



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA**  
**SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE DELLA VITA E**  
**DELLA SALUTE**  
**CORSO DI DOTTORATO IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI**

XXVIII CICLO

GENNAIO 2013-DICEMBRE 2016

**STENOSI VALVOLARE AORTICA**

**STUDIO DEGLI OUTCOME ECOCARDIOGRAFICI DOPO**  
**INTERVENTO DI CORREZIONE CHIRURGICA E**  
**VALUTAZIONE DELLA PREDITTIVITA' DI COMPLICANZE**  
**TACHICARITMICHE ATRIALI POSTOPERATORIE DEI**  
**“NUOVI INDICI ECOCARDIOGRAFICI”**

**PhD coordinatore: Prof. Giovanni Battista Luciani**

**PhD correlatore : Prof. Giuseppe Faggian**  
**Dr. Francesco Onorati**

**PhD candidato: Dr.ssa Manjola Noni**

## Licenza Creative Commons per preservare il Diritto d'Autore sull'opera.

Quest'opera è stata rilasciata con licenza Creative Commons Attribuzione – non commerciale Non opere derivate 3.0 Italia . Per leggere una copia della licenza visita il sito web:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it/>



**Attribuzione** Devi riconoscere [una menzione di paternità adeguata](#), fornire un link alla licenza e [indicare se sono state effettuate delle modifiche](#). Puoi fare ciò in qualsiasi maniera ragionevole possibile, ma non con modalità tali da suggerire che il licenziante avalli te o il tuo utilizzo del materiale.



**NonCommerciale** Non puoi usare il materiale per [scopi commerciali](#).



**Non opere derivate** —Se [remixi, trasformi il materiale o ti basi su di esso](#), non puoi distribuire il materiale così modificato.

**STENOSI VALVOLARE AORTICA  
STUDIO DEGLI OUTCOME ECOCARDIOGRAFICI DOPO INTERVENTO DI CORREZIONE CHIRURGICA  
E VALUTAZIONE DELLA PREDITTIVITA' DI COMPLICANZE TACHICARITMICHE ATRIALI  
POSTOPERATORIE DEI "NUOVI INDICI ECOCARDIOGRAFICI"**

Manjola Noni  
Tesi di Dottorato  
Verona, 22 Maggio 2017  
ISBN

# Abstract

**Background:** The hemodynamic advantages of the surgical aortic valve replacement on the mass regression, left ventricular systolic and diastolic function, the timing and the influence of PPM on these outcomes are the first aim of this echocardiographic study. Postoperative atrial fibrillation (POAF) is a common and clinically relevant complication after surgical aortic valve replacement (AVR), however it is hardly predictable. Aim of the study was also to test the role of pre-operative left atrial (LA) longitudinal strain as a predictor of POAF in clinical practice.

**Methods:** Patients referred for AVR for severe isolated aortic valve stenosis were prospectively enrolled and underwent a clinical, biochemical and transthoracic echocardiographic assessment before and after surgery ( follow-up 12 months). Left ventricular mass, systolic and diastolic function, left atrial strain derived PALS (peak atrial longitudinal strain) and PACS (peak atrial contraction strain) were obtained.

**Results:** Prospectively enrolled patients were 91. The follow-up was possible for 72 of them. Severe PPM (EAOi  $<0.65 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ ) was found in 12 (16.6%) patients. There was no statistical modification in the average ejection fraction between pre and post-intervention (FE 59% vs 62%,  $p 0.008$ ). Left ventricular mass showed a reduction of approximately 24.7% (67g) at the 1st month, a further slight reduction at 6 months, remaining unchanged between 6 and 12 months. In a multivariate model, the preoperative mass ( $r 0.21$   $p 0.032$ ) and the 6 months valve area ( $r^2 0.644$   $<0.001$ ) were the only factors significantly related to the mass regression at 6 months; Immediate improvement of diastolic function was seen at the first month post-intervention (97.3% of patients). No significant difference was found in the improvement of diastolic function between the groups with or without PPM ( $p 0.641$ ). b) POAF was present in 34 (48%) of the patient. Age was the only clinical variable significantly related with POAF ( $p=0,04$ ), whereas pre-operative symptoms, cardiovascular risk factors, medications, or biochemical data showed no-link to POAF. Regarding echocardiographic parameters, only PALS and PACS indexes revealed a strong, significant association with the occurrence

of arrhythmia ( $p < 0,0001$ ). Cut-off of 23% for PALS and 10% for PACS had the best sensitivity (92% for PACS) and specificity. In two comprehensive multivariate models, PALS and PACS remained significant predictors of POAF (OR:0.72 [0.58-0.89],  $p=0,002$ ; and OR:0.69 [0.55-0.88],  $p=0,003$ ). No significant interaction was detected between PALS or PACS and other clinical and echocardiographic variables, including age, E/E' ratio, left atrial enlargement.

**Conclusions:** This study indicates that adequate surgical timing allows early, significant mass regression and optimal recovery of diastolic function in short and medium postoperative times.

PALS and PACS indexes are routinely feasible and useful to predict POAF when applied to the real-world clinical practice. Given the absence of any cue beyond age, LA strain should be routinely considered to assess the pre-operative risk of POAF.

# Sommario

La malattia calcifica della valvola aortica, che frequentemente culmina in stenosi aortica severa è la più comune malattia valvolare nel mondo occidentale, presente in circa 20% degli adulti anziani ed è la più frequente valvulopatia ad indicazione chirurgica. All'insorgenza dei sintomi, la sopravvivenza ad un anno viene ridotta del 40-50% in assenza di sostituzione valvolare. Con l'avanzare della malattia e la riduzione dell'area effettiva della valvola il ventricolo sinistro si adatta all'aumento della pressione sistolica cercando di mantenere la gittata cardiaca tramite un processo ipertrofico. L'ipertrofia causa una riduzione del volume sistolico, della compliance, dell'elasticità ed un calo significativo della gittata sistolica. Le alterazioni ecocardiografiche doppler della funzione diastolica ventricolare sinistra succedono precocemente in condizioni di sovraccarico pressorio e precedono l'aumento della massa ventricolare sn. I vantaggi emodinamici dell'intervento di sostituzione valvolare derivano dalla sua abilità nel minimizzare i gradienti post-operatori e favorire la normalizzazione della massa e della funzione ventricolare sn, ma nonostante sembri intuitivo, l'influenza delle variabili emodinamiche sulla regressione della massa VSn è contraddittoria. Inoltre non è chiaro se la riduzione precoce del sovraccarico immediatamente dopo SVA porti ad un miglioramento della funzione diastolica. Pertanto abbiamo voluto valutare mediante ecocardiografia gli outcome dell'intervento di sostituzione valvolare aortica in termini di regressione di massa, miglioramento di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e l'influenza di PPM su questi outcome (a).

(b) La fibrillazione atriale post-operatoria (POAF) è la più frequente complicanza dopo chirurgia cardiaca, potendosi presentare fino al 50% dei casi, con notevoli conseguenze in termini di aumentate morbilità e mortalità post-operatoria. La fisiopatologia della POAF è complessa e multifattoriale e non vi sono ad oggi determinanti in grado di predirne accuratamente il rischio d'insorgenza. Scopo del nostro studio è stato anche di valutare la relazione tra strain atriale sinistro (nuovi indici di ecocardiografia speckle-tracking) e la comparsa di POAF in pazienti con stenosi aortica severa, confrontando la metodica con parametri clinici pre-operatori,

indici ecocardiografici di funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra e parametri standard per lo studio dell'atrio sinistro.

Sono stati arruolati e seguiti prospetticamente 72 pazienti candidati a sostituzione aortica isolata per stenosi degenerativa, in ritmo sinusale, senza coronaropatia né altre patologie valvolari significative associate. Oltre a una valutazione clinica e biochimica di routine, a tutti i pazienti è stato eseguito un ecocardiogramma completo il giorno prima dell'intervento; la funzione diastolica è stata valutata mediante vari indici: flusso transmitralico, doppler tissutale e flusso di vene polmonari; lo strain atriale sinistro è stato quantificato in particolare attraverso gli indici PALS e PACS relativi alla deformazione atriale longitudinale rispettivamente durante le fasi di *reservoir* e di *condotto*. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare aortica. La sopravvivenza perioperatoria e ad un anno dall'intervento era del 100%. L'intervento della SVA ha portato ad una marcata riduzione dei gradienti transvalvolari aortici nel post-operatorio ( gradiente di picco da  $77,7 \pm 19,02$  pre a  $20,56 \pm 3,686$  post; gradiente medio da  $49,89 \pm 13,10$  a  $8,46 \pm 2,72$ ). L'area valvolare indicizzata è aumentata del 125%. Riscontro di PPM severa (EAOi  $< 0,65$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) in 12 (16,6%) pazienti. Invece non si è riscontrata una variabilità statistica nella frazione di eiezione media tra pre e post-intervento ( FE 59% v.s 62%, p 0,008). La massa ventricolare sinistra ha presentato una riduzione del circa 24,7 % (67 gr) al 1° mese post-SVA, un ulteriore lieve riduzione a 6 mesi; rimanendo invariata nel periodo tra 6 e 12 mesi. Abbiamo considerato vari fattori che possano aver influenzato la riduzione della massa ventricolare sinistra nel post intervento. Nell'analisi multivariata, solo la massa preoperatoria indicizzata e l'area valvolare indicizzata a 6 mesi erano gli unici fattori associati ad una maggiore riduzione della massa indicizzata a 6 mesi dall'intervento di SVA (EAOi 6 mesi r 0,21 p 0,032; massa preSVA r<sup>2</sup> 0,644  $< 0,001$ ). Nell'immediato post-intervento si è visto un miglioramento significativo della funzione diastolica del ventricolo sinistro. Al primo mese il 97,3% dei pazienti ha migliorato la sua diastole di 1 grado rispetto al base line. Successivamente nei vari time point : tra 1 mese e 6 mesi e tra 6 mesi ed 1 anno il miglioramento non è stato significativo. Abbiamo confrontato mediante T test per campioni indipendenti il miglioramento della diastole nel tempo nei due gruppi con e senza PPM (EAOI  $< 0,65$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> ), senza

riscontrare una differenza statisticamente significativa (- 1,4 vs 0,1 rispettivamente, con p pari a 0,641).

**Concludendo** il nostro studio ha dimostrato che: tutti i pazienti hanno beneficiato dalla sostituzione valvolare da un punto di vista clinico. Si è visto un precoce rimodellamento positivo del ventricolo sinistro sia in termini di riduzione di massa che di funzione diastolica. La regressione della massa ventricolare si inizia precocemente dopo la SVA. Questa riduzione è correlata con la massa preintervento e l'area effettiva dell'aorta nel time-point analizzato (6 mesi). Il 97% dei nostri pazienti dimostra di aver migliorato di 1 grado la loro funzione diastolica. La presenza di PPM non influenza la riduzione di massa o il miglioramento della funzione diastolica. Questo studio indica pertanto come un adeguato timing chirurgico permette un recupero ottimale della funzione diastolica nei tempi brevi e medi post intervento.

**b)** La POAF ( fibrillazione atriale perioperatoria) si è presentata in 34 pazienti (il 48% del totale), condizionando una degenza media in TIPO più lunga, maggior incidenza di ictus e maggior incidenza complessiva di complicanze non cardiovascolari. Oltre all'età, più avanzata nei pazienti con l'aritmia, gli indici PALS e PACS sono le uniche variabili fortemente correlate a POAF tra gli indici clinici ed ecocardiografici convenzionali valutati ( $p < 0001$ ). Questa correlazione si mantiene per entrambi gli indici significativa anche in modelli di analisi multivariata che tengono in considerazione parametri rispettivamente correlati a PALS e PACS; i due indici si sono dimostrati accurati nel predire l'end-point, rispettivamente con AUC-ROC di  $0.87 \pm 0.04$  (C.I.:0.76-0.94) per il PALS e di  $0.85 \pm 0.05$  (C.I.: 0.73-0.93) per il PACS. Un PALS  $\leq 23\%$  e un PACS  $\leq 10\%$  sono i cut-off con migliore sensibilità e specificità individuati per i due indici.

**In conclusione**, in base ai nostri dati una compromissione dello strain atriale sinistro, sia durante la fase di reservoir (PALS) che di condotto (PACS), correla con maggior rischio di POAF in pazienti con stenosi aortica severa, mentre non vi sono parametri clinici ed ecocardiografici tradizionali in grado di predire accuratamente l'aritmia. Lo strain atriale quantificato con STE permette di identificare disfunzione atriale subclinica e rappresenta uno strumento promettente per una miglior stratificazione del rischio di POAF in pazienti candidati a cardiocirurgia.

# Ringraziamenti

A conclusione di questo ciclo di studi di dottorato sento il dovere ed il piacere di ringraziare tutti coloro che mi hanno sostenuto ed accompagnato durante questo iter con i loro consigli, la loro saggezza e il loro affetto.

In primis, ringrazio il mio tutor, prof. Giuseppe Faggian, per avermi dato la possibilità di effettuare un percorso di ricerca, per essere stato una guida ed un punto di riferimento per me. Grazie per la guida magistrale, le idee innovative e i suggerimenti durante questi anni di dottorato.

Vorrei inoltre ringraziare il nostro coordinatore della scuola del dottorato, prof. Giovanni Battista Luciani, per tutto l'impegno e contributo nel tracciare un degno percorso di studio per i dottorandi, per la disponibilità e l'aiuto offerto a tutti noi nella preparazione e discussione del lavoro di ricerca.

Ringrazio di tutto il cuore per l'aiuto fondamentale offertomi, sia da un punto di vista scientifico che pratico, il mio co-tutor, dott. Francesco Onorati, dimostratosi persona unica, preparatissima e sempre disponibile.

Un particolare ringraziamento a dott. Andrea Rossi, per la sua disponibilità, mindfulness e aiuto nel momento critico della stesura della tesi.

Non posso dimenticare tutti i colleghi del gruppo SAO-CCH: Giovanni, Matteo, Gianluca, Giulia, Riccardo, Carla e le colleghe della geriatria, ai quali va un caloroso ringraziamento.

Un grazie di cuore è rivolto a Maddalena per i preziosi consigli e sostegno morale.

Sentiti ringraziamenti per i miei genitori, Kristo e Mereme, le mie sorelle Eljona e Stela, sempre pronti a sostenermi in ogni battaglia della mia vita.

In fine, un grazie di cuore a Pietro, per aver letto e corretto questa tesi, così come anche le altre...e per essere sempre presente.

# Dichiarazione

Dichiaro che l'elaborato che segue, che sottopongo in esaminazione all'Università di Verona al fine di assegnazione di diploma del dottorato, è frutto del mio lavoro originale, che nessuno lo ha scritto in mia vece, che non ho copiato il lavoro di altri e che ho documentato tutte le fonti che ho utilizzato. Dovunque sono inclusi contributi altrui, è stato fatto qualsiasi sforzo per indicarli in modo chiaro, con i dovuti riferimenti della letteratura e riconoscimento di lavoro di collaborazione e discussione. La mia tesi di dottorato non è stata usata in una versione simile o uguale presso altre istituzioni al fine di ottenere diplomi, lauree, certificazioni, ecc, né è stata pubblicata in precedenza in parte o per intero.

## **INDICE**

<b>Abstract</b> .....	2
<b>Sommario</b> .....	4
<b>Ringraziamenti</b> .....	7
<b>Dichiarazione</b> .....	8
<b>Indice</b> .....	9
<b>Lista delle abbreviazioni</b> .....	12

## **CAPITOLO 1**

### **STENOSI VALVOLARE AORTICA.**

<b>INTRODUZIONE</b> .....	14
1.1 Aspetti anatomico-patologici: Anatomia macroscopica ed istologia della valvola aortica normale.....	15
1.2 Stenosi valvolare aortica.....	17
1.2.1 La classificazione delle stenosi aortiche:.....	17
1.3 Stenosi valvolare aortica acquisita da distrofia calcifica .....	17
1.3.1 I fattori di rischio per la malattia valvolare aortica calcifica.....	18
1.3.2 Eziologia e patogenesi.....	19
1.3.3 Fisiopatologia della stenosi valvolare aortica.....	23
1.3.4 Epidemiologia .....	27
1.3.5 Stadi di malattia.....	28
1.3.6 Storia naturale della stenosi aortica.....	30
1.3.7 Predittori di rapida progressione di malattia.....	32
1.3.8 Varianti cliniche della stenosi valvolare aortica.....	34
1.3.8.1 Stenosi valvolare aortica severa sintomatica.....	34
1.3.8.2 Stenosi valvolare aortica severa asintomatica.....	35
1.3.8.3 Stenosi aortica a basso gradiente ed a basso flusso.....	37
1.3.8.4 Stenosi aortica severa paradossa, a basso flusso.....	38
1.4 Valutazione ecocardiografica della stenosi valvolare aortica.....	39
1.5 La funzione diastolica: aspetti generali.....	41
1.5.1 Disfunzione diastolica nella stenosi valvolare aortica.....	45
1.5.2 Il problema dell'ipertensione polmonare nella stenosi aortica.....	48

1.6 Terapia chirurgica della stenosi valvolare aortica.....	50
1.6.1 Indicazioni alla chirurgia della valvola.....	51
1.6.2 Sopravvivenza post-intervento di sostituzione valvolare aortica.....	54
1.6.3 La regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra dopo SVA.....	54
1.6.4 Fattori emodinamici che influenzano il rimodellamento ventricolare.....	55
1.6.3.2 Tipo di valvola.....	57
1.6.3.3 Frazione di eiezione.....	58
1.6.3.4 La circolazione coronarica.....	59
1.6.4 Funzione diastolica post- intervento di SVA .....	59

## **CAPITOLO 2**

<b>OBIETTIVI DELLO STUDIO. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>63</b>
2.1 Obiettivi dello studio.....	64
2.2 PIANIFICAZIONE DELLO STUDIO.....	64
2.2.1 DISEGNO DELLO STUDIO .....	64
2.2.2 POPOLAZIONE .....	65
2.2.3 CRITERI DI INCLUSIONE.....	65
2.2.4 CRITERI DI ESCLUSIONE.....	65
2.2.5 CRITERI PER L'USCITA IN ITINERE DALLO STUDIO.....	66
2.2.6 PROCEDURE.....	66
2.3 ASPETTI ETICI.....	72
2.4 GESTIONE DEI DATI .....	72
2.5 ANALISI STATISTICA.....	72

## **CAPITOLO 3**

<b>Valutazione ecocardiografica degli outcome dell'intervento di sostituzione valvolare aortica.....</b>	<b>74</b>
3.1 RISULTATI.....	75
3.2 DISCUSSIONE.....	89
3.3 CONCLUSIONI.....	97

## **CAPITOLO 4**

### **La fibrillazione atriale nel post-operatorio, la sua correlazione con la disfunzione meccanica atriale valutata mediante nuove metodiche**

<b>ecocardiografiche</b> .....	99
4.1 Fibrillazione atriale (POAF) dopo chirurgia cardiaca.....	100
Epidemiologia ed impatto clinico-prognostico	
4.2 POAF: Fattori di rischio.....	100
4.3 POAF: Meccanismi fisiopatologici.....	101
4.4 Complicanze della Fibrillazione atriale nel perioperatorio.....	103
4.5 Nuovi metodi ecocardiografici.....	104
4.5.1 Strain atriale con ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale.....	104
4.6 Scopo dello studio.....	108
4.7 RISULTATI.....	109
4.8 DISCUSSIONE.....	121
4.9 CONCLUSIONI.....	127
<b>5.0 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>129</b>

## **Lista delle abbreviazioni**

ACE- farmaci ACE-inibitori

AHA/ACC-American Heart Association/American College of Cardiology

Asn- atrio sinistro

CV-cardiovascolare

Cmq- centimetro quadro

DM-diabete mellito

ECG- elettrocardiogramma

ESC- European Society of Cardiology

EOA- area effettiva di protesi

FA- fibrillazione atriale

Fc-frequenza cardiaca

FE-frazione di eiezione

GS-strain globale

IPA-ipertensione arteriosa

IPP-ipertensione polmonare

IRA-insufficienza renale acuta

IVRT-tempo di rilasciamento isovolumetrico

Lp(a)- lipoproteina (a)

PACS-strain atriale di contrazione (*Peak Atrial Contraction Strain*)

PALS- strain atriale longitudinale ( *Peak Atrial Longitudinal Strain*)

POAF-fibrillazione atriale post-operatoria

PPM-mismatch protesi-paziente

Pz-paziente

SA –stenosi aortica

Sdr- sindrome

SV-volume sistolico

EDV-volume telediastolico

SVA- sostituzione valvolare aortica

STE- ecocardiografia speckle-tracking

TAVI- impianto di protesi valvolare aortica transcateretere

TDI-doppler tissutale

VSn-ventricolo sinistro

# **CAPITOLO 1**

## **INTRODUZIONE**

### **STENOSI VALVOLARE AORTICA**

## **STENOSI VALVOLARE AORTICA DEGENERATIVA: ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI**

### **1.1. Anatomia macroscopica ed istologia della valvola aortica normale**

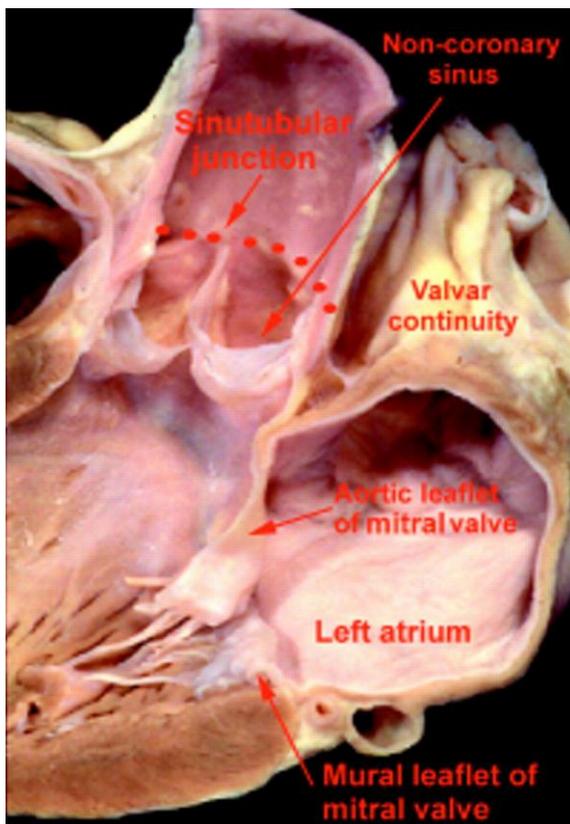
Nel cuore normale, la valvola aortica è una delle due valvole semilunari, posta tra il ventricolo sinistro e l'aorta ed è aperta verso l'aorta. La radice aortica è formata dai seni di Valsalva, dalle cuspidi semilunari e dai triangoli intercuspidali [1]. I seni di Valsalva sono le dilatazioni della radice aortica che corrispondono alle 3 cuspidi semilunari e che confinano distalmente con la giunzione sino-tubulare aortica rappresentata dalla linea che unisce i punti più alti delle commissure e che delimita distalmente l'aorta sinusale (vedi fig.1). Prossimalmente i seni di Valsalva terminano nell'inserzione a semiluna delle cuspidi valvolari. Le cuspidi sono divise in due anteriori ed una posteriore. Ogni seno di Valsalva e cuspidi viene denominato a seconda della coronaria che ne prende origine (seno coronarico destro, sinistro o non coronarico). Le 3 cuspidi aortiche, con la loro disposizione, consentono una corretta distribuzione delle forze meccaniche sull'anello valvolare aortico e sulla radice aortica. Durante la loro fase di apertura, con cui inizia la sistole isovolumetrica, le valvole si avvicinano agli orifizi coronarici, senza stabilire un contatto diretto, impedendo in questo modo un passaggio diretto e violento del sangue. Quando la valvola aortica è chiusa, le cuspidi sono perfettamente allineate e separano il ventricolo sinistro dall'aorta; gli osti coronarici sono liberi e le arterie coronarie si perfondono.

L'apparato valvolare aortico presenta un'inserzione muscolare (per la maggior parte 2/3: setto membranoso) e fibrosa (per 1/3: continuità fibrosa mitro-aortica). L'area dove la cuspidi si inserisce nella radice aortica (il cardine) è caratterizzata dalla presenza di un punto di condensazione del collagene, una volta conosciuto come anello fibroso, che continua per tutto il contorno dell'inserimento dei lembi con una forma non circolare ma come una corona con tre punte (riferimento S. Rizzo, G. Thiene, C. Basso: La stenosi valvolare aortica degenerativa. Libro Cleup 2014).

Il corpo è la più ampia superficie della cuspidi, è spesso circa 1 mm e appare liscio, sottile, quasi trasparente. Il margine libero corrisponde al bordo delle cuspidi e presenta un nodulo centrale, detto nodulo di Aranzio. Il margine libero andrebbe differenziato dalla superficie di coaptazione (la lunula o superficie ventricularis),

che è l'area di contatto fra le cuspidi durante la fase di chiusura.

Nella zona dove le cuspidi si inseriscono sulla parete aortica c'è un aumento di tessuto fibroso che corrisponde alle commissure. Sotto le commissure e le adiacenti cuspidi si trovano i triangoli intercuspidali. La lunghezza del margine libero di ogni cuslide supera la distanza intercommissurale, permettendo così la perfetta coaptazione durante la diastole, l'apertura completa durante la sistole e il corretto movimento del lembo.



**Fig 1.** Clinical anatomy of the aortic root. Robert H. Anderson. Heart 2000. [1]

Questo è un primo piano della radice aortica, dopo aver sezionato il ventricolo sinistro lungo il proprio asse lungo. Nota la lunghezza della radice fra i collegamenti basali delle cuspidi valvolari e la giunzione sinutubulare.

Le cuspidi aortiche sono formate da tre strati (tuniche) istologici: la tunica ventricularis, la spongiosa e la fibrosa [2], composte da differenti quantità di collagene, elastina e glicosaminoglicani. La fibrosa, in continuità con la parete aortica, è composta prevalentemente da collagene e da minima quantità di fibre

elastiche disposte in modo circonferenziale. I glicoasaminoglicani sono i componenti principali della spongiosa. Quest'ultima permette lo scivolamento delle altre tuniche fra loro. La tunica ventricularis è in connessione diretta con il ventricolo, contiene più elastina e fibre del collagene più disorganizzate rispetto alla tunica fibrosa. Le cellule endoteliali rivestono le cuspidi. Queste ultime non sono vascolarizzate e prendono ossigeno per diffusione dal flusso ematico.

## **1.2 STENOSI VALVOLARE AORTICA**

La stenosi valvolare aortica è un ostacolo al passaggio del flusso sanguigno dal ventricolo sinistro all'aorta.

### **1.2.1 La classificazione delle stenosi aortiche:**

#### **a) Classificazione in base alla sede[3]**

1. al di sopra della valvola aortica ( stenosi sopravalvolare)
2. al di sotto della valvola aortica ( stenosi sottovalvolare)
  - stenosi da calcine fibroso
  - stenosi da tunnel sottoaortico
  - stenosi muscolare
3. stenosi aortica valvolare

#### **b) La stenosi inoltre può essere distinta in congenita o acquisita.**

1. congenita
2. acquisita
  - acquisita da valvulopatia reumatica cronica calcifica
  - acquisita da distrofia calcifica su valvola tricuspide o bicuspidale
  - acquisita da cause rare ( post-endocardite, arterite reumatoide, Libman-Sacks, ocronosi)

## **1.3 STENOSI VALVOLARE AORTICA ACQUISITA DA DISTROFIA CALCIFICA**

La stenosi valvolare aortica calcifica è una conseguenza finale di una malattia calcifica della valvola aortica che inizia con la sclerosi aortica e conduce ad una ostruzione progressiva della valvola. E' un processo continuo di rimodellamento e calcificazione della valvola che porta ad un ostruzione del flusso ematico attraverso

la valvola durante la fase di eiezione sistolica del ventricolo sinistro. Si presenta quando l'orifizio valvolare si riduce al di sotto dei valori normali di superficie ovvero 3-4 cmq. L'ostruzione determina la presenza di un elevato gradiente pressorio tra ventricolo ed aorta.

### **1.3.1 I fattori di rischio per la malattia valvolare aortica calcifica**

La patogenesi della SA è determinata da fattori clinici, genetici e dall'anatomia della valvola. La calcificazione avviene in molti pazienti con una normale morfologia tricuspide della valvola aortica, tuttavia la presenza di una valvola bicuspidè rappresenta l'anatomia per il 60% degli interventi di sostituzione valvolare aortica (SVA) sotto l'età di 70 anni e per il 40% oltre i 70 anni . La malattia della valvola aortica bicuspidè sembra essere ereditata tramite un modello dominante autosomico, con penetranza variabile in qualche famiglia. Tuttavia, una determinata singola anomalia genetica non è stata ancora identificata.

Dei pattern di ereditarietà familiare sono stati riportati anche per la malattia calcifica nei pazienti senza una morfologia bicuspidè congenita della valvola [4]. In uno studio di associazione genomica un polimorfismo specifico in lipoproteina (a) ha dimostrato di essere associato con elevati livelli sierici di Lp (a) nonché con stenosi aortica accidentale[5]. In un altro studio prospettico, i genotipi di rischio Lp (a) sono stati associati con aumentato rischio di SA; specificamente un livello sierico di Lp (a) > 90 mg / dL prevedeva un triplice aumento del rischio di AS[6].

I fattori clinici associati allo sviluppo della valvulopatia calcifica sono simili a quelli associati all'aterosclerosi e malattia coronarica. Negli studi basati sulla popolazione la malattia calcifica della valvola è stata associata con l'età avanzata, il sesso maschile, elevati livelli sierici di lipoproteine a bassa densità (LDL) e Lp (a), l'ipertensione, il fumo, il diabete e sindrome metabolica [7, 8]. Un disegno di studio randomizzato ha confermato che livelli di LDL nel siero sono associati con la calcificazione della valvola aortica e SA[9]. Pazienti con storia di disturbi del metabolismo del calcio, insufficienza renale o radiazione del mediastino sono altrettanto ad aumentato rischio di SA[10] .

La sclerosi aortica, definita come aree focali di calcificazione ed ispessimento dei lembi, progredisce verso una stenosi valvolare emodinamicamente significativa nel 10-15% dei pazienti nell'arco di 2-5 anni. Tuttavia, i fattori associati con la

progressione della malattia sono diversi rispetto a quelli connessi all'inizio della malattia, suggerendo differenze nel processo della malattia a livello tissutale. Gli unici fattori identificati associati con la progressione della malattia sono l'età avanzata, il sesso maschile, la gravità di stenosi e il grado di calcificazione delle cuspidi[7].

### **1.3.2 Eziologia e patogenesi della stenosi valvolare aortica calcifica degenerativa.**

L'eziologia più comune della stenosi aortica è la calcificazione della valvola tricuspide normale. Comunque la letteratura rimane non tanto definita su questo argomento [11], [12].

Storicamente i studi hanno riportato che la stenosi aortica è *un processo degenerativo correlato all'età* che porta all'accumulo di calcio, principalmente fosfato di calcio, nelle semilunari di una valvola anatomicamente tricuspide causando un graduale restringimento dell'orifizio valvolare. La calcificazione è progressiva, con tassi più alti nelle età avanzate (si verifica nel 20% delle persone comprese tra 65 e 74 anni, e nel circa 48% degli anziani di età superiore a 84 anni [13]). Le alterazioni precoci (sclerosi aortica) sono comuni nei soggetti anziani ma in genere non sono associati ad un significativo gradiente attraverso la valvola [14]. Da un punto di vista istologico le alterazioni che si riscontrano in questa patologia sono: l'ispessimento valvolare, l'accumulo di noduli fibrocalcifici in modo irregolare, l'interruzione della membrana basale, il disarray delle fibre collagene e presenza di infiltrato infiammatorio che consiste soprattutto di linfociti e macrofagi[15].

Nella stenosi degenerativa da distrofia calcifica della valvola aortica, le cuspidi diventano ispessite, progressivamente fibrotiche e calcifiche, risultando in una aumentata rigidità della valvola, ridotta escursione delle cuspidi e progressivo restringimento dell'orifizio valvolare aortico che crea un gradiente pressorio attraverso la valvola[16]. I noduli calcifici sono tipicamente alla base delle cuspidi, e sul versante aortico, mentre i margini liberi sembrano intatti. E' assente in questa patologia la fusione commisurale. Il processo di calcificazione inizia nella tonaca fibrosa delle basi delle cuspidi mentre l'architettura microscopica della cuspidi è

per lo più conservata. La valvola mitrale, adiacente, è interessata solo da una calcificazione dell'annulus o del lembo anteriore per l'estensione diretta dei depositi di calcio lungo la continuità fibrosa mitro-aortica ( "colata del calcio"). Inoltre la calcificazione può estendersi al setto membranoso, creando problemi di conduzione a livello del fascio di His o della branca sinistra del tessuto di conduzione, con conseguenti ritardi di conduzione e blocchi atrio-ventricolari.

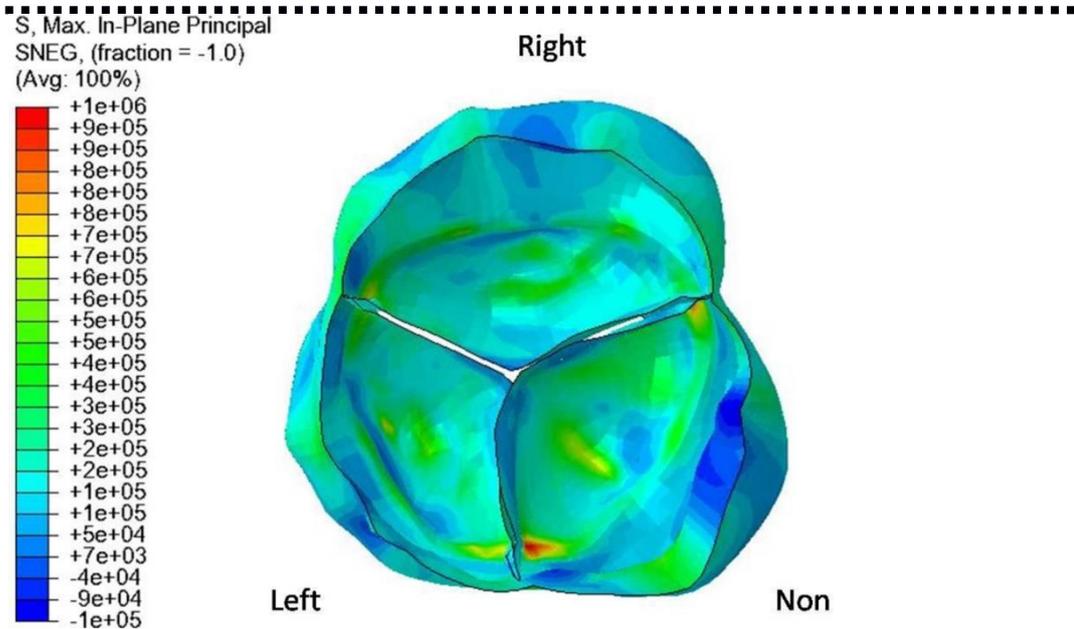
Un'ulteriore problema di questi depositi calcifici, soprattutto se massivi, è che oltre al coinvolgimento della valvola a tutto spessore impedendo l'apertura delle cuspidi, possono spontaneamente ulcerarsi e frammentarsi provocando embolie. La superficie irregolare delle cuspidi interessate predispone ad un rischio di endocardite infettiva[15]. Una caratteristica notevole delle valvole aortiche stenotiche quando esaminate al microscopio è la presenza di metaplasia chondro-osteogenica nel circa 15% dei tessuti[17].

Per molti anni, la SA è stata descritta come un processo "passivo" legato all'invecchiamento, un concetto accettato da tutti di un *processo degenerativo, non reversibile, indotto da stress meccanico* (emodinamico) di lungo corso[18]. Successivamente si è dimostrato che il meccanismo attraverso cui la valvola aortica tricuspide precedentemente normale diventa stenotica è un meccanismo attivo piuttosto che degenerativo, ed è stato anche ipotizzato che la patogenesi della stenosi valvolare aortica possa essere secondaria ad un *processo molto simile a quello dell'aterosclerosi[19]*, per lo meno nelle fasi iniziali.

Questa ipotesi era prevalentemente basata su a) documentazione di assomiglianze istologiche tra le lesioni di SA e malattia ateromatosa coronarica come accumulo di lipoproteine aterogeniche, evidenza di ossidazione di lipoproteine a basse densità, infiammazione e calcificazione microscopica [20] b) associazione tra fattori di rischio CV e sviluppo di stenosi aortica.

Si è ipotizzato che l'evento iniziale potrebbe essere un danno endoteliale causato dallo stress meccanico e ridotto "shear stress". Lo "shear stress" è maggiore nelle cuspidi che contengono gli osti coronarici per via del flusso coronarico, pertanto la cuspidi non coronarica è quella più colpita ( vedi figura 2). Lo stress meccanico è maggiore in prossimità di inserzione delle cuspidi sulla radice aortica, aree di flessione delle cuspidi, dove abitualmente si trovano 50% delle lesioni [15]. Una

conferma maggiore di questa ipotesi viene dal riscontro precoce della stenosi (almeno 2 decenni prima) nella valvola aortica congenitamente bicuspidata caratterizzata da distribuzione non efficace delle forze meccaniche dentro la valvola [21],[22], [23].



**Fig. 2.** Risultati tipici che mostrano i contorni dei tensioni massimi all'interno del piano valvolare, come calcolato da un modello paziente-specifico di valvola tricuspide nella configurazione completamente chiusa. Chandran K.B et al. Patient-specific bicuspid valve dynamics: Overview of methods and challenges [22] Si noti che il massimo stress si verifica nella cuspid non coronarica, vicino alle commissure, come è stato segnalato in altri studi [24].

Il danno endoteliale porta ad infiammazione, la quale a sua volta induce l'infiltrazione di lipidi e la successiva calcificazione[25]. L'istologia delle lesioni nella valvola stenotica ha dimostrato un'infiammazione attiva coinvolgendo l'accumulo di lipidi, infiltrazione di cellule infiammatorie e calcificazione alla base delle cuspidi[26], [27], [28],[29].

Il danno endoteliale può consentire l'infiltrazione di lipidi e il loro accumulo in aree infiammate. Le lipoproteine implicate nell'aterosclerosi, incluse le lipoproteine a bassa intensità e la lipoproteina(a), sono presenti nelle lesioni precoci valvolari e vanno incontro a processi ossidativi[26],[27]. Le proteine ossidate sono citotossiche e stimolano un'intensa attività infiammatoria con conseguente mineralizzazione.

Una genesi infiammatoria alla base della stenosi aortica è supportata anche dall'evidenza di aumentate concentrazioni sistemiche di proteina C reattiva (PCR) [30]. Questi processi infiammatori sono sostenuti da neoangiogenesi che si osserva comunemente in prossimità dei depositi calcifici nella stenosi aortica. Questi neovasi essendo a parete sottile provocano emorragie all'interno delle cuspidi, che si riscontrano nel 78 % dei pazienti con stenosi aortica severa [31].

