirurgico, i pazienti anziani o affetti da comorbidità, difficilmente vengono selezionati per un intervento a causa dell'eccessivo rischio chirurgico.

Per questo motivo è stata implementata una tecnica riparativa con approccio percutaneo, adatta al trattamento di tale categoria di pazienti ad alto rischio, attraverso l'impianto via catetere di un dispositivo che vincola i lembi valvolari tra loro, la MitraClip, senza necessità di toracotomia. Il vincolo introdotto tramite impianto di una Clip di cromo-cobalto, modifica la configurazione valvolare con la creazione di un doppio orifizio di passaggio per il sangue in fase di apertura.

In seguito alla sua progressiva diffusione nella pratica cardiocirurgica, sono stati sviluppati una serie di studi volti a caratterizzare questa tecnica anche da un punto di vista computazionale. Il principale aspetto inizialmente indagato è stato quello fluidodinamico, poiché l'introduzione del doppio orifizio altera sensibilmente le normali condizioni di scorrimento del sangue attraverso la valvola. In seguito sono stati effettuati degli studi strutturali su modelli a elementi finiti di valvole mitrali, orientati alla comprensione dell'effetto biomeccanico del dispositivo sui lembi.

Il presente studio analizza la riparazione tramite MitraClip sia da un punto di vista strutturale che funzionale, analizzando l'effetto riparativo dell'impianto.

Nel presente elaborato è stato implementato un codice Matlab con il quale l'applicazione della Clip in differenti configurazioni riparative è riproducibile su modelli a elementi finiti di valvola mitrale.

Sono presi in esame modelli di valvole mitrali ricostruiti tramite le immagini di Risonanza Magnetica Cardiaca del paziente e i suoi dati intraoperatori, realizzando un modello di riparazione *Patient-Specific*.

Lo strumento qui descritto permette quindi un'analisi strutturale di un modello di valvola mitrale riparata tramite MitraClip, costituendo inoltre uno strumento realistico per valutare l'efficacia della riparazione tramite MitraClip, a seconda del differente scenario clinico indagato.

Il presente lavoro è stato suddiviso in sei capitoli:

- **Capitolo 1 - Anatomia e Fisiologia della valvola Mitrale.** Si riporta una descrizione dell'anatomia e della fisiologia del complesso mitralico, descrivendo le strutture che lo costituiscono, da un punto di vista funzionale e microstrutturale.
- **Capitolo 2 - MitraClip, introduzione alla problematica.** Si illustrano le principali patologie a carico della valvola mitrale. Viene quindi analizzato il dispositivo MitraClip sottolineandone il campo di applicabilità clinica.

- **Capitolo 3 – I modelli strutturali Edge-to-Edge e MitraClip.** Vengono descritti due modelli selezionati in letteratura poichè affrontano una analisi agli elementi finiti di una riparazione *Edge-to-Edge* chirurgica o percutanea di modelli valvolari mitralici. Viene inoltre analizzato un lavoro nel quale viene presentato uno strumento per la modellizzazione di riparazione MitraClip su modelli valvolari *Patient Specific* ricostruiti da Ecocardiografia3D.
- **Capitolo 4 - Materiali e Metodi.** Si descrive la procedura eseguita per la ricostruzione del modello e l'implementazione del codice Matlab al fine di consentire la simulazione della riparazione con MitraClip. Viene quindi descritto il set-up adottato nelle simulazioni strutturali dei differenti modelli.
- **Capitolo 5 – Risultati.** Vengono presentati i risultati ottenuti dalle simulazioni focalizzandosi sull'effetto riparativo della MitraClip e sulle sollecitazioni causate dal suo impianto su due valvole patologiche.
- **Capitolo 6- Discussione e Conclusioni.** Vengono discussi i risultati ottenuti nelle simulazioni dei due modelli patologici simulati, anche sulla base dei dati presenti in letteratura. Sono inoltre evidenziati i limiti riscontrati in corso d'opera ed i miglioramenti apportabili al codice.

# Capitolo 1

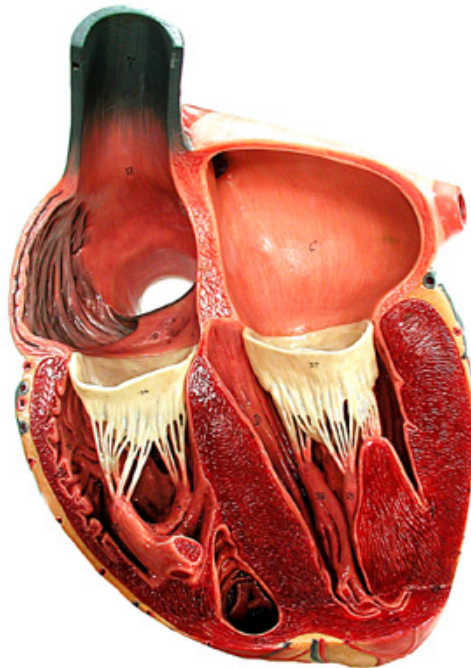
## ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA VALVOLA MITRALE

*Il presente capitolo introduce sinteticamente l'anatomia del sistema cardiocircolatorio: viene descritto l'apparato mitralico ed i processi fisiologici che lo coinvolgono, così come la microstruttura ed il comportamento meccanico dei suoi tessuti. Tale analisi consente di inquadrare il contesto anatomico all'interno del quale si colloca la tecnica riparativa oggetto di questo studio.*

## **1.1 Anatomia e fisiologia del cuore.**

Il cuore, organo centrale dell'apparato circolatorio, è situato nella cavità toracica, nello spazio compreso tra i due polmoni (mediastino), avvolto da un sacco fibrosiero (pericardio) che lo fissa al diaframma isolandolo al contempo dagli organi circostanti.

Esso è costituito da due pompe disposte in serie, ciascuna composta da due cavità, denominate atri e ventricoli (Figura 1.1).



**Figura 1.1:** Sezione di un cuore di maiale

Gli orifizi atrioventricolari e quelli arteriosi sono provvisti di valvole in grado di garantire l'unidirezionalità del flusso sanguigno, impedendone lo scorrimento retrogrado durante il ciclo cardiaco.

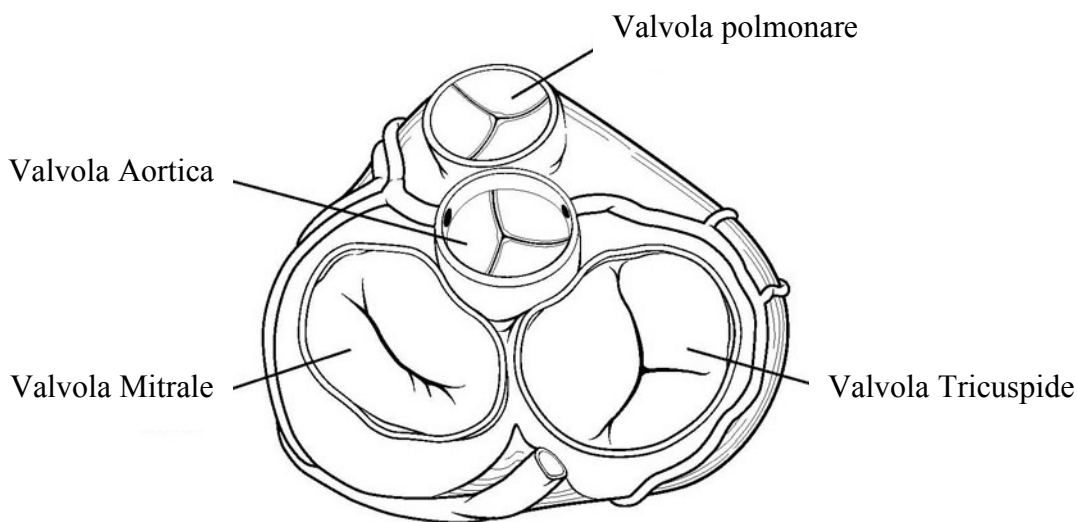
Le valvole atrioventricolari sono dette valvole a lembi o a cuspidi, essendo costituite da tre (lato destro) e due (lato sinistro) lamine di forma pressoché triangolare che originano del contorno dell'orifizio e si proiettano verso la cavità ventricolare.

Le valvole arteriose sono dette valvole semilunari o a nido di rondine e hanno un'organizzazione più semplice rispetto alle valvole atrioventricolari. Sono infatti costituite da tre pieghe membranose a tasca (semilune) situate in corrispondenza della



giunzione tra il tratto di efflusso di ciascun ventricolo e l'origine della rispettiva arteria, laddove esiste un anello fibroso che circonda l'orifizio arterioso.

Le quattro valvole del cuore sono situate all'incirca su di uno stesso piano (piano valvolare), in corrispondenza della giunzione atrioventricolare del cuore<sup>[1]</sup> (Figura 1.2).

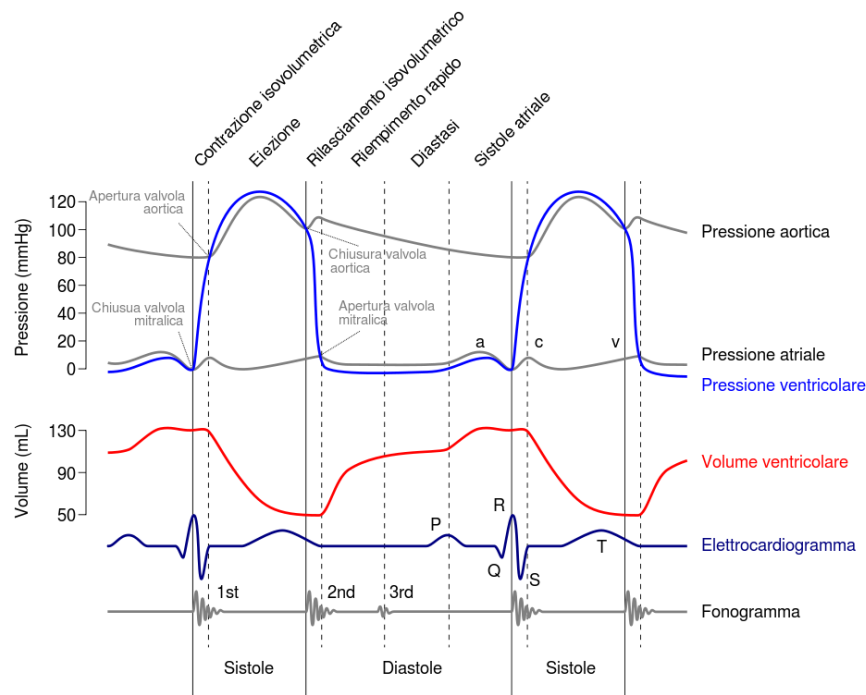


**Figura 1.2:** Piano valvolare, sul quale sono evidenziate le 4 valvole cardiache<sup>[2]</sup>

Il ciclo cardiaco del cuore sinistro si compone di quattro fasi principali:

1. *Contrazione isovolumetrica*: in essa si verifica un aumento della pressione intraventricolare per contrazione dei fasci muscolari, senza accorciamento; ciò comporta la chiusura della valvola mitrale. In questo momento la camera ventricolare è *chiusa*, poiché sia la mitrale che l'aorta sono in configurazione di chiusura. Al termine di questa fase si raggiungono, all'incirca, 80 mmHg di pressione.
2. *Eiezione ventricolare*: è suddivisa in rapida e lenta; l'inizio della fase di *eiezione rapida* è individuabile attraverso l'apertura della valvola aortica, l'aumento di pressione in aorta e la diminuzione del volume ventricolare; il picco di pressione si aggira intorno ai 125-130 mmHg. Il successivo periodo di *eiezione lenta* inizia quando la curva del *volume ventricolare* mostra un rallentamento della velocità di efflusso e termina alla fine dell'eiezione, con una pressione di circa 100 mmHg. La fine di questa fase coincide con il termine della sistole e con l'*incisura aortica*, cioè la chiusura della valvola aortica.

3. *Rilasciamento isovolumetrico*: le valvola aortica si chiude, la pressione diminuisce sino ad azzerarsi, per permettere che il sangue fluisca dall'atrio, camera a bassa pressione, al ventricolo, camera ad alta pressione.
4. Fase autoxona o di *riempimento rapido ventricolare*: coincide con la risalita della curva di volume ventricolare e l'apertura della valvola mitrale. La fase di *riempimento lento* o diastasi si identifica con una piccola variazione nella curva del volume ventricolare. Le pressioni in atrio e in ventricolo aumentano lentamente così che il ventricolo si riempie passivamente sino a quando interviene la *sistole atriale* (curva *a* in Fig 1.3). A questo punto siamo già nella fase presistolica (protosistole), all'inizio di un nuovo ciclo cardiaco.



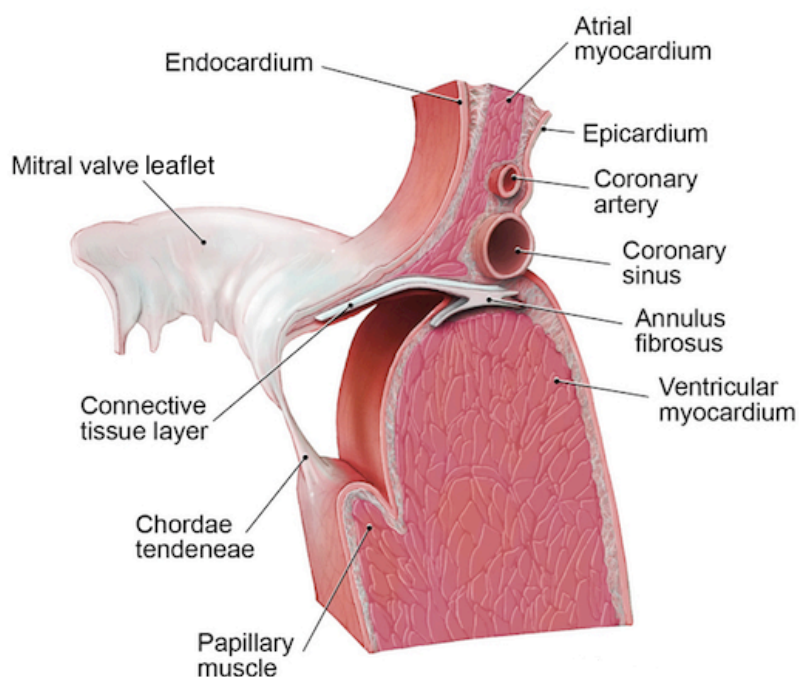
**Figura 1.2:** Diagramma di Wiggers: rappresenta gli andamenti temporali della pressione aortica e atriale (in grigio) e ventricolare sinistra (in blu) oltre a variazione del volume ventricolare nel ciclo e tracciato ECG<sup>[3]</sup>

Come evidenziato nel diagramma di Wiggers (Figura 1.3), la dinamica di apertura e chiusura delle valvole del cuore sinistro è principalmente passiva, in quanto regolata dai gradienti pressori esistenti all'interno delle cavità cardiache nel corso del ciclo cardiaco. Il

meccanismo fin qui descritto è replicato all'interno del cuore destro, che opera però a un regime pressorio sensibilmente inferiore (la pressione ventricolare destra oscilla generalmente tra 8 e 24 mmHg), motivo per il quale l'incidenza di disfunzioni valvolari risulta sensibilmente maggiore nelle valvole mitrale o aortica.

## 1.2 Anatomia della valvola mitrale

La valvola mitrale è la struttura anatomica posizionata sull'orifizio atrio-ventricolare sinistro, responsabile della regolazione del flusso sanguigno tra le due camere del cuore sinistro. Nella definizione di questa si può parlare di apparato mitralico<sup>[4]</sup> comprendente 4 principali strutture: i lembi valvolari, l'anello fibroso (*annulus*), le corde tendinee ed i muscoli papillari (Figura 1.4).



**Figura 1.4:** Rappresentazione di una sezione della valvola Mitrale e delle strutture circostanti<sup>[5]</sup>.

L'azione combinata di tutte queste strutture deve garantire e facilitare: i) il passaggio adeguato e temporizzato del sangue dall'atrio sinistro nel ventricolo sinistro; ii) la chiusura sistolica a tenuta dell'orifizio mitralico in modo da evitare il reflusso di sangue dal ventricolo sinistro nell'atrio.

Alterazioni morfologiche e funzionali di queste strutture possono provocare ostacoli allo

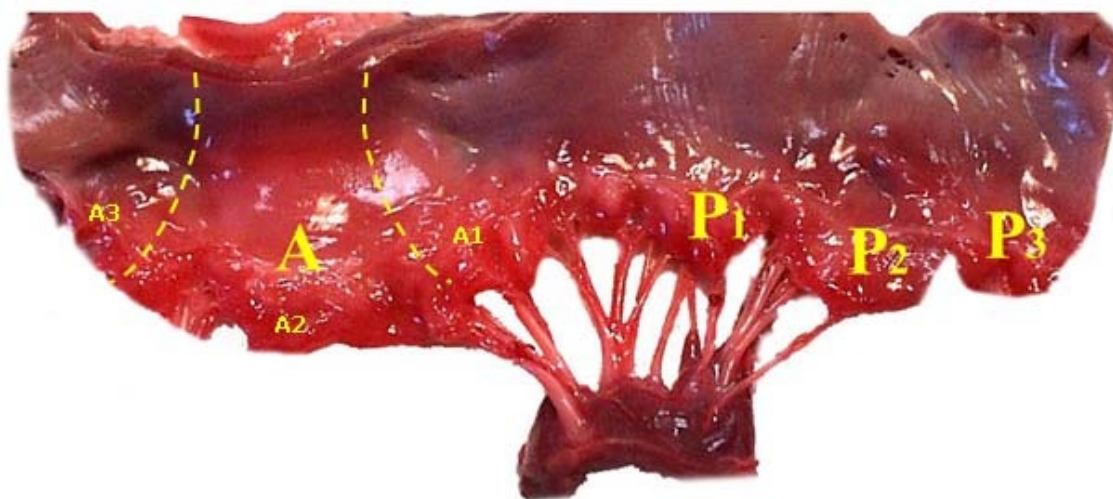
svuotamento dell'atrio sinistro, incompetenza valvolare mitralica, e/o alterazioni dell'eiezione.

L'apparato mitralico è una struttura attiva, poiché sebbene la sua apertura e chiusura siano guidate dal gradiente pressorio trans-valvolare, la valvola stessa è in grado di contrarsi. L'annulus mitralico, infatti, si accorcia e si flette durante la fase di sistole ventricolare, interagendo con la contrazione del miocardio circostante, con il quale esiste un accoppiamento forte a causa della connessione tra estremità del complesso mitralico e parete ventricolare.

### 1.3 I foglietti valvolari

I lembi o foglietti della valvola mitrale sono parte di un'unica porzione espansa di tessuto, innestata all'interfaccia tra atrio e ventricolo sinistro. Essi si muovono tra differenti configurazioni sotto la guida della pressione trans-valvolare, chiudendo l'orifizio della valvola durante la sistole ventricolare e permettendo il passaggio del sangue durante la diastole. I lembi valvolari sono distinti in lembo anteriore e lembo posteriore: essi differiscono per forma, dimensione e caratteristiche meccaniche.

Il margine libero (*free edge*) del tessuto valvolare presenta numerose indentazioni (osservabili in Figura 1.5).



**Figura 1.5:** Valvola porcina recisa a livello ventricolare: struttura dei lembi e divisione anatomica e funzionale

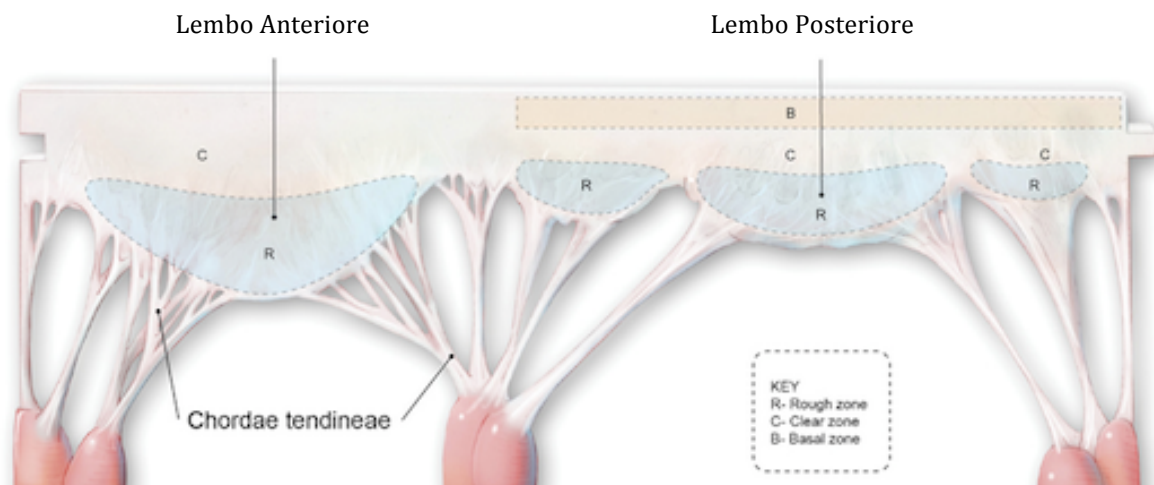
Due di queste, dette commissure, separano il lembo anteriore da quello posteriore; la loro identificazione è facilitata dalla corrispondenza di ciascuna di esse con l'inserzione di un complesso di corde tendinee, strutture anatomiche che originano dal muscolo papillare singolarmente, per poi distribuirsi in diramazioni che si ancorano al margine libero, in una configurazione "a ventaglio" (come visibile in Figura 1.5)<sup>[4]</sup>. Altre frastagliature sono osservabili lungo il margine libero del lembo posteriore, generalmente suddiviso in 3 porzioni, dette cuspidi (o *scallops*) P1, P2 e P3, rispettivamente. Il lembo anteriore non presenta in genere indentazioni, sebbene sia possibile identificare tre zone anche su di esso (*segments*), corrispondenti alle tre porzioni di tessuto che si sovrappongono con i rispettivi scallops del posteriore in fase di chiusura valvolare. Tale classificazione è puramente funzionale ed è rappresentata in Figura 1.5.

Il lembo anteriore è anche detto aortico, vista la sua contiguità con la valvola aortica, mentre il posteriore è chiamato lembo murale, data la vicinanza con la parete ventricolare.

Il lembo anteriore è di forma semicircolare o triangolare, e su di esso è osservabile una cresta posizionata a circa 0.8-1.0 cm al di sopra del margine libero. Questa rappresenta la porzione di separazione tra la zona che entrerà effettivamente in contatto con le cuspidi del lembo opposto in fase di chiusura valvolare, e la restante parte responsabile dell'occlusione dell'orifizio. La zona localizzata sotto la cresta, nota come zona ruvida, è falciforme, più ampia in corrispondenza della zona apicale del lembo, e più sottile nelle zone commissurali.

Nella zona compresa tra la zona ruvida e l'annulus, detta zona liscia, il lembo è membranoso e più sottile; al centro del lembo anteriore tale zona è estesa circa il doppio di quella ruvida<sup>[6]</sup>.

Sul lembo posteriore sono identificabili tre zone: la zona ruvida, la zona liscia o membranosa e la zona basale. La zona ruvida è identificata, analogamente al lembo anteriore, dalla linea di chiusura dei lembi e dal margine libero, mentre la zona liscia è più sottile e si estende fino a circa 2 mm al di sotto dell'annulus valvolare. La restante porzione di lembo è definibile come zona basale, e riceve l'inserzione delle corde tendinee basali. In Figura 1.6 è sinteticamente schematizzata l'organizzazione anatomica di ciascuna regione dei lembi valvolari.



**Figura 1.6:** Organizzazione delle zone anatomiche dei lembi valvolari<sup>[5]</sup>

I lembi valvolari differiscono anche per dimensioni: l’inserzione sull’annulus del lembo anteriore occupa circa un terzo dell’intera lunghezza anulare ed il lembo posteriore la restante parte. La massima estensione del lembo anteriore in direzione longitudinale è invece circa doppia di quella della cusvide posteriore P2. In Tabella 1.1 sono riportate le dimensioni caratteristiche dei lembi mitralici, rilevate da Lam et al.<sup>[6]</sup> tramite analisi *ex vivo* su 50 valvole sane.

<b>Lembo Anteriore</b>	
<b>Altezza(cm)</b>	2.4 (2.0-3.0)
<b>Larghezza(cm)</b>	3.6 (2.5-4.8)
<b>Lembo Posteriore, Scallop centrale (P2)</b>	
<b>Altezza(cm)</b>	1.4 (0.9-2.0)
<b>Larghezza(cm)</b>	2.3 (1.3-3.8)
<b>Zona commissurale anterolaterale</b>	
<b>Altezza(cm)</b>	1.1 (0.9-2.0)
<b>Larghezza(cm)</b>	1.6 (0.9-4.0)
<b>Zona commissurale posteromediale</b>	
<b>Altezza(cm)</b>	1.0 (0.6-1.7)
<b>Larghezza(cm)</b>	1.5 (0.9-3.1)

**Tabella 1.1:** Dimensioni caratteristiche dei lembi valvolari e scallop commissurali, nei soggetti di sesso maschile nello studio di Lam, valori medi e range di valori<sup>[6]</sup>

### 1.3.1 Microstruttura dei lembi valvolari

Il tessuto dei lembi mitralici è organizzato, dal punto di vista microstrutturale, in diverse componenti biologiche che determinano la sua risposta meccanica alle sollecitazioni alle quali è sottoposto durante il ciclo cardiaco.

Le analisi istologiche riportate in letteratura<sup>[7]</sup> confermano la presenza, al suo interno, di acqua, collagene, elastina e glicosamminoglicani. Tra questi l'elastina e il collagene rivestono un ruolo centrale nella determinazione del comportamento meccanico del tessuto valvolare. Il collagene, l'elastina, i glicosamminoglicani, e i proteoglicani formano la matrice extracellulare.

Nella microstruttura dei lembi di una valvola mitrale adulta è possibile identificare tre strati distinguibili lungo tutto lo spessore: lo strato *atrialis* o spongioso, quello fibroso, ed il *ventricularis*<sup>[8]</sup>.

Questo nucleo a tre strati è rivestito su entrambe le superfici da cellule endoteliali<sup>[9]</sup>, che formano un'interfaccia non trombogenica tra sangue e tessuto, assolvendo inoltre la funzione di regolazione delle risposte immunitarie ed infiammatorie.

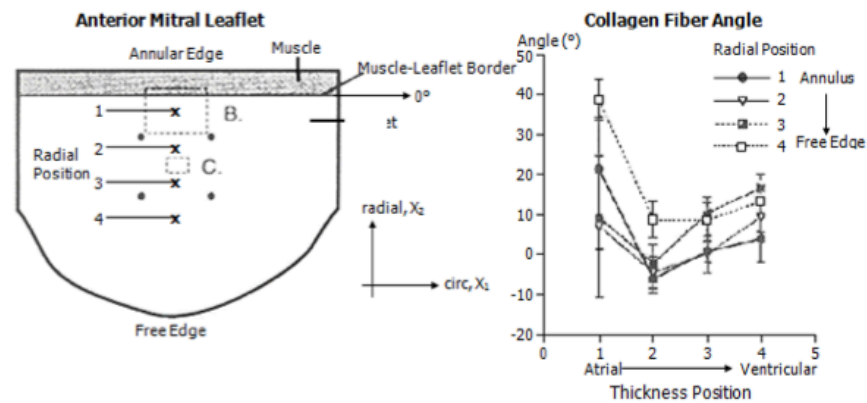
Lo strato fibroso rappresenta la “struttura portante” dei lembi, grazie alla presenza di una disposizione organizzata di fibre di collagene al suo interno.

Lo strato atriale è caratterizzato dalla presenza di glicosamminoglicani e proteoglicani all'interno di tessuto connettivo. Il *ventricularis* infine è formato principalmente da elastina. L'interno del lembo è inoltre popolato da cellule interstiziali valvolari, fenotipicamente simili a fibroblasti<sup>[10]</sup> ritenuti responsabili della capacità di rimodellamento del tessuto<sup>[11]</sup>.

Lo strato fibroso è, come detto, strutturato a livello microscopico in una matrice di fibre di elastina a bassa rigidità (modulo di Young di circa 0.6 MPa<sup>[12-13]</sup>) capace perciò di sopportare ingenti deformazioni ed elevate velocità di deformazione; all'interno della matrice elastica sono disperse famiglie di fibre di collagene. Queste, viceversa, possiedono rigidità superiore, con modulo di Young di circa 1000 MPa, fungendo da rinforzo meccanico del tessuto<sup>[12-13]</sup>. Per la valutazione del comportamento macroscopico del tessuto è quindi necessario conoscere la disposizione e la quantità di fibre presenti all'interno del tessuto.

Come osservato nello studio di May Newmann et al.<sup>[14]</sup> la posizione delle fibre di collagene nella matrice di elastina segue una direzione preferenziale in tutte le cuspidi di

entrambi i lembi. Questa risulta infatti parallela all'annulus nella parte centrale dei lembi (P2, A2), discostandosi poi da questa in corrispondenza delle aree commissurali (Figura 1.7). La densità di fibre di collagene è inoltre maggiore nel lembo anteriore rispetto a quello posteriore.



**Figura 1.7:** Nella figura a sinistra posizione dei campioni analizzati, a destra angolo tra le fibre di collagene e la direzione anulare in funzione della lamina, nelle 4 posizioni di prelievo del campione<sup>[14]</sup>

Anche lo spessore varia da lembo a lembo secondo una distribuzione analizzata da Kunzelman in uno studio su valvole porcine<sup>[12]</sup> (Figura 1.8).



**Figura 1.8:** Distribuzione degli spessori della valvola Mitrale elaborata nel modello di Kunzelman<sup>[15]</sup>

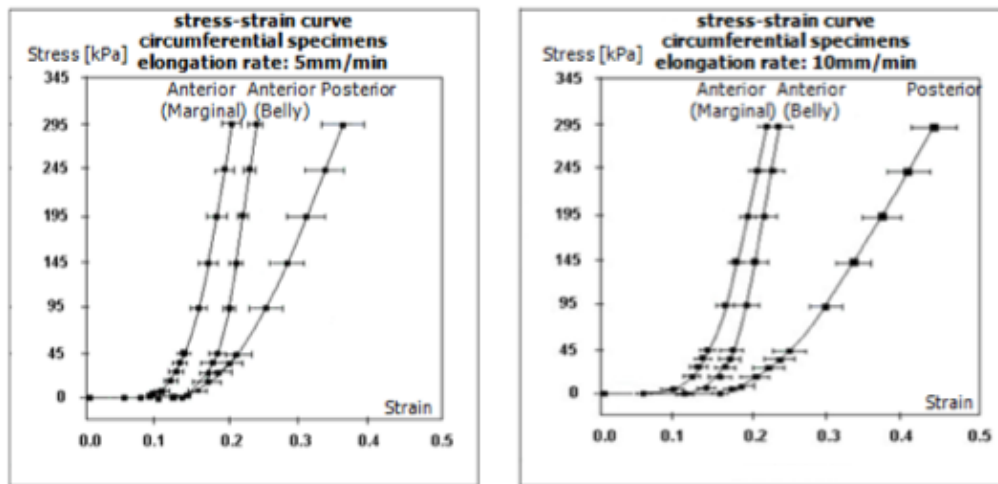
### 1.3.2 Proprietà meccaniche dei lembi

Le fibre di collagene presenti nel tessuto dei lembi mitralici, sono preferenzialmente orientati in direzione parallela all'annulus: tale organizzazione conferisce al lembo valvolare

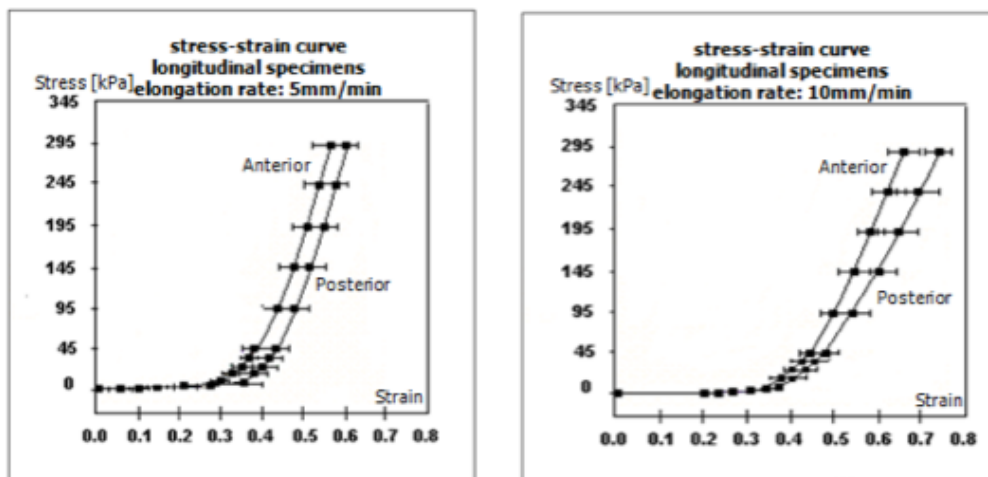


un comportamento meccanico trasversalmente isotropo, con un modulo di rigidità maggiore lungo la direzione delle fibre.

Tali considerazioni sono riportate nello studio di Kunzelman et al<sup>[12]</sup> nel quale sono state analizzate 99 valvole porcine. Da esse sono stati estratti dei provini di tessuto in direzione parallela e perpendicolare all'anulus, a rappresentazione rispettivamente della direzione di sollecitazione circonferenziale e radiale della valvola; i campioni sono stati estratti sia dalla regione annulare che da quella centrale di ciascun lembo e sono stati poi sottoposti a prove assiali di trazione, con velocità di allungamento imposte di 5 e 10 mm/min. Dai risultati dei test sono state ottenute le curve sforzo deformazione in direzione radiale e circonferenziale (Figure 1.9-1.10).



**Figura 1.9:** Curva sforzo deformazione dei lembi valvolari (campioni di tessuto estratti da tre diverse posizioni del lebo) in direzione circonferenziale a 5mm/min (a sinistra) e 10mm/min (a destra)



**Figura 1.10:** Curva sforzo deformazione dei due lembi valvolari in direzione radiale a 5mm/min (a sinistra) e 10mm/min (a destra)

Le curve sforzo-deformazione dei lembi mitralici, riportate nei grafici precedenti, mostrano una risposta meccanica non lineare: sottoponendo a trazione un campione di tessuto valvolare, esso evidenzia un differente comportamento meccanico a seconda che si stia testando il provino lungo la direzione preferenziale delle fibre disposte al suo interno (in questo caso in direzione circonferenziale) o in direzione ortogonale ad esse (direzione radiale).

La non linearità della risposta meccanica evidenziata dai provini di tessuto valvolare è dovuta al processo di reclutamento delle fibre di collagene.

A basse deformazioni tali fibre non sopportano una parte consistente di carico e la risposta meccanica del tessuto è attribuibile alla componente di elastina e proteoglicani della matrice, con una bassa rigidità complessiva. All'aumentare della deformazione le fibre di collagene si distendono sopportando progressivamente una percentuale maggiore del carico applicato con una conseguente crescita del modulo elastico del tessuto.

All'interno di questo processo si può individuare un valore critico di deformazione, dopo il quale si assiste all'incremento della rigidità del materiale, e che rappresenta la configurazione di allungamento in cui le fibre di collagene sono per lo più distese e conferiscono al materiale una maggiore capacità di sopportare i carichi.

Nei grafici in Figura 1.9 e 1.10 sono facilmente distinguibili le due zone a bassa ed alta rigidità, e la regione di transizione (*toe region*).

Il concetto di deformazione limite o deformazione di transizione è stato utilizzato anche da Kunzelman per evidenziare i cambiamenti nel comportamento dei lembi mitralici in termini di rigidità, prima e dopo il raggiungimento di tale valore di deformazione (Tabella 1.2).

I dati riportati nei grafici in Figura 1.9 e 1.10 e nella Tabella 1.2 sottolineano, su ciascun lembo, la maggiore rigidità del tessuto in direzione circonferenziale rispetto a quella radiale: vengono inoltre riportati livelli di rigidità superiori sul lembo anteriore rispetto al lembo posteriore.

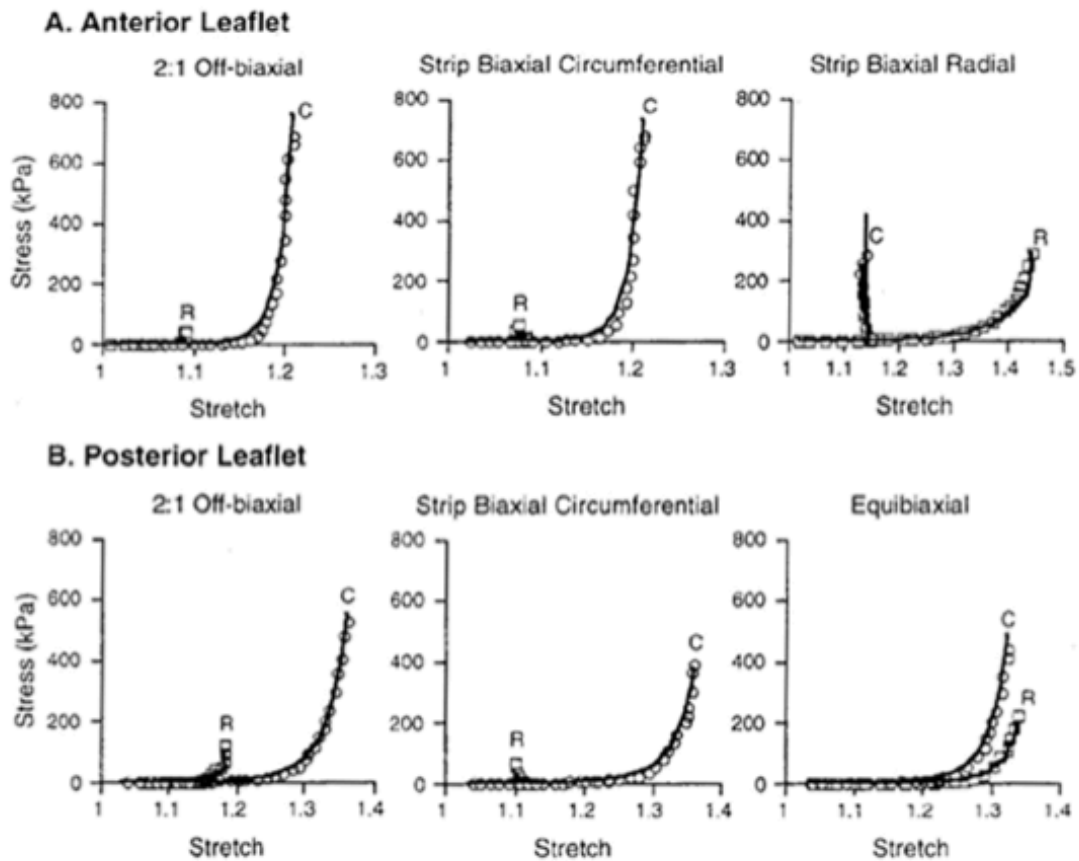
**Tabella 1.1:** Modulo elastico medio ( $\text{g/mm}^2$ ) ( $\pm$  deviazione standard) dei campioni analizzati in diverse porzioni del lembo a deformazioni minori e maggiori a quella di transizione<sup>[12]</sup>

<b>Porzione di Tessuto</b>	<b>5mm/min</b>	<b>10mm/min</b>
<b>Moduli Pre-transizione (<math>\text{g/mm}^2</math>)</b>		
Anteriore reg. centrale parallela dir. fibre	$3.5 \pm 0.1$	$4.4 \pm 0.4$
Anteriore reg. marginale parallela dir. fibre	$5.6 \pm 0.5$	$6.5 \pm 0.8$
Posteriore parallela direzione fibre	$4.1 \pm 0.5$	$3.7 \pm 0.5$
Anteriore perpendicolare direzione fibre	$2.1 \pm 0.2$	$1.6 \pm 0.1$
Posteriore perpendicolare direzione fibre	$2.7 \pm 0.3$	$1.5 \pm 0.2$
<b>Moduli Post- Transizione(<math>\text{g/mm}^2</math>)</b>		
Anteriore reg. centrale parallela dir. fibre	$758.7 \pm 100.9$	$597.6 \pm 68.4$
Anteriore reg. marginale parallela dir. fibre	$512.5 \pm 47.5$	$464.4 \pm 75.4$
Posteriore parallela direzione fibre	$212.8 \pm 19.5$	$158.3 \pm 17.1$
Anteriore perpendicolare direzione fibre	$202.9 \pm 6.84$	$155.7 \pm 18.7$
Posteriore perpendicolare direzione fibre	$192.4 \pm 19.8$	$119.0 \pm 10.8$

I risultati ottenuti a diverse velocità di deformazione evidenziano come gli aspetti viscosi della risposta meccanica dei lembi siano trascurabili, con una bassa dissipazione energetica ed un comportamento meccanico di tipo elastico.

