POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Sessione di Laurea novembre/dicembre 2021

Tesi di Laurea Magistrale

Modellazione emodinamica nelle arterie lenticolostriate

Relatori

Prof. Luca RIDOLFI

Prof.ssa Stefania SCARSOGLIO

Prof. Matteo ANSELMINO

Dott. Andrea SAGLIETTO

Prof. Gabriele Angelo DUBINI

Candidato

Mariachiara ARMINIO

Anno Accademico 2020/2021

Sommario

Le arterie lenticolostriate sono vasi cerebrali responsabili dell'apporto di sangue ad alcune strutture profonde dell'encefalo; una compromissione del flusso ematico in queste arterie può danneggiare tali strutture provocando l'insorgenza di una demenza sottocorticale. Allo stesso tempo, è noto che la fibrillazione atriale aumenta il rischio di demenza e declino cognitivo, ma non è ancora chiaro in quale misura ciò possa essere attribuibile ad alterazioni emodinamiche indotte dalla suddetta aritmia nei vasi cerebrali. Di conseguenza questo lavoro mira alla caratterizzazione del flusso ematico nelle arterie lenticolostriate in condizioni di ritmo sinusale e di fibrillazione atriale, con una particolare attenzione alla valutazione degli effetti inerziali.

A questo scopo si è creato un modello tridimensionale comprendente un'arteria lenticolostriata e parte dell'arteria cerebrale media a partire da un'immagine di risonanza magnetica cerebrale segmentata manualmente e si sono effettuate delle simulazioni di fluidodinamica computazionale. Le principali grandezze fisiche analizzate sono la velocità, lo sforzo di taglio a parete e la pressione. Il ritmo sinusale è stato simulato per mezzo di un unico battito rappresentativo, mentre per la fibrillazione atriale si sono considerate due sequenze di quattro battiti l'una. È emerso che le regioni sottoposte a sollecitazioni maggiori, sia in termini di sforzo di taglio a parete che di pressione, si trovano vicino all'origine dell'arteria lenticolostriata dall'arteria cerebrale media e che valori di portata più elevati corrispondono a valori massimi di sforzo di taglio a parete e pressione maggiori. Di

conseguenza si può ritenere che i picchi di portata rappresentino le condizioni più pericolose dal punto di vista dell'intensità delle sollecitazioni meccaniche. Nel ritmo sinusale le pareti dei vasi sono sottoposte alle medesime condizioni di sollecitazione durante ciascun battito, mentre nella fibrillazione atriale questa periodicità viene a mancare; dunque l'aritmia richiede di analizzare ciascun battito o quanto meno il picco di portata corrispondente ad esso.

Indice

Abbreviazioni ed acronimi VI

1 Introduzione 1

2 Contestualizzazione e razionale dello studio 4

2.1 Il sistema cardiovascolare 4

2.2 La circolazione cerebrale 7

2.3 Fibrillazione atriale e demenza 9

2.3.1 La fibrillazione atriale 9

2.3.2 Alterazioni emodinamiche della circolazione cerebrale in presenza di fibrillazione atriale 11

2.4 Arterie lenticolostriate e demenza 14

2.4.1 Le arterie lenticolostriate 14

2.4.2 Arterie lenticolostriate e demenza sottocorticale vascolare . . 16

2.5 Rilevanza di uno studio di emodinamica computazionale tridimensionale nelle arterie lenticolostriate in presenza di fibrillazione atriale 18

3 Materiali ed estrazione del modello 19

3.1 Immagini mediche del sistema cardiovascolare 19

3.2 Estrazione di modelli di vasi a partire da immagini mediche 22

3.2.1 Segmentazione 22

3.2.2 Creazione ed ottimizzazione del modello 25

3.3 Materiali 27
3.4 Estrazione del modello di arteria lenticolostriata e arteria cerebrale media 28

4 Strumenti numerici 31
4.1 Cenni di meccanica dei fluidi 31
4.1.1 Principi di conservazione 31
4.1.2 Equazioni di Navier-Stokes 33
4.2 Fluidodinamica computazionale 36
4.2.1 Basi di fluidodinamica computazionale 36
4.2.2 Emodinamica computazionale 39
4.3 SimVascular 41
4.3.1 Generazione della *mesh* 43
4.3.2 Condizioni al contorno 44
4.3.3 Simulazione 45
4.4 Esempi 46
4.4.1 Sviluppo del moto in condotti cilindrici 46
4.4.2 Moto in un condotto ad asse curvilineo 48
4.4.3 Analisi di sensitività della *mesh* e del passo temporale in un condotto curvilineo 52
4.4.4 Analisi di sensitività della *mesh* e del passo temporale in vasi cerebrali 55

5 Risultati 63
5.1 Emodinamica in condizioni di ritmo sinusale 63
5.1.1 Considerazioni sulla portata 65
5.1.2 Considerazioni sulla velocità 67
5.1.3 Considerazioni su sforzo di taglio a parete e pressione 71
5.2 Valutazione degli effetti inerziali 78
5.2.1 Andamento della portata sinusoidale 79

5.2.2 Andamento della portata a rampa 81
5.3 Emodinamica in condizioni di fibrillazione atriale 83
5.3.1 Analisi dello sforzo di taglio a parete e della pressione 85
5.3.2 Valutazione degli effetti inerziali in corrispondenza dei picchi di portata dei battiti 90
5.3.3 Dipendenza dello sforzo di taglio a parete e della pressione dalla portata in ingresso 92

6 Conclusioni 96

Bibliografia 99

Abbreviazioni ed acronimi

2D bidimensionale

3D tridimensionale

ACA arteria/e cerebrale/i anteriore/i

ACoA arteria comunicante anteriore

AF fibrillazione atriale

BA arteria basilare

bpm battiti al minuto

eq. equazione

fig. figura

GMES *global max edge size*

HR *heart rate*

ICA arteria/e carotide/i interna/e

LSA arteria/e lenticolostriata/e

MCA arteria/e cerebrale/i media/e

PCA arteria/e cerebrale/i posteriore/i

PCoA arteria/e comunicante/i posteriore/i

SR ritmo sinusale

tab. tabella

VA arteria/e vertebrale/i

WSS *wall shear stress*

Capitolo 1

Introduzione

L'emodinamica cerebrale riveste un ruolo di primaria importanza nell'ambito dello studio delle facoltà cognitive e delle loro alterazioni patologiche. A tal proposito è noto che un diffuso tipo di demenza, detto demenza sottocorticale vascolare, può insorgere a seguito di ischemie ed infarti localizzati in alcune strutture profonde dell'encefalo, tra cui i gangli della base (Román et al., 2002). Responsabili dell'apporto di sangue a tali strutture sono le arterie lenticolostriate (LSA), piccoli vasi che si dipartono dall'arteria cerebrale media (MCA) (Djulejić et al., 2012). È noto, inoltre, che il rischio di demenza aumenta in presenza di fibrillazione atriale (AF), un'aritmia caratterizzata da una contrazione irregolare delle due camere cardiache superiori, gli atri (Anselmino et al., 2016; Nattel, 2002; Zoni-Berisso et al., 2014). I meccanismi responsabili di questa correlazione sono vari e tra di essi figurano microsanguinamenti ed ischemie silenti indotti dalla fibrillazione atriale a livello cerebrale (Anselmino et al., 2016). Tuttavia, non è ancora chiaro come eventuali alterazioni del flusso ematico possano contribuire a tali fenomeni e in generale all'aumento del rischio di demenza.

A tal proposito, vari studi hanno messo in evidenza come la fibrillazione atriale causi a livello cerebrale degli eventi ipoperfusivi. In particolare, Anselmino et al. (2016), Scarsoglio et al. (2017) e Saglietto et al. (2019) hanno dimostrato

tale fenomeno per mezzo di simulazioni computazionali basate su un modello a parametri concentrati della circolazione cerebrale, valutando portata e pressione a livello delle grandi arterie, della circolazione arteriosa distale e del microcircolo. Tuttavia, l'indagine di eventuali meccanismi responsabili di un danneggiamento della parete dei vasi o di una loro occlusione non può prescindere da un'analisi delle caratteristiche tridimensionali del flusso ematico al loro interno. Per quanto ci è noto, finora non sono stati condotti studi di questo tipo relativi a condizioni di fibrillazione atriale.

Il presente studio si propone di sopperire a tale mancanza analizzando l'emodinamica nelle arterie lenticolostriate. Lo scopo è caratterizzare il flusso in condizioni di ritmo sinusale e di fibrillazione atriale, con particolare riferimento alle sollecitazioni meccaniche, in termini di sforzo di taglio a parete (*wall shear stress*, WSS) e pressione, cui sono sottoposte le pareti dei vasi. Si sono valutati, inoltre, gli effetti inerziali per diverse condizioni di portata in ingresso al modello e, in particolare, in corrispondenza dei picchi degli andamenti di portata di due sequenze di battiti caratteristiche della fibrillazione atriale. A tal fine ci si è avvalsi di un'immagine di risonanza magnetica cerebrale, gentilmente messa a disposizione dal dott. Bouvy del *University Medical Center* di Utrecht, grazie alla quale si è costruito un modello tridimensionale di un'arteria lenticolostriata e di parte dell'arteria cerebrale media da cui essa si diparte. Successivamente si sono condotte delle simulazioni di fluidodinamica computazionale, imponendo in ingresso a tale modello alcuni andamenti di portata ottenuti da Anselmino et al. (2016), forniti dagli autori di detto lavoro.

La trattazione si articolerà come descritto di seguito. Innanzitutto si approfondirà il contesto biomedico di riferimento, con particolare attenzione alla fibrillazione atriale, alle arterie lenticolostriate e al loro legame con la demenza, in modo da delineare il razionale di questo studio. Successivamente si presenterà come ricostruire, a partire da immagini mediche, un modello tridimensionale di uno o più vasi di interesse. La trattazione verrà effettuata sia da un punto di vista

teorico sia in riferimento all'estrazione del modello di arteria lenticolostriata ed arteria cerebrale media utilizzato. Si descriveranno, poi, gli strumenti numerici, riprendendo i principi cardine della fluidodinamica computazionale e descrivendo sinteticamente il programma utilizzato per le simulazioni, SimVascular (Updegrove et al., 2017). Infine, si presenteranno i risultati ottenuti in termini di emodinamica in condizioni di ritmo sinusale, valutazione degli effetti inerziali ed emodinamica in condizioni di fibrillazione atriale.

Capitolo 2

Contestualizzazione e razionale dello studio

Questo capitolo si propone, innanzitutto, di fornire una breve ed esaustiva panoramica del sistema cardiovascolare ed in particolare la circolazione cerebrale. Successivamente verrà affrontato il tema del legame tra demenza e fibrillazione atriale, illustrando brevemente lo stato dell'arte della ricerca riguardo ad esso, e si metterà in luce come la prima sia spesso riconducibile a condizioni patologiche delle arterie lenticolostriate. In tal modo si verranno a delineare le ragioni del presente studio, motivando la rilevanza di un'indagine dell'effetto dell'aritmia sull'emodinamica in tali vasi.

2.1 Il sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare è costituito dal cuore, dai vasi responsabili della circolazione del sangue e dal sangue stesso (Pugsley & Tabrizchi, 2000). Esso gioca un ruolo essenziale nell'organismo permettendo non solo il trasporto di ossigeno e nutrienti alle cellule e il prelievo dalle stesse di anidride carbonica e sostanze di scarto, ma anche il mantenimento della temperatura corporea, il trasporto di ormoni, vitamine e globuli bianchi e la coagulazione in presenza di ferite (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Germany), 2019b).

Il moto del sangue all'interno del corpo è dovuto in prima istanza al cuore (Johns Hopkins Medicine, n.d.), che agisce come una pompa meccanica grazie alla contrazione e al rilascio ritmico delle quattro camere che lo compongono: le due superiori, dette atri, e le due inferiori, dette ventricoli. Questo organo, infatti, è costituito per la maggior parte da cellule muscolari che sono in grado di contrarsi in seguito alla loro eccitazione da parte di un potenziale d'azione (Pinnell et al., 2007). Il *pacemaker* che dà inizio ai potenziali d'azione è situato all'interno del cuore stesso ed è costituito dal nodo senoatriale, formato da cellule autoritmiche, cioè in grado di generare spontaneamente un segnale elettrico, il quale si propaga nei due atri provocandone la contrazione. Successivamente esso raggiunge il nodo atrioventricolare che lo trasmette ai ventricoli introducendo un ritardo tale per cui essi si contraggono successivamente rispetto agli atri. In condizioni fisiologiche la frequenza (*heart rate*, HR) di contrazione va dai 60 ai 100 battiti al minuto (bpm) (Johns Hopkins Medicine, n.d.).

L'azione di pompa del cuore permette al sangue di muoversi in tutta la rete vascolare, divisa in circolazione polmonare e circolazione sistemica e schematicamente rappresentata dalla figura 2.1 (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Germany), 2019a). Il sangue deossigenato e ricco di sostanze di scarto confluisce nelle vene cave, che fanno parte della circolazione sistemica, e attraverso di esse giunge prima nell'atrio destro e quindi nel ventricolo destro; quest'ultimo lo pompa nell'arteria polmonare così che possa raggiungere i polmoni ed effettuare, a livello dell'interfaccia tra capillari ed alveoli, uno scambio gassoso deprivandosi di anidride carbonica ed arricchendosi in ossigeno. Il sangue ossigenato torna al cuore attraverso le vene polmonari: giungendo nell'atrio sinistro passa poi nel ventricolo sinistro e da qui viene spinto nell'aorta, l'arteria di maggiori dimensioni del corpo umano, ed infine distribuito in tutto il corpo (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Germany), 2019a).

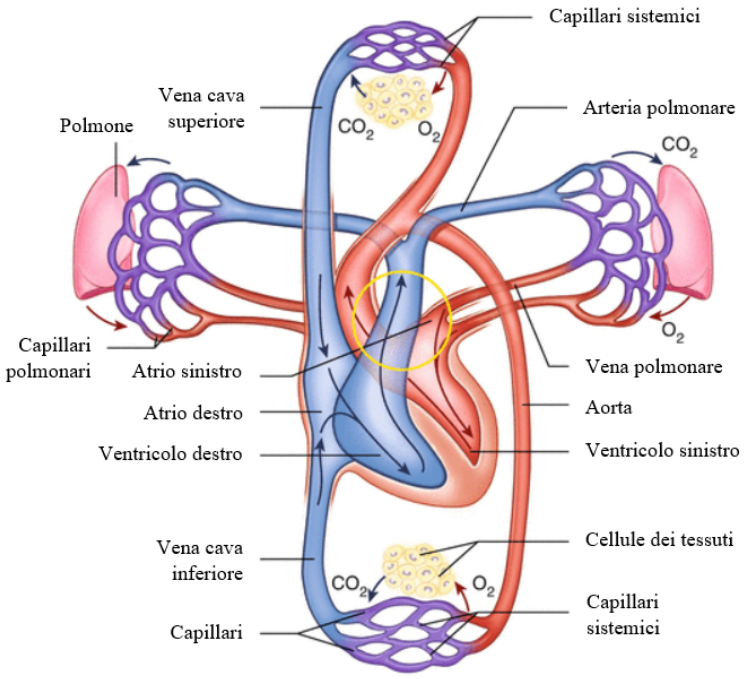

Figura 2.1: Rappresentazione schematica del sistema cardiovascolare; riadattato da «Anatomical Principles of the Circulatory System» (2017).

È possibile distinguere due tipi di vasi: le vene (che trasportano il sangue dalla periferia al cuore) e le arterie (che trasportano il sangue dal cuore alla periferia) (Pugsley & Tabrizchi, 2000). Il loro differente ruolo si rispecchia in una differenza di sollecitazioni pressorie e di proprietà meccaniche, spessore e composizione della parete dei vasi stessi. In entrambi i casi, tuttavia, quest'ultima è costituita dai medesimi tre strati ovvero, procedendo dal lume del vaso verso l'esterno, tunica intima, tunica media e tunica avventizia. La prima è costituita da un singolo strato di cellule endoteliali, la seconda è composta prevalentemente da cellule muscolari lisce e fibre elastiche e la terza da tessuto connettivo in cui sono presenti terminazioni nervose e capillari (Pugsley & Tabrizchi, 2000).

2.2 La circolazione cerebrale

L'elevato fabbisogno di ossigeno (pari a circa il 20% del consumo totale dell'organismo, Watts et al., 2018) del cervello e la sua incapacità di immagazzinarlo, rende evidente il ruolo di primo piano della circolazione cerebrale.
Il sangue affluisce al cervello attraverso quattro arterie, le due carotidi interne e le due vertebrali, che danno origine a un cerchio anastomotico detto circolo di Willis o poligono di Willis, situato nella fossa interpeduncolare, attorno al chiasma ottico (Chandra et al., 2017). La descrizione che segue è rielaborata da Goriely et al. (2015) e Liu et al. (2020), mentre le figure 2.2 e 2.6 riportano delle illustrazioni esplicative. Il circolo di Willis si articola in una parte responsabile della circolazione cerebrale anteriore e una responsabile di quella posteriore. Nella prima il sangue proveniente dalle arterie carotide interne (ICA) fluisce nelle due arterie cerebrali medie e nelle due arterie cerebrali anteriori (ACA); nella seconda le arterie vertebrali (VA) si uniscono nell'arteria basilare (BA) da cui originano le due arterie cerebrali posteriori (PCA). Il circolo è completato dall'anastomosi delle arterie carotidi con le arterie cerebrali posteriori a carico delle arterie comunicanti posteriori (PCoA) e da quella delle arterie cerebrali anteriori a carico dell'arteria comunicante anteriore (ACoA). Questa struttura garantisce un adeguato apporto sanguigno all'encefalo anche in caso di stenosi di uno dei vasi afferenti. Il circolo di Willis, inoltre, presenta una grande variabilità anatomica *inter* individuale e la sua complessità lo rende suscettibile alla formazione di aneurismi e placche aterosclerotiche.

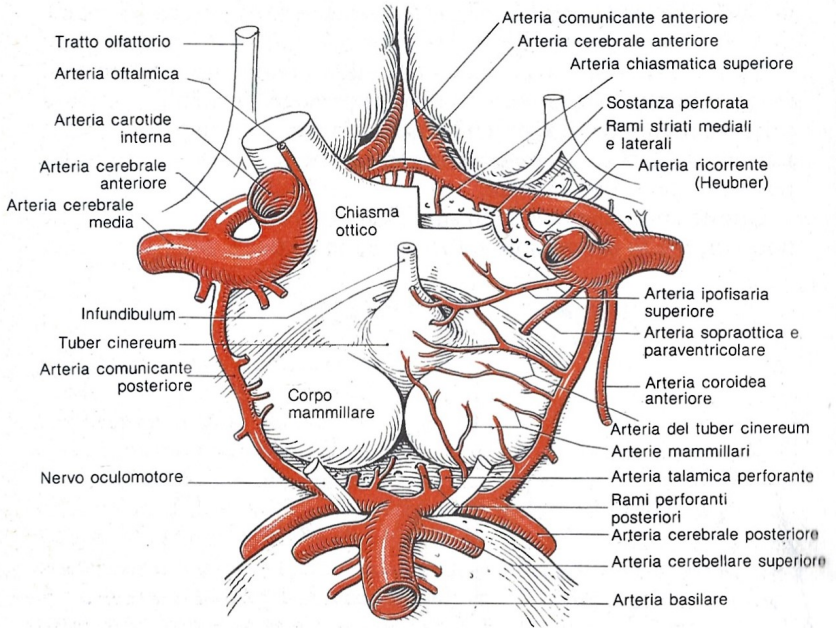

Figura 2.2: Circolo di Willis e suoi rami (Duus, trad. 1988).

Una volta fuoriuscito dal circolo di Willis il sangue procede nella circolazione cerebrale distale ed indi nei capillari, a livello dei quali avviene lo scambio di sostanze con i tessuti, per poi passare nel sistema venoso (Chandra et al., 2017). Quest'ultimo è caratterizzato da una notevole variabilità anatomica non solo *inter* individuale, ma anche tra i due emisferi. In generale esso è composto dai seni della dura madre, posizionati tra la dura madre periostale e quella meningea, e da vene cerebrali superficiali, che drenano la corteccia, e profonde (Chandra et al., 2017). Il sangue raccolto dalle vene cerebrali confluisce nei seni della dura madre e, da essi, nel sistema venoso extracranico, passando nelle vene giugulari interne e in alcune vene del viso (Chandra et al., 2017).

Vale la pena di ricordare due peculiarità della circolazione cerebrale, ovvero la presenza della barriera ematoencefalica e l'autoregolazione cerebrale. La prima si traduce essenzialmente nel fatto che a livello del microcircolo le cellule endoteliali dei capillari sono collegate tra loro da giunzioni strette, le quali impediscono il trasporto paracellulare di sostanze attraverso lo spazio intercellulare e dunque

demandano all'endotelio stesso il controllo degli scambi tra sangue e tessuti, con un conseguente aumento di selettività (Abbott et al., 2006). Il termine autoregolazione cerebrale, invece, indica l'abilità delle arterie ed arteriole cerebrali di variare il proprio diametro in modo da mantenere costante la pressione di perfusione cerebrale (data dalla differenza tra la pressione arteriosa media e la pressione intracranica) per valori di pressione arteriosa compresi tra 65 e 150 mmHg (Goriely et al., 2015). I fenomeni che stanno alla base di tale comportamento non sono stati ancora del tutto chiariti, ma vi è una sostanziale concordanza circa il ruolo primario giocato da stimoli chimici e prodotti del metabolismo cerebrale. Sono ancora oggetto di studio, invece, altri fattori tra cui il meccanismo miogenico e l'azione del sistema nervoso simpatico (Ainslie & Brassard, 2014).

2.3 Fibrillazione atriale e demenza

La fibrillazione atriale (la cui trattazione sarà basata su una rielaborazione di quanto riportato da Nattel, 2002, e Zoni-Berisso et al., 2014) è il tipo di aritmia più diffuso e, per quanto sia noto che essa porta ad un aumento del rischio di eventi clinici quali ictus ed attacchi ischemici transitori, negli ultimi anni è emersa anche una correlazione con demenza e declino cognitivo (Anselmino et al., 2016). Ciò è in parte dovuto al fatto che la fibrillazione atriale può causare ischemie cerebrali silenti e microsanguinamenti, ma non è ancora chiaro che ruolo possa essere giocato in tale contesto da eventuali alterazioni del flusso ematico indotte dall'aritmia (Anselmino et al., 2016).

2.3.1 La fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale rappresenta un importante problema di salute pubblica per via della sua elevata prevalenza, pari a circa il 2%, la maggiore tra quelle delle aritmie. La prevalenza, inoltre, aumenta con l'età della fascia di popolazione

considerata, andando dallo 0,5% nella popolazione tra i cinquanta e i sessant'anni fino al 10% negli ottuagenari (Nattel, 2002). I maschi, infine, sono colpiti da quest'aritmia più frequentemente delle femmine, con una proporzione di 1,2:1 (Zoni-Berisso et al., 2014).

La fibrillazione atriale si verifica quando la contrazione degli atri è caratterizzata da irregolarità ritmica, con una frequenza che può raggiungere valori tra i 400 e i 600 bpm. L'efficacia della contrazione dei ventricoli viene tuttavia garantita dall'azione del nodo atrioventricolare, che trasmette gli impulsi elettrici provenienti dagli atri con una frequenza generalmente non superiore ai 150 bpm. All'origine della fibrillazione atriale vi è la presenza di *focus* ectopici, ovvero siti in cui insorge un segnale elettrico che prende il controllo del ritmo, e di circuiti di rientro che provocano la continua depolarizzazione delle regioni coinvolte (fig. 2.3) (Nattel, 2002).

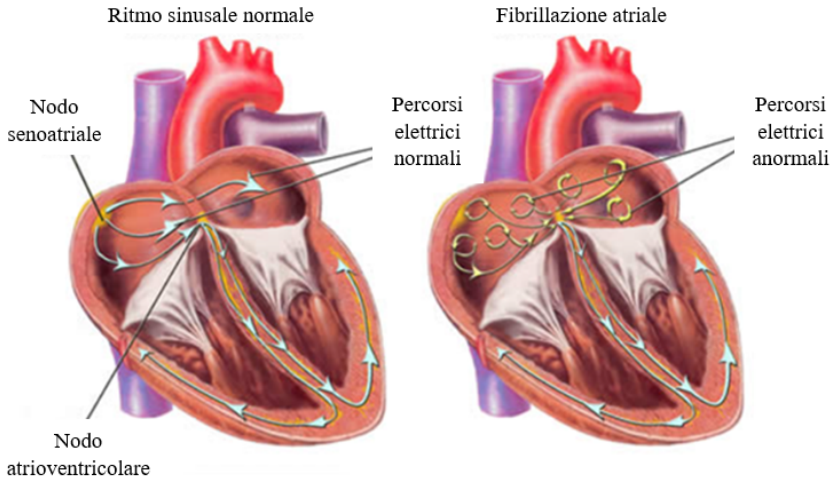

Figura 2.3: Genesi e propagazione dell'attività elettrica nel cuore nel caso di ritmo sinusale (a sinistra) e di fibrillazione atriale (a destra); riadattato da Hamilton Cardiology Associates (n.d.).

Circa la metà dei casi di fibrillazione atriale è di tipo permanente, ovvero perdura nel tempo e gli interventi mirati a ristabilire un ritmo fisiologico non producono i risultati sperati né si effettua una cardioversione (IRCCS Humanitas research hospital, n.d.). I restanti casi si suddividono in modo equo tra parossistici (episodi che si risolvono spontaneamente e si presentano ad intervalli non inferiori ad una

settimana) e persistenti (quando si rende necessario un intervento terapeutico per porre fine all'episodio aritmico) (IRCCS Humanitas research hospital, n.d.). Il 75-88% dei pazienti riferisce una sintomatologia che include palpitazioni, astenia, dispnea e angina, spesso farmaco-resistenti. Ciò, unito agli elevati tassi di ricorrenza, porta sovente ad intervenire con un'ablazione (Zoni-Berisso et al., 2014).
In taluni casi la fibrillazione atriale è accompagnata da altre patologie, tra cui patologie valvolari, coronaropatie e ipertensione, le quali predispongono all'aritmia attraverso un incremento della pressione all'interno degli atri o una dilatazione degli stessi (Nattel, 2002). Per quanto non si tratti di una patologia letale, la fibrillazione atriale aumenta in modo significativo il rischio di insufficienza cardiaca a causa della rapidità e dell'irregolarità delle contrazioni ventricolari, nonché quello tromboembolico, in particolare di ictus, per via del ristagno di sangue negli atri dovuto alla scarsa efficacia della contrazione che può provocare la formazione di trombi (Nattel, 2002; Zoni-Berisso et al., 2014).

2.3.2 Alterazioni emodinamiche della circolazione cerebrale in presenza di fibrillazione atriale

Gli aspetti qui brevemente trattati riguardanti la possibile correlazione tra le alterazioni emodinamiche dovute alla fibrillazione atriale e declino cognitivo e demenza fanno principalmente riferimento ai lavori di Anselmino et al. (2016), Scarsoglio et al. (2017) e Saglietto et al. (2019). Questi si sono focalizzati sullo studio degli andamenti della pressione e della portata nei tre principali comparti della circolazione cerebrale (grandi arterie, circolazione distale e capillari del microcircolo) confrontando i casi di ritmo sinusale e di fibrillazione atriale.
A tale scopo gli autori hanno simulato, per entrambe le situazioni, alcune migliaia di battiti: nel caso di ritmo sinusale, la durata degli intervalli RR (ovvero l'intervallo di tempo tra un battito e quello successivo) è stata estratta da una distribuzione Gaussiana rosa correlata, nel caso di fibrillazione atriale da una distribuzione Gaussiana esponenzialmente modificata non correlata. Le serie di intervalli RR

sono state date in ingresso ad un modello a parametri concentrati del sistema cardiovascolare, proposto da Korakianitis e Shi (2006), in modo da ottenere la pressione arteriosa sistemica. Sebbene il modello sia stato originariamente proposto in modo da permettere di simulare il comportamento attivo di tutte le quattro camere cardiache, per meglio riprodurre la fibrillazione atriale i due atri sono stati resi passivi. La pressione arteriosa sistemica ottenuta è stata imposta all'ingresso di un modello a parametri concentrati della circolazione cerebrale (fig. 2.5) (Ursino & Giannessi, 2010, come citato in Anselmino et al., 2016). Il procedimento è illustrato schematicamente nella figura 2.4.

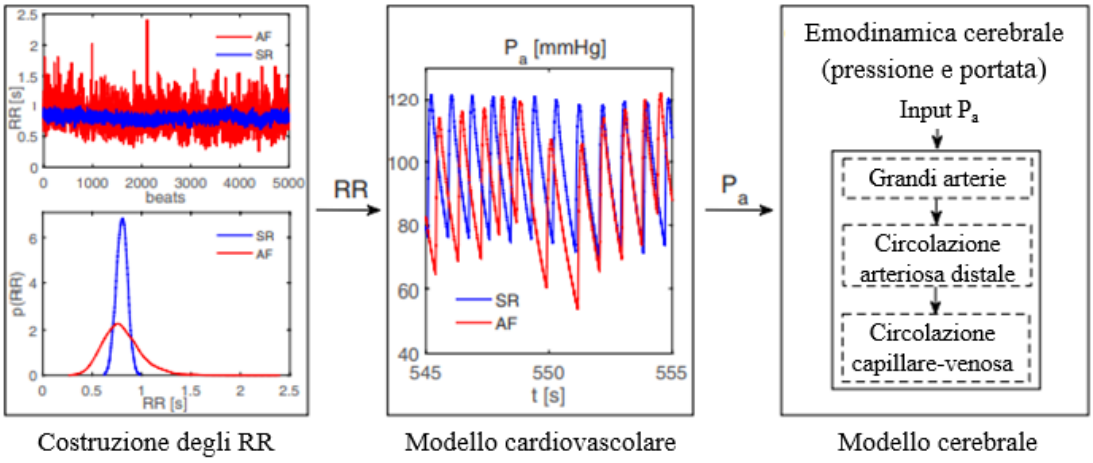

Figura 2.4: Rappresentazione schematica dell'algoritmo di simulazione del ritmo sinusale (SR) e della fibrillazione atriale (AF) nella dinamica cerebrale. A sinistra le serie RR e le loro funzioni di densità di probabilità, al centro due andamenti rappresentativi per la pressione arteriosa sistemica P_a ottenuti con il modello cardiovascolare, a destra uno schema della dinamica del modello cerebrale; riadattato da Anselmino et al. (2016).

Queste simulazioni hanno evidenziato, innanzitutto, un incremento della variabilità di pressione e portata nella circolazione cerebrale nel caso di fibrillazione atriale rispetto a quello di ritmo sinusale (Anselmino et al., 2016). Tale fenomeno è particolarmente rilevante a livello di arteriole e capillari e, sempre a livello di questi distretti, si sono osservati, come conseguenza dell'aritmia, eventi ipoperfusivi ed ipertensivi con durata anche pari a diversi battiti cardiaci, che potrebbero essere alla base di una sofferenza della materia bianca e quindi di demenza (Anselmino

et al., 2016). La probabilità di tali eventi nella circolazione cerebrale distale, inoltre, aumenta all'aumentare della frequenza cardiaca media e, d'altro canto, una frequenza pari o inferiore a 50 bpm espone la circolazione cerebrale prossimale al rischio di ipoperfusione. Di conseguenza, nell'ambito della fibrillazione atriale, risultano particolarmente pericolosi valori di frequenza minori di 50 bpm o maggiori di 70 bpm (Saglietto et al., 2019). Si noti che Cacciatore et al. (2012), come citato in Saglietto et al. (2019), hanno rilevato un declino cognitivo più marcato in pazienti affetti da fibrillazione atriale caratterizzata da una frequenza minore di 50 bpm o maggiore di 90 bpm. Un ultimo aspetto riguarda la valutazione del diverso impatto della fibrillazione atriale sui distretti che compongono la circolazione cerebrale. In generale l'aritmia causa una serie di perturbazioni che, susseguendosi l'una all'altra, non permettono al sistema di tornare in condizioni fisiologiche dopo ciascuna di esse (Scarsoglio et al., 2017). Ciò porta ad un aumento della complessità del segnale e alla necessità di disporre delle informazioni relative ad un maggior numero di battiti precedenti per poter accuratamente predire lo stato emodinamico corrente. Tale numero risulta essere maggiore man mano che si procede dalla circolazione prossimale verso il microcircolo, suggerendo una maggior sensibilità di quest'ultimo alla fibrillazione (Scarsoglio et al., 2017).

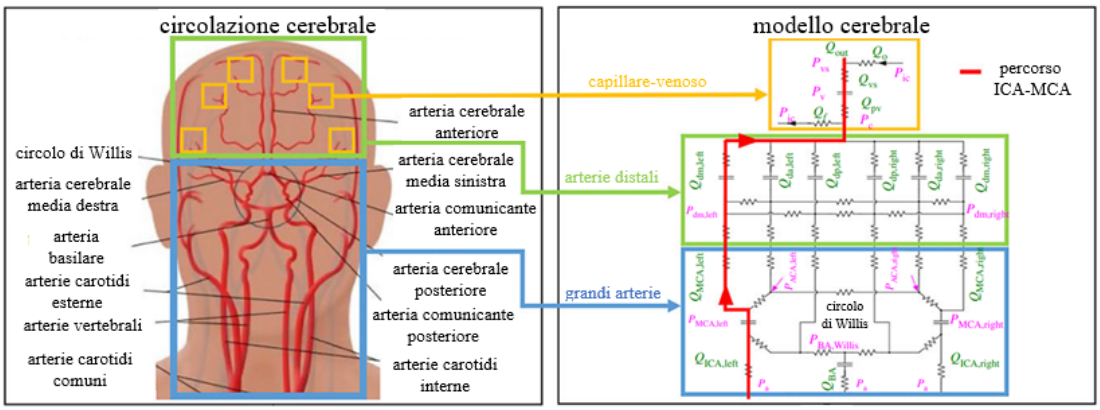

Figura 2.5: Illustrazione della circolazione cerebrale (a sinistra) e il modello a parametri concentrati corrispondente (a destra), utilizzato da Anselmino et al. (2016), Scarsoglio et al. (2017) e Saglietto et al. (2019); riadattato da Scarsoglio et al. (2017).