I fattori di rischio per la SA sono simili ai fattori di rischio per l'aterosclerosi [32]: in questo aspetto ipertensione, dislipidemia, genere maschile, fumo, DM e IRC sono studiati largamente [32], [33], riscontrando un rischio raddoppiato per ogni 10 anni di aumento di età, un rischio due volte maggiore nei maschi, un aumento del 35% del rischio nei pazienti con abitudine al fumo ed un aumento del 20% di rischio nei pazienti con storia di ipertensione arteriosa. Altri fattori significativi sono l'altezza corporea, presenza di elevate livelli di lipoproteina(a) e di altre lipoproteine a bassa densità di colesterolo.

Nonostante questa patologia condivide alcuni fattori di rischio con aterosclerosi [34], oltre al fatto che le due malattie spesso coesistono nello stesso individuo [35], tuttavia ci sono differenze significative tra aterosclerosi e stenosi aortica da distrofia calcifica. Tra queste differenze possiamo nominare la presenza di markers di differenziazione osteocondrogenica sulla superficie delle cellule valvolari endoteliali della valvola che portano a "formazione di osso", così come la correlazione tra stenosi aortica e bassi livelli di fetuina A, un inibitore di calcificazione nel sangue, associazione non presente nel processo isolato di aterosclerosi. Inoltre, l'evidenza di mancato effetto delle statine nella storia naturale e nella progressione della stenosi aortica a differenza del processo aterosclerotico è un altro elemento a contraddizione di questa teoria [36], [37].

Un primo studio non randomizzato prospettico ha dimostrato una riduzione significativa nella velocità di progressione nei pazienti trattati con rosuvastatina [37], invece altri studi randomizzati a scala larga, il SEAA[38] e lo studio ASTRONOMER [39], hanno riportato che le statine non sono associate a riduzione della progressione della SA, nonostante una riduzione significativa dei livelli di colesterolo e degli indici di infiammazione (IL-6, PCR, ligando solubile CD-40).

Alcuni studi hanno inoltre suggerito che l'espressione patologica dei markers di

formazione ossea possono giocare un ruolo nella patogenesi della SA. Proteine della matrice ossea (e.s osteopontina, osteocalcina e sialoproteine ossee) [40], [41, 42] ed il fattore di trascrizione degli osteoblasti, Runx2 [43],[44] sono stati trovati nelle valvole umane calcifiche. Uno studio inoltre ha riportato il riscontro di tessuto lamellare osseo nelle valvole esportate chirurgicamente [45]. Esiste ancora da un'analisi retrospettiva, qualche evidenza che suggerisce l'effetto positivo dei bifosfonati sulla progressione della malattia[46].

Pertanto, aver compreso che la stenosi aortica è un processo attivo piuttosto che degenerativo permette di ricercare nuovi bersagli per inibire o prevenire lo sviluppo di questa malattia.

### **1.3.3 Fisiopatologia della stenosi valvolare aortica**

.....  
La stenosi valvolare aortica determina un ostacolo al passaggio del sangue attraverso la valvola aortica durante la sistole, aumentando così il postcarico e provocando un aumento della pressione sistolica ventricolare sinistra, un prolungamento del tempo di eiezione, un aumento delle pressioni di riempimento durante la diastole ed una lieve riduzione della pressione sistolica sistemica.

I primi studi sugli animali ci hanno fornito i primi concetti della risposta dell'organismo verso un aumento del postcarico. Sasayama e coll. [47] hanno valutato la risposta ventricolare sinistra alla legatura dell'aorta ascendente nei cani. Usando micromanometri intraventricolari e ultrasuoni per la misurazione dello spessore di parete e il diametro interno delle camere, loro hanno trovato che il ventricolo sinistro risponde alle pressioni elevate con una iniziale dilatazione secondaria all'aumento dello stress di parete. Questa risposta immediata ( entro 2-5 settimane) viene seguita da un aumento graduale di spessore di parete che porta ad una riduzione dello stress di parete pressoché a livelli normali, conservando così le dimensioni del Vsn e l'inotropismo.

Il sovraccarico pressorio cronico del ventricolo sinistro causato da una stenosi aortica emodinamicamente significativa provoca entrambi: un aumento della massa miocardica e cambiamenti nella geometria del ventricolo come meccanismi compensatori in grado di ridurre lo stress di parete e di mantenere un'adeguata gittata cardiaca per molto tempo [48], [49], [50].

A livello cellulare, il reclutamento degli elementi contrattili succede in parallelo con l'attivazione dei fibroblasti e l'aumento patologico nella matrice extracellulare [51]. In aggiunta, l'inabilità della microcircolazione miocardica di compensare le richieste metaboliche aumentate provoca ischemia microvascolare che è causa del sintomo di angina e contribuisce alla fibrosi miocardica progressiva ed all'eventuale disfunzione miocardica [52]. La quantità di fibrosi miocardica misurata dalla RMN è un predittore indipendente di mortalità nei soggetti con stenosi di grado moderato o severo. In modo specifico, late enhancement nel miocardio intraparietale ( mid-wall), il pattern tipico della fibrosi nell'ipertrofia ventricolare sinistra, è un predittore di mortalità più forte del pattern di fibrosi da infarto [53].

La correlazione tra l'aumento della massa miocardica e la geometria del ventricolo sinistro determina la classe anatomica dell'ipertrofia ventricolare sinistra così come proposto da Ganau e coll.[54]

1. ipertrofia concentrica, il tipo più comune in stenosi aortica
2. ipertrofia eccentrica, come si vede nelle insufficienze valvolari o meno comunemente nelle stenosi aortiche con malattia mista steno-insufficiente o nello scompenso cardiaco avanzato.

Vari studi hanno suggerito che la geometria concentrica del ventricolo sinistro nella stenosi aortica è associata ad una prognosi particolarmente povera [55], [56], [57]. La risposta ipertrofica individuale al sovraccarico pressorio nella SA segue un pattern non prevedibile ed è presente in alcuni pazienti ed assente in altri nel momento della comparsa dei sintomi. Si è scoperto nel tempo che questo processo è eterogeneo come dimostrato da Dweck et al [58]. Loro hanno confermato la presenza di multipli fenotipi nel rimodellamento ventricolare sinistro includendo la geometria normale, rimodellamento concentrico, rimodellamento asimmetrico, ipertrofia concentrica, ipertrofia asimmetrica e ipertrofia eccentrica. Inoltre non hanno riscontrato qualche correlazione tra gravità della stenosi aortica ed il pattern di ipertrofia, suggerendo che altri fattori possano influenzare l'insorgenza dell'ipertrofia.

Anche se i meccanismi responsabili della risposta ipertrofica ai vari fattori di stress fisiologici non sono completamente compresi, possibili modulatori possono essere:

il genere, condizioni di comorbidità come la malattia coronarica, il diabete, l'obesità, la disfunzione renale, i farmaci, i fattori genetici e altre lesioni valvolari. L'associazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra con il genere e con processi sistemici come diabete, obesità, resistenza insulinica e malattie renali sono stati individuati in vari studi, confermando l'ipotesi della natura multifattoriale del rimodellamento ventricolare sinistro nella stenosi valvolare aortica [59-65]. L'impatto del genere sul rimodellamento VSn è in gran parte attribuito alle differenze nella sintesi del collagene, nell'architettura, nell'espressione delle citochine, e nelle differenti interazioni con gli estrogeni nei due sessi.

In alcuni casi si riscontra una risposta ipertrofica detta “ inappropriata”, con aumento di massa miocardica maggiore del previsto, che supera le calcolate esigenze meccaniche per compensare un dato postcarico. Questa forma estrema di ipertrofia ventricolare sinistra si verifica nel 17% dei pazienti con lieve o moderata stenosi aortica [66] e il 67% di quelli con grave stenosi aortica asintomatica, ed aumenta di 4-5 volte il rischio di esiti cardiovascolari avversi [67].

Questo fenomeno potrebbe sostenere l'ipotesi suggerita da alcuni studi che l'ipertrofia ventricolare sinistra non è necessaria per mantenere la contrazione ventricolare sinistra, ma potrebbe essere un maladattamento piuttosto che un processo compensatorio. In uno studio di Kupari et al. in stenosi aortiche isolate, l'aumento di massa ventricolare sinistra è risultato essere un fattore prognostico per la presenza di disfunzione sistolica e scompenso cardiaco a prescindere dalla severità della stenosi [68].

Il rimodellamento Vsn viene sempre più associato ad una ridotta performance del Vsn e conseguenze cliniche negative.

Ci sono controversie riguardo le cause della riduzione di contrattilità del ventricolo sinistro nell'instaurarsi della stenosi aortica: ***la contrattilità diventa anomala come conseguenza del mancato bilanciamento dello stress di parete mentre aumenta il postcarico*** ( il concetto di preload reserve ed afterload mismatch proposto inizialmente da Ross Jr.[69]) ***o c'è una depressione intrinseca della funzione contrattile del ventricolo sinistro?***

Huber et al. nei loro studi conclusero che l'ipertrofia ventricolare sinistra porta ad una riduzione intrinseca della contrattilità del ventricolo sinistro [70]. I fattori

responsabili rimangono tutt'ora poco chiari: tuttavia, l'ischemia subendocardica, l'alterazione dei processi energetici del miocardio come il metabolismo dei fosfati [71] e in particolare la fibrosi, sembrano svolgere un ruolo in questo rimodellamento. Mentre il ventricolo diventa più ipertrofico, la domanda di ossigeno aumenta e supera di gran lunga la quantità fornita dal circolo coronarico. La riserva di flusso coronarico è ridotta nell'ipertrofia concentrica, secondaria alla SA, per una combinazione di vari meccanismi: riduzione del tempo di perfusione diastolica, aumento delle pressioni di riempimento diastolico, aumento della pressione intramiocardica durante la diastole che contribuisce alla ridotta perfusione soprattutto del subendocardio per la presenza di ridotta densità capillare, disfunzione microvascolare, basse pressioni di perfusione coronarica rispetto alla pressione endocavitaria, aumento della pressione sistolica intramiocardica e ritardo del rilassamento miocardico in telesistole il quale riduce ulteriormente il tempo di riempimento e perfusione coronarica [72]. L'insieme di questi fattori causa ischemia e necrosi che portano a fibrosi interstiziale [73],[72].

Studi recenti suggeriscono che la fibrosi del ventricolo sinistro è una delle cause primarie per la disfunzione diastolica ed è responsabile della progressione clinica da ipertrofia compensatoria in scompenso cardiaco [74]. Con un peggioramento della disfunzione diastolica, aumenta la pressione telediastolica del ventricolo sinistro, si riduce la pressione di perfusione coronarica che a sua volta aumenta l'ischemia e perpetua ulteriormente la fibrosi. Questo ciclo si autoalimenta, spesso continua a progredire anche dopo la SVA nei cuori con fibrosi estesa, portando a risultati clinici negativi.

Il riscontro ecocardiografico di una massa ventricolare sinistra maggiore è associato ad un aumentato rischio di disfunzione sistolica e di insufficienza cardiaca indipendentemente dalla gravità della stenosi aortica [68].

In uno studio che valutava i cambiamenti cellulari che si verificano nel passaggio da compenso a insufficienza cardiaca scompensata, Hein et al [75], hanno valutato campioni biotici miocardici da pazienti con SA isolata e diversi livelli di funzione sistolica (FE > 50% , FE tra 30% -50%, ed FE <30). Una correlazione inversa è stata osservata tra FE, degenerazione miocitaria e fibrosi, suggerendo che la perdita di cellule e fibrosi della matrice extracellulare contribuiscono significativamente alla

progressione verso una disfunzione ventricolare sinistra e che la risposta ventricolare sinistra alla SA tipicamente avviene attraverso un continuum che inizia con l'ipertrofia, continua con una riduzione della funzione diastolica e aumento progressivo di fibrosi, e nel tempo progredisce verso una ridotta funzione sistolica[75]. Questi reperti confermano la natura disadattativa del rimodellamento eccessivo del VSn e specificamente che la fibrosi miocardica porta a riduzione della funzione sistolica e diastolica ed a risultati peggiori nel tempo.

### **1.3.4 Epidemiologia**

La malattia calcifica della valvola aortica, che frequentemente culmina in stenosi aortica severa è la più comune malattia valvolare nel mondo occidentale ed è presente in >20% degli adulti anziani [76], [77], interessa 2-7% delle persone >65 anni in tutto il mondo [78] ed è pertanto la più frequente valvulopatia ad indicazione chirurgica. Inoltre, è la terza causa di malattie cardiovascolari dopo l'ipertensione arteriosa e l'aterosclerosi coronarica nei paesi sviluppati [14].

La prevalenza della stenosi valvolare aortica è stata valutata in modo affidabile da 4 studi su popolazione eseguiti in Europa e Stati Uniti [78, 79], [13, 32]. La prevalenza della stenosi aortica era stimata circa 0,4% nello studio più ampio che includeva l'esaminazione ecocardiografica di una popolazione di 11.911 persone; meno di 0,2% prima dei 65 anni di età ed aumentava a 1,3% tra i 65-74 anni, a 2,8% dopo i 75 anni[78].

Lo studio Tromso includeva 3273 pazienti e riportava una prevalenza maggiore negli anziani: 0,2% tra 50-59 anni, 1,3% tra 60-69 anni, 3,9% tra 70-79 anni e 9,8% tra 80 e 89 anni[79].

Quindi, i quattro studi hanno evidenziato in modo consistente un aumento della prevalenza della SA moderata e severa dopo i 65 anni e tassi più alti di prevalenza negli anziani.

L'incidenza annua nello studio Tromso era del 4,9 per 1000 durante tutto il periodo dello studio (1974-2008). Esistevano discrepanze riguardo la distribuzione in base al genere: lo studio Tromso riportava una differenza non significativa e lo studio di Nkomo et al. riportava una prevalenza maggiore nei maschi rispetto alle donne.

La prevalenza della stenosi aortica è attesa in aumento nelle prossime decadi per l'invecchiamento della popolazione e l'assenza di strategie validate per la

prevenzione o il rallentamento della progressione.

### **1.3.5 Stadi di malattia[80]**

Le linee guida dell'AHA/ACC del 2014 hanno introdotto una nuova classificazione della stenosi aortica con quattro stadi determinati combinando informazioni riguardo i sintomi dei pazienti, l'anatomia delle cuspidi, l'emodinamica della valvola e la funzione ventricolare sinistra.

Malattia in stadio A : paziente in rischio di sviluppare SA, che è attualmente asintomatico senza evidenza ecocardiografica di ostruzione della valvola; es. un adulto con sclerosi della valvola aortica.

La sclerosi valvolare aortica è la fase più precoce della degenerazione calcifica della valvola aortica. E' definita come un ispessimento e focale calcificazione delle cuspidi generalmente alla loro base d'impianto senza ostruzione emodinamicamente rilevante, indicata da una velocità transvalvolare al doppler con onda continua di meno di 2,5 m/sec corrispondente ad un gradiente di picco di 25 mmHg. E' assai molto comune negli anziani con una prevalenza prossima a 50% oltre i 85 anni[13, 14].

Stadio B: evidenza di calcificazione progressiva delle cuspidi che si presentano ispessite e con ridotto movimento, risultando in una ostruzione della valvola di grado lieve o moderato. Nei pazienti nello stadio A e B della malattia è particolarmente importante la valutazione e controllo dei fattori di rischio cardiaco compreso il trattamento dell'ipertensione, anche se questi pazienti non beneficiano dalla sostituzione della valvola aortica (SVA). Inoltre, il monitoraggio periodico è raccomandato per la valutazione dei sintomi e della progressione dell'ostruzione.

Quando è presente un grado severo di ostruzione, la più importante distinzione è tra presenza di malattia asintomatica (stadio C) e sintomatica (stadio D), con le sotto-classificazioni: stadio C2 caratterizzato da disfunzione ventricolare sn e stadio D2 o D3 caratterizzato da presenza di basso gradiente ( vedi tabella 1).

**Table 1.** Stadi della stenosi valvolare aortica

Stadi	Sintomi e severità	Anatomia ed emodinamica della valvola aortica
A	<b>Rischio di SA</b>	Esempi: sclerosi aortica o valvola congenita bicuspidi
B	<b>SA progressiva</b> (lieve-moderata)	SA lieve: Valvola non normale $V_{max}$ 2-2.9 m/s, $\Delta P$ media < 20 mm Hg  SA moderata: Valvola anomala con ridotto movimento delle cuspidi e $V_{max}$ 3-3.9 m/s. $\Delta P$ medio < 20-40 mm Hg
C	<b>SA severa asintomatica</b>	Cuspidi calcifiche ed ispessite con mobilità limitata e $V_{max} \geq 4.0$ m/s o $\Delta P$ medio $\geq 40$ mm Hg (AVA < 1.0 cm <sup>2</sup> )  <b>C1:</b> funzione sistolica del VSn normale  <b>C2:</b> FE VSn < 50%  SA molto severa con $V_{max} \geq 5.0$ m/s, $\Delta P_{medio} \geq 60$ mm Hg
D	<b>SA severa Sintomatica</b>	Cuspidi severamente ispessite e calcifiche con ridotta aperture sistolica  <b>D1:</b> SA severa ad elevato gradiente: $V_{max} \geq 4.0$ m/s o $\Delta P$ media $\geq 40$ mm Hg (AVA < 1.0 cm <sup>2</sup> non necessaria per la diagnosi)  <b>D2:</b> SA severa a basso flusso-basso gradiente (FE bassa): FE VSn < 50% con un area a riposo AVA < 1.0 cm <sup>2</sup> e $V_{max}$ 3 - 4 m/s. In DSE a basse dosi $V_{max} \geq 4.0$ m/s con AVA < 1.0 cm <sup>2</sup>  <b>D3:</b> SA severa a basso flusso basso gradient (FE normale): $V_{max}$ 3 - 4 m/s, AVA < 1.0 cm <sup>2</sup> , AVA <sub>indicizzata</sub> < 0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> , SV <sub>indicizzato</sub> < 35 mL/m <sup>2</sup> , misurati con paziente a normali valori pressori arteriosi.

$\Delta P$ : gradiente medio, SA: stenosi aortica, AVA: area valvolare aortica, DSE: ecografia da stress con dobutamina (dose massima 20 mcg/mg/min), FE: frazione di eiezione, VSn: ventricolo sinistro, SV: gittata sistolica,  $V_{max}$ : velocità massima aortica

**Tabela 1.** Modificata da Rashedi e coll. J Cardiovasc. Ultrasound 2015 23 (2) 59-69[80]

Una stenosi valvolare aortica severa è caratterizzata da lembi ispessiti e calcifici, con ridotta apertura sistolica e con una velocità anterograda attraverso la valvola di 4,0 m/s o superiore, equivalente ad un gradiente medio di pressione transvalvolare aortico di 40 mmHg o superiore. Tipicamente, l'area della valvola aortica (AVA) è 1,0 cm<sup>2</sup> o meno, anche se questo dato non è necessario per la diagnosi della SA severa, in quanto una velocità elevata da sola o un gradiente medio elevato sono predittivi di outcome clinico a prescindere dall'area valvolare.

Le due categorie dei pazienti asintomatici, quelli con funzione ventricolare sn normale (> 50%) (stadio C1) e quelli con disfunzione ventricolare sinistra sistolica (stadio C2), sono distinti l'uno dall'altro in quanto la prognosi e il trattamento è differente per le due categorie.

Nel paziente sintomatico, una velocità massima di 4,0 m/s o superiore; un gradiente

medio di 40 mm Hg o superiore sono indici di stenosi valvolare aortica severa ad elevato gradiente ( stadio D1). L'obiettivo è semplicemente stabilire se la stenosi aortica è abbastanza grave da causare sintomi. L'area della valvola è tipicamente 1,0 cmq o meno, ma può essere maggiore in pazienti con stenosi mista, nella presenza di rigurgito o nei pazienti con grandi superficie corporee; in ogni caso, se la malattia è severa, la sostituzione valvolare migliorerà l'esito clinico.

Nei pazienti sintomatici con una valvola molto calcifica con ridotta apertura delle cuspidi ed un area piccola ( $\leq 1,0$  cmq), ma con bassa velocità transvalvolare ( $<4$  m/s) e gradiente medio sistolico ( $<40$  mm Hg), la possibilità di SA severa a basso flusso-basso gradiente deve essere considerata (stadio D2). Effettuando un ecostress con dobutamina a basse dosi (  $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), se si nota un aumento della velocità di flusso  $> 4$  m/s e con area valvolare che permane  $< 1$  cmq siamo di fronte ad una stenosi valvolare severa a basso flusso-basso gradiente (grado D2) piuttosto che una stenosi moderata con una malattia miocardica primaria concomitante.

La diagnosi è più difficile nel paziente sintomatico con basso flusso e basso gradiente quando la frazione di eiezione è normale. L'ecografia da stress non ha dimostrato di essere utile in questo sottogruppo di pazienti. In genere, SA severa a basso flusso-basso gradiente con normale frazione di eiezione (stadio D3) viene diagnosticata nei pazienti anziani, prevalentemente donne, con una valvola pesantemente calcificata, un area indicizzata  $<0,6$  cmq e presenza di ventricolo sn piccolo, ipertrofico.

### **1.3.6 Storia naturale della stenosi aortica**

Come già descritto, la malattia della valvola aortica include uno spettro di forme che inizia con cambiamenti lievi fibrocalcifici a livello delle cuspidi noto come sclerosi della valvola, associato ad un aumento del 50% del rischio per eventi avversi cardiovascolari perfino con una normale apertura delle cuspidi [14] e spesso progredisce verso una calcificazione più severa caratteristica delle fasi avanzate della malattia.

La progressione della malattia è lenta, con un tasso di progressione del 16% della "semplice" aortosclerosi verso stenosi moderata e 2,5% verso stenosi severa in un follow up medio di 7 anni [81]. Faggiano e coll. nel loro studio hanno riportato un

incremento medio del gradiente massimo del 15 mmHg/annuo ed una riduzione dell'area di 0,1 cmq all'anno [82]. Gli stessi risultati, progressione del 10 mmHg annuo in pazienti con SA e coronaropatia, sono stati riscontrati anche da Peter e coll.[83].

In media, il tasso di progressione emodinamica della stenosi aortica degli adulti di grado lieve o moderato è un aumento nella velocità di flusso aortico di 0,3 m/s annuo, un aumento del gradiente medio di circa 7 mmHg annuo e una diminuzione dell'area valvolare di 0,1 cmq per anno[84]. Tuttavia, il tasso di progressione emodinamica varia significativamente tra pazienti, con una progressione che tende ad essere più rapida nei pazienti più anziani e in quelli con importante calcificazione della valvola. È interessante notare che anche il grado di ostruzione della valvola che porta alla comparsa dei sintomi varia in modo significativo tra i pazienti.

Una volta presente l'ostruzione della valvola, la più importante distinzione è tra la forma asintomatica e malattia sintomatica. Una volta i sintomi, seppur lievi, sono presenti l'outcome clinico è molto povero almeno che non venga rimosso l'ostruzione del flusso. I classici sintomi: angina, scompenso cardiaco o sincope sono in genere le manifestazioni tardive della malattia. Nei pazienti che presentano questi sintomi gravi, l'unico trattamento efficace è la sostituzione valvolare chirurgica (SVA) o transcateretere (TAVI), con conseguente miglioramento della sopravvivenza e riduzione dei sintomi. Se lo stato sintomatico non è chiaro una serie di test da sforzo possono essere utili per documentare la capacità funzionale, accertare se i sintomi sono provocati da esercizio fisico e misurare la risposta pressoria allo sforzo. Un elevato livello sierico di peptide natriuretico B può suggerire la comparsa imminente dei sintomi nel paziente con storia clinica dubbia [85, 86]. Molti pazienti con SA emodinamicamente severa possono rimanere asintomatici per anni. Uno degli obiettivi nella gestione clinica della malattia in questo stadio è quello di individuare eventuali pazienti ad alto rischio. Tutti gli adulti con stenosi aortica di grado da moderato a severo, svilupperanno i sintomi dovuti alla progressione emodinamica della malattia con una sopravvivenza libera da eventi che varia da 75% al 80% a 2 anni in quelli con velocità del flusso aortico inferiore a 3,0 m/s, rispetto al 35% -50% in quelli con velocità di flusso superiore a 4,0 m/s[84].

### **1.3.7 Predittori di rapida progressione di malattia**

#### Età avanzata:

In diversi studi è stata riportata una prognosi peggiore degli anziani ed una progressione più rapida della malattia in età avanzata [83],[14]. Kume e coll. hanno dimostrato un'associazione tra età > 80 anni e maggiore riduzione dell' AVA ( $0,10 \text{ cmq} \pm 0,08$  verso  $0,05 \text{ cmq} \pm 0,05$  [87].

#### Ipercolesterolemia

Uno dei fattori più indagati è l'ipercolesterolemia. Erbsoll e coll. in una coorte di 1558 pazienti con SA moderata, hanno evidenziato una correlazione significativa dell'età ( $p < 0.0001$ ), genere ( $p = 0.0346$ ), disfunzione renale ( $p = 0.0036$ ), e ipercolesterolemia ( $p = 0.0010$ ) con la variazione nel tempo del gradiente medio[88]. In questo studio l'aumento medio annuo del gradiente medio era del 6.8% (95% CI 6.0 a 7.6) e 7.1% (95% CI 4.8 a 9.3) nei pazienti con SA lieve e moderata rispettivamente.

Anche Yilmaz e coll. hanno riportato un' associazione statisticamente significativa tra pattern di rapida progressione (un aumento di gradiente massimo > 10mmHg annuo) ed elevati valori di rapporto Col Tot/ HDL[89].

Diabete mellito. E' stata anche indagata l'associazione tra diabete mellito e progressione della stenosi. Nello studio di Nishimura e coll. dislipidemia, diabete mellito, calcificazioni di grado moderato-severo e progressione della velocità massima  $\geq 0.22 \text{ m/s/annuo}$  erano predittori indipendenti di eventi cardiaci. Nell'analisi multivariata, diabete mellito e calcificazioni di grado moderato-severo erano predittori indipendenti di progressione rapida [90]. Uno studio retrospettivo di Kamalesh ed al. ha dimostrato una più rapida progressione nei pazienti con SA moderata e diabete mellito, mentre non vi era alcun effetto apparente nei pazienti con SA lieve o severa[91].

#### Sdr metabolica

Da una sotto-analisi dello studio Astronomer Investigators, la sdr metabolica si è mostrata essere un potente predittore di progressione veloce della stenosi aortica con un impatto più pronunciato nei pazienti più giovani[59]. I pazienti con Sdr metabolica avevano una progressione più veloce della SA rispetto a quelli senza ( $+0.25 \pm 0.21 \text{ m/s/annuo}$  vs.  $+0.19 \pm 0.19 \text{ m/s/annuo}$ ,  $p = 0.03$ ). Nell'analisi

multivariata i predittori di una progressione maggiore erano: età avanzata ( $p = 0.01$ ), grado elevato di calcificazione della valvola ( $p = 0.01$ ), velocità di picco del getto aortico più alta ( $p = 0.007$ ), e sindrome metabolica ( $p = 0.005$ ). L'impatto della sdr. metabolica sulla progressione della SA era più significativa nei pazienti giovani ( $< 57$  anni) (con sdr.Met:  $+0.24 \pm 0.19$  m/s/annuo vs. senza sdr. Met:  $+0.13 \pm 0.18$  m/s/annuo,  $p = 0.008$ ) e nei pazienti in terapia con statine ( $+0.27 \pm 0.23$  m/s/annuo vs.  $+0.19 \pm 0.18$  m/s/annuo,  $p = 0.045$ ). Nell'analisi multivariata, l'interazione sdr. metabolica-età era significativa ( $p = 0.01$ ), invece l'interazione sdr. metabolica-uso di statine non lo era ( $p > 0,005$ ).

*Insufficienza Renale:* un' altra patologia associata a rapida progressione della stenosi aortica e prognosi infausta è l'insufficienza renale soprattutto nelle sue fasi più avanzate. In uno studio retrospettivo di Kearney e coll. [92] la progressione verso una SA severa si è verificata nel 35% e 74% dei pazienti con SA lieve o moderata rispettivamente. I predittori indipendenti della progressione rapida erano severità della SA per gradi (OR 2.6,  $p=0.001$ ), severità della calcificazione per gradi (OR 2.1,  $p=0.01$ ), insufficienza renale severa (OR 4.0,  $p=0.04$ ) ed anemia (OR 2.3,  $p=0.05$ ). Percovic e coll. hanno descritto una maggiore riduzione dell' AVA ed un maggiore incremento del gradiente massimale in pazienti in terapia dialitica rispetto ai controlli ( $-0,19$  vs  $-0,07$  cmq/annuo e  $6,5$  vs.  $3,9$  mmHg/annuo)[93].

#### *Peptidi natriuretici atriali.*

I peptidi natriuretici atriali (BNP), markers molto utili per la stratificazione prognostica e gestione terapeutica in diverse patologie cardiovascolari come scompenso e patologia ischemica sono stati testati come possibili indici di progressione della malattia calcifica aortica. Alcuni studi hanno dimostrato una buona correlazione tra i livelli di BNP e la comparsa dei sintomi e la prognosi. Inoltre, in alcuni studi si è dimostrata una correlazione statisticamente significativa tra i livelli di BNP e sopravvivenza post-operatoria, o tra BNP e funzione diastolica e risposta all'esercizio [94].

#### *Altri parametri:*

Recentemente è stato proposto uno score di rischio da parte degli autori dello studio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis). Il potere predittivo di questo score è risultato buono con un ROC area under the curve pari a 0,76. Questo score

include 7 parametri: età, genere, abitudine al fumo, livelli di bilirubina, frequenza cardiaca, logaritmo del PCR e massa ventricolare sinistra. Tuttavia ci sono diversi limiti di questo score ed ulteriori studi sono necessari per la validazione[95].

### **1.3.8 Varianti cliniche della stenosi valvolare aortica**

#### **1.3.8.1 Stenosi valvolare aortica severa sintomatica**

Solitamente i soggetti affetti da stenosi valvolare aortica cominciano a presentare i propri sintomi intorno alla sesta decade della vita, dopo un lungo periodo di latenza in cui si verifica l'ispessimento, la calcificazione valvolare e la progressiva disfunzione ventricolare.

I sintomi classici della stenosi valvolare aortica sono angina, sincope e dispnea, quest'ultima è una manifestazione di scompenso cardiaco congestizio (citato da Netter's Cardiology 34: 289-29). All'insorgenza dei sintomi, la prognosi di questi pazienti cambia. La sopravvivenza ad un anno viene ridotta del 40-50% in assenza di sostituzione valvolare [96], [97].

Ross and Braunwald [98] furono i primi a dimostrare l'impatto prognostico dei sintomi, successivamente confermato da altri studi randomizzati. Attualmente non ci sono dubbi che la SA severa sintomatica è una malattia fatale se non trattata mediante chirurgia ed ultimamente anche mediante la TAVI [97, 99]. L'intervallo fra insorgenza della sintomatologia e l'exitus è di circa 2 anni in casi di insufficienza cardiaca, tre anni in casi di sincope e 5 anni in casi di angina [98].

Uno studio retrospettivo di Park e coll. di 498 pazienti evidenziava la presenza di un diverso profilo emodinamico intracardiaco per ogni sintomo riportato da pazienti con stenosi valvolare simile in area e gradiente medio transvalvolare. Il gruppo con dispnea mostrava una funzione diastolica peggiore con volume atriale sinistro più grande e rapporto E/E' più alto [100].

**La dispnea** è il sintomo più frequente e anche quello più precoce. Il motivo principale della dispnea è l'aumento della pressione capillare polmonare in seguito alla disfunzione diastolica. Questo sintomo diventa via via più marcato nelle fasi avanzate di malattia quando subentrano anche la disfunzione ventricolare sinistra e dilatazione delle camere.

**L'angina** succede in 2/3 dei pazienti con stenosi severa ed approssimativamente metà di questi hanno ostruzione coronarica significativa. In assenza di ostruzione

coronarica significativa, l'angina è causata da ischemia subendocardica indotta dall'aumento dello spessore di parete ed una densità capillare relativamente ridotta, l'allungamento del tempo di eiezione e riduzione della pressione telediastolica che riduce il gradiente di perfusione intramiocardica[72]. L'incremento pressorio sistolico, oltre all'incremento della massa ventricolare sinistra e della durata della fase eiettiva del ciclo cardiaco, determina un aumento del consumo di ossigeno da parte del miocardio nell'arco del ciclo cardiaco. Se più verrà impiegato ai fini eiettivi, minore sarà il tempo diastolico. In aggiunta, c'è una riduzione della perfusione coronarica dovuta all'incremento della pressione diastolica ventricolare sinistra e la riduzione della pressione aortica che porta ad una diminuzione dell'apporto dell'ossigeno ai miociti. L'aumento di consumo di ossigeno e la diminuzione dell'apporto determinano un substrato per il verificarsi di ischemia miocardica .

**La sincope** è il sintomo meno frequente. Nei pazienti con stenosi importante succede tipicamente durante esercizio fisico. Quest'ultimo riduce le resistenze vascolari sistemiche, mentre l'aumento della gettata cardiaca viene smussato dall'ostruzione fissa della valvola, risultando in ipoperfusione cerebrale e cardiaca. Per di più, l'ulteriore aumento della pressione sistolica del ventricolo sinistro durante lo sforzo, attiva i barocettori ventricolari che possono causare una risposta vasodepressiva esagerata, riducendo di più la perfusione cerebrale.

Aritmie comuni come fibrillazione atriale o anomalie di conduzione atrio-ventricolari possono ridurre il riempimento ventricolare e la gittata sistolica risultando in sincope.

Aritmie minacciose per la vita come tachicardie o fibrillazione ventricolare, anche se non comuni, possono succedere nei pazienti con stenosi aortica e risultare in sincope e potenziale morte improvvisa.

#### **1.3.8.2 Stenosi valvolare aortica severa asintomatica**

Circa metà (50% ) dei pazienti con stenosi aortica severa non accusano sintomi al momento della diagnosi[101, 102]. Il tempo ottimale per intervento in questi pazienti è incerto e contraddittorio. Nonostante le attuali linee guida raccomandano SVA per pazienti selezionati con SA severa asintomatica, in pratica, un atteggiamento di attiva sorveglianza si adopera nella maggioranza dei casi, con

pianificazione dell'intervento solo all'insorgenza dei sintomi o allo sviluppo di una disfunzione del ventricolo sinistro.

Le attuali linee guida danno indicazione di I classe per l'intervento di SVA in pazienti con SA severa asintomatica e con ridotta FE. Per i pazienti asintomatici con FE conservata, l'intervento di SVA può essere considerato (raccomandazione di Classe I) se il paziente deve essere sottoposto ad un'altra chirurgia cardiaca o se i sintomi sono chiaramente rilevati da test da sforzo[103]. L'indicazione all'intervento è ragionevole con una raccomandazione di classe II se c'è una evidenza di test ergometrico anomalo o la SA è emodinamicamente molto severa (velocità di picco  $\geq 5\text{m/sec}$ ). Per i pazienti che non soddisfano questi criteri una strategia di attesa vigile " watchful waiting" è raccomandata, con valutazioni cliniche ed ecocardiografiche ogni 6-12 mesi.

I pazienti con SA severa asintomatica hanno una prognosi migliore rispetto a quelli con SA severa sintomatica [104]; ciononostante 5 anni dopo la diagnosi 2/3 dei pazienti trattati conservativamente svilupperà sintomi e 75% di loro sarà morto o sarà sottoposto a SVA [101]. Il tasso di progressione della SA asintomatica è variabile e non prevedibile. Sono stati riportati alcuni predittori di progressione rapida (vedi sopra). Il carico di calcio nella valvola è il più potente predittore di progressione rapida della SA[105]. Un'analisi recente retrospettiva di Taniguchi e coll, di 1517 pazienti con SA severa asintomatica trattati conservativamente riporta dei tassi di sopravvivenza del 92,8% e 73,6% a 1 e 5 anni rispettivamente[106]. Il rischio di morte in questi pazienti è direttamente correlato alla severità della SA e il suo tasso di progressione[84, 101].

Il tempo medio per questi pazienti di sviluppare sintomi, di essere indicati per sostituzione valvolare aortica o di morire varia da 1-4 anni. Nel suo studio Taniguchi ha riportato l'insorgenza dei sintomi in 46,3% dei pazienti trattati con terapia medica nell'arco di 1361 giorni. Importante il fatto che 19,9% dei pazienti nel gruppo di terapia medica ha avuto ricoveri per scompenso e 41% dei pazienti è stato sottoposto a SVA entro 780 giorni dalla diagnosi.

La SA tipicamente progredisce lentamente e i sintomi possono essere non specifici. La severità emodinamica della SA, il grado della calcificazione della valvola, la positività del test da sforzo e l'ipertrofia VS<sub>n</sub> sono stati associati ad un'insorgenza

rapida dei sintomi [84, 101, 102].

Il rischio di morte improvvisa è stato riportato a circa 1% annuo nei pazienti con SA severa asintomatica. Nel circa 70% dei casi, la morte improvvisa rappresenta la prima manifestazione clinica della malattia. La severità emodinamica della SA è stata riportata essere correlata ad un aumento di rischio per morte improvvisa [107]. Da una recente metanalisi di 27 studi di Genereux e coll.[108] che confrontava l'approccio chirurgico rispetto all'approccio conservativo in 2486 pazienti con SA severa asintomatica, l'analisi comune ha indicato che pazienti con SA asintomatica hanno un tasso di mortalità da tutte le cause circa 3,5 volte maggiore con la strategia di "attesa attiva" confrontato con la chirurgia valvolare.

Questi risultati suggeriscono che l'intervento precoce di sostituzione valvolare può migliorare l'outcome nei pazienti con SA severa asintomatica.

### **1.3.8.3 Stenosi aortica a basso gradiente ed a basso flusso**

E' caratterizzata da un vizio valvolare anatomicamente severo con un'area meno di 1cmq, con una velocità aortica di  $> 4$  m/sec o evidenza di gradiente medio transvalvolare  $< 40$  mmHg[109]. Questo tipo di stenosi a basso gradiente potrebbe essere secondaria alla disfunzione sistolica ventricolare sinistra oppure a volumi intraventricolari ridotti in un ventricolo sinistro ipertrofico, rigido. Questi pazienti hanno una mortalità maggiore a due anni rispetto ai pazienti con SA a flusso normale ( 47% verso 34%) . L'outcome della chirurgia cardiaca è peggiore in questi pazienti, infatti sono gravati da un rischio operatorio molto elevato a fronte di un beneficio atteso molto ridotto [110, 111].

Un passaggio importante nella valutazione dei pazienti con stenosi aortica a basso flusso-basso gradiente è distinguere la vera stenosi valvolare critica da una pseudo-stenosi.

La vera stenosi critica, a basso flusso è una fase avanzata della stenosi aortica, caratterizzata da un post-carico aumentato e una riduzione della funzione contrattile del VSn ( FE ridotta) che determina una riduzione della gittata cardiaca e gradienti bassi. Nella pseudostenosi i pazienti hanno un gradiente pressorio basso in seguito alla combinazione di una stenosi moderata ed una gittata bassa del ventricolo sinistro. In seguito alla bassa gittata, le forze di apertura della valvola sono ridotte, causando una limitazione della mobilità di una valvola che non è effettivamente

gravemente malata. E' critica la distinzione di queste due entità, in quanto questa distinzione evidenzierà i pazienti che molto probabilmente ne approfitteranno dalla sostituzione valvolare. In tali casi può giocare un ruolo fondamentale l'ecodobutamina o l'impiego di dobutamina durante il cateterismo cardiaco. L'effetto inotropo della dobutamina risulta in un aumento della gittata cardiaca, che a sua volta è il risultato di un aumento della velocità del flusso transvalvolare e dei gradienti nella stenosi vera, senza alcun cambiamento nell'area calcolata. Nella pseudostenosi l'aumento del flusso risulta in un aumento modesto dei gradienti ed un aumento dell'area valvolare  $\geq 0,2$  cmq [112].

