



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**ELEMENTI DI FLUIDODINAMICA PER L'ATEROSCLEROSI  
NELLA BIFORCAZIONE CAROTIDEA**

**Relatore: Prof. Francesca Maria Susin**

**Laureanda: Zoe Zimerle**

**ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024**

**Data di laurea 25/09/2024**



## Indice

INTRODUZIONE	4
CAPITOLO I. L'aterosclerosi e la biforcazione carotidea	5
1.1 L'aterosclerosi	5
1.2 Fattori di rischio	6
1.3 Processi iniziali della lesione aterosclerotica	7
1.3.1 Istologia delle pareti arteriose colpite da aterosclerosi	7
1.3.2 Localizzazione della lesione nel circolo arterioso	8
1.4 Progressione aterosclerotica	10
1.5 Materiali costituenti la lesione aterosclerotica	11
1.6 Il grado di stenosi	13
1.7 L'aterosclerosi nella biforcazione carotidea	15
1.7.1 Anatomia del distretto carotideo	16
1.7.2 Emodinamica nella biforcazione carotidea sana e aterosclerotica	18
CAPITOLO II. La modellazione fluidodinamica della biforcazione carotidea con attenzione alla sesso-specificità	23
2.1 Il contorno geometrico rigido	25
2.1.1 La conformazione arteriosa	26
2.1.2 La geometria della placca	27
2.2 Emoreologia	28
2.2.1 Il modello newtoniano per il sangue	31
2.2.2 I modelli non newtoniani	33
2.3 Condizioni al contorno	36
2.3.1 Condizioni di parete	36
2.3.2 Condizioni di flusso	36
2.4 Fase di calcolo e considerazioni finali	37
CAPITOLO III. Valutare il paziente vulnerabile	41
3.1 Vulnerabilità per il grado di stenosi	43
3.2 Vulnerabilità dovuta alla composizione di placca	43
CONCLUSIONI	51
BIBLIOGRAFIA	53
SITOGRAFIA	59

## INTRODUZIONE

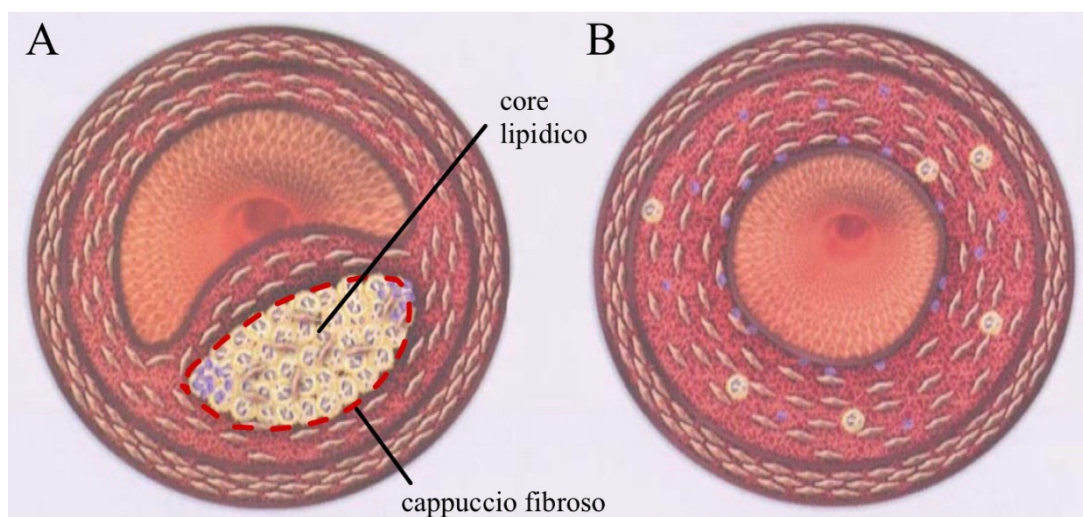
Le malattie cardiovascolari rappresentano ad oggi la principale causa di morte e disabilità nel mondo. In particolare, l'incidenza degli ictus cerebrali è in continuo aumento, complici l'innalzamento dell'età media della popolazione e la sottovalutazione dei fattori di rischio. L'aterosclerosi carotidea rientra tra le principali patologie che causano gravi insufficienze nella vascolarizzazione cerebrale. L'osservazione clinica ha evidenziato negli anni come una particolare porzione di arteria carotidea, nota come *bulbo carotideo*, sia tipicamente più esposta allo sviluppo di placca aterosclerotica. Dagli studi effettuati con l'aiuto della teoria della fluidodinamica e la modellazione CFD, si è scoperto come questa prevalenza dipenda fortemente dall'emodinamica *in situ*, influenzata a sua volta dalla reologia sanguigna del paziente e dalla stessa geometria caratteristica della biforcazione. Verranno qui trattate le caratteristiche dell'aterosclerosi carotidea con attenzione alla paziente-specificità e in particolare alle differenze patologiche legate al sesso, in un'ottica di medicina di genere. Le conoscenze che vengono acquisite differenziando i casi possono infatti portare ad approfondire ulteriormente i fenomeni patologici e a sviluppare trattamenti più mirati sia per uomini che per donne. Inoltre, attraverso la letteratura in campo CFD ed FSI, si indagheranno i legami di causa-effetto che portano dalla condizione di biforcazione carotidea sana a quella patologica, e gli elementi che determinano un paziente *vulnerabile*.

## CAPITOLO I.

### L'aterosclerosi e la biforcazione carotidea

#### 1.1 L'aterosclerosi

L'*aterosclerosi* è una patologia infiammatoria cronica a carico dei distretti arteriosi. Essa rappresenta una forma di *arteriosclerosi*, il termine con cui si indicano le alterazioni patologiche che portano alla perdita di elasticità delle pareti arteriose. Oltre all'*aterosclerosi*, ne fanno parte l'*arteriolosclerosi*, un ispessimento con seguente restringimento concentrico delle arteriole, e l'*arteriosclerosi di Mönckeberg*, che si manifesta nelle arterie di piccolo e medio calibro attraverso depositi di calcio, i quali induriscono la parete senza restringere il lume vasale [1]. Non diversamente da queste, anche l'*aterosclerosi* provoca un progressivo indurimento ed ispessimento della parete vasale, con relativa perdita di elasticità, ma nello specifico colpisce i vasi di medio e grosso calibro ed è caratterizzata dalla formazione della *lesione aterosclerotica*, o *ateroma*. Comunemente chiamata *placca aterosclerotica*, la lesione aterosclerotica si accresce in modo non concentrico a causa del deposito di colesterolo LDL e calcio all'interno della tonaca intima arteriosa ed è composta da due elementi principali: un *core* centrale, lipidico, ed un rivestimento in materiale inerte, costituito da collagene e cellule muscolari lisce, detto *cappuccio fibroso* (Figura 1).



**Figura 1.** In figura sono confrontate le caratteristiche delle diverse forme di arteriosclerosi. La figura A rappresenta l'ispessimento e la struttura della placca di una tipica lesione aterosclerotica; in figura B è rappresentata una generica forma di arteriosclerosi, caratterizzata da ispessimento concentrico della parete e depositi lipidici distribuiti. L'immagine è stata adattata da [1].

## 1.2 Fattori di rischio

Tra le diverse forme di arteriosclerosi, l'aterosclerosi rappresenta quella di maggior incidenza nella popolazione mondiale e nel nostro paese, con tassi in continuo aumento per l'incremento dell'aspettativa di vita [2] [S1].

La comparsa della placca ateromasica, l'eventuale accrescimento più o meno rapido e la sua evoluzione in condizione patologica grave sono fortemente correlati allo stile di vita ed allo stato di salute del paziente. La presenza dei fattori di rischio, infatti, aumenta la possibilità che si formi la lesione e ne accelera lo sviluppo. Di base, però, nelle arterie di grosso e medio calibro, i valori fisiologici di pressione arteriosa e di colesterolo ematico si possono trovare già al di sopra dei livelli minimi indicati come aterogeni [3]. Ne consegue che la comparsa dei primi stadi della placca, non clinicamente significativi, e una lenta progressione aterosclerotica siano statisticamente presenti in tutta la popolazione fin dalla giovane età [1] [3].

Allo scopo di valutare la probabilità dell'insorgenza di complicanze legate all'aterosclerosi in un certo paziente e la possibilità di ridurre il rischio di peggioramento del quadro clinico, i fattori di rischio che concorrono all'evoluzione della placca sono stati suddivisi in due classi, i *fattori di rischio modificabili* e quelli *non-modificabili* [4] [S1]. Solamente i primi possono essere corretti con l'aiuto della medicina preventiva e includono:

- Ipertensione;
- Stress;
- Ipercolesterolemia e dieta aterogena;
- Abitudini di vita sedentari, a cui può seguire obesità;
- Diabete;
- Tabagismo.

Ad esempio, l'ipertensione porta a stress delle pareti a causa dello sviluppo di flussi turbolenti non fisiologici; il tabagismo o le infezioni possono comportare infiammazione della parete rendendo più reattivo il sistema immunitario; infine, anomalie nella composizione sanguigna come nel caso di colesterolemia o glicemia elevate aumentano la probabilità che questi si depositino.

Tra i fattori di rischio non-modificabili si trovano invece:

- Età avanzata;
- Sesso;
- Familiarità;

➤ Etnia.

Secondo alcuni studi, i fattori di rischio risulterebbero più impattanti nelle donne rispetto agli uomini, determinando nel sesso femminile condizioni più gravi a parità di esposizione [5] [6].

Tutti questi fattori ricoprono un ruolo importante nel processo aterosclerotico poiché influenzano direttamente i parametri emodinamici che lo determinano, Li *et al.*, 2019 [7].

### **1.3 Processi iniziali della lesione aterosclerotica**

Nel tempo si sono susseguite diverse teorie riguardanti la patogenesi della lesione ateromasica [1] [8] [9]. Le due attualmente più accreditate sono riconducibili alle ipotesi proposte da Virchow e Rochitansky-Duguid nel XIX secolo e sono state riunite nell'*Ipotesi della reazione al danno* di Ross [10]. Questa teoria prevede un iniziale danneggiamento dello strato endoteliale, il quale attiverebbe una risposta non fisiologica in cui coesistono fenomeni infiammatori e di infiltrazione lipidica nella parete vasale.

#### *1.3.1 Istologia delle pareti arteriose colpite da aterosclerosi*

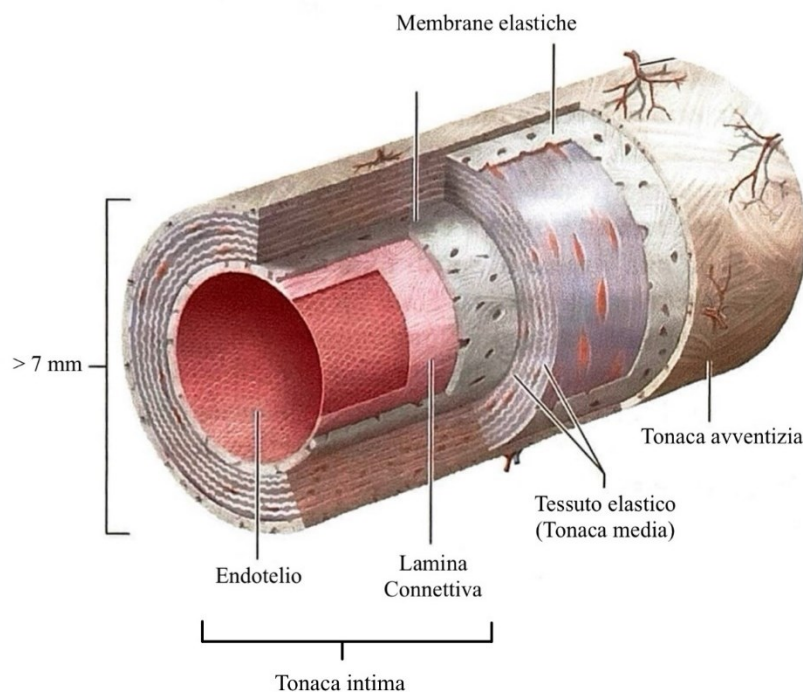
Le arterie generalmente colpite dalla patologia sono le *arterie elastiche o di conduzione*, che comprendono vasi arteriosi di medio e grosso calibro, ossia con diametri dai 7 mm ai 30 mm [11], misurati comprendendo lo spessore delle pareti vasali (Figura 2).

Questi vasi, durante la fase sistolica del ciclo cardiaco, sono in grado di distendersi, per ritornare elasticamente alla posizione di riposo in fase diastolica, così da mantenere un flusso ematico costante.

La *tonaca intima* è spessa circa 100 µm ed è lo strato più interno della parete vasale: questo comprende un sottile strato di cellule endoteliali a contatto col lume, e un sottostante strato di tessuto connettivo, composto da collagene e fibre elastiche.

La *tonaca media* è lo strato a cui le arterie carotidee devono il loro comportamento elastico ed è il più spesso, circa 500 µm. Esso è costituito da lamine elastiche, cellule muscolari lisce in piccola percentuale, che cresce col diminuire del calibro de vaso, e fibre di collagene ed elastina.

La *tonaca avventizia*, la più esterna, è meno spessa della tonaca intima e formata da tessuto connettivo, fasci di collagene ed un reticolo di fibre elastiche.



**Figura 2.** Rappresentazione di un'arteria elastica. L'immagine è stata adattata da [11].

### 1.3.2 Localizzazione della lesione nel circolo arterioso

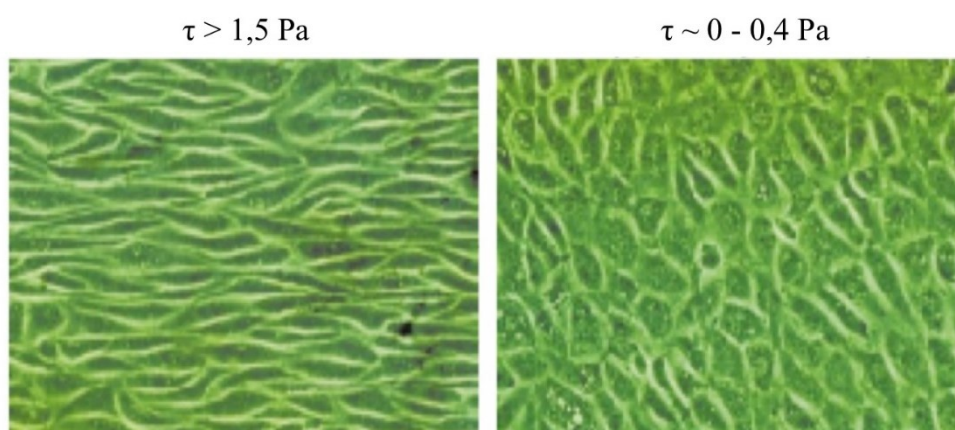
Dall'osservazione clinica e con l'aiuto delle conoscenze fluidodinamiche, si ritiene che la sequenza aterogena sia innescata da un danno alla parete endoteliale [10] [12] [13]. In condizioni fisiologiche, l'endotelio svolge funzione di regolazione per il circolo sanguigno grazie alla presenza di meccanoceettori, che rispondono alla sollecitazione del flusso laminare nell'arteria poiché sono in grado di percepire gli sforzi di taglio alla parete, stimati mediamente tra 1Pa e 4Pa. Alcuni studi mostrano come questi valori potrebbero essere maggiori negli uomini rispetto alle donne, e come gli stessi diminuiscano con l'avanzare dell'età, Samijo *et al.*, 1998 [14].

Tuttavia, può accadere che le cellule endoteliali subiscano alterazione, esponendo determinate zone allo sviluppo della placca. Ciò avviene in particolare quando il flusso mostra carattere turbolento e vorticoso, sia che questo lo sia per la conformazione geometrica fisiologica, sia che dipenda dalla presenza di ostacoli patologici che modificano il normale flusso laminare. Al flusso laminare, generalmente accompagnato da sforzi di taglio fisiologici, la letteratura associa un comportamento protettivo dalla genesi e dall'accrescimento della lesione aterosclerotica, mentre viceversa accade in presenza di moto turbolento, per il quale la velocità media nella regione e gli sforzi di taglio alla parete diminuiscono sensibilmente [10]. Ulteriori fattori biochimici possono danneggiare la parete endoteliale e concorrere all'instaurarsi della lesione



aterosclerotica. Ad esempio, la presenza di agenti nocivi nel circolo sanguigno dovuti al tabagismo, l'ipercolesterolemia o la stessa risposta immunitaria alterata, possono rappresentare motivi di stress per le cellule endoteliali.

La superficie endoteliale irregolare che ne segue rende la parete arteriosa ruvida e permeabile, consentendo così il deposito lipidico nello strato sub-endoteliale (Figura 3). Inoltre, a causa della vorticità in prossimità della parete, la velocità media del campo di moto in prossimità della parete è minima. Aumentano così i tempi di contatto tra la parete danneggiata e il colesterolo

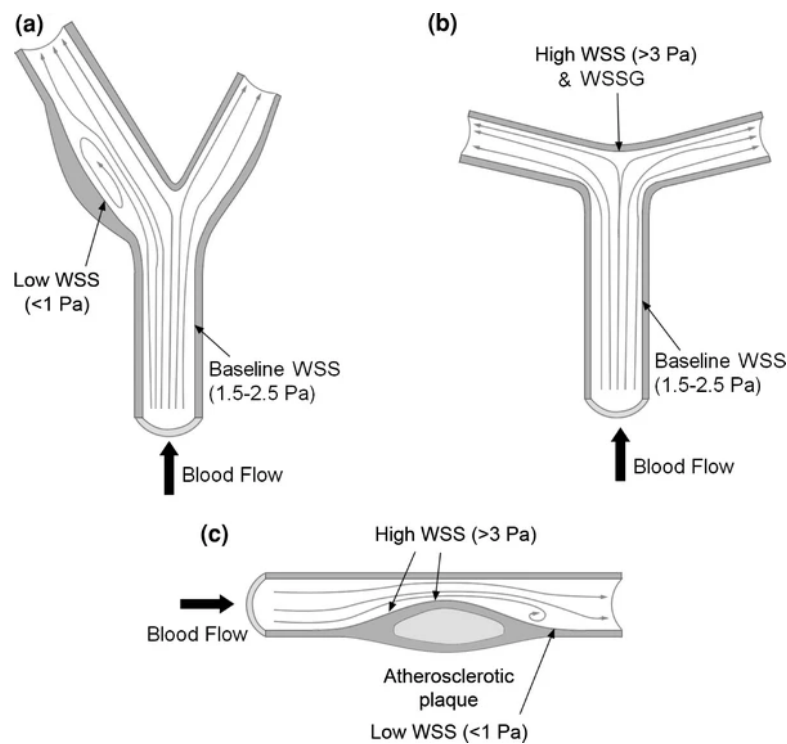


**Figura 3.** Gli sforzi di taglio alla parete alterano l'aspetto dell'endotelio. L'immagine è stata adattata da [8].

LDL, permettono a quest'ultimo di infiltrarsi. Per *colesterolo LDL* si intende quella parte di colesterolo che circola nel sangue trasportato dalle proteine LDL.

La ricerca clinica negli anni ha individuato delle posizioni particolarmente esposte allo sviluppo della placca ateromasica, tra i quali troviamo le arterie iliache, le femorali, le coronarie, le arterie carotidee, quelle cerebrali ed il poligono del Willis.

I siti della rete arteriosa possono essere classificati in *atherosclerosis-resistant*, *atherosclerosis-prone* e *progression-prone*, come proposto da Stary, 1992 [15]. Gli studi riguardanti l'alterazione della fluidodinamica hanno contribuito a spiegarne i motivi: infatti, le variazioni geometriche delle arterie, dovute a curvature e biforcazioni (Figura 4), sono caratterizzate dalla presenza di regioni di ricircolo in cui il flusso è vorticoso. L'importanza del ruolo degli sforzi di taglio alla parete nella comprensione dei meccanismi aterosclerotici ha reso di particolare interesse la loro quantificazione e lo studio della loro distribuzione all'interno delle arterie, attraverso la costruzione di simulazioni fluidodinamiche.



