

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

**Scuola di Dottorato in Scienze Fisiopatologiche, Neuropsicobiologiche
e Assistenziali del Ciclo della Vita
XXVII Ciclo**



**VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DEL
VENTRICOLO DESTRO DOPO PLASTICA
DELLA VALVOLA MITRALE MEDIANTE
ECOGRAFIA BI- E TRIDIMENSIONALE**

Relatore: Chiar.mo Prof. Francesco ALAMANNI

Tesi di Dottorato di :
Dott.ssa Claudia Maria LOARDI
Matr. R09508

Anno Accademico 2013-2014

Indice

Abstract	1
Abstract (lingua inglese)	3
Introduzione	5
Anatomia della valvola mitrale	5
Classificazione funzionale dell'insufficienza mitralica	8
Epidemiologia, fisiopatologia e clinica dell'insufficienza mitralica da prolasso	9
Indicazioni chirurgiche	11
Tecniche chirurgiche di riparazione valvolare mitralica	12
Le tecniche mini-invasive	15
Il ruolo del ventricolo destro dopo la riparazione mitralica	16
Eco 2D e 3D	16
Scopo dello studio	18
Materiali e metodi	19
Popolazione e protocollo dello studio	19
Tecniche chirurgiche	21
Metodi ecocardiografici	23
Analisi statistica	24
Risultati	25
Considerazioni generali	25
Dati ecocardiografici bidimensionali	27
Dati ecocardiografici tridimensionali	28
Discussione	30
Conclusioni	34
Bibliografia	35

Abstract

Introduzione e scopo dello studio:

Lo scopo del presente studio è stato di investigare l'influenza della modalità di incisione pericardica (laterale rispetto ad anteriore) sulla funzione sistolica postoperatoria del ventricolo destro confrontando i parametri ecocardiografici dei pazienti sottoposti a plastica valvolare mitralica con tecnica mini-invasiva o ad intervento tradizionale in sternotomia.

Materiali e metodi:

34 pazienti (età media 53 ± 12 anni, 27 maschi) affetti da insufficienza mitralica severa secondaria a prolasso sono stati assegnati prospetticamente e casualmente ad intervento di riparazione valvolare tradizionale in sternotomia (Gruppo A, 17 pazienti) o con approccio mini-invasivo in toracotomia antero-laterale destra (Gruppo B, 17 pazienti).

La modalità di apertura pericardica è consistita in un'incisione anteriore a T invertita per il Gruppo A ed in un'apertura laterale per la tecnica mini-invasiva. Un esame ecocardiografico trans toracico bidimensionale è stato eseguito nel pre-operatorio e 6 mesi dopo chirurgia con lo scopo di valutare la funzione ventricolare destra per mezzo del TAPSE (escursione sistolica planare dell'anello tricuspidalico). Una contemporanea valutazione ecocardiografica tridimensionale è stata utilizzata per la misura dei volumi, della frazione di eiezione e dello stroke volume del ventricolo destro.

Risultati:

Tutti gli interventi si sono svolti senza complicazioni maggiori. La funzione contrattile preoperatoria del ventricolo destro era normale in tutti i pazienti. I valori basali dei volumi e della funzione destra nonché la durata del clampaggio aortico non differivano in maniera significativa nei due gruppi. Un andamento postoperatorio in diminuzione del TAPSE è stato evidenziato in entrambe le tecniche, ma i pazienti appartenenti al gruppo chirurgia mini-invasiva hanno subito una variazione

significativamente meno importante (22.2 ± 4.1 post versus 23.5 ± 3.4 pre, $p=0.06$) rispetto ai pazienti operati con metodica convenzionale (15.2 ± 3.1 post versus 25.8 ± 5.2 pre, $p < 0.0001$), $p < 0.0001$. L'ecocardiografia tridimensionale non ha ritrovato differenze significative tra i gruppi in termini di variazioni postoperatorie dei volumi tele-sistolico e tele-diastolico del ventricolo destro. Nei pazienti sottoposti a chirurgia mini-invasiva, lo stroke volume e la frazione di eiezione ventricolare destra hanno subito un lieve incremento a 6 mesi dall'intervento, mentre nel Gruppo A entrambi i parametri sono diminuiti leggermente; tuttavia, tale differenza non ha raggiunto una significatività né clinica né statistica.

Conclusioni:

La plastica valvolare mitralica mini-invasiva con apertura laterale del pericardio limita la diminuzione postoperatoria della funzione longitudinale ventricolare destra ma non esercita effetti significativi sulla modificazione della frazione di eiezione valutata all'ecografia tridimensionale.

Abstract (lingua inglese)

Background and aim of the study:

The aim of the present study was to investigate the importance of the modality of pericardial incision (lateral versus anterior) onto postoperative right ventricular systolic function by comparing echocardiographic parameters in patients undergoing minimally invasive or traditional mitral valve repair

Materials and methods:

34 patients (mean age 52 ± 12 years; 27 males) with severe mitral regurgitation due to mitral valve prolapse were prospectively and randomly assigned to traditional (sternotomy) operation (Group A, 17 pts) or minimally invasive surgery with right antero-lateral thoracotomy (Group B, 17 pts).

The pericardial approach consisted in an anterior reversed T incision for traditional surgery and in a lateral one for mini-invasive surgery. Two-dimensional transthoracic echocardiography was performed pre- and 6 months post surgery to evaluate right ventricular function by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE). Three-dimensional echocardiography was used for right ventricular volumes, ejection fraction and stroke volume evaluation

Results:

All patients underwent successful and uncomplicated surgery. Preoperative right ventricular function was normal in all patients. Groups failed to statistically differ in basal right ventricular volumes and function and cross-clamping time. A postoperative TAPSE fall was found in both groups, but mini-invasive patients experienced a statistically significant less marked variation (22.2 ± 4.1 post versus 23.5 ± 3.4 pre, $p=0.06$) versus traditional surgery (15.2 ± 3.1 post versus 25.8 ± 5.2 pre, $p<0.0001$), $p<0.0001$. 3D echocardiography retrieved no significant inter-group differences in postoperative changes of end-systolic and end-diastolic right ventricular volumes. In mini-invasive patients, right ventricular stroke volume and

ejection fraction slightly augmented after surgery while in Group A both values faintly decreased, but such difference was not statistically or clinically significant

Conclusions:

Mini-invasive mitral repair with lateral pericardial opening reduces postoperative right ventricular longitudinal function decrease but fails to have significant effect onto ejection fraction modifications evaluated at 3D echocardiography

Introduzione

Anatomia della valvola mitrale (1)

La valvola mitrale o bicuspidè perché formata da due lembi (anteriore e posteriore) costituisce la valvola atrioventricolare sinistra. Si tratta di un'unità funzionale costituita da due cuspidi, da un anulus, da corde tendinee e da due muscoli papillari ed in tal senso sarebbe più corretto parlare di apparato valvolare mitralico.

Il lembo posteriore appare diviso in tre piccole porzioni (o scallops, denominate P1, P2 e P3) da due incisure poco profonde. Le corrispondenti parti del lembo anteriore sono anch'esse identificate per simmetria come A1, A2 e A3, sebbene non presentino alcun cleft anatomico che funga da confine (Fig.1). Le commissure sono distinte in anterolaterale e posteromediale.

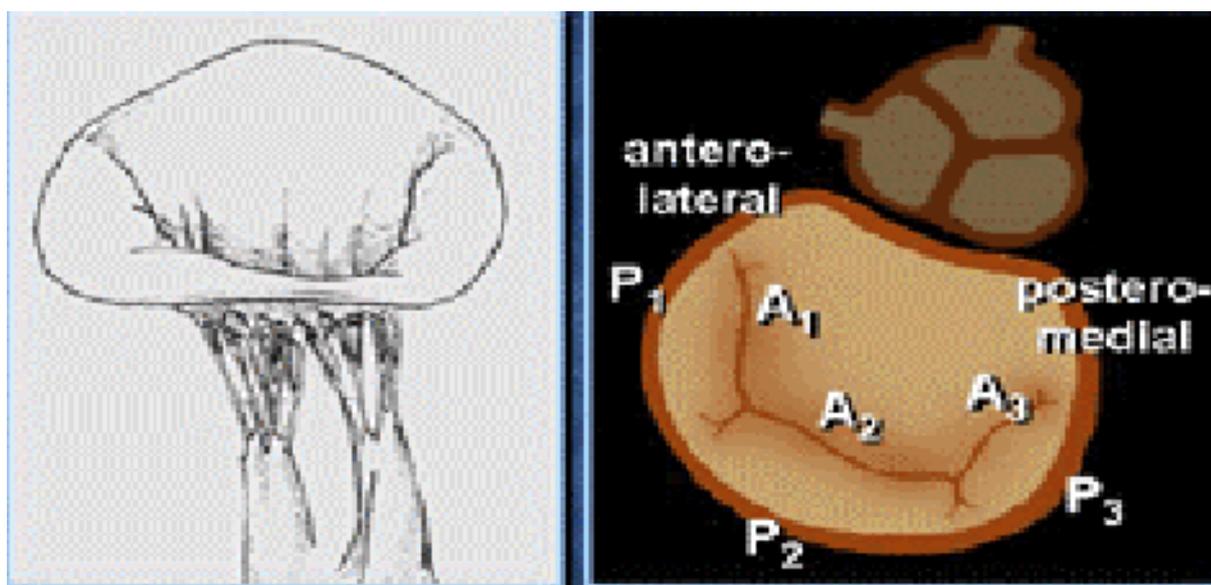


Figura 1. Scallops dei lembi mitralici

L'anulus è ellittico, ma la sua forma e le sue dimensioni, durante il ciclo cardiaco, si modificano continuamente, raggiungendo la taglia massima in corrispondenza della contrazione atriale e la minima a metà della sistole ventricolare, con una variazione di grandezza oscillante tra il 23 e il 40%. Costituenti essenziali dell'anulus sono i trigoni destro (corpo centrale del cuore, situato tra gli orifizi mitralico, aortico e

tricuspidalico) e sinistro (situato centralmente e a sinistra, tra le valvole mitrale ed aortica), elementi strutturalmente importanti dello scheletro fibroso del cuore, sede d'inserzione delle fibre muscolari della parete ventricolare sinistra (Fig.2).

