

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



Analisi della fluidodinamica in pazienti Fontan a partire da dati 4D flow MRI

Relatore: Prof. Alberto REDAELLI

Correlatore: Dott. Filippo PIATTI

Autori:

Giulia SIGNORINI Matr. 823807

Stefania TIRELLI Matr. 823751

Anno Accademico 2015/2016

Indice

Indice delle figure.....	iv
Indice delle tabelle.....	x
Sommario	xii
Abstract.....	xxii
1. L'ipoplasia del ventricolo sinistro e la circolazione di Fontan	1
1.1 Anatomia e fisiologia del cuore sano.....	2
1.2 I difetti cardiaci congeniti	3
1.3 Evoluzione delle tecniche di correzione dei difetti cardiaci congeniti	6
1.3.1 Trattamenti palliativi delle malattie del singolo ventricolo.....	6
1.3.2 Introduzione e sviluppo della tecnica chirurgica Glenn	7
1.3.3 Lo sviluppo di interventi riparativi e la circolazione di Fontan	9
1.3.4 Evoluzione tramite la realizzazione della TCPC.....	10
1.3.5 Le tre fasi della procedura Norwood	11
2. L'imaging 4D flow e i suoi possibili risvolti in ambito clinico	14
2.1 La risonanza magnetica (MR).....	15
2.1.1 Il ruolo della MR nelle patologie cardiache congenite pediatriche	15
2.2 La risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI)	17
2.2.1 Nozioni di base sull'imaging PC-MRI	17
2.2.2 Ricostruzione delle immagini di delta fase.....	19
2.2.3 VENC, velocity encoding.....	20
2.2.4 Algoritmi di acquisizione per CMR	21
2.2.5 4D flow MRI	22
2.3 Il formato DICOM	23
3. Indagine e valutazione della fluidodinamica nei pazienti Fontan: metodi di analisi in letteratura	25
3.1 Introduzione	26
3.2 Studi riportati in letteratura.....	27
3.2.1 Approcci per l'ottimizzazione della geometria	28
3.2.2 Approcci in vivo per la valutazione fluidodinamica e lo studio della correlazione con le caratteristiche geometriche della connessione	33

3.2.3	Studi predittivi ibrido tra 4D flow e CFD.....	38
3.3	Metodi e algoritmi per l'estrazione di parametri di interesse	39
3.3.1	Metodi per la quantificazione della dissipazione viscosa.....	39
3.3.2	Metodi per l'estrazione dell'informazione di pressione	42
3.4	Conclusioni e obiettivo del lavoro	46
4.	Materiali e Metodi.....	48
4.1	Introduzione	49
4.2	L'interfaccia utente e i 4 moduli del tool.....	50
4.2.1	Phase-Contrast MRI tool (<i>I</i>)	50
4.2.1.1	Import delle immagini DICOM.....	52
4.2.1.2	Elaborazione del dato acquisito.....	52
4.2.1.3	Estrazione del dato di velocità dalle immagini	54
4.2.2	Modulo di visualizzazione (<i>II</i>)	55
4.2.3	Modulo di segmentazione (<i>III</i>)	56
4.2.4	Modulo di Post-processing (<i>III</i>)	58
4.3	Operazioni preliminari – pulsante <i>Load ROI</i>	65
4.4	Algoritmi per l'analisi di <i>Post-Processing</i>	68
4.4.1	Algoritmi per l'estrazione dei parametri nell'analisi geometrica	68
4.4.2	Algoritmi per il calcolo dei parametri nell'analisi fluidodinamica	71
4.5	Validazione del metodo per il calcolo delle mappe di pressione.....	74
4.5.1	Flusso unidirezionale alla Poiseuille in un condotto rettilineo	74
4.5.2	Confronto con soluzione CFD su un modello di aorta	75
5.	Risultati e discussione	79
5.1	Set di dati	80
5.2	Analisi Statistica	81
5.3	Valutazione dell'efficacia del metodo di segmentazione	83
5.3.1	Indici di qualità della segmentazione	83
5.3.2	Confronto tra le skeleton	85
5.3.3	Influenza della segmentazione sui parametri geometrici	87
5.3.4	Discussione sulla validazione della segmentazione	89
5.4	Risultati del modulo di Post Processing	90

5.4.1	Valutazione Geometrica	90
5.4.1.1	Risultato del test di Mann Whitney e plot di Bland-Altman	91
5.4.1.2	Confronto Gold Standard	93
5.4.1.3	Discussione sulla bontà dei metodi per il calcolo dei diametri	94
5.4.2	Analisi fluidodinamica	95
5.4.2.1	Efficienza fluidodinamica ed energetica della connessione.....	95
5.4.2.2	Distribuzione delle portate	97
5.5	Risultati validazione del metodo per il calcolo delle pressioni	99
5.5.1	Confronto con soluzione analitica	99
5.5.2	Confronto con soluzione CFD.....	101
5.5.3	Discussione sulla validazione del metodo	106
5.6	Aspetti innovativi.....	107
5.7	Limiti e Sviluppi futuri	108
5.8	Conclusioni	109
	Bibliografia.....	111

Indice delle figure

<i>Figura 1: Schema anatomico del cuore sano. Le frecce indicano la direzione del flusso sanguigno</i>	2
<i>Figura 2: Rappresentazione schematica della circolazione in un cuore sano (sinistra) e della circolazione Fontan (destra). Lo schema del SV illustra quattro condizioni patologiche: 1) ipoplasia del cuore sinistro con difetto atriale, 2) coartazione aortica, 3) anomala pervietà del dotto arterioso, 4) ipoplasia del cuore sinistro [2]</i>	4
<i>Figura 3: Rappresentazione schematica della sindrome del cuore sinistro ipoplasico [4].</i>	5
<i>Figura 4: Illustrazione dello shunt BT modificato [3]</i>	7
<i>Figura 5: illustrazione dello shunt BDG in caso di atresia della tricuspide e difetto del setto ventricolare [3]</i>	8
<i>Figura 6: Procedura Fontan originale: (1) shunt classico di Glenn, (2) anastomosi termino-terminale della LPA all'atrio destro, (3) chiusura del difetto interatriale, (4) inserimento di una valvola nella IVC, (5) legatura della MPA</i>	9
<i>Figura 7: (a) TCPC con condotto laterale interatriale, (b) TCPC con condotto extra cardiaco, entrambe possibili soluzioni nella fase 3 della procedura di Norwood [3]</i>	10
<i>Figura 8: Raffigurazione delle caratteristiche anatomiche dopo la fase 1 della procedura Norwood; a) shunt BT, b) shunt di Sano [3]</i>	12
<i>Figura 9: Fase 2 della procedura Norwood, realizzazione della connessione SVC e PA [3]</i>	12
<i>Figura 10: Plot dell'andamento nel tempo del gradiente bipolare. (a) I due lobi del gradiente di area uguale e polarità opposta formano un gradiente bipolare. (b) Spin stazionari soggetti al gradiente bipolare non generano fase netta; spin in moto da x1 ad x2 gene</i>	18
<i>Figura 11: A destra immagine di magnitude, a sinistra immagine della velocità ottenuta applicando la tecnica della PC-MRI</i>	19
<i>Figura 12: Tecnica 4D-flow: caratteristiche dimensionali</i>	22
<i>Figura 13: Semplificazione della struttura di un file DICOM. Tabella - in alto: header contenenti le principali informazioni; in basso: corpo contenente le immagini</i>	24
<i>Figura 14: Esempio virtuale di soluzioni chirurgiche [2]. (a) Anatomia in vivo. Le strutture coinvolte nella TCPC sono mostrate in grigio mentre il cuore e l'aorta in rosso. La</i>	

configurazione chirurgica è caratterizzata da una SVC sinistra persistente e da una IVC interrotta con continuazione della vena azigos; (b) Visualizzazione virtuale di diverse soluzioni chirurgiche. L'(L)SVC è la vena cava superiore sinistra, RPA e LPA, rispettivamente, arteria polmonare destra e sinistra, mid-PA è l'arteria polmonare comune, hepV la vena epatica e AZ quella Azigos.	29
Figura 15: Parametri geometrici rivelanti individuati nello studio [1]: offset cavale e angolo tra RPA ed ELC.....	31
Figura 16: Grafici che rappresentano lo scostamento percentuale di certi parametri fisiologici dalla condizione di riposo durante l'esercizio fisico, per il modello di riferimento (Ref.) e per vari casi con disfunzioni isolate [20]. Disfunzioni investigate: APVR=riposta vascolare polmonare anomala, Sys= disfunzione sistolica, DiasD= disfunzione diastolica, AVB=primo grado di blocco atrio-ventricolare, DR=disordine nella respirazione e AVVI=insufficienza della valvola atrio-ventricolare. (a) gittata cardiaca, (b) pressione arteriosa polmonare (c) pressione aortica, (d) pressione atriale.	32
Figura 17: definizione ed illustrazione dei parametri geometrici analizzati della connessione nello studio di Tang et Al. [7]	36
Figura 18: Definizione dei parametri emodinamici ottenuti dall'analisi dei flussi con la PC-MRI [12]: CI e PFD, e dall'analisi CFD: iPL E HFD. Az=vena azigos, FP= condotto Fontan, IVC=vena cava inferiore, LPA= arteria polmonare sinistra, LSVC=vena cava superiore sinistra, RPA= arteria polmonare destra, RUPA= lobo superiore dell'arteria polmonare destra e SVC= vena cava superiore	37
Figura 19: Grafico dei valori di dissipazione viscosa [mW] ottenuti, per i 6 pazienti (diverse linee spezzate), rispettivamente usando velocità da CFD, velocità da CFD sotto campionate senza rumore (CFDd), sotto campionate con rumore (CFDd+noise) e misure da 4D flow (MRI) [11]	41
Figura 20: dissipazione viscosa relativa per soggetto [%] calcolata utilizzando velocità da CFD, da CFD sotto campionate senza rumore (CFDd) e con rumore (CFDd-noise) e da misure con PC-MRI (MRI) [11]	42
Figura 21: Confronto tra le onde di differenza di pressione tra due punti del phantom ottenute tramite la misura con i trasduttori di pressione (linea continua) e tramite il calcolo col metodo di Tyszka et al a partire dal dato 4D flow (linea con cerchi pieni) [30]	46

Figura 22: Diagramma di flusso delle funzionalità implementate all'interno del tool sviluppato – piattaforma con quattro moduli: import file DICOM o progetti salvati, visualizzazione del volume cardiaco, segmentazione manuale del dataset e analisi delle immagini	49
Figura 23: modulo 'Phase-Contrast MRI tool'	51
Figura 24: import delle immagini – a) selezione del dataset; b) inserimento del numero di slice e frame; c) inserimento dei valori di VENC.....	51
Figura 25: modulo 'Phase-Contrast MRI tool' dopo il caricamento del dataset	52
Figura 26: dimensioni dei voxel del volume acquisito; 'hx' e 'hy' sono rispettivamente le dimensioni di una riga e una colonna della slice, 'hz' è lo spessore di una slice	54
Figura 27: modulo di visualizzazione	55
Figura 28: modulo di segmentazione.....	56
Figura 29: output del comando 'Generate Mesh'	57
Figura 30: Esempio di segmentazione manuale nella vista assiale. A sinistra: set di punti interpolati linearmente a tratti; a destra: poligono finale che rappresenta la ROI ottenuta	58
Figura 31: caricamento ROI e successiva scelta dell'analisi	59
Figura 32: Pannello valutazione geometrica della TCPC	60
Figura 33: Valutazione fluidodinamica.....	60
Figura 34: a destra selezione di un punto della connessione; a sinistra dimensioni del volumetto su cui effettuare l'analisi	61
Figura 35: esempio di output per la dissipazione viscosa.....	61
Figura 36: valutazione fluidodinamica su piani.....	62
Figura 37: Esempio di output di portata: in rosso la portata netta che attraversa il piano, in blu la portata anterograda e verde la portata retrograda	62
Figura 38: Esempio di output di dissipazione viscosa: in blu la portata netta che attraversa il piano, in rosso la dissipazione viscosa	63
Figura 39: esempio di output di velocità. A sinistra mappa tridimensionale, a destra mappa bidimensionale.....	64
Figura 40: esempio di streamlines.....	64
Figura 41: esempio di vettori 3D.....	64
Figura 42: esempio di particles	65

Figura 43: esempio di area del lume del vaso estrapolata.....	65
Figura 44: Algoritmo di estrazione delle sezioni trasversali – 1) selezione di un punto appartenente alla centerline (seed); 2) calcolo del versore che descrivere l’andamento della centerline; 3) calcolo del piano passante per P_0 e normale ad \mathbf{n} ; 4) estrazione dei punti appartenenti al piano	67
Figura 45: Algoritmi di calcolo del diametro – a) proiezione dei punti calcolati tramite la funzione ‘plenetool’ sul piano; b) calcolo dei punti di contorno della sezione; c) approssimazione di Fourier; d) creazione della mesh tramite funzione ‘isosurface’; e) calcolo dei baricentri, estrapolazione e proiezione dei baricentri d’interesse. Entrambi gli algoritmi stimano l’area della sezione tramite ‘polyarea’ e di calcolano il diametro equivalente.....	69
Figura 46: algoritmo per il calcolo dell’offset cavale – a) identificazione dei punti di immissione delle VC nella connessione; b) calcolo dell’offset come distanza tra i due punti	70
Figura 47: Algoritmo per il calcolo degli angoli della connessione – a) identificazione dei punti d’immissione dei rami d’interesse; b) stima dell’andamento del vaso attraverso il vettore congiungente il punto d’immissione e un punto distante da esso 1 cm appartenente alla centerline del vaso; stima dell’angolo attraverso la ‘formula del coseno’	71
Figura 48: Algoritmo per il calcolo dei valori di velocità sulla sezione desiderata: a) i valori di velocità nei punti discreti vengono interpolati tramite spline cubica e campionati sul piano; b) fitting dei punti appartenenti al contorno (in blu) tramite polinomio di Fourier del quarto ordine (in rosso); c) Il contorno del vaso viene utilizzato per creare una maschera binaria bidimensionale; d) la mappa di velocità per la sezione viene estratta sfruttando l’informazione di velocità sul piano e la maschera binaria	72
Figura 49: caratteristiche geometriche del tubo rettilineo.....	74
Figura 50: geometria e mesh del modello fluent con evidenziate le sezioni di inlet (blu) e outlet (rosso).....	76
Figura 51: profilo di velocità imposto in ingresso nella simulazione del modello aortico	76
Figura 52: esempio di ottenimento dei diametri mediante Carestream Vue Pacs.	82
Figura 53: Diagramma di Whiskers per l’ASD	83
Figura 54: Diagramma di Whiskers per l’RMS.....	84

Figura 55: Centerline ottenute dalle ROI dei due operatori per i pazienti 1 e 2; per il paziente 2 particolare della vista in cui si è segmentato.....	85
Figura 56: Centerline ottenute dalle ROI dei due operatori per i pazienti 3 e 4; per il paziente 4 particolare della vista in cui si è segmentato.....	86
Figura 57: centerline ottenute a partire dalle ROI dei due operatori per i pazienti 5 e 6.	87
Figura 58: nomenclatura e identificazione degli angoli della connessione	88
Figura 59: esempio di differente FOV dell'immagine tra un'acquisizione assiale (sinistra) e un'acquisizione sagittale (a destra).....	90
Figura 60: centerline di una ROI ottenuta con un'acquisizione assiale (sinistra) e centerline ottenuta da acquisizione sagittale (destra).....	90
Figura 61: Plot di Bland-Altman per tutti i pazienti	92
Figura 62: Componenti della portata in quattro piani dei rami per il paziente 2; a) IVC, b) SVC, c) LPA, d) RPA	95
Figura 63: grafico di confronto tra valori di dissipazione viscosa nella connessione e andamenti delle portate nel ciclo cardiaco per il paziente 1 (in alto) e il paziente 2 (in basso).....	97
Figura 64: Grafici delle ripartizioni delle portate in ingresso alla connessione tra le due arterie polmonari sul ciclo cardiaco	99
Figura 65: mappa 3D del Profilo di velocità imposto, in una sezione trasversale del tubo rettilineo	100
Figura 66: Mappa di colore della pressione statica lungo la sezione longitudinale del tubo ottenuta con il metodo implementato per ottenere l'informazione di pressione puntuale, dopo 40 iterazioni.....	101
Figura 67: Mappa di colore della pressione statica lungo la sezione longitudinale del tubo ottenuta con il metodo implementato per ottenere l'informazione di pressione puntuale dopo 114 iterazioni (a convergenza).....	101
Figura 68: mappe della componente y di velocità in Fluent e in Matlab dopo conversione, al time frame 1.....	102
Figura 69: mappe della componente x di velocità in Fluent e in Matlab dopo conversione, al time step 1.....	102
Figura 70: mappe della componente z di velocità in Fluent e in Matlab dopo conversione, al time step 1.....	103

Figura 71: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 1 104

Figura 72: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 2 104

Figura 73: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 3 105

Figura 74: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 4 105

Indice delle tabelle

Tabella 1: Average symmetric distance - valore massimo, minimo, 25%, 75% percentile e valore mediano; DICE Similarity Coefficient - valore medio e deviazione standard.....	xvii
Tabella 2: Risultati delle simulazioni [21]: perdite energetiche e distribuzione dei flussi polmonari tra 4 differenti tipi di configurazioni. LT: tunnel laterale intra-cardiaco, IT: tubo intra-atriale, EC-L: condotto extra-cardiaco con anastomosi all'arteria polmonare sinistra, EC-R: condotto extra-cardiaco con anastomosi all'arteria polmonare destra, W_{diss} : Potenza idraulica dissipata, W_{in} : Potenza idraulica in ingresso, Q_{LPA} : flusso di sangue all'arteria polmonare sinistra, Q_{RPA} : flusso all'arteria polmonare destra	30
Tabella 3: misure di flussi in vivo e in vitro e da simulazioni CFD sulle sezioni perpendicolari dei vasi maggiori della connessione [13]. I rapporti tra i flussi (flow ratio) all'interno di ciascuna delle arterie polmonari sono calcolati per gli esperimenti in vivo, in vitro e per le simulazioni CFD usando le componenti di velocità (VC) e la velocità di ingresso normale media (ANIV) calcolata nel piano di inlet del vaso di interesse.	39
Tabella 4: Modello aortico in Fluent	75
Tabella 5: Modalità di acquisizione, dimensioni dei volumi delle immagini, la risoluzione temporale, dimensione del voxel e VENC delle sei acquisizioni.....	81
Tabella 6: ASD –Average symmetric distance per i sei dataset: per ogni paziente viene rappresentato valore massimo e valore minimo, 25%, 75% percentile e valore mediano .	83
Tabella 7: RMS –Root Mean Square Symmetric Surface Distance per i sei dataset: per ogni paziente viene rappresentato valore massimo e valore minimo, 25%, 75% percentile e valore mediano	84
Tabella 8: DSC - DICE Similarity Coefficient per i sei dataset: per ogni paziente viene rappresentato il valore medio e la deviazione standard	84
Tabella 9: valori di offset e angoli della connessione ottenuti dai due operatori	88
Tabella 10: Media e deviazione standard dei parametri analizzati e p-value risultante dai test di Mann-Whitney.....	91
Tabella 11: confronto tra gold standard e valori ottenuti con gli algoritmi implementati. Per ogni metodo si riportano gli scostamenti percentuali rispetto al gold standard.	93

Tabella 12: dissipazione viscosa media (mW) per ogni paziente, su un volume 10mmx10mmx10mm	96
Tabella 13: portate nette per ogni ramo in ogni paziente.....	97
Tabella 14: rapporti tra le portate per tutti i pazienti	98

Sommario

INTRODUZIONE

Le malattie univentricolari sono una tipologia di cardiopatie congenite che colpisce circa il 2% dei nati all'anno negli Stati Uniti [1]. I progressi compiuti in cardiocirurgia nel XX secolo hanno permesso di passare da trattamenti palliativi (shunt BT e shunt BDG), che avevano lo scopo di salvare la vita del paziente, a soluzioni definitive per ristabilire una circolazione simile a quella fisiologica che assicurasse una corretta emodinamica. Ad oggi il trattamento chirurgico di tali pazienti prevede la costruzione della circolazione di Fontan attraverso la realizzazione di una APC (connessione atrio-polmonare) oppure una TCPC (connessione cavo-polmonare totale) nelle sue due alternative, LT (tunnel laterale) o ECC (condotto extra cardiaco). Tuttavia la circolazione di Fontan presenta drastiche differenze rispetto ad una circolazione fisiologica [2]: ad esempio, alte resistenze nelle arterie polmonari e nella TCPC, scarsa efficienza cardiaca, rischio di eventi tromboembolici causati da flussi turbolenti. Vengono individuate le principali caratteristiche per una buona emodinamica Fontan [3]: i flussi devono soddisfare i requisiti di perfusione sistemica, avere un'efficienza energetica tale da non incorrere nella formazione di trombi e avere una distribuzione equilibrata tra le arterie polmonari in modo tale da non generare malformazioni arterovenose e promuovere una corretta crescita dei vasi. Infine le pressioni cavali devono essere tali da vincere le resistenze polmonari.

A livello clinico le sequenze di risonanza magnetica cardiaca (CRM) rappresentano un mezzo valido per la diagnosi e il monitoraggio delle caratteristiche fisiologiche in tali pazienti rispetto a ecocardiografia e cateterismo grazie alla non invasività che caratterizza tale tecnica di imaging. In particolare la tecnica di 4D flow MRI (risonanza magnetica a contrasto di fase 3D, PC-MRI, e time-resolved) presenta il vantaggio proprio della CMR, ovvero la ridotta invasività delle radiazioni ionizzanti utilizzate e consente di ottenere dati di velocità tridimensionali relativi all'intero ciclo cardiaco attraverso un volume d'interesse. La PC-MRI induce uno sfasamento compreso tra $\pm\pi$ nel moto dei protoni che vengono messi in movimento lungo la direzione del gradiente generando immagini definite velocity-encoded [4]. Prima dell'acquisizione viene impostato il valore massimo di codifica della velocità, detto velocity-encoding (VENC), che corrisponde ad uno sfasamento di 180° (π). Le immagini ottenute, denominate 'delta fase', sono codificate in scala di grigio [4] con

un'intensità espressa in funzione della velocità: i protoni stazionari appaiono grigi, quelli in movimento nella direzione di propagazione del gradiente appaiono più chiari e quelli in movimento nella direzione opposta più scuri. La 4D-flow MRI ha tuttavia un'applicazione clinica limitata a causa del complesso post-processing richiesto per l'analisi delle immagini, ma la potenzialità legata al tipo di dato che fornisce (dato di velocità 3D time-resolved) fa nascere la necessità di un tool dedicato che sia "user-friendly" e capace di estrarre il maggior numero di informazioni relative alla fluidodinamica del circuito di Fontan. A tale scopo, nel seguente lavoro di tesi, è stato realizzato un tool Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, United States) per l'estrazione delle principali caratteristiche fluidodinamiche della EC-TCPC dalle immagini di 4D-flow MRI. Un'interfaccia GUI accompagna l'utente attraverso un modulo di segmentazione per ottenere la regione d'interesse (ROI) su cui effettuare l'analisi, attraverso un modulo di visualizzazione del volume 3D e infine attraverso un modulo di post processing per mezzo del quale viene effettuata la valutazione fluidodinamica in modo semi-automatico. In un secondo momento viene testato tale tool su 6 dataset di pazienti Fontan.

STATO DELL'ARTE

La complessa anatomia paziente-specifica e la numerosità delle soluzioni chirurgiche che si traducono in differenti dinamiche dei flussi nella connessione e che portano ad un diverso grado di affidabilità del circuito, hanno fatto sorgere la necessità di indagare quanto le caratteristiche anatomiche e geometriche possano influire sull'emodinamica del circuito di Fontan. A tale scopo gli studi di CFD [5][6] e studi in vitro [7][8] si sono rivelati uno strumento utile per valutare il funzionamento delle diverse configurazioni anatomiche. In particolare hanno evidenziato come caratteristiche geometriche quali la lunghezza dell'anastomosi del condotto Fontan, gli angoli tra i rami della connessione, gli offset tra le vene cave e la variazione del diametro dei rami della connessione, possano influenzare i parametri emodinamici generando, ad esempio, una ripartizione disequilibrata delle portate nelle arterie polmonari e perdite energetiche all'interno della connessione. Lo stesso tipo di indagine viene effettuata in numerosi studi [9] [10] [11] [12] [13] a partire da dati di PC-MRI nella sua versione 2D CINE con il vantaggio di avere misurazioni in vivo paziente-specifiche. Ad oggi l'apporto dato dalla CFD come strumento che permette di predire il comportamento emodinamico sotto diverse condizioni, affiancato dalla definizione di condizioni al bordo paziente-specifiche derivanti da dati in vivo [2], rappresenta la sfida per

effettuare analisi predittive al fine di individuare la definizione della soluzione migliore, d'interesse per il cardiocirurgo in una fase preoperatoria.

MATERIALI E METODI

Nel modulo I (Figura 1) il volume acquisito viene discretizzato in voxel e le immagini di delta fase vengono importate all'interno del tool e utilizzate per ricavare la componenti cartesiane della velocità (v_x, v_y, v_z) lungo le tre direzioni ortogonali, $i=(x,y,z)$, a partire dai valori di sfasamento $\Delta\phi$ e dal valore di $VENC_i$ impostato:

$$v_i = \Delta\phi_i VENC_i \quad (1)$$

È successivamente ricavato il modulo di velocità tramite la $v = \sqrt{v_1^2 + v_2^2 + v_3^2}$

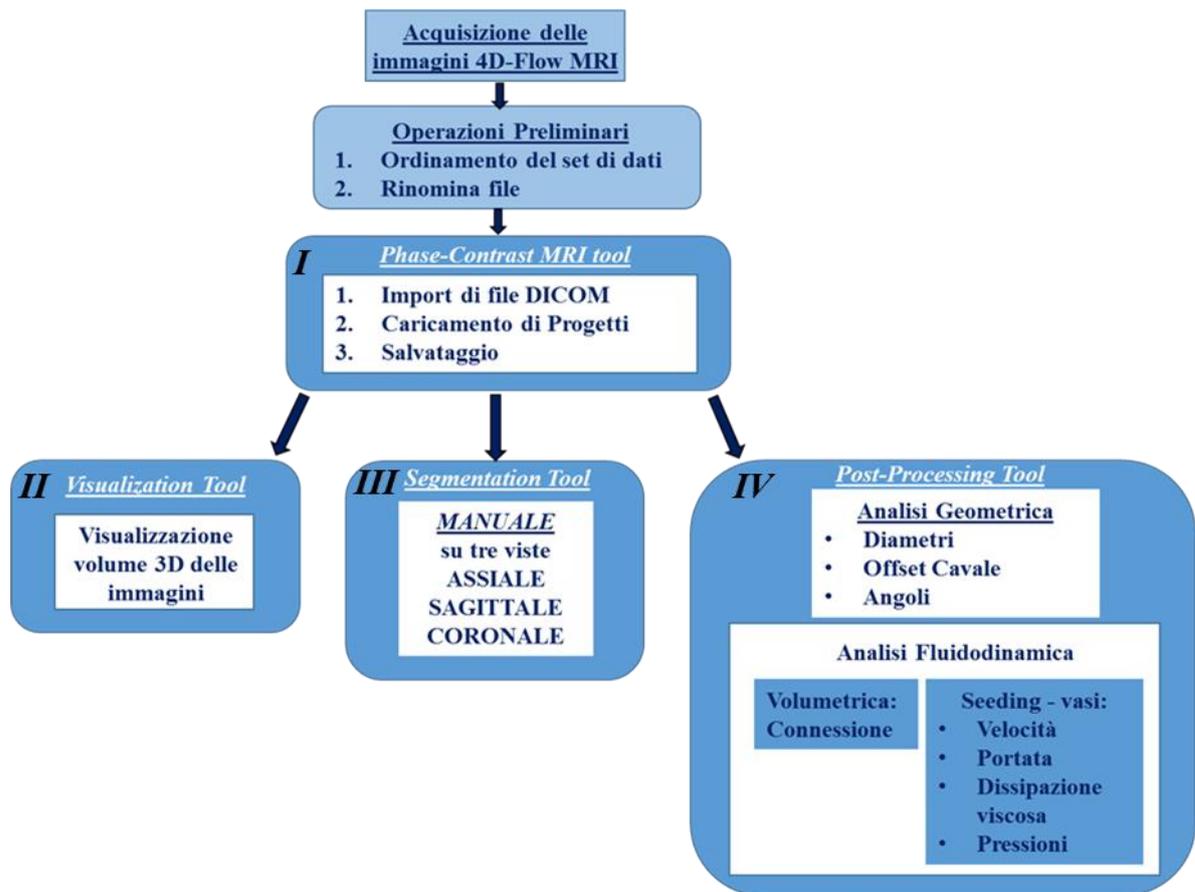


Figura 1: Diagramma di flusso delle funzionalità implementate all'interno del tool sviluppato – piattaforma con quattro moduli: import file DICOM o progetti salvati, visualizzazione del volume cardiaco, segmentazione manuale del dataset e analisi delle immagini.

Nel modulo II (Figura 1.II) è possibile eseguire la segmentazione manuale tramite un'interfaccia dinamica che permette di definire la ROI sulle tre viste principali (assiale,

sagittale e coronale) con la possibilità di navigare tra i frame, di passare dalle immagini di magnitudine a quelle di delta fase e di visualizzare la ROI creata in una vista nelle altre due. A questo punto è possibile eseguire l'analisi tramite il modulo di post processing (Figura 1.III), che dà la possibilità all'utente di scegliere il tipo di valutazione desiderata (geometrica e fluidodinamica). Sono necessarie alcune operazioni preliminari che prevedono il caricamento della ROI su cui svolgere l'analisi, il calcolo dell'asse del vaso in modo automatico tramite la funzione Matlab "skeleton" che si basa sull'algoritmo di fast marching [14] e lo smoothing della ROI tramite la funzione Matlab "smoothpatch" [15]. A partire dalla centerline è stata implementata una funzione (planetool) che permette di estrarre automaticamente il piano perpendicolare al ramo e passante per un punto scelto della centerline.

In modo automatico vengono stimati diametro minimo, massimo e medio di ogni vaso, offset cavale e i quattro angoli tra i rami della connessione. Per quanto riguarda l'algoritmo per l'estrazione del diametro sono stati implementati due metodi che stimano il diametro equivalente del vaso a partire dall'area della sezione ottenuta tramite planetool. Per il primo metodo l'area viene calcolata a partire dai punti di contorno ottenuti tramite il planetool e approssimati mediante polinomio di Fourier del quarto ordine, nel secondo caso, invece, i punti di contorno sono ottenuti da una mesh superficiale della ROI. Per quanto riguarda l'offset vengono individuati i punti d'immissione delle vene cave nella connessione appartenenti alla centerline e ne viene valutata la distanza spaziale. Infine per la stima degli angoli tra i rami della connessione si considerano i vettori che rappresentano la direzione di sviluppo del ramo.

Per la valutazione dei parametri fluidodinamici sono stati implementati due metodi automatici per ottenere, a partire dal dato di velocità (3D time-resolved), la corrispondente informazione di perdita energetica e pressione in ogni punto del volume. Le perdite energetiche vengono a partire dalla risoluzione numerica del termine di dissipazione viscosa di Navier Stokes [16]:

$$\Phi_{VD} = \frac{1}{2} \mu \sum_i \sum_j \left[\left(\frac{\partial v}{\partial x_i} + \frac{\partial v}{\partial x_j} \right) - \frac{2}{3} (\Delta \cdot v) \delta_{ij} \right]^2 \quad (2)$$

Mentre l'informazione di pressione è ottenuta mediante un metodo costituito da tre step: in una prima fase viene stimato il gradiente tramite risoluzione numerica dell'equazione di

Navier Stokes; negli altri due step si risale dal valore di gradiente alle pressioni attraverso la risoluzione di un metodo iterativo [17]:

$$p^{k+1} = p^k + \frac{1}{6} \alpha \left(\sum_i (p_i^k + \nabla p_i \cdot \Delta r_i) \right) \quad (3)$$

Per valutare l'efficacia del metodo per il calcolo dell'informazione di pressione in ogni voxel, in un primo momento si è eseguita una prova su un campo fluidodinamico semplice (tubo rettilineo con flusso alle Poiseuille) con l'obiettivo di confrontare a livello qualitativo e quantitativo l'output ottenuto dal metodo rispetto a quello della soluzione analitica e quindi di valutare il funzionamento del metodo iterativo. Successivamente si è testato il funzionamento su un modello di fluidodinamica aortica estrapolato da Fluent. La conversione da Fluent a Matlab è viene effettuata tramite una funzione appositamente implementata per trasformare i dati di Fluent in un dataset PC-MRI fittizio [18].

Post Processing: workflow del tool

Il modulo di analisi fluidodinamica implementato richiede all'utente il posizionamento di un "seed" all'interno del vaso in un punto P appartenente alla centerline in corrispondenza del quale si desidera effettuare l'analisi. Vengono quindi estratte le variabili fluidodinamiche d'interesse sul piano calcolato tramite il planetool passante per il seed scelto dall'utente. In particolare, dal volume discreto definito dalla ROI, vengono estratti tutti i punti (coordinate dei centri-cellula e relative componenti di velocità) la cui distanza dal piano è minore di una tolleranza stabilita. Le velocità così estratte vengono interpolate e campionate sul piano di interesse e la parete del vaso viene ricostruita attraverso funzioni approssimanti di Fourier del quarto ordine. L'area del lume A, calcolata come area interna alla curva così definita, consente di calcolare la portata ematica Q come:

$$Q = \frac{A}{N} \sum_{i=1}^N V_{n,i} \quad (4)$$

dove A_p è l'area del singolo pixel, calcolata dividendo l'area del lume A per il numero di punti estratti N, e V_n sono le componenti di velocità normali al piano.

Analisi su dati di 4D flow

Infine, per valutare l'efficacia della piattaforma, vengono analizzati sei dataset di pazienti che hanno subito l'operazione di Fontan in età infantile. Le immagini sono state acquisite presso l'IRCCS Policlinico di San Donato (Milano) con una macchina di RM da 1.5 Tesla (Siemens) mediante ECG-gating prospettico a respiro libero monitorato ("respiratory navigator"). Per ciascuna acquisizione (1 assiale e 5 sagittali) è stato impostato un opportuno

valore di VENC per ognuna delle 3 direzioni di codifica del flusso e sono state ricostruite le immagini di differenza di fase.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Per valutare la variabilità inter-operatore del modulo di segmentazione, le immagini di 4D flow di ogni dataset sono state segmentate indipendentemente da due diversi operatori (Op1 e Op2). A partire dalle due diverse ROI ottenute sono state fatte diverse analisi per verificarne il grado di similarità. In un primo momento sono stati stimati tre indici di qualità [19]: ASD (Average Symmetric Distance) e RMS (Root Mean Square Symmetric Surface Distance) per valutare la distanza tra i contorni tracciati dai due diversi operatori e DSC (DICE Similarity Coefficient) per verificare il grado d'intersezione tra le aree. Successivamente sono state confrontate le centerline dell'operatore 1 e 2 ottenute automaticamente tramite la funzione Matlab "skeleton" a partire dalle corrispettive ROI e sono stati ricavati angoli e offset della TCPC.

	ASD [pixel]					DSC [pixel]	
	Minimo	25% p.	Mediano	75% p.	Massimo	Media	DS
Pz 1	0.0	0.2	0.1	0.5	1.5	0.92	0.07
Pz 2	0.4	1.5	2.0	2.5	4.0	0.81	0.09
Pz 3	0.4	0.8	0.9	1.0	1.8	0.79	0.07
Pz 4	0.2	0.8	1.0	1.1	3.6	0.78	0.08
Pz 5	0.5	1.0	1.2	4.5	2.6	0.71	0.19
Pz 6	0.1	0.5	0.7	0.8	4.0	0.79	0.11

Tabella 1: Average symmetric distance - valore massimo, minimo, 25%, 75% percentile e valore mediano; DICE Similarity Coefficient - valore medio e deviazione standard

Sono stati ottenuti risultati soddisfacenti per quanto riguarda gli indici qualitativi (Tabella 1): DSC è superiore a 0.7, soglia al di sopra della quale si ha una buona corrispondenza tra le segmentazioni [20]. Gli indici ASD e RMS rivelano scostamenti medi, rispettivamente, al di sotto di 2 pixel e 2.5 pixel che possono essere ritenuti accettabili. Per quanto riguarda il confronto tra le centerline e i valori di angoli e offset stimati si è rilevata una buona corrispondenza: il massimo scostamento tra i parametri si riscontra per gli angoli. Questo può essere dovuto al fatto che l'algoritmo di estrazione sia sensibile a piccole variazioni della centerline. Inoltre la segmentazione a partire da segmentazioni sagittali, pur essendo dettata

dalla necessità di ridurre i tempi di acquisizione, comporta un FOV (field of view) ridotto che rischia di compromettere il dato delle arterie polmonari, assicurato da un'acquisizione assiale (che ha tempistiche più elevate).

In un secondo momento si sono confrontati i due metodi di stima dei diametri dei vasi tramite: un test statistico non parametrico di Mann-Whitney considerando un valore di p-value significativo pari a 0.01, il metodo di Bland-Altman e un confronto con stime dei diametri considerati gold standard (misure manuali e quindi sensibili all'operatore effettuate su immagini TRUFI tramite il software Carestream Vue Pacs [Carestream, Verona]).

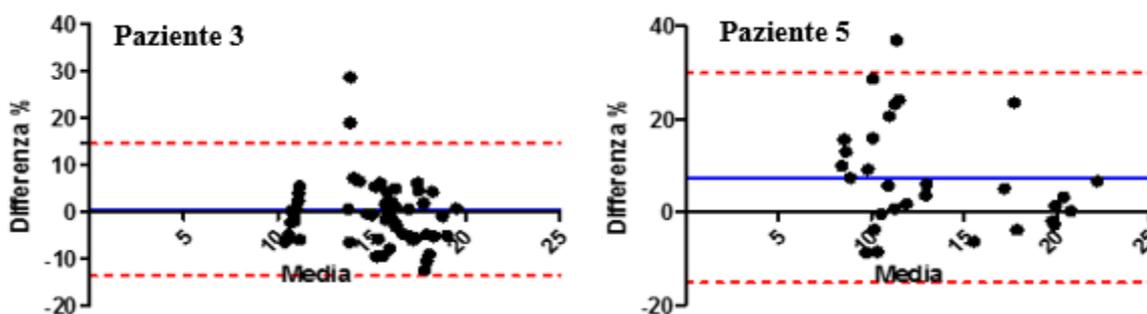


Figura 2: Bland-Altman per il paziente 3 (a sinistra) e 5 (a destra)

I risultati del test statistico hanno rilevato che non vi è differenza significativa per 4 pazienti su 6. Il confronto fatto con Bland-Altman (in Figura 2 sono riportati caso migliore e caso peggiore) ha permesso di individuare per tutti i pazienti una differenza tra i diametri ottenuti coi due metodi del 30%. La presenza di un bias maggiore di 0 per alcuni pazienti può essere motivata dal fatto che l'approssimazione di Fourier del metodo 1 sia sensibile alla bontà dei punti di contorno della sezione del ramo di cui si vuole calcolare il diametro. Infine si riscontra una buona corrispondenza con i valori di gold standard con uno scostamento massimo del 25%.

Il tool, nella parte fluidodinamica del modulo di post-processing, permette di ottenere parametri utili per valutare l'efficienza della connessione. In particolare, la possibilità di ottenere le componenti della portata in ogni sezione su cui l'utente vuole svolgere l'analisi, di effettuare una stima volumetrica della dissipazione viscosa all'interno della connessione e di poter calcolare i rapporti di distribuzione della portata in ingresso tra le arterie polmonari, rappresenta un utile mezzo per verificare che vengano soddisfatte le condizioni per una buona emodinamica Fontan. I valori di portata ottenuti per il paziente 1 rientrano nel range riscontrato in letteratura (da 0.5 a 3 L/min) [13]. La sottostima delle portate ottenuta

per i pazienti può essere causata dal fatto che venga utilizzato un valore di VENC di 150 cm/s nelle tre direzioni, utilizzato a livello clinico per la codifica in zone pulsatili (aorta). Infine la validazione del metodo di calcolo delle pressioni ha permesso di verificare una buona corrispondenza degli andamenti ottenuti con la funzione sia rispetto alla soluzione analitica (tubo rettilineo) che rispetto alla soluzione CFD (modello aortico) (Figura 3).

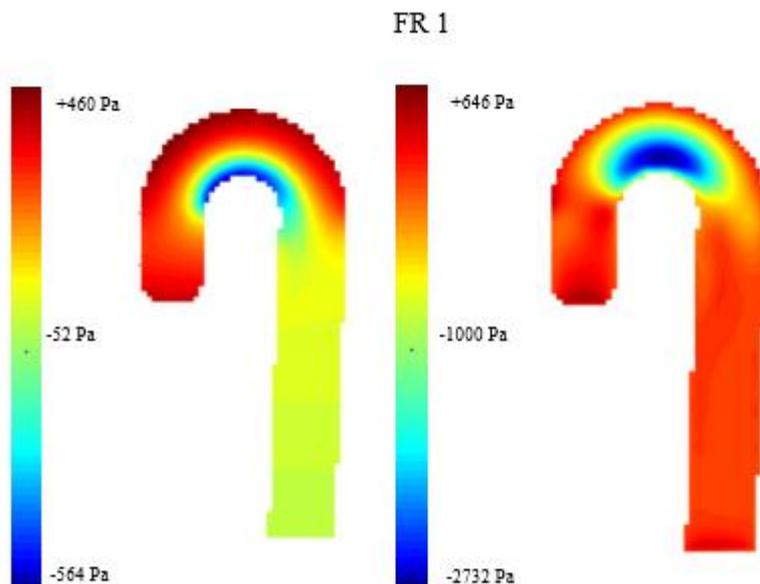


Figura 3: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 1

Attraverso un confronto tra le mappe di Fluent e quelle del dataset fittizio PC-MRI si è ritenuta valida la conversione del dato tramite la funzione appositamente implementata.

Le principali criticità individuate sono legate alla condizione di convergenza del metodo iterativo e ad un andamento non linearmente decrescente dell'aorta discendente che non rispecchia quello ottenuto da Fluent. In futuro sarebbe necessario ottimizzare lo schema numerico per la risoluzione del termine transiente di Navier Stokes e comprendere la sensibilità al dato in ingresso tramite l'applicazione di filtri al dato grezzo o l'aggiunta di rumore specifico.

Conclusioni

Il tool Matlab sviluppato, allo stato dell'arte attuale, rappresenta la prima piattaforma di indagine che include in sé tutti gli step fondamentali dell'analisi di dati di 4D-flow MRI: dalla semplice apertura e navigazione delle immagini, alla segmentazione, all'estrazione automatica del piano di interesse, all'analisi di post-processing (geometrica e

fluidodinamica). Il software progettato è inoltre dotato di un'interfaccia grafica 'user friendly', dalla quale è possibile accedere in maniera semplice ed intuitiva alle diverse funzioni implementate, al fine di consentire l'utilizzo del tool all'interno della pratica clinica giornaliera.