Anche May Newman e Yin<sup>[16]</sup> hanno sottoposto campioni di valvole porcine a test di sollecitazione biassiale con diverse velocità di deformazione (da 4 a 12 %/s).

Tuttavia differenti protocolli di prova sono stati creati per una valutazione più completa delle caratteristiche del materiale nelle diverse direzioni di sollecitazione (Figura 1.11). La prova *equibiaxial* è realizzata con una trazione simmetrica dei lembi nelle due direzioni di carico; la tipologia *2-1 off biaxial* prevede la sollecitazione biassiale del provino, con l'imposizione di una deformazione doppia in una delle due direzioni, rispetto a quella applicata nell'altra. Infine, le prove di *strip biaxial* prevedono la sollecitazione del provino lungo una sola delle due direzioni e l'imposizione di un incastro sull'altra.



**Figura 1.11:** Tre protocolli di prova differenti per ciascun lembo valvolare. Su ognuno sono riportati i risultati in direzione radiale (R) e circonferenziale (C)<sup>[14]</sup>

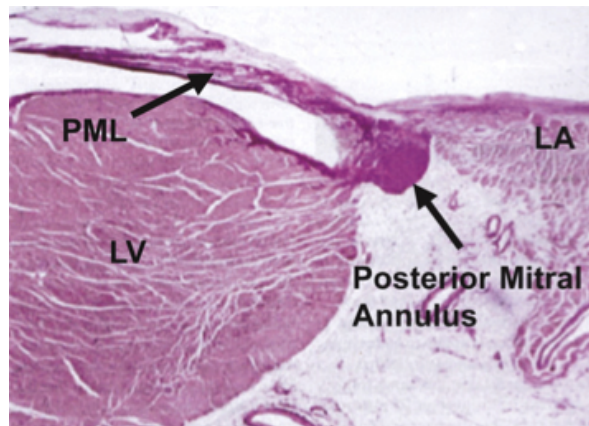
Analogamente all'esperimento di Kunzelman, i risultati riportati rivelano una risposta differente dei lembi in funzione dell'orientazione delle fibre: sono inoltre confermate le differenti rigidzze dei lembi valvolari e l'indipendenza dei risultati dalla velocità di deformazione, con comportamento sforzo-deformazione del tessuto di tipo elastico (Figura 1.11).

## 1.4 L'annulus valvolare

L'annulus mitralico rappresenta la struttura fibrosa presente alla giunzione tra atrio e ventricolo sinistro, dalla quale originano i lembi della valvola mitrale.

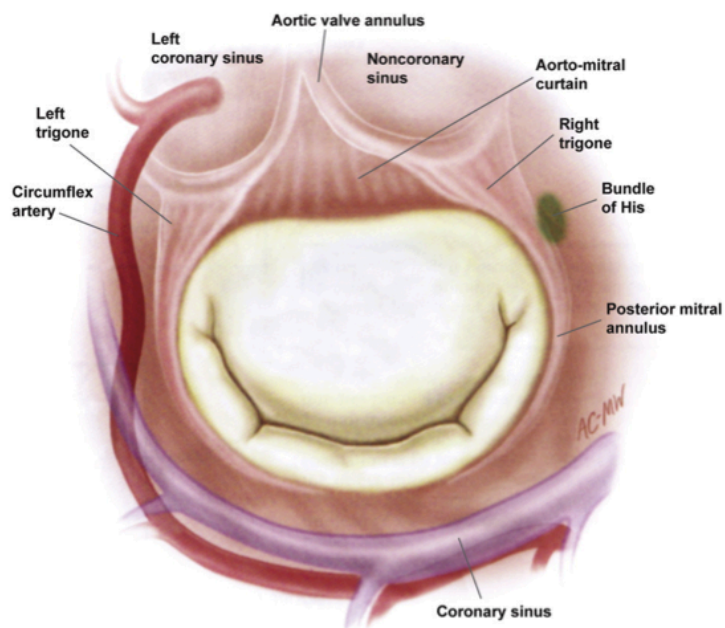
Nell'area di tessuto fibroso presente tra la valvola aortica e la mitrale, il margine distale del miocardio atriale, funge da linea di ancoraggio per il lembo, connesso direttamente ai lembi della valvola aortica (definito perciò lembo aortico). La porzione di annulus

adiacente al lembo posteriore congiunge la muscolatura del miocardio ventricolare sinistro, la parete dell'atrio sinistro e l'inserzione del lembo posteriore (Figura 1.12).



**Figura 1.12:** Sezione istologica che mostra come la parte posteriore dell'annulus sia correlata con la cresta del ventricolo sinistro esternamente (LV), e con l'atrio e il lembo posteriore mitralico internamente<sup>[17]</sup>

L'anello fibroso non è quindi perfettamente definito dal punto di vista anatomico: McAlpine<sup>[18]</sup>, ad esempio, non utilizza il termine annulus ma parla di membrana aortoventricolare che si estende nella regione subvalvolare. Angelini<sup>[19]</sup> registra l'esistenza una notevole variabilità circa l'estensione di tale struttura fibrosa adiacente alla valvola mitrale. Alle due estremità della giunzione aorto-mitralica ci sono i trigoni, espansioni di tessuto fibroso che caratterizzano la parte anteriore della struttura annulare (Figura 1.13).

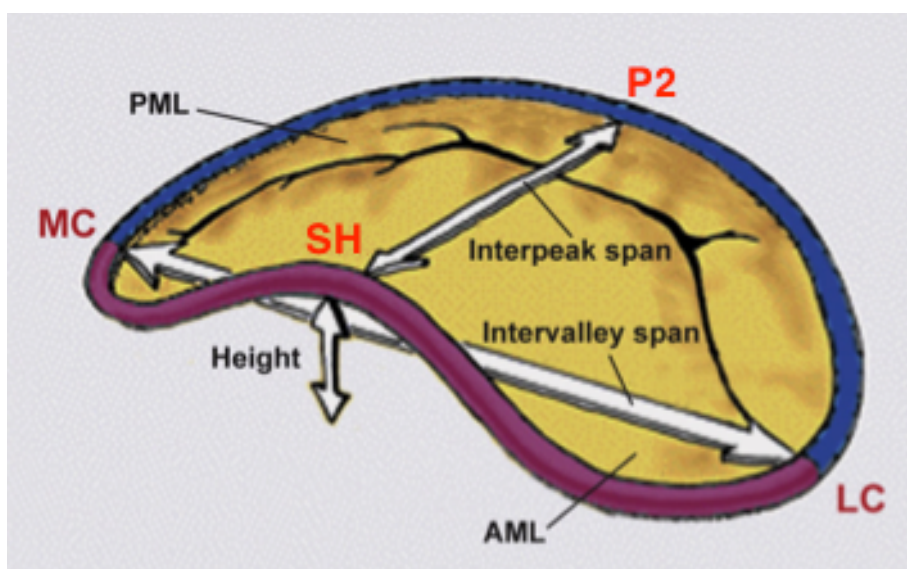


**Figura 1.13:** Figura riassuntiva dei rapporti anatomici dell'annulus mitralico<sup>[20]</sup>

La forma geometrica dell'annulus è approssimabile ad una sella, con i picchi localizzati in corrispondenza del lembo anteriore e posteriore e le valli in corrispondenza delle commissure<sup>[22]</sup>.

Sul picco del lembo anteriore è posizionato il Saddle Horn (SH) (indicato in Figura 1.14), mentre sulla cuspidate centrale del lembo posteriore si identifica il punto P2, che insieme a SH definisce il diametro anteroposteriore dell'annulus.

I punti corrispondenti alle due commissure (indicati con MC e LC in figura 1.14) permettono la distinzione funzionale in annulus anteriore e posteriore, e definiscono il diametro commissurale della struttura.



**Figura 1.14:** Diagramma della struttura annulare e della sua forma a sella. L'annulus anteriore in rosso e il posteriore in blu. LC indica la commisura anterolaterale, MC quella posteromediale<sup>[21]</sup>

### **1.4.1 I movimenti dell'annulus**

I movimenti dell'annulus mitralico sono indotti dalla contrazione e dal seguente rilassamento delle adiacenti porzioni di muscolatura atriale e ventricolare oltre che dal movimento della radice aortica. Sotto l'influenza di queste strutture, l'annulus compie tre tipi di movimento:

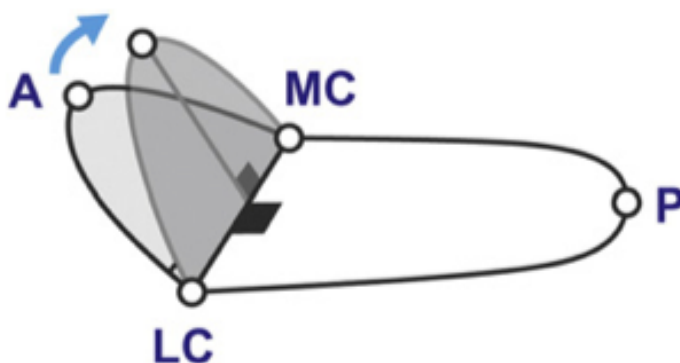
- una traslazione in direzione dell'apice ventricolare;
- una contrazione circonferenziale (tipo sfintere);
- un ripiegamento sul suo asse inter-commissurale.

La traslazione compiuta dall'annulus è strettamente connessa al riempimento e svuotamento del ventricolo.

La contrazione circonferenziale ha luogo durante la fase di sistole, grazie all'accorciamento delle fibre a elica della base ventricolare, contribuendo al corretto meccanismo di sovrapposizione dei lembi in fase di chiusura (coaptazione).

Il piegamento sull'asse intercommissurale avviene anch'esso in fase di sistole, contribuendo all'avvicinamento tra i lembi valvolari e prevenendone la distorsione lungo la linea di congiunzione con l'annulus stesso (Figura 1.15). Tale movimento, insieme a una accentuazione della forma a sella della struttura, attenua l'aumento delle sollecitazioni sui lembi in fase di chiusura, che sopraggiunge a seguito dell'aumento di pressione ventricolare<sup>[22]</sup>.

Tale movimento annulare è attribuibile all'espansione della radice aortica in sistole che piega l'annulus, spingendo posteriormente la porzione di tessuto fibroso aorto-mitralico. Altro meccanismo responsabile del piegamento è la già citata contrazione ventricolare che causa una traslazione in direzione apicale dell'intero annulus, con uno spostamento imposto differente nella porzione anteriore e posteriore dello stesso<sup>[22]</sup>.



**Figura 1.15:** Movimento di piega dell'annulus rispetto all'asse intercommissurale (LC-MC)<sup>[22]</sup>

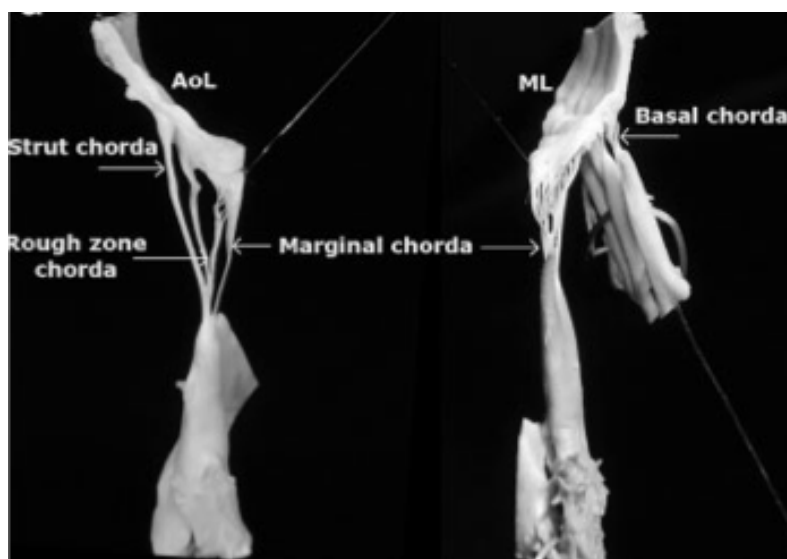
## 1.5 Le Corde Tendinee

Le corde tendinee sono filamenti di tessuto fibroso e cartilagineo e sono connesse ad una estremità con i muscoli papillari presenti sulla parete ventricolare o con la parete stessa del ventricolo sinistro, e al tessuto dei lembi valvolari all'altra. Durante la fase di sistole ventricolare, assolvono la funzione di ancoraggio per lembi valvolari, impedendone l'estroflessione all'interno dell'atrio sinistro per effetto della pressione sistolica agente.

L'organizzazione delle corde tendinee è differente sulle diverse porzioni della valvola mitrale. Una classificazione topologica delle corde tendinee è stata formulata da Lam et al.<sup>[23]</sup> mediante un'analisi *ex vivo* su cuori espantati: si distinguono le corde che si inseriscono sul lembo anteriore (corde anteriori), sul lembo posteriore (corde posteriori) e sulla zona commissurale (corde commissurali).

Le corde anteriori sono suddivisibili in due categorie: i) le corde marginali, che si inseriscono lungo la zona ruvida del lembo e ii) le corde strutturali, con inserzione sulla zona liscia.

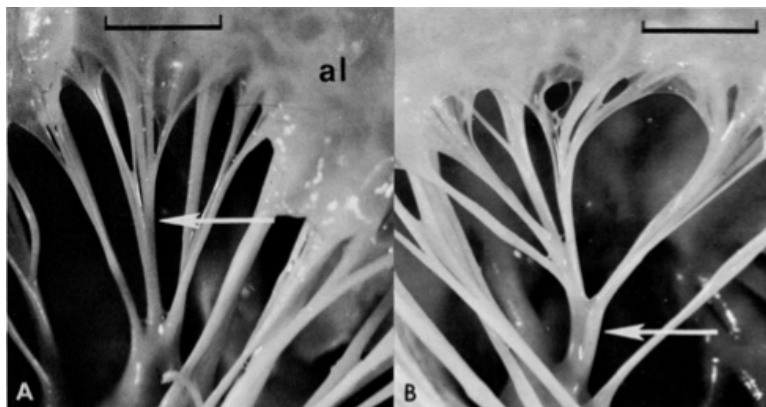
Le corde posteriori si suddividono in tre differenti categorie; i) le corde marginali che si inseriscono lungo il margine libero, nella zona ruvida del lembo; ii) le corde basali, che originano direttamente dalla parete ventricolare e sono connesse ai lembi in prossimità della regione anulare; iii) le corde fessurali che si inseriscono nelle fessure presenti tra gli scallops del lembo posteriore, riconoscibili per la loro struttura ramificata.



**Figura 1.16:** Corde tendinee del lembo anteriore a sinistra e del posteriore a destra<sup>[4]</sup>

Si identificano normalmente due corde commissurali, una nella zona commissurale anterolaterale e l'altra in corrispondenza della commissura posteromediale. Entrambe le corde commissurali originano dal corrispondente muscolo papillare (anterolaterale e posteromediale, rispettivamente) e si ramificano distalmente, in prossimità del margine libero, a ventaglio (come riportato in Figura 1.17).





**Figura 1.17:** Corda commissurale anterolaterale (A) e posteromediale (B), scala indica 5mm

Nello studio di Lam et al.<sup>[23]</sup>, si sono osservate in media 25 corde su ciascuna valvola: 9 sul lembo anteriore, 14 sul posteriore e due commissurali (Tabella 1.3); la distribuzione delle corde risulta inoltre indipendente dal sesso del soggetto.

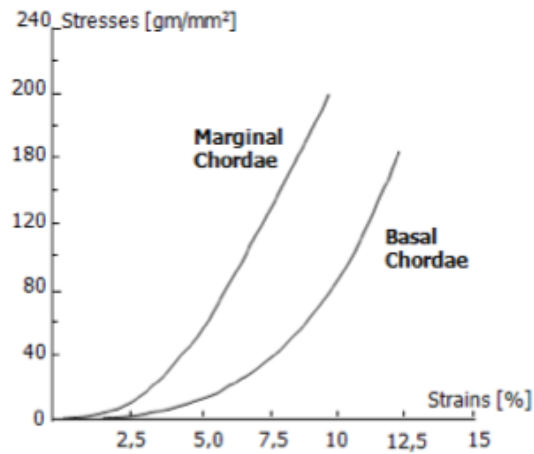
**Tabella 1.3:** Numero corde tendinee in 50 valvole mitrali normali<sup>[23]</sup>

Lembo	Corde	Uomini (27)		Donne (23)	
		Media	Range	Media	Range
<b>Anteriore</b>	Zona scabra	9	5-13	9	7-11
<b>Posteriore</b>	Zona Scabra	10	6-13	10	7-12
	Cleft	2	1-2	2	1-4
	Basale	2	1-3	2	2
<b>Commissure</b>	Zona commissurale	2	1-2	2	2

Analisi istologiche<sup>[24]</sup> hanno dimostrato che il contenuto di fibre di collagene all'interno delle corde tendinee è compreso tra l'85 e l'88% dell'intero volume, superiore al valore presente nei lembi (54-68% del volume). Tali fibre sono inoltre orientate parallelamente alla corda, lungo la direzione di applicazione del carico.

Tali dati spiegano l'elevato modulo elastico sia sensibilmente maggiore di quello del tessuto dei lembi. Il comportamento meccanico delle corde tendinee è simile a quello di altre strutture biologiche a forte composizione di collagene ed è stato analizzato nello studio di Kunzelman e Cochran<sup>[24]</sup>.

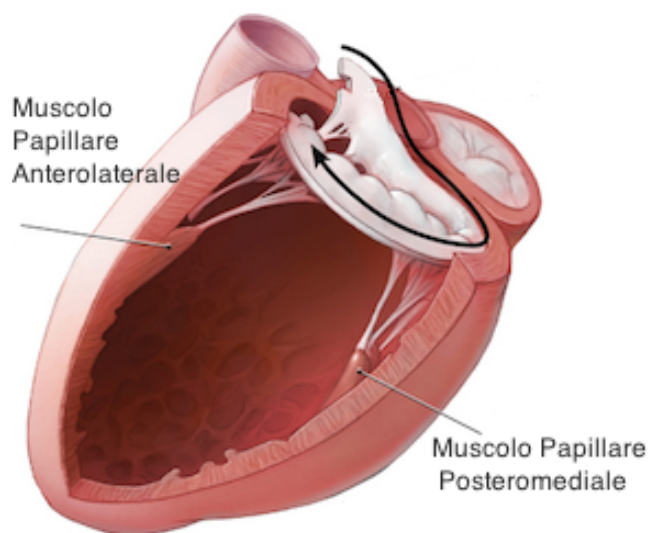
Confrontando le curve sforzo-deformazione delle corde basali e marginali mostrate nello studio di Kunzelman, si può notare come le corde marginali siano più rigide di quelle basali sia nella regione precedente al valore di transizione sia in quella seguente (Figura 1.18).



**Figura 1.18:** Grafico sforzo-deformazione corde marginali e basali<sup>[24]</sup>

## 1.6 I Muscoli Papillari

I muscoli papillari originano direttamente dalla parete del ventricolo sinistro, in posizione medio-apicale, e sono connessi ai lembi valvolari attraverso le corde tendinee che originano principalmente dall'apice di ciascun muscolo.



**Figura 1.19:** Ricostruzione del ventricolo sinistro, con inserzioni dei muscoli papillari<sup>[5]</sup>

Dal punto di vista anatomico, si identificano due muscoli papillari, uno in posizione posteromediale (PPM) e l'altro in posizione anterolaterale (APM), in corrispondenza delle zone commissurali della valvola (Figura 1.19).

Tale distinzione è puramente anatomica in quanto ogni muscolo papillare è suddivisibile in diversi fusi muscolari, vicini tra loro e connessi da tessuto fibroso<sup>[25]</sup>. Nello studio di Rusted et al.<sup>[26]</sup>, la presenza di un singolo fuso muscolare per il papillare anterolaterale è riportata nel 70% dei casi (l'analisi *ex vivo* è stata svolta su 200 cuori sani), mentre il muscolo posteromediale mostra 2/3 fusi principali nel 60% dei soggetti. La contrazione dei muscoli papillari è sincronizzata con quella del miocardio ventricolare: durante la sistole ventricolare, i muscoli papillari si contraggono e le corde tendinee vengono messe in tensione, vincolando i lembi valvolari al di sotto del piano annulare e contribuendo al mantenimento della corretta coaptazione fra le porzioni ruvide dei due lembi. Nella fase di diastole, invece, i muscoli papillari si rilassano e recuperano la loro posizione iniziale per effetto del riempimento e rigonfiamento ventricolare.

## **1.7 Conclusioni**

I lembi della valvola mitrale, in fase di chiusura, si sovrappongono con apposizione delle rispettive zone ruvide. La coaptazione dei lembi mitralici avviene fisiologicamente inferiormente al livello medio dell'annulus: la regione di coaptazione si estende per circa 6-8 mm e la quantificazione di tale superficie ha notevole rilevanza diagnostica<sup>[4]</sup>.

Il sinergico meccanismo di chiusura valvolare coinvolge diversi processi: i) la riduzione annulare (meccanismo sfinterico); ii) l'apposizione del lembo murale (posteriore) su quello aortico (anteriore) per effetto del gradiente di pressione trans-valvolare tra il ventricolo e l'atrio sinistro; iii) la contrazione ventricolare. Le corde tendinee ed i muscoli papillari contribuiscono infine al mantenimento della corretta posizione dei lembi.

Nel presente capitolo si è dunque evidenziata la forte connessione esistente tra queste strutture anatomiche: alterazioni morfologiche o strutturali di una delle componenti può compromettere il corretto funzionamento dell'intero apparato mitralico.

## Capitolo 2

# MITRACLIP, INTRODUZIONE ALLA PROBLEMATICATA

*Il presente capitolo analizza sinteticamente la fisiopatologia della valvola mitrale. In seguito viene descritto il dispositivo MitraClip e la tecnica chirurgica di impianto, facendo inoltre cenno agli strumenti diagnostici utilizzati in fase di impianto. Infine si riportano i risultati di alcuni trials clinici svolti sulla tecnica MitraClip al fine di valutarne l'applicabilità e l'efficacia clinica.*

## 2.1 La triade patofisiologica della valvola Mitrale

Il rigurgito mitralico (RM) è la più diffusa disfunzione valvolare negli Stati Uniti e la seconda per necessità di intervento chirurgico in Europa<sup>[27]</sup>. Esso è definito come il flusso retrogrado di sangue, in fase di sistole, dal ventricolo sinistro all'interno dell'atrio sinistro.

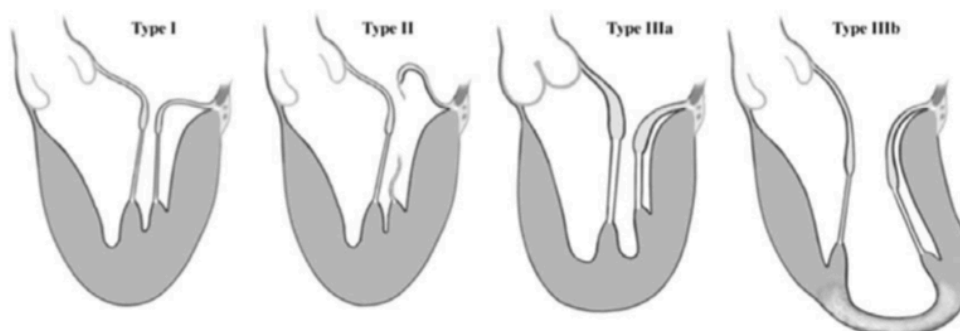
In generale tutte le lesioni che provocano un'incontinenza valvolare, ostacolano il normale meccanismo di coaptazione dei lembi valvolari in fase sistolica.

Carpentier<sup>[28]</sup> introduce il concetto di triade patofisiologica, distinguendo l'eziologia della malattia (la causa), dalla lesione valvolare (il risultato della malattia) e dalla disfunzione dei lembi valvolari (causata dalla lesione).

Le cause di rigurgito mitralico sono generalmente classificate come ischemiche, nelle quali il rigurgito è susseguente a una malattia coronarica, e non ischemiche (tutte le altre); la classificazione riguardante le disfunzioni, distingue essenzialmente fra rigurgito funzionale (valvola strutturalmente normale e rigurgito causato da rimodellamento del ventricolo) e organico (causato da un difetto di uno dei componenti del complesso valvolare).

La classificazione di Carpentier<sup>[28]</sup> per il rigurgito mitralico, considera il movimento di apertura e chiusura dei lembi rispetto al piano annulare come parametro distintivo del meccanismo di disfunzione (come riportato in Figura 2.1):

- Tipo I: movimento valvolare normale (annulus dilatato, leaflet danneggiato);
- Tipo II: movimento eccessivo dei lembi (prolasso dei lembi);
- Tipo IIIa: ridotto movimento dei lembi in fase diastolica (malattie reumatiche);
- Tipo IIIb: movimento ridotto: riduzione in fase sistolica (patologie funzionali).

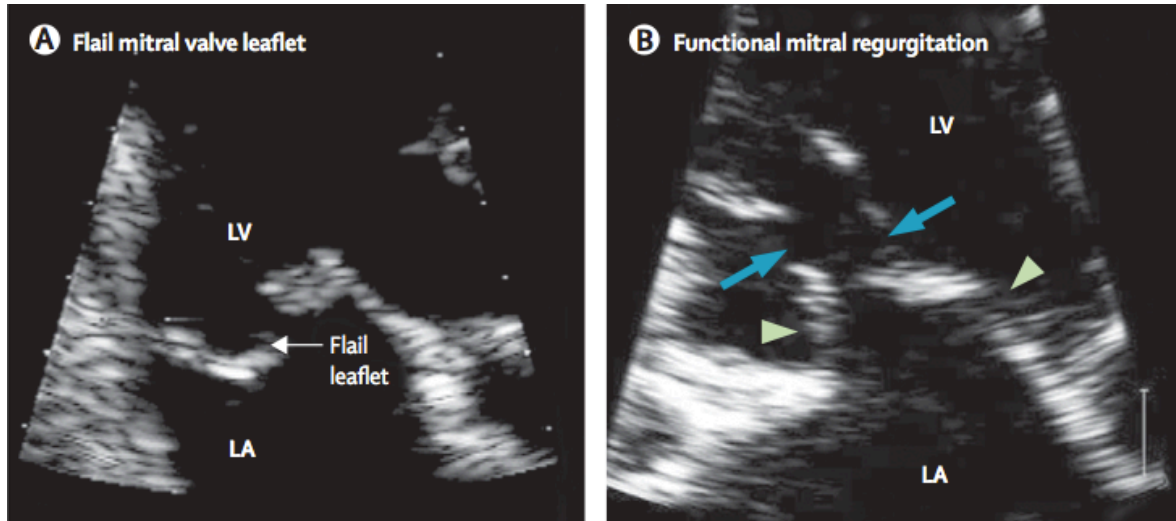


**Figura 2.1:** Classificazione di Carpentier<sup>[28]</sup>

La disfunzione di Tipo II è la più comune tra le patologie degenerative della valvola mitrale: essa è comunemente indicata come prolasso dei lembi, nel quale il margine libero

di uno o entrambi i lembi compie un movimento eccessivo rispetto al piano annulare, oltrepassando il punto di normale coaptazione dei lembi, all'interno dell'atrio sinistro (per un valore maggiore di 2 mm al di sopra del piano annulare<sup>[29]</sup>).

Il prolasso può essere moderato, nel quale le punte dei foglietti rimangono nel ventricolo sinistro, o severo, la situazione nella quale questi si “rovesciano” (flail dei lembi) (Figura 2.2A), orientando i loro margini nell'atrio sinistro<sup>[30]</sup>.



**Figura 2.2:** A) Un esempio di flail del lembo posteriore con la punta del leaflet in atrio sinistro. B) Un esempio di rigurgito mitralico funzionale. Frece azzurre indicano le corde che esercitano una trazione anormale sui leaflet (frece verdi), che giacciono in ventricolo sinistro creando un'area di tenting al di sopra dell'annulus<sup>[30]</sup>

Il prolasso valvolare è generalmente causato da rottura o elongazione delle corde tendinee mentre la dilatazione dell'annulus è spesso una complicazione associata.

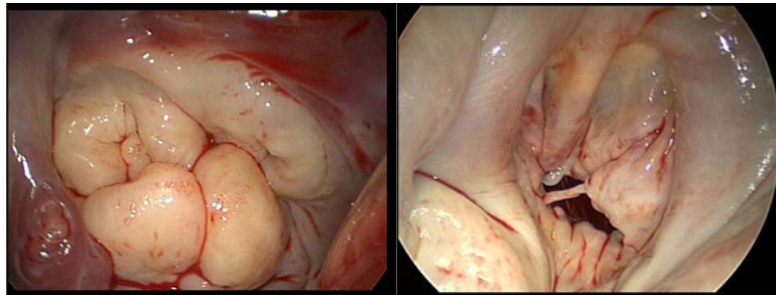
Le principali cause di rigurgito mitralico nei paesi occidentali sono degenerative (malattia primaria mixomatosa, flail primario dei leaflet, calcificazione anulare) e rappresentano il 60-70% dei casi; seguono l'insufficienza mitralica ischemica (20%), l'endocardite (2-5%), cause di origine reumatica (2-5%), ed altre cause meno frequenti (cardiomiopatie, malattie infiammatorie, farmaco-indotte, traumatiche o congenite)<sup>[31-32]</sup>.

Tra le patologie degenerative, causa di rigurgito mitralico, le più frequenti sono la malattia di Barlow (BD) e la deficienza fibroelastica (FED). La malattia di Barlow è la condizione più comune e colpisce fino al 3% della popolazione, mentre la deficienza fibroelastica si osserva sempre più di frequente con l'aumento dell'età della popolazione.

La malattia di Barlow si verifica in pazienti giovani, con una lunga storia di soffio sistolico e in essa le corde sono ispessite e allungate, o rotte; i muscoli papillari sono talvolta allungati, l'annulus dilatato e calcifico. Dal punto di vista istologico, nei pazienti affetti

dalla malattia di Barrow, la normale architettura a tre strati del tessuto dei lembi risulta alterata. La maggior parte delle valvole mixomatose evidenzia spesso un prollasso su più di un segmento della valvola: il prollasso bileaflet (di entrambi i lembi), è presente in circa il 30% dei pazienti(Figura2.3A).

La deficienza fibroelastica (FED) è comune nei pazienti anziani, oltre i 65 anni: le valvole non presentano generalmente tessuto in eccesso e la maggior parte dei pazienti evidenzia un prollasso isolato di P2 (Figura2.3B).



**Figura 2.3:** A)Valvola affetta da malattia di Barlow; B) Valvola affetta da FED<sup>[33]</sup>

La malattia di Marfan con insufficienza mitralica è caratterizzata da eccesso di tessuto nei lembi, ispessiti e dilatati, ed annulus dilatato (raramente calcifico)<sup>[34]</sup>.

Le forme di rigurgito a eziologia ischemica derivano raramente da un meccanismo organico e sono in pochi casi acute: il rimodellamento del ventricolo ischemico provoca uno spostamento dei muscoli papillari in direzione apicale che, associato alla scarsa estensibilità delle corde, genera una trazione anomala sui lembi. Questo fenomeno di *tenting* determina la perdita di coaptazione dei lembi e incontinenza valvolare (visibile in Figura 2.2B). Tale tipologia di disfunzione valvolare mitralica rientra dunque nella categoria di Carpentier IIIb.

L'entità del rigurgito mitralico è stata standardizzata in classi funzionali dall'American Society of Echocardiography<sup>[35]</sup>(Tabella 2-1).

**Tabella 2.1:** Categorie di Rigurgito Mitralico dell'American Society of Echocardiography<sup>[35]</sup>

	Mite 1+	Moderato 2+	Da moderato a severo 3+	Severo 4+
<b>Flusso Color Doppler</b>	Piccolo Centrale $\leq 4\text{cm}^2$	Moderato Centrale $4-6\text{cm}^2$	Grande Centrale $6-8\text{cm}^2$	Grande Centrale $\geq 8\text{cm}^2$
<b>Volume di rigurgito (ml/battito)</b>	$<30$	$30-44$	$45-59$	$\geq 60$
<b>Frazione di rigurgito(%)</b>	$<30$	$30-39$	$40-49$	$\geq 50$

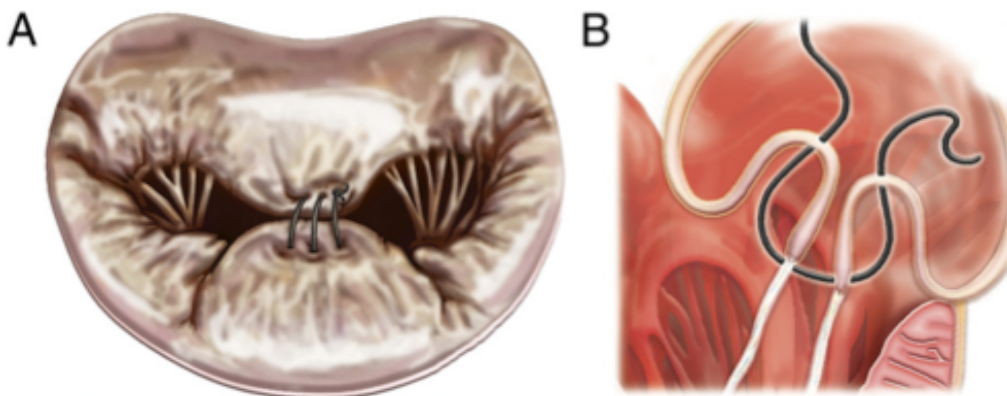
## 2.2 La tecnica MitraClip

Numerosi pazienti con rigurgito mitralico non possono essere sottoposti a un intervento chirurgico a causa dell'elevato rischio operatorio associato. Questi pazienti presentano un ampio spettro di patologie della valvola mitrale e possono avere funzione ventricolare sinistra gravemente ridotta. In risposta a questa problematica è attualmente disponibile una tecnica riparativa per via percutanea della valvola mitrale, la tecnica MitraClip. Questa è stata sviluppata da Evalve®, azienda in seguito acquisita da Abbot Vascular®, e consiste in un dispositivo progettato per creare una valvola a doppio orifizio utilizzando un approccio di impianto percutaneo tramite catetere, coadiuvato da dispositivi di imaging.

La procedura d'impianto della MitraClip è oggi largamente utilizzata all'interno della pratica cardiocirurgica<sup>[37]</sup>; essa è tuttavia il risultato di un complesso processo evolutivo al quale si è assistito durante gli ultimi 30 anni ed al quale hanno contribuito le notevoli innovazioni tecnologiche che hanno visto la luce in questi anni.

### 2.2.1 Origini ed evoluzione: dalla tecnica Edge-to-Edge alla MitraClip

Predecessore fondamentale della riparazione percutanea MitraClip è senza dubbio la tecnica *Edge to Edge* sviluppata da Alfieri<sup>[38]</sup>. Tale tecnica chirurgica consiste nella sutura del margine libero dei lembi in corrispondenza del sito di rigurgito, creando una valvola con 2 orifizi disponibili al passaggio del flusso sanguigno(motivo per il quale è anche stata denominata tecnica "doppio orifizio ") (Figura2.4).



**Figura 2.4:** Tecnica Edge to Edge: A) riparazione con sutura A2-P2. B) sutura dei margini liberi dei leaflet<sup>[39]</sup>



Nonostante l'importante alterazione fluidodinamica introdotta, la tecnica si dimostrò sicura, efficace e con effetto riparativo durevole nel tempo, riscontrando un buon tasso di utilizzo nel trattamento delle disfunzioni valvolari mitraliche<sup>[39]</sup>.

Successivamente, come riportato in alcuni studi<sup>[40]</sup>, fu esplorata la possibilità di ottenere una riparazione di tipo edge to edge a cuore battente ed in modo mini-invasivo.

In un articolo del 2002 Alfieri et al.<sup>[41]</sup> illustrano la sperimentazione di un dispositivo dotato di porte di aspirazione in punta, in grado di catturare i lembi sotto guida ecocardiografica e successivamente unirli tramite due suture singole poi legate con un nodo di spinta per ottenere il doppio orifizio. In contemporanea, un approccio percutaneo con caratteristiche simili era stato sviluppato da Mobius (Edwards Lifesciences, Irvine, California). La procedura prevedeva l'applicazione di una sutura progressiva dei leaflet sotto guida eco, e la successiva stabilizzazione di questa con una clip in Nitinol per creare il doppio orifizio. Il programma fu interrotto a causa di risultati di limitata efficacia e durata: nell'impianto del dispositivo Mobius si verificarono difficoltà di orientamento a causa della sua scarsa ecogenicità (capacità di rimandare segnali eco scarsa) e si riscontrarono anche limiti di durata imputabili ad una scarsa tenuta dei tessuti da parte delle suture.

Nel 2003 si giunse a una prima sperimentazione del dispositivo MitraClip su valvola porcina, in un lavoro sperimentale di St. Goar et al.<sup>[42]</sup> e Fann et al.<sup>[43]</sup> indagarono invece il processo di guarigione negli animali cronici trattati con MitraClip: la clip mostrò una buona integrazione con i lembi della valvola senza crescita significativa di tessuto oltre i lati della stessa o evidenza di necrosi tissutale tra le braccia del dispositivo.

L'operazione di primo impianto sull'uomo risale sempre al 2003, e fu compiuta dal Dottor Jose Condado in collaborazione con un team Evalve® a Caracas, in Venezuela, su una paziente di 48 anni, affetta da flail di entrambi i lembi e severo e sintomatico rigurgito mitralico<sup>[44]</sup>.

La procedura fu completata senza insorgenza di complicazioni, e la clip fu collocata correttamente, ottenendo una riduzione sensibile del difetto di incontinenza valvolare.

A due anni dall'intervento, la paziente mostrava un rigurgito residuo lieve, analogo al valore post intervento e un buon rimodellamento cardiaco inverso<sup>[45]</sup>.

### 2.2.2 Il dispositivo MitraClip

Il sistema MitraClip consiste di due parti principali:

- il sistema di rilascio della Clip;
- il catetere di guida orientabile.

Il sistema di rilascio è a sua volta divisibile in tre componenti principali: il catetere di rilascio, il manicotto orientabile e il dispositivo MitraClip (Figura 2.5).