In secondo luogo, il test alla dobutamina si usa per valutare la riserva contrattile del ventricolo sinistro. I pazienti con stenosi valvolare severa a cui l'infusione di dobutamina non determina un aumento del gradiente transvalvolare, hanno esaurito la riserva coronarica sinistra e possiedono una cattiva prognosi sia in caso di terapia medica che in caso di sostituzione valvolare.

#### **1.3.8.4 Stenosi aortica severa paradossa, a basso flusso.**

Questa entità patologica all'interno delle forme di stenosi aortica a funzione conservata è sempre più riconosciuta. Questa forma è caratterizzata da aumento di postcarico ventricolare sinistro, una fisiologia restrittiva e ridotta gittata sistolica. La definizione necessita la presenza di ipertrofia concentrica [113]. Sebbene la frazione di eiezione sia conservata in questi pazienti, significativi aberrazioni della funzione contrattile, della deformazione sistolica longitudinale o della sua velocità (strain rate) si sono riscontrati in vari studi. La fibrosi ventricolare sinistra è stata implicata come il processo patologico sottostante. In un elegante studio di Hermann et al. [114] che stratificava i pazienti con stenosi moderata o severa in 4 gruppi basandosi sull'area valvolare aortica, gradiente medio transvalvolare e frazione di eiezione, gli autori hanno trovato una fibrosi miocardica più estesa e ridotta funzione sistolica longitudinale nei pazienti con bassi gradienti. Inoltre, veniva identificata una forte correlazione tra spostamento dell'anello mitrale, indice di accorciamento longitudinale, e il grado di fibrosi miocardica. Questa alterazione selettiva della funzione longitudinale potrebbe essere correlata al fatto che nella SA, la fibrosi è prevalentemente localizzata nello strato subendocardico dove le fibre miocardiche sono orientate longitudinalmente. La presenza di un'ampia fibrosi nei

pazienti con stenosi paradossa a basso flusso-basso gradiente indica uno stadio avanzato del danno miocardico che probabilmente sarebbe stato delimitato mediante una sostituzione precoce della valvola.

#### **1.4 Valutazione ecocardiografica della stenosi valvolare aortica[115]**

L'ecocardiografia è la metodica chiave per la diagnosi e valutazione delle malattie valvolari, ed è diventata il metodo standard per la valutazione della severità della stenosi aortica. Il cateterismo cardiaco non è più raccomandato.

##### **A. Presentazione anatomica**

La valutazione anatomica è basata su una combinazione di immagini in asse corto e asse lungo per identificare il numero delle cuspidi e per descriverne la mobilità, spessore e calcificazione. In aggiunta, la combinazione con il doppler permette la determinazione del livello dell'ostruzione: subvalvolare, valvolare o sopravvalvolare. L'ecocardiogramma transtoracico normalmente è sufficiente, comunque quando la qualità dell'immagine è subottimale si può utilizzare l'ecocardiografia transesofagea.

La calcificazione di una valvola aortica tricuspide è molto più evidente quando c'è assenza di fusione delle commissure e della parte centrale di ogni cuspidi, risultando in un orifizio sistolico a forma di stella. La severità della calcificazione di una valvola può essere divisa in gradi in modo semi-quantitativo : lieve ( poche zone di aumento di ecogenicità con poche ombre acustiche), moderata o severa (ispessimento diffuso ed aumento dell' ecogenicità con ombra acustica prominente). Il grado di calcificazione valvolare è un predittore di outcome clinico.

##### **B. Parametri emodinamici**

###### 1. Velocità del getto

E' la velocità sistolica anterograda attraverso la valvola ristretta. Si misura usando il doppler a onda continua. E' definita come la velocità più alta del segnale ottenuto dalle varie finestre acustiche. Andrebbe registrata una curva liscia con un profilo esterno più denso e velocità massima chiara. La velocità massima si misura al bordo esterno del segnale scuro. Normalmente si fa la media di 3 o più battiti in ritmo sinusale e almeno 5 battiti in fibrillazione atriale.

###### 2. Gradiente medio transaortico

La differenza in pressione tra ventricolo sinistro e aorta in sistole è un'altra misura

di severità.

Il gradiente pressorio transvalvolare è calcolato usando la legge di Bernoulli

$$\Delta P_{\text{picco}} = 4V_{\text{picco}}^2$$

Il gradiente medio è calcolato dalla somma dei gradienti di picco istantanei / tempo di eiezione.

### 3. Area valvolare mediante l'equazione di continuità

Le velocità doppler ed i gradienti pressori sono flusso dipendenti: per una determinata area di orifizio, la velocità ed il gradiente aumentano con l'aumento del flusso trans-valvolare. Il calcolo dell'area di stenosi è di aiuto quando i flussi sono molto bassi o molto alti. L'area valvolare aortica è calcolata basandosi sul concetto dell'equazione di continuità secondo il quale tutto il volume di gettata sistolica che passa nel tratto di efflusso passa anche attraverso la valvola stenotica e perciò il volume di gettata sistolica è uguale in tutti e due i siti, pertanto:

$$SV_{\text{av}} = SV_{\text{lvot}} \text{ e da cui } AVA = (CSA_{\text{lvot}} \times VTI_{\text{lvot}}) / VTI_{\text{av}}$$

dove  $CSA_{\text{lvot}}$  è l'area circolare di tratto di efflusso ( pari a  $\pi (D/2)^2$  dove D è il diametro del tratto di efflusso).

Da segnalare che il tratto di efflusso diventa progressivamente più ellittico in molti pazienti risultando in una sottostima dell'area del LVOT e di conseguenza anche dell'area valvolare aortica.

C: La classificazione della gravità della stenosi aortica basandosi sui parametri emodinamici.

Raccomandazioni per la classificazione della severità della stenosi aortica				
	Sclerosi aortica	Stenosi lieve	Moderate	Severa
Velocità del getto aortico (m/s)	2.5 m/s	2.6–2.9	3.0–4.0	> 4.0
Grad. medio (mmHg)		> 20 (> 30 <sup>a</sup> )	20–40 <sup>b</sup> (30–50 <sup>a</sup> )	> 40 <sup>b</sup> (> 50 <sup>a</sup> )
AVA (cm <sup>2</sup> )	1.5		1.0–1.5	> 1.0
AVAindex (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	> 0.85		0.60–0.85	> 0.6
DVI	> 0.50		0.25–0.50	> 0.25

**Tabella 2** Parametri emodinamici nei vari gradi di stenosi aortica (a) secondo linee guida ESC (b) secondo linee guida AHA/ACC. Modificata da *Baumgartner et al. [115]*. AVA-area valvolare aortica; AVA index- area valvolare aortica indicizzata; grad.medio-gradiente medio transvalvolare: DVI –rapporto di velocità istantanea nel LVOT/Vel di picco transvalvolare

La severità della stenosi è meglio definita dalla misurazione specifica della velocità massimale di picco, gradiente medio e area valvolare come descritta nella tabella. Il corretto approccio al paziente affetto da stenosi aortica non può prescindere da un'approfondita valutazione della funzionalità diastolica, spia di un danno non ancora clinicamente manifesto e strettamente correlata alla prognosi, tanto da essere stata proposta da alcuni autori come indicazione all'intervento chirurgico anche nel paziente asintomatico.

### **1.5 La funzione diastolica: aspetti generali**

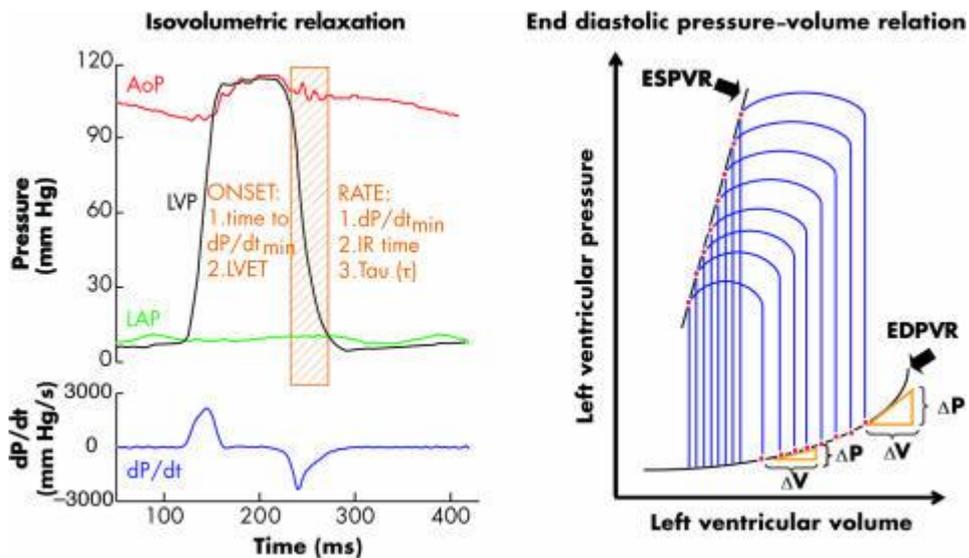
Una performance ottimale del ventricolo sinistro dipende dalla sua capacità di passare ciclicamente tra due stadi: (1) una camera compliante in diastole che permette al ventricolo sinistro di riempirsi dall'atrio sinistro a bassa pressione e 2) una camera rigida (con aumento rapido della pressione) in sistole che espelle la gittata sistolica a livelli di pressioni arteriose[116]. Il ventricolo ha due funzioni alternanti: eiezione sistolica e riempimento diastolico. Inoltre, la gittata sistolica deve aumentare in risposta all'aumento della domanda come nell'esercizio fisico, senza aumentare molto la pressione nell'atrio sn. La curva pressione-volume ottimale è rettangolare, con un aumento istantaneo di picco ed una caduta istantanea a basse pressioni diastoliche, consentendo un tempo massimo di riempimento del VS<sub>n</sub>. Questa situazione teoricamente ottimale viene raggiunta dall'interazione ciclica dei miofilamenti ed include la presenza di una valvola mitrale ed aortica competente. La diastole inizia alla chiusura della valvola aortica e comprende il calo pressorio del ventricolo sn (rilasciamento isovolumetrico), il riempimento rapido, la diastasi (a frequenze cardiache più lente), e la contrazione atriale. L'aumento delle pressioni di riempimento è la conseguenza fisiologica principale della disfunzione diastolica. Le pressioni di riempimento sono considerate elevate quando la pressione capillare polmonare media (PCWP) è > 12 mm Hg o quando la pressione telediastolica del VS<sub>n</sub> è > 16 mm Hg. Le pressioni di riempimento V<sub>sn</sub> sono determinati principalmente dal riempimento e le proprietà passive della

parete VSn, ma possono essere ulteriormente modulate da un rilasciamento non completo del miocardio e variazione del tono miocardico diastolico. A livello molecolare, l'interazione ciclica dei miofilamenti porta ad un ciclo di contrazione e rilasciamento muscolare. Il rilasciamento è il processo attraverso il quale il miocardio ritorna dopo la contrazione alla sua lunghezza e forza iniziale. La contrazione e rilasciamento appartengono agli stessi processi molecolari di attivazione transitoria del miociti e sono strettamente intrecciati.

Il rilasciamento viene influenzato dal carico, l'inattivazione e asincronia. L'aumento del post-carico o del carico sistolico tardivo ritarda il rilasciamento del miocardio, specialmente se combinato con un precarico elevato, contribuendo così all'aumento delle pressioni di riempimento. L'inattivazione del miocardio si riferisce ai processi sottostanti l'estrusione di calcio dal citoplasma ed il distacco dei ponti incrociati, ed è influenzato da una serie di proteine che regolano l'omeostasi di calcio e le ponti tra i miofilamenti e vari processi energetici. Una piccola variazione regionale dei tempi di contrazione e di rilasciamento è fisiologico. Tuttavia, un rilasciamento dissincrono risulta in una interazione deleteria tra allungamento iniziale in alcuni segmenti e accorciamento postsistolico degli altri segmenti e contribuisce ad un ritardo globale del rilasciamento e pressioni elevate di riempimento. **Il tasso di rilasciamento globale ventricolare sn** si riflette nella caduta della pressione ventricolare sn. Tau è una misura invasiva ampiamente accettata del tasso di rilasciamento VSn. La velocità di rilasciamento VSn può essere valutata in termini di  $dP/dT$ , indirettamente, con il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT), o l'intervallo di tempo tra la chiusura della valvola aortica e apertura della valvola mitrale.

**Il riempimento ventricolare** è determinato dall'interazione tra pressione di riempimento Vsn e dalle proprietà di riempimento stesso: queste proprietà di riempimento sono descritte con **la rigidità** ( $\Delta P/\Delta V$ ) o inversamente con **la compliance** ( $\Delta V/\Delta P$ ) e comunemente si riferiscono alle proprietà telediastoliche del ventricolo sinistro. Diversi fattori estrinseci ed intrinseci del ventricolo sinistro determinano queste proprietà telediastoliche. I fattori estrinseci sono la limitazione del pericardio e l'interazione ventricolare. I fattori intrinseci comprendono la rigidità miocardica (cardiomociti e matrice extracellulare), il tono miocardico, la

geometria della camera e spessore di parete. **La rigidità** della camera descrive la relazione diastolica pressione-volume del VSn. La rigidità in qualsiasi punto è uguale alla pendenza della tangente disegnata alla curva pressione/volume in quel punto ( $Dp / \Delta V$ ) ( vedi fig 3). La disfunzione diastolica è presente quando la pendenza è  $> 0,20$  mmHg / ml.



**Figura 3** Valutazione emodinamica della funzione diastolica. Riprodotta da Adelino Leite-Moreira et al. Education in heart. Current prospective for diastolic dysfunction and diastolic failure. BMJ. Heart vol 92-5, May 2006.

*Immagine a sinistra:* analisi includendo tasso e tempo del calo pressorio del VSn nel ciclo cardiaco: AoP, LVP, LAP, pressioni aortiche, del VSn e atrio sn, rispettivamente.  $dP/dt$ , il primo derivato della pressione VSn;  $dP/dt_{min}$ , velocità di picco del calo pressorio VSn; IR, rilascio isovolumetrico. *Immagine a destra:* Le curve pressione-volume VSn a vari livelli di precarico e post carico. Il rapporto pressione telesistolica/volume (ESPVR) è usato per valutare la contrattilità ventricolare sn, mentre la relazione pressione telediastolica/volume (EDPVR) permette la quantificazione della rigidità della camera ventricolare sn. La rigidità a qualsiasi punto lungo la curva è uguale alla pendenza della tangente disegnata in quel punto ( $\Delta P/\Delta V$ ). La rigidità cambia con il riempimento: è minore per volumi piccoli e maggiore per volumi più grandi (le variazioni volume dipendenti nella pressione diastolica e rigidità del ventricolo)

Stima del rilasciamento ventricolare sinistro.[116]

Quando il rilasciamento miocardico è compromesso, la pressione ventricolare scende lentamente durante il periodo di rilasciamento isovolumico, prendendo più tempo per scendere sotto i valori di pressione dell'Asn. Pertanto, l'apertura della valvola mitrale si ritarda e l'IVRT si prolunga. IVRT nonostante sia facilmente misurabile mediante ecocardiografia Doppler, ha un'accuratezza limitata per l'influenza del precarico su di esso. L'aumento di quest'ultimo è compensatorio per il rilasciamento compromesso.

Quando il rilasciamento miocardico è marcatamente ritardato, vi è una riduzione del rapporto  $E / A$  ( $<1$ ) ed un prolungamento di  $DT$  ( $> 220$  ms). Tuttavia, l'aumento della pressione di riempimento può mascherare questi cambiamenti nella velocità mitrale. Pertanto, un rapporto  $E / A <1$  e  $DT > 240$  ms hanno un'alta specificità per il rilasciamento del ventricolo sinistro, ma possono essere visti con pressioni di riempimento normali o aumentati a seconda di quanto il rilasciamento diastolico è ritardato. Poiché l'alterato rilasciamento è la prima anomalia nelle malattie cardiache, si trova nella maggior parte, se non in tutti i pazienti con disfunzione diastolica.

Il Tissue Doppler è un parametro più sensibile per il rilasciamento anomalo rispetto alle variabili del flusso transmitrale. Diversi studi negli animali e nell'uomo hanno dimostrato correlazioni significative tra  $E'$  e  $\tau$ . La maggior parte dei pazienti con  $E' < 8$  cm / s hanno alterato rilasciamento del miocardio.

Volume atriale sn: La misurazione del volume Asn è altamente fattibile e affidabile nella maggior parte dei studi. Questa valutazione è clinicamente importante, in quanto vi è una relazione significativa tra rimodellamento atriale sn e indici ecocardiografici di funzione diastolica.

Tuttavia, le velocità Doppler e gli intervalli di tempo riflettono le pressioni di riempimento al momento della misura, mentre il volume ASn riflette spesso gli effetti cumulativi delle pressioni di riempimento nel corso del tempo. Un volume Asn indicizzato  $\geq 34$  mL / m<sup>2</sup> è un predittore indipendente di morte, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e ictus ischemico. Nel recente studio di Beach et al. è emerso che la severità della dilatazione atriale sinistra, indicativa di disfunzione diastolica, correla direttamente con il grado di ipertrofia ventricolare sinistra e che

questi due parametri morfologici sono i più forti predittori di ridotta sopravvivenza nei pazienti sottoposti a SVA[117].

### **1.5.1 Disfunzione diastolica nella stenosi valvolare aortica**

Come già riportato, con l'avanzare della malattia e la riduzione dell'area effettiva della valvola il ventricolo sinistro si adatta all'aumento della pressione sistolica cercando di mantenere la gittata cardiaca tramite un processo ipertrofico.

Microscopicamente, l'aumento nelle dimensioni e nel diametro delle fibre miocardiche insieme alla fibrosi miocardica sono responsabili per i cambiamenti nella funzione sistolica e diastolica [118], [119]. Macroscopicamente, l'ipertrofia causa una riduzione del volume sistolico, della compliance ed elasticità. Perfino le stenosi di grado lieve portano ad un calo significativo della gittata sistolica nel 51% dei pazienti [120]. La funzione sistolica del  $V_{sn}$  è mantenuta normale per il tempo durante il quale l'ispessimento della parete  $V_{sn}$  è sufficiente a contrastare la pressione elevata intracavitaria. L'FE si mantiene vicino alla norma grazie al calo proporzionale del rapporto SV/EDV (gittata sistolica/volume telediastolico), quest'ultimo è importante nella diagnosi della disfunzione diastolica del  $V_{sn}$ . Se la contrattilità del  $V_{sn}$  si riduce o il processo di ipertrofia è inadeguato questo porta alla disfunzione sistolica del  $V_{sn}$  [119]. D'altra parte, la funzione diastolica ottimale del  $V_{sn}$  dipende dalla compliance del  $V_{sn}$  in diastole, che permette così il riempimento di quest'ultimo dalla camera a bassa pressione, l'atrio sinistro [116]. I meccanismi compensatori sopradescritti portano ad aumento anomalo delle pressioni di riempimento ventricolari. L'aumento delle pressioni in diastole è correlato all'aumento della rigidità del  $V_{sn}$ , all'alterata compliance e all'aumento dello spessore di parete. Il rilasciamento diastolico, definito come la capacità del miocardio a ritornare alla sua lunghezza e tensione iniziale prima della sistole, non è un processo passivo, ma un processo attivo dipendente da energia ed involve l'idrolisi dell'ATP con il rilasciamento dei ponti incrociati tra actina e miosina. La compliance è meglio descritta come un cambiamento del volume del cuore in rapporto al cambiamento della pressione ( $dV/dP$ ), invece la rigidità è il reciproco della compliance ( $dP/dV$ ). Mentre l'atrio si contrae nel tentativo di compensare l'insufficienza del riempimento diastolico precoce (early diastolic filling), le pressioni di riempimento del  $V_{sn}$  sono aumentate sopra la norma. Essendo che le

pressioni di riempimento sono determinate prevalentemente dalla compliance ed elasticità del Vsn, quando questi due sono anomali, le pressioni di riempimento portano a una disfunzione diastolica [121], [119], [116].

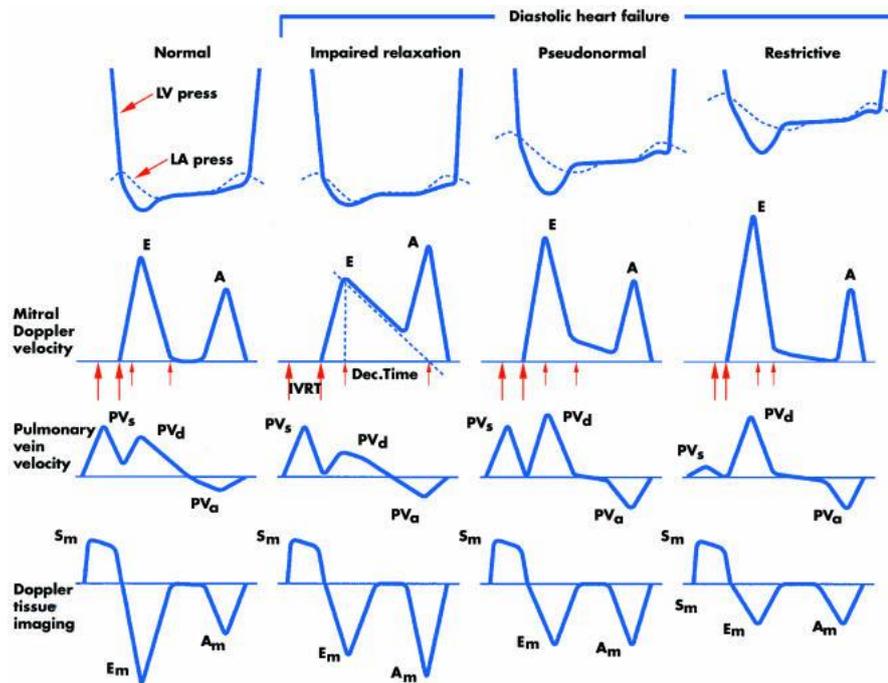
Lund e coll. hanno confermato l'ipotesi che la disfunzione diastolica inizia in una fase molto più precoce rispetto alla riduzione della frazione di eiezione nei pazienti con malattia valvolare della valvola aortica [122]. Quando l'FE inizia a ridursi, è probabile che la disfunzione diastolica, caratterizzata da elevate pressioni telediastoliche di riempimento e ridotto riempimento diastolico sia in fase al quanto avanzata [121], [123]. Questo potrebbe implicare la necessità di un intervento precoce per esempio prima dell'instaurarsi del calo di FE.

Attualmente noi sappiamo che il riempimento diastolico precoce è determinato da 4 elementi (I) la velocità di rilasciamento (II) ritorno elastico ventricolare sn; (III) compliance della camera cardiaca; (IV) pressione in atrio sn. I primi tre elementi, sono influenzati negativamente dall'ipertrofia cardiaca. La terza fase della diastole, la diastasi, non è influenzata significativamente dalla disfunzione diastolica. La quarta fase della diastole è la contrazione atriale che è dettata dalla forza di contrazione dell'atrio e che contribuisce a circa 30% del riempimento diastolico ventricolare sinistro. Nella disfunzione diastolica la contrazione atriale è aumentata per superare la ridotta compliance del ventricolo. Mentre il ventricolo sinistro fibrotico riceve sangue dalla contrazione atriale, la pressione per quantità di volume aumenta al di sopra dei livelli che si riscontrano nel cuore normale. Questo crea un ambiente in cui le pressioni telediastoliche sono elevate [124].

Più dell'80% dei pazienti con stenosi aortica severa hanno disfunzione diastolica con gradi diversi che vanno dal rapporto E/A invertito ad un pattern di riempimento restrittivo[125]. La valutazione ecocardiografica della disfunzione diastolica è pluriparametrica[116]. Le anomalie del riempimento diastolico, secondo il gruppo di lavoro dell'Associazione Europea di Ecocardiografia e la Società Americana di Ecocardiografia sono classificate in base ai seguenti gradi: grado I) alterato rilasciamento, grado II ) pseudonormalizzazione, grado IIIa) riempimento restrittivo reversibile e grado IIIb) modello restrittivo irreversibile.

Nella sottostante figura sono evidenziati i vari gradi della disfunzione diastolica e le rispettive alterazioni che si riscontrano nel flusso transmitralico, svuotamento

delle vene polmonari in atrio sinistro e nel doppler tissutale.



**Figura 4.** I gradi di disfunzione diastolica. Riprodotta da Leite-Moreira et al. Current prospective for diastolic dysfunction[123]

Un rilasciamento più lento del ventricolo sinistro porta ad un ritardo nell'apertura della valvola mitrale, risultando in un prolungamento della prima fase della diastole, determinando così una riduzione della velocità dell'onda E. Il picco E è una misura del gradiente pressorio tra atrio e ventricolo sinistro. La contrazione atriale, in seguito compensa la quantità ridotta del sangue nel Vsn creando un'onda A elevata. Una riduzione nelle pressioni di riempimento in protodiastole ed un maggior contributo della sistole atriale sono patognomonici del pattern caratterizzato da rilasciamento ritardato ( I grado di disfunzione diastolica). L'accentuazione del contributo atriale succede mediante il meccanismo di Frank-Starling; l'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro compensano la riduzione del riempimento protodiastolico mantenendo così un volume telediastolico Vsn relativamente normale. Il rapporto E/A che nel paziente con normale funzione diastolica è entro il range di 0.75-1.5, in questo caso si riduce a  $<0,8$  [124] , il DT è  $> 200$  ms, IVRT è  $\geq 100$  ms, nelle vene polmonari si vede un flusso predominante sistolico ( $S > D$ ), l'onda e' dell'anello mitralico è  $< 8$  cm / s, ed il rapporto e / e ' è  $< 8$  (settale e

laterale). Questi pazienti hanno una riserva diastolica ridotta che può essere rilevata mediante test da sforzo. Tuttavia, un rapporto E / A in presenza di normali velocità di flusso Doppler può essere visto in soggetti normali con deplezione di volume. Nella maggior parte delle situazioni, quando il rapporto E / A è <0,8, la pressione media in Asn non è elevata.

Un pattern pseudonormale e più raramente un pattern restrittivo appaiono in seguito all'aggravamento della patologia sottostante.

Nei pazienti con disfunzione diastolica moderata (grado II), il rapporto E / A del flusso transmitralico è 0,8-1,5 (pseudonormale) e diminuisce oltre il 50% durante la manovra di Valsalva; il rapporto E / e ' è compreso tra 9 e 12 e l'onda E' è inferiore a 8 cm / s. Altri dati di supporto includono un rapporto S / D <1. In alcuni pazienti con disfunzione diastolica moderata, la pressione telediastolica VS<sub>n</sub> è l'unica pressione che viene aumentata (cioè, la pressione media dell'Asn è normale). La disfunzione diastolica di II grado rappresenta un alterato rilasciamento del miocardio con lieve-moderato aumento delle pressioni di riempimento VS<sub>n</sub>.

Nella disfunzione diastolica grave (grado III), il riempimento ventricolare è restrittivo, si verifica con un rapporto E / A  $\geq 2$ , DT <160 ms, IVRT  $\leq 60$  ms, frazione di riempimento sistolico  $\leq 40\%$ , il rapporto medio E/E' > 13. Il riempimento ventricolare può tornare alla fase di rilasciamento diastolico togliendo l'ostacolo della valvola (disfunzione di grado IIIa), mentre in alcuni casi il riempimento ventricolare rimane restrittivo (grado IIIb). Il secondo tipo di riempimento restrittivo è irreversibile e prevede un alto rischio di morbilità e mortalità cardiaca. Il volume Asn è aumentato nei gradi II e III della disfunzione diastolica, ma può essere entro i limiti normali nel grado I e nei pazienti con malattia preclinica [116].

### **1.5.2 Il problema dell'ipertensione polmonare nella stenosi aortica**

L'ipertensione polmonare è una condizione patologica definita come un aumento della pressione media polmonare al di sopra dei valori normali, cioè di 25 mmHg a riposo documentato con indagine emodinamica mediante il cateterismo cardiaco destro[126]. In base ai valori della PAP media riscontrati al cateterismo, o più facilmente la PAP sistolica ricavata dal doppler in ecocardiografia, possiamo definire tre gradi di severità di questa malattia: IP di grado lieve con la PAP media

fino a 35mmHg o PAPs fino a 45 mmHg; grado moderato PAP media 36-45 mmHg o PAPs 46-60 mmHg, e IPP grave con PAP media superiore a 45 o PAPs superiore a 60 mmHg.

La prevalenza dell'ipertensione polmonare nella popolazione è intorno a 10% e l'eziologia è al quanto varia [127].

La stenosi valvolare aortica è frequentemente associata all'ipertensione polmonare, ma la reale prevalenza della malattia è tutt'ora argomento di dibattito. La stima è prevalentemente ostacolata dal fatto che ci sono veramente pochi lavori in cui sia stata analizzata l'incidenza dell'IPP e in rari casi la misurazione viene fatta mediante il cateterismo destro. In un lavoro di Ben-dor [128] condotto su una coorte di 500 pazienti con SA di grado severo candidati per impianto transcateretere di protesi valvolare, la prevalenza di soggetti con pressione polmonare sistolica severa (definita come PAPs > 60 mmHg) era del 34%, invece in un altro lavoro, condotta da Mutlak e coll.[129] su una coorte di quasi 300 pazienti, la prevalenza risultava pressoché uguale ma con diverso cut-off per definire l'ipertensione arteriosa polmonare (50 mmHg). Anche in questo secondo caso la classificazione si basava sui valori della pressione sistolica in arteria polmonare. Un elegante lavoro pubblicato recentemente, condotto su oltre 1100 pazienti affetti da stenosi valvolare aortica di grado severo con indicazioni all'intervento, ha evidenziato una prevalenza di PAP media superiore a 25 mmHg a riposo prossima a 50% con un percentuale di pazienti con PAPs superiore a 60 mmHg intorno a 10% [130].

Il motivo principale dell'ipertensione polmonare nella stenosi aortica è una trasmissione retrograda delle pressioni aumentate nelle camere sinistre. Solitamente c'è un riscontro concomitante di aumento delle pressioni di occlusione capillare durante il cateterismo destro.

Esiste comunque un certo numero di pazienti che presentano dei valori di PAP media sproporzionati rispetto alla pressione di incuneamento capillare: IP reattiva o "out of proportion", associata a ripercussioni sulle camere destre con aumento delle pressioni in atrio destro oltre all'aumento del gradiente transpolmonare. Si pensa che alla base di questo fenomeno ci sia una proliferazione miointimale della parete vascolare delle arteriole polmonari o una componente dinamica vasoattiva [126]. Tra i vari fattori valutati in letteratura che influenzano in modo più o meno

significativo la comparsa e la progressione dell'IP nella SA è la presenza di disfunzione diastolica ventricolare sinistra. Vari studi hanno identificato un aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro come il parametro maggiormente correlato con la pressione di incuneamento capillare in arteria polmonare [128],[129],[131] mentre non hanno riportato correlazioni significative con la frazione di eiezione o l'area valvolare.

Il paziente con stenosi aortica di grado severo in cui si sia sviluppato un'ipertensione polmonare ha una prognosi migliore se sottoposto ad intervento di sostituzione valvolare [132, 133]. L'ipertensione polmonare ha un forte impatto prognostico sulla sopravvivenza e l'outcome della chirurgia.

In uno studio retrospettivo di Melby et al. su circa 1000 pazienti con SA sottoposti ad intervento di SVA, la presenza di IP preoperatoria correlava significativamente a minore sopravvivenza [134]. Gli stessi risultati sono stati confermati da un grande studio prospettico su oltre 1000 pazienti, dove la presenza di IP era associata ad eventi avversi maggiori nel post-operatorio quale il verificarsi di IRA, più alta mortalità a 30 giorni ed una significativa riduzione della sopravvivenza a 5 anni [130].

Pertanto la presenza di ipertensione polmonare e della disfunzione diastolica avanzata, come suo precursore, va sempre ricercata nei pazienti affetti da SA. Il riscontro di questo fenomeno dovrebbe influenzare la nostra scelta del timing chirurgico per il paziente a fine di prevenire modificazioni irreversibili nel circolo polmonare soprattutto al riscontro nel cateterismo destro di valori di pressione polmonare sensibili allo stimolo farmacologico. La presenza e la severità di IP nei pazienti con SA candidati alla sostituzione può essere fattore discriminante per la scelta delle dimensioni delle protesi da utilizzare a scopo di ridurre significativamente il postcarico ventricolare sinistro e le pressioni di riempimento nelle camere sinistre.

## **1.6 Terapia chirurgica della stenosi valvolare aortica**

Tutt'ora nessuna terapia farmacologica ha modificato effettivamente la storia naturale dei pazienti con stenosi aortica severa. La sostituzione valvolare aortica e

più recentemente l'impianto percutaneo di protesi aortica permangono le uniche terapie definitive per tali pazienti.

### **1.6.1 Indicazioni alla chirurgia della valvola [103]**

L'indicazione alla sostituzione dovrebbe essere posta a tutti i pazienti sintomatici con stenosi valvolare aortica severa, o candidati ad altra chirurgia cardiaca (es CABG). In presenza di un gradiente medio  $> 40\text{mmHg}$  non ci sono limitazioni per la chirurgia qualsiasi sia la frazione di eiezione del paziente.

La gestione dei pazienti con la classica stenosi severa a basso flusso basso gradiente (low flow low gradient: AVA  $< 1$ , Gradiente medio  $< 40\text{ mmHg}$ , FE  $< 40\%$ ) è molto più difficile. Se l'FE depressa è causata da un eccesso di afterload (afterload mismatch) la funzione ventricolare sinistra normalmente migliora dopo la chirurgia. Al contrario, se la causa principale dell' FE depressa è un miocardio fibrotico (scarring) in seguito ad un infarto miocardico esteso o cardiomiopatia, il miglioramento della funzione ventricolare sinistra dopo la chirurgia non è certo. Nei pazienti con bassi gradienti ed evidenza di riserva di flusso, la chirurgia con un rischio operatorio accettabile è consigliata e può migliorare l'outcome a lungo termine in molti pazienti. Nonostante l' outcome dei pazienti senza riserva di flusso è compromesso da un'elevata mortalità operatoria, la sostituzione valvolare ha dimostrato di migliorare la frazione di eiezione e lo stato clinico. La decisione finale riguardante una sostituzione valvolare deve prendere in considerazione le condizioni cliniche del paziente (in particolare la presenza di comorbidità), il grado di calcificazione della valvola, l'estensione della coronaropatia e la fattibilità della rivascularizzazione. La recentemente scoperta stenosi aortica paradossa a basso flusso con FE normale richiede un'attenzione speciale visto la quantità limitata dei dati in letteratura. In questo caso la chirurgia va effettuata quando i sintomi sono presenti e la valutazione globale suggerisce un' ostruzione valvolare significativa. Il trattamento di pazienti asintomatici rimane un argomento di controversie. Studi recenti forniscono dati convincenti in favore di un intervento precoce nei casi di pazienti asintomatici con SA molto severa. La decisione di operare un paziente asintomatico necessita di una valutazione attenta dei rischi e benefici. La chirurgia elettiva precoce è indicata nei rari casi di pazienti asintomatici con FE depressa non causata da cause secondarie o in quelli con test ergometrico anomalo,

particolarmente con sviluppo di sintomi. Dovrebbe inoltre essere considerata nei pazienti che si presentano con un calo di pressione durante lo sforzo. La chirurgia deve essere considerata nei pazienti con un rischio operatorio basso e una performance di esercizio normale e con

- una SA molto severa definita da velocità di picco  $> 5,5$  m/sec
- la combinazione di una calcificazione severa della valvola ed un aumento veloce della velocità transvalvolare  $> 0,3$  m/sec annuo.

La chirurgia potrebbe inoltre essere presa in considerazione nei pazienti con rischio operatorio basso con una performance normale durante sforzo ma con uno dei seguenti:

- un aumento elevato dei peptidi natriuretici confermato da misurazioni ripetute ed in assenza di altre cause.
- un aumento del gradiente medio trasvalvolare con l'esercizio  $> 20$  mmHg
- un ipertrofia ventricolare eccessiva senza una storia di ipertensione

Nei pazienti senza i fattori predittivi sopradescritti sarebbe prudente un atteggiamento attendista di “attesa vigile” ( watchful waiting) in quanto la chirurgia precoce pare non essere vantaggiosa. Questi pazienti devono essere rivalutati ogni 6 mesi per la presenza di sintomi, modifiche nella tolleranza allo sforzo e modifiche dei parametri ecocardiografici.

Le indicazioni per sostituzione valvolare aortica sono dimostrati nella tabella sottostante (tabella 3).

**Table 3.** Indicazioni per la sostituzione valvolare aortica nella stenosi aortica

Modificata da Linee guida sulla gestione delle malattie valvolari cardiache, versione 2012

[103]

	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
SVA è indicata nei pazienti con stenosi severa e qualsiasi sintomo correlato alla SA	<b>I</b>	<b>B</b>
SVA è indicata nei pazienti con SA severa che devono essere sottoposti a By-pass aorto-coronarico ascending aorta or another valve.	<b>I</b>	<b>C</b>
SA è indicata nei pazienti asintomatici con SA severa e disfunzione sistolica del VS <sub>n</sub> (FE <50%) non da altra causa.	<b>I</b>	<b>C</b>
SVA è indicata in pazienti asintomatici con SA severa e test ergometrico anomalo che rivela sintomi chiaramente correlate con la SA	<b>I</b>	<b>C</b>
SVA può essere considerata in pazienti ad alto rischio con SA severa candidati a TAVI, ma nei quali la chirurgia è favorita da un “heart team” basato su un rischio individuale e anatomia favorevole	<b>IIa</b>	<b>B</b>
SVA può essere considerata in pazienti asintomatici con SA severa e test ergometrico anomalo che dimostra calo pressorio al di sotto dei valori normali.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
SVA può essere considerate in pazienti con SA moderata che devono essere sottoposti a by-pass aorto-coronarico o chirurgia dell’aorta ascendente o di un’altra valvola.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
SVA può essere considerata in pazienti sintomatici con SA basso flusso-basso gradiente (<40 mmHg) e normale FE solo dopo una conferma di presenza di SA severa	<b>IIa</b>	<b>C</b>
SVA può essere considerata in pazienti sintomatici con SA severa basso flusso-basso gradiente (<40 mmHg) ed FE ridotta ed evidenza di riserva di flusso.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
SVA può essere considerate in pazienti asintomatici con FE normale ed in assenza di alcune delle anomalie di test ergometrico soprammenzionati, se il rischio chirurgico è basso e la presenza di uno o più delle seguenti: SA molto severa definite da una velocità di picco transvalvolare maggiore di >5.5 m/s o, calcificazione severa ed una progressione della velocità transvalvolare di picco > 0.3 m/s all’anno.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
SVA può essere considerate in pazienti sintomatici con SA severa basso flusso-basso gradiente (<40 mmHg) ed FE ridotta senza evidenza di riserva di flusso.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
SVA può essere considerate in pazienti asintomatici con SA severa, FE normale e nessuno delle anomalie soprammenzionate durante il test da sforzo, se il rischio chirurgico è basso e uno o più dei successive elementi è presente: BNP marcatamente elevato e confermato da misurazioni ripetitive, in assenza di alter cause. Aumento del gradiente medio con l’esercizio > 20 mmHg. Ipertrofia ventricolare sinistra eccessiva in assenza di ipertensione.	<b>IIb</b>	<b>C</b>

### **1.6.2 Sopravvivenza post-intervento di sostituzione valvolare aortica**

L'intervento di sostituzione valvolare aortica chirurgica insieme all'impianto di una protesi valvolare per via transcatetere ( TAVI) sono le uniche terapie risolutive per la stenosi valvolare aortica. I benefici in termini di sopravvivenza sono marcatamente superiori rispetto alla terapia conservativa anche nelle popolazioni più anziane [135, 136].