**Figura 4.** Schemi di variazioni emodinamiche e possibili valori massimi di sforzi di taglio (qui indicati con WSS, wall shear stress) in diverse configurazioni arteriose. Da Dolan et al., 2013 [16].

#### 1.4 Progressione aterosclerotica

In seguito al danneggiamento cronico della parete endoteliale e all'infiltrazione di colesterolo LDL, quest'ultimo va incontro ad ossidazione per la presenza dei radicali liberi. Richiamati dalla risposta infiammatoria attivatasi in seguito all'ossidazione, anche i monociti ed i linfociti T si spostano dal circolo al sub-endotelio [1] [12] [17] [18] [S3]. A contatto col tessuto intinale, i monociti si trasformano dunque in macrofagi, cellule in grado di digerire le LDL ormai ossidate e che danno luogo così a vacuoli lipidici, detti *cellule schiumose*. Queste, a loro volta, causano infiammazione e rilasciano fattori di crescita, provocando un accrescimento patologico del tessuto connettivo del vaso. Infatti, il processo porta a proliferazione delle cellule muscolari lisce della tonaca media, che migrano così nello strato intinale, alterando l'aspetto dello stesso strato endoteliale e formando, molto lentamente negli anni, il cappuccio fibroso (Figura 5). In alcuni casi, le placche così formate possono accrescersi anche per deposito di calcio, o andare incontro ad erosioni ed ulcerazioni che la espongono alla formazione di trombi.

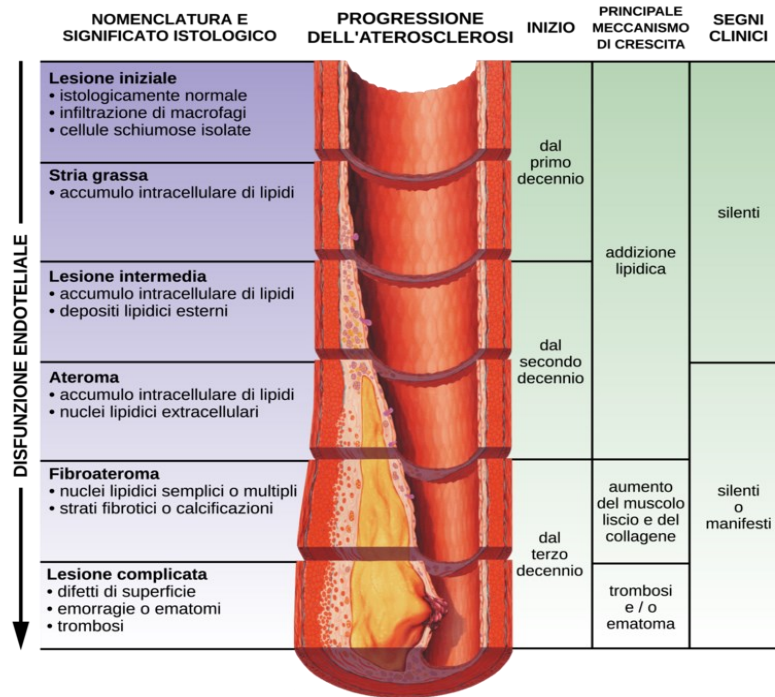


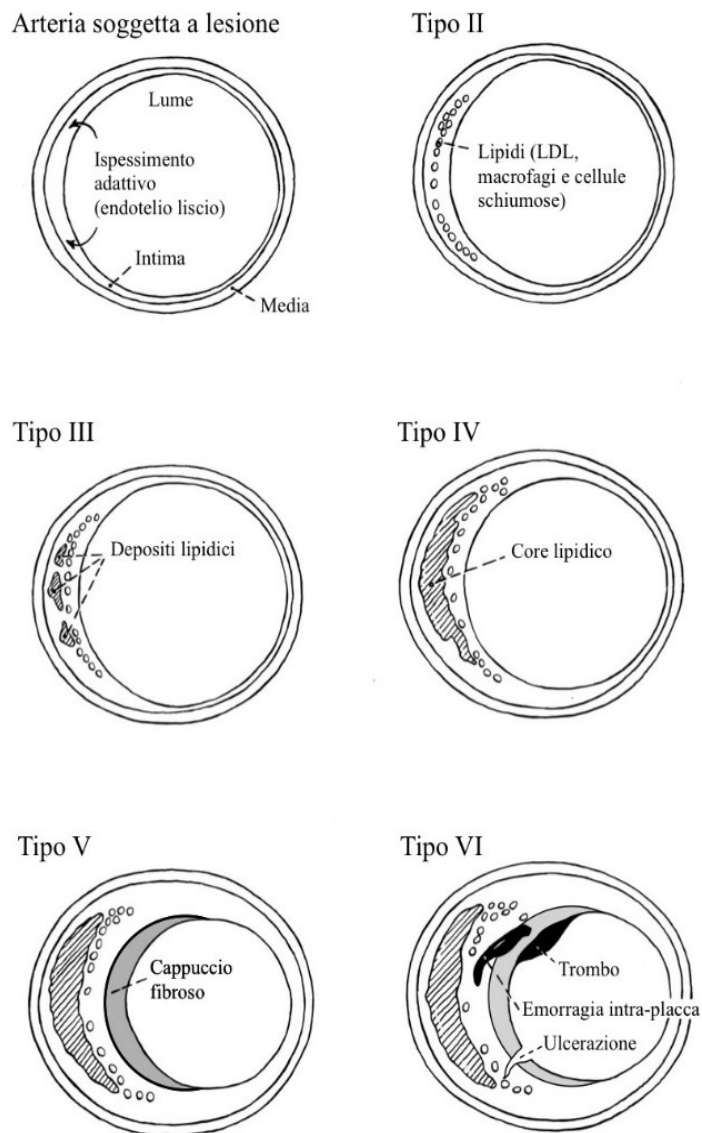
Figura 5. Possibile evoluzione della placca aterosclerotica e caratteristiche. Da [S2].

### 1.5 Materiali costituenti la lesione aterosclerotica

Sary, 1992 [15] e Sary, 2000 [19] si basò sulla composizione delle placche aterosclerotiche per proporre un metodo di classificazione delle lesioni stesse e la organizzò in modo da seguirne l'evoluzione patologica (Tabella 1 e Figura 6). Tale classificazione non prende in considerazione l'ispessimento della tonaca intima, solitamente quantificato nell'indice di *intima media thickness* (IMT): tale evento, che si instaura in tutte le tipologie di arteriosclerosi, secondo Sary è dovuto a meccanismi fisiologici adattivi che non ostruiscono i vasi, ma anzi si sviluppano per garantire un flusso ematico fisiologico proprio in risposta alle variazioni locali imposte dal deposito di placca. Questa classificazione non va intesa in modo unidirezionale e statico, poiché l'evoluzione della placca segue un continuo processo di rimodellamento alternando fasi di quiescenza a fasi di accrescimento, che può farla progredire verso stadi più avanzati ma può anche comportarne la regressione [1].

**Tabella 1.** Classificazione proposta da Stary, 1992 [15].

Tipologia	Descrizione	Nome
Tipo I	Accumulo lipidico visibile solo microscopicamente o chimicamente; non rilevati danni ai tessuti intimali.	<i>Lesioni elementari o strie lipidiche</i> ; non modificano il flusso.
Tipo II	Accumulo lipidico maggiore visibile ad occhio nudo ma assenza di danni.	
Tipo III	Inizio delle alterazioni della normale struttura intinale.	<i>Pre-ateroma</i> ; transizione alle lesioni avanzate.
Tipo IV	Denso accumulo lipidico nel <i>core lipidico</i> ; vengono rilevati i primi residui di calcio.	<i>Ateroma</i> ; questa placca è anche detta <i>soft</i> ed è suscettibile a rottura.
Tipo V	Aumento del tessuto connettivo (collagene) tra core lipidico ed endotelio con formazione del <i>cappuccio fibroso</i> .	<i>Fibro-ateroma</i> ; sostanzialmente stabile.
Tipo Vb	Forte predominanza dei depositi di calcio; deformità permanenti.	<i>Placca calcificata</i> .
Tipo Vc	Forte predominanza di collagene.	<i>Placca fibrotica</i> ; comuni nelle arterie degli arti inferiori.
Tipo VI	Tipo V con compresenza di depositi trombotici, emorragia intra-placca, erosione e/o ulcerazione.	<i>Placca complessa</i> ; altamente instabile.

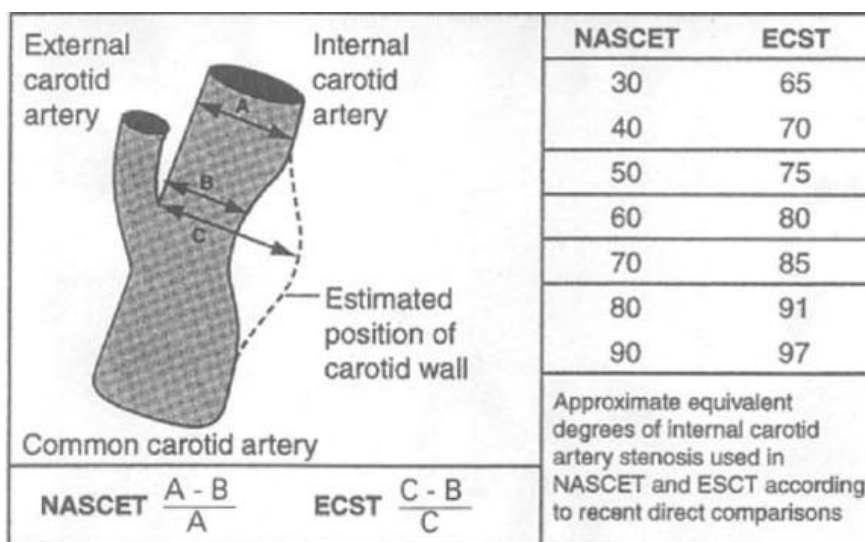


**Figura 6.** Stadi della placca aterosclerotica. Immagine adattata da Stary *et al.*, 1995 [20].

## 1.6 Il grado di stenosi

Negli anni si è affermato un parametro fondamentale nella valutazione della massima occlusione del vaso, il *grado di stenosi*. Questo non viene però calcolato in modo univoco, ma secondo i due metodi adottati nei primi grandi studi randomizzati svolti nel 1991 su pazienti sintomatici, l'European Carotid Surgery Trial (ECST) ed il North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [21][22]. Il metodo ECST confronta il diametro B (Figura 7) del lume nel punto di massima stenosi con il diametro A misurato in un punto successivo alla stessa, dove le pareti dell'ICA tornano ad essere parallele; il NASCET, invece,

considera la variazione del lume a partire dal diametro C, una stima del diametro iniziale dell'arteria sana, misurato alla stessa posizione di B.



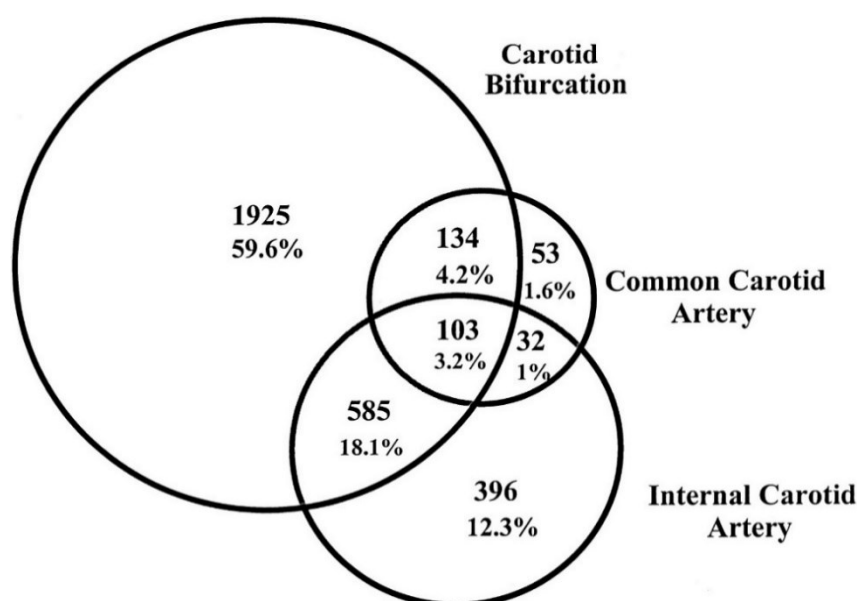
**Figura 7.** Differenze tra metodo NASCET ed ECST per il calcolo del grado di stenosi nella biforcazione carotidea. Da Naylor *et al.*, 2003 [23].

I due metodi restituiscono un diverso grado di occlusione per la medesima stenosi, di cui un esempio è riportato in figura. Gli studi effettuati sulle differenze tra i due metodi evidenziano che il NASCET sottostima la percentuale di stenosi rispetto al metodo ECST, in particolare per quelle lievi. Il metodo ECST secondo Staikov *et al.*, 2000 [24] risulta più accurato e di maggior riproducibilità.

Secondo il metodo ECST, le stenosi si classificano in lieve se inferiori al 50%, moderata se compresa tra il 50% ed il 70% e severa se oltre il 70%, fino a completa occlusione. Relativamente alla distribuzione dei gradi di stenosi nella popolazione differenziata per il sesso, non si notano differenze significative per le occlusioni moderate, mentre quelle severe si presentano con maggior frequenza negli uomini.

## 1.7 L'aterosclerosi nella biforcazione carotidea

La porzione di carotide extracranica che include la biforcazione carotidea rappresenta un sito di interesse per lo studio dello sviluppo patologico, grazie alla sua conformazione che sarà trattata nel paragrafo successivo. Tale geometria altera fortemente l'emodinamica anche in condizioni fisiologiche, che possono essere eventualmente aggravate dalla compartecipazione dei fattori di rischio. Nello specifico, la letteratura ha individuato una prevalenza di placche aterosclerotiche in corrispondenza del bulbo carotideo. Lo studio di Joakimsen *et al.*, 1999 [25] sulle caratteristiche dell'aterosclerosi carotidea nella popolazione della cittadina norvegese di Tromsø ha osservato che solamente il 15% delle placche aterosclerotiche si trovavano al di fuori della biforcazione (Figura 8). Si è scoperto come questa prevalenza dipenda fortemente

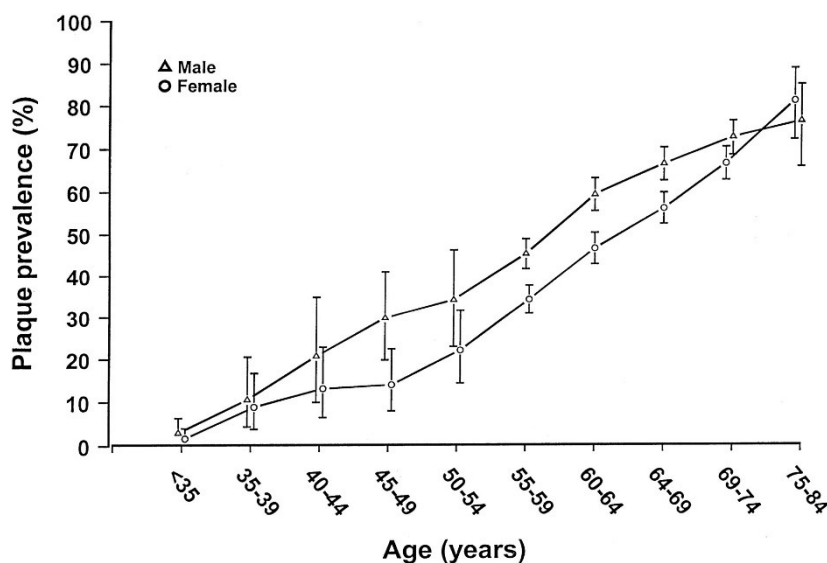


**Figura 8.** Distribuzione delle placche rilevate dallo studio di Joakimsen *et al.*, 1999 [25].

dall'emodinamica *in situ*, influenzata a sua volta dalla reologia sanguigna del paziente e dalla stessa geometria caratteristica della biforcazione considerata. Come dimostrato dallo studio di Tromsø, ci sarebbe una forte correlazione tra l'età e la prevalenza delle placche, in entrambi i sessi con diverse caratteristiche. In particolare, è dimostrato che l'aterosclerosi colpisce maggiormente gli uomini, ma si nota che questo divario diminuisce con l'avanzare dell'età, fino ad annullarsi attorno ai 70 anni (Figura 9).

Se gli uomini risultano inizialmente più colpiti già intorno ai 35 anni, con un aumento quasi lineare fino all'età di 65 anni, nelle donne la prevalenza di placche nella carotide aumenta rapidamente a partire dai 50 anni. Tali osservazioni, pur considerando il meccanismo di

selezione avvenuto sugli uomini, portarono ad ipotizzare che la menopausa esponga le donne agli stadi più critici della patologia. Alcuni studi come Li *et al.*, 2021 [26] stanno indagando a proposito il ruolo degli estrogeni, in modo da capire se svolgano un ruolo di protezione dall'aterosclerosi.



**Figura 9.** Distribuzione di placche nella popolazione di Tromsø, differenziata per sesso ed età. Da Joakimsen *et al.*, 1999 [25].

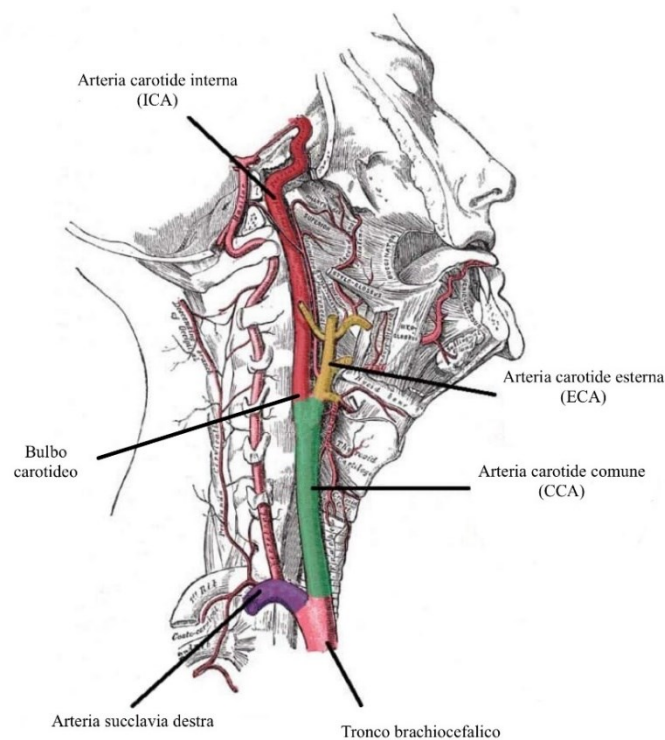
### 1.7.1 Anatomia del distretto carotideo

Le *arterie carotidi comuni* (CCA) sono due grandi vasi presenti ai lati del collo che irrano l'encefalo e le strutture facciali insieme all'arteria vertebrale [11]. Le carotidi costituiscono parte del grande circolo e originano dall'aorta: l'arteria carotide comune *destra* nasce dal tronco brachiocefalico, mentre l'arteria carotide comune *sinistra* dall'arco aortico (Figura 10). Quest'ultima presenta un primo tratto toracico ed è dunque più lunga di circa 20 - 25 mm rispetto all'arteria di destra, che invece è esclusivamente cervicale. Ciascuna carotide si suddivide in due vasi figli in corrispondenza della *biforcazione carotidea*. Questi sono chiamati *arteria carotide esterna* (ECA), che vascolarizza la superficie esterna del cranio, la faccia e la zona cervicale superiore, e *arteria carotide interna* (ICA), che termina nell'arteria cerebrale media, distribuendo all'encefalo e alle cavità orbitali. Nei pressi della biforcazione, l'arteria carotide comune presenta una dilatazione del lume vasale, detta *bulbo carotideo* o *seno carotideo*, che si estende maggiormente al tratto iniziale della ICA. La posizione del bulbo, la geometria e le dimensioni della carotide sono paziente-specifici. In particolare, Schulz *et al.*, 2001 [27] e Baz *et al.*, 2021 [28] hanno indagato le differenze legate al sesso dei pazienti che



saranno esposte nel capitolo II. Nella maggioranza dei casi, il bulbo carotideo può trovarsi solamente nella ICA, ma può coinvolgere anche l'ECA. In questo tratto, la parete vasale presenta una tonaca media più sottile rispetto al solito e la tonaca avventizia è relativamente spessa, poiché contiene molte terminazioni nervose. Ciò è dovuto al ruolo di barocettore del bulbo carotideo, che è deputato alla regolazione del flusso ematico in base alle variazioni della pressione arteriosa.