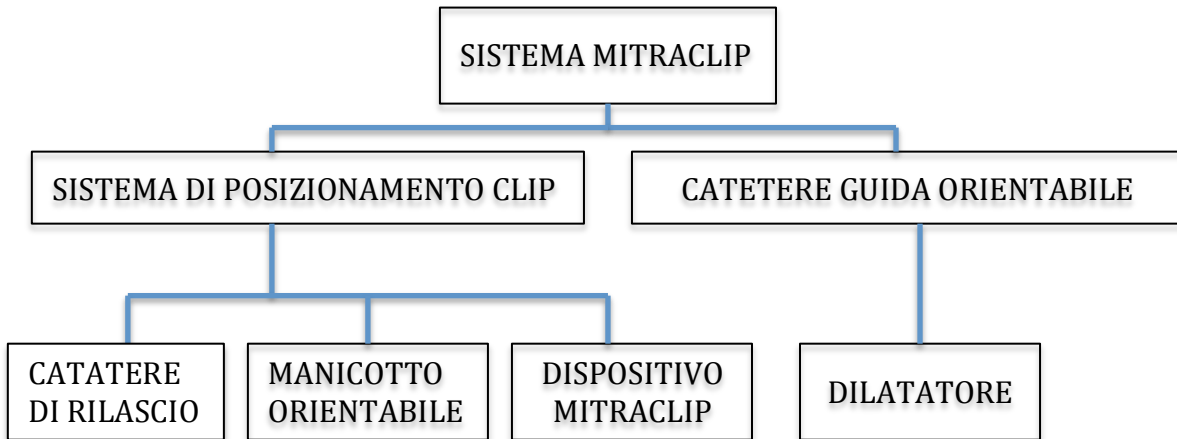


Figura 2.5: Il sistema MitraClip: schema componenti<sup>[46]</sup>

Il *catetere guida orientabile* è utilizzato per introdurre il *sistema di rilascio della Clip* nella parte sinistra del cuore, attraverso il setto interatriale. Esso è inoltre preposto al posizionamento del *sistema di rilascio* e all'orientamento di quest'ultimo al di sopra del piano annulare della valvola mitrale. Il *dilatatore* (dilator) è viceversa utilizzato per l'introduzione del *catetere guida* nella vena femorale e quindi nell'atrio destro.

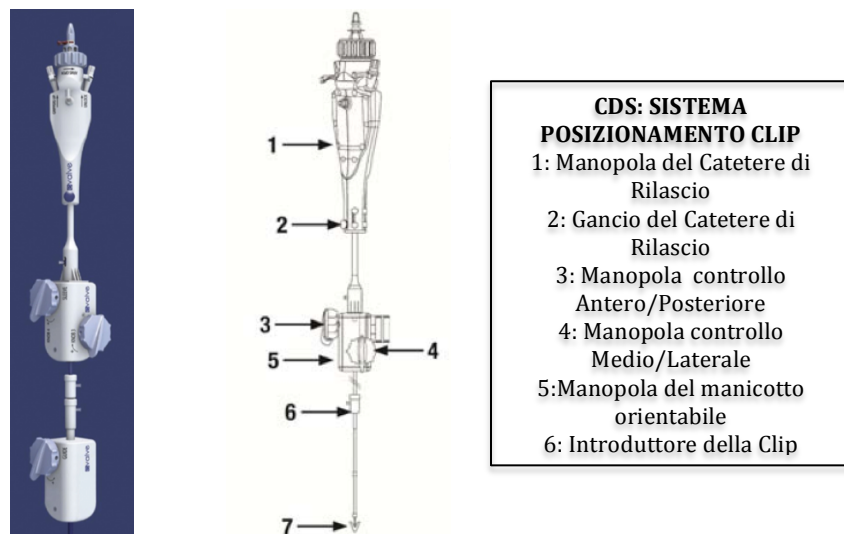
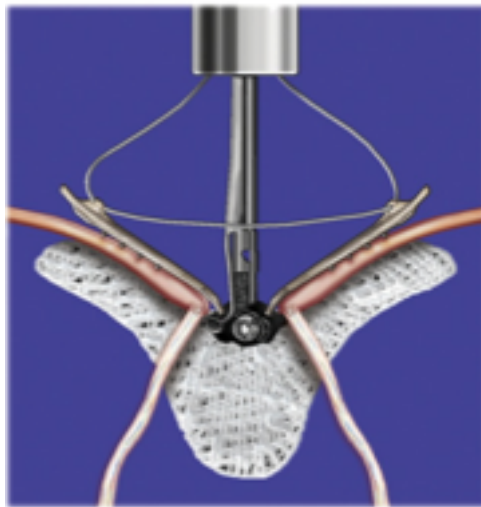


Figura 2.6: Rappresentazione e immagine del sistema di posizionamento della MitraClip<sup>[46]</sup>

Le dimensioni caratteristiche del catetere di guida sono di 24 Fr a livello dell'inguine e 22Fr al setto atriale. Il sistema di rilascio della clip è dotato di un sistema di manipolazione fine, che permette di imporre al catetere micromovimenti precisi in 4 direzioni<sup>[46]</sup>.

Le superfici esterne del catetere di posizionamento e del catetere guida sono caratterizzate da un rivestimento idrofilo.

Il dispositivo MitraClip impiantabile consiste di una clip meccanica. Tale Clip cattura e avvicina i lembi della valvola mitrale, permettendo la coaptazione di una porzione di ciascuno di essi durante l'intero ciclo cardiaco, ed è impiantato senza la necessità di eseguire un bypass cardiopolmonare.

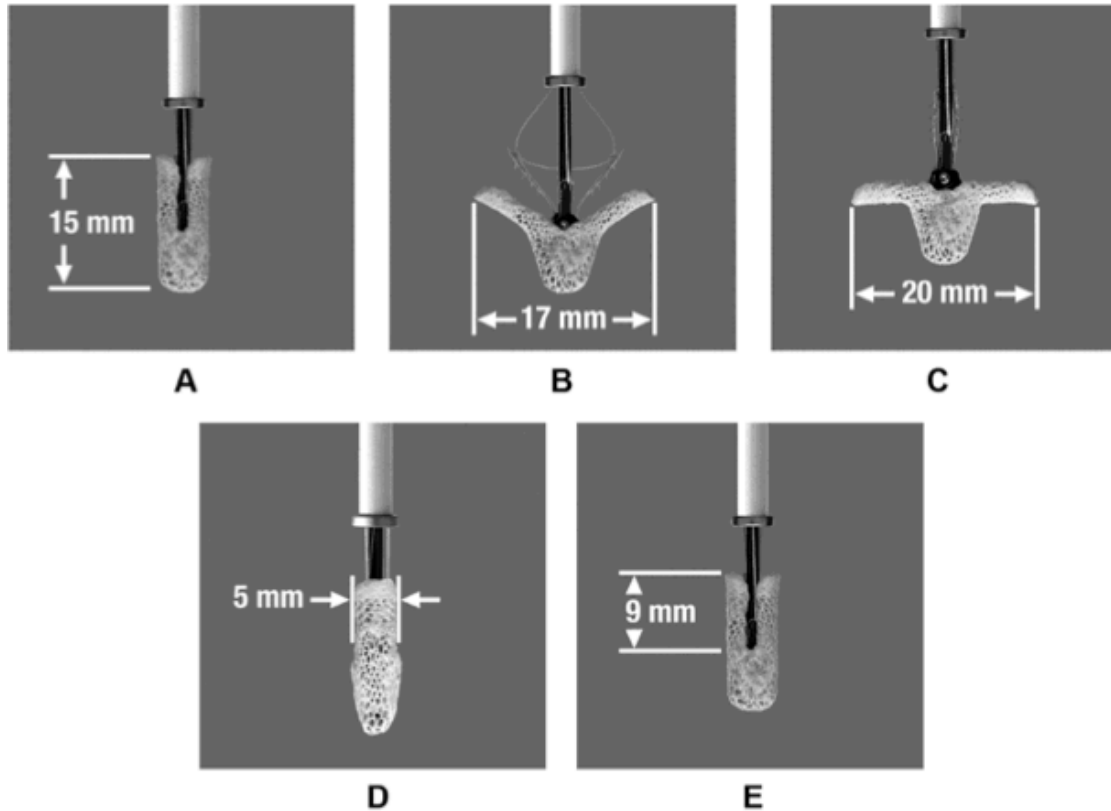


**Figura 2.7:** Vista frontale del dispositivo MitraClip: fase di inserimento dei lembi tra le braccia della Clip e i fili corrugati pinzanti (grippers)

La Clip è realizzata con leghe metalliche (cromo-cobalto) e ricoperta in poliestere. Si compone di 2 braccia e 2 fili corrugati (detti *grippers*), localizzati in posizione adiacente a ciascun braccio per fissare i lembi ed esercitare un vincolo di afferraggio su entrambi nella fase precedente alla chiusura completa del dispositivo, ben visibili in Figura2.7.

Il vincolo di afferraggio sui lembi valvolari viene esercitato, in fase di impianto, tramite una struttura a pantografo che permette di modulare la posizione dei due *grippers*, ancorando i lembi solo quando essi risultano posizionati correttamente nell'intercapedine tra il braccio della clip e il gripper stesso.

Le braccia del dispositivo possono essere regolate in diverse posizioni, a partire da una configurazione di totale apertura (Figura 2.8C), sino alla posizione di chiusura con sovrapposizione delle braccia della clip a meno di una intercapedine dedicata al tessuto valvolare (Figura 2.8A).



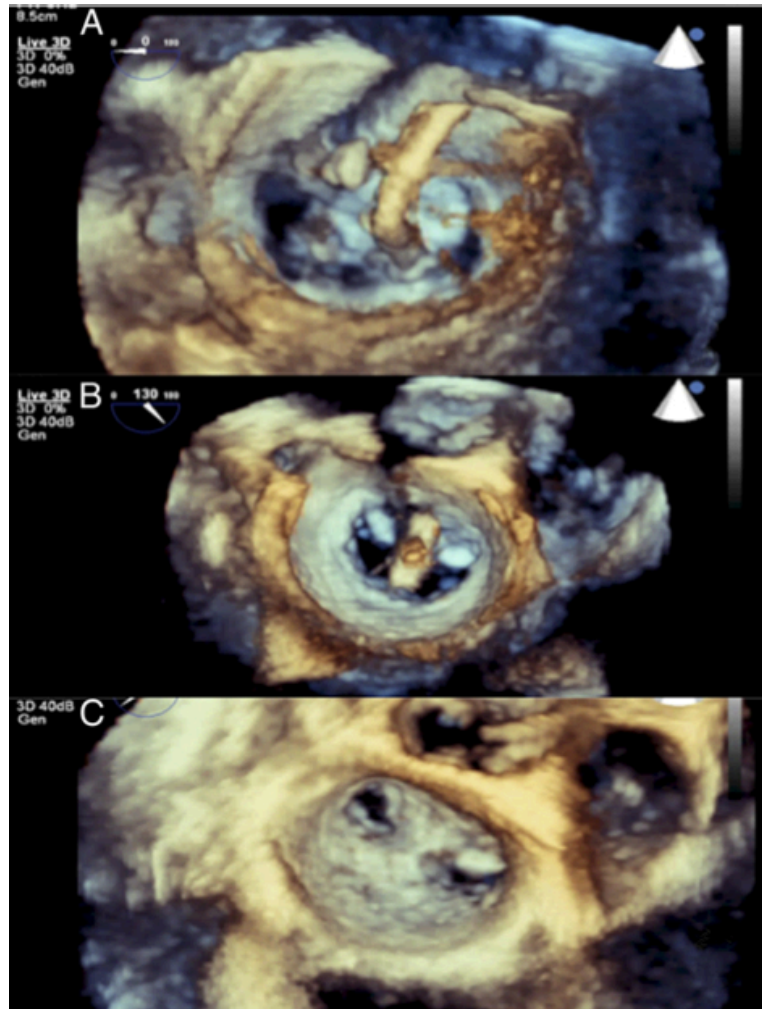
**Figura 2.8:** Dispositivo MitraClip: A) Lunghezza Clip chiusa; B) Larghezza di cattura a 120° di apertura; C) Larghezza clip a 180° di apertura; D) Larghezza braccia; E) Lunghezza braccia.

Queste posizioni sono rese disponibili all'operatore per consentire la cattura e il riavvicinamento dei lembi mitralici tramite la fine modulazione dei movimenti della Clip. Il dispositivo MitraClip può essere infatti bloccato, sbloccato e ripetutamente aperto e chiuso; le pinze possono essere inoltre alzate o abbassate per consentire all'operatore il riposizionamento del dispositivo, nel caso il riscontro tramite imaging disponibile in tempo reale risultasse insoddisfacente.

### **2.2.3 La procedura di impianto**

L'impianto delle Clip richiede una sequenza di passaggi standardizzati secondo quanto riportato nello studio EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study<sup>[47]</sup>). La procedura viene eseguita in anestesia generale ed è guidata nelle diverse fasi da ecocardiografia transesofagea 3D (TEE), fluoroscopia ed Eco Color Doppler.

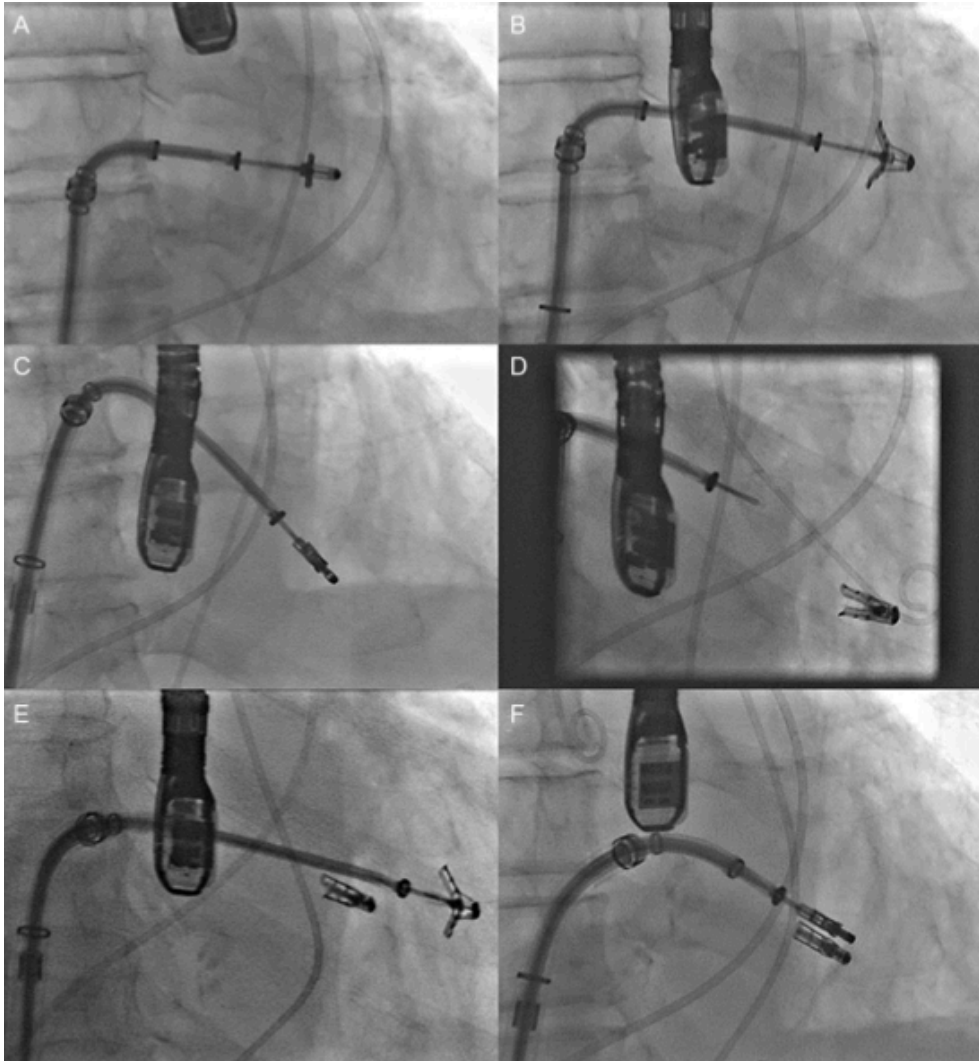
L'ecocardiografia 3D in real time, fornisce immagini intuitive del sito operatorio grazie alla tridimensionalità e permette un'agevole localizzazione del catetere all'interno dell'atrio sinistro (Figura 2.9A).



**Figura 2.9:** Immagini ecocardiografiche 3D, in tre fasi dell'impianto della Clip: A) Posizionamento in Atrio sinistro; B) Braccia della Clip aperte in direzione ortogonale alla linea di coaptazione; C) Doppio orifizio post impianto

Questa tecnica di recente sviluppo utilizza un trasduttore ad ultrasuoni capace di acquisire l'immagine contenuta in un volume piramidale. La visualizzazione simultanea di più immagini tomografiche consente l'esame di qualsiasi struttura contenuta all'interno dell'immagine volumetrica, che può essere mappata grazie all'utilizzo di potenti software computazionali<sup>[48]</sup>.

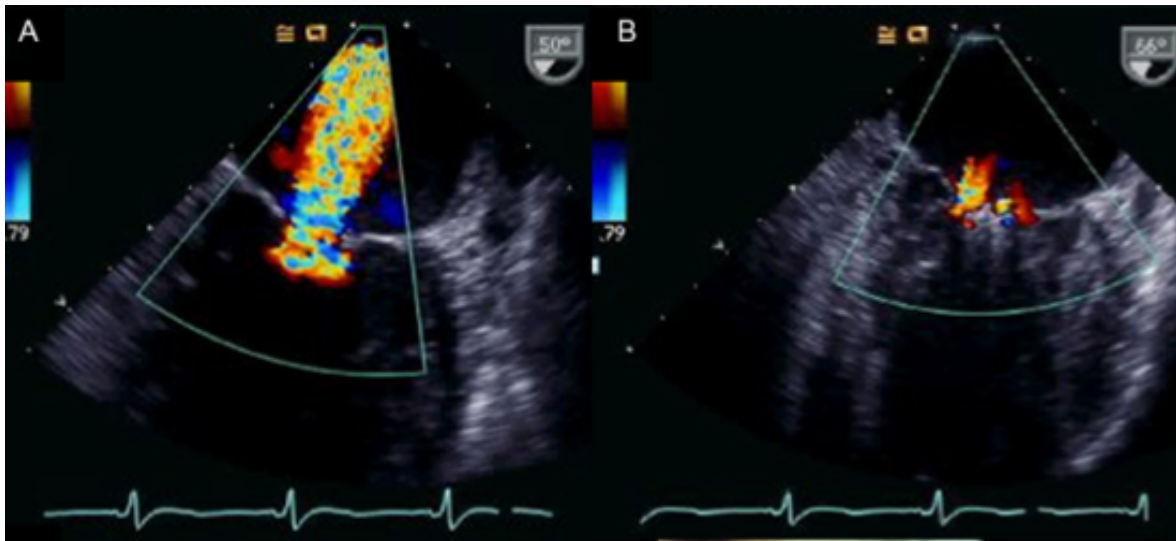
Altrettanto importante è il ruolo rivestito dalla guida fluoroscopica a raggi X, poiché permette di osservare immagini chiare della clip durante alcune fasi dell'impianto<sup>[49]</sup>.



**Figura 2.10:** Procedura impianto doppia Clip, immagini fluoroscopiche: A) ingresso in Atrio Sinistro; B) Disposizione clip ortogonalmente piano commissurale; C) Posizionamento Clip 1; D) Rilascio Clip 1; E) Posizionamento Clip 2; F) Chiusura Clip 2

Il sistema di rilascio della clip viene quindi fatto avanzare all'interno dell'atrio sinistro, e a questo punto si compie un primo posizionamento del dispositivo, utilizzando come parametro di guida il getto di rigurgito (osservato in tempo reale tramite Eco Color Doppler, Figura 2.11), che riveste in questa fase un ruolo chiave per l'individuazione della posizione dell'orifizio di rigurgito.

Anche l'Eco Color Doppler è una tecnica diagnostica basata sull'utilizzo di ultrasuoni; sull'immagine bidimensionale ricostruita, sono evidenziati tramite l'utilizzo di software specifici, i flussi sanguigni rilevati<sup>[50]</sup>.



**Figura 2.11:** Immagini Eco Doppler: A) Rigurgito pre impianto Clip; B) Rigurgito post riparazione<sup>[51]</sup>

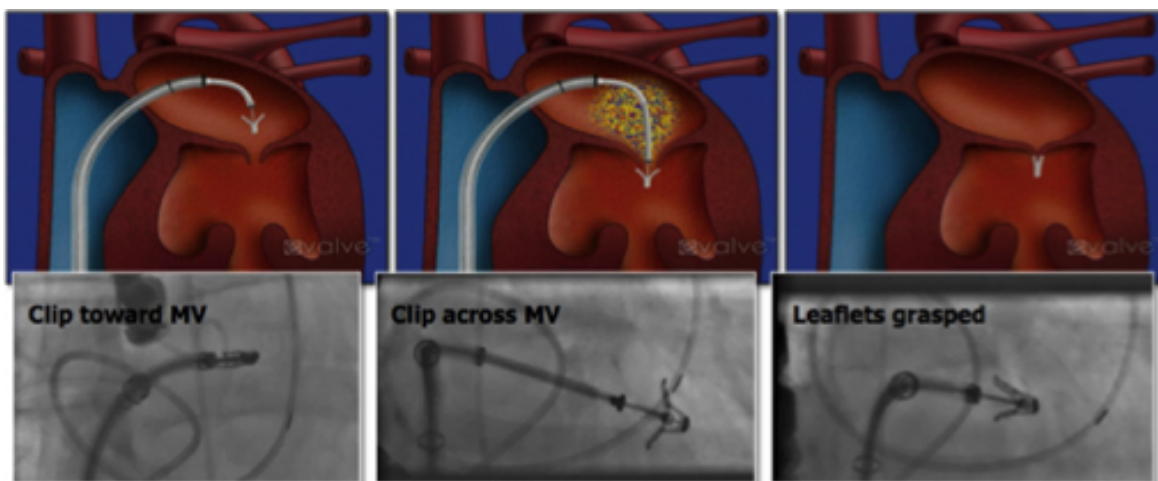
Le braccia della clip vengono aperte a 180° ed orientate perpendicolarmente alla linea di coaptazione dei lembi (Fig 2.12A), in modo da garantire un impianto simmetrico del dispositivo, che risulta imprescindibile per una riparazione efficace e duratura.

Nello step successivo la clip viene inserita, parzialmente chiusa (configurazione a V), nel ventricolo sinistro al di sotto della linea di coaptazione. I leaflet valvolari sono quindi afferrati durante la fase di lenta risalita della clip verso l'atrio sinistro, e la clip viene chiusa parzialmente (a circa 60°), per consentire la valutazione del corretto inserimento dei lembi tra il braccio della clip e il gripper (Figura 2.12B).

Se la posizione dei lembi valvolari risulta soddisfacente, la clip viene definitivamente chiusa e si procede ad una successiva fase di valutazione del processo riparativo effettuato, tramite una nuova osservazione del rigurgito dopo il crimpaggio dei lembi (Figura 2.11B valutazione tramite Eco Color Doppler e 2.12C immagine fluoroscopica dello step di impianto).

Se il risultato ottenuto è ritenuto insoddisfacente, la clip può essere riaperta, rilasciando i lembi, e riposizionata. Nel caso si consideri ottimale il posizionamento della clip ma inefficace per la riparazione del difetto valvolare, una seconda clip può essere impiantata.

Al termine della procedura il catetere di guida viene rimosso e l'accesso femorale chiuso e il paziente è svezzato dalla anestesia generale.



**Figura 2.12:** Step impianto MitraClip e corrispondenti immagini fluoroscopiche: A) Ingresso in AS, B) Posizionamento in VS, braccia clip ortogonali lembi, C) afferraggio leaflet

## 2.3 La selezione dei pazienti

Dopo il buon esito del primo impianto sull'uomo, l'interesse attorno al dispositivo MitraClip è progressivamente cresciuto.

Nel 2004 è iniziato un trial clinico per provare la sicurezza ed efficacia della tecnica su un campione statisticamente significativo di soggetti, tramite lo studio EVEREST<sup>[47]</sup>.

Tra gli obiettivi dello studio rientrava anche quello di dirimere alcuni dubbi, sorti nel periodo successivo alla prima attuazione della clip, circa la categoria di pazienti per i quali la riparazione tramite MitraClip potesse risultare vantaggiosa rispetto a un approccio chirurgico. Attraverso l'esecuzione della riparazione su campioni di pazienti affetti da differenti tipologie di disturbo valvolare, sono ottenute indicazioni utili nella selezione della tipologia dei difetti più efficacemente trattabili con la MitraClip.

### 2.3.1 I criteri EVEREST

Lo studio EVEREST I fu la fase iniziale di un trial volto a dimostrare la sicurezza e affidabilità della procedura MitraClip.

Questo trial coinvolse 107 pazienti che presentavano un rigurgito mitralico moderato (3+) o severo(4+) in base alla classificazione dell'American Society for Echocardiography<sup>[35-37]</sup>.

Il 79% dei pazienti inclusi nello studio presentava un rigurgito mitralico di origine



degenerativa o mista degenerativa-funzionale, mentre il 21% un rigurgito funzionale. I criteri di inclusione ed esclusione dallo studio sono riportati in Tabella 2.2.

**Tabella 2.2:** Criteri di inclusione studio EVEREST<sup>[47]</sup>

---

**CRITERI DI ESCLUSIONE/INCLUSIONE STUDIO EVEREST**

---

**Criteri di Inclusione**

- Candidato per riparazione chirurgica o sostituzione valvolare.
- Rigurgito Mitralico (MR) severo(4+) o moderato-severo(3+), paziente sintomatico con frazione residua di eiezione ventricolare LVEF>25% e diametro del ventricolo sinistro in fase di sistole LVSD≥55mm, o asintomatico con uno dei seguenti criteri:
  - LVEF tra 25% e 60%;
  - LVSD tra 40mm e 55mm;
  - Recente episodio di fibrillazione atriale;
  - Ipertensione polmonare, definita come pressione sistolica nell'arteria polmonare >50mmHg a riposo o >60mmHg in esercizio.

**Criteri di Esclusione**

- Recente infarto del miocardio;
  - Paziente sottoposto a procedura invasiva qualsiasi negli ultimi 30 gg;
  - Area della valvola Mitrale <4cm<sup>2</sup>;
  - Insufficienza renale, endocardite o malattia reumatica;
  - Precedente chirurgia mediastinale(nei primi 27 pazienti).
- 

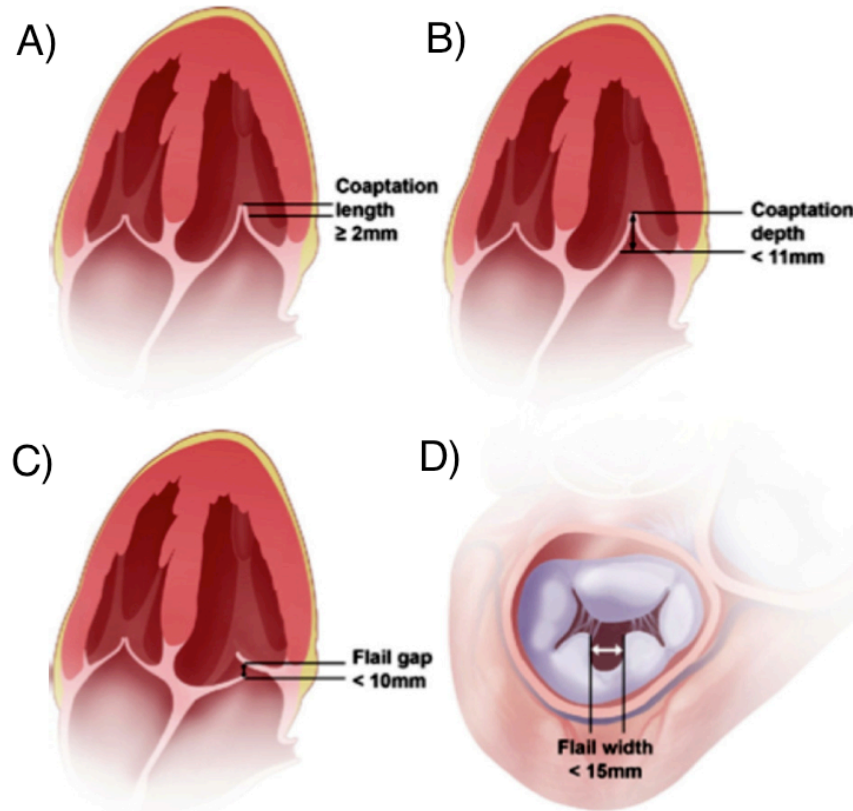
Nello studio EVEREST I vennero inoltre formulati criteri sintetici di compatibilità anatomica per l'impianto di MitraClip, come riportato in Figura 2.13.

Innanzitutto si limitava l'applicazione della riparazione tramite dispositivo MitraClip ai pazienti affetti da un'insufficienza valvolare localizzata sui segmenti A2 e P2, originata quindi in posizione centrale dell'orifizio valvolare.

Ulteriore condizione anatomica riguardava la lunghezza del segmento di coaptazione dei lembi, che deve essere maggiore di 2mm e deve verificarsi a meno di 11 mm dall'orifizio valvolare (Figura 2.13A e B).

L'everzione del lembo prolassante in ventricolo sinistro deve invece essere inferiore ai 10 mm per una efficace riparazione del difetto tramite MitraClip (Figura 2.13C) e la larghezza creata dal leaflet prolassante nel piano setto-laterale non può essere superiore ai 15 mm (Figura 2.13D).

Nel 90% dei pazienti fu impiantata la clip (2 clip nel 29% dei casi), mentre non fu impiantata nel restante 10%(11 pazienti), per evidente mancanza di miglioramento del rigurgito in fase di verifica (8 pazienti) o per problematiche nella fase di impianto (3 pazienti).



**Figura 2.13:** Criteri di compatibilità anatomica prescritti per un difetto valvolare riparabile con MitraClip: A) Lunghezza di coaptazione; B) Profondità della coaptazione; C) Eversione lembo; D) Larghezza tratto di eversione

Si riscontrò un buon successo della procedura nel 74% dei pazienti, con una riduzione dell'insufficienza a lieve (<2+). Tra i pazienti trattati con procedura MitraClip il 77% presentò un rigurgito inferiore alla classe 2+ alla dimissione, e il 66% mantenne un valore di rigurgito lieve dopo il primo *follow up* annuale. La classe funzionale e i sintomi migliorarono nel 74% dei pazienti, senza differenze significative tra i pazienti con insufficienza funzionale o degenerativa. Per quanto riguarda la valutazione di sicurezza dell'impianto, non si registrarono decessi durante la procedura, mentre 10 pazienti (il 9,3%) subirono eventi avversi nei primi 30 giorni.

La prima esperienza della MitraClip mise dunque in luce la sicurezza della procedura, con un basso tasso di complicazioni periprocedurali, e l'efficacia della riparazione nei pazienti selezionati secondo le direttive stabilite, con una riduzione significativa del rigurgito in più dei due terzi dei soggetti.

In caso di fallimento della riparazione con MitraClip il trattamento chirurgico restava comunque disponibile; tuttavia una rigorosa ed approfondita valutazione dell'anatomia valvolare risultava necessaria nella selezione dei pazienti per ottenere buoni risultati.

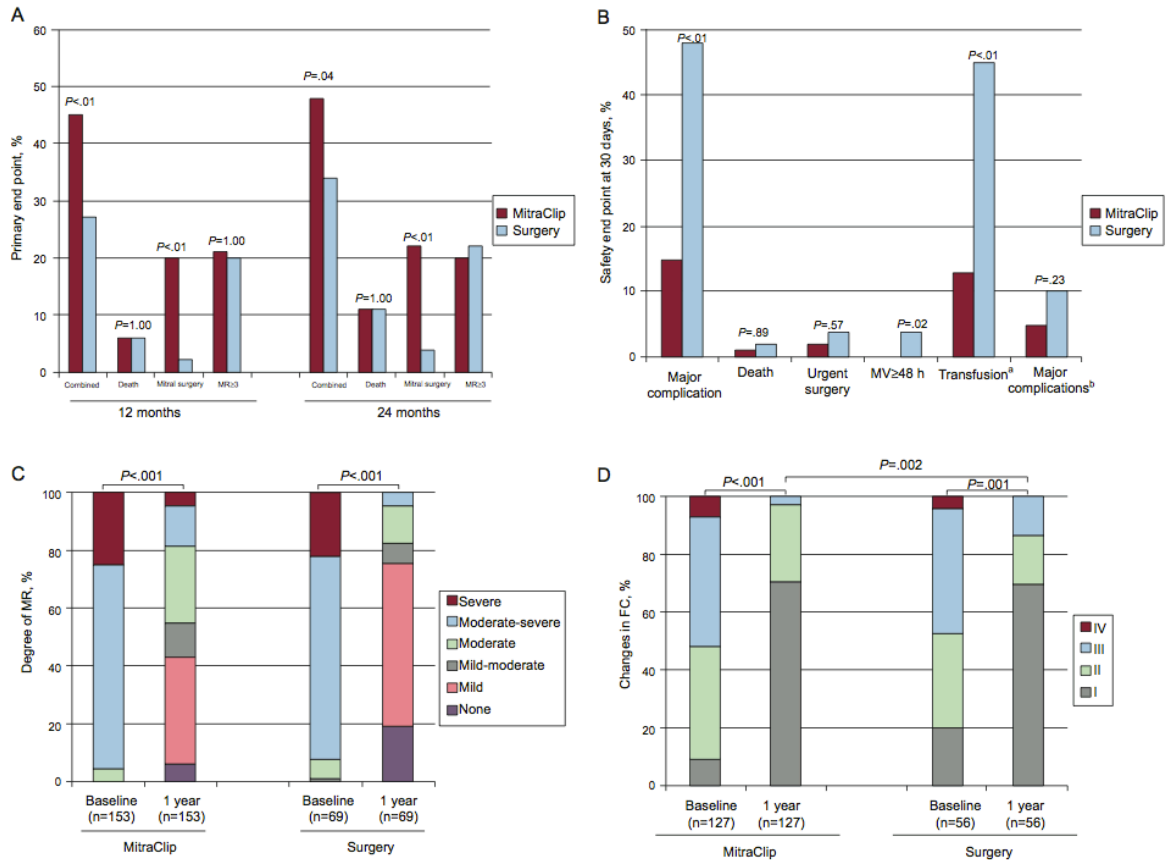
Nel 2006, alla conclusione dello studio, numerosi chirurghi apparivano riluttanti ad abbandonare l'approccio chirurgico per passare ad una tecnica, i cui vantaggi rispetto ad esso, non erano ancora quantitativamente chiari ai più.

Sulla base di queste perplessità fu progettato lo studio EVEREST II<sup>[52]</sup>, con l'obiettivo di confrontare l'efficacia e la sicurezza di una trattamento percutaneo con MitraClip con quella garantita da una riparazione convenzionale per via chirurgica o sostituzione valvolare. I criteri di inclusione all'interno dello studio furono i medesimi adottati per lo studio EVEREST I e lo studio coinvolse 258 pazienti con rigurgito da moderato a severo (3+ o 4+), di origine funzionale o degenerativa (rispettivamente il 27% e il 73%); i due terzi furono trattati con riparazione percutanea e la restante parte fu sottoposta a intervento chirurgico.

Tra i pazienti del gruppo MitraClip il 23% (41 soggetti) mostrava alla dimissione un rigurgito residuo da moderato a severo, mentre tutti i pazienti chirurgici (80 soggetti) evidenziavano una insufficienza residua moderata 2+ o inferiore.

Non furono riscontrate differenze significative nel tasso di mortalità o nell'insufficienza residua nel follow-up a 12 mesi. Nel gruppo MitraClip però si riscontrò una superiore necessità di re-intervento chirurgico post impianto per correzione di una disfunzione valvolare residua, con un 21% di pazienti che subirono operazioni, la maggioranza dei quali a causa di impossibilità di impianto della Clip (17 pazienti), mentre i restanti per un rigurgito 3+ o 4+ registrato post intervento o sul singolo leaflet o a causa della persistenza dei sintomi. La Clip risultò foriera di minori eventi avversi connessi a complicanze perioperatorie, presentando però risultati peggiori nel follow up a 24 mesi.

I risultati dello studio sono riassunti in figura 2.13, incluse le classi di insufficienza risultanti dai differenti approcci riparativi nel follow up a 13 e 24 mesi (Fig. 2.14C e 2.14D). Valutando i risultati nei sottogruppi partecipanti al trial, i migliori risconti sono stati ottenuti nei pazienti più anziani, con un'età superiore ai 70 anni, affetti da rigurgito funzionale e con una bassa frazione di eiezione.



**Figura 2.14:** Riassunto dei risultati dello studio EVEREST II: A) End point primario a 1 o 2 anni; B) End point di sicurezza a 30 giorni; C) Grado di rigurgito residuo (MR); D) Cambiamenti in classe funzionale (FC)

Riassumendo quindi, grazie allo studio EVEREST II si è potuto affermare che la terapia MitraClip garantisce un'efficace riduzione dell'insufficienza mitralica (nel 77% dei pazienti). Tuttavia, sebbene associata con un minor numero di complicanze periprocedurali rispetto alla chirurgia, la sua efficacia risultò inferiore. Nella maggior parte dei pazienti per i quali la MitraClip fu inefficace per la risoluzione della disfunzione valvolare o inattuabile in fase di intervento, una successiva riparazione chirurgica restava disponibile.

Secondo lo studio dunque l'approccio riparativo con MitraClip era da considerare un'alternativa all'approccio chirurgico, efficace soprattutto per selezionate categorie di pazienti con appropriate caratteristiche anatomiche.

Sulla scia di questo risultato si è deciso di approfondire quali potessero essere le potenzialità applicative del dispositivo MitraClip all'interno di una popolazione ad alto rischio chirurgico, categoria per la quale i risultati nei trial precedenti apparivano incoraggianti.

Ha così visto la luce, lo studio EVEREST II High Risk Registry (HRR), che includeva esclusivamente pazienti con rigurgito mitralico severo o moderato-severo, con un rischio

chirurgico stimato di almeno il 12% (stima basata sul sistema di assegnazione del rischio della Society of Thoracic Surgeons)<sup>[35]</sup>.

Attraverso una selezione dei pazienti analoga agli studi precedenti, 78 pazienti furono inclusi nello studio, mentre i 36 che non soddisfacevano tali criteri vennero utilizzati come gruppo di controllo. Il 96% dei pazienti inclusi ricevettero l'impianto di almeno 1 clip, mentre nel gruppo di controllo solo il 14% subì un intervento; i restanti furono sottoposti ad una terapia conservativa. Il tasso di mortalità a 30 giorni fu del 7,7% nel gruppo MitraClip contro l'8,3% in quello di controllo, e nel follow up annuale il tasso di sopravvivenza risultò molto superiore per i pazienti soggetti ad impianto del dispositivo (76,4% contro 55,3%). Anche la classe funzionale di rigurgito, la qualità della vita e le dimensioni ventricolari a 30 giorni e 1 anno di follow up risultarono migliorate sia nei pazienti con rigurgito funzionale che degenerativo.

I risultati ottenuti in altri due studi clinici (studio ACCESS-EUROPE<sup>[54]</sup> e Franzen et al<sup>[55]</sup>), riportano un successo percentuale della procedura a 1 anno di follow up, molto elevato (riassunto in tabella 2-3), probabilmente a causa della sua realizzazione su pazienti affetti in maggioranza da insufficienza funzionale.