Il tool sviluppato si pone quindi come la prima release di uno strumento di analisi completo che possa promuovere un utilizzo clinico diffuso della tecnica di 4D-flow MRI nello studio della fluidodinamica e nella caratterizzazione della TCPC: un tale risultato consentirebbe una maggiore comprensione dell'efficienza del circuito Fontan e l'eventuale individuazione di problematiche che possano generare stati patologici (malformazioni arterovenose, stenosi delle arterie polmonari), grazie alla maggiore fruibilità del dato che, altrimenti, risulta di difficile accesso ad operatori non esperti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Attanavanich and P. Lertsithichai, "Extracardiac conduit versus lateral tunnel for total cavopulmonary connections.," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 90, no. 11, pp. 2513–8, Nov. 2007.
- [2] D. A. de Zélicourt and V. Kurtcuoglu, "Patient-Specific Surgical Planning, Where Do We Stand? The Example of the Fontan Procedure," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 44, no. 1, pp. 174–186, 2016.
- [3] A. Roldán-Alzate, S. García-Rodríguez, L. Rivera, O. Wieben, P. V Anagnostopoulos, and C. J. Francois, "Hemodynamic study of TCPC using in vivo and in vitro 4D flow MRI and numerical simulation," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 16, no. Suppl 1, p. W39, 2014.
- [4] A. Frydrychowicz, C. J. Francois, and P. A. Turski, "Four-dimensional phase contrast magnetic resonance angiography: Potential clinical applications," *Eur. J. Radiol.*, vol. 80, no. 1, pp. 24–35, 2011.
- [5] E. L. Bove, M. R. De Leval, F. Migliavacca, G. Guadagni, and G. Dubini, "Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 126, no. 4, pp. 1040–1047, 2003.
- [6] F. Migliavacca, M. R. De Leval, G. Dubini, R. Pietrabissa, and R. Fumero, "Computational fluid dynamic simulations of cavopulmonary connections with an extracardiac lateral conduit," *Med. Eng. Phys.*, vol. 21, no. 3, pp. 187–193, 1999.
- [7] A. E. Ensley, P. Lynch, G. P. Chatzimavroudis, C. Lucas, S. Sharma, A. P. Yoganathan, and N. Carolina, "Toward Designing the Optimal Total Cavopulmonary Connection : An In Vitro Study," vol. 4975, no. 99, 1999.
- [8] C. Fluid, F. Fellowship, and T. Children, "In Vitro Flow Experiments for Determination of Optimal Geometry of Total Cavopulmonary Connection for Surgical Repair of Children With Functional Single Ventricle," vol. 27, no. 5, pp. 1264–1269, 1996.
- [9] S. Ovroutski, S. Nordmeyer, O. Miera, P. Ewert, K. Klimes, T. Kühne, and F. Berger, "Caval flow reflects Fontan hemodynamics: Quantification by magnetic

- resonance imaging,” *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 101, no. 2, pp. 133–138, 2012.
- [10] S. S. M. Bossers, M. Cibis, L. Kapusta, and W. V Potters, “Long-Term Serial Follow-Up of Pulmonary Artery Size and Wall Shear Stress in Fontan Patients,” *Pediatr. Cardiol.*, vol. 37, no. 4, pp. 637–645, 2016.
- [11] E. Tang, M. Restrepo, C. M. Haggerty, L. Mirabella, J. Bethel, K. K. Whitehead, M. A. Fogel, and A. P. Yoganathan, “Geometric characterization of patient-specific total cavopulmonary connections and its relationship to hemodynamics,” *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, no. 3, pp. 215–224, 2014.
- [12] M. Restrepo, L. Mirabella, E. Tang, C. M. Haggerty, R. H. Khiabani, F. Fynn-Thompson, A. M. Valente, D. B. McElhinney, M. A. Fogel, and A. P. Yoganathan, “Fontan Pathway Growth: A Quantitative Evaluation of Lateral Tunnel and Extracardiac Cavopulmonary Connections Using Serial Cardiac Magnetic Resonance,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 97, no. 3, pp. 916–922, 2014.
- [13] M. Markl, J. Geiger, P. J. Kilner, D. F?ll, B. Stiller, F. Beyersdorf, R. Arnold, and A. Frydrychowicz, “Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of cardiovascular flow paths in volunteers and patients with Fontan circulation,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 39, no. 2, pp. 206–212, 2011.
- [14] M. S. Hassouna and A. A. Farag, “Robust Centerline Extraction Framework Using Level Sets,” 2005.
- [15] M. Desbrun, M. Meyer, P. Schröder, and A. H. Barr, “Implicit fairing of irregular meshes using diffusion and curvature flow,” *Proc. 26th Annu. Conf. Comput. Graph. Interact. Tech. - SIGGRAPH ’99*, vol. 33, pp. 317–324, 1999.
- [16] M. Cibis, K. Jarvis, M. Markl, M. Rose, C. Rigsby, A. J. Barker, J. J. Wentzel, J. Bock, A. Frydrychowicz, R. Lorenz, D. Hirtler, A. J. Barker, K. M. Johnson, R. Arnold, H. Burkhardt, J. Hennig, M. Markl, J. M. Tyszka, J. W. Asa, J. M. Silverman, C. Science, G. Z. Yang, P. J. Kilner, N. B. Wood, S. R. Underwood, D. N. Firmin, S. B. S. Krittian, P. Lamata, C. Michler, D. A. Nordsletten, J. Bock, C. P. Bradley, A. Pitcher, P. J. Kilner, M. Markl, N. P. Smith, F. Rengier, M. Delles, J. Eichhorn, Y.-J. Azad, H. von Tengg-Kobligk, J. Ley-Zaporozhan, R. Dillmann, H.-U. Kauczor, R. Unterhinninghofen, and S. Ley, “The effect of resolution on viscous dissipation measured with 4D flow MRI in patients with Fontan circulation: Evaluation using computational fluid dynamics,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 66, no. 4, pp. 520–526, 2014.
- [17] J. M. Tyszka, J. W. Asa, J. M. Silverman, and C. Science, “Mapping using Magnetic Resonance Imaging,” vol. 329, no. 626, pp. 321–329, 2000.
- [18] U. Morbiducci, R. Ponzini, G. Rizzo, M. E. Biancolini, F. Iannaccone, D. Gallo, and A. Redaelli, “Synthetic dataset generation for the analysis and the evaluation of image-based hemodynamics of the human aorta,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 50, no. 2, pp. 145–154, 2012.
- [19] P. Volonghi, D. Tresoldi, M. Cadioli, A. M. Usuelli, R. Ponzini, U. Morbiducci, A. Esposito, and G. Rizzo, “Automatic extraction of three-dimensional thoracic aorta geometric model from phase contrast MRI for morphometric and hemodynamic characterization,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, no. 2, pp. 873–82, Feb. 2016.
- [20] K. H. Zou, S. K. Warfield, A. Bharatha, C. M. C. Tempany, M. R. Kaus, S. J. Haker, W. M. Wells, F. A. Jolesz, and R. Kikinis, “Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index,” *Acad. Radiol.*, vol. 11, no. 2, pp. 178–89, Feb. 2004.

Abstract

INTRODUCTION

The univentricular diseases are congenital heart diseases that affect every year about 2% of babies born in the United States [1]. The improvements made in cardiac surgery in the 20th century turned the care of this pathology from palliative treatments (Shunt BT and Shunt BDG) - conceived to save the patient's life -, into definite solutions able to restore the physiological cardiac circulation and to ensure a correct hemodynamics. Today the surgical treatment of these diseases involves the provision of the Fontan circulation through the development of an APC (atrium-pulmonary connection) or a TCPC (total cavo-pulmonary connection) made by the LT (lateral tunnel) or the ECC (extra cardiac conduit). Unfortunately the Fontan circulation accounts for substantial differences compared to a physiological circulation [2]: for example it produces high resistances in pulmonary arteries and TCPC, low cardiac efficiency, risk of thromboembolic events due to the presence of turbulent flows. The main features of an optimal Fontan hemodynamic are as follows [3]: the flows shall meet the requirements of systemic perfusion, their energetic efficiency shall be able to prevent the thrombus formation and their distribution in the pulmonary arteries shall be well-balanced so as to avoid the forming of arteriovenous malformations and to promote a good vessel growth. Finally the caval pressure shall overcome the pulmonary resistances.

As to the clinic, the cardiac magnetic resonance sequences (CMR) are a better means for diagnosing and monitoring the physiological characteristics of the patients suffering from such diseases in comparison with echocardiographic technique and catheterization since the CMR technique is noninvasive. In particular the 4D flow MRI technique (phase contrast magnetic resonance 3D time-resolved) has the same advantages as CMR, i.e. the reduced invasiveness obtained by using of ionizing radiations while getting three-dimensional velocity data relevant to the whole cardiac circle through a concerned volume. The Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging (PC-MRI) causes a phase displacement between $\pm\pi$ in the motion of protons that move along the gradient direction thus generating the so-called velocity-encoded images [4]. Before data acquisition, the maximum velocity value, i.e. velocity-encoding (VENC), is set to 180° (π). The obtained images, named "delta-phase", are then coded using a grayscale [4] in which the gray intensity is function of the velocity:

the stationary protons are gray, protons moving in the same direction of the gradient propagation are lighter, whereas the ones moving in the opposite direction appear darker. Nonetheless the 4D-flow MRI has a limited clinical application due to the complex post-processing related to image analysis, yet the potential of such data (velocity 3D time-resolved) has produced the need of designing an *ad-hoc* “user-friendly” tool able to extract as much data as possible concerning bloodstream in the Fontan circulation. Hence the following dissertation deals with the development of a Matlab-based (The MathWorks Inc., Natick, MA, United States) tool able to get the main fluid dynamic characteristics of EC TCPC from 4D flow MRI imaging.

The graphic user interface leads the user in the segmentation module to obtain the region concerned (ROI) for the analysis; then the 3D volume may be displayed through the module of visualization and the fluid dynamic evaluation is carried out semi-automatically through a post-processing module. Later the tool was tested on datasets of 6 Fontan patients.

STATE OF THE ART

The complex patient-specific anatomy and the wide range of surgical solutions that generate different fluid dynamics in the connection and show different levels of reliability of the Fontan circuit, have risen the need to investigate how the anatomical and geometrical features affect the hemodynamics of Fontan circuit. To this aim the computational fluid dynamic (CFD) [5] [6] and the in vitro studies [7] [8] turned out to be useful means to predict the behavior of different anatomical configurations. In particular, they showed how the geometric characteristics such as the length of the conduit anastomosis, the angles between the vessels of the connection, the caval offset, the variations of the diameter size, may affect the hemodynamic parameters thus creating, for example, an unbalanced distribution of flow rate in the pulmonary arteries as well as energy losses in the connections. The same investigation is made in a number of studies [9] [10] [11] [12] [13] from 2D CINE PC-MRI data which guarantee in-vivo patient-specific measures. As from today, the role played by CFD as an instrument predicting the hemodynamic behavior under different boundary conditions with the definition of condition from in-vivo data [2], is quite challenging. This could help heart surgeons in predicting the best configuration during the pre-operative phase.

MATERIALS AND METHODS

In the first module (Figure 1) the acquired volume is discretized into voxels and the delta-phase images are imported into the tool in order to obtain the Cartesian component of velocity (v_x, v_y, v_z) along the three orthogonal directions, $i=(x,y,z)$, starting from preset delta-phase $\Delta\phi$ and $VENC_i$

$$v_i = \Delta\phi_i VENC_i \quad (1)$$

Afterwards, images of the velocity magnitude were calculated as $v = \sqrt{v_1^2 + v_2^2 + v_3^2}$.

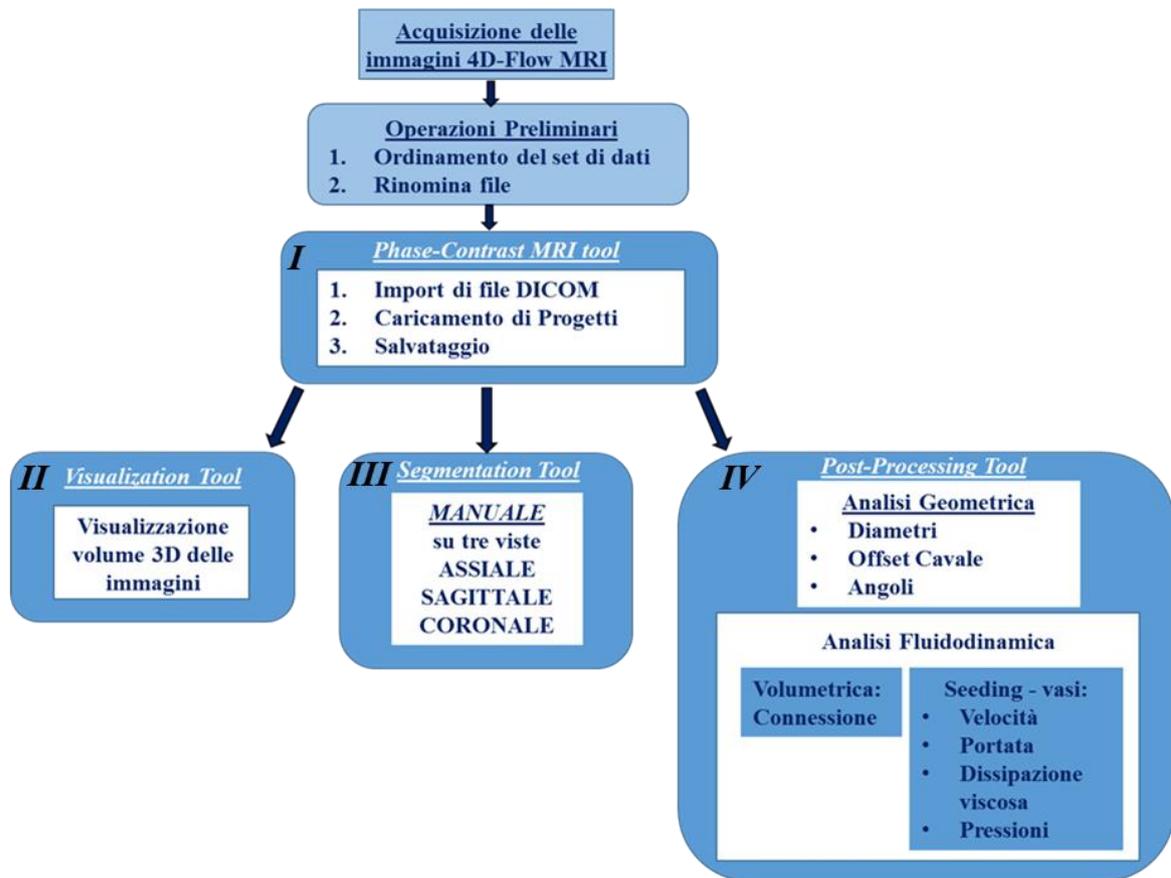


Figure 1: flowchart of the functionalities implemented inside the designed tool - platform organized in four modules: import of new file DICOM or saved projects, visualization of cardiac volume, manual segmentation and imaging post-processing.

In the second module (Figure 1.II) it is possible to make the proper segmentation by a dynamic interface where the ROI can be drawn over the three principal views (axial, sagittal, and coronal one); going by the frames, switching from magnitude images to delta-phase

images and vice versa and displaying the ROI created in one view projected in the other two views are other possible operations.

Once the ROI is obtained, the post-processing module is available (Figure 1.III). The user chooses the desired type of assessment - geometric or fluid dynamic evaluation. Before the analysis, a few preliminary operations shall be carried out: the ROI is to be loaded, the vessel axes is to be computed by the Matlab function “skeleton” which is based on the fast marching algorithm [14] and ROI is to be smoothed by the Matlab function “smoothpatch” [15]. Furthermore, a specific function (planetool) has been implemented that automatically extracts the plane normal to the vessel passing through a centroid of the centerline. The minimum, the maximum and the mean diameter, the caval offset and the four angles among the branches of the connection are computed automatically. As far as the diameter-extracting algorithm is concerned, two methods have been implemented: they both evaluate the hydraulic diameter starting from the area of the plane achieved by the planetool function. The first method computes the area starting from the boundary points (reconstructed through approximation 4th order Fourier functions) of the plane derived by planetool; as to the second method, the wall points are got using the ROI surface mesh. The algorithm for the offset computation identifies the input points into the connection (for both caval veins) belonging to the centerline and estimates the Euclidean distance between such two points. Finally, the evaluation of the angles between the branches of the connection is carried out by applying the cosine formula to the two vectors representing the directions of the longitudinal vessel development.

In order to evaluate the fluid dynamic parameters two automatic methods have been developed, which are able to get the relevant energy and static pressure losses in every point of the volume starting from velocity data of the image (3D time-resolved).

The energy losses are estimated by the resolutions of Navier Stokes’ viscous dissipation term [16]:

$$\Phi_{VD} = \frac{1}{2} \mu \sum_i \sum_j \left[\left(\frac{\partial v}{\partial x_i} + \frac{\partial v}{\partial x_j} \right) - \frac{2}{3} (\Delta \cdot v) \delta_{ij} \right]^2 \quad (2)$$

The pressure assessment method may be split into three steps: in the first one the gradient is evaluated by solving the Navier Stokes equation; the final pressure information is computed in the other two steps using the resolution of an iterative method [17]:

$$p^{k+1} = p^k + \frac{1}{6} \alpha \left(\sum_i (p_i^k + \nabla p_i \cdot \Delta r_i) \right) \quad (3)$$

In order to evaluate the effectiveness of the method calculating the pressure value in every voxel a few tests have been carried out: initially a test has been performed on a simple fluid dynamic field (rectilinear tube with a Poiseuille flow) so as to compare the obtained result with the analytical solution both from a quality and a quantity point of view thus being able to prove the correct working of the iterative computing. Then a new test was made on an aortic model obtain by a Fluent simulation. Converting the Fluent data into Matlab has been achieved by an ad hoc algorithm which lets the data switch to a fictitious 4D flow MRI dataset [18].

Post-Processing: tool's workflow

In the module for the fluid dynamic valuation, the user places a “seed” inside the vessel at the P point belonging to the centerline where the analysis shall be performed. As to the plane identified starting from the point chosen by the user, all variables are evaluated by means of the planetool. All points (coordinates of cell centres) whose distance from the plane is shorter than a preset tolerance value have been extracted together with the relative velocity components starting from the discrete volume defined by the ROI. The extracted velocities were thus interpolated and sampled on the concerned plane and the vessel wall was reconstructed through approximating 4th order Fourier functions. The lumen area A, computed as the area inside of the defined curve, was then used to calculate the blood flow rate Q as:

$$Q = \frac{A}{N} \sum_{i=1}^N V_{n,i} \quad (4)$$

where A_p is the pixel area, calculated dividing the lumen area A divided by the number of extracted points N, and V_n are the velocity components normal to the plane.

4D flow data analysis

Finally, in order to assess the effectiveness of the platform, the datasets of 6 patients who underwent the Fontan surgical operation as they were children have been analyzed. The images acquisition took place at IRCCS Policlinico San Donato (Milan) using a 1.5 Tesla MR instrument (Siemens) through prospective ECG-gating with free-breathing subjects and respiratory navigator. For each acquisition (an axial one and five sagittal ones), a suitable VENC value was set for each one of the 3 encoding directions and the delta phase images were obtained.

RESULTS AND DISCUSSION

In order to assess the segmentation module inter-operator variability, the 4D flow of each dataset were segmented by two operators (Op1 and Op2). Starting from the two different ROI drawn independently by the two different operators several analyses were performed so as to check any correspondence. At first three quality indices were computed [19]: ASD (Average Symmetric Distance) and RMS (Root Mean Square Symmetric Surface Distance) aiming at evaluating the distance between boundaries tracked by the two operators, DSC (DICE Similarity Coefficient) aiming at detecting the area overlapping. Subsequently the centerlines obtained from the ROI of the two operators by the Matlab function skeleton have been compared and the angles and the offset of TCPC estimated by the algorithms.

	ASD [pixel]					DSC [pixel]	
	Minimo	25% p.	Mediano	75% p.	Massimo	Media	DS
Pz 1	0.0	0.2	0.1	0.5	1.5	0.92	0.07
Pz 2	0.4	1.5	2.0	2.5	4.0	0.81	0.09
Pz 3	0.4	0.8	0.9	1.0	1.8	0.79	0.07
Pz 4	0.2	0.8	1.0	1.1	3.6	0.78	0.08
Pz 5	0.5	1.0	1.2	4.5	2.6	0.71	0.19
Pz 6	0.1	0.5	0.7	0.8	4.0	0.79	0.11

Table 1: Average symmetric distance – maximum, minimum, 25%, 75% percentile and median value; DICE Similarity Coefficient – mean value and standard deviation.

The resulting computed indices are satisfying as far as the quality is concerned (see Table 1): DSC is over 0.7, which is generally considered a value of good segmentation [20]. ASD and RMS indices showed good agreement between the two different contours, with distances that remain, on the whole, respectively lower than 2 pixels and 2.5 pixels, value that may be considered acceptable.

As to the comparison between the centerlines and the values of angles and offset, a quite good correspondence has been found: the larger parameter difference has been recorded at the angles. This could be due to the sensitivity of implemented algorithm to small variations of the centerline. Furthermore, the segmentation from sagittal acquisitions has the advantage of reducing the acquisition time, yet the FOV (field of view) is often limited, which

jeopardizes the pulmonary arteries data, whereas the TCPC full individuation including all branches is ensured by axial acquisition (bringing about longer acquisition time).

Later the two algorithms for the computation of the vessel diameters were compared by using the non parametric t-test of Mann-Whitney (p -value < 0.01), the Bland-Altman method; furthermore a comparison of the value was performed taking into account gold standard assessments (manual measurement on TRUFI images by Carestream Vue Pacs software [Carestream, Verona] which is sensitive to the operator).

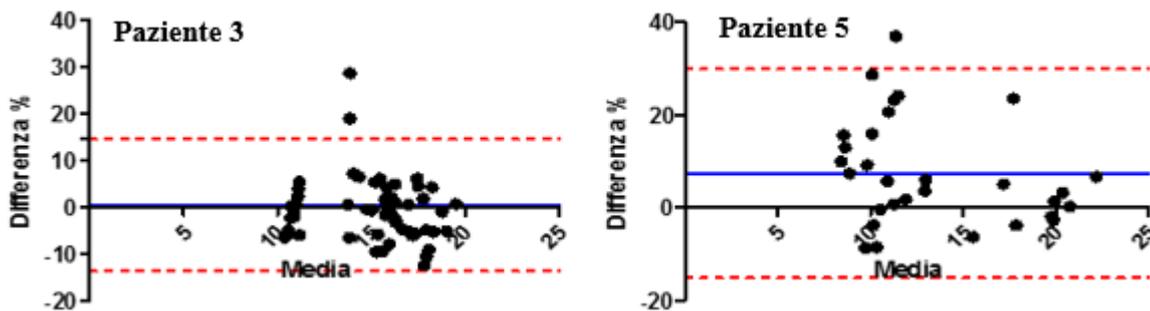


Figure 2: Bland-Altman plot

The results of the t-test underline that there isn't a significant difference between the two methods for 4 patients out of six. The comparison with Bland-Altman plot (best and worst cases plotted in Figure 2) highlights for all patients a 30% gap between the two measures of the diameters. The detection of a bias greater than 0, for some patients, may be due to the Fourier approximation in the first method as it is sensitive to boundary points of the section evaluated in correspondence of the plane inside the branch where the diameter is reached. Finally, there is a good consistency with the gold standard values, the maximum difference being 25%.

In the tool post-processing module, useful fluid dynamic parameters are computed for the evaluation of the effectiveness of the TCPC. The means to check whether the requirements for a good Fontan hemodynamic have been met are as follows: the possibility of evaluating the flow rate components in every section of analysis, of performing the volumetric estimation inside the connection as well as of calculating the preferential flow ratio between the branches.

The flow rate values for patient 1 fall within the range found in literature (from 0.5 to 3 L/min) [3]. The underestimation of the flow rate got by the other patients could be caused by a bad VENC value choice (in the clinical practice a 150 cm/s VENC value is typically used to encode zones with pulsatile flow, i.e. in aorta).

Finally, the validation of the pressure algorithm reveals a good concordance between the method solution and both the results of the analytical equation (linear tube) and CFD simulation (aortic model) (Figure 3).

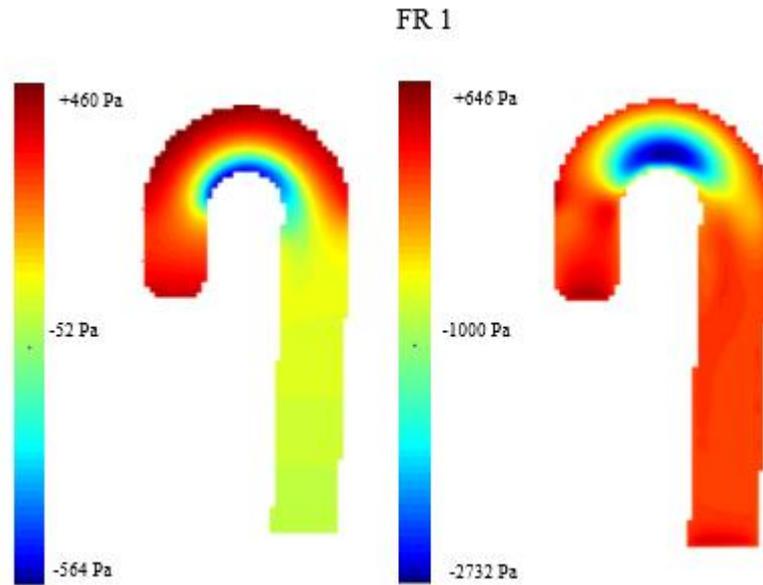


Figure 3: fictitious 4D flow MRI pressure map (left) and Matlab pressure map (right) at fr 1

The function implemented is validated through the comparison between Fluent and Fluent to Matlab converted maps. The critical issues of the method are: the effectiveness of convergence condition of the iterative method and the incomplete correspondence of the flow behavior in the descending aorta. In future the numerical scheme for the resolution of transient term of Navier Stokes equation should be optimized so as to understand the sensitivity of the method to the input data by applying suitable filters or by adding specific noise.

CONCLUSIONS

At the current state of the art, the developed Matlab tool represents the first investigation platform including all the fundamental steps of 4D-flow MRI data analysis: image opening and viewing, segmentation and post-processing analysis (both geometrical and hemodynamical). Moreover the developed software offers a user-friendly graphical interface (GUI) for a simple and intuitive managing of the different implemented functions, thus providing a ready-to-use platform for the daily clinical practice. Therefore it is the first release of a comprehensive analysis tool able to promote a larger clinical use of the 4D-flow

MRI technique while studying and featuring the fluid-dynamics in Fontan patients' TCPC; thanks to an enhanced usability of data which are difficult to get by non-expert operators, the developed software may elucidate the comprehension of the effectiveness of the Fontan circuit and help in detecting any pathophysiologic situation (i.e. arterovenous malformations and pulmonary arteries stenosis).

LIST OF REFERENCES

- [1] S. Attanavanich and P. Lertsithichai, "Extracardiac conduit versus lateral tunnel for total cavopulmonary connections.," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 90, no. 11, pp. 2513–8, Nov. 2007.
- [2] D. A. de Zélicourt and V. Kurtcuoglu, "Patient-Specific Surgical Planning, Where Do We Stand? The Example of the Fontan Procedure," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 44, no. 1, pp. 174–186, 2016.
- [3] A. Roldán-Alzate, S. García-Rodríguez, L. Rivera, O. Wieben, P. V Anagnostopoulos, and C. J. Francois, "Hemodynamic study of TCPC using in vivo and in vitro 4D flow MRI and numerical simulation," *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 16, no. Suppl 1, p. W39, 2014.
- [4] A. Frydrychowicz, C. J. Francois, and P. A. Turski, "Four-dimensional phase contrast magnetic resonance angiography: Potential clinical applications," *Eur. J. Radiol.*, vol. 80, no. 1, pp. 24–35, 2011.
- [5] E. L. Bove, M. R. De Leval, F. Migliavacca, G. Guadagni, and G. Dubini, "Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 126, no. 4, pp. 1040–1047, 2003.
- [6] F. Migliavacca, M. R. De Leval, G. Dubini, R. Pietrabissa, and R. Fumero, "Computational fluid dynamic simulations of cavopulmonary connections with an extracardiac lateral conduit," *Med. Eng. Phys.*, vol. 21, no. 3, pp. 187–193, 1999.
- [7] A. E. Ensley, P. Lynch, G. P. Chatzimavroudis, C. Lucas, S. Sharma, A. P. Yoganathan, and N. Carolina, "Toward Designing the Optimal Total Cavopulmonary Connection : An In Vitro Study," vol. 4975, no. 99, 1999.
- [8] C. Fluid, F. Fellowship, and T. Children, "In Vitro Flow Experiments for Determination of Optimal Geometry of Total Cavopulmonary Connection for Surgical Repair of Children With Functional Single Ventricle," vol. 27, no. 5, pp. 1264–1269, 1996.
- [9] S. Ovroutski, S. Nordmeyer, O. Miera, P. Ewert, K. Klimes, T. Kühne, and F. Berger, "Caval flow reflects Fontan hemodynamics: Quantification by magnetic resonance imaging," *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 101, no. 2, pp. 133–138, 2012.
- [10] S. S. M. Bossers, M. Cibis, L. Kapusta, and W. V Potters, "Long-Term Serial Follow-Up of Pulmonary Artery Size and Wall Shear Stress in Fontan Patients," *Pediatr. Cardiol.*, vol. 37, no. 4, pp. 637–645, 2016.

- [11] E. Tang, M. Restrepo, C. M. Haggerty, L. Mirabella, J. Bethel, K. K. Whitehead, M. A. Fogel, and A. P. Yoganathan, “Geometric characterization of patient-specific total cavopulmonary connections and its relationship to hemodynamics,” *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, no. 3, pp. 215–224, 2014.
- [12] M. Restrepo, L. Mirabella, E. Tang, C. M. Haggerty, R. H. Khiabani, F. Fynn-Thompson, A. M. Valente, D. B. McElhinney, M. A. Fogel, and A. P. Yoganathan, “Fontan Pathway Growth: A Quantitative Evaluation of Lateral Tunnel and Extracardiac Cavopulmonary Connections Using Serial Cardiac Magnetic Resonance,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 97, no. 3, pp. 916–922, 2014.
- [13] M. Markl, J. Geiger, P. J. Kilner, D. Föll, B. Stiller, F. Beyersdorf, R. Arnold, and A. Frydrychowicz, “Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of cardiovascular flow paths in volunteers and patients with Fontan circulation,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 39, no. 2, pp. 206–212, 2011.
- [14] M. S. Hassouna and A. A. Farag, “Robust Centerline Extraction Framework Using Level Sets,” 2005.
- [15] M. Desbrun, M. Meyer, P. Schröder, and A. H. Barr, “Implicit fairing of irregular meshes using diffusion and curvature flow,” *Proc. 26th Annu. Conf. Comput. Graph. Interact. Tech. - SIGGRAPH '99*, vol. 33, pp. 317–324, 1999.
- [16] M. Cibis, K. Jarvis, M. Markl, M. Rose, C. Rigsby, A. J. Barker, J. J. Wentzel, J. Bock, A. Frydrychowicz, R. Lorenz, D. Hirtler, A. J. Barker, K. M. Johnson, R. Arnold, H. Burkhardt, J. Hennig, M. Markl, J. M. Tyszka, J. W. Asa, J. M. Silverman, C. Science, G. Z. Yang, P. J. Kilner, N. B. Wood, S. R. Underwood, D. N. Firmin, S. B. S. Krittan, P. Lamata, C. Michler, D. A. Nordsletten, J. Bock, C. P. Bradley, A. Pitcher, P. J. Kilner, M. Markl, N. P. Smith, F. Rengier, M. Delles, J. Eichhorn, Y.-J. Azad, H. von Tengg-Kobligk, J. Ley-Zaporozhan, R. Dillmann, H.-U. Kauczor, R. Unterhinninghofen, and S. Ley, “The effect of resolution on viscous dissipation measured with 4D flow MRI in patients with Fontan circulation: Evaluation using computational fluid dynamics,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 66, no. 4, pp. 520–526, 2014.
- [17] J. M. Tyszka, J. W. Asa, J. M. Silverman, and C. Science, “Mapping using Magnetic Resonance Imaging,” vol. 329, no. 626, pp. 321–329, 2000.
- [18] U. Morbiducci, R. Ponzini, G. Rizzo, M. E. Biancolini, F. Iannaccone, D. Gallo, and A. Redaelli, “Synthetic dataset generation for the analysis and the evaluation of image-based hemodynamics of the human aorta,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 50, no. 2, pp. 145–154, 2012.
- [19] P. Volonghi, D. Tresoldi, M. Cadioli, A. M. Uselli, R. Ponzini, U. Morbiducci, A. Esposito, and G. Rizzo, “Automatic extraction of three-dimensional thoracic aorta geometric model from phase contrast MRI for morphometric and hemodynamic characterization,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, no. 2, pp. 873–82, Feb. 2016.
- [20] K. H. Zou, S. K. Warfield, A. Bharatha, C. M. C. Tempany, M. R. Kaus, S. J. Haker, W. M. Wells, F. A. Jolesz, and R. Kikinis, “Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index,” *Acad. Radiol.*, vol. 11, no. 2, pp. 178–89, Feb. 2004.

1. L'ipoplasia del ventricolo sinistro e la circolazione di Fontan

In questo primo capitolo vengono introdotte le caratteristiche anatomico-fisiologiche dei pazienti affetti da cardiopatie congenite, in particolare con un cuore sinistro ipoplasico. Dopo aver ripreso la teoria del ciclo cardiaco per un cuore sano vengono introdotte le principali cardiopatie congenite, con particolare attenzione alle malattie singolo ventricolo; infine i progressivi sviluppi che hanno segnato l'evoluzione della chirurgia per il trattamento di tali patologie, fino alla circolazione di Fontan.

1.1 Anatomia e fisiologia del cuore sano

Il cuore è costituito da due pompe muscolari distinte, cuore destro e cuore sinistro, in serie tra loro che si contraggono simultaneamente ed alimentano due circuiti in parallelo. A loro volta tali pompe sono suddivise in quattro camere: due atri e due ventricoli, separati rispettivamente dal setto interatriale e dal setto interventricolare (Figura 1).

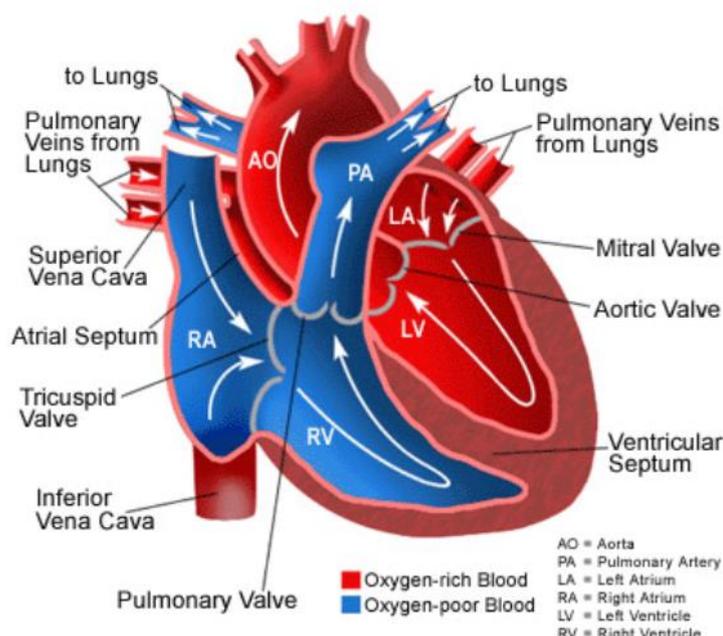


Figura 1: Schema anatomico del cuore sano. Le frecce indicano la direzione del flusso sanguigno

Gli atri e i ventricoli comunicano tra loro tramite gli osti contenenti le valvole atrio-ventricolari le quali impediscono il reflusso di sangue durante la sistole ventricolare. L'atrio destro riceve il sangue venoso dalle vene cave, superiore (SVC) e inferiore (IVC), e dal seno venoso coronarico. Durante la contrazione atriale si ha l'apertura della valvola tricuspide e il conseguente passaggio del sangue nel ventricolo destro. Con la successiva contrazione ventricolare, il sangue viene pompato attraverso l'apertura della valvola polmonare nell'arteria polmonare principale (MPA) e, successivamente, nelle sue due biforcazioni destra e sinistra (RPA e LPA). Una volta ossigenato, mediante le arterie polmonari, il sangue torna dai polmoni al cuore e giunge poi nell'atrio sinistro. Da qui, la contrazione atriale e la contemporanea apertura della valvola mitrale o bicuspidale permettono il passaggio del sangue nel ventricolo sinistro. Il ciclo cardiaco si conclude con la contrazione ventricolare e l'apertura della valvola aortica, determinando il flusso del sangue in aorta e quindi nell'intero circolo sistemico per l'ossigenazione dei tessuti.

1.2 I difetti cardiaci congeniti

Le cardiopatie congenite o difetti cardiaci congeniti sono un gruppo di malformazioni anatomiche del cuore dovute ad un incompleto o imperfetto sviluppo cardiaco durante la vita fetale. Tali patologie presentano un ampio spettro di gravità clinica e terapeutica, e ad oggi sono la principale causa di disabilità e di mortalità nell'infanzia (29% dei decessi in tenera età), solamente negli USA un bambino su 100 nasce con una o più malattie cardiache congenite [1]. Possono essere classificate in diverse categorie:

1. Patologie caratterizzate da una ridotta portata di sangue nel circolo sistemico. Tali difetti sono dovuti al sottosviluppo delle camere cardiache o all'ostruzione dei vasi sanguigni che impediscono il corretto apporto di sangue necessario per soddisfare le esigenze dell'organismo.
2. Patologie caratterizzate da un'eccessiva portata di sangue che attraversa i polmoni. Tali difetti provocano un ricircolo di sangue ossigenato attraverso i polmoni, causando un aumento delle pressioni e degli sforzi nel circolo polmonare;
3. Patologie caratterizzate da un ridotto volume di sangue che irrori i polmoni. In questo tipo di difetti i tessuti vengono perfusi da sangue povero di ossigeno, non sufficiente per la crescita delle cellule del corpo.

In alcuni casi si ha la combinazione di più malformazioni cardiache, che rendono il problema ulteriormente complesso.

In particolare per i pazienti affetti da *atresia della tricuspide*, *eterotassia* e *patologie univentricolari* si adotta la cosiddetta *procedura Fontan* per garantire il ripristino di una corretta fluidodinamica.

Con *atresia della tricuspide* s'intende un mancato sviluppo (agenesia) della valvola atrio-ventricolare di destra, con conseguente assenza di comunicazione tra atrio destro e ventricolo destro. A tale condizione patologica sono associati spesso un ventricolo destro sottosviluppato che risulta quindi essere ipoplasico o rudimentale, la presenza di un dotto arterioso di Botallo pervio (che normalmente si chiude alla nascita) e di un difetto interatriale.

L' *eterotassia* o *anomalia della posizione del cuore* è invece una condizione caratterizzata da un posizionamento anomalo degli organi del torace, con inversione di posizione rispetto alla normalità. Può essere accompagnata a trasposizione di tutti i visceri (*situs inversus totalis*) o isolata; quest'ultima in genere è associata ad altri difetti cardiaci congeniti come,

per esempio, la *trasposizione dei grandi vasi* che consiste in uno “scambio” dei siti di origine dell’aorta e dell’arteria polmonare. L’ossigenazione del sangue in questi casi deve avvenire quindi tramite il miscelamento del sangue proveniente dalla circolazione sistemica e dalla circolazione polmonare, consentito dalla presenza di un difetto interatriale.

Infine abbiamo le *malattie uni-ventricolari* (Single Ventricle, SV): esse sono cardiopatie congenite che colpiscono circa il 2% dei nati all’anno negli Stati Uniti [1]. In tali patologie, uno dei ventricoli è sottosviluppato e, pertanto, è il ventricolo sano a fornire sangue sia al circolo sistemico che a quello polmonare. Il sangue ossigenato proveniente dai polmoni ed il sangue deossigenato che torna dalle vene sistemiche si miscelano nell’unica camera cardiaca funzionante (Figura 2). Di conseguenza il sangue che perfonde i tessuti non è in grado di fornire il giusto apporto di ossigeno ai tessuti, causando cianosi nel neonato e ridotta pressione di perfusione sistemica [2].

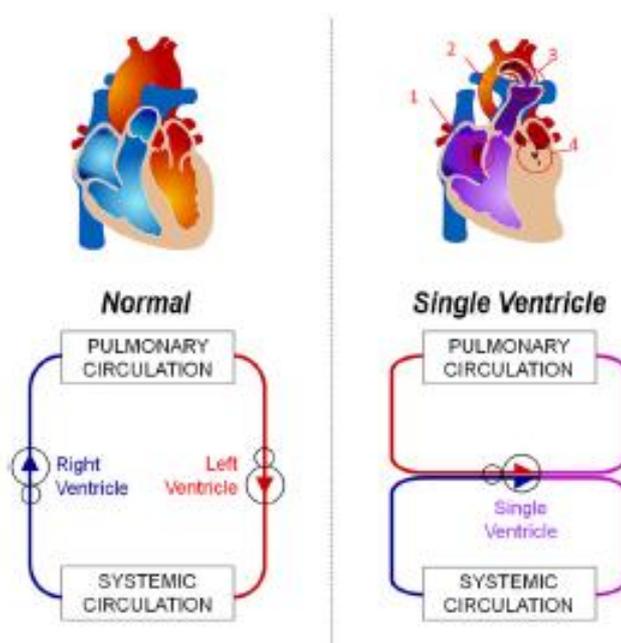


Figura 2: Rappresentazione schematica della circolazione in un cuore sano (sinistra) e della circolazione Fontan (destra). Lo schema del SV illustra quattro condizioni patologiche: 1) ipoplasia del cuore sinistro con difetto atriale, 2) coartazione aortica, 3) anomala pervietà del dotto arterioso, 4) ipoplasia del cuore sinistro [2]

Le più comuni malattie SV sono:

- **Ipoplasia del cuore sinistro** (Figura 3) – caratterizzata da un cuore sinistro sottosviluppato (ventricolo, valvole adiacenti e aorta) quindi non pienamente in grado di fornire il corretto apporto di ossigeno al circolo sistemico.

Condizione necessaria per la sopravvivenza del paziente è la presenza di altri due difetti concomitanti: un difetto del setto interatriale, che permette al sangue in atrio sinistro di essere indirizzato verso il cuore destro, e un dotto arterioso pervio che garantisce al sangue, pompato dal ventricolo destro nelle arterie polmonari, di raggiungere l'aorta e, da lì, perfondere il resto del corpo. A tale condizione patologica sono associate spesso altre malformazioni cardiache: di maggiore incidenza sono la *stenosi aortica* e la *stenosi o atresia mitralica* [3]. La stenosi aortica comporta un sovraccarico di pressione al ventricolo sinistro che diventa ipertrofico; questa condizione può rendere insufficiente il flusso coronarico.

- **Ipoplasia del cuore destro con atresia polmonare** – caratterizzata da una parte destra del cuore non sviluppata a sufficienza e da una valvola polmonare più piccola della norma (atresia della polmonare). In questa situazione il sangue incontra resistenze elevate per raggiungere i polmoni e il flusso verso le coronarie può risultare compromesso. I pazienti inoltre manifestano cianosi.

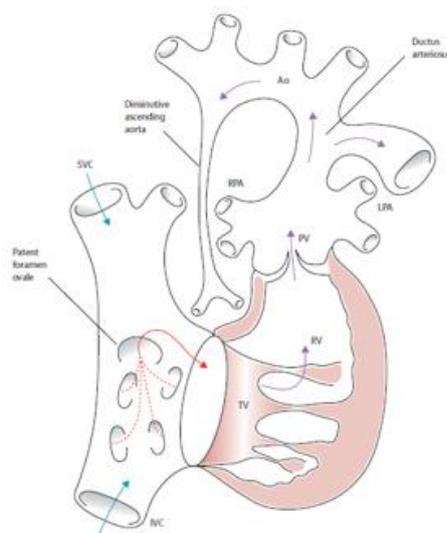


Figura 3: Rappresentazione schematica della sindrome del cuore sinistro ipoplasico [4]

- **Coartazione dell'aorta** - restringimento dell'aorta localizzato quasi sempre all'istmo aortico (tratto di aorta situato alla fine dell'arco aortico, dopo le arterie succlavie). Si sviluppa un'ostruzione del sangue verso la parte inferiore del corpo che nei casi peggiori porta ad un'insufficienza cardiaca del feto.
- **Anomala pervietà del dotto arterioso di Botallo** – condizione patologica in cui la normale chiusura del dotto può essere ritardata oltre il periodo neonatale o non

avvenire per ragioni sconosciute, determinando uno shunt sinistra-destra sia durante la sistole che durante la diastole. Questa anomalia si può osservare in associazione con difetti interventricolari (DIV), coartazione dell'aorta o stenosi polmonare. La pervietà del dotto arterioso fa sì che atrio e ventricolo sinistro siano sottoposti ad un notevole sovraccarico di volume. Nel peggiore dei casi il ventricolo sinistro può non essere in grado di far fronte a tale aumento e ciò determina un aumento della pressione atriale sinistra con conseguente congestione venosa polmonare. È possibile inoltre avere un'inversione dello shunt da destra a sinistra che può sfociare in alterazioni morfologiche (ipertrofia della tonaca muscolare e fibrosi dell'intima); tale complicanza porta a cianosi distrettuale.

1.3 Evoluzione delle tecniche di correzione dei difetti cardiaci congeniti

Il trattamento dei difetti cardiaci congeniti ha come obiettivo quello di correggere le anomalie anatomiche e la circolazione non fisiologica ad esse legata.

I primi approcci sviluppati nel corso del XX secolo avevano lo scopo di salvare la vita del paziente, pertanto erano state sviluppate tecniche di tipo palliativo nei primi giorni di vita a cui seguiva, più tardi, un intervento definitivo. Tali soluzioni aiutavano i pazienti a convivere con il difetto cardiaco, non curando in modo definitivo la condizione patologica, e lo rendevano inoltre meno idoneo ad un successivo intervento di correzione definitiva.

Per tale motivo i cardiocirurghi, nella seconda metà del secolo, hanno prediletto lo sviluppo di tecniche riparative definitive che abbiano lo scopo di ristabilire una circolazione fisiologica senza il rischio di limitare la crescita normale dei tratti polmonari e il normale funzionamento della circolazione.

1.3.1 Trattamenti palliativi delle malattie del singolo ventricolo

L'obiettivo dei trattamenti palliativi per le malattie SV è quello di ricostruire una circolazione simile a quella fisiologica caratterizzata da un cuore biventricolare.

Non essendo possibile ricostruire un ventricolo funzionante a partire da quello ipoplasico, le tecniche chirurgiche, nel corso degli anni, si sono evolute al fine di bypassare parzialmente e poi totalmente la parte non funzionante del cuore in modo da connettere i ritorni venosi sistemici direttamente al circuito arterioso polmonare.

Fino alla metà del XX secolo e all'avvento delle procedure riparative definitive, la sindrome del cuore sinistro ipoplastico era quasi sempre fatale (circa il 25% di mortalità in breve tempo). Nel 1945 *Alfred Blalock*, con il supporto della cardiologa pediatrica *Helen B.*

Taussig, sviluppò una prima procedura palliativa per ottenere un maggior flusso di sangue diretto ai polmoni e quindi ridurre la cianosi dovuta ad un'insufficiente ossigenazione del sangue. Venne ideato uno shunt (*classic BT shunt*) [3] che collegasse i due circuiti sistemico e polmonare, realizzando un'anastomosi tra la parte prossimale dell'arteria succlavia e l'arteria polmonare. Tale soluzione aveva gli svantaggi di portare ad una potenziale distorsione e possibile attorcigliamento dell'arteria polmonare in pazienti con un'arteria succlavia di dimensioni sottosviluppate e di portare ad una possibile crescita anomala dell'arto ispilaterale allo shunt (fenomeno di sottrazione).