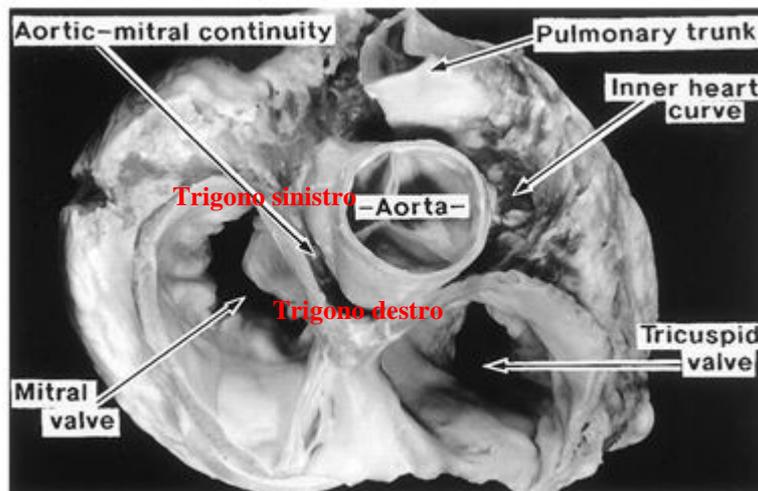


Figura 2. Trigoni

Le corde tendinee, che collegano i lembi valvolari ai muscoli papillari, sono definite di (classificazione di Tandler, 1913) (Fig.3):

- I ordine, quando originano dai muscoli papillari e si inseriscono sui margini liberi dei lembi (corde marginali); hanno la funzione di impedire, durante la sistole, il prollasso in atrio sinistro del margine libero dei lembi
- II ordine, quando originano dai muscoli papillari e si inseriscono sulla superficie ventricolare dei lembi a 6-8mm dal margine libero; tra di queste, ne sono state identificate due da ogni papillare, particolarmente spesse, chiamate corde principali (strut chordae), aventi la funzione di impedire che i lembi assumano un aspetto a cupola
- III ordine, quando originano dalla parete ventricolare e si inseriscono a livello della porzione basale dei lembi

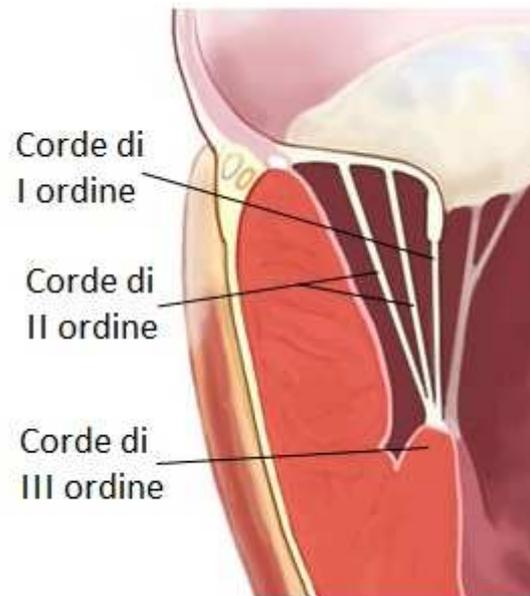


Figura 3. Classificazione delle corde tendinee

I muscoli papillari sono due: anterolaterale e posteromediale. Essi originano tra il terzo medio ed il terzo apicale della parete ventricolare sinistra, l'anteriore vicino al bordo laterale, il posteriore in prossimità del setto interventricolare. Spesso si biforcano e gli apici ulteriormente si dividono in piccole terminazioni, cui si attaccano le corde tendinee. Nel 70% dei casi il muscolo papillare anteriore presenta una singola estremità, mentre nel 60% dei casi il papillare posteriore ha estremità multiple (Fig.4).

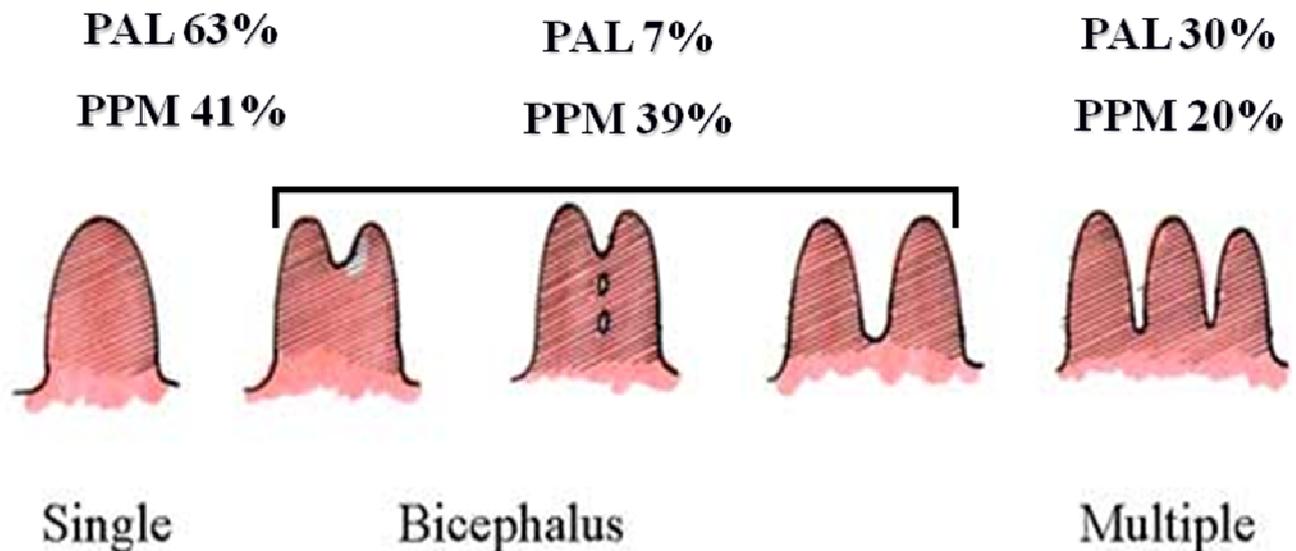


Figura 4. Varianti anatomiche dei muscoli papillari

Classificazione funzionale dell'insufficienza mitralica (2)

Alla fine degli anni '70, con lo sviluppo delle tecniche di riparazione valvolare, divenne chiaro che la classificazione "storica" della patologia mitralica in stenosi, rigurgito e malattia mista non era più sufficiente. Ciò condusse il chirurgo francese Carpentier allo sviluppo di una classificazione funzionale basata sull'analisi del movimento dei lembi da parte dell'ecocardiografista e dell'operatore, permettendo in tal modo l'utilizzo di un linguaggio comune (Fig.5).

La classificazione si compone di tre categorie:

- Tipo I: Disfunzione valvolare con normale movimento dei lembi. La valvola è incontinente a causa di una perforazione delle cuspidi (e.g. endocardite) o per un difetto di coaptazione secondario alla dilatazione anulare
- Tipo II: Disfunzione valvolare con movimento eccessivo dei lembi (prolasso). L'escursione di uno o di entrambi i lembi è aumentata ed il margine libero oltrepassa il piano dell'orifizio valvolare durante la chiusura della valvola. La

conseguenza emodinamica è il rigurgito. Le cause possono risiedere nella rottura o nell'allungamento di una o più corde o dei muscoli papillari

- Tipo III: Disfunzione valvolare con movimento ridotto dei lembi. L'escursione di uno o di entrambi i lembi è limitata o durante l'apertura della valvola (tipo IIIa) con conseguenti gradi variabili di insufficienza e/o stenosi o durante la fase di chiusura valvolare (tipo IIIb) conducendo ad un rigurgito mitralico

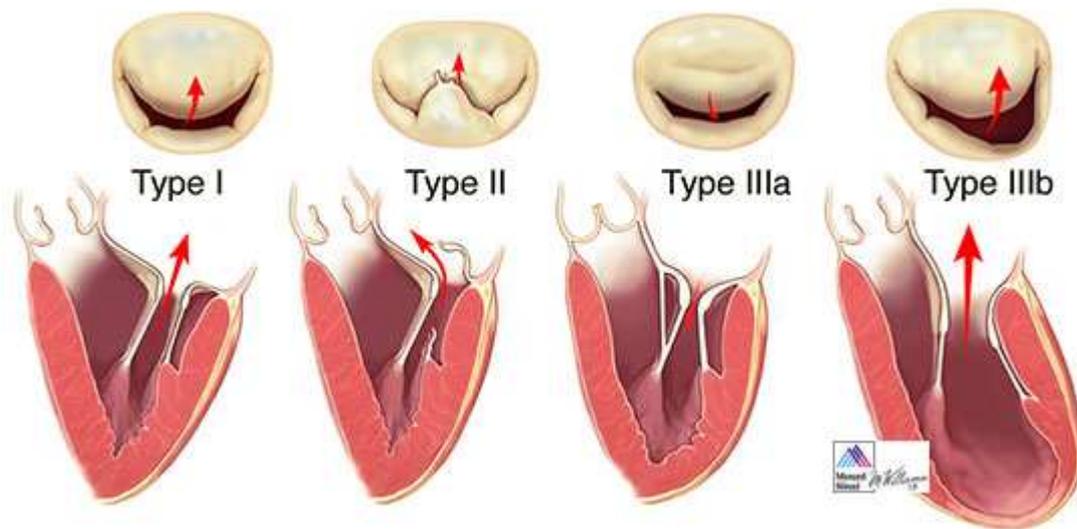


Figura 5. Classificazione funzionale di Carpentier

Epidemiologia, fisiopatologia e clinica dell'insufficienza mitralica da prolasso

Il prolasso organico degenerativo della valvola mitrale costituisce un disordine comune che affligge dal 2 al 3% della popolazione, prevalenza che corrisponde a circa 7.8 milioni di individui negli Stati Uniti d'America e a più di 176 milioni di persone nel mondo (3). Tale affezione può associarsi ad insufficienza mitralica significativa, endocardite batterica, scompenso cardiaco congestizio e morte improvvisa.