Da una metanalisi recente [137] si è visto che pazienti con stenosi aortica severa sintomatica sottoposti a SVA con una bioprotesi hanno un'aspettativa di vita solo leggermente minore rispetto alle persone sane, senza SA : sopravvivenza media era di 16 anni nei pazienti sotto i 65 anni di età, 7 anni i quelli tra 75 e 85 anni e 6 anni nei pazienti ultra 85enni. L'incidenza di ictus era bassa di 0,25 per 100pz/annuo e fibrillazione atriale 2.90 per 100 pazienti annuo ed un rischio basso di deterioramento della valvola ( libertà da deterioramento strutturale pari a 94% a 10 anni; 81.7% a 15 anni e 52% a 20 anni).

Gli outcome clinici di medio e lungo termine dopo SVA dipendono dal grado di rimodellamento miocardico. La persistenza di fibrosi miocardica vista sia mediante RMN cardiaca che con istologia è associata ad una sopravvivenza marcatamente ridotta dopo SVA, in aggiunta alla persistenza dei sintomi.

### **1.6.3 La regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra dopo sostituzione valvolare**

Dopo la correzione chirurgica o transcatetere della stenosi aortica la riduzione maggiore della massa ventricolare sn si vede entro i primi 18 mesi con una riduzione continua meno evidente negli anni seguenti. La riduzione della massa ventricolare sn indicizzata per la superficie corporea è attesa essere tra 17-31% nel primo anno dopo la sostituzione chirurgica ed è simile nei pazienti che si sottopongono a TAVI [138]. Questa modificazione iniziale della massa si pensa sia dovuta alla regressione dell'ipertrofia miocitaria. Visto che il contenuto fibrotico permane invariato in questo periodo, la porzione della massa VSn composta da fibrosi interstiziale aumenta. Nei seguenti 5-6 anni, la fibrosi iniziale regredisce lentamente, anche se può persistere per lungo tempo dopo SVA.[139]

Ci sono alcune evidenze che la quantità della regressione è influenzata dalle dimensioni e il tipo della valvola impiantata: una misura protesica piccola e

gradienti elevati post-intervento sono associati con un'elevata probabilità di ipertrofia residua. Inoltre una riduzione aggiuntiva del post-carico dopo miectomia concomitante nei pazienti con ipertrofia asimmetrica e dopo trattamento con antialdosteronici come visto nell'ipertensione, sembra accentuare la regressione dell'ipertrofia dopo sostituzione valvolare aortica. Invece una regressione meno pronunciata di ipertrofia è stata riportata nei pazienti con gradienti transvalvolari residui e mismatch protesi-paziente, confrontati con pazienti senza gradienti residui [140, 141]. La regressione dell'ipertrofia e concomitante miglioramento della funzione diastolica dopo chirurgia sono associate a miglioramento della sopravvivenza e riduzione di mortalità [117]. La risposta miocardica alla sostituzione valvolare aortica purtroppo non può essere predetta dai sintomi preoperatori ed è frequentemente non completa. In una serie di 4264 pazienti sottoposti a SVA, Beach e coll.[117] hanno riportato che 50% dei pazienti con ipertrofia severa ventricolare sinistra avevano sintomi lievi o erano asintomatici. Nello stesso studio, sia l'aumento dell'indice di massa cardiaca e delle dimensioni dell'atrio sinistro, un surrogato sensitivo della disfunzione diastolica, erano associati a una riduzione marcata della sopravvivenza a lungo termine. Questi riscontri suggeriscono che aspettare lo sviluppo dei sintomi come indicazione all'intervento può causare anni di rimodellamento avverso VSn da sovraccarico pressorio e può risultare in una opportunità persa di intervenire quando il rimodellamento può ancora essere reversibile.

### **1.6.3.1 Fattori emodinamici che influenzano il rimodellamento del ventricolo sinistro**

I vantaggi emodinamici della SVA derivano dalla sua abilità nel minimizzare i gradienti post-operatori e favorire la normalizzazione della massa e della funzione ventricolare sn, ma nonostante sembri intuitivo, l'influenza delle variabili emodinamiche sulla regressione della massa VSn è contraddittoria.

Il mismatch tra protesi e paziente è il posizionamento di una protesi cui area effettiva (EOA) è inferiore rispetto alla valvola normale umana: es molto piccola in relazione alla superficie corporea. Questo è un parametro cruciale quando valutiamo la performance dei sostituti delle valvole. Alcuni autori hanno riportato

che la presenza di PPM porta a tassi di mortalità più elevati[142, 143] e altri hanno trovato che non ha effetto sulla sopravvivenza [144-146] però c'è un'evidenza considerevole che ha implicazioni dannose in termini di carico lavorativo del VS<sub>n</sub>[141, 144],[147]. Per di più, il suo impatto clinico sembra essere correlato ad entrambe, la sua severità e la funzione ventricolare sn, sottolineando così il fatto che un ventricolo ammalato è molto più sensibile all'aumento del postcarico[142]. EOA indicizzata per superficie corporea è decisamente un parametro molto più fisiologico da adoperare nella determinazione della PPM, mentre le dimensioni geometriche interne o quelle etichettate delle protesi possono essere fuorvianti [148]. E' stato dimostrato che, in modo da evitare qualche gradiente a riposo o durante sforzo, l'EOA indicizzata di una valvola protesica deve idealmente essere non minore di 0.8–0.9 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Ciononostante, nella pratica clinica, EAO indicizzata post SVA può essere minore di questi valori per svariate ragioni: le dimensioni dell'annulus aortico possono essere ridotte per via di calcificazioni, fibrosi, ipertrofia nel tratto di efflusso del VS<sub>n</sub> o per via del supporto strutturale della protesi che può essere alquanto ingombrante (specialmente nei modelli vecchi) creando un'ostruzione relativa al flusso. Per di più, le procedure per impiantare una protesi adeguata in una radice aortica piccola e severamente calcificata (come dilatazione dell'anello, sostituzione della radice aortica, allargamento del tratto di efflusso) possono essere tecnicamente molto più difficili e spesso richiedono un periodo maggiore di clampaggio aortico. Possono inoltre essere controindicate in alcune situazioni come per es: la presenza di calcificazioni ampie e pesanti intorno agli osti coronarici che non permette una sostituzione della radice aortica e reimpianto delle arterie coronarie. Conseguentemente, nella scelta della protesi il chirurgo si trova nella ricerca dell'equilibrio tra un rischio pre-operatorio aumentato in seguito ad un intervento più complesso per evitare un risultato clinico tardivo potenzialmente non ottimale a causa di una piccola protesi, e la possibilità del paziente di avere una sopravvivenza significativa e qualità di vita migliore.

La vera incidenza di PPM, può essere scoperta usando il metodo di EOA per valutare la performance della protesi. Questo parametro ha dimostrato ripetutamente che la presenza di PPM ostacola seriamente la regressione della

massa[149]. Il pattern di rimodellamento del ventricolo sinistro è influenzato dalla PPM con una riduzione minore nelle dimensioni interne della camera  $V_{sn}$  nei pazienti con PPM rispetto a quelli senza PPM[149].

In conclusione, anche in presenza di PPM, la chirurgia normalmente migliora l'emodinamica. Le dimensioni di questo miglioramento possono essere molto importanti ed è probabile che i migliori risultati siano attesi se PPM è completamente evitata. Per di più, la relazione tra gradienti ed area effettiva indicizzata è curvilinea e l'implicazione per un determinato paziente è direttamente correlata alla sua posizione nella curva EAOi- gradiente[147, 148] Un approccio pratico nell'evitare PPM sarebbe quello di determinare preoperatoriamente l'area minima che la protesi deve avere per evitare PPM di grado moderato-severo. Questo si fa moltiplicando la superficie corporea del paziente per  $0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ : es. se la superficie è di  $1.7 \text{ m}^2$ , l'EOA minimale è di  $1.7 \cdot 0.85 = 1.44 \text{ cm}^2$ . Il passo successivo sarebbe quello di verificare quale delle protesi a disposizione ha un EOA teorica uguale o più larga basandosi sui dati pubblicati in letteratura o forniti dai manifattori[142, 147]. In questo modo, nel momento dell'intervento, il chirurgo può tentare di impiantare una delle protesi selezionate se tecnicamente possibile o eseguire l'allargamento della radice aortica o altre procedure che mirano a rendere possibile l'impianto della valvola con area effettiva adeguata.

### **1.6.3.2 Tipo di valvola**

Pibarot e coll. hanno riportato la posizione relativa dei tipi diversi di protesi valvolare aortiche biologiche sulla curva esponenziale di relazione tra gradienti transvalvolari e EOA indicizzata[147]. La maggior parte dei pazienti con una protesi biologica stendend hanno un'area  $\leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  e sono pertanto posizionati nella porzione ripida della curva dove i gradienti sono relativamente elevati, mentre molti pazienti con una protesi stentless e quasi tutti quelli sottoposti a un omograft aortico o autograft polmonare hanno un'EOA indicizzata più larga e sono posizionati nella parte piana della curva, dove i gradienti sono relativamente bassi[147]. E' possibile che le conseguenze sulla regressione della massa possono eventualmente essere predette sulla base di questi rilevamenti, ma è attualmente azzardato agire in questo modo per una serie di motivi. In primo luogo, c'è una

carenza di studi prospettici randomizzati di cohort omogenei relativamente ai tipi di valvole e i loro benefici in termini di regressione di massa. Secondariamente, ci sono differenze nelle indicazioni, disponibilità e rischi tecnici delle varie protesi: es. la superiorità ipotetica delle protesi meccaniche in termini di regressione di ipertrofia non influenza l'indicazione all'impianto di bioprotesi negli anziani. In terzo luogo, studi pubblicati recentemente non hanno mostrato vantaggi significativi di un particolare tipo di protesi rispetto alle altre. Sia Gaudino e coll.[145] che Hanayma e coll. [146] hanno trovato che il tipo di protesi non predice l'estensione della regressione di massa; per di più, Kühl e coll.[150] hanno trovato che la normalizzazione dell'indice di massa VSn studiata con ecocardiografia tridimensionale non era correlata al tipo di valvola. Una metanalisi di 501 pazienti di Sharma e coll. non ha rilevato vantaggi sostanziali delle valvole stentless rispetto a stented in termini di regressione di massa VSn[151]. Villa e al. hanno studiato le valvole biologiche stented e stentless e protesi meccaniche nel sottogruppo dei pazienti con PPM concludendo che il tipo di valvola non è uno dei fattori che influenza la regressione di massa[141]. Altri fattori devono essere considerati e che qualsiasi confronto devono essere sempre fatto a valori omogenei di EOAI.

**1.6.3.3 Frazione di eiezione** L'effetto della funzione sistolica sulla regressione della massa è stato indagato raramente in modo dettagliato. Lund e coll. [152] eseguirono biopsie transmurali durante SVA e trovarono che la FE preoperatoria correlava inversamente con il volume nucleare dei miociti e con la presenza di tessuto fibroso, cellule muscolari e indici di massa VSn. L'indice di massa 18 mesi dopo SVA era correlato significativamente con i parametri morfologici sopramenzionati, suggerendo che il rimodellamento favorevole dopo la rimozione dell'trigger di ipertrofia può essere predeterminato da cambiamenti profondi nei miociti ipertrofici e dalla fibrosi ventricolare. Kühl *e al.* evidenziarono in modo consistente che l'indice di massa VSn, studiato mediante ecografia 3D, si normalizzava meno frequentemente nei pazienti con FE preoperatoria ridotta [150]. Invece, Hanayama *et al.* non hanno riscontrato alcuna differenza nella FE preoperatoria tra i pazienti con indice di massa normalizzata o non dopo un follow-up più lungo[146]. Ciononostante, è richiesta un'attenzione particolare nel sottogruppo dei pazienti con disfunzione severa ventricolare ed alcune strategie chirurgiche

possono promuovere un miglioramento della funzione Vsn.

#### **1.6.3.4 La circolazione coronarica**

Le arterie coronarie epicardiche sono più larghe nei pazienti con malattia della valvola aortica, però è stato riportato che l'appropriatezza delle aree cross-section normalizzate per la massa muscolare sono inadeguate, e questo contribuisce a spiegare l'angina che succede nella stenosi aortica: dopo SVA, un ipertrofia ventricolare sinistra ridotta e coronarie più piccole permettono un maggiore accoppiamento delle dimensioni coronariche e massa muscolare[153]. Comunque, in aggiunta alle alterazioni nelle coronarie epicardiche, le anomalie nella funzione microcircolatoria possono giocare un ruolo maggiore nel causare una ridotta riserva coronarica e l'ischemia miocardica tipica osservata nella SA. Una perfusione diastolica ridotta e l'aumento dell'impedenza sistolica al flusso coronarico dalla compressione perivascolare sono considerati i contribuenti principali della disfunzione microcircolatoria coronarica. Il ruolo del rimodellamento favorevole post-SVA nella microcircolazione coronarica è stato recentemente investigato mediante tomografia ad emissione di positroni e RMN[154]. La conclusione è stata che i cambiamenti nella funzione microcircolatore non dipendono direttamente dalla regressione della massa. Questi cambiamenti e l'aumento del tempo di perfusione possono essere il meccanismo principale che migliora il flusso miocardico iperemico e che consente il recupero della riserva vasodilatatore coronarica dopo SVA.

#### **1.6.4 Funzione diastolica post- intervento di SVA**

Le alterazioni ecocardiografiche doppler della funzione diastolica ventricolare sinistra succedono precocemente in condizioni di sovraccarico pressorio e precedono l'aumento della massa ventricolare sn. Non è chiaro se la riduzione precoce del sovraccarico immediatamente dopo SVA ( mentre l'ipertrofia è ancora presente) porti ad un miglioramento della funzione diastolica. Villari *e coll.* [118] usando la valutazione della costante di tempo del rilassamento, la velocità di picco di riempimento, e la costante della rigidità miocardica in una distanza di tempo di  $89 \pm 21$  mesi dall'intervento hanno dimostrato che la normalizzazione della funzione diastolica succede solo tardivamente. Questo indica che un processo

di rimodellamento favorevole (es. la regressione dell'ipertrofia miocardica e fibrosi interstiziale) è lento e permette una normalizzazione diastolica solo dopo il suo completamento. Precedentemente, Hess *et al.*[155], avevano dato un contributo importante con il loro studio basato su biopsie endomiocardiche ottenute prima e dopo la chirurgia, e simultanee misurazioni ecocardiografiche e pressorie. Infatti dimostrarono che le alterazioni diastoliche persistono dopo SVA a causa dell'aumento della rigidità miocardica. Loro riscontrarono una riduzione del diametro delle fibre muscolari ed un aumento relativo della fibrosi interstiziale, senza un cambiamento nel contenuto fibroso della parete. Dimostrando così che la regressione dell'ipertrofia miocardica era accompagnata da un aumento della rigidità miocardica per causa del rimodellamento inverso relativamente più lento del compartimento extracellulare. Queste condizioni non sono incompatibili con la normalizzazione completa dei parametri diastolici descritti da Villari *et al.* in quanto il follow-up del loro studio era più lungo. Un altro contributo deriva da Ikonomidis *et al.* i quali valutarono l'effetto del sovraccarico pressorio residuo sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e la sua relazione con la funzione diastolica a distanza di 2 mesi e 4 anni dopo SVA[156]. Il rilasciamento isovolumetrico si è ridotto significativamente da  $93 \pm 20$  ms a  $78 \pm 12$  ms e  $81 \pm 15$  ms, e il tempo di decelerazione da  $241 \pm 102$  ms a  $205 \pm 77$  ms e  $226 \pm 96$  ms. Il tempo isovolumetrico prolungato era associato all'ipertrofia significativa di parete settale e posteriore, mentre il tempo di decelerazione prolungato era associato ad un gradiente residuo maggiore. Pertanto conclusero che la funzione diastolica migliora precocemente dopo la chirurgia in parallelo con la riduzione dei gradienti aortici; indici prolungati di rilasciamento e riempimento ventricolare si erano presenti solo nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra significativa e gradienti pressori residui elevati. Loro inoltre riportavano che la funzione diastolica rimaneva migliorata 4 anni dopo l'intervento[156]. In uno studio recente, di più lungo follow-up ed una popolazione larga di pazienti con età media di  $67 \pm 8.6$  anni, Gjerthsson *et al.*[157] hanno valutato la funzione diastolica integrando dati sul reflusso mitralico e reflusso delle vene polmonari. I pazienti furono divisi in 2 gruppi in base al loro pattern di riempimento: disfunzione diastolica normale/lieve o moderato/severo. Ottanta tre percento dei pazienti mostravano segni di ipertrofia

ventricolare sin preoperatoriamente che a sua volta si è visto ridursi del 29% ( $p < 0.001$ ) dopo 2 anni ma senza un'ulteriore riduzione a distanza di 10 anni. Il tempo di decelerazione si è ridotto nel follow up, mentre il rapporto E/A e S/D è aumentato. La percentuale dei pazienti con disfunzione di grado moderato/severo è rimasta invariata tra il periodo pre-operatorio e il controllo di 2 anni (7% vs 13%;  $p = 0.27$ ), ma è aumentata dopo 10 anni (61%;  $p < 0.0001$ ). Nonostante il grado di riduzione di massa era in accordo con i riscontri di altri investigatori [118, 156], la prevalenza della funzione diastolica era inaspettata e correlata dagli autori all'età avanzata del loro cohort di studio. Questo può implicare un grado più avanzato di fibrosi interstiziale per una esposizione più lunga al sovraccarico pressorio e conseguentemente possibilità limitate di rimodellamento favorevole. Pertanto distinguere l'effetto dell'età dall'effetto della lunga esposizione al sovraccarico pressorio sarebbe importante nel definire i tempi dell'intervento di SVA. Gjertsson *et al.* [157] non effettuarono un'analisi specifica in relazione al PPM, ma i pazienti con la funzione diastolica severa dopo 10 anni avevano un gradiente di protesi significativamente più elevato. Questo sottolinea indirettamente l'importanza di evitare il PPM a scopo di ottimizzare l'outcome.

Beyerbach HP e coll[158]. hanno evidenziato un miglioramento significativo della funzione diastolica nel post-intervento e l'esistenza di associazione tra l'alterazione del metabolismo dei fosfati nel miocardio e la disfunzione diastolica. In un loro studio, Seo JS et al[159], hanno valutato il comportamento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro durante lo sforzo nei pazienti sottoposti a SVA, evidenziando la persistenza della disfunzione diastolica dopo l'intervento secondario sia alla regressione incompleta o inadeguata dell'ipertrofia ventricolare che al fallimento dell'aumento fisiologico del rilassamento ventricolare sinistro durante esercizio.

Guarracino F. et al[160], nel loro studio di confronto tra pz sottoposti a SVA o TAVI riscontravano un aumento del peptide natriuretico e peggioramento della funzione diastolica dopo l'intervento chirurgico rispetto al TAVI.

Visto la discordanza dei dati presenti attualmente in letteratura e la vasta casistica del nostro centro, il nostro gruppo si è proposto di valutare mediante ecocardiografia gli outcome dell'intervento di sostituzione valvolare aortica in

termini di regressione di massa, miglioramento di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro oltre alla valutazione dell'incidenza e predittività di eventi aritmici perioperatori.

**OBIETTIVI DELLO STUDIO**  
**MATERIALI E METODI**

**CAPITOLO 2**

## **2.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **OBIETTIVO PRIMARIO**

1. Valutare mediante ecocardiografia gli outcome dell'intervento di sostituzione valvolare aortica in termini di regressione di massa, miglioramento di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro.
2. La fibrillazione atriale nel post-operatorio, la sua correlazione con la disfunzione meccanica atriale valutata mediante nuove metodiche ecocardiografiche ( strain atriale bidimensionale).

### **OBIETTIVI SECONDARI**

1. Valutare l'incidenza di patient prothesis mismatch (PPM), valore ricavabile in ecocardiografia mediante il EOA (gittata cardiaca/Integrale flussoPW<sub>LVOT</sub>) indicizzato per sup.corporea. (rif: Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves, JASE september 2009) e correlazione con disfunzione diastolica, regressione dell'ipertrofia, e progressione del rimodellamento negativo atriale sinistro fra i vari time-point.
2. Lo studio della relazione tra fibrillazione atriale post-operatoria e l'incidenza di complicanze cardiovascolari e non cardiovascolari che comportino un prolungamento dei tempi di degenza post-operatori, nella medesima popolazione di pazienti.

## **2.2 PIANIFICAZIONE DELLO STUDIO**

### **2.2.1 DISEGNO DELLO STUDIO**

Questo è uno studio sperimentale senza farmaci/dispositivi, il cui scopo è di valutare il grado di disfunzione diastolica ventricolare sinistra, la frazione di eiezione e la massa ventricolare sinistra in un arco di tempo da 0 a 12 mesi dall'intervento di sostituzione valvolare aortica; inoltre lo strain atriale prima

dell'intervento di sostituzione valvolare aortica e l'incidenza della fibrillazione atriale nel periodo perioperatorio.

### **2.2.2 POPOLAZIONE**

La popolazione dello studio è rappresentata da pazienti ricoverati nel periodo 13.01.2015-20.07.2016 presso la UOC di Cardiocirurgia, Borgo Trento, Verona, affetti da stenosi valvolare aortica severa senza associata coronaropatia, sottoposti a intervento di sostituzione valvolare aortica.

Lo studio ha avuto una durata di 23 mesi (13.01.2015-20.12.2016) durante i quali sono stati reclutati 91 pazienti: 44 femmine e 47 maschi con età media di  $71,62 \pm 8,55$  anni. Uno dei pazienti ha rifiutato l'intervento.

### **2.2.3 CRITERI DI INCLUSIONE**

- Stenosi valvolare aortica calcifica degenerativa di grado severo sec. ESC-Guidelines on the management of valvular heart disease (rif. European Heart Journal (2012) 33, 2451–2496)
- In ritmo sinusale al momento dell'arruolamento.
- Tutti i pazienti devono essere maggiorenni (aver compiuto 18 anni ) e in grado di esprimere il loro consenso informato alla partecipazione allo studio.

### **2.2.4 CRITERI DI ESCLUSIONE**

- Stenosi valvolare aortica di altra eziologia diverso da degenerativa.
- Presenza di coronaropatia.
- Presenza di concomitante stenosi mitralica di grado moderato o severo (Grad medio  $> 6$  mmHg, AVM  $< 1$  cm<sup>2</sup>)
- Insufficienza valvolare mitralica organica di grado rilevante.
- Portatori di protesi mitralica (ICD-9; 35-24)
- Aritmie cardiache con frequenza cardiaca elevata e fibrillazione atriale preoperatorie (ICD-9, 427.89)
- Tumori attivi del cuore (l'angiosarcoma, il rabdomiosarcoma, il mesotelioma, il fibrosarcoma, il linfoma maligno, l'osteosarcoma extra-scheletrico, il timoma, il sarcoma neurogenico, il leiomiosarcoma, il liposarcoma, il sarcoma

sinoviale) o tumori di altri distretti con interessamento cardiaco secondario (metastasi cardiache)

- Finestra acustica non ottimale (impossibilità di effettuare le misurazioni richieste dallo studio)
- Età < 18 anni

### **2.2.5 CRITERI PER L'USCITA IN ITINERE DALLO STUDIO**

- Impossibilità del paziente di recarsi presso il nostro centro per il follow up.

### **2.2.6 PROCEDURE**

Ai pazienti ricoverati presso la Cardiocirurgia d.U. per intervento di sostituzione valvolare aortica e compatibili con i criteri di inclusione è stato presentato lo studio e acquisito il consenso informato. I pazienti hanno effettuato una visita clinica basale e dopo circa 2 giorni sono sottoposti a l'intervento. A distanza di 5-10 giorni dall'intervento (e comunque per un tempo che dipende dal decorso dell'ospedalizzazione) i pazienti sono stati dimessi. I pazienti sono stati contattati per essere sottoposti a controlli seriati ecocardiografico a 1-6-12 mesi dall'intervento.

#### **Arruolamento( T0)**

E' stata compilata la scheda dell'arruolamento (valuta la presenza dei criteri di inclusione/esclusione dei pazienti) e acquisito il consenso informato.

#### **a. Visita clinica ed anamnestica**

I pazienti all'arruolamento sono sottoposti ad una visita clinica ed anamnestica dove sono state raccolte le seguenti informazioni:

- scheda dei parametri baseline: data di nascita, sesso, peso, altezza, pressione arteriosa, frequenza cardiaca
- eventuale presenza di fattori di rischio cardio-vascolari: familiarità, fumo (si/no/ex fumatore), ipertensione e correlata terapia (Ace-Inibitori, Diuretici, Betabloccanti, calcioantagonisti), diabete mellito (si/no), dislipidemia (si/no), funzionalità renale
- eventuali pregressi eventi clinici cerebro-vascolari o cardiovascolari rilevanti

- pregressi episodi di fibrillazione atriale
- presenza di vasculopatia poli-distrettuale
- sintomi (classe funzionale NYHA, sincope, angina)
- terapia cardiologica in atto (farmaci antiaggreganti, betabloccanti, ace-inibitori, sartani, diuretici, risparmiatori del potassio, inotropi)

b. Studio ecocardiografico:

Gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti con ecocardiografi dotato di analisi speckle tracking (Philips IEE) presso gli ambulatori di Cardiochirurgia dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona. Per lo scopo del confronto e della successiva elaborazione, le immagini sono stati registrate digitalmente.

L'analisi off-line è stata eseguita tramite il sistema di software QLAB (software che fornisce metodi automatici e oggettivi per la quantificazione dei dati derivanti dagli ultrasuoni ) incorporato in due computer dell'UOC di Cardiologia.

I dati ecocardiografici prima e dopo la chirurgia sono stati raccolti secondo i criteri della Società Italiana dell' Ecocardiografia ( SIEC). E' stata effettuata una media di 3 misurazioni in due cicli cardiaci differenti per calcolare i parametri di ecocardiografia bidimensionale, doppler e doppler tissutale nei pazienti in ritmo sinusale ed una media di 5 cicli nei pazienti in fibrillazione atriale.

Specificamente i seguenti parametri ecocardiografici sono stati valutati:

Dati ecocardiografici per la valutazione della *funzione sistolica e massa ventricolare sn*:

1. Volume telesistolico del VS (4C e 2C apicale) ml/m2 (metodo Simpson biplane)
2. Volume telediastolico del VS (4C e 2C apicale) ml/m2 (metodo Simpson biplane)
3. Frazione di Eiezione del VS in % (Simpson's biplane method).
4. Massa ventricolare sinistra (equazione di regressione di Devereux :  

$$\text{Massa} = 0,80 \times 1,04 \times [(\text{DTD} + \text{PP} + \text{SIV})^3 - \text{DTD}^3] + 0,6 \text{ g}$$
5. Gittata sistolica

### Valutazione della *funzione diastolica*

6. Flusso trasmitralico con doppler pulsato (E cm/s, A cm/s, E/A rapporto, DT) registrato da 4C apicale, posizionando il campione dell'onda doppler pulsato alla punta dei lembi della valvola mitrale, nel centro del flusso trasmitralico.
7. Flusso venoso polmonare (S cm/s, D cm/s, rapporto S/D, velocità e durata del flusso retrogrado durante la sistole atriale (Ar)) posizionando il campione dell'onda doppler pulsato circa a 1 cm all'interno della vena polmonare superiore di destra.
8. Rapporto E/E', E/A, S/D, Ar/A
9. Volume atriale sinistro

### Tissue Doppler Imaging (doppler tissutale)

- 10 Velocità dell'anello mitralico (velocità sistolica positiva (S) cm/s, velocità negative onda E' e A') tramite onda pulsata-TDI dalla sezione 4C apicale, si selezionano 2 siti differenti dell'anello mitralico: la parete laterale e setto interventricolare.

### Grado di stenosi

1. Gradiente transvalvolare di picco, usando l'equazione di Bernoulli semplificato ( $\Delta P = 4V^2$ )[115]
2. Gradiente transvalvolare medio, usando l'equazione di Bernoulli.
3. Velocità massimale di flusso transvalvolare ( valutato in tutte le proiezioni: 3C, 5C, sottocostale, parasternale destra, soprasternale)
  - Area valvolare aortica funzionale (equazione di continuità semplificato  $A_{AV} = (A_{LVOT} \times VTI_{LVOT}) / VTI_{AV}$ )[115] sia della valvola nativa che della protesi.

### **Ecocardiografia speckle-tracking**

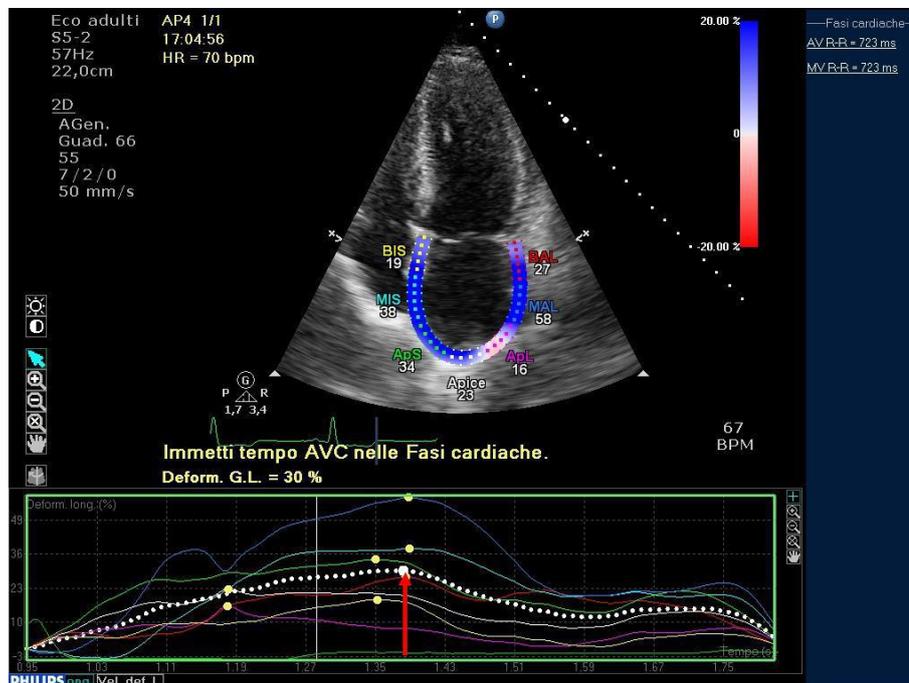
In ogni paziente, durante l'esame ecocardiografico standard si sono acquisite varie scansioni specificamente per la quantificazione dello strain longitudinale e circonferenziale del ventricolo sinistro e per lo strain atriale, ciascuna di almeno 2 cicli cardiaci, con impostazioni della macchina (larghezza del settore, profondità) ottimizzate per consentire una adeguata visualizzazione della zona d'interesse con

frame rate superiore a 40 Hz in particolare, sono state acquisite 3 sequenze per il calcolo dello strain longitudinale ventricolare sinistro: apicale 4, 2 e 3 camere; e 3 sequenze per lo strain circonferenziale: parasternale asse corto a livello basale, medio e apicale. Per la quantificazione della deformazione miocardica è stato impiegato il software Philips QLAB 9. Per ogni proiezione apicale del ventricolo sinistro (4, 3 e 2 camere) il programma richiede di posizionare manualmente tre punti di riferimento (due agli estremi dell'anulus mitralico e uno all'apice ventricolare), dopodiché individua automaticamente il miocardio ventricolare, lo suddivide in segmenti, e traccia la deformazione del tessuto nel corso di un ciclo cardiaco. Si visualizzano così le curve relative a strain o strain rate longitudinale dei sei segmenti miocardici più uno apicale ottenuti in ciascuna proiezione, e ad una deformazione media. Qualora il tracking automatico non risulti seguire il movimento della parete, è possibile eseguire aggiustamenti manuali nelle regioni d'interesse, nelle varie fasi del ciclo cardiaco.

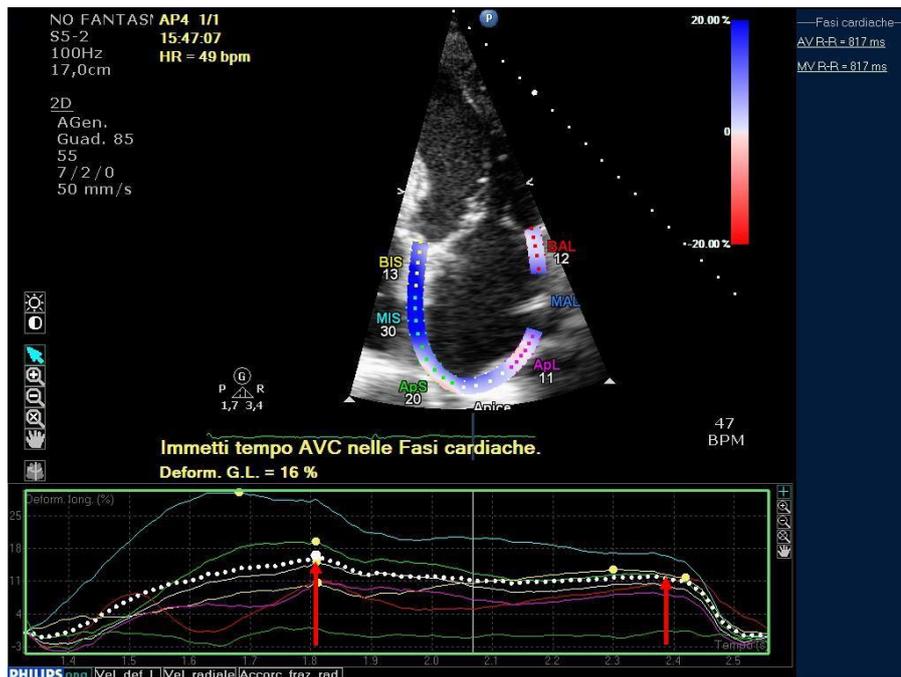
Una volta quantificato lo strain ventricolare nelle varie proiezioni, per un totale di 17 segmenti miocardici, è stato ottenuto un valore medio di strain longitudinale globale (GLS). Dalle proiezioni parasternale asse corto a livello basale, medio, apicale, il software consente di tracciare la deformazione miocardica ventricolare sinistra in senso circonferenziale, a partire da una traccia semi-automatica del bordo endocardico ottimizzabile manualmente: si ottengono così strain e lo strain rate circonferenziale relativi ai 17 segmenti ventricolari, e curve di strain e strain rate circonferenziale medio. Per lo strain atriale, si sono acquisite scansioni dalla proiezione apicale 4 camere con focalizzazione sull'atrio sinistro e valori di frame rate tra i 60 e gli 80 Hz, con attenzione in particolare che non risultasse tagliato dalle immagini il tessuto del tetto dell'atrio. In diversi casi, una visualizzazione ottimale di ventricolo e atrio da una apicale 4 camere ha consentito l'elaborazione dello strain longitudinale ventricolare e atriale dalla stessa sequenza. Per l'elaborazione dei dati di strain, è stato impiegato lo stesso software (QLAB9); il metodo prevede una traccia semi-automatica del bordo endocardico atriale dopo aver inserito manualmente dei punti di riferimento (a livello di annulus mitralico mediale e laterale, e all'apice dell'atrio), con lo stesso modello impiegato per la quantificazione dello strain ventricolare longitudinale.

Si sono ottenute in tal modo curve relative alla deformazione nel corso del ciclo cardiaco di sette segmenti atriali: tre settali (basale, medio, apicale), tre laterali (basale, medio, apicale) e uno apicale, e una deformazione media. Per la quantificazione dello strain abbiamo assunto l'inizio del QRS come riferimento per l'inizio del ciclo cardiaco; dalla curva di deformazione atriale media si sono individuati due picchi di strain longitudinale positivo, uno corrispondente alla fase di reservoir (PALS), ed uno corrispondente alla parte terminale della fase di condotto, appena prima della contrazione atriale (PACS).

**Fig.5.a**



*Fig.5.b*



*Fig.5* esempi di strain atriale normale (a) e ridotto (b)

### ***Intervento ( T1)***

Dopo circa 2 giorni dall'arruolamento i pazienti sono sottoposti ad intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica. Dopo l'intervento è stato eseguito eseguito un elettrocardiogramma per la ricerca della fibrillazione atriale ed eventuali ulteriori disturbi di conduzione del ritmo post-intervento. Raccolta informazione relativa al tipo di protesi e dimensione.

### ***Dimissione***

Dopo circa 5-10 giorni dall'intervento i pazienti sono stati dimessi .

### ***Follow up dei pazienti post intervento ( T2-T3-T4)***

Dopo circa 1 mese ( T2), 6 mesi (T3) ed un anno (T4) i pazienti sono stati richiamati per eseguire un controllo ecocardiografico. 18 pazienti (19,8%) hanno rifiutato di eseguire il follow-up e sono ritirati precocemente dallo studio per motivi di età o distanza dalla nostra sede (anziani o residenti nella zona di Bolzano/Merano e di Basso Polesine).

I restanti pazienti 72 pz (79%) sono stati sottoposti ad una media di 1,5 controlli ecocardiografici post-intervento con un follow-up medio da 6 a 12 mesi. Lo stato clinico del paziente è stato valutato mediante visite ambulatoriali a 1-6 mesi dopo

intervento, o mediante intervista telefonica ( 12 mesi dall'intervento). Il miglioramento post-chirurgico dei sintomi è stato definito usando il sistema di classificazione del New York Heart Association.

### **2.3 ASPETTI ETICI**

Lo studio è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki (come adottato dalla 18° World Medical Assembly, 1964, e rivista dalla 29° World Medical Assembly, Tokio, 1975, dalla 35° World Medical Assembly, Venice 1983, dalla 41° World Medical Assembly, Semerset West 1996) in conformità alle norme vigenti in materia di studi osservazionali.

Per ogni paziente che ha partecipato allo studio è stato raccolto il consenso informato ai sensi del DL 211 del 24.06.2003 art.5 punto 2 e l'autorizzazione al trattamento dei dati personali ai sensi del DL 196/03 " Codice di protezione dei dati personali".

Il protocollo sperimentale dello studio è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica (CESC) delle Province di Verona e Rovigo con sede presso AOUI di Verona.

### **2.4 GESTIONE DEI DATI**

Ciascun paziente è stato registrato, dopo la verifica di eleggibilità e dopo la firma del consenso informato direttamente su schede cartacee. Tutte le schede dei dati raccolte sono state registrate in un database elettronico e archiviate esclusivamente dagli sperimentatori.