2.4 Arterie lenticolostriate e demenza

Le arterie lenticolostriate si dipartono dall'arteria cerebrale media e sono responsabili dell'apporto di sangue a varie regioni dell'encefalo profondo (Djulejić et al., 2012). Negli ultimi anni la possibilità di acquisire immagini di risonanza magnetica ad elevata risoluzione ha permesso la visualizzazione e lo studio di questi vasi, mettendo in luce una correlazione tra la loro anatomia (in condizioni fisiologiche o patologiche) e lo sviluppo di demenza vascolare sottocorticale.

2.4.1 Le arterie lenticolostriate

Le arterie lenticolostriate (la cui trattazione farà principalmente riferimento a Djulejić et al., 2012), dette anche arterie laterali striate, sono vasi perforanti che originano dall'arteria cerebrale media, il più grande tra i vasi cerebrali, ed in particolare dalla porzione di tale vaso che si trova tra la sua origine e la sua biforcazione nella regione tra il lobo temporale e la corteccia insulare (tale porzione è detta segmento M1) (Chandra et al., 2017). Tra le regioni irrorate dalle arterie lenticolostriate vi sono i gangli basali, in particolare il putamen, il segmento laterale del globus pallidus e la parte superolaterale del nucleo caudato. Ad essi si aggiungono la capsula interna, la parte di corona caudata vicina al nucleo caudato e la substantia innominata (fig. 2.6) (Djulejić et al., 2012).
Da un punto di vista microanatomico esse si presentano in numero variabile tra 2 e 12 in ciascun emisfero e sono caratterizzate da un diametro compreso tra 0,10 e 1,28 mm. Il punto dell'arteria cerebrale media da cui si dipartono si trova ad una distanza dalla biforcazione dell'arteria carotide interna che va da una media di 4,35 mm per l'arteria lenticolostriata più prossimale a 13,49 mm per quella più distale. Possono svilupparsi come vasi singoli oppure come un tratto iniziale comune che poi dà origine a più arterie: in entrambi i casi da ogni arteria lenticolostriata si dipartono varie diramazioni (Djulejić et al., 2012).

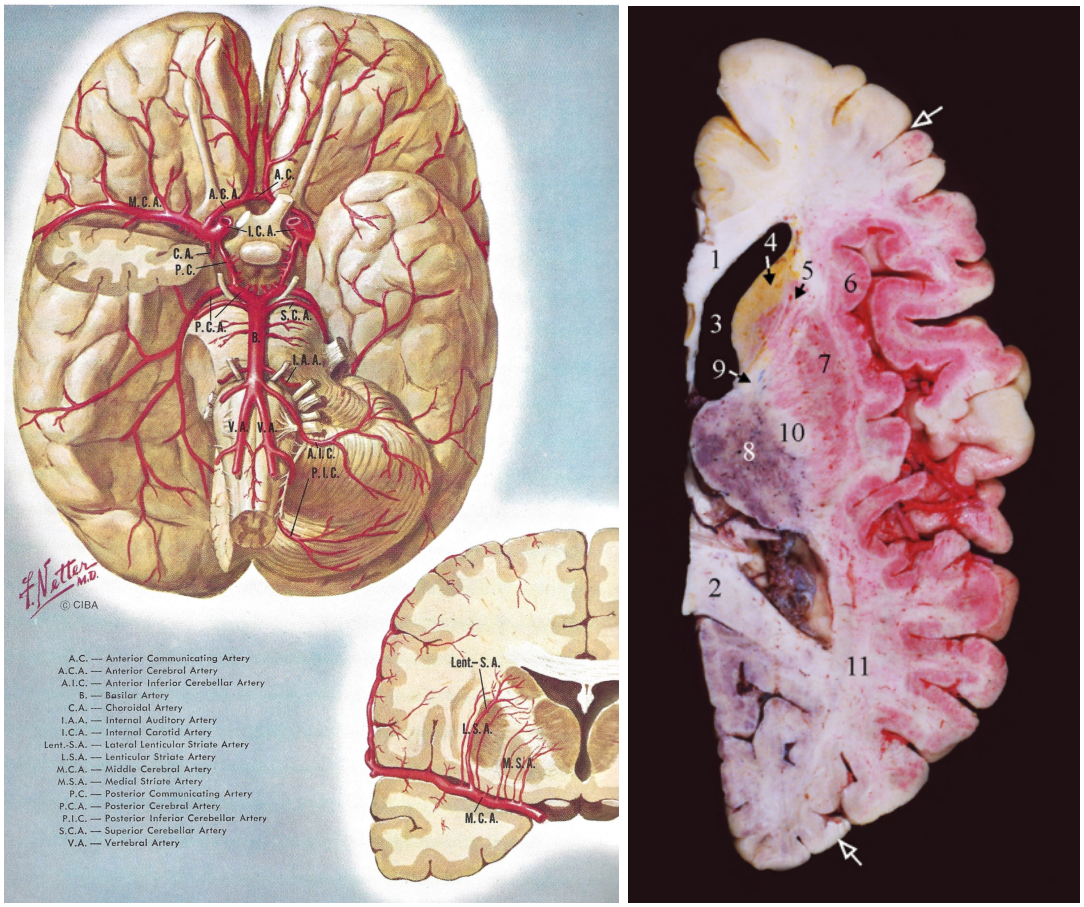

Figura 2.6: A sinistra: circolazione arteriosa cerebrale, si notino nell'illustrazione in basso a destra le arterie lenticolostriate; da Netter (1975). A destra: sezione assiale dell'emisfero cerebrale attraverso il ginocchio (1) e lo splenio del corpo calloso (2), dopo *staining* con inchiostro d'India; si notino, rispettivamente in giallo, rosso, blu e marrone, i territori dei rami perforanti dell'arteria cerebrale anteriore, dell'arteria cerebrale media, dell'arteria anteriore coroidale e dell'arteria cerebrale posteriore; 3 = ventricolo laterale, 4 = testa del nucleo caudato, 5 = braccio anteriore della capsula interna, 6 = corteccia insulare, 7 = putamen, 8 = talamo, 9 = ginocchio della capsula interna, 10 = braccio posteriore della capsula interna, 11 = radiazione ottica (le frecce indicano i confini tra i territori dell'arteria cerebrale anteriore, media e posteriore); da Djulejić et al. (2012).

Per quanto riguarda, invece, le patologie a cui vanno soggette le arterie lenticolostriate, si tratta principalmente di lipoialinosi, ovvero una perdita di organizzazione della parete del vaso accompagnata dalla deposizione di sostanza ialina fibrinoide (Román et al., 2002), necrosi fibrinoide, cioè necrosi della parete del vaso con deposizione di una sostanza eosinofila (Román et al., 2002), e, nel caso dei vasi di

diametro maggiore, microateromi. Le possibili conseguenze sono, oltre all'occlusione dell'arteria coinvolta, la sua rottura nel caso di lipoialinosi o necrosi fibrinoide e la sua stenosi o una microembolia delle sue diramazioni nel caso di microateromi (Djulejić et al., 2012).

2.4.2 Arterie lenticolostriate e demenza sottocorticale vascolare

La demenza vascolare rappresenta una delle tipologie di demenza più diffuse, seconda solo a quella dovuta alla sindrome di Alzheimer, e una delle sue sottocategorie più rilevanti è la demenza ischemica vascolare sottocorticale, legata ad un danno ischemico delle regioni sottocorticali del cervello (Román et al., 2002). Tale danno consiste tipicamente in infarti incompleti della materia bianca, microinfarti ed infarti lacunari. Questi ultimi sono infarti di diametro inferiore ai 15 mm e riguardano, tra le altre, strutture come i gangli della base e la capsula interna la cui irrorazione dipende dalle arterie lenticolostriate (Román et al., 2002). Le cause principali sono un'ipoperfusione delle regioni coinvolte (dovuta, ad esempio, ad ipotensione ortostatica o ad aritmie) e la cosiddetta malattia dei piccoli vasi cerebrali (Román et al., 2002). Quest'ultima colpisce l'endotelio di piccole arterie, arteriole, venule e capillari, favorendo l'insorgere di lipoialinosi ed arteriolosclerosi e causando una riduzione del flusso cerebrale e una compromissione dell'autoregolazione dei vasi coinvolti (Hakim, 2019).

L'occlusione delle arterie lenticolostriate, in particolare, è la causa principale di lesioni della testa del nucleo caudato, della porzione anteriore del putamen e del braccio anteriore della capsula interna (Jellinger, 2007). Per questo motivo lo studio della morfologia e dell'emodinamica di questi vasi risulta di particolare importanza nell'ottica dello studio della demenza sottocorticale vascolare. Ciononostante, le difficoltà di visualizzazione legate alle loro dimensioni ridotte hanno permesso solo recentemente lo sviluppo di studi in questa direzione. Tra di essi vale la pena citare il lavoro di Seo et al. (2012), di cui si riportano brevemente i risultati principali. I

pazienti affetti da demenza vascolare sottocorticale presentano, rispetto ai pazienti sani, arterie lenticolostriate con un numero minore di diramazioni e diametri superiori, come si nota dalla figura 2.7. Gli autori ipotizzano un rapporto di causalità tra questi due fatti nei seguenti termini: un'occlusione delle diramazioni delle arterie lenticolostriate può indurre un aumento del diametro delle restanti allo scopo di compensare l'ipoperfusione nelle zone precedentemente irrorate dalle diramazioni occluse oppure può causare fenomeni di turbolenza a monte dell'occlusione con conseguente allargamento del lume dell'arteria (Seo et al., 2012). Si è osservato, inoltre, che all'aumentare del numero di diramazioni diminuiscono il numero di lacune e la severità dei deficit di memoria (Seo et al., 2012). Data l'importanza del numero di diramazioni si ricorda che esse possono non essere visibili in risonanza magnetica non solo per via di una loro effettiva occlusione, ma anche a seguito di un aumento della loro resistenza che determini una riduzione del flusso ematico tale da impedire la visualizzazione del vaso o a causa del fatto che esse presentano dimensioni inferiori alla risoluzione dell'immagine (Seo et al., 2012).

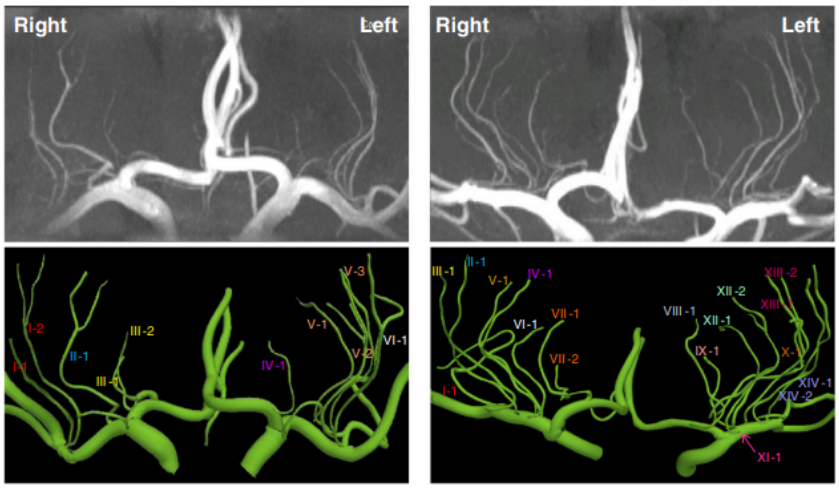

Figura 2.7: Visualizzazioni delle arterie lenticolostriate ottenute con risonanza magnetica a 7T (sopra) e i tratti comuni e diramazioni delle arterie lenticolostriate estratti con un'analisi dei *pattern* (sotto): a sinistra le immagini riferite ad un paziente affetto da demenza vascolare sottocorticale, a destra quelle riferite ad un paziente non affetto da tale patologia; da Seo et al. (2012).

2.5 Rilevanza di uno studio di emodinamica computazionale tridimensionale nelle arterie lenticolostriate in presenza di fibrillazione atriale

I precedenti paragrafi hanno evidenziato come la fibrillazione atriale possa essere correlata all'insorgere e all'aggravarsi del declino cognitivo e della demenza attraverso una serie di fenomeni potenzialmente legati ad alterazioni emodinamiche. A tal proposito è noto che suddetta aritmia induce eventi ipoperfusivi ed ipertensivi, che possono portare ad una sofferenza delle aree cerebrali, a livello della circolazione distale e del microcircolo. D'altro canto, le lesioni associate a demenza vascolare sottocorticale sono sovente dovute ad un'occlusione di tali vasi, fenomeno fortemente legato alle condizioni di flusso al loro interno. Risulta pertanto estremamente interessante valutare se la fibrillazione atriale determini delle alterazioni non solo in termini di pressione e portata, ma anche di caratteristiche tridimensionali del flusso. Si pensi, ad esempio, al ruolo giocato dallo sforzo di taglio a parete nel determinare il benessere dell'endotelio della tunica intima o la sua infiammazione nel caso in cui assuma valori patologici (Roux et al., 2020; Kaunas, 2020).
Uno studio computazionale dell'emodinamica nella circolazione cerebrale distale mediante simulazioni tridimensionali era fino a pochi anni fa impensabile a causa delle difficoltà di visualizzazione dei vasi per via delle loro ridottissime dimensioni, ma lo sviluppo di strumentazione per risonanza magnetica a 7T ha recentemente dato il via a questa linea di ricerca. Per quanto ci è noto, tuttavia, nessun lavoro ha finora indagato il legame tra la regolarità o meno del ritmo e le caratteristiche tridimensionali del flusso ematico. Questo studio, quindi, si propone di percorrere i primi passi in questa direzione, coniugando in modo coerente lo studio delle due tematiche sottolineate in precedenza: la fibrillazione atriale come potenziale fonte di alterazioni emodinamiche e le arterie lenticolostriate come vasi in cui tali alterazioni possono compromettere l'apporto di sangue alle strutture sottocorticali e, di conseguenza, causare demenza e declino cognitivo.

Capitolo 3

Materiali ed estrazione del modello

Il presente capitolo tratta l'estrazione di un modello tridimensionale di uno o più vasi a partire da immagini cliniche. Dapprima si illustrerà il procedimento da un punto di vista teorico, soffermandosi sulle varie tecniche di segmentazione, con particolare riferimento alle strategie implementate in SimVascular, il *software* utilizzato nel presente studio (Updegrove et al., 2017, vedi sez. 4.3). Successivamente si descriveranno i materiali impiegati e come si sia ricavato, a partire da un'immagine di risonanza magnetica, il modello di un'arteria lenticolostriata e della sua diramazione dall'arteria cerebrale media.

3.1 Immagini mediche del sistema cardiovascolare

Lo studio computazionale del flusso ematico all'interno del sistema cardiovascolare è strettamente legato alla possibilità di ricostruire fedelmente la geometria dei vasi di interesse a partire da immagini mediche. Si pensi, infatti, alla variabilità anatomica di queste strutture non solo quando si considerino diversi pazienti, ma anche, per un medesimo paziente, nell'arco del tempo per effetto dell'invecchiamento o per l'insorgere di patologie come aneurismi e stenosi. Una ricostruzione

fedele della regione di interesse, quindi, rappresenta un prerequisito fondamentale sia in applicazioni di tipo *patient specific* che in studi di carattere statistico in cui si voglia prendere in considerazione un ampio numero di casi, ciascuno con le proprie peculiarità anatomiche.

Le due metodiche principali utilizzate per l'acquisizione di immagini del sistema cardiovascolare sono la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica (Tu et al., 2015, cap. 3). La prima utilizza i raggi X per distinguere i vari tessuti del corpo umano sulla base della loro diversa capacità di assorbimento della radiazione (Withers et al., 2021). Il parametro fondamentale è, infatti, il coefficiente di attenuazione lineare μ, che lega l'intensità iniziale della radiazione incidente I_0 e quella I dopo che essa ha percorso un tratto di lunghezza x all'interno del tessuto, come descritto dall'equazione 3.1 (Withers et al., 2021). Le immagini relative a singole sezioni del distretto di interesse si ottengono da scansioni radiografiche acquisite da diverse angolazioni ed infine il volume tridimensionale viene ricostruito mediante specifici algoritmi, tra cui uno dei più diffusi è detto algoritmo di retroproiezione filtrata (Withers et al., 2021).

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \tag{3.1}$$

La risonanza magnetica, invece, non sfrutta radiazioni, bensì campi magnetici, e permette di distinguere i tessuti sulla base del loro contenuto di acqua o, più precisamente, di idrogeno (Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, 2019; «Risonanza magnetica nucleare», 2010; Kocak, 2021). In particolare si applicano un campo magnetico statico, che determina una magnetizzazione netta non nulla dei nuclei degli atomi di idrogeno, e degli impulsi a radiofrequenza caratterizzati da una determinata sequenza (Kocak, 2021; «Risonanza magnetica nucleare», 2010). Quest'ultima va scelta sulla base dell'indagine per cui è necessaria l'immagine, poiché essa determina l'intensità del segnale associato ai diversi tessuti e la possibilità di distinguerli più o meno bene da quelli circostanti (Kocak, 2021). L'immagine, infatti, viene ricostruita a partire dal segnale elettromagnetico dovuto al fatto che ogniqualvolta il campo variabile viene rimosso la magnetizzazione dei tessuti

torna ad essere quella determinata dal campo magnetico statico. I meccanismi responsabili di questo fenomeno sono principalmente due: la cessione di energia dai nuclei di idrogeno a tutto ciò che li circonda a meno di altri nuclei di idrogeno (regolata dalla costante di tempo $T1$) e la cessione di energia tra nuclei di idrogeno (regolata dalla costante di tempo $T2$) (Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, 2019; «Risonanza magnetica nucleare», 2010). Si noti, infine, che la risoluzione dell'immagine aumenta con l'intensità del campo magnetico statico, tipicamente pari a 0,5, 1,5 o 3 T per la strumentazione utilizzata nella pratica clinica (Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, 2019).
Le immagini mediche vengono solitamente salvate in formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Questo standard prevede che l'immagine sia accompagnata da una serie di dati che riguardano, tra gli altri, il paziente (DICOM, n.d.). Si ricorda, inoltre, che le immagini in formato digitale sono essenzialmente costituite da delle matrici bidimensionali, ciascuna corrispondente ad una sezione del distretto corporeo indagato, la cui unità elementare è detta *pixel*; nelle tecniche di *imaging* tomografiche a partire dalle varie sezioni è possibile ricostruire l'immagine tridimensionale, la cui unità fondamentale non è più il *pixel* bensì il *voxel* (Salvatore & Brunetti, 2003). Dalla dimensione di *pixel* e *voxel* dipende la risoluzione spaziale dell'immagine, mentre la risoluzione in scala di grigi dipende dal numero di bit su cui è rappresentata. Per immagini monocromatiche su N bit i *pixel* possono assumere valori interi tra 0 e 2^{N-1}, ciascuno corrispondente ad un tono di grigio diverso (Salvatore & Brunetti, 2003).

3.2 Estrazione di modelli di vasi a partire da immagini mediche

3.2.1 Segmentazione

Il primo passaggio fondamentale per la costruzione di un modello tridimensionale a partire da immagini mediche è la segmentazione di queste ultime. Tale processo può essere definito come l'estrazione delle regioni di interesse ovvero essenzialmente il determinare se ogni *pixel* faccia parte o meno di esse (Tu et al., 2015, cap. 3). In generale la segmentazione è un'operazione complessa, per cui gli approcci più adatti dipendono fortemente dalle specifiche applicazioni.
Facendo riferimento alle strategie implementate in SimVascular, è utile notare che, per quanto il *software* supporti anche una segmentazione tridimensionale dell'immagine mediante modelli deformabili geometrici, l'approccio principale è quello della segmentazione bidimensionale di un certo numero di sezioni, individuate a partire dal percorso (*path*) del vaso, definito per punti dall'utente (fig. 3.1) (SimVascular Development Team, 2017g). Per quanto riguarda le tecniche implementate per la segmentazione bidimensionale, la prima strada che è possibile intraprendere è quella di una segmentazione manuale da parte dell'operatore, che analizzerà le sezioni definendo volta per volta il contorno della struttura anatomica di interesse (Updegrove et al., 2017). Tale approccio, essendo per sua propria natura non automatizzabile, è caratterizzato da una significativa variabilità *inter* ed *intra* operatore e di conseguenza da una scarsa riproducibilità dei risultati. Tuttavia, esso si rende necessario qualora altre tecniche non permettano di ottenere a risultati soddisfacenti o addirittura non giungano a convergenza (Updegrove et al., 2017). Una seconda e più raffinata possibilità consiste nell'applicazione di metodi che richiedono un intervento minimo da parte dell'operatore, generalmente consistente nella definizione di alcuni parametri necessari al funzionamento di algoritmi a cui è effettivamente affidata l'elaborazione dell'immagine. Di seguito si descriveranno brevemente alcune classi di algoritmi che possono essere utilizzati a tale scopo (Updegrove et al., 2017).

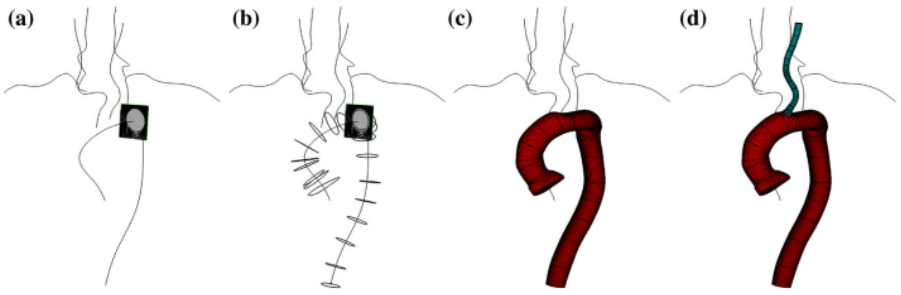

Figura 3.1: Creazione di una geometria vascolare con una segmentazione bidimensionale: a) definizione di una finestra che scorre lungo il percorso del vaso, b) creazione delle segmentazioni, c) collegamento delle segmentazioni a formare il modello di un vaso, d) eventuale unione con i modelli di altri vasi; riadattato da Updegrove et al. (2017).

Metodi di *thresholding* Una prima strategia consiste nell'effettuare un *thresholding* dell'immagine, ovvero definire una soglia T che permetta di discriminare tra l'oggetto e lo sfondo impiegando una funzione binaria. L'equazione 3.2 è stata riadattata da quella proposta da Rogowska (2009) e in essa g è la funzione binaria, a la matrice dell'immagine, m ed n gli indici del *pixel* di interesse. La soglia può essere globale, ovvero costante su tutta l'immagine, o meno. In generale il *thresholding* è adatto solo quando le strutture anatomiche da identificare sono caratterizzate da un'intensità pressoché uniforme e ben distinguibile da quella dello sfondo (Tu et al., 2015, p. 47).

SimVascular applica questo metodo definendo, su ciascuna delle sezioni considerate, le isocurve congiungenti i *pixel* di intensità pari alla soglia. Successivamente viene identificata la più piccola tra quelle che contengono un cerchio di raggio definito e centrato lungo il *path*: in corrispondenza di essa si pone il contorno del vaso (Updegrove et al., 2017).

$$g[m,n] = \begin{cases} 1, & \text{se } a[m,n] > T \\ 0, & \text{se } a[m,n] \leq T \end{cases} \tag{3.2}$$

Modelli deformabili geometrici I modelli deformabili geometrici, o *level-sets*, adattano il contorno della segmentazione all'immagine, cercando un compromesso tra la necessità di seguire i bordi dell'oggetto e quella di ottenere un contorno regolare, privo di interruzioni e di arrotolamenti. Il contorno viene rappresentato come livello di zero di una funzione in uno spazio di ordine superiore ed evolve tenendo conto delle due esigenze sopraccitate (C. Li et al., 2011). Si veda a tal proposito l'equazione 3.3, riportata da Updegrove et al. (2017), in cui ϕ_t è il contorno, $\mathbf{v}$ è la velocità di propagazione normale ad esso e $\mathbf{g}$ è una funzione preposta ad identificare i bordi degli oggetti.
SimVascular permette di utilizzare i modelli deformabili geometrici sia per una segmentazione bidimensionale delle sezioni identificate lungo il *path* che per la segmentazione tridimensionale dell'intera immagine. Nel primo caso la segmentazione prevede due fasi: dapprima si ottiene un contorno approssimato e successivamente esso viene reso più preciso (SimVascular Development Team, 2017h). Mentre nella prima fase la velocità con cui evolve il contorno decade in modo esponenziale, nella seconda essa è rappresentata da delle funzioni di attrazione verso i bordi (Updegrove et al., 2017; SimVascular Development Team, 2017h). Nel caso tridimensionale, invece, l'evoluzione temporale del modello è descritta da un'equazione alle derivate parziali che contiene un termine di attrazione verso i gradienti dell'immagine, un termine di propagazione che controlla la velocità e un termine che limita la curvatura del contorno (SimVascular Development Team, 2017d).

$$\phi_{\mathbf{t}} = -\mathbf{v}|\nabla\phi| - \nabla\mathbf{g} \cdot \nabla\phi \tag{3.3}$$

Metodi basati sull'intelligenza artificiale Negli ultimi anni l'intelligenza artificiale ha visto aumentare esponenzialmente i propri ambiti di applicazione e tra di essi figura anche l'elaborazione di immagini mediche. SimVascular propone, in particolare, l'uso di reti neurali convoluzionali preallenate (SimVascular Development Team, 2017e).

3.2.2 Creazione ed ottimizzazione del modello

La creazione vera e propria del modello segue percorsi diversi a seconda del fatto che la segmentazione sia stata effettuata con un metodo tridimensionale o bidimensionale. Nel primo caso, infatti, la segmentazione fornisce già come risultato una superficie, mentre nel secondo è necessario unire tra loro le segmentazioni delle singole sezioni (Updegrove et al., 2017). Uno degli approcci consiste nel realizzare un modello di tipo PolyData, creando delle *spline* congiungenti le segmentazioni: il modello viene generato da esse a seguito del loro ricampionamento, collegamento le une con le altre e triangolazione (Updegrove et al., 2017). Un'altra possibilità è rappresentata dalla creazione, a partire dalle segmentazioni, di una superficie NURBS (Non-Uniform Rational B-Spline) (Updegrove et al., 2017). Un'ultima strada percorribile è l'utilizzo del pacchetto Discrete per rappresentare una superficie di tipo PolyData come modello adatto alla creazione di una *mesh* tramite il generatore commerciale proposto da SimVascular (vedi sottoparagrafo 4.3.1) (Updegrove et al., 2017).
Il modello così ottenuto deve generalmente subire alcune operazioni volte alla sua ottimizzazione. Innanzitutto, può rendersi necessario uno *smoothing* della superficie così da renderla più regolare e priva di asperità (Updegrove et al., 2016). Tale operazione può riguardare l'intero modello oppure parti dello stesso: ad esempio, nel caso in cui i vasi presentino delle biforcazioni lo *smoothing* viene spesso applicato per renderle meno brusche. Questo problema si presenta soprattutto a seguito di una segmentazione svolta bidimensionalmente su varie sezioni, dal momento che essa prevede la generazione di tanti modelli quanti sono i vasi di interesse e la loro successiva unione mediante un'operazione booleana (Updegrove et al., 2017). Tra i metodi di *smoothing* più utilizzati vi è quello laplaciano, che assegna a ciascun punto, come nuova posizione, la media delle posizioni degli n nodi con cui esso condivide uno spigolo, come descritto dall'equazione 3.4 (Updegrove et al., 2016).

$$\underline{\mathbf{x}}_\mathbf{i} = \frac{1}{n}\sum_{j=0}^{n} \underline{\mathbf{x}}_\mathbf{j} \tag{3.4}$$

Tale operazione implica inevitabilmente un collasso della geometria, il che può compromettere in modo non trascurabile l'accuratezza della ricostruzione della struttura anatomica di interesse. Per mitigare questo effetto è possibile utilizzare il cosiddetto *constrained smoothing*, il quale identifica la nuova posizione da associare a ciascun nodo col minimo di un problema di ottimizzazione, in cui il filtraggio laplaciano (eq. 3.5) è accompagnato da un funzione di penalizzazione della deviazione dalla geometria originale, controllata dal parametro w_{utente} (eq. 3.6) (Updegrove et al., 2016). La figura 3.2 mostra visivamente la differenza tra *smoothing* laplaciano e *constrained smoothing*.

$$\underline{\mathbf{x}}_\mathbf{i} - \frac{1}{n}\sum_{j=0}^{n} \underline{\mathbf{x}}_\mathbf{j} = 0 \tag{3.5}$$

$$\underline{\mathbf{x}}_\mathbf{i} - (\underline{\mathbf{x}}_\mathbf{originale} + \underline{\mathbf{w}}) = 0 \text{ dove } \underline{\mathbf{w}} = ||\underline{\mathbf{x}}_\mathbf{i} - \underline{\mathbf{x}}_\mathbf{originale}|| * w_{utente} \tag{3.6}$$

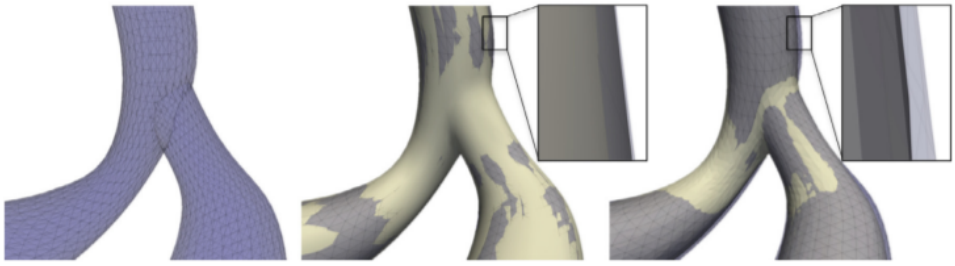

Figura 3.2: A sinistra la superficie originale di una biforcazione aortica, al centro la superficie originale sovrapposta all'esito del *constrained smoothing* mostra la capacità di limitare la contrazione del modello, a destra la superficie originale sovrapposta all'esito dello *smoothing* laplaciano mostra la contrazione più marcata associata a quest'ultimo; da Updegrove et al. (2016).

Oltre allo *smoothing* è possibile effettuare operazioni di decimazione e di suddivisione, rispettivamente allo scopo di ridurre ed incrementare il numero di elementi della superficie del modello (Updegrove et al., 2016). Un'ulteriore passaggio consiste nell'applicazione, alle estremità del modello, delle cosidette *flow extensions*, ovvero

dei prolungamenti cilindrici che si dipartono dalle sezioni di ingresso e di uscita del flusso (Manini & Antiga, 2013). Lo scopo è principalmente minimizzare l'effetto delle condizioni al contorno sulla fluidodinamica nel dominio spaziale di interesse, ad esempio garantendo lo sviluppo del profilo di velocità in ingresso (Antiga et al., 2002; Manini & Antiga, 2013). Tale operazione può essere effettuata mediante il software Vascular Modelling ToolKit (VMTK), previo calcolo delle *centerlines* dei vasi (Manini & Antiga, 2013; Antiga et al., 2008). La sezione più esterna, rispetto al modello, di ogni *flow extension* è di forma circolare, così da semplificare l'espressione dei profili di velocità, ed ha la medesima area della sezione più interna (Antiga et al., 2002).
Infine si noti che in SimVascular è necessario definire quali parti della superficie del modello corrispondano a delle sezioni di ingresso o di uscita (la denominazione corrispondente sarà *cap*) o alla parete del vaso (*wall*) (SimVascular Development Team, 2017f). Ciò è essenziale per la successiva fase di simulazione.

3.3 Materiali

Il presente studio si è avvalso della collaborazione del dott. Bouvy, del *University Medical Center* di Utrecht, il quale ha cortesemente messo a disposizione un'immagine di risonanza magnetica cerebrale tra quelle utilizzate in uno studio volto alla visualizzazione degli spazi perivascolari che circondano le arterie lenticolostriate (Bouvy et al., 2014). L'immagine è stata acquisita con una sequenza di tipo Turbo Spin Echo ed è pesata in T2. Il campo magnetico utilizzato ha un'intensità pari a 7 T, il che permette di distinguere dettagli anatomici di dimensioni ridotte, un prerequisito fondamentale nel caso di studi riguardanti le arterie lenticolostriate. Per ulteriori dettagli circa le modalità di acquisizione si rimanda a Bouvy et al. (2014).
Gli andamenti di portata nell'arteria cerebrale media utilizzati per definire le condizioni al contorno in ingresso al modello in fase di simulazione (vedi capitolo

5) derivano, invece, dagli studi di Anselmino et al. (2016), Scarsoglio et al. (2017) e Saglietto et al. (2019) e sono stati gentilmente forniti dagli autori.