In caso di prolasso di una o più porzioni dei lembi valvolari condizionante un rigurgito mitralico, si verifica un difetto di coaptazione dei lembi (Fig.6) durante la sistole ventricolare (fase cardiaca di eiezione ventricolare in cui la valvola aortica si

apre e la valvola mitrale si chiude) che determina un anomalo e retrogrado passaggio di sangue dal ventricolo all'atrio sinistro (1). Rappresenta un esempio di patologia con un puro sovraccarico di volume del ventricolo sinistro. Per il gradiente pressorio, il passaggio di sangue dal ventricolo all'atrio inizia già nella sistole isometrica (prima dell'apertura della valvola aortica) e si continua nella sistole isotonica.

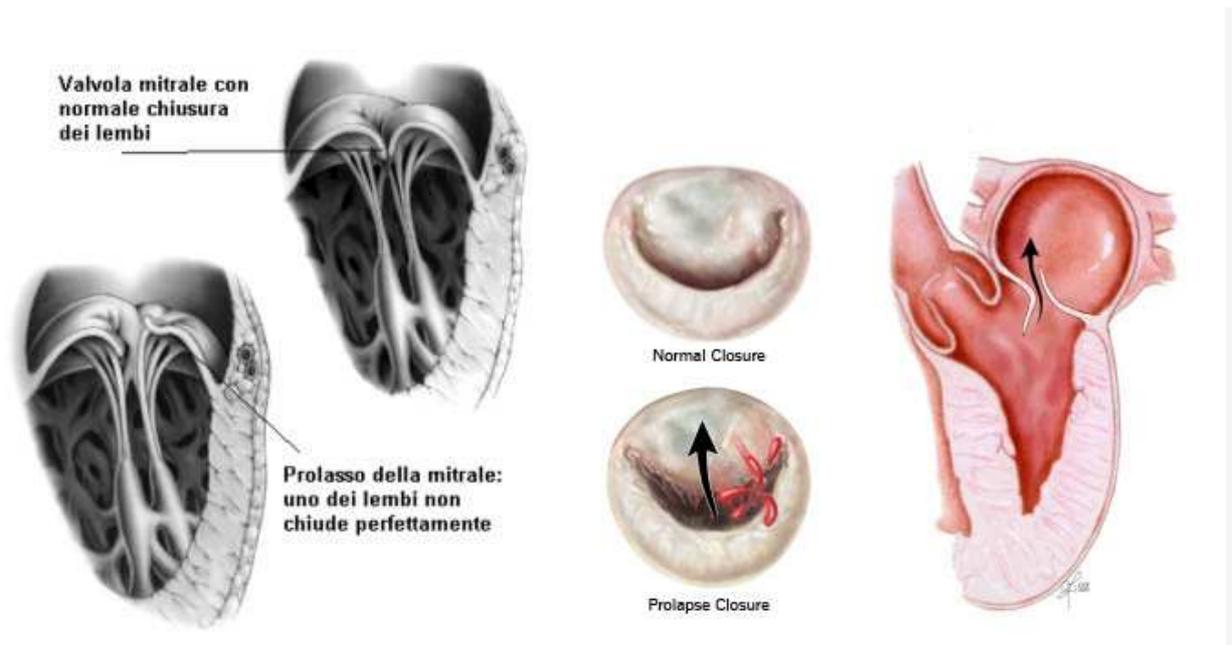


Figura 6. Insufficienza valvolare mitralica da prolasso

L'insufficienza mitralica da prolasso può presentarsi in una forma acuta, caratterizzata dall'esordio improvviso del rigurgito, come in caso di rottura di una o più corde tendinee e in una forma cronica, più frequente, in cui l'aumento graduale dell'entità del rigurgito permette la messa in opera di meccanismi di compenso che a volte ne rendono silente il decorso clinico pur in presenza di una disfunzione ventricolare sinistra. A causa della quota di rigurgito e dell'aumento della pressione, l'atrio sinistro dapprima aumenta la sua compliance cominciando a dilatarsi. Col tempo, si sviluppa ispessimento dei vasi polmonari ed ipertensione polmonare. La parete atriale tende ad assottigliarsi e le fibre muscolari sono progressivamente sostituite da tessuto fibroso. Viene perso il ritmo sinusale e compare la fibrillazione atriale, con conseguente riduzione della portata cardiaca. Durante la diastole,

dall'atrio sinistro al ventricolo passa una maggiore quantità di sangue (quantità normale più la quota di rigurgito). Il ventricolo sinistro va incontro a dilatazione, che, nelle prime fasi, secondo la legge di Frank-Starling, stimola una più efficiente contrazione, ma man mano che i volumi ventricolari raggiungono la parte piatta della curva, la dilatazione, l'ipertrofia inadeguata ed il rimodellamento ventricolare che ne conseguono non si traducono più in un aumento della gettata cardiaca ma in una situazione di insufficienza ventricolare.

In base a tali meccanismi fisiopatologici si spiegano i sintomi tipici dell'insufficienza mitralica cronica di grado severo, rappresentati da dispnea da sforzo o a riposo, affaticamento generale e palpitazioni (in caso di comparsa di aritmia sopraventricolare).

Indicazioni chirurgiche

Le recenti linee guida americane (4) pubblicate nel 2014 pongono in classe I e IIa (evidenze a favore di un intervento chirurgico di correzione della valvulopatia) le seguenti categorie di pazienti affetti da insufficienza mitralica cronica severa (secondaria o meno a prolasso):

- pazienti sintomatici
- pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione del ventricolo sinistro – LVEF compresa tra 30 e 60% e/o diametro telesistolico del ventricolo sinistro – LVEDD \geq 40mm)
- pazienti asintomatici con funzione ventricolare sinistra nella norma in cui è ragionevole predire un'ottima probabilità di successo di riparazione valvolare con una mortalità attesa inferiore all'1%
- pazienti asintomatici con funzione ventricolare sinistra nella norma in cui è ragionevole predire un'ottima probabilità di successo di riparazione valvolare e che presentano una fibrillazione atriale di nuova insorgenza o un'ipertensione polmonare a riposo (PAPs > 50mmHg)

Tecniche chirurgiche di riparazione valvolare mitralica

Gli interventi di riparazione valvolare mitralica hanno lo scopo di ristabilire una normale e durevole funzione di continenza valvolare (5). Tre condizioni di base sono necessarie per raggiungere questo obiettivo:

1. preservare o ripristinare il normale movimento di ogni scallo dei lembi
2. creare una larga superficie di coaptazione
3. rimodellare l'orifizio valvolare mitralico (2)

Le tecniche di ricostruzione sono molteplici e si devono adattare al tipo di lesione funzionale (secondo la classificazione di Carpentier) identificata all'analisi ecocardiografica preoperatoria e all'ispezione chirurgica intraoperatoria. In caso di insufficienza mitralica da prolasso del lembo anteriore, posteriore o di entrambi (tipo II della classificazione di Carpentier) sono state descritte varie possibili tecniche di riparazione valvolare, eventualmente associabili tra di loro (6-9):

1. Resezione triangolare di scallo prolassanti del lembo posteriore
2. Resezione quadrangolare di scallo prolassanti del lembo posteriore con ricostruzione della continuità del lembo mediante tecnica di sliding (Fig. 7) o di Grossi
3. Resezione quadrangolare di scallo prolassanti del lembo posteriore con plicatura dell'anello
4. Trasposizione cordale
5. Inserzione di corde artificiali in Goretex (Fig. 8)
6. Plicatura dei muscoli papillari (tecnica di Dreyfus)