**Tabella 2-3:** Tabella riassuntiva trials clinici MitraClip<sup>[47]</sup>

Study	Patients	Age, years	Risk score, %	Etiology	Implantation rate, %	Residual MR<2, %	In-hospital mortality* at 30 days	Mortality at 1 year	MR≥3 at 1 year, %	Need for surgical intervention
Franzen et al. <sup>35</sup>	51	73±10	EuroSCORE, 29±22; STS, 15±11	31% DMR; 69% FMR	96	94	0 <sup>a</sup> ; 2	NA	NA	NA
Tamburino et al. <sup>36</sup>	31	71 (62-79) <sup>*</sup>	EuroSCORE, 14±12; STS, 10±9	42% DMR; 58% FMR	100	96.8	3.2	NA	NA	NA
PERMIT-CARE <sup>37</sup>	51	70±9	EuroSCORE, 30±19; STS, 14±14	100 FMR	100	~82	4.2	18	NA	NA
Rudolph et al. <sup>38</sup>	104	74±9	EuroSCORE, 36 (21-54) <sup>*</sup>	34% DMR; 66% FMR	97	92	3.8 <sup>a</sup>	25	18	6.7; 13 <sup>b</sup>
TRAMI <sup>39</sup>	479	75±5	EuroSCORE, 23 (12-38); STS, 11 (4-19) <sup>*</sup>	33% DMR; 67% FMR	98.7	94.3	2.5 <sup>a</sup>	NA	NA	NA
EVEREST I <sup>40</sup>	107	71 (26-88) <sup>**</sup>	NA	79% DMR; 21% FMR	90	74	0.9 <sup>a</sup>	95.9 <sup>c</sup>	NA	29.9
EVEREST HRR <sup>41</sup>	78	77±10	STS, 14±8	41% DMR; 59% FMR	96	79.5	3.8 <sup>a</sup> ; 7.7	24.4	22	0
ACCESS-EUROPE <sup>42</sup>	567	74±10	EuroSCORE, 23±18	23% DMR; 77% FMR	99.6	79 <sup>d</sup>	3.4	17.3	21	6.3
EVEREST II <sup>43</sup>	186	67±13	STS, 5±4	73% DMR; 27% FMR	98	77	1	6	21	20

DMR, degenerative or mixed mitral regurgitation; FMR, functional mitral regurgitation; MR, mitral regurgitation; NA, not available; STS, Society of Thoracic Surgeons risk score.

I risultati dei trials clinici ci permettono di affermare che il dispositivo MitraClip possa essere impiantato con buone probabilità di successo in una popolazione di pazienti varia in termini di eziologia patologica e rischio clinico.

Gli unici criteri stringenti in termini di applicabilità emersi da tali studi riguardano le caratteristiche anatomiche delle valvole trattabili con MitraClip, principalmente per le patologie valvolari degenerative, per le quali i criteri anatomici formulati nello studio EVEREST sono importanti predittori del successo della procedura.

## **2.5 Conclusioni**

L'applicabilità clinica della tecnica MitraClip, per ciascun paziente, dipende da molteplici fattori: rischio clinico, eziologia della disfunzione valvolare, anatomia del paziente e qualità delle immagini ecocardiografiche disponibili.

Ricollegandosi alla classificazione del rigurgito mitralico formulata da Carpentier è possibile affermare che i pazienti affetti da disfunzione di tipo I non sono adatti per una riparazione con Mitraclip in quanto l'insufficienza valvolare è generalmente attribuibile a dilatazione anulare o difetti morfologici nei lembi, non riparabili mediante MitraClip.

I pazienti con prolasso valvolare (disfunzione mitralica di tipo II), risultano eleggibili per una riparazione per via percutanea solo se i criteri anatomici formulati nello studio EVEREST risultano soddisfatti. In presenza di dilatazione severa dell'annulus associata, il successo della procedura potrebbe essere subordinato ad annuloplastica concomitante che espanderebbe il campo di applicabilità della tecnica in questa categoria di pazienti<sup>[38-53]</sup>.

Le disfunzioni di tipo IIIa sono una controindicazione all'utilizzo di MitraClip a causa del rischio di indurre stenosi in seguito alla creazione del doppio orifizio, in valvole già caratterizzate da ispessimento dei lembi e movimento limitato in fase di diastole.

Nel caso di disfunzione di tipo IIIb, che raggruppa valvole mitrali con rigurgito funzionale, la tecnica MitraClip ha evidenziato ottimi risultati in tutti i trials clinici.

In conclusione, la MitraClip rappresenta un'alternativa all'approccio chirurgico nei pazienti affetti da patologia degenerativa della valvola. Tuttavia, l'utilizzo di tale tecnica percutanea implica il rispetto di precise prescrizioni anatomiche e la presenza di un elevato rischio chirurgico per il paziente (come spesso riscontrabile in pazienti anziani oppure in presenza di comorbidità).

Nei pazienti con rigurgito funzionale severo, e medio o elevato rischio chirurgico, la procedura MitraClip può dunque essere considerata la prima opzione terapeutica.

## Capitolo 3

# STATO DELL'ARTE: I MODELLI DI EDGE-TO-EDGE E MITRACLIP

*In questo capitolo saranno analizzati alcuni studi presenti in letteratura dedicati ad una analisi computazionale di modelli valvolari mitralici riparati tramite tecnica edge-to-edge, sia con approccio chirurgico sia percutaneo.*

*Tra i diversi modelli presenti in letteratura, ne sono stati selezionati due che affrontano una valutazione dell'effetto biomeccanico della riparazione, oltre ad uno che descrive uno strumento di ricostruzione di un modello riparato Patient-Specific.*

*Saranno inoltre evidenziati i limiti riscontrati nei lavori presi in esame, oltre i quali questo progetto si propone di svilupparsi.*

### **3.1 I modelli computazionali**

La MitraClip è un dispositivo relativamente recente all'interno del panorama delle tecniche riparative valvolari disponibili, avendo ricevuto l'approvazione della *Food and Drugs Administration* (FDA) solo nel 2008<sup>[47]</sup>. Tuttavia è a tutt'oggi l'unica tecnica di riparazione percutanea della valvola mitrale a diffusione globale, e la curiosità sviluppatasi attorno ad essa a seguito del suo crescente tasso di adozione nella pratica chirurgica ha provocato lo sviluppo di alcuni studi volti a caratterizzare il dispositivo anche attraverso un approccio computazionale.

Gli studi focalizzati su un'analisi strutturale della riparazione tramite MitraClip e dei suoi effetti in termini di sollecitazioni meccaniche sui lembi valvolari sono tuttavia ancora poco numerosi e basati su modelli di valvole ideali, o comunque non perfettamente riproducenti casi patologici rispondenti alle indicazioni della Clip.

Maggiore disponibilità di studi, vista anche la precedente diffusione di tale tecnica riparativa, è osservabile nella letteratura per quanto riguarda l'analisi delle sollecitazioni indotte dalla *Edge-to-Edge* sull'apparato valvolare. L'approccio computazionale alla simulazione di tale tecnica di riparazione è infatti assimilabile sotto numerosi aspetti a quello impostato nel presente studio, con le dovute distinzioni e peculiarità.

### **3.2 Il modello di Lau**

Nello studio realizzato da Lau presso l'*University College of London* (UCL) nel 2011<sup>[56]</sup>, è stata effettuata un'analisi d'integrazione fluido-strutturale (FSI) sulla tecnica riparativa *Edge-to Edge*, precedentemente assente nella letteratura scientifica.

L'analisi FSI consente di analizzare le interazioni tra le proprietà strutturali del complesso anatomico e la dinamica del dominio fluido interagente con esso<sup>[57]</sup>.

Si è utilizzato il codice commerciale agli elementi finiti LS-DYNA (Hallquist, 2006; LS-DYNA Keyword User's Manual, 2007); tale codice fornisce gli strumenti necessari per la simulazione dell'interazione fluido-strutturale tra sangue e valvola. Questa scelta riguardante il software rappresenta un primo elemento di distinzione dal nostro studio, realizzato utilizzando ABAQUS/Explicit, e sarà dunque un mezzo di confronto dei risultati ottenibili su simulazioni paragonabili effettuati con solutori commerciali differenti.



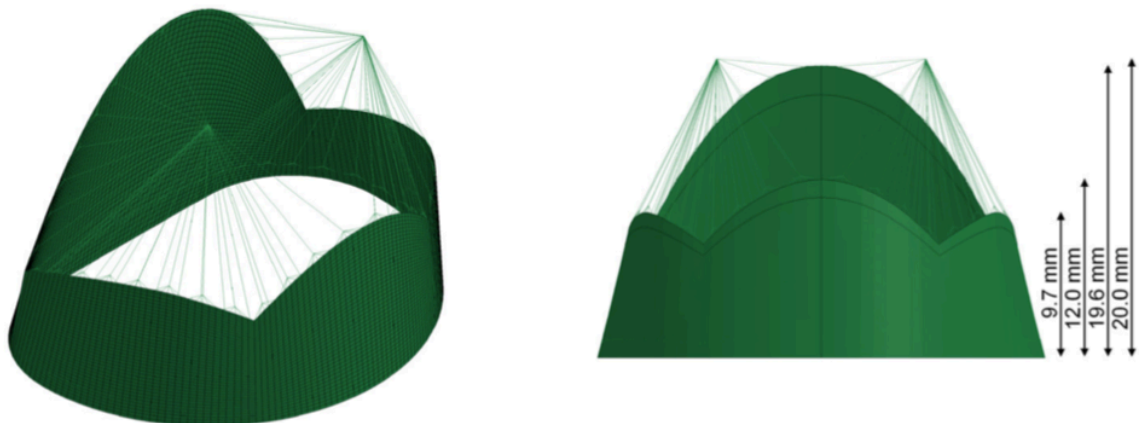
La geometria della valvola mitrale ricostruita nel modello utilizzato si basa su misure anatomiche realizzate da misurazioni sia in vivo sia ex vivo. Tuttavia la valvola è stata modellata come simmetrica rispetto all'asse anteroposteriore, introducendo una semplificazione utile in termini di costi computazionali, poiché permette di simulare solo metà della valvola mitrale.

L'annulus è stato definito come un orifizio planare a forma di D, statico, con diametro anteroposteriore di 22.5mm e commissurale di 30 mm.

Le cuspidi del lembo posteriore e del lembo anteriore sono state realizzate a partire da misure anatomiche<sup>[58-6]</sup>, e l'intera struttura è stata discretizzata utilizzando una mesh a elementi quadrangolari.

Lo spessore degli elementi lungo le diverse parti della struttura è costante e pari a 1mm, nonostante la sua variabilità nelle valvole reali sia evidenziata in numerosi studi<sup>[15]</sup>.

Per quanto riguarda l'apparato cordale, il modello include le sole corde marginali e basali, in numero sufficiente a garantire la corretta coaptazione dei lembi nel modello di base.



**Figura 3.1:** Modello a elementi finiti della valvola fisiologica dell'esperimento di Lau: a sx Vista 3d, a dx vista frontale e misure

La patologia valvolare riprodotta è un Rigurgito Mitralico Funzionale (FMR), provocato tramite una dilatazione dell'annulus lungo l'asse anteroposteriore.

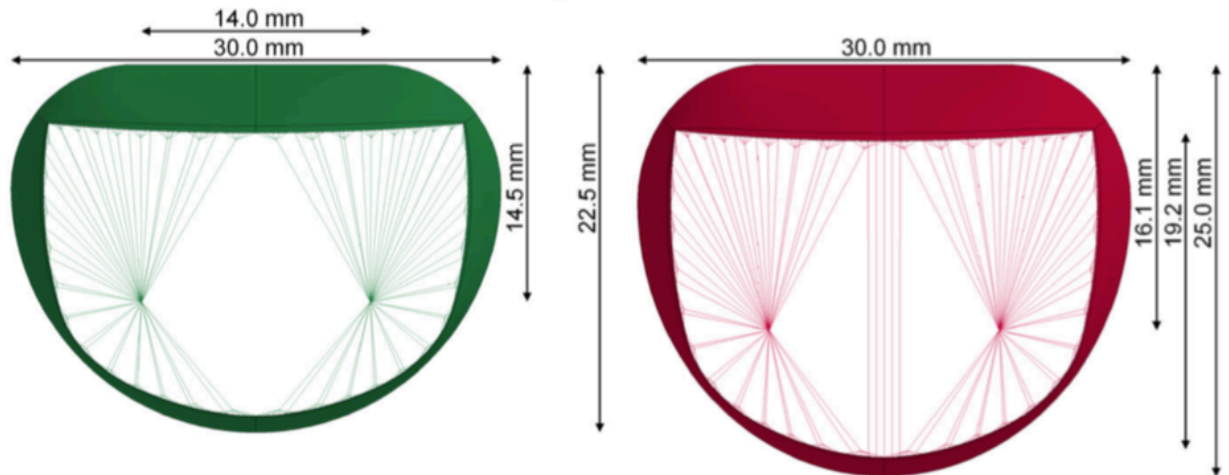


Figura 3.2: Confronto tra modelli a elementi finiti a sx fisiologica a dx disfunzionale

La risposta meccanica dei lembi valvolari è stata definita utilizzando i dati dello studio di May Newmann e Yin<sup>[16]</sup> su esperimenti di trazione biassiale su valvole porcine, e i grafici sforzo deformazione riportati sono stati forniti in input per la definizione del materiale del modello; i lembi sono stati discretizzati come elementi shell.

Le corde sono invece state modellate come elementi monodimensionali, che generano forza solo se posti in tensione, con proprietà meccaniche non lineari ottenute dai valori sperimentali dello studio di Kunzelman e Cochran<sup>[23]</sup>.

La riparazione è stata simulata connettendo la porzione centrale del margine libero della valvola patologica per uno spessore di 2 mm, sia sul lembo anteriore che sul posteriore, per mezzo di *beam elements* termici. Questi elementi di connessione, possono essere contratti a seguito dell'applicazione di un carico termico negativo (rampa di  $-5^{\circ}\text{C}$  per 100ms), ottenendo l'unione dei due margini liberi. Due tipi di riparazione sono stati effettuati:

- 1) riparazione esclusivamente tramite *edge-to-edge*;
- 2) *edge to edge* associata ad essa una anuloplastica.

La riparazione del difetto annulare viene simulata semplicemente tramite uno spostamento dei nodi annulari alla posizione originaria, precedente alla dilatazione imposta all'annulus lungo l'asse anteroposteriore.

In questo lavoro è stata simulata solo la fase di diastole, per compiere una valutazione degli sforzi insorti sui lembi valvolari durante il picco di apertura.

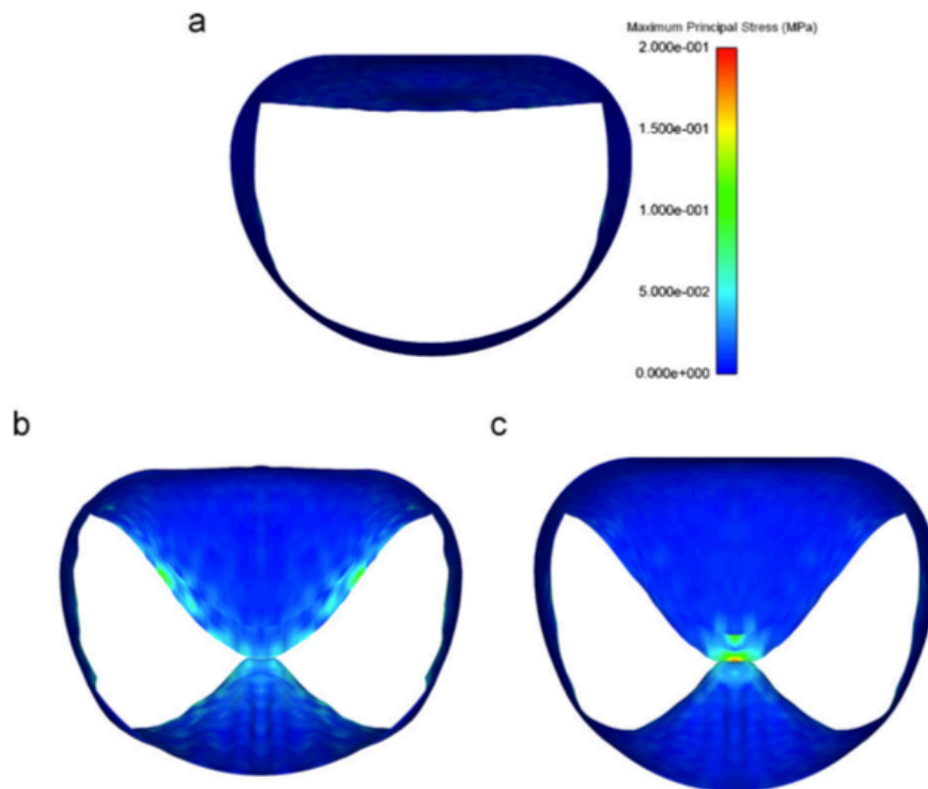
I valori massimi di stress registrati sulla valvola nelle configurazioni fisiologica e patologica riparata con o senza anuloplastica associata, sono riportati in tabella 3-1:

**Tabella 3-1:** Massimi valori di sforzi principali in modello di Lau normale(fisiologico), patologico con edge-to-edge e annuloplastica, e solo con edge-to-edge

Modello	Massimi Stress Principali (kPa)
Normale	69.7
Edge to Edge+Annuloplastica	195.8
Edge to Edge	205.5

Lo studio di Lau evidenzia dunque un incremento del 200% circa degli stress nelle valvole riparate rispetto alla fisiologica, con una differente redistribuzione degli sforzi nelle due tipologie di riparazione (Figura 3.3).

Lo stress diastolico massimo registrato, raggiunge il 68% del massimo sforzo principale dello stesso modello durante la fase di sistole.



**Figura 3.3:** Distribuzione degli sforzi massimi principali vista ventricolare in a) modello normale, b) Edge-to-Edge + annuloplastica, c) Edge-to-Edge

La maggiore concentrazione di sforzi nel modello di valvola riparata tramite la sola edge-to-edge è ritenuta, all'interno dello studio, un fattore di rischio maggiore nella tecnica percutanea. L'autore ipotizza infatti un effetto in termini di sollecitazioni sui lembi simile tra tecnica *edge-to-edge* e riparazione tramite MitraClip.

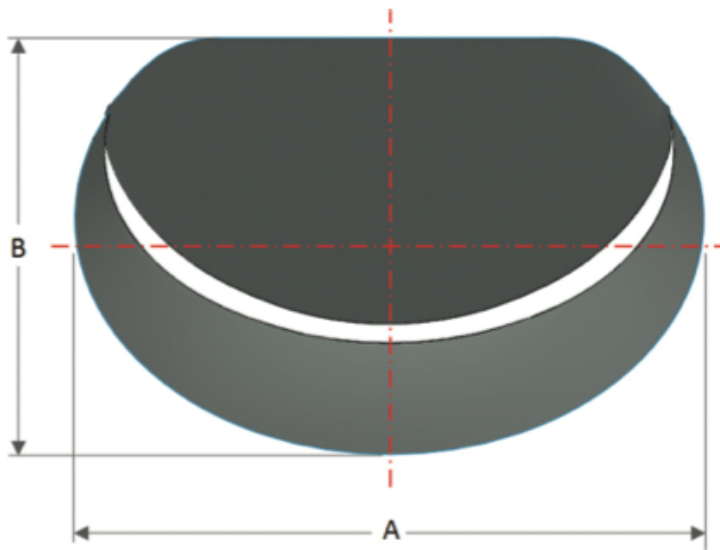
Ricapitolando, lo studio di Lau fornisce un modello, seppur paradigmatico in quanto svolto su una valvola a geometria ideale, di confronto in merito all'influenza di una riparazione *edge-to-edge* su modelli FEM di valvola mitrale.

### **3.3 Il modello di Avanzini**

Uno studio indirizzato alla valutazione dell'effetto meccanico della MitraClip durante il ciclo cardiaco è stato effettuato da Avanzini et al.<sup>[59]</sup> nel 2011.

Due modelli sono simulati tramite il software commerciale per il calcolo agli elementi finiti, ABAQUS 6.8.1 all'interno dello studio; il primo replicava l'applicazione di una MitraClip alla valvola modellizzata, e un altro una riparazione chirurgica *edge to edge*.

Il modello geometrico della valvola adottato è ottenuto dallo studio di Dal Pan et al.<sup>[60]</sup>, la cui vista atriale è riportata in figura 3.4:



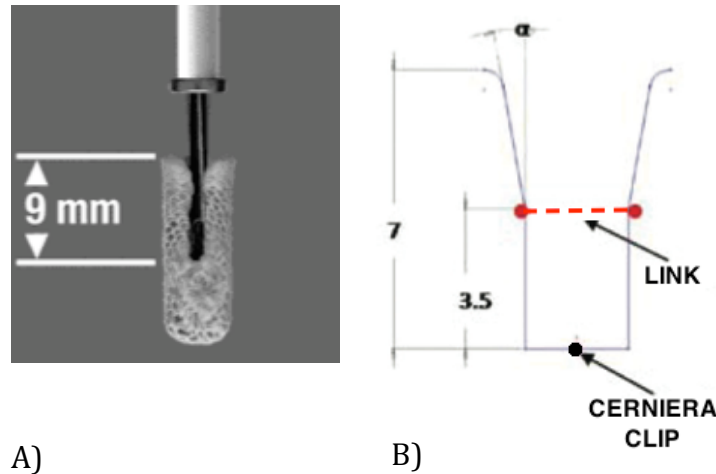
**Figura 3.4:** Modello valvola mitrale di Dal Pan; A) Diametro commissurale; B) Diametro Antero-Posteriore

Il valore di diametro inter-commissurale (A) assegnato per questa geometria era originariamente di 30mm, incrementato da Mansi a 43mm per replicare una patologia degenerativa a carico della valvola, con dilatazione dell'annulus e contemporaneo prolasso dei lembi ( diametro antero-posteriore B=28.4mm).

Gli spessori dei lembi sono di 1.32mm per l'anteriore e 1.26 mm per il posteriore.

Come osservabile dall'immagine 3.4, il modello è caratterizzato da numerose semplificazioni nella riproduzione della geometria valvolare.

Di maggiore interesse all'interno di questo studio è la modellazione della clip: il dispositivo è stato infatti modellato come una coppia di braccia simmetriche connesse tramite una cerniera posta nella parte inferiore.



**Figura 3.5:** Modellazione clip di Avanzini: A) vista frontale del dispositivo reale chiuso e connesso al catetere di rilascio; B) modello del dispositivo di Avanzini vista frontale in fase di chiusura

Avanzini modella la porzione di dispositivo posta al di sopra della cerniera su questo (9mm indicati in Figura 3.5A). Il dispositivo modellato in fase di chiusura ha la parte superiore delle braccia inclinata di un angolo  $\alpha$ , per mantenere una disposizione a V dei lembi anche in fase di chiusura, e nella parte apicale di ciascun braccio uno smusso per garantire una transizione graduale fra l'area vincolata al dispositivo e quella libera (Figura 3.5). Al centro delle braccia della clip, in corrispondenza dell'inizio del tratto inclinato, viene inserito un elemento di connessione (CONNECTOR tipo LINK disponibile nella libreria di ABAQUS) che mantiene le braccia del dispositivo modellato chiuse durante il ciclo cardiaco simulato e registra le sollecitazioni subite dalla clip a causa della pressione applicata al modello valvolare.

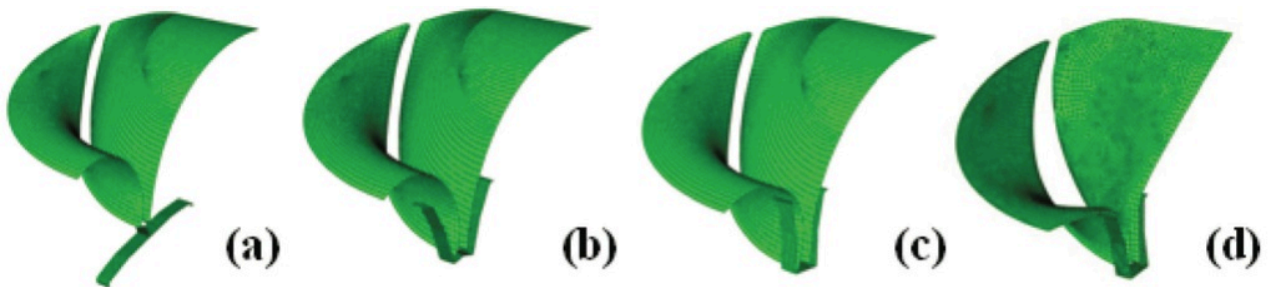
Lo spessore assunto per il braccio della clip era di 1 mm e la larghezza di 3.5 mm. La mesh dei lembi è stata realizzata tramite elementi shell quadrangolari, mentre la clip è stata discretizzata mediante 792 elementi per ciascun braccio.

Di notevole interesse è anche la modellazione del materiale dei lembi valvolari scelta all'interno del lavoro di Avanzini, il quale definisce un materiale iperelastico, con un legame costitutivo basato su una energia potenziale di deformazione della forma:

$$U = \sum_{i=1}^N C_{i0} (\bar{I}_1 - 3)^i + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_i} (J^{el} - 1)^{2i}$$

Dove  $\bar{I}_1$  è il primo invariante deviatorico di deformazione,  $J^{el}$  è il rapporto di volume elastico,  $N$  è l'ordine della funzione polinomiale preso uguale a 5 e  $C_{i0}$  e  $D_i$  sono i parametri del materiale.

La procedura di impianto della clip è modellizzata attraverso una successione di passaggi che cerca di replicare gli step di impianto standardizzati nello studio EVEREST<sup>[47]</sup> (Figura 3.6).



**Figura 3.6:** Vista atriale inclinata di 4 sezioni del modello nelle 4 fasi di impianto simulate: a) dispositivo aperto al di sotto dei margini liberi della valvola; b) rotazione delle braccia della Clip; c) cattura dei lembi; d) fine impianto

- a) Il primo passaggio, rappresentato in figura 3.6a, prevede il posizionamento della cerniera della clip in corrispondenza del margine libero dei lembi. Le braccia della clip sono in questo istante completamente aperte, disposte ortogonalmente alla linea di coaptazione. I lembi valvolari sono mantenuti vicini tramite l'applicazione di una pressione equivalente a circa il 30% di quella sistolica sul lato ventricolare.
- b) La chiusura della clip viene quindi simulata attraverso una rotazione attorno alla cerniera delle due braccia sino a che ciascuna si posiziona a circa 15° dal piano verticale (Figura 3.6b).
- c) Nello step successivo viene rimossa la pressione lato ventricolare, e gli elementi dei lembi che entrano in contatto con la clip a causa della riapertura dei lembi, vengono vincolati a questa tramite una interazione di contatto di tipo ruvido (\*FRICTION, ROUGH in ABAQUS con coefficiente di attrito infinito) (Figura 3.6c). Sempre durante questa fase viene attivato il link centrale a simulazione del fissaggio dei lembi della clip.

- d) L'ultimo passaggio vede la rimozione del vincolo cinematico inizialmente imposto sulla cerniera, a riproduzione del processo di rimozione dello strumentario chirurgico di impianto.

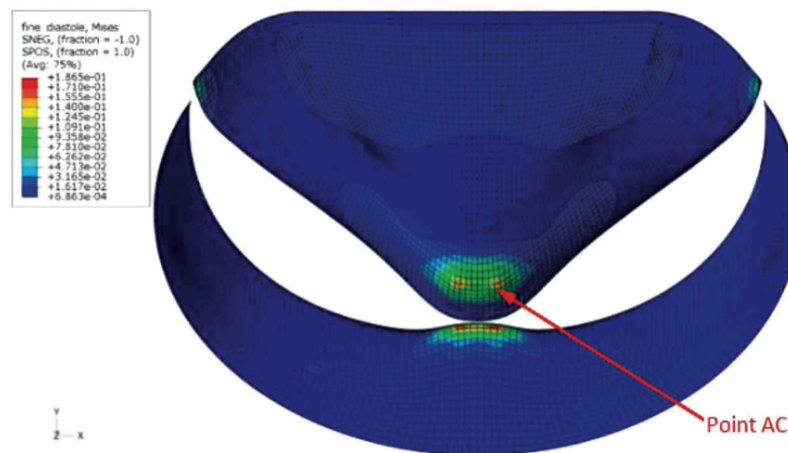
Dopo l'impianto del dispositivo, viene simulata la fase di diastole del ciclo cardiaco attraverso l'imposizione di una pressione crescente sul lato atriale, con conseguente apertura della valvola nella nuova configurazione a doppio orifizio. A seguire, il ciclo cardiaco viene completato attraverso l'applicazione di una pressione sistolica fino a 130mmHg; in questa fase viene attivato il vincolo delle corde tendinee sui lembi valvolari, volto a prevenirne l'eversione in atrio.

Un primo risultato estratto durante la fase diastolica è la valutazione dell'area di orifizio (*MVA*: Mitral Valve Area). Facendo riferimento a uno studio precedente del medesimo gruppo<sup>[61]</sup>, la caduta di pressione a cavallo della valvola ( $\Delta p$ , mmHg) viene determinata come funzione della *MVA* (cm<sup>2</sup>), e del flusso sanguigno attraverso la valvola ( $Q$ ), assunto costante:

$$\Delta p = 0.16 \left( \frac{Q}{MVA} \right)^2$$

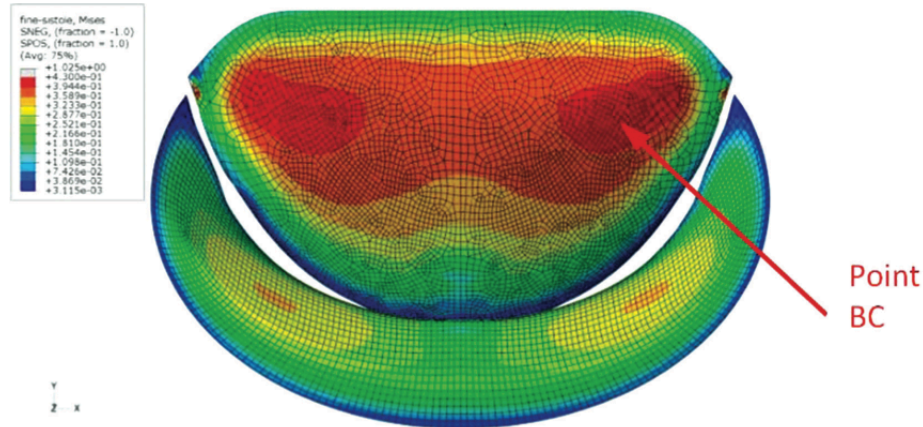
Nello studio di Avanzini viene utilizzato un valore per  $Q=13,7$ l/min e il gradiente di pressione transvalvolare pari a 8.94mmHg, calcolati in uno studio precedente<sup>[53]</sup>, risultanti in un valore di *MVA* pari a 1.83cm<sup>2</sup>;

Vengono inoltre calcolati gli sforzi di Von Mises riportati in figura 3.7: si osservano dei picchi di sollecitazione, posizionati nei pressi del dispositivo impiantato. I punti dove si registrano gli sforzi massimi sono indicati (Punto AC).



**Figura 3.7:** Distribuzione degli sforzi di Von Mises sui lembi valvolari nella simulazione di una riparazione con MitraClip durante la fase di diastole ventricolare

Durante la simulazione della fase di sistole ventricolare, il dispositivo subisce una forza compressiva che raggiunge i 0.43N, e anche in questo caso vengono estratti gli stress di Von Mises sviluppatisi sul modello (Figura 3.8).



**Figura 3.8:** Distribuzione degli sforzi di Von Mises sui lembi valvolari nella simulazione di una riparazione con MitraClip durante la fase di sistole ventricolare

Durante questa fase del ciclo cardiaco le sollecitazioni registrate sui lembi risultano decisamente superiori, con la zona di massima sollecitazione disposta sul lembo anteriore in due zone simmetriche (Punto di massima sollecitazione indicato in figura 3.8 come BC). In conclusione, Avanzini fornisce una modellizzazione della Clip completa ed efficace ed evidenzia alcuni parametri di interesse nella valutazione della bontà della riparazione effettuata. Tuttavia il modello di valvola mitrale è molto paradigmatico, lontano dalle configurazioni anatomiche reali o tipiche delle valvole riparabili con MitraClip secondo le indicazioni dei trials clinici<sup>[47]</sup>.

### 3.4 Il modello di Mansi

Nell'articolo redatto da Mansi<sup>[63]</sup> è riportato un primo esempio di progetto che vuole porsi come strumento predittivo effettivamente utilizzabile dai clinici per la pianificazione dell'intervento con MitraClip, e che possa dimostrarsi utile anche come guida durante l'intervento.

Il modello biomeccanico è implementato utilizzando SOFA, un ambiente open-source efficiente per la simulazione di modelli a elementi co-rotazionali caratterizzati da tessuti molli<sup>[64]</sup>.



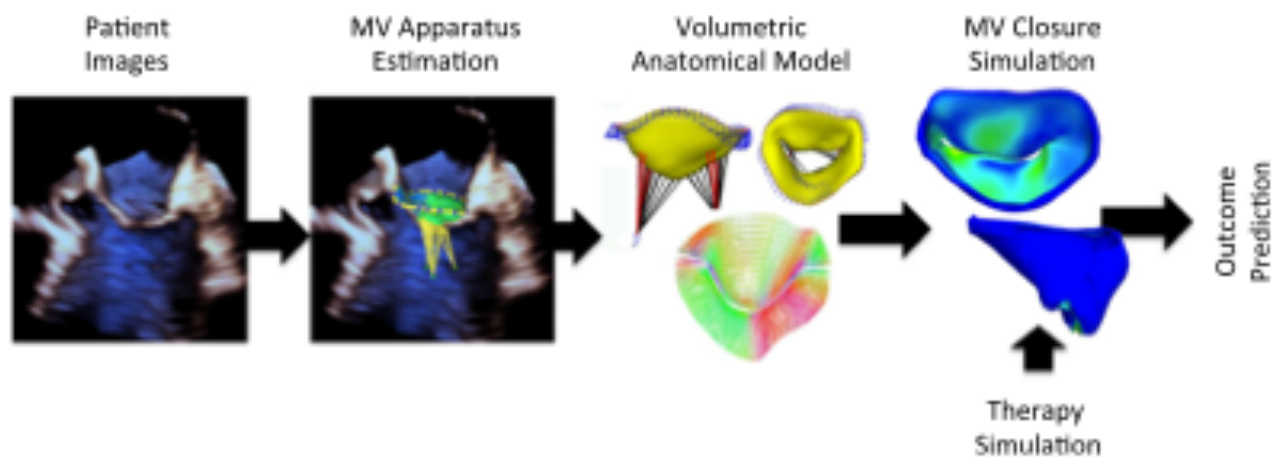
Lo strumento descritto in questo paper ricostruisce inizialmente l'anatomia dell'apparato valvolare, comprensivo dei muscoli papillari, a partire da immagini ecocardiografiche 3D. Questo procedimento è realizzato con l'utilizzo di un algoritmo di apprendimento discriminativo gerarchico, che stima automaticamente la traiettoria di 9 punti di riferimento (i due trigoni, il punto medio dell'annulus posteriore, le due commisure, due punte dei lembi e le due punte dei papillari), oltre alla superficie atriale dei lembi valvolari<sup>[65]</sup>.

In un secondo step, dal modello di superficie si genera automaticamente un modello volumetrico: i lembi valvolari vengono modellati con elementi tetraedrici spessi (Figura3.9).

Vengono inoltre aggiunte al lembo fibre orientate secondo la direzione di isotropia trasversale, a partire dai dati sperimentali di May Newmann<sup>[14]</sup>.

Ventotto corde tendinee sono definite per il modello.

Il materiale utilizzato è elastico lineare trasversalmente isotropo, poiché in questo studio non viene perseguito l'obiettivo di valutare gli sforzi sui leaflet nell'intero ciclo cardiaco.



**Figura3.9:** Step di ricostruzione eseguiti dall'algoritmo di Mansi

La chiusura è simulata attraverso la risoluzione del sistema dinamico:

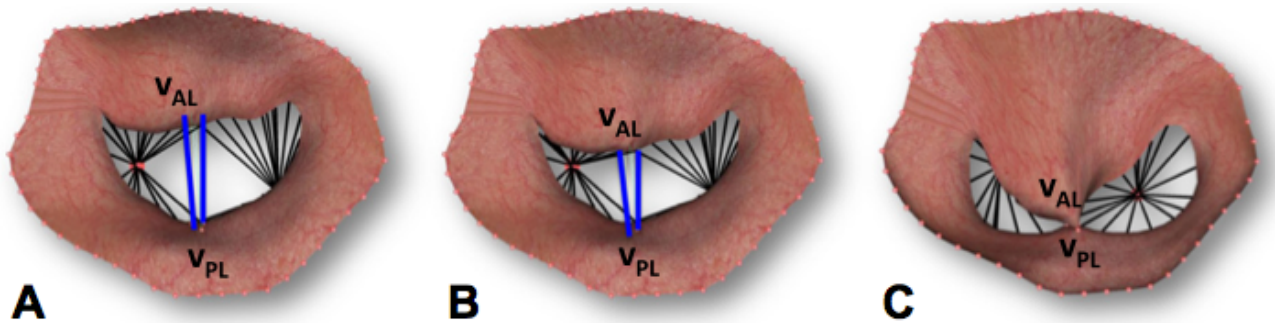
$$M\ddot{U} + C\dot{U} + KU = F_c + F_p,$$

nel quale  $U$  è lo spostamento dei vertici della Mesh,  $\dot{U}$  è il vettore velocità  $\ddot{U}$  il vettore accelerazione, e  $M$  la matrice di massa,  $K$  è la matrice di rigidità delle forze elastiche interne e  $C$  è la matrice di smorzamento che modella la viscosità del sistema.  $F_c$  e  $F_p$  sono le forze esercitate rispettivamente dalle corde tendinee e dalla pressione del cuore.

Viene quindi simulata la dinamica valvolare tra la fine della diastole, con la valvola in configurazione aperta, sino al frame di massima chiusura, con applicazione di una curva pressoria generica (non riferita al singolo paziente), che cresce da 0 a 120mmHg.

Il processo di impianto della clip è simulato iterativamente, sulla configurazione aperta del modello preoperatorio, sul quale vengono disattivati i carichi pressori, i movimenti dell'annulus e dei papillari, attraverso la creazione di una molla rigida. L'operatore può selezionare un vertice su ciascuno dei due lembi, e tra i due punti così ottenuti viene creata una molla rigida ( $k_{clip}=1000g/mm$ ), che vincola i nodi vicino alla posizione della clip; la rigidità della molla è sufficiente a mantenere i lembi connessi simulando la clip: tale modellazione della clip è dunque estremamente semplificata (Figura 3.10).

Dopo il posizionamento, viene simulata una chiusura valvolare per valutare l'effetto riparativo del difetto di rigurgito mitralico preesistente.



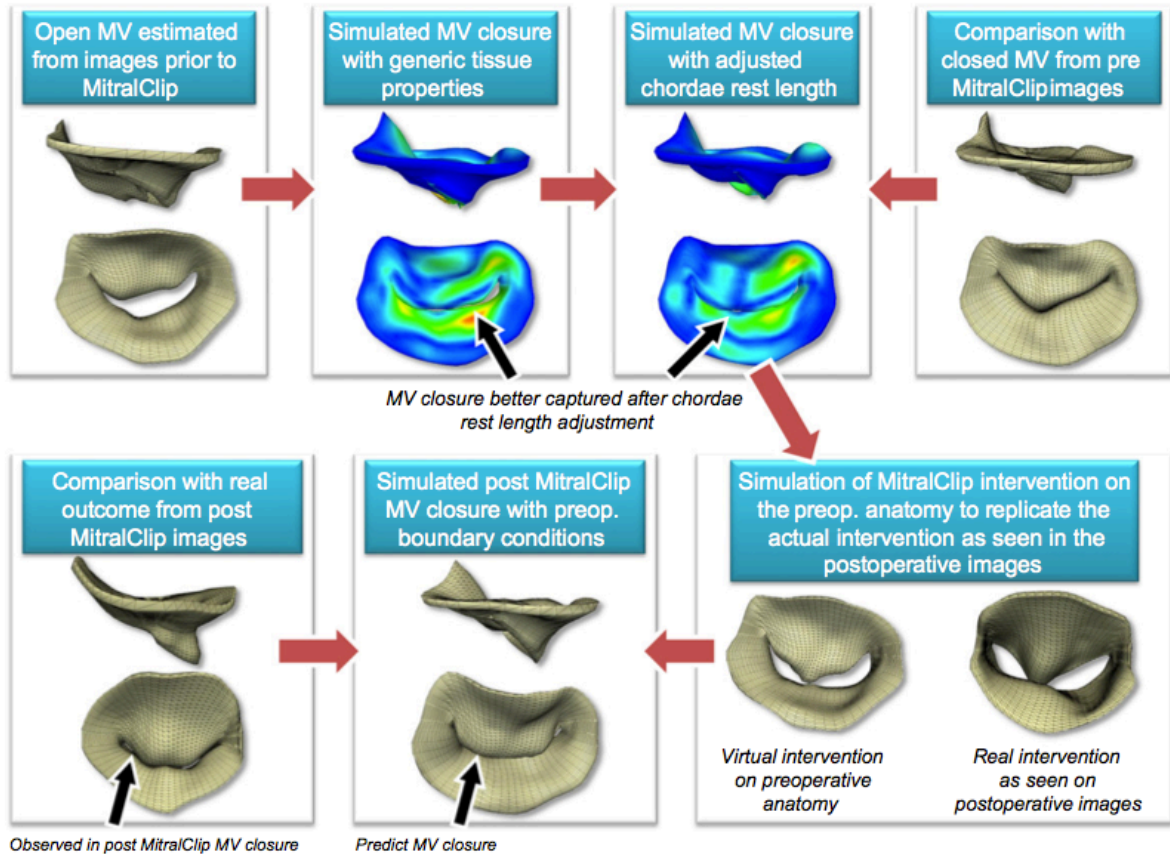
**Figura 3.10:** Simulazione del processo di impianto Clip

I dati ottenuti dalla simulazione dell'applicazione della clip sono quindi stati confrontati con quelli di uno dei pazienti al quale era stata effettivamente impiantata.