Infine, il percorso delle arterie carotidi interne viene generalmente suddiviso in due porzioni: dalla base del bulbo carotideo all'osso temporale la carotide interna si dice *extracranica*, dopodiché ha inizio la porzione *intracranica*.

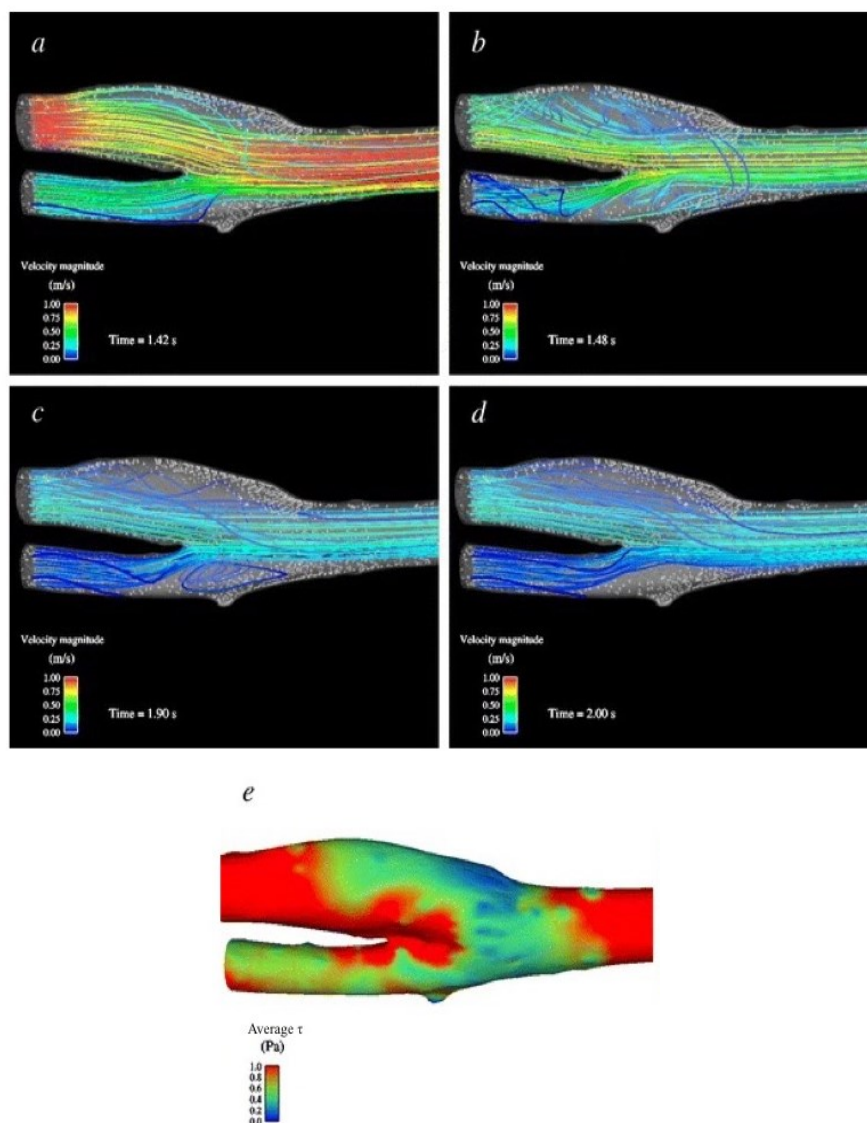


**Figura 10.** Visione laterale destra che evidenzia il decorso delle arterie del collo e della testa. Immagine adattata da [S2].

### 1.7.2 L'emodinamica nella biforcazione carotidea sana e aterosclerotica

Portiamo qui ad esempio il confronto tra il disturbo al flusso ematico rappresentato da una biforcazione sana (Figura 11) e quello provocato da una biforcazione stenotica (Figure 12 e 13), proposto da Birchall *et al.*, 2006 [29] sulla base di casi paziente-specifici.

Il campo di velocità all'interno della biforcazione dipende dall'istante del circolo cardiaco, mostrando moduli maggiori in fase di sistole (Figura 11a). Risulta infatti importante considerare



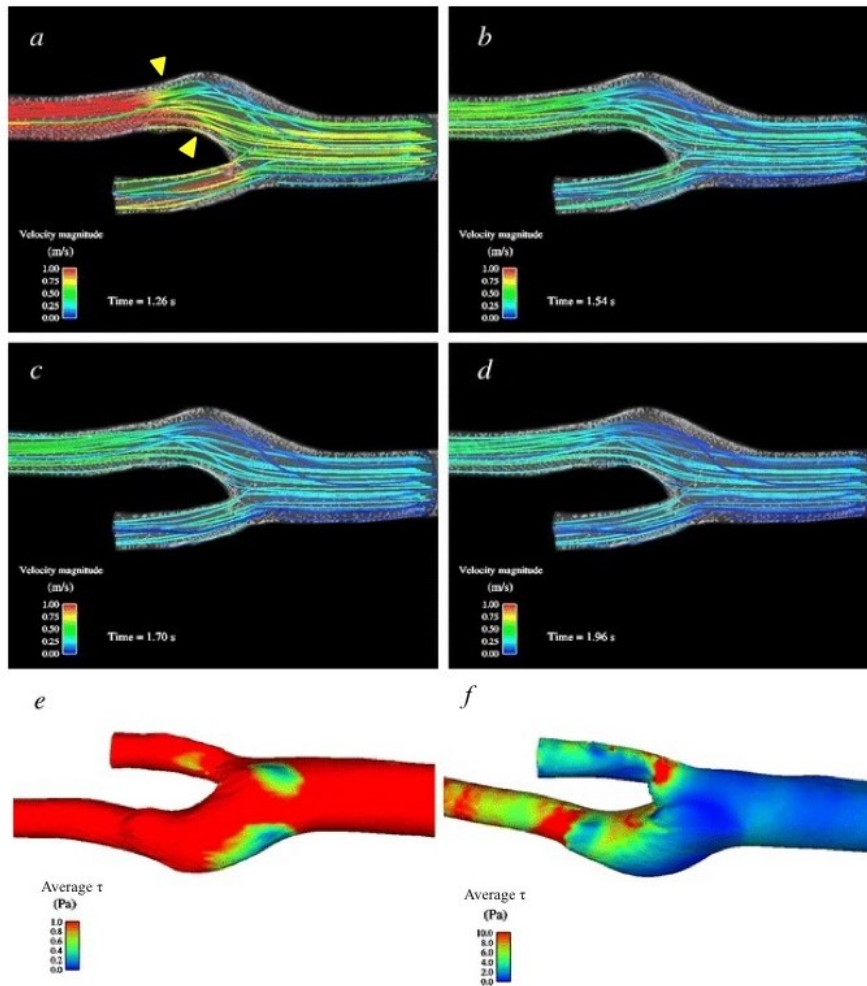
**Figura 11.** In a-d) sono rappresentate le simulazioni delle linee di corrente e del campo di moto nella biforcazione carotidea sana durante il ciclo cardiaco, a) in fase di sistole, b-c) di decelerazione, d) in diastole. La biforcazione carotidea è disposta qui con la carotide interna verso l'alto.

L'immagine e) mostra la distribuzione media degli sforzi di taglio alla parete. Rielaborata da Birchall *et al.*, 2006 [29].

la pulsatilità del flusso ematico poiché le condizioni cambiano anche notevolmente tra le diverse fasi. All'interno della carotide comune e lungo la parete interna della carotide interna si sviluppano dei flussi di corrente a velocità elevate. Se nel primo vaso il flusso è laminare come da ipotesi tradizionalmente accettate per il flusso ematico all'interno di arterie di grosso

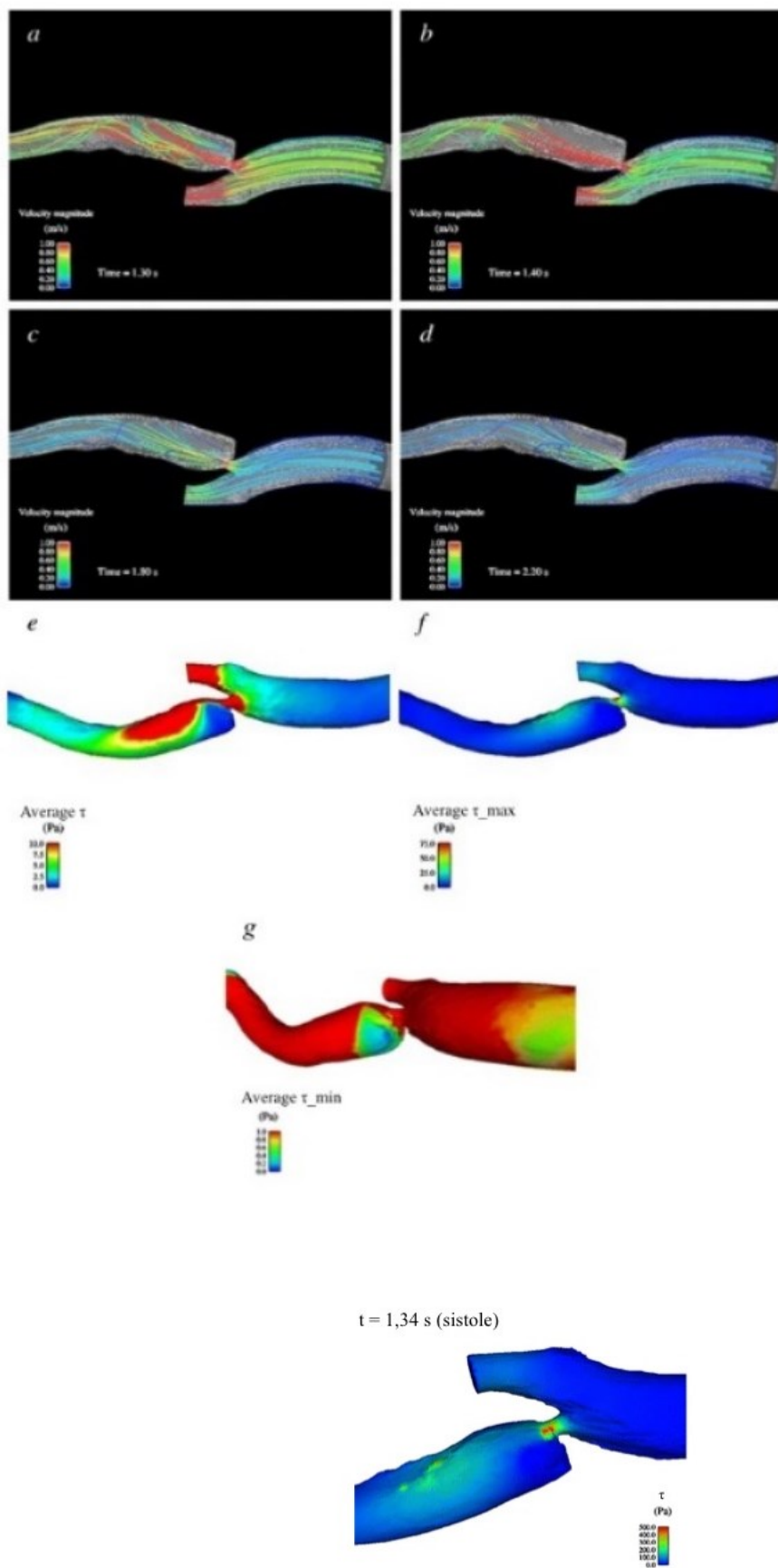
e medio calibro, si nota però che l'allargamento in corrispondenza del bulbo carotideo provoca disturbo. Si generano una decelerazione della velocità e la formazione di linee di corrente elicoidali, che si dirigono verso le pareti esterne. Queste in particolare formano delle zone di separazione della corrente dalla parete dette *zone di ricircolo*, in cui il flusso è turbolento, caratterizzato da vorticosità e in cui le velocità medie sono quasi nulle o negative, talvolta anche spiccatamente (Figura 11b). La zona di ricircolo all'interno del bulbo carotideo solitamente è particolarmente spessa, più ridotta durante la sistole per la velocità maggiore entrante alla carotide mentre si allarga nelle fasi di decelerazione del flusso. In figura 11e è rappresentata la distribuzione degli sforzi di taglio medi di cui la parete risente durante tutto il ciclo cardiaco. Si notano zone molto estese caratterizzate da sforzi inferiori agli 0,50 Pa e una concentrazione di sforzi prossimi allo zero nella parte prossimale della parete esterna del bulbo carotideo. Pertanto, è ragionevole pensare che in particolari configurazioni, la parete endoteliale del bulbo carotideo sia costantemente soggetta a bassi sforzi di taglio e che il moto vorticoso al suo interno faciliti il deposito lipidico. Più raramente questo accade nella zona prossimale delle carotidi esterne, poiché per alcune angolazioni della biforcazione può non verificarsi alcuna zona di ricircolo in tale punto, come è mostrato dallo studio di Bashar *et al.*, 2020 [30]. Se lungo le pareti esterne le velocità e gli sforzi di taglio sono spesso inferiori a 1 Pa, al contrario si misurano quelli maggiori lungo le pareti interne. Nella sezione post bulbare gli sforzi riaumentano rapidamente.

La figura 12 mostra un caso di stenosi moderata. In questo caso particolare la corrente subisce meno disturbo come si nota dalla minor presenza di ricircolo, ma il flusso passante per la stenosi subisce una forte accelerazione. In 12e la zona a bassi sforzi di parete è focalizzata nella parte prossimale ed è notevolmente ridotta in estensione. Di contro, le pareti attorno, incluse le superfici della placca aterosclerotica (Figura 12f), sono maggiormente sollecitate, con un'ampia area a valle della stenosi in cui gli sforzi sono pari o superiori ai 10 Pa. Lo studio riporta di aver calcolato in una regione analoga in presenza di stenosi del 50%, picchi di sforzi di taglio pari a 160 Pa. In conclusione, si possono osservare una zona esposta al deposito aterosclerotico ed una in cui si possono verificare danni ai tessuti arteriosi e alla placca a causa degli elevati sforzi di taglio.



**Figura 12.** Le immagini a-d) sono relative alle linee di corrente e al campo di moto in una biforcazione con stenosi moderata, di cui non viene indicato il grado. In particolare, a) in fase di sistole, b-c) di decelerazione, d) in diastole. In queste quattro immagini la biforcazione è disposta con la carotide interna verso l'alto, mentre in e-f) si trova in basso: questa rotazione serve a visualizzare meglio la distribuzione media degli sforzi di taglio alla parete. In e) sono stati evidenziati le zone caratterizzate da bassi  $\tau$  (fino a 1 Pa), mentre in f) quelle dove sono più elevati (tra 1 Pa e 10 Pa). Rielaborata da Birchall *et al.*, 2006 [29].

Un esempio di stenosi grave è quello in figura 13. L'occlusione genera un flusso vorticoso ad elevate velocità nella regione a monte, in tutti gli istanti della pulsazione cardiaca. Per quanto riguarda gli sforzi di taglio alle pareti, la distribuzione media nel punto di stenosi è elevata, ma in particolare si è misurato un picco di 450 Pa durante la sistole (Figura 14). Questi si trovano in netto contrasto con i valori molto bassi mappati in figura 13g, nella spalla della placca aterosclerotica.



**Figura 13.** Distribuzione degli sforzi di taglio istantanei nella fase di sistole per una biforcazione gravemente occlusa. Nel punto di massima stenosi si raggiunge il picco di circa 450 Pa. Rielaborata da Birchall *et al.*, 2006 [29].

**Figura 14.** Le immagini a-d) rappresentano le linee di corrente ed il campo di moto nel caso di una stenosi grave, di cui non viene indicato il grado. In particolare, a) in fase di sistole, b-c) di decelerazione, d) in diastole. In queste quattro immagini la biforcazione è disposta con la carotide interna verso l'alto, mentre in e-g) si trova in basso: questa rotazione serve a visualizzare meglio la distribuzione media degli sforzi di taglio alla parete. In e) sono mostrati gli sforzi medi nel range 0 Pa – 10 Pa. Il particolare degli sforzi medi superiori ai 10 Pa è meglio raffigurato nell'immagine f), fino ai 75 Pa; l'immagine g) invece evidenzia le zone con sforzi inferiori a 1 Pa. Rielaborata da Birchall *et al.*, 2006 [29].



## CAPITOLO II.

### **La modellazione fluidodinamica della biforcazione carotidea con attenzione alla sesso-specificità**

Lo sviluppo tecnologico-informatico degli ultimi decenni ha reso possibile un miglioramento notevole delle prestazioni dei calcolatori, consentendo così l'affermarsi di una nuova disciplina di varia utilità, la *computational fluid dynamics* o CFD [31]. Fin dagli anni Settanta, gli studi sui fenomeni biologici si servivano principalmente di esperimenti in vitro, o in vivo sugli animali, affiancati dall'analisi numerica. Queste modalità però erano costose e soggette ad errori, ad esempio a causa dell'invasività dei metodi di misurazione. La CFD invece è una tecnica all'avanguardia che permette di sfruttare la potenza del calcolatore per la modellazione dei sistemi e l'applicazione degli algoritmi matematici, restituendo così un'analisi relativamente veloce anche di fenomeni molto complessi. Affiancata a nuove strumentazioni biomedicali, come la Tomografia Computerizzata, la Risonanza Magnetica e l'EcoColorDoppler, la CFD ha inoltre consentito di compiere grandi progressi nella comprensione e risoluzione di problemi legati ai sistemi fluidi. Tali strumentazioni, infatti, forniscono dati acquisiti in vivo in modo non invasivo, utili sia come ipotesi delle simulazioni al calcolatore che per la successiva validazione delle stesse. Le simulazioni fluidodinamiche ricoprono oggi un ruolo d'importanza nello studio dei sistemi cardiovascolari per vari motivi, tra cui i costi di gestione contenuti, la riproducibilità e la possibilità di stimare alcune grandezze fisiche direttamente al calcolatore, senza ricorrere a misurazioni invasive in vitro o in vivo che altererebbero il sistema.

La definizione del modello fluidodinamico per un dato problema cardiovascolare richiede di valutare numerosi aspetti, che tratteremo in questo capitolo nel caso della biforcazione carotidea e cercando di esporre le differenze sesso-specifiche del sistema a cui fare attenzione. Tuttavia, raramente gli studi visionati le prendevano in considerazione in modo completo e talvolta molte informazioni geometriche, emodinamiche o il sesso stesso del paziente in esame, elementi utili al confronto delle varie simulazioni, non venivano dichiarati. Come visto nel precedente capitolo, l'aterosclerosi è una patologia molto complessa e dipendente dai parametri del sistema e la loro variazione nel tempo. Non è possibile prevederne gli sviluppi per il paziente senza ricorrere alle simulazioni fluidodinamiche, ma con studi eterogenei e non opportunamente

confrontabili resta limitato anche il tentativo di individuare dei pattern emodinamici ricorrenti sesso-specifici, capaci di spiegare le evidenti differenze individuate dall'analisi clinica.

