

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“APPLICAZIONE DELLA PARTICLE IMAGE VELOCIMETRY NEI  
MODELLI CARDIOVASCOLARI: STUDIO DELLA DISSEZIONE  
AORTICA DI TIPO B”**

**Relatrice:** Prof.ssa Francesca Maria Susin

**Laureanda:** Elena Zarantonello

**ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023**

**Data di laurea: 21 Marzo 2023**



# RINGRAZIAMENTI

Dedico questo spazio a tutte le persone che hanno contribuito significativamente, con il loro sostegno, al raggiungimento di questo importante traguardo.

In primis, un ringraziamento speciale alla mia relatrice, la professoressa Francesca Maria Susin, per avermi accompagnato nel percorso di stesura della tesi, per la disponibilità, la gentilezza e le preziose conoscenze trasmesse.

Ringrazio i miei genitori, per essermi stati sinceramente vicini, soprattutto nei momenti più duri, facendomi coraggio, spingendomi a prendere in mano la situazione e a puntare lo sguardo sempre avanti.

Ringrazio i miei nonni, Anna e Giuseppe, che sento presenti nonostante non siano più al mio fianco, per avermi donato dei momenti dal valore inestimabile, che custodirò tutta la vita.

Ringrazio le mie zie, Silvia e Paola, che conservano i ricordi della mia infanzia, rammentandone ogni piccolo particolare come se fossi la loro stessa figlia.

Ringrazio mio cugino Jacopo, per essere stato un punto di riferimento e una figura di ispirazione, anche se, nella sua umiltà, non sarebbe d'accordo con me.

Ringrazio Anna, che ormai fa a tutti gli effetti parte della famiglia, e personalmente ritengo un'amica, per le dritte e i buoni consigli elargiti.

Ringrazio Giorgia, migliore amica dalla prima elementare, con la quale sono cresciuta e, mi auguro, continuerò a crescere, per essermi sempre stata vicina, senza mai mancare di dolcezza ed empatia.

Ringrazio Giulia, che con la sua personalità solare porta costantemente un sorriso, anche nelle giornate più grigie, facendo bene al cuore delle persone.

Ringrazio Manuel, che nei miei confronti è sempre accogliente, che vuole bene agli altri più di quanto ne voglia a se stesso.

Ringrazio Fabio, che ha sopportato il mio carattere un po' lunatico, facendomi compagnia e rallegrando le mie giornate peggiori.

Ringrazio Asya, Asja e Jenny, che hanno condiviso e sofferto con me, e come me, questo cammino, rendendolo più speciale con la loro compagnia.

Ringrazio il mio fidanzato Giacomo, che per gli altri fa sempre tanto, per essermi stato accanto ogni singolo giorno da un anno a questa parte, mostrandomi come prendere la vita con più leggerezza e insegnandomi quella tranquillità di cui ho sempre avuto bisogno.

Infine, ringrazio la Dottoressa Erica, che mi ha aiutato a ripartire, con tenerezza e un pizzico di severità, quando io non credevo di riuscire a farlo, scorgendo in me la forza e la grande volontà necessarie per reimparare a star bene.

Grazie a tutti coloro che saranno qui oggi. Grazie a tutti coloro che oggi non potranno esserci, ma che mi hanno accompagnato lungo il cammino. Spero, con queste parole, di essere riuscita ad esprimere la mia gratitudine.

# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	3
<b>1. Principi di fisiologia e fluidodinamica del sistema cardiovascolare</b>	
1.1. Il cuore .....	5
1.2. Le valvole cardiache .....	6
1.3. Il circuito del flusso sanguigno .....	7
1.4. Il ciclo cardiaco .....	9
1.5. Anatomia dell'aorta .....	10
1.6. Principi basilari della dinamica dei fluidi .....	11
1.7. Le proprietà reologiche del sangue .....	13
<b>2. La dissezione aortica</b>	
2.1. La patologia della dissezione aortica .....	15
2.2. Classificazione .....	16
2.3. Epidemiologia .....	19
2.4. Eziologia e fattori di rischio .....	21
2.5. Sintomatologia .....	22
2.6. Diagnostica per immagini .....	23
2.7. Biomarcatori .....	25
<b>3. Particle Image Velocimetry applicata ai modelli cardiovascolari</b>	
3.1. Principi di funzionamento della Particle Image Velocimetry .....	27
3.2. Caratteristiche e tipologie .....	28

3.3. Applicazioni in ambito cardiovascolare .....	30
3.4. Il ruolo delle particelle traccianti e l'indice di rifrazione .....	31
3.5. Modelli fisici in vitro .....	33
3.6. I blood-mimick fluids .....	37
3.7. Attuali limiti della tecnologia .....	38
<b>4. Particle Image Velocimetry per lo studio paziente-specifico della dissezione aortica di tipo B</b>	
4.1. Il significato di paziente-specifico nella pratica medica .....	41
4.2. Modellizzazione cardiovascolare paziente-specifica .....	42
4.3. La necessità di un modello per lo studio in vitro della dissezione aortica di tipo B ...	44
4.4. Lo studio di Franzetti et al. ....	45
4.5. Il ruolo dell'emodinamica nella comprensione del processo patologico .....	50
<b>Conclusioni</b> .....	53
<b>Bibliografia</b> .....	55
<b>Elenco riferimenti immagini</b> .....	62

# INTRODUZIONE

La dissezione aortica è una grave patologia cardiovascolare, potenzialmente letale, in cui lo strato più interno della parete aortica, la tonaca intima, subisce una lacerazione, attraverso cui il sangue penetra provocando la separazione dallo strato intermedio, la tonaca media, e la comparsa di un falso lume.

Nonostante i progressi compiuti, rimane difficile effettuare una diagnosi tempestiva, a causa della bassa incidenza e della mancanza di indicatori specifici. Inoltre, per la dissezione di tipo B, soprattutto nei casi non complicati, quali siano i trattamenti più adeguati è ancora oggi oggetto di discussione, in virtù del fatto che si tratta di una condizione altamente paziente-specifica.

In questo lavoro di tesi, dopo aver richiamato dei concetti inerenti alla fisiologia e alla fluidodinamica del sangue, viene fornita una descrizione della dissezione aortica, per poi approfondire la Particle Image Velocimetry, una metodo di misura ottico del campo di moto di un fluido, che può essere applicato ai modelli cardiovascolari, andando ad effettuare studi emodinamici.

Viene infine trattata l'applicazione della Particle Image Velocimetry nello studio di un modello paziente-specifico di dissezione aortica di tipo B, illustrando quali informazioni consente di trarre e l'utilità dei risultati ottenuti.





# CAPITOLO 1

## PRINCIPI DI FISIOLOGIA E FLUIDODINAMICA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

### 1.1 Il cuore

Il cuore è l'elemento centrale del sistema circolatorio, il motore che consente di portare a cellule, tessuti e organi il sangue ricco di ossigeno ricevuto dai polmoni e di inviare ai polmoni il sangue contenente anidride carbonica, prodotto di scarto dell'attività metabolica cellulare, da scambiare con l'ossigeno. Il cuore è un organo muscolare cavo, situato in posizione inclinata al centro della cavità toracica, posteriormente lo sterno e anteriormente la colonna vertebrale; ha la forma di un cono, con un'ampia base nella parte superiore e terminante nella parte inferiore con un'estremità appuntita, l'apice, che poggia sul diaframma.<sup>1,2</sup>

Il muscolo cardiaco è avvolto dal pericardio, una resistente membrana con funzioni protettive, la quale si suddivide in uno strato esterno, il pericardio fibroso, composto da tessuto connettivo, e in uno strato interno, il pericardio sieroso; il pericardio protegge il cuore dall'attrito prodotto mentre si contrae e si rilassa. La parete cardiaca è formata da tre strati distinti: l'epicardio, un sottile strato esterno di tessuto connettivo, il miocardio, uno strato intermedio formato da tessuto muscolare, e l'endocardio, uno strato interno di natura endoteliale che riveste l'intero sistema cardiovascolare.

Nonostante anatomicamente il cuore sia un organo singolo, esso è suddiviso in una parte destra e una parte sinistra, le quali funzionano come due pompe separate: la parte destra riceve il sangue venoso, contenente anidride carbonica e povero di ossigeno, dai tessuti e lo spinge nei polmoni, mentre la parte sinistra riceve il sangue arterioso, ricco di ossigeno, dai polmoni e lo porta ai tessuti. Ciascuna metà del cuore è costituita da due camere: un atrio, in posizione superiore, ed un ventricolo, in posizione inferiore; gli atri e i ventricoli di destra sono separati da quelli di sinistra grazie a una parete muscolare, definita setto, che evita che il sangue arterioso si mescoli con quello venoso.

Gli atri e i ventricoli sono separati dalle valvole atrio ventricolari (AV), che permettono al sangue di fluire dall'atrio al ventricolo, ma non di scorrere in senso opposto. Altre valvole, dette semilunari, sono situate alla giunzione dove le arterie maggiori lasciano il ventricolo; queste

valvole hanno una funzione simile a quella delle valvole AV, permettono al sangue di scorrere in avanti e ne prevengono il reflusso.