### **2.5 ANALISI STATISTICA**

Le variabili continue pre e peri-operatorie sono riportate in termini di media  $\pm$  deviazione standard (D.S.) o come mediana con 25°-75° percentile, in relazione alla distribuzione normale o non-normale delle stesse; le variabili categoriche sono riportate in termini di numeri assoluti e relativa percentuale del campione analizzato. L'endpoint primario è stato sintetizzato mediante una proporzione e associato il relativo intervallo di confidenza al 95%. Le modifiche negli indici di funzione diastolica perioperatoria ai singoli intervalli temporali sono state valutate

con il t-test per campioni appaiati per le variabili a distribuzione Gaussiana, con il test Wilcoxon Signed Rank per quelle a distribuzione non-normale. Le variabili categoriche sono state comparate con il test esatto di Fischer. E' stato, quindi, effettuata l'analisi della varianza per misure ripetute per la valutazione intra-gruppo delle modifiche temporali dei differenti indici di funzionalità diastolica (endpoint primario) e degli altri indici ecocardiografici (endpoints secondari) misurati ai diversi intervalli temporali. E' stata effettuata analisi con modelli di regressione lineare multipla per la identificazione dei fattori clinici, chirurgici ed ecocardiografici predittivi di miglioramento di funzione diastolica ( end point primario), regressione di massa , nonché di riduzione del volume atriale sinistro ( end point secondario). La eventuale correlazione tra grado di regressione della disfunzione diastolica (endpoint primario) e grado di regressione della disfunzione sistolica, di regressione della massa, sono state studiate mediante analisi del coefficiente di correlazione di Pearson ( $r^2$ ). Analisi di regressione semplice e multivariata sono state impiegate per studiare il possibile ruolo di variabili cliniche ed ecocardiografiche selezionate come fattori determinanti degli indici PALS e PACS. Infine, sono state elaborate curve ROC per verificare l'accuratezza degli indici

Tutte le analisi sono state effettuate mediante pacchetto statistico SPSS (versione 21.0).  $P < 0.05$  denota significatività statistica.

## **Capitolo 3**

### **RISULTATI DISCUSSIONE**

**Valutazione ecocardiografica degli outcome  
dell'intervento di sostituzione valvolare aortica**

### 3.1 RISULTATI

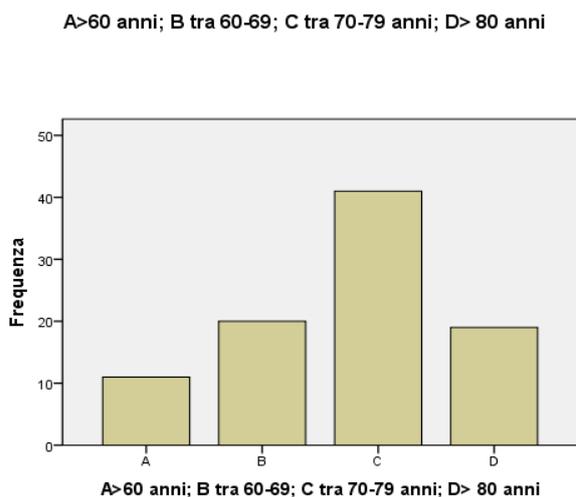
Le caratteristiche cliniche all'arruolamento dei pazienti inclusi nello studio sono riportate nella Tabella 4:

**Tabella 4**

<b>Caratteristiche Baseline</b>	<b>Nr totale pazienti 91</b>
Età	71,62± 8,55
Femmine /maschi	44 pz (48,35%) / 47 (51,65%)
Peso	77,2±14,46 (range 45-128 kg)
Altezza	166,27±8,56 (range 149,5-190 cm)
BMI	27,81±5,18 ( range 16-51,90)
BSA	1,88±0,20 (1,31-2,41 m <sup>2</sup> )
CLASSE NYHA	I - 61 pz (67%)
	II - 30 pz ( 33%)
	III - 0 pz (0%)
SINTOMI Nr. pz (%)	89 pz (97%)
DISPNEA DA SFORZO	52 pz (57,1%)
ANGINA	21 pz (23,1%)
SINCOPE	16 pz (17,6%)
Ipertensione arteriosa (%)	71,20%
Diabete mellito (%)	14,40%
Fumo attivo (%)	13,50%
Ex-fumatori (%)	18,30%
Obesità/Sovrappeso Nr. pz (%)	41 pz (45%)
Obesità I grado	16 pz (17,6%)
Obesità II grado	7 pz (7,7%)
Obesità III grado	2 pz (2,2%)
Terapia ace inibitori (%)	42,30%
statine	42,30%
antidiabetici orali	12,50%
insulina	3,80%
Colesterolemia Totale	182±39,86 range (121-277 mg/dl)
LDL	103,81 ±37,58 range (42-206 mg/dl)
HDL	54,5±13,96 range (32-94 mg/dl)
TG	115,82± 60,18 range (47-396 mg/dl)
Glicemia	105,72±28,68 range (73-217 mg/dl )
Emoglobina	13,68 ±1,57range (12-17,1 g/dl)
Ematocrito	41,07 ±4,64 range (27,5-51,6 %)

Creatinemia	86,05±27,3 ( range 46-116 µmol/L)
Albumina	3,88 ±0,30 ( range 3,0-4,7 g/dl)
Circonferenza vita	98,47±12,12 ( range 55-130 cm)
Giorni di degenza in TIPO	2 ±1,12( range 1-24)
Giorni totali di degenza	9± 2,03( range 6-33)
Complicanze peri-operatorie	Nr pz 19 (21%)
BAV /PM	6 pz/3pz
DEISCENZA FERITA	1pz
ICTUS/TIA	2pz
INSUFF. RESPIRATORIA	3pz
VERSAMENTO PLEURICO	2pz
POLMONITE	2pz
SEPSI	2pz
REVISIONE CHIRURGICA	1pz

Sono stati arruolati in totale 91 pazienti, che corrispondevano ai criteri di inclusione. L'arruolamento è stato effettuato nel periodo dal 13/01/2015 al 20/07/2016, 47 (51,67%) dei pazienti erano uomini. L'età media era del 71,62 anni ±8,55 anni; la maggior parte dei pazienti aveva più di 70 anni (60 pazienti, 76% degli arruolati > 70 anni; con 20,9 % ultra 80enni ).

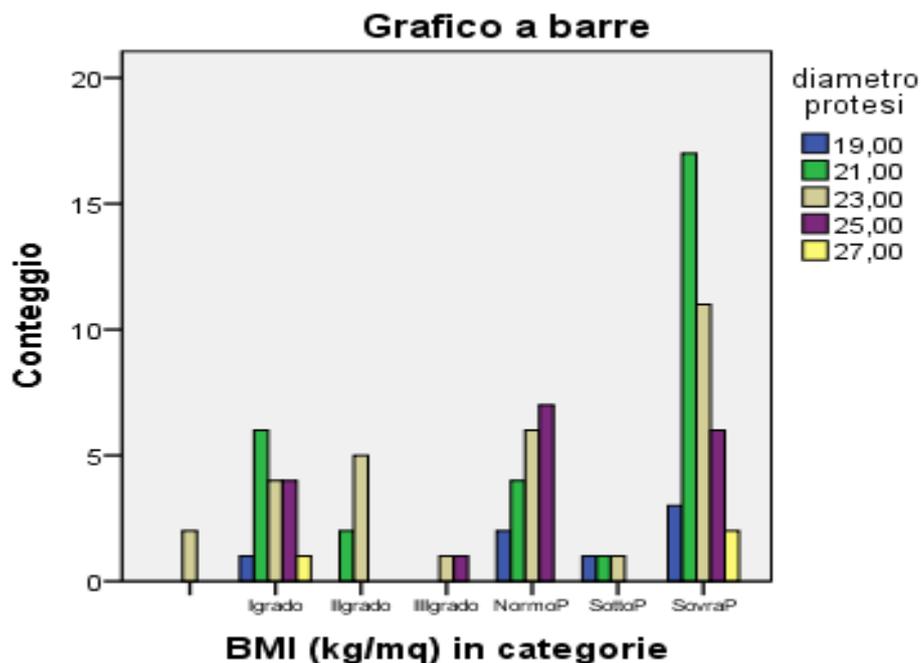


**Fig.6.** Grafico di distribuzione del nr di pazienti in base alle fasce d'età.

Tutti i pazienti erano affetti da stenosi valvolare aortica severa (AVA indicizzata media  $0,41 \text{ cm}^2/\text{m}^2 \pm 0,099$ ) e sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare aortica.

71,20% dei pazienti erano ipertesi, 14,40% diabetici, 31,8% dei pazienti erano fumatori o avevano smesso di fumare. Nella tabella 4. è riportata la percentuale dei pazienti in terapia con ace inibitore, statina e terapia ipoglicemizzante orale o insulino-terapia.

Il peso medio dei pazienti era del  $77,2 \text{ kg} \pm 14,46$  con un BMI media di  $27,81 \pm 5,18$ . Tre di questi pazienti erano sottopesi (BMI < 18,5), 20 (21,98%) pazienti erano normopesi (BMI da 18,5 a 24,9); 41 pazienti (45%) erano in sovrappeso (BMI da 25,0 a 29,9); 16 pazienti (17,6%) presentavano obesità di classe I (BMI da 30,0 a 34,9); 7 pazienti (7,7%) presentavano obesità di II grado (BMI da 35,0 a 39,9) e solo 2 pazienti presentavano obesità di III classe (BMI > 40). La fig. 7 evidenzia la distribuzione dei vari diametri di valvole in base al grado di obesità.



**Fig. 7** Distribuzione di vari diametri di valvole in base di grado di obesità.

Sintomi attribuibili alla stenosi valvolare erano presenti in 97% dei pazienti: dispnea 52 pazienti (57,1%), angina 21 pazienti (23,1%), sincope 16 pazienti (17,6%).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare aortica. La sopravvivenza perioperatoria fu del 100%. Dei 91 pazienti, 88 erano sottoposti ad impianto di bioprotesi (Perimount Magna Ease 85 pazienti, Medtronic Hancock II 3 pazienti ) e due pazienti sottoposti ad impianto di valvola meccanica, Sorin Bicarbon Beleaflet. Le dimensioni delle valvole (6 pz con valvola di diametro di 19 mm; 31 pz con valvola di 21 mm, 33 pz con valvola di 23 mm, 17 pz con valvola di 25 mm, 3 pz con valvola di 27 mm di diametro). Nel 21% dei pazienti ci furono delle complicanze nel post operatorio; 6 pazienti hanno presentato BAV completo, 3 di loro hanno necessitato di impianto di PM definitivo. Non abbiamo incluso tra le complicanze la comparsa della fibrillazione atriale, cui valutazione segue nel capitolo 4.

### **Caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti**

Le caratteristiche ecocardiografiche pre-intervento sono riportate nella tabella 5.

**Tabella 5.** Dati ecocardiografici pre-intervento di SVA

DATI ECO BASELINE	media	DS
VTDi ( ml/m2)	65,52	±16,52
VTSi (ml/m2)	27,6	±11,91
DTD ( cm)	4,59	±0,52
DTS (cm)	3,054	±0,60
Spessore Setto (cm)	1,41	±0,18
Spessore Parete Posteriore (cm)	1,25	±0,016
Frazione di eiezione (%)	59,02	±9,03
Volume sistolico indicizzato (ml/m2)	43,80	±9,48
Massa indicizzata (g/m2)	143,09	±39,65
Rapporto Massa/Volume (g/ml*m2)	2,25	±0,69
E (cm/sec)	83,86	±29,23
DTE (cm/sec)	247,73	±66,42
Rapporto E/A	0,859	±0,46
E' laterale (cm/sec)	6,902	±2,25
E' setto (cm/sec)	5,587	±1,91
Rapporto E/E'	13,51	±6,35

S' laterale (cm/sec)	7,038	±1,69
S' setto (cm/sec)	5,89	±1,23
TAPSE mm	25,08	±3,39
TAV (onda S' VD) cm/sec	12,21	±2,43
PAPs (mmHg )	34,62	±8,48
Grad picco (mmHg)	77,7	±19,02
Grad medio (mmHg)	49,89	±13,10
Vel. Max Aorta ( m/sec)	4,37	±0,53
AVA cm2	0,7575	±0,0188
AVA indicizzata cm2/m2	0,406	±0,099
LA vol indicizzato ml/m2	38,84	±14,69
GLS del Vsn %	-14,82	±3,01

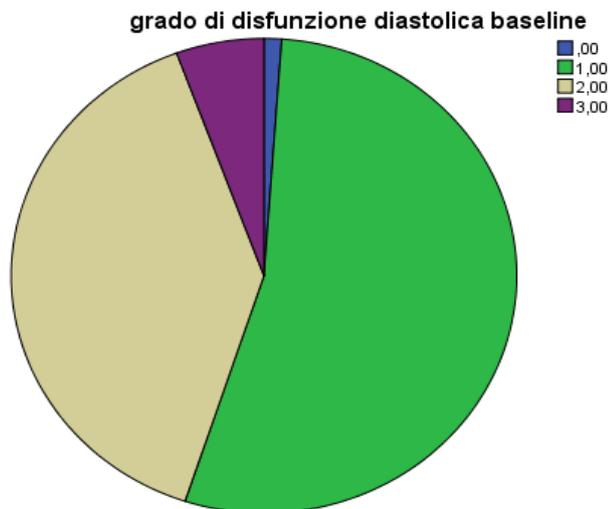
La frazione di eiezione media era del 59,02% con range ( da 31% a 78%). 12 dei pazienti arruolati presentavano frazione di eiezione ridotta < 50%; 4 di questi ultimi presentavano stenosi aortica severa low flow- low gradient.

La prevalenza preoperatoria di insufficienza mitralica era del 83,5%, con 72,5 % di insufficienza lieve e 6,6 % di moderata. Nessun paziente si presentava con IM severa.

La pressione sistolica media in arteria polmonare era del 34,62 mmHg ( range 18-66 mmHg). 16,5 % dei pazienti presentavano ipertensione polmonare di I grado (lieve PAPs fino a 45 mmHg); 5 pazienti (5,5 % ) ipertensione polmonare di II grado (media PAPs tra 46-60 mmHg) e solo una persona presentava ipertensione polmonare grave (PAPs > 60 mmHg).

grado di disfunzione diastolica baseline					
		Frequenza	%	% valida	% cumulata
validi	Funz.Norm	1	1,1	1,1	1,1
	Disfunz I	48	52,7	53,9	55,1
	Disfunz II	35	38,5	39,3	94,4
	Disfunz III	5	5,5	5,6	100,0
	Totale pz	89	97,8	100,0	
Totale pz		91	100		

**Tabella 6.** Funzione diastolica nei pazienti preintervento (nr di pazienti per ogni grado di disfunzione diastolica)



**Fig.8:** Distribuzione di pazienti in base al grado di disfunzione diastolica.

Dalla figura soprastante si nota una prevalenza di disfunzione diastolica di primo grado nei pazienti preintervento.

### **Follow-up post-intervento di SVA**

*Solo 72 pazienti hanno accettato di continuare il follow up ecocardiografico previsto dallo studio (un paziente non ha accettato di essere sottoposto all'intervento; 18 pazienti, per via della distanza dal nostro centro, l'età avanzata o vari disagi familiari hanno preferito essere seguiti in follow-up presso le cardiologie di riferimento, ritirando sostanzialmente il consenso alla partecipazione allo studio)*

### **Dati clinici di follow-up**

Tutti i pazienti hanno presentato un miglioramento dei sintomi.

Sopravvivenza ad un anno: tutti i pazienti (100%) erano vivi ad un anno dall'intervento. Non si sono verificati eventi cerebro-vascolari durante il follow-up; 3 pazienti sono in FA permanente. Oltre ai 3 pazienti impiantati nel perioperatorio, altri 2 pazienti hanno necessitato di impianto del PM definitivo entro un anno dall'intervento; un paziente, a 6 mesi dall'intervento è stato ricoverato per sepsi da infezione gastro-enterica senza evidenza clinica/strumentale di endocardite; ad un paziente è stato diagnosticato un'epatocarcinoma in via di stadiazione.

### **Dati ecocardiografici di follow-up**

La tabella 7 riporta i parametri ecocardiografici nei vari controlli, sia pre che a 1 -6-12 mesi dall'intervento.

#### *Emodinamica della valvola aortica:*

L'intervento della SVA ha portato ad una marcata riduzione dei gradienti transvalvolari aortici nel post-operatorio ( gradiente di picco da  $77,7 \pm 19,02$  pre a  $20,56 \pm 3,686$  post; gradiente medio da  $49,89 \pm 13,10$  a  $8,46 \pm 2,72$ ).

L'area valvolare indicizzata aumenta del 125%.  $\Delta$  EOA è del  $0,89 \text{ cm}^2$ ;  $\Delta$  EOAi è del  $0,51 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ . Riscontro di PPM severa (EOAi  $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) in 12 (16,6%) dei pazienti.

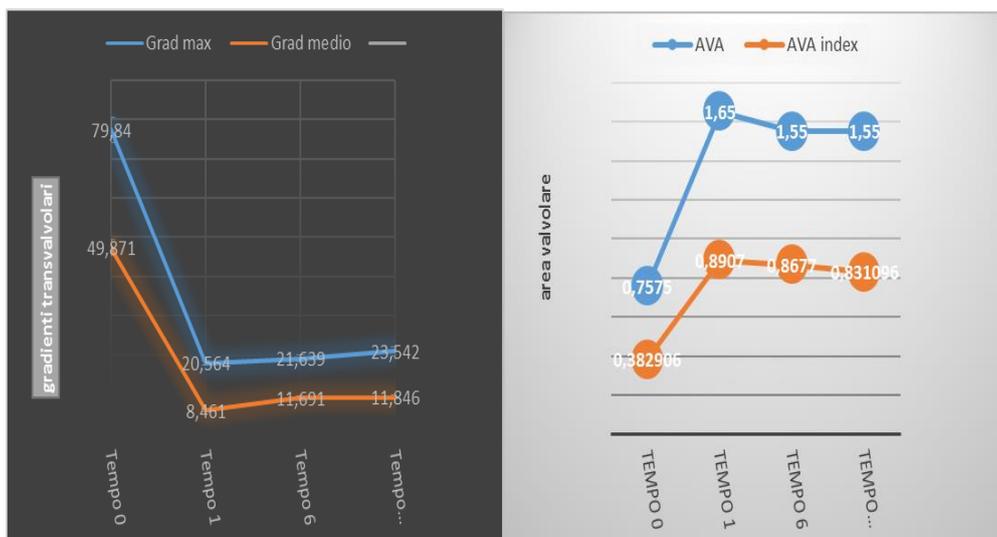
#### *Funzione sistolica del ventricolo sinistro*

Si nota che, già nel primo mese c'è una riduzione del volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro che si mantiene stabile nel tempo.

Invece non si riscontra una variabilità statistica nella frazione di eiezione media tra pre e post-intervento ( FE 59% v.s 62%, p 0,08).

Variabili	T0: baseline	T2: 1 mese	P value	T3: 6 mesi	P value	T4: 1 anno	P value
VTD (ml)	124,73±29,18	106,37±17,82	<0,001	103,10±19,55	0,38	101,01±18,43	1
VTS ( ml)	50,182±17,40	41,22±6,98	<0,001	39,45±9,29	0,2	30,00±8,9	1
FE (%)	59,02±9,03	62,11±2,85	0,08	61,43±3,74	0,31	60,97±4,65	1
DTD (mm)	4,59±0,52	4,53±0,259	1	4,46±0,345	0,01	4,48±0,354	1
DTS (mm)	3,054±0,60	3,00±0,268	1	2,84±0,25	<0,001	2,85±0,41	1
Setto (mm)	1,41±0,18	1,299±0,087	<0,001	1,299±0,10	1	1,314±0,17	1
PP ( mm)	1,25±0,016	1,108±0,004	0,05	1,109±0,108	1	1,098±0,101	1
Vol Asn ( ml/m2)	38,86±14,69	24,89±9,39	<0,001	29,12±11,19	<0,001	32,79±10,88	0,03
LV mass (g)	271,94±77,02	204,27±27,17	<0,001	184, 43±36,61	<0,001	191,69±40,21	0,31
LV mass index (g/m2)	143,09±39,65	93,84±16,91	< 0,001	93,84±23,53	<0,001	93,845±27,72	0,10
<b>Variabili di riempimento ventricolare</b>							
E ( cm/sec)	83,86±29,23	93,18±13,87	<0,001	92,24±19,78	0,001	91,09±20,94	0,01
A (cm/sec)	105,79±22,52	90,48±11,49	<0,001	95,77±17,32	<0,001	96,02±18,36	1
E/A	0,859±0,46	0,936±0,26	0,01	0,916±0,22	1	1,01±0,36	0,02
E'(cm/sec)	6,902±2,25	10,31±1,61	<0,001	9,85±1,77	0,02	10,15±1,58	0,42
E/E'	13,51±6,35	8,49±2,26	<0,001	8,36±3,22	1	8,47±2,62	1
S' ( cm/sec)	7,038±1,69	9,20±1,31	<0,001	9,30±1,55	1	9,18±1,58	1
TAPSE (mm)	25,08±3,39	19,17±1,86	<0,001	18,19±2,73	0	18,42±2,53	1
S' RV (cm/sec)	12,21± 2,43	10,85±1,048	<0,001	9,80±1,406	<0,001	10,65±1,438	<0,001
PAPs	34,62±8,48	28,15±3,51	<0,001	27,38±5,01	0,48	25,97±5,52	0,1
GP (mmHg)	77,7±19,02	20,56±3,686	<0,001	21,63±5,303	0,1	23,54±6,82	0,02
G.medio (mmHg)	49,89±13,10	8,46±2,72	<0,001	11,69±3,33	<0,001	11,84±3,80	1
Area valvolare aortica (cm2)	0,7575±0,1885	1,65±0,257	<0,001	1,56±0,386	0,01	1,55±0,375	0,07
AVAi(cm2/m2)	0,406±0,099	0,8907±0,2594	<0,001	0,8677±0,2597	0,01	0,831096±0,2521	0,07

**Tabella 7:** dati di follow-up ecocardiografico



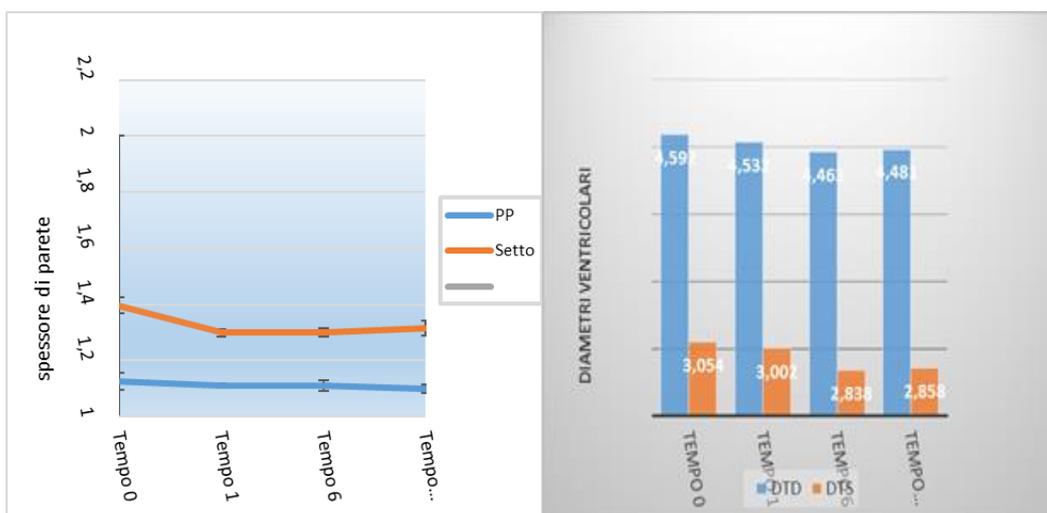
**Fig.9.** Andamento nel tempo dei gradienti transvalvolari e area valvolare aortica

### I fattori determinanti la regressione di massa

I valori pre e post-operativi dello spessore del setto, parete posteriore, diametri, massa e massa indicizzata sono evidenziati nella tabella 7.

Lo spessore del setto e parete posteriore si riduce nel primo mese, successivamente i cambiamenti non sono significativi dal punto di vista statistico.

Il diametro telediastolico del ventricolo sinistro non si modifica significativamente nel primo mese, ma si riduce a distanza di 6 mesi dall'intervento ( 4,59 v.s 4,46 ,  $p < 0,001$ ). Non ulteriori modifiche significative nel tempo.



**Fig.10** Andamento nel tempo degli spessori di parete e diametri ventricolari

La massa ventricolare sinistra presenta una riduzione del circa 24,7 % (67 gr) al 1° mese post-SVA, un ulteriore lieve riduzione a 6 mesi; non cambia nel periodo tra 6 e 12 mesi. Abbiamo considerato vari fattori che possano aver influenzato la riduzione della massa ventricolare sinistra in un determinato timepoint post intervento (6 mesi dall'intervento). Vedi tabella 8.

Nell'analisi multivariata, solo la massa preoperatoria indicizzata e l'area valvolare indicizzata a 6 mesi erano gli unici fattori associati ad una maggiore riduzione della massa indicizzata a 6 mesi dall'intervento di SVA.

<b>Fattori influenzanti la regressione di massa dopo sostituzione valvolare aortica<sup>a</sup></b>					
Variabile predittivo	Analisi univariata			Analisi multivariata	
	P value	β	ES	T	P valore
ETA'	NS				
GENERE	NS				
BMI	NS				
IPERTENSIONE	0,055				NS
DIABETE MELLITO	NS				
OBESITA'	NS				
ACE inibitori	0,05				NS
FE% PREOPERATORIA	NS				
AREA INDICIZZATA 6 mesi	0,006	0,216	15,818	2,125	0,040
MASSA INDICIZZATA tempo 0	<0,001	-0,905	0,094	-9,194	<0,001
Δ gradiente medio 6_0	0,038				NS
Δ gradiente max 6_0	0,054				NS
Δ area indicizzata 6_0	0,052				NS
Apoptosi (nr nuclei apoptotici)	0,040				NS
Plin1 densità ottica	0,032				NS
<sup>a</sup> variabile dipendente: differenza di massa indicizzata tra 6 mesi e pre_intervento					
ES=errore standard					

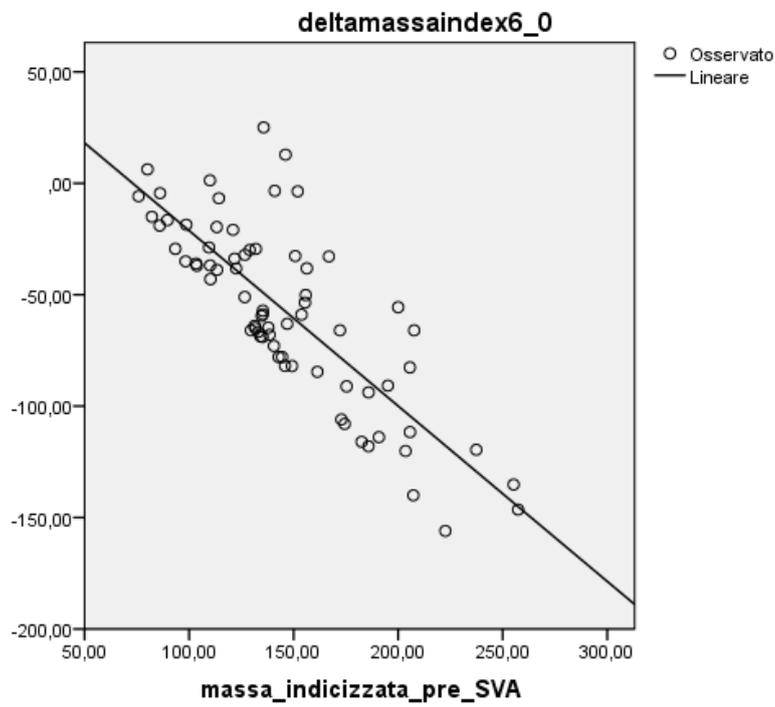
**Tab.8** Fattori influenzanti la regressione di massa:

**Riepilogo del modello e stime dei parametri**

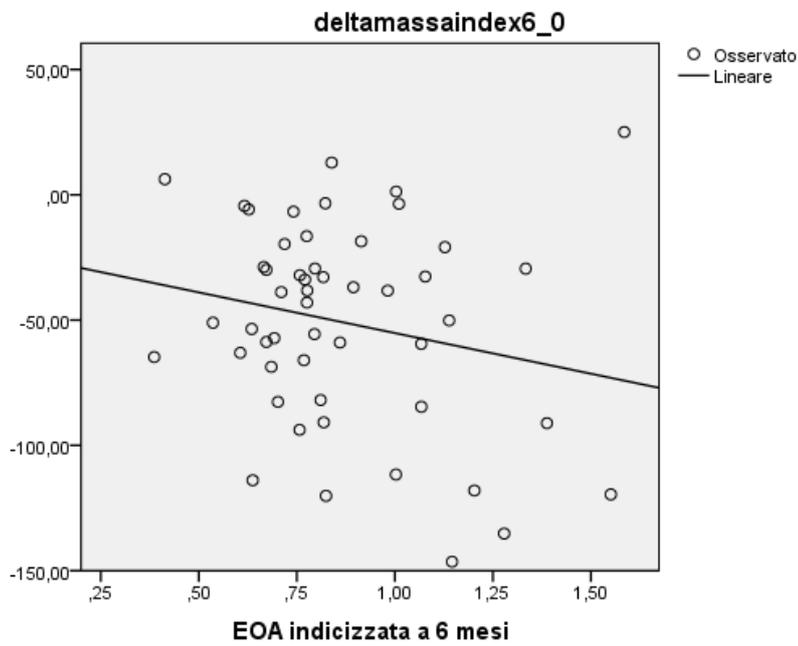
Variabile dipendente: deltamassaindex6\_0

Equazione	Riepilogo del modello					Stime di parametri	
	R-quadrato	F	df1	df2	Sig.	Costante	b1
Lineare	0,644	126,631	1	70	,000	57,443	-,787
Esponenziale <sup>a</sup>	.	.	.	.	.	.	.

La variabile indipendente è massa\_indicizzata\_pre\_SVA.



a)



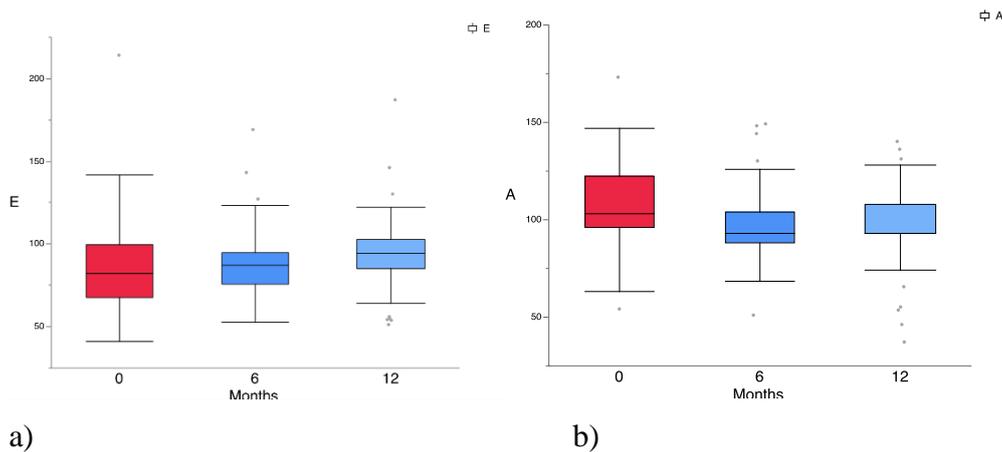
b)

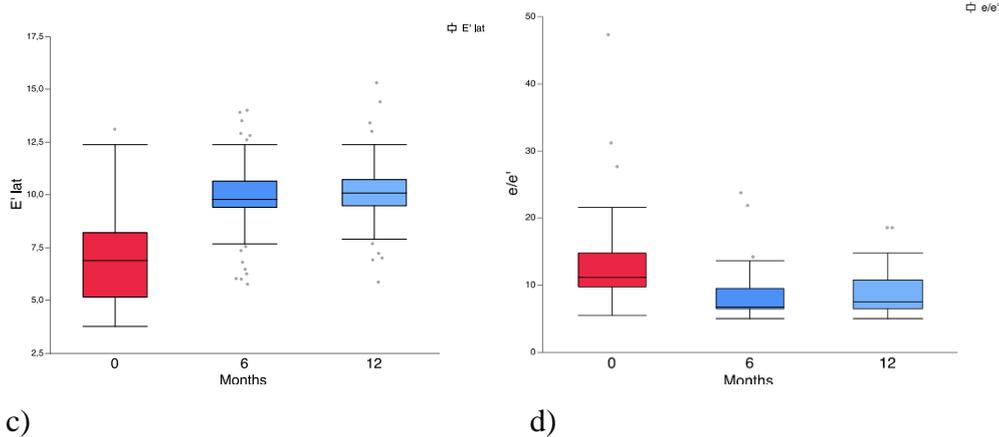
**Fig 11** : correlazione tra a) riduzione di massa e massa preintervento  $r^2$  0,644  $p < 0,001$   
 b) riduzione della massa in termini assoluti e area effettiva valvolare nel determinato time point  $r$  0,21,  $p$  0,032

### Funzione diastolica

Nell'immediato post-intervento si nota un miglioramento significativo della funzione diastolica del ventricolo sinistro. Al primo mese il 97,3% dei pazienti ha migliorato la sua diastole di 1 grado rispetto al baseline. Successivamente nei vari time point : tra 1 mese e 6 mesi e tra 6 mesi ed 1 anno il miglioramento non è significativo. Versus il baseline ( T0) tutti i stadi evidenziano un miglioramento della diastole, anche se la variazione tra uno stadio e l'altro non è significativo.

Si nota un aumento dell'onda E nel primo mese rispetto al pre-intervento, con tendenza a lieve riduzione dal 6° mese in poi. L'onda A si riduce al primo mese, ed un lieve aumento dal 6° mese in poi. Onda E', ridotta sotto i livelli della normalità (<8 cm/sec) nel preintervento, aumenta significativamente al 1° mese, successivamente al 6 mese presenta una tenue tendenza alla riduzione ( da 10,31 a 9,85 cm/sec), pur mantenendosi sempre entro i range di normalità. Il rapporto E/E', patologico pre-intervento (> 10), migliora decisamente nel primo mese e si mantiene lievemente al di sopra della soglia di normalità per tutto il periodo del follow up. La pressione in arteria polmonare si riduce nell'immediato post-operatorio poi si mantiene stabile. Inoltre dopo l'intervento si è visto una significativa riduzione del volume dell'atrio sn ( da 38,86 ml a 24,89 ml , p <0,001)

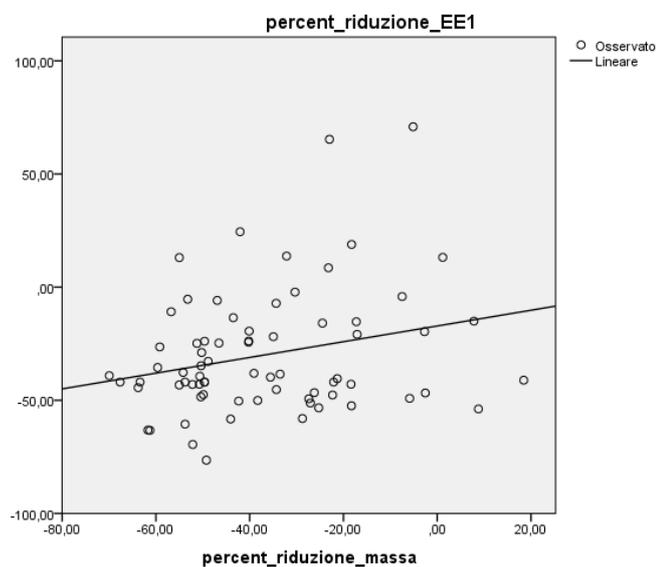




**Fig12:** variazione nel tempo di a) onda E, b) onda A c) onda E' lat d) rap E/E'

Abbiamo confrontato mediante T test per campioni indipendenti il miglioramento della diastole nel tempo ( migliora si/no) nei due gruppi tra pazienti con e senza PPM (EAOI < 0,65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> ), senza riscontrare una differenza statisticamente significativa (- 1,4 vs 0,1 rispettivamente, con p pari a 0,641)

**Influenza della regressione dell'ipertrofia nel miglioramento della funzione diastolica**



**Fig.13** Correlazione tra riduzione della massa in percentuale e riduzione del rapporto E/E': r 0,329 p 0,05

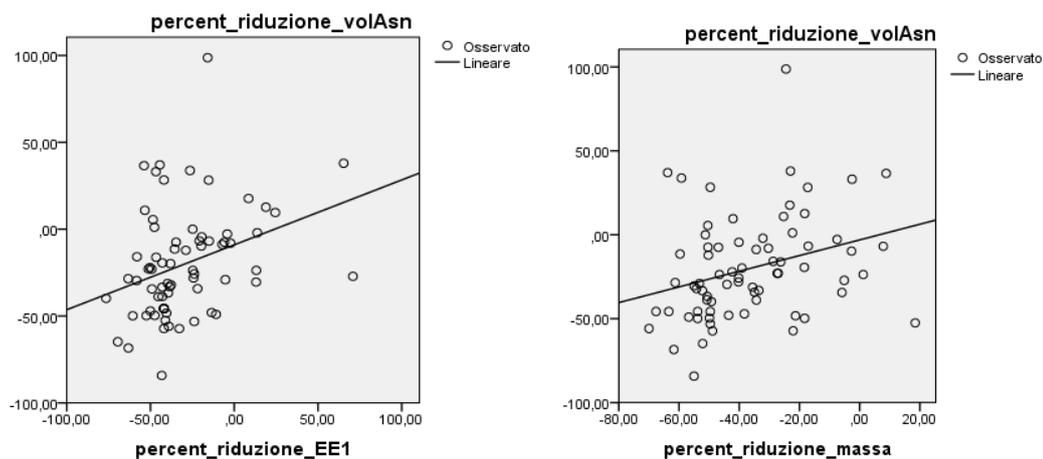


Fig. 14 a) correlazione tra vol Asn e rapporto E/E' (r 0,325 p <0,001) b) correlazione tra vol Asn e riduzione di massa ( r 0,366 p <0,001 )

Inoltre dopo l' intervento c'è stato una significativa riduzione del volume dell'atrio sinistro che correlava moderatamente con la riduzione della massa in percentuale (r 0,366 p <0,001) e del rapporto E/E' espresso in percentuale di riduzione (r 0,325 p <0,001).

Dividendo il campione in due gruppi, quelli in terapia con ACE inibitore e quelli senza, usando T test per variabili indipendenti, non si è visto una differenza significativa tra le medie di riduzione del volume Asn a 6 mesi (espresso in percentuale) tra i due gruppi ( 33 pz senza ACE inibitore, media di riduzione del vol Asn di -20,57% vs 38 pz, in terapia media di riduzione del vol.Asn -21,37% p 0,911).

## **Discussione:**

Abbiamo valutato prospetticamente gli effetti della sostituzione valvolare aortica sullo stato funzionale ventricolare sn nelle sue due componenti (funzione sistolica e diastolica), nonché sulla regressione della massa.