3.4 Estrazione del modello di arteria lenticolostriata e arteria cerebrale media

L'oggetto principale del presente studio, ossia l'emodinamica all'interno delle arterie lenticolostriate, è strettamente legato alle caratteristiche anatomiche della diramazione delle stesse dall'arteria cerebrale media. Di conseguenza un dominio spaziale che non comprenda quest'ultima, almeno nel tratto da cui si dipartono le arterie propriamente di interesse, porterebbe a risultati poco rappresentativi dell'effettiva realtà. Per questo motivo si è costruito un modello che include parte del tratto M1 dell'arteria cerebrale media e un'arteria lenticolostriata.
Si noti innanzitutto che i vasi di interesse si presentano, nell'immagine di risonanza magnetica considerata, di colore nero. Ciò è dovuto ad un effetto detto vuoto da flusso, tipico dei vasi in cui il sangue scorre ad elevata velocità (Tajudin et al., 2018).
Per la segmentazione si è scelta una tecnica bidimensionale e quindi come primo passaggio si sono definiti i *path* dei due vasi di interesse (fig. 3.4). Per quanto riguarda l'arteria cerebrale media, si è posizionato l'inizio del percorso cercando di mantenersi sufficientemente distanti dal punto da cui si diparte l'arteria lenticolostriata. Ciò è volto a far sì che le simulazioni risentano anche della curvatura del tratto M1 dell'arteria cerebrale media, nell'ottica di riprodurre il più fedelmente possibile la situazione reale. Il *path* dell'arteria lenticolostriata, invece, è stato delineato seguendone il percorso, estendendolo quanto più possibile e sconfinando fino all'interno dell'arteria cerebrale media, così da poter unire più agevolmente i modelli dei due vasi in una fase successiva.
Sia per l'arteria lenticolostriata che per l'arteria cerebrale media si è effettuata una segmentazione manuale di alcune delle sezioni individuate da SimVascular lungo i *path* (fig. 3.3 e 3.4). Il contorno dei lumi è stato definito principalmente per

mezzo di geometrie circolari o ellittiche, ricorrendo solo talvolta a delle forme più complesse descritte da delle *spline*. Ciò si è reso necessario in particolare nella regione in cui l'arteria lenticolostriata si diparte dalla cerebrale media, dal momento che la segmentazione di questa zona si è dimostrata particolarmente difficoltosa a causa del basso contrasto delle strutture di interesse rispetto a quelle circostanti.

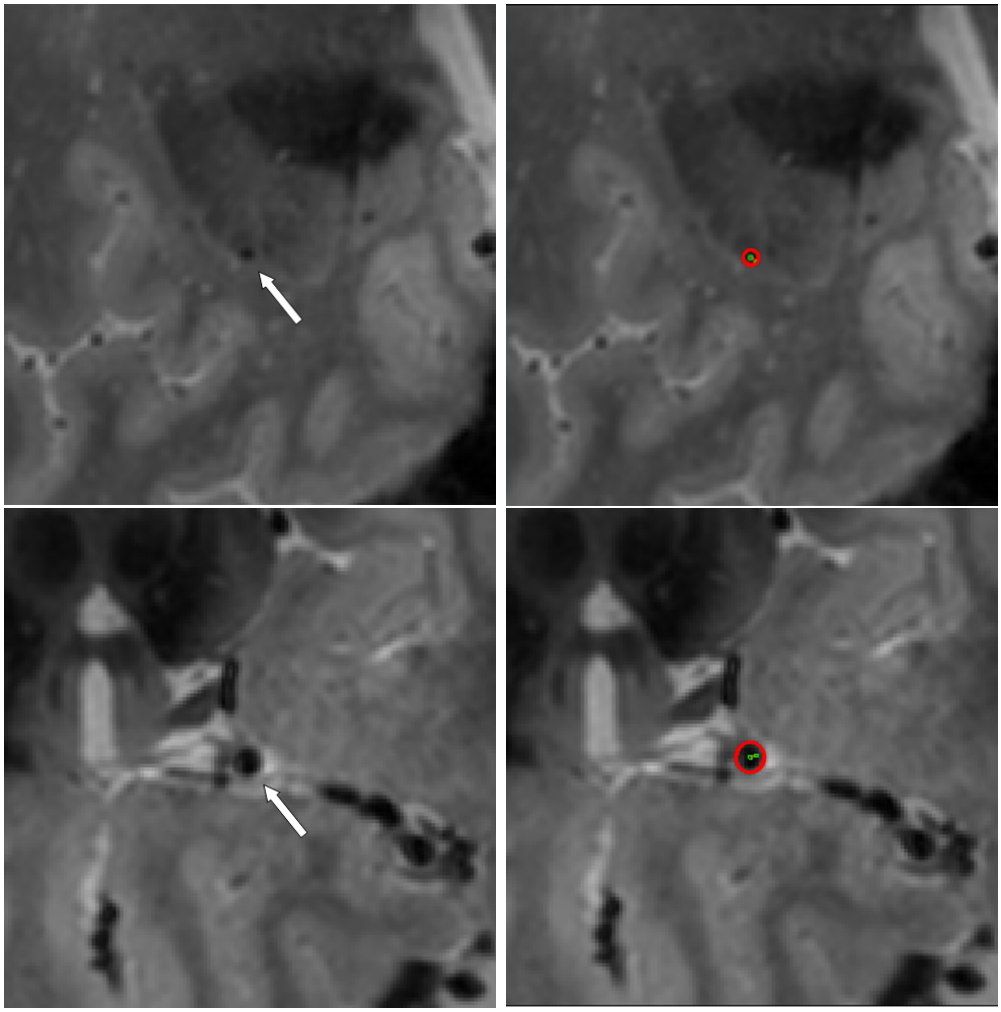

Figura 3.3: A sinistra due finestre dell'immagine identificate da SimVascular per la segmentazione dell'arteria lenticolostriata (sopra) e dell'arteria cerebrale media (sotto) in cui le frecce bianche indicano i vasi di interesse; a destra le medesime finestre con il contorno della segmentazione riportato in rosso.

A partire dalla segmentazioni è stato creato un modello PolyData dei vasi e si è applicato un *constrained smoothing* locale nella regione in cui l'arteria lenticolostriata si diparte dall'arteria cerebrale media. Il modello è stato poi importato in VMTK per l'apposizione delle *flow extensions*, ciascuna di lunghezza pari al triplo del raggio della sezione a cui è stata applicata. Un'immagine del modello finale è riportata nella figura 3.4.

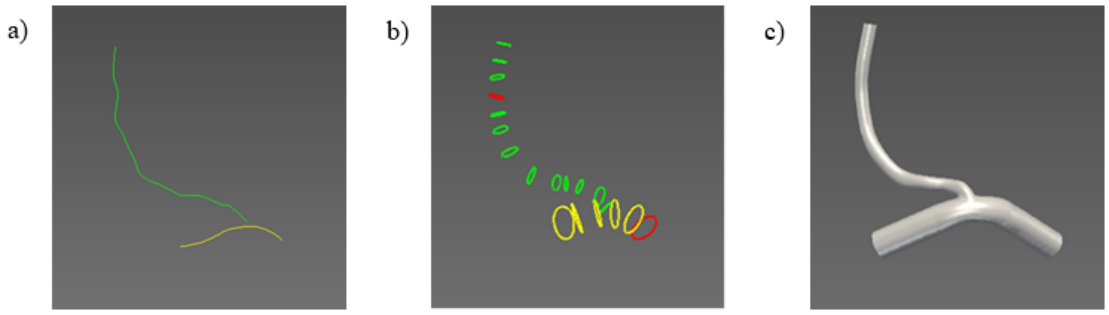

Figura 3.4: Estrazione del modello: (a) vista 3D dei *path* della MCA (in giallo) e della LSA (in verde), (b) i contorni del lume della MCA (in giallo) e della LSA (in verde), in corrispondenza di alcune sezioni, ottenuti a seguito della segmentazione (in rosso i contorni relativi alle segmentazioni della figura 3.3), (c) il modello finale.

Capitolo 4

Strumenti numerici

Scopo del presente capitolo è illustrare gli strumenti numerici che sono stati utilizzati in questo studio. Innanzitutto verranno esposti, rielaborando Blazek (2015, cap. 2-3), i principi cardine della meccanica dei fluidi e le caratteristiche più importanti delle simulazioni di fluidodinamica computazionale, nonché le peculiarità che caratterizzano la loro applicazione all'ambito emodinamico. Verrà brevemente descritto il *software* che è stato impiegato per le simulazioni (SimVascular) ed infine verranno riportati i risultati di alcune prove volte ad esemplificare quanto precedentemente illustrato.

4.1 Cenni di meccanica dei fluidi

4.1.1 Principi di conservazione

Il moto dei fluidi si basa essenzialmente sui principi di conservazione della massa, della quantità di moto e dell'energia (Blazek, 2015, cap.2). Indipendentemente dalla grandezza considerata, la conservazione si traduce nel fatto che la sua variazione all'interno di un dato volume è data dalla somma del contributo del trasporto attraverso la frontiera del volume stesso, di quello di forze o sorgenti al suo interno

e di quello delle forze esterne. Di seguito la derivazione delle equazioni 4.1-4.3 relative ai tre principi avviene sotto l'ipotesi di fluido continuo.

Principio di conservazione della massa Questo principio esprime l'impossibilità di creare o distruggere massa all'interno di un qualunque sistema. Indicando con ρ la densità di un fluido, il principio di conservazione della massa è espresso dall'equazione 4.1.

$$\frac{\partial}{\partial t}\int_{\Omega}\rho\, d\Omega + \oint_{\partial\Omega}\rho(\vec{v}\cdot\vec{n})\, dS = 0 \tag{4.1}$$

Il primo addendo che compare rappresenta la variazione nel tempo (t) della massa contenuta all'interno del volume di controllo Ω, mentre il secondo tiene conto del flusso attraverso ciascun elemento dS della sua frontiera ($\vec{v}$ è la velocità del flusso e $\vec{n}$ il versore normale a detto elemento di superficie).

Principio di conservazione della quantità di moto La formulazione di questo principio prende le mosse dalla seconda legge di Newton, ovvero dal fatto che la variazione di quantità di moto di un corpo è effetto della somma delle forze agenti su di esso. L'espressione matematica di riferimento è l'equazione 4.2.

$$\frac{\partial}{\partial t}\int_{\Omega}\rho\vec{v}\, d\Omega + \oint_{\partial\Omega}\rho\vec{v}(\vec{v}\cdot\vec{n})\, dS = \int_{\Omega}\rho\vec{f_e}\, d\Omega - \oint_{\partial\Omega}p\vec{n}\, dS + \oint_{\partial\Omega}(\bar{\bar{\tau}}\cdot\vec{n})\, dS \tag{4.2}$$

Analizzando il primo membro dell'equazione 4.2 si osservano un primo termine legato alla variazione della quantità di moto all'interno del volume di controllo Ω e un secondo termine che rappresenta il trasporto di quantità di moto attraverso la sua frontiera. Il secondo membro, invece, tiene conto delle forze esterne agenti sull'intero volume (primo addendo) e di quelle di superficie. Il contributo di queste ultime, identificato un elemento della frontiera dS, viene articolato in un termine legato alla distribuzione di pressione p e un termine legato al tensore degli sforzi viscosi $\bar{\bar{\tau}}$.

Principio di conservazione dell'energia Fa riferimento al primo principio della termodinamica, secondo cui la variazione nel tempo dell'energia totale contenuta

nel volume di fluido considerato può essere ricondotta al lavoro compiuto dalle forze che agiscono su di esso ed al calore che entra al suo interno. L'equazione di riferimento è la 4.3.

$$\begin{gathered}\frac{\partial}{\partial t}\int_\Omega \rho E\, d\Omega + \oint_{\partial\Omega} \rho E(\vec{v}\cdot\vec{n})\, dS = \\ \oint_{\partial\Omega} k(\nabla T\cdot\vec{n})\, dS + \int_\Omega (\rho\vec{f_e}\cdot\vec{v} + \dot{q}_h)\, d\Omega - \oint_{\partial\Omega} p(\vec{v}\cdot\vec{n})\, dS + \oint_{\partial\Omega} (\bar{\bar{\tau}}\cdot\vec{v})\cdot\vec{n}\, dS\end{gathered} \tag{4.3}$$

Nuovamente si trovano a primo membro il termine di variazione di energia (E è l'energia per unità di massa) all'interno del volume di controllo e il termine di flusso di energia attraverso la frontiera. Il secondo membro, invece, presenta un primo addendo che tiene conto dei fenomeni diffusivi (k è il coefficiente di conduttività termica e T è la temperatura), un secondo addendo che rappresenta l'effetto delle forze esterne di volume ($\vec{f_e}$) e delle sorgenti di calore interne ad esso (il cui *rate* di trasferimento di calore per unità di massa è indicato con $\dot{q}_h$). Infine gli ultimi termini rappresentano il lavoro svolto dalle forze che agiscono sulla superficie: analogamente a quanto detto per la conservazione della quantità di moto si tiene conto separatamente della distribuzione di pressione e del tensore degli sforzi viscosi. L'equazione 4.3 può essere riscritta nella forma dell'equazione 4.5 introducendo l'entalpia H definita dall'equazione 4.4.

$$H = E + \frac{p}{\rho} \tag{4.4}$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\int_\Omega \rho E\, d\Omega + \oint_{\partial\Omega} \rho H(\vec{v}\cdot\vec{n})\, dS = \oint_{\partial\Omega} k(\nabla T\cdot\vec{n})\, dS + \int_\Omega (\rho\vec{f_e}\cdot\vec{v} + \dot{q}_h)\, d\Omega + \oint_{\partial\Omega} (\bar{\bar{\tau}}\cdot\vec{v})\cdot\vec{n}\, dS \tag{4.5}$$

4.1.2 Equazioni di Navier-Stokes

Le equazioni che esprimono i tre principi di conservazione (eq. 4.1, 4.2 e 4.5) possono essere raggruppate in un unico sistema, descritto dalle equazioni 4.6-4.11. Nel caso di un fluido newtoniano, in cui cioè gli sforzi di taglio sono direttamente proporzionali

ai gradienti di velocità attraverso una costante detta viscosità dinamica (μ), esse vengono indicate col nome di equazioni di Navier-Stokes.

$$\frac{\partial}{\partial t}\int_{\Omega}\vec{W}\,d\Omega + \oint_{\partial\Omega}(\vec{F_C} - \vec{F_V})\,dS = \int_{\Omega}\vec{Q}\,d\Omega \tag{4.6}$$

Il vantaggio di esprimere le equazioni di Navier-Stokes nella forma delle equazioni 4.6-4.11 risiede nella possibilità di associare ai vettori $\vec{W}$, $\vec{F_C}$, $\vec{F_V}$ e $\vec{Q}$ un significato fisico. Di seguito per ciascuno di essi si riporta e descrive brevemente l'espressione in un sistema di riferimento cartesiano di coordinate x, y e z ed indicando rispettivamente con u, v e w le componenti della velocità $\vec{v}$ lungo esse. Il vettore $\vec{W}$ contiene le grandezze oggetto della conservazione (eq. 4.7).

$$\vec{W} = \begin{bmatrix} \rho \\ \rho u \\ \rho v \\ \rho w \\ \rho E \end{bmatrix} \tag{4.7}$$

Il vettore $\vec{F_C}$ è detto vettore dei flussi convettivi; nel caso delle equazioni che si riferiscono alla conservazione della quantità di moto e dell'energia include anche i termini di pressione. Nell'espressione di $\vec{F_C}$ (eq. 4.8) V coincide col prodotto scalare tra la velocità e il versore normale alla frontiera per ogni elemento dS.

$$\vec{F_C} = \begin{bmatrix} \rho V \\ \rho u V + n_x p \\ \rho v V + n_y p \\ \rho w V + n_z p \\ \rho H V \end{bmatrix} \tag{4.8}$$

$\vec{F_V}$ è il vettore dei flussi viscosi e contiene i termini relativi agli sforzi viscosi e alla diffusione termica ed è espresso come nell'equazione 4.9, dove Θ è dato

dall'equazione 4.10.

$$\vec{F_V} = \begin{bmatrix} 0 \\ n_x\tau_{xx} + n_y\tau_{xy} + n_z\tau_{xz} \\ n_x\tau_{yx} + n_y\tau_{yy} + n_z\tau_{yz} \\ n_x\tau_{zx} + n_y\tau_{zy} + n_z\tau_{zz} \\ n_x\Theta_x + n_y\Theta_y + n_z\Theta_z \end{bmatrix} \tag{4.9}$$

$$\begin{aligned} \Theta_x &= u\tau_{xx} + v\tau_{xy} + w\tau_{xz} + k\frac{\partial T}{\partial x} \\ \Theta_y &= u\tau_{yx} + v\tau_{yy} + w\tau_{yz} + k\frac{\partial T}{\partial y} \\ \Theta_z &= u\tau_{zx} + v\tau_{zy} + w\tau_{zz} + k\frac{\partial T}{\partial z} \end{aligned} \tag{4.10}$$

Infine, $\vec{Q}$ contiene i termini legati alle forze esterne di volume e alle sorgenti di calore (eq. 4.11)

$$\vec{Q} = \begin{bmatrix} 0 \\ \rho f_{e,x} \\ \rho f_{e,y} \\ \rho f_{e,z} \\ \rho\vec{f_e} \cdot \vec{v} + \dot{q}_h \end{bmatrix} \tag{4.11}$$

Le equazioni di Navier-Stokes, quindi, determinano un sistema di cinque equazioni in sette incognite (densità, le tre componenti della velocità, energia specifica alla massa, pressione e temperatura). Per poter giungere a una soluzione è necessario introdurre delle relazioni termodinamiche tra le variabili di stato, nonché definire il coefficiente di conduttività termica e la viscosità (Blazek, 2015, cap. 2).

4.2 Fluidodinamica computazionale

4.2.1 Basi di fluidodinamica computazionale

La risoluzione delle equazioni di Navier-Stokes per via analitica è possibile solo per alcuni casi molto semplici, perciò la fluidodinamica computazionale si basa sulla loro risoluzione per via numerica mediante una discretizzazione spaziale e temporale di dette equazioni. L'impiego di adeguati metodi di discretizzazione e l'imposizione di appropriate condizioni iniziali e al contorno permettono di simulare il moto del fluido nel dominio spaziale e temporale di interesse. La trattazione di queste tematiche fa riferimento a quanto si trova in Blazek (2015, cap. 3).

Discretizzazione spaziale La discretizzazione spaziale consiste essenzialmente nell'approssimazione numerica dei vettori dei flussi convettivi e viscosi e delle forze esterne e sorgenti di calore che compaiono nelle equazioni di Navier-Stokes. A questo scopo è necessario, innanzitutto, suddividere il volume di interesse per mezzo di una griglia (*mesh*), in modo tale che le celle che la compongono siano contigue le une alle altre e non si sovrappongano. Una griglia può essere strutturata (ovvero i nodi sono univocamente determinati da due indici nel caso 2D e tre indici nel caso 3D) o non strutturata (quando gli indici delle celle non permettono di capire se esse siano adiacenti o meno). Nel primo caso si utilizzano celle quadrangolari ed esaedriche (rispettivamente per problemi bidimensionali e tridimensionali), mentre nel secondo si ricorre prevalentemente a celle triangolari e tetraedriche, spesso combinate con altre quadrangolari, esaedriche, prismatiche e piramidali ottenendo *mesh* ibride. Successivamente è necessario adottare un metodo di discretizzazione spaziale delle equazioni: i più utilizzati sono quello delle differenze finite, quello dei volumi finiti e quello degli elementi finiti.

Il metodo delle differenze finite si applica a partire dalla forma differenziale delle equazioni di Navier-Stokes, discretizzando le derivate delle variabili in gioco mediante l'espansione in serie di Taylor. Questo metodo, pur forte della sua semplicità

e dell'elevata accuratezza che è possibile ottenere, richiede l'utilizzo di griglie strutturate, le quali sono adatte principalmente a geometrie poco complesse.
Il metodo dei volumi finiti, invece, si basa sulla suddivisione dello spazio fisico in volumi di controllo: generalmente essi coincidono con le celle che compongono la griglia (metodo cella-centrato) oppure sono centrati nei vertici della griglia (metodo cella-vertice). I vantaggi principali sono l'operare sullo spazio fisico di interesse e la possibilità di usare sia griglie strutturate che griglie non strutturate, il che permette di simulare il flusso anche in presenza di geometrie complesse.
Il metodo degli elementi finiti, infine, si basa anch'esso sulla suddivisione dello spazio fisico in elementi discreti e sull'impiego di una griglia non strutturata. Il problema viene risolto in un certo numero di punti di ciascun elemento e il valore delle grandezze di interesse altrove viene ottenuto a partire dalle soluzioni trovate in detti punti e da delle funzioni di forma. Questo metodo permette di effettuare simulazioni accurate in presenza di geometrie complesse, ma al costo di un peso computazionale maggiore rispetto a quello del metodo dei volumi finiti.

Discretizzazione temporale Per quanto riguarda la discretizzazione temporale, qui tratteremo brevemente il caso in cui essa sia indipendente da quella spaziale. Nel caso in cui si effettui la discretizzazione spaziale mediante il metodo dei volumi finiti, questa ipotesi permette di riscrivere, per ogni volume di controllo, l'equazione 4.6 nella forma dell'equazione 4.12, dove Ω e $\vec{W}$ sono, come in precedenza, il volume di controllo e il vettore delle variabili conservate (vedi eq. 4.7), $\vec{R}$ rappresenta la discretizzazione spaziale e $\vec{M}$ è la matrice di massa, che nel caso del metodo dei volumi finiti con approccio cella-vertice lega i valori medi di $\vec{W}$ nel volume di controllo ai valori nei nodi e con approccio cella-centrato può essere sostituita dalla matrice identità.

$$\frac{d(\Omega\vec{M}\vec{W})}{dt} = -\vec{R} \tag{4.12}$$

Se la griglia non varia nel tempo la derivata temporale dell'equazione 4.12 può essere approssimata dall'equazione 4.13, in cui gli apici n e $(n+1)$ indicano i livelli temporali, Δt è il passo temporale e la correzione da applicare alla soluzione è espressa dall'equazione 4.14.

$$\frac{\Omega\vec{M}}{\Delta t}\Delta\vec{W}^n = -\frac{\beta}{1+\omega}\vec{R}^{n+1} - \frac{1-\beta}{1+\omega}\vec{R}^n + \frac{\omega\Omega\vec{M}}{(1+\omega)\Delta t}\Delta\vec{W}^{n-1} \tag{4.13}$$

$$\Delta\vec{W}^n = \vec{W}^{n+1} - \vec{W}^n \tag{4.14}$$

I parametri β e ω determinano l'accuratezza dell'equazione 4.13; inoltre, quando β è nullo si parla di metodi di discretizzazione temporale espliciti, altrimenti di metodi impliciti. Nel primo caso la nuova soluzione $\vec{W}^{n+1}$ si ottiene da una singola valutazione dei residui o da più valutazioni dei residui (quest'ultimo approccio è particolarmente utilizzato grazie ai suoi modesti costi computazionali). Le principali limitazioni dei metodi espliciti sono la necessità di utilizzare passi temporali molto ridotti e la difficoltà di modellizzazione dei fenomeni di turbolenza. Tali problematiche vengono superate mediante l'uso di modelli impliciti, che presentano, però, costi computazionali più elevati.

Condizioni iniziali e condizioni al contorno Le condizioni iniziali descrivono lo stato del fluido all'istante iniziale della simulazione e devono per lo meno soddisfare le equazioni del moto. La necessità di imporre condizioni al contorno, invece, deriva dal fatto che il dominio computazionale è necessariamente troncato così che si formano delle sezioni di ingresso (*inlet*) e di uscita (*outlet*) del fluido in corrispondenza delle quali le condizioni imposte devono essere il più simili possibile a quel che si otterrebbe risolvendo il flusso nel dominio non troncato. In ogni caso è buona norma far sì che *inlet* e *outlet* non siano troppo vicini alla regione effettivamente di interesse. Nel considerare, invece, la superficie di un solido esposta al flusso di un fluido inviscido la condizione più appropriata da imporre è che il flusso sia tangente alla superficie (condizione di non penetrazione), mentre nel

caso delle equazioni di Navier-Stokes è che la velocità relativa all'interfaccia tra il fluido e la superficie sia nulla (condizione di aderenza). Le condizioni al contorno sono un punto cardine della fluidodinamica computazionale, in quanto determinano l'accuratezza delle soluzioni ottenute ed influenzano la robustezza e la velocità della simulazione.

4.2.2 Emodinamica computazionale

Col termine *emodinamica computazionale* ci si riferisce alla *simulazione computazionale del flusso del sangue all'interno del sistema cardiovascolare* (Tu et al., 2015, p. 1). Le applicazioni ricoprono una vasta gamma di ambiti, a partire da quello puramente legato alla ricerca fino alla valutazione del rischio preoperatorio in ambito clinico e alla progettazione di dispositivi impiantabili. L'emodinamica computazionale è caratterizzata, rispetto alle applicazioni della fluidodinamica computazionale ad altri contesti, da alcune peculiarità brevemente descritte di seguito.

Emodinamica computazionale ed *imaging* Innanzitutto, come descritto nel capitolo 3, il modello utilizzato per le simulazioni deriva da immagini mediche, tipicamente acquisite mediante risonanza magnetica o tomografia computerizzata, opportunamente segmentate ed elaborate in modo da ricostruire la superficie del modello (Tu et al., 2015, cap. 3). A partire da immagini mediche vengono determinate anche le condizioni al contorno da imporre: a questo scopo ci si basa principalmente su misurazioni del flusso nei vasi, ottenute per lo più con ultrasonografia Doppler (Taebi et al., 2019). Negli ultimi anni lo sviluppo della risonanza magnetica quadridimensionale (la quale fornisce il campo di velocità all'interno dei vasi ad ogni istante di tempo) ha permesso di valutare i flussi anche con questa metodica. Per quanto essa sia ancora poco impiegata nella pratica clinica, simulazioni di emodinamica computazionale sono state utilizzate sia a scopo

di validazione dei dati forniti dalle immagini che in modo complementare ad essi (Takehara, 2020; Töger et al., 2020).
Il ruolo determinante giocato dall'*imaging* medico rappresenta certamente uno dei cardini dell'emodinamica computazionale, dal momento che apre le porte a simulazioni *patient-specific*, di fondamentale importanza nelle applicazioni che riguardano la stima del rischio di eventi avversi (ad esempio la rottura di un aneurisma) e nella pianificazione di interventi chirurgici in fase preoperatoria. Allo stesso tempo, tuttavia, le immagini sono inevitabilmente affette da rumore e caratterizzate da una ben precisa risoluzione spaziale, il che costituisce un limite tanto per la precisione del modello ricostruito quanto per la misura dei flussi e rappresenta una fonte di incertezza per i risultati delle simulazioni stesse (Sankaran & Marsden, 2011).

Proprietà reologiche del sangue Un secondo aspetto degno di nota è legato alle proprietà reologiche del sangue e alla possibilità o meno di modellizzarlo come un fluido newtoniano. L'assunzione di comportamento newtoniano non è, a rigore, corretta, dal momento che il sangue non è un fluido omogeneo. Esso, infatti, è costituito da una parte corpuscolata (40-55%) sospesa in una soluzione acquosa, detta plasma; la prima, a sua volta, è composta da diversi elementi figurati (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) (Tu et al., 2015, cap. 4). Il comportamento reologico del sangue, quindi, andrebbe descritto mediante modelli non-newtoniani: tra i più utilizzati si ricordano quello di Casson, quello di Carreau Yasuda e quello *power-law* (Pratumwal et al., 2017). Tuttavia, nella pratica, è possibile considerare il sangue come un fluido omogeneo ed utilizzare il modello newtoniano commettendo errori accettabili quando si consideri il flusso in vasi con diametro superiore a 0,3 mm (Fåhræus & Lindqvist, 1931).

Interazione fluido-struttura L'impostazione delle simulazioni di emodinamica computazionale pone la questione della corretta modellizzazione delle proprietà

meccaniche delle pareti dei vasi. Come descritto nel paragrafo 2.1, infatti, esse non possono, a rigore, essere considerate perfettamente rigide dal momento che le fibre elastiche e le cellule muscolari lisce presenti nella tunica media sono responsabili della variazione del diametro delle arterie a seconda delle condizioni di flusso. Nelle arterie di grosso calibro (prima tra tutte l'aorta) questo comportamento è finalizzato alla propagazione dell'impulso sistolico, mentre nell'ambito della circolazione cerebrale esso assume particolare rilevanza in riferimento all'autoregolazione cerebrale (vedi paragrafo 2.2).
In generale, è possibile effettuare simulazioni che tengano conto della deformabilità delle pareti dei vasi e quindi dell'interazione fluido-struttura (FSI), particolarmente utili qualora le deformazioni in gioco siano rilevanti (maggiori del 10% del diametro del vaso) o il vaso si sposti nel tempo (ad esempio le coronarie si spostano per effetto della contrazione e della dilatazione delle camere cardiache) (SimVascular Development Team, 2017m). In quest'ambito è possibile ricorrere a vari approcci: si può costruire una griglia non statica del vaso a partire da immagini cliniche, modellizzare la parete come un insieme di fibre elastiche immerse in un fluido oppure accoppiare il modello del fluido con un modello agli elementi finiti della parete (Tu et al., 2015, cap. 5). Bisogna tuttavia considerare che la necessità di descrivere le proprietà non lineari ed anisotropiche del vaso e accoppiare adeguatamente il dominio fluido e quello solido è responsabile di un'elevata onerosità computazionale delle simulazioni FSI (Tu et al., 2015, cap. 5).

4.3 SimVascular

SimVascular è un programma *opensource* sviluppato all'Università di Stanford e rilasciato per la prima volta nel 2007 (Updegrove et al., 2017). Scopo degli sviluppatori era creare un pacchetto che implementasse tutti i passi caratteristici di uno studio di emodinamica computazionale, a partire dall'elaborazione delle immagini cliniche volta alla creazione del modello e fino alla simulazione vera e

propria. Quanto esposto nel presente paragrafo (4.3) deriva da una rielaborazione di Updegrove et al. (2017).
In SimVascular i dati vengono gestiti in una *repository*, in cui vengono salvati come degli oggetti *cvRepositoryData* e secondariamente in alcune classi principali. A partire da queste ultime è possibile definire ulteriori classi seguendo rigide regole di implementazione, le quali assicurano la modularità del programma (fig. 4.1).

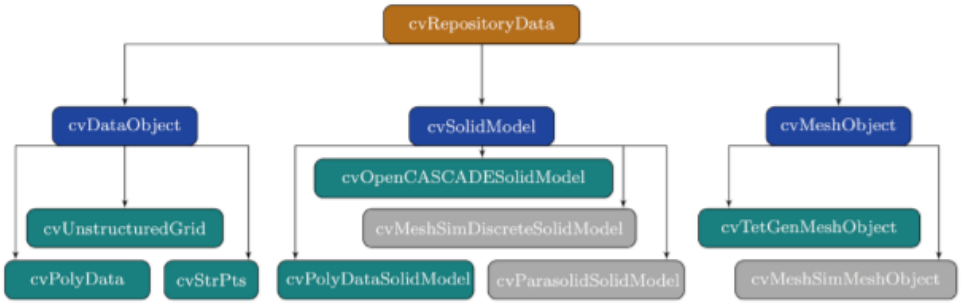

Figura 4.1: Diagramma di ereditarietà di *cvRepositoryData* (in verde le classi *opensource*, in grigio quelle commerciali ed opzionali); da Updegrove et al. (2017).

Il *workflow* di Simvascular inizia con l'importazione dell'immagine medica a partire dalla quale si estrae, per ciascun vaso di interesse, una *pathline* (cioè un ideale percorso del vaso); successivamente si effettua la segmentazione, tipicamente in modalità 2D su un numero finito di sezioni dell'immagine, e si crea il modello solido tridimensionale del vaso, poi discretizzato in modo da ottenere una *mesh*. A questo punto si possono imporre le condizioni al contorno più adeguate e definire i parametri della simulazione (fig. 4.2). A valle della simulazione stessa, è possibile consultarne i risultati ed eventualmente importarli in altri *software*, quali Paraview (Ayachit, 2015), utilizzato in questo studio, per effettuarne il *post-processing*. Con riferimento alla figura 4.2 si descriveranno brevemente i passi relativi alla generazione della *mesh*, all'imposizione delle condizioni al contorno e alla simulazione vera e propria; per quanto riguarda invece i primi quattro passaggi, si rimanda al capitolo 2, in cui l'estrazione di un modello solido a partire da immagini mediche è stata ampiamente descritta.

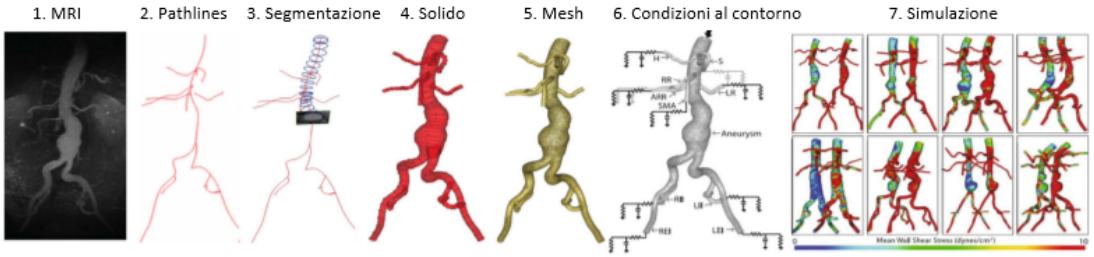

Figura 4.2: Passaggi attraverso cui SimVascular guida l'utente dalla visualizzazione dell'immagine (ad esempio di risonanza magnetica, MRI) fino alla simulazione; i passaggi 2-4 si riferiscono alla tecnica di segmentazione 2D. Riadattato da Updegrove et al. (2017).