I risultati ottenuti tramite il modello di chiusura della valvola si sono rivelati simili a quelli estraibili dai dati di imaging post-impianto del dispositivo.

La capacità predittiva dello strumento si è dunque rivelata buona.

Il progetto di Mansi, usufruisce quindi di un eccellente sistema di Imaging totalmente automatizzato che integrando dati di ecocardiografia 3D, è in grado di ricostruire rapidamente e fedelmente la configurazione anatomica del paziente (Figura 3.11).



**Figura 3.11:** Il potere predittivo del modello biomeccanico di Mansi: schema del processo

Tuttavia l'analisi effettuata sul modello non si occupa della valutazione delle sollecitazioni indotte dall'impianto della Clip su tutto il ciclo cardiaco e la modellizzazione del vincolo indotto dal dispositivo è approssimativa e irrealistica.

Essi dunque non riportano alcun dato che analizzi gli effetti biomeccanici della Clip, ma si limitano a valutare la capacità predittiva dello strumento computazionale attraverso un confronto con dati reali postoperatori di uno dei pazienti simulati.

### 3.5 Conclusioni

I modelli riportati in questa panoramica della letteratura scientifica in merito ai modelli di riparazione dei difetti a carico della valvola mitralica tramite riparazione percutanea, evidenziano chiaramente lo "spazio" all'interno del quale il presente lavoro vuole collocarsi.

Nei lavori di Lau e Avanzini si può osservare come il problema dell'alterazione in termini di sollecitazione introdotta da una riparazione del tipo *edge-to-edge* (chirurgica o percutanea che sia), influisca in maniera non trascurabile sui lembi valvolari.

Entrambi questi lavori manifestano però il notevole limite di adottare alcune semplificazioni, che limitano la generalizzazione dei risultati ottenuti.

Entrambi i modelli considerano valvole molto semplici, sulle quali sono inoltre riprodotte patologie non perfettamente rientranti nel target principale di utilizzo di MitraClip, dalle quali l'effetto riparativo non è pienamente apprezzabile.

Il modello di Mansi viceversa replica in maniera eccellente la conformazione anatomico-funzionale del complesso mitralico patologico del paziente, realizzando un modello perfettamente patient-specific. Tuttavia la modellazione della MitraClip non è altrettanto realistica e l'analisi dei modelli, si ferma ad una valutazione circa l'efficacia della modellizzazione computazionale della riparazione, validata con dati postoperatori del paziente studiato, senza procedere poi ad una valutazione strutturale del processo.

Lo strumento che essi propongono ha quindi eccellenti capacità di ricostruzione automatizzata dei modelli computazionali delle valvole, ma il fine predittivo clinico da essi perseguito con la simulazione della riparazione MitraClip potrebbe risentire della semplificazione nella modellazione di questa.

## Capitolo 4:

# MATERIALI E METODI

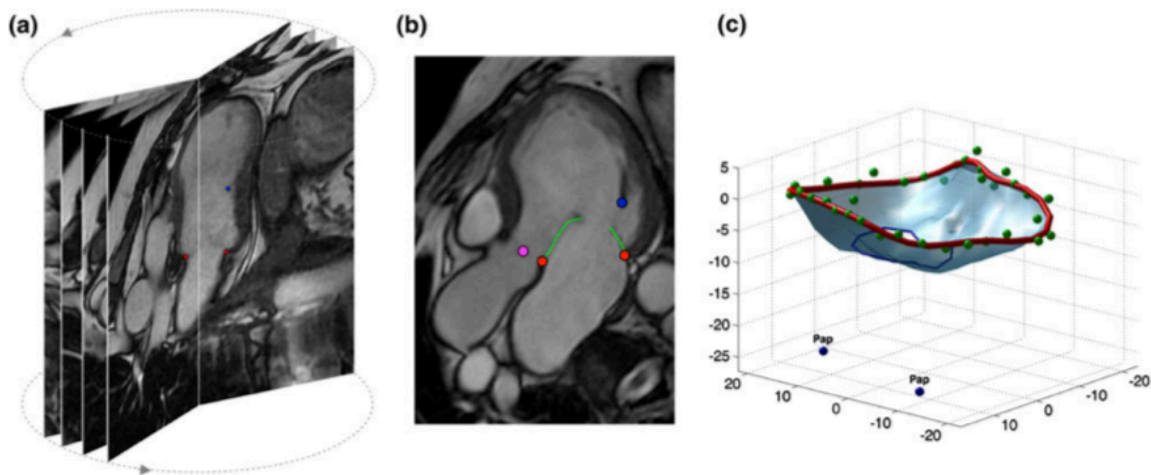
*Il presente capitolo descrive sinteticamente il processo di acquisizione ed elaborazione dei dati di imaging effettuato sulle valvole utilizzate all'interno dello studio e le caratteristiche principali del codice Matlab elaborato.*

*Nella seconda parte del capitolo si introducono le principali caratteristiche dei modelli agli elementi finiti sviluppati in questo lavoro di tesi e le scelte progettuali adottate.*

## 4.1 Dalle immagini di Risonanza Magnetica al modello a elementi finiti del paziente

La procedura di ricostruzione del modello parte da immagini di risonanza magnetica cardiaca (RMC), acquisite in 18 piani in asse lungo ruotati ciascuno di  $10^\circ$  con una risoluzione temporale di 30 frame/ciclo cardiaco e una risoluzione spaziale nel piano di 0.78mm.

Per ciascun frame e su ogni piano tomografico sono individuati manualmente i punti corrispondenti alle strutture valvolari, utilizzando un software in precedenza<sup>[66]</sup> implementato in MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, United States).



**Figura 4.1:** a) Piani di taglio in asse lungo acquisiti; b) identificazione punti annulus (in rosso), lembi (verde), muscoli papillari (blu) e posizione dell'aorta (rosa); c) ricostruzione 3D tramite software dell'annulus e del profilo dei leaflet<sup>[66]</sup>

La ricostruzione completa della geometria valvolare è realizzata all'istante di fine diastole, nel quale la valvola si considera scarica.

La geometria dei lembi è ricostruita e discretizzata a partire dall'annulus e dal margine libero, per i quali è identificato un profilo continuo tramite i punti rilevati sulle immagini RMC. Le estensioni e le inclinazioni dei lembi sono estratti dalle immagini di risonanza e la loro discretizzazione è realizzata attraverso una mesh di elementi shell triangolari lineari (del tipo S3 presente nella libreria di ABAQUS degli elementi shell).

Agli elementi dei lembi è stato assegnato uno spessore variabile localmente secondo quanto riportato in letteratura nel lavoro di Kunzelman et al<sup>[13]</sup>.

I muscoli papillari individuati in ciascun frame, formano una nuvola di punti per la quale viene individuato un centro di massa utilizzato come centro di una circonferenza di raggio

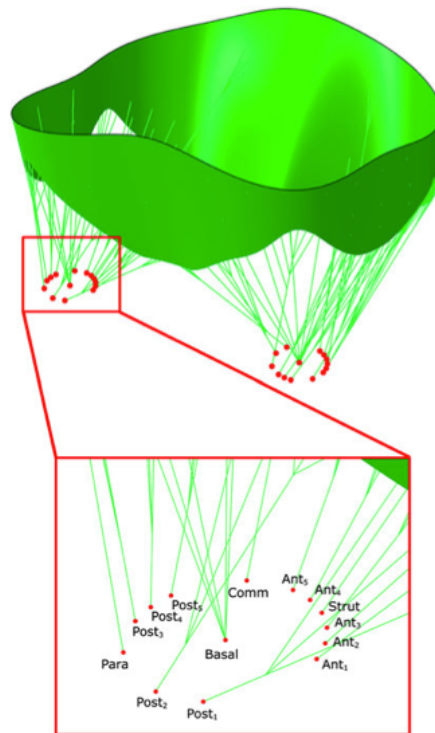
3 mm su un piano parallelo al piano annulare<sup>[66]</sup>. Su ogni circonferenza vengono individuati 13 punti come origine delle corde tendinee.

Queste ultime si dividono in tre categorie, e il loro numero, la loro organizzazione, origine e inserzione si basa su indicazioni cliniche e sullo studio di Lam et al.<sup>[19]</sup>, citato in precedenza. Le corde marginali sono 10 per ciascun lembo valvolare e si inseriscono nella zona scabra di questi. Le corde di questa categoria si ramificano in tre direzioni poco dopo l'origine: la prima ramificazione si inserisce sul margine libero mentre le altre due si ancorano nei pressi della linea di chiusura, e tra essa e il margine libero.

Ad entrambi i lembi sono connesse anche 2 corde strutturali, che si ramificano poco prima dell'inserzione nella zona centrale dei lembi P2 e A2 di ciascun modello, secondo l'analisi compiuta da Degandt et al.<sup>[67]</sup>.

Nella zona commissurale viene riprodotta la struttura a ventaglio delle corde inserite lungo il margine libero di questa regione, e altre 2 corde paracommissurali con struttura a ventaglio si inseriscono sui cleft del lembo posteriore.

Infine vengono modellate 13 corde basali, che si inseriscono nella zona vicina all'annulus del lembo posteriore, non presentano diramazioni e sono le uniche corde il cui numero e forma all'interno del modello si discostano da quelle riportate nello studio di Lam.



**Figura4.2:** Modello ricostruito e apparato cordale. Nell'ingrandimento evidenziato il muscolo papillare con i punti di origine delle corde anteriori (Ant i), posteriori (Post i), commissurali (Comm), strutturali (Strutt), basali (Basal) e parastrutturali (Para)

Le coordinate dei nodi del modello sono riferite a una terna cartesiana localizzata al centro dell'orifizio valvolare, con l'asse x posizionato lungo la direzione del diametro anteroposteriore della valvola, l'asse y lungo il diametro medio-laterale e l'asse z uscente dal piano annulare: tale piano è ottenuto con un'interpolazione che minimizza gli scarti quadratici medi delle coordinate dei nodi dell'annulus.

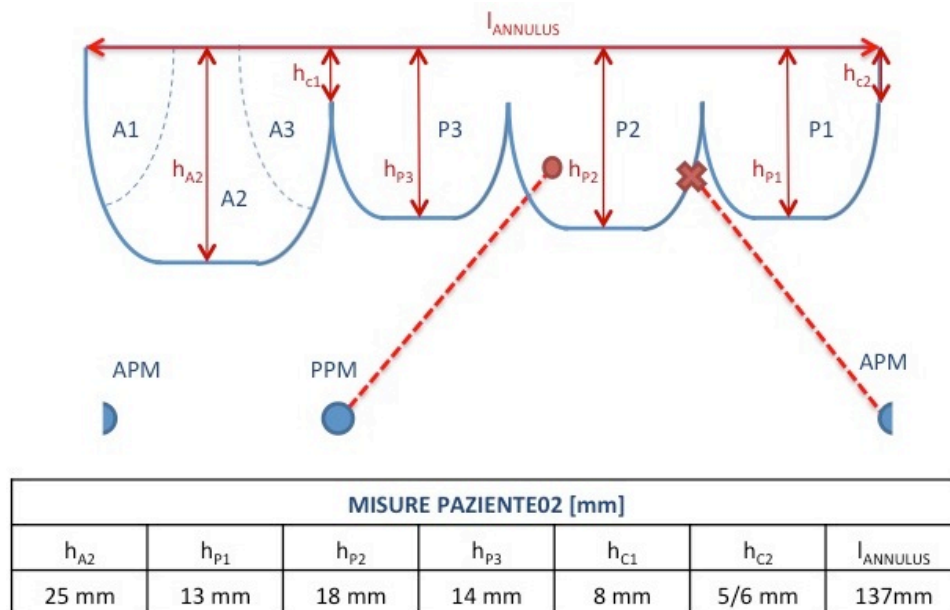
Gli spostamenti dei nodi appartenenti all'annulus e ai papillari, sono stati inoltre estratti dalle immagini di risonanza magnetica dell'intero ciclo cardiaco in modo da poterne replicare realisticamente il movimento nelle simulazioni di questo.

Tutti i nodi e gli elementi così ricostruiti sono organizzati e raggruppati per facilitarne le successive elaborazioni tramite il software di calcolo agli elementi finiti ABAQUS/Explicit, in una serie di set di elementi e nodi (ELSET e NSET sono le keyword utilizzate da ABAQUS per definire questi set di dati).

Tale classificazione permette innanzitutto una distinzione anatomica degli elementi appartenenti alla medesima struttura, quindi permette all'operatore di assegnare e modificare le condizioni al contorno o le sollecitazioni esterne cui essi potranno essere soggetti nelle simulazioni.

I modelli realizzati nel presente elaborato sono ricostruiti tramite l'elaborazione dei dati di due pazienti dalle differenti caratteristiche anatomiche e patologiche.

Il primo paziente presenta una valvola mitrale con prolasso localizzato sullo scallo centrale del lembo posteriore (P2), con rigurgito mitralico lieve.

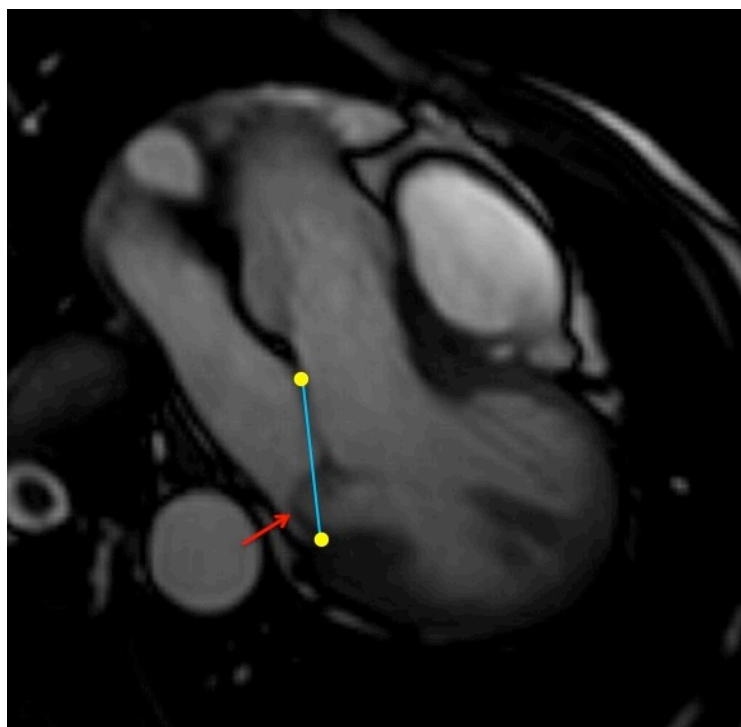


**Figura 4.3:** Misure paziente 01. X) indica la prima corda marginale su P2 allungata; •) indica la seconda corda allungata



In particolare la disfunzione riscontrata è causata dall'elongazione di due corde tendinee marginali sul lembo P2 prolassante, una originata dal muscolo papillare anteroposteriore (APM) e una dal posteromediale (PPM), le cui inserzioni sono indicate in Figura4.3.

La valvola del Paziente01 rispetta le linee guida anatomiche formulate dallo studio EVEREST<sup>[47]</sup>, e sembrerebbe un buon candidato per una riparazione percutanea della sua disfunzione valvolare. Il prollasso dello scallop P2 del lembo posteriore è evidenziato in figura 4.4. in un'immagine di risonanza magnetica cardiaca.



**Figura 4.4:** Immagine da risonanza magnetica al picco di sistole. Prolasso P2 indicato dalla freccia

Il secondo paziente selezionato è invece affetto da un prollasso bileaflet, localizzato negli scallops centrali della valvola, con rigurgito moderato. Il prollasso è associato a una degenerazione mixomatosa con elongazione di due corde marginali sia sul lembo anteriore sia su P2. La valvola del paziente manifesta inoltre importante dilatazione dell'annulus valvolare (lunghezza dell'annulus all'istante di fine diastole di 176mm).

Il paziente presenta dunque un quadro patologico non rientrante nella categoria maggiormente indicata per riparazione MitraClip.

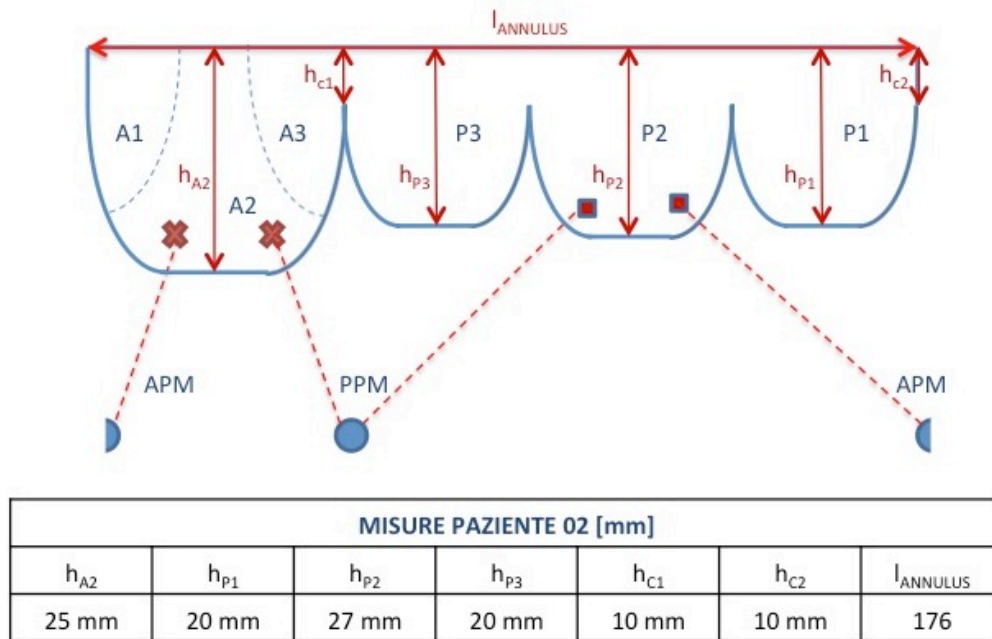


Figura 4.5: Misure Paziente02: x) indica le corde allungate su A2; n) indica le corde allungate su P2

## 4.2 Matlab: elaborazione del modello

La parte centrale di questo lavoro di tesi, è consistita nell'implementazione di un codice MATLAB capace di ricevere in input un modello agli elementi finiti di valvola mitrale, ottenuto con la procedura descritta nel paragrafo precedente, e fornire in output alcuni file che opportunamente aggiunti al modello originale, permettono di simulare l'applicazione del dispositivo MitraClip e la chiusura valvolare post impianto.

Il processo riparativo è stato realizzato individuando due regioni di nodi, una su ciascun lembo valvolare, scelte come appartenenti al dispositivo MitraClip.

Le due regioni rappresentano le porzioni dei lembi catturate dalla MitraClip nel suo processo di chiusura. Il dispositivo non è tuttavia modellizzato fisicamente all'interno del modello a elementi finiti realizzato, ma il vincolo sui lembi da esso esercitato, è simulato attraverso la creazione di una rete di elementi di connessione tra i nodi dei lembi appartenenti alla Clip. I nodi individuati sui lembi vengono riposizionati su due piani corrispondenti alla posizione di chiusura delle braccia del dispositivo in fase di impianto, dove gli elementi di connessione introducono un vincolo tra ciascuno di essi, che saranno quindi rigidamente vincolati durante la successiva simulazione di un ciclo cardiaco.

### 4.2.1 Il posizionamento della Clip

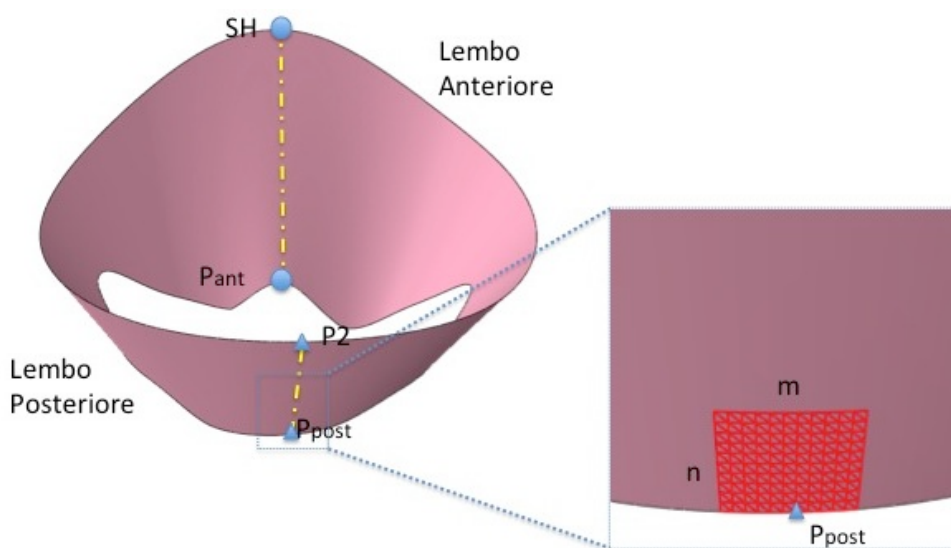
La prima problematica trattata durante lo sviluppo del programma, è stata quella riguardante la localizzazione della porzione di lembi valvolari da vincolare al dispositivo.

Ciascun braccio della Clip, come evidenziato nelle specifiche presentate nel capitolo 2, è schematizzabile da un prisma a base rettangolare, con uno spessore di circa 1 millimetro, base di 4 e altezza di 7 millimetri, considerando la sola struttura in cromo-cobalto come responsabile del vincolo e trascurando quello esercitato dal rivestimento deformabile.

La porzione di lembo valvolare che sarà vincolata in questa configurazione, deve quindi essere individuata sulla mesh del modello all'istante iniziale corrispondente alla fine della diastole. Per fare questo si scelgono due punti notevoli che fungeranno da "puntatori" nel processo di posizionamento del dispositivo. Questi punti sono il Saddle Horn (SH) e il P2, facilmente identificabili nella geometria della valvola mitrale poiché appartenenti all'annulus e localizzati sui due picchi della "sella" caratteristica della sua forma.

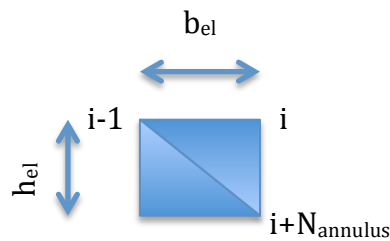
Essi giacciono inoltre in corrispondenza dello scallop centrale di ciascun lembo, sul cui margine libero vengono identificati due nodi corrispondenti a SH e P2, denominati rispettivamente  $P_{ant}$  e  $P_{post}$  nel codice .

Questi due punti rappresentano il centro della base della porzione di lembo appartenente alla clip sul margine libero. Partendo dalla posizione di questi punti viene individuata una matrice  $n \times m$  di nodi, di dimensioni complessive approssimabili a quelle del braccio della Clip (Figura 4.6).



**Figura 4.6:** Identificazione dei puntatori per la ricostruzione della MitraClip, sul modello valvolare all'istante di fine diastole

Per individuare correttamente questa matrice, sono calcolate le dimensioni caratteristiche di ciascun elemento della mesh ( $h_{el}$  e  $b_{el}$ ) (figura 4.7), e dalla divisione di ciascuna delle due dimensioni della clip per le dimensioni caratteristiche degli elementi della mesh si identifica il numero di elementi necessari a ricostruire la dimensione della base della clip ( $m$  elementi), e il numero necessario per l'altezza ( $n$  elementi) entrambi arrotondati per difetto:

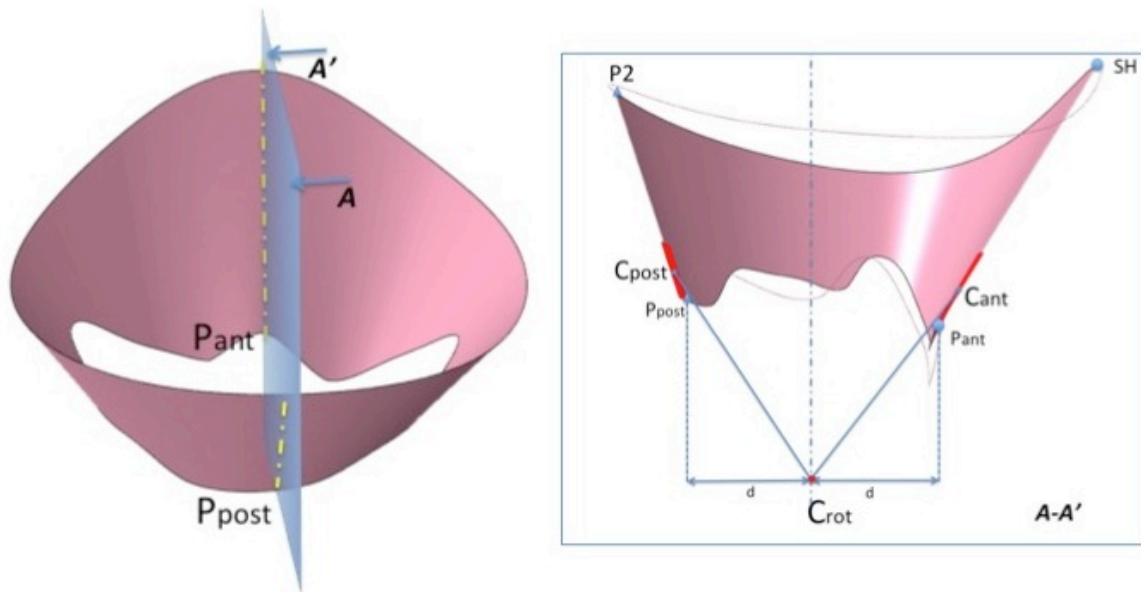
$$n = h_{clip} / h_{el} \quad m = b_{clip} / b_{el}.$$


**Figura 4.7:** Elemento caratteristico della mesh, formato dai nodi identificati da un ID secondo la logica in figura.

#### 4.2.2 Scelta della posizione di chiusura della Clip: il centro di rotazione e la formula di Rodriguez

Dopo aver identificato i nodi e gli elementi della mesh del modello interessati dall'applicazione del dispositivo, è necessario elaborare una scelta per replicare il processo di avvicinamento delle porzioni dei lembi vincolati alla clip. Il processo reale di impianto del dispositivo si articola in una prima fase di cattura dei due lembi, con la clip in una configurazione aperta, con le braccia disposte a formare un angolo di  $60^\circ$ , e una successiva fase di chiusura delle braccia stesse tramite una rotazione attorno al perno centrale del dispositivo.

All'interno di questo lavoro si è scelto di identificare la posizione di chiusura del dispositivo attraverso l'imposizione di una semplice rotazione a un nodo appartenente a ciascuna delle due clip virtuali. Si calcola il centroide di ciascuna matrice di nodi, e si impone quindi ai due punti trovati una rotazione attorno a un punto, scelto come centro di rotazione, e rappresentante un'ideale cerniera di una clip con braccia corrispondenti al vettore che connette il centro di rotazione al centroide di ciascuna matrice (Figura 4.8).



**Figura 4.8:** Identificazione del centro di rotazione e dei centroidi delle matrici  $nxm$ : a sinistra piano di sezione, a destra sezione  $AA'$  ottenuta

Il centro di rotazione ( $C_{rot}$ ) dovrà giacere sul piano ortogonale al piano annulare, contenente i due centroidi delle piastrine, poiché secondo la modellizzazione del fenomeno che si è scelto di replicare, i tre punti appartengono virtualmente al medesimo dispositivo.

Di conseguenza, una coordinata del punto sarà vincolata (la coordinata  $y$ ), la coordinata  $x$  viene individuata come valore medio delle coordinate  $x$  dei punti  $P_{ant}$  e  $P_{post}$  così da collocare  $C_{rot}$  al centro dell'area di orificio valvolare nella configurazione iniziale di simulazione. La coordinata  $z$  rappresenta la distanza di questo dal piano annulare ed è stata scelta in 4cm di scostamento, noti i range di lunghezza caratteristica dei lembi valvolari (lembo anteriore tra 2.0 e 3.0 cm, lembo posteriore tra 0.9 e 2.0 cm, riportate nel capitolo 1), al di sotto dei quali si vuole posizionare l'ideale cerniera della clip.

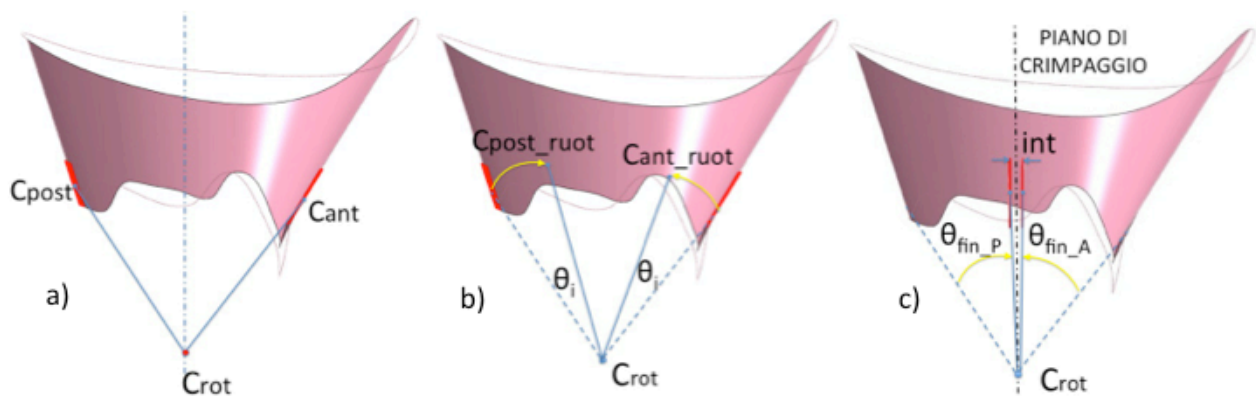
La conoscenza del centro di rotazione permette inoltre di individuare il piano sul quale avverrà la coaptazione tra i due lembi in seguito alla prima chiusura della clip (piano di crimpaggio), come il piano passante per lo stesso  $C_{rot}$  e parallelo al diametro commissurale della valvola, utilizzato come riferimento poiché le due commissure rappresentano i punti anatomici di distinzione fra il lembo anteriore e quello posteriore.

La rotazione dei centroidi di ciascun lembo è implementata attraverso la Formula di Rodriguez (Figura 4.9), attraverso la quale è possibile ruotare un vettore nello spazio dato un asse e un angolo di rotazione.

Dato  $v$  vettore tridimensionale, e  $k$  versore che descrive l'asse di rotazione attorno al quale vogliamo ruotare  $v$  di un angolo  $\theta$  secondo il verso stabilito dalla regola della mano destra, allora il vettore risultante da questa rotazione sarà:

$$v_{rot} = v \cos \theta + (k \times v) \sin \theta + k(k \cdot v)(1 - \cos \theta)$$

Nella nostra applicazione si definiscono due vettori da ruotare, uno per ciascun lembo, ottenuti come differenza delle coordinate tridimensionali del centroide di ciascuna matrice di nodi col centro di rotazione (Figura 4.9a). Essi vengono quindi ruotati iterativamente di un angolo crescente a ogni ciclo (incremento di rotazione di  $\theta = \pi/36$ ), tramite la formula di Rodriguez implementata in un ciclo che possiede come condizione di uscita un valore di distanza fra il centroide ruotato e il piano di crimpaggio minore di un dato valore (1.5mm)(Figura 4.9b).



**Figura 4.9:** Processo di chiusura Clip illustrato su tre sezioni lungo il piano di rotazione: a) Identificazione  $C_{rot}$ ,  $C_{ant}$  e  $C_{post}$ ; b) Rotazione vettori; c) Identificazione delle posizioni di chiusura Clip

Viene quindi individuato un punto sul piano di crimpaggio, con coordinate ottenute dalla media delle coordinate dell'ultima posizione di rotazione raggiunta dai centroidi prima dell'uscita dal ciclo.

Attorno ad esso viene ricostruita la matrice di nodi nella nuova configurazione (Figura 4.9c). Le due griglie rappresentanti la posizione dei nodi dei due lembi dopo la chiusura della Clip sono sistemate a una distanza di 0.5 mm dal piano di crimpaggio, considerando lo spessore del tessuto dei lembi e la presenza dei grippers (pinze di ancoraggio del lembo parallele al braccio della Clip).

La presenza di questa intercapedine (*int* in Figura 4.9c) a forma di prisma a base rettangolare, con la base di dimensioni equivalenti alle dimensioni della MitraClip e spessa

1 mm, sarà visibile in tutti i risultati riportati. Si ricorda che quella porzione corrisponde al dispositivo stesso apparirà vuota nel modello a elementi finiti, non essendo la clip modellizzata tramite elementi fisici ma solo con l'applicazione di un vincolo di connessione rigida tra i nodi.

È infine valutato lo spostamento complessivo imposto a ciascun nodo come differenza fra le coordinate di ognuno nella configurazione indeformata di fine diastole e quella successiva alla chiusura della Clip. La matrice degli spostamenti così ottenuta è il primo risultato del codice Matlab che viene esportato e utilizzato per la simulazione della riparazione sul modello ad elementi finiti della valvola.

### **4.2.3 Una riparazione parametrizzata: i diversi approcci simulabili**

La riparazione delle disfunzioni valvolari mitraliche con approccio percutaneo tramite MitraClip, prevede alcune differenti opzioni terapeutiche tra cui il chirurgo dovrà scegliere direttamente in fase di intervento.

Il codice implementato nel presente elaborato permette di replicare le differenti configurazioni di impianto del dispositivo e il loro risultato riparativo a breve termine, ponendosi quindi come uno strumento predittivo del risultato di una riparazione tramite MitraClip su un modello valvolare.

Tramite il codice Matlab implementato, sono replicabili quattro tipologie di riparazione attraverso la modifica di alcuni parametri disponibili:

- Riparazione standard;
- Riparazione con doppia Clip;
- Riparazione decentrata sul piano medio-laterale;
- Riparazione con imperfetto ancoraggio dei lembi.

La prima tipologia rappresenta la configurazione base implementata dal codice MATLAB, con una sola Clip posizionata al centro degli scallops valvolari A2-P2 (Figura 4.10A).

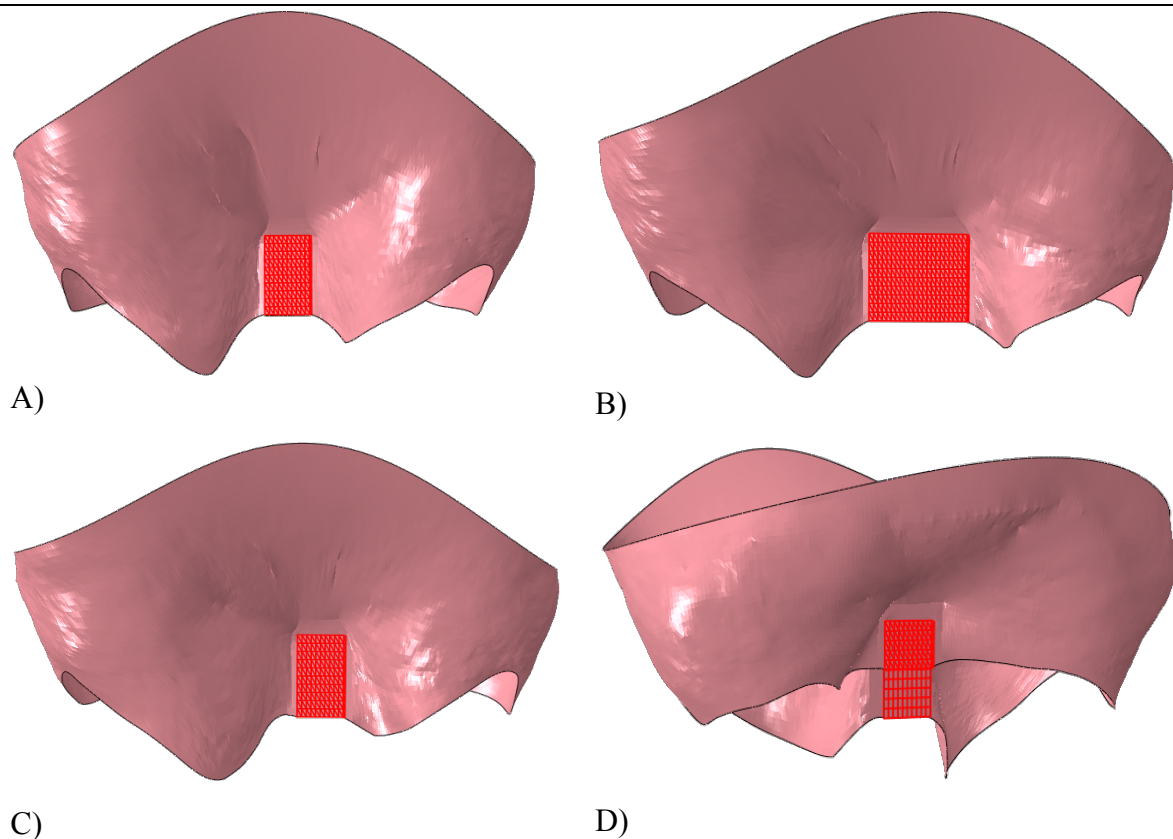
La riparazione tramite l'impianto di una seconda Clip, è spesso effettuata<sup>[45]</sup>, in caso di riduzione insufficiente del getto di rigurgito dopo l'impianto della prima Clip.

Modificando il parametro caratterizzante la dimensione della base del dispositivo ( $b$ ), si può simulare l'inserimento di due clip adiacenti (Figura 4.10B).

Il getto di rigurgito mitralico è spesso localizzato in posizione decentrata lungo il piano medio laterale. Di conseguenza, per permettere di simulare la riparazione di tale categoria di disfunzione valvolare, è possibile modificare un parametro che identifica la posizione dei puntatori definiti in precedenza, decentrandoli lungo il margine libero di ciascun lembo, sempre però all'interno dello scallop centrale di ciascuno di essi, come da indicazione clinica (capitolo 2)<sup>[34]</sup> (Figura 4.10C, clip spostata di 2.5mm verso A1).

Anche la doppia Clip potrà ovviamente vincolare le porzioni laterali degli scallop valvolari, con la modifica combinata dei parametri sopra descritti.

L'ultima tipologia di riparazione approfondisce l'eventualità di un imperfetta cattura di uno dei due lembi in fase di impianto del dispositivo, o la parziale fuoriuscita di uno dei due margini in una fase successiva ad esso (Figura 4.10D).