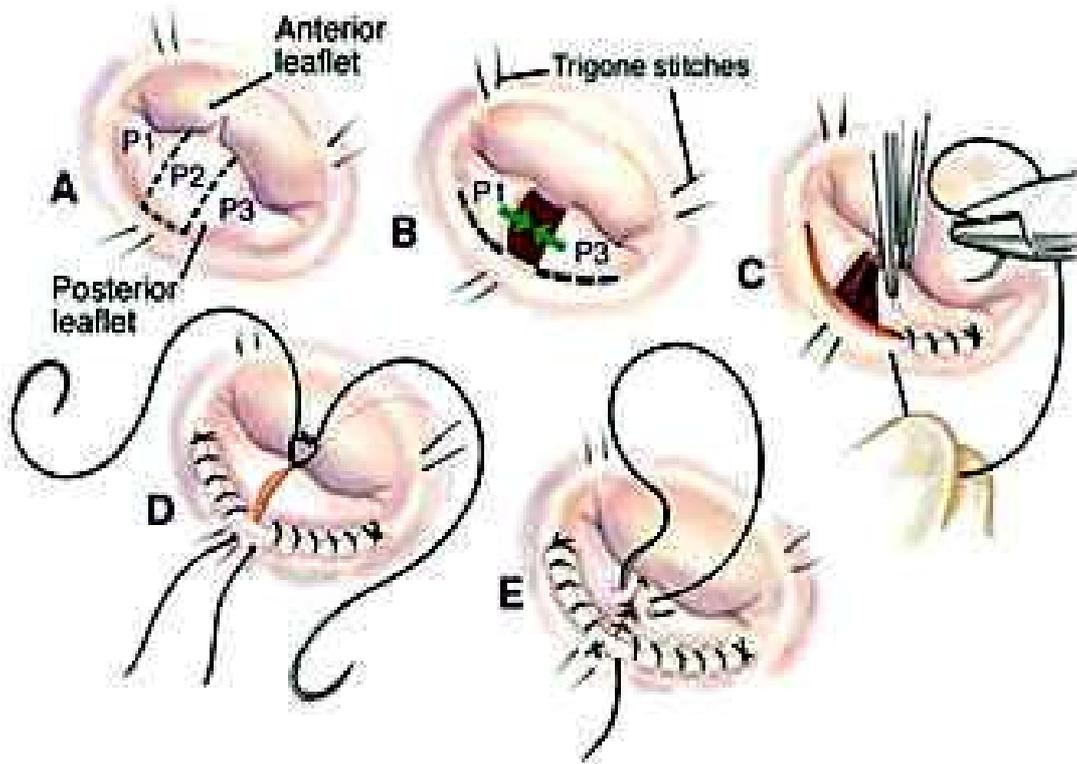


Figura 7. Resezione quadrangolare di P2 e sliding technique

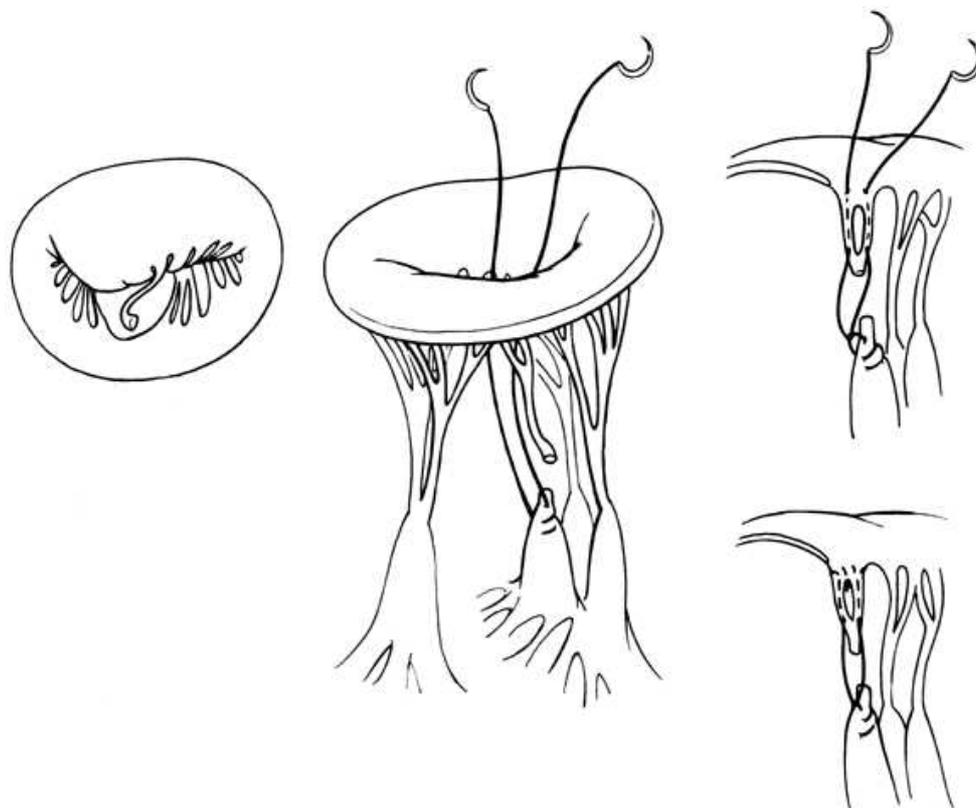


Figura 8. Inserzione di corde artificiali in Goretex

La plastica mitralica, indipendentemente dal gesto di riparazione messo in atto, comprende in ogni caso l'impianto di un anello protesico che tenti di risolvere il problema della dilatazione anulare e di stabilizzarlo nel tempo prevenendo una eventuale recidiva e migliorando a lungo termine la sopravvivenza (10,11). Attualmente sono disponibili sul mercato varie tipologie di anello, ciascuna con caratteristiche proprie e con potenziali vantaggi (11). Fondamentalmente, gli anelli utilizzati si possono dividere in tre gruppi: anelli completi semirigidi, anelli incompleti flessibili (band) ed anelli a conformazione mista con gradi di rigidità differente nelle varie porzioni. Tra questi i più utilizzati sono:

- 1) anello Cosgrove Edwards: band incompleta e flessibile a forma di C che dovrebbe permettere il naturale movimento sfinterico dell'anello mitralico durante il ciclo cardiaco lasciando libera la continuità mitro-aortica (Fig. 9);
- 2) Carpentier Edwards Physio Ring: anello completo reniforme con caratteristiche di semi-rigidità che "fissano" la valvola mitrale in una conformazione di tipo sistolico (Fig. 9);
- 3) Sorin Memo 3D: anello completo dotato di un grado progressivo di flessibilità passando dalla porzione anteriore alla posteriore;
- 4) Medtronic CG Future: anello completo con forma a sella, dotato di parte posteriore rigida e porzione intertrigonale anteriore flessibile.

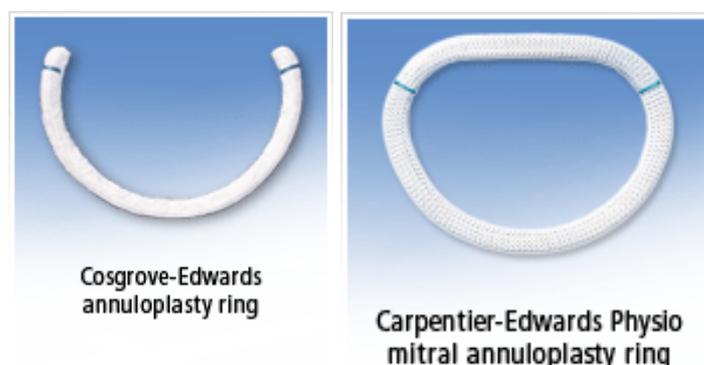


Figura 9. Anelli Cosgrove e Carpentier Edwards Physio

Al momento attuale non esistono evidenze cliniche sulla superiorità dell'uno rispetto all'altro e nemmeno sull'eventuale indicazione alla preferenza di un particolare anello in rapporto alla patologia di base del paziente (e.g. malattia di Barlow con ampio prolasso bilembo o “semplice” flail di P2); per tale motivo, la scelta dell'anello da impiantare non è legata a fattori clinici e risulta spesso secondaria alla personale preferenza del chirurgo. In pazienti affetti da prolasso valvolare mitralico, gli interventi di riparazione eseguiti utilizzando le tecniche descritte associate all'impianto di un anello protesico presentano eccellenti risultati a lungo termine con un tasso di mortalità simile a quello della popolazione generale ed una bassa incidenza di reinterventi (12).

Le tecniche mini-invasive

Più recentemente, è stata sviluppata una tecnica chirurgica mini-invasiva video-assistita di plastica della valvola mitrale (13) con un approccio cosmetico in minitoracotomia destra (Fig.10) che richiede l'installazione di una circolazione extra-corporea periferica (cannulazione dei vasi femorali e della vena giugulare). Le procedure di riparazione valvolare e di impianto dell'anello protesico sono sovrapponibili a quelle impiegate in caso di intervento tradizionale.

Sebbene in assenza di un follow up comparabile a quello degli interventi “classici”, le tecniche mini-invasive producono risultati sovrapponibili sia in termini di morbimortalità che di durabilità della riparazione valvolare (14-15).

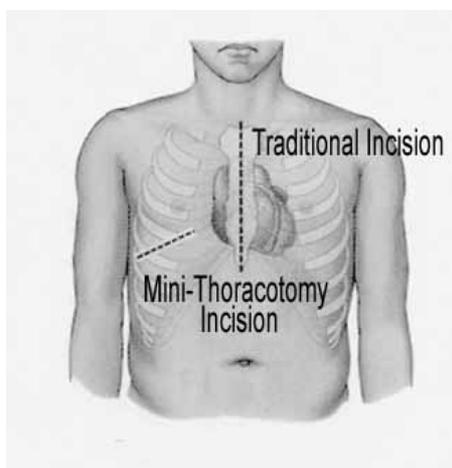


Figura 10. Tipi di approcci chirurgici per chirurgia mitralica

Il ruolo del ventricolo destro dopo la riparazione mitralica

Il ventricolo destro gioca un ruolo di fondamentale importanza come fattore determinante della capacità di esercizio e dunque della qualità di vita ed il suo significativo valore prognostico nella valutazione dell'outcome dopo intervento cardiocirurgico è stato più volte sottolineato in letteratura (16-17). E' infatti noto che la performance ventricolare destra stimata all'ecografia bidimensionale subisce un peggioramento nel periodo postoperatorio (18), sebbene alcune evidenze dimostrino che l'inizio della disfunzione destra inizi a svilupparsi durante (19) o subito dopo (20) la chirurgia. Il recupero di una contrattilità normale o almeno comparabile ai valori basali è spesso incompleto ed una disfunzione ecocardiografica può persistere fino a dodici mesi dopo l'intervento (21).

Il meccanismo patogenetico di tale evento è tuttora oggetto di discussione, in quanto diverse ipotesi sono state avanzate, che includono, tra i vari fattori, il tipo di soluzione cardioplegica (22), l'ipotermia miocardica peri-operatoria (23), l'utilizzo della circolazione extracorporea (24), le aderenze pericardiche (25) che si sviluppano in seguito all'accesso al mediastino ed il semplice fatto di incidere il pericardio per eseguire l'intervento (26).

Eco 2D e 3D

Nella pratica clinica, l'esame ecocardiografico 2D mediante approccio transtoracico é la metodica di imaging più diffusa per la valutazione della patologia mitralica di base, del risultato della riparazione valvolare e delle dimensioni e della funzionalità delle diverse camere cardiache, compreso il ventricolo destro.