4.3.1 Generazione della *mesh*

Per la discretizzazione spaziale del modello SimVascular permette di scegliere tra un'opzione *opensource*, basata su TetGen (Si, n.d.) e Vascular Modelling Toolkit (VMTK), e una commerciale (SimVascular Development Team, 2017b). Di seguito si parlerà brevemente della prima, poichè è quella che è stata effettivamente utilizzata nello sviluppo del presente studio e in quanto il ricorso alla seconda si rende necessario solo nel caso di modelli particolarmente complessi.
TetGen è un *software* sviluppato da Hang Si al *Weierstrass Institute for Applied Analysis and Stochastics*, che permette di creare *mesh* tetraedriche sfruttando la triangolazione di Delaunay (Si, n.d.). La discretizzazione concettualmente più semplice consiste nel creare una *mesh* isotropica, ottenuta specificando il numero di elementi da ottenere o la massima lunghezza per lo spigolo di tutti gli elementi (*global max edge size, GMES*) (SimVascular Development Team, 2017c). Quest'ultimo metodo è quello adottato in tutte le simulazioni del presente studio. Il *GMES* può essere impostato dall'utente oppure è possibile utilizzare una stima, fornita dal *software*, pari alla metà del valore del raggio della sezione di *inlet* o *outlet* più piccola (SimVascular Development Team, 2017c). SimVascular permette anche di ottenere delle *mesh* con uno o più *boundary layer(s)* o di tipo *radius-based*, cioè più fitte, rispettivamente, in prossimità della parete del modello e nelle regioni in cui le sezioni del modello hanno area minore. Inoltre è possibile raffinare la

mesh localmente in alcune regioni selezionate dall'utente (SimVascular Development Team, 2017c).

4.3.2 Condizioni al contorno

Le condizioni al contorno rivestono un ruolo di primaria importanza nel determinare la qualità dei risultati della simulazione ed è essenziale che esse modellizzino il più fedelmente possibile il contesto fisiologico di interesse. In SimVascular questo passaggio è strettamente legato all'identificazione delle sezioni di *inlet* e di *outlet* del modello, nonché della sua parete (*wall*).
Nel caso di simulazioni con parete rigida, la condizione imposta su quest'ultima è quella di non penetrazione e di aderenza. D'altro canto è possibile anche effettuare simulazioni di tipo FSI in cui parete e fluido sono accoppiati con un metodo sviluppato appositamente per applicazioni di emodinamica computazionale (Figueroa et al., 2006).
Per quanto riguarda, invece, le sezioni di *inlet* e *outlet* vi è un'ampia possibilità di scelta: si possono imporre condizioni di Neumann o di Dirichlet e i valori possono essere assegnati in modo esplicito oppure implicito (descrivendo il comportamento della rete vascolare a monte o a valle del modello con opportuni modelli). Inoltre si può utilizzare un approccio a circuito chiuso, in modo tale che la dinamica stessa del modello contribuisca a determinare le condizioni in ingresso ad esso. Per le sezioni di *inlet* l'approccio suggerito da SimVascular consiste nello specificare l'andamento nel tempo della pressione o della portata, che verrà adattato ad una serie di Fourier. Nel caso in cui si imponga l'andamento della portata è possibile specificare il profilo della velocità associato ad esso, scegliendo tra un profilo parabolico, *plug* o di tipo Womersley. Per le sezioni di *outlet*, invece, si prescrive il valore della pressione in modo debole, ovvero imponendo che il suo integrale sulla sezione stessa assuma un dato valore. A tale scopo si descrive la rete vascolare a valle della sezione di interesse mediante un modello a parametri concentrati, la cui complessità può essere scelta dall'utente: è possibile utilizzare una condizione di sola impedenza o

una condizione di tipo Windkessel (definendo una sola resistenza, un circuito di tipo RC, un circuito di tipo RCR, etc.). Sono anche disponibili modelli più complessi, tra cui uno specifico per le simulazioni relative alle arterie coronarie. Se necessario l'utente può anche ricorrere a un programma Fortran, GenBC (General Boundary Conditions), che permette di definire manualmente modelli a parametri concentrati diversi da quelli predefiniti (SimVascular Development Team, 2017a). SimVascular si fa carico di risolvere per via analitica o numerica le equazioni differenziali ordinarie che descrivono tutti questi casi in modo da garantire l'accoppiamento con il dominio 3D del modello.

4.3.3 Simulazione

SimVascular è in grado di eseguire simulazioni di fluidodinamica computazionale risolvendo le equazioni di Navier-Stokes tridimensionali in un dato dominio (generalmente il modello estratto a partire dalle immagini mediche). A tale scopo si avvale dell'uso si un pre-solutore (svPre), un solutore (svSolver) e un post-solutore (svPost). Il primo fornisce al secondo i dati relativi alla *mesh* del modello, le condizioni al contorno e quelle iniziali, mentre il terzo riceve i risultati della simulazione e li converte in *file* con estensione *.vtu e *.vtp (SimVascular Development Team, 2017j). Il solutore non interpreta i dati per mezzo di unità di misura predefinite, perciò la consistenza delle unità di misura è responsabilità dell'utente: la scelta più comune (seguita in questo studio) è quella di utilizzare il sistema CGS (SimVascular Development Team, 2017j).

Tra i parametri che devono essere specificati dall'utente vi sono le proprietà reologiche del sangue (densità e viscosità, i cui valori predefiniti sono rispettivamente 1,06 g/cm^3 e 0,04 $g/(cm \cdot s)$), le condizioni iniziali (pressione e velocità, entrambe predefinitamente nulle) e le condizioni al contorno (SimVascular Development Team, 2017i). A questi vanno aggiunti una serie di parametri del solutore. Tra di essi figurano il numero di passi temporali e la loro ampiezza (*time step*), il cui prodotto rappresenta il tempo fisico simulato (SimVascular Development Team, 2017k). La

scelta dell'ampiezza del passo temporale ha un impatto notevole sull'accuratezza dei risultati ed è bene che sia basata sull'esperienza dell'utente e su un'analisi di sensitività. In prima battuta, gli sviluppatori di SimVascular suggeriscono di stimarne un valore ragionevole a partire dal parametro di discretizzazione caratteristico della *mesh* h e dalla velocità media v che ci si aspetta di trovare nel campo di moto, secondo l'equazione 4.15 (SimVascular Development Team, 2017k).

$$\Delta t = h/v \tag{4.15}$$

Un altro gruppo di parametri rilevanti è quello che controlla il procedimento iterativo di soluzione: per risolvere le equazioni di Navier-Stokes è necessario, infatti, per ogni passo passo temporale, effettuare alcune iterazioni in modo da ridurre via via l'errore (SimVascular Development Team, 2017l). Di conseguenza bisogna, tra le altre cose, specificare il massimo numero di iterazioni per passo e scegliere se impostare una soglia di errore al di sotto della quale si considera giunto a convergenza il passo in esame (SimVascular Development Team, 2017l).

4.4 Esempi

4.4.1 Sviluppo del moto in condotti cilindrici

Al fine di valutare l'importanza del profilo di velocità in ingresso ad un modello, si sono considerati cinque condotti cilindrici, tutti lunghi 5 cm e con diametro pari a 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm e 5 mm. Le pareti del modello son considerate rigide e in ingresso è stato imposto un valore costante di portata pari a 2 mL/s. Per quanto riguarda le condizioni al contorno in corrispondenza delle sezioni di *outlet*, in questa e in tutte le prove riportate nei sottoparagrafi successivi si è modellizzata la rete vascolare a valle di tali sezioni mediante una resistenza di valore nullo. Per ciascun condotto si è effettuata una simulazione con profilo di velocità in ingresso parabolico e una con profilo *plug*. Le proprietà reologiche utilizzate sono quelle

predefinite per il sangue (vedi sottoparagrafo 4.3.3) e i numeri di Reynolds (Re) calcolati per i vari casi sono quelli riportati nella tabella 4.1.

Diametro [mm]	**Numero di Reynolds**
5,00	135,03
4,00	168,79
3,00	225,05
2,00	337,58
1,00	675,16

Tabella 4.1: Numeri di Reynolds per simulazioni con modelli cilindrici.

Ricordiamo che il numero di Reynolds è dato dall'equazione 4.16, dove ρ è la densità del fluido, U è la velocità media, L è una dimensione caratteristica (che nel caso di condotti cilindrici coincide col diametro) e μ è la viscosità (Tu et al., 2015, p. 75).

$$Re = \frac{\rho U L}{\mu} \tag{4.16}$$

In tutti i casi considerati Re è minore di 2000, di conseguenza il moto è laminare (Cappelli, 2008). Si può definire la distanza dall'*inlet* alla quale esso diventa completamente sviluppato (*entrance length*, l_e), ovvero il profilo di velocità non varia più, mediante l'equazione 4.17 (Tongpun et al., 2014) a partire dal diametro del condotto D e dal numero di Reynolds: essa risulta pari a 4,05 cm.

$$l_e = 0{,}06ReD \tag{4.17}$$

Per evidenziare l'effetto del profilo di velocità in ingresso si sono confrontati i profili di velocità su una corda di lunghezza pari al diametro di una sezione normale all'asse del modello, posta ad una distanza dall'*inlet* pari a tre volte il raggio di ciascun condotto. La differenza tra i due profili per ciascun valore di diametro è stata calcolata secondo l'espressione 4.18, dove v_{plug} è il modulo della velocità nel caso di profilo in ingresso di tipo *plug* e $v_{parabolico}$ quello nel caso di profilo parabolico. I valori ottenuti sono riportati nella figura 4.3, dove ξ è definita dall'equazione 4.19

(x è la distanza da uno dei due estremi della corda e r il raggio della sezione). Si osserva, in particolare, che quanto minore è il diametro del condotto tanto più i due profili differiscono tra loro.

$$100 \cdot \frac{v_{plug} - v_{parabolico}}{v_{parabolico}} \tag{4.18}$$

$$\xi = \frac{x - r}{r} \tag{4.19}$$

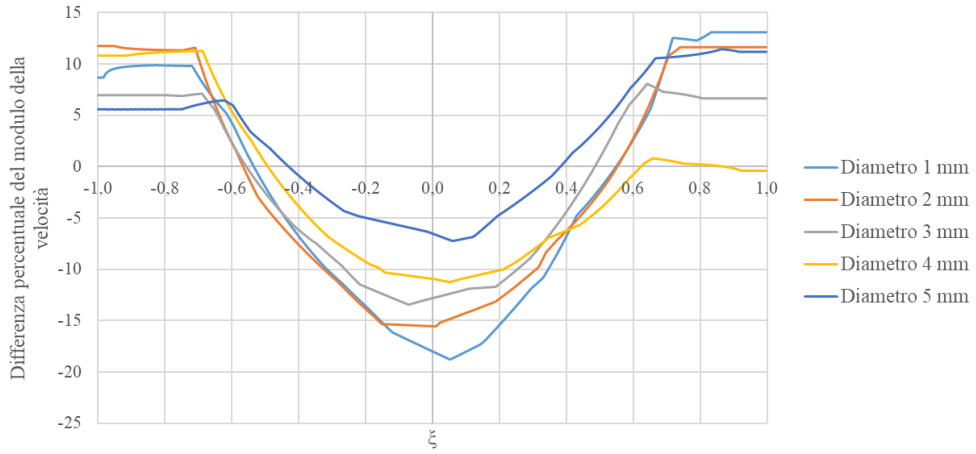

Figura 4.3: Differenza percentuale del modulo della velocità ottenuta con un profilo in ingresso di tipo *plug* e di tipo parabolico in condotti cilindrici su una corda di una sezione perpendicolare all'asse, posta ad una distanza dalla sezione di ingresso pari a tre volte il raggio.

4.4.2 Moto in un condotto ad asse curvilineo

Al fine di valutare la capacità di SimVascular di simulare l'effetto della curvatura di un condotto sul moto di un fluido al suo interno, si sono considerati modelli con sezione circolare costante di diametro pari a 1 mm e 2 mm. Gli assi di tali modelli presentano due tratti rettilinei di 2 cm, raccordati da un tratto della medesima lunghezza ma curvilineo, con raggio di curvatura tale per cui gli assi dei tratti rettilinei presentano un'inclinazione relativa di 0°, 30°, 60° e 90°. Le proprietà reologiche e la portata in ingresso (costante) sono le medesime dell'esempio

precedente e anche in questo caso le pareti del modello sono considerate rigide. I risultati ottenuti sono stati valutati su una sezione perpendicolare all'asse dei modelli, posta a metà del tratto curvo, così da evidenziare la formazione di una regione di separazione. Si ricorda che è appropriato descrivere il moto in condotti curvilinei non solo per mezzo del numero di Reynolds, ma anche del numero di Dean. Esso può essere espresso in due modi, riportati nelle equazioni 4.20 (Ruzicka, 2008) e 4.21 (Verkaik et al., 2009), entrambi dipendenti da Re e dal rapporto δ tra il raggio della sezione e il raggio di curvatura. Il valore del numero di Dean per i casi considerati è riportato nella tabella 4.2.

$$De = Re\sqrt{\delta} \tag{4.20}$$

$$Dn = 4Re\sqrt{2\delta} \tag{4.21}$$

Diametro [mm]	**Curvatura**	**Numero di Dean (De)**	**Numero di Dean (Dn)**
2,00	0°	0,00	0,00
2,00	30°	54,62	308,98
2,00	60°	77,24	436,94
2,00	90°	94,73	535,87
1,00	0°	0,00	0,00
1,00	30°	77,24	436,94
1,00	60°	109,24	617,95
1,00	90°	133,96	757,79

Tabella 4.2: Numeri di Dean per simulazioni con modelli a sezione circolare ed asse curvilineo.

I grafici della figura 4.4 riportano i profili del modulo della velocità assiale valutati su una corda che congiunge l'estradosso e l'intradosso del modello. Essi mostrano come all'aumentare della curvatura, e quindi del numero di Dean, il picco di velocità si sposti sempre più verso l'estradosso del modello e, di conseguenza, la zona di separazione del flusso dall'intradosso si accentui sempre più (nelle figure

che seguono ξ è definito dall'equazione 4.19, dove x è la distanza dall'estradosso e r il raggio della sezione).

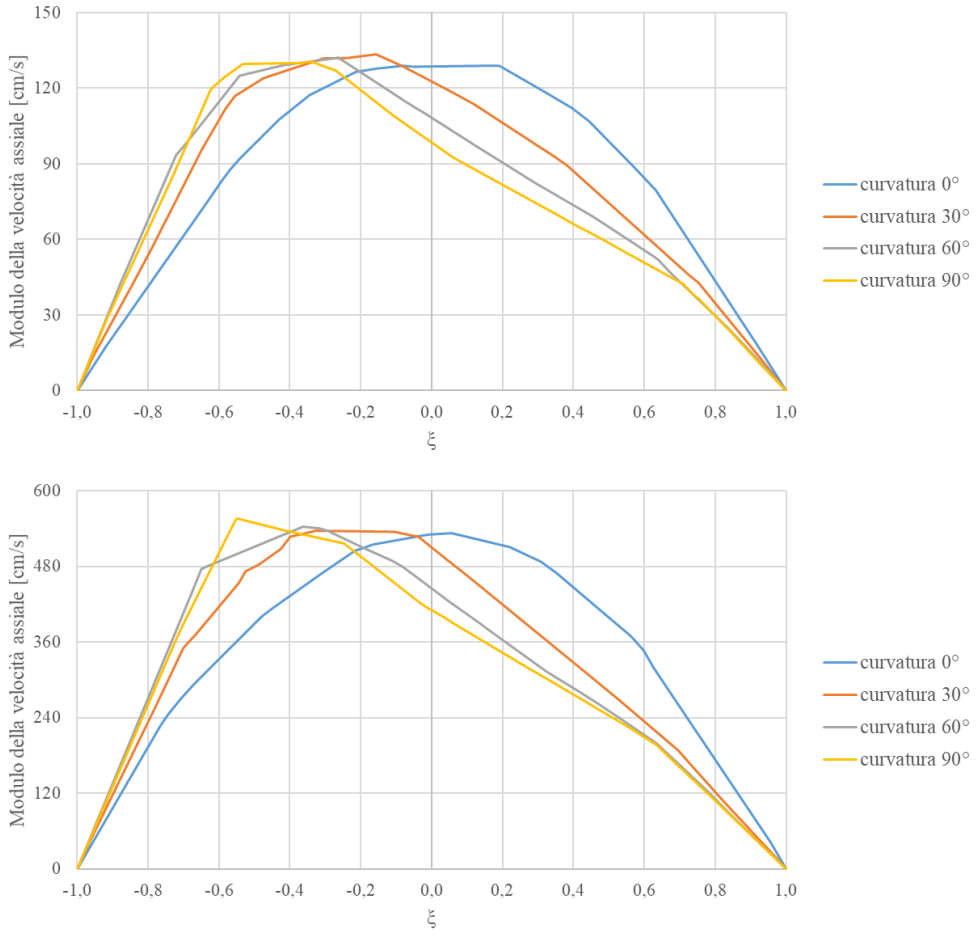

Figura 4.4: Profili del modulo della velocità assiale per modelli a sezione circolare ed asse curvilineo con diversi valori di curvatura e diametro pari a 2 mm (sopra) e 1 mm (sotto).

Al fine di valutare la qualità dei risultati ottenuti si è effettuato un confronto con quelli riportati da Verkaik et al. (2009) in uno studio sulla simulazione computazionale del moto di fluidi in condotti ad asse curvilineo. Dalla figura 4.5, infatti, si nota che, ad esempio, nel caso di diametro pari a 2 mm e curvatura pari a 30° (per cui δ vale circa 0,026 e Dn è pari a 308,98) ci si aspetta di trovare il valore massimo della velocità approssimativamente a metà tra l'estradosso e il centro

della sezione. Dalle nostre simulazioni, invece, esso risulta decisamente più vicino al centro della sezione (vedi fig. 4.4). Ciò motiva un'analisi dell'effetto della *mesh* utilizzata così da capire se possa essere ritenuta responsabile di queste discrepanze.

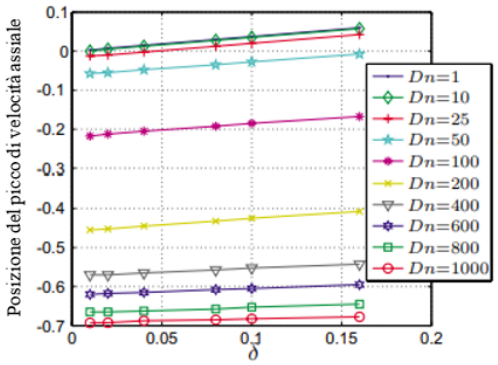

Figura 4.5: Posizione del picco di velocità assiale, espresso in termini di ξ (vedi eq. 4.19) in funzione di δ per vari numeri di Dean; riadattato da Verkaik et al. (2009).

Per effettuare tale analisi si può fare riferimento ai profili di velocità assiale riportati da Verkaik et al. (2009), confrontandoli con quelli ottenuti da simulazioni effettuate con SimVascular, su un modello costruito in modo tale da replicare una delle combinazioni di δ e Dn considerate dagli autori del succitato studio. In particolare, il raggio della sezione del modello utilizzato è pari a 4 mm, il parametro δ a 0,16 e la portata in ingresso tale da avere un valore di Dn di 600. Anche le proprietà reologiche sono state modificate, così da avere una perfetta concordanza con lo studio in esame, imponendo una densità di 1,132 g/cm^3 e una viscosità di 0,0356 g/(cm $\cdot$ s). Le due *mesh* utilizzate per la discretizzazione del modello presentano l'una il *GMES* stimato da SimVascular e l'altra un *GMES* pari alla metà di questa stima. Si sono valutati i profili del modulo della velocità assiale su una sezione posta e metà del tratto curvilineo del modello, sul piano di simmetria del modello e su un piano perpendicolare ad esso. Dai risultati ottenuti (fig. 4.6) si nota che l'effetto dell'infittimento della *mesh* va proprio nella direzione desiderata: uno spostamento verso l'estradosso del picco di velocità assiale. Allo stesso tempo, si ottengono dei valori più fedeli allo studio di Verkaik et al. (2009) e inferiori rispetto

al caso di *mesh* più rada; anche la morfologia dei profili migliora notevolmente, con un andamento più regolare e una maggiore evidenza della formazione della regione di separazione. Quanto riportato sottolinea l'importanza di un'appropriata scelta della *mesh*, tema che viene approfondito nei due sottoparagrafi che seguono.

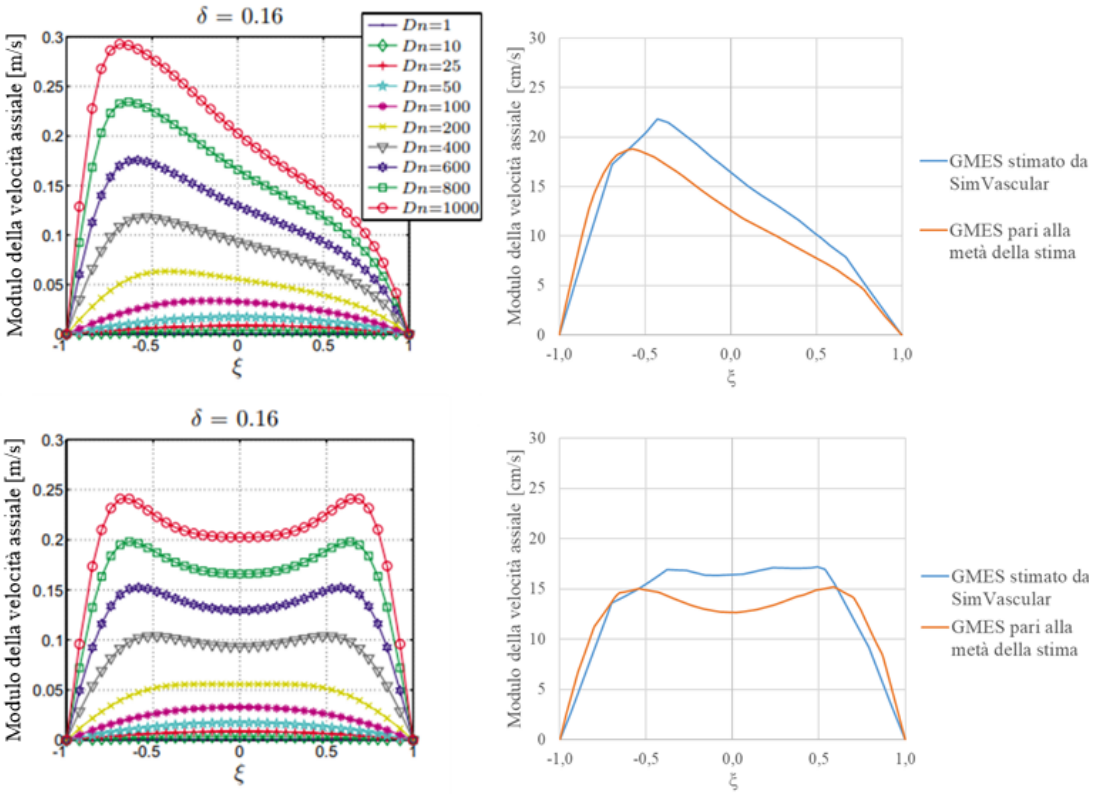

Figura 4.6: Profili di velocità assiale sul piano di simmetria (sopra) e su un piano normale ad esso (sotto) in condotti ad asse curvilineo, riadattati da Verkaik et al. (2009) (a sinistra) ed ottenuti con SimVascular (a destra).

4.4.3 Analisi di sensitività della *mesh* e del passo temporale in un condotto curvilineo

Questo primo caso di analisi di sensitività riguarda un tubo a sezione circolare di diametro costante pari a 2 mm; l'asse del modello è costituito da tre tratti ciascuno lungo 2 cm: il primo ed il terzo rettilinei, il secondo, frapposto tra gli altri due, con un raggio di curvatura tale per cui gli assi dei due tratti rettilinei

sono perpendicolari. Le pareti del modello sono considerate rigide e in ingresso è stato imposto un andamento della portata sinusoidale, con valor medio pari a 2,00 mL/s, ampiezza pari al 15% del valor medio e periodo pari a 0,8 s. Come profilo di velocità in ingresso si è scelto quello parabolico e si sono adottati i valori predefiniti per le proprietà reologiche del sangue (vedi sottoparagrafo 4.3.3).
Come prima prova si è discretizzato il modello utilizzando cinque diverse *mesh* e per ciascuna si è definito il passo temporale come indicato nell'equazione 4.15, avendo stimato una velocità media del campo di moto di 63,7 cm/s (tab. 4.3). Per quanto riguarda la durata delle simulazioni, si tenga conto del fatto che esse, tanto in questo esempio quanto nel resto del presente studio, sono state svolte utilizzando 12 processori logici in parallelo ed un processore fisico Intel(R) Core(TM) i7-10750H CPU @ 2,60GHz 2,59 GHz. Dati i tempi computazionali piuttosto elevati associati alle *mesh* più fini, si è simulato solo il primo ottavo di periodo della sinusoide e si sono confrontati i profili del modulo della velocità su una sezione perpendicolare all'asse del modello posta a metà del tratto curvilineo, sul piano di simmetria del modello stesso.

GMES **[cm]**	**Numero di elementi (ca.)**	**Passo temporale [s]**	**Durata della simulazione (ca.)**
0,040	44.000	0,00063	1 minuti
0,030	107.000	0,00040	4 minuti
0,025	190.000	0,00040	8 minuti
0,020	360.000	0,00031	23 minuti
0,010	3.000.000	0,00016	6 ore

Tabella 4.3: Caratteristiche distintive delle simulazioni effettuate per l'analisi di sensitività in condotti curvilinei.

Dai risultati ottenuti, riportati nella figura 4.7, si osserva che man mano che si considerano *mesh* più fini (e corrispondenti passi temporali minori), il valore di picco del profilo di velocità presenta un'intensità minore e si sposta sempre più distalmente rispetto all'intradosso. Inoltre, utilizzando *GMES* minori i risultati

sono meno dipendenti da variazioni del *GMES* stesso, come si può facilmente constatare confrontando la notevole differenza che intercorre tra il caso con *GMES* pari a 0,04 cm e quello con *GMES* pari a 0,03 cm con quella molto più modesta tra il caso con *GMES* pari a 0,02 cm e quello con *GMES* pari a 0,01 cm.

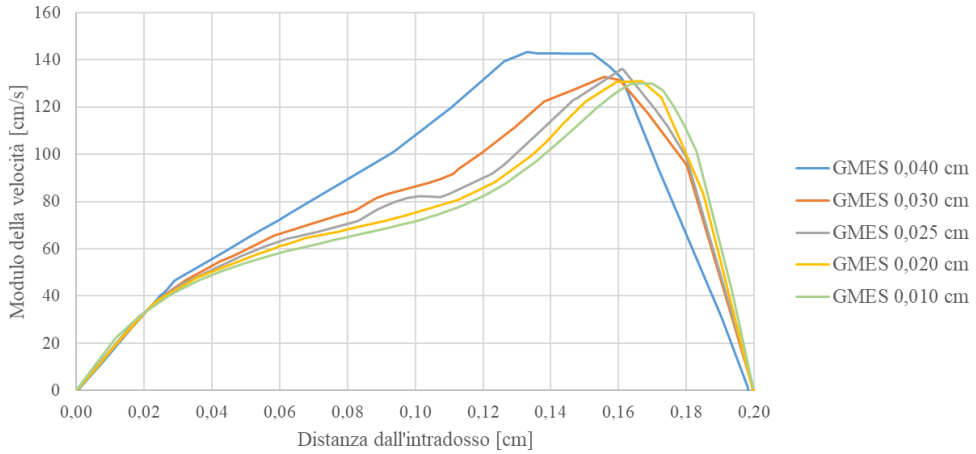

Figura 4.7: Profili di velocità ottenuti con diversi valori di *GMES* e di passo temporale (vedi tab. 4.3) in un condotto ad asse curvilineo.

Come seconda prova si è voluto analizzare l'effetto del solo passo temporale, con lo scopo di valutare se sia possibile, a parità di *GMES*, utilizzare dei valori maggiori rispetto a quelli riportati nella tabella 4.3, in modo da ridurre i tempi computazionali, senza compromettere la qualità dei risultati. Si sono considerate tre delle *mesh* generate in precedenza (quelle con *GMES* pari a 0,04 cm, 0,03 cm e 0,02 cm) e per ciascuna si sono considerati un passo temporale pari a 0,01 s, uno pari a quello riportato nella tabella 4.3 e uno del medesimo ordine di grandezza del precedente. Dai risultati riportati nella figura 4.8 si nota che la differenza dei profili ottenuti, per ciascuna *mesh*, con i due passi temporali più piccoli è estremamente ridotta. Nel caso di *GMES* pari a 0,02 cm anche una variazione del passo temporale di due ordini di grandezza non comporta variazioni rilevanti dei risultati; esse sono invece percepibili nel caso di *GMES* pari a 0,04 cm e 0,01 cm. Si è inoltre osservato che, per quanto un incremento del passo temporale riduca la durata delle

simulazioni, essa dipende prevalentemente dalla finezza della *mesh*.

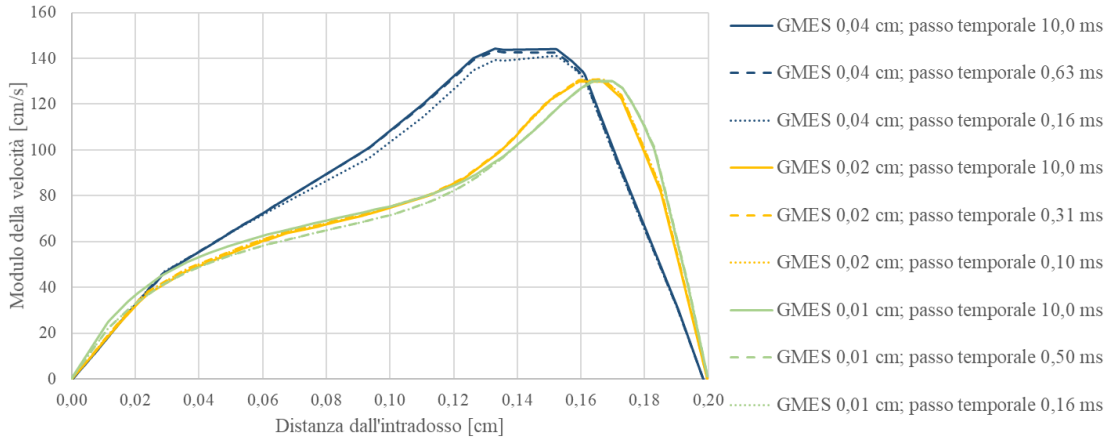

Figura 4.8: Profili di velocità ottenuti con diversi passi temporali per tre diverse *mesh* in un condotto ad asse curvilineo.

4.4.4 Analisi di sensitività della *mesh* e del passo temporale in vasi cerebrali

Questo secondo caso di analisi di sensitività riguarda il modello di arteria cerebrale media ed arteria lenticolostriata estratto dall'immagine di risonanza magnetica, come descritto nel paragrafo 3.4. Anche in questo caso si è imposto in ingresso al modello un andamento della portata sinusoidale, con valor medio pari a 3,75 mL/s (coincidente, quindi, col valor medio della portata nell'arteria cerebrale media secondo Anselmino et al., 2016), ampiezza pari al 15% del valor medio e periodo pari a 0,8 s. Il profilo di velocità in ingresso è parabolico, le pareti del modello sono considerate rigide e le proprietà reologiche del sangue sono quelle predefinite (vedi sottoparagrafo 4.3.3).

Innanzitutto, utilizzando una *mesh* con *GMES* stimato da SimVascular pari a 0,0273 cm, si è valutato l'andamento del rapporto tra la portata in uscita dall'arteria cerebrale media e dall'arteria lenticolostriata, che risulta essere tanto maggiore quanto minore è la portata in ingresso al modello (fig. 4.9). L'errore percentuale

commesso sulla conservazione della massa, inoltre, è molto più elevato nel primo istante della simulazione piuttosto che nei successivi (fig. 4.9).

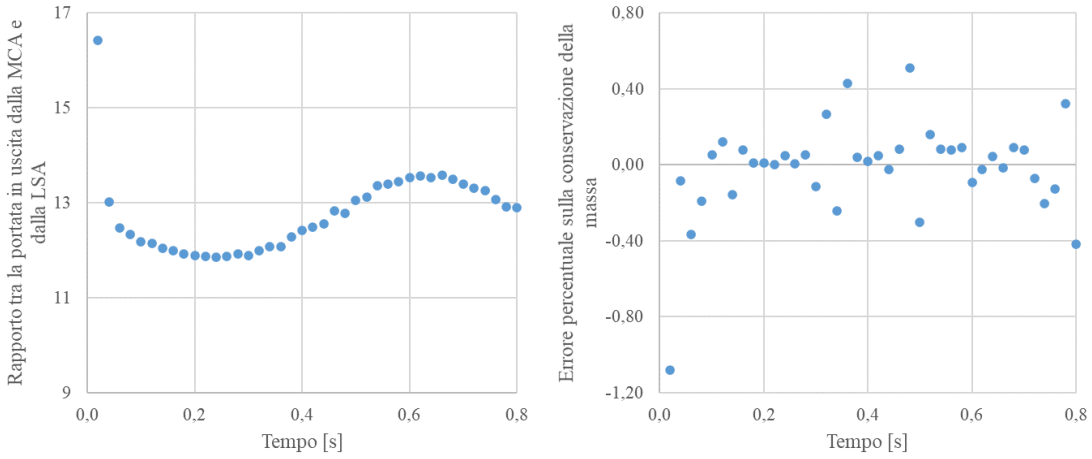

Figura 4.9: Rapporto tra la portata in uscita dalle due sezioni di *outlet* (a sinistra) ed errore percentuale commesso sulla conservazione della massa (a destra) nel modello di arteria lenticolostriata ed arteria cerebrale media.