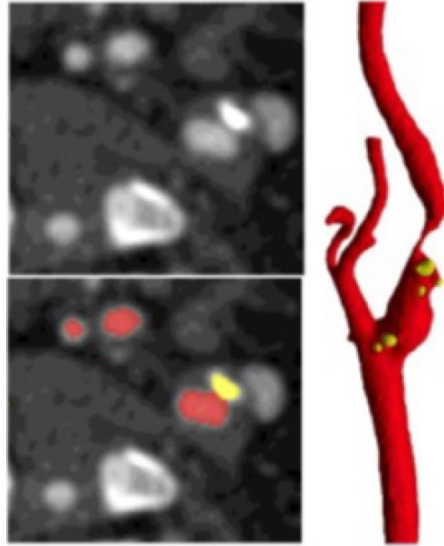
Il processo di ricostruzione di un sistema CFD paziente-specifico è rivolto esclusivamente all'analisi del flusso ematico e necessita di conoscenze riguardanti i seguenti elementi:

1. Il contorno geometrico del sistema, rigido: quindi la conformazione arteriosa, le sue dimensioni ed eventuali ostacoli al normale flusso cardiovascolare, come la placca aterosclerotica;
2. La natura del sangue, o modello emoreologico;
3. Le condizioni al contorno: caratteristiche della corrente entrante e uscente al sistema, o misurata in alcune sezioni dell'arteria considerata, e il modello di turbolenza;
4. Le equazioni che governano il flusso ematico nel modello.

Oltre alla comprensione dei fenomeni emodinamici fisiopatologici, le simulazioni sul medio-lungo termine sono di aiuto nel perfezionamento dei trattamenti chirurgici e nell'ottimizzazione dei design delle protesi vascolari [32]. Nonostante negli studi che si servono della CFD la parete venga semplificata come un contorno rigido, questa in realtà interagisce meccanicamente col flusso sanguigno garantendo la propagazione delle onde di pressione. I modelli che coinvolgono tali interazioni rispettano maggiormente la reale fisiologia cardiovascolare. La parete vasale è elastica e pulsatile, secondo Schulz *et al.*, 2001 [27] il diametro varierebbe tra il 4% ed il 6% durante il ciclo cardiaco; viceversa, a sua volta la parete arteriosa risente degli effetti deformativi della corrente ematica stessa, anch'essa pulsatile. Entrano in gioco allora i modelli *fluid-structure interaction* o FSI, in cui le pareti del sistema vengono considerate deformabili e capaci di reagire meccanicamente al flusso. Talvolta si possono trovare modelli che considerano interazioni monodirezionali, ovvero i soli effetti del flusso sulle pareti. Si apre qui un intero campo di studi biomeccanici, per individuare le migliori equazioni costitutive. Secondo Cai *et al.*, 2021 [10] ad oggi la miglior ipotesi per la parete arteriosa è quella di comportamento isotropico iper-elastico. Ulteriori studi sono stati svolti per comprendere la biomeccanica della placca aterosclerotica e i fattori che la portano alla rottura e quindi al verificarsi di embolie. Questi argomenti verranno estesi nel capitolo 3.

In questo capitolo useremo come riferimento il modello CFD sviluppato da Conti *et al.*, 2016 [33] che si basa sul caso di una donna di 55 anni, asintomatica e con stenosi fibrocalcifica (Figura 15) nella parte distale del bulbo carotideo e grado di occlusione dell'80% (NASCET).





**Figura 15.** Particolare della carotide stenotica considerata da Conti *et al.* [33]. In giallo sono visibili i depositi di calcio.

## 2.1 Il contorno geometrico rigido

Lo studio è stato scelto in quanto l'impostazione dell'analisi è molto completa ma è anche esemplificativa della maggioranza della letteratura. Anche in questo caso, infatti, non vengono puntualizzate le dimensioni e la conformazione della biforcazione o della placca estratta dalla CTA a contrasto, una tecnica di angiografia condotta attraverso tomografia computerizzata.

Per valutare i fenomeni emodinamici coinvolti nel processo aterosclerotico in una specifica biforcazione, è necessario ricostruire in modo realistico la geometria del sito arterioso. Nella fase di *pre-processing* [34], il paziente viene sottoposto ad esami di diagnostica per immagini in modo da raccogliere i dati sul contorno. Tra le tecniche maggiormente utilizzate in angiografia si trovano L'EcoColorDoppler (ECD), la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM). Nonostante la posizione superficiale della biforcazione carotidea la renda facilmente osservabile anche attraverso l'ECD, che si serve degli ultrasuoni, questa tecnica viene adottata principalmente per la diagnostica di primo livello per le sue numerose limitazioni: infatti, ne è dimostrata la forte dipendenza inter- ed intra-operatore, che ne abbassa la riproducibilità e rende difficile monitorare i fenomeni cardiovascolari nel tempo; inoltre, è una tecnica che difficilmente permette la visualizzazione tridimensionale, rendendo necessaria l'integrazione attraverso ulteriori esami di imaging. Tra TC ed RM, solitamente per ricostruire la geometria vasale viene preferita la prima, poiché è caratterizzata da maggior risoluzione spaziale, mentre la seconda è più utile nella ricostruzione della composizione [35] [36] [37].

### 2.1.1 La conformazione arteriosa

L'importanza della modellazione paziente-specifica nasce in primo luogo dalle differenze nella configurazione dei vasi arteriosi e dalle forme particolari della placca. Per quanto riguarda alcune linee guida per la comprensione delle differenze sesso-specifiche ed età-specifiche nella distribuzione e formazione delle placche aterosclerotiche, ci riferiamo a Schulz *et al.*, 2001 [27] che ha esaminato un campione di 2930 angiogrammi di carotidi sane con occlusioni <50%, ottenuto dai 5395 angiogrammi usati nell'European Carotid Surgery Trial (ECST). Ne è risultato che le differenze di progressione delle lesioni e la loro distribuzione possano dipendere dalle diverse conformazioni anatomiche delle carotidi tra uomini e donne. Lo studio evidenzia come mediamente le donne presentino, per la maggior parte dell'estensione dei vasi, un rapporto maggiore rispetto agli uomini tra diametro della carotide interna e diametro della carotide comune, e un rapporto minore tra il diametro della carotide esterna e quello della carotide comune. Ciò provocherebbe diversi comportamenti della corrente all'interno della biforcazione carotidea, rendendo le donne maggiormente esposte alla formazione di placche nella carotide esterna e gli uomini più propensi ad avere l'apice della stenosi in posizione distale al bulbo carotideo. Altri studi, Choudhry *et al.*, 2016 [38] e Baz *et al.*, 2021 [24] dimostrano elevata variabilità di diametri tra individui sani, ma assenza di differenze legate alla lateralità. Questa informazione è di fondamentale importanza nel caso si voglia conoscere lo stato fisiologico della biforcazione aterosclerotica di un individuo, poiché può essere sufficiente prendere come modello l'altra carotide del paziente, nel caso questa sia rimasta in condizione sana, trucco adottato dagli stessi Conti *et al.*, 2016 [33]. Sorge spontaneo domandarsi per quale motivo una carotide possa sviluppare la patologia mentre l'altra no. Ipotizziamo che ciò accada in particolare per le diverse lunghezze dei vasi sinistro e destro, come spiegato nel paragrafo 1.7.1.

Sia Chouldry *et al.* che Baz *et al.* non hanno mostrato alcun allargamento significativo nel diametro vasale dovuto all'invecchiamento, che secondo alcuni tra cui Samijo *et al.*, 1998 [14] spiegherebbe la velocità dello sviluppo aterosclerotico in tarda età. Questo risultato negativo può essere dovuto ai campioni di riferimento, probabilmente troppo limitati per tale confronto.

Per quanto riguarda la variabilità sesso-specifica individuata nei diametri, Baz *et al.* ha ipotizzato che possa dipendere esclusivamente dalle dimensioni corporee degli individui coinvolti negli studi, statisticamente diverse tra uomini e donne. Rapportando i diametri delle carotidi interne di ciascun paziente con relative altezza e dimensioni craniche, l'ipotesi potrebbe essere confermata. Lo studio però si serve di un campione troppo limitato per escludere

l'esistenza di differenze intrinsecamente legate al sesso.

Ulteriori differenze statistiche che possono influire sull'emodinamica sono state rilevate per quanto riguarda le angolazioni della biforcazione. Anche questo è un parametro geometrico importante per determinare l'emodinamica: angolazioni inferiori rappresentano infatti un minor disturbo al flusso ematico, come dimostra Bashar *et al.*, 2020 [30].

Ai fini di una corretta analisi emodinamica capace di evidenziare le differenze di flusso negli uomini e nelle donne, alcuni evidenziano il *tortuosity index* TI come ulteriore parametro geometrico. Si trova ad esempio in Conti *et al.* e Markl *et al.*, 2010 [39]. Questo valore viene spesso trascurato poiché la maggior parte dei modelli si concentra sul segmento contenente la biforcazione e per semplicità non considera gli effetti della conformazione del resto dei vasi. Tuttavia, anche nel caso della tortuosità arteriosa, secondo Schulz *et al.* si possono individuare dei pattern statisticamente maschili o femminili.

### 2.1.2 La geometria della placca

La placca aterosclerotica si sviluppa in ogni direzione del vaso e la sua conformazione può essere appresa attraverso gli esami di imaging. In letteratura si riconoscono anche in questo caso delle differenze statistiche tra uomini e donne. Viene riportato da Man *et al.*, 2020 [5] che gli uomini presentano placche singolarmente di minor estensione ma in numero maggiore, mentre nelle donne sarebbero più grandi ma in minor quantità. Tale studio però considera i valori assoluti, senza normalizzare sulle dimensioni effettive dei vasi, che nelle donne sono statisticamente inferiori.

Van Dan-Nolen *et al.*, 2023 [40], attraverso la loro metanalisi hanno raccolto i risultati per quanto riguarda le dimensioni delle placche. Come dimensioni hanno considerato il massimo spessore, l'area adiacente al lume, ed il volume totale. La prima caratteristica non ha mostrato differenze significative di prevalenza tra uomini e donne mentre le altre due risultavano maggiori negli uomini. Tuttavia, questi due valori non sono stati normalizzati sulle dimensioni dei vasi.

Per quanto riguarda la lunghezza della zona interessata dalla placca, da Schulz *et al.*, 2001 [27] non è stata individuata sesso specificità normalizzando sul diametro in una porzione sana di CCA, con 1,98 rapporto medio per le donne e 1,96 per gli uomini.

L'impatto della placca sull'emodinamica arteriosa è naturalmente dovuto anche all'aspetto della superficie a contatto col lume, mutevoli per effetto dell'erosione. Una placca può essere classificata secondo Cau *et al.*, 2023 [37] in:

- *Liscia*, se le irregolarità sono inferiori agli 0,3 mm;
- *Irregolare*, se la superficie ha aspetto ruvido a causa di irregolarità dai 0,3 mm ai 0,9 mm;
- *Ulcerata*, se il lume rientra nella placca ad una profondità superiore ad 1 mm.
- In base alla presenza di trombi.

Le ultime due categorie sono tipiche delle placche complesse e rappresentano maggiori disturbi per il flusso, oltre a rischi per la salute.

Lorenzini *et al.*, 2008 [41] ha analizzato il disturbo al flusso pulsatile, provocato da placche generiche di geometrie semplici e diverse dimensioni. L'arteria era cilindrica, rigida e rettilinea, attraversata da un fluido a reologia ematica non newtoniano, secondo il modello di Casson (Paragrafo 2.2). Le placche considerate erano di vario tipo, eccentriche o simmetriche, a trapezio isoscele, semiellisse o triangolo ed eventualmente accoppiando più di una placca in diverse posizioni reciproche. I risultati confermano che le velocità di picco, in sistole piuttosto che in diastole, le lunghezze di disturbo e gli sforzi di taglio alle pareti sono influenzati fortemente da questi parametri e a loro volta espongono la regione alla progressione aterosclerotica. In particolare, la zona di ricircolo dipende dalla pendenza della spalla della placca, con placche trapezoidali che generano disturbi maggiori.

## 2.2 Emoreologia

Le tecniche di imaging diagnostico vanno affiancate agli esami ematochimici per raccogliere informazioni sperimentali utili a valutare i fattori di rischio paziente-specifici, come l'ipercolesterolemia, e per usarle come ipotesi nella costruzione del modello reologico del sangue per il caso considerato.

Il sangue è un tessuto connettivo fluido composto da una sospensione di cellule, quali leucociti, trombociti, eritrociti e proteine disciolte nel plasma [42]. Nonostante la sua elevata percentuale corpuscolare, all'interno delle arterie di grosso e medio calibro la letteratura ne accetta le ipotesi di *omogeneità* e *incomprimibilità* [32], altrimenti non valide per arteriole e capillari. Infatti, le dimensioni degli eritrociti non sono comparabili con le dimensioni delle arterie e pertanto si possono trascurare gli effetti della deformabilità eritrocitaria e le interazioni reciproche tra le varie componenti corpuscolari. Per semplicità quindi il sangue risulta un fluido omogeneo. Per quanto riguarda l'ipotesi di incomprimibilità, questa deriva dal non considerare la pressione come variabile capace di influenzare i parametri ematici. Il sangue è costituito per quasi la metà dal plasma, a sua volta composto dal 90% di acqua e definito per questo incomprimibile. Di

conseguenza e considerando le variazioni fisiologiche di pressione, anche il sangue può essere assunto tale con buona approssimazione.

Può succedere di incappare in studi dove gli autori non puntualizzano i parametri emodinamici di *densità*  $\rho$  e *viscosità dinamica*  $\mu$ , sia che vengano teorizzati sia che venga dichiarato che sono stati ricavati sul caso del paziente. Conti *et al.* ha assunto rispettivamente  $1000 \text{ kg/m}^3$  e  $4,0 \text{ cP}$ . Secondo la letteratura, i parametri in questione dipendono principalmente dalla composizione sanguigna ed in particolare sono in stretto legame con l'*ematocrito* Ht [42] [43], un valore ricavabile in modo semplice dagli esami ematochimici. L'indice Ht è usato per quantificare la percentuale del sangue occupata dagli eritrociti e approssimabile all'intera percentuale corpuscolare. Esso viene ricavato mediante la formula (1) da un campione di sangue in provetta opportunamente trattato con anticoagulante e sottoposto a centrifuga alla temperatura di laboratorio tipicamente assunta di  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ .

$$Ht = \frac{\text{Altezza eritrociti}}{\text{Altezza totale}} \times 100 \quad (1)$$

Ci si chiede però se l'esame di laboratorio non porti a ignorare l'effettiva percentuale occupata dagli eritrociti nel circolo sanguigno, poiché con l'innalzamento alla temperatura corporea di  $37^\circ\text{C}$  potrebbe verificarsi una dilatazione volumetrica cellulare non trascurabile.

L'ematocrito di riferimento si aggira mediamente attorno al 45% ma può variare notevolmente in base a diversi fattori, sia biochimici che ambientali. Questo è il caso di coloro che vivono ad elevate altitudini, dove viene stimolata una maggior produzione di eritrociti per garantire una corretta ossigenazione sanguigna anche a basse pressioni. Statisticamente però, risulta che l'ematocrito al 45% rappresenti un valore medio per l'uomo adulto, mentre nella donna andrebbe considerato circa pari al 40% [42]. I range di riferimento dei laboratori di analisi variano in base ai distretti sanitari ma si aggirano intorno a 36-46% per le donne, 40-54% per gli uomini. Valori troppo elevati di ematocrito sono collegati ad un maggior rischio di sviluppo aterosclerotico o di trombosi [43].

Il sangue è un fluido *pesante* e secondo alcuni studi emoreologici la densità è dipendente da Ht [44]. Tuttavia, per semplicità viene assunto tipicamente attorno ai  $1060 \text{ kg/m}^3$ , pari a circa 1,05 volte la densità dell'acqua, non considerando l'effetto delle variazioni di Ht in quanto percentualmente trascurabili.

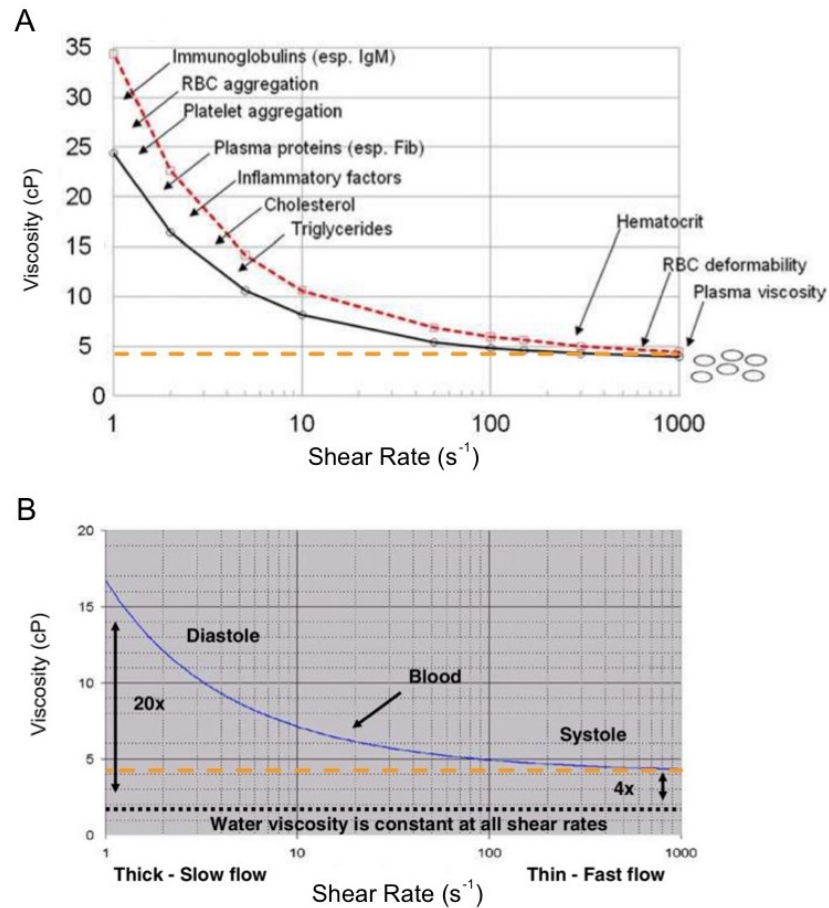
Per quanto riguarda la viscosità ematica  $\mu$ , è di fondamentale importanza per la buona riuscita delle previsioni emodinamiche l'utilizzo di valori ragionevoli, dato che è considerato un parametro determinante per molti eventi cardiovascolari [43] [45]. Essa quantifica la resistenza

interna che si sviluppa in un fluido reale per effetto dell'attrito che i suoi strati adiacenti oppongono allo scorrimento reciproco. I modelli reologici per i fluidi reali, tra cui il sangue, si suddividono in *newtoniani* e *non newtoniani* sulla base del comportamento viscoso. Nel primo caso, la viscosità dinamica  $\mu$  deve essere sempre costante per ogni sollecitazione, rappresentando il coefficiente di proporzionalità della *legge di Newton*:

$$\tau = \mu \frac{\partial v}{\partial y} \quad (2)$$

in cui  $\tau$  rappresenta lo sforzo di taglio o *shear stress*,  $v$  la velocità generata dalla sollecitazione e  $y$  la direzione normale al moto. Il gradiente di velocità spaziale  $\gamma = \frac{\partial v}{\partial y}$  è anche detto *velocità di deformazione* o *shear rate*, ed ha le dimensioni di un'accelerazione.

Il comportamento dei fluidi non newtoniani, invece, dipende dal modulo degli sforzi di taglio applicati. Il plasma è un fluido quasi newtoniano poiché composto al 90% d'acqua, per cui risulta newtoniano con buona approssimazione. Il sangue, invece, segue un comportamento complesso dovuto alla sua parte corpuscolare e pertanto generalmente viene inserito tra i fluidi non newtoniani (Figura 16A). A fronte di velocità elevate, come quelle fisiologicamente presenti all'interno delle arterie di nostro interesse, è tuttavia accettabile l'approssimazione newtoniana. Ciò però può non essere il caso delle zone di ricircolo nella biforcazione carotidea o durante la decelerazione dovuta alla fase di diastole [43] (Figura 16B). Per shear rate inferiori ai 100 - 200 s<sup>-1</sup> il modello newtoniano solitamente perde di affidabilità.



**Figura 16.** A) evidenzia le componenti che determinano la viscosità ematica a diversi shear rate. Le curve rossa e nera sono calcolate per due uomini sani con Ht 45% e corrispondono ad un modello non newtoniano. B) evidenzia il comportamento variabile in base alla fase cardiaca della viscosità nel modello non newtoniano (curva blu). La tratteggiata arancione è il riferimento newtoniano. Rielaborata da Cowan *et al.*, 2012 [43].