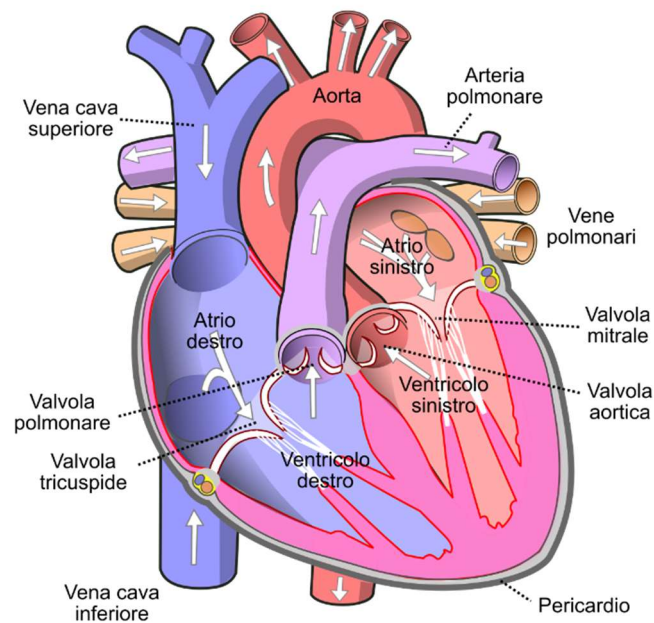


Figura 1.1. Rappresentazione di una sezione del cuore

## 1.2 Le valvole cardiache

Il sangue fluisce attraverso il cuore in una direzione fissa: dalle vene agli atri, ai ventricoli, alle arterie. L'unidirezionalità del flusso sanguigno è assicurata grazie alla presenza di due valvole atrioventricolari e di due valvole semilunari: queste quattro valvole cardiache garantiscono che il flusso del sangue proceda in un'unica direzione, aprendosi e chiudendosi in maniera coordinata durante il ciclo cardiaco, che consiste nella contrazione e nel rilasciamento ciclico delle camere cardiache.

La valvola mitrale, o bicuspidale, separa atrio e ventricolo sinistro ed è formata da due lembi, o cuspidi, costituite da tessuto connettivo. Similmente, la valvola tricuspidale separa atrio e ventricolo destro ma, a differenza della valvola mitrale, presenta tre cuspidi. I lembi valvolari atrioventricolari sono tenuti in posizione grazie all'azione delle corde tendinee. Le corde tendinee sono, come suggerisce il nome, filamenti di tessuto tendineo che connettono i margini delle cuspidi a piccoli muscoli papillari di forma conica, che sporgono dalla superficie interna delle pareti ventricolari. Quando i ventricoli si contraggono, anche i muscoli papillari si contraggono, mettendo in tensione le corde tendinee: la tensione instaurata mantiene in posizione le cuspidi della valvola chiusa e

contribuisce a mantenere le valvole perfettamente sigillate nella fase di chiusura. Ciononostante, né i muscoli papillari né le corde tendinee sono capaci di aprire e chiudere le valvole AV, le quali si aprono e si chiudono passivamente in base alla spinta del flusso ematico.

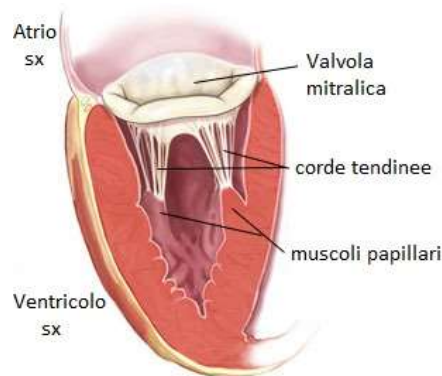


Figura 1.2. Valvola mitrale

Quando i ventricoli sono rilasciati e la pressione atriale è maggiore rispetto a quella ventricolare, il sangue entra nell'atrio, spingendo le cuspidi delle valvole AV in basso nei ventricoli, aprendole. Quando i ventricoli si contraggono, imprimono una pressione al sangue per svuotarsi e pomparlo nelle arterie, ed è proprio questa pressione ventricolare crescente, che supera quella atriale nella fase di contrazione, che forza le valvole AV a chiudersi in questo stadio del ciclo cardiaco.

La valvola aortica e la valvola polmonare sono situate alla giunzione dove le arterie maggiori lasciano i ventricoli. Vengono chiamate “semilunari” perché possiedono entrambe tre cuspidi a forma di mezzaluna. La prima è posizionata tra il ventricolo sinistro e l'aorta, la seconda è collocata tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare.

Queste valvole vengono forzate ad aprirsi durante la contrazione ventricolare, quando le pressioni ventricolari sinistra e destra superano rispettivamente le pressioni nell'aorta e nell'arteria polmonare. Quando i ventricoli si rilasciano e le pressioni al loro interno scendono al di sotto di quelle dell'aorta e dell'arteria polmonare le valvole si chiudono.

### 1.3 Il circuito del flusso sanguigno

Il sangue fluisce continuamente attraverso il sistema circolatorio, partendo dal cuore e ritornando ad esso attraverso due circoli vascolari distinti, entrambi i quali originano e terminano nel cuore, che svolge una duplice funzione di pompa. La piccola circolazione, o circolazione polmonare, è un sistema di vasi che trasporta il sangue tra il cuore e i polmoni. La grande circolazione, o

circolazione sistemica, è un circuito di vasi che trasporta il sangue tra il cuore e gli altri sistemi dell'organismo. La circolazione polmonare arricchisce il sangue che entra in contatto con gli alveoli polmonari di ossigeno. La circolazione sistemica irrori gli organi di sangue ossigenato. Le due circolazioni sono dotate di dense reti capillari, dove avvengono gli scambi di nutrienti e gas.

Il sangue proveniente dalla circolazione sistemica entra nell'atrio destro attraverso la vena cava superiore e la vena cava inferiore: la prima trasporta il sangue proveniente dai distretti corporei collocati al di sopra del livello del cuore, la seconda trasporta il sangue proveniente dai distretti situati al di sotto. Il sangue che entra nell'atrio destro proviene dai letti capillari della circolazione sistemica, i quali sono localizzati in tutti gli organi e i tessuti ad eccezione dei polmoni: qui ha rifornito le cellule e i tessuti di ossigeno e captato anidride carbonica. Questo sangue deossigenato fluisce dall'atrio destro al ventricolo destro, che si contrae espellendolo nell'arteria polmonare. Dunque, il lato destro del cuore riceve sangue dalla circolazione sistemica e lo pompa nella circolazione polmonare.

Il sangue deossigenato arriva ai polmoni e perde l'anidride carbonica arricchendosi di ossigeno per poi giungere all'atrio sinistro tramite le quattro vene polmonari. Successivamente, il sangue ossigenato fluisce dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro, che lo pompa all'interno dell'aorta. Quindi, il lato sinistro del cuore riceve sangue dalla circolazione polmonare e lo immette nella circolazione sistemica.

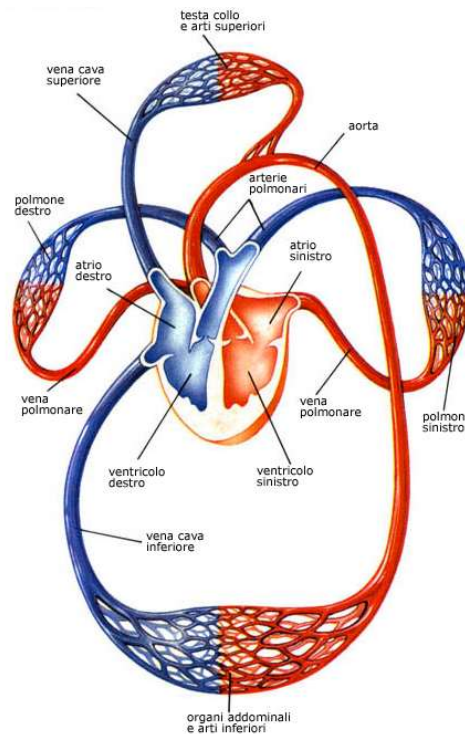


Figura 1.3. Schema della circolazione sistemica e polmonare

Dall'aorta si diramano le arterie che vanno a ramificarsi in una serie di vasi di diametro progressivamente minore, in tal modo ogni regione del corpo viene rifornita di ossigeno. Le cellule dei tessuti degli organi prelevano l'ossigeno dal sangue, utilizzandolo per produrre energia ossidando i nutrienti; durante questo processo formano anidride carbonica, prodotto di scarto dell'attività metabolica cellulare, e la cedono al sangue. Il sangue contenente anidride carbonica e impoverito di ossigeno fa ritorno all'atrio destro del cuore, passa al ventricolo destro e viene pompato nuovamente verso i polmoni, ripetendo il ciclo che completa il circuito del flusso sanguigno.