I risultati di questo studio osservazionale sono:

1. La sostituzione della valvola aortica produce effetti come la regressione consistente dell'indice di massa cardiaca e miglioramento della funzione diastolica. La magnitudo della regressione della massa ventricolare sn nel nostro studio (24%) è confrontabile con quello riscontrato in altri studi (da 20 a 34%) [161-163]. Il timing di questa regressione: inizia già dal primo mese dell'intervento, un po' più precoce rispetto alla maggior parte degli altri studi in letteratura. Questa regressione continua fino a 6 mesi e si mantiene stabile nel tempo (12 mesi). In una regressione multipla, i fattori che influenzano la regressione della massa sono la massa indicizzata preoperatoria e l'area valvolare indicizzata nel determinato time-point.
2. Il miglioramento di almeno un grado della funzione diastolica nella maggior parte dei nostri pazienti dopo intervento, risultati che si mantengono invariati nel tempo.
3. La presenza del PPM non influenza significativamente la regressione della massa o la funzione diastolica.

Il rimodellamento favorevole del ventricolo sinistro è una risposta fisiologica importante all'intervento della SVA ed è associato in modo indipendente con la comparsa degli eventi avversi precoci o tardivi [164]. Nel loro studio Gavina et al. hanno riscontrato un rischio maggiore di morte da tutte le cause e di ospedalizzazioni per eventi cardio-vascolari non fatali nei pazienti con residua ipertrofia ventricolare sinistra dopo questo tipo di intervento (OR 2.89 : 95% CI 1.12-7.44; P = 0.035)

La riduzione della massa ventricolare sinistra dopo l'intervento di SVA è considerata una conseguenza della rimozione dell'ostacolo e un risultato del rimodellamento favorevole del cuore. In un loro studio, Krayenbuehl e coll.[165]

usando biopsie miocardiche hanno evidenziato che la regressione della massa ventricolare sn ad un periodo intermedio (18 mesi) dopo la sostituzione valvolare aortica era secondaria ad una riduzione nell'ipertrofia cellulare miocardica ed una minore riduzione del contenuto fibroso, pertanto un aumento relativo della fibrosi interstiziale.

Il timing della regressione della massa riportato in letteratura è vario.

La maggior parte degli studi riporta una regressione della massa solo al follow-up a lungo termine, che varia da 12 mesi a 7,2 anni, pochi studi riportano una regressione a 6 mesi.

Nello studio di Tasca et al.[141] i controlli ecocardiografici nel post operatorio non hanno un tempo ben definito, variano da  $1,5 \pm 0,3$  anni, con evidenza di una riduzione della massa in valore assoluto di  $-28 \pm 30$  g pari a  $-17\% \pm 18\%$  della massa indicizzata.

Odd Bech-Hanssen et al.[161]. riportavano una riduzione del 23% della massa indicizzata ( 95% CI:20-28%; P=0,001) indagando i pazienti 26 mesi dopo l'intervento ( range 16-60 mesi).

In un recente studio che includeva 129 pazienti, Nakamura et al.[166], hanno evidenziato una regressione della massa indicizzata del VS<sub>sn</sub> da 165 a 128 g/m<sup>2</sup>: p<0,001 a 12 mesi dall'intervento, con una maggiore regressione nei pazienti < 80 anni.

Solo pochi studi hanno riportato una regressione precoce della massa nel post-operatorio. Uno di questi è lo studio di Okamura e coll.[167]. Gli autori riportavano una riduzione significativa della massa già alla dimissione dall'ospedale ( da 175 g/m<sup>2</sup> a 152 g/m<sup>2</sup> p<0,001, successivamente un ulteriore riduzione a 137 g/m<sup>2</sup> a distanza di 6,5+/- 4 mesi p < 0,001)

***Nel nostro studio la riduzione significativa della massa si riscontra precocemente, a 1 mese dall'intervento, prosegue con ulteriore riduzione significativa a 6 mesi.***

***La massa rimane invece invariata nel periodo tra 6 e 12 mesi.***

Pensiamo che questo riscontro precoce della riduzione della massa sia correlato a:

a) presenza di valori più elevati di area aortica effettiva media nel post-intervento che si riflette in una minore incidenza di PPM. Abbiamo riscontrato la presenza di PPM severo (definito come EAO<sub>i</sub> < 0,65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) nel solo 17% dei nostri pazienti.

Nel nostro studio l'aumento dell'area effettiva media è del 0,51 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (aumento di area del 125%) versus un aumento di EAOi di 0,26 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (aumento di area del 80%) riportato nello studio sopracitato di Tasca et al.[141]. L'effetto dell'aumento dell'area valvolare sulla regressione dell'ipertrofia viene riportato anche nello studio di Dunning et al.[168] dove si nota una regressione precoce ( a 6 mesi) e maggiore (30% rispetto a 19%) nella massa ventricolare sn nelle protesi stentless ( con EAOi post di 1,1 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, aumento frazionale del 160% ) rispetto alle protesi stented caratterizzate da aumento frazionale minore (EAOi post di 0,8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, aumento frazionale del 75%) post-intervento .

L'area effettiva indicizzata nel nostro studio si evidenzia essere direttamente correlata con la regressione della massa ( r 0,21, p 0,032).

b) un' altro elemento da considerare è il trattamento terapeutico dei nostri pazienti con diuretici, nel periodo postoperatorio. Questo trattamento viene mantenuto in terapia per mesi (nella maggior parte fino a 6 mesi ed in una considerevole parte dei pazienti fino ad un anno), con conseguente migliore controllo dei valori pressori nel post operatorio. Questo probabilmente rimuove quella parte dell'ipertrofia conseguente al sovraccarico sistolico indotto dall'ipertensione (71,20% dei nostri pazienti erano ipertesi). Secondo Villa et al. [169] elevati valori pressori post SVA sono un fattore potente ed indipendente nel determinare una regressione più lenta ed incompleta della massa.

c) un altro elemento potrebbe essere l'influenza della concomitante miectomia del setto in caso dell'ipertrofia asimmetrica sigmoide del setto, in 14 dei nostri pazienti. Comunque non è da sottovalutare il limite del metodo ecocardiografico per misurare la massa. Infatti, usando la formula dei cubi, gli spessori di parete vengono elevati alla potenza di 3, accentuando così piccoli cambiamenti come potrebbe essere una riduzione dello spessore del setto.

### **La funzione ventricolare sinistra**

La funzione sistolica media nel nostro gruppo non varia nei vari time point, in accordo con alcuni studi [163],[170-172].

Questa mancanza di variazione della funzione può essere spiegata con la presenza nel nostro studio della funzione ventricolare sinistra media pre-intervento nei limiti

della norma (FE  $59,02 \pm 9,03$ ). Solo 7 (9,7%) dei nostri 72 pazienti che hanno accettato di continuare il follow-up presentavano un FE < 50%. Tutti questi pazienti hanno raggiunto i valori della normalità a 6 mesi dall'intervento, confermando l'aspetto che la disfunzione sistolica ( espresso come riduzione della FE) nella stenosi aortica potrebbe essere prevalentemente conseguenza di un eccesso di afterload piuttosto che di un danno intrinseco da disfunzione contrattile miocardica, come sostenuto anche da Villari et al.[173].

In alcuni studi dove si è riscontrato un aumento significativo della frazione di eiezione da un punto di vista statistico, [161, 167, 168] questo aumento non si mostrato comunque rilevante in termini clinici es. nello studio di Bech-Hansenn, Fe preSVA era del  $60,3 \pm 14,0$  % rispetto all'FE post di  $61,6 \pm 14,7$  %, p 0,038). Una differenza media così bassa nella misura della frazione di eiezione potrebbe essere anche conseguenza di variabilità interosservatore.

Invece alcuni studi con aumento significativo sia dal punto di vista statistico che clinico della frazione di eiezione nel post operatorio es. Clavel et al.[174] (aumento del 21 %), Roscitano et al 2006[175] ( aumento di 9% nel non PPM group) sono caratterizzati da una frazione di eiezione più bassa nel preintervento.

### **Funzione diastolica del ventricolo sinistro: valutazione pluriparametrica mediante ecografia doppler.**

L'importanza della valutazione della funzione diastolica prima della chirurgia della valvola aortica è stata sottolineata da due studi di Lund e coll.[122],[176] e confermato successivamente da uno studio ampio di Gjerthsson e coll. [177] di 399 pazienti dove la disfunzione diastolica nella stenosi valvolare aortica veniva associata ad un aumento della mortalità nel periodo pre-intervento, ed è un fattore di rischio indipendente per la mortalità post operatoria precoce e tardiva.

Prima dell'intervento di SVA il 98,9% (tutti tranne che uno) dei nostri pazienti presentavano un riempimento diastolico anomalo in seguito ad alterato rilasciamento del ventricolo sinistro, per l'aumento della rigidità della camera ventricolare sn conseguente al rimodellamento concentrico [178], [179].

Dopo l'intervento di sostituzione valvolare aortica, la geometria del ventricolo

sinistro ha mostrato un trend verso la normalizzazione, riflesso nella riduzione della massa e rapporto massa/volume o dei diametri ventricolari sinistri come già illustrato. Contemporaneamente, nel nostro studio, le proprietà diastoliche del ventricolo sinistro mostrarono lo stesso trend di miglioramento espresso come riduzione dell'onda A, aumento dell'onda E, aumento dell'onda E', riduzione e quasi normalizzazione del rapporto E/E', riduzione del volume dell'atrio sinistro e riduzione della pressione sistolica media in arteria polmonare rispetto ai valori pre-intervento (vedi tabella e fig 12).

E' noto che l'accelerazione dell'**onda E** è influenzato da vari elementi come la pressione atriale sinistra, la costante di rilasciamento VSn, il volume telesistolico VSn, funzione sistolica del VSn e rigidità intrinseca del VSn. Nei pazienti con stenosi aortica, prima dell'intervento la riduzione dell'onda E è secondario al prolungamento del tempo di rilasciamento del ventricolo sinistro e la sua rigidità. L'ipertrofia concentrica è noto associarsi ad aumentata rigidità del Vsn. L'aumento dell'onda E notato dopo la chirurgia può essere spiegato sia con l'aumento della gittata sistolica, che con il miglioramento del rilasciamento Vsn e la riduzione della rigidità, in seguito al sollievo del Vsn dal sovraccarico pressorio che si verifica dopo l'intervento. Quest'ultimo potrebbe essere anche il motivo principale per l'aumento dell'onda E'.

Il **rapporto E/E'** è uno dei parametri principali che usiamo per la valutazione della diastole, il cui inquadramento è pluriparametrico. Nella stenosi aortica, si sono viste buone correlazioni tra il rapporto E/E' pre SVA e pressione telediastoliche del ventricolo sinistro. Un rapporto E/E' >13 identifica una pressione telediastolica del VSn > 15 mmHg con una sensibilità del 93% e specificità del 88%[180]. In aggiunta, E/E', piuttosto che la severità della stenosi aortica o la funzione sistolica, è stato riportato essere un predittore indipendente della pressione arteriosa polmonare elevata in pazienti con stenosi aortica di grado moderato-severo, indicando che la disfunzione diastolica sovrapposta probabilmente contribuisce nei sintomi clinici osservati nei pazienti con stenosi di grado moderato-severo [181]. Per di più, E/E' è stato riportato essere il più importante predittore degli eventi cardiovascolari precoci e di medio termine post SVA nei pazienti con SA severa[182], ed il parametro ecocardiografico più predittivo nella valutazione della

prognosi globale dei pazienti con SA severa non operata[183].

Nel post intervento, nei nostri pazienti si è vista una precoce e significativa riduzione del rapporto E/E' quasi ai livelli della norma (8.36). Questo rapporto si è mantenuto pressoché invariato al controllo di 6 e 12 mesi.

Il rapporto E/E' nel nostro studio è risultato inoltre essere un predittore della riduzione del volume atriale sn.

***Volume atriale sinistro:*** In soggetti senza una patologia primitiva atriale, malattia congenita o malattia di valvola mitrale, volumi aumentati di atrio sinistro normalmente riflettono pressioni elevate di riempimento ventricolare. La relazione tra aumento delle dimensioni dell'atrio ed aumento delle pressioni di riempimento sono state valutate mediante metodiche invasive di misurazione in vari studi[184, 185].

Il volume atriale medio dei nostri pazienti prima dell'intervento era oltre i livelli della norma, a dimostrazione delle elevate pressioni di riempimento in questi pazienti. Come già noto, durante la diastole ventricolare l'atrio sinistro è sottoposto alle pressioni del VSn. Con l'aumento della rigidità del VSn e la riduzione della compliance, le pressioni in Asn aumentano per mantenere un riempimento adeguato del VSn, e l'aumento di tensione della parete atriale porta alla dilatazione della camera e stiramento del miocardio atriale. Perciò le pressioni del atrio sinistro aumentano con la severità della disfunzione diastolica.

In seguito all'intervento, nel nostro studio, si è vista una significativa riduzione del volume dell'atrio con i valori medi che sono rientrati nel range di normalità (< 34 ml/m<sup>2</sup>). Con il sollievo del ventricolo sinistro dal post-carico elevato, le pressioni di riempimento si riducono (evidenziato dalla riduzione del rapporto E/E' nel nostro studio), il ventricolo sinistro riacquisisce le sue capacità di elastanza e compliance con un adeguato rilasciamento (confermato dalla riduzione dell'onda doppler A), pertanto l'atrio sinistro non più sottoposto ad elevate pressioni si rimodella favorevolmente.

Questa riduzione di volume correlava significativamente con la riduzione della massa e del rapporto E/E', ma non è risultata essere influenzata dalla terapia con ace inibitore.

***Abbiamo riscontrato un miglioramento della disfunzione diastolica di un grado***

*nel 97,3% dei nostri pazienti. Questo riscontro è in accordo con altri studi.*

Il riscontro di un miglioramento della diastole è riportato in molti studi in letteratura. Nello studio di Nakamura et al. [166] tutti i parametri diastolici evidenziavano un miglioramento post SVA . Questo miglioramento era cospicuo nei pazienti più giovani (<80 anni). Il controllo post-SVA in questo studio veniva effettuato ad 1 anno dall'intervento.

Mannaccio et al.[186] in uno studio che correlava il grado di disfunzione diastolica con BNP, dimostrava a distanza di 12 mesi dall'intervento (non riportavano controlli nel medio periodo) un miglioramento della funzione diastolica con una percentuale dei pazienti con funzione diastolica normale o con sola disfunzione lieve che passava da 24,7% a 75,9%.

Meno marcato risulta essere il miglioramento della diastole nello studio di Odd Bech-Hanssen e coll.[161]. Questi autori hanno riscontrato una riduzione del numero dei pazienti con disfunzione diastolica di grado lieve e moderato da 43% a 18% (p 0,001) nel controllo ecocardiografico a distanza di 2 anni dall'intervento di SVA.

#### ***Il miglioramento della diastole è precoce nel nostro studio ( già ad 1 mese)***

I nostri risultati sono in accordo con lo studio di Ikonomidis I et al. [156] che riportava un miglioramento precoce della funzione diastolica post SVA ed il mantenimento di tale risultato anche dopo 4 anni dall'intervento di sostituzione valvolare aortica. Gli stessi risultati sono riportati da Beyerbacht HP e coll[158], che riportavano un miglioramento significativo della funzione diastolica nel post-intervento, che risultava essere correlato con l'alterazione del metabolismo dei fosfati nel miocardio.

In un loro studio, Lamb e coll.[187] hanno valutato mediante la risonanza magnetica le caratteristiche sistole/diastoliche dei pazienti affetti da stenosi aortica e quelli affetti dall'insufficienza valvolare. Nei pazienti affetti da SA, il miglioramento della funzione diastolica, espresso come aumento della velocità dell'onda E e riduzione del tempo di rilasciamento, veniva riscontrato a distanza di 9±3 mesi dall'intervento (periodo intermedio tra effetti precoci e tardivi della chirurgia).

Invece, nello studio di Villari e coll.[1] la normalizzazione della funzione diastolica, della rigidità del ventricolo e dell'alterato rilasciamento avveniva tardivamente, a  $81 \pm 24$  mesi dopo l'intervento, solo dopo la regressione sia del tessuto muscolare che non muscolare. Il rilassamento era correlato all'estensione dell'ipertrofia, mentre le proprietà elastiche passive erano correlate ai cambiamenti nel tessuto non muscolare. I loro pazienti presentavano un aumento della rigidità del miocardio precocemente dopo l'intervento, parallelamente all'aumento della fibrosi interstiziale.

*Pertanto, il miglioramento precoce ed in un numero elevato di pazienti riscontrato nel nostro studio potrebbe essere correlato*

a) alle caratteristiche iniziali dei nostri pazienti. Più della metà dei nostri pazienti (55,1%) presentava solo disfunzione diastolica di I grado (vedi figura 8). Pochissimi pazienti presentavano un pattern restrittivo reversibile con disfunzione di III grado tipo (a) e nessuno mostrava un pattern di riempimento restrittivo irreversibile, quest'ultimo segno di patologia avanzata con marcata fibrosi di parete e pressioni ventricolari molto elevate.

La bassa prevalenza della funzione diastolica avanzata ed il grado elevato di miglioramento potrebbe essere legato all'età non avanzata dei pazienti, così come al timing corretto dell'intervento. Un'esposizione più lunga ai sovraccarichi di pressione può sovrintendere un grado maggiore di fibrosi, legata alla maggior esposizione all'overload pressorio, con conseguente limitata possibilità di rimodellamento favorevole.

b) alla regressione precoce della massa visto nel nostro studio.

Il miglioramento della funzione diastolica nel nostro studio è risultato ***moderatamente correlato con la riduzione della massa ventricolare sinistra*** (correlazione tra riduzione rapp E/E' in termini percentuali e riduzione di massa in percentuale a 6 mesi dal intervento  $r=0,329$ ,  $p 0,05$ ; correlazione tra riduzione del volume dell'atrio sn e riduzione della massa ventricolare sn entrambi espressi in percentuali  $r=0,366$ ;  $p < 0,001$ ). Tale correlazione è stata dimostrata anche in altri studi[166].

D) il nostro studio ha trovato che la presenza del PPM non influenza significativamente la regressione della massa (  $p$  0,810 nel  $T$  test per campioni indipendenti) o la funzione diastolica.

Mentre un numero di studi supporta l'idea che PPM è associato con reverse remodelling dopo SVA e/o TAVI [188], studi recenti hanno suggerito che PPM ha un impatto limitato sull'outcome clinico[189], [190].

I risultati della nostra analisi, in discrepanza con altri studi riportati nella metanalisi di Kim e coll. [188] potrebbe derivare da un problema statistico di numerosità ( gruppo con PPM 14 pazienti rispetto a 68 dell'altro gruppo) nel confronto dei due gruppi. Ciononostante questi riscontri sono in accordo con la clinica: a distanza di 1 anno dall'intervento, solo 3 dei nostri pazienti presentano dispnea , uno di quelli nel gruppo con PPM , altri due nel gruppo senza PPM.

### **Conclusioni:**

Concludendo, il nostro studio ha dimostrato che: tutti i pazienti hanno beneficiato dalla sostituzione valvolare da un punto di vista clinico.

Nel nostro studio si è visto una precoce rimodellamento positivo del ventricolo sinistro sia in termini di riduzione di massa che di funzione diastolica. La regressione della massa ventricolare sn inizia precocemente dopo la SVA. Questa riduzione è correlata con la massa preintervento e l'area effettiva dell'aorta nel time-point analizzato (6 mesi).

Il 97% dei nostri pazienti dimostra di aver migliorato di 1 grado la loro funzione diastolica. La presenza di PPM non ha influenzato statisticamente la riduzione di massa o il miglioramento della funzione diastolica.

Questo studio indica pertanto come un adeguato timing chirurgico permetta un recupero ottimale della funzione diastolica nei tempi brevi e medi post intervento.

### **Implicazioni cliniche:**

Individuare il corretto timing chirurgico in modo da evitare una disfunzione diastolica irreversibile sarebbe un importante oggetto di studi futuri.

**Limitazioni:**

Il nostro studio presenta una serie di limitazioni:

- a. il controllo non completo dei pazienti soprattutto nel breve tempo post intervento (1 mese). Tale limite è il risultato di una serie di fattori, quali l'età media dei pazienti, il lento recupero fisico post intervento e la distanza geografica dal nostro centro per alcuni di essi, rendendo difficile la corretta esecuzione dei controlli seriati ecocardiografici.
- b. C'è sempre il rischio di fondo di una erronea valutazione della funzione diastolica dal punto di vista ecocardiografico, soprattutto nella distinzione tra pattern normale e pattern pseudonormale. Per tale motivo abbiamo comunque effettuato questa valutazione in senso multiparametrico (onda e, a, tde, e', e/e', Vp/Vs e PAPs) per poter minimizzare questo rischio.
- c. un'altra fonte di bias è la mancata valutazione della variabilità interoperatore per alcuni parametri necessari al calcolo della massa, legato al fatto che il timing ecocardiografico in fase di arruolamento è stato effettuato, per motivazioni logistiche, da un gruppo di operatori differenti dall'operatore responsabile delle ecocardiografie di follow up.

**La fibrillazione atriale nel post-operatorio,  
la sua correlazione con la disfunzione  
meccanica atriale valutata mediante nuove  
metodiche ecocardiografiche**

**CAPITOLO 4**

#### **4.0 Il problema della fibrillazione atriale nella stenosi aortica**

La stenosi aortica con il suo aumento del post-carico, l'ipertrofia ventricolare sinistra, la disfunzione diastolica e la conseguente dilatazione e fibrosi atriale predispone allo sviluppo di aritmie perioperatorie come la fibrillazione atriale, che nella sua eziopatogenesi riconosce anche ulteriori fattori di rischio.

#### **Fibrillazione atriale (POAF) dopo chirurgia cardiaca**

##### **4.1 Epidemiologia ed impatto clinico-prognostico**

La fibrillazione atriale post-operatoria (POAF) è la più frequente complicanza dopo chirurgia cardiaca, presentandosi con una incidenza variabile tra il 20 e oltre il 50% dei casi, a seconda della definizione dell'evento e della selezione dei pazienti inclusi negli studi. La probabilità di insorgenza è correlata a fattori diversi, tra cui il tipo di intervento, circa 30% per by-pass aorto-coronarico, oltre il 40% per sostituzione o riparazione valvolare, e circa il 50% per interventi combinati [191][192][193]. Nel caso di sostituzione valvolare aortica isolata (AVR), sono riportate in letteratura probabilità di nuova insorgenza di POAF variabili tra il 31 e il 64% [194];

In un'analisi retrospettiva effettuata da Saxena et al [195] su 2,065 pazienti, la fibrillazione atriale si è verificata nel 725 di loro pari al (35.1%). Questi valori sono destinati a crescere ulteriormente in futuro, con l'aumentare dell'età dei pazienti chirurgici, essendo l'incidenza di FA fortemente correlata all'età[192].

La POAF tende a presentarsi presto dopo l'intervento: nel 70% dei pazienti entro la fine della quarta giornata post-operatoria, con un picco in seconda giornata; nel 94% dei casi entro la sesta giornata[192].

##### **4.2 POAF: Fattori di rischio**

Un consistente predittore di fibrillazione atriale post operatoria risulta essere l'età: è stato documentato che per ogni decade vi è un incremento del 75% nel rischio di sviluppare POAF [196]; è stato riportato un rischio di POAF dopo chirurgia cardiaca del 13% a 50 anni, che diventa superiore al 50% ad 80 anni [193]. L'età avanzata è associata ad alterazioni dell'anatomia atriale su base degenerativa e infiammatoria (dilatazione, fibrosi) che causano modifiche nelle proprietà elettrofisiologiche del tessuto [197]. Diversi altri fattori di rischio per lo sviluppo

di POAF sono stati evidenziati: storia precedente di FA, ingrandimento atriale, sesso maschile, diminuita frazione di eiezione del ventricolo sinistro, chirurgia valvolare cardiaca, insufficienza renale cronica, diabete mellito, malattia reumatica [192]. E' stato documentato che i pazienti con BPCO in trattamento presentano un aumentata incidenza di POAF dopo chirurgia cardiaca (Odds ratio 1.36 secondo lo studio già citato di Almassi e coll. [193] questi pazienti presentano di base un mismatch ventilo-perfusorio, che viene aggravato da atelettasie polmonari e difficoltà ventilatorie nel post-operatorio, e l'ipossia favorisce l'insorgenza di aritmie atriali. Inoltre l'obesità, e, in modo più consistente, la sindrome metabolica risultano significativamente associati a un aumentato rischio di sviluppare FA dopo chirurgia.

#### **4.3 POAF: Meccanismi fisiopatologici**

Multipli fattori fisiopatologici sono coinvolti nello sviluppo di POAF dopo chirurgia cardiaca e siamo ancora lontani da una loro completa comprensione. Il meccanismo elettrofisiologico dell'aritmia consiste in una dispersione del periodo refrattario atriale che porta all'instaurarsi di molteplici fronti d'onda da rientro.

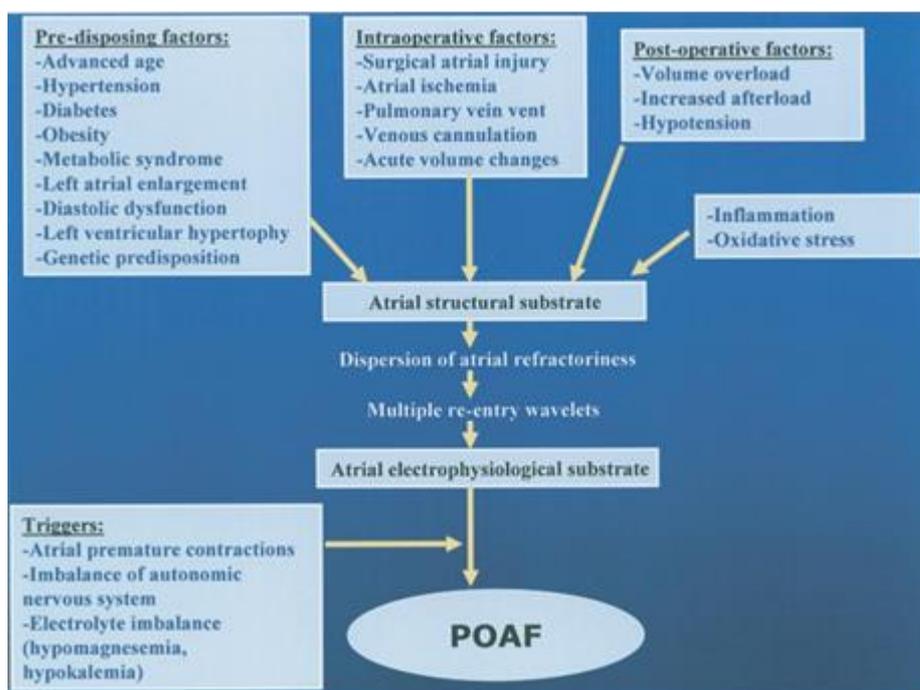
Sono stati proposti vari meccanismi causali che intervenendo al momento dell'intervento o nel peri-operatorio determinano alterazioni morfo-funzionali dell'atrio creando un substrato elettrofisiologico suscettibile all'insorgenza di FA.

Tra questi, fattori intra-operatori, come la lesione chirurgica dell'atrio, l'ischemia del tessuto atriale, e variazioni acute del carico volemico imposte alle camere cardiache. E' stato riportato come il non utilizzo di ghiaccio durante la cardioplegia si associ ad un aumento dell'incidenza di POAF, legata probabilmente ad una continua attività elettrica atriale durante la cardioplegia. Il posizionamento della cannula Vent in vena polmonare superiore destra, suggerito da alcuni studi come fattore predittore di POAF<sup>8</sup>, non avrebbe invece una rilevanza significativa secondo altri studi condotti su larghi campioni.

La circolazione extracorporea determina di per se uno stato pro-infiammatorio; sempre maggiori evidenze stanno emergendo sul ruolo patogenetico dell'infiammazione sull'FA, attraverso l'alterazione della conduzione elettrica atriale, e la facilitazione del meccanismo di rientro .

Sono stati individuati inoltre fattori post-operatori legati all'insorgenza di POAF, come l'ipotensione, cambiamenti volemici acuti, e l'utilizzo di inotropi; la necessità di impiego di inotropi in particolare nei primi trenta minuti dopo lo svezzamento dalla circolazione extracorporea si è dimostrato correlato a un significativo aumento dell'incidenza di POAF. Su tale complesso substrato pro-aritmico agiscono dopo l'intervento condizioni trigger comunemente presenti dopo un intervento cardiocirurgico, come: attivazione neuro-ormonale con disequilibrio del sistema simpatico-parasimpatico, infiammazione, alterazioni elettrolitiche.

Uno schema riassuntivo dei fattori coinvolti nella patogenesi della POAF è riportato in Figura 15.



**Figura 15** Fattori fisiopatologici determinanti un substrato atriale anatomico ed elettrofisiologico suscettibile a POAF, su cui intervengono fattori scatenanti l'aritmia[192]. La diversa suscettibilità inter-individuale all'aritmia risulta però difficilmente determinabile in base all'analisi dei soli fattori sin qui descritti, presenti comunemente nella popolazione dei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Recenti studi hanno evidenziato come la fibrillazione atriale sia connessa a un rimodellamento strutturale ed elettrico e a disfunzione meccanica dell'atrio, causata da stress ossidativo, infiammazione e fibrosi [198]

#### 4.4 Complicanze della Fibrillazione atriale nel perioperatorio

Sebbene generalmente tollerata dal punto di vista emodinamico, questa aritmia può costituire una seria complicanza e divenire minacciosa per la vita, specie in età avanzata e in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, associandosi a un' aumentate mortalità e morbidità post-operatoria.

E' ampiamente documentato che la comparsa di PAOF determina un aumento del rischi di complicanze tromboemboliche e stroke, instabilità emodinamica, infarto miocardico, aritmie ventricolari, e complicanze iatrogene legate ad interventi terapeutici

Nello studio di Almassi e coll [193], la comparsa dell'aritmia si è dimostrata associata a un raddoppiato rischio di stroke (5.26% AF vs. 2.44% no AF) e infarto miocardico perioperatorio (7.41% AF vs. 3.36% no AF), ma anche a sintomi persistenti di insufficienza cardiaca (4.57% AF vs. 1.40% no AF), necessità di re-intubazione e supporto ventilatorio (10.59% AF vs. 2.47% no AF). I tempi di permanenza media in terapia intensiva post-operatoria erano significativamente maggiori (10 giorni vs 4 giorni) in pazienti che hanno presentato FA. La mortalità ospedaliera è risultata significativamente maggiore nel gruppo di pazienti con FA post operatoria (6%) rispetto ai pazienti senza FA (2.95%). Nello stesso studio si rilevava inoltre una aumentata mortalità a 6 mesi dall'intervento nei pazienti che hanno avuto l'aritmia (9% vs 4%).

Anche nel già citato studio di Saxena et al.[195] su POAF dopo AVR la fibrillazione atriale si è dimostrata correlata a una maggiore morbidità post operatoria e ad una maggior incidenza di complicanze non riconducibili unicamente ad aumentato rischio trombo-embolico, come insufficienza renale, sanguinamenti gastro-intestinali, ed aumentato rischio di ri-ospedalizzazione entro 30 giorni. La mortalità intraospedaliera e la mortalità a lungo termine (fino a sette anni dopo l' intervento) sono risultate maggiori in pazienti con POAF.

Pertanto potrebbe essere utile da un punto di vista clinico, una valutazione preoperatoria del rischio di insorgenza del FA, sia per una stratificazione prognostica che per una maggiore attenzione nel periodo peri-operatorio ed un' eventuale profilassi antitrombotica ed antiaritmica a priori.

#### 4.5 Nuovi metodi ecocardiografici

L'ecocardiografia speckle-tracking (STE) è una metodica ecocardiografica sviluppata recentemente che permette lo studio della deformazione miocardica in modo indipendente dall'angolazione del fascio ultrasonoro e senza l'utilizzo di Doppler, impiegando immagini B-mode standard.

Attualmente in letteratura esistono alcuni studi, su serie poco numerose di pazienti, che correlano lo strain atriale studiato con 2D-STE all'incidenza di fibrillazione atriale parossistica post-operatoria.

In particolare Tayyareci e altri autori nel 2010 [199], studiando un gruppo di 96 pazienti candidati a by-pass aorto-coronarico, hanno riscontrato pre-operatoriamente valori di strain e strain rate longitudinale atriale di picco inferiore nei pazienti che hanno sviluppato POAF (il 25% del totale) rispetto ai pazienti senza aritmia nel post-operatorio. Una correlazione significativa è stata dimostrata anche per lo strain atriale tele diastolico.

Lo studio della funzione dell'atrio sinistro attraverso la quantificazione della deformazione miocardica atriale potrebbe quindi avere un ruolo significativo nell'individuare la suscettibilità a POAF.

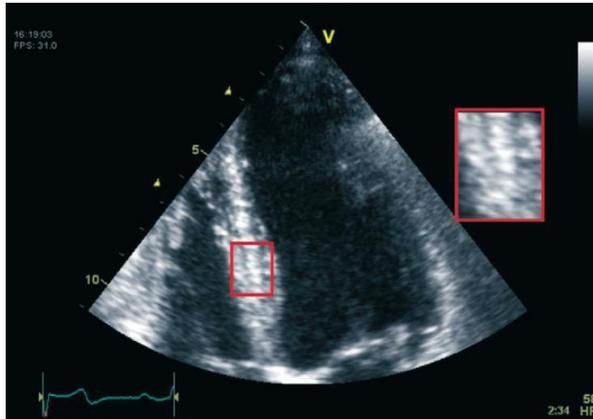
Abbiamo voluto testare questi nuovi indici a fine di predire l'eventuale insorgenza della fibrillazione atriale nel perioperatorio nei pazienti affetti da SA.

##### 4.5.1 Strain atriale con ecocardiografia speckle-tracking bidimensionale (2D-STE)

###### *Descrizione della metodica*

Gli *speckles* sono creati dall'interferenza delle onde di ultrasuoni nel tessuto e determinano per ogni frammento di miocardio visualizzato un caratteristico pattern (Fig.16A). Sono il risultato dell'interferenza costruttiva o distruttiva sul segnale creata dalla rifrazione delle onde ultrasonore da parte strutture miocardiche della dimensione inferiore alla lunghezza d'onda delle onde stesse. La dislocazione di ogni frammento miocardico individuato da un pattern di speckles caratteristico, denominato 'kernel', viene seguito di frame in frame, mediante software dedicati di elaborazione delle sequenze ecocardiografiche post acquisizione (Fig. 16B).

A

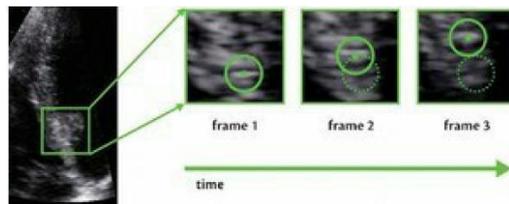


### Figura 16

A) Esempio di speckles visualizzabili in un frammento di miocardio con ecografia Bmode <sup>14</sup>

B) Esempio di 'tracking' del movimento di un Kernel di frame in frame <sup>15</sup>

B



Questo permette di quantificare la 'deformazione' del tessuto miocardico (*strain*) in una determinata direzione, ovvero l'allungamento o accorciamento, in percentuale, di un determinato segmento di tessuto compreso tra due punti di interesse:  $Strain (\%) = [(L_1 - L_0) / L_0] \times 100$  ( $L_0$ : lunghezza iniziale;  $L_1$ : lunghezza finale del segmento).

Dal momento che è noto il *frame rate* delle acquisizioni, è possibile quantificare la velocità dei punti di interesse (es:  $V_1$ ,  $V_2$  nella formula sottostante) e determinare quindi la velocità di deformazione dei vari segmenti miocardici (*strain rate*), espresso nell'unità di misura *secondi<sup>-1</sup>*:  $strain\ rate\ (secondi^{-1}) = (V_2 - V_1) / D$  ( $D$ : distanza iniziale tra i due punti di interesse)

In un recente documento sullo studio della meccanica cardiaca, pubblicato congiuntamente dalle società europea e americana di ecocardiografia (EAE e ASE) nel 2011, si descrive la metodica speckle tracking come strumento per lo studio della funzione ventricolare e atriale. Brevemente, per lo studio del ventricolo sinistro si considerano i parametri di strain e strain rate Longitudinale,

Circonferenziale, Radiale; dallo strain circonferenziale si ottengono inoltre i valori di *Twist* e *Torsion* ventricolare durante il ciclo cardiaco (rispettivamente dati dalla differenza di rotazione tra apice e base, e dallo stesso valore normalizzato per la distanza).

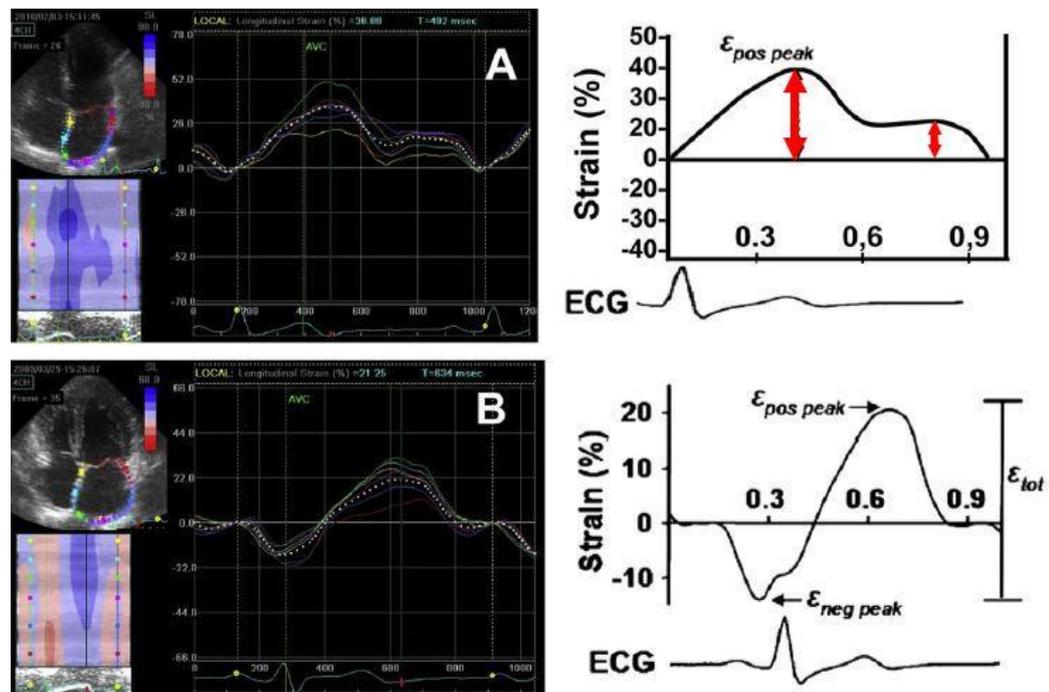
Il parametro più affidabile, e che mostra ad oggi maggior evidenza ed impiego in letteratura, risulta essere la deformazione miocardica longitudinale del ventricolo sinistro, quantificata sulla base di un modello con 6 segmenti visualizzati in ognuna delle proiezioni apicali del ventricolo (4 camere, 2 camere, 3 camere). Per ciascuno dei 18 segmenti ventricolari risultanti, si possono ottenere delle curve con valore di strain longitudinale durante il ciclo cardiaco, e il valore di deformazione sistolica di picco; dalla media degli stessi, un valore globale di strain longitudinale sistolico (*Global Longitudinal Strain - GLS*).

Generalmente, valori di GLS attorno a -18% sono considerati normali, valori al di sopra del -12% denotano una marcata disfunzione ventricolare sinistra.