**Figura 4.10:** A) Vista frontale lembo anteriore del modello con impianto singola Clip in posizione media; B) vista lembo anteriore doppia clip; C) vista lembo anteriore singola clip decentrata; D) vista lembo posteriore nel modello di incompleto ancoraggio

La lunghezza della porzione sfuggita al vincolo della Clip è modulata da un parametro che rappresenta il numero di righe, non coinvolte a causa dell'incompleta cattura, nel processo



di chiusura e vincolo del dispositivo ( $Ndesl$ ). La nuova matrice di elementi appartenenti alla clip sarà dunque, per il lembo catturato erroneamente di dimensioni

$$(n-Ndesl) \times m.$$

## **4.3 Il setup di simulazione**

Il solutore commerciale utilizzato per l'analisi strutturale dei modelli a elementi finiti delle valvole mitrali analizzate all'interno del presente elaborato è stato ABAQUS Explicit versione 6.10.1 (ABAQUS, Inc., Providence, RI, USA).

Viene scelto un solutore esplicito poiché questo permette di risolvere problemi di contatto tridimensionale complessi e molto generali tra corpi deformabili<sup>[68]</sup>.

In ciascuna simulazione vengono innanzitutto definite le caratteristiche fondamentali dei modelli tridimensionali della valvola, e ad essi vengono quindi applicate le condizioni al contorno e i carichi necessari a replicare il fenomeno di impianto della Clip e il suo successivo effetto in un ciclo cardiaco completo.

### **4.3.1 Caratteristiche generali del Modello e introduzione della Patologia**

I modelli di valvola mitrale utilizzati all'interno del progetto qui presentato sono stati ottenuti con il metodo esposto nel paragrafo 4.1, con caratteristiche della mesh analoghe per tutti i modelli utilizzati.

Un approfondimento risulta invece necessario in merito ai materiali assegnati alle diverse componenti del modello tridimensionale della valvola.

Come riportato nel capitolo 1, il tessuto dei lembi della valvola mitrale ha un comportamento meccanico elastico, non lineare, con una isotropia trasversale dovuta alla presenza al suo interno di fibre di collagene. Esso subisce grandi deformazioni, deformandosi in modo pressoché isocoro.

Nel presente elaborato si è utilizzato un materiale implementato in un precedente lavoro<sup>[66]</sup>, nel quale viene utilizzato il potenziale di deformazione proposto da May Newmann e Yin<sup>[16]</sup>:

$$W = W(I_1, I_4) + p(J - 1) = c_0 \left[ e^{c_1(I_1-3)^2 + c_2(\sqrt{I_4}-1)^4} - 1 \right]$$

dove  $c_0$ ,  $c_1$  e  $c_2$  sono parametri del materiale,  $I_1 = tr(\mathbf{C})$ , e  $I_4 = \mathbf{a}_0 \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{a}_0 = \lambda^2$ .

$\mathbf{C}$  è il tensore destro di Cauchy-Green calcolato come  $\mathbf{C} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^T$  mentre  $\mathbf{a}_0$  è il versore che definisce la direzione preferenziale delle fibre nel materiale e  $\lambda$  è l'allungamento delle fibre in direzione di  $\mathbf{a}_0$ .  $\mathbf{F}$  è il tensore gradiente di deformazione  $\mathbf{F} = \partial \mathbf{x} / \partial \mathbf{X}$ , ottenuto dalla derivata della posizione corrente rispetto alla posizione dell'indeformata e poiché supponiamo che il materiale sia incomprimibile  $J = \det \mathbf{F} = 1$ .

Il termine  $(I_1 - 3)^2$  è legato alla risposta isotropa della matrice di elastina mentre quello  $(\sqrt{I_4} - 1)^4$  è influenzato dalla risposta delle fibre di collagene.

I parametri del materiale utilizzati sono riportati in tabella 4-1 e come si osserva da essi, il lembo anteriore ha un valore di  $c_2$  maggiore rispetto al lembo posteriore, indice di una superiore concentrazione di fibre di collagene al suo interno.

**Tabella 4-1: Coefficienti materiale dei lembi**

	$c_0$ (kPa)	$c_1$	$c_2$
Lembo Anteriore	0.399	4.325	1446.5
Lembo Posteriore	0.414	4.848	305.4

Il materiale delle corde tendinee è invece modellizzato con un legame costitutivo iperelastico e isotropo. Il potenziale di deformazione utilizzato è una funzione polinomiale quadratica degli invarianti del tensore di deformazione<sup>[69]</sup>:

$$U = \sum_{i=1}^N C_{i0} (\bar{I}_1 - 3)^i + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_i} (J - 1)^{2i}$$

In questa espressione  $U$  rappresenta l'energia di deformazione per unità di volume di riferimento,  $N$  l'ordine della funzione (posto uguale a 2),  $\bar{I}_1$  è il primo invariante di deformazione deviatorico:  $\bar{I}_1 = \lambda_1^{-2} + \lambda_2^{-2} + \lambda_3^{-2}$ , nel quale  $\lambda_i^- = J^{(-\frac{1}{3})} \lambda_i$  e le  $\lambda_i$  sono le deformazioni principali. I parametri del materiale  $C_{i0}$  e  $D_i$  sono calcolati direttamente da ABAQUS a partire da un set di dati sperimentali fornito in input. Vengono qui utilizzati i dati rilevati da Kunzelman et al.<sup>[24]</sup>, ottenuti a partire da test di trazione monoassiale sulle corde. Allo stesso modo viene ricostruito il materiale assegnato alle corde patologiche di ciascun paziente, che possono essere inoltre allungate o rimosse conformemente ai dati clinici disponibili, per ricreare eventuali rotture o elongazioni cordali.

Per riprodurre ciascun modello di valvola patologia si realizzano delle simulazioni preliminari con modifica dell'apparato cordale al fine di ottenere una configurazione analoga a quella di una ricostruzione 3D del modello originale fornita insieme ai dati di input (Figura 4.11). Sui due modelli è rappresentata la quota del prolasso tramite una rappresentazione colorimetrica: il valore del prolasso evidenziato sul modello patologico, è calcolato come  $h_{\text{prol}}=z-z_{\text{rif}}$ , con  $z$  corrispondente alla distanza segnata dal piano ai minimi quadrati dell'annulus e  $z_{\text{rif}}$  equivalente alla distanza segnata dallo stesso piano valutata nel piede del punto sull'annulus.

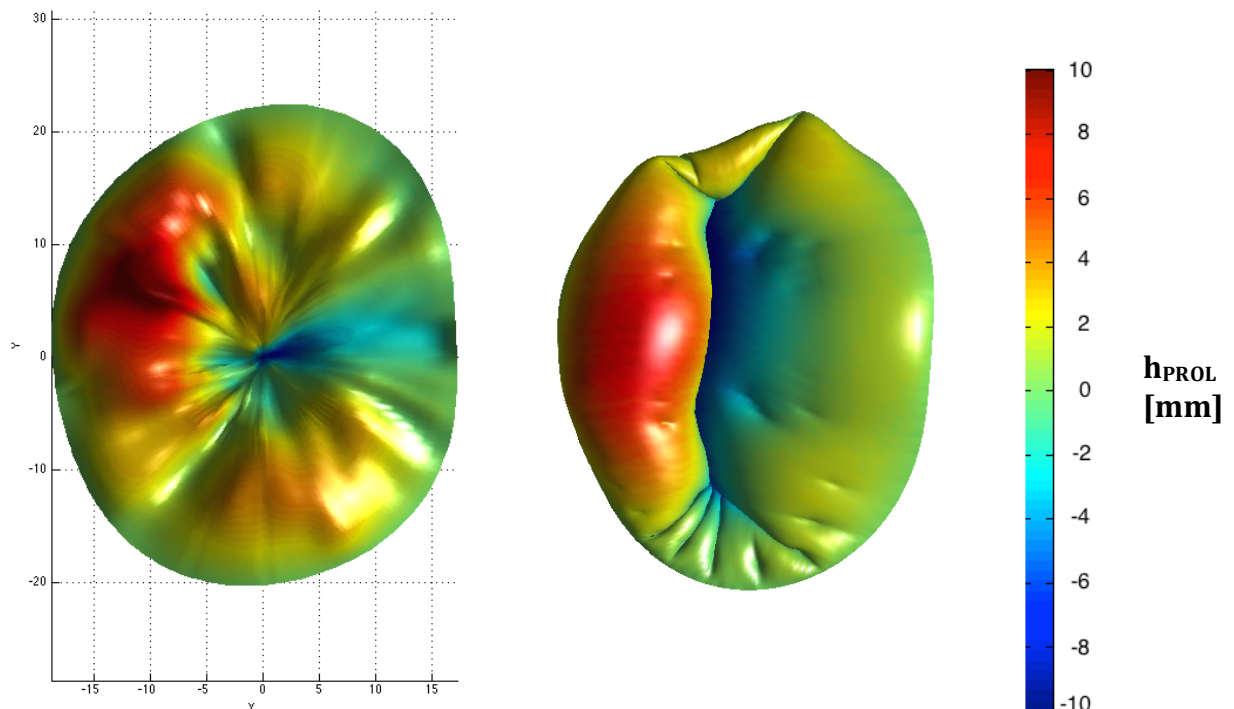


Figura 4.11: Modello ricostruzione 3D a sx, e modello FEM dopo la riproduzione della patologia a dx

### 4.3.2 Imposizione degli spostamenti ai nodi della Clip: Step di chiusura

La matrice di spostamenti nodali ottenuta tramite il codice MATLAB deve essere esportata in una forma leggibile dal solutore agli elementi finiti.

Il linguaggio caratteristico del software ABAQUS utilizza delle parole chiave (keyword) precedute da un asterisco (\*), per identificare la natura di ciascuna istruzione introdotta nel file di input.

L'imposizione di uno spostamento nodale, rientra nella keyword \*BOUNDARY, tramite la quale è possibile specificare le condizioni al contorno applicate su ciascun nodo, o gruppo di essi, per il corrente intervallo temporale.

L'analisi può essere infatti suddivisa in intervalli discreti, detti step, per ciascuno dei quali è possibile impostare differenti condizioni al contorno e di carico.

Nella simulazione del processo d'impianto della Clip, è quindi conveniente creare un primo step (Step1) nel quale sarà simulata la fase di avvicinamento dei lembi.

Ciascuna linea di comando per le BOUNDARY è organizzata come segue:

```
*BOUNDARY, AMPLITUDE=16377_1  
16377, 1, 1
```

Nella prima riga viene inserita una nuova keyword AMPLITUDE, che permette di imporre, all'interno di uno Step, variazioni arbitrarie nel tempo (curve), di carico, spostamento o altre variabili. Ogni AMPLITUDE deve essere precedentemente creata e nominata tramite un codice identificativo (AMPLITUDE=16377\_1). La seconda riga di codice riporta invece l'ID del nodo, seguito dalla direzione cartesiana, per i quali la BOUNDARY è assegnata.

La definizione della AMPLITUDE richiede invece una linea di comando della forma:

```
*AMPLITUDE, NAME=16377_1, VALUE=ABSOLUTE, DEFINITION=SMOOTH  
STEP  
0.0, 0.0, 0.5, -1.253559102e+01, 1.0, -1.253559102e+01
```

Nella prima riga si riporta il nome assegnato alla curva, un parametro relativo alla tipologia dei valori immessi per la curva, oltre a una scelta sul metodo di definizione della curva.

Scegliamo il metodo SMOOTH STEP che definisce la amplitudine  $a$ , tra due dati consecutivi appartenenti alla curva  $(t_i, A_i)$  e  $(t_{i+1}, A_{i+1})$ , che sarà<sup>[70]</sup>:

$$a = A_i + (A_{i+1} - A_i)\xi^3(10 - 15\xi + 6\xi^2)$$

per  $t_i \leq t \leq t_{i+1}$  e dove:

$$\xi = (t - t_i)/(t_{i+1} - t_i)$$

La seconda riga riporta quindi i valori  $(t_i, A_i)$  per tre punti appartenenti alla amplitudine.

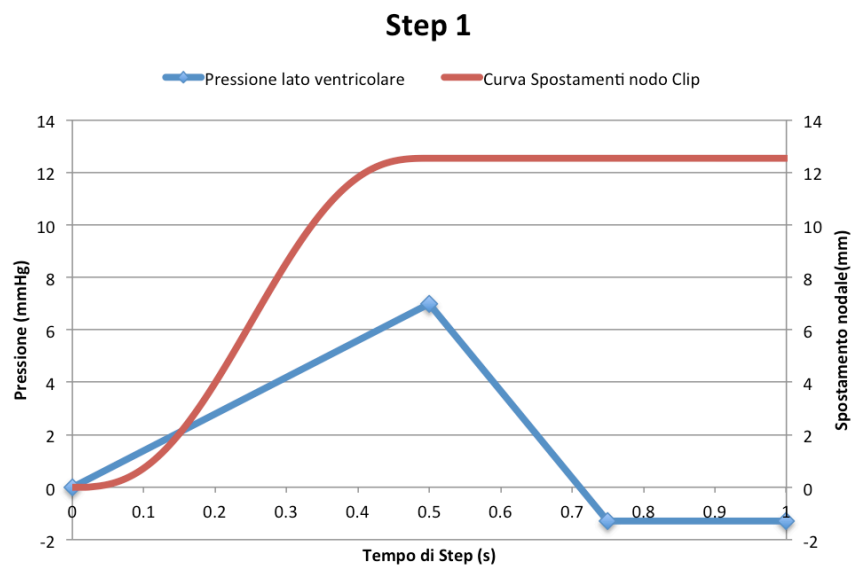
Nell'esempio di linea di comando riportata, la seconda riga riporta quindi i valori  $(t_i, A_i)$  per tre punti appartenenti alla amplitudine.

Al tempo  $t_0=0$  c'è deformazione nulla, con il nodo che si trova nella posizione di partenza; al tempo  $t_1=0.5$ , il nodo dovrà trovarsi in corrispondenza della posizione di crimpaggio, che viene quindi mantenuta sino al tempo  $t_2=1.0$ , permettendo un riassetto della porzione di lembo circostante (curva in rosso di Figura 4.12).

Tali condizioni al contorno cinematiche sono quindi implementate per ciascun nodo appartenente alla “piastrina virtuale” sul lembo.

Contemporaneamente viene applicata sul versante ventricolare dei lembi valvolari una curva di pressione che coopera al processo di chiusura, imponendo un parziale avvicinamento dei lembi durante la fase di imposizione dello spostamento.

Questa sarà semplicemente definita come una rampa di pressione crescente da 0 a 7mmHg nei primi 500ms dello step e poi decrescente sino al valore di pressione di fine diastole imposto alla fine dello stesso (curva in blu di Figura 4.12).



**Figura 4.12:** Grafico delle condizioni al contorno cinematiche e dei carichi pressori dello Step 1

Durante lo Step 1 si decide di trascurare i movimenti dell’annulus e dei muscoli papillari, che restano quindi vincolati nella posizione di fine diastole.

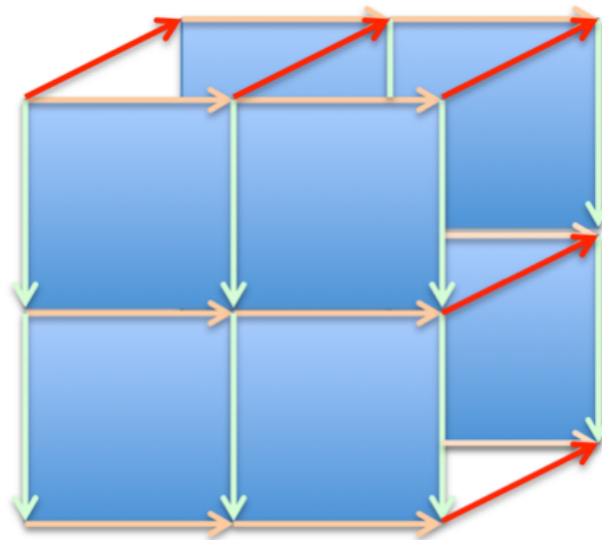
Si è deciso di semplificare la simulazione dello step di impianto poiché la dinamica di chiusura non è oggetto di indagine del presente studio, che si focalizza infatti sull’analisi di un ciclo cardiaco completo simulato nello step di simulazione successivo.

### 4.3.3 Step 2: connector e ciclo cardiaco

Durante lo Step 2 viene realizzata la simulazione di un ciclo cardiaco completo, sul modello di valvola mitrale sul quale è stato impiantato il dispositivo di riparazione della disfunzione valvolare, nel corso dello step precedente.

All'inizio di questo Step viene simulato il vincolo esercitato dalla MitraClip sui lembi, attraverso l'attivazione di una griglia di elementi di connessione disponibili nella libreria di ABAQUS, detti connector, di tipo CONN3D2<sup>[71]</sup>, che connette tutti i nodi delle due matrici individuate sui lembi secondo l'organizzazione in Figura 4.13.

Questi elementi vincolano ciascun nodo di entrambe le matrici  $n \times m$  delle braccia virtuali della Clip, con quelli ad esso adiacenti sulla stessa matrice, e con il corrispondente sulla matrice di nodi del lembo opposto. La griglia così composta è in grado di replicare il comportamento rigido della lega di cromo-cobalto costituente la MitraClip.



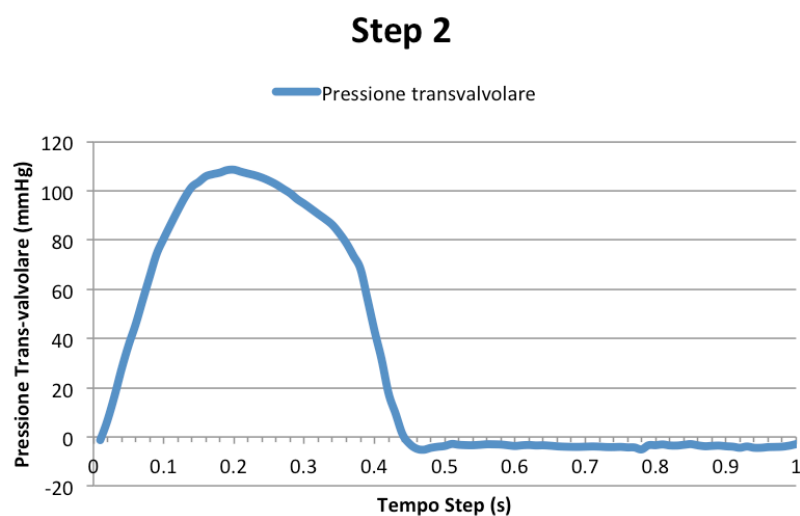
**Figura 4.13:** Griglia di Connectors: in arancione i connector diretti lungo la direzione 1 della terna locale, in verde quelli diretti in direzione 2, in rosso quelli orientati in direzione 3 che connettono le 2 matrici di nodi

I connector sono degli elementi di connessione tra nodi, che consentono di imporre dei vincoli sulle componenti di moto relativo tra di essi<sup>[71]</sup>.

Nel presente elaborato sono stati utilizzati i connector di tipo CARTESIAN poichè permettono l'utilizzo della keyword \*CONNECTOR MOTION<sup>[72]</sup>, comando che consente di attivare il vincolo sulle componenti di moto relativo disponibili, per gli elementi di connessione creati, all'interno di un singolo step di simulazione.

Attraverso questo comando, il vincolo verrà dunque attivato al primo istante del secondo step di simulazione. Dopo aver garantito il vincolo imposto dal dispositivo MitraClip e aver rimosso il vincolo cinematico precedente ai suoi nodi nello step precedente, il processo di impianto è completo. Nel primo istante dello Step 2, la clip si riposiziona, lasciando il piano di crimpaggio imposto nello step precedente, e il ciclo cardiaco inizia.

La curva di carico applicata in questo step, simula l'azione del sangue sui lembi valvolari. Viene quindi ricostruita una pressione, pari al gradiente pressorio trans-valvolare presente durante un ciclo cardiaco completo, a partire dall'istante di fine diastole. Il ciclo cardiaco è stato assunto della durata di 1 secondo (Figura 4.14).



**Figura 4.14:** Pressione trans-valvolare applicata alla valvola lato ventricolare

Nello Step 2 di simulazione vengono attivate inoltre le condizioni al contorno dei muscoli papillari e dell'annulus ottenute dal processo di acquisizione del modello dai dati di risonanza magnetica, fornite tramite delle AMPLITUDE (curve caratteristiche degli spostamenti di ciascun nodo delle due strutture anatomiche) a partire dall'istante di fine diastole.

## 4.4 Conclusioni

Nel presente capitolo è stato presentato il codice Matlab implementato per la simulazione dell'applicazione di MitraClip, attuabile in modelli a elementi finiti "patient specific", ricostruiti a partire dalle immagini di risonanza magnetica e dai dati clinici del paziente.

L'elaborazione del modello compiuta dal codice permette di creare una serie di setup di simulazione che permettono di replicare quattro differenti configurazioni d'impianto del dispositivo MitraClip, e di valutarne sia l'effetto riparativo ottenuto per ciascuna sia le sollecitazioni generate sulla valvola.



# Capitolo 5

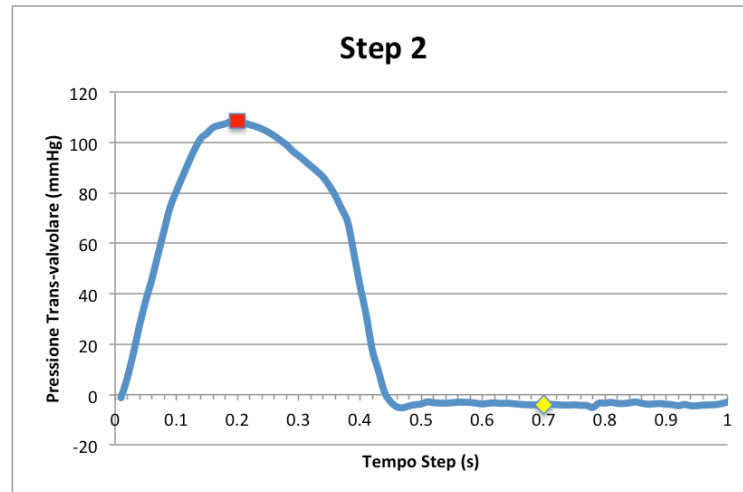
## RISULTATI

*Nel presente capitolo sono riportati i risultati ottenuti attraverso l'applicazione del setup di simulazione descritto nel capitolo precedente, sui due modelli di valvola mitrale ricostruiti dalle immagini di risonanza magnetica dei pazienti descritti.*

*Per ciascuna delle due valvole si simula una riparazione tramite MitraClip in diverse configurazioni di impianto e se ne analizzano i dati ottenuti.*

## 5.1 Parametri Analizzati

Nell'estrazione dei risultati si considerano due istanti significativi del ciclo cardiaco simulato.



**Figura 5.1:** Istanti di valutazione dei risultati nello Step2: ■ ) Picco Sistolico; ◆)Istante di massima apertura valvolare

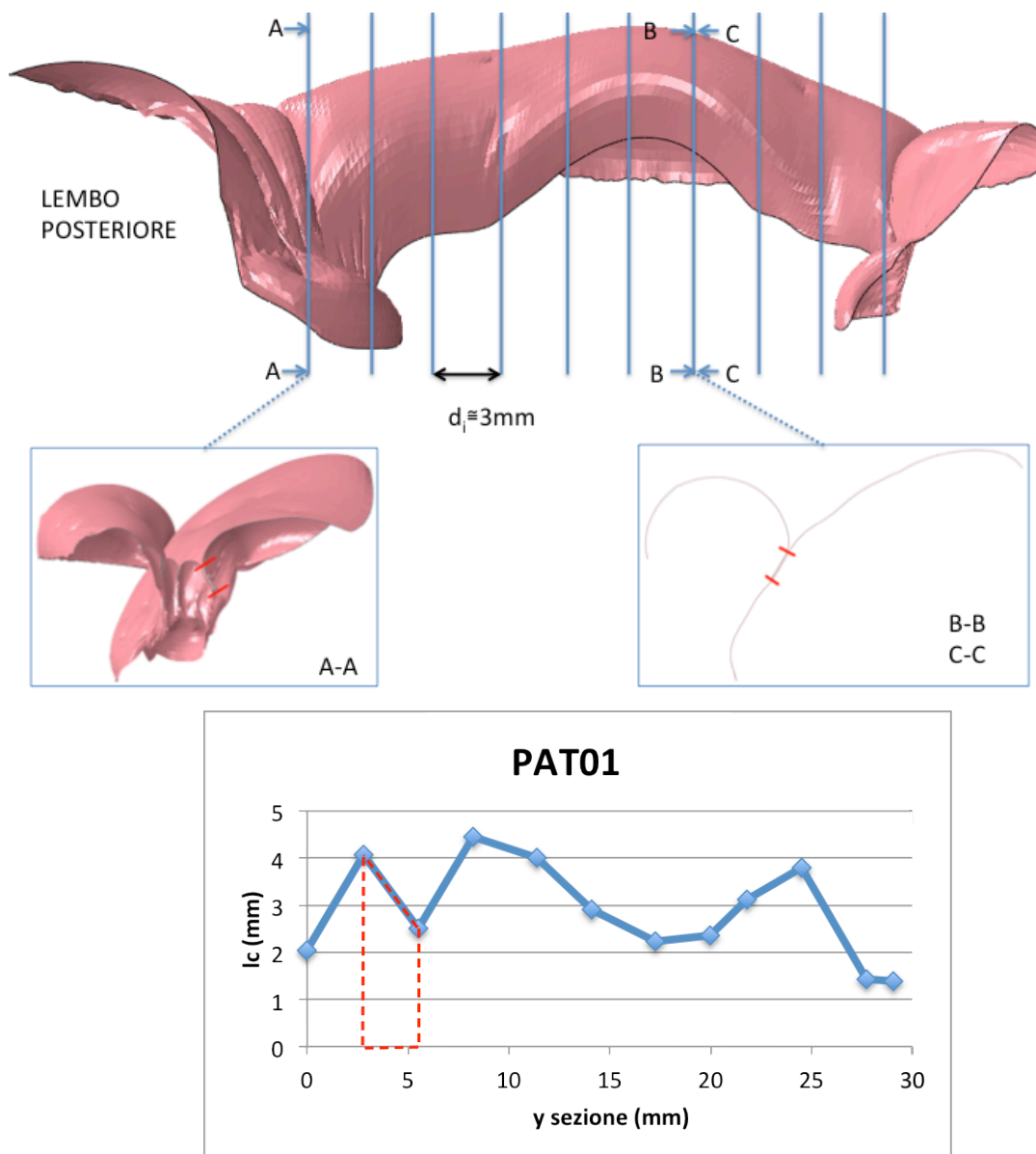
Il primo istante sul quale viene focalizzata l'analisi è il picco di Sistole ventricolare (evidenziato in rosso in Figura5.1).

In questo istante corrispondente a  $t=0.2s$  si analizzano sia parametri relativi ai pattern di sforzo presenti nei differenti modelli di riparazione, sia alcuni parametri funzionali desumibili dal modello, indici dell'effetto riparativo di ciascuna configurazione.

Tali parametri sono:

- **Recupero del Prolasso:** valore che rappresenta lo scostamento del modello di riparazione in direzione normale al piano annulare dal modello preoperatorio, calcolato come differenza della coordinata  $z$  di ciascun nodo nelle due configurazioni. Tale coordinata corrisponde infatti alla distanza segnata dal piano ai minimi quadrati dell'annulus
- **Lunghezza del segmento di Coaptazione ( $l_c$ ):** lunghezza del tratto lungo il quale i nodi si sovrappongono in fase di chiusura, valutata sulla sezione x-z della valvola nel punto medio degli scallop centrali dei due lembi.
- **Area di Coaptazione ( $A_c$ ):** calcolata attraverso una valutazione della lunghezza di coaptazione su 10-12 sezioni x-z della valvola, ciascuna di distanziata circa 3mm dalla precedente lungo  $y$  (Figura 5.2). Tali valori di  $l_c$  sono utilizzati per una ricostruzione approssimata della superficie di coaptazione, tramite la loro

interpolazione lungo la larghezza della porzione di lembo posteriore considerata ( $\approx 29\text{mm}$  corrispondenti allo scallop P2).



**Figura 5.2:** A) Esempio della posizione delle sezioni utilizzate per il calcolo di  $A_c$  con una vista di una sezione e di un bordo di sezione utilizzati; B) Grafico delle  $lc$  corrispondenti: tratteggiato in rosso un esempio di trapezio utilizzato per il calcolo di  $A_c$

Viene quindi calcolato un valore di superficie tramite la somma delle aree dei trapezi formati dalle lunghezze di coaptazione su due sezioni consecutive (tratteggiato in Figura5.2).

- Area di Rigurgito ( $A_{reg}$ ): valutazione della superficie degli orifizi di rigurgito eventualmente presenti tra i lembi, a partire dalle coordinate di alcuni nodi che

delimitano l'orifizio di rigurgito individuati nella sezione lungo il piano x-y più vicina ad esso.

- Sforzo Massimo Principale registrato sul modello per valutare eventuali sovrasollecitazioni presenti rispetto al modello preoperatorio, associate all'impianto di MitraClip, e i pattern di sforzo risultanti dalla riparazione.

Si valutano tali grandezze nell'istante di massima pressione ventricolare imposta, poiché si ipotizza che in tale istante la pressione esercitata dal sangue solleciti maggiormente i lembi aumentando lo sforzo su di essi registrato, e li spinga in direzione atriale evidenziandone la disfunzione caratteristica (prolasso o incontinenza dei lembi).

Il secondo istante del ciclo cardiaco considerato corrisponde alla configurazione di massima apertura valvolare, identificata all'istante  $t=0.7$  s.

Il confronto con le sollecitazioni registrate sul modello preoperatorio viene compiuto anche in questo istante del ciclo poiché in esso l'effetto del dispositivo potrebbe influire maggiormente sullo stato di sforzo della valvola, anche a causa della modificata configurazione a doppio orifizio di passaggio imposta.

L'area di orifizio ( $A_o$ ) è valutata per calcolare la riduzione percentuale introdotta nella configurazione a doppio orifizio rispetto all'area valvolare di passaggio preoperatoria misurata al medesimo istante temporale. Si è scelto di considerare le coordinate dei nodi del margine libero che la delimitano e di calcolare il valore di  $A_o$  attraverso la formula di Gauss per il calcolo delle aree di poligoni irregolari:

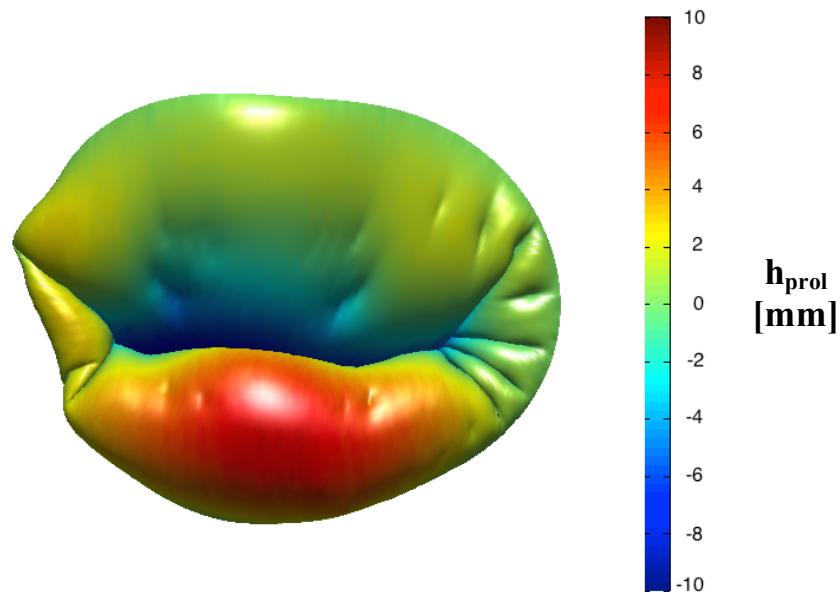
$$A_o = \frac{1}{2} \left| \sum_{i=1}^N (x_i y_{i+1} - x_{i+1} y_i) \right|$$

dove  $A$  è l'area del poligono,  $n$  il numero dei nodi del margine libero e  $(x_i, y_i)$ , con  $i=1:n$ , le coordinate dei nodi.

## **5.2 Il Paziente01**

Il Paziente01 era caratterizzato da un prolasso dello scallo P2 con rigurgito lieve, ed elongazione di due corde tendinee su tale porzione di lembo. Sul modello valvolare ricostruito, sono state innanzitutto simulate le condizioni preoperatorie (valvola patologica con prolasso del lembo posteriore in Figura 5.3); ci si riferirà a tale modello con la sigla PAT01.

In Figura 5.3 è riportata la quota di prolasso presente nel modello preoperatorio rispetto al quale viene calcolato il recupero ottenuto con le differenti tecniche di riparazione.

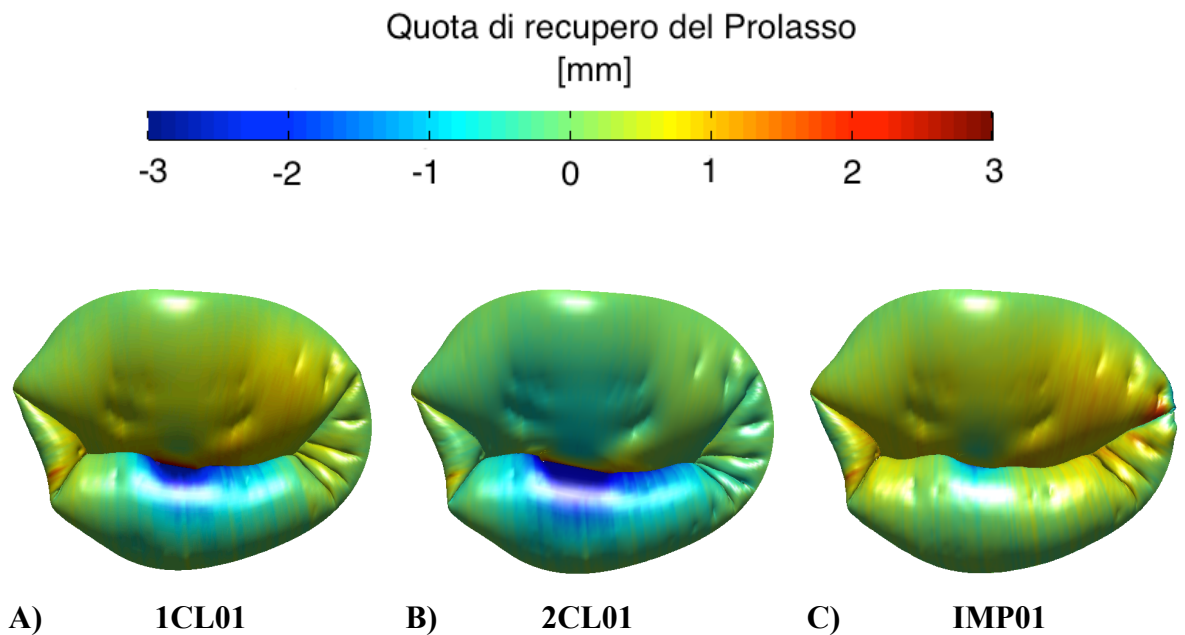


**Figura 5.3:** Plot della quota di prolasso nel modello PAT01

Per il Paziente01 sarà analizzata una configurazione di riparazione con Clip singola (1CL01), una con impianto di doppia Clip (2CL01) e una con un imperfetto crimpaggio del lembo posteriore (IMP01). Questa configurazione indaga gli effetti di una cattura incompleta del lembo posteriore in fase di impianto o una parziale fuoriuscita dello stesso in fase di esercizio del dispositivo: il lembo posteriore sarà vincolato per 3.8mm invece dei 7mm di lunghezza della Clip. È interessante analizzare anche l'impianto di un secondo dispositivo MitraClip, poiché statisticamente rilevante nella pratica chirurgica, come osservato nel campione di soggetti dei trials clinici descritti nel capitolo 2.

### **5.2.1 Valutazione dell'effetto riparativo**

I valori di recupero del prolasso presente nel modello preoperatorio, sono rappresentati nei plot delle tre configurazioni simulate per il Paziente 01.



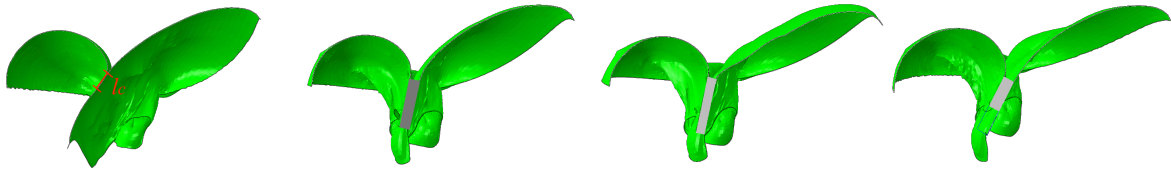
**Figura 5.4:** Vista atriale delle tre configurazioni riparative del Paziente01: plot del recupero del prolasso: A) Modello di riparazione clip singola, B) Modello di riparazione doppia clip, C) imperfetto ancoraggio del lembo posteriore

Nel plot di Figura 5.4A relativo alla riparazione tramite singola Clip è evidenziata una diminuzione della quota di eversione del lembo posteriore nell'atrio di circa due millimetri nella posizione adiacente al dispositivo lungo P2: il valore massimo di riduzione del prolasso registrato per questa tipologia di riparazione è di 2.538mm.

Nel caso della riparazione con doppio dispositivo MitraClip (Figura 5.4B) la riduzione del prolasso appare più diffusa, soprattutto nella zona centrale, e si registra un recupero massimo di 2.653mm localizzato nella medesima regione del caso precedente. Si nota in questo caso un abbassamento indotto dal dispositivo anche sul lembo anteriore.

L'imperfetta riparazione causata dal mancato ancoraggio completo del lembo posteriore all'interno della MitraClip (Figura 5.4C) risulta in un recupero del prolasso di minima entità, localizzato nella porzione immediatamente adiacente alla Clip. Si calcola un valore massimo di recupero del prolasso di 1.2mm, posizionato nella porzione adiacente al dispositivo sul lembo posteriore.

Per quanto riguarda la lunghezza di coaptazione, l'impianto della Clip garantisce un valore di questa equivalente alla dimensione caratteristica del dispositivo (Figura 5.5B e 5.5C), conforme al range di valori definito in letteratura come fisiologico per il parametro  $l_c$  (6-8mm)<sup>[73]</sup>.