## **1.4 Il ciclo cardiaco**

Il ciclo cardiaco è composto da una fase di sistole, durante la quale avviene la contrazione e lo svuotamento, ed una fase di diastole, associata al momento di rilasciamento e riempimento, che si alternano continuamente, in modo da permettere al cuore di adempiere alla sua funzione di pompa. Durante un ciclo cardiaco, tutte e quattro le camere cardiache attraversano queste fasi, tuttavia gli atri e i ventricoli vanno incontro a cicli separati di sistole e diastole. Si procede ora con la descrizione degli eventi caratterizzanti il lato sinistro del cuore, la caratterizzazione del lato destro è identica, tranne per le minori pressioni coinvolte.

La prima fase del ciclo cardiaco è la diastole ventricolare: durante la fase intermedia anche l'atrio si trova in diastole, il sangue entra nell'atrio attraverso il sistema venoso e, poiché la valvola AV è aperta, fluisce direttamente al ventricolo, che aumenta man mano il suo volume; in un secondo momento si ha il passaggio alla fase tardiva, a questo punto l'atrio va incontro a depolarizzazione e si contrae, innalzando la sua pressione e spingendo ulteriore sangue nel ventricolo fino al completo riempimento. Il volume di sangue presente nel ventricolo alla fine della diastole, che corrisponde alla quantità massima che esso contiene durante questa fase, è detto volume telediastolico, ed è mediamente pari a 135 millilitri.

Al termine della contrazione atriale l'impulso elettrico si è propagato attraverso il sistema di conduzione cardiaco, andando ad eccitare i ventricoli che vanno incontro a contrazione, entrando nella fase di sistole. La pressione ventricolare si alza e supera quella atriale, provocando la chiusura della valvola AV. A questo punto il ventricolo si trova nella fase di contrazione ventricolare isovolumica, nella quale il sangue non può entrare o uscire. La pressione ventricolare continua ad aumentare finché supera la pressione dell'aorta, aprendo la valvola aortica ed il ventricolo entra

nella fase di eiezione, in cui il sangue viene pompato all'interno dell'aorta. La quantità di sangue pompata dal ventricolo durante questa fase viene definita gittata sistolica, oppure volume di eiezione. Durante l'eiezione il ventricolo non si svuota completamente, ma soltanto poco più della metà del sangue viene pompato nell'aorta; il volume di sangue rimanente alla fine della sistole è detto volume telesistolico, ed è mediamente pari a 65 millilitri.

Quando la sistole si è conclusa, il ventricolo si ripolarizza e inizia a rilassarsi, la sua pressione scende al di sotto di quella presente all'interno dell'aorta e perciò la valvola aortica si chiude. In questo momento tutte le valvole sono chiuse e il ventricolo si trova nella fase di rilasciamento ventricolare isovolumetrico. Quando la pressione ventricolare scende al di sotto di quella atriale, la valvola AV si apre e ricomincia il riempimento ventricolare.

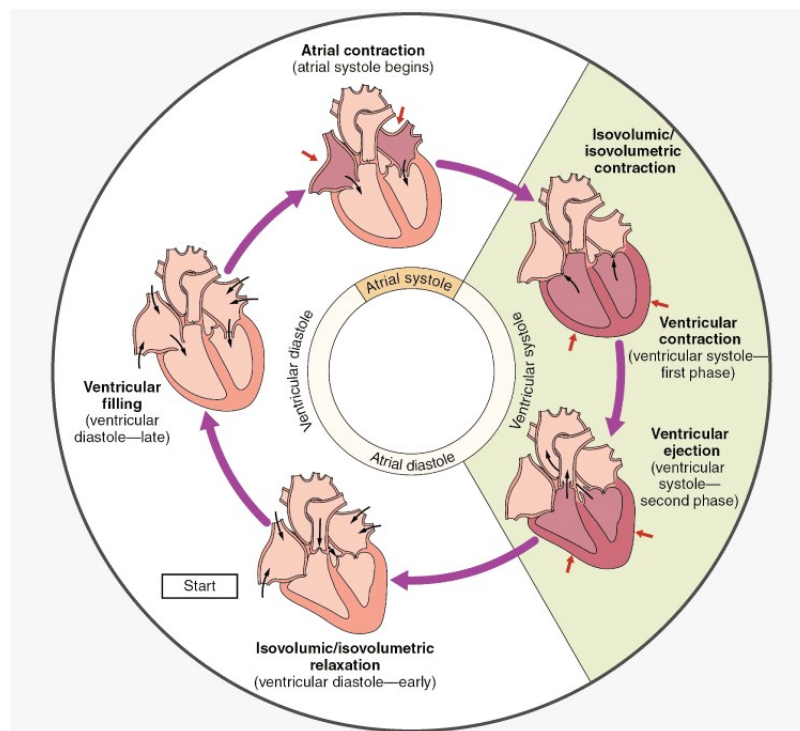


Figura 1.4. Le fasi del ciclo cardiaco

## 1.5 Anatomia dell'aorta

L'aorta è l'arteria più grande del sistema cardiovascolare: nell'adulto è lunga circa 30-40 cm con un diametro medio di 2,5-3,5 cm. L'aorta ha origine nel ventricolo sinistro del cuore, dal quale riceve il sangue ricco di ossigeno che andrà a distribuire ai vasi arteriosi di calibro inferiore; rappresenta la fonte primaria di ossigeno e nutrienti essenziali per molti organi. Quest'arteria si

estende inizialmente verso l'alto, in direzione destra, per poi proseguire curvando verso il basso, passando attraverso il torace, l'addome e terminando all'altezza del bacino.<sup>3,4</sup>

L'aorta viene tipicamente suddivisa in tre sezioni: l'aorta ascendente, l'arco aortico e l'aorta discendente. L'aorta ascendente è il primo tratto dell'aorta, lungo circa 5 cm, origina dall'orifizio della valvola aortica e può essere a sua volta suddivisa in radice aortica, la sezione che si congiunge al cuore, e nel successivo tratto tubulare. Dall'aorta ascendente si diramano le arterie coronarie, che forniscono sangue al miocardio. L'arco aortico è un segmento ricurvo che collega l'aorta ascendente con l'aorta discendente, da esso originano tre arterie: l'arteria anonima, l'arteria carotide comune di sinistra e l'arteria succlava sinistra. L'aorta discendente è l'ultima parte dell'aorta, si distingue in una porzione toracica ed una addominale, separate a livello del diaframma.<sup>5</sup>

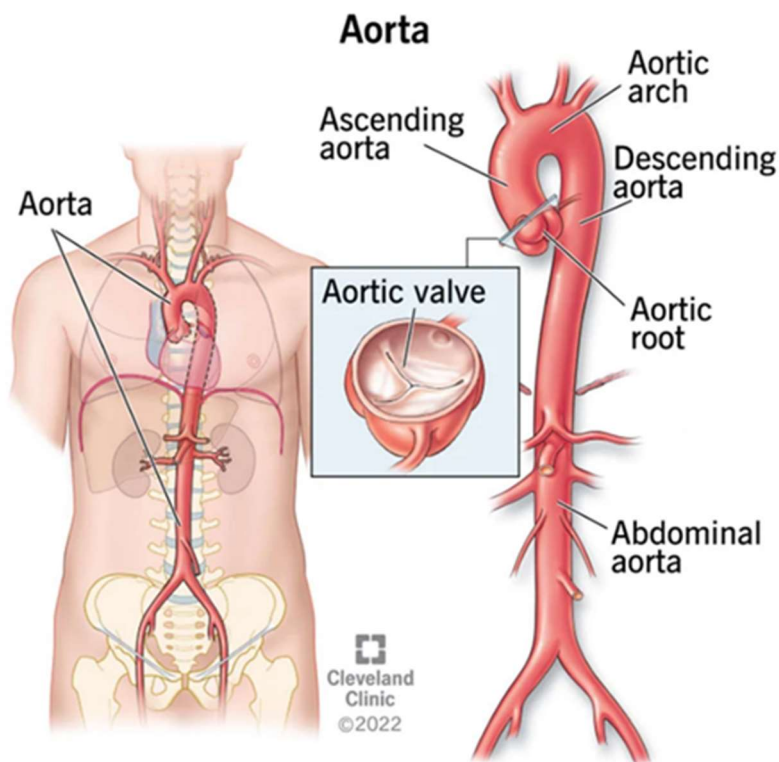


Figura 1.5. Anatomia dell'aorta

## 1.6 Principi basilari della dinamica dei fluidi

I principi che governano il moto dei fluidi rappresentano uno strumento indispensabile nella comprensione del funzionamento del sistema cardiovascolare. Si procede quindi con l'esposizione di alcuni concetti chiave che stanno alla base di questa disciplina, che permetteranno di comprendere meglio il lavoro di tesi.

Per prima cosa occorre fornire una definizione di “shear stress”, anche chiamato sforzo di taglio (o tangenziale), e di sforzo normale, i quali costituiscono lo stato tensionale in uno specifico punto di un fluido.