Inoltre, individuata una sezione per ciascuna delle due arterie, a valle del punto in cui la lenticolostriata si diparte dalla cerebrale media, si sono visualizzati i profili di velocità lungo due corde per ciascuna (fig. 4.10). Per entrambi i vasi la prima corda è stata selezionata in modo tale da congiungere l'estradosso e l'intradosso dell'arteria, così da evidenziare la posizione del picco di velocità, e la seconda ha direzione perpendicolare alla prima. Avendo simulato soltanto un periodo della sinusoide, la visualizzazione è stata effettuata in corrispondenza dell'istante in cui la portata in ingresso è massima (tempo t pari a 0,2 s), minima (t pari a 0,6 s) e in corrispondenza del flesso dell'andamento della portata (t pari a 0,4 s). Si notino, nella figura 4.10, le diverse scale di colore delle immagini sulla sinistra e degli assi dei profili di velocità dei grafici a destra.

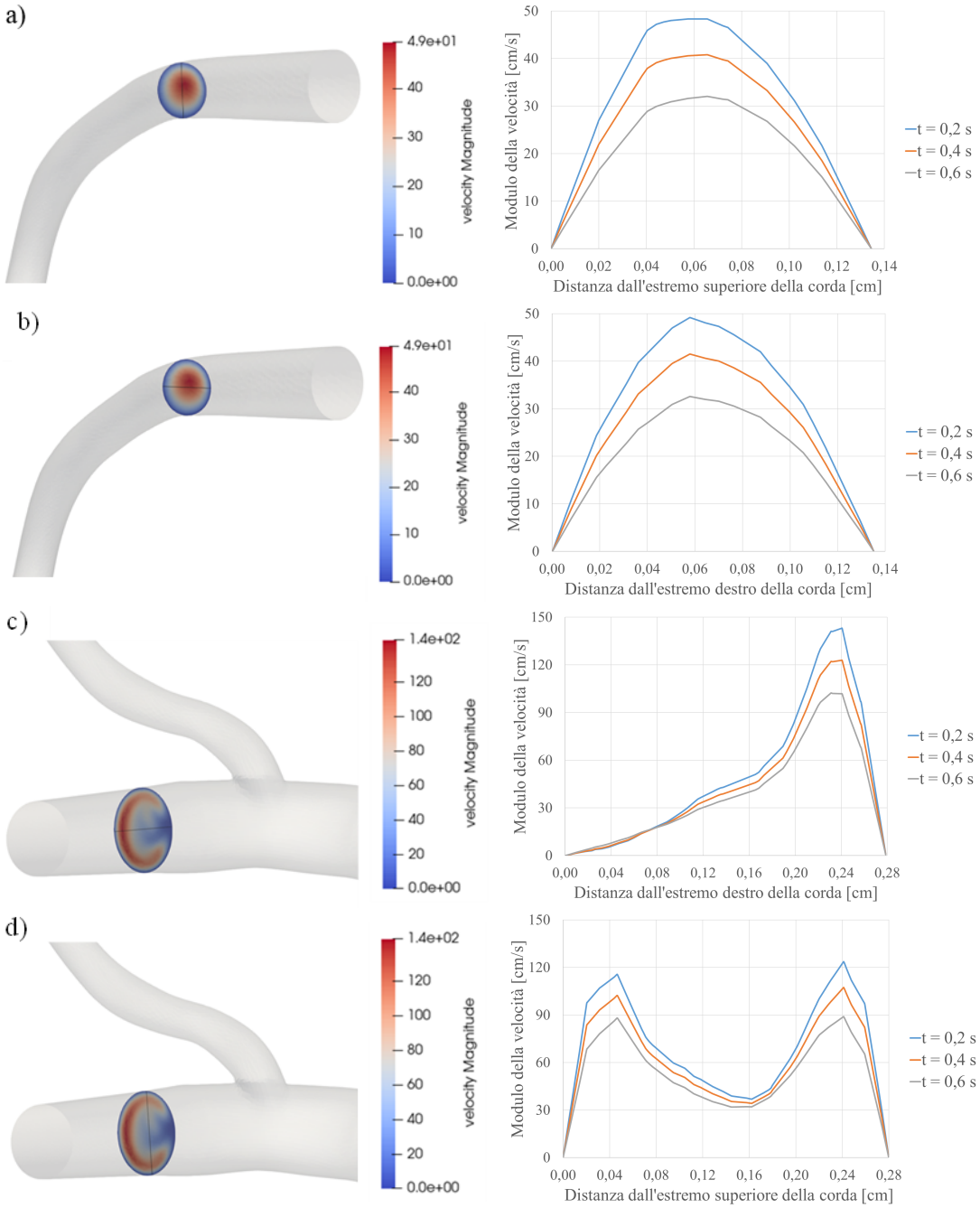

Figura 4.10: Profili di velocità nell'arteria lenticolostriata (a-b) e nell'arteria cerebrale media (c-d). La scala colore nelle immagini di sinistra si riferisce al modulo della velocità espresso in cm/s e le linee nere indicano le corde a cui si riferiscono i profili di velocità sulla destra.

L'analisi di sensitività è stata effettuata considerando le combinazioni di quattro valori di *GMES* e tre di passo temporale (tutti dell'ordine di grandezza del millisecondo). Il *GMES*, il numero di elementi e la durata delle simulazioni (circa indipendente dal passo temporale) sono riportati nella tabella 4.4.

GMES **[cm]**	**Numero di elementi (ca.)**	**Durata della simulazione (ca.)**
0,0273	119.000	10 minuti
0,0220	223.000	20 minuti
0,0190	342.000	30 minuti
0,0170	483.000	45 minuti

Tabella 4.4: Caratteristiche distintive delle simulazioni effettuate per l'analisi di sensitività in vasi cerebrali.

I profili del modulo della velocità valutati per ciascun vaso lungo le corde precedentemente identificate nella figura 4.10 hanno evidenziato una dipendenza sostanzialmente nulla dei risultati dal passo temporale, mentre il *GMES* ha un effetto più rilevante, in particolar modo nell'arteria cerebrale media. Si veda a tal proposito la figura 4.11, che riporta, a titolo esemplificativo, i profili relativi alla prima corda dell'arteria lenticolostriata e alla seconda corda dell'arteria cerebrale media, visualizzati in corrispondenza dell'istante in cui la portata in ingresso al modello è massima.

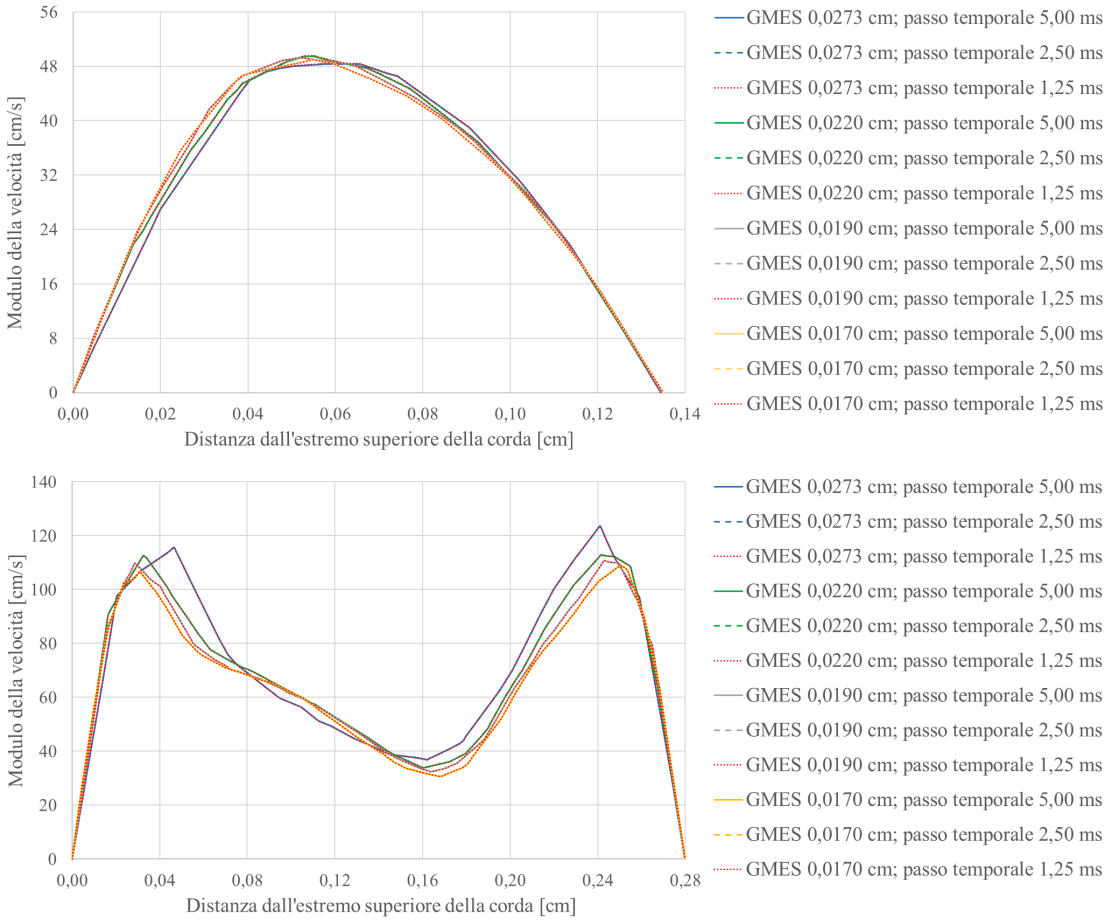

Figura 4.11: Profili del modulo della velocità nell'arteria lenticolostriata (sopra) e nell'arteria cerebrale media (sotto) per i diversi valori di *GMES* e di passo temporale considerati per l'analisi di sensitività; le corde di riferimento sono la prima e la quarta della figura 4.10.

Al fine di quantificare i risultati, si sono impiegate due metriche, in modo tale da confrontare la simulazione avente *GMES* e passo temporale minori (considerata come riferimento) con quelle caratterizzate da un *GMES* maggiore (e passo temporale pari a 1,25 ms, il valore minore tra quelli utilizzati). Le sezioni utilizzate per il confronto sono quelle della figura 4.10.

Innanzitutto si è quantificato l'errore per mezzo della portata: data una sezione del modello, l'errore associato all'i-esima *mesh* è stato calcolato come somma (su tutti i passi della simulazione salvati) del valore assoluto della differenza della portata attraverso la sezione calcolata con l'i-esima *mesh* rispetto a quella calcolata

con la simulazione di riferimento, diviso per il numero di passi salvati (N) e per il valor medio della portata in ingresso al modello (Q_{avg} pari a 3,75 mL/s) (eq. 4.22). L'errore è stato valutato sulle sezioni dell'arteria lenticolostriata e dell'arteria cerebrale media identificate in figura 4.10 e, come ci si aspetta, esso diminuisce all'infittirsi della *mesh* (fig. 4.12).

$$\sum_{j=1}^{N} \frac{|Q_{i,j} - Q_{riferimento,j}|}{N \cdot Q_{avg}} \tag{4.22}$$

La seconda metrica si basa, invece, sulla velocità e permette di ottenere per ciascuna simulazione non più un unico valore dell'errore, bensì un valore per ogni passo in cui si sono salvati i risultati. Data una sezione del modello, si è calcolata la somma, su M punti della sezione di interesse, del valore assoluto della differenza del modulo della velocità calcolato con l'i-esima *mesh* rispetto a quello calcolato con la simulazione di riferimento, diviso per M e per la velocità media di tutta la simulazione sulla sezione di ingresso (v_{avg}, data dal rapporto tra Q_{avg} e l'area della sezione di *inlet* del modello) (eq. 4.23). Anche in questo caso la valutazione è stata effettuata sulle due sezioni di figura 4.10. I risultati, riportati nella figura 4.13, evidenziano come il valore dell'errore sia legato a quello della portata in ingresso, dal momento che, fatta eccezione per un breve transitorio iniziale, esso ha andamento circa sinusoidale. Inoltre, come già osservato mediante la metrica precedente, gli errori sono minori nell'arteria lenticolostriata che nell'arteria cerebrale media e, a parità di vaso considerato, sono minori via via che la *mesh* si infittisce.

$$\sum_{j=1}^{M} \frac{|v_{i,j} - v_{riferimento,j}|}{M \cdot v_{avg}} \tag{4.23}$$

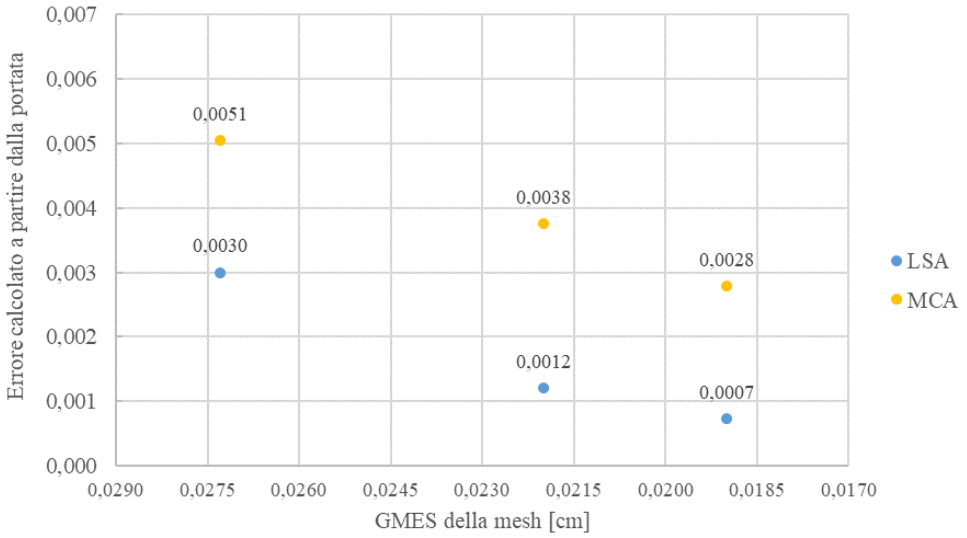

Figura 4.12: Errori commessi utilizzando diverse *mesh* calcolati a partire dalla portata su una sezione della LSA e una sezione della MCA (identificate nella figura 4.10).

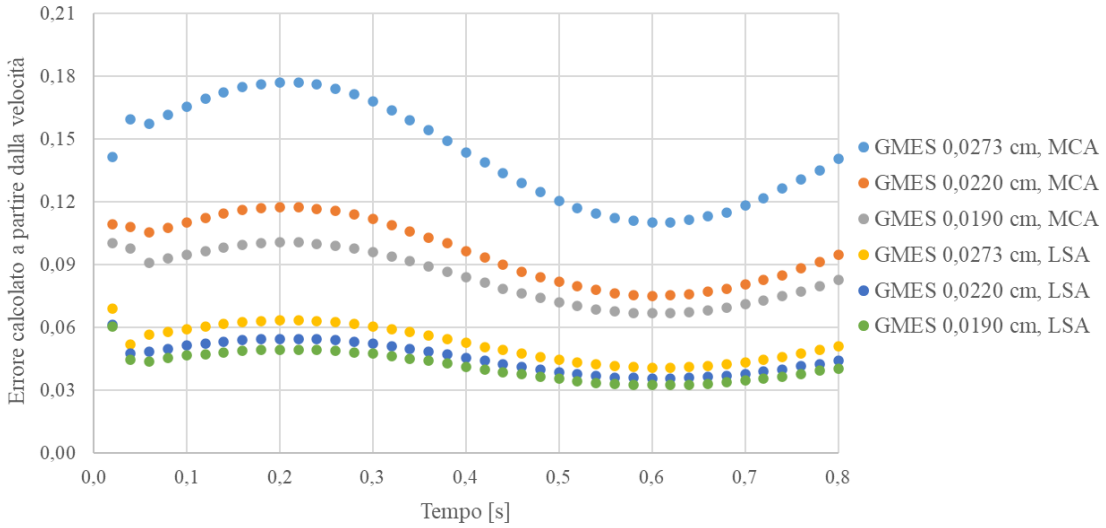

Figura 4.13: Errori commessi utilizzando diverse *mesh* calcolati a partire dalla velocità su una sezione della LSA e una sezione della MCA (identificate nella figura 4.10).

L'andamento dell'errore calcolato a partire dalla velocità evidenzia un intervallo iniziale della simulazione, della durata di circa 0,05 s, entro cui gli errori non paiono essere dominati dalla portata in ingresso al modello. In effetti, se si riporta per ciascun passo il corrispondente addendo dell'equazione 4.22, si osserva che tali

addendi assumono valori nettamente più elevati nei primi due o tre passi rispetto ai restanti (fig. 4.14). Ciò è da attribuirsi a ragioni di carattere numerico, poiché i valori di portata relativi a questi passi e l'andamento con cui vengono raggiunti si ripresentano alla fine della simulazione associati ad errori più ridotti. Si è quindi ritenuto necessario non considerare affidabili i primi istanti delle simulazioni: in seguito si anteporranno agli andamenti di portata di interesse degli intervalli fittizi a portata costante entro cui permettere la stabilizzazione degli errori.

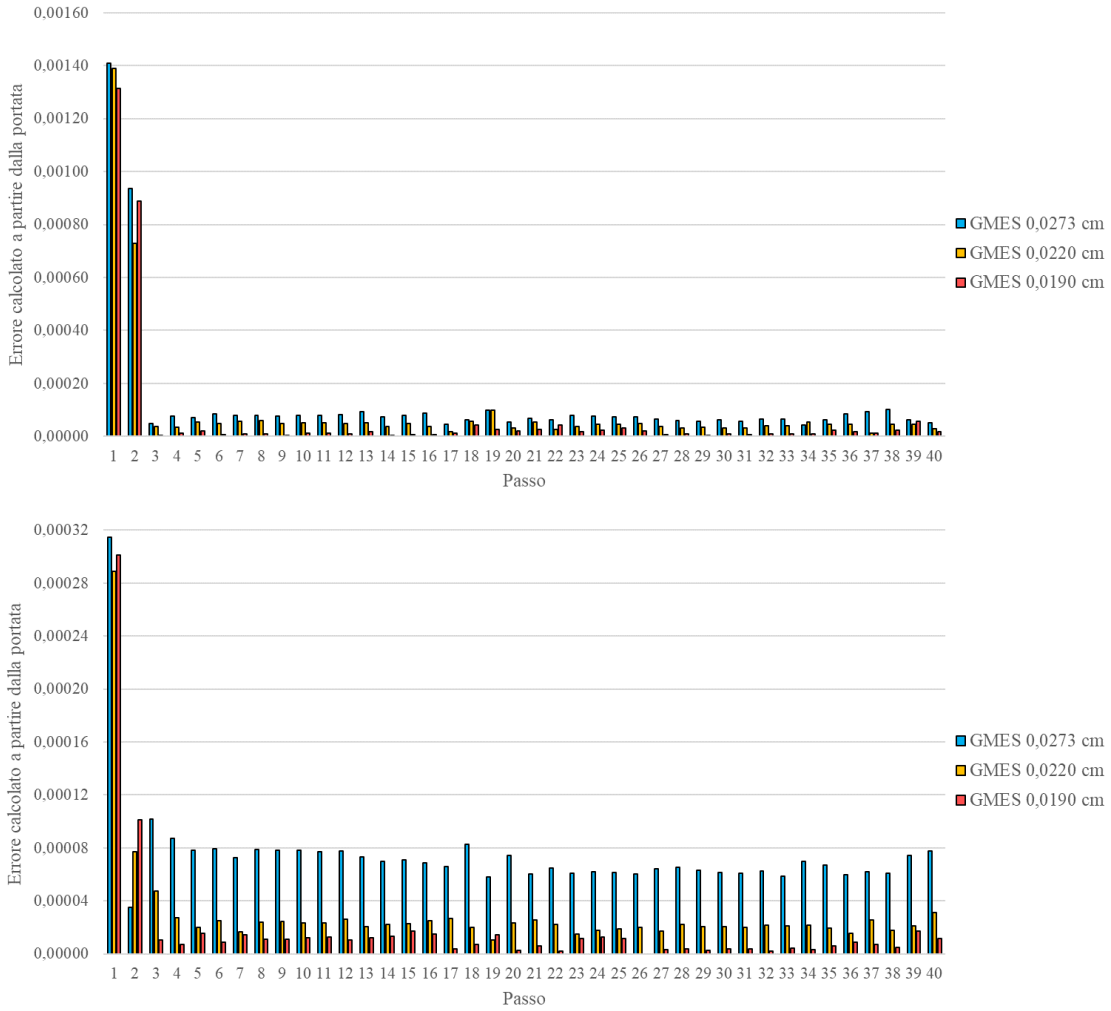

Figura 4.14: Errori commessi utilizzando diverse *mesh* calcolati a partire dalla portata in corrispondenza dei passi di salvataggio dei risultati sulle sezioni della MCA (sopra) e della LSA (sotto) identificate in figura 4.10.

Capitolo 5

Risultati

Il presente capitolo illustra i risultati ottenuti in questo studio, relativi a tre argomenti principali: le condizioni emodinamiche nell'arteria cerebrale media e nell'arteria lenticolostriata in condizioni di ritmo sinusale, il legame tra gli effetti inerziali e l'andamento della portata in ingresso al modello e, infine, le sollecitazioni meccaniche cui sono sottoposte le pareti dei vasi durante due sequenze di battiti aritmici tipiche della fibrillazione atriale. Nel trattare quest'ultimo tema si valuterà la possibilità di stimare gli istanti maggiormente critici dal punto di vista di tali sollecitazioni mediante simulazioni stazionarie.

5.1 Emodinamica in condizioni di ritmo sinusale

Al fine di delineare una sintetica panoramica su quali siano le condizioni emodinamiche normalmente riscontrate nei vasi cerebrali di interesse, si è imposto in ingresso al modello descritto nel paragrafo 3.4 l'andamento di portata ottenuto nell'arteria cerebrale media da Anselmino et al. (2016) in presenza di ritmo sinusale (fig. 5.1). Poiché in questo caso tutti i battiti presentano idealmente la medesima durata ed il medesimo andamento di portata, è sufficiente simularne uno per avere un quadro rappresentativo delle condizioni che si possono incontrare. Si sono considerati, in

particolare, tre diversi valori di frequenza: 50 bpm, 70 bpm e 130 bpm.
Le simulazioni sono state effettuate utilizzando una *mesh* isotropica con *GMES* pari 0,017 cm ed un passo temporale di 1,25 ms; le proprietà reologiche utilizzate sono quelle predefinite da SimVascular, ovvero densità di 1,06 g/cm^3 e viscosità di 0,04 g/(cm · s), e le pareti del modello sono considerate rigide. Per quanto riguarda le condizioni al contorno, in corrispondenza delle sezioni di *outlet* si è modellizzata la rete vascolare a valle di tali sezioni mediante una resistenza di valore nullo. Tenendo conto di quanto descritto nel sottoparagrafo 4.4.4, si è anteposto a ciascuno degli andamenti di portata della figura 5.1 un intervallo di tempo fittizio di durata pari a 0,3 s, entro cui la portata è costante e pari al valore iniziale del profilo effettivo, cosicché gli errori numerici di stabilizzazione del programma si smorzino in tale intervallo senza alterare la simulazione dei valori di portata effettivamente di interesse.

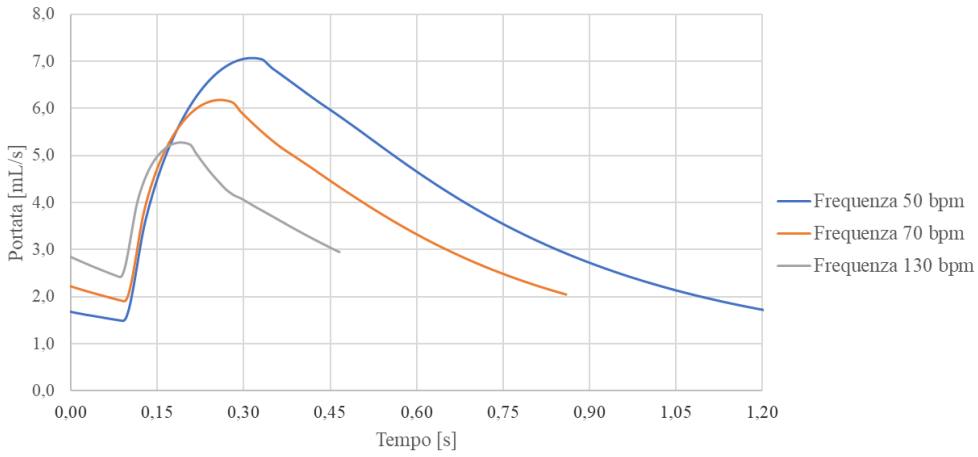

Figura 5.1: Andamento della portata nell'arteria cerebrale media per un battito nel caso di ritmo sinusale (frequenza pari a 50 bpm, 70 bpm e 130 bpm).

5.1.1 Considerazioni sulla portata

Una prima valutazione dei risultati delle simulazioni riguarda gli andamenti di portata. In particolare si sono voluti verificare due aspetti principali: se venisse rispettato o meno il principio di conservazione della massa e in che misura la portata effettivamente imposta all'ingresso del modello da SimVascular fosse fedele all'andamento desiderato. I grafici della figura 5.2 mostrano come il primo dei due aspetti sia affrontato in modo più che buono, dato che vi è una sostanziale sovrapposizione, istante per istante, tra l'andamento della portata in ingresso e quella in uscita. Per quanto riguarda l'andamento originale, invece, esso viene riprodotto in modo generalmente soddisfacente, fuorché nel primo decimo di secondo del battito effettivo.

Un'ulteriore osservazione riguarda la ripartizione della portata tra arteria cerebrale media ed arteria lenticolostriata. Si osserva che il rapporto delle portate in uscita dai due vasi è tanto maggiore quanto minore è la portata in ingresso al modello. A tal proposito si confrontino la figura 5.1, con gli andamenti ideali della portata in ingresso, e la figura 5.3, con gli andamenti del rapporto tra le due portate in uscita (si noti che nel grafico della figura 5.3 si sono esclusi i primi 0,3 s fittizi, entro i quali il rapporto delle portate subisce delle rapide oscillazioni di notevoli entità). Inoltre, se si considerassero le due arterie come condotti cilindrici, aventi area delle sezioni uguale a quella delle rispettive sezioni di *outlet*, la loro resistenza idraulica sarebbe inversamente proporzionale alla quarta potenza dei loro diametri (Toksvang & Berg, 2013). Il rapporto tra dette resistenze sarebbe quindi circa pari a 17,3, lievemente superiore ai valori medi degli andamenti della figura 5.3.

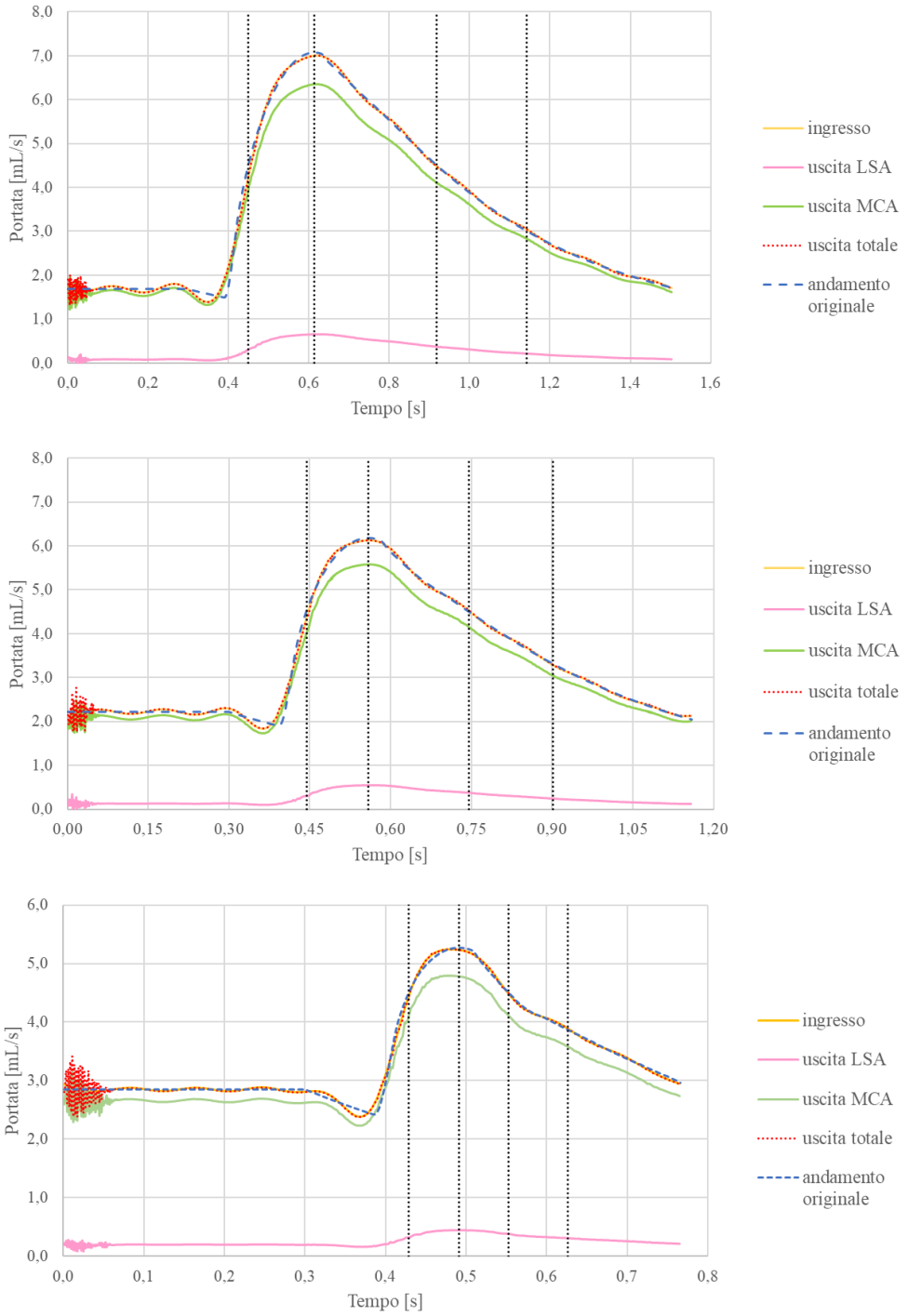

Figura 5.2: Andamenti di portata in ingresso al modello, in uscita dalla LSA, in uscita dalla MCA, in uscita complessivamente dal modello ed andamento originale della portata in ingresso nel caso di ritmo sinusale; le linee verticali nere puntinate indicano gli istanti in corrispondenza dei quali si sono analizzati la velocità, il modulo dello lo sforzo di taglio a parete e la pressione. I grafici si riferiscono, dall'alto verso il basso, ad una frequenza di 50 bpm, 70 bpm e 130 bpm.

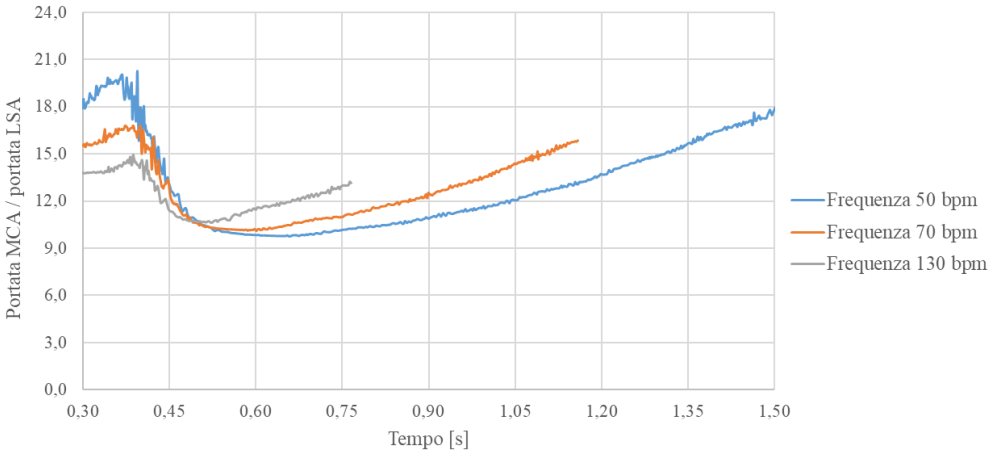

Figura 5.3: Andamenti nel tempo del rapporto tra la portata in uscita dall'arteria cerebrale media e dall'arteria lenticolostriata per i tre valori di frequenza considerati nel caso di battito sinusale.

5.1.2 Considerazioni sulla velocità

La valutazione degli aspetti legati alla velocità nel dominio spaziale di interesse è stata basata principalmente sui profili del modulo della velocità valutati sulle sezioni della figura 4.10, lungo la prima delle due corde identificate su ciascuna di esse. La scelta tra le due corde non è particolarmente rilevante per l'arteria lenticolostriata, in cui, come si vedrà, i profili si avvicinano molto ad una forma parabolica, mentre è più rilevante per l'arteria cerebrale media, in cui la scelta della prima corda permette di evidenziare meglio i picchi di velocità sulla sezione sia in termini di valore che di posizione.

Preliminarmente all'analisi di tali profili, tuttavia, risulta utile effettuare alcune considerazioni sulla base delle linee di flusso riportate nelle figure 5.4 e 5.5. Una prima osservazione riguarda il fatto che all'interno dell'arteria cerebrale media si osservano valori di velocità notevolmente più elevati rispetto a quelli dell'arteria lenticolostriata. Il moto del sangue all'interno dell'arteria cerebrale media, inoltre, risente fortemente della sua curvatura, con la conseguente formazione di una zona di separazione caratterizzata da bassi valori di velocità e, al contrario, valori molto

elevati in prossimità dell'estradosso. Per quanto riguarda l'arteria lenticolostriata, sulla base delle linee di flusso riferite ad essa si possono fare tre principali osservazioni (fig. 5.5). Si nota, innanzitutto, che il sangue che scorre al suo interno proviene da una porzione relativamente piccola della sezione dell'arteria cerebrale media e la sua velocità decresce rapidamente una volta che esso si incanala nell'arteria lenticolostriata; inoltre, sono presenti moti vorticosi alla base di essa, dovuti in parte alla torsione del vaso nel suo tratto iniziale. È interessante, infine, notare come alcune linee di flusso provenienti dall'arteria cerebrale media entrino nell'arteria lenticolostriata, ma, a seguito dell'impatto con la parete di quest'ultima, vengano rimbalzate nuovamente nell'arteria cerebrale media.