Nello stesso documento si tratta inoltre di ecocardiografia speckle tracking come metodica innovativa per lo studio della funzione atriale, differente dai metodi tradizionali basati su quantificazioni di area o volume della camera cardiaca, tuttavia ancora in fase di studio e non ancora pronta per un utilizzo routinario nella pratica clinica. L'atrio sinistro esegue 4 funzioni base in fasi diverse del ciclo cardiaco: 1, *reservoir* (riceve sangue dalle vene polmonari durante la sistole ventricolare); 2, *condotto* (permette il passaggio di sangue al ventricolo durante la prima parte della diastole); 3) pompa contrattile (responsabile del 15-30% del riempimento ventricolare nella fase di diastole tardiva); 4. Suzione (il rilasciamento atriale richiama di per sé sangue ad inizio sistole). La metodica 2D -

STE, applicata all'atrio sinistro per lo studio della contrattilità longitudinale (*longitudinal strain*) permette di ottenere, similmente al ventricolo, curve di deformazione durante il ciclo cardiaco; vengono elaborate curve sia per i diversi segmenti atriali e che relative a una deformazione atriale media, e da queste è possibile ricavare vari indici. Due metodi principali sono stati proposti<sup>16</sup>: con il primo, l'atrio viene suddiviso in 12 segmenti equidistanti, 6 visualizzati dalla apicale 4 camere e 6 dalla 2 camere; prendendo in considerazione come inizio del ciclo l'inizio del QRS si misura lo strain longitudinale positivo di picco

(corrispondente alla fase di reservoir, *Peak Atrial Longitudinal Strain -PALS*) (Fig 17a); è possibile misurare anche il valore di strain longitudinale positivo individuabile alla fine della fase di condotto appena prima della contrazione atriale (*Peak Atrial Contraction Strain – PACS*). Con il secondo metodo, ad oggi meno utilizzato dagli studi in letteratura, l'atrio viene suddiviso in 15 segmenti (6 visualizzati dalla 4 camere, 6 dalla 2 camere, e 3 dalla parete atriale posteriore in 3 camere); l'onda p viene presa come riferimento per inizio del ciclo cardiaco, permettendo la misurazione di un primo picco di strain negativo corrispondente alla contrazione atriale, e un secondo picco positivo, corrispondente alla fase di *condotto* (figura 17b).



**Figura 17:** deformazione atriale regionale e globale quantificata con diversi metodi. **A):** inizio del QRS come reference point; misura dello strain positivo di picco - PALS (*fase di reservoir*) e prima della contrazione atriale (PACS). **B):** onda p come reference point; misura di un primo picco di strain negativo (*sistole atriale*) e di un secondo positivo (*condotto*).

Usando un modello a 12 segmenti, sono stati identificati valori di PALS in soggetti sani normali di  $42.2 \pm 6.1\%$ <sup>17</sup>. L'indice PALS si è dimostrato fortemente correlato (con relazione inversa) alla pressione tele diastolica ventricolare sinistra invasiva,

agli indici Doppler di flusso trans mitralico, e di flusso delle vene polmonari, ai parametri di Doppler tissutale di funzione diastolica e al volume atriale. Risulterebbe inoltre secondo gli studi pubblicati facilmente eseguibile (fino al 94% dei casi) e con buona riproducibilità inter e intraoperatore<sup>16,17</sup>.

Le principali limitazioni della metodica sono legate alla necessità di ottenere immagini dell'atrio di qualità adeguata per consentire il post-processing. Inoltre il frame rate deve essere di almeno 40 Hz, idealmente compreso tra i 60 e gli 80 Hz<sup>17</sup>. Frame rate troppo bassi non permettono di tracciare in modo affidabile la deformazione del tessuto; frame rate superiori risultano pure sub-ottimali, in quanto comportano una ridotta densità del fascio ultrasonoro e quindi la formazione di meno 'speckles' con perdita di definizione e maggiore inaffidabilità nel tracciare la deformazione, soprattutto in direzione laterale. Questo rende spesso necessaria da parte dell'ecocardiografista una modifica delle impostazioni della macchina per l'acquisizione di immagini 'ad hoc' per lo speckle-tracking, e quindi un allungamento del tempo d'esame.

Ad oggi esistono diversi software per l'elaborazione delle immagini dopo l'acquisizione, specifici ed esclusivi per ogni ditta produttrice di macchine ecocardiografiche. Dai dati presenti in letteratura su 2D-STE ventricolare, risulta che l'impiego di un software rispetto ad un altro può comportare lievi differenze nei valori di strain. Nella maggior parte degli studi sul 2D-STE atriale presenti in letteratura ad oggi sono impiegati ecografi Vivid-GE e il software dedicato EchoPac – GE; è ipotizzabile si possano riscontrare per gli stessi end-point dei cut-off di strain atriale differenti rispetto a quelli descritti impiegando altri sistemi.

#### **4.6 Scopo dello studio**

Lo strain atriale quantificato con la metodica ecocardiografica 2D-STE si sta dimostrando secondo evidenze recenti un indice molto sensibile nel determinare disfunzione atriale sinistra, in particolare in riferimento alla funzione di *reservoir* svolta dall'atrio. La disfunzione atriale rilevata con 2D-STE è relazione con alterazioni isto-patologiche del tessuto e fibrosi atriale. Si è evidenziato come l'alterazione dello strain atriale correli con fibrillazione atriale parossistica, e con outcome cardiovascolare avverso. Un numero limitato di studi, su campioni poco

numerosi di pazienti, hanno posto in relazione l'alterazione di indici ecocardiografici di strain atriale con la comparsa di fibrillazione atriale dopo intervento cardiocirurgico, complicanza frequente, gravata da rilevanti tassi di morbidità e mortalità.

Esistono pochi dati in letteratura riguardanti lo studio con metodica speckle-tracking della funzione atriale sinistra in pazienti con stenosi aortica severa candidati a sostituzione valvolare chirurgica.

Obiettivo primario del nostro lavoro è verificare la correlazione tra disfunzione meccanica atriale quantificata con 2D-STE e la comparsa di fibrillazione atriale post-operatoria in pazienti candidati a sostituzione valvolare aortica chirurgica per stenosi severa, confrontando la metodica con parametri clinici pre-operatori, indici ecocardiografici di funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra e parametri ecocardiografici standard per lo studio dell'atrio sinistro.

Obiettivi secondari sono invece lo studio della relazione tra fibrillazione atriale post-operatoria e l'incidenza di complicanze cardiovascolari e non cardiovascolari che comportino un prolungamento dei tempi di degenza post-operatori, nella medesima popolazione di pazienti.

#### **4.7 RISULTATI**

Abbiamo preso in considerazione i 72 pazienti che hanno accettato di eseguire il follow-up ecocardiografico. Questi pazienti sono stati arruolati nel periodo dal 13/01/2015 al 20/07/2016, e sottoposti a sostituzione aortica chirurgica per stenosi severa.

Nella nostra casistica, 34 pazienti (il 47,22 % del totale) hanno presentato fibrillazione atriale nel post-operatorio. Nel 65% dei pazienti l'aritmia si è presentata nella 1<sup>a</sup> giornata post-operatoria; in 9 pazienti (26%) in 2<sup>a</sup> giornata; in 2 pazienti in 3<sup>a</sup> giornata, e in un caso in 5<sup>a</sup> giornata

La maggior parte hanno ricevuto un trattamento anti-aritmico farmacologico, mentre in un numero limitato di casi si è assistito al ripristino spontaneo del ritmo

in breve tempo. 3 pazienti si trovavano ancora in fibrillazione atriale alla dimissione; 1 paziente ha presentato recidive frequenti alternate a ritmo sinusale per tutto il corso della degenza; 1 paziente, con decorso complicato da sepsi e shock, ha presentato FA persistente per oltre 20 giorni, dopodiché è stato sottoposto a cardioversione elettrica efficace. Nella maggior parte dei casi si è ottenuto il ripristino del ritmo entro 24 ore; in 3 pazienti si è ottenuto il ripristino del ritmo tra le 24 e le 48 ore, e in 3 pazienti tra le 48 e le 72 ore.

Si sono verificate le seguenti complicanze durante degenza post-operatoria: 2 casi di ictus, nel gruppo POAF, di cui uno ad evoluzione favorevole, l'altro con reliquati neurologici; 6 casi di blocco atrio-ventricolare avanzato, nel gruppo non-POAF, di cui 3 sono andati incontro ad impianto PM definitivo. Per quanto riguarda le complicanze non cardiovascolari, tre pazienti hanno necessitato di trasfusioni ripetute per anemia persistente oltre la 2<sup>a</sup> giornata post-operatoria; vi sono stati due casi di sepsi grave; e 7 pazienti hanno avuto complicanze respiratorie (versamenti pleurici, infezioni) che hanno determinato particolare difficoltà alla svezza dal ventilatore.

<b>Degenza post-operatoria</b>	<b>nonPOAF (n=38)</b>	<b>POAF (n=34)</b>	<b>p</b>
TIPO (giorni)	1,4 ± 0,8	3,1 ± 4,7	0,03
TOTALE (giorni)	8,5 ± 2,9	10,1 ± 5,2	0,1
Ictus/TIA (%)	0	6	0,1
BAV completo (%)	15	0	0,02
Sepsi (%)	0	6	0,1
Complicanze respir. (%)	5	15	0,2
Anemizzazione, trasf. rip. (%)	3	5	0,6
Tot. compl. non cardio-v. (%)	8	29	0,02

**Tabella 9:** Dati relativi alla degenza post-operatoria

La tabella 9 riporta i dati relativi ai giorni di degenza medi, e alle maggiori complicanze post-operatorie, le cui differenze tra i gruppi di pazienti con e senza POAF sono state testate con test T-Student per variabili continue o Chi-Quadrato per variabili nominali. Nel gruppo POAF si è verificata una maggiore incidenza di

complicanze non cardiovascolari (esclusi cioè gli ictus e gli episodi di BAV avanzato), e la degenza in terapia intensiva post-operatoria ha avuto maggiore durata media.

La tabella 10 riporta i valori delle variabili cliniche analizzate nei due gruppi (POAF; non-POAF); con i risultati della analisi di regressione logistica effettuata per i dati demografici, clinici, biochimici, e della terapia farmacologica pre-operatoria in relazione alla comparsa di FA.

A parte l'età, più avanzata per il gruppo POAF, non sono emerse differenze significative nelle variabili cliniche determinate nel pre-operatorio.

La Tabella 11 riporta invece i dati ecocardiografici relativi ai due gruppi di pazienti. Una analisi adeguata dello strain atriale, in base alla qualità delle immagini ottenute e del frame rate è stata possibile per 60 pazienti (l'85% del totale); di questi, 26 (il 43%) hanno presentato POAF.

In base all'analisi di regressione logistica, le variabili ecocardiografiche convenzionali non sono risultate significativamente correlate all'incidenza di POAF.

**Tabella 10:** Variabili cliniche in pazienti con e senza POAF

Variabile	non POAF (n = 38)	POAF (n=34)	p	Odds Ratio	CI (95%)	p
Dati demografici						
Età (y)	69,8 ± 8,0	73,8 ± 7,3	0,03	1,07	1,00-1,14	0,03
Maschi (%)	51,3	50,0	0,9	1,05	0,42-2,67	0,9
Peso (kg)	79,4 ± 10,4	74,8 ± 14,5	0,1	0,97	0,93-1,01	0,1
Altezza (cm)	166,0 ± 7,7	166,3 ± 7,7	0,9	1,00	0,95-1,07	0,8
BSA (mq)	1,9 ± 0,2	1,86 ± 0,2	0,2	0,2	0,01-2,85	0,2
BMI (kg/mq)	28,8 ± 4,7	27 ± 3,4	0,1	0,90	0,79-1,01	0,1
CV (cm)	98,7 ± 1,1	98,3 ± 1,3	0,9	1,00	0,95-1,04	0,9
Dati clinici						
PAS (mmHg)	135 ± 12	137 ± 18	0,5	1,00	0,98-1,05	0,5
PAD (mmHg)	74,1 ± 10	71,8 ± 10	0,4	0,98	0,92-1,03	0,4
FC (bpm)	70 ± 9,3	68,7 ± 10,7	0,6	0,99	0,94-1,03	0,6
NYHA II (%)	35,1	31,3	0,7	0,85	0,31-2,30	0,7
ANGOR (%)	21,6	18,2	0,7	0,78	0,24-2,54	0,7
SINCOPE (%)	16,2	18,2	0,9	1,11	0,32-3,86	0,9
FAP anamnestica (%)	5,4	8,8	0,9	1,69	0,26-10,80	0,6
IPA (%)	66,7	87,1	0,2	2,67	0,64-11,10	0,2
DM2 (%)	20,0	19,4	0,8	0,96	0,28-3,24	0,9
FUMO (%)	47,2	26,7	0,1	0,41	0,14-1,15	0,1
Dati biochimici						
COLEST. TOT (mg/dl)	181 ± 44	185 ± 35	0,7	1,00	0,99-1,01	0,7
HDL (mg/dl)	54 ± 13	57 ± 14	0,4	1,01	0,98-1,05	0,4
LDL (mg/dl)	102 ± 40	108 ± 36	0,5	1,00	0,99-1,02	0,5
TG (mg/dl)	125 ± 71	104 ± 44	0,1	0,99	0,98-1,02	0,2
GLICEMIA (mg/dl)	106 ± 27	110 ± 33	0,6	1,00	0,99-1,02	0,6
ALBUMINA (mg/dl)	39,1 ± 3,0	38,2 ± 3,0	0,2	0,90	0,76-1,06	0,2
CREATINA (umol/L)	84,5 ± 32,6	87,5 ± 4,8	0,7	1,00	0,99-1,02	0,7
EMOGLOBINA (g/dL)	13,4 ± 1,4	13,9 ± 1,9	0,2	0,98	0,93-1,04	0,2
Terapia farmac. pre-op.						
ACEINB. (%)	54,3	56,7	0,9	1,10	0,41-2,93	0,8
STATINA (%)	50,0	43,3	0,7	0,76	0,28-2,05	0,6
ANTIDIAB (%)	16,7	16,7	0,7	1,00	0,27-3,67	0,99
INSULINA (%)	5,7	6,7	0,7	1,12	0,16-8,91	0,9

**Tabella 11:** Variabili ecocardiografiche in pazienti con e senza POAF

Variabile	non POAF (n = 38)	POAF (n = 34)	p	Odds Ratio	CI (95%)	p
<b>Esame 2D - Mmode</b>						
VTD (ml)	122 ± 32	131 ± 27	0,2	1,01	0,99-1,03	0,2
VTS (ml)	49 ± 20	55 ± 20	0,2	1,02	0,99-1,04	0,2
FE (%)	60 ± 9	58 ± 10	0,4	0,36	0,04-4,07	0,4
Massa (g)	281 ± 82	290 ± 86	0,7	1,00	0,99-1,01	0,7
Massa Ind. (g/mq BSA)	149 ± 42	157 ± 45	0,5	1,00	0,99-1,01	0,5
Volume Atrio sx	70,4 ± 21,3	76,9 ± 25,6	0,3	1,01	0,99-1,03	0,3
Volume Atrio sx Ind.	36,8 ± 10,5	41,3 ± 13,0	0,1	1,03	0,99-1,08	0,1
TAPSE (mm)	22,9 ± 0	24,1 ± 4,2	0,3	1,06	0,95-1,19	0,3
<b>Esame Doppler</b>						
Stroke Volume (ml)	80 ± 19	78 ± 18	0,7	0,99	0,97-1,02	0,7
Stroke Vol.-Ind (ml/mq BSA)	41,8	42,69	0,7	1,01	0,96-1,06	0,7
Gradiente aortico di picco	82,2	76,93	0,3	0,98	0,96-1,01	0,3
Gradiente aortico medio	52 ± 14	48 ± 12	0,2	0,97	0,94-1,01	0,2
Area Valv. Aortica (cmq)	0,74 ± 0,18	0,73 ± 0,18	0,9	0,81	0,06-11,4	0,9
Area V. – Ind. (mq/mq BSA)	0,39 ± 0,08	0,40 ± 0,11	0,5	5,3	0,03-894	0,5
Insufficienza mitralica (0-4)	0,8 ± 0,5	1,0 ± 0,5	0,1	2,09	0,84-5,22	0,1
Insufficienza aortica (0-4)	1,1	1,00	0,7	1,1	0,62-1,97	0,7
E (cm/sec)	85 ± 29	83 ± 22	0,8	1,00	0,98-1,02	0,8
A (cm/sec)	111 ± 19	98 ± 30	0,04	0,98	0,96-0,99	0,04
E/A	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,6	0,3	1,75	0,60-5,14	0,3
DTE (msec)	263 ± 56	243 ± 70	0,2	0,99	0,98-1,07	0,2
PAPs (mmHg)	31,1 ± 7,6	31,5 ± 10,3	0,9	1,00	0,94-1,07	0,9
Vel. S/D v. polmonare	1,32 ± 0,36	1,00 ± 0,54	0,1	0,16	0,01-1,97	0,1
<b>Doppler tissutale (TDI)</b>						
S – an. mitr. (cm/sec)	6,4 ± 1,4	6,5 ± 1,3	0,7	1,06	0,74-1,52	0,7
E – an. mitr. (cm/sec)	5,9 ± 2,0	6,3 ± 1,7	0,5	1,11	0,84-1,47	0,5
A - an. mitr. (cm/sec)	8,7 ± 1,8	7,6 ± 2,6	0,2	0,83	0,64-1,08	0,2
E/E' medio	14,5 ± 4,6	13,6 ± 5,2	0,2	0,96	0,86-1,06	0,4
S – Ventr. Dx (cm/sec)	12,2 ± 2,5	12,1 ± 2,9	0,9	0,99	0,81-1,20	0,9
E – Ventr. Dx (cm/sec)	9,6 ± 2,9	10,0 ± 2,7	0,5	1,07	0,89-1,30	0,5
A – Ventr. Dx (cm/sec)	14,4 ± 0,5	15,5 ± 4,2	0,3	1,09	0,94-1,27	0,3
<b>2d-Speckle Tracking</b>						
GLS (%), Ventricolo sx	- 14,9 ± 2,8	- 14,6 ± 3,3	0,7	0,97	0,88-1,14	0,7
GCS (%), Ventricolo sx	- 20,2 ± 6,3	- 20,8 ± 5,9	0,8	1,02	0,91-1,14	0,8
Global PALS (%) Atrio sx	27,1 ± 6,7	18,1 ± 5,3	<0,0001	0,75	0,64-0,87	0,0002
Global PACS (%) Atrio sx	14,3 ± 4,7	8,4 ± 3,1	<0,0001	0,70	0,58-0,84	0,0001

Il volume medio del atrio era più largo nei pazienti con POAF, ma la differenza non era statisticamente valida. Differenze non significative si sono riscontrati tra i parametri di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, includendo lo strain longitudinale globale, area aortica, gradiente medio e dati relativi a valvulopatie associate. I valori PALS e PACS si sono dimostrati gli unici indici significativamente correlati all' endpoint. Confrontando le medie dei due indici nel gruppo POAF e non POAF con il test t-Student, si ottiene per entrambi una  $p < 0,0001$ .

La relazione dello strain atriale longitudinale sia relativo alla funzione reservoir che di pompa contrattile, con l'incidenza di FA permane significativa anche stratificando i pazienti in base al volume dell'atrio indicizzato per la superficie corporea, come raffigurato nei Box Plot riportati in figura 18. I valori medi di PALS e PACS sono significativamente minori in pazienti che sviluppano FA postoperatoria rispetto ai soggetti liberi da aritmia, e questo sia considerando la totalità dei nostri pazienti (figura 18a), sia considerando solo i pazienti con volume atriale normale o con atrio dilatato (figura 18b).

**Figura 18 a:** Relazione tra PALS e PACS e insorgenza di POAF nella popolazione in studio

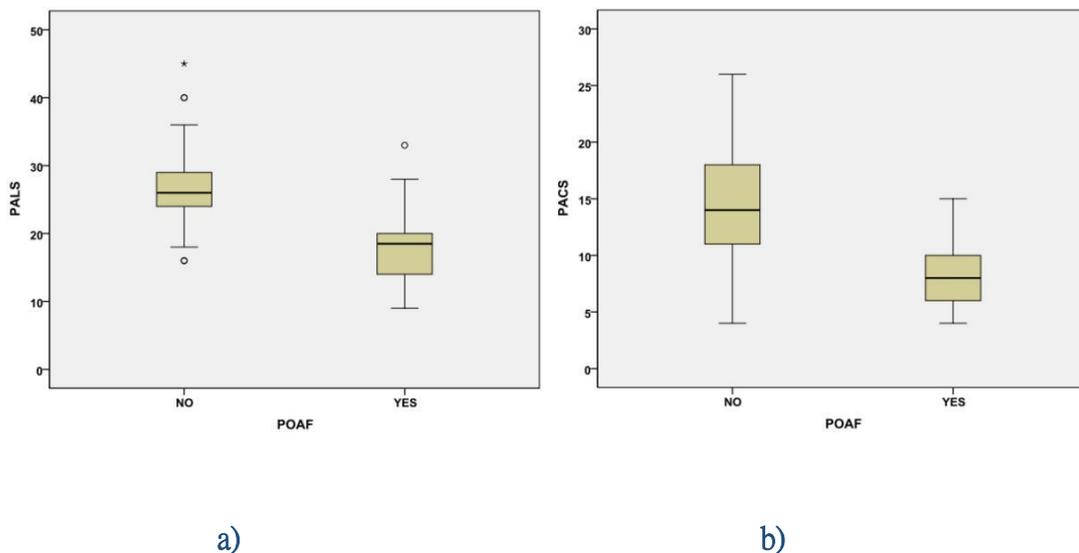
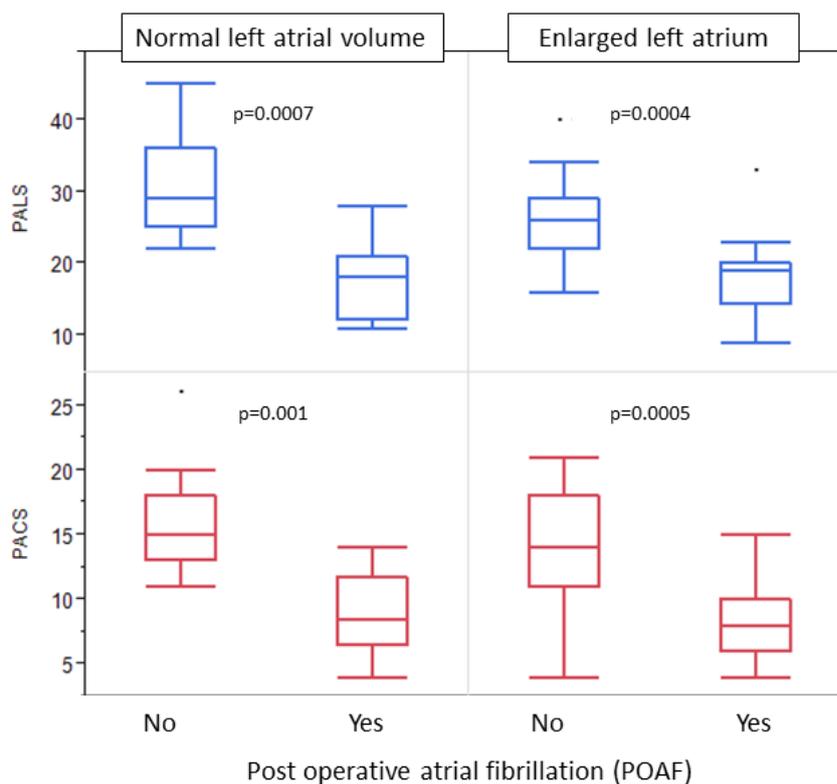


Figura 18b: Relazione tra PALS e PACS e insorgenza di POAF, in pazienti con atrio sinistro normale (volume indicizzato  $\leq 34$  ml/mq BSA) e dilatato.



Abbiamo eseguito inoltre una analisi di regressione semplice per individuare possibili determinanti rispettivamente di PALS e PACS (tabella IV e V).

E' emersa una correlazione inversa fortemente significativa del PALS con l'età; questo indice si è dimostrato inoltre significativamente correlato con il *Body Mass Index* (BMI), con parametri di funzione sistolica e contrattile del ventricolo sinistro (FE e GLS), con presenza e grado di insufficienza mitralica, e con la funzione diastolica ventricolare (per cui abbiamo considerato il rapporto E/A).

Introducendo le variabili correlate significativamente al PALS in un'analisi di regressione multivariata tuttavia, solamente l'età continua a mostrare una significatività (Tabella 12)

**Tabella 12** Variabili in correlazione con PALS – Analisi di regressione

Variabile	Univariata		Multivariata (R <sup>2</sup> : 0,45)	
	R	p	Beta	p
Età (anni)	-0,51	< 0,0001	-0,42	0,0001
BMI (kg/mq)	0,33	0,01	0,33	0,09
FE (%)	0,29	0,03	0,13	0,3
GLS (% , neg)	0,26	0,046	0,08	0,8
Volume Atrio sx (ml)	-0,23	0,09		
Insufficienza mitralica (0-4)	-0,38	0,003	-2,1	0,2
E/A	-0,29	0,02	-2,0	0,2

Il valore del PACS appare pure significativamente correlato all'età, al BMI e alla funzione diastolica ventricolare (tabella 13); non risulta dipendere invece in modo significativo dalla funzione sistolica ventricolare quantificata con FE e GLS, mentre si mostra significativamente correlato al volume atriale sinistro (a differenza del PALS). Effettuando anche in questo caso un'analisi di regressione multivariata con le variabili significative individuate all'univariata, il BMI, il rapporto E/A e il volume atriale sinistro si confermano significativamente correlate al PACS.

**Tabella 13** Variabili in correlazione con PACS – Analisi di regressione

Variabile	Univariata		Multivariata (R <sup>2</sup> : 0,37)	
	R	p	Beta	p
Età (anni)	-0,25	0,05	-0,09	0,2
BMI (kg/mq)	0,34	0,009	0,38	0,007
FE (%)	0,22	0,09		
GLS (% , neg)	0,20	0,13		
Volume Atrio sx (ml)	-0,30	0,02	-0,06	0,02
Insufficienza mitralica (0-4)	-0,24	0,08		
E/A	-0,39	0,002	-2,9	0,007

In due modelli di regressione logistica multivariata (tabelle 14 e 15) comprendenti rispettivamente PALS e PACS, e variabili cliniche ed ecocardiografiche risultate significativamente correlate ai due indici nelle analisi univariate sopra-citate (tabella 12 e 13), sia il PALS che il PACS sono rimasti predittori significativi di POAF, a differenza delle altre variabili in analisi.

**Tabella 14:** Analisi multivariata, regressione logistica per variabili predittrici di POAF; modello con PALS

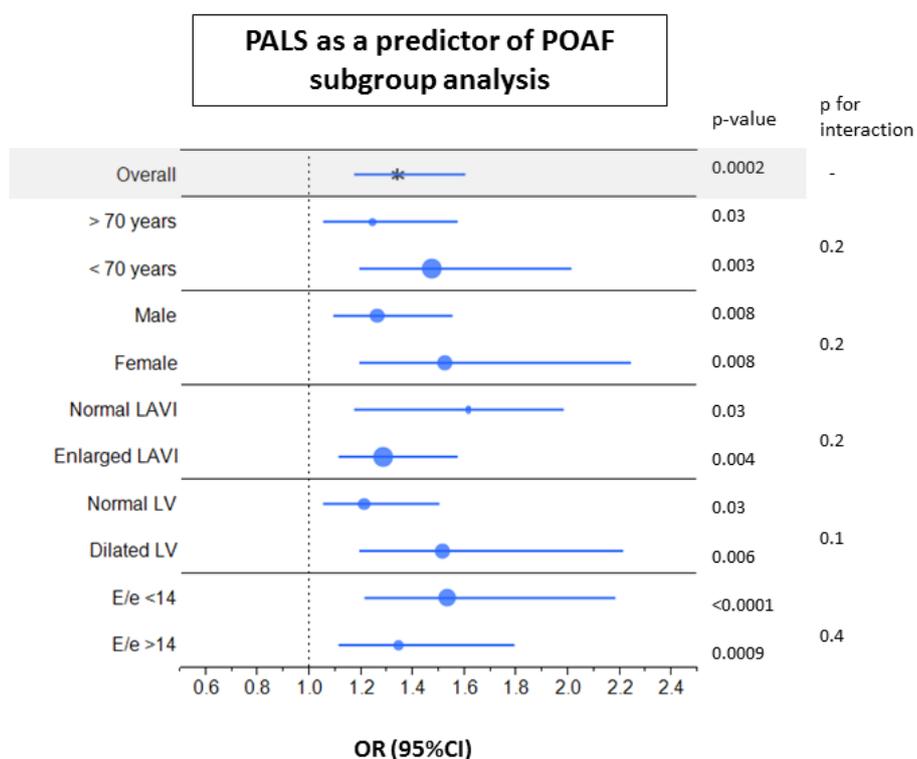
Variabile	Odds Ratio	IC (95%)	p
<b>PALS (% , pos)</b>	0,68	0,53-0,86	0,002
Età (anni)	0,94	0,83-1,07	0,34
BMI (kg/mq)	0,95	0,77-1,17	0,6
FE (%)	1,03	0,93-1,14	0,5
Insufficienza mitralica(0-4)	0,43	0,08-2,17	0,3
E/A	0,71	0,19-2,61	0,9
Vol Asn ( ml/m2)	1,00	0,94-1,06	0,9
GLS (%) ventricolo sn	1,12	0,82-1,52	0,5
Classe NYHA (I-II; III-IV)	0,47	0,10-2,22	0,4

**Tabella 15:** Analisi multivariata, regressione logistica per variabili predittrici di POAF; modello con PACS

Variabile	Odds Ratio	IC (95%)	p
PACS (% , pos)	0,70	0,55-0,89	0,003
Età (anni)	1,04	0,95-1,14	0,34
BMI (Kg/mq)	0,95	0,76-1,20	0,7
Volume Atrio sx ml	0,99	0,96-1,03	0,8
E/A	0,54	0,16-1,85	0,3
GLS(%)	1,08	0,85-1,36	0,5

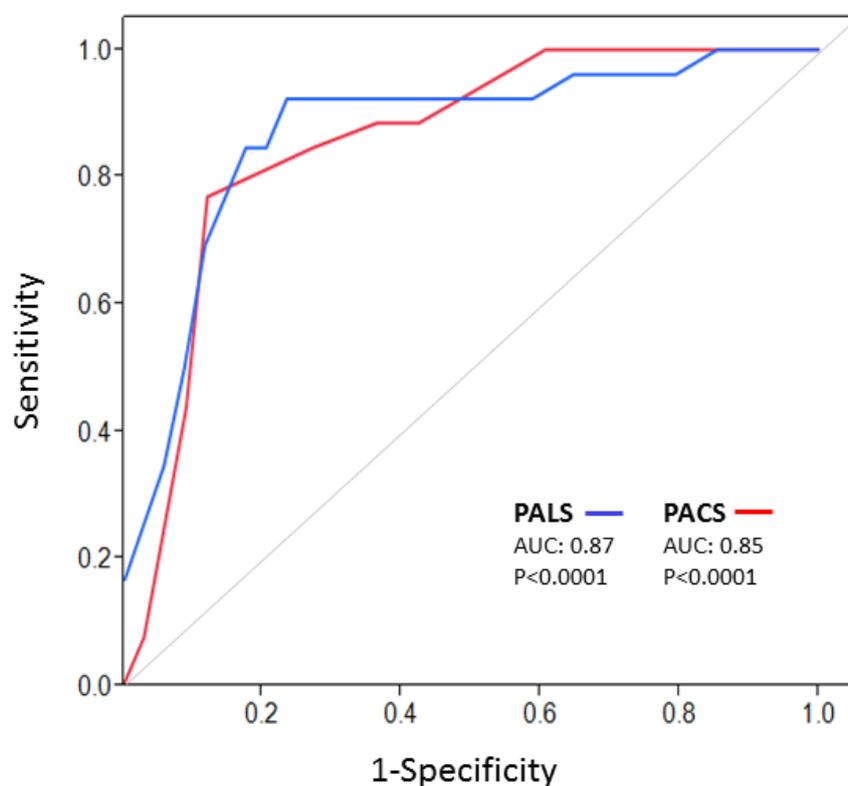
In un analisi di sottogruppo per PALS come predittore di fibrillazione atriale perioperatoria, la variabile non ha mostrato interazioni significative con l'età, sesso, dilatazione dell'atrio o ventricolo e l'aumento del rapporto E/e' (figura 17).

**Fig.17**



Gli stessi risultati sono ottenuti nell'analisi di sottogruppo per PACS.

Per verificare l'accuratezza di PALS e PACS nel predire POAF, abbiamo effettuato una analisi con curve ROC (figura 18). Abbiamo ottenuto per il PALS un'area sotto la curva (AUC) di  $0.87 \pm 0.04$  (C.I.:0.76-0.94); un cut off  $\leq 23\%$  risulta avere dai nostri dati una sensibilità del 92% (CI: 75-98) e una specificità del 76% (CI:58-89) nel predire l'endpoint. Il PACS ha presentato invece un'AUC di  $0.85 \pm 0.05$  (C.I.: 0.73-0.93), con un cut-off  $\leq 10\%$  avente una sensibilità del 77% (CI:56-91) e una specificità dell'87% (CI:72-97) nel predire POAF.

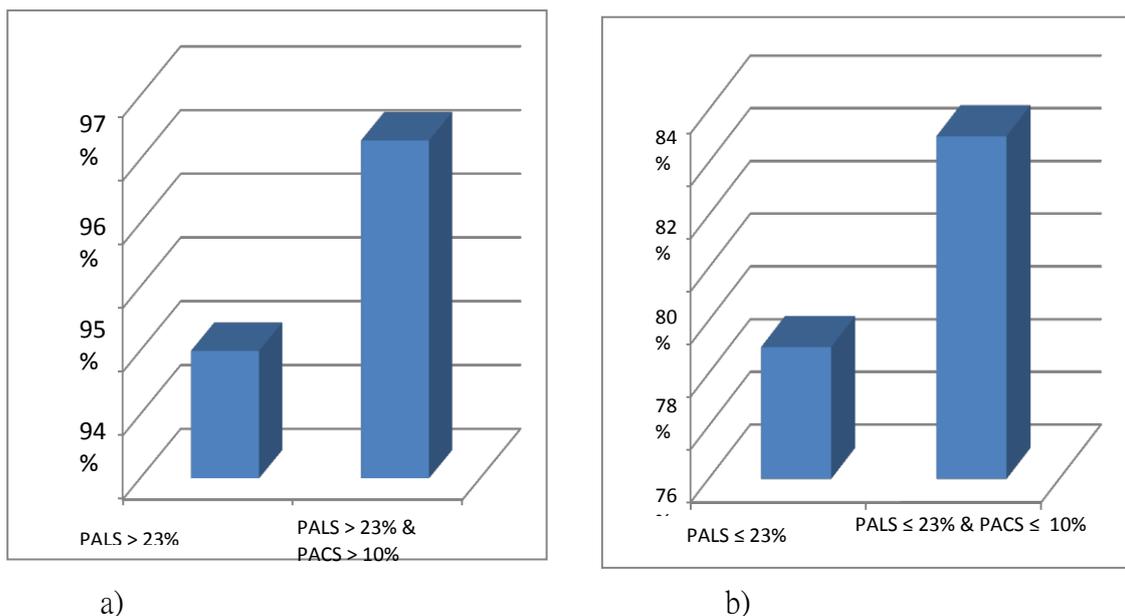


**Figura 18:** Curve ROC, accuratezza diagnostica di PALS e PACS nel predire POAF

I grafici seguenti (figura 19a, 19b) illustrano a scopo descrittivo l'incremento di accuratezza nel predire POAF che deriverebbe dall'utilizzo combinato dei due

indici nel definire una alterazione dello strain atriale: utilizzando il PALS con cut-off  $\leq 23\%$  avremmo un valore predittivo positivo del 75%, che aumenterebbe all'83% se combiniamo a questo un indice PACS  $\leq 10\%$  (ovvero, l'83% dei pazienti che presentano sia PALS che PACS al di sotto dei cut-off sviluppano POAF nel nostro studio). Similmente, un PALS  $> 23\%$  presenterebbe un valore predittivo negativo nell'escludere suscettibilità a POAF del 93%, con un incremento fino al 96% se a questo aggiungiamo un PACS  $> 10\%$  (ovvero, il 96% dei pazienti che presentano sia PALS e PACS al di sopra dei cut-off non hanno avuto POAF nel nostro studio).

**Figura 19 a:** Valore predittivo positivo degli indici PALS e PACS per la suscettibilità a POAF nella nostra casistica



**Figura 19 b:** Valore predittivo negativo degli indici PALS e PACS nell'escludere suscettibilità a POAF nella nostra casistica

## **DISCUSSIONE**

### **Interpretazione dei dati**

I risultati principali del nostro studio sono: 1) non vi sono parametri clinici ed ecocardiografici tradizionali in grado di predire accuratamente il rischio di POAF in pazienti con stenosi aortica severa candidati ad intervento chirurgico; 2) una riduzione dello strain atriale longitudinale, quantificato con ecocardiografia speckle-tracking, è risultata l'unica variabile in grado di predire in modo statisticamente significativo l'incidenza di fibrillazione atriale post-operatoria; 3) sia l'indice PALS che l'indice PACS sono significativamente ridotti in pazienti a rischio di sviluppare POAF; 4) i due indici sono in grado di stratificare il rischio di POAF sia in pazienti con volume atriale sinistro normale che con atrio dilatato.

### **Fibrillazione atriale post operatoria in pazienti con stenosi aortica severa**

Inoltre, la nostra casistica conferma le implicazioni cliniche negative della comparsa di POAF nel post-operatorio: i pazienti interessati dall'aritmia presentano tempi di degenza più lunghi in terapia intensiva post-operatoria. Nel gruppo POAF non solo si sono registrati due eventi ischemici cerebrali, ma questi pazienti hanno presentato anche una maggiore incidenza complessiva delle complicanze non cardiovascolari analizzate. In base agli studi riportati in letteratura, la maggiore morbilità legata alla FA post-operatoria non si riconduce unicamente all'aritmia, ma anche a una maggiore fragilità clinica dei pazienti che presentano rischio aumentato di POAF, legata all'età, a patologia multi organo e allo stadio più avanzato della valvulopatia in se[192].

### **Relazione tra strain atriale e POAF: spiegazioni fisiopatologiche**

La stenosi aortica è caratterizzata da un cronico e progressivo aumento del post-carico ventricolare sinistro che induce ipertrofia, ischemia sub-endocardica, rimodellamento e fibrosi miocardica[199]. La funzione diastolica viene ad essere

precocemente compromessa, e in tal modo l'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro induce un aumento della pressione atriale, anche in assenza di significativa insufficienza mitralica. La pressione atriale aumenta ulteriormente con l'avanzare della patologia per mantenere un'adeguata pressione di riempimento ventricolare, e questa agendo sul sottile miocardio atriale determina stress parietale, disfunzione contrattile e dilatazione[200].

La dilatazione atriale sinistra in pazienti con stenosi aortica severa è associata ad aumento della massa ventricolare, ed è riconosciuta come un marker di progressione della malattia. E' stato dimostrato ad esempio che l'ingrandimento atriale sinistro in pazienti con stenosi aortica severa è correlato significativamente al miglioramento della classe NYHA post-operatoria (a 6 mesi dopo l'intervento), anche in modo indipendente dal gradiente trans-aortico pre-operatorio[201]; tale correlazione con la sintomatologia post intervento non era significativa nello studio citato per altri indici ecocardiografici come la massa e la frazione di eiezione ventricolare sinistra, e il grado di insufficienza mitralica.