Con l'avvento dell'ecocardiografia tridimensionale, dapprima con tecniche di ricostruzioni 3D off-line a partire da acquisizioni multiple di immagini 2D (sia con approccio transtoracico che transesofageo) ed in seguito tramite ecocardiografia 3D in tempo reale, è stato possibile superare alcuni limiti della metodica 2D nella definizione delle anomalie valvolari più complesse e nell'identificazione dei segmenti

(scallops) individuali (27-29). La ragione della maggiore difficoltà dello studio 2D dell'anatomia mitralica risiede nella naturale conformazione anatomica a sella dell'anello mitralico, variabile sia in termini di area che di forma (30). La superiorità dell'ecocardiografia tridimensionale rispetto alla 2D non si limita alla sola valutazione delle anomalie segmentarie dei lembi mitralici (31), ma si estende anche all'analisi quantitativa della funzionalità globale e regionale del ventricolo sinistro (32) e della forma e contrazione ventricolare destra (33), sia nella fase pre- che postoperatoria.

In particolare, per quanto concerne il fenomeno della disfunzione ventricolare destra in seguito ad intervento cardochirurgico, l'applicazione della metodica 3D non ha dimostrato un cambiamento postoperatorio significativo dei parametri funzionali tridimensionali relativi al ventricolo destro, malgrado fosse invece evidente un contemporaneo peggioramento degli indici bidimensionali (18).

Scopo dello studio

Lo scopo del presente studio è stato di valutare l'effetto della modalità di incisione pericardica (apertura laterale rispetto ad approccio anteriore) sulla funzione sistolica ventricolare destra postoperatoria confrontando i parametri ecocardiografici bi- e tridimensionali in pazienti sottoposti ad intervento di plastica valvolare mitralica con metodica tradizionale (sternotomia mediana completa) o mini-invasiva (mini-toracotomia antero-laterale destra).

Materiali e metodi

Popolazione e protocollo dello studio

Lo studio è prospettico e randomizzato.

La popolazione è consistita di 34 pazienti consecutivi (età media 53 ± 12 anni, 27 maschi/7 femmine) affetti da insufficienza mitralica severa con indicazione chirurgica secondaria a prolasso degenerativo del lembo anteriore o posteriore. Tutti i pazienti erano candidati a plastica mitralica e sono stati assegnati casualmente ad intervento tradizionale in sternotomia (Gruppo A, 17 pazienti) o a chirurgia mini-invasiva con corta toracotomia destra antero-laterale (Gruppo B, 17 pazienti). Le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche di tutti i pazienti sono mostrate nella Tabella 1.

I criteri di esclusione dal protocollo sono stati: intervento in urgenza/emergenza, meccanismo di insufficienza mitralica non secondario a prolasso, presenza di aritmia sopraventricolare (fibrillazione o flutter atriale), finestra acustica ecocardiografica apicale inadeguata, insufficienza tricuspidalica superiore al grado 1 (scala da 1 a 4), procedure associate, sostituzione valvolare mitralica, patologia polmonare maggiore che giustificasse una disfunzione ventricolare destra, ipertensione polmonare, pregresso intervento cardochirurgico ed una frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 40%. Una valutazione ecocardiografica transtoracica completa bi- e tridimensionale è stata realizzata prima dell'intervento e 6 mesi dopo la plastica valvolare.

Tabella 1: Dati clinici ed ecocardiografici basali dei 2 gruppi

	Gruppo A (n=17)	Gruppo B (n=17)	P value
Età	55±12	51±12	0.12
Maschi, % (n)	76% (13)	82% (14)	0.25
BSA (m ²)	1.90±0,22	1.85±0,18	0.31
Classe NYHA			
I	0	0	
II	9	10	0.5
III/IV	8	7	0.43
EuroSCORE 2*	0.98%	0.95%	0.42
LVEF	58.6±8.9	59.1±9.1	0.32
TAPSE (mm)	25.8±5.3	23.5±3.4	0.12
SPAP (mmHg)	30.5±2.9	30.9±2.7	0.4
RVEF (3D)	58.2±7.2	57.9±6.6	0.28
RVSV (3D)	58.4±14,2	64.9±12.,8	0.09
RVESV (3D)	43.6±17.9	47.7±13.3	0.25
RVEDV (3D)	102±28.6	112.6±21.7	0.08
Tipo PVM			
Prolasso del lembo posteriore	14	15	0.18
Prolasso del lembo anteriore	3	2	0.14

* EuroSCORE 2 indica: “European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (seconda versione)”

BSA indica body surface area, NYHA New York Heart Association, LVEF left ventricular ejection fraction, TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion, SPAP systolic pulmonary arterial pressure, RVEF right ventricular ejection fraction, RVSV right ventricular stroke volume, RVESV right ventricular end-systolic volume, RVEDV right ventricular end-diastolic volume, PVM prolasso valvolare mitralico

Tecniche chirurgiche

La riparazione valvolare mitralica tradizionale (Gruppo A) è stata eseguita con un accesso sternotomico completo; il pericardio è stato aperto anteriormente con un'incisione a forma di T invertita. Si è proceduti all'installazione della circolazione extracorporea dopo cannulazione dell'aorta ascendente e delle vene cave. La protezione miocardica è stata eseguita applicando il protocollo Buckberg (cardioplegia ematica fredda con somministrazioni ripetute ad intervalli di tempo regolari).

Nel gruppo sottoposto a chirurgia mini-invasiva l'approccio è consistito in una corta (5 cm) toracotomia antero-laterale destra nel quinto spazio intercostale. Tre incisioni accessorie del diametro di circa 1 cm sono state praticate per l'inserimento del clamp aortico (clamp di Chitwood), del divaricatore atriale sinistro e della videocamera (Fig. 11). Il pericardio è stato inciso lateralmente al di sopra del nervo frenico. Si è utilizzata una circolazione extracorporea periferica per mezzo della cannulazione dei vasi femorali e della vena giugulare interna. Una singola dose di cardioplegia intracellulare Custodiol è stata somministrata nell'aorta ascendente.

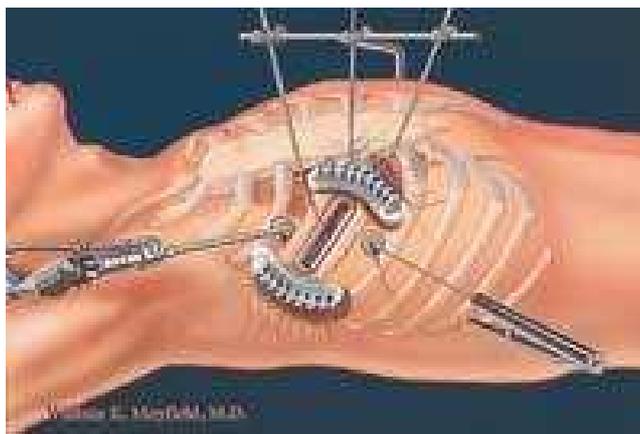


Figura 11. Installazione per chirurgia mini invasiva di plastica della mitrale

Entrambi i tipi di interventi sono stati condotti in regime di ipotermia moderata (32°C); l'accesso alla valvola mitrale è avvenuto in tutti i pazienti attraverso un'incisione dell'atrio sinistro nel solco di Sondergaard. Molteplici tecniche

chirurgiche di riparazione valvolare sono state impiegate nei vari casi in rapporto al tipo di lesione mitralica ma la plastica è stata sempre completata con l'impianto di un anello protesico (Tabella 2). Più nel dettaglio, si è proceduto alla scelta di un anello completo semirigido (Carpentier Edwards Physio Ring) in circa la metà dei pazienti del gruppo A ed in 7 pazienti sottoposti ad intervento mini invasivo. Nel resto dei casi è stato posizionato un anello flessibile incompleto (Cosgrove Edwards band). Dopo completamento dell'atto chirurgico, il pericardio è stato suturato con una sutura continua in entrambi i gruppi.

Tabella 2: Dati intraoperatori dei 2 gruppi

	Gruppo A (n=17)	Gruppo B (n=17)	P value
Durata CEC (min)	113±17	131±23	0.07
Durata clampaggio (min)	95±13	112±12	0.08
Physio Ring	8	7	0.32
Cosgrove band	9	10	0.38
Plicatura anulare	1	1	
Resezione quadrangolare	6	7	0.42
Resezione triangolare	9	9	
Sliding	5	6	0.09
Impianto corde artificiali	5	4	0.18
Plicatura dei muscoli papillari	2	1	0.39

CEC indica circolazione extracorporea

Metodi ecocardiografici

La totalità degli studi ecocardiografici è stata eseguita con il sistema Philips ultrasound (iE33, Andover, MA, USA). Un'analisi standard completa bidimensionale e in M-mode è stata impiegata secondo la pratica clinica del laboratorio usando una sonda S5-1. I volumi ventricolari sinistri tele-sistolici e tele-diastolici così come la frazione di eiezione biplana sono stati misurati nelle finestre in quattro e due camere con il metodo area-lunghezza. La pressione arteriosa polmonare sistemica è stata ottenuta con il metodo Doppler dal gradiente sistolico ventricolo destro – atrio destro calcolato a partire dalla velocità di picco di flusso sistolico rigurgitante trans-tricuspidalico per mezzo dell'equazione modificata di Bernouilli. La pressione atriale destra è stata derivata dagli indici di collassabilità della vena cava inferiore misurati in finestra sottocostale (34).

Per valutare l'escursione sistolica del piano anulare della tricuspide (TAPSE), definito come la differenza nello spostamento della base ventricolare destra dalla fine diastole alla fine sistole, il cursore M-mode è stato posizionato alla giunzione tra il piano valvolare tricuspidalico e la parete libera ventricolare destra in finestra apicale quattro camere (35,36).