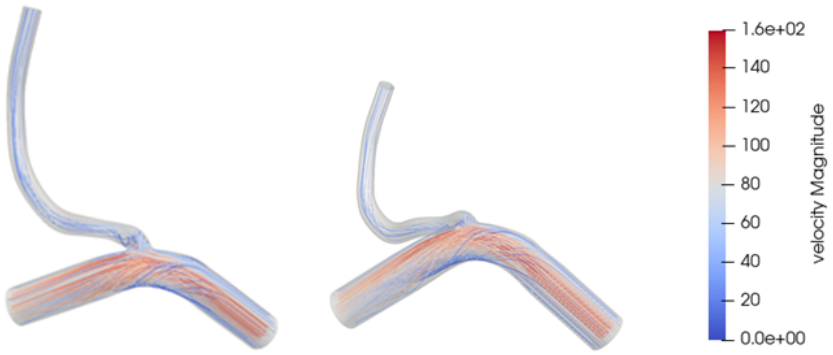

Figura 5.4: Linee di flusso nel modello visualizzato da due diverse angolazioni, per una portata in ingresso pari a 4,52 mL/s (ottenuta nella fase di portata crescente con l'andamento di un ritmo sinusale con HR di 50 bpm), colorate secondo il modulo della velocità (espresso in cm/s).

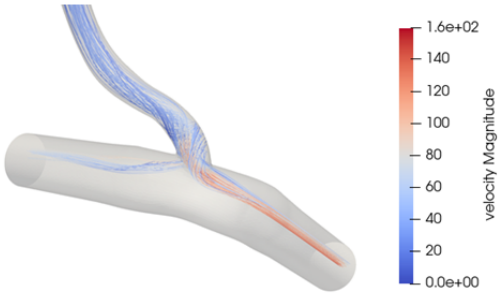

Figura 5.5: Linee di flusso dell'arteria lenticolostriata, per una portata in ingresso pari a 4,52 mL/s (ottenuta nella fase di portata crescente con l'andamento di un ritmo sinusale con HR di 50 bpm), colorate secondo il modulo della velocità (espresso in cm/s).

Passando all'analisi dei profili di velocità (riportati in figura 5.6), essi sono stati valutati in corrispondenza di quattro istanti temporali per ciascuno dei tre battiti corrispondenti a una frequenza di 50 bpm, 70 bpm e 130 bpm. Tali istanti (indicati nella figura 5.2 per mezzo di linee verticali nere puntinate) sono, nell'ordine, quello in cui la portata in ingresso Q è circa pari a 4,50 mL/s durante la fase in cui la portata in ingresso cresce, quello in cui la portata in ingresso è massima, quello in cui la portata in ingresso è circa pari a 4,50 mL/s durante la fase in cui la portata in ingresso decresce e quello in cui il tempo è pari al 70% della durata del battito più i tre decimi di secondo iniziali fittizi. La scelta di valutare il secondo e l'ultimo di questi istanti risiede nel desiderio di visualizzare i profili di velocità quando ci si aspetta che le sollecitazioni siano massime (picco di portata in ingresso) e quasi minime (verso la fine del battito). L'analisi dei due punti con portata pari a 4,50 mL/s, invece, si propone di valutare gli effetti inerziali, ovvero se, a parità di portata in ingresso, la storia temporale con cui tale valore è stato raggiunto influenzi la velocità del flusso (questo tema verrà ulteriormente approfondito nel paragrafo 5.2). La tabella 5.1 riporta i valori di portata corrispondenti agli istanti selezionati.

Frequenza [bpm]	**Portata del primo istante [mL/s]**	**Portata del secondo istante [mL/s]**	**Portata del terzo istante [mL/s]**	**Portata del quarto istante [mL/s]**
50	4,52	7,00	4,52	3,04
70	4,50	6,12	4,50	3,29
130	4,49	5,23	4,49	3,89

Tabella 5.1: Portate in ingresso al modello in corrispondenza dei quattro istanti di tempo considerati per l'analisi della velocità, dello sforzo di taglio a parete e della pressione nel caso di ritmo sinusale.

Per quanto riguarda i profili nell'arteria lenticolostriata, essi risentono della curvatura del vaso, evidenziando uno spostamento del picco di velocità distalmente rispetto all'intradosso, in modo tanto più marcato quanto maggiore è la portata in

ingresso. Dal momento che la sezione si trova ben distante dall'origine dell'arteria, l'effetto di tale diramazione non è più presente e le proprietà del modello che determinano principalmente i profili sono il diametro e la curvatura dell'arteria lenticolostriata. Si noti come essa nella sua porzione distale non presenti più la torsione che caratterizza quella prossimale. Anche nel caso dell'arteria cerebrale media si è deciso di considerare una sezione sufficientemente distante dalla biforcazione e, coerentemente con tale scelta, i profili di velocità sono determinati principalmente dalla geometria dell'arteria (oltre che dalla portata). In questo caso, infatti, è marcatissimo lo spostamento del picco di velocità verso l'estradosso, nonché la notevole differenza di velocità tra le zone più vicine ad esso e quelle più vicine all'intradosso. Inoltre è presente un massimo locale posto a circa 1 mm dall'intradosso lungo la direzione della corda selezionata, il quale non è imputabile alla sola geometria dell'arteria cerebrale media. Esso deriva, invece, da quelle linee di flusso che vengono rimbalzate nell'arteria cerebrale media a seguito dell'impatto con le pareti dell'arteria lenticolostriata.

Un'osservazione, infine, di carattere generale, valida per entrambi i vasi. Il confronto, nei vari casi, tra i profili relativi alla medesima portata (circa 4,50 mL/s) nelle fasi di portata crescente e decrescente mostra come la storia temporale sia effettivamente rilevante nel determinare tali profili, dal momento che essi non coincidono. Gli effetti inerziali, quindi, risultano significativi per la definizione del campo di velocità. Si noti, invece, come i profili relativi alla medesima fase per valori di frequenza diversi siano del tutto sovrapponibili, coerentemente col fatto che la derivata della portata rispetto al tempo in tali istanti per i tre casi è molto simile, mentre differisce, per ciascun caso, tra la fase di portata crescente e quella di portata decrescente. Tali osservazioni, unitamente a quelle che verranno descritte in seguito, motivano la rilevanza di un'analisi più approfondita del ruolo giocato dagli effetti inerziali per cui si rimanda al paragrafo 5.2.

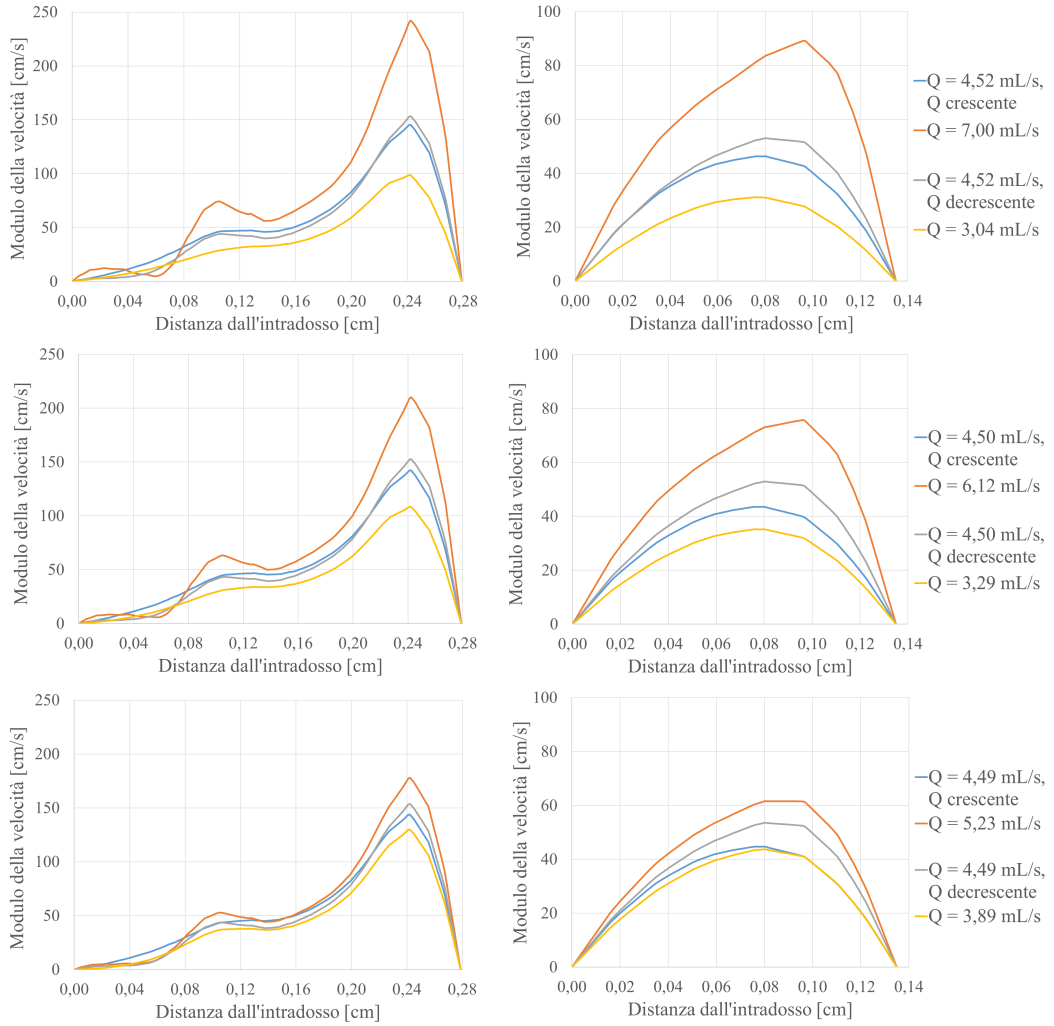

Figura 5.6: Profili di velocità nell'arteria cerebrale media (a sinistra) e nell'arteria lenticolostriata (a destra) per una frequenza, dall'alto verso il basso, di 50 bpm, 70 bpm e 130 bpm, riferiti alla terza e alla prima corda della figura 4.10.

5.1.3 Considerazioni su sforzo di taglio a parete e pressione

Due grandezze la cui analisi risulta rilevante ai fini della comprensione delle sollecitazioni cui è sottoposta la parete dei vasi sono lo sforzo di taglio a parete e la pressione.

Brevemente, lo sforzo di taglio a parete τ_w è descritto dall'equazione 5.1 (rielaborata da Roux et al., 2020), in cui μ è la viscosità dinamica, u è la componente della

velocità parallela alla parete del vaso e y è la distanza dalla parete del vaso. Questa grandezza gioca un ruolo fondamentale nel determinare nelle cellule endoteliali un fenotipo proaterogenico o, al contrario, l'espressione di geni con effetto ateroprotettivo (Roux et al., 2020; Kaunas, 2020); in particolare, sforzi di taglio a parete di intensità inferiore a quella fisiologica e con direzione oscillante sono ritenuti validi nel localizzare lo sviluppo di placche aterosclerotiche (Kaunas, 2020); d'altro canto, valori di sforzo eccessivamente elevati possono portare ad un danneggiamento dell'endotelio e alla genesi di aneurismi (Shojima et al., 2004). Di seguito il modulo dello sforzo di taglio a parete è espresso in dyn/cm^2.

$$\tau_w = \mu \left(\frac{\partial u}{\partial y} \right)_{y=0} \tag{5.1}$$

Un'informazione complementare a quella dello sforzo di taglio a parete è quella fornita dalla pressione; essa, infatti, pur essendo propriamente riferita al fluido, determina sulla parete uno sforzo in direzione normale ad essa (L. Li et al., 2008). Di seguito, ove non diversamente specificato, essa verrà espressa in mmHg, ricordando che 1 mmHg corrisponde a 1333,2 dyn/cm^2.
Per completare la descrizione delle sollecitazioni meccaniche agenti sul vaso andrebbe, a rigore, aggiunta anche la tensione circonferenziale, dovuta al gradiente di pressione transmurale, che determina una deformazione della parete: tuttavia, dato che il modello utilizzato è caratterizzato da pareti rigide tale grandezza non viene considerata (L. Li et al., 2008). Una rappresentazione delle sollecitazioni meccaniche che agiscono sulla parete di un vaso è riportata nella figura 5.7.
La valutazione dello sforzo di taglio a parete e della pressione è stata guidata dal desiderio di indagare possibili meccanismi di danneggiamento dell'endotelio della parete dei vasi causati da sollecitazioni meccaniche elevate. In quest'ottica, quindi, nel seguito verranno considerate come maggiormente interessanti le condizioni e le regioni del modello caratterizzate da valori del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione maggiori.

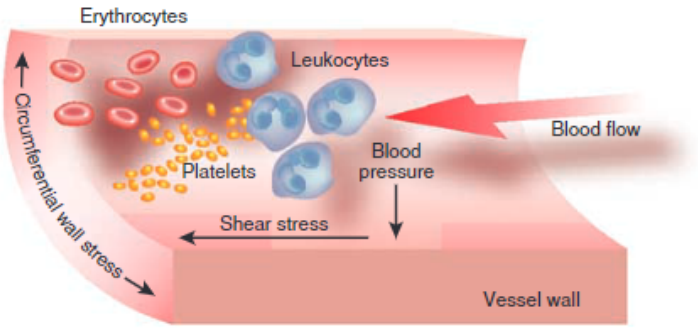

Figura 5.7: Diagramma delle principali sollecitazioni meccaniche che agiscono sulla parete di un vaso (*vessel wall*): la pressione (*blood pressure*), lo sforzo di taglio (*shear stress*) e la tensione circonferenziale (*circumferential wall stress*); La freccia rossa indica il flusso ematico (*blood flow*) e sono inoltre raffigurati i principali elementi figurati del sangue ovvero gli eritrociti (*erythrocytes*), i leucociti (*leukocytes*) e le piastrine (*platelets*). Da L. Li et al. (2008).

Nell'ambito della simulazione di ritmo sinusale, sforzo di taglio a parete e pressione sono stati valutati in corrispondenza dei quattro istanti di tempo già citati per l'analisi della velocità (vedi sottoparagrafo 5.1.2). La figura 5.8, che riporta le mappe colore del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione corrispondenti al picco di portata del caso di frequenza 50 bpm, permette di valutare quali siano le zone caratterizzate dai valori più elevati di entrambe le grandezze. Si osserva, infatti, che essi sono concentrati nella zona in cui l'arteria lenticolostriata si diparte dall'arteria cerebrale media: poichè questo è vero indipendentemente dall'istante considerato (a titolo esemplificativo si osservi la figura 5.9), le visualizzazioni riportate di seguito includono esclusivamente tale parte del modello.

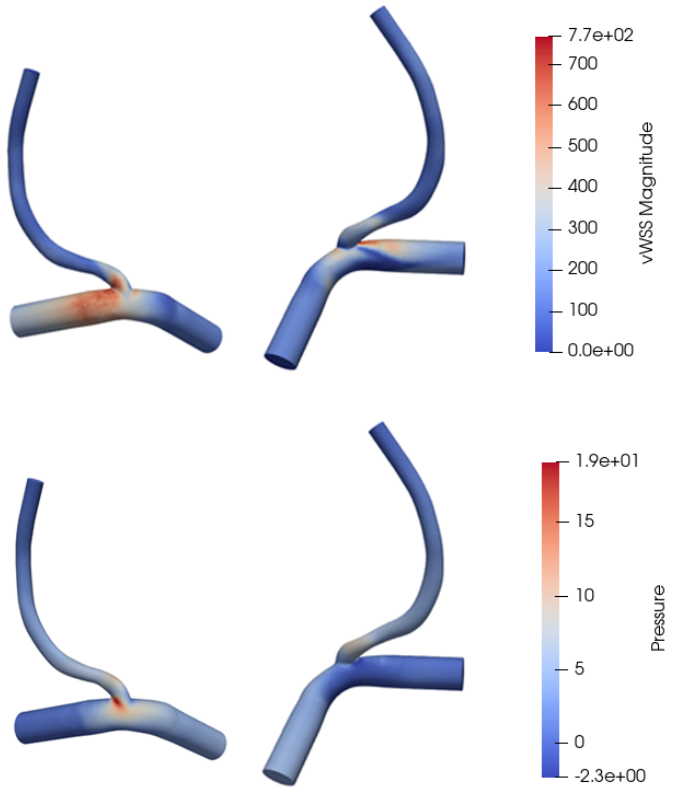

Figura 5.8: Mappe colore del modulo dello sforzo di taglio a parete (espresso in dyn/cm^2) e della pressione (espressa in mmHg) nel modello visualizzato da due diverse angolazioni, per una frequenza di ritmo sinusale pari a 50 bpm e una portata in ingresso pari a 7,00 mL/s.

Più nel dettaglio, le zone maggiormente sollecitate dal punto di vista dello sforzo di taglio a parete sono, per entrambe le arterie, quelle immediatamente a valle dell'origine dell'arteria lenticolostriata, poste sull'estradosso dell'arteria cerebrale media e sulla parte più distale rispetto alla sezione di ingresso del modello (e quindi rispetto alla biforcazione dell'arteria carotide interna) dell'arteria lenticolostriata. Per quanto riguarda la pressione, invece, essa è maggiormente elevata nei punti che agiscono da divisori di flusso, posti nella parte dell'anastomosi su cui il sangue impatta prima di ripartirsi tra i due vasi.
Ulteriori osservazioni possono essere dedotte dalle mappe colore corrispondenti ai vari istanti di tempo per i tre diversi valori di frequenza. Tra di esse, si riportano a titolo esemplificativo quelle relative allo sforzo di taglio a parete per una frequenza

di 50 bpm (fig. 5.9). Come accennato in precedenza, le regioni maggiormente sollecitate sono le medesime indipendentemente dalla portata in ingresso al modello e dalla storia temporale con cui essa viene raggiunta, per quanto questi due fattori determinino l'ampiezza di dette regioni e i valori delle sollecitazioni ivi presenti. Coerentemente con quanto ci si aspetterebbe, l'istante di picco della portata rappresenta quello maggiormente critico da entrambi i punti di vista. Inoltre si confrontino, nella figura 5.9, i due casi di portata pari a 4,52 mL/s osservando come ad un andamento della portata decrescente corrispondano valori del modulo dello sforzo di taglio a parete più elevati e una maggiore estensione delle regioni più sollecitate; ciò conferma il sensibile ruolo degli effetti inerziali già evidenziato dall'analisi della velocità (vedi sottoparagrafo 5.1.2).

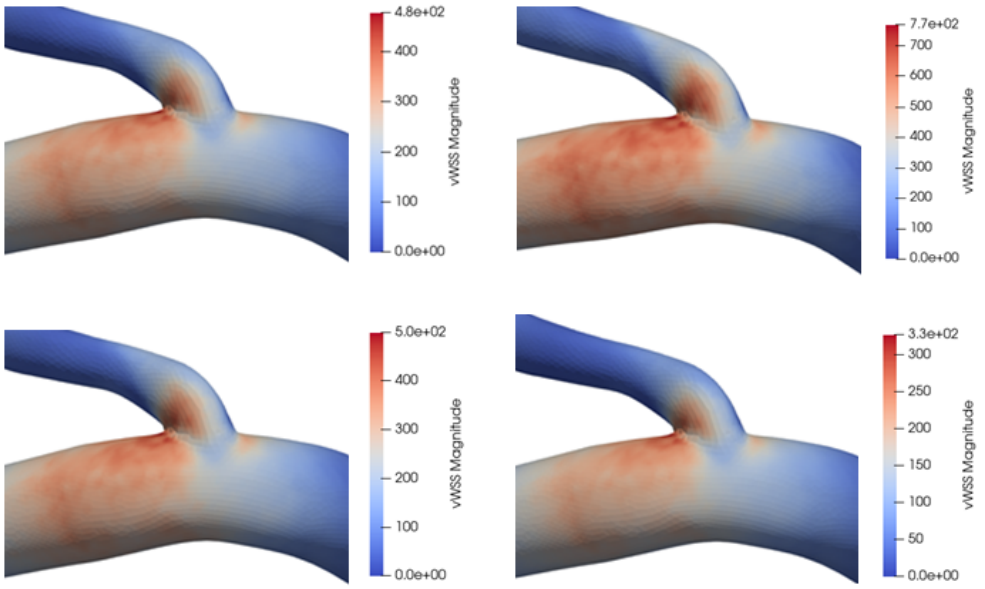

Figura 5.9: Mappe colore del modulo dello sforzo di taglio a parete (espresso in dyn/cm^2) per una frequenza di 50 bpm per una portata in ingresso al modello di 4,52 mL/s crescente (in alto a sinistra), 7,00 mL/s (in alto a destra), 4,52 mL/s decrescente (in basso a sinistra), 3,04 mL/s (in basso a destra).

L'interesse per le condizioni di maggior sollecitazione motiva un'ulteriore analisi degli istanti di picco di portata in ingresso. Rispetto a ciò è possibile commentare allo stesso modo il modulo dello sforzo di taglio a parete e la pressione in merito al

fatto che, come notato in precedenza, assumono valori tanto maggiori quanto più elevata è la portata in ingresso al modello e, di conseguenza, quanto minore è la frequenza associata al battito (fig. 5.10). La medesima informazione può essere ricavata dagli istogrammi della frequenza relativa delle due grandezze, valutate su un certo numero di punti della superficie del modello, poiché a frequenze inferiori corrispondono code destre più lunghe (fig. 5.11 e 5.12). Si osserva, inoltre, che per quanto riguarda la pressione in tutti e tre i casi considerati più del 99% dei valori ricade al di sotto dei 10 mmHg (circa pari alla metà del *range* più ampio, quello con frequenza pari a 50 bpm). Questo conferma il dato visivo fornito dalla figura 5.10 per cui i valori della metà superiore del *range* sono confinati in una piccola regione in corrispondenza dei punti divisori di flusso. L'istogramma del modulo dello sforzo di taglio a parete, invece, ha classe modale 80-120 dyn/cm^2 per una frequenza di 70 bpm e 130 bpm e 120-160 dyn/cm^2 per una frequenza di 50 bpm. Inoltre esso presenta un'asimmetria maggiore, pari in media a 1,21 (a fronte dello 0,55 della pressione), coerentemente col fatto che valori nettamente superiori a quelli della maggior parte del modello si riscontrano in un'ampia regione attorno all'origine dell'arteria lenticolostriata.

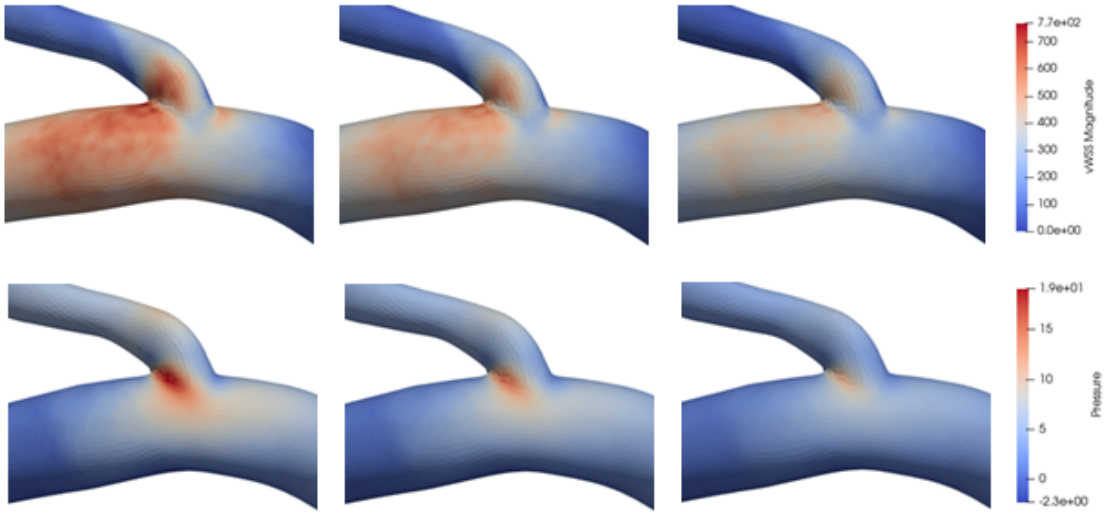

Figura 5.10: Mappe colore del modulo dello sforzo di taglio a parete, espresso in dyn/cm^2, (sopra) e della pressione, espressa in mmHg, (sotto) negli istanti di picco della portata in ingresso al modello per una frequenza di 50 bpm (a sinistra), 70 bpm (al centro) e 130 bpm (a destra).

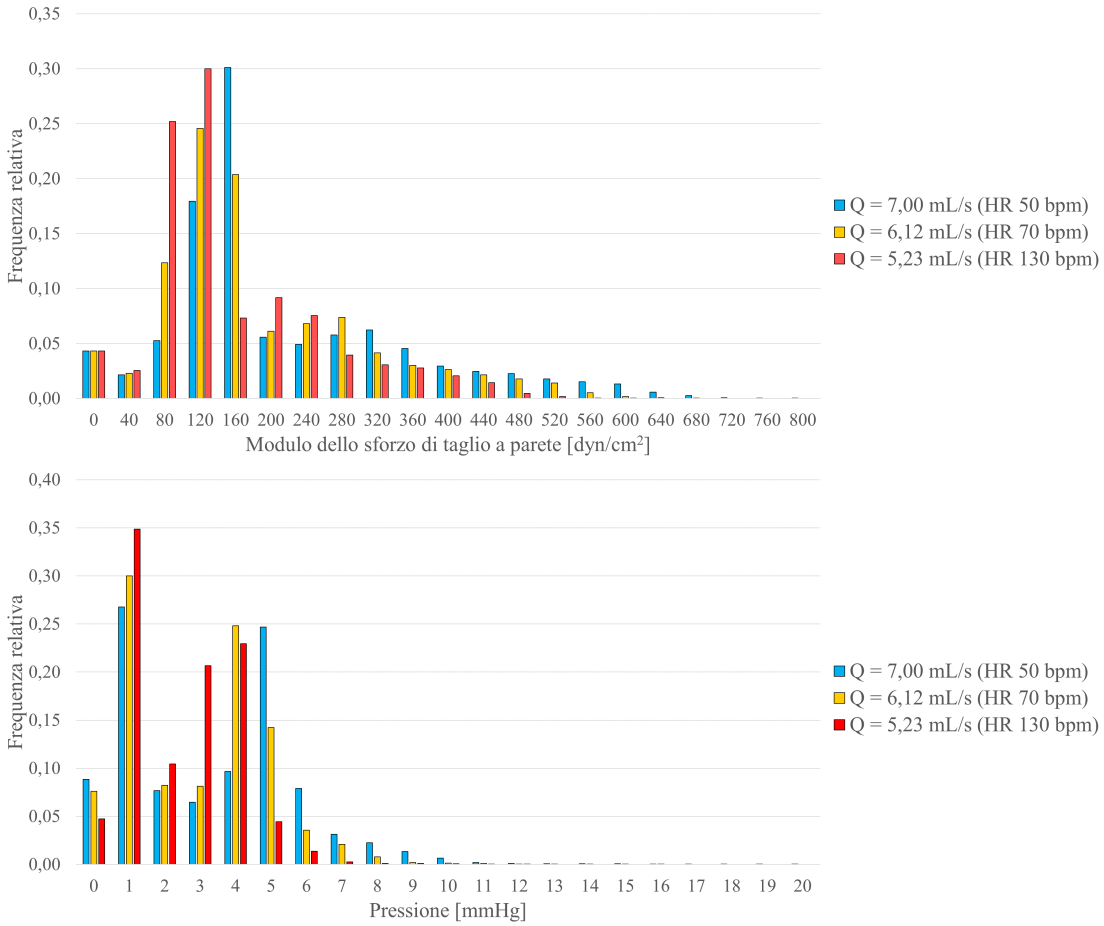

Figura 5.11: Istogrammi della frequenza relativa del modulo dello sforzo di taglio a parete (sopra) e della pressione (sotto) riferiti agli istanti di picco della portata Q in ingresso al modello delle simulazioni relative al ritmo sinusale.

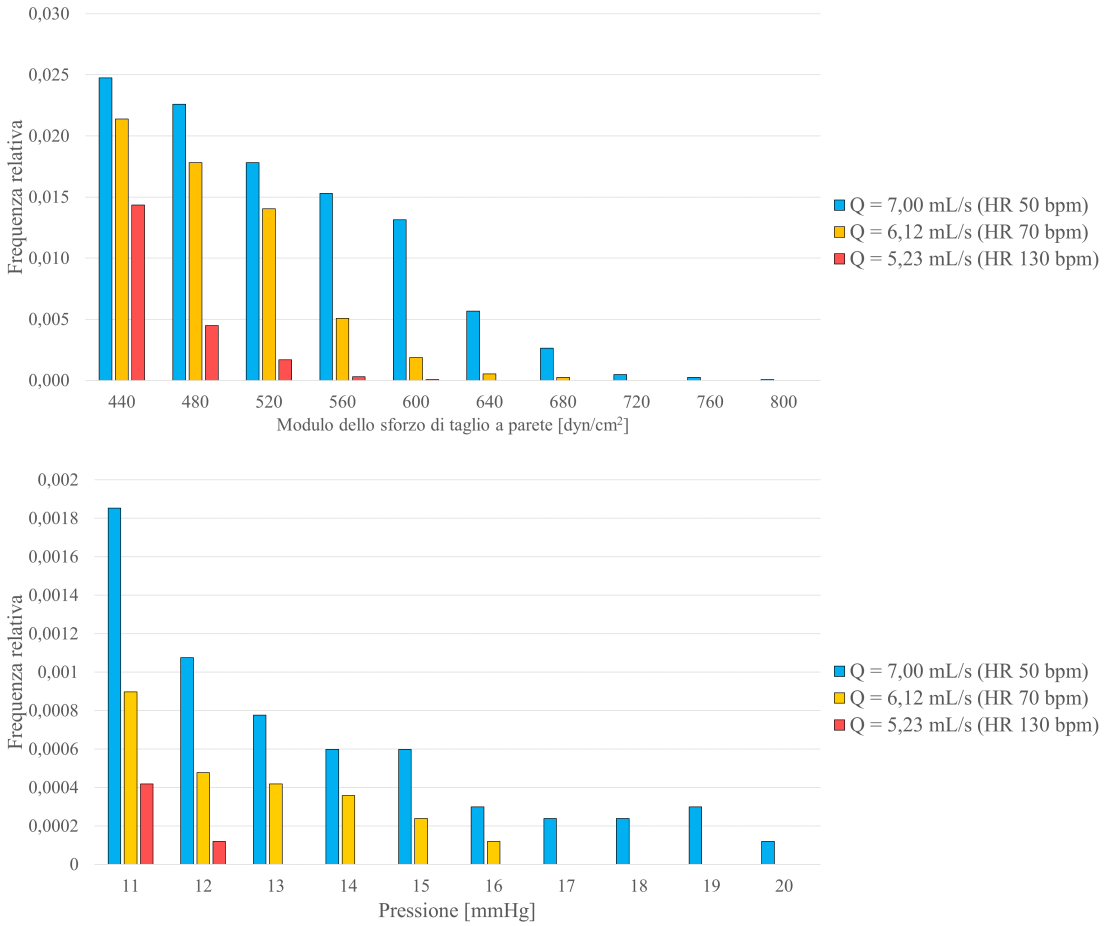

Figura 5.12: Metà di destra degli istogrammi della frequenza relativa del modulo dello sforzo di taglio a parete (sopra) e della pressione (sotto) riferiti agli istanti di picco della portata Q in ingresso al modello delle simulazioni relative al ritmo sinusale.

5.2 Valutazione degli effetti inerziali

Nel paragrafo precedente (5.1), l'analisi tanto dei profili di velocità quanto dello sforzo di taglio a parete e della pressione ha evidenziato un sensibile effetto dell'inerzia ovvero della storia temporale della portata in ingresso al modello. Questa tematica è estremamente rilevante nell'ambito della simulazione delle aritmie, dal momento che discrimina tra la possibilità di riprodurre le condizioni legate a specifici istanti mediante semplici simulazioni stazionarie e, al contrario, la necessità di definire

l'intero andamento della portata dei battiti di interesse e di un certo numero di battiti precedenti. Poiché per ottenere risultati statisticamente significativi è necessario considerare un numero di battiti dell'ordine delle migliaia, ciò ha evidenti conseguenze sui tempi computazionali e quindi sull'effettiva fattibilità di tali studi. In quest'ottica si è ritenuto di valutare l'entità degli effetti inerziali in due diverse condizioni: un andamento della portata Q in ingresso al modello di tipo sinusoidale e un andamento a rampa. Le simulazioni sono state effettuate utilizzando una *mesh* isotropica con *GMES* pari 0,017 cm nel caso di andamento della portata sinusoidale e pari a 0,019 cm nel caso di andamento a rampa ed un passo temporale di 1,25 ms. Le proprietà reologiche utilizzate sono quelle predefinite da SimVascular, cioè densità di 1,06 g/cm^3 e viscosità di 0,04 g/(cm $\cdot$ s), e le pareti del modello sono considerate rigide. La rete vascolare a valle delle sezioni di *outlet* è stata modellizzata mediante una resistenza di valore nullo.