Per tale motivo lo shunt subì un'evoluzione, nella pratica chirurgica, a shunt BT modificato (*modified BT shunt*) (Figura 4) che prevede l'interposizione di un graft protesico di PTFE tra l'arteria succlavia e l'arteria polmonare destra o sinistra ipsilaterale. I vantaggi dello shunt modificato includono: la facilità della procedura tecnica di impianto, la possibilità di effettuare anastomosi prossimali e distali per collegare lo shunt ad arteria succlavia ed arteria polmonare e di preservare il flusso di sangue diretto all'arto ispilaterale.

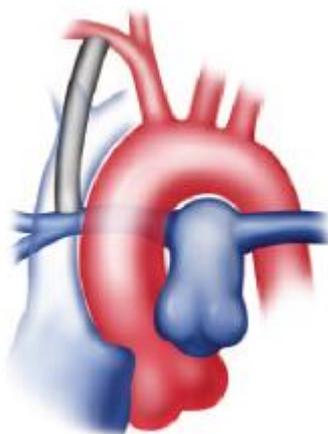


Figura 4: Illustrazione dello shunt BT modificato [3]

Le maggiori possibili complicanze di questa procedura palliativa sono la trombosi (con conseguente occlusione o stenosi) soprattutto a lungo termine, che si può presentare anche nel periodo postoperatorio e, in misura più rara, la formazione di un seroma adiacente allo shunt, con conseguente sintomi di compressione delle vie aeree e tamponamento pericardico.

1.3.2 Introduzione e sviluppo della tecnica chirurgica Glenn

Nel 1958 il Dr. *William Glenn* ideò, nel tentativo di disaccoppiare parte polmonare e sistemica, il primo shunt cavo-polmonare. Originariamente tale shunt era utilizzato come palliativo per difetti congeniti cardiaci che avevano come caratteristica comune l'atresia o

l'ipoplasia delle strutture della parte destra del cuore. Tali pazienti, in seguito alla chirurgia, svilupparono una bassa resistenza vascolare polmonare che permette al sangue deossigenato, proveniente dalla SVC, di perfondere passivamente la circolazione polmonare senza l'ausilio del cuore come pompa. Ad oggi, la versione più comune dello shunt di Glenn è il *BDG* (*BiDirectional Glenn*, Figura 5) che viene inserito tramite un'anastomosi termino-laterale tra SVC (di cui viene legata la connessione all'atrio destro) e l'RPA. Il fatto che l'RPA non venga separata dal tratto comune delle arterie polmonari (MPA) consente allo shunt BDG di dirigere il flusso dalla SVC ad entrambi i tratti destro e sinistro dell'arteria polmonare (da cui la definizione di shunt bidirezionale). Come risultato metà del ritorno venoso sistemico (dall'SVC) passa direttamente ai polmoni mentre l'altra metà (che rimane deossigenata), entra nel cuore e passa nell'unico ventricolo funzionante. Lo shunt viene realizzato comunemente tra i 3 e i 9 mesi di vita, dopo che le resistenze polmonari sono diminuite. Una delle possibili complicanze è lo sviluppo di fistole artero-venose polmonari che portano ad un insufficiente scambio di gas correlate alla mancanza di flusso di sangue venoso epatico ai polmoni.

Un'alternativa alla DBG, come connessione cavo-polmonare bidirezionale, è rappresentata dalla *Hemi-Fontan*: in tale procedura viene mantenuta la continuità tra SVC e atrio destro durante l'anastomosi di quest'ultima alla RPA. Il flusso da SVC verso l'atrio viene comunque impedito tramite un homograft a livello della giunzione cavo-atriale con la possibilità di essere eliminato in un secondo tempo.

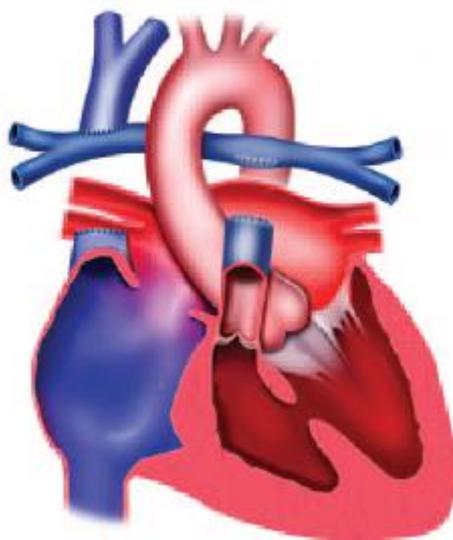


Figura 5: illustrazione dello shunt BDG in caso di atresia della tricuspide e difetto del setto ventricolare [3]

1.3.3 Lo sviluppo di interventi riparativi e la circolazione di Fontan

Nel 1971 *Fontan e Baudet* proposero un intervento definitivo con l'obiettivo di ristabilire una circolazione in serie, facendo confluire il sangue proveniente dalle vene cave verso le arterie polmonari, bypassando quindi il ventricolo destro, creando quella che viene definita circolazione Fontan.

La procedura consisteva nei seguenti stadi di ricostruzione chirurgica (Figura 6):

1. Anastomosi termino-terminale della SVC alla RPA (con legatura della connessione cavo-atriale) secondo la procedura classica Glenn;
2. Creazione di un condotto valvolato extra cardiaco tra atrio destro e LPA per dirigere il flusso di sangue verso il polmone sinistro;
3. Chiusura del difetto interatriale;
4. Inserimento di un homograft valvolato nella IVC per l'accesso in atrio con l'obiettivo di impedire il reflusso durante la sistole atriale;
5. Legatura dell'arteria polmonare principale;

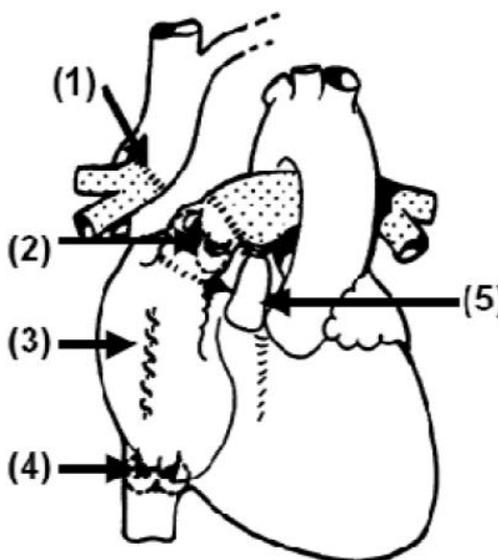


Figura 6: Procedura Fontan originale: (1) shunt classico di Glenn, (2) anastomosi termino-terminale della LPA all'atrio destro, (3) chiusura del difetto interatriale, (4) inserimento di una valvola nella IVC, (5) legatura della MPA.

Infine il sangue proveniente dalla SVC veniva convogliato verso la circolazione polmonare destra, mentre quello proveniente dalla IVC verso quella sinistra. Il vantaggio iniziale di questa tecnica consisteva nel fatto che, l'utilizzo dell'atrio destro (con le sue proprietà

contrattili) come condotto per il sangue venoso verso la circolazione polmonare, permetteva di assicurare un buon flusso sanguigno polmonare. Come complicanza l'atrio si dilatava a causa del sovraccarico volumetrico, perdendo la funzione contrattile e impedendo il normale flusso sanguigno polmonare.

1.3.4 Evoluzione tramite la realizzazione della TCPC

Sono state apportate molte modifiche alla circolazione ideata da Fontan per ovviare a complicanze come la stenosi valvolare e il danneggiamento del condotto causati dalla presenza di una valvola nella IVC. Nel 1988 *De Leval* e colleghi proposero un'alternativa alla connessione atrio-polmonare Fontan: la connessione cavo-polmonare totale (TCPC, Total Cavo-Pulmonary connection), in cui vengono realizzate anastomosi termino-laterali di SVC e IVC con l'RPA mantenendo la continuità delle arterie polmonari. In tal modo veniva creata una circolazione cavo-polmonare in serie che bypassa il ventricolo destro.

Attualmente quindi la circolazione Fontan è realizzata inserendo uno shunt BDG per dirigere il sangue dalla SVC ai polmoni e un tunnel (tunnel laterale di Fontan) o un condotto (condotto extra-cardiaco di Fontan) per dirigere il flusso sanguigno dalla IVC ai polmoni. Il tunnel laterale viene creato all'interno dell'atrio usando materiale protesico, la parte inferiore del condotto è anastomizzata alla IVC mentre quella superiore all'arteria polmonare: in questo modo il flusso è diretto dalla IVC attraverso il tunnel atriale verso l'arteria polmonare (Figura 7a).

Nel condotto extra cardiaco, invece, la IVC viene separata dall'atrio destro e collegata ad un graft tube di PTFE che la collega direttamente alla RPA (Figura 7b).

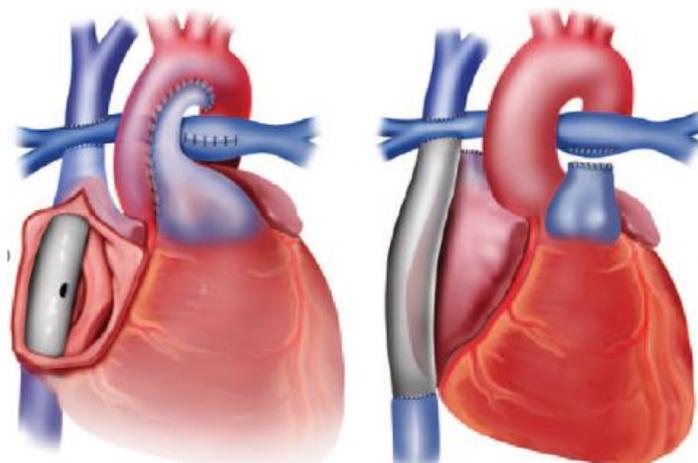


Figura 7: (a) TCPC con condotto laterale interatriale, (b) TCPC con condotto extra cardiaco, entrambe possibili soluzioni nella fase 3 della procedura di Norwood [3]

La realizzazione di un *Hemi-Fontan* (rispetto al normale BDG), come fase precedente alla procedura definitiva, è vantaggioso perché permette di avere un collegamento tra SVC e RPA e tra SVC e MPA (arteria polmonare comune), e, tramite una seconda anastomosi momentaneamente chiusa da un patch, permette di collegare direttamente IVC ad arteria polmonare interponendo o il tunnel intra-atriale o il condotto extra cardiaco.

1.3.5 Le tre fasi della procedura Norwood

La difficoltà di ristabilire, fin dalla nascita, una circolazione simile a quella fisiologica in caso di ipoplasia del ventricolo sinistro, a causa delle alte resistenze vascolari polmonari, ha portato allo sviluppo di un approccio chirurgico a più fasi che guidasse il passaggio da una soluzione palliativa momentanea ad una definitiva di riparo. I tre obiettivi finali di questa procedura multifase sono:

1. Arrivare ad usare il ventricolo destro come pompa cardiaca arteriosa;
2. Assicurare un buon ritorno venoso alla parte destra del cuore;
3. Ristabilire una normale circolazione in serie che riporti il sangue venoso ai polmoni.

Fase 1: *La procedura di Norwood*

La prima fase chirurgica viene realizzata durante i primi giorni di vita e ha gli obiettivi di: stabilire una connessione permanente e pervia tra ventricolo destro funzionante e circolazione arteriosa sistemica e assicurare un buon ritorno venoso polmonare.

Per ottenere il primo scopo viene ricostruita l'aorta, spesso ipoplasica, connettendola con l'arteria polmonare e usando parte del tessuto di quest'ultimo vaso creando un amalgama tra i due che permette di avere un unico grande tronco che lascia il cuore.

Il secondo obiettivo viene raggiunto realizzando una septectomy (eliminazione del setto interatriale) e chiudendo il dotto arterioso pervio.

Il flusso di sangue ai polmoni è invece garantito tramite la realizzazione di uno shunt aorto-polmonare (un BT shunt o uno shunt di Sano) (Figura 8, rispettivamente a e b), tecnica descritta precedentemente nel paragrafo 1.3.1.

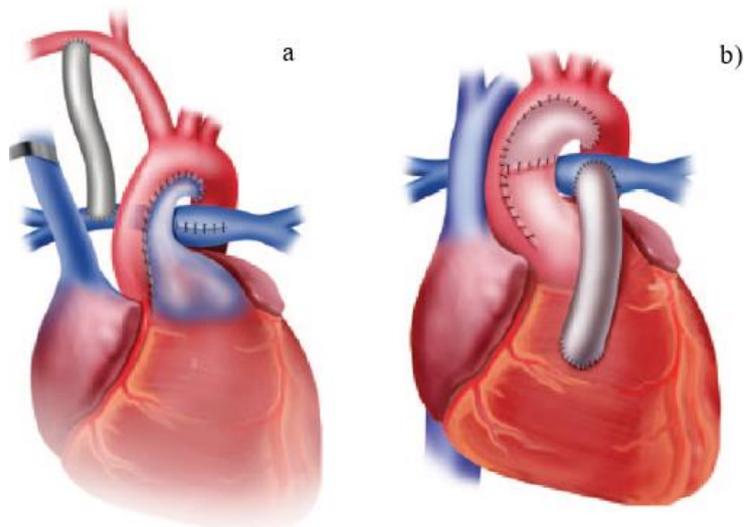


Figura 8: Rappresentazione delle caratteristiche anatomiche dopo la fase 1 della procedura Norwood; a) shunt BT, b) shunt di Sano [3]

Fase 2: Shunt cavo-polmonare bidirezionale

La seconda fase viene realizzata in presenza di basse resistenze polmonari e quando la SVC è larga abbastanza per permettere un sufficiente ritorno venoso, tipicamente tra i 3 e i 6 mesi di vita. L'obiettivo è iniziare a separare le circolazioni sistemica e polmonare. Viene realizzato uno shunt cavo-polmonare, tramite un'anastomosi BDG, o, in alternativa, un *Hemi-Fontan*; viene inoltre eliminato lo shunt BT (Figura 9).

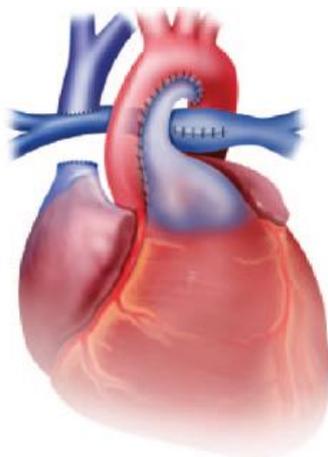


Figura 9: Fase 2 della procedura Norwood, realizzazione della connessione SVC e PA [3]

Fase 3: La procedura di Fontan modificata

L'ultima fase serve per completare la separazione tra le due circolazioni e per ristabilire il circuito in serie. Viene realizzata una TCPC. Il sangue viene direzionato dalla SVC alle arterie polmonari tramite l'anastomosi realizzate durante la fase 2, quello proveniente dalla

IVC viene direzionato verso le arterie polmonari tramite il condotto di Fontan modificato e le arterie polmonari sfociano nell'unico atrio creato nella fase 1 con la septectomia.

2. L'imaging 4D flow e i suoi possibili risvolti in ambito clinico

In questo secondo capitolo viene affrontata la teoria della Phase Contrast MRI e la sua validità in ambito clinico, in particolare il possibile utilizzo per pazienti affetti da malattie univentricolari. Nella prima parte del capitolo si confronta tale metodologia di analisi ad altre tecniche attualmente in uso clinico, successivamente viene introdotta la teoria della risonanza magnetica a contrasto di fase e in particolare la sua versione 4D, infine un piccolo excursus sullo standard DICOM per le immagini mediche.

2.1 La risonanza magnetica (MR)

La *risonanza magnetica (MR)*, clinicamente detta anche tomografia a risonanza magnetica, è una tecnica diagnostica che consente l'acquisizione di immagini ad alta definizione del corpo nella sua totalità o di suoi specifici distretti. È basata sul principio della *risonanza magnetica nucleare (RMN)* scoperto nel 1946 dai fisici Felix Bloch ed Edward Purcell e usato inizialmente per analizzare la struttura di alcuni materiali. Negli anni '70 la MR inizia ad essere utilizzata per l'imaging medico grazie all'Americano Raymond Vahan Damadian, ma solo a partire dagli anni '80 se ne ha la diffusione in ambito clinico [5]. Recentemente tale tecnica ha avuto un grande riscontro nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie del sistema cardiovascolare. Il suo successo è legato soprattutto a quattro fattori:

- 1) Accuratezza e notevole capacità di discriminare i tessuti molli;
- 2) Non invasività ed utilizzo di radiazione magnetica non ionizzante;
- 3) Acquisizione di immagini di volumi e sezioni con orientamenti qualsiasi ed in maniera riproducibile;
- 4) Possibilità di indagare aspetti sia funzionali che morfologici [6].

Ad oggi, l'unico limite noto dell'applicazione cardiovascolare della MR è il rapporto costo-efficacia della tecnica, superiore rispetto a quello di altri metodi, quali ad esempio l'elettrocardiografia [7].

2.1.1 Il ruolo della MR nelle patologie cardiache congenite pediatriche

L'imaging tramite MR assume oggi importanza rilevante in tutte le fasi della cura di pazienti affetti da difetti cardiaci congeniti (Cardiovascular Magnetic Resonance, CMR), dalla diagnosi nel periodo fetale, alla definizione di una strategia chirurgica palliativa al momento della nascita e riparativa in seguito, al monitoraggio durante la vita del paziente; permette infatti di ottenere informazioni su anatomia e fisiologia cardiaca [8].

L'imaging ecocardiografico rimane però la principale tecnica di indagine utilizzata su pazienti pediatrici per la comodità della strumentazione portatile, la non invasività e il tipo di dato anatomico e fisiologico fornito ad elevata risoluzione. Per pazienti con una buona finestra acustica, infatti, è un ottimo strumento per definire la diagnosi e guidare la prognosi. Tale tecnica fallisce nel momento in cui si ha una scarsa finestra acustica, in particolare nella valutazione delle strutture vascolari extra cardiache.

Tradizionalmente è il cateterismo cardiaco a fornire informazioni riguardanti l'emodinamica nei grandi vasi extra cardiaci oltre che permettere la loro visualizzazione anatomica, nonostante sia un metodo di indagine invasivo e non raccomandabile in tutte le situazioni cliniche.

La CMR sta ora sostituendo quest' ultima tecnica permettendo di ottenere lo stesso tipo di informazioni anatomiche e fisiologiche che non si possono ottenere dall'integrazione di ecocardiografia e cateterismo. Permette infatti di analizzare l'anatomia extra cardiaca (includendo grandi arterie, vene polmonari e sistemiche) con un'alta risoluzione spaziale, valutare flussi e portate vascolari e valvolari; supera le prestazioni di ecocardiografia e cateterismo nel fornire set di dati ad alta risoluzione spaziale, isotropici e in tre dimensioni. Si tratta di un imaging tomografico in cui vengono utilizzate radiazioni non ionizzanti, quindi preferibile ad altre tecniche simili, come la CT (in cui vengono sfruttati i raggi X). Nonostante i numerosi vantaggi rimangono anche problemi aperti legati alla necessità di avere un'alta risoluzione spaziale per indagare piccole strutture anatomiche e alla difficoltà, in pazienti pediatrici, di effettuare delle acquisizioni in periodi di apnea.

In pazienti per cui è richiesta l'anestesia totale durante l'acquisizione, spesso vengono effettuate, contemporaneamente alla CRM, anche altre procedure. Ad esempio in pazienti con un cuore univentricolare e shunt cavo-polmonare, viene misurata la pressione venosa della vena giugulare tramite un trasduttore ad ago, prima di procedere alla realizzazione chirurgica della TCPC. Tale procedura permette di fornire una stima della pressione arteriosa polmonare (e quindi delle resistenze associate) e, integrando tali informazioni con quelle date dalle immagini di CMR, anche una valutazione della morfologia delle arterie polmonari, dei flussi in tali vasi, della funzionalità vascolare e valvolare [8].

Il tipo di sequenze e protocolli di acquisizione in CRM ora in uso in ambito clinico pediatrico sono il 3D imaging, realizzato in due modi: tramite tecnica angiografica a iniezione di mezzo di contrasto a base di Gadolinio, iniettato nelle vene periferiche, oppure tramite 3D balanced-SSFP (Steady State free precession), senza contrasto; entrambe queste sequenze forniscono informazioni morfologiche sulle strutture anatomiche complesse in questi pazienti. Parallelamente ci sono le sequenze CINE, che permettono di avere informazioni, per ogni piano tomografico, sulla fluidodinamica di certe zone, come tratti in cui ci sono flussi in uscita, valvole e grandi arterie. L'orientazione di tali sequenze di acquisizione secondo asse corto e asse lungo del cuore permettono anche di ottenere una buona misura della

funzionalità cardiaca e dei volumi ventricolari. Il post-processing delle sequenze CINE per la valutazione della funzionalità cardiaca e dei volumi ventricolari viene effettuato tramite software commerciali, dopo una fase di segmentazione manuale delle zone di interesse.

Un'altra alternativa per la quantificazione dei flussi è la risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI); tale tecnica, che verrà approfondita nei paragrafi successivi, si è rivelata utile anche nella valutazione della fluidodinamica nei pazienti Fontan, anche se ad oggi risulta essere ancora protocollo sperimentale in ambito clinico.

2.2 La risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI)

La risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI) è una tecnica di imaging non invasiva che consente di ottenere informazioni sul moto di fluidi in movimento. In particolare, grazie alla buona risoluzione spaziale e alla capacità di acquisire set di dati tempo-dipendenti, permette di ottenere un'affidabile caratterizzazione spazio-temporale dell'emodinamica cardiovascolare. Queste peculiarità hanno reso la PC-MRI la tecnica più utilizzata per la quantificazione del flusso sanguigno e della funzione cardiaca.

2.2.1 Nozioni di base sull'imaging PC-MRI

La MR si basa sul fenomeno fisico della precessione (rotazione dell'asse di rotazione di un corpo attorno ad un secondo asse) dello spin di protoni (o di altri nuclei dotati di momento magnetico) quando questi sono sottoposti ad un campo magnetico.

La PC-MRI, in particolare, sfrutta l'applicazione di un gradiente magnetico, *il flow-encoding (FE) gradient*, il quale induce uno sfasamento nel movimento dei protoni e altera la frequenza di risonanza degli spin. La variazione di tale frequenza permette di accumulare fase del segnale MR in maniera dipendente dall'istante temporale in cui essa avviene e dallo sfasamento, il quale viene utilizzato per ricavare informazioni circa il movimento dei nuclei. Il gradiente più utilizzato per la codifica dell'informazione di velocità è il gradiente bipolare; esso è formato da due lobi di uguale area e polarità opposta. L'area netta è quindi nulla e di conseguenza, nel caso di spin stazionari, la fase accumulata nel corso del primo lobo è compensata nel corso del secondo, determinando in questo modo un'accumulazione di fase nulla; spin che invece si muovono nella direzione del gradiente producono un'accumulazione di fase netta del segnale (Figura 10).

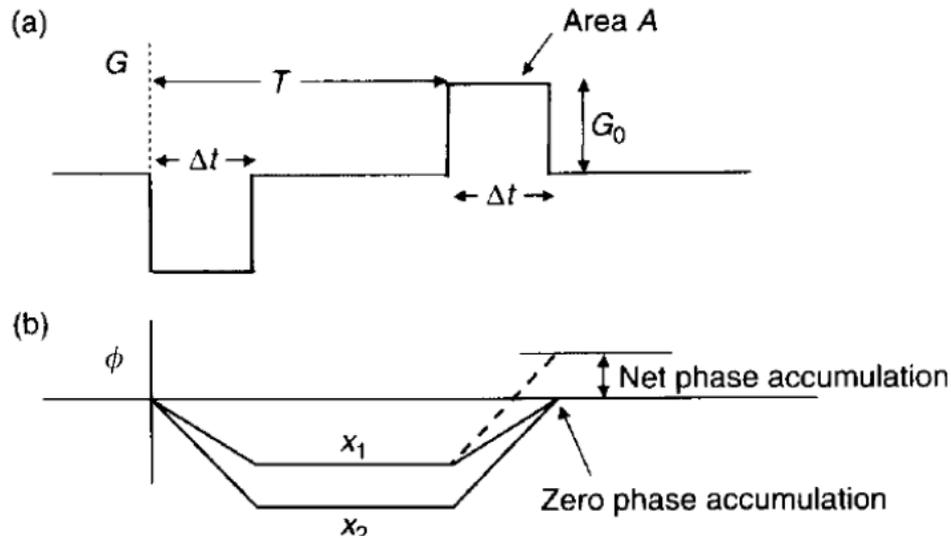


Figura 10: Plot dell'andamento nel tempo del gradiente bipolare. (a) I due lobi del gradiente di area uguale e polarità opposta formano un gradiente bipolare. (b) Spin stazionari soggetti al gradiente bipolare non generano fase netta; spin in moto da x_1 ad x_2 generano fase netta

In particolare l'accumulazione di fase è linearmente proporzionale all'area sottesa dai lobi del gradiente, al tempo che intercorre tra i due lobi ed alla velocità lungo la direzione del gradiente.

La fase di uno spin soggetto ad un gradiente di campo magnetico è data da (2.1):

$$\phi(t) = \int_0^t G(u)x(u)dx = \gamma \left(m_0 x_0 + m_1 v_0 + \frac{1}{n!} m_n \left(\frac{d^n x}{dt^n} \right)_{t=0} + \dots \right) \quad (2.1)$$

con γ momento giromagnetico, m_1 primo momento di gradiente, m_n n-esimo gradiente di momento della curva gradiente-tempo, x_0 e v_0 posizione e velocità iniziali dello spin lungo la direzione del gradiente.

Per l'onda di un gradiente bipolare m_1 può essere calcolato:

$$m_1 = \int_{t=0}^{\Delta t} -G_0 t dt + \int_{t=T}^{T+\Delta t} G_0 t dt = \frac{G_0}{2} (-\Delta t^2 + (T + \Delta t)^2 - T^2) = G_0 \Delta t T \quad (2.2)$$

Dove $G_0 \Delta t$ è l'area di un lobo (A) e T tempo intercorso tra un lobo e l'altro.

m_1 diventa quindi:

$$m_1 = AT \quad (2.3)$$

Combinando (2.1) e (2.3) si ottiene:

$$\phi(t) = \gamma m_1 v = \gamma A T v \quad (2.4)$$

Infine, la differenza di fase risulta:

$$\Delta\phi(t) = \gamma \Delta m_1 v \quad (2.5)$$

2.2.2 Ricostruzione delle immagini di delta fase

Nella tecnica Phase Contrast l'acquisizione dei dati di RM e la loro ricostruzione è settata in modo tale da ottenere due serie di immagini: una è basata sull'intensità del segnale (*magnitude*), e fornisce informazioni di tipo anatomico utili per la localizzazione spaziale di vasi e valvole, e l'altra sulla fase del segnale utile per la codifica della velocità (*velocity-encoded*) (Figura 11).

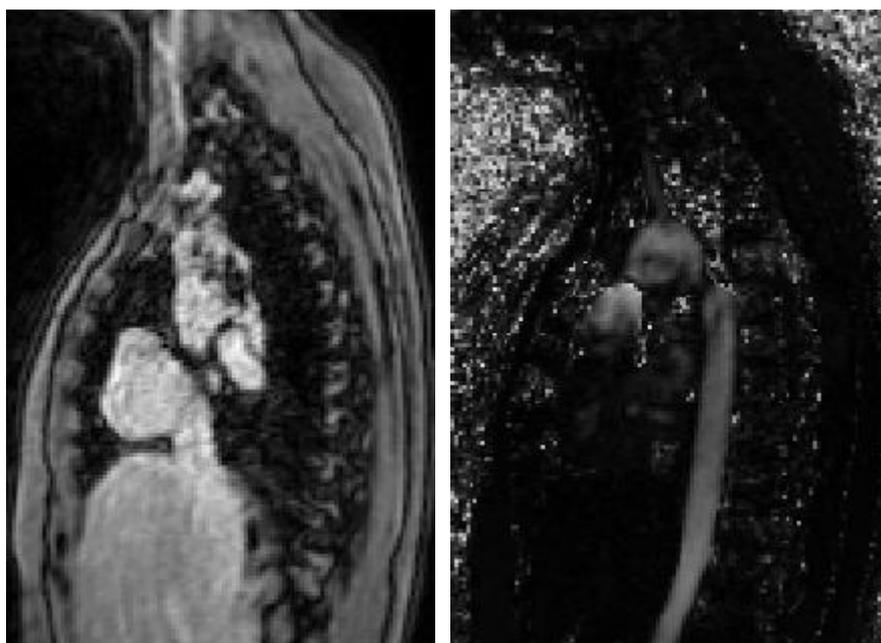


Figura 11: A destra immagine di *magnitude*, a sinistra immagine della velocità ottenuta applicando la tecnica della PC-MRI

La mappa di fase può però contenere disturbi (dovuti ad esempio ad imperfezioni del sistema di acquisizione o ad inevitabili effetti fisici) che possono rendere l'informazione di fase difficilmente interpretabile. Allo scopo di eliminare tali contributi indesiderati, vengono generalmente acquisiti due differenti set di dati (applicando due gradienti di campo magnetico differenti) la cui differenza, calcolata pixel per pixel, va a costruire l'immagine

di differenza di fase.

La chiave della ricostruzione dell'informazione di fase è l'applicazione pixel per pixel dell'operazione di arcotangente (\arctan). L' \arctan è una funzione periodica che presenta discontinuità in $(n + 1/2) \pi$, con n numero intero positivo, e può quindi essere definita su intervalli limitati, come $[-\pi/2, +\pi/2]$. Nel caso della risonanza magnetica a contrasto di fase è pratica comune estendere tale intervallo a $[-\pi, +\pi]$ mediante un'arcotangente a quattro quadranti. Ogni valore di differenza di fase esterno a tale intervallo subirà aliasing. Si consideri il generico pixel, il suo valore complesso nella prima e nella seconda immagine risulta:

$$Z_1 = x_1 + iy_1 = \rho_1 e^{i\phi_1} \quad (2.6)$$

$$Z_2 = x_2 + iy_2 = \rho_2 e^{i\phi_2} \quad (2.7)$$

Può essere quindi calcolata la differenza di fase per il pixel considerato in questo modo:

$$\Delta\phi = \angle\left(\frac{Z_1}{Z_2}\right) = \angle(\rho_1\rho_2 e^{i(\phi_1 - \phi_2)}) = \arctan\left(\frac{\text{Im}(Z_1 Z_2^*)}{\text{Re}(Z_1 Z_2^*)}\right)$$

$$\Delta\phi = \arctan\left(\frac{x_2 y_1 - x_1 y_2}{x_2 x_1 - y_1 y_2}\right) \quad (2.8)$$

Le immagini ottenute sono codificate in scala di grigi e l'intensità del segnale è funzione della velocità: i protoni stazionari appaiono grigi, i protoni in movimento nella direzione di propagazione del gradiente appaiono più chiari mentre i protoni in moto nella direzione opposta alla propagazione appaiono più scuri.

2.2.3 VENC, velocity encoding

La PC-MRI richiede che l'operatore imponga un ulteriore parametro, chiamato velocità di aliasing (velocity-encoding, VENC), positivo ed inversamente proporzionale alla variazione del primo momento di gradiente Δm_1 :

$$VENC = \frac{\pi}{|\gamma \Delta m_1|} \quad (2.9)$$

La VENC ha dimensioni di una velocità, misurata generalmente in cm/s, e corrisponde allo sfasamento di 180° .

La differenza di fase può quindi essere vista anche come:

$$\Delta\phi = \frac{v}{VENC} \pi \quad (2.10)$$

Poiché il range dinamico di $\Delta\phi$ è limitato a $[-\pi, +\pi]$, valori affidabili di velocità possono essere calcolati solo se $v \leq |VENC|$. Se la VENC è troppo bassa il flusso è intaccato da aliasing; se al contrario la VENC è troppo alta, la sensitività è bassa e con essa il rapporto segnale e rumore (SNR). I valori scelti per la VENC variano in base al distretto da analizzare e generalmente vengono scelti di un 30% maggiore rispetto al massimo picco di velocità atteso. Se la VENC viene scelta correttamente, la velocità può infine essere calcolata come:

$$v = \frac{\Delta\phi}{\pi} VENC \quad (2.11)$$

Si noti come il segno di $\Delta\phi$ determini il segno di v , indicando quindi la direzione del flusso.

2.2.4 Algoritmi di acquisizione per CMR

Per acquisire immagini cardiache, oltre a dover utilizzare sequenze che richiedono tempi di acquisizione brevi, occorre eliminare gli artefatti dovuti al movimento degli organi, soprattutto quelli dovuti al battito cardiaco e alla respirazione. Per assolvere agli artefatti legati al battito cardiaco occorre utilizzare degli specifici algoritmi di acquisizione che permettano di controllare i movimenti della struttura cardiaca ad ogni istante del ciclo, e che assicurino che ogni impulso RF avvenga sempre nello stesso istante del ciclo; in particolare è necessario sincronizzare l'acquisizione con l'elettrocardiogramma. Tale sincronismo è effettuato tra l'onda R e l'impulso RF per l'acquisizione del segnale di risonanza. Le tecniche con cui questa sincronizzazione viene effettuata sono due: il gating prospettico ed il gating retrospettivo.

Il respiro costituisce un'altra fonte di artefatti: tuttavia data la breve durata del ciclo respiratorio, il sincronismo tra acquisizione e respirazione è da escludersi poiché comporterebbe un allungamento eccessivo dei tempi di acquisizione. Pertanto, solitamente, ci si limita a richiedere, quando possibile, la collaborazione da parte del paziente in modo da effettuare le acquisizioni a respiro trattenuto (in apnea); in caso contrario le acquisizioni vengono effettuate a respiro libero.

2.2.5 4D flow MRI

A livello clinico, la tecnica PC-MRI è implementata in tutti gli scanner MR nella modalità 2D PC-MRI (su piani orientabili, o slices) con codifica di flusso unidirezionale e rappresenta uno strumento base per l'analisi di flussi cardiovascolari qualitativa e quantitativa.

Negli ultimi anni, grazie allo sviluppo delle apparecchiature di ultima generazione, ha acquisito importanza clinica la tecnica di 4D-flow. Tale procedura permette di ottenere l'evoluzione temporale di dati di velocità tridimensionali attraverso un volume di interesse (Figura 12).

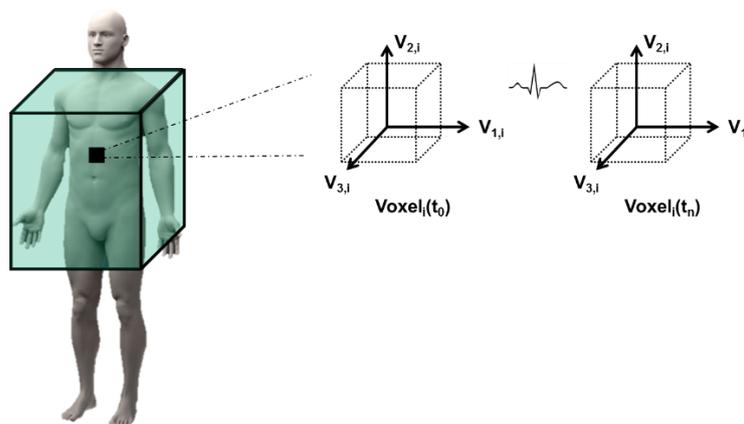


Figura 12: Tecnica 4D-flow: caratteristiche dimensionali

Nella 4D-flow le singole immagini di codifica spaziale vengono realizzate con la stessa procedura utilizzata nella PC-MRI tradizionale: ognuna delle tre immagini ha gli stessi parametri di acquisizione (matrice, campo, dislocazione delle slices, ecc.), ma è sensitiva al flusso lungo una delle tre direzioni (1,2,3), ortogonale alle altre due. Ricavate le componenti della velocità lungo le tre direzioni ortogonali, il modulo della velocità può essere ricavato come:

$$v = \sqrt{v_1^2 + v_2^2 + v_3^2} \quad (2.12)$$

Per la codifica dell'informazione temporale viene invece utilizzata la tecnica della CINE-MRI: il ciclo cardiaco viene diviso in segmenti temporali, i frame. Ogni immagine CINE è tipicamente composta da informazioni su più battiti; la serie di immagini così ottenuta è rappresentativa del comportamento medio del cuore durante il ciclo cardiaco, poiché realizzata mediando più cicli.

La 4D-flow ha dimostrato innumerevoli vantaggi rispetto alla comune 2D PC-MRI, tra cui:

acquisizione di un campo di velocità tridimensionale, nessuna necessità di scegliere a priori il piano di analisi, tecniche di visualizzazione e quantificazione più avanzate [9] [5] [10][11]. A questi vantaggi la tecnica aggiunge tuttavia alcuni svantaggi alla cui risoluzione è dedicata molta della ricerca odierna nel campo della PC-MRI: maggiore predisposizione agli artefatti da movimento, tempi di acquisizione maggiori (anche se recenti sviluppi della tecnica hanno ridotto le tempistiche fino a 15 minuti) e soprattutto post-processing complesso e scarsamente intuitivo. Un ulteriore oggetto di dibattito è l'affidabilità dei dati ottenuti, messa in discussione a causa della presenza di molteplici fonti di artefatti, dalla necessità di acquisire lungo diversi battiti cardiaci e dalla concomitanza di patologie cardiache che generano fluidodinamiche anomale.

2.3 Il formato DICOM

Il formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), introdotto all'inizio degli anni '80 grazie alla collaborazione tra ACR (American College of Radiology) e NEMA (National Electrical Manufacturers Association), è uno standard di comunicazione globale nato dalla necessità di superare l'incompatibilità esistenti tra le varie apparecchiature medicali. In particolare definisce alcuni criteri per la comunicazione, la visualizzazione, l'archiviazione e la stampa di informazioni di tipo biomedico. Un file DICOM è composto da un'intestazione (*header*) costituita da una serie di attributi in cui sono contenute informazioni di varia natura e da un corpo di dati contenenti una o più immagini. Gli attributi costituenti l'intestazione vengono raggruppati in *oggetti informativi* in base a delle relazioni esistenti tra loro. Un esempio di file DICOM semplificato è mostrato in Figura 13.

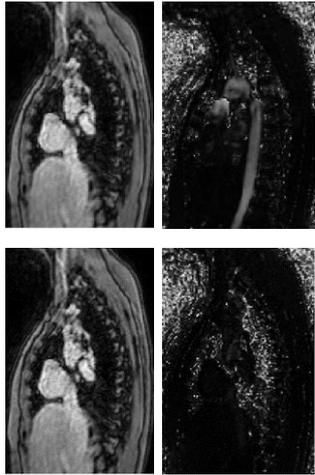
Patient_ID
Image Dimension (Pixels)
X-resolution
Y-resolution
Slice-thickness
Number of Slices
Number of Frames
VENC


Figura 13: Semplificazione della struttura di un file DICOM. Tabella - in alto: header contenenti le principali informazioni; in basso: corpo contenente le immagini

3. Indagine e valutazione della fluidodinamica nei pazienti Fontan: metodi di analisi in letteratura

Nel capitolo vengono trattati i metodi di indagine e valutazione dei pazienti con malattia univentricolare presenti in letteratura. Nella prima parte del capitolo, in particolare, vengono affrontati i metodi di approccio per l'analisi fluidodinamica e geometrica della connessione: approcci di fluidodinamica computazionale, analisi tramite imaging di PC-MRI e metodi ibridi tra questi due. Nella seconda parte ci si sofferma invece sui metodi numerici per estrapolare due parametri di particolare interesse per caratterizzare la connessione Fontan.

3.1 Introduzione

La procedura Fontan, è una soluzione chirurgica che, grazie allo sviluppo di una circolazione sanguigna in serie, ha migliorato l'aspettativa di vita nei pazienti affetti da cardiopatie congenite univentricolari [12]. Con il tempo, però, si osservano frequentemente complicanze a lungo termine, come la ridotta tolleranza all'esercizio fisico, che vengono associate allo sviluppo di una scorretta emodinamica cardiocircolatoria [12].

Le indagini volte a cogliere la relazione esistente tra emodinamica Fontan e complicanze a lungo termine sono fondamentali, a livello clinico, per permettere il follow-up post operatorio, la diagnosi e il monitoraggio a lungo termine del paziente.

La circolazione Fontan presenta una drastica differenza rispetto ad una circolazione fisiologica in serie biventricolare; come conseguenza tali pazienti mostrano caratteristiche emodinamiche subottimali [2]:

- Alta pressione venosa centrale;
- Alte resistenze nelle arterie polmonari e nella connessione cavo-polmonare;
- Bassi gradienti di pressione trans-polmonari;
- Limitato precarico causato dalla presenza di bassi flussi di sangue trans-polmonari e bassi indici cardiaci, che genera una disfunzione ventricolare sistemica;
- Aritmie;
- Eventi tromboembolici in presenza di vortici o flussi turbolenti all'interno della connessione.

Le alte resistenze vascolari che si sviluppano a monte dell'atrio sinistro nei pazienti sono uno dei determinanti del precarico e della gittata cardiaca a riposo e durante esercizio; l'obiettivo è quindi quello di limitarle in modo da abbassare la pressione venosa centrale e, di conseguenza, limitare il rischio di danni a carico di altri organi e distretti del corpo (come l'enteropatia proteinodisperdente e la disfunzione epatica) [2].

Infine, le malformazioni arterovenose polmonari (PAVMs, pulmonary arteriovenous malformations) sono altre complicanze sorte o a causa di una disfunzione epatica oppure di un disequilibrio nella distribuzione delle portate epatiche tra i due polmoni, associato ad una geometria della TCPC subottimale [2].

Una connessione totale cavo-polmonare può essere definita efficiente quando porta ad una lunga sopravvivenza senza manifestare malfunzionamenti. Sono stati individuati i principali requisiti per una buona emodinamica Fontan [13], ovvero:

- 1) I flussi devono soddisfare i requisiti di perfusione sistemica;
- 2) Le pressioni cavali devono essere tali da vincere le resistenze polmonari;
- 3) I flussi turbolenti e i vortici devono ricevere un'energia tale da non bloccare i flussi e non incorrere nella formazione di ricircoli e regioni stagnanti che promuovono la formazione di trombi;
- 4) La distribuzione dei flussi nelle arterie polmonari deve essere tale da non permettere lo sviluppo di malformazioni arterovenose.

Inoltre, a causa della complessa anatomia paziente-specifica e alla grande numerosità di tecniche d'intervento, esistono diverse configurazioni e geometrie del circuito Fontan che si traducono in differenti dinamiche dei flussi nella connessione [12]: di grande rilevanza è infatti lo studio dell'anatomia post-Fontan e la sua correlazione con le variabili emodinamiche. Numerosi studi [14] [2] [15] [16] [17] hanno infatti sottolineato quanto il tipo di soluzione chirurgica possa influenzare l'affidabilità e il buon funzionamento del circuito, impedendo lo sviluppo delle maggior complicanze legate ad una emodinamica subottimale.

3.2 Studi riportati in letteratura

In Tabella 1 vengono riportati, in base all'approccio di analisi utilizzato, gli studi che sono esaminati in seguito.

	<i>Approccio</i>	<i>Numero di pazienti</i>
Migliavacca et al., 1999	CFD	-
Hsia et al., 2004	CFD	-
Kung et al., 2014	CFD	-
Sharma et al., 1996	in vitro	-
Ensley et al., 1999	In vitro	-
Sharma et al., 2001	In vivo, 2D CINE PC-MRI	12 pazienti, 7 con LT-TCPC e 5 con EC-TCPC

Klimes et al., 2006	In vivo, 2D CINE PC-MRI	37 pazienti, 7 con APC (anastomosi atrio-polmonare), 18 con LT-TCPC e 12 con EC-TCPC
Bossers et al., 2016	In vivo, 2D CINE PC-MRI	23 pazienti, 4 con APC, 19 con TCPC
Restrepo et al., 2013	In vivo, 2D CINE PC-MRI seriali	15 pazienti, 16 con LT-TCPC e 9 con EC-TCPC
Ovroutski et al., 2011	In vivo, 2D CINE PC-MRI	61 pazienti, 32 con EC-TCPC, 29 con LT-TCPC
Tang et al., 2013	In vivo, 2D CINE PC-MRI	108 pazienti con TCPC
Markl et al., 2010	In vivo, 4D flow PC-MRI	4 pazienti con EC-TCPC
Alzate et al., 2015	Ibrido tra CFD e 4D flow MRI	2 pazienti, 1 con APC, 1 con EC-TCPC

Tabella 1: classificazione degli studi

3.2.1 Approcci per l'ottimizzazione della geometria

Uno degli obiettivi principali di ricerca ingegneristica e clinica è quello di ottimizzare il design del circuito ricostruito dal cardiocirurgo in modo tale da ripristinare la circolazione in serie e, in generale, una buona emodinamica cardiocircolatoria. Il circuito alternativo ricostruito può essere di due tipi, come introdotto nel primo capitolo: costituito da una connessione atrio-polmonare o da una connessione cavo-polmonare (a sua volta realizzabile tramite un tunnel laterale protesico all'interno dell'atrio, LT, o tramite un condotto extra cardiaco, EC). Oltre a queste tre configurazioni principali del circuito le caratteristiche geometriche della connessione, influenti sull'emodinamica, portano a un'ampia variabilità inter-paziente (Figura 14) e alla necessità di studi paziente-specifici.