### 2.2.1 Il modello newtoniano per il sangue

Conti et al. adotta nella sua simulazione il modello newtoniano, con un valore di viscosità pari a 4 cP diversamente dalla maggior parte degli studi analoghi che lo stimano pari a 3 cP o 3,5 cP. Vediamo dunque come ricavare un parametro di viscosità rappresentativo del caso emodinamico considerato.

In letteratura si è cercato di costruire dei modelli teorici per determinare la viscosità del sangue. Uno di questi venne sviluppato da Einstein [46] [47] per calcolare la viscosità di sospensioni di particelle sferiche rigide semi diluite in un fluido omogeneo incompressibile a 20 °C. La formula (3) costituisce un'approssimazione al primo ordine.

$$\mu_{sospensione} = \mu_{diluente}(1 + 2,5\varphi) \quad (3)$$

Date piccole sfere rigide sospese in un liquido, se il loro volume  $\varphi$  costituisce una piccola frazione del volume totale allora il coefficiente di viscosità del diluente  $\mu_{diluente}$  viene aumentato di 2,5 volte tale frazione.

Volendo applicare la relazione al caso del sangue, secondo la legge di Bull [48] [49], si va incontro ad un'approssimazione ulteriore, dovuta al fatto che la concentrazione fisiologica eritrocitaria Ht è elevata e i globuli rossi sono deformabili e di forma tipicamente biconcava.

L'equazione (4) assume quindi la forma

$$\mu = \mu_p(1 + 2,5Ht) \quad (4)$$

dove  $\varphi$  la frazione volumetrica delle sfere rigide corrisponde ora ad Ht,  $\mu_{sospensione} = \mu$  viscosità ematica,  $\mu_{diluente} = \mu_p$  viscosità del plasma.

Per ricavare la densità del plasma, ricorriamo all'equivalenza di De Gruttola *et al.* [44], che considera anche la temperatura corporea:

$$\mu_p = \mu_{37} e^{\eta(37-T)} \quad (5)$$

dove  $\mu_{37}$  è la viscosità del plasma alla temperatura corporea di 37 °C pari a 1,4 cP,  $\eta=0,021$  °C<sup>-1</sup> coefficiente di temperatura, T espresso in °C. Dalla formula ricaviamo che per T=20 °C,  $\mu_p=2,0$  cP. Tale valore è superiore al limite massimo del range tipicamente indicato per la viscosità plasmatica a 20 °C di 1,2÷1,6 cP.

In corrispondenza del range di ematocrito fisiologico 35% - 55%, risultano valori di viscosità dinamica tra i 3,8 cP ed i 4,7 cP a 20°C e tra 2,7 cP e 3,3 cP a 37 °C. Stando a questi risultati, la viscosità dinamica pari a 4 cP adottato nel caso di studio di Conti *et al.* potrebbe dunque essere rappresentativo di una condizione patologica aggravata dalla viscosità ematica aterogena per le donne, poco distanti dai valori ematici fisiologici tipicamente maschili. Gli studi che adottano valori tra i 3 cP e i 3,5 cP invece modulerebbero l'emodinamica sulla base di viscosità generalmente fisiologiche.

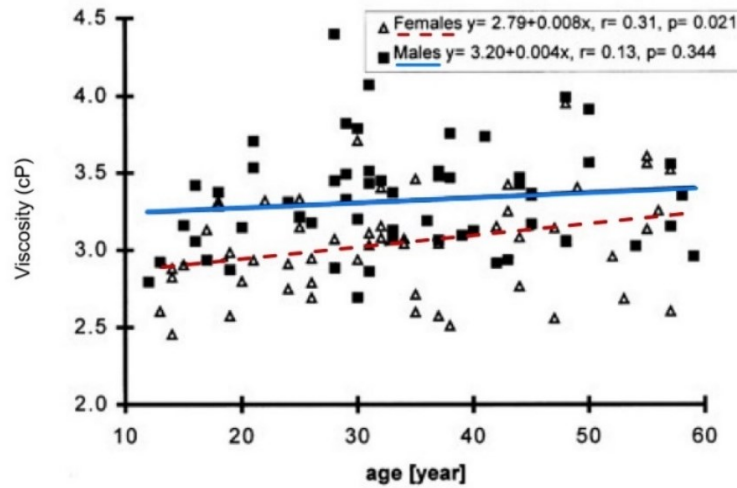
Samijo *et al.*, 1998 [14] perseguì però una strada diversa, servendosi di un apparato ultrasonografico per misurare le velocità assiali in sezioni inclinate di carotide comune, e ricavando ematocrito e viscosità del plasma dagli esami ematochimici. Il campione era composto da 56 uomini e 55 donne sani e di varia età. I valori di viscosità furono ottenuti attraverso l'approssimazione proposta da Weaver:

$$\log(\mu) = \log(\mu_p) + \alpha Ht \quad (6)$$

dove  $\mu$  viscosità ematica,  $\mu_p$  viscosità plasmatica,  $\alpha = 0,030 - 0,0076 \log(\gamma)$  con  $\gamma$  il valore



medio durante il ciclo cardiaco di shear rate alla parete, il gradiente spaziale di velocità. I risultati ottenuti sono differenziati per sesso ed età (Figura 17), e mostrano due pattern all'interno del campione: la viscosità ematica degli uomini è superiore a quella delle donne e per queste ultime si verifica un incremento del 10% dovuto all'età.



**Figura 17.** Andamento delle viscosità ricavate da Samijo *et al.*, 1998 [14], differenziate per sesso ed età.

### 2.2.2 Modelli non newtoniani per il sangue

Gli studi comparativi tra i modelli reologici dimostrano che considerare il sangue unicamente come fluido newtoniano porta a sottostimare gli effettivi valori degli sforzi di taglio alla parete nelle zone soggette a bassi shear rate, inferiori ai  $100 \text{ s}^{-1}$ , poiché in queste regioni la viscosità aumenta per le interazioni tra componenti ematiche [43] (Figura 16A). Secondo i risultati di Mendieta *et al.*, 2019 [50] nelle altre posizioni il modello newtoniano resta preferibile per semplicità.

I modelli non newtoniani più comuni sono il Power-law, Quemada, Cross, Casson e Carreau e uno particolarmente accreditato è quello di *Carreau-Yasuda* [51] [52]:

$$\mu_{APP}(\gamma) = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \left(1 + \gamma^a \lambda^a\right)^{\frac{n-1}{a}} \quad (7)$$

dove:

$\mu_{APP}$  viscosità apparente

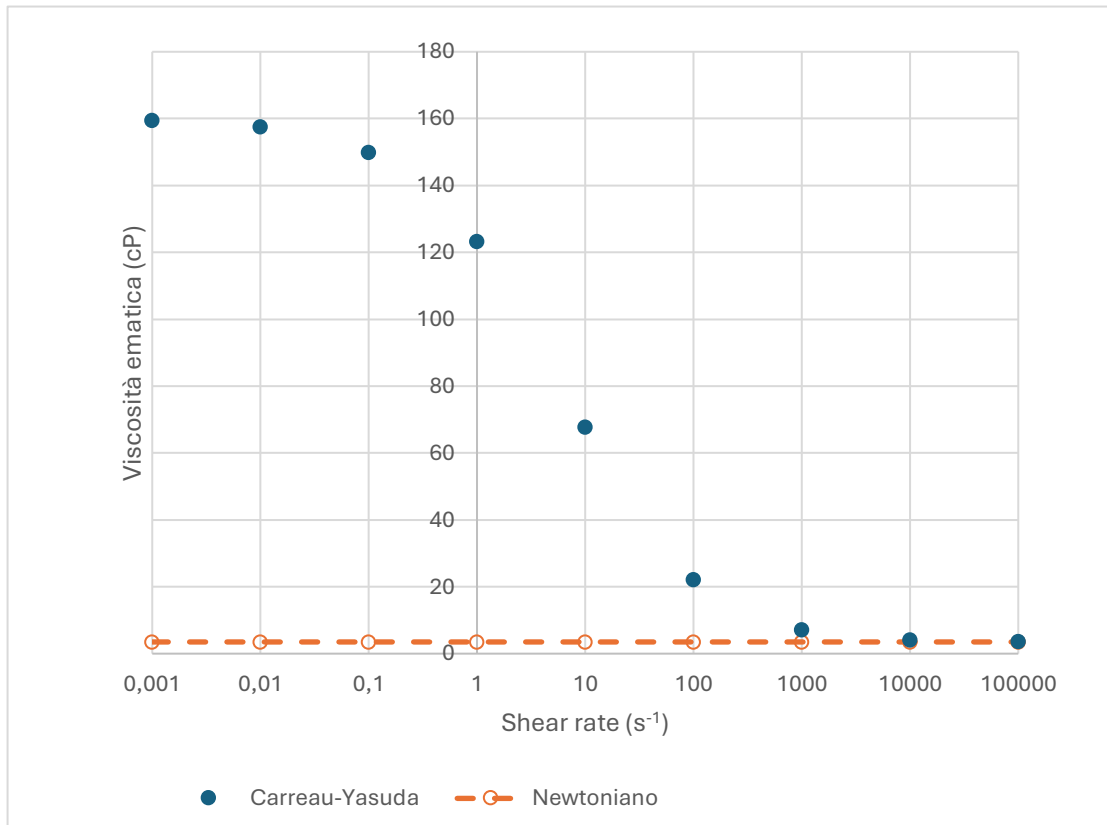
$\mu_{\infty}$  *infinite shear rate viscosity*, indice del comportamento viscoso ad alti shear rate

$\mu_0$  *zero shear rate viscosity*, riflette la viscosità a bassi shear rate

$\gamma$  shear rate

- $a$  parametro adimensionale che regola la forma di transizione tra le viscosità limite
- $\lambda$  costante di tempo
- $n$  parametro che riflette la discrepanza rispetto al fluido newtoniano corrispondente

Vari parametri vengono adottati come indicato da Yilmaz *et al.*, [53]: usando  $\mu_\infty=3,5$  cP,  $\mu_0=160$  cP,  $a=0,64$ ,  $\lambda=0,11$  s<sup>-1</sup>,  $n=0,2128$  dati da Carvalho *et al.*, 2019 [54] risulta il grafico in figura 18.



**Figura 18.** Curve della viscosità ematica apparente secondo il modello Carreau-Yasuda (blu) e il riferimento della viscosità ematica pari a 3,5 cP del modello newtoniano (arancione).

Un secondo modello non newtoniano nelle arterie di largo diametro che si può trovare è quello di Casson [41], particolarmente utile per fluidi a comportamento plastico. La sua legge generalizzata per la funzione di viscosità del sangue è

$$\mu(\gamma) = \left( \sqrt{\mu_c} + \frac{\sqrt{\tau_0}}{\sqrt{\lambda + \sqrt{\gamma}}} \right)^2 \quad (8)$$

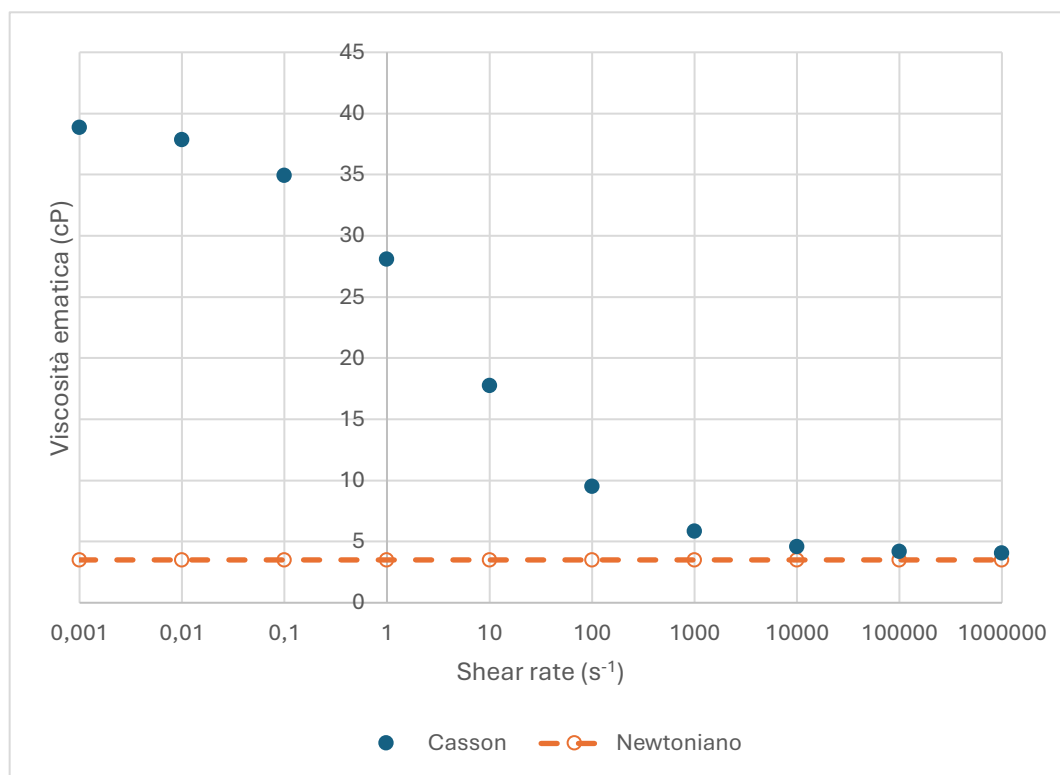
in cui

$\mu_c = 4$  cP      viscosità di Casson

$\tau_0 = 210$  cP    tensione di snervamento

$\lambda = 11,5 \text{ s}^{-1}$  costante limite della viscosità per  $\gamma$  infinitesimi

Il grafico risulta come in figura 19, con valori di viscosità a bassi shear stress molto inferiori rispetto il Carreau-Yasuda. Ad alti valori entrambi approssimano il modello newtoniano ma il Casson scende molto più lentamente, fino a  $1000 \text{ s}^{-1}$ .



**Figura 19.** Curve della viscosità ematica secondo il modello Casson (blu) e il riferimento della viscosità ematica pari a 3,5 cP del modello newtoniano (arancione).

Per ricavare sperimentalmente le funzioni di viscosità del paziente a diversi shear rate si ricorre ai viscosimetri, ad esempio quelli a rotazione e quelli a caduta, sottoponendo loro un campione di sangue opportunamente trattato con gli anticoagulanti. Carallo *et al.*, 1998 [55] ha analizzato un campione di uomini che presentavano aterosclerosi, e confrontandolo con un pari campione di controllo. Con l'ausilio di un viscosimetro a cono piatto, rotazionale, ne è risultato che i casi patologici presentavano valori di viscosità ematica sensibilmente maggiori rispetto ai casi sani, che allo shear rate di  $450 \text{ s}^{-1}$  erano rispettivamente  $4,52 \pm 0,37 \text{ cP}$  e  $4,18 \pm 0,45 \text{ cP}$ . Anche i valori di ematocrito trovati per i casi patologici erano maggiori, con percentuali medie rispettivamente del 48,57% e del 45,57%. Tali risultati richiedono ulteriori approfondimenti per affermare che nelle ipotesi di casi paziente-specifici patologici vadano considerati valori di viscosità ematica superiori a 3,5 cP.

## 2.3 Condizioni al contorno

Le condizioni al contorno sono dei vincoli imposti alle soluzioni del problema fluidodinamico e sono necessarie per adattare il modello ai casi reali. Esse si suddividono in *condizioni di parete* e *condizioni di flusso* [56].

### 2.3.1 Condizioni di parete

Abbiamo già trattato nei paragrafi precedenti le assunzioni riguardo il comportamento deformabile o meno delle pareti. Queste ipotesi sono centrali per un modello che mimi al meglio l'emodinamica fisiopatologica e secondo lo studio di Geoghegan *et al.*, 2016 [57] l'ipotesi semplificativa di contorno rigido porta a sovrastimare eccessivamente gli sforzi di taglio alla parete, fino al 40% rispetto ad un'arteria sana. Essi hanno costruito un apparato sperimentale servendosi di prototipi di arterie in silicone e hanno misurato il campo di moto fluido al loro interno attraverso la tecnica di ottica PIV, *Particle Image Velocimetry*. I risultati ottenuti, tuttavia, richiedono ulteriore validazione e potrebbero essere meno dissimili in presenza di arterie aterosclerotiche, ispessite e non più fisiologicamente elastiche.

Un'ulteriore ipotesi riguarda le caratteristiche di aderenza tra il flusso e la parete. Solitamente per fluidi viscosi si ricorre all'imposizione del *no-slip boundary*, la condizione di non-scivolamento che considera uguali, solitamente nulle, le velocità delle linee di corrente adiacenti la parete e la parete stessa.

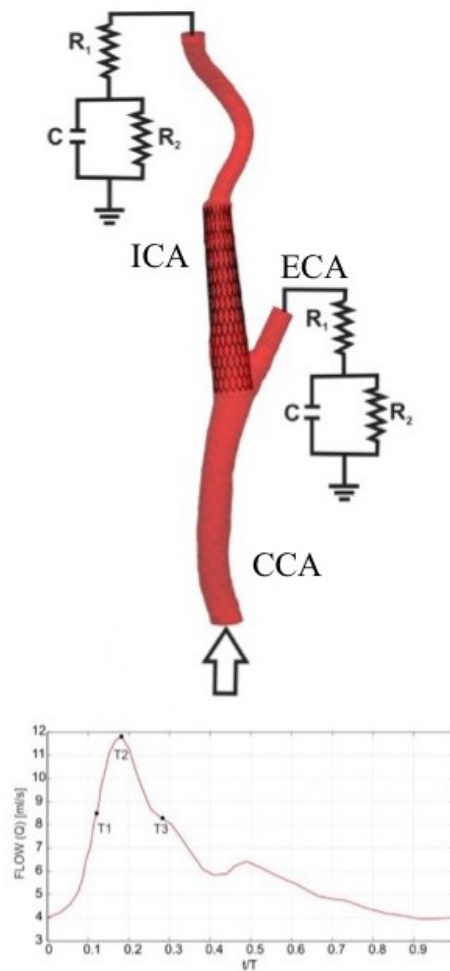
### 2.3.2 Condizioni di flusso

La descrizione del flusso richiede informazioni sul tipo di moto, stazionario o pulsatile, laminare o turbolento, e sui valori dei parametri fluidodinamici in alcune sezioni dei condotti considerati, estraibili dagli esami diagnostici. Solitamente all'ingresso viene imposto un profilo di velocità, tempo-variante nel caso venga considerata la pulsatilità del flusso ematico. All'interno dei vasi di grandi e medie dimensioni il flusso sanguigno è pulsatile e considerarlo come una corrente stazionaria, ad esempio per semplificare la fase di calcolo rendendo sufficienti le equazioni del moto di Poiseuille, è un'eccessiva approssimazione.

Alla sezione d'uscita viene indicata la distribuzione di pressione, o si può ricorrere alla rappresentazione mediante *modello Windkessel* a parametri concentrati [56]. Questo metodo sfrutta il circuito elettrico RCR per creare resistenza nella sezione di monte dei vasi considerati ed è sempre un modo per applicare la condizione di pressione alla sezione d'uscita. Nella forma a tre elementi, dove  $R_1$  resistenza prossimale,  $R_2$  resistenza distale e  $C$  una capacità, permette di simulare le condizioni fisiologiche con buona approssimazione, in quanto le resistenze

tengono conto delle dissipazioni viscosse dovute al moto fluido e la capacità rappresenta la deformabilità dei vasi a monte.

Fu questo l'approccio scelto da Conti *et al.*, che ha adottato le condizioni in/out rappresentate in figura 20, ma adottando risultati presi dalla letteratura.