5.2.1 Andamento della portata sinusoidale

In questo caso, in una prima simulazione è stata imposta in ingresso al modello una portata Q con andamento coincidente con un periodo di sinusoide, di valor medio 3,75 mL/s, ampiezza pari al 15% del valor medio e periodo T di 0,8 s. Successivamente, invece, si è imposto un andamento coincidente con un periodo di sinusoide avente le medesime caratteristiche della precedente, fuorché per il periodo T, pari ora a 0,4 s. Il confronto dei risultati si è basato sui profili di velocità valutati sulle medesime sezioni e sulle medesime corde del sottoparagrafo 5.1.2 negli istanti di portata in ingresso massima, minima e pari al valor medio della sinusoide nel suo punto di flesso (riportati in fig. 5.13).

La prima rilevante informazione che è possibile ricavare è che l'entità degli effetti inerziali non dipende tanto dal valore della portata in ingresso al modello quanto dalla derivata rispetto al tempo dell'andamento della portata stessa. Si nota, infatti, che tanto per il valore di portata massimo che per quello minimo gli

effetti inerziali in entrambi i vasi sono praticamente impercepibili (fatta eccezione per una lieve differenza tra i due profili corrispondenti alla portata massima nell'arteria lenticolostriata). Al contrario, essi sono più marcati nell'istante di flesso dell'andamento in ingresso. Visivamente ciò può essere apprezzato meglio osservando i profili nell'arteria lenticolostriata, poichè le velocità in gioco sono minori. In ogni caso i gradienti associati all'andamento di portata imposto sono tali da determinare effetti inerziali solo di piccola entità.

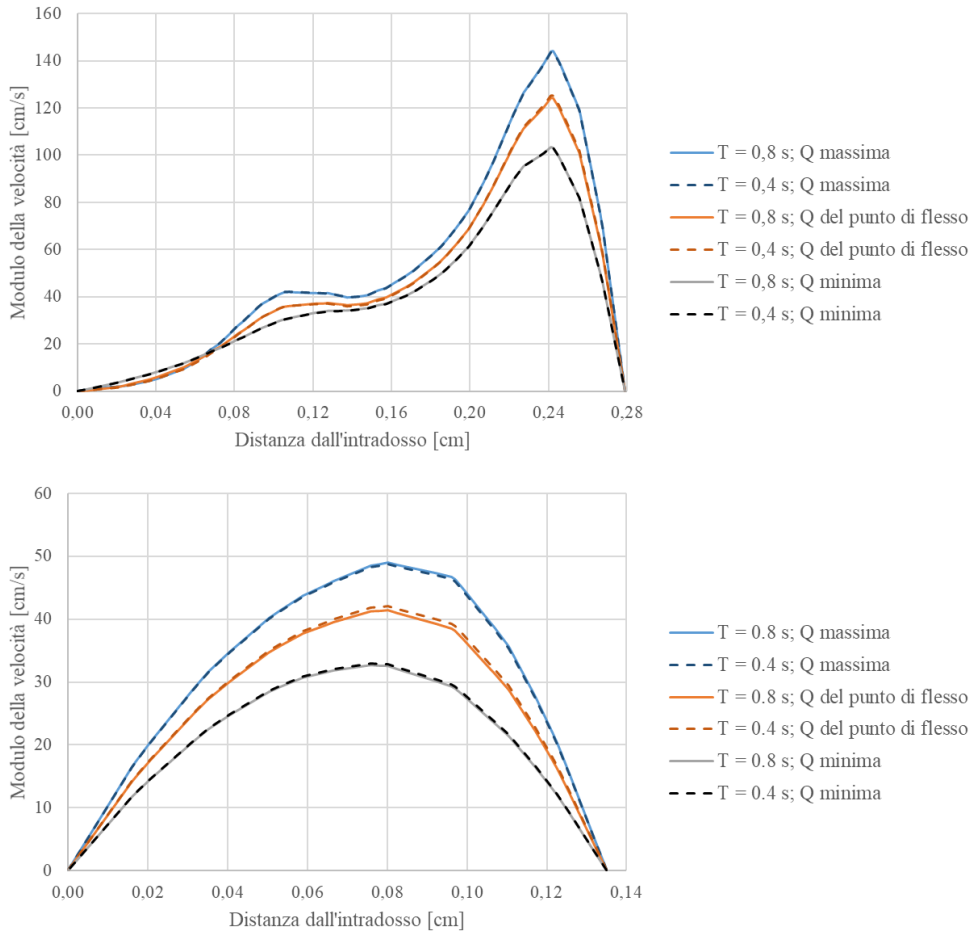

Figura 5.13: Profili del modulo della velocità nell'arteria cerebrale media (sopra) e nell'arteria lenticolostriata (sotto) con un andamento di portata in ingresso coincidente con un periodo di sinusoide di periodo pari a 0,8 s e 0,4 s; le corde su cui sono visualizzati i profili sono le medesime del sottoparagrafo 5.1.2.

A riprova di ciò, si osservi l'andamento del valore assoluto della differenza tra i flussi attraverso le sezioni nelle due simulazioni (fig. 5.14). Esso è stato valutato ad ogni passo di salvataggio dei risultati, laddove il salvataggio stesso è stato effettuato suddividendo il tempo fisico totale in quaranta passi, in modo tale per cui all'i-esimo passo corrisponde la medesima portata in ingresso. La figura 5.14 evidenzia, oltre al transitorio iniziale di stabilizzazione della simulazione, come l'errore sia maggiore negli istanti centrali e finali, corrispondenti a valori assoluti della derivata della portata rispetto al tempo più elevati, e minore in quelli più vicini al massimo e al minimo di portata a causa del minor valore assoluto della derivata.

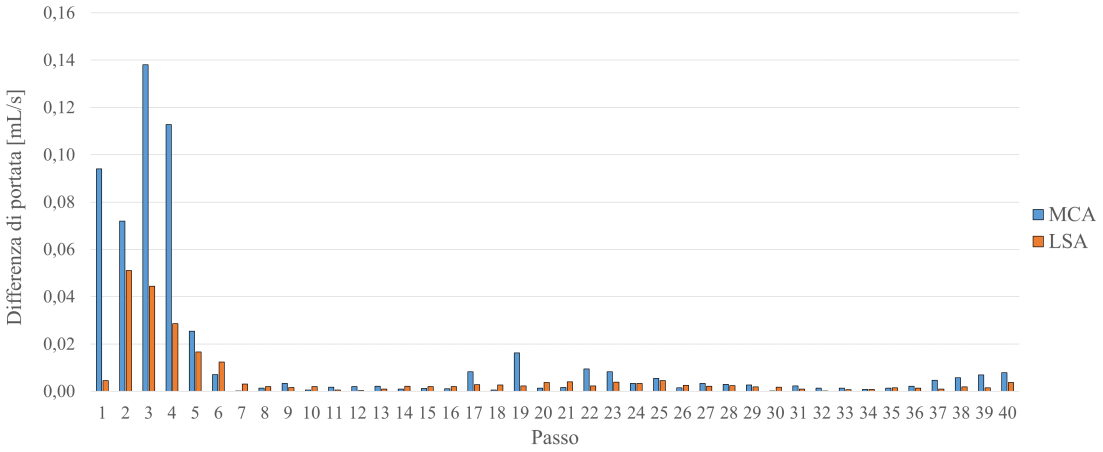

Figura 5.14: Valore assoluto della differenza tra le portate ottenute con un andamento di portata in ingresso coincidente con un periodo di sinusoide di periodo pari a 0,8 s e 0,4 s, attraverso le sezioni dell'arteria cerebrale media e dell'arteria lenticolostriata identificate in figura 4.10.

5.2.2 Andamento della portata a rampa

In questo caso si è considerato un andamento della portata in ingresso al modello a rampa, preceduto da un intervallo di durata pari a 0,2 s in cui la portata si mantiene costante e pari al valore iniziale della rampa successiva. A seguito di questo intervallo iniziale, in un caso la portata cresce linearmente da 0,1 mL/s a 10 mL/s, nell'altro decresce linearmente da 10 mL/s a 0,1 mL/s, in entrambi i casi in 0,8 s (fig. 5.15).

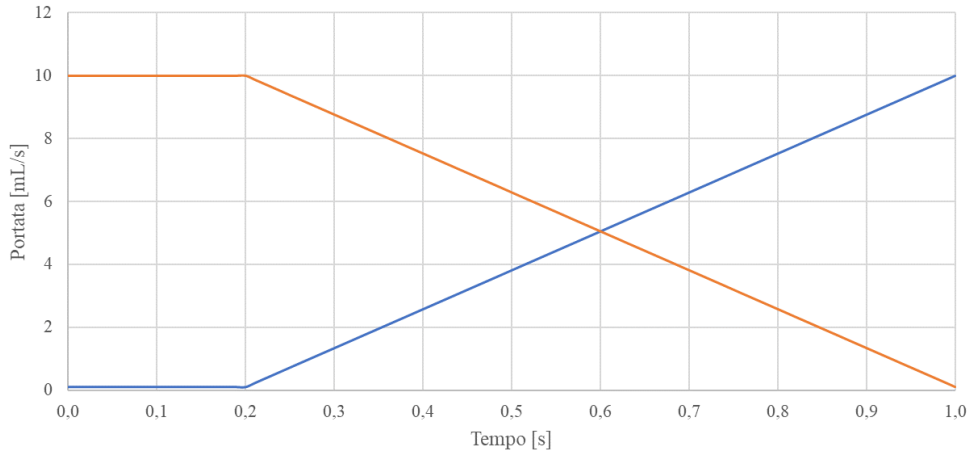

Figura 5.15: I due andamenti di portata con rampa imposti in ingresso al modello per la valutazione degli effetti inerziali.

Il confronto tra i due casi è stato basato sui profili di velocità valutati sulle medesime sezioni e sulle medesime corde del sottoparagrafo 5.1.2, all'istante in cui la portata in ingresso al modello vale 5,00 mL/s. Come atteso, si riscontra una non sovrapponibilità dei profili dovuta alla differenza di segno della derivata della portata rispetto al tempo (pur identica in valore assoluto): ad una derivata negativa, infatti, corrispondono valori di velocità generalmente maggiori, nonché una maggior accentuazione dello spostamento del picco rispetto al centro della sezione e dei massimi locali nell'arteria cerebrale media (fig. 5.16).
Ciò si riflette anche in valori di sforzo di taglio a parete che differiscono notevolmente nelle due condizioni, specialmente a valle della regione da cui si diparte l'arteria lenticolostriata, dove l'effetto della diversa derivata della portata rispetto al tempo viene amplificato dalle caratteristiche geometriche delle arterie (fig. 5.17).

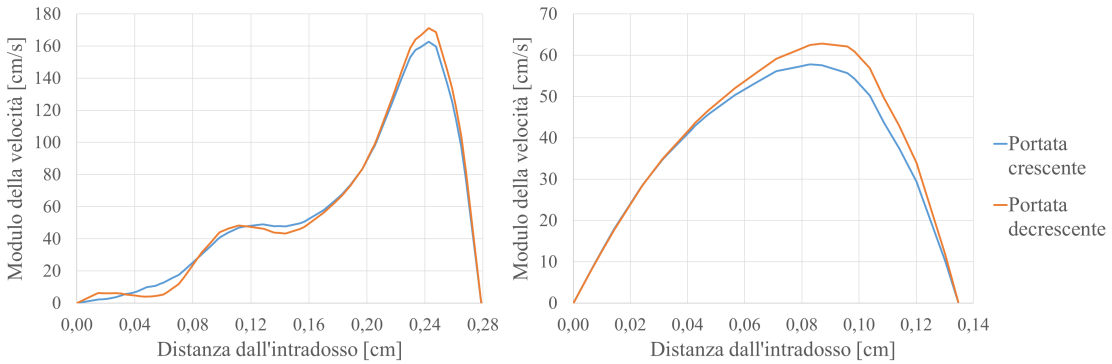

Figura 5.16: Profili di velocità nell'arteria cerebrale media (a sinistra) e nell'arteria lenticolostriata (a destra) nel caso di derivata della portata rispetto al tempo negativa e nel caso di derivata della portata rispetto al tempo positiva, per una portata con andamento a rampa in ingresso al modello di 5,00 mL/s.

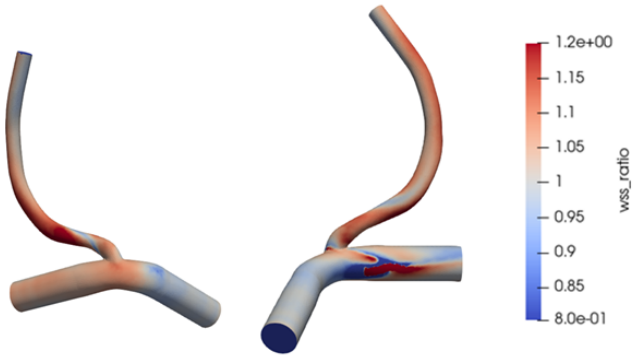

Figura 5.17: Rapporto tra il modulo dello sforzo di taglio a parete nel caso di derivata della portata rispetto al tempo negativa e nel caso di derivata della portata rispetto al tempo positiva, per una portata con andamento a rampa in ingresso al modello di 5,00 mL/s.

5.3 Emodinamica in condizioni di fibrillazione atriale

La caratterizzazione dell'emodinamica in condizioni di ritmo sinusale (paragrafo 5.1) e l'identificazione dello stretto legame che intercorre tra gli effetti inerziali e la derivata della portata rispetto al tempo (paragrafo 5.2) rappresentano le basi per l'analisi di quanto avviene in presenza di fibrillazione atriale. Innanzitutto,

infatti, si è messo in luce come una maggior portata in ingresso all'arteria cerebrale media corrisponda a sollecitazioni meccaniche più intense. Di conseguenza, si può ipotizzare che per ciascun battito il rischio di danneggiamento meccanico della parete dei vasi coinvolti sia massimo nell'istante in cui la portata in ingresso raggiunge il picco del suo andamento. Dato che durante l'aritmia viene a mancare la periodicità di quest'ultimo tipica del ritmo sinusale, l'analisi delle condizioni emodinamiche corrispondenti ai picchi di portata richiederebbe, a rigore, una simulazione di fluidodinamica computazionale dell'intero evento aritmico. Inoltre, nel caso in cui si voglia seguire il percorso tracciato da Anselmino et al. (2016), Scarsoglio et al. (2017) e Saglietto et al. (2019), andrebbero considerate migliaia di battiti, con corrispondenti pesi e tempi computazionali di difficile gestione. A tal proposito, tuttavia, il paragrafo 5.2 ha messo in luce come gli effetti inerziali vadano via via riducendosi al diminuire del valore assoluto della derivata della portata rispetto al tempo, per cui vale la pena valutare se essi siano rilevanti o meno nel determinare l'emodinamica in corrispondenza dei picchi di portata dei battiti durante la fibrillazione atriale.

A tale scopo si sono imposti in ingresso al modello due andamenti di portata, caratteristici della fibrillazione atriale, tra quelli ottenuti da Anselmino et al. (2016) in corrispondenza dell'arteria cerebrale media. Essi sono costituiti ciascuno da una sequenza di quattro battiti, la cui durata è in un caso crescente e nell'altro decrescente (fig. 5.18). I parametri delle simulazioni sono i medesimi del paragrafo 5.1 e anche in questo caso si è anteposto a ciascuno degli andamenti di portata in ingresso un intervallo di tempo fittizio di durata pari a 0,3 s a portata costante pari al valore iniziale dell'andamento effettivo.

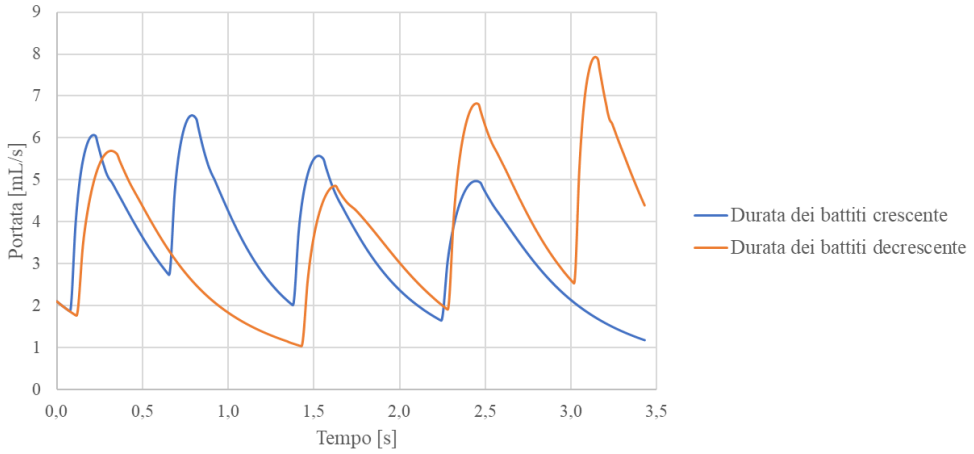

Figura 5.18: Andamenti di portata nell'arteria cerebrale media nelle due sequenze di battiti di fibrillazione atriale considerate.

5.3.1 Analisi dello sforzo di taglio a parete e della pressione

Per quanto riguarda la valutazione dello sforzo di taglio a parete e della pressione si sono presi in considerazione due aspetti principali: i valori assunti dal modulo dello sforzo di taglio a parete e dalla pressione in corrispondenza dei picchi di portata in ingresso al modello e il loro rapporto incrementale calcolato tra il picco e il minimo locale di portata che lo precede in ciascun battito (eq. 5.2 e eq. 5.3). Nell'equazione 5.2 WSS_{min} è il modulo dello sforzo di taglio a parete corrispondente al minimo locale di portata precedente il picco del battito considerato, WSS_{max} è quello corrispondente al picco e t_{min} e t_{max} i rispettivi istanti di tempo corrispondenti; il significato di P_{min}, P_{max}, t_{min} e t_{max} nell'equazione 5.3 è del tutto analogo ma relativo alla pressione invece che al modulo dello sforzo di taglio a parete.

$$\frac{WSS_{max} - WSS_{min}}{t_{max} - t_{min}} \tag{5.2}$$

$$\frac{P_{max} - P_{min}}{t_{max} - t_{min}} \tag{5.3}$$

Come si può notare dalla figura 5.18, per quanto la durata dei battiti cresca o decresca in modo monotono, ciò non è altrettanto vero per le portate corrispondenti ai picchi di ciascun battito. La sequenza di battiti a durata decrescente, inoltre, presenta un *range* di portate di picco più ampio di quello della sequenza di battiti a durata crescente.

Queste considerazioni si riflettono sulle sollecitazioni in termini di modulo dello sforzo di taglio a parete e pressione a cui sono sottoposte le pareti dei vasi ed in particolare la regione della diramazione dell'arteria lenticolostriata dall'arteria cerebrale media, per la quale nelle figure 5.19 e 5.20 si riportano le mappe colore in corrispondenza dei picchi di portata. Si osserva, infatti, come la differenza di tali mappe colore nel caso di durata dei battiti decrescente sia più marcata Si presti attenzione al fatto che la scala colore adottata per le due sequenze è differente ed è stata scelta in modo tale da agevolare il confronto tra i picchi di ciascuna sequenza piuttosto che tra le diverse sequenze. La distribuzione spaziale dei valori più e meno elevati, invece, come ci si aspetta, è la medesima indipendentemente dal battito considerato e ricalca quanto visto nel sottoparagrafo 5.1.3.

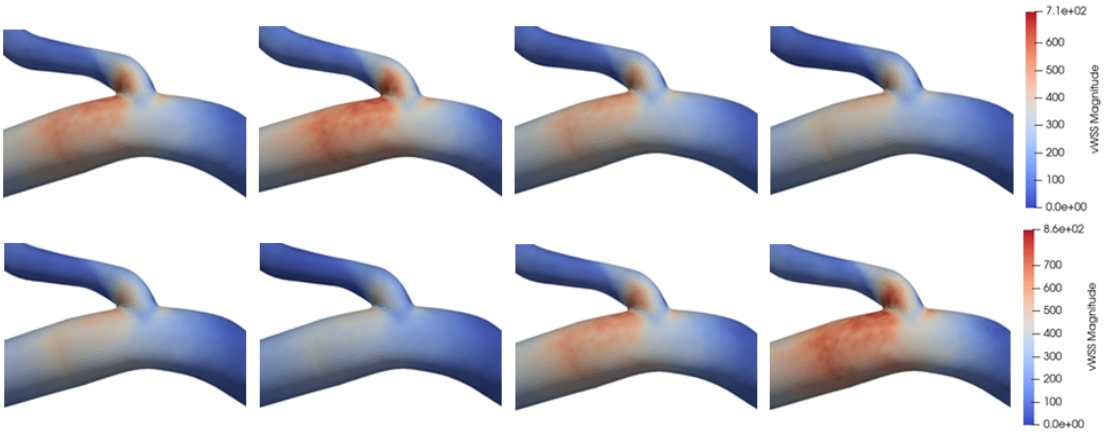

Figura 5.19: Mappe colore del modulo dello sforzo di taglio a parete (espresso in dyn/cm^2) corrispondenti ai picchi di portata per la sequenza di battiti di AF di durata crescente (sopra) e decrescente (sotto); i picchi sono riportati in ordine temporale da sinistra a destra.

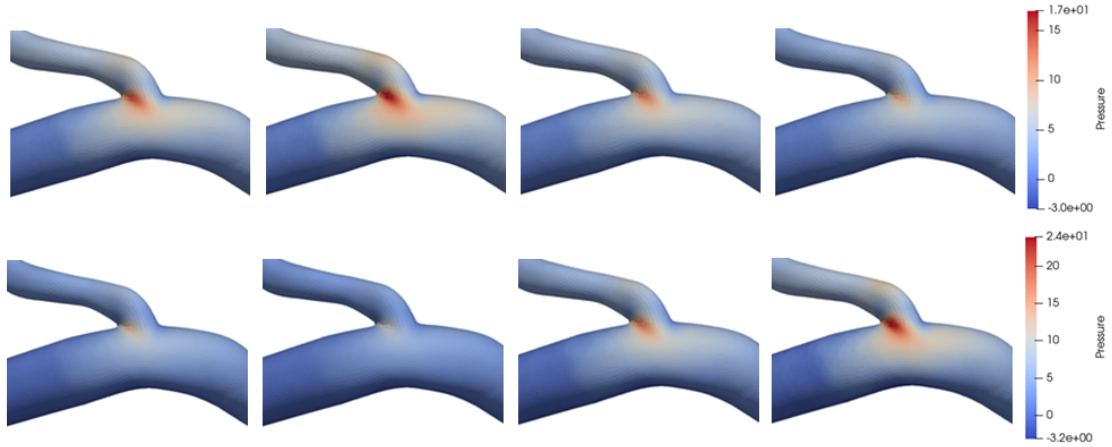

Figura 5.20: Mappe colore della pressione (espressa in mmHg) corrispondenti ai picchi di portata per la sequenza di battiti di AF di durata crescente (sopra) e decrescente (sotto); i picchi sono riportati in ordine temporale da sinistra a destra.

Le tabelle 5.2 e 5.3 riportano i novantesimi percentili delle due grandezze, mettendo ulteriormente in luce come i valori in gioco varino molto meno nella sequenza con durata dei battiti crescente rispetto a quella con durata decrescente. Nel secondo caso, infatti, i percentili arrivano quasi a raddoppiare per quanto riguarda il modulo dello sforzo di taglio a parete e più che a raddoppiare per quanto riguarda la pressione nell'arco della sequenza considerata. È altresì da notare che ciò è dovuto principalmente all'ultimo battito della sequenza con durata dei battiti decrescente, dal momento che i valori relativi agli altri battiti della medesima sequenza sono del tutto confrontabili con quelli dell'altra.

Battito	**90esimo percentile del modulo del WSS [dyn/cm^2]**	**90esimo percentile della pressione [mmHg]**
1	335,26	4,53
2	369,05	5,14
3	302,79	4,00
4	261,55	3,24

Tabella 5.2: Novantesimo percentile del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione per i picchi di portata della sequenza di battiti di AF a durata crescente.

Battito	**90esimo percentile del modulo del WSS [dyn/cm^2]**	**90esimo percentile della pressione [mmHg]**
1	311,32	4,10
2	253,46	3,17
3	391,47	5,59
4	463,70	6,89

Tabella 5.3: Novantesimo percentile del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione per i picchi di portata della sequenza di battiti di AF a durata decrescente.

Per quanto riguarda, invece, il rapporto incrementale del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione, calcolato secondo le equazioni 5.2 e 5.3, le mappe colore delle figure 5.21 e 5.22 mettono innanzitutto in evidenza come la distribuzione spaziale dell'intensità dei rapporti incrementali sia essenzialmente sovrapponibile a quella delle corrispondenti grandezze fisiche. Le regioni del modello sottoposte a sollecitazioni di maggiore entità, infatti, coincidono con quelle in cui i loro rapporti incrementali sono maggiori. I valori mostrati nelle figure 5.21 e 5.22, inoltre, hanno un andamento monotono opposto a quello della durata dei battiti delle due sequenze: nella sequenza con durata dei battiti crescente il rapporto incrementale diminuisce passando da un battito a quello successivo, mentre nell'altra aumenta.

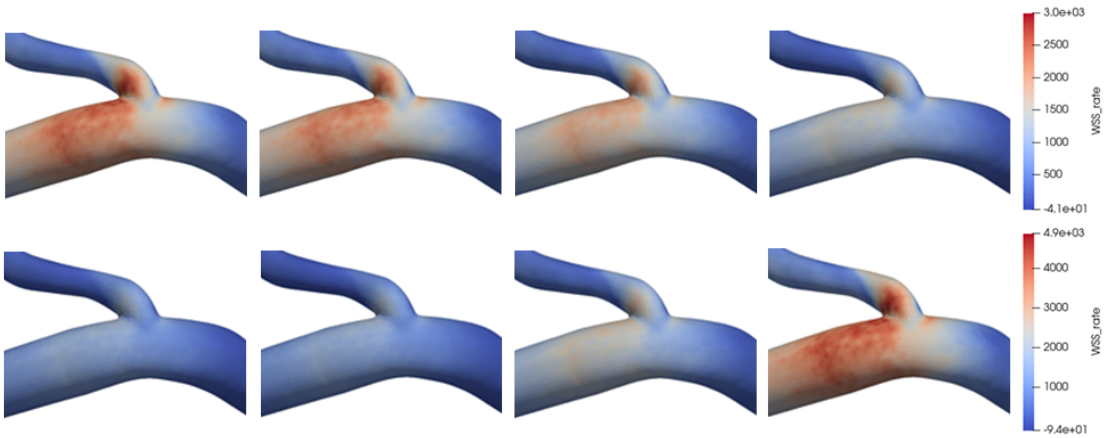

Figura 5.21: Mappe colore del rapporto incrementale del modulo dello sforzo di taglio a parete calcolato considerando, per ciascun battito, il picco di portata e il minimo locale di portata precedente, per la sequenza di battiti di AF di durata crescente (sopra) e decrescente (sotto); i battiti sono riportati in ordine temporale da sinistra a destra e i valori sono in dyn/(cm^2 · s).

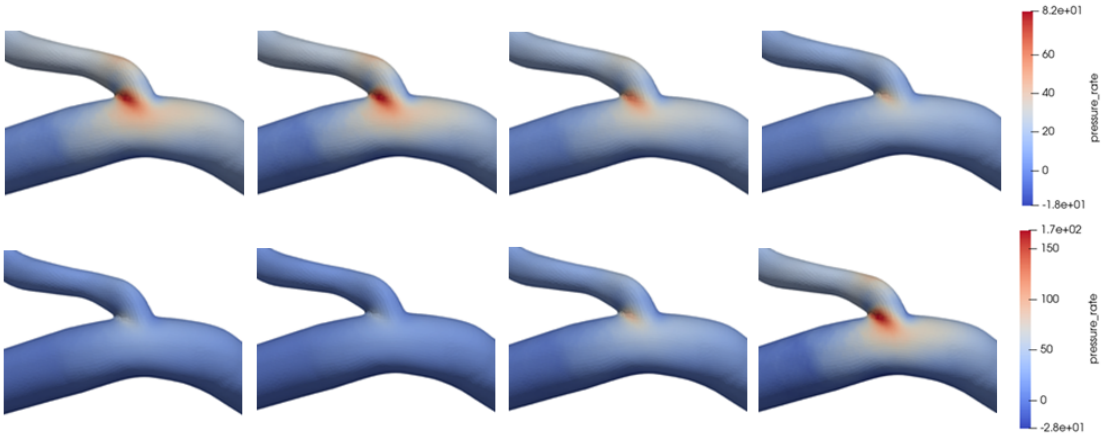

Figura 5.22: Mappe colore del rapporto incrementale della pressione calcolato considerando, per ciascun battito, il picco di portata e il minimo locale di portata precedente, per la sequenza di battiti di AF di durata crescente (sopra) e decrescente (sotto); i battiti sono riportati in ordine temporale da sinistra a destra e i valori sono espressi in mmHg/s.

Si osserva, quindi, una coerenza tra durata del battito e rapporto incrementale, che invece non è presente quando si considerano meramente i valori assunti dalle due grandezze ai picchi di portata. In altre parole, la durata del battito è molto più rilevante nel determinare il rapporto incrementale della portata piuttosto che il suo valore di picco e ciò è, di riflesso, vero anche per il modulo dello sforzo di taglio a parete e per la pressione. A tal proposito si vedano le tabelle 5.4 e 5.5, che riportano i valori di portata dei picchi (Q_{max}) e dei minimi che li precedono (Q_{min}), $t_{max} - t_{min}$ e il rapporto incrementale della portata calcolato secondo l'equazione 5.4.

$$\frac{Q_{max} - Q_{min}}{t_{max} - t_{min}} \tag{5.4}$$

Battito	$\mathbf{Q_{max}}$ **[mL/s]**	$\mathbf{Q_{min}}$ **[mL/s]**	$\mathbf{t_{max}}$-$\mathbf{t_{min}}$ **[s]**	**Rapporto incrementale della portata [mL/s^2]**
1	6,03	1,79	0,16	26,12
2	6,51	2,76	0,16	23,09
3	5,58	2,00	0,18	20,47
4	4,98	1,65	0,21	15,67

Tabella 5.4: Valori di portata corrispondenti ai picchi e ai minimi precedenti, intervallo temporale tra i due istanti e rapporto incrementale della portata per i battiti della sequenza di battiti a durata crescente.

Battito	$\mathbf{Q_{max}}$ **[mL/s]**	$\mathbf{Q_{min}}$ **[mL/s]**	$\mathbf{t_{max}}$-$\mathbf{t_{min}}$ **[s]**	**Rapporto incrementale della portata [mL/s^2]**
1	5,69	1,73	0,23	17,59
2	4,85	0,98	0,21	18,19
3	6,84	1,88	0,19	26,46
4	7,82	2,49	0,13	42,63

Tabella 5.5: Valori di portata corrispondenti ai picchi e ai minimi precedenti, intervallo temporale tra i due istanti e rapporto incrementale della portata per i battiti della sequenza di battiti a durata decrescente.

5.3.2 Valutazione degli effetti inerziali in corrispondenza dei picchi di portata dei battiti

All'inizio del paragrafo 5.3 si è illustrato come gli effetti inerziali giochino un ruolo chiave nel determinare la fattibilità o meno di uno studio di emodinamica computazionale della fibrillazione atriale. Di conseguenza, si è valutata la possibilità di stimare le sollecitazioni meccaniche in corrispondenza dei picchi di portata delle due sequenze considerate per mezzo di simulazioni stazionarie, caratterizzate da un valore di portata in ingresso al modello costante. In altre parole, si è voluta stimare l'entità degli effetti inerziali in corrispondenza dei picchi, sulla scorta del fatto che essi vengono raggiunti in istanti in cui l'andamento della portata è caratterizzato da derivate rispetto al tempo di valore assoluto modesto. Le simulazioni stazionarie

sono state condotte utilizzando i medesimi parametri di quelle non stazionarie e si è valutato l'errore percentuale commesso rispetto a queste ultime in termini di modulo dello sforzo di taglio a parete e pressione.
Per quanto riguarda il modulo dello sforzo di taglio a parete, si è ottenuto che in tutti gli otto battiti in una percentuale di punti della superficie del modello superiore al 99,6% l'errore percentuale è inferiore in modulo al 10% e in una percentuale superiore al 98,9% è inferiore in modulo al 5%. Le simulazioni stazionarie, inoltre, portano più frequentemente a sovrastimare lo sforzo di taglio a parete piuttosto che a sottostimarlo. La regione in cui vengono commessi gli errori più significativi è senza dubbio quella dell'intradosso dell'arteria cerebrale media, a valle della diramazione dell'arteria lenticolostriata, per quanto errori di entità minore caratterizzino anche quest'ultima, principalmente nel suo tratto iniziale in cui la torsione è più pronunciata e nell'estradosso del tratto finale. Si veda a titolo d'esempio la figura 5.23, relativa al secondo battito della sequenza a durata dei battiti crescente.

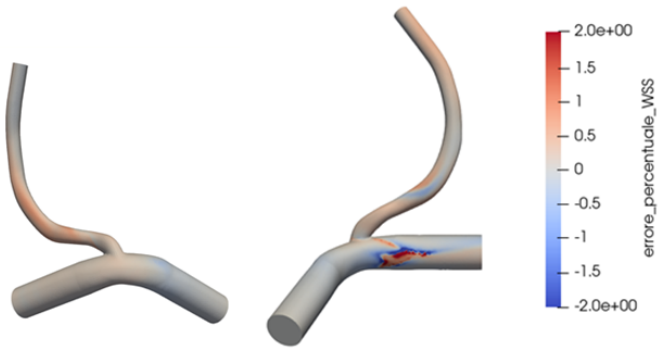

Figura 5.23: Mappe colore dell'errore percentuale commesso sul modulo dello sforzo di taglio a parete con la simulazione stazionaria del picco del secondo battito della sequenza di battiti di AF di durata crescente.