Una relazione tra severità della stenosi aortica e dilatazione e disfunzione atriale sinistra è stata dimostrata anche in uno studio più recente[200], in cui si è evidenziato come l'entità della riduzione del gradiente medio trans aortico ottenuta con la sostituzione valvolare chirurgica è correlato inversamente a una regressione della dilatazione atriale e a un miglioramento del PALS a 40 giorni dopo l'intervento rispetto ai dati del pre-operatorio. Questi studi concordano quindi nel definire le alterazioni a carico dell'atrio sinistro come un indicatore di severità di malattia e suggeriscono come una valutazione di tali alterazioni dovrebbe essere considerata nel decidere il timing dell'intervento.

La stenosi aortica influisce negativamente sulla funzione espletata dall'atrio in tutte le diverse fasi del ciclo cardiaco, sia sulle funzioni 'passive' di reservoir e condotto, che sulla funzione di pompa contrattile, come emerso in uno studio che ha analizzato lo strain rate atriale mediante doppler tissutale in un campione di pazienti con stenosi aortica severa a confronto con soggetti senza valvulopatia[202]. Si è verificato che la riduzione dello strain rate sistolico, ovvero durante la fase di reservoir, è correlato principalmente ad aumentata pressione di riempimento

ventricolare, espressa dal rapporto E/E' mitralico mentre lo strain rate durante la diastole (fase di condotto) è in relazione significativa con il rilassamento ventricolare sinistro.

L'alterazione dello strain non si associa invece nello studio in modo significativo al volume atriale sinistro. Ciò appare confermato in un secondo studio[200], che ha preso in considerazione parametri di strain atriale sinistro e volumi atriali nel corso delle varie fasi del ciclo cardiaco: nei pazienti con stenosi aortica severa, rispetto a controlli di pari età, lo strain rate atriale (calcolato con doppler tissutale) e i volumi atriali sono alterati, ma in base ad analisi di regressione multivariata non viene riscontrata alcuna correlazione significativa tra lo strain rate atriale sistolico, diastolico precoce e diastolico tardivo e i volumi atriali.

Questo a conferma del fatto che la dilatazione dell'atrio e l'alterazione della sua contrattilità, pur legati entrambi alla condizione di stenosi aortica, sono due processi patologici distinti.

Quanto fin qui illustrato corrisponde ai risultati del nostro studio: innanzitutto, l'età è l'unica variabile clinica in relazione significativa con la comparsa di FA nel post-operatorio. L'età si associa di per se a fibrosi e rimodellamento atriale, e può quindi predisporre all'insorgenza di FA[192].

Tra le variabili ecocardiografiche, il PALS e il PACS sono risultati gli unici indici in relazione fortemente significativa con POAF. Il volume atriale sinistro e la presenza di insufficienza mitralica tendono ad essere maggiori nel gruppo POAF, ma senza correlazione significativa; la massa ventricolare sinistra tende ad essere maggiore, e la frazione di eiezione minore, nei pazienti che sviluppano POAF, sempre però in modo non significativo statisticamente. L'unico ulteriore parametro che raggiunge all'analisi uni-variata una debole significatività risulta essere l'onda A trans-mitralica, che esprime il contributo al riempimento ventricolare sinistro apportato dalla contrazione atriale.

Nello studio dei determinanti dello strain atriale, l'unica variabile significativamente correlata sia a PALS e PACS nell'analisi multivariata risulta

essere l'età. Una classe NYHA pre-operatoria avanzata (III-IV) tende ad essere correlata a valori PALS minori (con  $p = 0,05$ ): una condizione di malattia più avanzata di associa quindi a maggior compromissione della contrattilità atriale.

Il PALS correla all'analisi uni-variata con indici di funzione sistolica ventricolare sinistra (l'FE e il GLS), oltre che con il rapporto E/A; ciò si spiega considerando che questo parametro esprime la deformazione atriale proprio durante la sistole ventricolare: un diminuito accorciamento longitudinale del ventricolo sinistro in sistole si accompagna a minor dislocazione dell'anulus mitralico e minore deformazione atriale. Il PACS non appare invece correlato a FE e GLS, e mostra invece rispetto al PALS una correlazione più significativa con il rapporto E/A, che si mantiene anche all'analisi multi-variata. Questo perché il parametro viene misurato al termine della diastole ventricolare, in corrispondenza dell'inizio dell'onda p all'ECG quindi appena prima della contrazione atriale, ed è in relazione maggiormente con gli indici di riempimento ventricolare sinistro. Notiamo come la regressione abbia segno negativo: una spiegazione possibile deriva dal fatto che molti dei pazienti esaminati presentavano disfunzione diastolica avanzata, con rapporto E/A vicino a 1, o nettamente superiore, come da flusso pseudo-normalizzato o restrittivo.

Per quanto riguarda il volume atriale sinistro, tende ad essere correlato negativamente, ma non in modo significativo, con il PALS, mentre mostra una correlazione significativa con il PACS (sia all'analisi uni-variata che multi-variata). L'insufficienza mitralica correla invece unicamente con il PALS all'analisi uni-variata, ma la relazione non si conferma alla multivariata.

Questi parametri quindi, pur associandosi in una certa misura ad alterazioni dello strain atriale, non ne sono in definitiva determinanti significativi.

Le analisi di regressione logistica multivariata per predittori significativi di FA, costruite considerando gli indici che sono risultati in correlazione a PALS e PACS alle analisi uni-variate, confermano l'associazione indipendente dello strain atriale sinistro con POAF.

L'accuratezza dello strain atriale nel predire insorgenza di fibrillazione atriale è confermata dalle curve ROC, con area sotto la curva più rappresentata per l'indice PALS (0,87). Una alterazione della contrattilità atriale, espressa attraverso gli indici PALS e PACS, individua quindi efficacemente un substrato atriale suscettibile all'insorgenza di POAF, non identificato da altri parametri ecocardiografici e clinici. Si può trovare una spiegazione a questo in recenti studi, che hanno evidenziato una relazione tra alterazione dello strain atriale sinistro ed alterazioni isto-patologiche del tessuto atriale comprendenti necrosi miocitaria, rimodellamento tissutale e fibrosi.

Nel già citato studio di Cameli et al.[199] condotto su pazienti con insufficienza mitralica severa sottoposti a intervento chirurgico, l'esame istologico del tessuto atriale ha rilevato in tutti i pazienti vari gradi di alterazione tissutale con assottigliamento della parete e fibrosi, la cui estensione era in correlazione con l'alterazione dello strain atriale quantificato con l'indice PALS. La fibrosi atriale tendeva ad essere più rappresentata negli stadi avanzati della malattia, associandosi ad una classe NYHA più compromessa. La fibrosi atriale si è dimostrata fortemente associata a malattia cardiovascolare e aritmie sopraventricolari, in particolare fibrillazione atriale, come dimostrato in studi di risonanza magnetica con mezzo di contrasto. La presenza di stenosi aortica severa comporta il riflettersi di un aumentato carico pressorio dal ventricolo all'atrio sinistro<sup>13,29</sup>. Si induce uno stress parietale, e similmente a quanto può avvenire nella cardiopatia dilatativa, il tessuto miocardico risponde con una serie di processi mal-adattativi, tra cui necrosi ed apoptosi miocitaria, ed alterazioni nella composizione della matrice extracellulare con proliferazione di fibroblasti, deposizione di collagene e perdita di contrattilità. In tal modo, le proprietà elastiche del miocardio atriale vengono alterate portando a una riduzione della compliance atriale e quindi a una riduzione della funzione di reservoir e condotto atriale, quantificabili con lo strain.

In presenza di un substrato atriale vulnerabile, cambiamenti acuti nelle pressioni di riempimento atriale che si possono verificare durante e dopo l'intervento possono aumentare la dispersione del periodo refrattario atriale e abbassare la soglia aritmica, innescando fibrillazione atriale.

Le asserzioni a riguardo della possibile relazione tra alterazioni dello strain e alterazioni istologiche del tessuto atriale in pazienti con stenosi aortica severa costituiscono una ipotesi fisiopatologica derivante dagli studi citati; occorrerebbero ulteriori studi istologici per verificare la relazione tra indici di strain atriale e degenerazione tissutale con fibrosi specificamente in questa popolazione di pazienti.

### **Limiti dello studio**

Si tratta di uno studio condotto in un singolo centro; studi multi-centrici su campioni più numerosi potrebbero supportare l'uso dell'ecocardiografia speckle-tracking per impiego clinico in questi contesti. Abbiamo quantificato lo strain atriale dalla sola proiezione apicale 4-camere; questo consente di diminuire i tempi di acquisizione e elaborazione delle immagini, ma con una tecnica potenzialmente meno precisa, e rende i nostri dati meno confrontabili con studi che utilizzano un modello a 12 segmenti. Inoltre, la variabilità inter e intra osservatore di tali misure è ancora in via di determinazione nel nostro centro. Non abbiamo tenuto conto nel nostro studio di possibili differenze nel tempo di clampaggio aortico e della perdita ematica intra-operatoria tra i due gruppi, ne' abbiamo verificato se vi fossero differenze significative in termini di disturbi della ionemia (in particolare del potassio) e nell'utilizzo di inotropi nel peri-operatorio. Studi precedenti presenti hanno però dimostrato che questi fattori non sono in relazione significativa con POAF in una popolazione di pazienti con caratteristiche sovrapponibili alla nostra. Infine, l'assenza di episodi di FA nota in anamnesi non può escludere pregressi brevi episodi di aritmia asintomatici.

### **Prospettive future**

Studi precedenti hanno indagato la validità di strategie di profilassi farmacologica per la fibrillazione atriale post-operatoria, riportando in alcuni casi risultati favorevoli, prevalentemente con un pre-trattamento farmacologico per via orale.

Diversi studi hanno valutato l'effetto dei beta-bloccanti sull'incidenza di POAF, dimostrando generalmente beneficio dal trattamento[203]; il sotalolo appare ancora più efficace rispetto ai beta-bloccanti puri[204]. Un pre-trattamento orale con Amiodarone prima di chirurgia cardiaca complessa ha dimostrato essere relativamente sicuro, con una riduzione dell'incidenza di POAF dal 53% al 25%[205]. Secondo una meta-analisi di studi randomizzati comprendente circa 1700 pazienti pre-trattati con Amiodarone e 1700 controlli, si associa però a maggior incidenza di bradicardia e ipotensione, particolarmente se somministrato endovena[206]. Altri farmaci che hanno evidenziato un ruolo protettivo verso POAF sono i calcio antagonisti non-diidropiridinici (con rischio aumentato però di blocco atrio-ventricolare)[207], e il Magnesio[208]. Anche un pre-trattamento con statine, dato il loro ruolo anti-infiammatorio, si è dimostrato in alcuni studi efficace nel prevenire POAF in chirurgia cardiaca[209]. Infine, la somministrazione di idrocortisone per via e.v. si è dimostrata efficace in uno studio nel prevenire POAF dopo intervento di by-pass aorto-coronarico[210].

L'individuazione di soggetti a rischio di sviluppare POAF, specie se in condizioni cliniche compromesse, potrebbe ipoteticamente permettere una ottimizzazione mirata della terapia farmacologica pre-intervento, con l'eventuale introduzione di anti-aritmici, al fine di prevenire l'insorgenza dell'aritmia in soggetti a rischio.

Questo potrebbe essere di particolare importanza in pazienti di età avanzata o con disfunzione ventricolare sinistra, in cui la complicità aritmica è gravata da maggior morbilità e mortalità post-operatoria.

## **CONCLUSIONI**

La quantificazione della deformazione miocardica atriale tramite ecocardiografia speckle-tracking permette di identificare disfunzione atriale subclinica e risulta promettente nel predire suscettibilità a fibrillazione atriale post-operatoria (POAF) in pazienti candidati a sostituzione valvolare aortica per stenosi severa. Il nostro studio è il primo a dimostrare che una alterazione significativa dello strain atriale

longitudinale sia durante la fase di reservoir (PALS) che di condotto (PACS) si associano a aumentata incidenza di POAF in questa popolazione di pazienti, con cut-off rispettivamente  $\leq 23\%$  e  $\leq 10\%$  aventi la maggiore accuratezza nel predire l'aritmia. Ulteriori studi sono necessari per confermare il potenziale ruolo dell'analisi dello strain atriale in una migliore stratificazione del rischio di fibrillazione atriale dopo chirurgia cardiaca, e per dimostrare la relazione tra alterazioni dello strain e alterazioni isto-patologiche del tessuto atriale che predispongano all'aritmia in pazienti con stenosi aortica severa.

## 5.0 Bibliografia

1. Anderson, R.H., *Clinical anatomy of the aortic root*. Heart, 2000. **84**(6): p. 670-3.
2. Schoen, F.J., *Aortic valve structure-function correlations: role of elastic fibers no longer a stretch of the imagination*. J Heart Valve Dis, 1997. **6**(1): p. 1-6.
3. Edwards, J.E., *PATHOLOGY OF LEFT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT OBSTRUCTION*. Circulation, 1965. **31**: p. 586-99.
4. Probst, V., et al., *Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France*. Circulation, 2006. **113**(6): p. 856-60.
5. Arsenault, B.J., et al., *Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort*. Circ Cardiovasc Genet, 2014. **7**(3): p. 304-10.
6. Kamstrup, P.R., A. Tybjaerg-Hansen, and B.G. Nordestgaard, *Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(5): p. 470-7.
7. Owens, D.S., et al., *Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Am J Cardiol, 2010. **105**(5): p. 701-8.
8. Katz, R., et al., *Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Circulation, 2006. **113**(17): p. 2113-9.
9. Smith, J.G., et al., *Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis*. JAMA, 2014. **312**(17): p. 1764-71.
10. Kurtz, C.E. and C.M. Otto, *Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience*. Medicine (Baltimore), 2010. **89**(6): p. 349-79.
11. Chambers, J., *Aortic stenosis*. BMJ, 2005. **330**(7495): p. 801-2.
12. Mohler, E.R., 3rd, et al., *Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves*. J Heart Valve Dis, 1999. **8**(3): p. 254-60.
13. Lindroos, M., et al., *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(5): p. 1220-5.
14. Otto, C.M., et al., *Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly*. N Engl J Med, 1999. **341**(3): p. 142-7.
15. Otto, C.M., et al., *Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies*. Circulation, 1994. **90**(2): p. 844-53.
16. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. Lancet, 2009. **373**(9667): p. 956-66.

17. Mohler, E.R., 3rd, et al., *Bone formation and inflammation in cardiac valves*. *Circulation*, 2001. **103**(11): p. 1522-8.
18. Rosenhek, R., et al., *Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(9): p. 611-7.
19. Otto, C.M., *Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(13): p. 1395-8.
20. Mathieu, P. and M.C. Boulanger, *Basic mechanisms of calcific aortic valve disease*. *Can J Cardiol*, 2014. **30**(9): p. 982-93.
21. Pachulski, R.T. and K.L. Chan, *Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography*. *Br Heart J*, 1993. **69**(3): p. 237-40.
22. Chandran, K.B. and S.C. Vigmostad, *Patient-specific bicuspid valve dynamics: overview of methods and challenges*. *J Biomech*, 2013. **46**(2): p. 208-16.
23. Nistri, S., C. Basso, and G. Thiene, *[Bicuspid aortic valve]*. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2012. **13**(1): p. 25-37.
24. Christie, G.W. and B.G. Barratt-Boyes, *On stress reduction in bioprosthetic heart valve leaflets by the use of a flexible stent*. *J Card Surg*, 1991. **6**(4): p. 476-81.
25. Dweck, M.R., N.A. Boon, and D.E. Newby, *Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(19): p. 1854-63.
26. O'Brien, K.D., et al., *Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. **16**(4): p. 523-32.
27. Olsson, M., J. Thyberg, and J. Nilsson, *Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. **19**(5): p. 1218-22.
28. Wallby, L., et al., *T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves*. *Heart*, 2002. **88**(4): p. 348-51.
29. Rajamannan, N.M., et al., *Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype*. *Circulation*, 2003. **107**(17): p. 2181-4.
30. Galante, A., et al., *C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **38**(4): p. 1078-82.
31. Akahori, H., et al., *Intraleaflet haemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(7): p. 888-96.
32. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(3): p. 630-4.
33. Pohle, K., et al., *Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors*. *Circulation*, 2001. **104**(16): p. 1927-32.

34. Aronow, W.S., et al., *Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons*. Am J Cardiol, 2001. **88**(6): p. 693-5.
35. Taylor, H.A., Jr., et al., *Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans*. Am J Cardiol, 2005. **95**(3): p. 401-4.
36. Rajamannan, N.M. and C.M. Otto, *Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis*. Circulation, 2004. **110**(10): p. 1180-2.
37. Moura, L.M., et al., *Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(5): p. 554-61.
38. Rossebo, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1343-56.
39. Chan, K.L., et al., *Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial*. Circulation, 2010. **121**(2): p. 306-14.
40. Mathieu, P., et al., *Calcification of human valve interstitial cells is dependent on alkaline phosphatase activity*. J Heart Valve Dis, 2005. **14**(3): p. 353-7.
41. Kaden, J.J., et al., *Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification*. J Mol Cell Cardiol, 2004. **36**(1): p. 57-66.
42. Kaden, J.J., et al., *Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in calcific aortic stenosis*. J Heart Valve Dis, 2004. **13**(4): p. 560-6.
43. Shao, J.S., et al., *Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals*. J Clin Invest, 2005. **115**(5): p. 1210-20.
44. Koos, R., et al., *Aortic valve calcification as a marker for aortic stenosis severity: assessment on 16-MDCT*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(6): p. 1813-8.
45. Demer, L.L., *A skeleton in the atherosclerosis closet*. Circulation, 1995. **92**(8): p. 2029-32.
46. Innasimuthu, A.L. and W.E. Katz, *Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis*. Echocardiography, 2011. **28**(1): p. 1-7.
47. Sasayama, S., et al., *Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload*. Circ Res, 1976. **38**(3): p. 172-8.
48. Grossman, W., D. Jones, and L.P. McLaurin, *Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle*. J Clin Invest, 1975. **56**(1): p. 56-64.
49. Gaasch, W.H. and M.R. Zile, *Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(17): p. 1733-40.
50. Reichek, N. and R.B. Devereux, *Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings*. Circulation, 1981. **63**(6): p. 1391-8.
51. Hill, J.A. and E.N. Olson, *Cardiac plasticity*. N Engl J Med, 2008. **358**(13): p. 1370-80.

52. Weidemann, F., et al., *Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis*. *Circulation*, 2009. **120**(7): p. 577-84.
53. Dweck, M.R., et al., *Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**(12): p. 1271-9.
54. Ganau, A., et al., *Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **19**(7): p. 1550-8.
55. van Straten, A.H., et al., *Increased septum wall thickness in patients undergoing aortic valve replacement predicts worse late survival*. *Ann Thorac Surg*, 2012. **94**(1): p. 66-71.
56. Orsinelli, D.A., et al., *Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **22**(6): p. 1679-83.
57. Duncan, A.I., et al., *Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **85**(6): p. 2030-9.
58. Dweck, M.R., et al., *Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012. **14**: p. 50.
59. Capoulade, R., et al., *Insulin resistance and LVH progression in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER trial*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013. **6**(2): p. 165-74.
60. Page, A., et al., *Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin)*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(17): p. 1867-74.
61. Kostkiewicz, M., et al., *Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences*. *Int J Cardiol*, 1999. **71**(1): p. 57-61.
62. Legget, M.E., et al., *Gender differences in left ventricular function at rest and with exercise in asymptomatic aortic stenosis*. *Am Heart J*, 1996. **131**(1): p. 94-100.
63. Dumesnil, J.G. and P. Pibarot, *The obesity paradox in aortic stenosis: to be or not to be*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(18): p. 1691-3.
64. Petrov, G., et al., *Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women?* *Circulation*, 2010. **122**(11 Suppl): p. S23-8.
65. Lund, B.P., et al., *Effect of obesity on left ventricular mass and systolic function in patients with asymptomatic aortic stenosis (a Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] substudy)*. *Am J Cardiol*, 2010. **105**(10): p. 1456-60.
66. Cioffi, G., et al., *Inappropriately high left-ventricular mass in asymptomatic mild-moderate aortic stenosis*. *J Hypertens*, 2012. **30**(2): p. 421-8.
67. Cioffi, G., et al., *Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis*. *Heart*, 2011. **97**(4): p. 301-7.

68. Kupari, M., H. Turto, and J. Lommi, *Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure?* Eur Heart J, 2005. **26**(17): p. 1790-6.
69. Ross, J., Jr., *Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function.* Prog Cardiovasc Dis, 1976. **18**(4): p. 255-64.
70. Huber, D., et al., *Determinants of ejection performance in aortic stenosis.* Circulation, 1981. **64**(1): p. 126-34.
71. Neubauer, S., et al., *Cardiac high-energy phosphate metabolism in patients with aortic valve disease assessed by <sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopy.* J Investig Med, 1997. **45**(8): p. 453-62.
72. Crea, F., P.G. Camici, and C.N. Bairey Merz, *Coronary microvascular dysfunction: an update.* Eur Heart J, 2014. **35**(17): p. 1101-11.
73. Cecchi, F., et al., *Microvascular dysfunction, myocardial ischemia, and progression to heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy.* J Cardiovasc Transl Res, 2009. **2**(4): p. 452-61.
74. Yarbrough, W.M., et al., *Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: mechanisms and future prognostic implications.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(3): p. 656-64.
75. Hein, S., et al., *Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms.* Circulation, 2003. **107**(7): p. 984-91.
76. Osnabrugge, R.L., et al., *Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(11): p. 1002-12.
77. Elmariah, S. and E.R. Mohler, 3rd, *The Pathogenesis and treatment of the valvulopathy of aortic stenosis: Beyond the SEAS.* Curr Cardiol Rep, 2010. **12**(2): p. 125-32.
78. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study.* Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
79. Eveborn, G.W., et al., *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study.* Heart, 2013. **99**(6): p. 396-400.
80. Rashedi, N. and C.M. Otto, *Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts.* J Cardiovasc Ultrasound, 2015. **23**(2): p. 59-69.
81. Cosmi, J.E., et al., *The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening.* Arch Intern Med, 2002. **162**(20): p. 2345-7.
82. Faggiano, P., et al., *Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults.* Am J Cardiol, 1992. **70**(2): p. 229-33.
83. Peter, M., et al., *Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease.* Chest, 1993. **103**(6): p. 1715-9.
84. Otto, C.M., et al., *Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome.* Circulation, 1997. **95**(9): p. 2262-70.
85. Lindman, B.R., *BNP during exercise: a novel use for a familiar biomarker in aortic stenosis.* Heart, 2014. **100**(20): p. 1567-8.

86. Capoulade, R., et al., *Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide levels after exercise in patients with severe asymptomatic aortic stenosis*. Heart, 2014. **100**(20): p. 1606-12.
87. Kume, T., et al., *Rapid progression of mild to moderate aortic stenosis in patients older than 80 years*. J Am Soc Echocardiogr, 2007. **20**(11): p. 1243-6.
88. Ersboll, M., et al., *Predictors and progression of aortic stenosis in patients with preserved left ventricular ejection fraction*. Am J Cardiol, 2015. **115**(1): p. 86-92.
89. Yilmaz, M.B., et al., *Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression*. Am Heart J, 2004. **147**(5): p. 915-8.
90. Nishimura, S., et al., *Predictors of Rapid Progression and Clinical Outcome of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis*. Circ J, 2016. **80**(8): p. 1863-9.
91. Kamalesh, M., et al., *Does diabetes accelerate progression of calcific aortic stenosis?* Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(6): p. 723-5.
92. Kearney, L.G., et al., *Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up*. Int J Cardiol, 2013. **167**(4): p. 1226-31.
93. Perkovic, V., et al., *Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients*. Nephron Clin Pract, 2003. **94**(2): p. c40-5.
94. Steadman, C.D., et al., *Natriuretic peptides in common valvular heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(19): p. 2034-48.
95. Holme, I., et al., *A risk score for predicting mortality in patients with asymptomatic mild to moderate aortic stenosis*. Heart, 2012. **98**(5): p. 377-83.
96. Ben-Dor, I., et al., *Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation*. Circulation, 2010. **122**(11 Suppl): p. S37-42.
97. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
98. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis*. Circulation, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
99. Adams, D.H., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis*. N Engl J Med, 2014. **370**(19): p. 1790-8.
100. Park, S.J., et al., *Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(2): p. 137-46.
101. Pellikka, P.A., et al., *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up*. Circulation, 2005. **111**(24): p. 3290-5.
102. Pai, R.G., et al., *Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(6): p. 2116-22.
103. Vahanian, A., et al., *[Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]*. G Ital Cardiol (Rome), 2013. **14**(3): p. 167-214.

104. Kitai, T., et al., *Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis*. Heart, 2011. **97**(24): p. 2029-32.
105. Clavel, M.A., et al., *Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(12): p. 1202-13.
106. Taniguchi, T., et al., *Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(25): p. 2827-38.
107. Kang, D.H., et al., *Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis*. Circulation, 2010. **121**(13): p. 1502-9.
108. Genereux, P., et al., *Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(19): p. 2263-88.
109. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. 2438-88.
110. Brogan, W.C., 3rd, et al., *Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(7): p. 1657-60.
111. Carabello, B.A., et al., *Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure*. Circulation, 1980. **62**(1): p. 42-8.
112. Awtry, E. and R. Davidoff, *Low-flow/low-gradient aortic stenosis*. Circulation, 2011. **124**(23): p. e739-41.
113. Hachicha, Z., et al., *Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival*. Circulation, 2007. **115**(22): p. 2856-64.
114. Herrmann, S., et al., *Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(4): p. 402-12.
115. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(1): p. 1-25.
116. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(2): p. 165-93.
117. Beach, J.M., et al., *Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **147**(1): p. 362-369 e8.
118. Villari, B., et al., *Normalization of left ventricular nonuniformity late after valve replacement for aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1996. **78**(1): p. 66-71.
119. Villari, B., et al., *Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(5): p. 1477-84.

120. Jander, N., et al., *Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction*. *Circulation*, 2011. **123**(8): p. 887-95.
121. Brutsaert, D.L., S.U. Sys, and T.C. Gillebert, *Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **22**(1): p. 318-25.
122. Lund, O., et al., *Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms*. *Eur Heart J*, 1997. **18**(12): p. 1977-87.
123. Leite-Moreira, A.F., *Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure*. *Heart*, 2006. **92**(5): p. 712-8.
124. Rakowski, H. and S. Carasso, *Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: the ongoing search for the holy grail*. *Circulation*, 2007. **116**(23): p. 2662-5.
125. Licker, M., et al., *Preoperative diastolic function predicts the onset of left ventricular dysfunction following aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis*. *Crit Care*, 2010. **14**(3): p. R101.
126. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(20): p. 2493-537.
127. Galie, N., et al., *2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016. **69**(2): p. 177.
128. Ben-Dor, I., et al., *Clinical profile, prognostic implication, and response to treatment of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 2011. **107**(7): p. 1046-51.
129. Mutlak, D., et al., *Frequency, determinants and outcome of pulmonary hypertension in patients with aortic valve stenosis*. *Am J Med Sci*, 2012. **343**(5): p. 397-401.
130. Zlotnick, D.M., et al., *Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement*. *Am J Cardiol*, 2013. **112**(10): p. 1635-40.
131. Faggiano, P., et al., *Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 2000. **85**(2): p. 204-8.
132. Pai, R.G., et al., *Aortic valve replacement improves survival in severe aortic stenosis associated with severe pulmonary hypertension*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **84**(1): p. 80-5.
133. Malouf, J.F., et al., *Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(4): p. 789-95.
134. Melby, S.J., et al., *Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011. **141**(6): p. 1424-30.
135. Giannini, C., et al., *Early and late improvement of global and regional left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation in patients*

- with severe aortic stenosis: an echocardiographic study.* Am J Cardiovasc Dis, 2011. **1**(3): p. 264-73.
136. Chukwuemeka, A., et al., *Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results.* J Heart Valve Dis, 2006. **15**(2): p. 191-6; discussion 196.
  137. Foroutan, F., et al., *Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies.* BMJ, 2016. **354**: p. i5065.
  138. Rader, F., et al., *Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications.* Am J Med, 2015. **128**(4): p. 344-52.
  139. Rassi, A.N., P. Pibarot, and S. Elmariah, *Left ventricular remodelling in aortic stenosis.* Can J Cardiol, 2014. **30**(9): p. 1004-11.
  140. Lund, O., et al., *Regression of left ventricular hypertrophy during 10 years after valve replacement for aortic stenosis is related to the preoperative risk profile.* Eur Heart J, 2003. **24**(15): p. 1437-46.
  141. Tasca, G., et al., *Impact of the improvement of valve area achieved with aortic valve replacement on the regression of left ventricular hypertrophy in patients with pure aortic stenosis.* Ann Thorac Surg, 2005. **79**(4): p. 1291-6; discussion 1296.
  142. Blais, C., et al., *Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement.* Circulation, 2003. **108**(8): p. 983-8.
  143. Rao, V., et al., *Prosthesis-patient mismatch affects survival after aortic valve replacement.* Circulation, 2000. **102**(19 Suppl 3): p. III5-9.
  144. Ruel, M., et al., *Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with aortic prosthetic valves.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **127**(1): p. 149-59.
  145. Gaudino, M., et al., *Survival after aortic valve replacement for aortic stenosis: does left ventricular mass regression have a clinical correlate?* Eur Heart J, 2005. **26**(1): p. 51-7.
  146. Hanayama, N., et al., *Determinants of incomplete left ventricular mass regression following aortic valve replacement for aortic stenosis.* J Card Surg, 2005. **20**(4): p. 307-13.
  147. Pibarot, P. and J.G. Dumesnil, *Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1131-41.
  148. Pibarot, P., et al., *Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation.* Ann Thorac Surg, 2001. **71**(5 Suppl): p. S265-8.
  149. Tasca, G., et al., *Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement.* Ann Thorac Surg, 2005. **79**(2): p. 505-10.
  150. Kuhl, H.P., et al., *Regression of left ventricular mass one year after aortic valve replacement for pure severe aortic stenosis.* Am J Cardiol, 2002. **89**(4): p. 408-13.
  151. Sharma, U.C., et al., *Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis.* Ann Thorac Surg, 2004. **78**(1): p. 90-5.

152. Lund, O., et al., *Myocardial structure as a determinant of pre- and postoperative ventricular function and long-term prognosis after valve replacement for aortic stenosis*. Eur Heart J, 1998. **19**(7): p. 1099-108.
153. Villari, B., et al., *Regression of coronary artery dimensions after successful aortic valve replacement*. Circulation, 1992. **85**(3): p. 972-8.
154. Rajappan, K., et al., *Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis*. Circulation, 2003. **107**(25): p. 3170-5.
155. Hess, O.M., et al., *Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement*. Circulation, 1984. **69**(5): p. 855-65.
156. Ikonomidis, I., et al., *Four year follow up of aortic valve replacement for isolated aortic stenosis: a link between reduction in pressure overload, regression of left ventricular hypertrophy, and diastolic function*. Heart, 2001. **86**(3): p. 309-16.
157. Gjerthsson, P., K. Caidahl, and O. Bech-Hanssen, *Left ventricular diastolic dysfunction late after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2005. **96**(5): p. 722-7.
158. Beyerbacht, H.P., et al., *Aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis improves myocardial metabolism and diastolic function*. Radiology, 2001. **219**(3): p. 637-43.
159. Seo, J.S., et al., *Evaluation of left ventricular diastolic function after valve replacement in aortic stenosis using exercise Doppler echocardiography*. Circ J, 2012. **76**(12): p. 2792-8.
160. Guarracino, F., et al., *Effect of aortic valve surgery on left ventricular diastole assessed by echocardiography and neuroendocrine response: percutaneous versus surgical approach*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010. **24**(1): p. 25-9.
161. Bech-Hanssen, O., et al., *Influence of aortic valve replacement, prosthesis type, and size on functional outcome and ventricular mass in patients with aortic stenosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **118**(1): p. 57-65.
162. Ota, T., et al., *Reduction of left ventricular hypertrophy with St. Jude Medical 19 mm valve prosthesis*. Angiology, 1995. **46**(11): p. 981-7.
163. Gonzalez-Juanatey, J.R., et al., *Influence of the size of aortic valve prostheses on hemodynamics and change in left ventricular mass: implications for the surgical management of aortic stenosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **112**(2): p. 273-80.
164. Gavina, C., et al., *Relevance of residual left ventricular hypertrophy after surgery for isolated aortic stenosis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2016. **49**(3): p. 952-9.
165. Krayenbuehl, H.P., et al., *Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement*. Circulation, 1989. **79**(4): p. 744-55.
166. Nakamura, T., et al., *The impact of age on the postoperative response of the diastolic function and left ventricular mass regression after surgical or transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis*. Surg Today, 2016.

167. Okamura, H., et al., *Clinical outcomes and hemodynamics of the 19-mm Perimount Magna bioprosthesis in an aortic position: comparison with the 19-mm Medtronic Mosaic Ultra Valve*. *Circ J*, 2012. **76**(1): p. 102-8.
168. Dunning, J., et al., *Stentless vs. stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(19): p. 2369-74.
169. Villa, E., et al., *Factors affecting left ventricular remodeling after valve replacement for aortic stenosis. An overview*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2006. **4**: p. 25.
170. Giannini, C., et al., *Left ventricular reverse remodeling in percutaneous and surgical aortic bioprostheses: an echocardiographic study*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011. **24**(1): p. 28-36.
171. Perez de Arenaza, D., et al., *Randomized comparison of stentless versus stented valves for aortic stenosis: effects on left ventricular mass*. *Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2696-702.
172. Hahn, R.T., et al., *Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves)*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(25): p. 2514-21.
173. Villari, B., et al., *Effect of aortic valve stenosis (pressure overload) and regurgitation (volume overload) on left ventricular systolic and diastolic function*. *Am J Cardiol*, 1992. **69**(9): p. 927-34.
174. Clavel, M.A., et al., *Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction*. *Circulation*, 2010. **122**(19): p. 1928-36.
175. Roscitano, A., et al., *Indexed effective orifice area after mechanical aortic valve replacement does not affect left ventricular mass regression in elderly*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. **29**(2): p. 139-43.
176. Lund, O., et al., *Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. **44**(6): p. 289-95.
177. Gjetsson, P., et al., *Preoperative moderate to severe diastolic dysfunction: a novel Doppler echocardiographic long-term prognostic factor in patients with severe aortic stenosis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. **129**(4): p. 890-6.
178. Thomas, J.D. and A.E. Weyman, *Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology*. *Circulation*, 1991. **84**(3): p. 977-90.
179. Cohen, G.I., et al., *A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. **27**(7): p. 1753-60.
180. Bruch, C., et al., *Tissue Doppler imaging in patients with moderate to severe aortic valve stenosis: clinical usefulness and diagnostic accuracy*. *Am Heart J*, 2004. **148**(4): p. 696-702.

181. Casaclang-Verzosa, G., et al., *E/Ea is the major determinant of pulmonary artery pressure in moderate to severe aortic stenosis*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(7): p. 824-7.
182. Chang, S.A., et al., *Noninvasive estimate of left ventricular filling pressure correlated with early and midterm postoperative cardiovascular events after isolated aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **140**(6): p. 1361-6.
183. Biner, S., et al., *Prognostic value of E/E' ratio in patients with unoperated severe aortic stenosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(9): p. 899-907.
184. Appleton, C.P., et al., *Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(7): p. 1972-82.
185. Pape, L.A., et al., *Relation of left atrial size to pulmonary capillary wedge pressure in severe mitral regurgitation*. Cardiology, 1991. **78**(4): p. 297-303.
186. Mannacio, V., et al., *B-type natriuretic peptide as a biochemical marker of left ventricular diastolic function: assessment in asymptomatic patients 1 year after valve replacement for aortic stenosis*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013. **17**(2): p. 371-7.
187. Lamb, H.J., et al., *Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(12): p. 2182-8.
188. Kim, S.J., et al., *A critical review of hemodynamic changes and left ventricular remodeling after surgical aortic valve replacement and percutaneous aortic valve replacement*. Am Heart J, 2014. **168**(2): p. 150-9 e1-7.
189. Howell, N.J., et al., *Patient-prosthesis mismatch does not affect survival following aortic valve replacement*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **30**(1): p. 10-4.
190. Flameng, W., et al., *Prosthesis-patient mismatch is not clinically relevant in aortic valve replacement using the Carpentier-Edwards Perimount valve*. Ann Thorac Surg, 2006. **82**(2): p. 530-6.
191. Gillinov, A.M., et al., *Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery*. N Engl J Med, 2016. **374**(20): p. 1911-21.
192. Echahidi, N., et al., *Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(8): p. 793-801.
193. Almassi, G.H., et al., *Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event?* Ann Surg, 1997. **226**(4): p. 501-11; discussion 511-3.
194. Jorgensen, T.H., et al., *New-onset atrial fibrillation after surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation: a concise review*. J Invasive Cardiol, 2015. **27**(1): p. 41-7.

195. Saxena, A., et al., *Postoperative atrial fibrillation after isolated aortic valve replacement: a cause for concern?* Ann Thorac Surg, 2013. **95**(1): p. 133-40.
196. Mathew, J.P., et al., *A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery.* JAMA, 2004. **291**(14): p. 1720-9.
197. Allessie, M.A., et al., *Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation.* Circulation, 2001. **103**(5): p. 769-77.
198. Hagiwara, N., *Inflammation and atrial fibrillation.* Circ J, 2010. **74**(2): p. 246-7.
199. Cameli, M., et al., *Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes.* Am J Cardiol, 2012. **110**(2): p. 264-9.
200. Lisi, M., et al., *Severity of aortic stenosis predicts early post-operative normalization of left atrial size and function detected by myocardial strain.* Int J Cardiol, 2013. **167**(4): p. 1450-5.
201. Rossi, A., et al., *Usefulness of left atrial size in predicting postoperative symptomatic improvement in patients with aortic stenosis.* Am J Cardiol, 2000. **86**(5): p. 567-70, A9-10.
202. O'Connor, K., et al., *Impact of aortic valve stenosis on left atrial phasic function.* Am J Cardiol, 2010. **106**(8): p. 1157-62.
203. Ferguson, T.B., Jr., L.P. Coombs, and E.D. Peterson, *Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America.* JAMA, 2002. **287**(17): p. 2221-7.
204. Burgess, D.C., M.J. Kilborn, and A.C. Keech, *Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis.* Eur Heart J, 2006. **27**(23): p. 2846-57.
205. Daoud, E.G., et al., *Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery.* N Engl J Med, 1997. **337**(25): p. 1785-91.
206. Patel, A.A., et al., *Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis.* Am J Health Syst Pharm, 2006. **63**(9): p. 829-37.
207. Wijeyesundera, D.N., et al., *Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(9): p. 1496-505.
208. Miller, S., et al., *Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis.* Heart, 2005. **91**(5): p. 618-23.
209. Patti, G., et al., *Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study.* Circulation, 2006. **114**(14): p. 1455-61.
210. Halonen, J., et al., *Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial.* JAMA, 2007. **297**(14): p. 1562-7.

1. Villari, B., et al., *Normalization of left ventricular nonuniformity late after valve replacement for aortic stenosis*. Am J Cardiol, 1996. **78**(1): p. 66-71.