**Figura 20.** Condizioni al contorno in/out di Conti *et al.* [33].

## 2.4 La fase di calcolo e considerazioni finali

Nella modellazione CFD della corrente ematica, per ogni elemento infinitesimo di volume risultato dalla discretizzazione del campo fluido vanno applicate le leggi della fluidodinamica in un contorno rigido, considerando opportune caratteristiche emoreologiche e condizioni al contorno. Nel caso dell'approssimazione di fluido incomprimibile, omogeneo, pesante e newtoniano accettata per il sangue nei vasi arteriosi e corrispondente alla simulazione di Conti *et al.*, per il calcolo dei campi di moto si applicano il *principio di conservazione della massa locale*,

$$\nabla \cdot \vec{v} = 0 \quad (9)$$

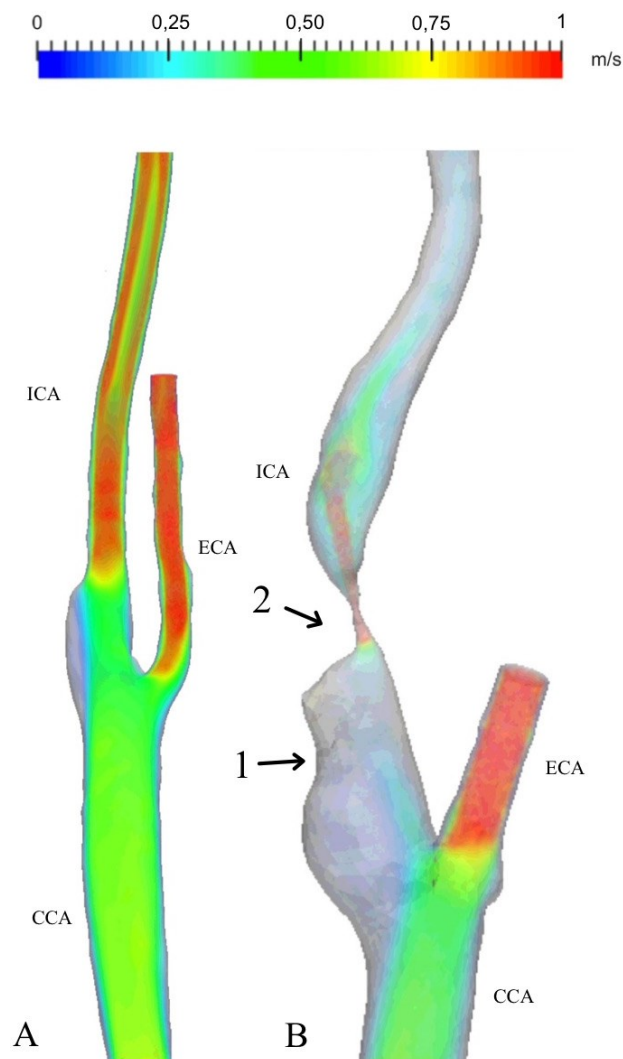
dove  $\vec{v}$  è il vettore velocità,

e il *principio di conservazione della quantità di moto locale*, o *equazione di Navier-Stokes*, che nelle medesime ipotesi si trova nella forma

$$\nabla \rho + \gamma \nabla h = -\rho \frac{d\vec{v}}{dt} + \mu \nabla^2 \vec{v} \quad (10)$$

dove il primo termine è il contributo dovuto alle forze di pressione, il secondo alla forza peso, il terzo a quella d'inerzia e l'ultimo all'attrito viscoso [10].

I risultati per i campi di moto durante la fase di sistole di Conti *et al.* per la biforcazione carotidea in configurazione sana e stenotica sono confrontati in figura 21.



**Figura 21.** Campi di moto per le configurazioni sana A) e stenotica B) ricavati da Conti *et al.*, 2016 [33].

Nella fase di *post-processing*, si può osservare l'evoluzione del flusso, si estraggono i valori di interesse e se possibile si esegue una validazione della simulazione attraverso il confronto dei risultati con quelli ottenuti dagli esami di diagnostica.

Come negli altri studi, per il caso sano (Figura 21A) si nota la tipica regione di ricircolo in concomitanza della parete esterna del bulbo carotideo ma Conti et al. dichiarano che la velocità massima di 2,24 m/s non coincide con quella individuata da altri. Dichiarano che la causa può essere attribuita alle condizioni al contorno non paziente-specifiche.

Nella regione post-stenotica (Figura 21B), dopo aver raggiunto velocità massima di 6,14 m/s, il flusso genera due regioni di ricircolo ai lati opposti del vaso, una minore nella spalla della placca, lungo la parete esterna, la cui estensione è delimitata dall'impatto del flusso ad alto regime con la parete stessa, ed una zona maggiore lungo la parete interna. La conformazione della placca è varia e lascia pensare che sia stata determinata dall'evoluzione della forma del flusso ematico, ad esempio con un primo accrescimento in posizione 1 che ha generato una zona di ricircolo nella zona post stenotica, causa che ha avviato l'accrescimento 2. Nel caso in esame non è possibile, tuttavia, formulare considerazioni significative anche qualitative riguardo all'adesione del caso coi pattern tipicamente femminili.

Ulteriori considerazioni sulla specificità della paziente possono però essere sviluppate nel corso del capitolo III, data la conoscenza della presenza di volume calcificato all'interno della placca.





## CAPITOLO III.

### Valutare il paziente vulnerabile

La WHO ha stimato che le malattie cardiovascolari, prime tra tutte l'aterosclerosi coronarica e quella vascolare, hanno causato almeno il 30% dei decessi nel mondo durante l'anno 2019 [S1] [S6]. Naturalmente le complicanze dovute all'aterosclerosi dipendono dai vasi colpiti: nel caso delle arterie carotidee, la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi, riporta che il 15-20% degli ictus cerebrali sia conseguenza dell'aterosclerosi carotidea [58].

La progressione patologica può essere responsabile di insufficiente vascolarizzazione dei tessuti cerebrali ed aumenta sempre più il rischio di eventi cardiovascolari gravi, come ad esempio *trombosi*, *tromboembolia in situ* ed *embolia* [42]. La prima consiste nell'ostruzione da coaguli che si formano ed accrescono nel sito di stenosi, mentre la seconda è dovuta all'occlusione in corrispondenza della stenosi da parte di coaguli provenienti dalle regioni a monte del circolo arterioso. Infine, per *embolia*, si intende il distacco di porzioni di placca aterosclerotica dal sito e che vanno ad ostruire parzialmente o completamente le piccole arteriole a valle della stenosi, causano attacchi ischemici e ictus cerebrali. In caso di conseguenze non fatali, l'ictus rappresenta una patologia altamente invalidante, che può provocare paralisi facciale e deficit neurologici. Questi possono essere reversibili, con una percentuale di successo in seguito al trattamento riabilitativo che va tra il 25% ed il 50% e costituisce quindi un costo sociale non trascurabile.

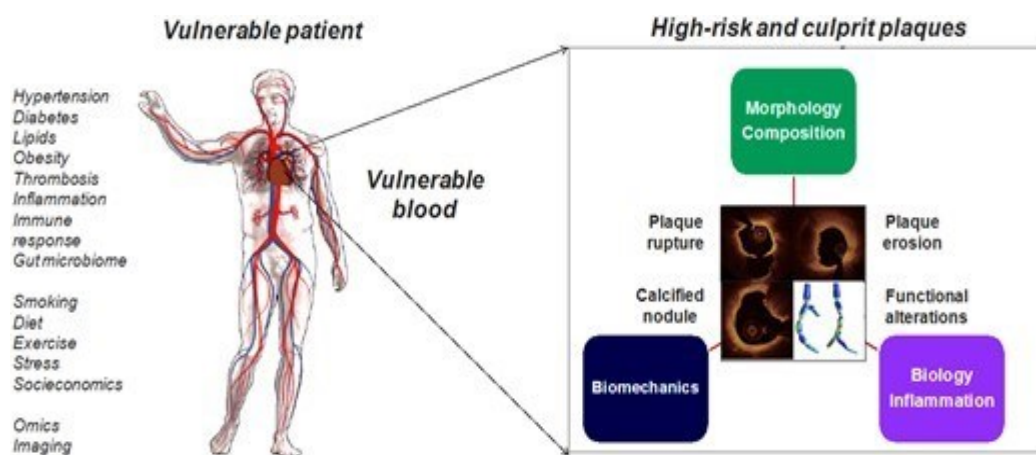
Oltre che sulla comprensione dei fenomeni di patogenesi ed accrescimento della placca aterosclerotica, negli ultimi trent'anni la ricerca si è focalizzata nell'obiettivo di stabilire dei fattori indicativi del rischio a cui sono esposti i pazienti, ai fini di prevenzione, screening e trattamento [59] [60]. In campo medico infatti esistono differenze di decorso patologico per uomini e donne e la fluidodinamica può essere usata per spiegarne i motivi. Si registra che gli uomini generalmente presentano stati più gravi e sono esposti a ictus cerebrali più frequentemente delle donne. Di contro, queste spesso sono asintomatiche anche con stenosi gravi: ciò, ad esempio, non permette loro di ricorrere in tempo ai trattamenti farmacologici capaci di limitare l'accrescimento delle placche. In stati particolarmente avanzati si rendono necessari gli interventi chirurgici importanti, attraverso *endoarteriectomia carotidea* (CAS), o la più semplice *angioplastica con stenting* (CEA). Queste naturalmente vanno valutate di caso

in caso ma statisticamente hanno più successo negli uomini, mentre per le donne, come è noto, sono più a rischio di complicanze peri-operatorie, a cui se non segue il decesso della paziente, questa più difficilmente della controparte maschile riuscirà a riprendersi dalla disabilità, anche con l'ausilio di opportuni percorsi di fisioterapia. Negli anni l'attenzione della ricerca si è rivolta alle caratteristiche che rendono la placca aterosclerotica particolarmente soggetta a rottura. Questa viene detta *instabile* o *vulnerabile*, termine introdotto da Muller *et al.*, 1989 [61] e più generalmente lo sforzo della ricerca in campo medico si è rivolto all'individuazione del profilo patologico del cosiddetto *paziente vulnerabile*.

Le caratteristiche di vulnerabilità del paziente sono suddivisibili in *sistemiche* e *locali*. Nelle prime rientrano i fattori di rischio, mentre le seconde sono influenzate dagli sforzi di taglio che la lesione subisce e costituiscono le stesse caratteristiche usate per valutare la vulnerabilità della placca (Figura 22). Tra queste troviamo:

- Grado di stenosi del vaso;
- Composizione della placca.

Le nuove tecnologie diagnostiche di imaging non invasivo sono state di fondamentale aiuto anche in quest'ambito di ricerca.



**Figura 22.** Fattori da considerare per il risk-assessment di un caso patologico. Da Tomaniak *et al.* [59].

Se bassi sforzi di taglio alla parete contribuiscono all'accrescimento della placca, quelli elevati ne provocano instabilità e la rottura. Pertanto, le modellazioni fluidodinamiche con l'aiuto della FSI e gli studi sul comportamento meccanico degli elementi di placca, saranno rivolte a determinare i punti del contorno sottoposti a questi sforzi non fisiologici.

### **3.1 Vulnerabilità per il grado di stenosi**

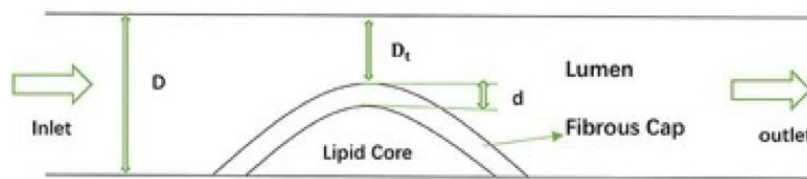
Le manifestazioni cliniche e la gravità con cui si manifestano generalmente dipendono dal grado di stenosi del vaso. La letteratura riporta che i primi sintomi di affaticamento non a riposo si possono verificare a partire da occlusioni tra il 60% ed il 70% calcolate secondo il metodo NASCET, che vengono di conseguenza indicate come *emodinamicamente rilevanti*. Schulz *et al.*, 2001 [27] riportano che la pressione arteriosa ed il flusso si riducono sensibilmente attraversando una stenosi oltre l'80% e che una oltre il 70% nella carotide interna provochi il restringimento del tratto a valle per meccanismi adattivi dei vasi. Saba *et al.*, 2021 [62] sottolinea che pazienti con occlusioni di alto grado possono restare asintomatici e, viceversa, molte stenosi di gradi minori si rivelano sintomatiche. Secondo Goncalves *et al.*, 2021 [63] il grado di stenosi in sé non è predittivo del rischio di rottura della placca a cui il paziente è esposto. Comparando i quadri clinici di soggetti con il medesimo grado di stenosi, si nota che il rischio di accidenti cardiovascolari è maggiore per coloro che presentano placche con particolari caratteristiche di composizione e aspetto superficiale che le espongono a rottura; pertanto, maggiore attenzione va rivolta a questi elementi.

### **3.2 Vulnerabilità dovuta alla composizione di placca**

Nei soggetti oltre i quarant'anni o in particolari condizioni di salute, si è visto che l'ateroma può progredire in modo complesso e imprevedibile poiché può variare di stabilità in seguito a depositi lipidici o di calcio, infiammazione ed emorragia intra-placca, erosione ed ulcerazione. L'evoluzione è pertanto caso-specifica e prevenibile con una certa sicurezza solamente limitando i fattori di rischio.

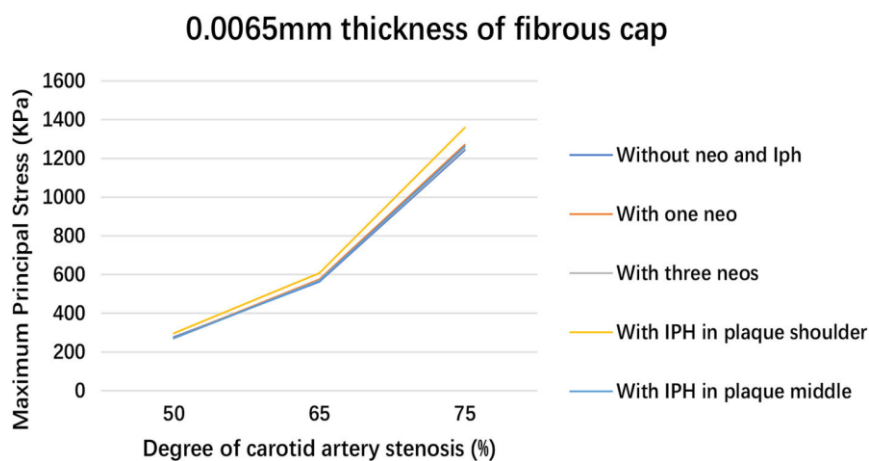
Anche per quanto riguarda la composizione delle placche e dunque la loro esposizione alla rottura, la letteratura ha individuato significative differenze legate dal sesso. Dalla metanalisi svolta da Van Dam-Nolen *et al.*, 2023 [40] sugli studi riguardanti la carotide, si evincono le seguenti caratteristiche sesso-specifiche. *In primis*, si precisa che le placche complesse di tipo VI sono più frequentemente presenti negli uomini e pertanto, questi risultano essere pazienti più vulnerabili. Inoltre, per quanto riguarda la percentuale delle singole componenti all'interno della placca, nelle donne si mostra maggior volume relativo calcificato, mentre negli uomini sarebbero maggiori le percentuali occupate da core lipidico e dal volume emorragico. Ciò risulta ulteriormente a sfavore degli uomini, che oltre a presentare placche complesse, mostrano placche prevalentemente soft, maggiormente suscettibili a rottura. Tali caratteristiche risulterebbero confermate anche in altri distretti cardiovascolari.

Li *et al.*, 2020 [64] hanno studiato le deformazioni di placche al variare dello spessore del cappuccio fibroso e della presenza di micro-vasi nel volume della placca, ricorrendo ad un modello d'interazione monodirezionale dal fluido alla parete. Nelle prove viene considerata la geometria in figura 23 composta da core lipidico, cappuccio fibroso ed eventualmente alcuni vasi intra-placca, in numero e posizione variabile di caso in caso. Nello studio, tutti i componenti sono stati assunti con caratteristiche meccaniche di iper-elasticità e non linearità. Il diametro adottato per il lume arterioso è di 10 mm ed il sangue è stato ipotizzato come fluido newtoniano in moto laminare, con densità costante  $1050 \text{ kg/m}^3$  e viscosità dinamica 3,4 cP. Lo studio ha calcolato le deformazioni e gli sforzi di taglio subiti dalla placca per gradi di stenosi



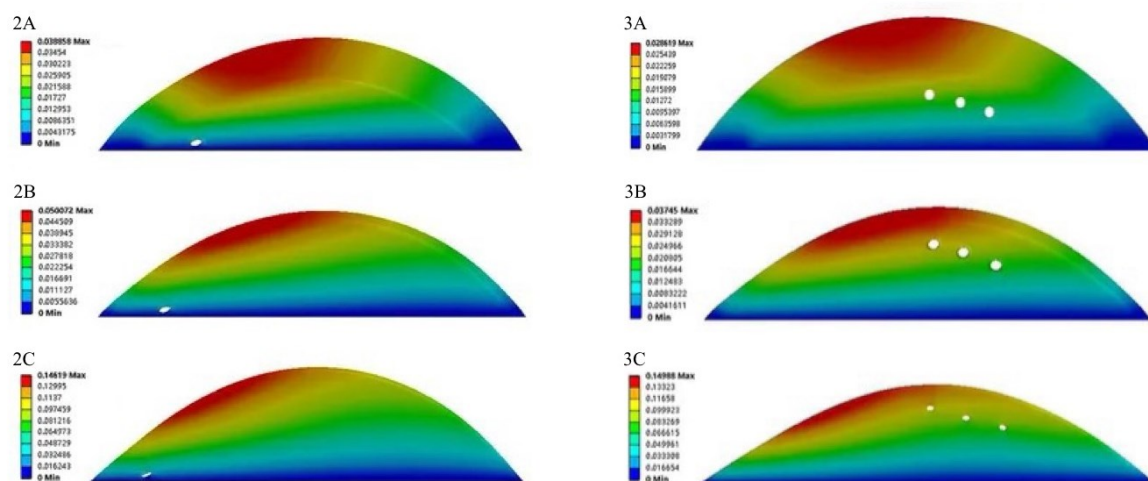
**Figura 23.** Rappresentazione della placca di riferimento all'interno del vaso, composta solamente da core lipidico e cappuccio fibroso. D diametro del vaso,  $D_t$  diametro in corrispondenza della massima stenosi, d spessore del cappuccio fibroso. Immagine presa da Li *et al.*, 2020 [64].

pari a 50%, 65% e 75% nei casi in cui il cappuccio fibroso fosse spesso 0,0065 mm, 0,5 mm, 2 mm. Ha verificato così l'importanza dello spessore di quest'ultimo nella resistenza alla rottura (Figura 24) ed in particolare per stenosi di grado maggiore.



**Figura 24.** Il grafico rappresenta gli sforzi capaci di portare la placca a rottura al variare del grado di stenosi. Non si osservano differenze rilevanti ad eccezione del caso con emorragia intra-placca nella regione della spalla, maggiormente instabilizzante. Immagine presa da Li *et al.*, 2020 [64].

Per quanto riguarda il ruolo dei vasi intra-placca (Figura 25), ha dimostrato che: un maggior numero di vasi determina l'aumento dell'instabilità; nei casi di cappuccio fibroso sottile, la placca viene sottoposta a maggior schiacciamento e dunque anche il diametro dei vasi subisce deformazione; la posizione dei vasi è in grado di influenzare la distribuzione delle massime deformazioni della placca, ad esempio aumentandole se i vasi si trovano nella regione della spalla piuttosto che in quella mediana.