L'accuratezza nella stima della pressione è inferiore, per quanto buona: almeno l'85,5% dei punti considerati è caratterizzato da un errore percentuale inferiore in modulo al 10% e almeno il 73,1% da un errore inferiore in modulo al 5%. È, inoltre, molto marcata la differenza tra l'errore commesso nell'arteria cerebrale media a valle

della diramazione della lenticolostriata, specialmente nell'intradosso, rispetto al resto del modello (si veda la figura 5.24, ponendo attenzione alla diversa scala colore rispetto alla figura 5.23). Vale la pena osservare, tuttavia, come tale regione non coincida, se non in minima parte, con quella in cui il modello è sottoposto ai valori di pressione più elevati, e quindi in cui è maggiormente importante l'accuratezza dei risultati della simulazione, e che l'errore percentuale in prossimità dei punti divisori di flusso è molto contenuto.

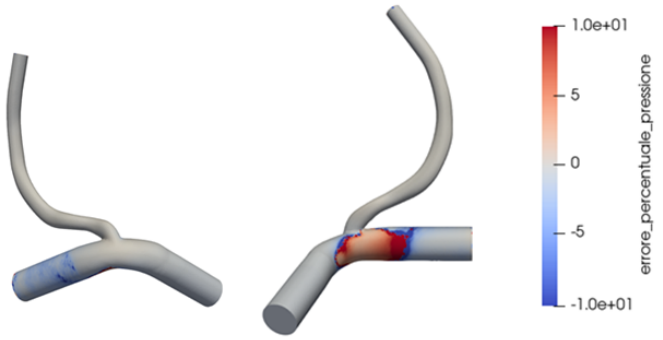

Figura 5.24: Mappe colore dell'errore percentuale commesso sulla pressione con la simulazione stazionaria del picco di portata del secondo battito della sequenza di battiti di durata crescente.

Quanto descritto in precedenza sottolinea come delle simulazioni stazionarie siano in grado di valutare in modo accurato il modulo dello sforzo di taglio a parete e la pressione a cui sono sottoposti i vasi. In larga parte del modello, infatti, gli errori commessi sono estremamente contenuti e ciò è vero, in particolare, per le regioni in cui le sollecitazioni raggiungono i valori più elevati ovvero quelle a cui si è più interessati nell'ottica di valutare un possibile danno endoteliale causato da dette sollecitazioni.

5.3.3 Dipendenza dello sforzo di taglio a parete e della pressione dalla portata in ingresso

Quanto riportato nel sottoparagrafo 5.3.2 schiude la possibilità di analizzare un gran numero di battiti riconducendo un moto vario ad una serie di moti stazionari, di

portata pari a quella corrispondente ai loro picchi. In tale ottica risulta interessante valutare il legame che sussiste tra le sollecitazioni meccaniche e la portata in ingresso al modello, poiché qualora si riuscisse ad arrivare ad una sua completa formulazione si potrebbe pensare di derivare dai risultati di un'unica simulazione quelli relativi ad altri valori di portata.

Una prima questione da approfondire è se le sollecitazioni varino, con la portata in ingresso, in modo uniforme in tutto il modello. A tale interrogativo risponde, a titolo esemplificativo, la figura 5.25, la quale rappresenta il rapporto tra il modulo dello sforzo di taglio a parete ottenuto con due simulazioni stazionarie, l'una con portata in ingresso pari a 12,07 mL/s e l'altra con portata pari a 6,03 mL/s. Da essa emerge, innanzitutto, come il rapporto delle portate non si rispecchi in un identico rapporto dei moduli dello sforzo di taglio a parete fuorché nella *flow extension* posta in ingresso al modello e in alcune altre regioni di limitata estensione. Secondariamente si nota che esso non è uniforme su tutta la superficie, bensì varia a seconda dei punti di interesse: tale disomogeneità è particolarmente accentuata nell'arteria lenticolostriata e nell'intradosso dell'arteria cerebrale media a valle dell'origine della lenticolostriata.

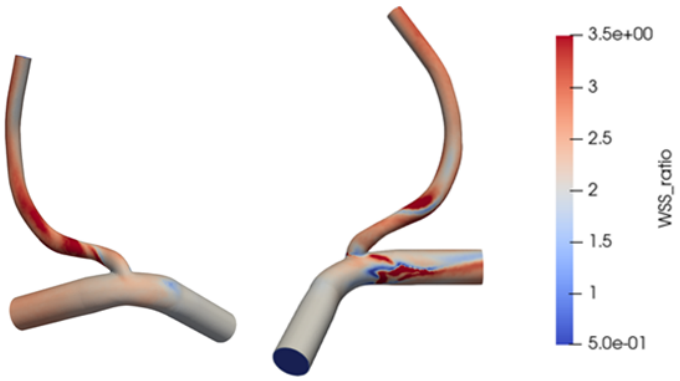

Figura 5.25: Mappe colore del rapporto tra il modulo dello sforzo di taglio a parete nel caso di portata in ingresso al modello costante pari a 12,07 mL/s e pari a 6,03 mL/s.

Dal momento che in questo studio l'analisi delle sollecitazioni meccaniche è stata condotta prevalentemente con riferimento alla zona della diramazione dell'arteria

lenticolostriata dall'arteria cerebrale media, si è scelto di approfondire come lo sforzo di taglio a parete e la pressione varino a seconda della portata in questa regione. A tale scopo si sono identificati quattro punti in cui valutare il modulo dello sforzo di taglio a parete e quattro in cui valutare la pressione, scegliendoli nelle regioni in cui le sollecitazioni sono maggiormente elevate (punti A, B, E, F), sull'estradosso dell'arteria cerebrale media (punti C e H) e nel primo tratto dell'arteria lenticolostriata (punti D e G) (fig. 5.26). Come valori di portata si sono considerati quelli dei picchi delle due sequenze di battiti di fibrillazione atriale analizzate finora, in modo da mantenersi nel *range* di interesse nell'ambito di questa aritmia.

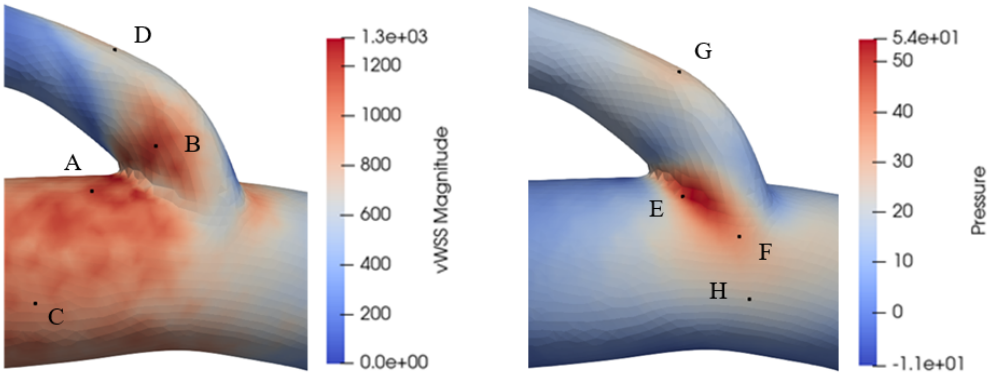

Figura 5.26: I punti in cui si è analizzato l'andamento del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione in funzione della portata in ingresso al modello, sovrapposti alle mappe colore delle rispettive grandezze riferite ad una simulazione stazionaria con portata in ingresso pari a 12,07 mL/s (il modulo dello sforzo di taglio a parete è espresso in dyn/cm^2 e la pressione in mmHg).

I valori ottenuti, riportati nella figura 5.27 insieme alle loro interpolazioni lineari, evidenziano come effettivamente vi sia una dipendenza lineare dalla portata sia del modulo dello sforzo di taglio a parete che della pressione: la bontà di tali interpolazioni è confermata dai valori del coefficiente R^2 (tab. 5.6). Le rette interpolanti relative ai diversi punti considerati per ciascuna delle due grandezze, tuttavia, presentano coefficienti angolari diversi. Generalmente, a parità di portata in ingresso al modello, quanto più elevato è il valore di un dato tipo di sollecitazione associato ad un punto tanto maggiore è il coefficiente angolare della retta

interpolante i valori di sollecitazione nel punto stesso.

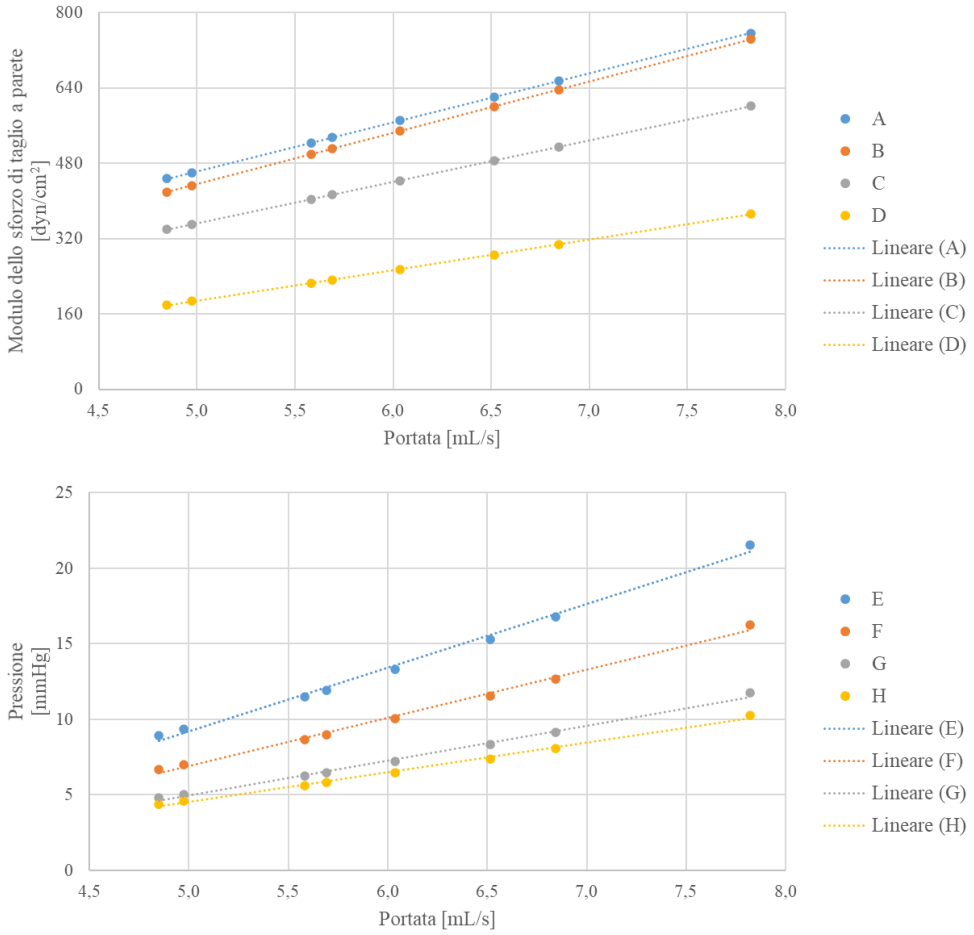

Figura 5.27: Valori del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione in funzione della portata (costante) in ingresso al modello e loro interpolazione lineare, con riferimento ai punti identificati nella figura 5.26.

Punto	A	B	C	D	E	F	G	H
$\mathbf{R^2}$	1	1	1	0,9997	0,9952	0,9954	0,995	0,996

Tabella 5.6: Valori del coefficiente R^2 relativi all'interpolazione lineare del modulo dello sforzo di taglio a parete (punti A-D) e della pressione (punti E-H) (vedi fig. 5.27).

Capitolo 6

Conclusioni

Lo studio condotto ha permesso di delineare alcune caratteristiche dell'emodinamica all'interno dell'arteria cerebrale media e di un'arteria lenticolostriata che si diparte da essa. Innanzitutto si è messo in evidenza come i valori più elevati del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione si trovino, in entrambi i vasi, immediatamente a valle dell'origine dell'arteria lenticolostriata. Di conseguenza si può ritenere che queste regioni siano quelle esposte al maggior rischio di danno endoteliale. Ivi si registra anche la maggior variazione dell'entità delle sollecitazioni per effetto dei diversi valori di portata in ingresso al modello, con le prime che si fanno via via più intense all'aumentare degli ultimi. Poiché nel caso di ritmo sinusale al diminuire della frequenza dei battiti corrispondono andamenti di portata caratterizzati da valori più elevati, ad una frequenza minore si accompagnano condizioni di sollecitazione della parete dei vasi più critiche. Per quanto riguarda, invece, la fibrillazione atriale, alle considerazioni precedenti si aggiunge il fatto che l'aritmia fa sì che il *range* di valori di portata, e di conseguenza di sollecitazioni, vari, in generale, da battito a battito, a differenza di quanto avviene nel ritmo sinusale. Si è osservato, inoltre, che in prossimità dell'origine dell'arteria lenticolostriata i valori di rapporto incrementale del modulo dello sforzo di taglio a parete e della pressione riferiti alla fase di portata crescente di ciascun battito presentano un

andamento monotono opposto a quello della durata dei battiti che compongono ciascuna delle due sequenze considerate.
La valutazione degli effetti inerziali ha messo in evidenza la loro sostanziale dipendenza dal valore assoluto della derivata rispetto al tempo della portata in ingresso al modello. In conseguenza di ciò, essi risultano poco rilevanti nel determinare le condizioni emodinamiche relative ai picchi di portata dei diversi battiti. Queste possono quindi essere valutate per mezzo di simulazioni stazionarie, il che rappresenta un notevole vantaggio dal punto di vista della complessità computazionale. Ciò è particolarmente interessante dal momento che i picchi possono essere ritenuti, ciascuno nell'ambito del battito di riferimento, responsabili delle condizioni di sollecitazione più critiche e, quindi, di maggior interesse medico. Si è visto, inoltre, come, almeno limitatamente ad alcuni punti vicini all'origine dell'arteria lenticolostriata e al *range* di portata considerato, l'entità delle sollecitazioni corrispondenti a tali picchi vari in modo lineare con la portata. È possibile, quindi, stimarne il valore anche a partire dalle interpolazioni lineari dei risultati di un numero ridotto di simulazioni. In quest'ottica bisogna, però, tener conto del fatto che l'equazione della retta interpolante varia in generale da punto a punto.
Questo studio presenta alcune limitazioni, in parte legate al modello utilizzato. Esso include, infatti, una sola arteria lenticolostriata e la segmentazione è stata effettuata manualmente. È invece auspicabile considerare quanti più vasi possibile ed automatizzare il processo di segmentazione così da ridurre la variabilità *inter* ed *intra* operatore. In aggiunta a ciò, le pareti del modello sono state considerate rigide, un'assunzione che a rigore non rispecchia l'effettiva realtà. Sarebbe bene, inoltre, estendere l'analisi qui condotta ad un maggior numero di modelli relativi a pazienti diversi, così da tener conto della variabilità anatomica del distretto di interesse. La fibrillazione atriale, infine, è stata studiata per mezzo di due sequenze di quattro battiti l'una, le quali non sono in grado di rappresentare in modo esaustivo quanto avviene durante l'intero episodio aritmico.
Ciononostante, i risultati del presente studio hanno messo in luce due aspetti che

possono costituire un valido supporto alla futura ricerca nell'ambito del rapporto tra demenza ed alterazioni emodinamiche indotte dalla fibrillazione atriale. Innanzitutto, nell'ottica di valutare il rischio di danno endoteliale legato a valori patologicamente elevati delle sollecitazioni meccaniche è sufficiente focalizzarsi sull'arteria cerebrale media e sui tratti iniziali delle arterie lenticolostriate, con particolare attenzione alle regioni vicine all'origine di queste ultime. In secondo luogo, la possibilità di studiare il flusso ematico in corrispondenza dei picchi di portata dei battiti per mezzo di simulazioni stazionarie permette, una volta nota la densità di probabilità delle portate associate ad essi in presenza di fibrillazione atriale, di analizzare con mezzi statistici l'occorrenza delle corrispondenti condizioni emodinamiche. Questo rappresenta, a nostro parere, la principale direzione di sviluppo della ricerca di cui questo studio ha rappresentato il primo passo.

Bibliografia

Abbott, N. J., Rönnbäck, L. & Hansson, E. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews. Neuroscience*, *7*, 41–53. https://doi.org/10.1038/nrn1824

Ainslie, P. N. & Brassard, P. (2014). Why is the neural control of cerebral autoregulation so controversial? *F1000prime reports*, *6*(14). https://doi.org/10.12703/P6-14

Anatomical Principles of the Circulatory System. Thoracic key [Ultimo aggiornamento: 30-09-2017; consultato il 04-11-2021]. (2017). https://thoracickey.com/anatomical-principles-of-the-circulatory-system/

Anselmino, M., Scarsoglio, S., Saglietto, A., Gaita, F. & Ridolfi, L. (2016). Transient cerebral hypoperfusion and hypertensive events during atrial fibrillation: a plausible mechanism for cognitive impairment. *Scientific reports*, *6*, 28635. https://doi.org/10.1038/srep28635

Antiga, L., Ene-Iordache, B., Caverni, L., Cornalba, G. P. & Remuzzi, A. (2002). Geometric reconstruction for computational mesh generation of arterial bifurcations from CT angiography. *Computerized medical imaging and graphics*, *26*(4), 227–235. https://doi.org/10.1016/s0895-6111(02)00020-4

Antiga, L., Piccinelli, M., Botti, L., Ene-Iordache, B., Remuzzi, A. & Steinman, D. A. (2008). An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Medical and Biological Engineering and Computing*, *46*, 1097–1112. https://doi.org/10.1007/s11517-008-0420-1

Ayachit, U. (2015). *The ParaView Guide: A Parallel Visualization Application*. Kitware. ISBN 978-1930934306.

Blazek, J. (2015). *Computational Fluid Dynamics: Principles and Applications* (3ª ed.). Oxford, United Kingdom: Butterworth-Heinemann. https://doi.org/10.1016/C2013-0-19038-1

Bouvy, W. H., Biessels, G. J., Kuijf, H. J., Kappelle, L. J., Luijten, P. R. & Zwanenburg, J. J. (2014). Visualization of perivascular spaces and perforating arteries with 7 T magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*, *49*(5), 307–313. https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000027

Cacciatore, F., Testa, G., Langellotto, A., Galizia, G., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Bevilacqua, A., Del Genio, M. T., Canonico, V., Rengo, F. et al. (2012). Role of Ventricular Rate Response on Dementia in Cognitively Impaired Elderly Subjects with Atrial Fibrillation: a 10-Year Study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *34*(3-4), 143–148. https://doi.org/10.1159/000342195

Cappelli, M. (2008). Flusso laminare [Consultato il 15-11-2021]. In Treccani (ed.), *Enciclopedia della Scienza e della Tecnica*. https://www.treccani.it/enciclopedia/flusso-laminare_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/

Chandra, A., Li, W. A., Stone, C. R., Geng, X. & Ding, Y. (2017). The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain circulation*, *3*(2), 45–56. 10.4103/bc.bc_10_17

DICOM. (n.d.). *Key Concepts* [Consultato il 16-11-2021]. https://www.dicomstandard.org/concepts

Djulejić, V., Marinković, S., Maliković, A., Jovanović, I., Djordjević, D., Ćetković, M., Todorović, V. & Milisavljević, M. (2012). Morphometric analysis, region of supply and microanatomy of the lenticulostriate arteries and their clinical significance. *Journal of clinical neuroscience*, *19*(10), 1416–1421. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.10.025

Duus, P. (1988). *Diagnosi di sede in neurologia: anatomia, fisiologia, clinica* (A. Mangoni, A cura di) (G. Cataldi, Trad.) (3ª ed.). Milano: Casa Editrice Ambrosiana.

Fåhræus, R. & Lindqvist, T. (1931). The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. *American Journal of Physiology*, *96*(3), 562–568. https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1931.96.3.562

Figueroa, C. A., Vignon-Clementel, I. E., Jansen, K. E., Hughes, T. J. R. & Taylor, C. A. (2006). A coupled momentum method for modeling blood flow in three-dimensional deformable arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, *195*(41-43), 5685–5706. https://doi.org/10.1016/j.cma.2005.11.011

Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta. (2019). *Risonanza magnetica - Cosa è e come funziona la risonanza magnetica?* [Ultimo aggiornamento: 28-01-2019; consultato il 12-11-2021]. https://www.istituto-besta.it/risonanza-magnetica-cosa-e-e-come-funziona-la-risonanza-magnetica-

Goriely, A., Geers, M. G. D., Holzapfel, G. A., Jayamohan, J., Jérusalem, A., Sivaloganathan, S., Squier, W., van Dommelen, J. A. W., Waters, S. & Kuhl, E. (2015). Mechanics of the brain: perspectives, challenges, and opportunities. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, *14*, 931–965. https://doi.org/10.1007/s10237-015-0662-4

Hakim, A. M. (2019). Small Vessel Disease. *Frontiers in Neurology*, *10*, 1020. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01020

Hamilton Cardiology Associates. (n.d.). *Atrial Fibrillation* [Consultato il 18-10-2021]. https://hcahamilton.com/atrial-fibrillation/

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Germany). (2019a). *How does the blood circulatory system work?* [Ultima modifica: 31-01-2019; consultato il 16-11-2021]. informedhealth.org. https://www.informedhealth.org/how-does-the-blood-circulatory-system-work.html

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Germany). (2019b). *What does blood do?*. [Ultima modifica: 29-08-2019; consultato il 16-11-2021]. informedhealth.org. https://www.informedhealth.org/what-does-blood-do.html

IRCCS Humanitas research hospital. (n.d.). *Fibrillazione atriale (FA)* [Consultato il 15-10-2021]. https://www.humanitas.it/malattie/fibrillazione-atriale/

Jellinger, K. A. (2007). The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathologica*, *113*, 349–388. https://doi.org/10.1007/s00401-006-0185-2

Johns Hopkins Medicine. (n.d.). *Anatomy and Function of the Heart's Electrical System* [Consultato il 11-11-2021]. https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/anatomy-and-function-of-the-hearts-electrical-system

Kaunas, R. (2020). Good advice for endothelial cells: Get in line, relax tension, and go with the flow. *APL Bioengineering*, *4*, 010905. https://doi.org/10.1063/1.5129812

Kocak, M. (2021). *Imaging a risonanza magnetica*. Manuale MSD Versione per i professionisti [Ultima modifica: aprile 2021; consultato il 16-11-2021]. https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/principi-di-imaging-radiologico/imaging-a-risonanza-magnetica?redirectid=3711

Korakianitis, T. & Shi, Y. (2006). Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves. *Journal of Biomechanics*, *39*(11), 1964–1982. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.06.016

Li, C., Huang, R., Ding, Z., Gatenby, J. C., Metaxas, D. N. & Gore, J. C. (2011). A Level Set Method for Image Segmentation in the Presence of Intensity Inhomogeneities with Application to MRI. *IEEE Transactions on Image Processing*, *20*(7), 2007–2016. https://doi.org/10.1109/TIP.2011.2146190

Li, L., Terry, C. M., Shiu, Y.-T. E. & Cheung, A. K. (2008). Neointimal hyperplasia associated with synthetic hemodialysis grafts. *Kidney international*, *74*(10), 1247–1261. https://doi.org/10.1038/ki.2008.318

Liu, H., Wang, D., Leng, X., Zheng, D., Chen, F., Wong, L. K. S., Shi, L. & Leung, T. W. H. (2020). State-of-the-Art Computational Models of Circle of Willis With Physiological Applications: A Review. *IEEE Access*, *8*, 156261–156273. https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.3007737

Manini, S. & Antiga, L. (2013). *Prepare a Surface for Mesh Generation* [Consultato il 12-11-2021]. http://www.vmtk.org/tutorials/SurfaceForMeshing.html#:~:text=The%20adaptivelength%20argument%20of%20the%20vmtkflowextensions%20script%20is,radius.%20The%20proportionality%20factor%20is%20set%20through%20extensionratio.

Nattel, S. (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, *415*, 219–226. https://doi.org/10.1038/415219a

Netter, F. H. (1975). A compilation of paintings on the normal and pathologic anatomy of the nervous system with a supplement on the hypothalamus. *1*. Summit, N.J.: Ciba Pharmaceutical Products.

Pinnell, J., Turner, S. & Howell, S. (2007). Cardiac muscle physiology. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, *7*(3), 85–88. https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkm013

Pratumwal, Y., Limtrakarn, W., Muengtaweepongsa, S., Phakdeesan, P., Duangburong, S., Eiamaram, P. & Intharakham, K. (2017). Whole blood viscosity modeling using power law, Casson, and Carreau Yasuda models integrated with image scanning U-tube viscometer technique. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, *39*(5), 625–631. https://doi.org/10.14456/sjst-psu.2017.77

Pugsley, M. K. & Tabrizchi, R. (2000). The vascular system: An overview of structure and function. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, *44*(2), 333–340. https://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00125-8

Risonanza magnetica nucleare [Consultato il 12-11-2021]. (2010). In Treccani (ed.), *Dizionario di medicina*. https://www.treccani.it/enciclopedia/risonanza-magnetica-nucleare_%28Dizionario-di-Medicina%29/

Rogowska, J. (2009). Chapter 5 - Overview and Fundamentals of Medical Image Segmentation. In I. N. Bankman (Ed.), *Handbook of Medical Image Processing and Analysis* (2ª ed., pp. 73–90). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-012373904-9.50013-1

Román, G. C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L. & Chui, H. C. (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *The Lancet. Neurology*, *1*(7), 426–436. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00190-4

Roux, E., Bougaran, P., Dufourcq, P. & Couffinhal, T. (2020). Fluid Shear Stress Sensing by the Endothelial Layer. *Frontiers in Physiology*, *11*, 861. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00861

Ruzicka, M. C. (2008). On dimensionless numbers. *Chemical Engineering Research and Design*, *86*(8), 835–868. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2008.03.007

Saglietto, A., Scarsoglio, S., Ridolfi, L., Gaita, F. & Anselmino, M. (2019). Higher ventricular rate during atrial fibrillation relates to increased cerebral hypoperfusions and hypertensive events. *Scientific reports*, *9*, 3779. https://doi.org/10.1038/s41598-019-40445-5

Salvatore, M. & Brunetti, A. (2003). La grande scienza. Imaging diagnostico computerizzato [Consultato il 12-11-2021]. In Treccani (ed.)*, Storia della Scienza*. https://www.treccani.it/enciclopedia/la-grande-scienza-imaging-diagnostico-computerizzato_%28Storia-della-Scienza%29/

Sankaran, S. & Marsden, A. L. (2011). A Stochastic Collocation Method for Uncertainty Quantification and Propagation in Cardiovascular Simulations. *Journal of Biomedical Engineering*, *133*(3), 031001. https://doi.org/10.1115/1.4003259

Scarsoglio, S., Saglietto, A., Anselmino, M., Gaita, F. & Ridolfi, L. (2017). Alteration of cerebrovascular haemodynamic patterns due to atrial fibrillation: an *in*

silico investigation. *Journal of the Royal Society Interface*, *14*, 20170180. https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0180

Seo, S. W., Kang, C.-K., Kim, S. H., Yoon, D. S., Liao, W., Wörz, S., Rohr, K., Kim, Y.-B., Na, D. L. & Cho, Z.-H. (2012). Measurements of lenticulostriate arteries using 7T MRI: new imaging markers for subcortical vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *322*(1-2), 200–205. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.032

Shojima, M., Oshima, M., Takagi, K., Torii, R., Hayakawa, M., Katada, K., Morita, A. & Kirino, T. (2004). Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm: Computational Fluid Dynamic Study of 20 Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Stroke*, *35*(11), 2500–2505. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000144648.89172.0f

Si, H. (n.d.). *TetGen – A Quality Tetrahedral Mesh Generator and a 3D Delaunay Triangulator* [Consultato il 06-09-2021]. http://wias-berlin.de/software/index.jsp?id=TetGen&lang=1

SimVascular Development Team. (2017a). *GenBC Tutorial* [Consultato il 14-11-2021]. https://simvascular.github.io/docsGenBC.html

SimVascular Development Team. (2017b). *Meshing Guide – Introduction* [Consultato il 06-09-2021]. https://simvascular.github.io/docsMeshing.html#intro

SimVascular Development Team. (2017c). *Meshing Guide – TetGen Meshing* [Consultato il 06-09-2021]. https://simvascular.github.io/docsMeshing.html#tetgenoverview

SimVascular Development Team. (2017d). *Modeling Guide – 3D Level Set Segmentation* [Consultato il 02-10-2021]. https://simvascular.github.io/docsModelGuide.html#modeling3DSeg

SimVascular Development Team. (2017e). *Modeling Guide – Automatic Machine Learning Segmentation* [Consultato il 17-11-2021]. https://simvascular.github.io/docsModelGuide.html#modelingMachineLearning

SimVascular Development Team. (2017f). *Modeling Guide – Creating a PolyData Model from 2D Segmentations* [Consultato il 02-10-2021]. https : / / simvascular . github . io / docsModelGuide . html # modelingCreatingModelsPolyData

SimVascular Development Team. (2017g). *Modeling Guide – Path Planning* [Consultato il 02-10-2021]. https://simvascular.github.io/docsModelGuide.html#modelingPathPlanning

SimVascular Development Team. (2017h). *Modeling Guide – Using Level Sets to Define a Contour* [Consultato il 02-10-2021]. https://simvascular.github.io/docsModelGuide.html#modelingLevelSet

SimVascular Development Team. (2017i). *Simulation Guide – Basic Parameters* [Consultato il 07-09-2021]. https://simvascular.github.io/docsFlowSolver.html#basic

SimVascular Development Team. (2017j). *Simulation Guide – Overview* [Consultato il 07-09-2021]. https://simvascular.github.io/docsFlowSolver.html#overview

SimVascular Development Team. (2017k). *Simulation Guide – Solver Parameters* [Consultato il 07-09-2021]. https://simvascular.github.io/docsFlowSolver.html#solverparameters

SimVascular Development Team. (2017l). *Simulation Guide – Solver.inp File Guide* [Consultato il 07-09-2021]. https://simvascular.github.io/docsFlowSolver.html#solverinp

SimVascular Development Team. (2017m). *svFSI Tutorial* [Consultato il 14-11-2021]. https://simvascular.github.io/docssvFSI.html

Taebi, A., Sandler, R. H., Kakavand, B. & Mansy, H. A. (2019). Extraction of Peak Velocity Profiles from Doppler Echocardiography Using Image Processing. *Bioengineering*, *6*(3), 64. https://doi.org/10.3390/bioengineering6030064

Tajudin, A. S., Isa, I. S., Soh, Z. H. C., Sulaiman, S. N., Karim, N. K. A. & Shuaib, I. L. (2018). A New Technique of Flow Voids Segmentation on MRI Image for Cerebrovascular Disease. *2018 IEEE 8th International Conference on*

System Engineering and Technology (ICSET), 144–150. https://doi.org/10.1109/ICSEngT.2018.8606365

Takehara, Y. (2020). 4D Flow when and how? *La radiologia medica*, *125*, 838–850. https://doi.org/10.1007/s11547-020-01249-0

Töger, J., Zahr, M. J., Aristokleous, N., Markenroth Bloch, K., Carlsson, M. & Persson, P.-O. (2020). Blood flow imaging by optimal matching of computational fluid dynamics to 4D-flow data. *Magnetic Resonance in Medicine*, *84*(4), 2231–2245. https://doi.org/10.1002/mrm.28269

Toksvang, L. N. & Berg, R. M. G. (2013). Using a classic paper by Robin Fåhraeus and Torsten Lindqvist to teach basic hemorheology. *Advances in Physiology Education*, *37*(2), 129–133. https://doi.org/10.1152/advan.00009.2013

Tongpun, P., Bumrungthaichaichan, E. & Wattananusorn, S. (2014). Investigation of entrance length in circular and noncircular conduits by computational fluid dynamics simulation. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, *36*(4), 471–475. https://rdo.psu.ac.th/sjstweb/journal/36-4/36-4-13.pdf

Tu, J., Inthavong, K. & Wong, K. K. L. (2015). *Computational Hemodynamics – Theory, Modelling and Applications*. Dordrecht: Springer. https://doi.org/10.1007/978-94-017-9594-4

Updegrove, A., Wilson, N. M., Merkow, J., Lan, H., Marsden, A. L. & Shadden, S. C. (2017). SimVascular: an Open Source Pipeline for Cardiovascular Simulation. *Annals of Biomedical Engineering*, *45*(3), 525–541. https://doi.org/10.1007/s10439-016-1762-8

Updegrove, A., Wilson, N. M. & Shadden, S. C. (2016). Boolean and smoothing of discrete polygonal surfaces. *Advances in Engineering Software*, *95*, 16–27. https://doi.org/10.1016/j.advengsoft.2016.01.015

Ursino, M. & Giannessi, M. (2010). A Model of Cerebrovascular Reactivity Including the Circle of Willis and Cortical Anastomoses. *Annals of Biomedical Engineering*, *38*(3), 955–974. https://doi.org/10.1007/s10439-010-9923-7

Verkaik, A. C., Beulen, B. W. A. M. M., Bogaerds, A. C. B., Rutten, M. C. M. & van de Vosse, F. N. (2009). Estimation of volume flow in curved tubes based on analytical and computational analysis of axial velocity profiles. *Physics of Fluids*, *21*(2), 023602. https://doi.org/10.1063/1.3072796

Watts, M. E., Pocock, R. & Claudianos, C. (2018). Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*, 216. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00216

Withers, P. J., Bouman, C., Carmignato, S., Cnudde, V., Grimaldi, D., Hagen, C. K., Maire, E., Manley, M., Du Plessis, A. & Stock, S. R. (2021). X-ray computed tomography. *Nature Reviews Methods Primers*, *1*, 18. https://doi.org/10.1038/s43586-021-00015-4

Zoni-Berisso, M., Lercari, F., Carazza, T. & Domenicucci, S. (2014). Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*, *6*, 213–220. https://doi.org/10.2147/CLEP.S47385