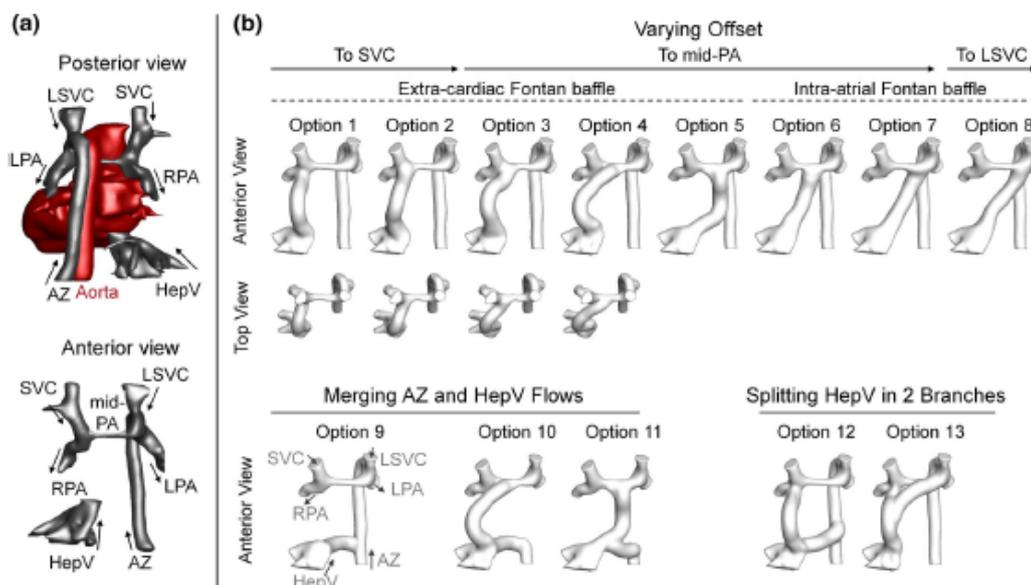


Figura 14: Esempio virtuale di soluzioni chirurgiche [2]. (a) Anatomia in vivo. Le strutture coinvolte nella TCPC sono mostrate in grigio mentre il cuore e l'aorta in rosso. La configurazione chirurgica è caratterizzata da una SVC sinistra persistente e da una IVC interrotta con continuazione della vena azigos; (b) Visualizzazione virtuale di diverse soluzioni chirurgiche. L'(L)SVC è la vena cava superiore sinistra, RPA e LPA, rispettivamente, arteria polmonare destra e sinistra, mid-PA è l'arteria polmonare comune, hepV la vena epatica e AZ quella Azigos.

Il cardiocirurgo deve scegliere la configurazione che limiti le problematiche a lungo termine permettendo in primis limitare le perdite di energia all'interno della connessione minimizzando quindi i gradienti di velocità e le aree di stagnazione e di promuovere il potenziale di ricrescita dei vasi e una distribuzione equilibrata del flusso proveniente dalle vene cave e dalle vene epatiche verso i polmoni [18]. La fluidodinamica computazionale (CFD) è il primo strumento scientifico utilizzato per indagare tali aspetti tramite la costruzione di un modello matematico discreto tridimensionale a partire da informazione anatomiche derivate da immagini di risonanza magnetica o angiografia e da pattern emodinamici ottenuti da ecocardiografia doppler o cateterismo cardiaco. L'utilizzo di tali modelli consente di indagare la fluidodinamica in particolari distretti anatomici (la connessione, i rami ad essa annessi e l'aorta), in particolare le perdite di energia o la distribuzione dei flussi e ottimizzare la forma e la posizione dell'anastomosi. Il limite principale è che tale modellazione non consente di predire il fallimento post operatorio o il risultato finale reale, legato alla situazione paziente-specifica.

A tale proposito, nei numerosi studi computazionali condotti da Migliavacca et al. [19] [15] [20], vengono poste come condizioni delle simulazioni CFD: parete rigida, fissa, impermeabile, fluido Newtoniano omogeneo, regime stazionario. Le condizioni al bordo per il modello prevedono condizione di non scivolamento alle pareti, profili di velocità parabolici completamente sviluppati agli ingressi della connessione (IVC e SVC), un rapporto 2:1 nella ripartizione del flusso tra IVC e SVC e pressioni uniformi alle uscite.

In uno studio CFD del 2004 [15] vengono messe in relazione le prestazioni delle tre diverse configurazioni anatomiche (connessione atrio-polmonare e connessione cavo-polmonare realizzata tramite tunnel laterale, LT, o condotto extra cardiaco, EC). Il confronto tra i diversi tipi di connessione, fatto in relazione al rapporto W_{diss}/W_{in} (con W_{diss} data dalla differenza tra la potenza del fluido in ingresso nella connessione meno quella in uscita e W_{in} potenza del fluido in ingresso) e alla ripartizione delle portate alle arterie polmonari (Tabella 2), ha permesso di individuare la TCPC extra cardiaca con condotto anastomizzato alla LPA come la soluzione circuitale migliore, sottolineando anche l'importanza dei parametri geometrici specifici della connessione come la lunghezza del condotto e l'angolo di immissione nella LPA per l'ottimizzazione dei risultati.

	W_{diss}/W_{in} (%)	Q_{LPA}/Q_{RPA}
LT	10.5	0.9
IT	10	1
EC-L	8.7	1.1
EC-R	11.1	0.9

Tabella 2: Risultati delle simulazioni [21]: perdite energetiche e distribuzione dei flussi polmonari tra 4 differenti tipi di configurazioni. LT: tunnel laterale intra-cardiaco, IT: tubo intra-atriale, EC-L: condotto extra-cardiaco con anastomosi all'arteria polmonare sinistra, EC-R: condotto extra-cardiaco con anastomosi all'arteria polmonare destra, W_{diss} : Potenza idraulica dissipata, W_{in} : Potenza idraulica in ingresso, Q_{LPA} : flusso di sangue all'arteria polmonare sinistra, Q_{RPA} : flusso all'arteria polmonare destra

In un altro studio CFD sono studiate le caratteristiche geometriche che ottimizzano le prestazioni della TCPC extra-cardiaca [19]: vengono implementati 4 differenti modelli CFD con diversa lunghezza dell'anastomosi del condotto e diverso angolo di inclinazione di quest'ultimo rispetto alla RPA e sono valutate le perdite di energia, i flussi polmonari a sinistra e destra, la distribuzione del flusso di sangue nella IVC e la ripartizione di quest'ultimo tra le arterie polmonari, indice di particolare rilevanza per individuare malformazioni arterovenose polmonari [19].

Questi dati possono avere infatti importanza clinica per analizzare l'effusione pleurica post-operatoria e il tardo sviluppo di fistole artero-venose nel polmone destro, che può non ricevere la quota parte di flusso di ritorno venoso proveniente dal fegato. In generale si conclude che la TCPC EC-L indirizza la maggior parte del flusso alla LPA. Inoltre, in presenza di offset cavale negativo (Figura 15), che si verifica quando l'SVC è anastomizzata alla RPA e l'EC-L alla LPA, insieme ad una maggiore inclinazione dell'angolo RPA-EC-L, porta ad una migliore ripartizione dei flussi tra destra e sinistra e minori perdite di energia.

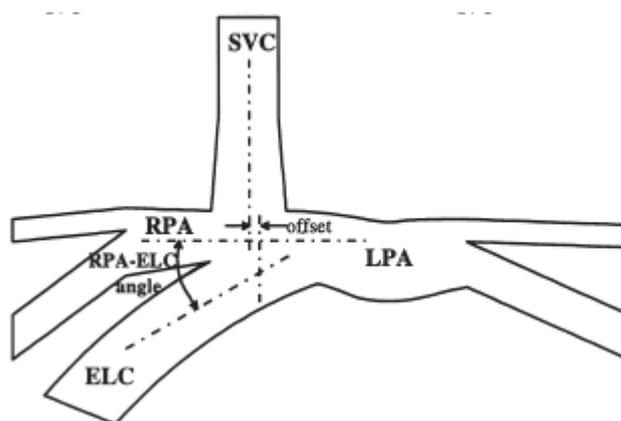


Figura 15: Parametri geometrici rivelanti individuati nello studio [1]: offset cavale e angolo tra RPA ed ELC

In un altro studio di CFD [20] è indagata la risposta dei pazienti Fontan all'esercizio fisico. È stato implementato un modello a parametri concentrati per vari pazienti Fontan definiti, nelle simulazioni, da peso, altezza e intensità di esercizio desiderata (definita dall'equivalente metabolico MET). Sono state investigate singolarmente e in maniera combinata alcune disfunzioni comuni per questo particolare tipo di pazienti riscontrate durante esercizio a livello clinico e in letteratura (un esempio è la mancata diminuzione delle resistenze polmonari durante esercizio che viene posta costante nel modello). Sono individuate, come determinanti di una cattiva risposta fisiologica, alte pressioni arteriose polmonari e un abbassamento della gittata cardiaca in tutti i casi di disfunzione, con, in molti casi, un aumento della pressione atriale. Non è stata riconosciuta una singola causa dell'intolleranza anche se alcune disfunzioni sono state legate alle variazioni di determinati parametri fisiologici (Figura 16).

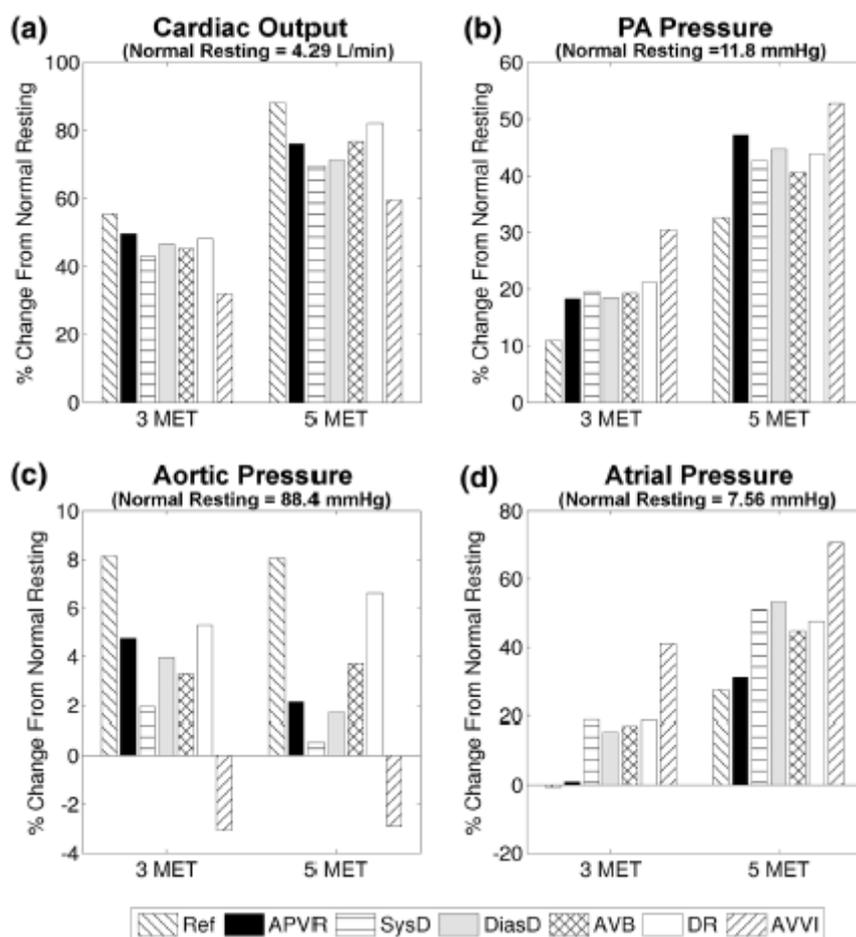


Figura 16: Grafici che rappresentano lo scostamento percentuale di certi parametri fisiologici dalla condizione di riposo durante l'esercizio fisico, per il modello di riferimento (Ref.) e per vari casi con disfunzioni isolate [20]. Disfunzioni investigate: APVR=risposta vascolare polmonare anomala, Sys=disfunzione sistolica, DiasD= disfunzione diastolica, AVB=primo grado di blocco atrio-ventricolare, DR=disordine nella respirazione e AVVI=insufficienza della valvola atrio-ventricolare. (a) gittata cardiaca, (b) pressione arteriosa polmonare (c) pressione aortica, (d) pressione atriale.

Parallelamente si trovano studi in vitro dal gruppo di Sharma et al. [22] [17] e Ensley et al. [23] per indagare l'effetto della presenza di offset tra le vene cave sulla diversa ripartizione dei flussi tra LPA e RPA [22], oppure della presenza di una curvatura o allargamento nel diametro del vaso nei punti di immissione tra rami e connessione [23], sempre con lo scopo di ottimizzare la geometria della connessione. I modelli in vitro sono realizzati in vetro con varie configurazioni geometriche e, tramite misure dirette (con trasduttori di pressione e viscosimetri), sono calcolate le variabili di interesse per la valutazione delle prestazioni fluidodinamiche: flussi, pressioni in ogni ramo e dissipazione energetica nella connessione. Inoltre, l'andamento qualitativo del flusso di sangue nei vari rami, è stato visualizzato

attraverso la sospensione di particelle di pliolite galleggianti in una soluzione di acqua e glicerina. L'illuminazione del modellino in vitro tramite luce incandescente a 200 W ha permesso di visualizzare il movimento del fluido nel circuito e di studiarne quindi i pattern di flusso. I risultati evidenziati sono a favore di un offset cavale nella connessione [22], la curvatura preferenziale delle vene cave in una direzione può risultare vantaggiosa solamente sotto specifiche condizioni di flusso polmonare, mentre una svasatura in corrispondenza dell'anastomosi ha la potenzialità di conservare l'energia del fluido [23]. Più recentemente, Sharma et al. [17] hanno condotto uno studio per la caratterizzazione dei flussi in vivo della TCPC attraverso 2D CINE PC-MRI (tramite acquisizioni su 12 pazienti in piani coronali) che sono stati confrontati con quelli degli studi precedenti in vitro [22] [23] per validare i risultati per l'ottimizzazione del design TCPC. Tale studio [17]:

- ha permesso di evidenziare la potenzialità di tale tecnica per effettuare una visualizzazione dei pattern di flusso semi-quantitativa;
- ha confermato la presenza, nella IVC, di pattern di flusso disturbati, in accordo con ciò che era stato rilevato in vitro;
- ha sottolineato l'importanza delle caratteristiche geometriche della TCPC e della correlazione di queste ultime con i tipi di flussi sviluppati in tale regione anatomica.

3.2.2 Approcci in vivo per la valutazione fluidodinamica e lo studio della correlazione con le caratteristiche geometriche della connessione

Per ovviare ai limiti degli studi in vitro e permettere di avere delle informazioni paziente-specifiche gli studi più recenti sono stati condotti sulla base di misurazioni in vivo a partire da immagini di PC-MRI. Tale tecnica infatti, nella sua versione 2D CINE, viene utilizzata a livello clinico poiché permette di quantificare e monitorare i flussi volumetrici di sangue all'interno del cuore e della circolazione Fontan.

Vari studi trasversali su pazienti con diversa configurazione della circolazione Fontan [24] [16] [12] [14] [25] [10] hanno permesso di valutare i flussi di sangue in vivo e di confrontare le performance di ogni configurazione. Ad esempio in uno studio di Klimes et al. [24] del 2006, svolto su 37 pazienti (di cui 7 con anastomosi atrio polmonare, 17 con tunnel laterale intracardiaco e 12 con condotto extra cardiaco) sono analizzati i flussi nei rami della connessione Fontan e la pulsatilità (definita come $\text{Flusso}_{\text{max}} - \text{Flusso}_{\text{min}} / \text{Flusso}_{\text{medio}}$) a partire da immagini 2D cine PC-MRI in piani perpendicolari e con orientazione coronale lungo l'andamento longitudinale del condotto. I risultati evidenziano, per pazienti con anastomosi

atrio polmonare, una normale pulsatilità ma un atrio dilatato, parziale flusso retrogrado nella IVC e una distribuzione del flusso di sangue fisiologica tra le arterie polmonari, con in generale una fluidodinamica subottimale. Diversamente i pazienti con connessione cavo-polmonare non presentano un flusso retrogrado nella IVC, hanno una distribuzione equilibrata del flusso di sangue tra le arterie polmonari ma una diminuita pulsatilità. Inoltre, una ridotta pulsatilità associata a una diminuzione dello sforzo di taglio sulla parete delle arterie polmonari (come evidenziato anche nello studio recente di Bossers et al.[16]), può influenzare la funzionalità di queste ultime, in particolare durante l'esercizio fisico. In pazienti sani, vi è una crescita della distensibilità dei vasi (definita come $\text{Area}_{\text{max}} - \text{Area}_{\text{min}} / \text{Area}_{\text{max}}$) durante l'esercizio fisico, con un conseguente aumento nel rilascio di NO da parte delle cellule endoteliali del vaso che porta a vasodilatazione e ad un aumento del flusso polmonare con una conseguente diminuzione delle resistenze polmonari vascolari. Nei pazienti Fontan è individuata invece una crescita delle resistenze polmonari durante l'esercizio fisico che dimostra uno scompenso in questo meccanismo. Tale disfunzione è una delle cause della ridotta resistenza all'esercizio fisico in tali pazienti, che quindi va monitorata. Sempre in tale studio, tramite un'analisi di regressione multivariata condotta su dati di immagini di PC-MRI di 23 pazienti (con diverse configurazioni) è stato individuato come il WSS nelle arterie polmonari sia inferiore rispetto a pazienti sani e che diminuisce con l'età, lo stesso vale per distensibilità e pulsatilità. Diversamente la dimensione delle arterie polmonari sembra non significativamente ridotta rispetto a pazienti sani e sembra crescere a lungo termine in modo proporzionale alla dimensione corporea (aumento della BSA, Body Surface Area).

Nello studio di Mirabella et al. [25] del 2013 viene valutata, invece, in maniera più approfondita, la crescita dei vasi nella connessione Fontan. Sono stati acquisiti dati di CMR retrospettivi seriali (tra le due acquisizioni per ogni paziente c'è una differenza di BSA inferiore a 0.2 m^2) per estrarre i diametri dei vasi e vengono effettuate acquisizioni di PC-MRI 2D CINE in piani perpendicolari ai vasi della connessione per ricostruire i flussi paziente-specifici su 16 pazienti con tunnel laterale e 9 con condotto extra cardiaco. La caratterizzazione geometrica dei vasi avviene tramite un'operazione preliminare di individuazione delle posizioni dei centroidi dei vasi effettuata tramite la ricerca del centro della massima sfera inscritta in diversi punti del vaso (funzione automatica presente in VTMK, Vascular Modeling ToolKit [25]), successivamente parametri geometrici quali

D_{max} , D_{min} e D_{medio} per ogni vaso, normalizzati al BSA, e altri indici derivati sono estratti tramite Matlab a partire dall'informazione sulle posizioni dei centroidi dei vasi. Si è quindi concluso che, nonostante venga evidenziata una crescita in tutti i vasi della TCPC, i diametri normalizzati alla BSA decrescono, dimostrando che tale crescita non è proporzionale a quella somatica. Inoltre le potenzialità di crescita variano a seconda del tipo di connessione realizzata: i cambiamenti nel diametro dell'LT sono estremamente variabili lungo lo sviluppo longitudinale dell'anastomosi e questo può avere delle conseguenze a livello delle resistenze e dell'emodinamica della connessione. Il tentativo di individuare caratteristiche di crescita dei vasi della TCPC può avere una valenza ancora più sostanziale nel momento in cui venga indagato anche il rapporto tra l'eterogeneità nella crescita dei vasi e le performance emodinamiche di questi ultimi.

In un altro studio [14] si cerca di individuare una correlazione esistente tra un flusso alterato di ritorno venoso sistemico e il peggioramento delle condizioni cliniche. Per dimostrare tale ipotesi vengono misurati i flussi di ritorno venoso tramite 2D CINE MRI in pazienti con ottimo esito operatorio e altri con emodinamica subottimale. I pazienti con Fontan subottimale mostrano una significativa diminuzione del ritorno venoso in IVC e un aumento del rapporto di flusso nella SVC, di conseguenza la misura dei flussi tramite MRI può aiutare nel monitoraggio dei pazienti prima della manifestazione di sintomi clinici e di una emodinamica subottimale.

L'ipotesi già introdotta dagli studi computazionali sull'esistenza di una correlazione tra determinate caratteristiche geometriche della TCPC e performance emodinamiche viene indagata in uno studio di Tang et al. [12], svolto solo su pazienti con TCPC extra cardiaco con l'obiettivo di fornire al chirurgo informazioni sulle geometrie da evitare e al cardiologo informazioni per una corretta interpretazione dell'emodinamica subottimale durante il follow-up postoperatorio. Vengono ricavati come parametri geometrici: diametro dei vasi, D_{min}/D_{max} , area relativa della LPA, offset cavali e angoli tra le connessioni (Figura 17).

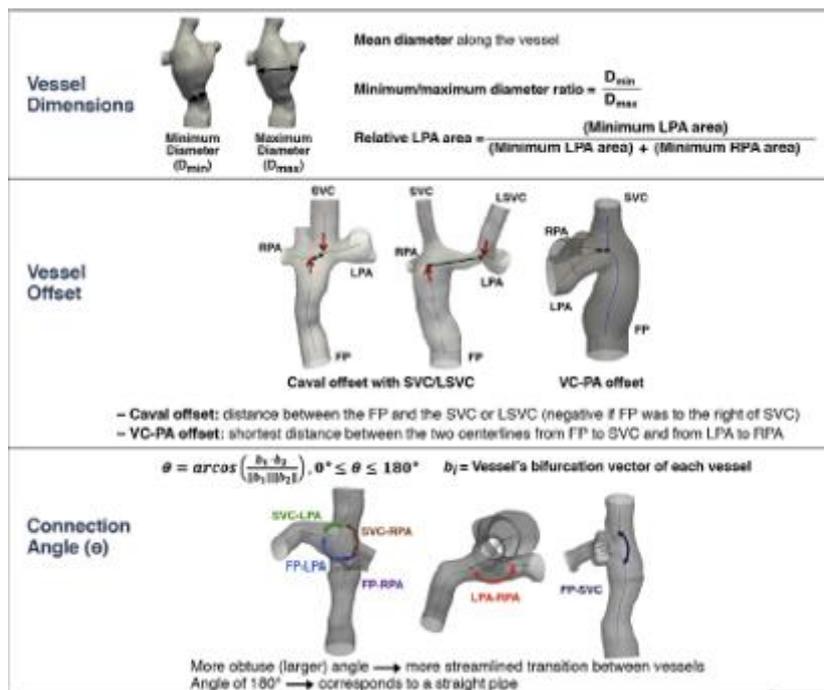


Figura 17: definizione ed illustrazione dei parametri geometrici analizzati della connessione nello studio di Tang et Al. [7]

I parametri emodinamici estrapolati sono, invece, come riportato in Figura 18: Cardiac Index (CI, =CO/BSA, con CO cardiac output e BSA Body Surface Area), PDF (distribuzione dei flussi polmonari), iPL (indice di perdite energetiche) e HFD (distribuzione dei flussi epatici). Gli ultimi due sono estratti, per ogni ramo della connessione, da immagini 2D CINE acquisite in piani perpendicolari al vaso di interesse. Le misure dei flussi ottenute sono mediate per calcolare il CI e la PFD e sono utilizzate come condizioni al contorno per simulazioni CFD per calcolare l'iPL e la HFD. I risultati più rilevanti riguardano la relazione tra caratteristiche geometriche e le perdite energetiche nella connessione. In particolare, l'effetto della minima dimensione dei vasi, dovuta alla formazione ad esempio di una strozzatura nella LPA (stenosi), permette di fare valutazioni sul possibile impianto di uno stent per limitare le potenziali alte perdite energetiche nelle fasi del ciclo ad alto flusso (sistole) che a loro volta causano, come già ampiamente sottolineato, intolleranza all'esercizio fisico. Inoltre viene evidenziato come l'angolo EC-SVC e l'offset cavale siano i maggiori determinanti di un buon HFD, necessario per evitare flussi sfavorevoli che possono portare alla formazione di fistole artero-venose.

Flow Analysis

- Cardiac Index (CI) = $\frac{\text{Cardiac Output [CO, } \frac{\text{L}}{\text{min}} \text{]}}{\text{BSA [m}^2\text{]}}$
- %PFD (LPA) = $\frac{(\text{LPA flow})}{(\text{LPA flow}) + (\text{RPA flow})} \times 100\%$

Computational Fluid Dynamics Analysis

- Indexed Power Loss (IPL)

$$iPL = \frac{\dot{E}_{Loss}}{\rho Q^3 / BSA^2} \quad \dot{E}_{Loss} = \sum_{inlets, A} \int \left(p + \frac{1}{2} \rho v^2 \right) v \cdot dA - \sum_{outlets, A} \int \left(p + \frac{1}{2} \rho v^2 \right) v \cdot dA$$

p = static pressure relative to the FP measured from CFD (pressure difference between the specified vessel and FP);
 Q = total systemic return; v = velocity; ρ = blood density (1060 kg m⁻³);
 A = cross sectional area of the inlet/outlet; BSA = body surface area
 inlets = IVC, SVC, LSVC or AZ; outlets = LPA, RPA or RUPA

- %HFD (LPA) = $\frac{\text{Hepatic flow to left lung}}{\text{Total Hepatic flow}} \times 100\%$

Figura 18: Definizione dei parametri emodinamici ottenuti dall'analisi dei flussi con la PC-MRI [12]: CI e PFD, e dall'analisi CFD: iPL E HFD. Az=vena azigosa, FP= condotto Fontan, IVC=vena cava inferiore, LPA= arteria polmonare sinistra, LSVC=vena cava superiore sinistra, RPA= arteria polmonare destra, RUPA= lobo superiore dell'arteria polmonare destra e SVC= vena cava superiore

Infine, a causa della complessa natura multidirezionale dei flussi cardiaci e nei vasi adiacenti al cuore, hanno osservato che non è possibile avere una caratterizzazione completa attraverso le registrazioni dei flussi unidirezionali perpendicolari ad un piano di misura come quelli ottenuti da Ecodoppler o da 2D CINE MRI, come è stato fatto nei precedenti studi. Per questo motivo l'utilizzo della 3D time-resolved PC-MRI con codifica delle velocità nelle tre direzioni ortogonali, permette la valutazione dei flussi sanguigni multidirezionali nel cuore e nei vasi adiacenti. Nello studio di Markl et al. [10] la 4D flow viene utilizzata per valutare i flussi in pazienti sani per poter fare un confronto con le acquisizioni di 4 Fontan con condotto extra cardiaco. La quantificazione e visualizzazione dei flussi e la pulsatilità sono state ottenute tramite il 3D particle-tracing sulla base delle misure di velocità dei flussi time-resolved dalle immagini tramite il software Enight. Questo studio ha quindi evidenziato il potenziale della 4D flow whole-heart nell'individuare differenze nella distribuzione dei flussi, anche in relazione a certi parametri geometrici come l'offset cavale. Non è tuttavia ancora completamente chiaro il valore diagnostico di questa tecnica in vivo per questo particolare tipo di pazienti. La possibilità di ottenere da questo tipo di dato parametri legati all'informazione di velocità, quali pressioni e/o le resistenze polmonari, rappresenta quindi

una sfida per ottenere una completa caratterizzazione dell'emodinamica della TCPC, sia a livello di planning pre chirurgico che di valutazione e diagnosi postoperatoria.

3.2.3 Studi predittivi ibrido tra 4D flow e CFD

Il limite fondamentale dell'analisi del dato in vivo su paziente è costituito dall'impossibilità di effettuare studi predittivi variando le condizioni geometriche, le configurazioni possibili e le caratteristiche emodinamiche. Gli studi predittivi sono però di grande interesse a livello chirurgico per poter identificare, prima dell'operazione definitiva, la soluzione adatta a quell'insieme di problematiche paziente-specifiche. La CFD è lo strumento che potenzialmente permette di predire il comportamento emodinamico sotto diverse condizioni e la possibilità di simulare diverse configurazioni chirurgiche. La sfida attuale sta nella definizione di simulazioni paziente-specifiche [2] che possano permettere l'utilizzo di questo strumento in ambito clinico [13].

Il gruppo di Alzate et al. [13] ha effettuato uno studio ibrido tra 4D flow e CFD per la valutazione dell'emodinamica della TCPC. Vengono utilizzati dati di 4D flow di due pazienti e, in parallelo, modelli in vitro paziente-specifici, realizzati con la tecnica del Selective Laser Sintering (SLS) a partire da geometrie 3D esportate dalle immagini 4D flow con Enight. Infine, a partire dalle stesse geometrie, vengono effettuate simulazioni CFD. I modelli in vitro sono stati realizzati con l'obiettivo di poter variare i parametri in ingresso (portate) e valutare il loro effetto sull'emodinamica confrontando le velocità del circuito fisico misurate con 4D flow MRI e quelle calcolate con le simulazioni CFD. I risultati hanno evidenziato una buona correlazione a livello qualitativo e quantitativo tra i pattern di flusso misurati sul modellino in vitro con 4D flow e da simulazione CFD paziente-specifica (Tabella 3). Di conseguenza i modelli in vitro paziente-specifici con caratterizzazione di 4D flow permettono la verifica dei modelli CFD garantendo una maggiore accuratezza dei risultati e rappresentano un passo avanti verso l'utilizzo di questi ultimi a livello clinico.

	Flow (L/min)		Flow ratio (VC)		Flow ratio (ANIV)	
	IVC	SVC	LPA	RPA	LPA	RPA
Extra in vivo	0.4	0.72	0.30	0.70		
Extra 1L in vitro	0.59	0.38	0.45	0.55		
Extra 1L CFD	0.61	0.39	0.32	0.68	0.71	0.29
Extra 1.8 L in vitro	1.26	0.63	0.45	0.55		
Extra 1.8 L CFD	1.32	0.48	0.48	0.52	0.48	0.52
Atrio In vivo	2.09	0.95	0.41	0.59		
Atrio 3 L in vitro	1.10	1.86	0.35	0.65		
Atrio 3 L CFD	1.05	1.95	0.40	0.60	0.71	0.29
Atrio 4.5L in vitro	1.73	2.77	0.42	0.58		
Atrio 4.5L CFD	1.87	2.63	0.41	0.59	0.50	0.50

Tabella 3: misure di flussi in vivo e in vitro e da simulazioni CFD sulle sezioni perpendicolari dei vasi maggiori della connessione [13]. I rapporti tra i flussi (flow ratio) all'interno di ciascuna delle arterie polmonari sono calcolati per gli esperimenti in vivo, in vitro e per le simulazioni CFD usando le componenti di velocità (VC) e la velocità di ingresso normale media (ANIV) calcolata nel piano di inlet del vaso di interesse.

3.3 Metodi e algoritmi per l'estrazione di parametri di interesse

3.3.1 Metodi per la quantificazione della dissipazione viscosa

Le perdite di energia all'interno della connessione, causate dallo sviluppo di complessi pattern emodinamici nei pazienti Fontan, sono uno dei parametri utili per valutare l'emodinamica del circuito in quanto, come già introdotto, legate a una limitata tolleranza all'esercizio fisico e a collisioni a monte delle arterie polmonari che causano un inefficiente flusso ai polmoni. La possibilità di misurare direttamente in vivo tale parametro permette di avere un'ulteriore elucidazione sulla funzionalità e sui rischi associati per questo tipo di pazienti. Un primo esempio di misura in vivo lo troviamo nello studio di Honda et al. [26] condotto su 9 pazienti Fontan un anno dopo l'operazione definitiva. L'obiettivo è quello di verificare quanto la geometria del condotto extra cardiaco influenzi lo sviluppo di flussi subottimali con conseguenti perdite energetiche e quanto queste perdite influenzino la funzionalità del singolo ventricolo. Le misure di pressione e velocità sono ottenute contemporaneamente mediante cateterismo cardiaco nei quattro rami della connessione (RPA, LPA, IVC, SVC) e mediate su 20 cicli cardiaci. Le aree dei 4 vasi sono state ottenute tramite angiografia.

Le EL (Energy Losses) sono calcolate a partire dall'implementazione in Matlab dell'equazione di equilibrio di energia (3.1) tra ingressi e uscite della connessione:

$$EL = \sum_i Q_i \left(P_i + \frac{1}{2} \rho v_i^2 \right) - \sum_o Q_o \left(P_o + \frac{1}{2} \rho v_o^2 \right) \quad (3.1)$$

Dove:

- ρ è la densità del sangue;
- Q è il flusso volumetrico calcolato come il prodotto tra velocità e area trasversale del lume del vaso. Le aree degli inlet sono state assunte circolari mentre quelle degli outlet di forma ellittica;
- v è la velocità in una determinata sezione di inlet o outlet;
- P la pressione in una determinata sezione di inlet o outlet;
- i e o gli indici che fanno riferimento alle sezioni di inlet (IVC e SVC) e outlet (RPA e LPA).

L'efficienza energetica è stata valutata nei 9 pazienti come EL/inlet Energy (dove l'inlet Energy è la parte di energia in ingresso) ed è stata correlata ad altri parametri di funzionalità ventricolare. È stato dimostrato che i pazienti con livelli di perdite energetiche maggiori sono quelli con una configurazione strutturale del circuito Fontan inefficiente (presenza di una stenosi nella LPA).

Tale primo metodo per la quantificazione delle EL in vivo ha lo svantaggio di richiedere delle misure di pressione ottenibili solo tramite cateterismo e quindi di avere la necessità di misurazioni invasive e non sempre realizzabili a causa dello stato di salute del paziente.

In alternativa, le EL possono essere calcolate mediante la risoluzione del termine di dissipazione viscosa dell'equazione di Navier-Stokes (3.2) in regime di flusso laminare [11]

:

$$\Phi_{VD} = \frac{1}{2} \mu \sum_i \sum_j \left[\left(\frac{\partial v}{\partial x_i} + \frac{\partial v}{\partial x_j} \right) - \frac{2}{3} (\Delta \cdot v) \delta_{ij} \right]^2 \quad (3.2)$$

Dove:

- Φ_{VD} è la dissipazione viscosa per unità di volume;
- μ è la viscosità dinamica;
- $\delta_{ij}=1$ quando $i=j$ e $\delta_{ij}=0$ quando $i \neq j$;
- i e j sono le direzioni principali ortogonali (x,y,z).

Questo approccio non necessita delle misure di pressione nei vasi e vengono solo richieste, come dato in ingresso, le velocità del flusso di sangue all'interno della connessione ottenibili in modo non invasivo in vivo dall'imaging 4D flow.

La dissipazione viscosa totale viene calcolata, tramite integrazione della dissipazione viscosa per unità di volume su un volume di riferimento:

$$\int \Phi_{VD} dV = \sum_{i=1}^{N.voxels} \Phi_{VD} V_i \quad (3.3)$$

Dove:

- Φ_{VD} è la dissipazione viscosa per unità di volume;
- V_i è il volume di un voxel dell'immagine.

L'obiettivo dello studio di Cibis et al. [11] è quello di investigare l'influenza della risoluzione spaziale e del rumore nel dato 4D flow sul calcolo della dissipazione viscosa dal termine di Navier Stokes (3.3). Vengono confrontati i valori di dissipazione viscosa ottenuti da: 1) velocità ottenute da 6 simulazioni paziente-specifiche ad alta risoluzione (0.1 mm), 2) velocità da CFD sotto campionate a vari livelli di risoluzione spaziale isotropa (0.5 mm, 1 mm, fino a 2 mm, risoluzione vicina a quella delle immagini 4D flow), 3) velocità da CFD sotto campionate con aggiunta di rumore 4) velocità in vivo da 4D flow MRI sui sei pazienti Fontan.

I risultati ottenuti dimostrano che una maggiore risoluzione spaziale del dato di input genera una sottostima nel calcolo della dissipazione viscosa mentre un'aggiunta di rumore al dato sotto campionato permette di avere una stima di dissipazione maggiore ma con valori minori di quelli ottenuti dal dato 4D flow (Figura 19).

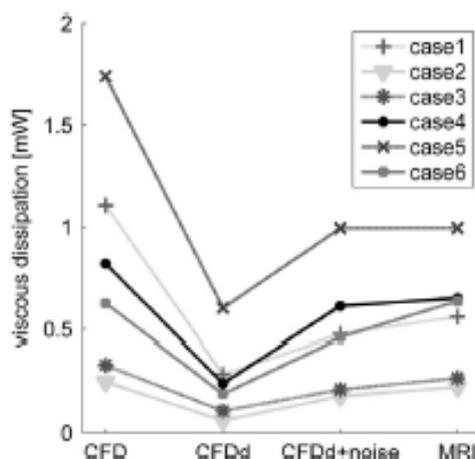


Figura 19: Grafico dei valori di dissipazione viscosa [mW] ottenuti, per i 6 pazienti (diverse linee spezzate), rispettivamente usando velocità da CFD, velocità da CFD sotto campionate senza rumore (CFDd), sotto campionate con rumore (CFDd+noise) e misure da 4D flow (MRI) [11]

Nonostante la sottostima della dissipazione viscosa dovuta alla risoluzione spaziale, il confronto tra i dati di CFD e quelli di 4D flow mostrano come la dissipazione viscosa relativa tra i pazienti rimanga la stessa (Figura 20). Hanno quindi concluso che l'uso della 4D flow

per il calcolo delle dissipazioni viscosse a partire da dati di velocità a bassa risoluzione può essere considerato valido in studi comparativi in cui si considerano immagini con uguale risoluzione [11].

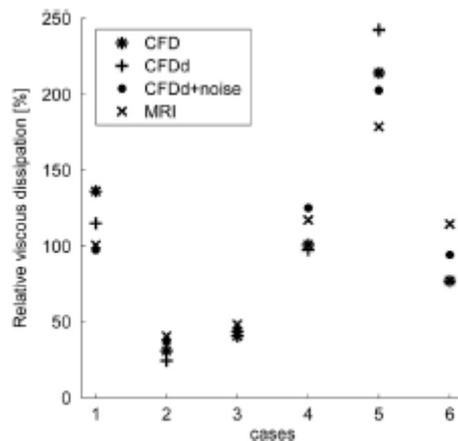


Figura 20: dissipazione viscosa relativa per soggetto [%] calcolata utilizzando velocità da CFD, da CFD sotto campionate senza rumore (CFDd) e con rumore (CFDd-noise) e da misure con PC-MRI (MRI) [11]

3.3.2 Metodi per l'estrazione dell'informazione di pressione

La pressione sanguigna è un parametro fisiologico fondamentale per il monitoraggio e la diagnosi clinica in ambito cardiovascolare in quanto costituisce un marker per certe patologie come la stenosi valvolare aortica e la coartazione aortica [27]. Le misure di pressione sanguigna sono effettuate in modo non invasivo e più comune tramite lo sfigmomanometro che dà una stima generalizzata della pressione assoluta sistolica e diastolica a livello dell'arteria brachiale (sistema circolatorio periferico). Per la diagnosi in casi patologici dei gradienti di pressione, ove le condizioni del paziente lo permettano, viene introdotto un catetere (procedura chiamata cateterismo) all'interno del sistema cardiovascolare (per lo più dalla vena brachiale o dalla femorale) per avere misure puntali di pressione nei vari distretti e zone del sistema cardiocircolatorio risolte nel tempo attraverso le fasi del ciclo cardiaco. Tale procedura è fortemente invasiva e può portare ad affetti collaterali e rischi associati all'esposizione alle radiazioni della guida del catetere [27]. Molti studi si sono concentrati sulla misura di cadute di pressione a cavallo di stenosi o in caso di coartazione dell'aorta, in vivo e su phantom [28] [29] [27]. Nello studio di Bock. et al. [27] le cadute di pressione a cavallo di un phantom stenotico sono stimate usando l'equazione semplificata di Bernoulli (3.4) come metodo standard, usato anche nella pratica clinica.

$$\Delta p = 4v_{max}^2 \quad (3.4)$$

Dove:

- Δp è il gradiente di pressione di interesse tra due punti a cavallo della stenosi;
- v_{max} è la massima velocità nel punto di massimo restringimento della stenosi derivata da misure di Ecodoppler.

Il limite principale di tale metodo consiste nel fatto che le misure di v_{max} ottenute sono fortemente operatore-dipendente (orientamento dato alla sonda durante l'acquisizione) e soggette ad errori propri della tecnica di ecocardiografia [27]. Inoltre tale misura non tiene conto delle condizioni al contorno tipiche del tratto su cui si vuole calcolare la caduta di pressione e non permette di avere un'informazione sulla variazione spaziale e temporale di pressione intorno alla stenosi.

In parallelo, sempre nel modello in vitro, viene utilizzata l'equazione di Bernoulli modificata (3.5):

$$\Delta p = \frac{1}{2}\rho(v_2^2 - v_1^2) \quad (3.5)$$

Dove:

- v_2 e v_1 sono le velocità nel massimo punto di restringimento nella stenosi e nel punto più prossimale ad essa.

La necessità di ottenere misure accurate dei gradienti di pressione e mappe delle pressioni relative in determinati distretti circolatori, ha fatto emergere la tecnica di PC-MRI e il dato di velocità (3D nello spazio e time resolved, codificato nelle tre direzioni principali) ottenuto da quest' ultima in modo non invasivo, come un buon punto di partenza per il calcolo e la valutazione delle pressioni. Numerosi sono gli studi [30] [27] [31] [32] [29] [33] [27] [28] riportati in letteratura che, a partire da un dato di velocità di PC-MRI, cercano di individuare metodi numerici per risalire al dato di pressione nella stessa area anatomica dell'acquisizione e che, una volta ottenuto tale dato, lo confrontano con il "gold standard" a livello clinico dato dalle misure da cateterismo e/o da ecocardiografia.

Il processo di stima delle pressioni si basa sui principi di conservazione della massa e dell'energia della meccanica dei continui [31]. Per calcolare la distribuzione delle pressioni in un volume di interesse caratterizzato da un campo di velocità v di un fluido incomprimibile, ci aspettiamo che il campo v soddisfi la condizione $\nabla \cdot v = 0$ (divergence-free

condition) che viene accoppiata all' equazione di Navier-Stokes (3.6) in cui il campo vettoriale di velocità 3D conosciuto è messo in relazione al campo vettoriale 3D dei gradienti, per un fluido incomprimibile e viscoso.

$$-\nabla p = \rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v - g \right) - \mu \nabla^2 v \quad (3.6)$$

Dove:

- p è la pressione, v la velocità;
- μ è la viscosità dinamica del fluido;
- ρ è la densità del fluido;
- g è la forza gravitazionale.

Da sinistra a destra, a secondo membro dell'equazione, troviamo: il termine di inerzia transiente, quello di inerzia convettiva, la forza gravitazionale e il termine di resistenza viscosa.

Prendendo la divergenza dell'equazione (3.6), otteniamo la Pressure Poisson Equation (PPE) (3.7) la cui integrazione permette di risalire alle pressioni.

$$\nabla^2 p = \nabla \cdot b \quad (3.7)$$

Dove:

- $\nabla^2 p$ è la divergenza della p ;
- b è il gradiente di pressione ottenuto dalla somma dai termini a secondo membro della (3.6), omettendo il termine di forza gravitazionale trascurabile poiché i modellini phantom sono orizzontali rettilinei e i pazienti all'interno dello scanner sono sdraiati.

Una volta ottenuto il campo dei gradienti di pressione dalla (3.6), ci sono vari metodi numerici (sia basati sulla teoria delle differenze finite [30] [11] [33] che degli elementi finiti [31][32]) che permettono di ricavare il campo di pressione a partire dal gradiente. In uno studio del gruppo di Ebberts et al. [32] viene implementato un risolutore multigriglia per l'integrazione della Pressure Poisson Equation (PPE) che necessita della definizione di condizioni al contorno sul gradiente che sono spesso difficili da determinare, mentre in un altro studio [31] viene sviluppato un approccio agli elementi finiti per la risoluzione della PPE che ha il vantaggio di non richiedere la definizione di condizioni al bordo e di essere basato su sorgenti volumetriche e non su flussi superficiali.

Il metodo numerico implementato da Tyszka et al. [30] invece, risolve, per il calcolo del gradiente, l'equazione (3.6) in tutti i punti all'interno del volume dell'immagine. Tutte le derivate delle velocità sono calcolate utilizzando uno schema alle differenze finite centrato. Al dato di gradiente di pressione ottenuto è applicato un filtro mediano usando un kernel 3x3x3 per ridurre il rumore in corrispondenza delle zone del volume a risoluzione spaziale estesa (in caso di bassa risoluzione dell'immagine). Una volta ricavato il gradiente di pressione da Navier-Stokes in ogni voxel del volume, il campo di pressione relativo è calcolato in ogni punto dello spazio, per ogni time frame, indipendentemente. In primis viene effettuata una stima della mappa di pressione iniziale, a partire da un voxel di riferimento posto a $p=0$. Viene utilizzato un algoritmo di flood-filling, a partire dal voxel di riferimento, fino ad esaurimento di tutto il volume dell'immagine. In particolare vengono calcolate le p nei 6 voxel vicini nelle 3 direzioni principali come somma della pressione del voxel centrale e del gradiente di pressione del voxel vicino in esame nella direzione in cui si trova il vicino rispetto al centrale. L'affinamento della mappa di pressione iniziale, per ogni frame, viene effettuata tramite un metodo iterativo (3.8) in cui, per ogni voxel del volume di interesse, viene calcolata la differenza di pressione locale rispetto ai sei voxel vicini lungo le tre direzioni principali. La pressione nel voxel di interesse è quindi ottenuta come la somma pesata della pressione attuale in quel punto e la media delle sei possibili pressioni calcolate nei 6 voxel vicini.

$$p^{k+1} = p^k + \frac{1}{6}\alpha \left(\sum_i (p_i^k + \nabla p_i \cdot \Delta r_i) \right) \quad (3.8)$$

Dove:

- p^k è la pressione alla k-esima iterazione;
- i indica uno dei sei voxel vicini a quello di interesse nelle tre direzioni principali;
- ∇p_i è il gradiente di pressione nell'i-esimo voxel vicino;
- Δr_i è vettore spostamento tra il voxel di interesse e l'i-esimo voxel vicino;
- α è il peso attribuito alla sommatoria delle pressioni calcolate nei sei voxel vicini, $\alpha=0.5$ [30].