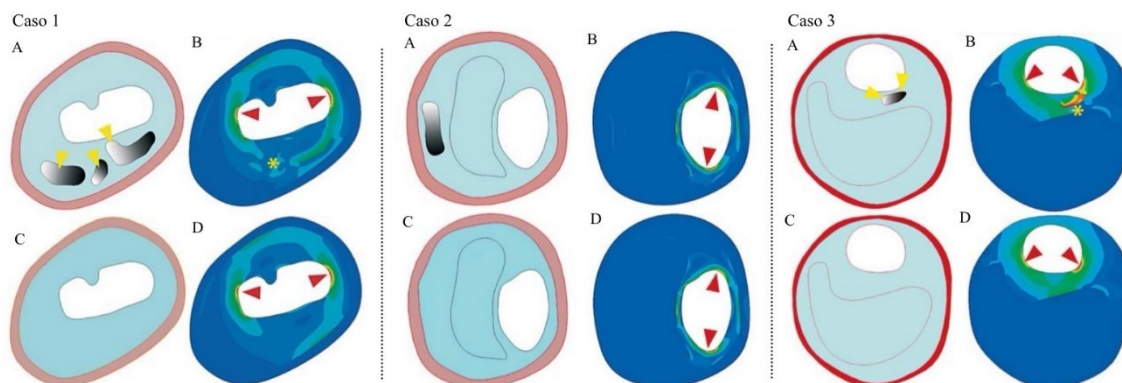


**Figura 25.** Le placche rappresentate corrispondono a stenosi del 50%. A sinistra è raffigurata la deformazione principale [mm/mm] nel caso con un singolo vaso intra-placca nella regione iniziale e lontana dall'apice della lesione; a destra è rappresentato il caso con tre vasi intra-placca nella spalla della lesione. Dall'alto verso il basso, i casi hanno rispettivamente cappuccio fibroso di 2 mm (A), 0,5 mm (B), 0,0065 mm (C). Immagine adattata da Li *et al.*, 2020 [64].

Per quanto riguarda invece il legame tra la vulnerabilità di placca ed i depositi di calcio, Li *et al.*, 2007 [65] svolsero uno studio per comprenderne il ruolo controverso. Alcune ricerche, infatti, suggeriscono che i depositi di calcio siano capaci di stabilizzare la placca in cui si trovano, indurendola e rendendola più resistente agli sforzi, in Cheng *et al.*, 1993 [66], mentre altri come Sary *et al.*, 2000 [19] suggeriscono che abbia un effetto dannoso, o ancora che in alcuni casi le calcificazioni non alterano la stabilità, Huang *et al.*, 2001 [67]. Secondo Cau *et al.* [37], la differenza nel comportamento è dovuta alla dimensione dei depositi, con le microcalcificazioni che danno instabilità, mentre un volume maggiore occupato da calcio aumenterebbe la stabilità.

Li *et al.*, 2007 [65] selezionarono tre configurazioni di placca da una serie di risonanze magnetiche che presentavano diverse posizioni delle calcificazioni e svolsero l'analisi strutturale computazionale per ciascun caso, individuando gli *sforzi di Von Mises* (VM) e comparandoli con l'analisi su una placca analoga a cui sono rimossi virtualmente i depositi di calcio (Figura 26). Questo particolare parametro VM sembra infatti essere maggiormente

affidabile nella valutazione della possibilità che si verifichi la rottura della placca in condizioni di sforzo complesso, con alti valori che indicano una zona di maggior rischio.



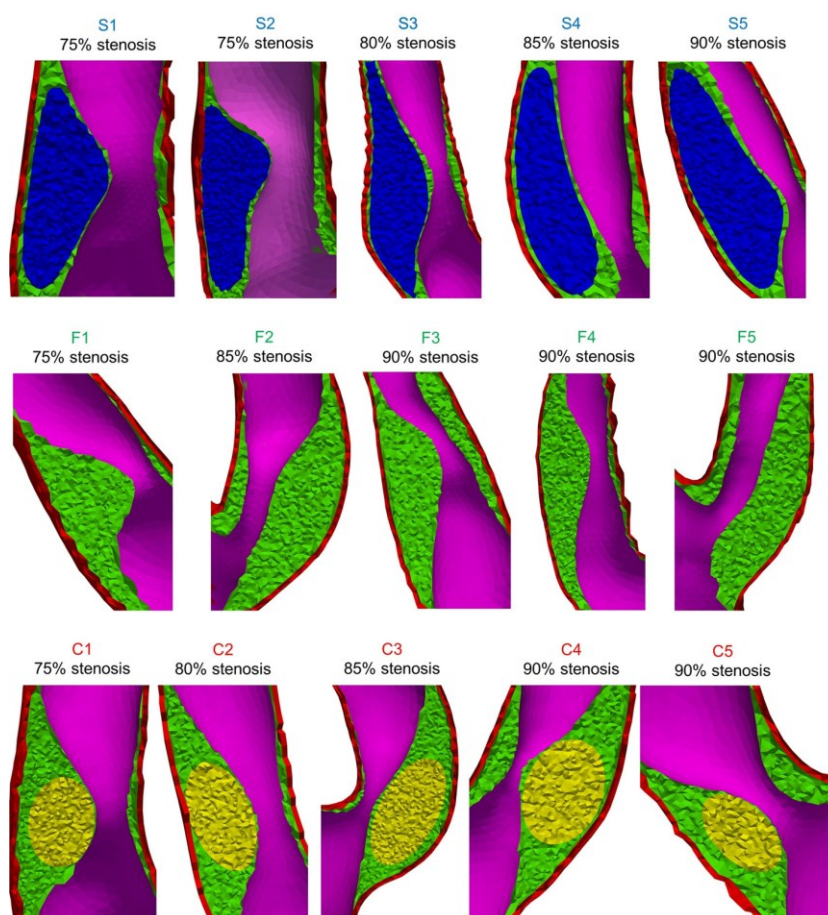
**Figura 26.** In alto sono mostrate le sezioni trasversali al vaso stenotico contenente depositi di calcio; in basso la relativa stenosi senza depositi. Il primo caso è caratterizzato da depositi calcificati in una placca fibrotica (VM\_max\_B 123 kPa simile al VM\_max\_D 125,01 kPa); nel secondo la calcificazione si trova molto lontana dal lume e oltre un core lipidico (i due valori di VM\_max si alzano attorno ai 284 kPa); nel terzo caso il deposito è separato dal lume da un sottile cappuccio fibroso (VM\_max\_B 331,92 kPa e VM\_max\_D 230,74 kPa).  
Rielaborata da Li *et al.*, 2007 [65].

Le osservazioni a cui ha portato questa ricerca spiegano la varietà di risultati discordanti riscontrati negli altri studi, in quanto viene dimostrato che la distribuzione degli sforzi dipende fortemente dalla localizzazione del volume calcificato. In particolare: se tale volume si trova all'interno del core lipidico, in una placca fibrotica molto spessa o in posizione molto lontano dal lume, non si notano differenze con il caso privo di calcificazione; se invece il deposito è posizionato vicino al lume e in presenza di un cappuccio fibroso sottile, risultano degli sforzi molto concentrati, con un aumento del 47,5% nel caso 3B rispetto al 3D, che possono comportare frattura della placca. Tali aspetti e i risultati di Saba *et al.*, 2021 [62] vengono confermati ed approfonditi nella review di Shi *et al.*, 2020 [68].

Gli esempi illustrati sulle deformazioni subite dalle placche però riguardano solamente modelli 2D della struttura, che secondo Huang *et al.*, 2014 [69] portano a sovrastimare gli effettivi valori degli sforzi meccanici, in particolar modo nel caso delle biforcazioni carotidiche che verrebbero meglio rappresentati da simulazioni 3D della struttura o dalle più complesse simulazioni 3D d'interazione fluido-struttura.

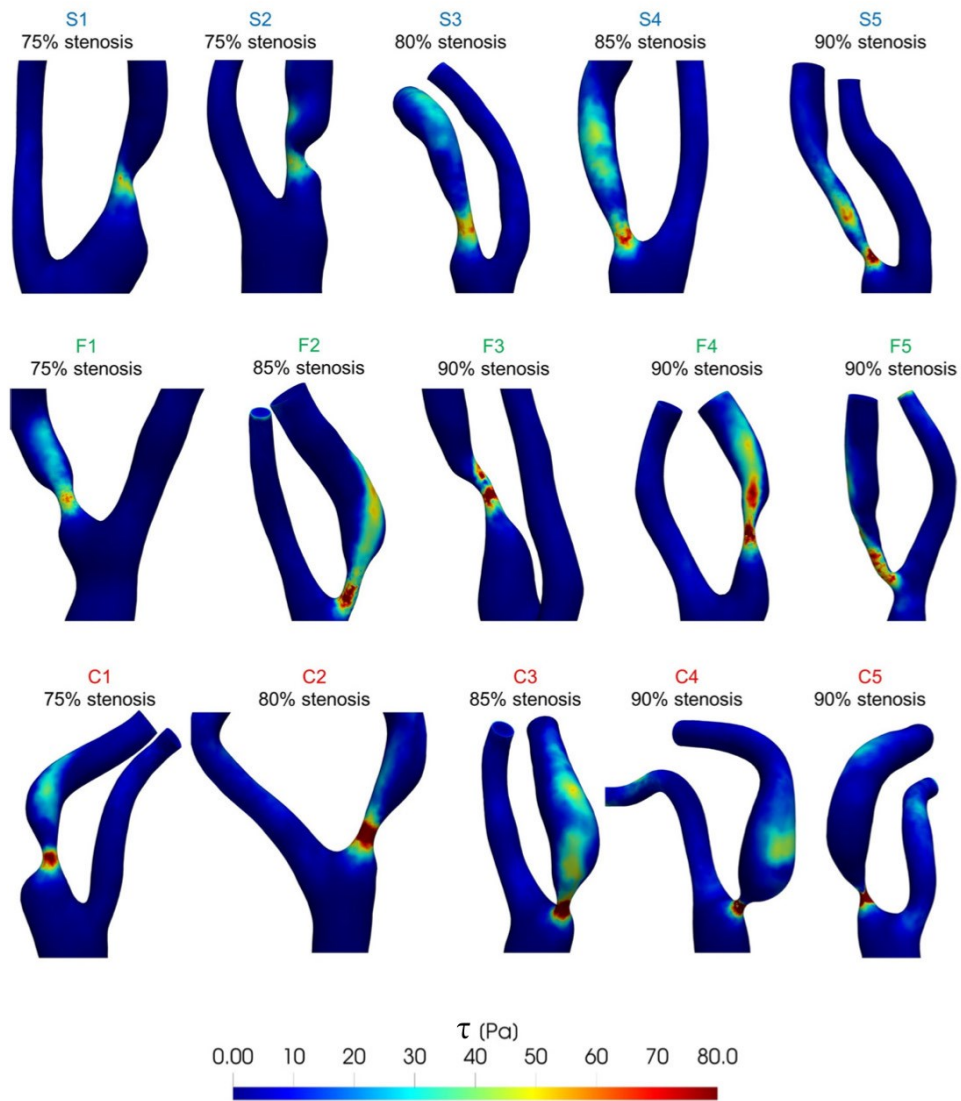
Vediamo dunque i risultati paziente-specifici ottenuti da Bennati *et al.*, 2021 [70] con una simulazione FSI che considera la composizione delle placche nel bulbo carotideo. Le geometrie e le componenti sono varie (Figura 27) e le stenosi di grado severo. I modelli da S1 a C1 sono tutti relativi a pazienti maschi, mentre le ultime cinque placche calcificate C2-C5 sono relative

a femmine. Di tutte le placche nello studio non sono indicate le dimensioni dei vasi, mentre sono dichiarati i parametri per il problema emodinamico,  $\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$  e  $\mu = 3,5 \text{ cP}$ . Tutte le componenti materiali sono state modellate con comportamento meccanico elastico.

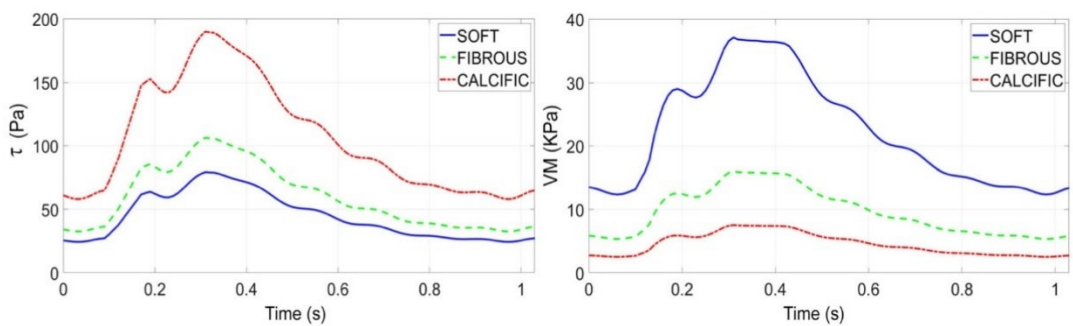


**Figura 27.** Rappresentazione delle placche paziente-specifiche. In rosso sono indicate le pareti intimali, in rosa il lume, in blu il core lipidico, in verde la componente fibrosa ed in giallo i depositi di calcio. Immagine presa da Bennati *et al.*, 2021 [70].

Le placche calcificate spiccano tra tutte per i valori degli sforzi di taglio molto elevati in corrispondenza della stenosi in fase di sistole, alcuni superiori ai 200 Pa (Figura 28), seguite dalle placche fibrotiche e infine da quelle lipidiche. In figura 29 invece è rappresentato l'andamento medio dei picchi di sforzo di taglio nel tempo, distinguendoli per ciascuna tipologia. Ancora una volta le placche calcificate si distinguono, con un aumento del 140% rispetto le placche lipidiche.



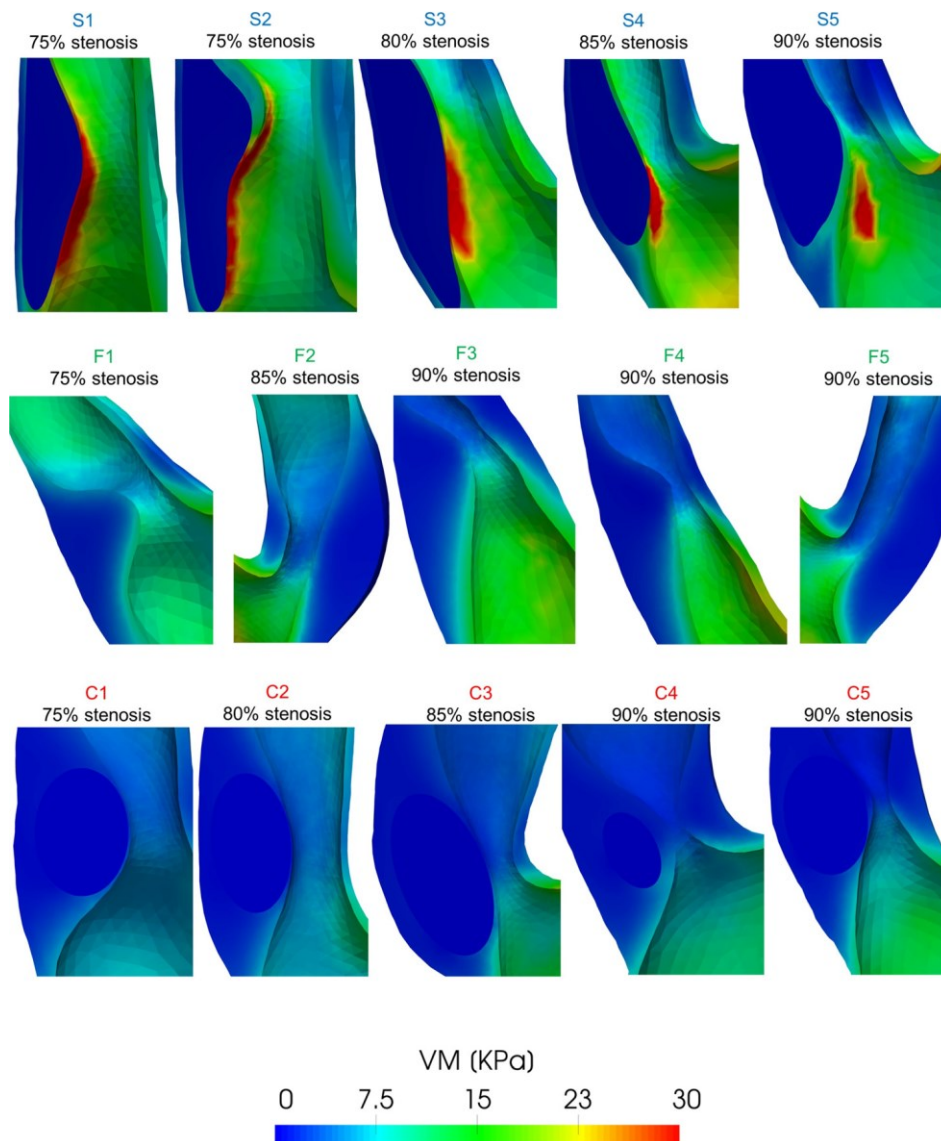
**Figura 28.** Distribuzione degli sforzi di taglio in fase di sistole. Immagine presa da Bennati *et al.*, 2021 [70].



**Figura 29.** Andamento nel tempo medio degli sforzi di taglio alla parete massimi e degli sforzi di Von Mises massimi, differenziati per le diverse tipologie di placca. Bennati *et al.*, 2021 [70].



Bennati *et al.* hanno calcolato inoltre gli sforzi di Von Mises, sia distribuiti nello spazio specificamente per ciascuna placca (Figura 30) che mediamente per ciascuna tipologia nel tempo (Figura 29). Nelle simulazioni in esame, sono proprio le placche lipidiche quelle che mostrano VM superiori a 21 kPa, con picchi oltre i 30 kPa e con un aumento medio di quasi il 400% rispetto le placche calcificate e del 113% rispetto a quelle esclusivamente fibrose. Dunque, nonostante gli sforzi di parete siano inferiori in corrispondenza delle placche soft, con grandi core lipidici, queste sono più soggette a rottura perché più facilmente conferiscono instabilità.



**Figura 30.** Distribuzione spaziale degli sforzi di Von Mises al picco sistolico. Bennati *et al.*, 2021 [70].



## CONCLUSIONI

In questo elaborato abbiamo evidenziato la diversificazione sesso-specifica dei principali fenomeni fluidodinamici e meccanici coinvolti nella formazione e l'evoluzione aterogena ad oggi noti. Grandi passi avanti sono stati compiuti negli ultimi anni per quanto riguarda le conoscenze sulla patologia e lo sviluppo di trattamenti, grazie alle nuove tecnologie diagnostiche accoppiate ai modelli CFD ed FSI. Tuttavia, i fenomeni coinvolti nell'aterosclerosi sono molto complessi e a ciò si aggiunge la grande eterogeneità della letteratura, in cui non è semplice individuare studi opportunamente costruiti e, soprattutto, esposti con completezza.

Le conoscenze cliniche sono molto avanzate per quanto riguarda la presenza di pattern sesso-specifici ma le criticità nella comparazione generale degli studi hanno spostato l'intento dell'elaborato verso uno studio più dettagliato degli elementi che possono differenziare le patologie. In modo qualitativo, oltre alle diverse incidenze dei fattori di rischio, possiamo azzardare l'ipotesi che le dimensioni corporee maggiori degli uomini possono determinare vasi arteriosi più grandi e dunque, a quasi parità di valori di flusso pulsatile, sarebbero più esposti a sviluppare zone di ricircolo. Analogamente, se fossero confermati valori di viscosità dinamica maggiori per gli uomini e i malati di aterosclerosi, questi svolgerebbero un ruolo chiave nelle differenze di esposizione allo sviluppo patologico. Una limitazione della ricerca, tuttavia, risiede nell'aver trascurato alcuni parametri che potrebbero in realtà essere indicativi, tra cui l'*oscillatory shear index* (OSI), i valori di pressione, il *numero di Womersley*. Ciò è stato scelto per motivi di semplicità e perché questi parametri non erano segnalati nella maggioranza degli studi visionati inizialmente.

Ulteriori differenze determinanti per la salute dei pazienti stanno nella composizione delle placche aterosclerotiche. Con le conoscenze attuali, non è ancora possibile individuare i fattori che causano placche più complesse negli uomini, o volumi di calcio maggiori per le donne e forse per questi sistemi stocastici non sarà possibile ancora per molto tempo. Comunque, un campo di studio utile a ciò si sta aprendo, nel tentativo di individuare dei modelli matematici relativi ai meccanismi di deposito, e capaci di evidenziare in modo più completo il ruolo dei fattori aterogeni, Cai *et al.*, 2021 [10].