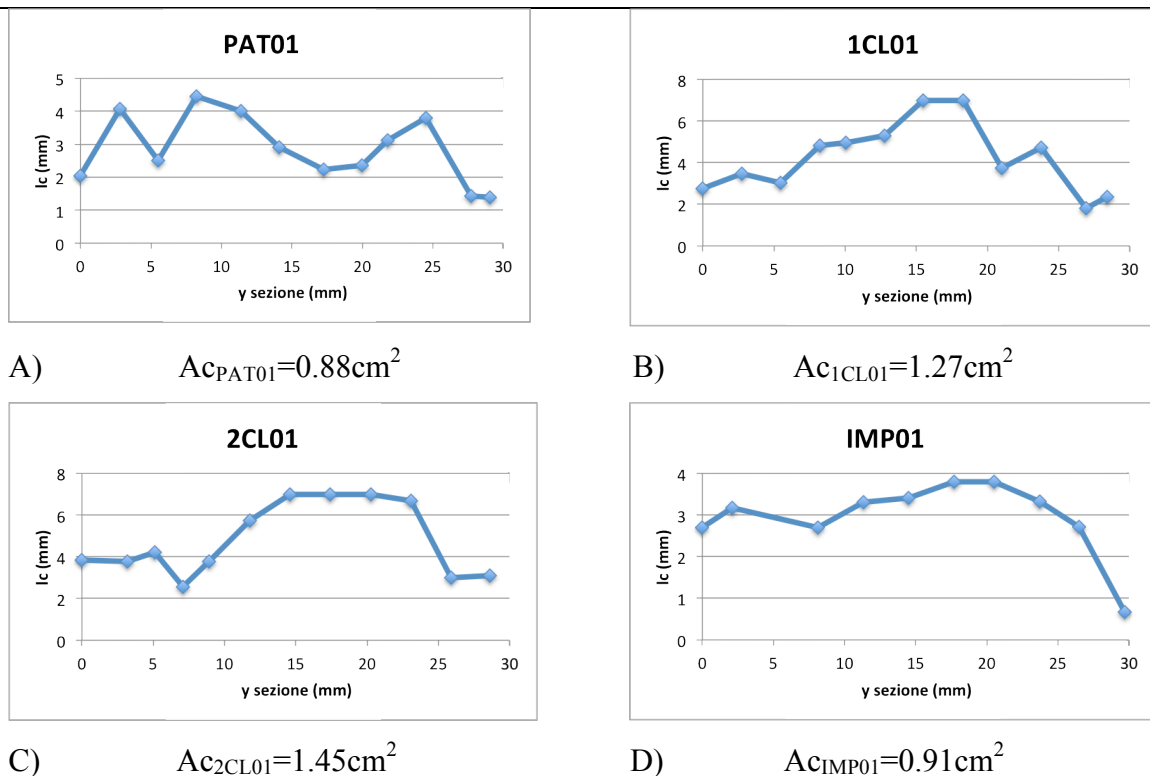


A)  $l_{c\text{PAT01}}=1.9\text{mm}$     B)  $l_{c\text{1CL01}}=l_{\text{CLIP}}=7\text{mm}$     C)  $l_{c\text{2CL01}}=l_{\text{CLIP}}=7\text{mm}$     D)  $l_{c\text{IMP01}}=3.8\text{mm}$

**Figura 5.5:** Sezione lungo piano x-z dei modelli valvolari del Paziente01 al picco di Sistole: lunghezza di coaptazione: A)  $l_c$  modello preoperatorio, B) modello singola clip, C) doppia clip, D) imperfetto ancoraggio del lembo posteriore

In entrambe le riparazioni ottimali simulate si assiste dunque ad un aumento del segmento di coaptazione del 72%. Nel modello di imperfetto ancoraggio del lembo (Figura 5.5D), la lunghezza di coaptazione sarà equivalente alla porzione di lembo posteriore correttamente vincolato al dispositivo, risultante in un incremento rispetto al modello preoperatorio comunque importante (50%) vista la limitata lunghezza di coaptazione del modello patologico (5.5A).

L'effetto riparativo in termini di sovrapposizione dei lembi è tuttavia meglio apprezzabile attraverso il calcolo delle aree di coaptazione nei differenti modelli:

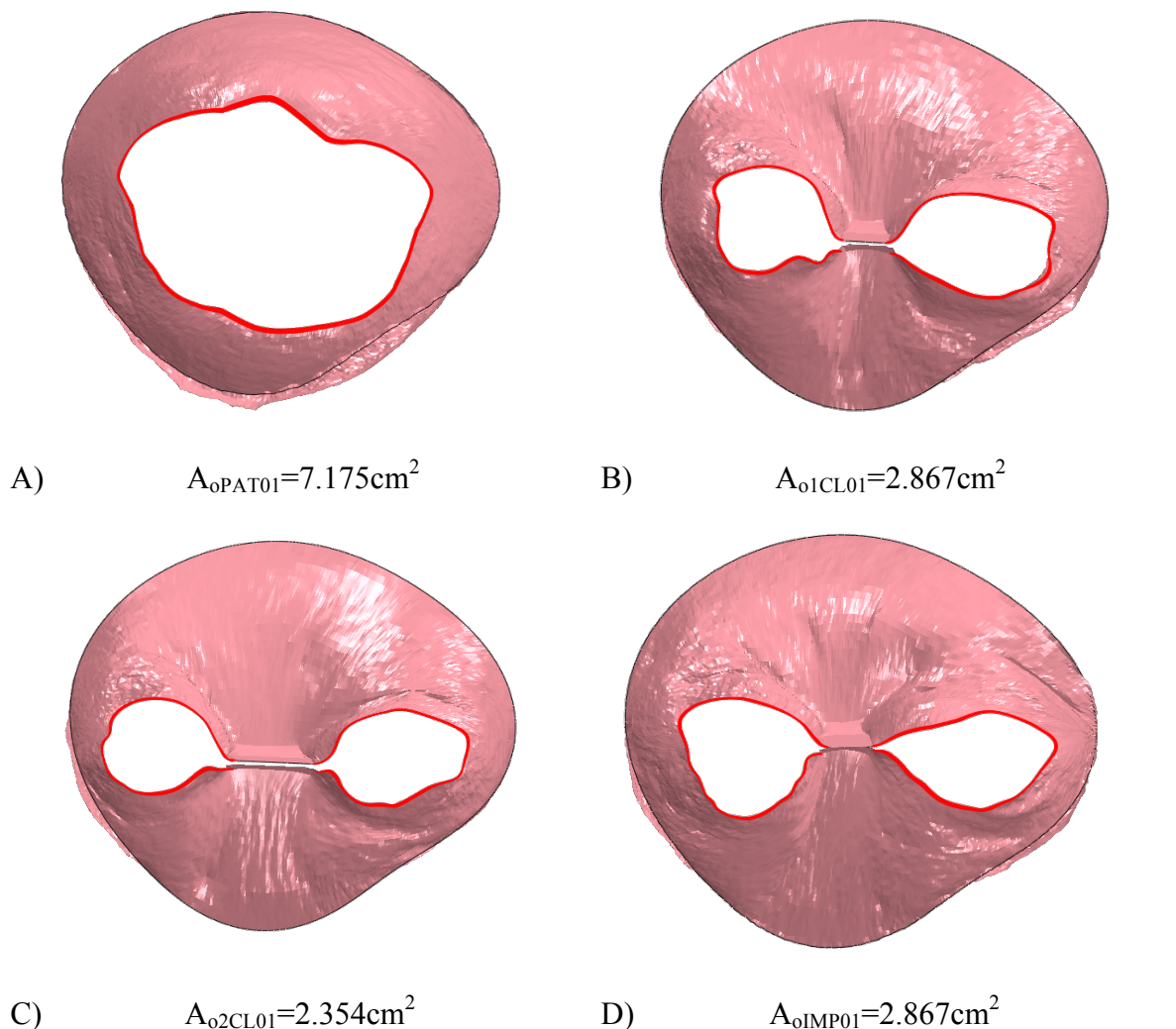


**Figura 5.6:** Calcolo aree di coaptazione: A) Grafico  $l_c$  e valori  $Ac$  modello PAT01; B) Grafico  $l_c$  e valori  $Ac$  modello 1CL01; C) Grafico  $l_c$  e valori  $Ac$  modello 2CL01; D) Grafico  $l_c$  e valori  $Ac$  modello IMP01

Nel caso della clip singola si verifica un incremento di  $A_c$  rispetto al modello preoperatorio del 30% che garantisce una superficie di coaptazione su P2 di  $1.27\text{cm}^2$  (Figura 5.6B). L'impianto di un secondo dispositivo incrementa ulteriormente l'area di coaptazione, con un valore di  $1.45\text{cm}^2$ , con un ulteriore incremento del 12% rispetto alla singola clip.

Nella simulazione dell'imperfetto ancoraggio (Figura 5.6D) si misura un incremento di  $A_c$  minimo (3%), con un valore di  $0.91\text{cm}^2$ .

In figura 5.7 è riportata l'analisi effettuata sulle aree di orifizio disponibili al passaggio del flusso sanguigno all'istante di massima apertura valvolare.



**Figura 5.7:** Vista atriale all'istante di massima apertura, valutazione aree di orifizio (evidenziate in rosso): A) Ao modello preoperatorio; B) singola clip; C) doppia clip; D) imperfetto ancoraggio del lembo posteriore

L'area dell'orifizio subisce in tutti e tre i modelli di riparazione simulati, una riduzione di oltre il 60% (come osservabile nei valori riportati in Figura 5.7).

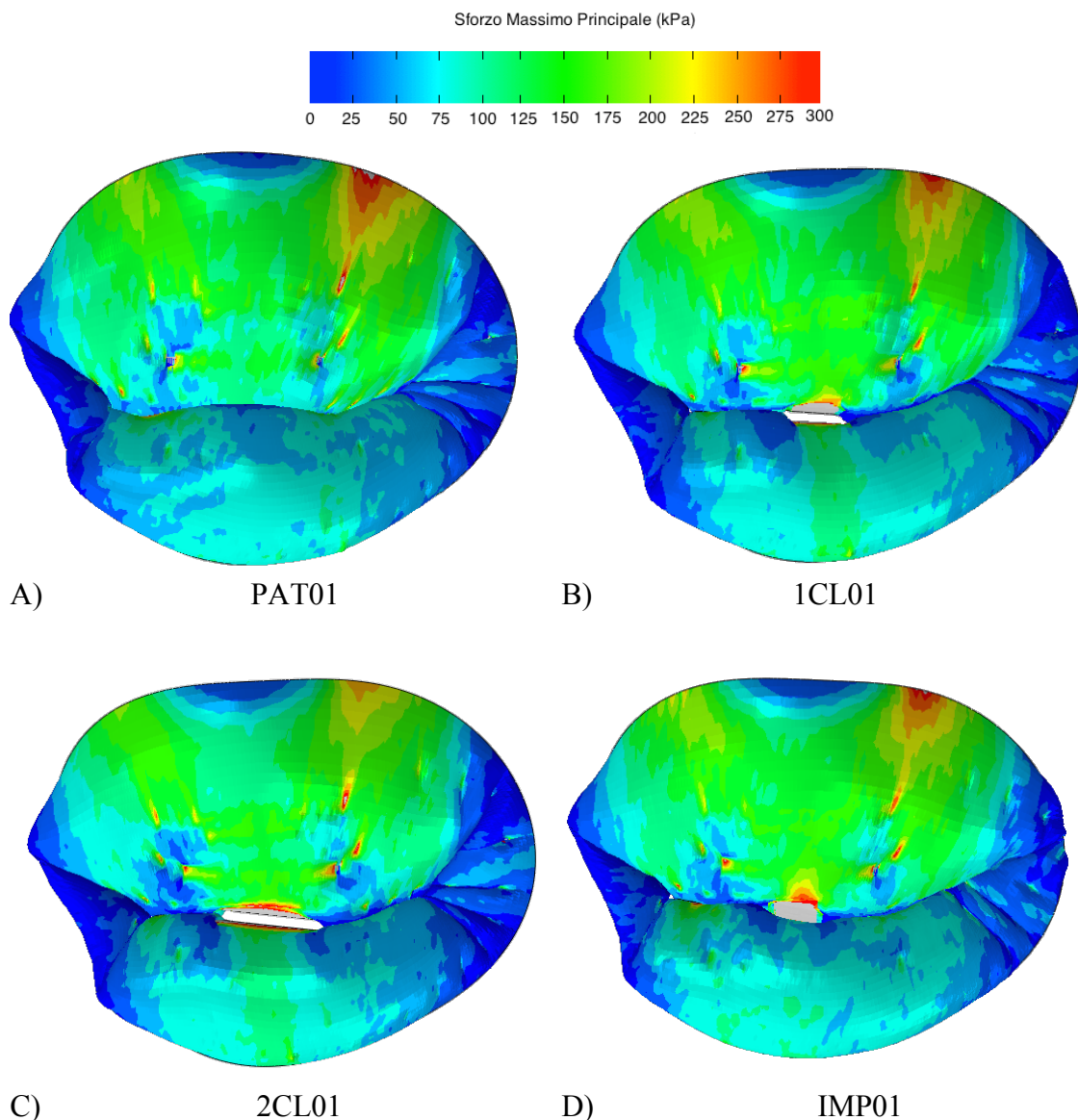
Si nota inoltre che, tra i modelli post-operatori, l'area di orifizio è maggiore nel modello riparato con singola MitraClip ( $2.87\text{ cm}^2$ , -60% rispetto alle condizioni preoperatorie).



Tuttavia nelle configurazioni a doppia clip ed ancoraggio imperfetto, la riduzione di tale area rispetto al caso preoperatorio, al medesimo istante, è pari al 67% e 64%, rispettivamente.

### 5.2.2 Valutazione delle sollecitazioni sui lembi.

In figura 5.8 sono riportati gli sforzi registrati sul modello valvolare al picco sistolico.



**Figura 5.8:** Vista atriale dei modelli del Paziente 01 al picco di sistole: contour map degli sforzi massimi principali: A) modello preoperatorio; B) singola clip; C) doppia clip; D) ancoraggio incompleto

L'impianto del dispositivo genera l'insorgenza di un picco di sollecitazione sul lembo anteriore in tutte le configurazioni riparative, in corrispondenza degli elementi immediatamente adiacenti alla Clip, e una distribuzione delle sollecitazioni sulla restante

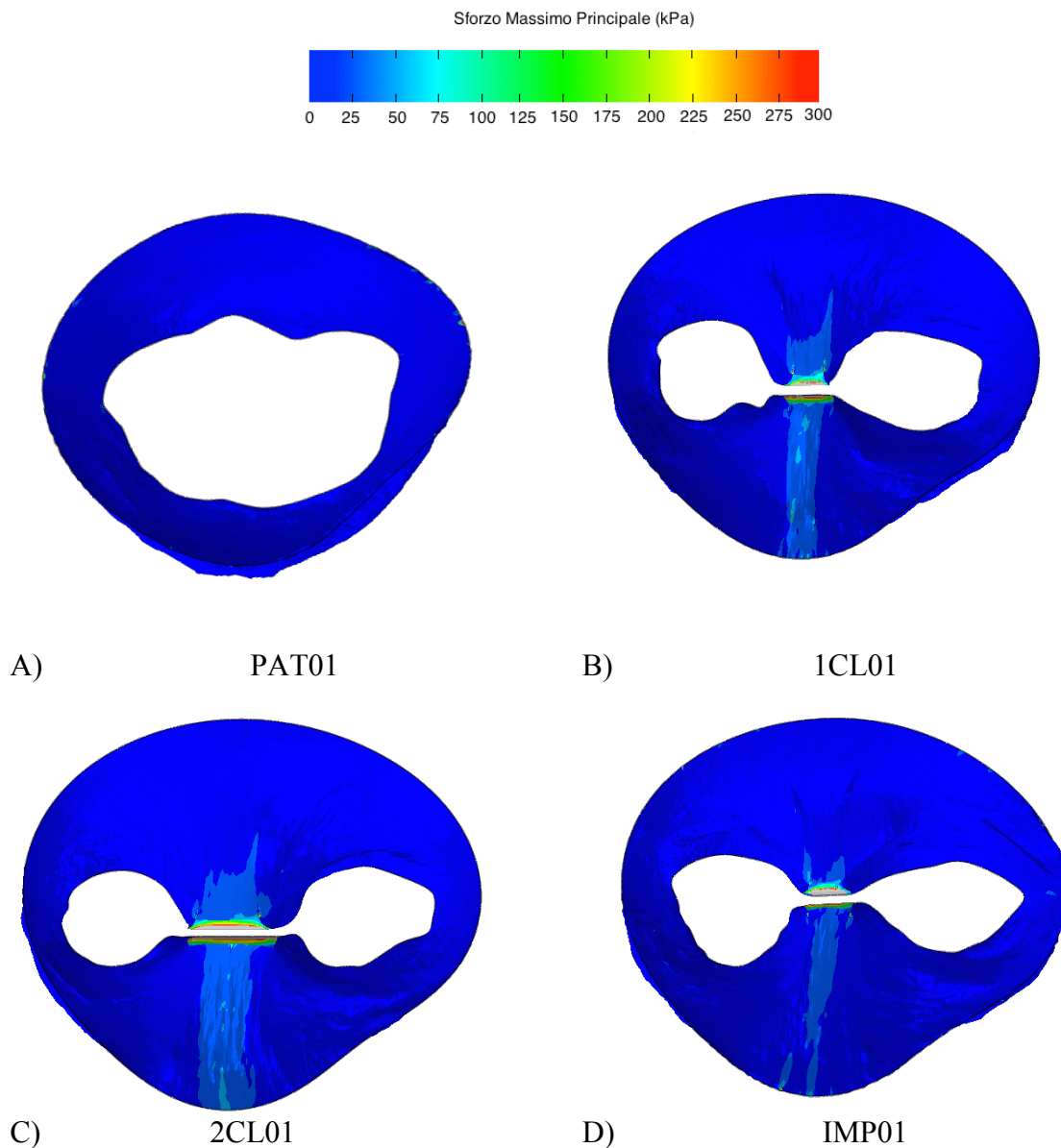
parte del lembo analoga al modello patologico. Il picco registrato nel modello 1CL01 è di 250kPa, mentre nei modelli 2CL01 e IMP01 il picco raggiunge circa 270kPa, con un incremento di circa il 40% rispetto al valore di 150kPa registrato nei pressi della linea di coaptazione sul modello preoperatorio PAT01.

Nei modelli 1CL01 e 2CL01 si registra, su tutta la porzione centrale del lembo posteriore, un'intensificazione delle sollecitazioni rispetto al modello preoperatorio di circa il 60% (130kPa rispetto ai 60kPa del preoperatorio), poiché tale scallop valvolare non è più libero di prollassare grazie al vincolo introdotto dalla clip. Viceversa nel modello IMP01, l'incompleto ancoraggio del lembo non ne riduce la quota di prollasso (come visto in Figura 5.4C), e la distribuzione dello sforzo sul suo lembo posteriore appare molto simile a quella del modello preoperatorio. Su tutti i quattro plot in Figura 5.8 si può osservare una concentrazione di sforzo in corrispondenza di uno dei due trigoni: nel modello preoperatorio è presente un'area di 16mm<sup>2</sup> con sollecitazioni maggiori di 250kPa, con un picco registrato sull'annulus di 416kPa. In seguito alle riparazioni tale zona subisce una riduzione sia in termini di estensione sia di livello di sforzo registrato: nel modello 1CL01 è estesa circa 10mm<sup>2</sup> e il picco è ridotto a 337kPa, nel modello 2CL01 è ulteriormente ridotta a 4.8mm<sup>2</sup>, con un picco di 278kPa e anche nel modello IMP01 viene ridotta a circa 10.5mm<sup>2</sup> di area caratterizzata però da un picco di 386kPa. La riduzione della sollecitazione della zona del trigone appare quindi maggiore nella riparazione 2CL02, che riduce maggiormente il prollasso del lembo anteriore rispetto a tutti gli altri approcci riparativi simulati per il Paziente01.

La Figura 5.9 mostra invece i contour plot degli sforzi massimi principali registrati all'istante di massima apertura valvolare.

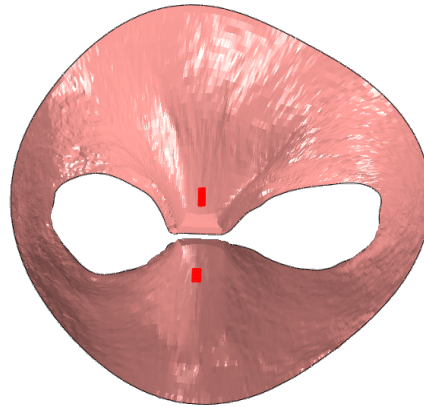
Dall'osservazione del plot degli sforzi sulla valvola prima della riparazione (Figura 5.9A), si nota come essa sia sostanzialmente scarica in fase di apertura (sollecitazione media di 10kPa sui lembi). In figura 5.9B e 5.9C sono rappresentati gli stati di sforzo della valvola a seguito dell'impianto di una e due clip. Il vincolo introdotto dalla clip provoca in questa fase l'insorgenza di uno stato di sforzo abbastanza uniforme localizzato sulla porzione centrale del lembo posteriore, che si attesta su valori non superiori ai 50kPa, con dei picchi nella regione adiacente al dispositivo (circa 85kPa per 1CL01 e 2CL01). Il modello IMP01 (Figura 5.9D) evidenzia un picco di sforzo analogo adiacente alla clip, ma appare

trascurabilmente sollecitato sul lembo posteriore (solo parzialmente vincolato al dispositivo).

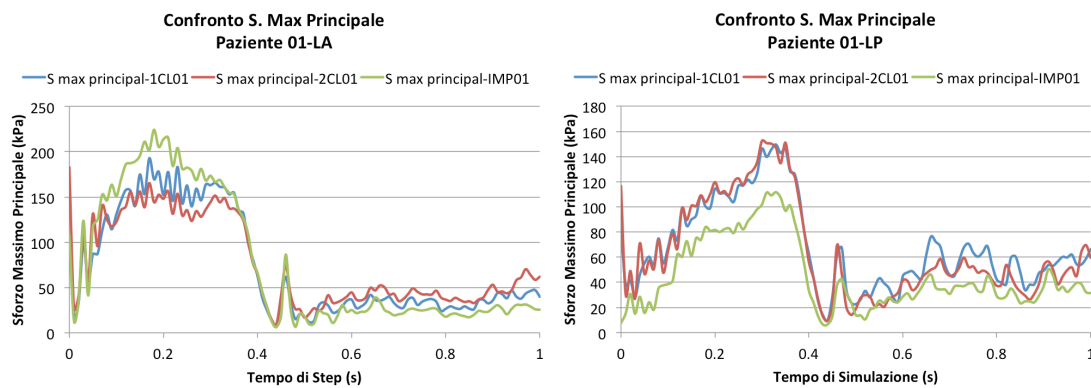


**Figura 5.9:** Vista atriale modelli Paziente01: contour plot degli sforzi massimi principali all'istante di massima apertura: A) modello preoperatorio; B) singola clip; C) doppia clip; D) incompleto ancoraggio

Per una valutazione quantitativa dell'evoluzione delle sollecitazioni indotte dall'impianto del dispositivo nelle differenti configurazioni simulate, viene registrato l'andamento degli sforzi massimi principali su 16 elementi del lembo anteriore e 16 del posteriore posizionati a circa 1.3mm di distanza dal dispositivo MitraClip; si considerano i medesimi elementi in tutte le configurazioni riparative (Figura 5.10).



**Figura 5.10:** Vista atriale 1CL01 all'istante di fine diastole: in rosso evidenziati gli elementi per i quali si calcola il valore medio degli sforzi massimi principali durante il ciclo



**Figura 5.11:** Confronto tra i valori di sforzo medio di 16 elementi sul lembo Anteriore a sinistra, e sul Posteriore a destra nelle tre configurazioni di riparazione

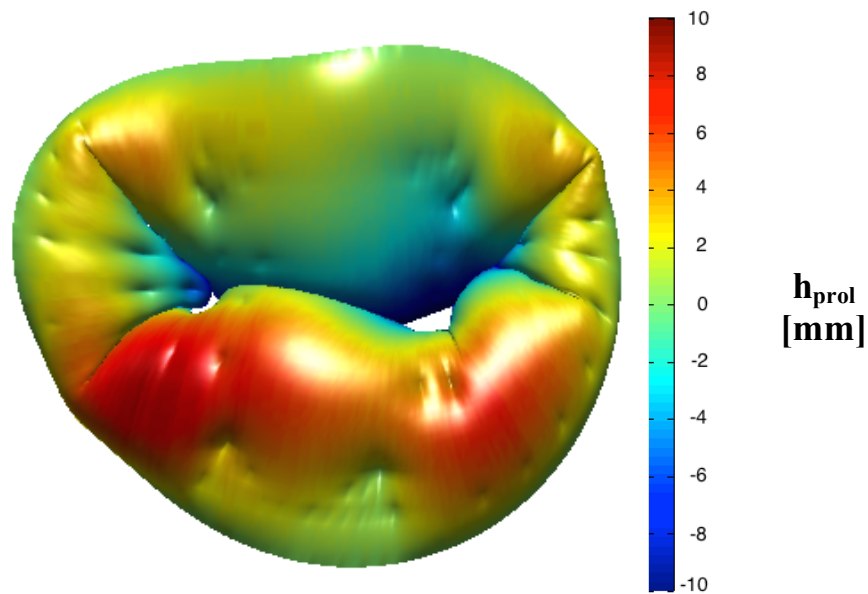
L'andamento degli sforzi durante il ciclo cardiaco (Figura 5.11), rispecchia le condizioni al contorno cui la valvola è soggetta.

Durante la sistole del ciclo cardiaco ( $1s < t < 1.4s$ ), pattern equivalenti di sforzo sono visibili su entrambi i lembi mitralici: sul lembo anteriore, il valore massimo di sforzo è registrato nella configurazione IMP01 (214 kPa) mentre sul lembo posteriore il massimo valore di sforzo è registrato nei modelli a singola e doppia clip (146 kPa e 152 kPa, rispettivamente). Per tutte e tre le configurazioni simulate, lo stato di sforzo registrato sul lembo posteriore risulta inferiore rispetto al lembo anteriore.

Durante la diastole ventricolare, a partire da  $t=1.4s$ , la sollecitazione meccanica di ciascun lembo si attesta in tutte le configurazioni simulate su valori simili (circa 40kPa per il lembo anteriore e 60kPa per il lembo posteriore). Tuttavia, il modello con imperfetto ancoraggio del lembo posteriore riporta il valore minimo di sforzo meccanico su entrambi i lembi.

### 5.3 Il paziente 02

I dati clinici del Paziente02, evidenziavano la presenza di un rigurgito mitralico moderato, localizzato in posizione centrale nel piano valvolare mitralico oltre ad un prolasso bileaflet e annulus dilatato. Dopo aver simulato il modello patologico del paziente (PAT02) (in Figura 5.13 il plot della sua quota di prolasso), due setup di simulazione sono stati realizzati: una riparazione con clip singola posizionata centralmente rispetto agli scallops medi della valvola (1CL02) e l'impianto di una doppia Clip (2CL02).

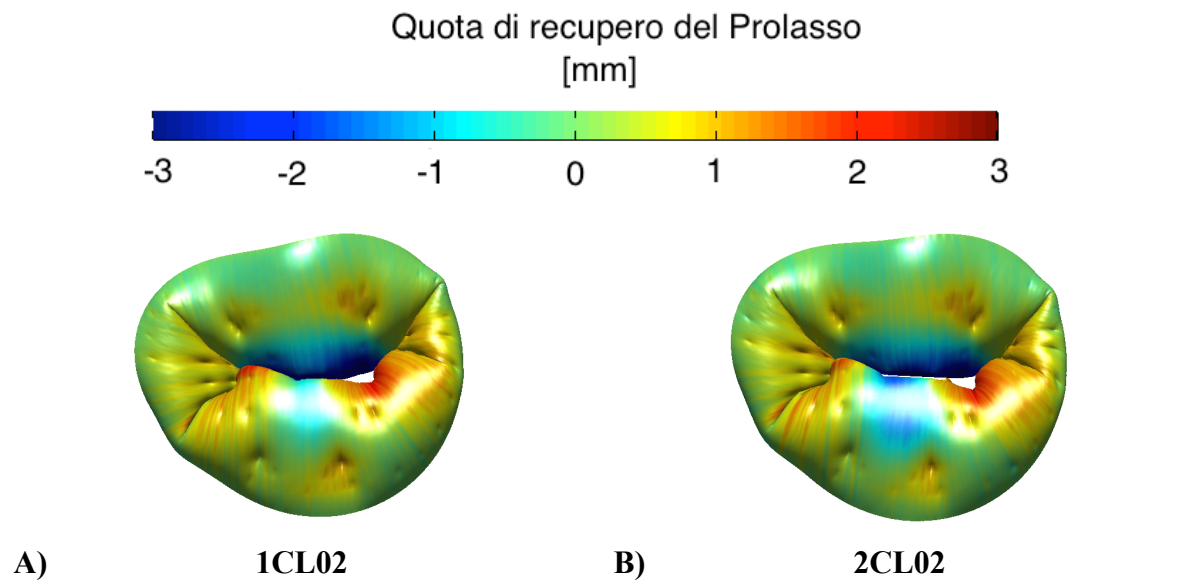


**Figura 5.13:** Plot del prolasso del Paziente02

Nelle simulazioni preliminari realizzate per la replicazione della patologia sono state identificate due aree di rigurgito al picco sistolico: la presenza di queste permette di valutare l'effetto riparativo del dispositivo anche in termini di riduzione dell'area di rigurgito.

#### 5.3.1 Valutazione dell'effetto riparativo

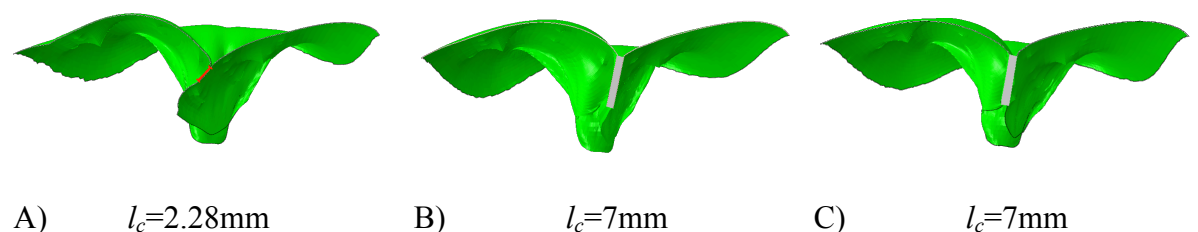
In figura 5.14 è riportato il plot del recupero del prolasso a seguito dell'impianto della MitraClip nelle due configurazioni del Paziente02, rispetto al modello patologico simulato.



**Figura 5.14:** Vista atriale delle tre configurazioni riparative del Paziente01, plot del recupero del prolasso al picco di sistole: A) modello preoperatorio; B) singola clip; C) doppia clip

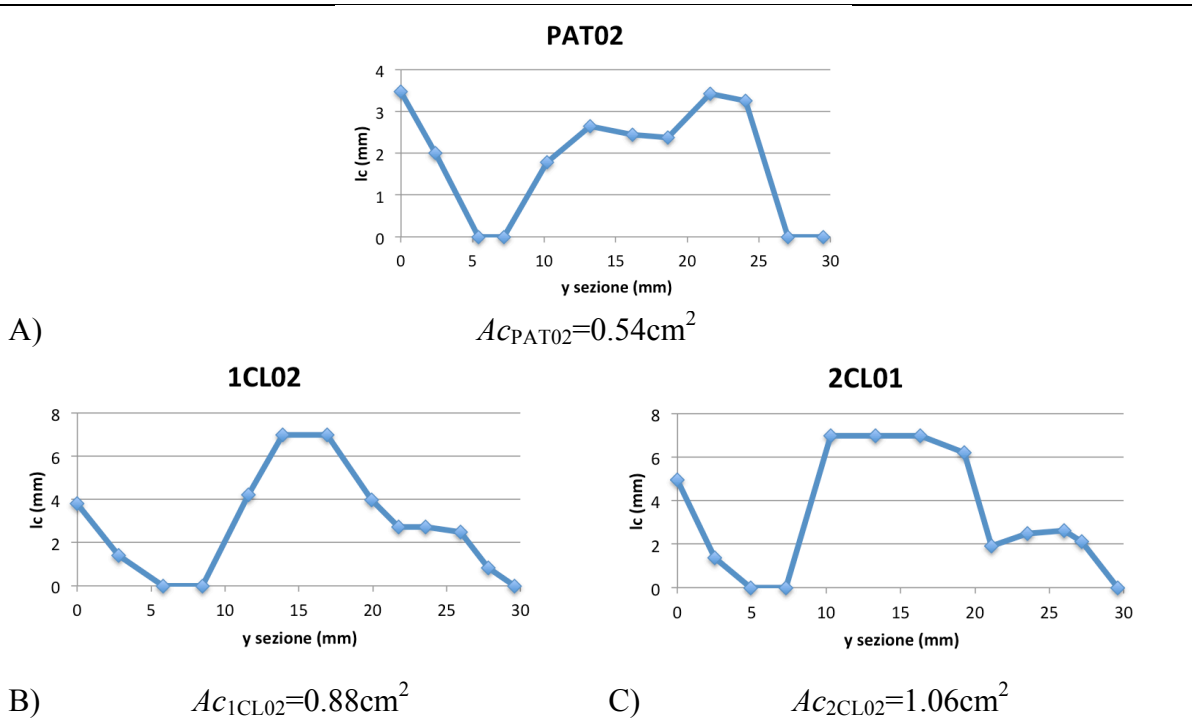
Il lembo anteriore evidenzia una lieve diminuzione del prolasso, localizzata nella zona adiacente alla clip in entrambe le riparazioni, con un valore massimo registrato rispettivamente di 2.28mm e 2.43mm sugli elementi adiacenti al dispositivo nella zona marginale del lembo. Si registra inoltre un aumento della quota di prolasso in entrambi i modelli riparati, in corrispondenza delle inserzioni delle corde tendinee strutturali. Sul lembo posteriore si registra invece una quota di prolasso diminuita solo nella zona centrale dello scallop P2 (0.8mm per 1CL01 e 1.34mm per 2CL01). Nella due porzioni marginali di questo si assiste invece a un incremento non trascurabile della quota di prolasso, in corrispondenza delle aree di rigurgito residue.

In Figura 5.15 è rappresentato il parametro  $l_c$ :



**Figura 5.15:** Lunghezza di coaptazione modelli Paziente02: A) modello preoperatorio evidenziata in rosso; B) singola clip (visibile in grigio); C) doppia clip

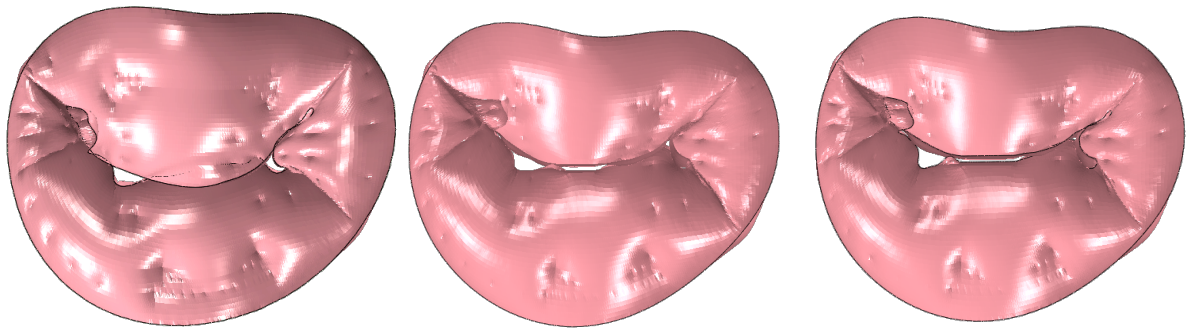
Anche nel Paziente02 la lunghezza di coaptazione garantita dalla riparazione è di 7mm per entrambe le configurazioni riparative simulate, con un incremento del 67% rispetto al valore del modello preoperatorio (2.28mm).



**Figura 5.16:** Calcolo aree di coaptazione: A) Grafico  $lc$  e valore  $Ac$  modello PAT02; B) Grafico  $lc$  e valore  $Ac$  modello 1CL02; C) Grafico  $lc$  e valori  $Ac$  modello 2CL02

In Figura 5.16 è riportato il calcolo delle aree di coaptazione per il Paziente02. L'impianto di una clip aumenta la superficie lungo la quale si ha sovrapposizione tra i due lembi del 38% e la doppia clip incrementa il valore  $Ac$  preoperatorio ( $Ac_{PAT02}=0.54cm^2$ ) del 49%. Nel modello preoperatorio ed in entrambe le riparazioni si nota tuttavia la presenza di due regioni con  $lc$  nullo che corrispondono dunque a regioni della valvola lungo le quali i lembi non riescono sovrapporsi in fase di chiusura valvolare.

Il modello patologico ricostruito per mezzo dei dati di risonanza magnetica evidenzia, infatti, un doppio orifizio di rigurgito localizzato ai margini degli scallop A2 e P2: la valutazione della dimensione dell'area di rigurgito presente assume una grande importanza nell'analisi dei risultati del Paziente02. La sua quantificazione e l'eventuale riduzione della stessa ottenuta in seguito all'impianto della Clip, sono parametri di interesse nell'analisi e nel confronto delle configurazioni riparative attuate.



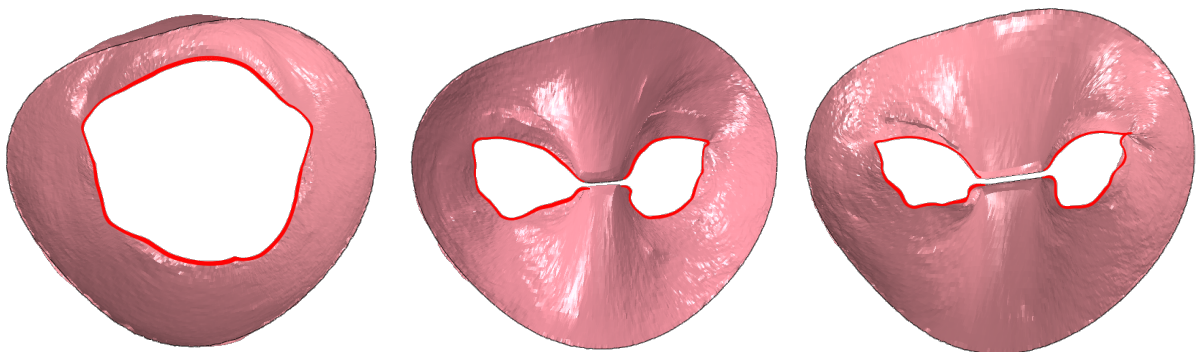
A)  $A_{R-PAT02}=0.207\text{cm}^2$       B)  $A_{R-1CL02}=0.103\text{cm}^2$       C)  $A_{R-2CL02}=0.126\text{cm}^2$

**Figura 5.17:** Vista ventricolare dei modelli del Paziente02 al picco sistolico, valutazione delle aree di Rigurgito: A) modello preoperatorio; B) singola clip; C) doppia clip

Nell'immagine raffigurante la valvola patologica (Figura 5.17A), si notano chiaramente due aree di orifizio; a seguito delle due riparazioni (Figura 5.17B e 5.17C), l'area di rigurgito residua è localizzata principalmente nei pressi degli scallop P2 e P1 ma si scorge un piccolo orifizio di rigurgito anche tra P3 e P2.

L'impianto di una singola clip riduce l'orifizio di rigurgito del 50.2% rispetto al modello preoperatorio, mentre la doppia clip del 39%.

La valutazione della riduzione dell'area d'orifizio valvolare in fase di massima apertura è infine riassunta in figura 5.18. La riduzione dell'area di orifizio indotta dall'impianto del dispositivo è molto elevata: la singola clip causa una riduzione del 69% dell'area preoperatoria e la doppia clip del 76%.