A tal fine è utile prendere in esame un’area di fluido infinitesima  $\delta A$ , sulla quale si considera l’azione di una forza  $\delta F$ . Tale forza è costituita da una componente normale rispetto alla superficie  $\delta F_n$  e da una componente tangenziale  $\delta F_t$ .

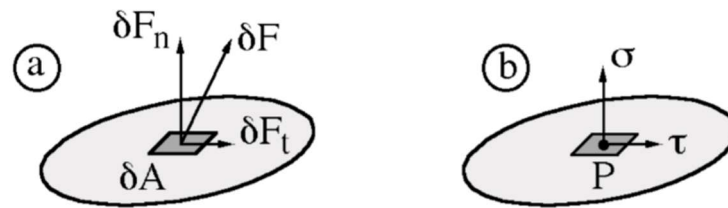


Figura 1.6. Sforzo normale e tangenziale in un generico punto  $P$  del flusso

Valutando separatamente l’azione delle due componenti e considerando  $P$  come il punto con cui l’elemento di area  $\delta A$  si può confondere se tende a zero, si definiscono rispettivamente lo sforzo normale  $\sigma$  e lo sforzo tangenziale (“shear stress”)  $\tau$  in  $P$ .

$$\sigma = \lim_{\delta A \rightarrow 0} \frac{\delta F_n}{\delta A}$$

$$\tau = \lim_{\delta A \rightarrow 0} \frac{\delta F_t}{\delta A}$$

Lo stato tensionale rappresenta dunque la sollecitazione trasmessa da una parte all’altra del campo di fluido attraverso un elemento di area  $\delta A$ , che è una superficie appartenente al campo di fluido stesso.<sup>6</sup>

Per convenzione, poiché un fluido non resiste a sforzi normali di trazione, viene preso come positivo il verso relativo alla compressione; nel caso di verso positivo, la grandezza che descrive lo sforzo normale è la pressione.

Un fluido scorre, assumendo la forma del contenitore, e durante il suo moto si deforma con continuità in risposta alle sollecitazioni tangenziali. La natura del legame intercorrente tra gli sforzi tangenziali e la risposta del fluido a tali sforzi è definita “risposta reologica”. Dunque, stabilire la risposta reologica di un fluido equivale a definire lo sforzo tangenziale come una funzione della velocità di deformazione del fluido stesso.



In base alla risposta reologica, i fluidi possono essere classificati come newtoniani e non newtoniani. In particolare, sono detti newtoniani tutti quei fluidi che presentano una relazione di proporzionalità lineare tra shear stress e gradiente di velocità, con un coefficiente di proporzionalità costante, per i quali si può scrivere la seguente relazione:

$$\tau = \mu \frac{\delta v}{\delta y}$$

Il coefficiente di proporzionalità  $\mu$  rappresenta la viscosità dinamica, una grandezza fisica che definisce l'attrito interno di un fluido, ovvero quantifica la resistenza allo scorrimento. Si tratta di una proprietà specifica per ogni fluido, che subisce l'influenza della pressione e della temperatura.<sup>7</sup>

La viscosità di un fluido newtoniano è indipendente e costante per tutte le velocità di deformazione. Al contrario, per un fluido non newtoniano, la viscosità risulta dipendente dalla velocità di deformazione.

## 1.7 Le proprietà reologiche del sangue

Il sangue è una sospensione di particelle solide di diversa natura in una componente liquida, definita plasma. Le particelle sospese, che di norma occupano circa il 45% del volume disponibile, sono costituite principalmente da globuli rossi e, in percentuale molto minore, si trovano anche globuli bianchi, piastrine ed altre macromolecole. Il plasma è una soluzione colloidale, costituita soprattutto da acqua, con all'interno particelle di natura prevalentemente proteica.

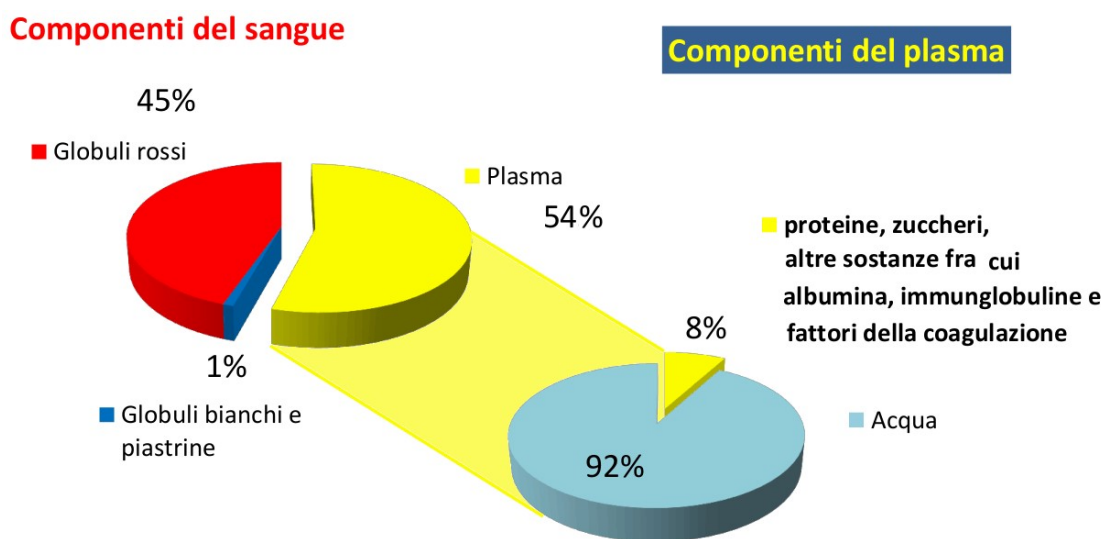


Figura 1.7. Costituenti del sangue

Nella sua interezza il sangue viene considerato un fluido incomprimibile, non omogeneo e non newtoniano.

Nello specifico, il sangue non può ritenersi omogeneo quando attraversa la rete capillare, in quanto il suo diametro è dello stesso ordine di grandezza del diametro dei globuli rossi. Se scorre entro un vaso il cui diametro è maggiore a 100  $\mu\text{m}$  allora può essere considerato omogeneo.

Anche la risposta reologica del risulta influenzata dalla tipologia di vasi in cui scorre. Tuttavia, quando il flusso sanguigno è caratterizzato da shear rate (velocità di deformazione) superiore a 60-100  $\text{s}^{-1}$  il sangue può essere assunto come un fluido newtoniano. In tal caso, la sua viscosità dinamica è pari a quattro volte quella dell'acqua.

$$\mu_{SANGUE} = 4\mu_{H_2O}$$

Dunque, è possibile descrivere la risposta reologica del sangue con un modello newtoniano, assumendo una viscosità dinamica costante e indipendente dalla velocità di deformazione, nei grandi vasi, mentre per i piccoli vasi si tratta di una considerazione eccessivamente approssimativa.

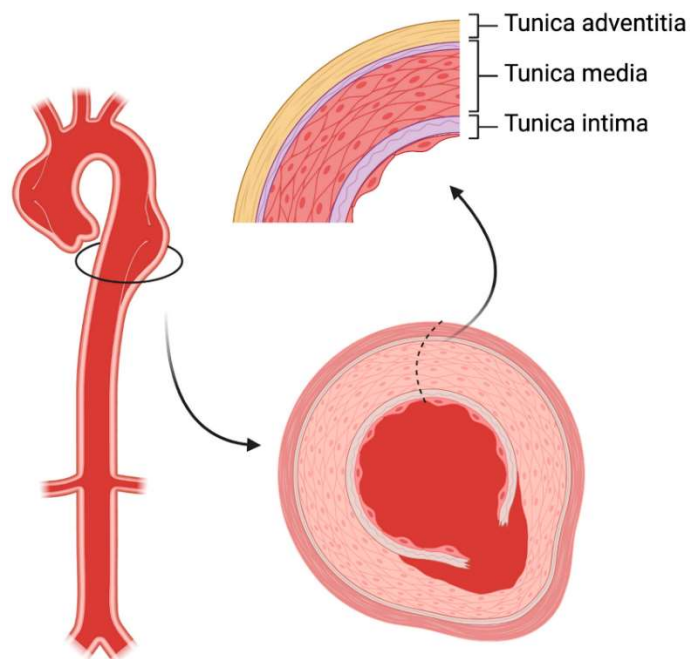
## CAPITOLO 2

### LA DISSEZIONE AORTICA

#### 2.1 La patologia della dissezione aortica

Come illustrato nel primo capitolo, la funzione principale dell'aorta è fornire ossigeno, attraverso il trasporto di sangue pompato dal ventricolo sinistro, a tutti gli organi e i tessuti del corpo. Viene anatomicamente suddivisa in tre parti: l'aorta ascendente, l'arco aortico e l'aorta discendente, a sua volta divisibile in una porzione toracica ed una addominale. La parete dell'aorta si compone di tre strati: la tonaca intima, la tonaca media e la tonaca avventizia.