Le iterazioni sono effettuate fin quando si arriva a convergenza, ovvero quando si ottiene una variazione di pressione media nel volume, tra due iterazioni successive, minore dello 0.1%.

Tale metodo si è rivelato consistente nel calcolo delle mappe di pressione a partire da misure di 4D flow su un phantom orizzontale rettilineo compliant sottoposto a flusso pulsatile. Da un confronto tra le differenze di pressione ottenute da immagini 4D flow attraverso il metodo spiegato in precedenza e da misure con due trasduttori di pressione posti in due punti al centro del tubo (Figura 21), si evince che le due misure sono strettamente correlate. Infine viene evidenziata la possibilità di effettuare il calcolo della mappe di pressione in vivo nel distretto aortico [30].

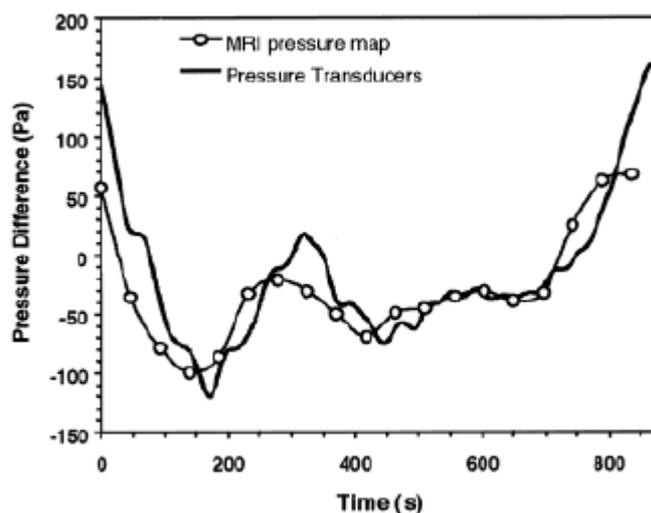


Figura 21: Confronto tra le onde di differenza di pressione tra due punti del phantom ottenute tramite la misura con i trasduttori di pressione (linea continua) e tramite il calcolo col metodo di Tyszka et al a partire dal dato 4D flow (linea con cerchi pieni) [30]

3.4 Conclusioni e obiettivo del lavoro

Gli approcci utilizzati in letteratura per la valutazione fluidodinamica in pazienti con circuito Fontan hanno permesso di procedere in due direzioni: in primo luogo con l'obiettivo di ottimizzare la geometria compiendo studi predittivi (CFD). La ricerca in tale senso sta cercando di ottimizzare le simulazioni per renderle paziente-specifiche e di ridurre le tempistiche per renderle compatibili a quelle della diagnosi clinica.

Parallelamente la tecnica della 4D flow PC-MRI e l'informazione di velocità in vivo da essa ricavata, si è dimostrata un valido mezzo per l'estrazione di parametri utili (come caratteristiche geometriche, flussi, dissipazione viscosa nella connessione) per la valutazione della fluidodinamica compromessa nei pazienti Fontan come per un ampio spettro di patologie cardiovascolari (bicuspidia aortica, anomalie del ventricolo).

La PC-MRI, tuttavia, risente tuttora di una ridotta applicabilità in ambito clinico, dovuta a due principali motivazioni:

1. La complessa elaborazione dei dati necessaria per l'estrazione delle variabili di interesse, basata sull'estrazione dal volume tridimensionale della velocità in piani di interesse tramite EnSight (CEI, Apex, NC, USA) ed analisi tramite Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, United States);
2. La mancanza di range di normalità validati, causata dall' assenza di un protocollo clinico di estrazione univocamente riconosciuto e di studi su popolazioni sufficientemente ampie. Nonostante tali mancanze, la ricerca medico-ingegneristica ha lo scopo di mostrare come certi parametri possano differire tra soggetti con emodinamica ottimale e subottimale.

Da qui sorge la necessità di un metodo di analisi delle immagini che permetta di fornire al clinico dei risultati completi e onnicomprensivi per la diagnosi e il monitoraggio del paziente e per l'individuazione di eventuali anomalie e complicanze tipiche di questa patologia in una fase post-operatoria.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è quindi quello di sviluppare una piattaforma (tool) implementata in Matlab in grado di eseguire l'analisi geometrica e fluidodinamica della TCPC a partire da dati di 4D-flow MRI e che sia inoltre real-time e di semplice utilizzo (user-friendly).

La disponibilità di un tool dedicato, in grado di elaborare immagini di PC-MRI ed estrarre da esse informazioni sulla fluidodinamica del sangue, si porrebbe come un ponte tra la ricerca scientifica e l'applicazione clinica, fornendo un valido mezzo per l'agevolazione della diagnosi di un eventuale stato patologico.

4. Materiali e Metodi

Nel seguente capitolo viene descritto il tool sviluppato per l'analisi geometrica e fluidodinamica della TCPC. In una prima parte vengono spiegate le funzionalità dei quattro moduli che lo compongono, percorrendo la struttura dell'interfaccia grafica appositamente realizzata; in una seconda parte ci si sofferma sugli algoritmi implementati con particolare enfasi sulle varie fasi di validazione del metodo per l'ottenimento della mappa di pressione.

4.1 Introduzione

Nei capitoli precedenti è stata descritta la 4D-flow MRI ed il suo impiego attuale in ambito di ricerca: sono state evidenziate le peculiarità ed i vantaggi che la caratterizzano e le problematiche che ad oggi costituiscono il limite nell'impiego di tale tecnica in ambito clinico. L'obiettivo della nostra tesi nasce dall'esigenza di sviluppare un tool "user-friendly" in grado di elaborare immagini di PC-MRI e quindi agevolare la diagnosi di un eventuale stato patologico in pazienti affetti da malattia univentricolare e che hanno subito l'operazione di Fontan (paragrafo 1.3). Il diagramma di flusso in Figura 22 riassume sinteticamente le operazioni che possono essere svolte per mezzo della piattaforma sviluppata.

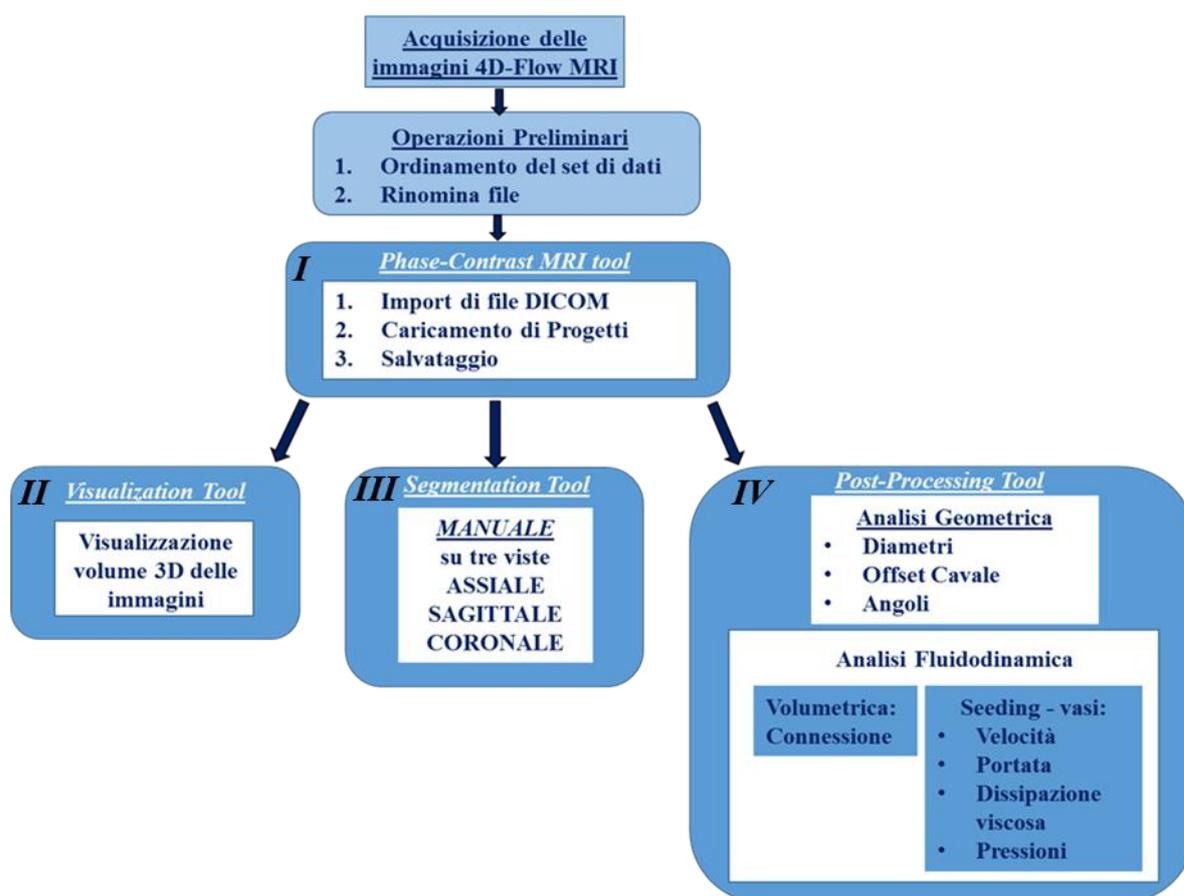


Figura 22: Diagramma di flusso delle funzionalità implementate all'interno del tool sviluppato – piattaforma con quattro moduli: import file DICOM o progetti salvati, visualizzazione del volume cardiaco, segmentazione manuale del dataset e analisi delle immagini.

In una prima fase è possibile eseguire il caricamento di nuove immagini o di un progetto precedentemente salvato da cui viene estratta automaticamente l'informazione di velocità

dell'intero volume delle immagini di 4D flow (modulo iniziale *Phase-Contrast MRI tool*); a questo punto l'utente può decidere di visualizzare il volume 3D delle immagini (*Visualization tool*) o di segmentare la regione d'interesse sulla quale verrà poi eseguita l'analisi (*Segmentation tool*). Le tipologie di analisi che possono essere eseguite nel modulo di *Post Processing* sono: la valutazione geometrica della connessione cavo-polmonare (TCPC) e la valutazione fluidodinamica all'intero della connessione e sui rami (tutte contenute nel modulo di *Post Processing*). Quest'ultima operazione di analisi sui rami può essere realizzata tramite la scelta, compiuta dall'utente tramite cursore, di un punto (seed) all'interno del vaso di interesse e della stima dei parametri d'interesse tramite algoritmi appositamente implementati. Per rendere l'utilizzo del software più semplice e intuitivo è stata sviluppata un'interfaccia grafica utilizzando l'ambiente Matlab dedicato allo sviluppo di GUI (Graphic User Interface). Nei prossimi paragrafi verranno descritti nello specifico le funzionalità del tool sviluppato.

4.2 L'interfaccia utente e i 4 moduli del tool

Il tool progettato è articolato in quattro moduli: uno iniziale che consente all'utilizzatore di accedere al programma e tre successivi moduli che permettono di interagire con le immagini e quindi col dato di PC-MRI.

4.2.1 Phase-Contrast MRI tool (I)

L'interfaccia iniziale '*Phase Contrast MRI tool*' avvia il programma. In particolare permette all'utente di caricare progetti già esistenti (*Load Project*) o nuove immagini (*New Project*) (Figura 23).

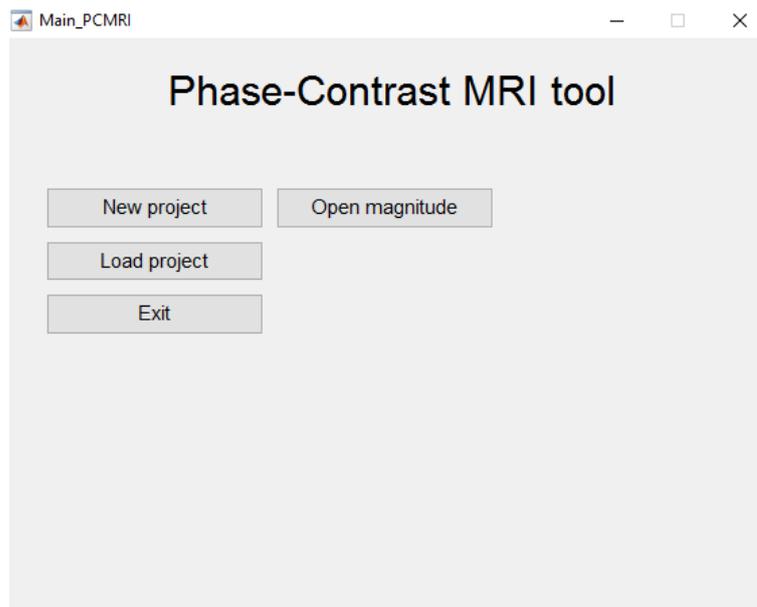


Figura 23: modulo 'Phase-Contrast MRI tool'

Per aprire correttamente un set di immagini DICOM occorre selezionare il dataset da importare, in particolare la prima immagine, impostare il numero di frame e slice del set di dati ed inserire i valori di VENC utilizzati nell'acquisizione (Figura 24).

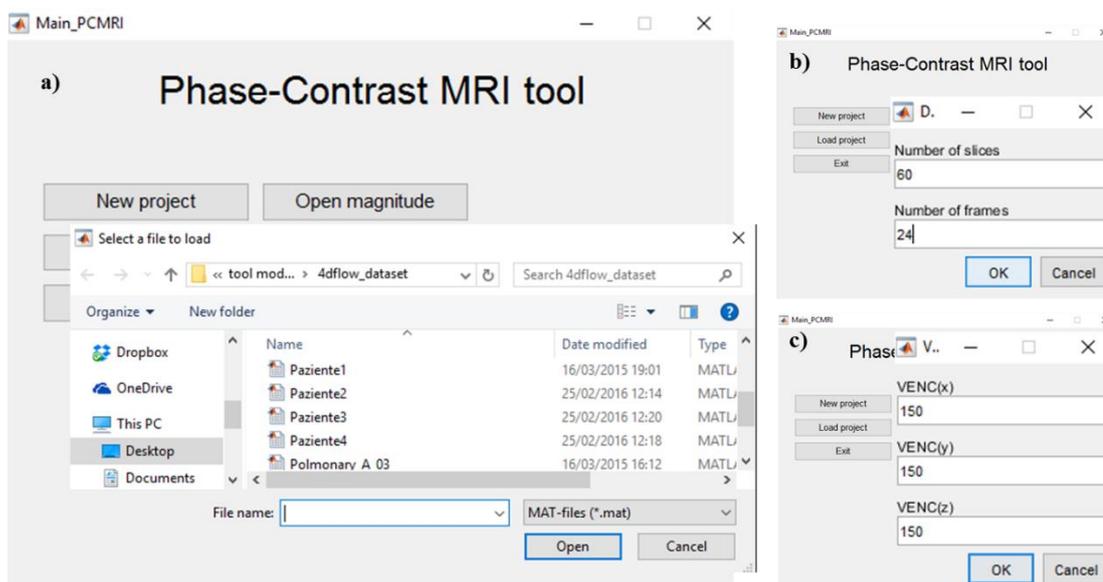


Figura 24: import delle immagini – a) selezione del dataset; b) inserimento del numero di slice e frame; c) inserimento dei valori di VENC

Terminato il caricamento, il tool mostra alcune informazioni utili riguardanti il paziente e le immagini, permette di salvare il file con estensione .mat ('Save Project') e di accedere agli altri moduli (Figura 25).

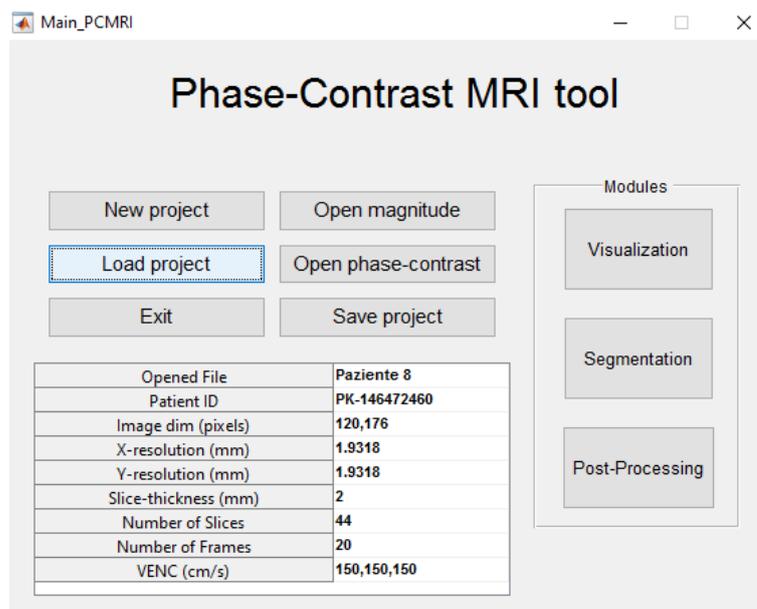


Figura 25: modulo 'Phase-Contrast MRI tool' dopo il caricamento del dataset

Qui di seguito verranno descritti i passi per acquisire un nuovo paziente e creare un nuovo progetto

4.2.1.1 Import delle immagini DICOM

Il tool consente di caricare sia progetti precedentemente salvati sia nuovi set di dati. In quest'ultimo caso, per alcuni pazienti, occorre ordinare e rinominare i file ricevuti tramite una funzione automatica appositamente sviluppata per rendere i dati PC-MRI compatibili con l'input richiesto dal tool; si procede poi con l'import delle immagini selezionando semplicemente la prima immagine dalle cartelle del set di dati: prima quelle di magnitudine (*“open magnitude”*), e poi quelle di deltafase (*“open Phase-Contrast”*)

4.2.1.2 Elaborazione del dato acquisito

Il volume toracico del paziente è suddiviso in un numero definito di piani contigui (slice) ognuno dei quali corrisponde ad un'immagine nel set di dati. Per ogni slice le informazioni di delta fase sono state codificate lungo tre direzioni ortogonali, in particolare due direzioni nel piano tomografico (x, y) ed una perpendicolare ad esso (z). Tale procedura viene ripetuta per l'intero ciclo cardiaco, il quale a sua volta è stato suddiviso. Ogni set di dati contiene quindi un numero di immagine pari a:

$$3 \cdot slice \cdot frame + 1 \cdot slice \cdot frame \quad (4.1)$$

Per poter determinare la posizione dello spazio di ogni voxel appartenente al volume (X, Y, Z), si consideri:

- L'origine del sistema di riferimento locale $P_0(x_0, y_0, z_0)$;
- I versori di tale sistema di riferimento $\mathbf{v}(v_x, v_y, v_z)$;
- Un punto generico appartenente al volume $\mathbf{P}(x, y, z)$.

Nel sistema di riferimento locale le coordinate di \mathbf{P} possono essere espresse come proiezione di \mathbf{P} sui tre assi del volume:

$$P = \begin{bmatrix} P_x \\ P_y \\ P_z \end{bmatrix} = \mathbf{P} \cdot \begin{bmatrix} \mathbf{v}_x \\ \mathbf{v}_y \\ \mathbf{v}_z \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

Nel sistema di riferimento globale $P_0, v_x, v_y,$ e v_z saranno a loro volta caratterizzati da componenti riferite all'origine del sistema globale: $P_0(x_0, y_0, z_0), v_x(v_{xx}, v_{xy}, v_{xz}), v_y(v_{yx}, v_{yy}, v_{yz})$ e $v_z(v_{zx}, v_{zy}, v_{zz})$. Le coordinate del generico punto \mathbf{P} del volume nel sistema di riferimento globale possono quindi essere ottenute come:

$$P_{globale} = P_0 + P_{locale} \quad (4.3)$$

Quindi:

$$P = \begin{bmatrix} P_{globale,x} \\ P_{globale,y} \\ P_{globale,z} \end{bmatrix} = \mathbf{P} \cdot \begin{bmatrix} x_0 + P_x v_{xx} + P_y v_{yx} + P_z v_{zx} \\ y_0 + P_x v_{xy} + P_y v_{yy} + P_z v_{zy} \\ z_0 + P_x v_{xz} + P_y v_{yz} + P_z v_{zz} \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

Negli header dei file DICOM (nei campi 'ImagePositionPatient' e 'ImageOrientationPatient') sono contenute le coordinate di P_0 e le componenti dei versori. Attraverso queste informazioni e tramite la (4.4) è possibile ricavare la posizione dei voxel (volume corporeo rappresentato da un pixel nell'immagine bidimensionale) acquisiti nello spazio. Per la ricostruzione di tale volume è inoltre fondamentale ricordare che le informazioni sulla posizione dell'origine sono espresse in [mm]: è quindi necessario convertire le coordinate da voxel in [mm]. Per effettuare questa conversione è necessario conoscere le dimensioni di ciascun voxel (h_x, h_y, h_z), informazioni contenute all'interno delle variabili 'PixelSpacing' (h_x = dimensione delle righe della slice, h_y = dimensione delle colonne della slice) e 'SliceThickness' (h_z = spessore della slice) (Figura 26).

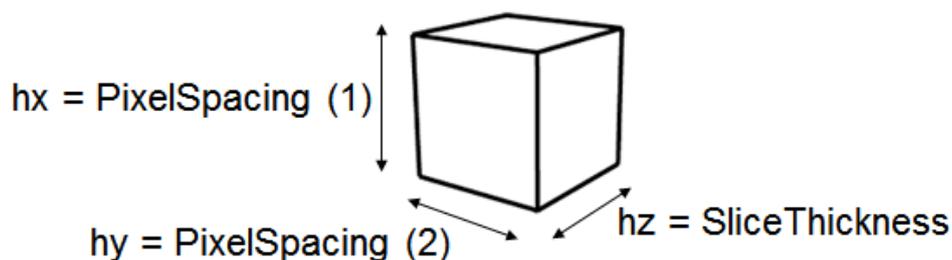


Figura 26: dimensioni dei voxel del volume acquisito; 'hx' e 'hy' sono rispettivamente le dimensioni di una riga e una colonna della slice, 'hz' è lo spessore di una slice

4.2.1.3 Estrazione del dato di velocità dalle immagini

Le immagini di delta fase ($\Delta\phi$) ottenute, come già precisato nel Capitolo 2, sono codificate in scala di grigi con l'intensità del segnale proporzionale alla velocità dell'oggetto preso in esame: tessuti stazionari risultano grigi, in movimento con velocità dirette nella direzione di propagazione del gradiente appaiono più chiari mentre tessuti con velocità con verso opposto appaiono più scuri. Per ricavare il valore di velocità è quindi necessario trovare la corrispondenza tra scala di grigi e valori di $\Delta\phi$; in questo modo è poi possibile convertire il valore puntuale di intensità di grigio in un valore puntuale di $\Delta\phi$ e ricavare tramite la (2.11) la velocità.

In un'immagine in scala di grigi, l'intensità di grigio (I) del pixel è legata al numero di bit allocati ($BitsStored$) per la codifica dell'informazione, in particolare:

$$I \in [0, 2^{BitsStored} - 1] \text{ e } \Delta\phi \in [-\pi, \pi].$$

Sussistono dunque le seguenti relazioni tra intensità di grigio I e valore di sfasamento $\Delta\phi$:

$$2^{BitsStored} - 1 \rightarrow \pi$$

$$2^{BitsStored-1} - 1 \rightarrow 0$$

$$0 \rightarrow -\pi$$

È possibile quindi trovare la corrispondenza tra i valori delta fase e la scala di grigi utilizzata, informazione che combinata alla (2.11) permette di ricavare il valore di velocità in ogni pixel:

$$v = \frac{I - (2^{BitsStored-1} - 1)}{(2^{BitsStored} - 1) - (2^{BitsStored-1} - 1)} \cdot VENC \quad (4.5)$$

con $VENC$, dato di velocity-encoding impostato e fornito dal medico radiologo e $BitsStored$ l'informazione sul numero di bit allocati per la codifica, contenuta in 'infodicom'.

Applicando la (4.5) vengono ricavate le tre componenti della velocità per ogni pixel del volume ed il modulo di velocità sfruttando la (2.11).

4.2.2 Modulo di visualizzazione (II)

Il modulo di visualizzazione ('*Visualization*') mostra a video l'intero volume cardiaco suddiviso nei tre piani principali (assiale, sagittale e coronale). Sulla destra sono posti alcuni pulsanti che permettono di navigare tra i diversi piani e tra i frame; al fianco di ciascuno di essi una casella di testo ne riporta il numero di quello visualizzato. È possibile inoltre visualizzare sia le immagini di *magnitude* sia quelle di delta fase ('*Magnitude|Velocity*') e la ROI nel caso in cui fosse stata già realizzata ('*Show|Hide a 3D ROI*') (Figura 27).

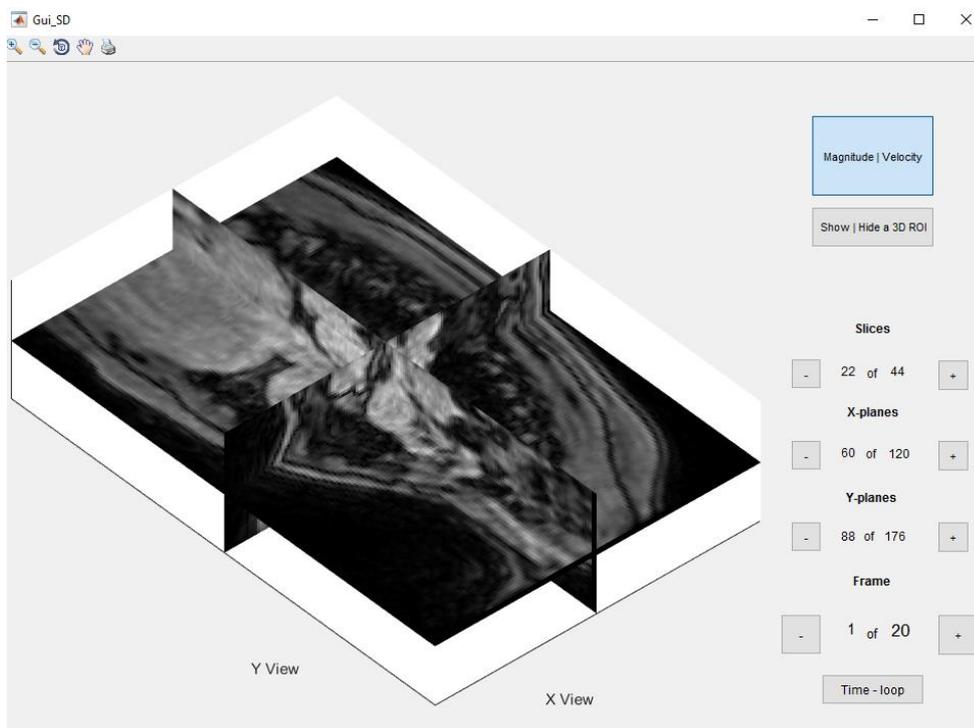


Figura 27: modulo di visualizzazione

4.2.3 Modulo di segmentazione (III)

Poiché le immagini acquisite da RM sono rappresentative dell'intero volume cardiaco del paziente, è necessario delimitare la zona su cui si vuole svolgere l'analisi. Tale zona viene definita regione di interesse (ROI). L'operazione tramite cui si ottiene la ROI è definita *segmentazione* e permette di costruire una maschera binaria delle stesse dimensioni dell'immagine o del volume acquisito: in particolare ad ogni suo voxel viene associato un valore unitario se appartenente alla zona d'interesse, nullo in caso contrario

$$Voxel_{value} = \begin{cases} 1 & \epsilon ROI \\ 0 & altrimenti \end{cases} \quad (4.6)$$

Ottenuta la maschera essa viene applicata al volume in modo da estrarre dalle immagini le informazioni di velocità contenute nella sola regione su cui si vuole svolgere l'analisi.

A tale scopo è stato implementato nel tool un modulo per la segmentazione (Figura 28).



Figura 28: modulo di segmentazione

I pannelli in alto a destra, 'Axial View' 'Sagittal View' e 'Coronal View', mostrano il dataset nelle tre viste principali. Ad ognuno sono associati appositi pulsanti che permettono di scorrere il volume cardiaco secondo il piano d'interesse; su ogni immagine sono presenti linee tratteggiate rappresentanti il livello delle altre viste. Sulla destra sono presenti due pulsanti che permettono di navigare tra i frame e consentono di passare dalle immagini di magnitude a quella di deltafase. Infine, in basso, sono presenti due pannelli: 'Segmentation Tool' permette, mediante menù a tendina, di decidere in quale vista effettuare la

segmentazione (*'Manual Segmentation'*) e la correzione manuale della ROI aggiungendo (*'Add Pixel'*) o rimuovendo (*'Remove Pixel'*); mentre il pannello *'ROI'* mette a disposizione dell'utente alcune utili funzioni, utilizzabili dopo la segmentazione:

- *'Save ROI'* permette il salvataggio della ROI;
- *'Load ROI'* ne permette il caricamento;
- *'Show ROI'* visualizza il contorno della ROI sull'immagine;
- *'Generate Mesh'* consente di visualizzare la segmentazione 3D effettuata, come mostrato in Figura 29.



Figura 29: output del comando 'Generate Mesh'

Come si può vedere, l'interfaccia realizzata è stata progettata in modo tale che sia più dinamica possibile poiché, come è già stato sottolineato nei capitoli precedenti, i pazienti affetti da patologie uni-ventricolari presentano una grande variabilità nella geometria della circolazione ricostruita e, inoltre, non esiste un protocollo standard di acquisizione delle immagini di 4D flow PC-MRI. La dinamicità del tool consiste nelle seguenti caratteristiche:

- La possibilità per l'utente di segmentare le immagini nelle tre viste (assiale, sagittale e coronale) in modo da riuscire a discriminare in maniera più semplice la parte anatomica d'interesse;
- La visualizzazione della proiezione della ROI creata in una vista nelle altre due in modo da avere un riferimento sulla posizione anatomica in cui si sta segmentando all'interno del volume;
- La possibilità di costruire le ROI sia sul dato di magnitude che su quello di delta fase dato che risulta spesso difficile identificare la ROI solo dall'osservazione dei flussi nelle immagini di delta fase a causa della bassa pulsatilità e della bassa velocità del flusso nella TCPC.

Le difficoltà riscontrate nella segmentazione legate all'anatomia della zona d'interesse, TCPC con condotto extra-cardiaco, fortemente paziente specifica, ci hanno portato a scegliere come modalità di segmentazione quella manuale.

Il metodo manuale è basato sulla funzione *Matlab* 'roipoly'. Tale script permette all'utente di definire manualmente un set di punti, i quali successivamente vengono automaticamente interpolati linearmente a tratti in modo da ottenere un poligono che identifica il perimetro della ROI: i punti interni a tale perimetro apparteranno alla maschera ed avranno quindi valore unitario. Maggiore è il numero di punti definito dall'utente, migliore è la precisione con cui il volume viene segmentato (Figura 30).

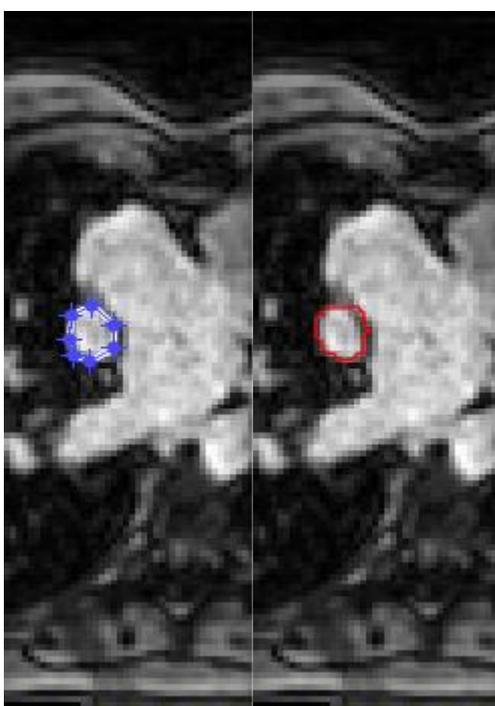


Figura 30: Esempio di segmentazione manuale nella vista assiale. A sinistra: set di punti interpolati linearmente a tratti; a destra: poligono finale che rappresenta la ROI ottenuta

4.2.4 Modulo di Post-processing (III)

Eseguita la segmentazione, è possibile accedere al post-processing del dataset. In particolare l'interfaccia divide tale analisi in due parti: una volta allo studio della geometria della connessione cavo-polmonare e una alla fluidodinamica. Quest'ultima parte a sua volta permette di eseguire una valutazione di tipo volumetrico nella connessione e un'analisi su piani agli ingressi (IVC e SVC) e alle uscite (RPA e LPA) della TCPC attraverso una modalità semiautomatica basata sulla scelta, compiuta dall'utente, di un punto all'interno

della ROI a partire dal quale viene estratto un piano di analisi (piano perpendicolare al ramo passante per quel punto). Per poter ricavare tale piano è indispensabile conoscere il versore normale ad esso; a tale scopo si è scelto di utilizzare l'asse del vaso o *centerline* (unione dei centroidi del vaso) ritenuta, con buona approssimazione, indicativa della direzione del flusso in ogni punto del vaso e quindi normale alla sezione d'interesse. Prima di svolgere la vera e propria analisi è necessario, quindi, eseguire alcune operazioni preliminari, in particolare è fondamentale effettuare il caricamento della ROI, calcolare la *centerline* di ogni vaso e successivamente estrarre la sezione d'interesse. Inizialmente tale modulo permette unicamente il caricamento della regione d'interesse tramite pulsante 'Load ROI' e, solo successivamente, consente di scegliere la tipologia di analisi da effettuare (Figura 31).

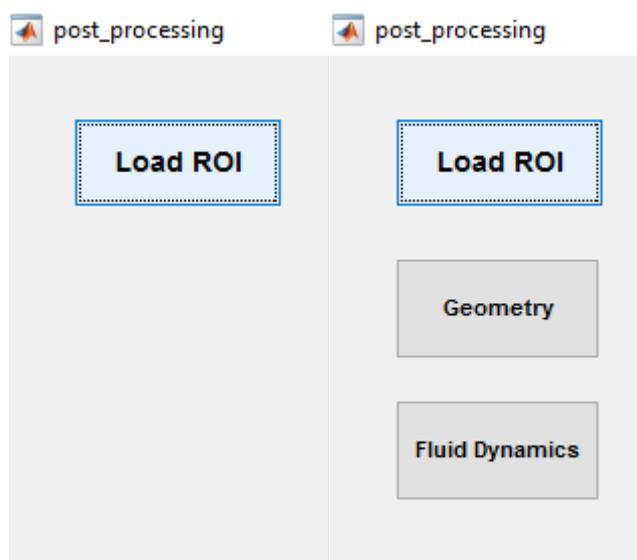


Figura 31: caricamento ROI e successiva scelta dell'analisi

Nel caso in cui l'utilizzatore scelga di eseguire la valutazione geometrica della TCPC, il pannello 'Geometric Analysis' appare e mostra a video alcuni valori d'interesse tra cui: diametro medio, massimo e minimo per ogni ramo, angoli della connessione e offset cavale. Consente inoltre all'utente di scegliere un punto d'interesse della *centerline* di un vaso in cui desidera stimare il diametro e automaticamente mostra i risultati in una tabella tenendo traccia di tutti i punti selezionati precedentemente (pulsante 'Diameter') (Figura 32).

Geometric Analysis

	D mean (mm)	D max (mm)	D min (mm)
RPA	15.8773	20.0222	13.0724
LPA	18.4935	21.9751	15.4488
IVC	15.2474	18.8957	13.2905
SVC	16.4935	22.0601	13.1057

Angle	Value
Angle RPA-IVC (°)	82.6889
Angle RPA-SVC (°)	91.9274
Angle LPA-IVC (°)	98.8528
Angle LPA-SVC (°)	108.9895
Angle IVC-SVC (°)	97.9960
Caval Offset (mm)	10.9545

Diameter	
1	15.3563
2	17.5710

Figura 32: Pannello valutazione geometrica della TCPC

Al contrario se si sceglie di eseguire la valutazione fluidodinamica, sono messe a disposizione diverse metodologie di analisi: una volumetrica sulla connessione (*'Connection'*) ed una eseguita su piani per le ramificazioni (*'Vessel'*) (Figura 33).

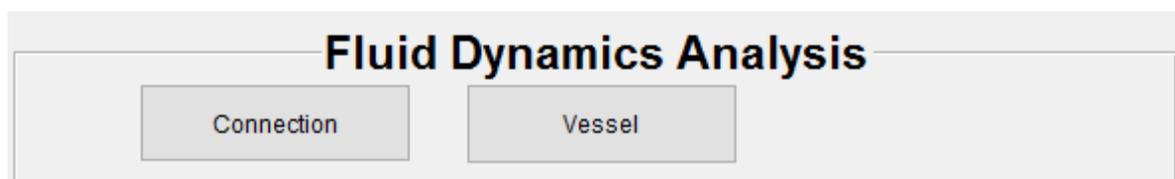


Figura 33: Valutazione fluidodinamica

Nel primo caso di analisi volumetrica l'utente seleziona un punto d'interesse nella connessione in cui viene valutata la dissipazione viscosa (paragrafo 4.5.4) e inserisce le dimensioni di un volumetto su cui eseguire l'analisi (Figura 34).

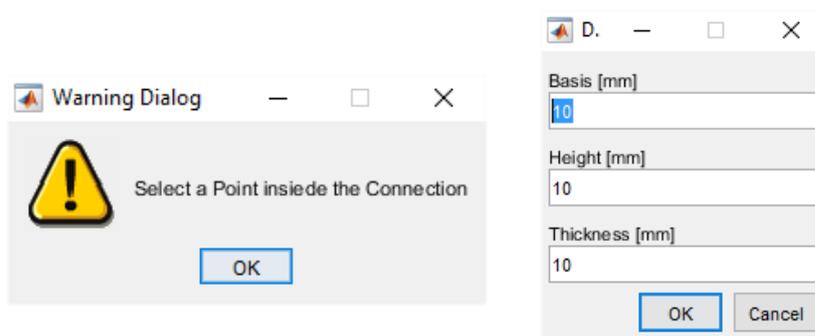


Figura 34: a destra selezione di un punto della connessione; a sinistra dimensioni del volumetto su cui effettuare l'analisi

In particolare si stima un valore di dissipazione viscosa mediato sulle dimensioni del volumetto durante il ciclo cardiaco, durante la diastole e durante la sistole. Inoltre viene mostrato l'andamento di tale parametro in relazione alle portate in uscita dalla connessione (Q_{RPA} e Q_{LPA}) e a quelle in ingresso ($Q_{IVC} + Q_{SVC}$) durante un ciclo cardiaco (Figura 35).

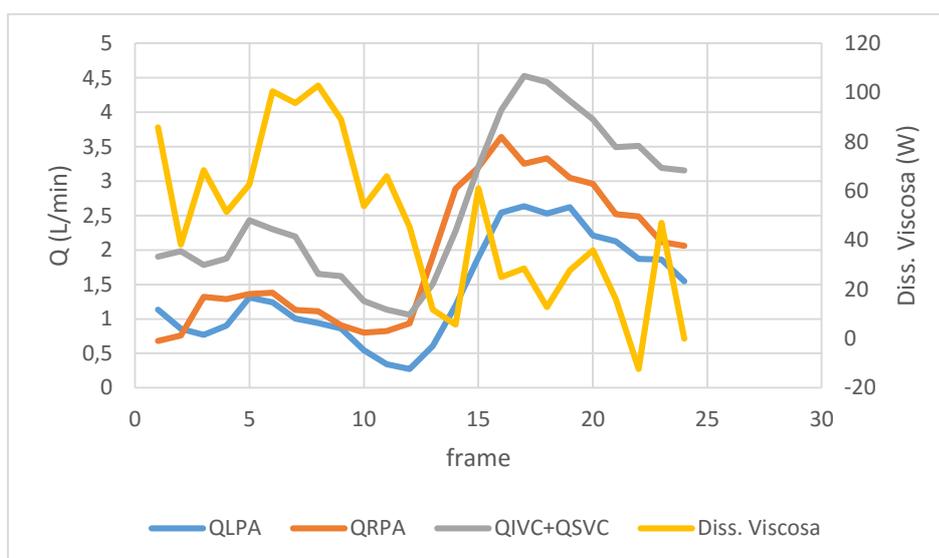


Figura 35: esempio di output per la dissipazione viscosa

Nel secondo caso di analisi di superficie, invece, il pannello 'Fluid Dynamics Analysis' mostra a video una tabella contenente i valori di velocità massima, velocità media e area della sezione del vaso considerata (Figura 36).

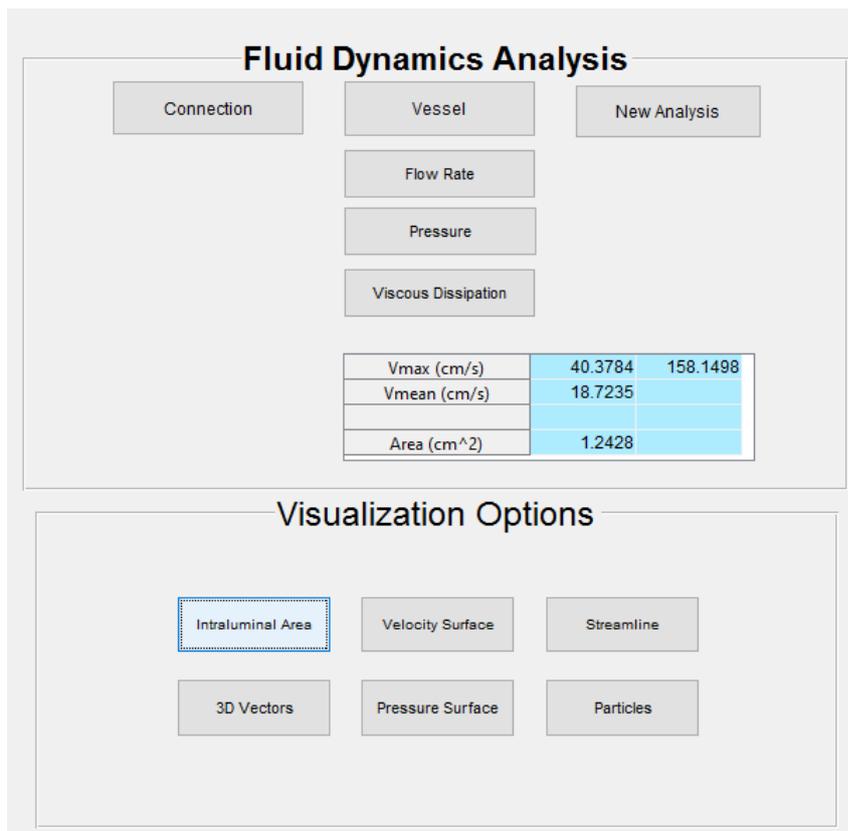


Figura 36: valutazione fluidodinamica su piani

Sono messe inoltre a disposizione dell'utente diverse opzioni tramite i seguenti pulsanti:

- 'Flow Rate' visualizza l'andamento del flusso sanguigno nel tempo (Figura 37);

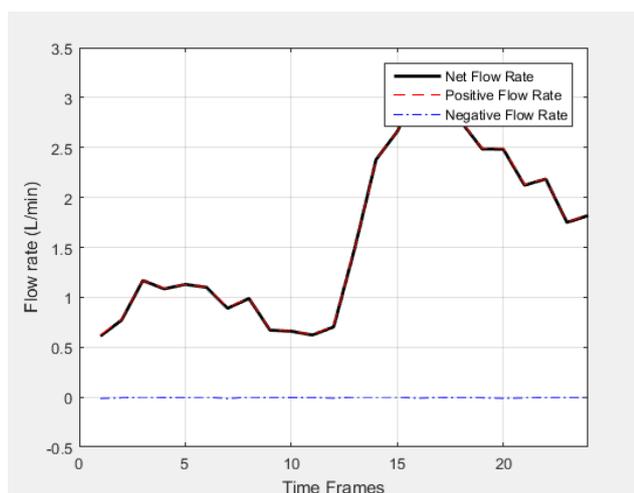


Figura 37: Esempio di output di portata: in rosso la portata netta che attraversa il piano, in blu la portata anterograda e verde la portata retrograda

- ‘Pressure’ permette di plottare le cadute di pressione a cavallo di due sezioni (definite dall’utente) di un ramo di interesse, nel tempo;
- ‘Viscous Dissipation’ visualizza la dissipazione viscosa in funzione della portata in un ramo d’interesse (Figura 38);

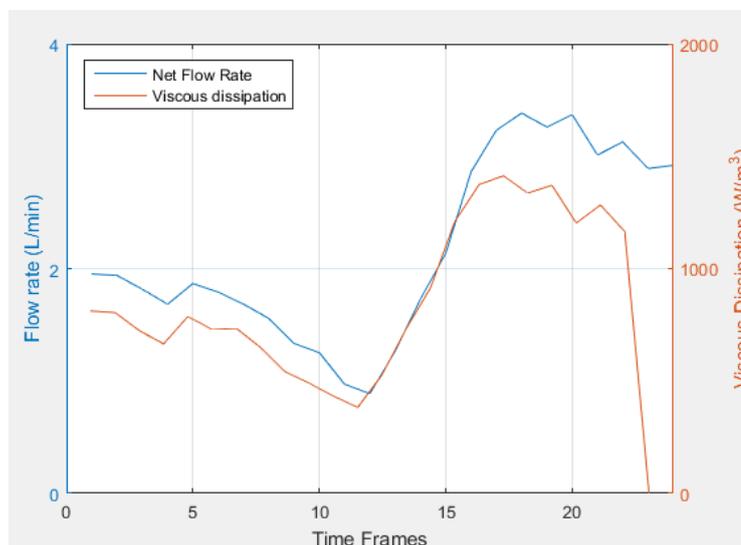


Figura 38: Esempio di output di dissipazione viscosa: in blu la portata netta che attraversa il piano, in rosso la dissipazione viscosa

- ‘New Analysis’ consente di selezionare un nuovo punto per la valutazione fluidodinamica su un nuovo piano

Infine è presente un pannello (‘Visualization Options’) che permette di visualizzare i risultati relativi al campo di velocità, nel piano di interesse calcolato, come mappa tridimensionale e bidimensionale del modulo di velocità (‘Velocity Surface’) (Figura 39), attraverso le streamline (‘Streamline’) (Figura 40), attraverso i vettori velocità all’interno del vaso (‘3D Vectors’) (Figura 41) o particelle in movimento secondo le linee di flusso con (‘Particles’) (Figura 42), mappe 2D e 3D di pressione statica (‘Pressure’) e il lume del vaso della sezione d’interesse (‘Intraluminal Area’) (Figura 43).