L'esame ecocardiografico transtoracico tridimensionale real-time è stato eseguito subito dopo l'analisi bidimensionale utilizzando una sonda X3-1. I dati 3D sono stati acquisiti in modalità "full volume" da una finestra apicale adattata in modo da migliorare la visualizzazione della camera ventricolare destra. Si sono ottenute e registrate due serie di dati per paziente. L'elaborazione offline dei dati e le ricostruzioni tridimensionali sono state eseguite con un sistema dedicato disponibile sul mercato (Echo View, Tom Tec Imaging Inc., Munich, Germany) fornito di un software per l'analisi quadridimensionale del ventricolo destro. Tale software si basa sul tracciamento manuale del contorno endocardico del ventricolo destro eseguito nei frames tele-diastolici e tele-sistolici nelle viste sagittale, coronale e quattro camere, ottenute tagliando i set di dati 3D acquisiti (37). Una volta completata l'inizializzazione manuale, un algoritmo semi-automatico di rilevamento dei bordi

endocardici è stato applicato lungo tutto il ciclo cardiaco. Previa correzione manuale, i volumi tele-diastolici e tele-sistolici ventricolari destri sono stati calcolati automaticamente. In seguito, lo stroke volume e la frazione di eiezione ventricolare destra sono stati rispettivamente misurati come differenza e come percentuale di variazione dei volumi.

Analisi statistica

I dati sono stati raccolti e classificati in Microsoft Excel 2003 ed analizzati con il software SPSS 12.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). I parametri Doppler ed ecocardiografici bi- e tridimensionali relativi alle dimensioni ed alla performance del ventricolo destro sono stati valutati preoperatoriamente e sei mesi dopo chirurgia.

Le variabili continue sono presentate come media \pm deviazione standard e comparate per mezzo del test *t* di Student non accoppiato, mentre le variabili categoriche sono espresse come percentuali o numeri e confrontate applicando il test del chi-quadrato.

Un confronto tra gruppi per esaminare l'impatto della tecnica chirurgica sulla funzione ventricolare destra nel tempo è stato eseguito con un'analisi della varianza e della co-varianza aggiustate per l'età, il sesso, la superficie corporea dei pazienti e per i valori basali delle caratteristiche del ventricolo destro.

Un *p* value inferiore a 0.05 è stato considerato come statisticamente significativo.

Risultati

Considerazioni generali

La totalità dei pazienti è stata sottoposta ad intervento di riparazione valvolare mitralica senza complicazioni significative ottenendo in ogni caso un rigurgito mitralico residuo valutato a sei mesi inferiore al grado 1 (su una scala da 1 a 4). Almeno un set completo di dati tridimensionali di buona qualità relativi al ventricolo destro è stato acquisito in tutti i pazienti prima della chirurgia e sei mesi dopo l'intervento. La Tabella 3 e le Figure 12-13-14 mostrano i valori medi dei parametri bi- e tridimensionali per ogni fase dello studio in entrambi i gruppi.

La funzione ventricolare destra preoperatoria è risultata normale in tutti i pazienti. I gruppi non differivano significativamente per quanto riguarda i volumi e la funzione basali del ventricolo destro ed il tempo di clampaggio aortico. Il TAPSE basale era leggermente superiore nel gruppo della chirurgia tradizionale (25.8 vs 23.5) ma la differenza non è risultata statisticamente significativa ($p = 0.12$).

Tabella 3: Dati ecocardiografici bi- e tridimensionali misurati preoperatoriamente e sei mesi dopo chirurgia

Variabile	Preop	Sei mesi	P nel gruppo	P tra i gruppi
TAPSE (mm)				<0.0001
Gruppo A	25.8±5.3	15.2±3.1	<0.0001	
Gruppo B	23.5±3.4	22.2±4.1	0.06	
SPAP (mmHg)				0.5
Gruppo A	30,5±2,9	31,4±3,1	0.32	
Gruppo B	30,9±2,7	30,7±3,2	0.39	
RVEDV (ml)				0.7
Gruppo A	102±28.6	93±24.1	0.06	
Gruppo B	112.6±21.7	110±21.2	0.8	
RVESV (ml)				0.8
Gruppo A	43.6±17.9	41.7±12.9	0.2	
Gruppo B	47.7±13.3	43±10.7	0.15	
3D RVEF (%)				0.4
Gruppo A	58.2±7.2	55.4±5.4	0.19	
Gruppo B	57.9±6.6	60.8±7	0.21	
3D RVSV (ml)				0.32
Gruppo A	58.4±14.2	51.9±13.4	0.07	
Gruppo B	64.9±12.8	66.9±15.4	0.24	

TAPSE indica tricuspid annular plane systolic excursion, SPAP systolic pulmonary arterial pressure, RVEDV right ventricular end-diastolic volume, RVESV right ventricular end-systolic volume, RVEF right ventricular ejection fraction, RVSV right ventricular stroke volume

Dati ecocardiografici bidimensionali

All'analisi transtoracica bidimensionale è stata rilevata una diminuzione postoperatoria del TAPSE in entrambi i gruppi; tuttavia, i pazienti sottoposti a chirurgia mitralica mini-invasiva hanno mostrato una variazione di minore importanza (22.2 ± 4.1 post versus 23.5 ± 3.4 pre, $p=0.06$) rispetto al gruppo A (15.2 ± 3.1 post versus 25.8 ± 5.2 pre, $p<0.0001$). Tale differenza si è mantenuta statisticamente significativa anche dopo aggiustamento in base all'età, al sesso e alla superficie corporea dei pazienti ed al TAPSE basale ($p<0.0001$) (Figura 12).

La pressione arteriosa polmonare sistolica ha mostrato un simile trend in calo nel periodo postoperatorio in entrambi i gruppi.

Per quanto concerne la valutazione dell'andamento dei volumi e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro non si sono registrate differenze significative in rapporto al tipo di approccio chirurgico impiegato, in quanto tutti i pazienti hanno sperimentato una simile e attesa diminuzione postoperatoria degli indici di contrattilità ventricolare sinistra e un lieve calo del volume tele-diastolico; il volume tele sistolico è invece rimasto praticamente invariato.

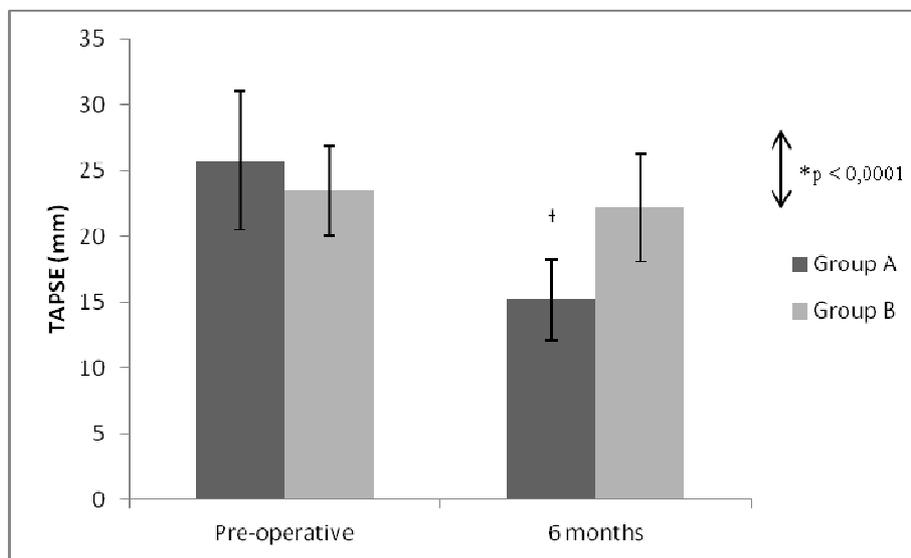


Figura 12: Andamento del TAPSE nei 2 gruppi

Valori medi ed intervalli di confidenza al 95% del TAPSE misurati preoperatoriamente e a 6 mesi dall'intervento. * Confronto tra i gruppi per le due tecniche chirurgiche □ $p<0.0001$ rispetto al valore preoperatorio

Dati ecocardiografici tridimensionali

In relazione ai valori preoperatori, l'ecocardiografia transtoracica tridimensionale non ha rilevato differenze significative tra i due gruppi riguardo alle modificazioni postoperatorie dei volumi tele-sistolico e tele-diastolico del ventricolo destro.

Nei pazienti sottoposti ad approccio mini-invasivo, la frazione di eiezione ventricolare destra e lo stroke volume sono leggermente aumentati dopo chirurgia (66.9 ± 15.4 post versus 64.9 ± 12.8 pre- e 60.8 ± 7 post versus 57.9 ± 6.6 pre-rispettivamente), mentre nel gruppo A entrambi i valori sono leggermente diminuiti (51.9 ± 13.4 post versus 58.4 ± 14.2 pre- e 55.4 ± 5.4 post versus 58.2 ± 7.2 pre-rispettivamente), ma tale differenza non ha rivestito una significatività né statistica né tantomeno clinica (Figure 13 e 14).

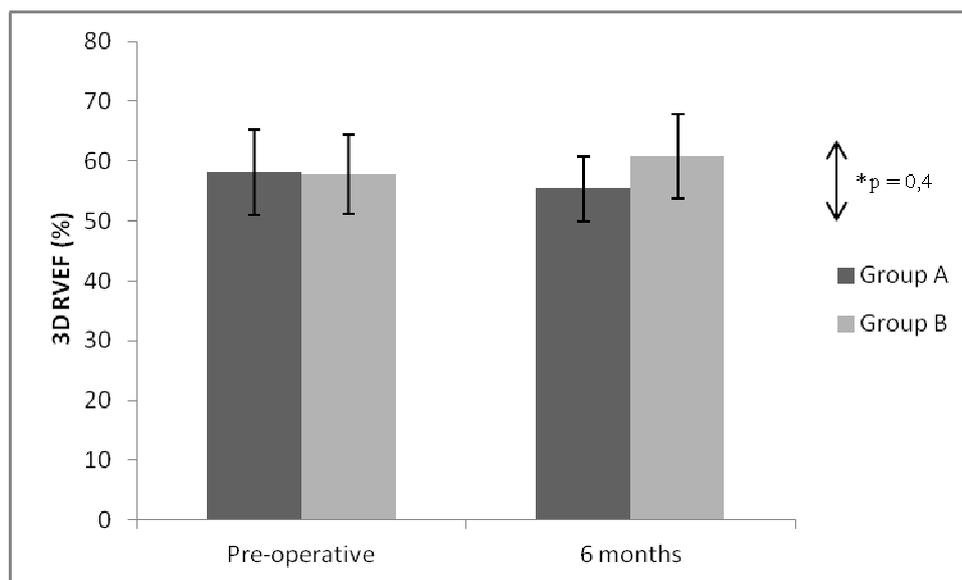


Figura 13: Andamento della frazione di eiezione ventricolare destra nei 2 gruppi

Valori medi ed intervalli di confidenza al 95% della frazione di eiezione ventricolare destra tridimensionale (3D RVEF) misurati preoperatoriamente e a 6 mesi dall'intervento.