Ulteriori sviluppi più generali della fluidodinamica vascolare sono rivolti all'ottimizzazione degli interventi chirurgici e al design di stents da adottare nella CAS, in modo da limitare i frequenti casi di *restenosi*, ovvero il ripresentarsi dell'occlusione aterosclerotica in seguito al

trattamento. Infine, l'attenzione particolare all'importanza dei parametri emodinamici ha aiutato nell'individuazione delle misure preventive e delle terapie farmacologiche, e continua a farlo, nel tentativo di ridurre i rischi cardiovascolari in una popolazione mondiale sempre più numerosa ma che sottovaluta la salute.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Bini G. Caratteristiche ultrasonografiche della parete arteriosa in pazienti con stenosi carotidea "intermedia": correlazione con il profilo metabolico. Relatore Palombo C. Tesi di laurea specialistica in medicina e chirurgia. Università di Pisa. A.A. 2008/2009.
- [2] Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021. 143(8): e254–e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- [3] Strong J.P., Malcom G.T., McMahan C.A., Tracy R.E., Newman W.P. 3rd, Herderick E.E., Cornhill J.F. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 02/1999. 281(8):727-35. doi: 10.1001/jama.281.8.727. PMID: 10052443.
- [4] Barbieri L., Strocchi E. Slide “38. Aterosclerosi” di Lezioni di Patologia generale. III edizione print edition.
- [5] Man J.J., Beckman J.A., Jaffe I.Z. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2020. 126. 9. 1297-1319. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930.
- [6] Lassila H.C., Tyrrell K.S., Matthews K.A., S.K., Kuller L.H. Prevalence and Determinants of Carotid Atherosclerosis in Healthy Postmenopausal Women. *Stroke*. 03/1997. 28. 3. 513-517. doi: 10.1161/01.STR.28.3.513
- [7] Li C., Gao B., Wang J., Liu J., Li H., Yang S. Hemodynamic Factors Affecting Carotid Sinus Atherosclerotic Stenosis. *World Neurosurgery*. 2019. Vol. 121. e262-e276. ISSN 1878-8750. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.091.
- [8] Romano M. Slide “01- Aterosclerosi 2022”. Dipartimento di Scienze della Vita. Università di Trieste.
- [9] De Luca P. Studio delle placche carotidiche aterosclerotiche umane pre- e post-intervento di endoarteriectomia carotidea: mutate espressioni genetiche. Tesi di dottorato di ricerca in fisiopatologia clinica e medicina sperimentale. Ciclo 2016. Coordinatore Morone G. Università degli Studi di Napoli Federico II.
- [10] Cai Y., Li Z. Mathematical modeling of plaque progression and associated microenvironment: How far from predicting the fate of atherosclerosis? *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2021. Vol. 211. 106435. ISSN 0169-2607. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106435.
- [11] Anastasi G., Cannas M., Cavaletti G., et al. Trattato di anatomia umana sistematica e funzionale. Volume primo. Quinta edizione. Edi.Ermes. ISBN 9788870517033.
- [12] Carpino G., Gaudio E. Caratteristiche morfologiche e meccanismi di rottura della placca ateromasica. *Giornale Italiano dell’Arteriosclerosi*. 2015. 6 (1). 3-14.

- [13] Pedrizzetti G. Fluid Mechanics for Cardiovascular Engineering. A Primer. Springer. 2022. ISBN 9783030859428. ISBN eBook 9783030859435. doi: 10.1007/978-3-030-85943-5.
- [14] Samijo S.K., Willigers J.M., Barkhuysen R., Kitslaar P.J.E.H.M., Reneman R.S., Brands P.J., Hoeks A.P.G. Wall shear stress in the human common carotid artery as function of age and gender. *Cardiovascular Research*. Vol. 39. Issue 2. 08/1998. 515-522. doi: 10.1016/S0008-6363(98)00074-1.
- [15] Stary H.C. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology*. 1992. 421: 277-290.
- [16] Dolan J.M., Kolega J., Meng H. High Wall Shear Stress and Spatial Gradients in Vascular Pathology: A Review. 2013. *Ann Biomed Eng*. Vol. 41. 1411–1427. doi: 10.1007/s10439-012-0695-0
- [17] Miceli G., Basso M.G., Pintus C., Pennacchio A.R., Cocciola E., Cuffaro M., Profita M., Rizzo G., Tuttolomondo A. Molecular Pathways of Vulnerable Carotid Plaques at Risk of Ischemic Stroke: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. 25(8):4351. doi: 10.3390/ijms25084351.
- [18] Chen W., Schilperoort M., Cao Y., Shi J., Tabas I., Tao W. Macrophage-targeted nanomedicine for the diagnosis and treatment of atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2022. 19. 228–249. doi: 10.1038/s41569-021-00629-x
- [19] Stary H.C. Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z Kardiol*. 2000. 89(suppl 2):28–35.
- [20] Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull W., Rosenfeld M.E., Schwartz C.J., Wagner W.D., Wissler R.W. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation*. 1995. 92. 5. 1355-1374. doi: 10.1161/01.CIR.92.5.1355.
- [21] Cipollone F., D'Ardes D. Atherosclerosi carotidea e cerebrale. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2021, 12 (1): 171-176
- [22] Saba L, Mallarini G. A comparison between NASCET and ECST methods in the study of carotids: evaluation using Multi-Detector-Row CT angiography. *Eur J Radiol*. 2010 Oct;76(1):42-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.04.064. Epub 2009 May 22. PMID: 19464837.
- [23] Naylor R., Rothwell P., Bell P. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 08/2003. 115.29.26. doi: 10.1053/ejvs.2002.1946
- [24] Staikov I.N., Arnold M., Mattle H.P., Remonda L., Sturzenegger M., Baumgartner R.W., Schroth G. Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and

- ultrasound for assessing carotid stenosis. European Carotid Surgery Trial. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Neurol.* 09/2000. 247(9):681-6. doi: 10.1007/s004150070110. PMID: 11081806.
- [25] Joakimsen O., Bønaa K.H., Stensland-Bugge E., Jacobsen B.K. Age and Sex Differences in the Distribution and Ultrasound Morphology of Carotid Atherosclerosis: The Tromsø Study. 1999. 19. 12. 3007-3013. doi: 10.1161/01.ATV.19.12.3007.
- [26] Li Y., Zhao D., Wang M., Sun J., Liu Jun, Qi Y., Hao Y., Deng Q., Liu Jue, Liu Ji., Liu M. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. *Maturitas.* 2021. Vol. 143. 171-177. ISSN 0378-5122. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.007>.
- [27] Schulz U.G., Rothwell P.M. Sex differences in carotid bifurcation anatomy and the distribution of atherosclerotic plaque. *Stroke.* 2001. Jul;32(7):1525-31. doi: 10.1161/01.str.32.7.1525. PMID: 11441196.
- [28] Baz R.A., Scheau C., Niscoveanu C., Bordei P. Morphometry of the Entire Internal Carotid Artery on CT Angiography. *Medicina.* 2021. 57. 832.
- [29] Birchall D., Zaman A., Hacker J., Davies G., Mendelow D. Analysis of hemodynamic disturbance in the atherosclerotic carotid artery using computational fluid dynamics. *Eur Radiol.* 2006. 16. 1074-1083. doi: 10.1007/s00330-005-0048-6.
- [30] Bashar M.D., Hossain R., Bittu R., Islam M.D. CFD Analysis of Bifurcated Human Carotid Artery: Newtonian Approach. *International Journal of Engineering Research.* 2020. V9. doi: 10.17577/IJERTV9IS030133.
- [31] Quarteroni A. Modelli Matematici, Calcolo Scientifico e Applicazioni. *Rendiconti del Seminario Matematico.* 01/2008. Vol. 66.
- [32] Quarteroni A., Formaggia L. Mathematical modelling and numerical simulation of the cardiovascular system. in: *Modelling of Living Systems. Handbook of Numerical Analysis Series*, (Eds. Ciarlet P.G and Lions J.L.). Elsevier. Amsterdam 2004. 1–101.
- [33] Conti M., Long C., Marconi M., Berchiolli R., Bazilevs Y., Reali A. Carotid artery hemodynamics before and after stenting: A patient specific CFD study. *Computers & Fluids.* 2016. Vol. 141. 62-74. ISSN 0045-7930. doi: 10.1016/j.compfluid.2016.04.006.
- [34] Ponzini R. Studio computazionale della fluidodinamica vascolare. *Mondo digitale.* No. 3. 09/2010. 64-72.
- [35] Onnis C., Cadeddu Dessalvi C., Cademartiri F., Muscogiuri G., Angius S., Contini F., Suri J.S., Sironi S., Salgado R., Esposito A., Saba L. Quantitative and qualitative features of carotid and coronary atherosclerotic plaque among men and women. *Front Cardiovasc Med.* 09/2022. 13; 9:970438. doi: 10.3389/fcvm.2022.970438. PMID: 36176995. PMCID: PMC9513059.
- [36] Anzidei M., Napoli A., Zaccagna F., Di Paolo P., Saba L., Cavallo Marincola B., Zini

- C., Cartocci G., Di Mare L., Catalano C., Passariello R. Diagnostic accuracy of colour Doppler ultrasonography, CT angiography and blood-pool-enhanced MR angiography in assessing carotid stenosis: a comparative study with DSA in 170 patients. *Radiol Med.* 01/2012. 117(1):54-71. English, Italian. doi: 10.1007/s11547-011-0651-3. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21424318.
- [37] Cau R., Gupta A., Kooi M.E., Saba L. Pearls and Pitfalls of Carotid Artery Imaging: Ultrasound, Computed Tomography Angiography, and MR Imaging. *Radiol Clin North Am.* 05/2023. 61(3):405-413. doi: 10.1016/j.rcl.2023.01.001. Epub 02/2023. PMID: 36931758.
- [38] Choudhry F.A., Grantham J.T., Rai A.T., Hogg J.P. Vascular geometry of the extracranial carotid arteries: an analysis of length, diameter, and tortuosity. *J Neurointerv Surg.* 05/2016. 8(5):536-40. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011671. Epub 2015 Apr 3. Erratum in: *J Neurointerv Surg.* 2018 May;10(5):e9. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011671corr1. PMID: 25841169.
- [39] Markl M., PhD, Wegent F., MD, Zech T., MD, Bauer S., MS, Strecker C., MD, Schumacher M., MD, Weiller C., MD, Hennig J., PhD, Harloff A., MD. In Vivo Wall Shear Stress Distribution in the Carotid Artery. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 647-655. 2010. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.958504.
- [40] Van Dam-Nolen D.H.K., Van Egmond N.C.M., Koudstaal P.J., Van Der Lugt A., Bos D. Sex Differences in Carotid Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2023. 54. 2. 315-326. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041046.
- [41] Lorenzini G., Erminio C. CFD analysis of pulsatile blood flow in an atherosclerotic human artery with eccentric plaques. *Journal of Biomechanics.* 2008. Vol. 41, Iss. 9. 1862-1870. ISSN 0021-9290. doi: 10.1016/j.jbiomech.2008.04.009.
- [42] Boron W.F., Boulpaep E.L. *Fisiologia medica.* Terza edizione. Edra ISBN 978-88-214-4457-9
- [43] Cowan A.Q., Cho D.J., Rosenson R.S. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 08/2012. 26(4):339-48. doi: 10.1007/s10557-012-6402-4. PMID: 22821616.
- [44] De Gruttola S., Boomsma K., Poulikakos D., Ventikos Y. Computational simulation of the blood separation process. *Artif Organs.* 08/2005. 29(8):665-74. doi: 10.1111/j.1525-1594.2005.29105.x. PMID: 16048484.
- [45] Cinar Y, Demir G, Paç M, Cinar AB. Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. *Am J Hypertens.* 1999 Jul;12(7):739-43. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00011-4. PMID: 10411372. Immagine effetto emat
- [46] Einstein A., A new determination of molecular dimensions (Eine neue Bestimmung der moleküldimensionen). *Da The Annalen der Physik,* 19, 1906, pp. 289-306. Corrections, *ibid.*, 34, 1911, pp. 591-5922. Traduzione al link:



- [47] Rexha G., Minale M. La viscosità di sospensioni semidiluite di sfere rigide in un fluido newtoniano: previsione numerica del coefficiente di ordine due di Batchelor. *παντα ρει* Settembre-Dicembre 2009. <http://www.sir-reologia.com/panta-rei/wp-content/uploads/2016/03/3-La-viscosita-di-sospensioni-semidiluite-di-sfere-rigide-in-un-fluido-newtoniano.pdf>
- [48] Tomaiuolo M. Valutazione delle caratteristiche del flusso ematico in un dispositivo per autotrasfusione avvalendosi della fluidodinamica computazionale. Relatore Susin F.M. Correlatore Antonello M. Tesi di Laurea Magistrale in Bioingegneria. Scuola di Ingegneria. Università degli Studi di Padova, A.A. 2011-2012.
- [49] D'Amato A., Cantaluppi L. Studio computazionale e validazione sperimentale degli effetti del flusso confinato sulla sollecitazione meccanica di eritrociti, finalizzata all'incapsulamento di molecole probanti. Relatore Costantino M.L. Correlatori Casagrande G., Piergiovanni M. Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica. Scuola di Ingegneria. Politecnico di Milano. A.A. 2014-2015.
- [50] Mendieta J.B., Fontanarosa D., Wang J., Paritala P.K., McGahan T., Lloyd T., Li Z. The importance of blood rheology in patient-specific computational fluid dynamics simulation of stenotic carotid arteries. *Biomech Model Mechanobiol.* 19, 1477–1490 (2020). doi: 10.1007/s10237-019-01282-7
- [51] Chen J., Lu X., Wang W. Non-Newtonian effects of blood flow on hemodynamics in distal vascular graft anastomoses. *Journal of Biomechanics.* 2006. Vol. 39, Issue 11. 1983-1995. ISSN 0021-9290. doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.06.012.
- [52] Cadeddu R. Analisi computazionale dei flussi secondari in modelli di biforcazioni coronariche. Relatore Dubini G. Correlatore Morlacchi S. Tesi di laurea specialistica in Ingegneria Biomedica. Facoltà di Ingegneria. Politecnico di Milano. A.A. 2009-2010.
- [53] Yilmaz F., Gundogdu M. Y. A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions. 2008. *Korea-Australia Rheology Journal*, 20(4), 197-211.
- [54] Carvalho M.V.P., Lobosco R.J., Júnior G.B.L. Rheological Analysis of Blood Flow in the Bifurcation of Carotid Artery with OpenFOAM. 2019. In: Iano Y., Arthur R., Saotome, O., Vieira Estrela, V., Loschi, H. (eds) *Proceedings of the 4th Brazilian Technology Symposium (BTSym'18)*. BTSym 2018. Smart Innovation, Systems and Technologies, vol 140. Springer, Cham.
- [55] Carallo C., Pujia A., Irace C., De Franceschi M.S., Motti C., Gnasso A. Whole blood viscosity and hematocrit are associated with internal carotid atherosclerosis in men. *Coronary Artery Disease* 9(2): p 113-117.
- [56] Williamson P.N., Docherty P.D., Yazdi S.G., Khanafer A., Kabaliuk N., Jermy M., Geoghegan P.H. Review of the Development of Hemodynamic Modeling Techniques to Capture Flow Behavior in Arteries Affected by Aneurysm, Atherosclerosis, and Stenting. *J Biomech Eng.* 2022 Apr 1;144(4):040802. doi: 10.1115/1.4053082. PMID:

34802061.

- [57] Geoghegan P.H., Jermy M.C., Nobes D.S., A PIV comparison of the flow field and wall shear stress in rigid and compliant models of healthy carotid arteries. 07/2016. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*. 1750041. Vol. 17, Is. 03. World Scientific Publishing Co. doi: 10.1142/S0219519417500415
- [58] Del Bene A., Inizitari D. Aterosclerosi e ictus: stato dell'arte e aspetti traslazionali. *Giornale Italiano dell'Aterosclerosi*. 2015; 6 (1): 29-52.
- [59] Tomaniak M., Katagiri Y., Modolo R., De Silva R., Khamis R.Y., Bourantas C.V., Torii R., Wentzel J.J., *et al.* Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *European Heart Journal*. Volume 41. Issue 31. 08/2020. 2997–3004. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa227.
- [60] Szczerbo-Trojanowska M., Jargiełło T., Drelich-Zbroja A. Management of carotid stenosis. History and today. *J Ultrason*. 03/2013. 13(52):6-20. doi: 10.15557/JoU.2013.0001. Epub 03/2013. PMID: 26675711; PMCID: PMC4613569.
- [61] Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989; 79: 733–743.
- [62] Saba L., Agarwal N., Cau R., Gerosa C., Sanfilippo R., Porcu M., Montisci R., Cerrone G., Qi Y., Balestrieri A., Lucatelli P., Politi C., Faa G., Suri J.S. Review of imaging biomarkers for the vulnerable carotid plaque. *JVS Vasc Sci*. 05/2021. 15.2:149-158. doi: 10.1016/j.jvssci.2021.03.001. PMID: 34617065; PMCID: PMC8489200.
- [63] Goncalves I., Sun J., Tengryd C., Nitulescu M., Persson A.F., Nilsson J., Edsfieldt A. Plaque Vulnerability Index Predicts Cardiovascular Events: A Histological Study of an Endarterectomy Cohort. *Journal of the American Heart Association*. 2021. 10. 15. e021038. doi: 10.1161/JAHA.120.021038.
- [64] Li Z., Wang Y., Wu X., Liu X., Huang S., He Y., Liu S., Ren L. Studying the Factors of Human Carotid Atherosclerotic Plaque Rupture, by Calculating Stress/Strain in the Plaque, Based on CEUS Images: A Numerical Study. *Front Neuroinform*. 11/2020. 14:596340. doi: 10.3389/fninf.2020.596340. PMID: 33324188; PMCID: PMC7721669.
- [65] Li Z., Howarth S., Tang T., Graves M., U-King-Im J., Gillard J.H. Does Calcium Deposition Play a Role in the Stability of Atheroma? Location May Be the Key. *Cerebrovasc Dis*. 10/2007. 24 (5). 452-459. doi: 10.1159/000108436.
- [66] Cheng G.C., Loree H.M., Kamm R.D., Fishbein M.C., Lee R.T. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. 1993. 87:1179–1187.
- [67] Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT: The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 2001; 103: 1051–1056.

- [68] Shi X., Gao J., Lv Q., Cai H., Wang F., Ye R., Liu X. Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe? *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. doi: 10.3389/fphys.2020.00056. ISSN 1664-042X.
- [69] Huang Y., Teng Z., Sadat U., Graves M.J., Bennett M.R., Gillard J.H. The influence of computational strategy on prediction of mechanical stress in carotid atherosclerotic plaques: comparison of 2D structure-only, 3D structure-only, one-way and fully coupled fluid-structure interaction analyses. *J Biomech*. 04/2014. 47(6):1465-71. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.01.030. Epub 01/2014 Jan. PMID: 24529358; PMCID: PMC3989027.
- [70] Bennati L., Vergara C., Domanin M., Malloggi C., Bissacco D., Trimarchi S., Silani V., Parati G., Casana R. A Computational Fluid–Structure Interaction Study for Carotids With Different Atherosclerotic Plaques. *ASME. J Biomech Eng*. 09/2021. 143(9): 091002. doi: 10.1115/1.4050910.

## SITOGRAFIA

- [S1] Thanassoulis G., Aziz H. Aterosclerosi. *Manuale MSD*. 2022. Revisionato 04/2022. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/arteriosclerosi/aterosclerosi>
- [S2] [https://amsacta.unibo.it/id/eprint/3437/39/38\\_aterosclerosi\\_II\\_ed\\_ebook.pdf](https://amsacta.unibo.it/id/eprint/3437/39/38_aterosclerosi_II_ed_ebook.pdf)
- [S3] <https://teachmeanatomy.info/neck/vessels/arterial-supply/#section-66c33a43959ac>
- [S4] Team Mypersonaltrainer. Aterosclerosi. *Mypersonaltrainer*. 04/2020. <https://www.mypersonaltrainer.it/salute/aterosclerosi.html#3>
- [S5] Juneau M. High protein intake could increase the risk of cardiovascular events. *Observatoire de la Prevention*. Institut de Cardiologie de Montreal. 05/2024. <https://observatoireprevention.org/en/2024/05/30/high-protein-intake-could-increase-the-risk-of-cardiovascular-events/>
- [S6] *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019*. Geneva, World Health Organization, 2020. <https://www.who.int/data/global-health-estimates>