La dissezione, o dissecazione, aortica è una patologia potenzialmente letale, che provoca la comparsa di un falso lume, causata da una lacerazione dello strato più interno, ossia la tonaca intima, o semplicemente intima, dell'aorta, seguita da una perdita di sangue all'interno della parete aortica e dalla separazione degli strati fino al raggiungimento della dissezione completa.<sup>8</sup>



*Figura 2.1. Rappresentazione della dissezione aortica*

L'aorta può essere colpita da una vasta gamma di problematiche in grado di aumentare il rischio di dissezione, fra le quali sono presenti condizioni traumatiche, difetti strutturali e malattie genetiche del tessuto connettivo.

## 2.2 Classificazione

I due sistemi di classificazione della dissezione aortica maggiormente utilizzati sono il DeBakey<sup>9</sup> e lo Stanford<sup>10</sup>. La classificazione DeBakey descrive in maniera precisa le regioni dell'aorta coinvolte dalla dissezione: la dissezione di tipo I origina dall'aorta ascendente e si estende fino all'arco aortico e all'aorta discendente, la dissezione di tipo II origina e rimane confinata all'aorta ascendente, la dissezione di tipo III origina dalla sezione toracica dell'aorta discendente, dopo l'arteria succlava sinistra, e può rimanere limitata alla parte toracica (tipo IIIa) o espandersi alla sezione addominale dell'aorta (tipo IIIb).

La classificazione Stanford è più semplice, ma molto utile, in quanto consente di individuare gli interventi clinici più idonei: la dissezione si definisce di tipo A se coinvolge l'aorta ascendente, di tipo B se colpisce solamente la parte discendente. Generalmente, le dissezioni di tipo A necessitano di un rapido intervento chirurgico, mentre quelle di tipo B possono essere gestite a livello medico e non chirurgico.

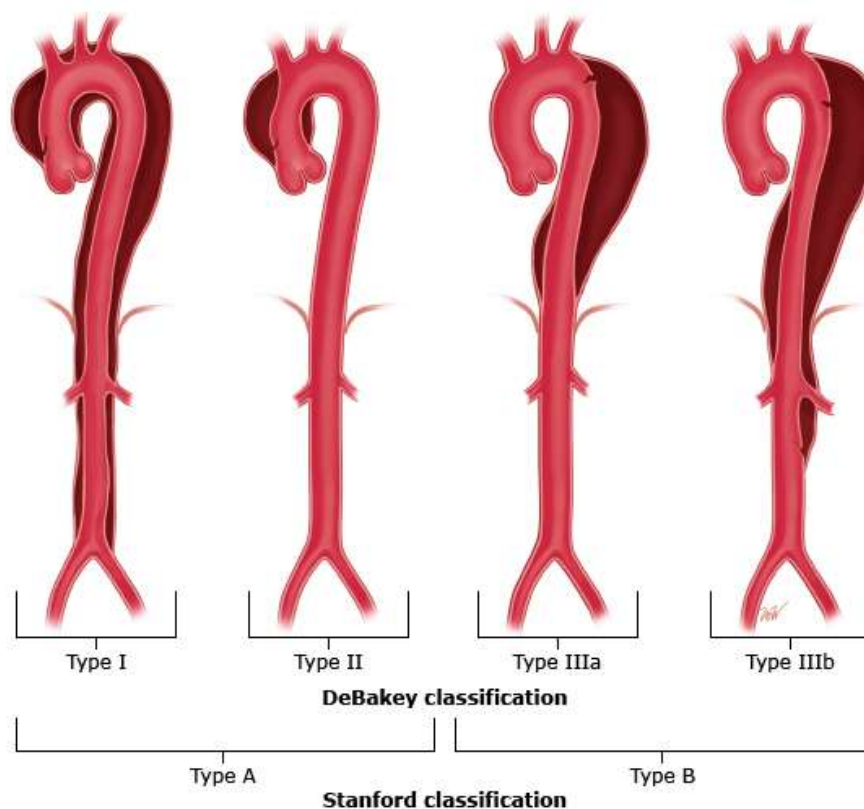


Figura 2.2. Classificazione della dissezione aortica: sistema DeBakey e sistema Stanford

Considerando i fattori di rischio, le dissezioni aortiche di tipo B vengono considerate complicate o non complicate. Quasi un quarto dei pazienti con dissezione aortica di tipo B presenta fattori di

rischio, quali segni di imminente rottura, ischemia degli arti o di organi, ipertensione o shock cardiogenico: in questo caso è indispensabile un trattamento tempestivo, al fine di porre rimedio a ischemie o malperfusioni e scongiurare il rischio di morte.<sup>11</sup> Le dissezioni di tipo B non complicate vengono gestite con trattamenti medici, abbinati a controlli regolari. Tuttavia, sempre più studi stanno dimostrando che la morbilità e la mortalità, dopo cinque anni di terapia conservativa, possono arrivare rispettivamente al 30% e al 42%.<sup>12</sup>

Sulla base del periodo di comparsa dei sintomi e della diagnosi, per decenni le dissezioni aortiche sono state classificate come acute, se esordite da meno di due settimane, o croniche, quando presenti da più di due settimane.<sup>13</sup>

Nel 2013 è stato proposto il sistema di classificazione IRAD (“International Registry of Aortic Dissection”), che valuta anche il tasso di sopravvivenza dei pazienti colpiti da questa patologia, in relazione al tempo di esordio dei sintomi e al tipo di cure prestate ai pazienti nei vari casi, permettendo di identificare le situazioni in cui è urgente e prioritario un intervento chirurgico e quelle in cui è possibile agire con un intervento medico. A questo fine è stata impiegata la curva di sopravvivenza Kaplan-Meier, una curva in cui ciascun gradino rappresenta il verificarsi dell’evento di interesse, con il tempo sull’asse delle ascisse e la probabilità di sopravvivenza condizionata sull’asse delle ordinate. La dissezione aortica viene dunque definita iperacuta entro le 24 ore dall’insorgenza dei sintomi, acuta tra i due e i sette giorni, subacuta tra gli otto e i trenta giorni, cronica oltre i trenta giorni.<sup>14</sup>

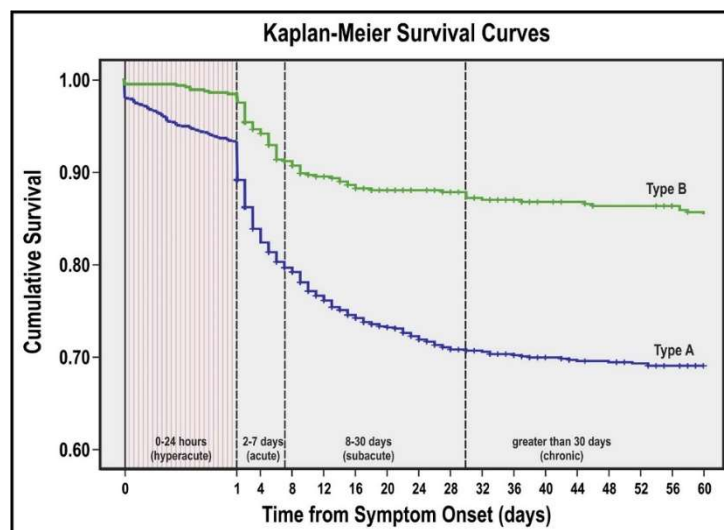


Figura 2.3. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per la dissezione aortica di tipo A e di tipo B

Si evidenzia che il tasso di sopravvivenza in seguito a dissezione aortica, sia essa di tipo A o di tipo B, diminuisce in maniera significativa con il trascorrere del tempo, ossia man mano che si

passa dalla fase iperacuta a quella acuta e alla successiva subacuta, fino all'ingresso in fase cronica. In particolare, si può osservare una diminuzione più marcata nella fase acuta, e una tendenza ad una decrescita costante e progressiva nella successiva fase subacuta.

Inoltre, dagli studi condotti si evince che tra i pazienti colpiti da dissezione aortica di tipo B il tasso di sopravvivenza è maggiore in caso di trattamento endovascolare (TEVAR, “Thoracic endovascular aortic repair”), che risulta quindi essere l'opzione terapeutica più indicata. Il tasso di sopravvivenza per la dissezione aortica di tipo A è invece più alto per quei pazienti sui quali si interviene chirurgicamente.