* Confronto tra i gruppi per le due tecniche chirurgiche

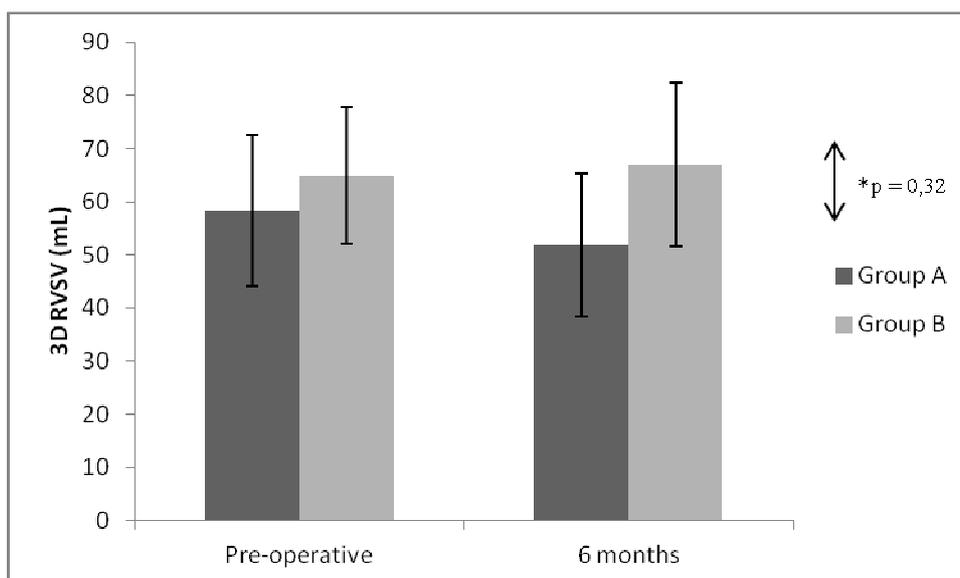


Figura 14: Andamento dello stroke volume ventricolare destro nei 2 gruppi

Valori medi ed intervalli di confidenza al 95% dello stroke volume ventricolare destro tridimensionale (3D RVSV) misurati preoperatoriamente e a 6 mesi dall'intervento.

* Confronto tra i gruppi per le due tecniche chirurgiche

Discussione

La funzione ventricolare destra è riconosciuta come un fattore determinante in varie malattie cardiovascolari e la sua importanza come indice prognostico dopo chirurgia è stato ampiamente dimostrato. Di conseguenza, l'accurata valutazione postoperatoria della funzione destra è cruciale e dovrebbe essere basata su misure affidabili e riproducibili. In particolare, lo studio ecocardiografico del ventricolo destro è stato per lungo tempo difficoltoso a causa dell'anatomia e della struttura complessa di questa camera cardiaca, ma l'avvento della misura del movimento anulare tricuspidalico all'analisi bidimensionale si è rivelato accurato, fattibile, relativamente semplice e riproducibile sia in soggetti sani che nei pazienti (38). Tuttavia, una più precisa descrizione della camera ventricolare destra indipendente da qualunque assunzione geometrica si è resa possibile solo con l'introduzione dell'ecocardiografia tridimensionale, che ha permesso il calcolo nello spazio dei volumi e della funzione destra nel corso di tutto il ciclo cardiaco (33). La frazione di eiezione ventricolare destra ricavata dall'analisi 3D è dunque divenuta un parametro di referenza della performance globale del ventricolo destro, soprattutto per il fatto di non essere limitata al solo aspetto sistolico individuale come avviene invece per i movimenti dell'anello tricuspidalico o della parete libera ventricolare.

Il calo del TAPSE dopo intervento cardochirurgico è un fenomeno largamente noto ed è stato precedentemente descritto sia in caso di patologie congenite che acquisite (39,40). Tale osservazione è stata interpretata come un peggioramento isolato della funzione destra non associato a cambiamenti significativi dei parametri sinistri o della capacità di esercizio e quindi privo di significato clinico. Varie ipotesi sono state proposte nel tentativo di trovare una spiegazione della perdita di contrattilità del ventricolo destro osservata in asse lungo, tra le quali l'impiego della circolazione extracorporea (41,42), le modificazioni geometriche della camera ventricolare (associati al movimento paradossale postoperatorio del setto interventricolare, 43), l'ischemia intraoperatoria, la possibile lesione dell'atrio destro secondaria alla

procedura di cannulazione venosa (44), un'insufficiente protezione miocardica (45) ed infine cause extracardiache come l'incisione del pericardio, alterazioni della fossa ovale o le aderenze postoperatori del ventricolo destro alla parete toracica (25).

Più nel dettaglio, l'attenzione degli investigatori si è rivolta in particolare al ruolo rivestito dal danno pericardico sebbene non siano state tratte conclusioni definitive relative al suo reale contributo: per esempio, Unsworth et al (19) hanno descritto le modificazioni temporali delle caratteristiche bidimensionali del ventricolo destro in seguito a differenti atti chirurgici in modo tale da restringere il campo dei possibili fattori implicati nel suo peggioramento funzionale. Hanno infatti dimostrato che il TAPSE e la velocità di picco sistolica subiscono una significativa riduzione entro i primi tre minuti dall'apertura pericardica e hanno ipotizzato che la perdita del supporto fornito dal pericardio, che è un elemento fondamentale per il mantenimento della geometria ventricolare destra, abbia un'influenza sui movimenti del ventricolo destro quale conseguenza della perdita della "costrizione" pericardica. Tali considerazioni sostengono la teoria che le modificazioni del ventricolo destro osservate in seguito a chirurgia cardiaca sono maggiormente ascrivibili a cambiamenti funzionali piuttosto che geometrici. Di tutta contraria opinione si sono invece rivelati Lindqvist et al (44), i quali, esaminando gli effetti della sutura pericardica dopo completamento della chirurgia mitralica, non hanno ritrovato alcuna conseguenza sul recupero della funzione ventricolare destra.

Tuttavia, l'assunzione di una variazione prevalentemente geometrica della performance ventricolare destra sembra essere confermata dal lavoro di Tamborini et al (18), che hanno dimostrato che a dispetto di una riduzione postoperatoria longitudinale della contrazione ventricolare destra testimoniata dal calo del TAPSE e della velocità di picco sistolica, non si verifica una diminuzione contemporanea della frazione di eiezione tridimensionale, inducendo ad un'interpretazione circospetta e prudente dei parametri Doppler e bidimensionali.

Recenti scoperte concernenti l'importanza dell'incisione pericardica in diversi tipi di interventi cardiaci e toracici (26) hanno sottolineato il fatto che, solo in caso di

operazioni richiedenti la completa apertura della membrana pericardica, i parametri bidimensionali descrittivi della funzione sistolica destra subivano una significativa riduzione un mese dopo chirurgia, mentre nessuna modificazione veniva osservata a seguito di atti chirurgici extra-pericardici, in mini-sternotomia o di chirurgia robotica. Siccome appare abbastanza evidente che, tra le varie ipotesi proposte per giustificare il calo longitudinale della performance ventricolare destra, la lesione del pericardio e le sue conseguenti modificazioni sulla dinamica del ventricolo destro sembra attirare maggiormente l'attenzione, abbiamo tentato di valutare se una diversa modalità di approccio pericardico come richiesto da un intervento mini-invasivo in toracotomia poteva aiutare a meglio chiarire il fenomeno.

Nel presente studio sono stati inclusi pazienti affetti da insufficienza mitralica severa da prolasso del lembo anteriore o posteriore candidati ad intervento di riparazione valvolare effettuato per via tradizionale in sternotomia o in mini-toracotomia destra. L'indicazione chirurgica è stata posta, nella maggior parte dei casi, in seguito alla comparsa di sintomi o di lieve ipertensione polmonare, prima dell'avvento di una disfunzione ventricolare destra o sinistra. Alcuni possibili fattori confondenti teoricamente in grado di influenzare la riduzione postoperatoria della funzione sistolica del ventricolo destro sono stati eliminati, in quanto la modalità di sutura del pericardio dopo il completamento dell'atto chirurgico ed i tempi di circolazione extracorporea e di clampaggio aortico erano sovrapponibili nei due gruppi. Soltanto il protocollo di protezione miocardica non è stato il medesimo, poiché una somministrazione ripetuta di cardioplegia ematica mista antero-retrograda (via seno coronarico) è stata impiegata per la chirurgia tradizionale, mentre i pazienti sottoposti ad intervento mini-invasivo hanno ricevuto una singola dose anterograda di soluzione Custodiol. In effetti, alcuni dati disponibili in letteratura sembrano affermare che l'iniezione di cardioplegia in senso retrogrado attraverso la cannulazione diretta del seno coronarico comporti un difetto di protezione del ventricolo destro (46) potendo dunque in via teorica causare un minimo grado di disfunzione destra. Tuttavia, il consenso sulla questione è ben lontano dall'essere unanime (come suggerito da