Di seguito verranno presentati gli algoritmi sviluppati nel tool per l’ottenimento dei parametri d’interesse.

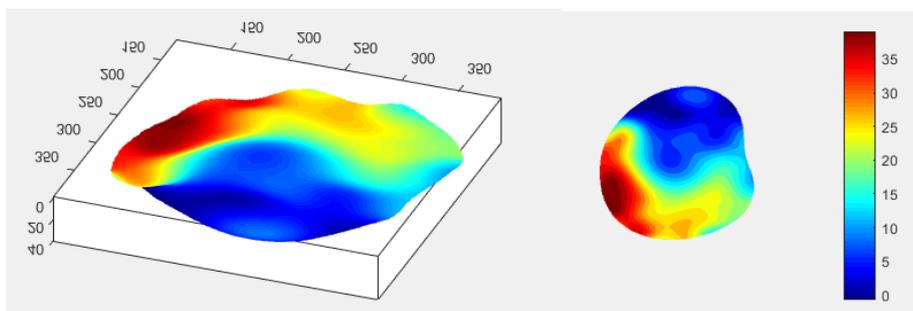


Figura 39: esempio di output di velocità. A sinistra mappa tridimensionale, a destra mappa bidimensionale

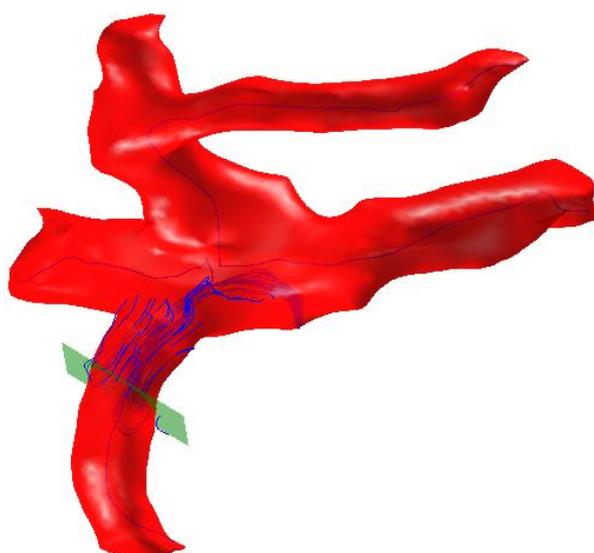


Figura 40: esempio di streamlines

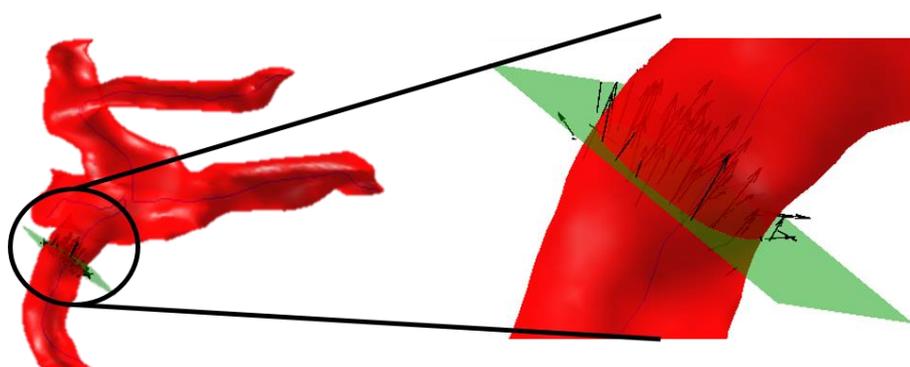


Figura 41: esempio di vettori 3D

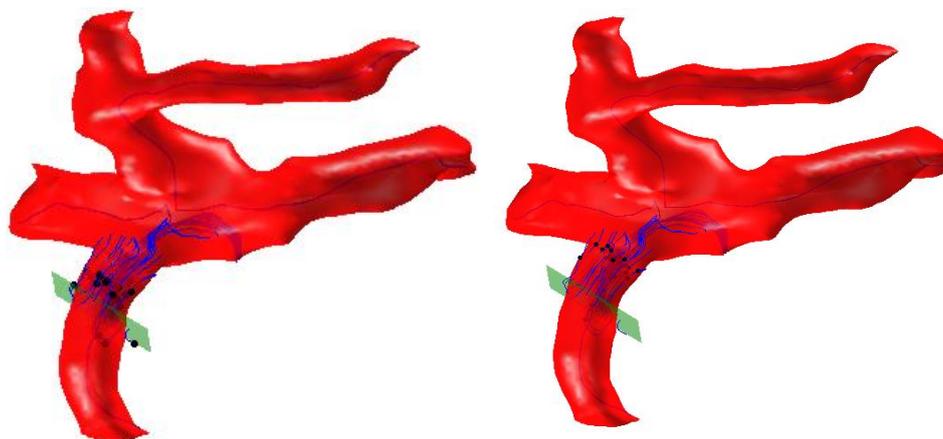


Figura 42: esempio di particles

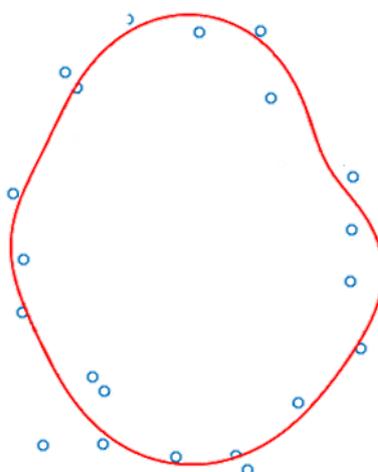


Figura 43: esempio di area del lume del vaso estrapolata

4.3 Operazioni preliminari – pulsante *Load ROI*

- Caricamento della ROI (precedentemente salvata) dal modulo di segmentazione tramite uno specifico pulsante.
- Calcolo dell'asse del vaso in modo automatico tramite la funzione *Matlab 'skeleton'*. Tale algoritmo permette di calcolare la *centerline* attraverso i seguenti passi:
 1. Si costruisce una matrice contenente la distanza (euclidea) minima tra i punti della regione d'interesse e i boundary della ROI attraverso il metodo *fastmarching* [34]
 2. Considera il punto della ROI in cui si ha la distanza massima dai bordi e lo definisce come punto sorgente di un'onda unidirezionale;

3. Risolve l'equazione di Eikonal (4.7) tramite il metodo *fast marching* [35]

$$|\nabla T(\mathbf{x})|F(\mathbf{x}) = 1 \quad (4.7)$$

in cui si stima il $|\nabla T(\mathbf{x})|$ dove $T(\mathbf{x})$ è il tempo in cui il fronte d'onda si trova nella posizione \mathbf{x} mentre $F(\mathbf{x})$ è la velocità di avanzamento;

4. L'estrazione della *centerline* avviene risolvendo l'equazione [35]

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{\nabla T}{|\nabla T|} \quad (4.8)$$

mediante approssimazione numerica Runge-Kutta di ordine 2.

- *Smoothing* della regione d'interesse ossia applicazione di una funzione di filtro il cui scopo è evidenziare i pattern significativi, attenuando il rumore generato da artefatti. Tale operazione è stata effettuata utilizzando la funzione Matlab *smoothpatch* [36] che tramite l'algoritmo *Laplacian smoothing* la quale per ogni vertice della mesh identifica una nuova posizione eseguendo una media delle posizioni dei vertici vicini:

$$\bar{x}_i = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \bar{x}_j \quad (4.9)$$

dove N è il numero dei vertici adiacenti al nodo i , \bar{x}_j posizione del j -esimo vertice adiacente e \bar{x}_i la nuova posizione del nodo i .

- Estrazione della sezione trasversale tramite funzione *planetool* il cui algoritmo alla base è il seguente:
 1. L'utente seleziona un punto $P_0(x_0, y_0, z_0)$ (seed) appartenente alla *centerline* del vaso (Figura 44 (1));
 2. In tale punto viene calcolato il versore normale alla sezione trasversale, $\mathbf{n}(a,b,c)$, come il versore che descrive l'andamento della *centerline*, in particolare la funzione definisce tale versore calcolandosi la tangente all'asse del vaso passante per quel punto P_0 (Figura 44 (2)).
 3. Viene ricavata l'equazione del piano (Figura 44 (3)) normale ad $\mathbf{n}(a,b,c)$ passante per il punto $P_0(x_0,y_0,z_0)$,

$$a \cdot x_0 + b \cdot y_0 + c \cdot z_0 = d \quad (4.10)$$

4. Dal volume discreto di dimensione *righe x colonne x slice*, vengono estratti tutti i punti e relative velocità appartenenti alla ROI la cui distanza dal piano è inferiore ad una tolleranza prestabilita:

$$toll = 0.51 \cdot \max(hx, hy, hz) \quad (4.11)$$

Vengono scelti quindi quei punti della regione di interesse che hanno distanza dal piano minore della metà della massima dimensione del voxel, dove la distanza dal piano dato il generico punto $P(x_p, y_p, z_p)$ è calcolata come (Figura 44 (4)):

$$distanza = \frac{a \cdot x_p + b \cdot y_p + c \cdot z_p}{\sqrt{a^2 + b^2 + c^2}} \quad (4.12)$$

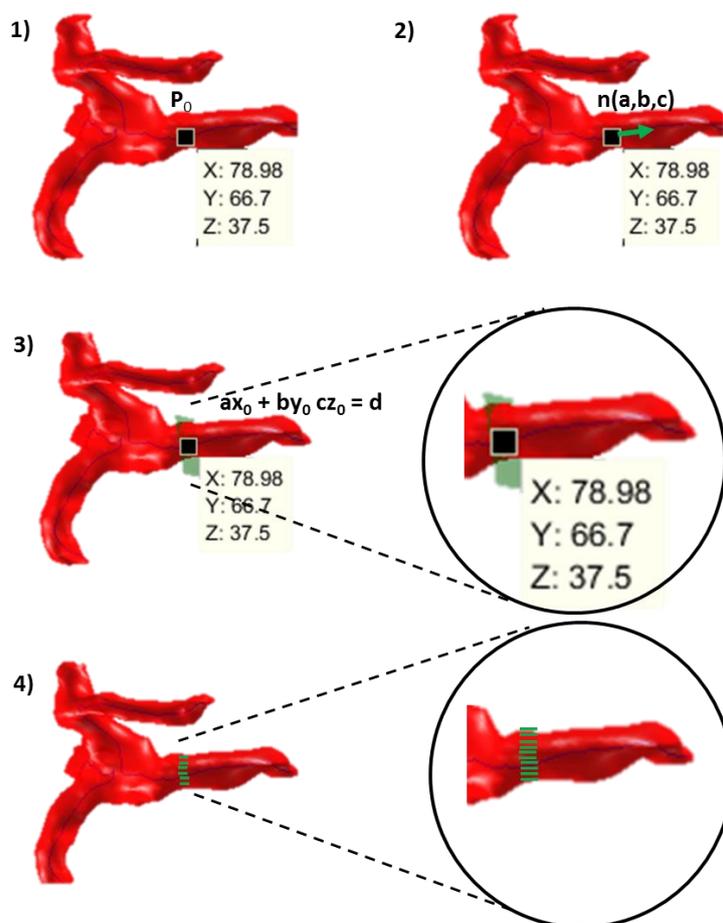


Figura 44: Algoritmo di estrazione delle sezioni trasversali – 1) selezione di un punto appartenente alla centerline (seed); 2) calcolo del vettore che descrive l'andamento della centerline; 3) calcolo del piano passante per P_0 e normale ad \mathbf{n} ; 4) estrazione dei punti appartenenti al piano

4.4 Algoritmi per l'analisi di *Post-Processing*

4.4.1 Algoritmi per l'estrazione dei parametri nell'analisi geometrica

- Diametro dei vasi

Per il calcolo del diametro dei vasi sono state implementate due funzioni che differiscono per il dato in input e quindi per la modalità di ottenimento dei punti di contorno della sezione del vaso: una calcola il diametro a partire dai punti di contorno della sezione perpendicolare al vaso trovati con l'algoritmo di estrazione del piano (paragrafo 4.5.2) a partire dalla regione d'interesse definita nel modulo di segmentazione; l'altra invece, identifica i punti di contorno della sezione del vaso su cui calcolare il diametro a partire da un mesh triangolare superficiale della ROI ottenuta con la funzione *Matlab* 'isosurface'. In particolare viene identificata una mesh triangolata composta da: la matrice *facce* che contiene, in ogni riga, il riferimento (numero di riga della matrice vertici) ai tre vertici che delimitano ogni faccia e la matrice *vertici* che contiene, in ogni riga, la posizione di ogni nodo nel volume di interesse (Figura 45 (d)). Abbiamo deciso di implementare questo secondo metodo per sfruttare il dato ottenuto dal processo di smoothing (paragrafo III-1). Entrambi gli algoritmi, una volta identificati i punti di contorno del vaso, calcolano l'area della sezione del vaso tramite la funzione *Matlab* 'polyarea' e valutano il diametro equivalente della sezione:

$$D = \frac{\sqrt{4 \cdot A}}{\pi} \quad (4.13)$$

Estrazione dei punti di bordo della sezione a partire dalla ROI

Il volume cardiaco ottenuto elaborando i dati di PC-MRI è un dato discreto, quindi non tutti i punti trovati con l'algoritmo di estrazione della sezione trasversale (paragrafo 4.5.2) giacciono sul piano, benché siano ad esso molto vicini. È stato quindi sviluppato uno script che, una volta ricevute in input le coordinate dei vari punti dal *Planetool*, le proietta sul piano d'interesse (Figura 45(a)). Di questi vengono selezionati i soli punti di contorno della sezione tramite la funzione *Matlab* 'boundary' (Figura 45(b)); successivamente questi vengono ricampionati, per infittire il dato, sfruttando una griglia definita tramite la funzione *Matlab* 'meshgrid' e approssimati utilizzando un polinomio trigonometrico di Fourier (Figura 45(c)) del quarto ordine:

$$f(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_n [a_n \cdot \cos(nt) + b_n \cdot \sin(nt)] = \sum_n c_n e^{int} \quad (4.14)$$

Estrazione dei punti di bordo della sezione a partire dalla Mesh superficiale

L'algoritmo calcola automaticamente, utilizzando i campi *facce* e *vertici*, i baricentri di ogni elementi triangolare della mesh superficiale. Mediante lo stesso procedimento con il quale avviene l'estrapolazione del piano trasversale del vaso si isolano i baricentri che hanno una distanza dal piano minore rispetto ad una tolleranza prestabilita (punto 4 paragrafo 4.25.2); anche in questo caso è necessario proiettarli sul piano di interesse (Figura 45(e)). I punti proiettati sono i punti di contorno della sezione del vaso sui cui eseguire la polyarea e calcolare quindi il diametro equivalente.

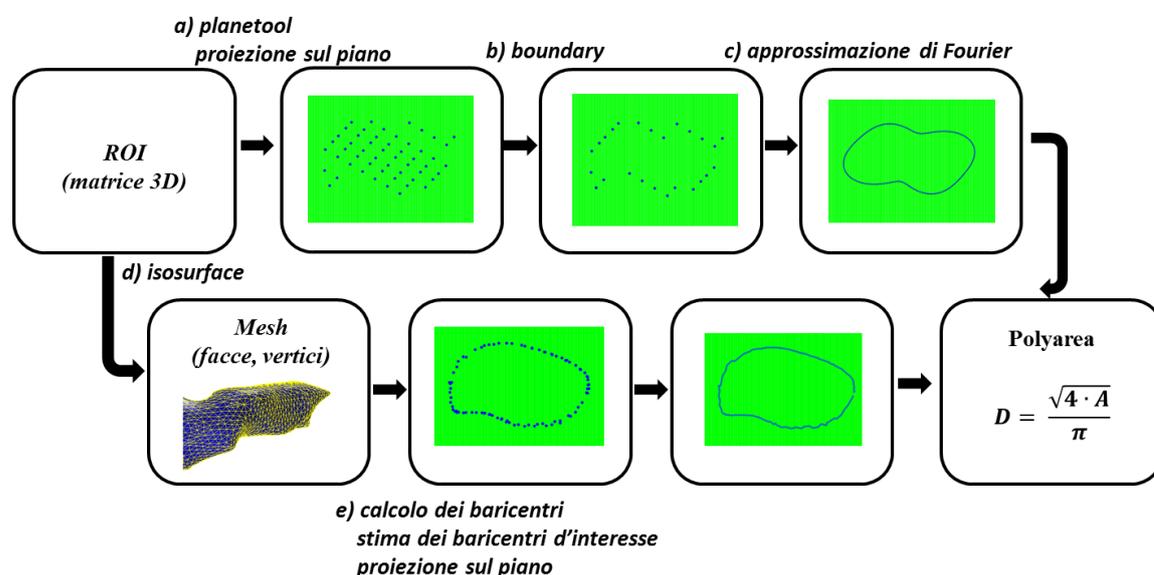


Figura 45: Algoritmi di calcolo del diametro – a) proiezione dei punti calcolati tramite la funzione ‘planetool’ sul piano; b) calcolo dei punti di contorno della sezione; c) approssimazione di Fourier; d) creazione della mesh tramite funzione ‘isosurface’; e) calcolo dei baricentri, estrapolazione e proiezione dei baricentri d’interesse. Entrambi gli algoritmi stimano l’area della sezione tramite ‘polyarea’ e di calcolano il diametro equivalente

- Offset Cavale

L'algoritmo procede con il riconoscimento automatico dei vasi d'interesse, in questo caso IVC e SVC. Di questi si calcola il punto d'immissione (Figura 46(a)) del vaso nella connessione seguendo questo procedimento:

1. Calcolo dei diametri di tutti i punti appartenenti alla *centerline* del vaso di interesse;
2. Calcolo del diametro medio (d_{mean});

3. Identificazione del punto d'immissione attraverso l'impostazione di una tolleranza prestabilita

$$\frac{d(i)-d_{mean}}{d_{mean}} < 10\% \quad (4.15)$$

con i i-esimo punto appartenente alla *centerline*.

Per individuare il punto di immissione si considera il fatto che i diametri calcolati all'interno della connessione avranno valori superiori rispetto a quelli dei punti appartenenti al ramo d'interesse che dovrebbero avere un valore circa costante (a meno di errori nella fase di segmentazione); quindi quando la differenza tra il diametro dell' i -esimo punto delle *centerline* e il diametro medio, normalizzata per quest'ultimo (scostamento percentuale del diametro, in ogni punto del ramo, dal diametro medio), è minore del 10% allora si è identificato il punto d'interesse.

Una volta definito con tale criterio P come punto d'immissione dell'IVC nella connessione e Q come punto d'immissione dell'SVC nella connessione, l'offset viene calcolato come distanza tridimensionale tra questi due punti (Figura 46(b))

$$offset = \sqrt{(P_x - Q_x)^2 + (P_y - Q_y)^2 + (P_z - Q_z)^2} \quad (4.16)$$

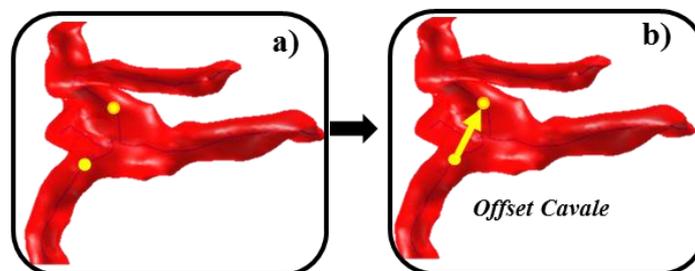


Figura 46: algoritmo per il calcolo dell'offset cavale – a) identificazione dei punti di immissione delle VC nella connessione; b) calcolo dell'offset come distanza tra i due punti

- Angoli della connessione

Per il calcolo degli angoli della TCPC, l'algoritmo riconosce i rami d'interesse e identifica i punti d'immissione (Figura 47(a)) nella connessione di questi tramite la funzione descritta nel paragrafo 4.5.3.2. Successivamente viene stimato, per ogni ramo, il vettore spostamento tra il punto d'immissione e un punto della centerline appartenente a tale ramo distante 1 cm dal punto d'immissione trovato (Figura 47(b)). Applicando la formula del coseno si ottiene l'angolo d'interesse

$$\vartheta = \arccos\left(\frac{\bar{u} \cdot \bar{v}}{\|\bar{u}\| \cdot \|\bar{v}\|}\right) \quad (4.17)$$

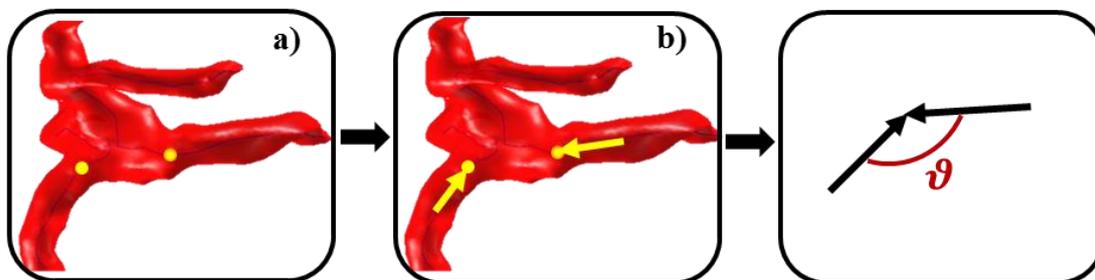


Figura 47: Algoritmo per il calcolo degli angoli della connessione – a) identificazione dei punti d’immissione dei rami d’interesse; b) stima dell’andamento del vaso attraverso il vettore congiungente il punto d’immissione e un punto distante da esso 1 cm appartenente alla centerline del vaso; stima dell’angolo attraverso la ‘formula del coseno’

4.4.2 Algoritmi per il calcolo dei parametri nell’analisi fluidodinamica

- Dissipazione viscosa

La valutazione fluidodinamica di tipo volumetrico viene eseguita all’interno della connessione cavo-polmonare tramite il calcolo della *dissipazione viscosa*. Tale parametro è stato stimato prendendo come riferimento il metodo utilizzato da Cibis et al. [15], nel quale viene valutata la dissipazione viscosa per unità di volume a partire dal termine viscoso dell’equazione di Navier Stokes per flussi laminari, dato dall’equazione (3.2).

In particolare si sono scelti come schemi numerici per implementare l’equazione *Eulero indietro* per le derivate prime e uno *schema centrato del secondo ordine* per la divergenza della velocità. Il tool procede al calcolo della matrice della dissipazione viscosa definita in ogni punto del volume.

- Velocità

Il dato di velocità delle immagini è discreto e definito in ogni voxel del volume di interesse, in ciascuna delle componenti principali (righe, colonne, fette). Non tutti i punti trovati con l’algoritmo di estrazione della sezione trasversale (paragrafo 4.5.1.2), quindi, giacciono sul piano, benché siano ad esso molto vicini. È stato quindi sviluppato un algoritmo che, ricevute in input le coordinate di tali punti e le relative componenti di velocità, ottiene i valori di velocità della sezione desiderata. A tale scopo è stata

utilizzata la funzione Matlab ‘*griddedInterpolant*’ che riceve in ingresso una full grid di sample points ed un array contenente i valori associati a tali punti e ne restituisce la funzione interpolante volumetrica (Figura 48(a)). In particolare di tale funzione Matlab viene utilizzata l’opzione ‘spline’, un interpolante cubica, che ricava i valori di velocità sul piano scelto e li campiona tramite una griglia sovrapposta al piano, ricavata tramite ‘*meshgrid*’. Si hanno a questo punto i valori di velocità sul piano di interesse; infine il contorno (Figura 48(b)) del vaso precedentemente trovato (paragrafo 4.5.3.1) viene utilizzato per creare una maschera binaria (Figura 48 (c)) per l’extrapolazione del dato di velocità nella sola sezione d’interesse (Figura 48 (d)).

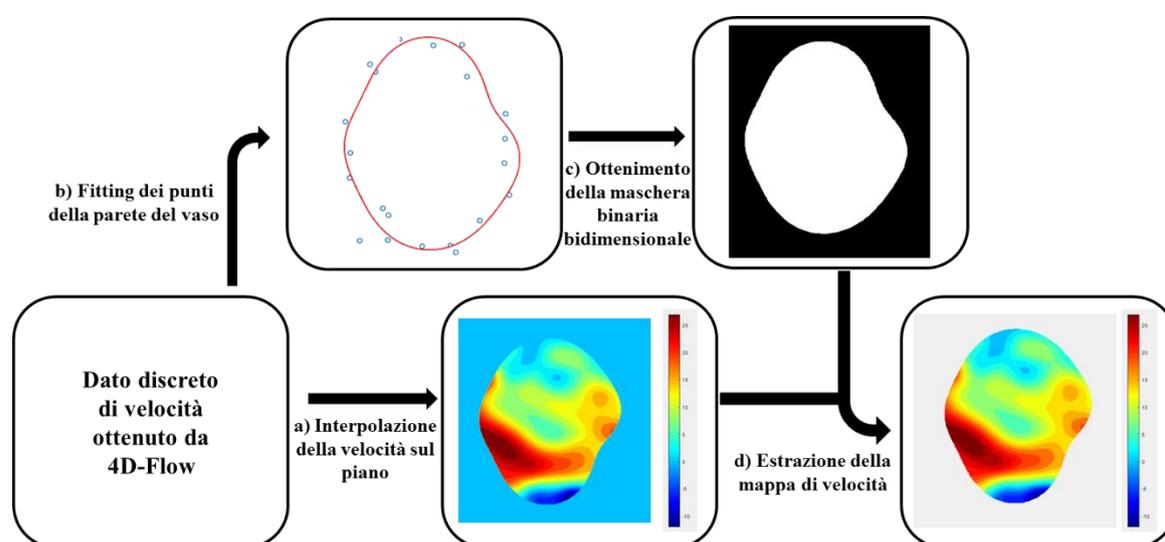


Figura 48: Algoritmo per il calcolo dei valori di velocità sulla sezione desiderata: a) i valori di velocità nei punti discreti vengono interpolati tramite spline cubica e campionati sul piano; b) fitting dei punti appartenenti al contorno (in blu) tramite polinomio di Fourier del quarto ordine (in rosso); c) Il contorno del vaso viene utilizzato per creare una maschera binaria bidimensionale; d) la mappa di velocità per la sezione viene estratta sfruttando l’informazione di velocità sul piano e la maschera binaria

- Portata

La portata è stata calcolata sfruttando i punti delle sezioni trasversali (la cui estrazione è descritta nel paragrafo 4.5.2) e le relative velocità, ipotizzando verosimilmente che essi, benché non localizzati perfettamente sul piano, possano ben approssimare la portata sanguigna attraverso di esso meglio di quanto non si otterrebbe con un’interpolazione che indurrebbe una sottostima di tale dato.

L’algoritmo sviluppato calcola la componente di velocità normale al piano (v_n) e valuta il flusso come:

$$Q = \frac{A}{N} \sum_{i=1}^N V_{n,i} \quad (4.18)$$

dove A è l'area del lume, calcolata dalla maschera binaria bidimensionale della sezione precedentemente definita (paragrafo 4.5.5.1) ed N è il numero di punti estratti.

- Pressioni

La mappa delle pressioni statiche in ogni punto del volume della connessione viene ottenuta sfruttando in metodo numerico di Tyszka et al [30], già introdotto nel capitolo due. Tale metodo permette di ottenere l'informazione di pressione da quella di velocità attraverso una procedura a tre step:

1. Nel primo step, a partire dalla matrice di velocità, si ottiene la matrice del gradiente di pressione corrispettiva risolvendo l'equazione di Navier Stokes (3.6). Il metodo numerico di risoluzione dell'equazione è caratterizzato da schemi alle differenze finite centrati per le derivate spaziali e dallo schema numerico di Eulero Indietro per la derivata temporale.
2. Nel secondo step viene calcolata la condizione iniziale di pressione statica, in ogni voxel del volume, rispetto ad un riferimento posto =0 per ogni time frame tramite un'operazione di riempimento progressivo del volume come descritto nel paragrafo 3.3.2.
3. Nel terzo step avviene l'affinamento della mappa di pressione iniziale ottenuta con lo step 2, per ogni time frame, tramite il metodo iterativo descritto dall'equazione (3.8).

L'output finale è la mappa di pressione statica discreta definita in ogni punto spaziale del volume dell'immagine ed in ogni time frame.

A partire dal dato discreto di pressione è possibile ottenere mappe di pressione (2D e 3D) nelle sezioni di interesse dei rami, utilizzando il *planetool* per isolare il dato di pressione relativo al piano di interesse e applicando lo stesso algoritmo di interpolazione dei punti descritto per le velocità.

Inoltre è possibile calcolare le cadute di pressione nei vari time-frame tra due sezioni di un ramo di interesse, indicate dall'utente, tramite la risoluzione dell'equazione di Bernoulli modificata (3.5) in cui vengono considerati i valori di velocità media in ciascuna delle sezioni di interesse. Questo primo metodo è considerato attendibile in letteratura per rilevare stenosi nei rami dei vasi [27] [28]. Le cadute di pressione ottenute

con tale metodo semplificato possono essere confrontate con i valori ottenuti a partire dalle mappe di pressione statiche ricavate con il metodo descritto sopra. Vengono estratti, tramite il *planetool*, i valori di pressione dei punti appartenenti al piano e mediati su ogni piano; infine viene calcolata la differenza.

4.5 Validazione del metodo per il calcolo delle mappe di pressione

Per dimostrare la possibilità di utilizzo del metodo a 3 step per il calcolo della mappa di pressione statica a partire dal dato di velocità di PC-MRI nel distretto della TCPC, sono state condotte prove per validare tale metodo a partire da geometrie e campi fluidodinamici semplici, per proseguire aumentando il grado di complessità del campo fluidodinamico in ingresso alla funzione.

4.5.1 Flusso unidirezionale alla Poiseuille in un condotto rettilineo

È stato definito in Matlab un tubo cilindrico rettilineo con determinate caratteristiche geometriche (Figura 49) e discretizzazione del volume in righe (row), colonne (col) e sezioni (slice), nelle tre direzioni principali, con risoluzione isotropa di 2 mm.

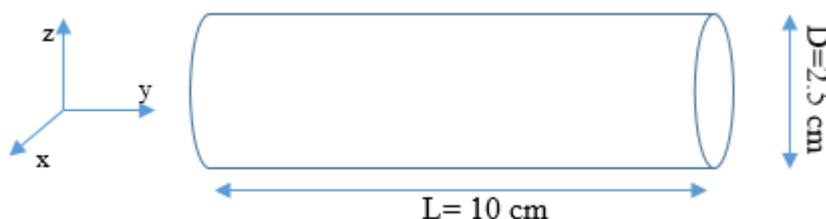


Figura 49: caratteristiche geometriche del tubo rettilineo

Tale tubo è attraversato da un flusso unidirezionale sviluppato (direzione longitudinale) con andamento parabolico alla Poiseuille; la v_{max} imposta del paraboloide è di 1.5 m/s. Considerando una pressione in ingresso, p di riferimento, uguale a 0, tramite la risoluzione dell'equazione analitica per un flusso laminare alla Poiseuille (4.19) è possibile ricavare il ΔP tra le sezioni di ingresso e di uscita del tubo.

$$v_y = -\frac{\Delta p}{\Delta y 4\mu} (R_0^2 - z^2) \quad (4.19)$$

Dove:

- v_y è la velocità del flusso lungo la direzione longitudinale;
- Δp è la caduta di pressione a cavallo tra ingresso e uscita;
- Δy è la lunghezza del tubo;
- μ è la viscosità dinamica del fluido (sangue, qui posta uguale a $3 \cdot 10^{-3}$ Pa*s);
- R_0 è il raggio del tubo;
- z la coordinata radiale del tubo.

Lo stesso profilo di velocità, discretizzato, viene imposto come input alla funzione per il calcolo delle mappe di pressione. L'obiettivo è quello di confrontare a livello qualitativo e quantitativo l'output ottenuto dal metodo rispetto a quello della soluzione analitica e quindi di verificare l'efficacia del metodo iterativo (step 2 e 3).

4.5.2 Confronto con soluzione CFD su un modello di aorta

In un secondo momento, per comprendere il funzionamento del metodo per campi fluidodinamici più complessi, si è deciso di fare un confronto con soluzioni ottenute con la fluidodinamica computazionale (utilizzando il Software Fluent, Ansys), considerate come Gold Standard. In Tabella 4 vengono riportate le impostazioni del modello di aorta per la simulazione in Fluent. I dati della simulazione sono stati esportati in Matlab tramite il metodo descritto nel paragrafo 4.5.2 per creare un finto dataset PC-MRI, input per il metodo da validare per il calcolo della mappa di pressione nel dominio.

Geometria (Figura 50)	Mesh (Figura 50)	Boundary conditions
D= 25 mm	Triangolare	Velocity inlet: Figura 51 Pressure outlet: p=0 Pa Wall condition: no slip

Tabella 4: Modello aortico in Fluent

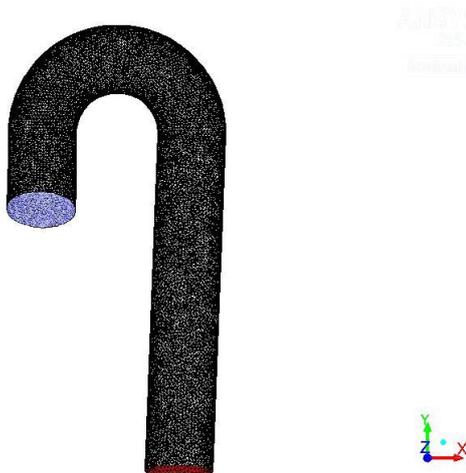


Figura 50: geometria e mesh del modello fluent con evidenziate le sezioni di inlet (blu) e outlet (rosso)

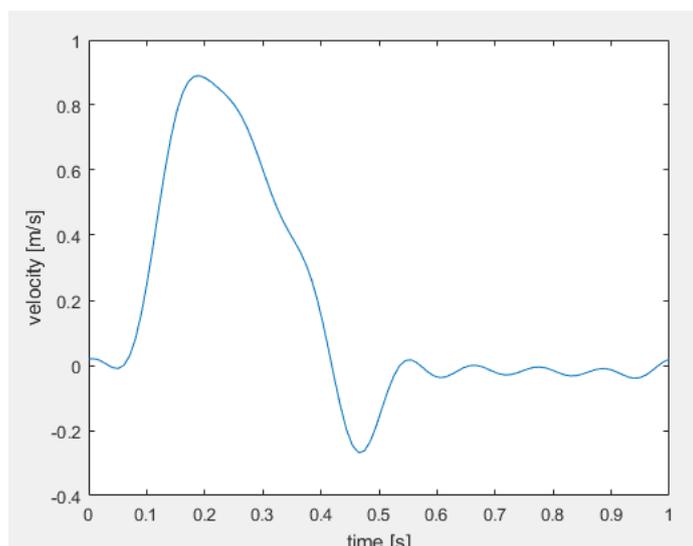


Figura 51: profilo di velocità imposto in ingresso nella simulazione del modello aortico

Per ottenere un dataset PC-MRI fittizio (in cui le informazioni si basano sulla definizione di un volume di interesse discretizzato in righe colonne e sezioni) a partire dal dato delle simulazioni Fluent (definito invece negli elementi della mesh che discretizza la geometria) è stata implementata la funzione *Fluent_to_Matlab* di conversione del dato [37].

Tale funzione esegue queste principali operazioni:

- 1) Acquisisce le matrici delle coordinate (lungo le tre direzioni principali x,y,z) dei nodi della mesh di Fluent importate in Matlab e calcola il volume occupato dai nodi della simulazione numerica;

- 2) Costruisce un volume (3D, di righe, colonne e sezioni trasversali) di acquisizione simil PC-MRI con una certa risoluzione (definita in base alle necessità di conversione) considerando di coprire l'intero volume dei nodi e aggiungendo una decina di voxel prima e dopo il volume in tutte e tre le componenti del volume (padarray).
- 3) Interpola il dominio fluido di interesse sul dato di PC-MRI e genera la ROI. Tale operazione avviene definendo, per ogni voxel della matrice simil PC-MRI creata al punto 2, i nodi candidati, ovvero quelli che hanno una distanza dal centro di quel voxel minore di una tolleranza (definita come la distanza centro-lato del voxel). Se vengono trovati dei nodi candidati all'interno del voxel, la ROI in quel voxel viene posta uguale a 1 e le tre componenti di velocità vengono definite mediando le tre componenti dei nodi candidati secondo la (4.20)

$$v_i = \frac{(\sum_{j=1}^{N_{cand}} v_{i,j} * w)}{N_{cand}} \quad (4.20)$$

Con:

$$w = e^{-\frac{(\sum_j dist_j)^2}{2\sigma^2}}$$

Dove:

- i è l'indice che identifica una delle tre direzioni principali della velocità (x,y,z);
 - j è l'indice che identifica i candidati nodi appartenenti a quel voxel il cui numero totale è N_{voxel} ;
 - w è il peso secondo cui si mediano i valori di velocità dei nodi candidati che è proporzionale alla somma della distanza di ogni candidato dal centro voxel e a un coefficiente sigma [37].
- 4) Crea un file (.mat) del finto dataset PC-MRI creato contenente tali informazioni:
 - La matrice delle velocità 4D (righe, colonne, 3 componenti principali della velocità); le componenti di velocità sono ordinate come se si trattasse di un'acquisizione sagittale, ovvero componente 1 = RL (Right-Left), componente 2 = AP (Anterior-Posterior), componente 3 = FH (Feet-Head);
 - La matrice ROI che definisce il volume di interesse 3D (righe, colonne, sezioni);

- Numero di righe (row), colonne (col), sezioni (slice);
- Una struct (dinfo) contenente le dimensioni del voxel.

Una volta ottenuto il dataset fittizio viene utilizzato come input per il metodo di calcolo delle pressioni. È inoltre possibile esportare da Fluent, sempre con lo stesso procedimento descritto qui sopra, ogni campo fluidodinamico di interesse per un confronto (campo di pressione, gradienti di pressione).

5. Risultati e discussione

Nel seguente capitolo vengono presentati i risultati dell'analisi condotta con il tool su 6 dataset di 4D flow MRI. In una prima parte viene discussa l'affidabilità del metodo di segmentazione manuale delle immagini; si procede poi alla valutazione della solidità degli algoritmi implementati per calcolare i parametri geometrici e all'analisi dei dati fluidodinamici estratti sui pazienti. Seguono i risultati della validazione del metodo per il calcolo delle mappe di pressione. Infine vengono sottolineati gli aspetti innovativi del lavoro, i limiti riscontrati e i possibili sviluppi futuri.

5.1 Set di dati

Nel quarto capitolo sono state descritte le funzionalità della piattaforma sviluppata per l'analisi geometrica e fluidodinamica a partire da dataset di 4D flow MRI sulla TCPC di pazienti Fontan. Tale tool è stato testato su 6 dataset.

Le immagini utilizzate sono state acquisite presso l'IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) Policlinico di San Donato in collaborazione con l'equipe del Dottor Massimo Lombardi e della Dottoressa Francesca Romana Pluchinotta mediante una macchina di MR da 1.5 Tesla [Siemens]. Per lo studio sono stati reclutati soggetti affetti da patologie univentricolari; ad ognuno di essi è stata effettuata, in età infantile, la *procedura Fontan* per il ripristino di una corretta fluidodinamica mediante *TCPC con condotto extra-cardiaco*. Data l'assenza di un protocollo specifico, la modalità di acquisizione delle immagini non è standardizzata, la nostra analisi viene condotta a partire da una acquisizione assiale e cinque sagittali di 4D flow PC MRI whole-heart. Tutte le immagini sono state acquisite mediante ECG-gating prospettico, a respiro libero monitorato ("respiratory navigator"). È stato acquisito, per ogni paziente, un numero variabile di frame (istanti temporali uniformemente distribuiti lungo l'intervallo R-R del ciclo cardiaco del paziente), di slice (numero di sezioni contigue in cui è stato suddiviso il volume toracico del paziente) ed è stato impostato un opportuno valore di VENC per ognuna delle 3 direzioni di codifica del flusso da cui sono state ricostruite le immagini di differenza di fase. In Tabella 5 sono riportate le dimensioni delle immagini, la risoluzione temporale, il numero di slice, la dimensione del voxel e la VENC per ognuno dei 6 pazienti analizzati.

Nella prima parte dei risultati riportiamo la valutazione dell'attendibilità delle ROI ottenute tramite il metodo di segmentazione manuale descritto nel paragrafo 4.2.3 in quanto i risultati ottenuti nella parte di post processing sono fortemente dipendenti dalla precisione nel discriminare le zone d' interesse. In una seconda parte, invece, vengono riportate le variabili estratte per ogni paziente durante l'analisi di post processing (diametri dei vasi, offset, angoli tra i rami, velocità, portate, dissipazione viscosa). Infine vengono ripresi i principali risultati della validazione del metodo per il calcolo del campo discreto di pressioni statiche a partire dal dato di velocità.

Immagine							
ID	Acquisizione	Righe	Colonne	Risoluzione Slice Temporale	Slice	Voxel Size [mm ³]	VENC [cm/s]
Pz 1	Assiale	120	176	24	60	1.9x1.9x2.0	150, 150, 150
Pz 2	Sagittale	176	120	18	48	1.9x1.9x2.0	100, 100, 100
Pz 3	Sagittale	176	120	17	48	1.9x1.9x2.0	150, 150, 150
Pz 4	Sagittale	176	120	15	52	1.9x1.9x2.0	150, 150, 150
Pz 5	Sagittale	176	132	20	52	2.3x2.3x2.4	150, 150, 150
Pz 6	Sagittale	176	120	20	44	1.9x1.9x2.0	150, 150, 150

Tabella 5: Modalità di acquisizione, dimensioni dei volumi delle immagini, la risoluzione temporale, dimensione del voxel e VENC delle sei acquisizioni.

5.2 Analisi Statistica

Per valutare la variabilità inter-operatore del modulo di segmentazione, le immagini 4D flow di ogni dataset sono state segmentate indipendentemente da due diversi operatori (Op 1, Op 2) e sono stati stimati i seguenti indici di qualità [38]:

- ASD – Average Symmetric distance

$$ASD(A, B) = \frac{1}{|C(A)| + |C(B)|} (\sum_{C_A \in C(A)} d(C_A, C(B)) + \sum_{C_B \in C(B)} d(C_B, C(A))) \quad (5.1)$$

- RMS – Root Mean Square Symmetric Surface Distance

$$RMS(A, B)$$

$$= \sqrt{\frac{1}{|C(A)| + |C(B)|} (\sum_{C_A \in C(A)} d^2(C_A, C(B)) + \sum_{C_B \in C(B)} d^2(C_B, C(A)))} \quad (5.2)$$

dove A e B sono i contorni delle ROI da confrontare, C(A) e C(B) set di punti appartenenti al contorno di A e di B, $d(C_A, C(B))$ e $d(C_B, C(A))$ minima distanza tra un punto arbitrario appartenente al contorno A ed il contorno B e vice versa. Un ASD o RMS di 0 indica perfetta corrispondenza tra le segmentazioni.

- DSC – DICE Similarity Coefficient

$$DSC = 2 \frac{b_m \cap b_a}{b_m + b_a}$$

dove b_m e b_a sono le due differenti maschere binarie rappresentanti l'area delimitata dal contorno. DSC è uguale a 1 quando le aree sono completamente sovrapposte.

Dato che gli indici introdotti fin qui sono tutti indici di superficie è stato calcolato un valore per ogni sezione segmentata da entrambi gli operatori.

Per valutare se esiste differenza statistica tra gli algoritmi utilizzati per il calcolo del diametro (Paragrafo 4.4.1), è stato utilizzato il metodo Bland-Altman ed è stato svolto un test statistico non parametrico di Mann-Whitney utilizzando un valore di p -value significativo pari a 0.01. Per valutare l'affidabilità dell'output restituito dalle funzioni implementate per il calcolo del diametro, è stato confrontato il diametro medio di ogni ramo, per ogni paziente, con un valore considerato gold standard. Tale misura viene ottenuta tramite il software *Carestream Vue Pacs* (sistema per comunicazione e archiviazione di immagini utilizzato nella pratica clinica) [Carestream, Verona] a partire da immagini di risonanza magnetica TRUFI (true fast imaging with steady state precession) tramite le seguenti fasi:

- Identificazione dell'immagine su cui è possibile osservare il ramo d'interesse;
- Misura del diametro tramite lo strumento righello. In particolare si è considerata una media tra il diametro distale, prossimale e a metà ramo (Figura 52).