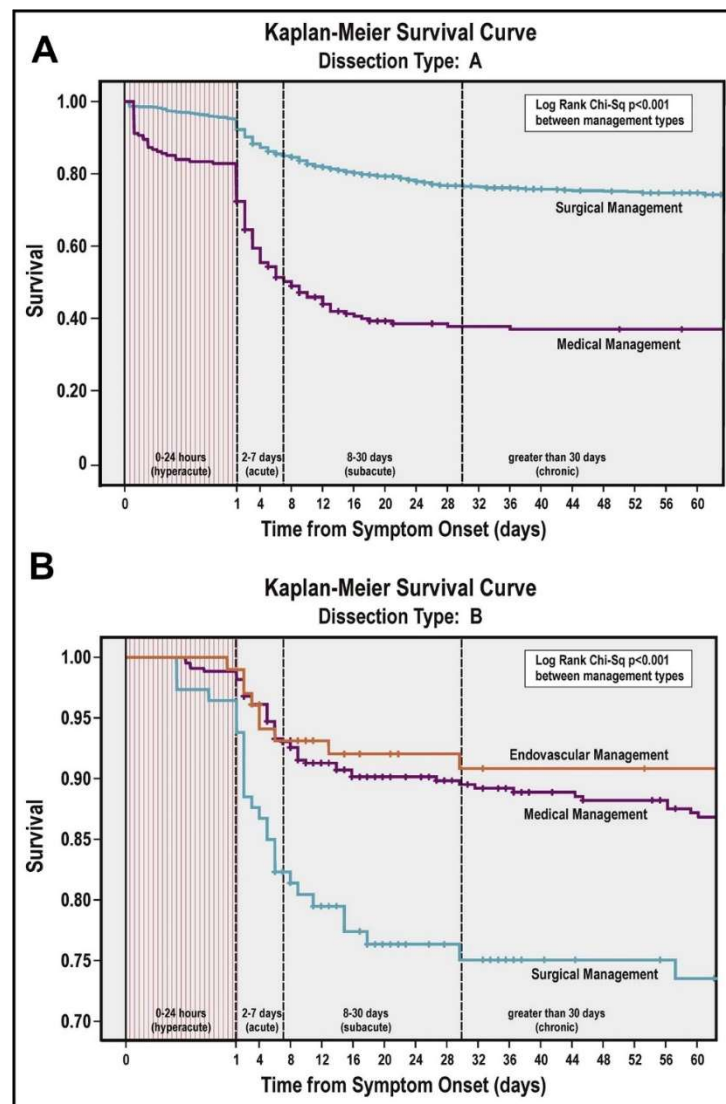
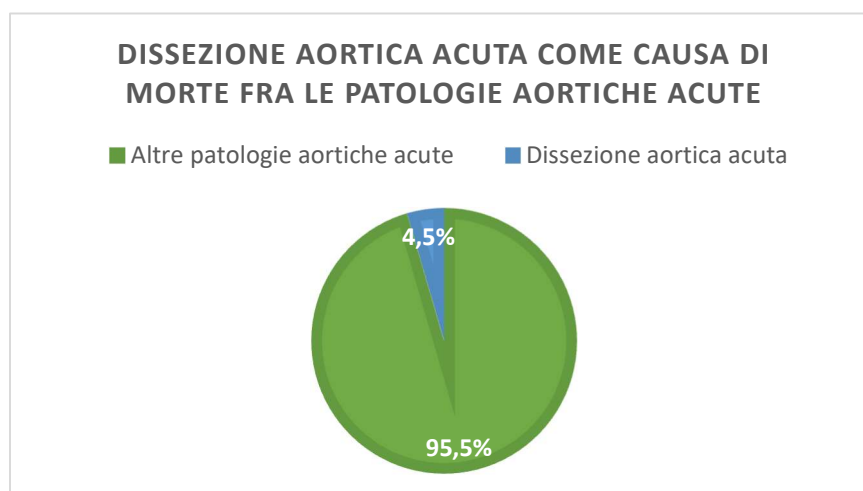


Figura 2.4. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per la dissezione aortica di tipo A e di tipo B, in relazione al trattamento

## 2.3 Epidemiologia

La dissezione aortica è un evento letale relativamente raro; studi condotti sulla popolazione statunitense ed europea indicano un'incidenza da 2,6 a 3,5 casi ogni 100.000 persone all'anno.<sup>15</sup> Un altro studio svolto nel Regno Unito ha riportato una maggior incidenza per la dissezione aortica acuta, pari a 6 casi ogni 100.000 persone all'anno.<sup>16</sup> Similmente, uno studio condotto su pazienti svedesi ha rilevato un'incidenza di 7,2 casi ogni 100.000 persone all'anno.<sup>17</sup> La reale incidenza potrebbe essere sottostimata a causa dell'omissione, in tutti gli studi condotti, dei decessi pre-ricovero, oltre alla difficoltà di diagnosi. Il numero di casi di dissezione aortica acuta sembra essere in aumento nei paesi occidentali, questo potrebbe essere legato ad una maggiore consapevolezza della malattia, nonché all'accesso a tecniche avanzate di imaging a fini diagnostici.<sup>18</sup>

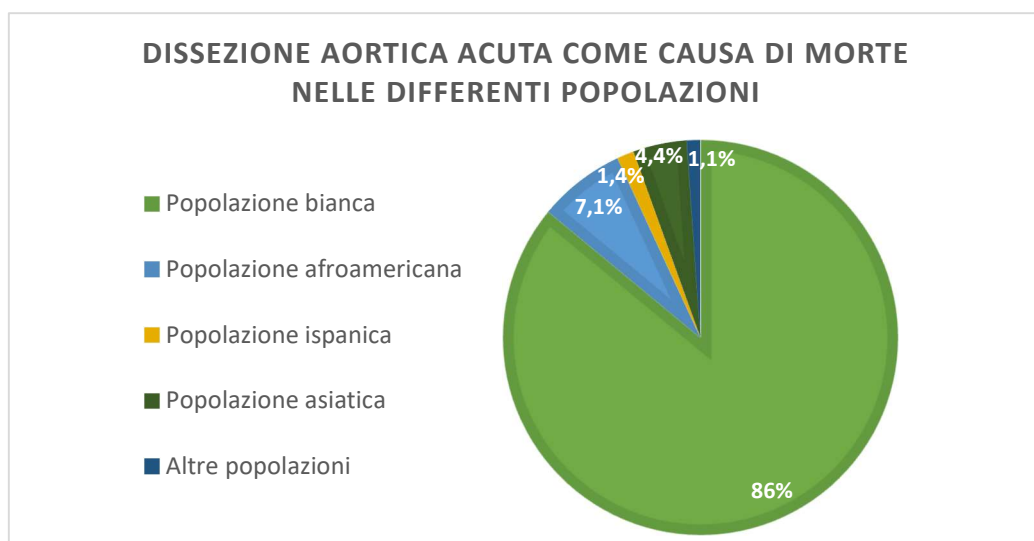
Occorre sottolineare come diversi studi condotti a livello nazionale abbiano rilevato risultati anche molto differenti fra loro: questo comporta non poche difficoltà nel riportare e reperire dati corretti ed affidabili in letteratura. Si tratta di un fattore limitante, che necessita di essere abbattuto per quanto riguarda lo sviluppo di linee guida e protocolli clinici per la gestione della patologia. Nel 2021 è stato condotto uno studio, tramite ricerca elettronica in molteplici database (PubMed, OVID, Google Scholar e Cochrane Library), che si è posto l'obiettivo di comparare studi effettuati in diversi paesi, andando ad esaminare come si è evoluta l'incidenza di dissezione aortica dal 1980, tenendo in considerazione anche differenze legate al sesso, alla razza e all'etnia.<sup>19</sup> Uno studio effettuato sulla popolazione bianca degli Stati Uniti ha riportato un'incidenza di 3,4 casi ogni 100.000 persone all'anno dal 1980 al 1994.<sup>18</sup> In questo studio, è stata riscontrata, dal 1995 al 2015, un'incidenza pari a 4,4 casi ogni 100.000 persone all'anno, che sembrerebbe quindi essere aumentata, seppur di poco, dal 1980.<sup>19</sup> Lo stesso studio, identifica la dissezione aortica come causa di morte nel 4,5% dei casi di patologie aortiche acute.



La dissezione aortica acuta è più comune nei soggetti di sesso maschile, in particolare in quelli più anziani.<sup>17</sup> Tipicamente, l'età media al momento della diagnosi è di 64 anni negli uomini e di 72 nelle donne, che tendono quindi a sviluppare la malattia in età più avanzata.<sup>22</sup> Il tasso di mortalità risulta essere più alto nella popolazione di sesso femminile, la quale è più soggetta a morte pre-ospedaliera. Dati dell'IRAD mostrano che le donne colpite da dissezione aortica si presentano in ospedale più tardi rispetto agli uomini e con condizioni cliniche peggiori. Inoltre, i dati indicano che le donne presentano diversi tipi di sintomi e hanno tendenzialmente una presentazione clinica meno tipica.<sup>23</sup> Le differenze sesso specifiche sono un aspetto sul quale, al momento, ci sono poche informazioni disponibili e che richiede perciò di essere maggiormente investigato: un quadro più completo su come la patologia si differenzia nella manifestazione sintomatica tra uomo e donna è indispensabile per stabilire criteri diagnostici che tengano conto di questo fattore.