Kulshrestha et al, 47), la *défaillance* postoperatoria del ventricolo destro è subclinica e limitata ad isolati cambiamenti metabolici e, da ultimo, tale situazione pare verificarsi specialmente in caso di somministrazione di soluzione cardioplegica normotermica (48) (nel nostro trial entrambe le cardioplegie impiegate erano fredde). Anche tenendo in considerazione questo possibile limite dello studio, è stato possibile dimostrare due fatti: in primo luogo, abbiamo confermato che in tutti i pazienti, indipendentemente dall'approccio chirurgico impiegato, soltanto la funzione longitudinale del ventricolo destro subisce un deterioramento, mentre gli indici tridimensionali che ne descrivono la contrattilità globale rimangono sostanzialmente invariati. In secondo luogo, l'incisione laterale del pericardio in corso di intervento mini-invasivo sembra associarsi ad un calo postoperatorio di gran lunga inferiore della performance longitudinale destra. Risulta difficile proporre delle spiegazioni incontestabili di queste conclusioni, ma è forse possibile immaginare che una probabile eziologia potrebbe risiedere nella specifica situazione anatomica del ventricolo destro e nei suoi rapporti di contiguità con la faccia posteriore del pericardio viscerale: infatti, quando si esegue un'incisione pericardica anteriore (come dopo sternotomia tradizionale), questa si trova esattamente in corrispondenza della parete anteriore della camera ventricolare destra; è dunque logico speculare che, anche se il pericardio viene suturato prima della chiusura del torace, si verifichi una serie di cambiamenti geometrici della dinamica destra di importanza nettamente superiore a quanto avviene in caso di un approccio pericardico laterale post mini-toracotomia, che risulta invece più localizzato di fronte al setto interatriale in assenza di rapporti diretti con il ventricolo destro. Una spiegazione alternativa potrebbe essere trovata nella forma stessa dell'incisione pericardica a T invertita: siccome essa include una doppia linea di apertura lungo il diaframma (che è in stretta relazione con la parete inferiore del ventricolo destro), l'interazione dinamica tra tale muscolo e la camera destra ne viene invariabilmente modificata conducendo ad una variazione del "pattern" di contrazione longitudinale e quindi al ritrovamento di una diminuzione postoperatoria del TAPSE.

Conclusioni

Con il presente studio, è stato possibile documentare che, nonostante il limite evidente di un differente protocollo di protezione miocardica, l'atteso calo postoperatorio del TAPSE (indice della funzione contrattile longitudinale del ventricolo destro) evidenziato all'ecografia bidimensionale risulta significativamente inferiore nel gruppo di pazienti sottoposti ad intervento di riparazione mitralica mini-invasiva con incisione laterale del pericardio.

Estendendo l'analisi alla performance globale tridimensionale della camera ventricolare destra, si è invece dimostrato che, in tutti i pazienti mitralici, indipendentemente dall'approccio chirurgico impiegato (sternotomia con conseguente apertura anteriore del pericardio o mini-toracotomia destra), dal tipo di anello impiantato (incompleto flessibile o completo semirigido) e dalle specifiche tecniche di plastica applicate, gli indici di contrattilità destri valutati in Eco3D a sei mesi dall'intervento rimangono sostanzialmente invariati rispetto al valore basale.

Rimane ancora senza risposta e merita dunque un approfondimento dedicato con follow up a medio e lungo termine l'interrogativo se il guadagno in termini di funzione longitudinale garantito dalla metodica mini-invasiva si traduca in un reale vantaggio clinico.

.

Bibliografia

1. Ruvolo G. Principi di cardiocirurgia. Poletto Editore
2. Carpentier A. Cardiac valve surgery – The “French correction”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323-337
3. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics and molecular basis. *Circulation* 2014;129:2158-2170
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-e185
5. Carpentier A, Adams D, Filsoufi F. Carpentier’s reconstructive valve surgery. From valve analysis to valve reconstruction. Ed. Saunders Elsevier
6. Carpentier A, Relland J, Deloche A et al. Conservative management of the prolapsed mitral valve. *Ann Thorac Surg* 1978;26:294-302
7. Perier P, Stumpf J, Gotz C et al. Valve repair for mitral regurgitation caused by isolated prolapsed of the posterior leaflet. *Ann Thorac Surg* 1997;64:445-450
8. Adams DH, Kadner A, Chen RH. Artificial mitral valve chordate replacement made simple. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1377-1379
9. Dreyfus GD, Bahrami T, Alayle N et al. Repair of anterior leaflet prolapsed by papillary muscle repositioning: a new surgical option. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1464-1470
10. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA et al. Valve repair improves the outcome of surgery for mitral regurgitation. A multivariate analysis. *Circulation* 1995;91:1022-28
11. Schwartz CF, Gulkarov I, Bohmann K et al. The role of annuloplasty in mitral valve repair. *J Cardiovasc Surg* 2004;45:419-25

12. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001;104 (Suppl I):I8-I11
13. Casselman FP, Van Slycke S, Wellens F et al. From classical sternotomy to truly endoscopic mitral valve surgery: a step by step procedure. *Heart Lung Circ* 2003;12:172-177
14. Yoo JS, Kim JB, Jung SH et al. Echocardiographic assessment of mitral durability in the late period following mitral valve repair: minithoracotomy versus conventional sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1547-1552
15. Grossi EA, Goldman S, Wolfe JA et al. Minithoracotomy for mitral valve repair improves inpatient and postdischarge economic savings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:2818-2822
16. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:948-954
17. Davila-Roman VG, Waggoner AD, Hopkins WE et al. Right ventricular dysfunction in low output syndrome after cardiac operations: assessment by transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1081-1086
18. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three- dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:630-634
19. Unsworth B, Casula R, Kyriacou A et al. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *Am Heart J* 2010;159:314-322
20. Wranne B, Pinto FJ, Hammarström E et al. Abnormal right heart filling after cardiac surgery: time course and mechanisms. *Br Heart J* 1991;66:435-442

21. Alam M, Hedman A, Nordlander R et al. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *Am Heart J* 2003;146:520-526
22. Christakis GT, Buth KJ, Weisel RD et al. Randomised study of right ventricular function with intermittent warm or cold cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:128-134
23. Boldt J, Kling D, Dapper F et al. Myocardial temperature during cardiac operations: influence on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:562-568
24. Pegg T, Selvanayagam J, Karamitsos T et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting on early and late right ventricular function. *Circulation* 2008;117:2202-2210
25. Joshi S, Salah A, Mendoza D et al. Mechanism of paradoxical ventricular septal motion after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 2009;103:212-215
26. Unsworth B, Casula R, Yadav H et al. Contrasting effect of different operations on echocardiographic right ventricular long axis velocities, and implications for interpretation of post-operative values. *Int J Cardiol* 2013;165:151-160
27. Abraham TP, Warner JG Jr, Kon ND et al. Feasibility, accuracy, and incremental value of intraoperative three-dimensional transesophageal echocardiography in valve surgery. *Am J Cardiol* 1997;80:1577-82
28. Ahmed S, Nanda NC, Miller AP et al. Usefulness of transesophageal three-dimensional echocardiography in the identification of individual segment/scallop prolapsed of the mitral valve. *Echocardiography* 2003;20:203-9
29. Pepi M, Tamborini G, Maltagliati A et al. Head-to-head comparison of two-dimensional and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in the localization of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2524-30
30. Dagum P, Timek T, Green GR et al. 3D geometric comparison of partial and complete flexible mitral annuloplasty ring. *J Thorac Surg* 2001;4:665-73

31. Grewal J, Mankad S, Freeman WK et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the intraoperative assessment of mitral valve disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:34-41
32. Maffessanti F, Lang RM, Corsi C et al. Feasibility of left ventricular shape analysis from transthoracic real-time 3-D echocardiographic images. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:1953-62
33. Tamborini G, Brusoni D, Torres Molinab JE et al. Feasibility of a new generation three-dimensional echocardiography for right ventricular volumetric and functional measurements. *Am J Cardiol* 2008;102:499-505
34. Pepi M, Tamborini G, Galli C et al. A new formula for echo-Doppler estimation of right ventricular systolic pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:20-26
35. Hammarstrom E, Wranne B, Pinto FJ et al. Tricuspid annular motion. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:131-139
36. Miller D, Farah MG, Keith F et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspidal annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-447
37. Niemann PS, Pinho L, Balbach T et al. Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1668-76
38. Tamborini G, Pepi M, Galli C et al. Feasibility and accuracy of a routine echicardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol* 2007;115:86-89
39. Hanseus KC, Bjorkhem GE, Brodin LA et al. Analysis of atrioventricular plane movements by Doppler tissue imaging and M-mode in children with atrial septal defects before and after surgical and device closure. *Pediatr Cardiol* 2002;23:152-159
40. Alam M, Hedman A, Nordlander R et al. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *Am Heart J* 2003;146:520-526

41. Pegg T, Selvanayagam J, Karamitsos T et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting on early and late right ventricular function. *Circulation* 2008;117:2202-2210
42. Forsberg L, Tamas E, Vanky F et al. Left and right ventricular function in aortic stenosis patients 8 weeks post-transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:603-611
43. Roshanali F, Yousefnia M, Mandegar M et al. Decreased right ventricular function and coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2008;35:250-255
44. Lindqvist P, Holmgren A, Zhao J et al. Effect of pericardial repair after aortic valve replacement on septal and right ventricular function. *Int J Cardiol* 2012;155:388-393
45. Jasinski M, Kadziola Z, Bachowski R et al. Comparison of retrograde versus antegrade cold blood cardioplegia: randomized trial in elective coronary artery bypass patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:620-626
46. Allen B, Winkelmann J, Hanafy BF et al. Retrograde cardioplegia does not adequately perfuse the right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1116-1126
47. Kulshrestha P, Rousou J, Engelman R et al. Does warm blood retrograde cardioplegia preserve right ventricular function? *Ann Thorac Surg* 2001;72:1572-1575
48. Kaukoranta PK, Lepojärvi MV, Kiviluoma KT et al. Myocardial protection during antegrade versus retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1998;66:755-761