Figura 52: esempio di ottenimento dei diametri mediante Carestream Vue Pacs.

Si tratta quindi di una misura che è fortemente influenzata dall'operatore e dall'immagine selezionata (la sezione del ramo visualizzata può non corrispondere all'effettivo lume del vaso). Rimane tuttavia l'unico metodo validato in ambito clinico per la stima di distanze all'interno di un'immagine di CRM. Si sono considerati attendibili valori che differiscono dal gold standard in un range di 3 mm (che corrisponde a 1.5 pixel).

5.3 Valutazione dell'efficacia del metodo di segmentazione

5.3.1 Indici di qualità della segmentazione

Vengono riportati i risultati della stima degli indici di qualità in Figura 53, Figura 54 e nelle Tabelle 6, 7 e 8.

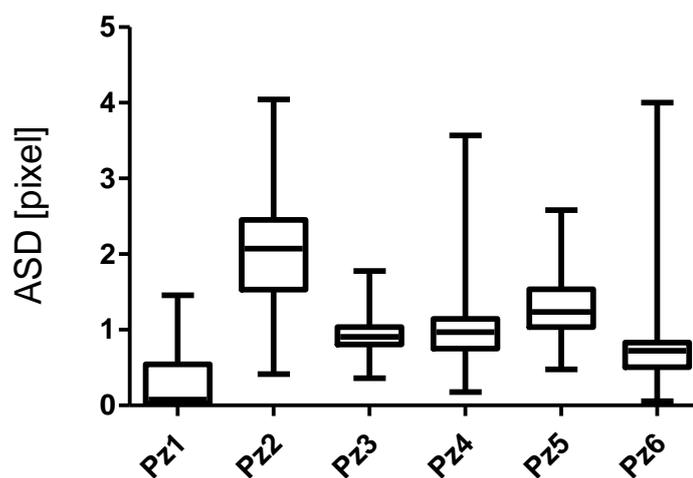


Figura 53: Diagramma di Whiskers per l'ASD

	ASD [pixel]				
	Minimo	25% perc.	Mediano	75% perc.	Massimo
Pz 1	0.0	0.2	0.1	0.5	1.5
Pz 2	0.4	1.5	2.0	2.5	4.0
Pz 3	0.4	0.8	0.9	1.0	1.8
Pz 4	0.2	0.8	1.0	1.1	3.6
Pz 5	0.5	1.0	1.2	4.5	2.6
Pz 6	0.1	0.5	0.7	0.8	4.0

Tabella 6: ASD –Average symmetric distance per i sei dataset: per ogni paziente viene rappresentato valore massimo e valore minimo, 25%, 75% percentile e valore mediano

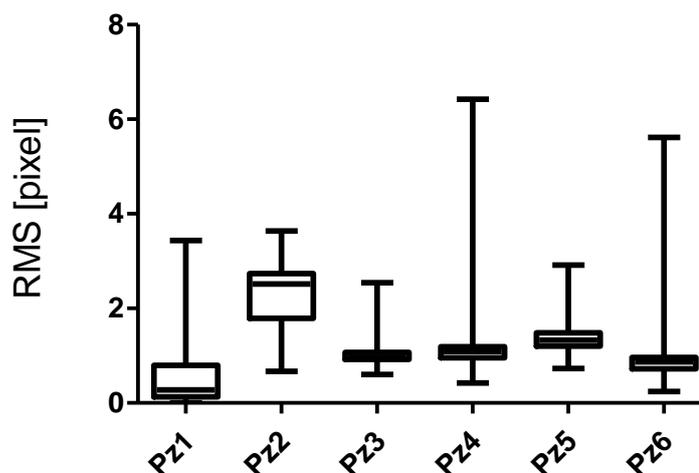


Figura 54: Diagramma di Whiskers per l'RMS

RMS [pixel]					
	Minimo	25% perc.	Mediano	75% perc.	Massimo
Pz 1	0.0	0.1	0.3	0.8	3.4
Pz 2	0.7	1.8	2.5	2.7	3.6
Pz 3	0.6	0.9	1.0	1.3	2.5
Pz 4	0.4	1.0	1.2	1.2	6.4
Pz 5	0.7	1.2	1.3	1.5	2.9
Pz 6	0.2	0.7	0.9	1.0	5.6

Tabella 7: RMS –Root Mean Square Symmetric Surface Distance per i sei dataset: per ogni paziente viene rappresentato valore massimo e valore minimo, 25%, 75% percentile e valore mediano

DSC		
	Media	DS
Pz 1	0.92	0.07
Pz 2	0.81	0.09
Pz 3	0.79	0.07
Pz 4	0.78	0.08
Pz 5	0.71	0.19
Pz 6	0.79	0.11

Tabella 8: DSC - DICE Similarity Coefficient per i sei dataset: per ogni paziente viene rappresentato il valore medio e la deviazione standard

Gli indici di qualità mostrano un'ottima corrispondenza tra le segmentazioni ottenute dai due diversi operatori con una distanza che rimane mediamente, per tutti i pazienti, al di sotto di 3 pixel. Il caso peggiore (paziente 2) presenta indici ADS e RMS, rispettivamente, con mediana di 2 pixel e 2.5 pixel (Tabella 6, Tabella 7), che corrispondono a 4 mm e 5 mm di errore inter-operatore. L'indice DSC per tutti i sei casi è superiore a 0.7 (Tabella 8), soglia al di sopra della quale si ha una buona corrispondenza tra segmentazioni [39].

5.3.2 Confronto tra le skeleton

In Figura 55, Figura 56, Figura 57 vengono mostrate le centerline sovrapposte, per ogni paziente, ottenute a partire dalle ROI identificate dai due operatori (*Op 1*, *Op 2*).

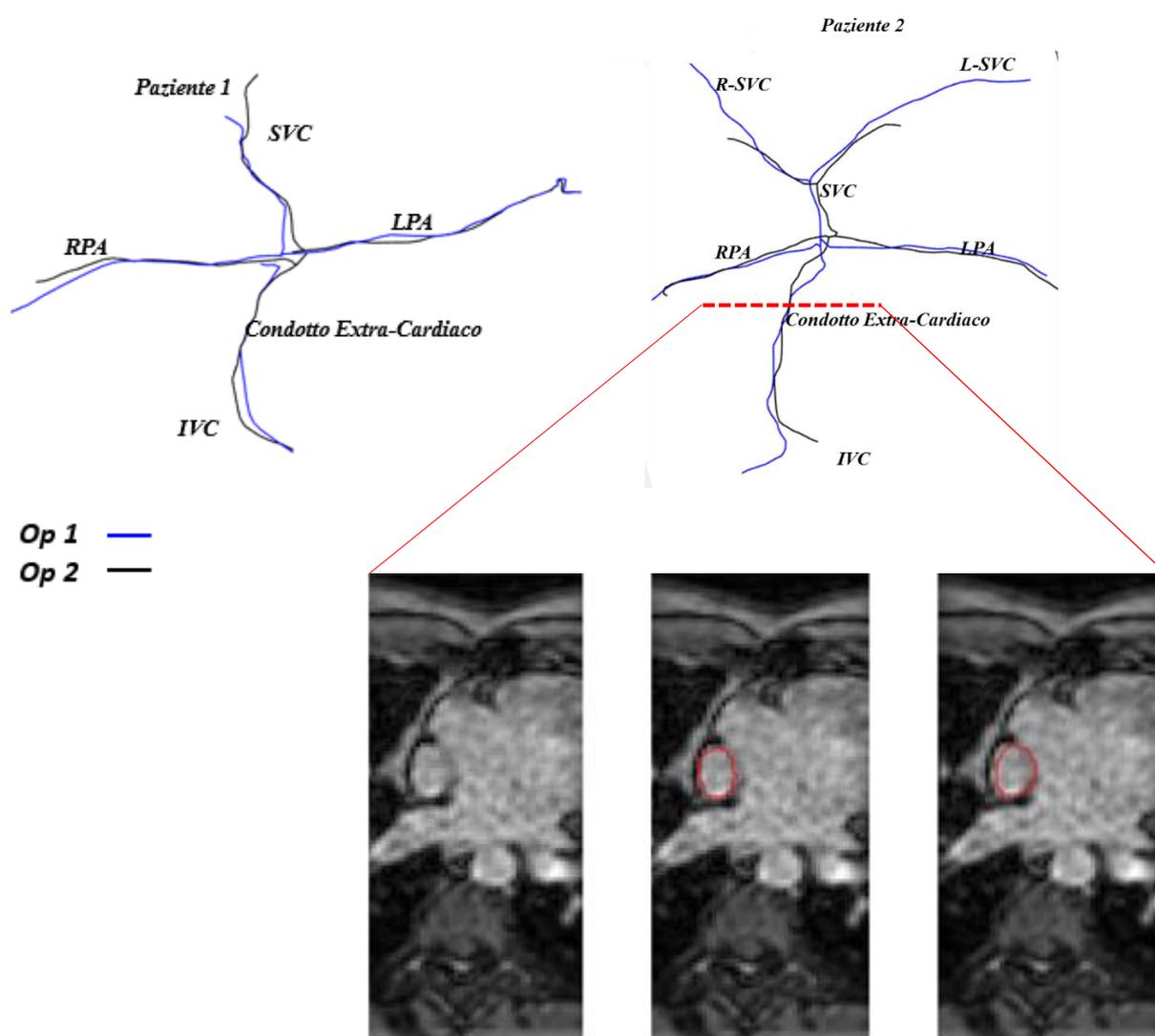


Figura 55: Centerline ottenute dalle ROI dei due operatori per i pazienti 1 e 2; per il paziente 2 particolare della vista in cui si è segmentato

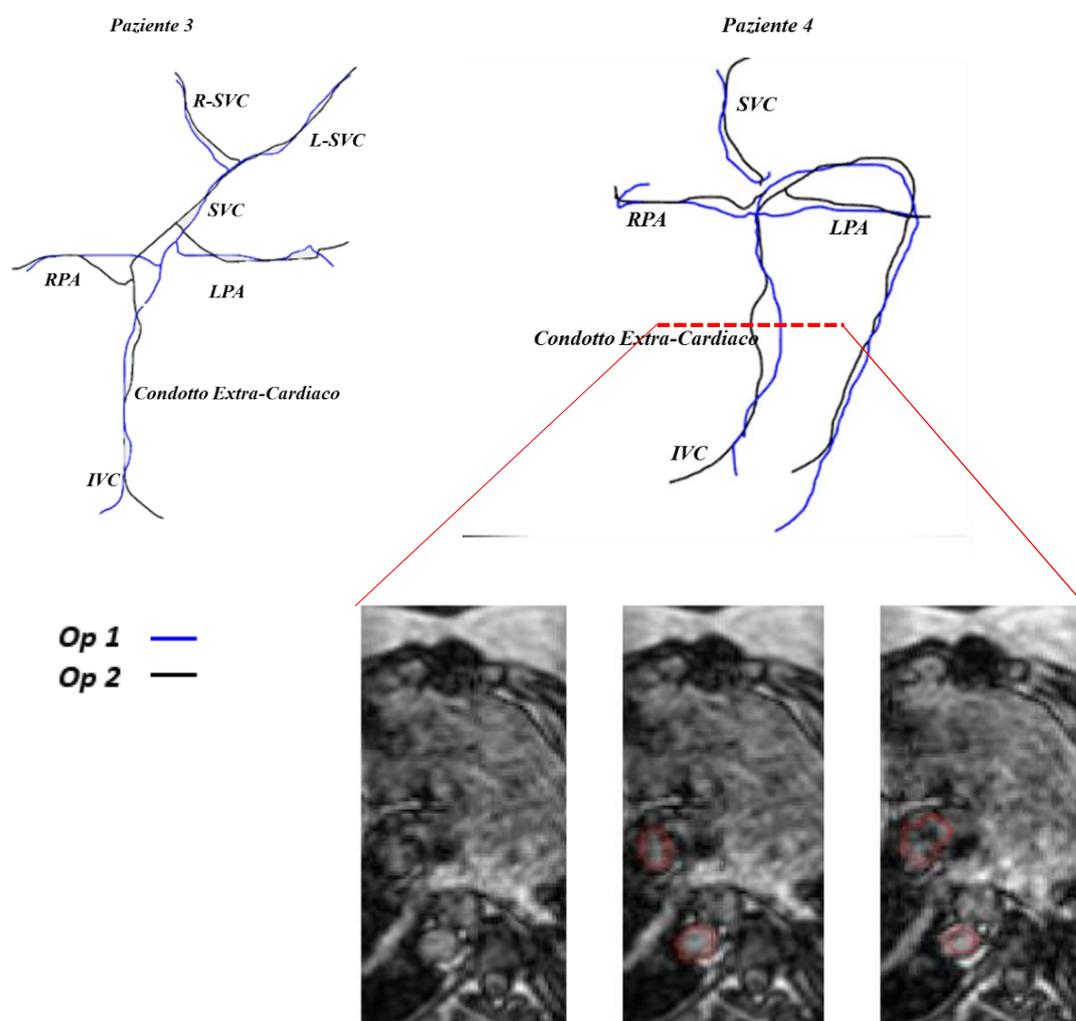


Figura 56: Certerline ottenute dalle ROI dei due operatori per i pazienti 3 e 4; per il paziente 4 particolare della vista in cui si è segmentato

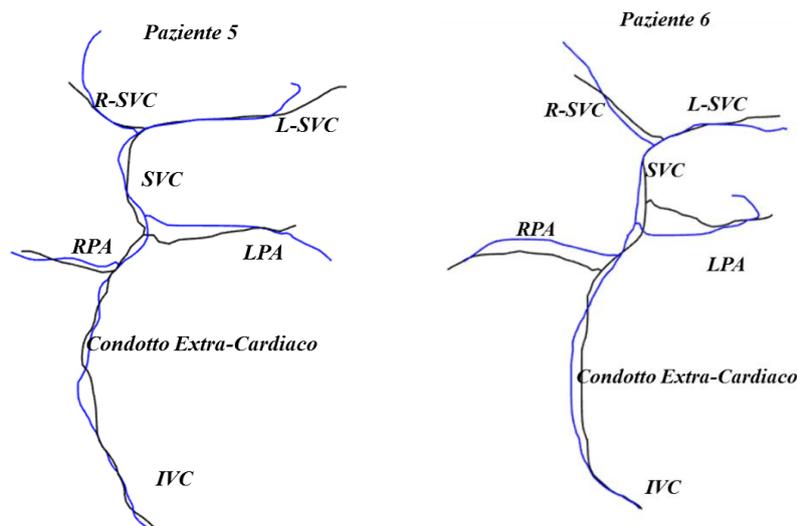


Figura 57: centerline ottenute a partire dalle ROI dei due operatori per i pazienti 5 e 6

Da una prima osservazione si evince che, come già dimostrato con gli indici di qualità, vi è una buona corrispondenza tra le centerline ottenute dalle due segmentazioni.

In particolare viene riportato il confronto (Figura 55, Figura 56 e Figura 57) tra i contorni ottenuti dai due operatori in piani assiali per punti della centerline con corrispondenza massima e bassa. Per il paziente 2 si può osservare una perfetta sovrapposizione dell'asse a metà del condotto extra cardiaco che rispecchia la buona qualità dell'immagine di magnitudine da cui si è segmentato. Diversamente, per il paziente 4, si evidenzia uno scostamento tra le centerline (di circa 5 pixel, ovvero 10 mm), sempre a metà dell'EC, a causa della scarsa qualità dell'immagine di magnitudine e per il fatto che le immagini di delta fase non permettono di avere informazioni aggiuntive per discriminare i vasi. Sempre nel paziente 4 si ha invece una buona corrispondenza tra le centerline della vena Azygos.

Vi è una buona corrispondenza delle centerline per tutti e quattro i rami della connessione per il paziente 1 e il paziente 5 a meno, in quest'ultimo, dell'LPA. Nel paziente 6 vi è uno scostamento per quanto riguarda lo sviluppo dell'asse delle due arterie polmonari.

Infine per il paziente 3 si rivela uno scostamento elevato nei punti di intersezione delle centerline all'interno della connessione.

5.3.3 Influenza della segmentazione sui parametri geometrici

In Figura 56 riportiamo una legenda relativa alla nomenclatura degli angoli tra i rami della connessione e la tabella con i valori di angoli e offset ottenuti a partire dalle ROI di entrambi gli operatori tramite gli algoritmi implementati (paragrafo 4.4.1).

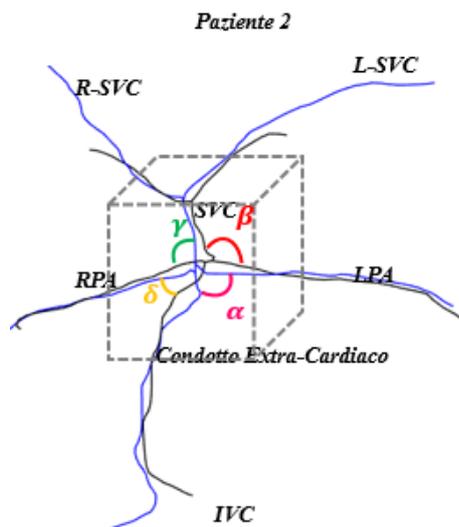


Figura 58: nomenclatura e identificazione degli angoli della connessione

Valori di Angoli e Offset della connessione							
		δ	γ	α	β	Offset cavale [mm]	$\epsilon_{\text{offset}}\%$
Pz 1	Op 1	92°	110°	109°	131°	11	4.76%
	Op 2	89°	105°	97°	107°	10	
Pz 2	Op 1	46°	114°	82°	114°	9	14.28%
	Op 2	62°	107°	62°	109°	12	
Pz 3	Op 1	121°	134°	89°	96°	20	14.28%
	Op 2	104°	130°	95°	94°	15	
Pz 4	Op 1	75°	106°	91°	101°	37	3.89%
	Op 2	86°	104°	103°	99°	40	
Pz 5	Op 1	73°	85°	69°	105°	21	12.5%
	Op 2	72°	80°	63°	72°	27	
Pz 6	Op 1	83°	112°	95°	74°	12	9.09%
	Op 2	92°	119°	76°	93°	10	

Tabella 9: valori di offset e angoli della connessione ottenuti dai due operatori

Facendo un confronto tra i dati (Tabella 9) si può osservare:

- Uno scostamento percentuale tra i valori di offset cavale basso che si attesta al di sotto del 15% per tutti i pazienti; le differenze maggiori si hanno per i pazienti 2, 3 e 5. Rimangono comunque valori molto bassi che dimostrano una bassa sensibilità dell'algoritmo di calcolo dell'offset a variazioni di posizione delle centerline.

- Una buona corrispondenza anche nel caso degli angoli tra i rami; la massima variazione è di 33° (β) nel paziente 5 come si poteva supporre dall'osservazione delle centerline, in particolare dalla diversa inclinazione dell'asse dell'LPA rispetto a quella dell'SVC (Figura 56).

In generale le differenze riscontrate sono dovute al fatto che la stima degli angoli risulta sensibile alla centerline del vaso e quindi dipendente dalla segmentazione; infatti, il calcolo del vettore che stima l'andamento del vaso, è correlato alle posizioni dei centroidi stimate con la funzione skeleton. Nonostante si sia dimostrata una buona corrispondenza volumetrica tra le ROI tramite gli indici di qualità, si ritiene che la sensibilità dell'algoritmo di estrazione degli angoli risulta più elevata rispetto a quello dell'offset.

Non è stato possibile effettuare un confronto con valori considerati gold standard poiché non esiste uno standard clinico che permetta di ottenere misure quantitative di tutti i parametri geometrici. Inoltre i software validati utilizzati in sede diagnostica non permettono di ottenere misure 3D di angoli e distanze.

5.3.4 Discussione sulla validazione della segmentazione

Si è riscontrato che entrambi gli operatori hanno scelto di segmentare le immagini sulla vista assiale poiché permette di identificare più facilmente le regioni anatomiche d'interesse (PA, VC, TCPC). Sia dalla stima degli indici di qualità, sia dal confronto tra le skeleton, si può affermare che esiste una buona corrispondenza tra le segmentazioni dei due diversi operatori. Il fatto di poter segmentare set di dati acquisiti in modalità diverse permette di individuare le criticità e gli aspetti positivi di ciascuna. La scelta della modalità di acquisizione sagittale risulta dettata dalla necessità di ridurre i tempi di acquisizione (minori di 15 minuti). Ciò comporta tuttavia un FOV (field of view) ridotto che però rischia di compromettere il dato delle PA. Al contrario l'acquisizione assiale permette di ottenere un FOV più ampio in queste zone a discapito delle tempistiche di acquisizione (Figura 59, Figura 60).

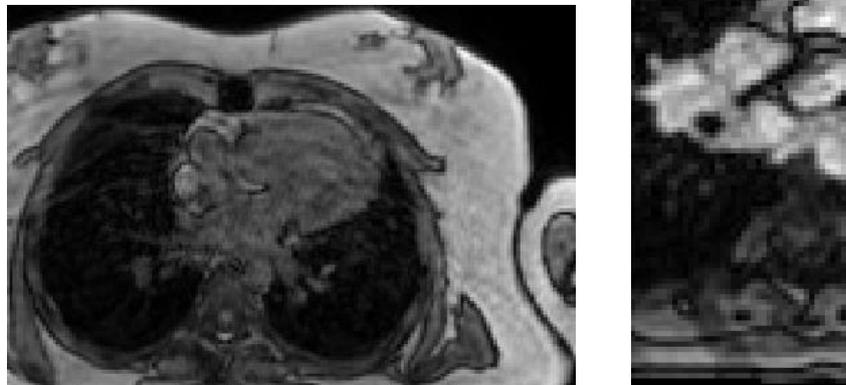


Figura 59: esempio di differente FOV dell'immagine tra un'acquisizione assiale (sinistra) e un'acquisizione sagittale (a destra)

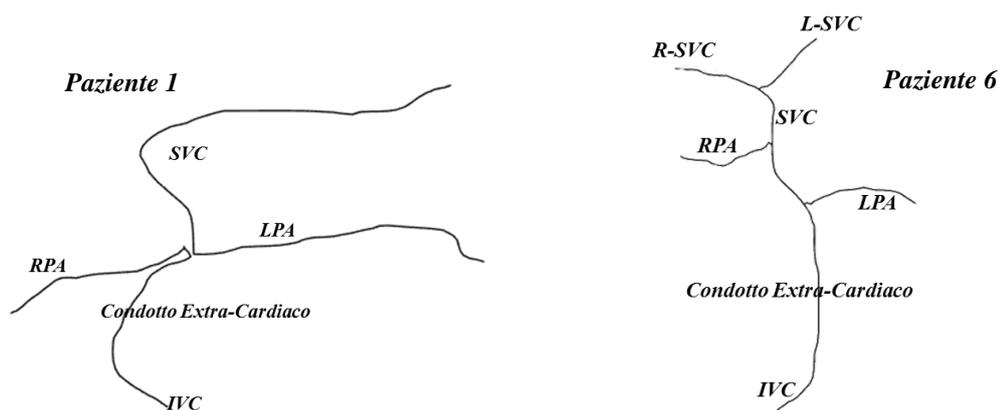


Figura 60: centerline di una ROI ottenuta con un'acquisizione assiale (sinistra) e centerline ottenuta da acquisizione sagittale (destra)

5.4 Risultati del modulo di Post Processing

5.4.1 Valutazione Geometrica

In questa sezione, attraverso una prima analisi statistica, si vuole valutare l'efficacia dei due metodi di calcolo dei diametri dei rami della connessione (introdotti nel paragrafo 4.4.1) e, in particolare, ricercare quanto l'output del metodo di stima del diametro a partire dalla mesh superficiale, ottenuta dopo che la ROI ha subito il processo di smoothing, sia distante da quello ottenuto dal metodo di calcolo tramite approssimazione di Fourier. Successivamente si sono confrontati i valori di diametro ottenuti con il gold standard.

La valutazione dei diametri è stata effettuata per ogni paziente sulla ROI ritenuta migliore da un clinico esperto.

5.4.1.1 Risultato del test di Mann Whitney e plot di Bland-Altman

Si considera come metodo 1 l’algoritmo che calcola i punti di contorno del vaso a partire dalla ROI e come metodo 2 quello che li estrae dalla mesh superficiale. In Tabella 10 sono riportati i valori di media e deviazione standard dei diametri calcolati con i due metodi e il p-value trovato.

	Metodo 1	Metodo 2	<i>p-value</i>
Pz 1	15.62 ± 1.58	14.96 ± 1.29	0.0088
Pz 2	18.92 ± 4.43	17.64 ± 4.40	0.0702
Pz 3	14.40 ± 2.75	14.31 ± 2.84	0.9633
Pz 4	17.28 ± 4.26	15.78 ± 4.24	0.0064
Pz 5	13.81 ± 4.23	12.96 ± 4.48	0.2182
Pz 6	16.70 ± 2.90	15.70 ± 2.73	0.0849

Tabella 10: Media e deviazione standard dei parametri analizzati e p-value risultante dai test di Mann-Whitney.

Dall’analisi emerge che in 4 pazienti su 6 non vi è differenza statistica tra i metodi. Dato che i risultati del test statistico non permettono di dire se vi è una differenza tra le stime ottenute con i due metodi, si è svolta anche un’analisi di confronto tramite Bland-Altman di cui si riportano i grafici per tutti i pazienti (Figura 61). In particolare in ordinata è stata impostata la differenza di diametri come $D_{\text{metodo 1}} - D_{\text{metodo 2}}$.

Per tutti i pazienti si riscontra una differenza dei diametri entro il 30% con un bias massimo (di 9.4 mm) per il paziente 4 causato dalla presenza di outliers a loro volta dovuti probabilmente ad errori nella segmentazione (come punti dei rami in cui si è ottenuto un allargamento o un restringimento).

In generale la presenza di un bias maggiore di zero per tutti i pazienti fa supporre che il metodo 1 sovrastimi il metodo 2, il che può essere motivato dal fatto che l’approssimazione di Fourier sia sensibile alla regolarità dei punti di contorno ottenuti sul piano scelto per l’analisi.

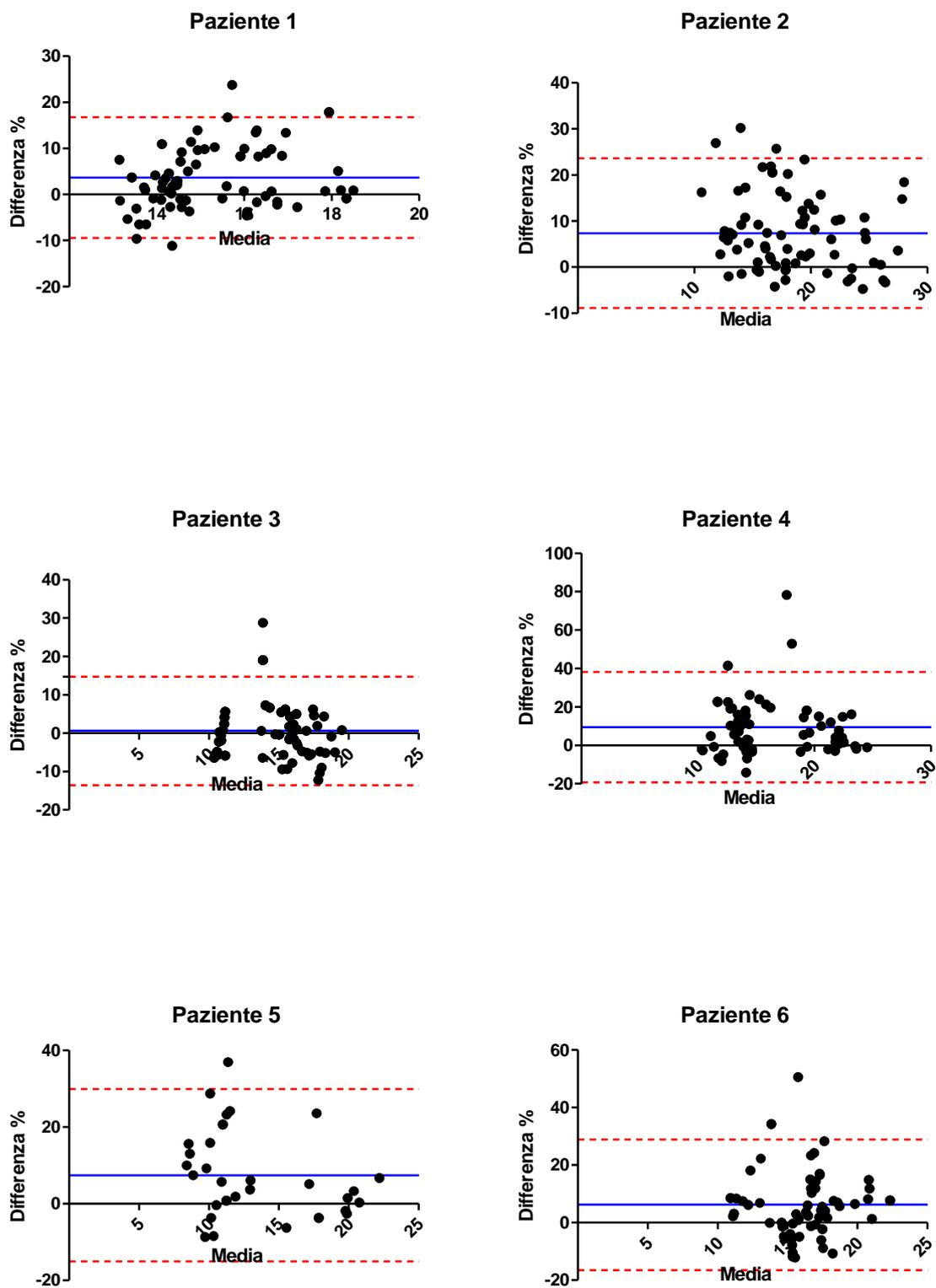


Figura 61: Plot di Bland-Altman per tutti i pazienti

5.4.1.2 Confronto Gold Standard

In tabella 11 vengono confrontati i gold standard e i valori di diametro stimati con gli algoritmi implementati.

Valori di diametri medi [mm]						
		D (gold stand.) [mm]	D (met. 1) [mm]	$\Delta\%$	D (met. 2) [mm]	$\Delta\%$
Pz 1	IVC	17.5	14.3	22	14.0	25
	SVC	13.5	16.3	-17	15.9	-15
	LPA	17.0	15.2	12	14.2	20
	RPA	13.0	15.1	-14	14.0	-7
Pz 2	IVC	16.9	18.8	-10	17.8	-5
	SVC*	14.5	25.5	-43	23.7	-39
	LPA	13.4	13.5	-0,74	12.6	6
	RPA*	13.1	20.0	-35	18.4	-29
Pz 3	IVC	14.2	16.3	-13	16.6	-14
	SVC	15.2	16.6	-8	17.7	-14
	LPA	10.0	11.4	-12	11.0	-9
	RPA*	11.9	19.0	-37	19.0	-37
Pz 4	IVC	20.1	22.1	-9	21.3	-6
	SVC	11.7	13.9	-16	12.6	-7
	LPA	13.8	17.3	-20	13.8	0
	RPA	16.5	14.1	17	13.0	27
Pz 5	IVC	18.1	19.6	-7	19.9	-9
	SVC	11.9	11.3	5	11.2	-6
	LPA	9.7	11.2	-13	9.3	-5
	RPA	11.4	12.3	-7	11.7	-3
Pz 6	IVC	16.6	17.5	-5	16.8	-1
	SVC	12.2	15.9	-23	15.7	-22
	LPA	10.9	13.5	-19	11.5	-5
	RPA*	11.5	17.7	-35	15.9	-27

Tabella 11: confronto tra gold standard e valori ottenuti con gli algoritmi implementati. Per ogni metodo si riportano gli scostamenti percentuali rispetto al gold standard.

In generale si riscontra una buona corrispondenza tra i dati con scostamenti percentuali che si attestano al di sotto del 25%, ossia una differenza massima tra le misure di circa 3 mm (valore considerato accettabile poiché il gold standard stesso è fortemente influenzato dall'operatore e dall'immagine su cui avviene la misura). Ciò non si verifica in quattro rami (contrassegnati, in Tabella 11, con *) in cui gli scostamenti risultano essere elevati (si hanno differenze anche di 10 mm). Tuttavia il fatto che in questi casi i valori di diametro ottenuti con i due metodi implementati rispetto ai valori di gold standard siano tra loro confrontabili fa ipotizzare che vi sia un errore nella segmentazione (ovvero il fatto che l'operatore abbia identificato una zona di interesse minore o maggiore del dovuto) piuttosto che una non corretta stima con gli algoritmi.

5.4.1.3 Discussione sulla bontà dei metodi per il calcolo dei diametri

Dall'analisi si è rilevato che la stima dei valori di diametro tramite gli algoritmi è attendibile, a meno di errori nella segmentazione. Non è possibile, tuttavia, concludere se tra i metodi vi sia differenza statistica a causa della bassa numerosità del campione. Ciò nonostante, dato che il metodo 1 calcola il diametro a partire dai punti di contorno della sezione perpendicolare al vaso trovati con l'algoritmo di estrazione del piano (paragrafo 4.3) a partire dalla ROI e li approssima tramite Fourier, si può affermare che il primo metodo è meno affidabile nella stima di tale parametro. La presenza, infatti, di possibili errori nell'identificazione di tali punti (punti interni o esterni al vaso) potrebbe determinare il fallimento della Fourier; tale situazione si verifica spesso in anatomie complesse come quella della connessione cavo-polmonare.

Al contrario, il metodo 2 non può incorrere in tale tipo di errore (i punti appartengono tutti alla superficie) e si può supporre che la stima del parametro sia più affidabile.

5.4.2 Analisi fluidodinamica

5.4.2.1 Efficienza fluidodinamica ed energetica della connessione

In Figura 62 è riportato un esempio di output (paziente 2) del tool per quanto riguarda le portate di ogni ramo della connessione su un piano d'interesse scelto dall'utente. In particolare vengono confrontate portata netta, retrograda e anterograda in ogni time frame del ciclo.

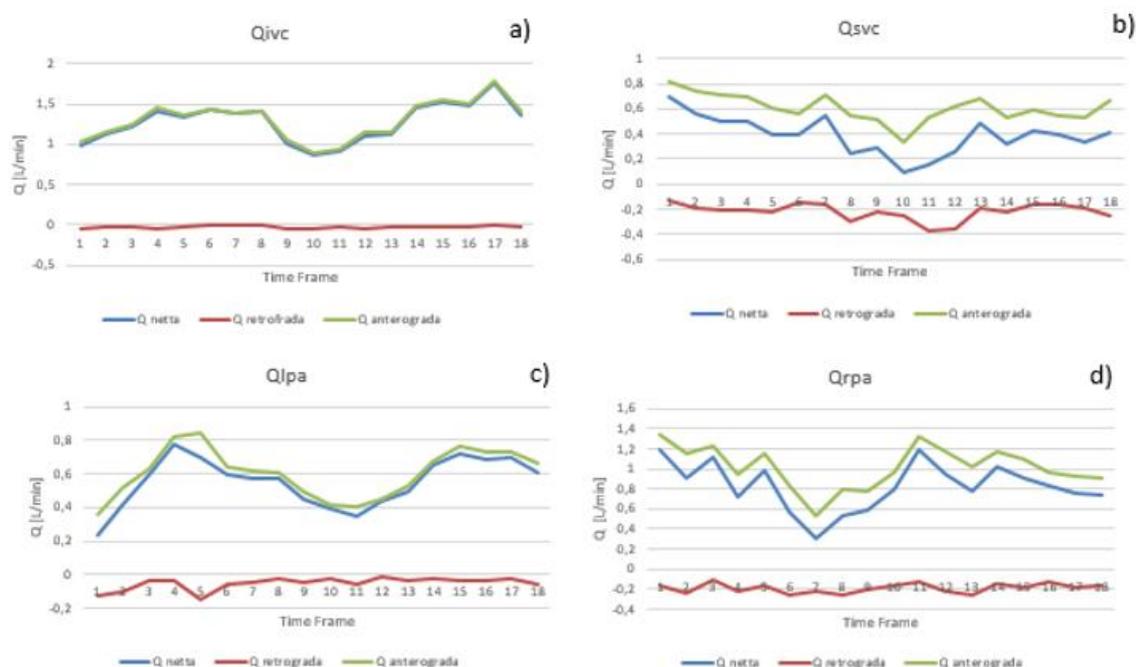


Figura 62: Componenti della portata in quattro piani dei rami per il paziente 2; a) IVC, b) SVC, c) LPA, d) RPA

La bassa pulsatilità che caratterizza il condotto extra cardiaco (come si evidenzia in Figura 9 per tutti i rami della connessione) potrebbe causare una fluidodinamica subottimale della connessione cavo-polmonare. È quindi fondamentale che il flusso di sangue proveniente dalle vene cave, caratterizzato da basse velocità e portate rispetto alla situazione fisiologica, abbia un'energia tale da vincere le resistenze polmonari e sviluppi una bassa componente retrograda per non creare zone di ricircolo e stagnazioni. Inoltre il flusso proveniente dal condotto e dalle vene cave deve avere una potenza energetica tale da direzionare, una volta superata la connessione, il sangue in entrambe le arterie polmonari senza incorrere, in corrispondenza di quest'ultima, nella formazione di vortici e ricircoli che porterebbero a danneggiamento della parete vascolare. In seguito vengono riportati i valori di dissipazione

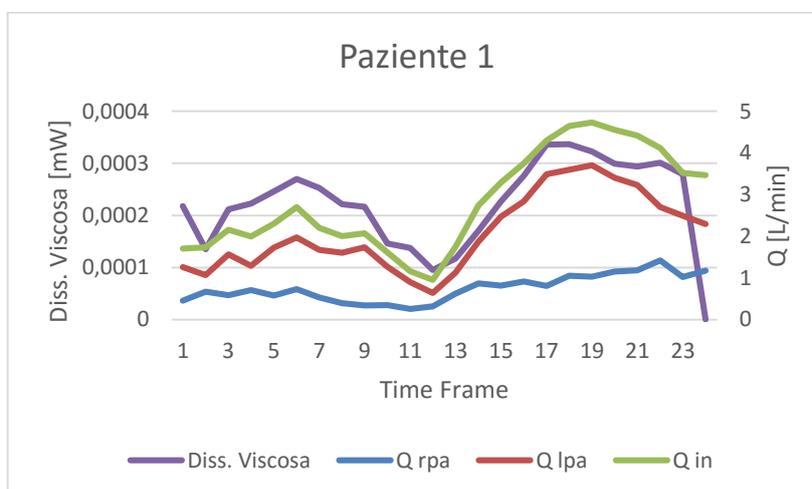
viscosa (Tabella 12) nella connessione calcolati, per ogni paziente, a partire dalla mappa di dissipazione volumetrica su un volumetto interno alla connessione di lato di 10 mm in ogni direzione (descrizione dell'algoritmo implementato nel paragrafo 4.4.2). I valori sono stati mediati sul volumetto e su tutti i time frame del ciclo.

	D_{media} [e-05 mW]
Pz 1	23.0
Pz 2	20.1
Pz 3	3.2
Pz 4	23.0
Pz 5	2.7
Pz 6	19.0

Tabella 12: dissipazione viscosa media (mW) per ogni paziente, su un volume 10mmx10mmx10mm

In generale i valori di dissipazione viscosa ottenuti sono molto bassi il che fa supporre, per tutti i pazienti, una buona efficienza energetica all'interno della connessione.

Inoltre si evidenziano maggiori valori di dissipazione nella connessione negli istanti del ciclo cardiaco con maggiori portate in ingresso (Figura 63).



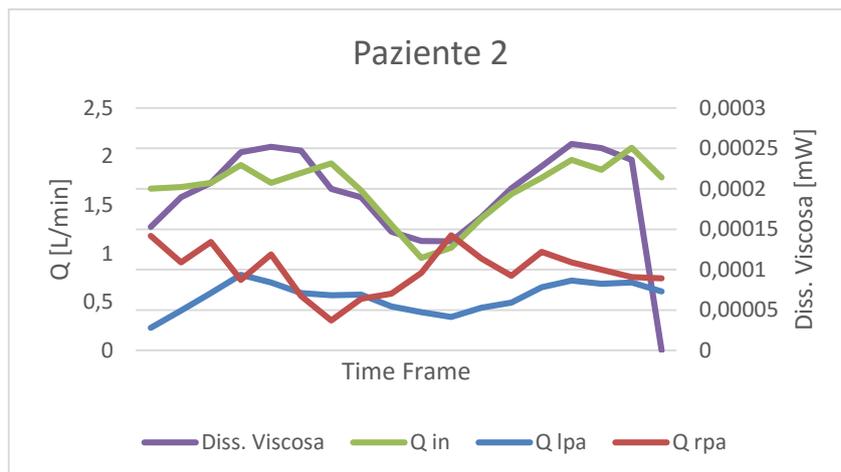


Figura 63: grafico di confronto tra valori di dissipazione viscosa nella connessione e andamenti delle portate nel ciclo cardiaco per il paziente 1 (in alto) e il paziente 2 (in basso)

5.4.2.2 Distribuzione delle portate

Un altro aspetto importante da indagare, definito nel capitolo 3 come uno dei requisiti per una buona emodinamica Fontan, è la ripartizione della portata in ingresso (proveniente dal condotto e dalla SVC) alle arterie polmonari. L’obiettivo nella realizzazione di una buona connessione è quello di ottenere una distribuzione equilibrata tra le arterie polmonari per non incorrere nel rischio di malformazioni arterovenose o ad una crescita limitata o disequilibrata delle PA. In tabella 13 vengono riportate le portate nette in ogni ramo, in ingresso e in uscita dalla connessione, per ogni paziente, mediate sui time frame del ciclo.

	Q_{netta} [L/min]				Q_{in} [L/min]	Q_{out} [L/min]
	IVC	SVC	LPA	RPA		
Pz 1	2.17	1.16	2.07	0.74	3.33	2.83
Pz 2	1.27	0.39	0.55	0.83	1.66	1.37
Pz 3	0.35	0.74	0.46	0.70	1.09	1.15
Pz 4	1.40	0.84	1.16	0.80	2.24	1.96
Pz 5	0.56	0.17	0.28	0.29	0.73	0.59
Pz 6	1.00	0.69	0.82	0.65	1.91	1.33

Tabella 13: portate nette per ogni ramo in ogni paziente

I valori ottenuti rispecchiano in modo soddisfacente quelli riportati in letteratura [10] in termini di range di portata ottenuti in tali rami (dagli 0.5 ai 3 l/min) per tutti i pazienti. Si ottiene una sottostima dei valori delle portate per gli altri pazienti. Ciò può essere causato dalla VENC utilizzata per la codifica del dato di velocità (di 150 cm/s in tutte le direzioni

per i dataset analizzati). Sarebbe necessario quindi fare uno studio più approfondito per individuare il valore di VENC che permetta di avere una buona codifica delle velocità nel distretto anatomico della TCPC. Inoltre, i valori più bassi di portate vengono ottenuti, in tutti rami, per il paziente 5. Tale evidenza può essere giustificata dalla presenza, a livello anatomico, di numerose collaterali di ritorno venoso polmonare che quindi giustificano un basso inlet proveniente dal condotto extra cardiaco e dalla SVC.

In Tabella 14 è riportata una seconda tabella relativa ai rapporti mediati sul ciclo tra le portate ricavati dai valori della Tabella 13, per ogni paziente e i grafici con l'andamento dei rapporti tra uscite e ingressi sul ciclo.

	Distribuzione percentuale tra le Q [%]			
	$\frac{Q_{IVC}}{Q_{in}}$	$\frac{Q_{SVC}}{Q_{in}}$	$\frac{Q_{LPA}}{Q_{out}}$	$\frac{Q_{RPA}}{Q_{out}}$
Pz 1	65	35	73	26
Pz 2	77	23	40	60
Pz 3	32	68	40	60
Pz 4	63	37	60	40
Pz 5	76	24	49	51
Pz 6	64	36	56	44

Tabella 14: rapporti tra le portate per tutti i pazienti

Per tutti i pazienti si riscontra un disequilibrio delle portate in ingresso tra LPA ed RPA con dei valori di ripartizione marcati soprattutto per il paziente 1, come viene evidenziato nel grafico di Figura 63.