Sono note, ma ancora poco comprese, differenze legate alla popolazione nell'incidenza, nelle caratteristiche cliniche, nella genetica e negli esiti delle sindromi aortiche acute. Uno studio condotto da Raghupathy et al. indica che i nordamericani colpiti da dissezione aortica sono tendenzialmente più anziani e presentano caratteristiche atipiche, senza molti dei classici riscontri evidenziabili con una radiografia al torace, rispetto agli europei. Inoltre, la dissezione si verifica in aorte di diametri più piccoli, con un significativo ritardo nella presentazione e nella diagnosi. Nonostante queste differenze geografiche nella presentazione e nell'iniziale gestione della patologia, non è stata osservato alcun aumento del tasso di mortalità nelle fasi iniziali.<sup>24</sup>

L'incidenza riportata di dissezione aortica nelle popolazioni non bianche è significativamente inferiore: l'IRAD indica un'incidenza del 7,1% in afroamericani, 1,4% in ispanici e 4,4% in popolazioni asiatiche, contro 86% nella popolazione bianca.





Tra i pazienti afroamericani, la dissezione aortica di tipo B risulta essere più comune rispetto a quella di tipo A (52% contro 48%). Tuttavia, questa tendenza risulta differente nelle altre etnie, che risultano maggiormente colpite dal tipo A (66%-75% contro 25%-33% nel tipo B).

Bossone et al. hanno analizzato i dati dell'IRAD provenienti da 13 centri negli Stati Uniti, riportato risultati simili e notando differenze nel tipo di dissezione, nell'eziologia e nella presentazione sintomatica tra i pazienti afroamericani e bianchi; ciò nonostante la mortalità era simile per entrambe le coorti.<sup>25</sup> I pazienti afroamericani erano più giovani, con un'età media di 54,6 anni (contro 64,2). La presentazione clinica era simile, eccetto un più frequente dolore addominale e ipertrofia ventricolare sinistra, visibile dall'ecocardiogramma. Sono risultati somiglianti anche la percentuale di mortalità intraospedaliera e i tassi di sopravvivenza post dimissione.

## **2.4 Eziologia e fattori di rischio**

Alla base dello sviluppo della dissezione aortica è presente un aumento della pressione emodinamica, con esposizione ad un maggiore shear stress (sforzo di taglio), il quale comporta un indebolimento della parete aortica fino alla lacerazione dell'intima con conseguente formazione di un falso lume e perdita di sangue all'interno di esso.<sup>26</sup> I principali fattori predisponenti sono dunque l'indebolimento della parete aortica e la crescita degli sforzi di taglio lungo essa.

Nel corso del tempo sono stati individuati numerosi fattori di rischio per questa patologia, i quali comprendono, oltre a traumi e difetti strutturali, malattie genetiche del tessuto connettivo e cause iatrogene.

Molte malattie genetiche, fra le quali la sindrome di Marfan, la sindrome di Loeys-Dietz e la sindrome di Ehlers-Danlos di tipo IV, che sono tutte malattie autosomiche dominanti, sono state riconosciute come fattori predisponenti per la formazione di dissezioni aortiche e di aneurismi.<sup>27</sup> In particolare, la sindrome di Marfan comporta un rischio del 20-40% di sviluppare una dissezione, ed è stato stimato che fra i pazienti colpiti da dissezione aortica, circa il 4-5% presenta tale sindrome.<sup>28</sup>

Anche uno stato di infiammazione cronica contribuisce a stimolare lo stato di degenerazione mediale caratteristico della dissezione aortica. Infatti, quando le cellule della parete aortica sono sottoposte ad una maggior pressione emodinamica, vengono attivate le vie di segnalazione apoptotiche e infiammatorie.<sup>29</sup> Cellule e chitochine pro-infiammatorie innescano dunque la

degradazione della parete aortica attraverso l'apoptosi delle cellule muscolari lisce e la proteolisi della matrice extracellulare.<sup>30,31</sup>

Il 75-80% dei pazienti con dissezione aortica presenta una storia di ipertensione arteriosa, che risulta essere il principale fattore premorboso. Ciò risulta più frequente nella dissezione aortica di tipo B rispetto al tipo A, rispettivamente 80,9% contro 74,4%.<sup>32</sup> Inoltre, è stato determinato un collegamento fra l'ipertensione arteriosa e la degenerazione aterosclerotica dell'aorta, che comporta fragilità della parete aortica compromettendone le proprietà elastiche.<sup>33</sup>

Il rischio di dissezione aortica aumenta in caso di difetti strutturali quali coartazione aortica, dilatazione dell'aorta ascendente, ectasia aortica e valvola aortica bicuspidale. La valvola aortica bicuspidale è l'anomalia cardiaca congenita più comune e rappresenta un noto fattore di rischio per la dissezione aortica, la formazione di aneurismi e la dilatazione dell'aorta ascendente e dell'arco aortico.<sup>34</sup> Dati dell'IRAD hanno mostrato che tra 3393 pazienti con dissezione aortica, 113 (3,3%) presentavano valvola aortica bicuspidale, di questi 93 (82,3%) con dissezione aortica di tipo A e 20 (17,7%) con dissezione aortica di tipo B.<sup>35</sup>

## **2.5 Sintomatologia**

Riconoscere i pazienti con dissezione aortica può essere difficile, in quanto si tratta di una patologia a bassa prevalenza, con presentazione clinica spesso aspecifica, i cui sintomi possono far pensare a condizioni patologiche più comuni e per la quale mancano ancora appositi biomarcatori.<sup>36</sup> Per questa malattia, il rischio di diagnosi errata è elevato e può provocare gravi conseguenze; difatti, morbilità e mortalità sono strettamente correlate ad un ritardo nel trattamento.

Essere in grado di effettuare una diagnosi precoce è fondamentale per gestire al meglio la dissezione; ciò richiede l'utilizzo combinato di tecniche di imaging, biomarcatori, analisi dei fattori di predisposizione e della presenza di difetti genetici. Inoltre, una volta diagnosticata la patologia, è importante andare a cercare la presenza di fattori ad alto rischio, quali segni di rottura imminente, l'estensione della dissezione ed eventuali segni di ischemia o malperfusione.

La presentazione clinica della malattia può variare da un paziente all'altro, in relazione all'età, al sesso, alla presenza di comorbilità ed elementi di complessità.

La presentazione clinica classica si caratterizza da un esordio acuto, con l'insorgenza di un dolore forte e lancinante al petto o alla schiena. La maggior parte dei pazienti con dissezione di tipo A riferisce un dolore toracico improvviso, acuto o lancinante. Mentre, i soggetti colpiti da dissezione di tipo B presentano tipicamente un dolore alla schiena localizzato o che si estende verso l'addome.

L'esordio di un dolore toracico acuto di tipologia irradiante è il primo sintomo associato alla sindrome aortica acuta, che dovrebbe allertare i medici in seguito all'esclusione di un infarto miocardico.<sup>37</sup>

Tuttavia, il 6,4% dei pazienti con dissezione è stato segnalato indolore.<sup>38</sup> Fra questi pazienti, il sintomo di presentazione più frequente è rappresentato da deficit neurologici del lato sinistro, riferito dal 21% dei pazienti, seguito da dispnea e deficit neurologici bilaterali degli arti inferiori.<sup>39</sup>

Polso debole, ipotensione, presenti nel 30% dei pazienti, e sincope, che si verifica nel 15% dei pazienti (specialmente nella dissezione di tipo A), sono indicativi di dissezione aortica. In particolare, l'ipotensione e la sincope rappresentano i sintomi più preoccupanti; nei pazienti che riferiscono questi sintomi la mortalità ospedaliera è più elevata, a causa della presenza di condizioni sottostanti che richiedono un intervento immediato, quali tamponamento cardiaco e rottura aortica.<sup>40</sup>

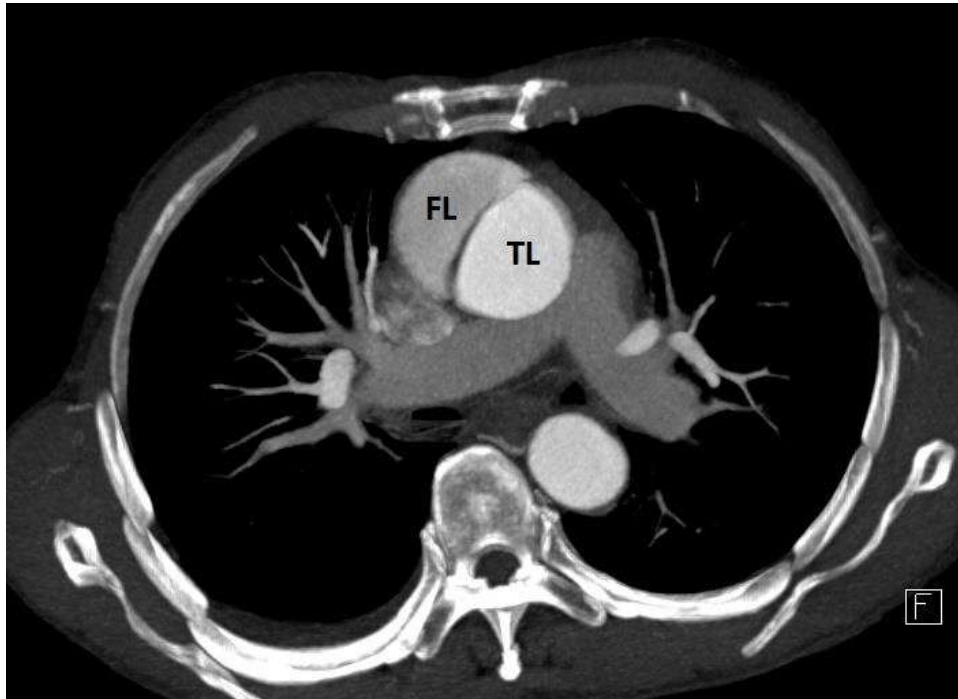
## **2.6 Diagnostica per immagini**

Indagini cliniche ordinarie, come la radiografia del torace e l'ecocardiografia, spesso non sono sufficienti a diagnosticare la dissezione aortica, non indicano alcun segno della patologia rispettivamente nel 28% e nel 39% dei pazienti.<sup>41</sup>

L'Angio TC, o CTA (tomografia assiale computerizzata con mezzo di contrasto) possiede una maggior accuratezza diagnostica, è ampiamente diffusa in pronto soccorso e rapidamente accessibile.<sup>42</sup>

L'uso di questa tecnica come prima scelta nella diagnostica per immagini è significativamente aumentata per la dissezione di tipo A, passando dal 46% al 73% tra il 1996 e il 2013; per la dissezione di tipo B è stata usata nell'80-85% dei casi.