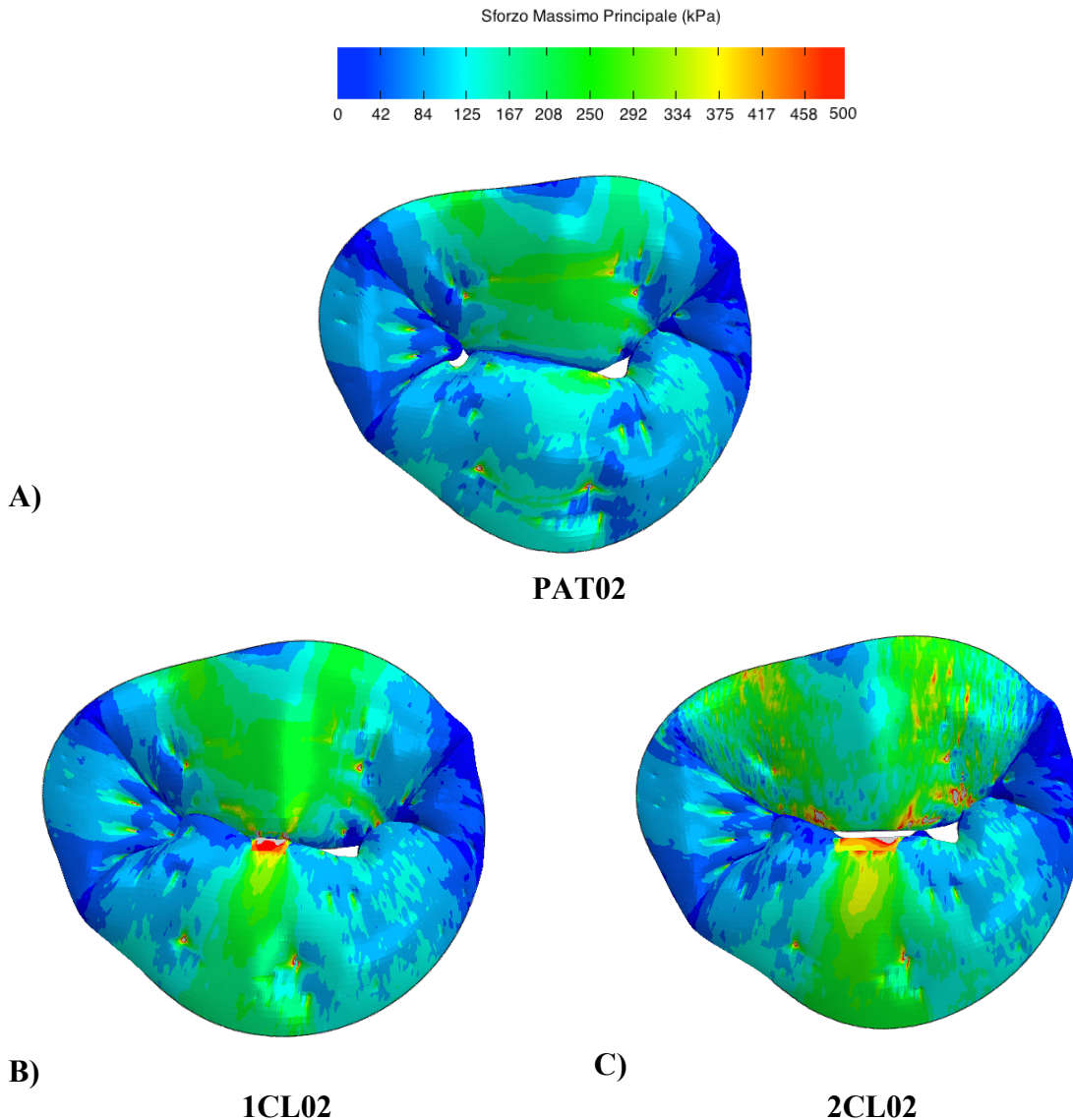
A)  $A_{oPAT02}=11.001\text{cm}^2$       B)  $A_{o1CL02}=3.385\text{cm}^2$       C)  $A_{o2CL02}=2.584\text{cm}^2$

**Figura 5.18:** Vista atriale modelli Paziente02, valutazione Area di Orifizio, evidenziata in rosso: A) modello preoperatorio; B) singola clip; C) doppia clip



### 5.3.2 Valutazione delle sollecitazioni sui lembi

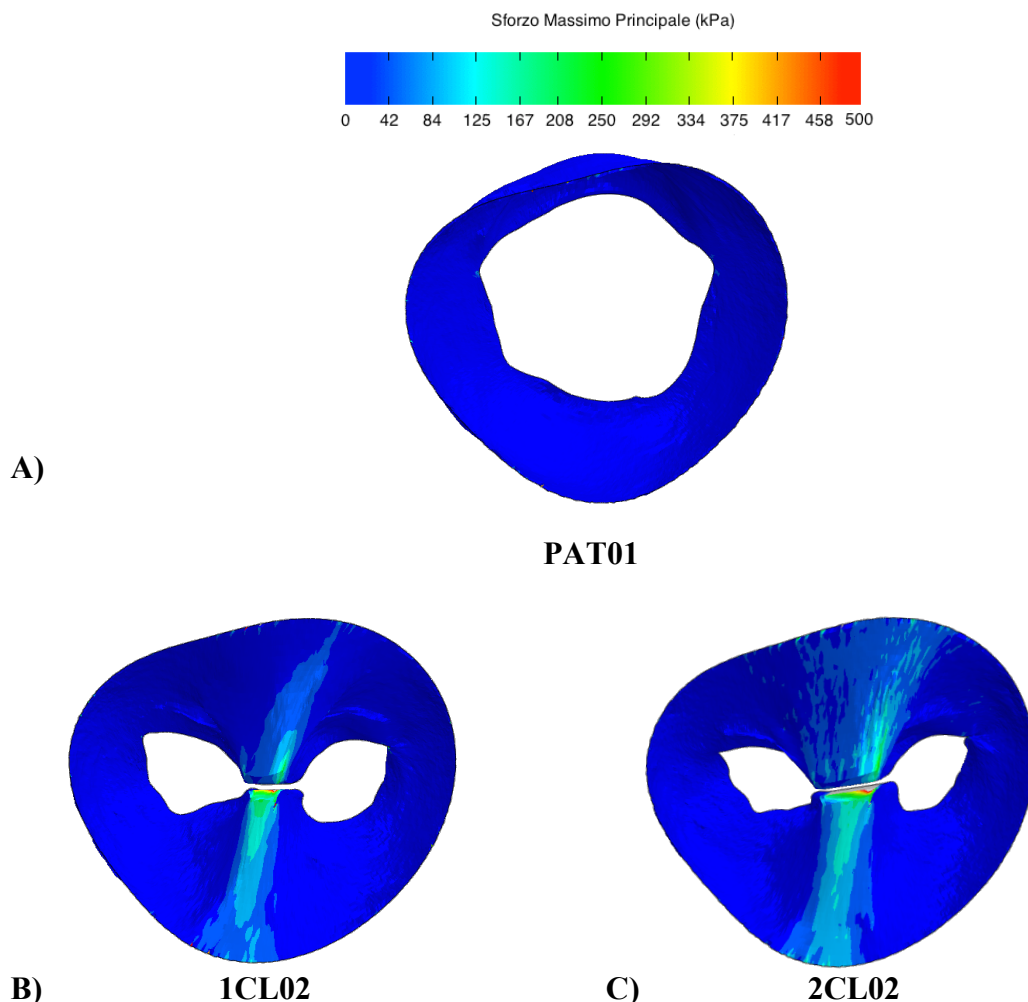
In Figura 5.19 sono riportate le sollecitazioni calcolate sui tre modelli simulati per il Paziente02 all'istante del picco di Sistole.



**Figura 5.19:** Vista atriale modelli del Paziente02 al picco di Sistole: plot degli Sforzi Massimi Principali: A) modello preoperatorio; B) modello con clip singola; C) modello con doppia clip

Dall'osservazione dei plot degli sforzi massimi principali all'istante del ciclo cardiaco corrispondente alla massima pressione trans-valvolare, si nota come la Clip induca un incremento delle sollecitazioni a carico del lembo posteriore, principalmente nella zona adiacente al dispositivo dove vengono registrati dei picchi di sforzo in entrambe le riparazioni simulate (529 kPa per la singola clip e 508 kPa per la doppia). Tali sollecitazioni appaiono notevolmente superiori a quelle registrate sul modello preoperatorio nella zona

vicina alla linea di coaptazione dei lembi, dove è presente una sollecitazione massima di 230kPa. Nel modello a una clip, si registra un aumento del valore di sforzo nella parte centrale di P2 di circa il 50% rispetto al modello preoperatorio (255kPa in 1CL02 circa 130kPa in PAT02). Questa sovrasollecitazione indotta a carico di P2 è più evidente nel modello riparato con doppia Clip (Figura 5.19C), dove lo sforzo aumenta del 70% rispetto alla medesima zona del lembo sul modello PAT02. Entrambe le sovrasollecitazioni potrebbero essere causate dalla lieve riduzione del prolasso del lembo posteriore, maggiormente sollecitato dalla pressione del sangue in fase di eiezione ventricolare (Figura 5.14).



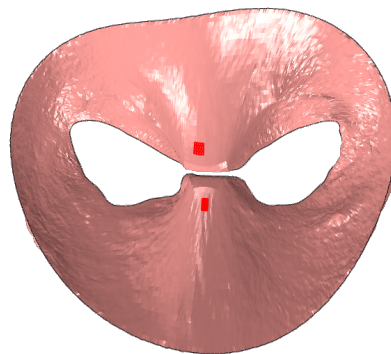
**Figura 5.20:** Vista atriale modelli del Paziente02 all'istante di massima apertura: plot degli Sforzi Massimi Principali: A) modello preoperatorio; B) modello singola clip; C) modello doppia clip

La valvola del modello preoperatorio appare sostanzialmente scarica durante la fase diastolica del ciclo cardiaco (sforzi registrati di 15kPa). L'analisi delle sollecitazioni sul modello nel quale è simulata l'applicazione di una Clip, evidenzia invece degli sforzi

localizzati nelle porzioni adiacenti al dispositivo su entrambi i lembi, che variano dai 250kPa nella zona più vicina ad esso, diminuendo progressivamente nella porzione superiore del lembo posteriore. L'area sulla quale si registrano elevate sollecitazioni meccaniche (superiori ai 150kPa) è maggiormente estesa sul modello 2CL02, a causa della dimensione doppia della porzione di lembo vincolata al dispositivo.

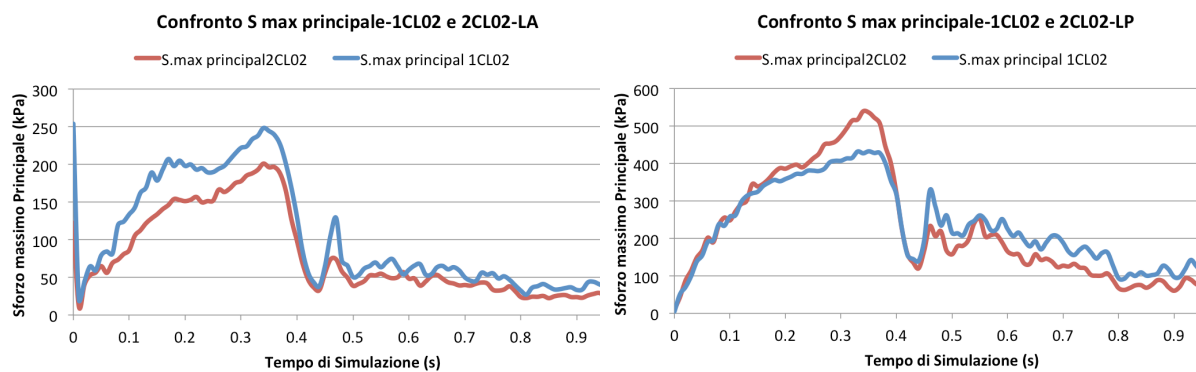
La distribuzione di tale pattern di sforzo è orientata in entrambe le configurazioni riparative nella direzione compresa tra il dispositivo di riparazione e la dilatazione osservata sull'annulus posteriore.

Gli incrementi delle sollecitazioni su entrambi i lembi sono stati infine analizzati individuando una porzione contenente 16 elementi di mesh su ciascun lembo (Figura 5.21), posizionati a circa 1mm di distanza dalla MitraClip. I valori di sforzo principale massimo registrati durante il ciclo cardiaco sono stati estratti e mediati per ciascun gruppo di elementi.



**Figura 5.21:** Vista atriale del modello 1CL02 all'istante di massima apertura: in rosso evidenziati gli elementi per i quali si calcola il valore medio dello sforzo massimi principale durante il ciclo di simulazione

I risultati ottenuti sono sintetizzati nei grafici in Figura 5.22.



**Figura 5.22:** Confronto tra i valori di sforzo medio tra le due configurazioni riparative: lembo anteriore a sinistra e posteriore a destra

Durante la fase di sistole ventricolare gli sforzi massimi principali registrati sul modello con riparazione tramite due Clip raggiungono, sul lembo posteriore, valori di sforzo massimo molto elevati (518kPa), il 20% superiori a quelli registrati per la singola MitraClip(414kPa). Durante la fase di diastole, le sollecitazioni registrate appaiono ingenti in entrambi i modelli di riparazione per il lembo posteriore. All'istante di massima apertura valvolare, lo sforzo registrato sul lembo anteriore è di 188kPa per la singola Clip, il 35% superiore al valore creato dall'impianto di un secondo dispositivo. Sul lembo anteriore si registrano invece al medesimo istante sollecitazioni intorno ai 50kPa per entrambe le configurazioni di riparazione. Il lembo posteriore è quindi maggiormente sovrasollecitato rispetto al lembo anteriore a seguito dell'impianto della clip durante l'intera fase di apertura valvolare. Come osservato in figura 5.18, tale concentrazione di sforzo si localizza nella porzione di lembo compresa tra la regione di dilatazione annulare caratteristica della valvola e il dispositivo di riparazione. La riparazione tramite impianto del dispositivo MitraClip, combinata con un annulus dilatato, aumenta dunque nel Paziente02 lo stiramento del lembo in fase diastolica e conseguentemente le sollecitazioni meccaniche a carico di questo.

## **5.5 Conclusioni**

Nel presente capitolo si sono elencati i risultati ottenuti dalla simulazione dell'impianto del dispositivo MitraClip su due modelli valvolari, in differenti configurazioni.

Per ciascun modello simulato si sono estratte grandezze utili alla valutazione del suo effetto riparativo, oltre alle grandezze meccaniche tipiche di un'indagine strutturale. L'elaborazione e il confronto di tutte queste grandezze ha permesso di compiere alcune considerazioni relative a ciascun paziente analizzato.

# Capitolo 6

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

*In quest'ultimo capitolo si espongono delle considerazioni in merito ai risultati riportati nel capitolo precedente, cercando di fornire un'analisi del significato dei dati ottenuti e un loro confronto critico con i valori trovati in letteratura.*

*Saranno inoltre evidenziati i limiti riscontrati nello svolgimento del presente lavoro computazionale e i possibili sviluppi futuri.*

## **6.1 Analisi dei risultati ottenuti**

Nei capitoli precedenti, è stato descritto l'apparato computazionale implementato per la simulazione strutturale di una riparazione percutanea della valvola mitrale, tramite l'impianto di un dispositivo MitraClip.

Nel progetto di tesi è stato sviluppato un codice in MATLAB in grado di elaborare alcuni modelli a elementi finiti di valvole mitrali e di replicare l'applicazione della MitraClip in differenti configurazioni d'impianto.

Tale strumento consente di realizzare un'analisi strutturale sul modello trattato, ma permette anche una valutazione sull'effetto riparativo della MitraClip su modelli valvolari ricostruiti per pazienti reali, a partire da dati di risonanza magnetica cardiaca (RMC) e intraoperatori.

### **6.1.1 L'effetto riparativo**

Su due modelli a elementi finiti di valvola mitrale sono state simulate differenti riparazioni valvolari tramite impianto del dispositivo MitraClip.

L'effetto riparativo ottenuto con la simulazione del dispositivo è stato valutato in ciascun caso attraverso alcuni parametri caratteristici della funzionalità valvolare.

Il Paziente01 evidenzia, nelle configurazioni riparative corrette simulate (1CL01 e 2Cl01), un buon recupero del prolasso e incremento di lunghezza e superficie di coaptazione dei lembi. La simulazione del mancato ancoraggio di parte di un lembo (IMP01) garantisce invece miglioramenti quasi inesistenti, che probabilmente porterebbero a reintervento.

Il Paziente01, potrebbe rappresentare un buon candidato alla riparazione valvolare tramite MitraClip secondo i risultati evidenziati.

Il Paziente02 mostra una riduzione limitata della quota di prolasso, localizzata esclusivamente nella zona del dispositivo di riparazione, persistenza delle aree di rigurgito osservate nel modello preoperatorio e incompleto ripristino di coaptazione tra i lembi.

Tutti i dati estratti per il Paziente02 sembrano dunque sconsigliare la riparazione della valvola tramite MitraClip: tale risultato è in accordo con i dati dei trials clinici riportati nel capitolo 2 in merito al successo della tecnica riparativa percutanea nelle diverse categorie patologiche. Il Paziente02 è infatti affetto da rigurgito centrale da mancata coaptazione, ed evidenzia anche una dilatazione annulare. In pazienti con un quadro patologico così

articolato, l'efficacia della riparazione valvolare può essere subordinata alla concomitante attuazione di un intervento di anuloplastica.

La riduzione dell'area di orifizio valvolare di passaggio causata dall'impianto della MitraClip è una conseguenza della tecnica riparativa che talvolta può limitarne l'applicabilità a causa del rischio di indurre stenosi.

Per questa ragione nel presente lavoro di tesi è stata valutata la riduzione dell'area di orifizio valvolare in fase di massima apertura rispetto a quella calcolata per il modello preoperatorio, e la variazione di questa grandezza nel medesimo modello valvolare, a seconda dalla tipologia di riparazione effettuata.

I valori di *Orifice Area* calcolati nelle simulazioni effettuate, all'istante di massima apertura valvolare sono riassunti in tabella 6-1.

**Tabella 6-1:** Aree di orifizio valvolare nell'istante di massima apertura valvolare dei modelli simulati

<b>Sigla Modello</b>	<b>Area di Orifizio [cm<sup>2</sup>]</b>	<b>Area di Orifizio preintervento [cm<sup>2</sup>]</b>	<b>Riduzione %</b>
1CL01	2.867	7.175	60
2CL01	2.354		67
IMP01	2.568		64
1CL02	3.385	11.001	69.2
2CL02	2.258		76.5

In tutti i modelli di riparazione simulati si osservano riduzioni dell'area di orifizio valvolare superiori al 60%. Le riparazioni tramite una doppia Clip introducono ulteriore restringimento dell'orifizio stesso.

Nell'esperimento di Avanzini analizzato nel capitolo 3, si descrive una formula per il calcolo dell'area della valvola mitrale, basato sul gradiente di pressione trans-valvolare e del flusso sanguigno attraverso di essa. In una valvola caratterizzata da un perimetro annulare di 116.95mm, viene calcolato un valore di area di orifizio in fase di diastole di 1.83cm<sup>2</sup>. Le valvole modellizzate nel presente elaborato sono caratterizzate da una geometria più realistica e complessa rispetto al modello di Avanzini, tuttavia considerando la lunghezza dell'annulus un parametro indicativo della "taglia" della valvola, si possono comparare i risultati facendo riferimento a tale valore.

Il Paziente 01 ha annulus lungo 137mm paragonabile al modello di Avanzini, ma evidenzia una OA post impianto di una Clip in fase di diastole di  $2.867\text{cm}^2$ , garantendo quindi un orifizio di passaggio al sangue superiore di oltre  $1\text{cm}^2$ .

In uno studio clinico effettuato da Herrmann et al.<sup>[74]</sup> è stata valutata, tramite planimetria su immagini ecocardiografiche 2D, l'area di orifizio di 18 valvole riparate con impianto di un dispositivo MitraClip, e di 4 valvole con doppia Clip, (Figura 6.1).



**Figura 6.1:** Immagine del doppio orifizio valvolare ottenuto a sinistra e planimetria dell'area valvolare a destra

L'area media di orifizio valvolare calcolata per i pazienti trattati con una Clip è di  $4.46 \pm 2.14\text{ cm}^2$  (a partire da un'area pre-procedura  $6.49 \pm 1.61\text{ cm}^2$ ) e di  $3.53 \pm 0.47\text{ cm}^2$  per quelli con 2 dispositivi impiantati. I risultati ottenuti per il Paziente01 rientrano nei range di valori ottenuto nello studio clinico: sia il valore di orifizio preoperatorio, sia il valore calcolato per la riparazione con singola clip sono coerenti con i risultati del trials clinico mentre. La riparazione con clip singola del Paziente02 rientra nel range dello studio, ma con un'area preoperatoria notevolmente superiore al range clinico di confronto ( $11\text{cm}^2$ ). La simulazione della riparazione con doppia clip fornisce aree di orifizio inferiori ai dati clinici in entrambi i pazienti, anche se non sono disponibili i valori di confronto per l'area precedente all'impianto delle due MitraClip. La capacità predittiva dello strumento si è rivelata quindi buona anche per quanto riguarda la valutazione della riduzione dell'orifizio valvolare per il Paziente01, coerente con i dati del trial clinico. Il rischio di indurre una stenosi della valvola mitrale sembra inoltre scongiurato, secondo i risultati di questa analisi: in uno studio del 1999 Redaelli et al.<sup>[75]</sup> analizzarono i parametri fluidodinamici



connessi ad una edge to edge chirurgica. Vennero simulate 3 configurazioni valvolari con orifizio valvolare di 1.5, 2.25 e 3cm<sup>2</sup>: tra queste si registrò una caduta di pressione transvalvolare eccessiva, sintomo di probabile induzione di stenosi, solo nel modello caratterizzato da area di orifizio di 1.5cm<sup>2</sup>, decisamente inferiore ai valori ottenuti nelle riparazioni simulate nel presente studio.

### **6.1.2 Analisi strutturale**

I valori degli sforzi massimi principali calcolati sulla valvola possono essere confrontati con quelli ottenuti da Lau nell'esperimento analizzato nel capitolo 3 del presente elaborato. Lau realizza infatti una analisi FSI su un modello di valvola paradigmatica, riparata con tecnica *Edge-to-Edge*. Vengono valutati gli sforzi massimi principali registrati in fase di apertura valvolare a seguito di una riparazione tramite *Edge-to-Edge*, paragonata dallo stesso autore alla tecnica MitraClip. Viene calcolato un valore di sforzo massimo principale di 205.5kPa localizzato nella zona adiacente alla sutura simulata.

Avanzini registra, nel lavoro descritto nel capitolo 3, un valore massimo di 190kPa nella zona adiacente al dispositivo MitraClip in fase di diastole e di 490 kPa in fase di sistole, nella zona centrale del lembo. I valori di sforzo ottenuti in entrambi gli studi analizzati sono dunque in linea con i valori di picco registrati nei modelli simulati, nelle porzioni valvolari adiacenti al vincolo della MitraClip, che variano tra i 85kPa del Paziente01 ai 188kPa nel Paziente02 in fase di apertura, e dai 270kPa del Paziente 01 ai 529kPa del Paziente 02 al picco di Sistole.

L'andamento dello sforzo massimo principale durante la simulazione e le differenze riscontrate tra le diverse configurazioni riparative consentono ulteriori osservazioni. Innanzitutto la distribuzione degli sforzi è stata osservata su due geometrie valvolari *patient-specific*, che a differenza dei casi di geometria semplificata osservati nei lavori di Lau e Avanzini, permettono di valutare l'effettiva sovrasollecitazione della clip nelle diverse porzioni valvolari, apprezzando variazioni tra valvole differenti, e differenti approcci riparativi.

La valvola del Paziente 02, caratterizzata da un annulus dilatato, subisce in fase di apertura uno stress sui lembi maggiore del 60% rispetto a quello registrato sul modello del Paziente01; si osserva in esso l'insorgenza di una ampia zona di sovrasollecitazione in fase

di diastole in corrispondenza delle porzioni in cui l'annulus valvolare appare maggiormente dilatato, probabilmente a causa dell'ulteriore stiramento subito dai lembi nella nuova configurazione di apertura in presenza della Clip.

Dalla valutazione delle contour map di sforzo massimo principale corrispondenti ai picchi di sistole, si è osservato come nelle riparazioni più efficaci, risultanti in una buona riduzione del prolasso dei lembi, si registrasse una sovrasollecitazione, seppur di lieve entità, sul lembo riparato. Tale osservazione è spiegata considerando che il vincolo introdotto dalla MitraClip impedisce al lembo di prollassare, stirandolo quindi, in fase di sistole, maggiormente rispetto alla configurazione patologica preoperatoria.

La sovrasollecitazione indotta dall'impianto del dispositivo MitraClip sui lembi valvolari può dunque essere considerata "positiva", se osservata in fase di sistole sul lembo originariamente prollassante, poiché probabile indice di un'efficace riparazione e riduzione del difetto. La presenza di zone estese di sollecitazioni non trascurabili sul tessuto dei lembi in fase di diastole (superiori ai 150kPa come quelle registrate sul Paziente02) può invece denotare un'incompatibilità della valvola con la riparazione tramite MitraClip per eccessivo stretch dei lembi in fase di apertura, e come nel caso del Paziente02, la probabile necessità di un intervento di annuloplastica associato.

## **6.2 Limiti e Sviluppi futuri**

I risultati ottenuti nel presente lavoro di tesi appaiono coerenti con la letteratura scientifica, e la versatilità del codice sviluppato permette un'analisi completa della problematica indagata.

Tuttavia lo strumento d'indagine dell'effetto riparativo creato può essere ulteriormente migliorato, principalmente attraverso l'implementazione di un'interfaccia di utilizzo user friendly nel codice Matlab di elaborazione del modello e tramite l'automatizzazione dei processi compiuti dall'operatore all'attuale stato di avanzamento del codice.

L'implementazione di un sistema integrato di elaborazione del modello a elementi finiti capace di fornire in output i risultati estratti nel presente elaborato, potrebbe rappresentare uno strumento di grande utilità clinica. La capacità predittiva dell'effetto riparativo su modelli di valvole reali, potrebbe contribuire al processo di selezione del paziente per la tecnica MitraClip, se opportunamente validato tramite casi reali che forniscano dati di RMC pre e postoperatori. Nel lavoro di Mansi presentato nel capitolo 3, ad esempio, uno

dei pazienti per i quali era stato ricostruito un modello di valvola *patient specific* trattata con MitraClip, è effettivamente stato sottoposto a una riparazione del difetto valvolare per via percutanea tramite MitraClip. Di conseguenza è stato possibile confrontare l'effetto riparativo simulato nel modello computazionale, con le immagini ecocardiografiche 3D postoperatorie, nelle quali è stato osservato il risultato dell'impianto reale. Si è potuto in questo modo apprezzare l'efficacia predittiva dello strumento implementato.

Una valutazione più completa circa le capacità predittive dello strumento potrebbe essere fornita anche ampliando il numero di modelli valvolari e le tipologie di difetto anatomico per le quali simulare la riparazione tramite MitraClip.

Un ulteriore sviluppo futuro attuabile potrebbe prevedere la simulazione concomitante di una anuloplastica per via percutanea sul modello valvolare analizzato. Tale approccio riparativo combinato potrebbe infatti espandere l'applicabilità della tecnica a modelli valvolari non riparabili efficacemente con la sola MitraClip (ad esempio il paziente 02). Tuttavia le tecniche di anuloplastica percutanea esistenti sono tuttora in fase di sviluppo.

L'afferraggio esercitato dal dispositivo potrebbe essere replicato diversamente:

- tramite la diretta modellizzazione FEM del dispositivo e simulando l'interazione di questo con i lembi valvolari (come proposto nel lavoro di Avanzini);
- modificando l'approccio utilizzato nel presente elaborato ed attuando un parziale remeshing della porzione di lembo vincolata alla clip, al fine di riprodurre la fase di afferraggio del dispositivo su ciascun lembo attraverso lo spostamento rigido dei nodi interessati.

Tuttavia, solo un'analisi di sensitività compiuta a partire dai differenti set-up proposti per la modellazione dell'afferraggio, consentirà di individuare la tipologia di approccio più affidabile ed efficace al fine di ottimizzare la simulazione dell'impianto percutaneo di Mitraclip

## **6.3 Conclusioni**

Nel presente lavoro di tesi è stato implementato un setup di simulazione che permette di replicare efficacemente tramite il risolutore ABAQUS, l'impianto e l'effetto riparativo di un dispositivo per la riparazione di alcune patologie della valvola mitrale con approccio percutaneo. Lo strumento realizzato si è rivelato capace di fornire informazioni coerenti con alcuni risultati clinici in merito agli effetti del dispositivo sull'anatomia dell'apparato

valvolare modificata. Ha fornito inoltre una stima della sovrasollecitazione indotta dal dispositivo sui lembi valvolari in differenti anatomie valvolari e configurazioni riparative. In conclusione si ritiene che il progetto realizzato garantisca non solo un avanzamento nella conoscenza della tecnica riparativa MitraClip, ma potrebbe rappresentare, previa una opportuna validazione, uno strumento di valutazione completa della sua applicabilità.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Anastasi, Capitani, Carnazza, et al., 2006. *Trattato di anatomia umana*. 4 th ediz., vol 1, Milano, Edi Ermes, pag 290:300.
- [2] WebDm, Anatomical Line Drawings visit at [www.webdm.com](http://www.webdm.com)
- [3] Wiggers CJ, 1915. *Modern Aspects of Circulation in Health and Disease*.
- [4] Muresian H, 2009. *The Clinical Anatomy of the Mitral Valve*. *Clinical Anatomy* 22:85–98.
- [5] Illustrazioni di Konomos M, *Lead Multimedia Developer, Department of Surgery* presso l'University of Georgia.
- [6] Ranganatham N, Lam JH, M.D.Silver, 1970. *Morphology of the Human Mitral Valve II. The Valve Leaflet*. *Circulation Journal*.
- [7] Rausch MK, Famaey N, et al., 2013. *Mechanics of the mitral valve. A critical review, an in vivo parameter identification, and the effect of prestrain*. *Biomech Model Mechanobiol* 12:1053–1071.
- [8] Kunzelman KS, 1991. *Engineering Analysis of Mitral Valve Structure and Function. Dissertation*. University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Texas.
- [9] Mulholland DL, Gotlieb AI, 1997. *Cardiac valve interstitial cells: regulator of valve structure and function*. *Cardiovasc Pathol* 6:167–174.
- [10] Nordrum IS, Skallerud B, 2012. *Smooth muscle in the human mitral valve: extent and implications for dynamic modelling*. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 120:484–494.
- [11] Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan S, Johnson B, Titus JS, Iwamoto Y, Wylie-Sears J, Levine RA, Carpentier A, 2009. *Active*

*adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation.* Circulation 120:334–342.

[12] Kunzelman KS, Cochran RP, 1992. *Stress/Strain Characteristic of Porcine Mitral Valve Tissue: Parallel Versus Perpendicular Collagen Orientation.* Journal of Cardiac Surgery Vol. 7, No.1.

[13] Kunzelman KS, Cochran RP, Murphree SS, Ring WS, Verrier ED, Eberhart RC, 1993. *Differential collagen distribution in the mitral valve and its influence on biomechanical behaviour.* J Heart Valve Dis 2:236–244.

[14] May Newmann K., Yin FCP, 1998. *A Constitutive Law for Mitral Valve Tissue;* Journal of Biomechanical Engineering. Feb. 1998-vol. 120/39.

[15] Kunzelman KS, Einstein DR, Cochran RP, 2007. *Fluid–structure interaction models of the mitral valve: function in normal and pathological states.* Phil. Trans. R. Soc. B 362, 1393–1406.

[16] May Newmann K, Yin FCP, 1995. *Biaxial mechanical behavior of excised porcine mitral valve leaflets.* The American Physiological Society H1319-H1327.

[17] Wilcox BR, Cook AC, Anderson RH, 2004. *Surgical anatomy of the heart.* Cambridge. UK: Cambridge University Press; 2004:55.

[18] McAlpine WA, 1975. *Heart and coronary arteries. An anatomical atlas for clinical diagnosis, radiological investigation and surgical treatment.* New York: Springer-Verlag, 1975:39–56.

[19] Angelini A, Ho SY, Anderson RH, et al., 1988. *A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve.* Br Heart J 1988;59:712–6.

[20] Carpentier A, Adams DH, Filsoufi F, 2010. *Carpentier's reconstructive surgery: from valve analysis to valve reconstruction.* Maryland Heights, MI: Saunders; 2010:31.

- [21] Kaplan SR, Bashein G, Gaddipatti A, 2000. *Three-dimensional echocardiographic assessment of annular shape changes in the normal and regurgitant valve*. Am Heart J 2000;139:378-87.
- [22] Silbiger J, 2012. *Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus*. (Am Heart J 2012;164:163-76.).
- [23] Lam JH, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD, 1970 *Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: A new classification*. Circulation 41:449–458.
- [24] Kunzelman KS, Cochran RP, 1990. *Mechanical Properties of Basal and Marginal Mitral Valve Chordae Tendineae*, Trans Am Soc Artif Intern Organs.
- [25] Ho S Y, 2002. *Anatomy of the mitral valve*. Heart 88(Suppl IV):iv5–iv10.
- [26] Rusted IE, Scheifley CH, Edwards JE, et al., 1951. *Guides to the commissures in operations upon the mitral valve*. Proc Staff Meet Mayo Clin;26:297–305.
- [27] Iung B, Baron G, Butchart EG, et al., 2003. *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro heart survey on valvular heart disease*. Eur Heart J ; 24: 1231–43.
- [28] Carpentier A, Filsoufi F, 2007. *Principles of Reconstructive Surgery in Degenerative Mitral Valve Disease*. Semin Thorac Cardiovasc Surg 19:103-110.
- [29] Levine R, Triulzi M, Harrigan P, Weyman A, 1987. *The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse*. Circulation; 75: 756–67.
- [30] Enriquez Sarano M, Akins C, 2009. *Mitral regurgitation*. Lancet; 373: 1382–94.
- [31] Olson L, Subramanian R, Ackermann D, Orszulak T, Edwards W, 1987. *Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years*. Mayo Clin Proc 1987; 62: 22–34.

- [32] Enriquez-Sarano M, Freeman W, Tribouilloy C, et al., 1999. *Functional anatomy of mitral regurgitation: echocardiographic assessment and implications on outcome*. J Am Coll Cardiol; 34: 1129–36.
- [33] Adams D, Rahmanian B, et al., 2006. *Current concepts in mitral valve repair for degenerative disease*. Heart Fail Rev 11:241–257.
- [34] Fuzellier JF, Chauvaud SM, Fornes P, et al., 1998. *Surgical management of mitral regurgitation associated with Marfan's syndrome*. Ann Thorac Surg 66:68-72.
- [35] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al., 2006. *Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with valvular Heart Disease)*. J Am Coll Cardiol;52:e1-142.
- [36] Castillo J, et al., 2011. *Surgical Echocardiography of the Mitral Valve*. Rev Esp Cardiol.;64(12):1169–1181.
- [37] Agostoni P, Alamanni F, 2012. *Audit Report: Attività ed Esiti 2012*. Centro Cardiologico Monzino.
- [38] Maisano F, Torracca L, Alfieri O, et al., 1998. *The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 13 240–246.
- [39] Maisano F, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, 2011. *The Evolution From Surgery to Percutaneous Mitral Valve Interventions*. JACC Vol. 58, No. 21.
- [40] Morales DL, Madigan JD, Choudhri AF, et al., 1999. *Development of an off bypass mitral valve repair*. Heart Surg Forum;2:115–20.
- [41] Alfieri O, Elefteriades JA, Chapolini RJ, et al., *Novel suture device for beating-heart mitral leaflet approximation*. Ann Thorac Surg;74: 1488 –93.



- [42] St Goar FG, Fann JI, Komtebedde J, et al., 2003. *Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model*. *Circulation*;108:1990–3.
- [43] Fann JI, St Goar FG, Komtebedde J, et al., 2004. *Beating heart catheter-based edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model: efficacy and healing response*. *Circulation*;110:988–93.
- [44] Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Velez-Gimo M, St Goar FG, 2006. *Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case*. *Catheter Cardiovasc Interv*;67:323-5.
- [45] Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al., 2011. *Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation*. *N Engl J Med*;364:1395–406.
- [46] INSTRUCTIONS FOR USE MITRACLIP SYSTEM; ABBOT VASCULAR page 1-39.
- [47] Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al., 2009. *Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System: Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort*. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 54, No. 8.
- [48] Panza JA, 2001. *Real-time three-dimensional echocardiography: an overview*; *Int J Cardiovasc Imaging*. 17(3):227-35.
- [49] Maisano F, Alfieri O, La Canna G, 2011. *Percutaneous mitral repair with the MitraClip. Plastie mitrale percutanée avec MitraClip*, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 30S33–S37.
- [50] Nelson B. Schiller, 2002. *The irreproducible nature of color flow Doppler in mitral and aortic regurgitation*. *American Heart Journal*, Volume 144, Issue 1 Pages 5-7.
- [51] Nobela-Franco L, Urena M, Barbosa H, et al., 2013. *Advances in Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation*. *Rev Esp Cardiol*;66(7):566–582.

- [52] Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, et al., 2012. *Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study*. J Am Coll Cardiol;59:130–9.
- [53] Kar S, 2013. *Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Repair Adding Life to Years*. Journal of the American College of Cardiology, Vol. 62, No. 12.
- [54] Maisano et al.,2013. *Percutaneous Mitral Interventions in the ACCESS-EU Study*. JACC Vol. 62, No. 12,:1052–61.
- [55]Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, et al., 2011. *MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure*. Eur J Heart Fail;13:569-76.
- [56] Lau, KD, et al., 2011. *Fluid–structure interaction study of the edge-to-edge repair technique on the mitral valve*. J. Biomechanics, doi:10.1016.
- [57] Sturla F, Votta E, Stevanella M, Redaelli A, 2013. *Impact of modeling fluid–structure interaction in the computational analysis of aortic root biomechanics*. Medical Engineering & Physics Volume 35, Issue 12, Pages 1721–1730.
- [58] Kunzelman K, Cochran R, Verrier E, Eberhart R, 1994. *Anatomic basis for mitral valve modelling*. Journal of Heart Valve Disease 3 (5), 491–496.
- [59] Avanzini A, Donzella G, Libretti L, 2011. *Functional and structural effects of percutaneous edge-to-edge double-orifice repair under cardiac cycle in comparison with suture repair*. Journal of Engineering in Medicine 225: 959.
- [60] Dal Pan F, Donzella G, Fucci C, Schreiber M, 2005. *Structural effects of an innovative surgical technique to repair heart valve defects*. J. Biomech, 38(12), 2460–2471.
- [61] Avanzini A, 2008. *A computational procedure for prediction of structural effects of edge-to-edge repair on mitral valve*. J. Biomech. Eng, 130(3), 031015- 1:10.

- [62] Herman H, Rohtagi S, et al., 2006 *Mitral Valve Hemodynamic Effects of Percutaneous Edge-to-Edge Repair With the MitraClip<sup>TM</sup> Device for Mitral Regurgitation*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 68:821–828.
- [63] Mansi T, Voigt I, Zheng X et al., 2012. *An integrated framework for finite-element modeling of mitral valve biomechanics from medical images: Application to MitraClip intervention planning*. *Medical Image Analysis* 16 1330–1346.
- [64] Comas O, Taylor ZA, Allard J, Ourselin S, Cotin S, Passenger J, 2008. *Efficient nonlinear FEM for soft tissue modelling and its GPU implementation within the open source framework SOFA*. *IBMS, LNCS* 5104, pp. 28-39.
- [65] Ionasec R, Voigt I, Georgescu B, Wang Y, Houle H, Vega-Higuera F, Navab N, Comaniciu D, 2010. *Patient-specific modeling and quantification of the aortic and mitral valves from 4-D cardiac CT and TEE*. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29, 1636–1651.
- [66] Stevanella M, Votta E, Conti C, Maffesanti F, 2011. *Mitral Valve Patient-Specific Finite Element Modeling from Cardiac MRI: Application to an Annuloplasty Procedure*. *Cardiovascular Engineering and Technology*, Vol. 2, No. 2.
- [67] Degandt AA, et al., 2007. *Mitral Valve Basal Chordae: Comparative Anatomy and Terminology*. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1250-1255 DOI: 10.1016.
- [68] ABAQUS Analysis User's Manual 6.12, Section 6.3.3
- [69] ABAQUS Analysis User's Manual 6.10, Vol. 3, section 17.5.1
- [70] ABAQUS Analysis User's Manual 6.10, Vol. 5, section 30.1.2-8
- [71] ABAQUS Analysis User's Manual 6.12, section 31.1.2
- [72] ABAQUS Keyword Reference Manual 6.12, \*CONNECTOR MOTION

[73] Crooke GA, Grossi EA, Jorde UP, Colvin SB, Galloway AC, 2007. *Functional ischemic mitral regurgitation: A review of the pathophysiology, operative approach and outcomes*. Cardiac Surgery Today 3:98–109.

[74] Hermann et al., 2006. *Mitral Valve Hemodynamic Effects of Percutaneous Edge-to-Edge Repair With the MitraClip™ Device for Mitral Regurgitation*. Catheterization and Cardiovascular Interventions 68:821–828.

[75] Redaelli A, Guadagni , Fumero R, Maisano F, Alfieri O, 1999. *A Computational Study of the Hemodynamics After “Edge-to-Edge” Mitral Valve Repair*. Journal of Biomechanical Engineering, DOI: 10.1115/1.1408938.