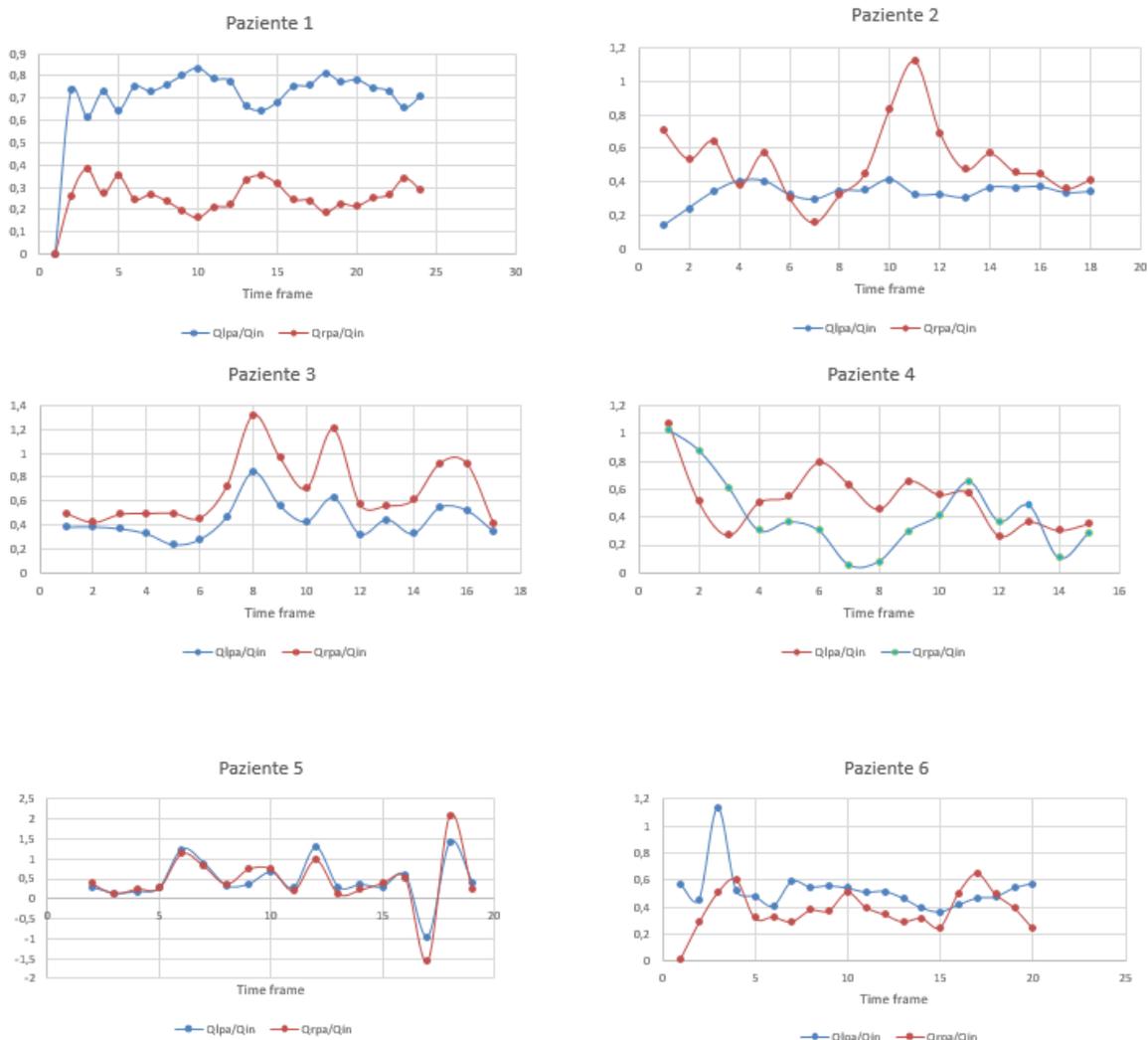


Figura 64: Grafici delle ripartizioni delle portate in ingresso alla connessione tra le due arterie polmonari sul ciclo cardiaco

5.5 Risultati validazione del metodo per il calcolo delle pressioni

5.5.1 Confronto con soluzione analitica

Il primo step per valutare l'efficacia del metodo iterativo (step 2 in cui viene calcolata la mappa iniziale e step 3 in cui si ottiene l'affinamento tramite le iterazioni, descritti nel paragrafo 4.4.2) nel caso di un campo fluidodinamico semplice ha evidenziato risultati soddisfacenti. Il campo di velocità imposto è unidirezionale e sviluppato, lungo tutta l'evoluzione longitudinale del tubo (Figura 65) con $v_{max}=1.5$ m/s e invariante nel tempo.

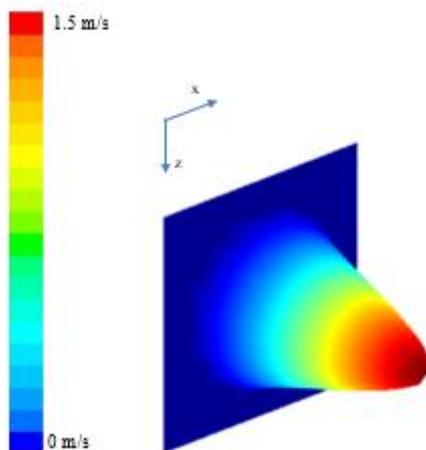


Figura 65: mappa 3D del Profilo di velocità imposto, in una sezione trasversale del tubo rettilineo

La soluzione analitica (4.18), considerata una pressione nella sezione di ingresso del tubo nulla, prevede una caduta di pressione, tra sezione di ingresso e sezione di uscita, di 10.65 Pa. Per creare un dataset compatibile come input per il metodo di calcolo delle mappe di pressione, il tubo è stato discretizzato lungo le tre direzioni principali con una risoluzione spaziale isotropa di 2 mm. Riportiamo la mappa della pressione statica dopo l'affinamento ottenuto con il metodo iterativo (step 3) considerando la sezione longitudinale del tubo nel punto a diametro maggiore. Si arriva a convergenza quando la variazione di pressione media nel volume tra due iterazioni è minore dello 0.1%. In un primo caso (Figura 66) è stato posto un limite al numero di iterazioni senza arrivare a convergenza (40 iterazioni, residuo finale dopo la quarantesima iterazione dello 0.7%), in un secondo caso si è misurato il numero di iterazioni necessarie per soddisfare la condizione di convergenza (Figura 67). Dopo le 40 iterazioni l'andamento della pressione ottenuto, a livello qualitativo, è, a meno di effetti di bordo, linearmente decrescente, come ci si aspetta. Inoltre, la caduta di pressione ottenuta tra ingresso e uscita è di 9.90 Pa, quindi prossima al valore ottenuto con la soluzione analitica. Gli effetti di bordo sono dovuti al fatto che il metodo numerico per il calcolo dei gradienti di pressione tramite risoluzione di Navier-Stokes (step 1) viene eseguito su tutto il volume, considerando quindi anche le zone al di fuori del tubo in cui si ha velocità nulla. L'andamento ottenuto nel secondo caso, ovvero dopo essere arrivati a convergenza (sono state necessarie 114 iterazioni) presenta un andamento decrescente tra ingresso e uscita ma non lineare. Inoltre la caduta di pressione ottenuta in questo caso risulta di 9.40 Pa.

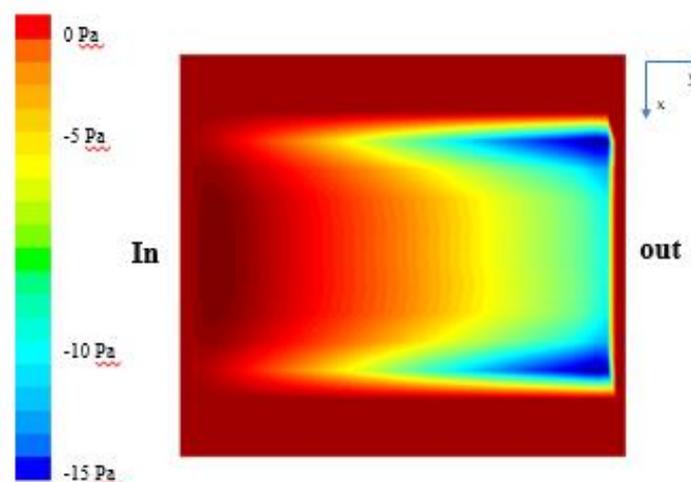


Figura 66: Mappa di colore della pressione statica lungo la sezione longitudinale del tubo ottenuta con il metodo implementato per ottenere l'informazione di pressione puntuale, dopo 40 iterazioni

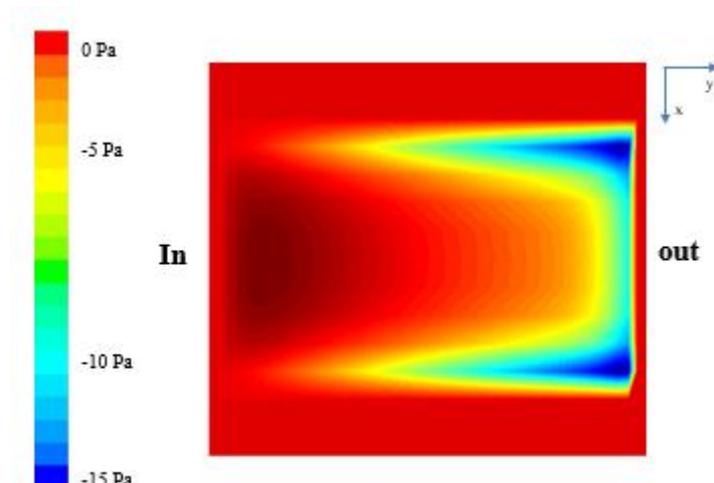


Figura 67: Mappa di colore della pressione statica lungo la sezione longitudinale del tubo ottenuta con il metodo implementato per ottenere l'informazione di pressione puntuale dopo 114 iterazioni (a convergenza)

5.5.2 Confronto con soluzione CFD

In un primo momento è stata utilizzata la funzione *Fluent_to_Matlab* (descritta nel paragrafo 4.5.2) per ottenere, a partire dal dato di velocità esportato da Fluent, un dataset discreto sul modello di quelli di 4D flow da poter utilizzare come input al metodo. Sono stati estratti da Fluent le soluzioni in 5 time step del ciclo. Di seguito vengono riportate le mappe di colore delle tre componenti di velocità, nella sezione sagittale di aorta a diametro maggiore, visualizzate in Fluent e in Matlab dopo la conversione del dato (Figura 68, Figura 69, Figura 70).

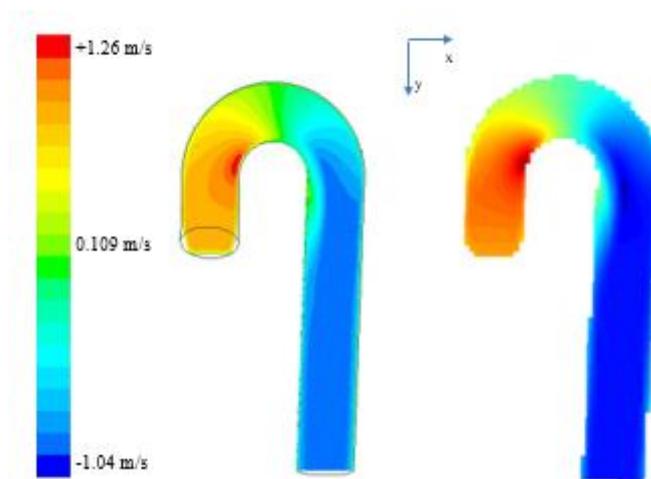


Figura 68: mappe della componente y di velocità in Fluent e in Matlab dopo conversione, al time frame 1

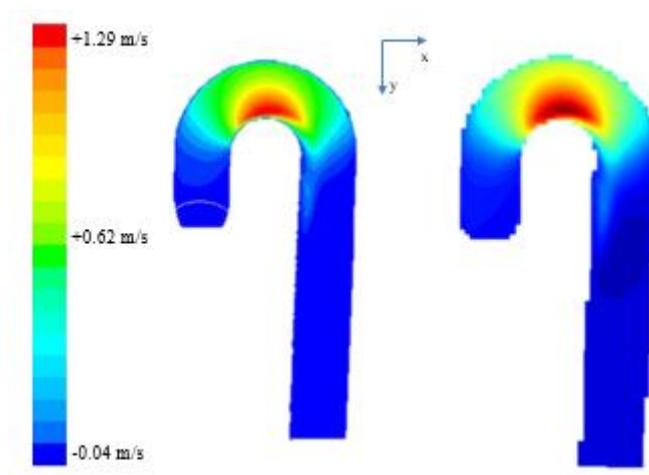


Figura 69: mappe della componente x di velocità in Fluent e in Matlab dopo conversione, al time step 1

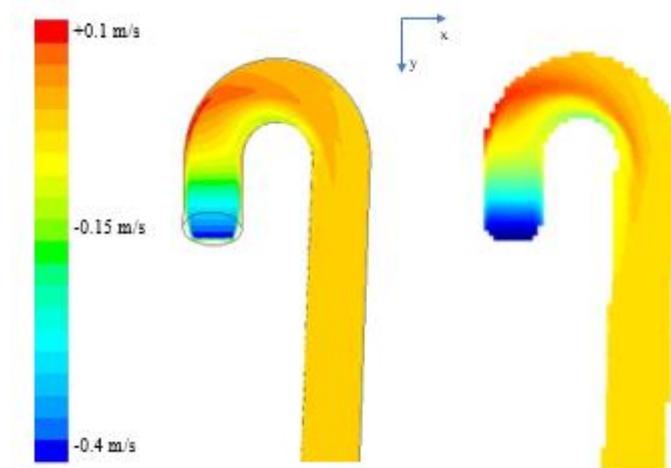


Figura 70: mappe della componente z di velocità in Fluent e in Matlab dopo conversione, al time step 1

Attraverso un confronto delle mappe a livello qualitativo si ha un buon riscontro sui valori e gli andamenti delle velocità tra il dato in Fluent e quello convertito in Matlab. Per tale motivo abbiamo ritenuto valida la conversione del dato tramite la funzione appositamente implementata.

Il dataset ottenuto viene utilizzato come input al metodo, che è stato ottimizzato, allo step 3 (ovvero nell'affinamento delle mappe di pressione tramite le iterazioni), tramite questi accorgimenti per ridurre gli effetti di bordo causati dalla presenza del volume circostante all'aorta (in cui il campo di velocità è nullo):

- Riduzione della ROI su cui eseguire l'affinamento tramite il metodo iterativo (step 3) del 15% (come viene indicato nello studio di Tyszka et al [30]);
- Un controllo all'interno del metodo iterativo per mediare rispetto ai voxel vicini in cui la pressione iniziale è diversa da zero.

Inoltre è stato posto un limite di 40 iterazioni per arrivare a convergenza nello step 3 del metodo; è stato scelto tale limite poiché ha permesso di ottenere risultati soddisfacenti nel caso precedente. Di seguito sono riportate le mappe di colore con gli andamenti della pressione statica (in Fluent esportato in Matlab e in Matlab ottenute con il metodo iterativo) (Figura 71, Figura 72, Figura 73, Figura 74), sempre nella stessa sezione sagittale a diametro maggiore, per tutti i 4 time frame di output del metodo.

In generale si osserva che il metodo per il calcolo delle pressioni permette di ottenere degli andamenti soddisfacenti, a livello qualitativo, rispetto a quelli considerati come Gold Standard della soluzione CFD, in corrispondenza dell'aorta discendente e dell'arco aortico.

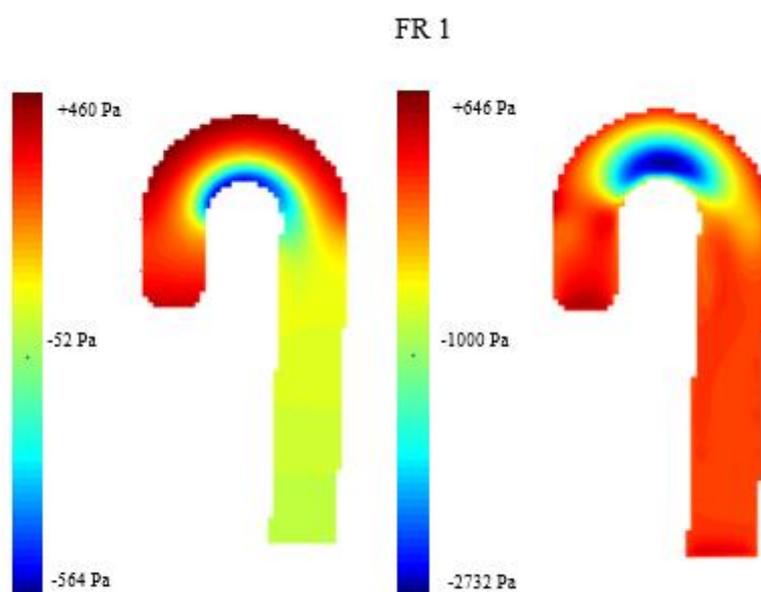


Figura 71: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 1

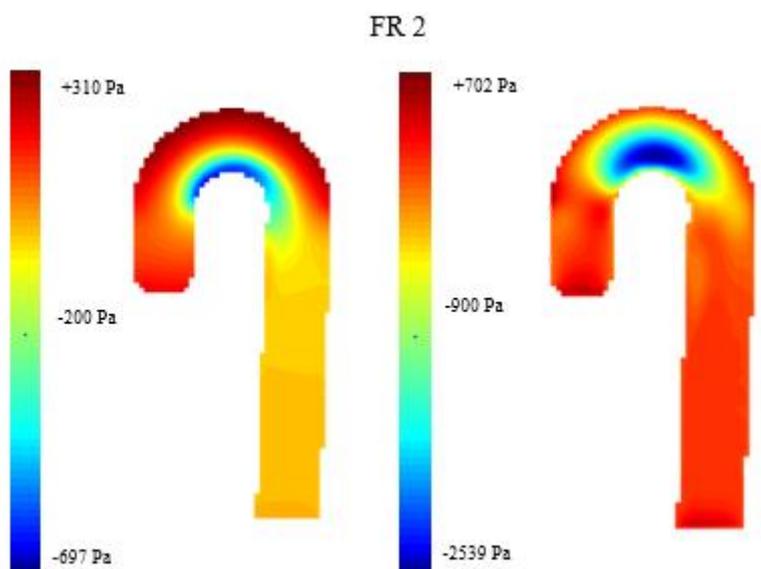


Figura 72: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 2

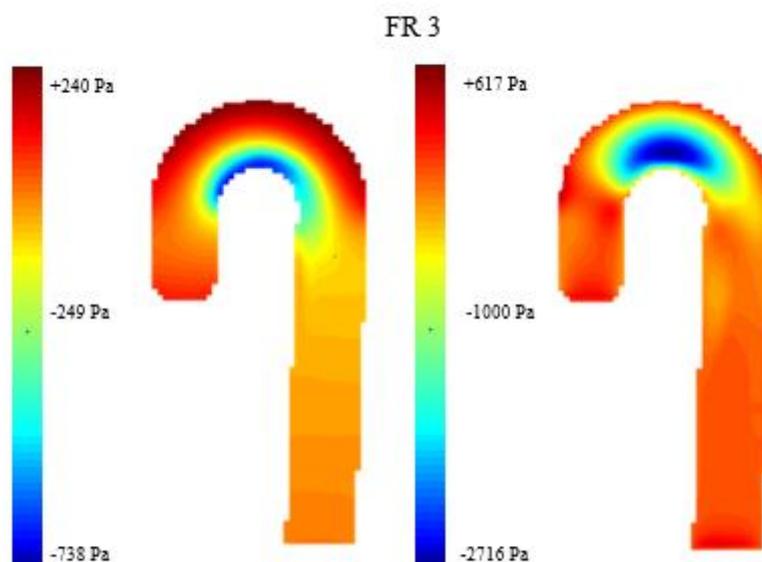


Figura 73: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 3

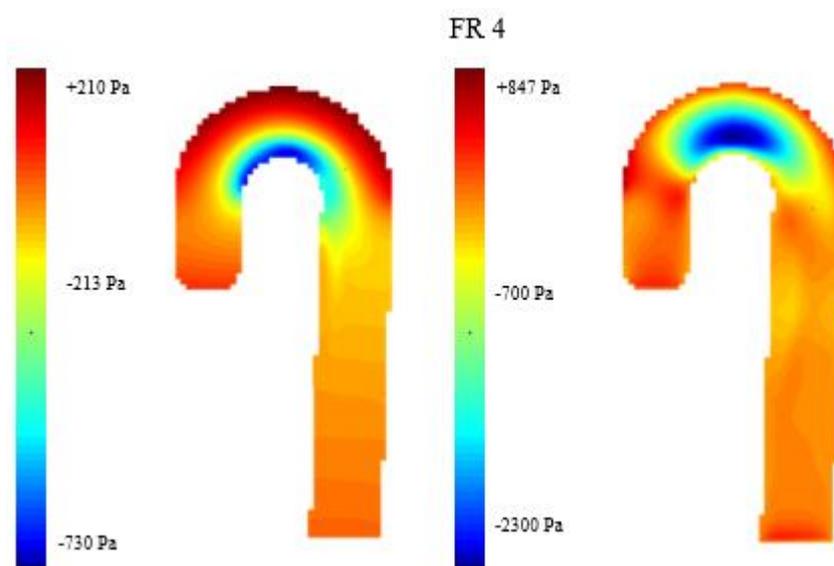


Figura 74: mappe di pressione statica su sezione sagittale dell'aorta da soluzione in Fluent convertito in Matlab (sinistra) e Matlab (destra) al fr 4

Gli andamenti rilevati per il modello aortico depongono a favore del buon funzionamento nel caso di campi fluidodinamici complessi. Rimane da verificare l'andamento in aorta

discendente che rivela un pattern di pressione non linearmente decrescente, come ottenuto dalla CFD.

5.5.3 Discussione sulla validazione del metodo

L'analisi sul corretto funzionamento del metodo iterativo ci permette di evidenziare una criticità sulla condizione di convergenza. Ciò appare evidente dal peggioramento della soluzione per il tubo rettilineo con flusso alla Poiseuille dopo che viene soddisfatta la condizione, rispetto a quella ottenuta dopo 40 iterazioni. I buoni risultati riscontrati con l'utilizzo del metodo sul campo fluidodinamico semplice tempo-invariante (dopo 40 iterazioni), e i buoni andamenti qualitativi ottenuti sul campo tempo-variante più complesso in aorta, rappresentano un buon punto di inizio nel processo di validazione del metodo. Rimangono ancora delle criticità che sono evidenziate dalla non corrispondenza dei range di pressione ottenuti a livello quantitativo per il modello aortico e dalla non corrispondenza degli andamenti qualitativi nel tratto di aorta discendente. Inoltre, l'utilizzo di uno schema di Eulero Indietro, nello step 1, per il termine transiente di Navier Stokes, che ha un ordine di convergenza inferiore rispetto agli schemi usati per lo spazio, potrebbe influire sull'output del metodo in caso di tempo-varianza del campo fluidodinamico in ingresso. Tale ipotesi viene fatta poiché si è osservato un radicale miglioramento della soluzione dopo aver implementato uno schema centrato per il termine convettivo, rispetto ad uno schema di Eulero Indietro.

Inoltre, nonostante sia considerata valida la condizione divergence-free per fluidi incomprimibili, la discretizzazione dell'immagine in voxel di dimensioni finite e la presenza di rumore nel dato di velocità PC-MRI, non rispetta tale condizione.

Per tali motivi non è possibile considerare tale metodo valido nel caso di campi fluidodinamici ancora più complessi come quelli che caratterizzano la TCPC dei pazienti Fontan e la completa validazione del metodo rappresenta la sfida principale per ottenere una caratterizzazione il più esaustiva possibile della fluidodinamica in questa particolare zona anatomica.

Infine riportiamo una valutazione del costo computazionale del metodo. La stima delle mappe di pressione sul dataset dell'aorta ha comportato un tempo totale di calcolo di 31.8 minuti (considerando tutti e tre gli step del metodo), con una media di 7.8 minuti per time-frame. Il costo maggiore è imputato al calcolo della condizione iniziale (step 2 del metodo), con una media, per un time-frame, di 7.3 minuti.

Infatti lo step che richiede tempistiche maggiori (step 2) viene svolto per ogni voxel del volume e il fatto che le dimensioni del volume discreto dell'aorta (102x60x35) possano essere paragonate a quelle di un reale dataset PC-MRI in termini di risoluzione e di numero di voxel (vedi Tabella 5), ci fa supporre che il costo computazionale non dovrebbe aumentare considerevolmente.

5.6 Aspetti innovativi

Il tool sviluppato rappresenta la prima piattaforma di analisi utilizzata su pazienti Fontan che comprende al suo interno tutti gli step fondamentali per l'elaborazione di dati di 4D flow MRI. Permette infatti di:

1. Aprire, codificare e visualizzare le immagini;
2. Segmentare, operazione eseguita generalmente tramite software commerciali (come per esempio Mimics Innovation Suite [Materialise, Leuven, Belgium] o EnSight [CEI, Apex, NC, USA]);
3. Eseguire il post-processing, ovvero l'analisi geometrica e fluidodinamica della TCPC, in modalità semi-automatica.

Caratteristica fondamentale è la dinamicità e la semplicità d'utilizzo: l'utente può segmentare il paziente nelle tre viste principali (assiale, sagittale e coronale) e selezionare un piano d'interesse, su cui effettuare l'analisi.

L'interfaccia grafica sviluppata, che semplifica l'utilizzo di Matlab e rende le operazioni accessibili anche ad utenti non esperti del software, si pone come strumento di analisi completo e non invasivo che possa promuovere un utilizzo clinico diffuso della tecnica 4D flow MRI: un tale risultato permetterebbe una maggior comprensione degli effetti della fluidodinamica nei pazienti Fontan sulle complicanze connesse a tale patologia (malformazione arterovenose, stenosi nei rami polmonari).

Il presente lavoro di tesi introduce la possibilità di estrarre automaticamente il piano di indagine semplicemente collocando un "seed" nel punto desiderato e basandosi sulla centerline del vaso. L'algoritmo implementato permette quindi un posizionamento più preciso del piano, accrescendo la ripetibilità dell'operazione e diminuendo la dipendenza dall'operatore. A tale novità si affianca un'analisi geometrica automatica e volumetrica della connessione TCPC, attualmente impossibile in sede diagnostica a causa della mancanza di software che permettano di ottenere misure 3D di angoli e distanze (offset e diametri).

È stato implementato un algoritmo per la valutazione delle perdite di energia (parametro importante per studiare l'emodinamica data la complessità dei pattern di flusso sviluppati) all'interno della connessione mediante la risoluzione del termine di dissipazione viscosa dell'equazione di Navier stokes in regime di flusso laminare [18]. Il vantaggio di questo approccio è che non necessita delle misure di pressioni come dato in ingresso (dato derivato) ma sono sufficienti le velocità del flusso all'interno della connessione.

Infine è stato introdotto un primo metodo per ottenere le mappe di pressioni statica in ogni punto discreto del volume dell'immagine, ad oggi ancora in fase di validazione. È risaputo che la pressione sanguigna è un parametro fisiologico fondamentale per il monitoraggio e la diagnosi clinica in quanto costituisce un marker per le patologie come stenosi e malformazioni artero-venose [19].

5.7 Limiti e Sviluppi futuri

Per quanto riguarda il modulo di segmentazione si evidenzia che l'utilizzo di immagini di *magnitude* di 4D-Flow, che presentano spesso basso contrasto, non si sono rivelate essere "l'optimum" per identificare la regione di interesse.

L'interfaccia di segmentazione è dinamica e si adatta a diversi tipi di acquisizione. Tuttavia, nonostante entrambi gli utenti abbiano utilizzato la sola vista assiale e gli indici di qualità abbiano mostrato una buona corrispondenza per tutti i pazienti, sarebbe opportuno in futuro definire un protocollo di acquisizione univoco. Per quanto riguarda la modalità di segmentazione manuale, benché molto versatile ed utilizzata, ha in sé alcuni svantaggi:

- Il risultato ottenuto è dipendente dall'operatore;
- È dispendiosa in termini di tempo, dato che il riconoscimento della regione di interesse avviene su ogni sezione e non in modo volumetrico; per questo motivo l'operazione può dilungarsi eccessivamente e non essere compatibile con le tempistiche cliniche di diagnosi.

Per questi motivi si potrebbe cercare di ottimizzare tale modulo del tool tramite algoritmi di segmentazione semi-automatici a partire da altri tipi di immagini di CRM in cui il maggior contrasto permetta di discriminare le zone anatomiche di interesse. La nostra esperienza ci consente di suggerire le immagini TRUFI come possibili candidate per un'ottimizzazione del riconoscimento delle zone anatomiche.

Il metodo di estrazione su piani dei parametri di interesse tramite la selezione, da parte

dell'utente, di un seed, è strettamente dipendente dalle coordinate della centerline. L'algoritmo di estrazione (basato sul fast marching), come è stato dimostrato nella parte di confronto tra le ROI ottenute dai due operatori, è molto sensibile anche a piccole variazioni della ROI. Ciò rappresenta un limite nel caso in cui non si abbia un buon grado di riconoscimento della ROI con la segmentazione manuale.

Per quanto riguarda il modulo di Post Processing il principale limite è legato alla necessità di validare gli algoritmi implementati per il calcolo dei parametri geometrici e di quelli fluidodinamici, in particolare il metodo per il calcolo delle mappe di pressione. Si procederà attraverso ulteriori step ad individuare una condizione di convergenza del metodo iterativo più idonea e a comprendere gli eventuali limiti del metodo stesso in caso di dataset 4D flow di pazienti Fontan. Infine sarebbe opportuno comprendere la sensibilità del metodo al dato in ingresso 4D flow (rumoroso) tramite l'applicazione di filtri al dato grezzo o l'aggiunta di rumore.

Inoltre, i buoni risultati ottenuti dall'algoritmo di calcolo del diametro dei vasi a partire dalla mesh superficiale, fanno supporre che l'utilizzo di una discretizzazione più fitta del dato derivante dalla ROI possa aumentare l'accuratezza di calcolo degli algoritmi implementati.

5.8 Conclusioni

In conclusione, nel presente lavoro di tesi si è sviluppato un tool Matlab in grado di eseguire l'analisi di immagini volumetriche di risonanza magnetica a contrasto di fase (4D-flow MRI). Il software progettato è stato dotato di un'interfaccia grafica 'user-friendly', dalla quale è possibile accedere alle diverse funzioni implementate: modulo di segmentazione manuale per ottenere la zona di interesse (ROI) su cui svolgere l'analisi, modulo di visualizzazione dell'intero volume delle immagini e della ROI ottenuta e modulo di Post-Processing. In quest'ultimo si procede al caricamento della ROI su cui effettuare l'analisi e all'estrazione della centerline dei rami della connessione. A questo punto è possibile svolgere un'analisi geometrica e fluidodinamica. L'analisi geometrica permette di estrarre i parametri che caratterizzano la TCPC (diametri dei vasi, offset cavale e angoli tra i rami della connessione). L'analisi fluidodinamica può essere di due tipi: su piani (tramite scelta da parte dell'utente di un punto all'interno del vaso), da cui è possibile ottenere informazioni su velocità e portate sanguigne, o di tipo volumetrico all'interno della connessione per valutare il livello di dissipazione energetica che la caratterizza. Lo scopo per il quale è stato implementato e successivamente utilizzato tale tool è di fornire uno strumento al clinico per

ricavare informazioni aggiuntive dai dati ottenuti con la tecnica 4D flow, in questo particolare tipo di circuito alternativo. A tale scopo sono stati analizzati 6 set di immagini 4D-flow MRI di pazienti con condotto extra cardiaco per avere un riscontro sull'attendibilità dell'analisi. Gli algoritmi per l'estrazione dei parametri geometrici si sono rivelati solidi mentre, per quanto riguarda l'analisi fluidodinamica, esistono ancora dei limiti legati al fatto che non esista un protocollo clinico validato per questo particolare tipo di pazienti. L'utilizzo di una VENC troppo elevata potrebbe causare una sottostima del dato di velocità e di dissipazione all'interno della connessione.

In futuro l'analisi 4D-flow effettuata potrebbe essere estesa ad un gruppo più numeroso di soggetti al fine di poter individuare correlazioni tra parametri geometrici e fluidodinamici che permettano di fare previsioni sul possibile stato patologico del paziente. In questo modo il tool, affiancando le informazioni fluidodinamiche a quelle morfologiche, permetterà di approfondire l'investigazione della problematica clinica attraverso una tecnologia di analisi innovativa quale la 4D-flow MRI.

Bibliografia

- [1] S. Attanavanich and P. Lertsithichai, “Extracardiac conduit versus lateral tunnel for total cavopulmonary connections.,” *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 90, no. 11, pp. 2513–8, Nov. 2007.
- [2] D. A. de Zélicourt and V. Kurtcuoglu, “Patient-Specific Surgical Planning, Where Do We Stand? The Example of the Fontan Procedure,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 44, no. 1, pp. 174–186, 2016.
- [3] D. a P. Part, A. M. Gaca, J. J. Jaggars, L. T. Dudley, G. S. B. Iii, and G. S. Bisset, “Repair of congenital heart disease: a primer-part 1.,” *Radiology*, vol. 247, no. 3, pp. 617–31, 2008.
- [4] D. J. Barron, M. D. Kilby, B. Davies, J. G. Wright, T. J. Jones, and W. J. Brawn, “Hypoplastic left heart syndrome,” *Lancet*, vol. 374, no. 9689, pp. 551–564, 2009.
- [5] M. Markl, A. Frydrychowicz, S. Kozerke, M. Hope, and O. Wieben, “4D flow MRI,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 36, no. 5, pp. 1015–1036, 2012.
- [6] S. D. e V. G. G.Coppini, *Bioimmagini*, Pàtron. 2012.
- [7] L. N. F. De Cobelli, *Risonanza magnetica cardiaca*, Springer. 2010.
- [8] H. N. Ntsinjana, M. L. Hughes, and A. M. Taylor, “The role of cardiovascular magnetic resonance in pediatric congenital heart disease.,” *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 13, p. 51, 2011.
- [9] A. Frydrychowicz, C. J. Franois, and P. A. Turski, “Four-dimensional phase contrast magnetic resonance angiography: Potential clinical applications,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 80, no. 1, pp. 24–35, 2011.
- [10] M. Markl, J. Geiger, P. J. Kilner, D. F??ll, B. Stiller, F. Beyersdorf, R. Arnold, and A. Frydrychowicz, “Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of cardiovascular flow paths in volunteers and patients with Fontan circulation,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 39, no. 2, pp. 206–212, 2011.

- [11] M. Cibis, K. Jarvis, M. Markl, M. Rose, C. Rigsby, A. J. Barker, J. J. Wentzel, J. Bock, A. Frydrychowicz, R. Lorenz, D. Hirtler, A. J. Barker, K. M. Johnson, R. Arnold, H. Burkhardt, J. Hennig, M. Markl, J. M. Tyszka, J. W. Asa, J. M. Silverman, C. Science, G. Z. Yang, P. J. Kilner, N. B. Wood, S. R. Underwood, D. N. Firmin, S. B. S. Krittian, P. Lamata, C. Michler, D. A. Nordsletten, J. Bock, C. P. Bradley, A. Pitcher, P. J. Kilner, M. Markl, N. P. Smith, F. Rengier, M. Delles, J. Eichhorn, Y.-J. Azad, H. von Tengg-Kobligk, J. Ley-Zaporozhan, R. Dillmann, H.-U. Kauczor, R. Unterhinninghofen, and S. Ley, “The effect of resolution on viscous dissipation measured with 4D flow MRI in patients with Fontan circulation: Evaluation using computational fluid dynamics,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 66, no. 4, pp. 520–526, 2014.
- [12] E. Tang, M. Restrepo, C. M. Haggerty, L. Mirabella, J. Bethel, K. K. Whitehead, M. A. Fogel, and A. P. Yoganathan, “Geometric characterization of patient-specific total cavopulmonary connections and its relationship to hemodynamics,” *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 7, no. 3, pp. 215–224, 2014.
- [13] A. Roldán-Alzate, S. García-Rodríguez, L. Rivera, O. Wieben, P. V Anagnostopoulos, and C. J. Francois, “Hemodynamic study of TCPC using in vivo and in vitro 4D flow MRI and numerical simulation,” *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, vol. 16, no. Suppl 1, p. W39, 2014.
- [14] S. Ovroutski, S. Nordmeyer, O. Miera, P. Ewert, K. Klimes, T. Kühne, and F. Berger, “Caval flow reflects Fontan hemodynamics: Quantification by magnetic resonance imaging,” *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 101, no. 2, pp. 133–138, 2012.
- [15] T.-Y. Hsia, F. Migliavacca, S. Pittaccio, A. Radaelli, G. Dubini, G. Pennati, and M. de Leval, “Computational fluid dynamic study of flow optimization in realistic models of the total cavopulmonary connections.,” *J. Surg. Res.*, vol. 116, no. 2, pp. 305–13, 2004.
- [16] S. S. M. Bossers, M. Cibis, L. Kapusta, and W. V Potters, “Long-Term Serial Follow-Up of Pulmonary Artery Size and Wall Shear Stress in Fontan Patients,” *Pediatr. Cardiol.*, vol. 37, no. 4, pp. 637–645, 2016.
- [17] S. Sharma, A. E. Ensley, K. Hopkins, G. P. Chatzimavroudis, T. M. Healy, V. K. H.

- Tam, K. R. Kanter, and A. P. Yoganathan, “In Vivo Flow Dynamics of the Total Cavopulmonary Connection From Three- Dimensional Multislice Magnetic Resonance Imaging,” vol. 4975, no. 00, 2001.
- [18] E. L. Bove, M. R. De Leval, F. Migliavacca, R. Balossino, and G. Dubini, “Toward optimal hemodynamics: Computer modeling of the Fontan circuit,” *Pediatr. Cardiol.*, vol. 28, no. 6, pp. 477–481, 2007.
- [19] F. Migliavacca, M. R. De Leval, G. Dubini, R. Pietrabissa, and R. Fumero, “Computational fluid dynamic simulations of cavopulmonary connections with an extracardiac lateral conduit,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 21, no. 3, pp. 187–193, 1999.
- [20] E. Kung, J. C. Perry, C. Davis, F. Migliavacca, G. Pennati, A. Giardini, T. Y. Hsia, and A. Marsden, “Computational Modeling of Pathophysiologic Responses to Exercise in Fontan Patients,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 43, no. 6, pp. 1335–1347, 2015.
- [21] E. L. Bove, M. R. De Leval, F. Migliavacca, G. Guadagni, and G. Dubini, “Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 126, no. 4, pp. 1040–1047, 2003.
- [22] C. Fluid, F. Fellowship, and T. Children, “In Vitro Flow Experiments for Determination of Optimal Geometry of Total Cavopulmonary Connection for Surgical Repair of Children With Functional Single Ventricle,” vol. 27, no. 5, pp. 1264–1269, 1996.
- [23] A. E. Ensley, P. Lynch, G. P. Chatzimavroudis, C. Lucas, S. Sharma, A. P. Yoganathan, and N. Carolina, “Toward Designing the Optimal Total Cavopulmonary Connection : An In Vitro Study,” vol. 4975, no. 99, 1999.
- [24] K. Klimes, H. Abdul-Khaliq, S. Ovroutski, W. Hui, V. Alexi-Meskishvili, B. Spors, R. Hetzer, R. Felix, P. E. Lange, F. Berger, and M. Gutberlet, “Pulmonary and caval blood flow patterns in patients with intracardiac and extracardiac Fontan: A magnetic resonance study,” *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 96, no. 3, pp. 160–167, 2007.
- [25] M. Restrepo, L. Mirabella, E. Tang, C. M. Haggerty, R. H. Khiabani, F. Fynn-

- Thompson, A. M. Valente, D. B. McElhinney, M. A. Fogel, and A. P. Yoganathan, “Fontan Pathway Growth: A Quantitative Evaluation of Lateral Tunnel and Extracardiac Cavopulmonary Connections Using Serial Cardiac Magnetic Resonance,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 97, no. 3, pp. 916–922, 2014.
- [26] T. Honda, K. Itatani, M. Takanashi, and E. Mineo, “Quantitative Evaluation of Hemodynamics in the Fontan Circulation : A Cross-Sectional Study Measuring Energy Loss In Vivo,” pp. 361–367, 2014.
- [27] J. Bock, A. Frydrychowicz, R. Lorenz, D. Hirtler, A. J. Barker, K. M. Johnson, R. Arnold, H. Burkhardt, J. Hennig, and M. Markl, “In vivo noninvasive 4D pressure difference mapping in the human aorta: Phantom comparison and application in healthy volunteers and patients,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 66, no. 4, pp. 1079–1088, 2011.
- [28] B. Casas, J. Lantz, P. Dyverfeldt, and T. Ebbers, “4D Flow MRI-Based Pressure Loss Estimation in Stenotic Flows : Evaluation Using Numerical Simulations,” vol. 1821, pp. 1808–1821, 2016.
- [29] F. Rengier, M. Delles, J. Eichhorn, Y.-J. Azad, H. von Tengg-Kobligk, J. Ley-Zaporozhan, R. Dillmann, H.-U. Kauczor, R. Unterhinninghofen, and S. Ley, “Noninvasive pressure difference mapping derived from 4D flow MRI in patients with unrepaired and repaired aortic coarctation,” *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, vol. 4, no. 2, pp. 97–103, 2014.
- [30] J. M. Tyszka, J. W. Asa, J. M. Silverman, and C. Science, “Mapping using Magnetic Resonance Imaging,” vol. 329, no. 626, pp. 321–329, 2000.
- [31] S. B. S. Krittian, P. Lamata, C. Michler, D. A. Nordsletten, J. Bock, C. P. Bradley, A. Pitcher, P. J. Kilner, M. Markl, and N. P. Smith, “A finite-element approach to the direct computation of relative cardiovascular pressure from time-resolved MR velocity data,” *Med. Image Anal.*, vol. 16, no. 5, pp. 1029–1037, 2012.
- [32] T. Ebbers and G. Farneba, “Improving Computation of Cardiovascular Relative Pressure Fields From Velocity MRI,” vol. 61, pp. 54–61, 2009.
- [33] F. Donati, C. A. Figueroa, N. P. Smith, P. Lamata, and D. A. Nordsletten, “Non-

- invasive pressure difference estimation from PC-MRI using the work-energy equation,” *Med. Image Anal.*, vol. 26, no. 1, pp. 159–172, 2015.
- [34] M. S. Hassouna and A. A. Farag, “Multistencils fast marching methods: A highly accurate solution to the Eikonal equation on Cartesian domains,” *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 29, no. 9, pp. 1563–1574, 2007.
- [35] M. S. Hassouna and A. A. Farag, “Robust Centerline Extraction Framework Using Level Sets,” 2005.
- [36] M. Desbrun, M. Meyer, P. Schröder, and A. H. Barr, “Implicit fairing of irregular meshes using diffusion and curvature flow,” *Proc. 26th Annu. Conf. Comput. Graph. Interact. Tech. - SIGGRAPH '99*, vol. 33, pp. 317–324, 1999.
- [37] U. Morbiducci, R. Ponzini, G. Rizzo, M. E. Biancolini, F. Iannaccone, D. Gallo, and A. Redaelli, “Synthetic dataset generation for the analysis and the evaluation of image-based hemodynamics of the human aorta,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 50, no. 2, pp. 145–154, 2012.
- [38] P. Volonghi, D. Tresoldi, M. Cadioli, A. M. Usuelli, R. Ponzini, U. Morbiducci, A. Esposito, and G. Rizzo, “Automatic extraction of three-dimensional thoracic aorta geometric model from phase contrast MRI for morphometric and hemodynamic characterization,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, no. 2, pp. 873–82, Feb. 2016.
- [39] K. H. Zou, S. K. Warfield, A. Bharatha, C. M. C. Tempany, M. R. Kaus, S. J. Haker, W. M. Wells, F. A. Jolesz, and R. Kikinis, “Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index,” *Acad. Radiol.*, vol. 11, no. 2, pp. 178–89, Feb. 2004

Ringraziamenti

A conclusione del nostro lavoro, desideriamo ringraziare:

- Il professor Alberto Redaelli, nostro relatore, per i preziosi consigli, per l'opportunità che ci ha offerto di effettuare una ricerca certamente interessante, che ha messo in gioco tutte le nostre conoscenze e competenze, ci ha consentito di esplorare ambiti nuovi, di crescere professionalmente e umanamente:
come sostiene Tacito, nel *Dialogus*, “*crescit enim cum amplitudine rerum vis ingenii*”;
- Il dottor Filippo Piatti, nostro tutor, per la gentilezza, la pazienza, la competenza, per l'equilibrio e la saggezza con cui ci ha guidato in questi mesi e ha placato le nostre apprensioni;
- La dottoressa Francesca Pluchinotta, cardiologa pediatrica dell'IRCCS Policlinico San Donato, per la collaborazione generosa e il rispetto nei confronti del nostro lavoro;
- Il dottor Sergii Siryk per i validi suggerimenti volti a ottimizzare il metodo per il calcolo delle pressioni;
- Naturalmente le nostre famiglie, per l'amore e la comprensione con cui ci hanno sostenuto;
- Tutti gli amici, di antica data e recenti, che ci hanno, in varie forme, dimostrato il loro affetto:
 - Il gruppo degli ingegneri nostri compagni nell'avventura quinquennale al Polimi e/o nel lavoro di tesi magistrale al Cubo, con cui abbiamo condiviso studi e fatiche, delusioni e speranze e costruito amicizie che il tempo-noi confidiamo- non potrà cancellare;
 - I tanti amici *extra moenia*: milanesi, piacentini, bobbiesi o variamente residenti in Europa, per aver compreso le ragioni delle nostre assenze, ma anche, talora, imposto pause rigeneranti, aver reso gradevoli e indimenticabili le esperienze condivise, incoraggiato il nostro impegno e nutrito la fiducia in noi stesse. Un grazie particolare a coloro che hanno saputo generosamente rispondere, in varie occasioni, ai nostri SOS.

Infine desideriamo esprimere la nostra gratitudine a tutti i pazienti, in particolare ai più piccoli, che abbiamo incontrato nel nostro lavoro di rilevazione presso il reparto di radiologia dell'Ospedale di San Donato: i loro timori e le loro ansie, nel sottoporsi all'esame di RM, hanno contribuito a darci la chiara percezione di quanto sia importante, prezioso, delicato, accanto al lavoro del medico, quello dell'ingegnere biomedico. Tale percezione ha sempre dato senso alla nostra ricerca, non ci ha mai consentito di nutrirci di indifferenza o di rassegnarci, lungo un percorso non sempre facile, talora molto complesso, alla nostra inadeguatezza.

Ora il lavoro è concluso: *habeat suum fatum libellus!*

Noi ci scusiamo per eventuali *lapsus calami* e ringraziamo dell'attenzione.

Nunc est bibendum! Gaudeamus igitur!

Milano, 07/07/2016

Giulia Signorini Stefania Tirelli