L'Angio TC sottostante mostra una dissezione aortica di tipo A, diagnosticata in un uomo di 55 anni che accusava dolore toracico. Il vero lume (TL) e il falso lume (FL) sono chiaramente distinguibili nel tratto aortico discendente.



*Figura 2.5. Angio TC di una dissezione aortica di tipo A*

Nonostante l'Angio TC rappresenti una modalità di imaging particolarmente accurata nel rilevare la patologia, e sia attualmente la prima scelta in abbinamento a un gating ECG, richiede un'elevata dose di radiazioni ionizzanti ; pertanto, negli stadi subacuti e cronici, si consiglia di utilizzare un'altra modalità di imaging, soprattutto in caso di pazienti giovani.

In questi casi, in alternativa all'Angio TC, vengono raccomandate la risonanza magnetica (RM) e l'Angio RM, o RMA (angiografia a risonanza magnetica).

Come l'Angio TC, anche l'Angio RM ha dimostrato avere una sensibilità e specificità molto elevate. Tuttavia, poiché è più dispendiosa in termini di tempo, trova solitamente impiego nel follow up di pazienti, in cui la dissezione aortica era già stata precedentemente individuata.

In particolare, l'Angio RM a contrasto di fase è in grado di ottenere segnali sufficienti in regioni curve e di flusso turbolento. Rispetto ad altre modalità di imaging, L'Angio-RM può fornire, oltre che informazioni sull'anatomia, anche indicazioni sull'emodinamica e sulla biomeccanica, le quali possono essere particolarmente utili nella quantificazione del rischio e nella gestione personalizzata a lungo termine dei pazienti.<sup>43,44</sup>

l'Angio RM sottostante illustra una dissezione aortica di tipo B. Il lembo intimale, separante il vero lume e il falso lume, è evidenziato dalla linea scura. Si possono osservare differenze nella velocità del flusso: nel vero lume l'intensità del segnale è maggiore (bianco), nel falso lume l'intensità del segnale è inferiore (grigio).



Figura 2.6. Angio RM di una dissezione aortica di tipo B

## 2.7 Biomarcatori

I biomarcatori possono essere utili sia per la diagnosi di dissezione aortica, evitando ritardi nel trattamento, che per la prognosi, determinando il potenziale rischio di sviluppare la patologia.<sup>46</sup>

Biomarcatori attualmente in fase di valutazione includono marcatori delle cellule muscolari lisce, quali la miosina a catene pesanti del muscolo liscio e la calponina, che si ritiene possano individuare le componenti cellulari della muscolatura liscia mediale, liberate nella circolazione quando avviene la distruzione della parete al momento della dissezione.<sup>49</sup>

Nel circolo sanguigno, in seguito ad un danno della parete aortica, vengono anche rilasciate proteine della matrice extracellulare, quali metalloproteinasi e frammenti di elastina solubili.<sup>50,51</sup>

Il D-dimero è un prodotto di degradazione della fibrina, proteina coinvolta nella formazione di trombi all'interno dei vasi sanguigni; rappresenta un marcatore di trombosi ampiamente utilizzato in ambito clinico, in grado di riflettere lo stato coagulopatico dinamico, risultante dal flusso di sangue all'interno della parete aortica lesionata.<sup>52</sup> Cionostante, il ruolo diagnostico di questo marcatore nella dissezione aortica è limitato; sebbene possieda una sensibilità aggregata del 94%, la specificità variabile è compresa tra il 40% ed il 100%, perciò il tasso di falsi positivi non è ottimale per la specifica patologia.<sup>53</sup>

All'interno della classe dei biomarcatori infiammatori, la proteina C reattiva (PCR, in inglese CRP) è quello più ampiamente utilizzato. Un aumento della PCR si evidenzia in seguito al verificarsi della dissezione e la sua quantificazione riflette l'estensione del danno all'orta e dell'infiammazione in corso.<sup>54</sup>

L'interleuchina-6 (IL-6) è una proteina prodotta nel fegato, successivamente la stimolazione da parte delle citochine, in risposta a traumi o danni tissutali. Può fornire un'indicazione circa la gravità della dissezione e al tempo di insorgenza.<sup>52</sup>

Ultimamente si sta studiando una possibile futura applicazione del sistema di regolazione della pressione arteriosa renina-angiotensina, che individua l'ipertensione incontrollata e il rischio di complicazioni vascolari, nella diagnosi di dissezione aortica.<sup>53</sup>

Un altro biomcatore di recente interesse, utilizzato tipicamente per rilevare scompensi cardiaci, è la soppressione della tumorigenicità 2 (ST2), che potrebbe avere un potenziale ruolo diagnostico.<sup>54</sup>

## CAPITOLO 3

# PARTICLE IMAGE VELOCIMETRY APPLICATA AI MODELLI CARDIOVASCOLARI

### 3.1 Principi di funzionamento della Particle Image Velocimetry

La Particle Image Velocimetry (PIV) è un metodo ottico, impiegato nell'aerodinamica e nella meccanica dei fluidi, che consente di visualizzare il campo di moto di un fluido misurando lo scostamento di piccole particelle, seminate al suo interno, in un breve intervallo di tempo. Questa metodologia si basa sulla registrazione fotografica del movimento di un fluido, liquido o gas, seminato con microscopiche particelle traccianti che seguono il flusso, permettendo perciò di studiarne le proprietà. Con l'ausilio di metodi di elaborazione delle immagini, vengono acquisiti fotogrammi separati della registrazione del moto del fluido all'interno dell'area in esame, grazie ai quali si determina il movimento delle particelle traccianti, e quindi si ricavano i vettori velocità del flusso.<sup>55</sup>

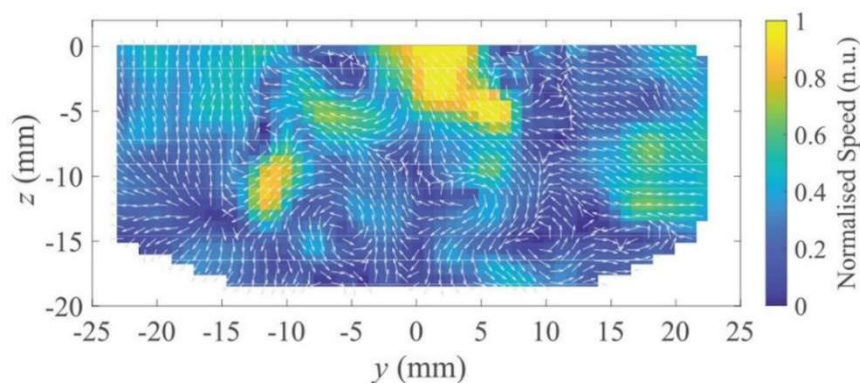


Figura 3.1. Mappa di un campo di velocità ottenuto tramite un sistema PIV

Le particelle presenti nella zona di interesse, che hanno delle proprietà tali per cui inducono lo scattering della luce, vengono illuminate da un fascio luminoso, almeno due volte in un breve intervallo di tempo. Una telecamera riprende l'area bersaglio, catturando in fotogrammi distinti ogni impulso luminoso.

Analizzando gli scostamenti di posizione di ciascuna particella tra differenti impulsi luminosi è possibile determinare i vettori velocità delle particelle stesse. Nell'ipotesi di aver scelto correttamente il seeding, le particelle seguiranno il moto del fluido; dunque, dividendo lo

spostamento  $\Delta X$  per l'intervallo di tempo  $\Delta t$  che intercorre tra la rilevazione del primo e del secondo fotogramma, si ottiene il campo di velocità del flusso. Il laser e la fotocamera sono sincronizzati, perciò le particelle illuminate dal primo impulso di luce (rappresentanti le posizioni iniziali) vengono catturate sul fotogramma 1 dell'immagine e le particelle catturate dal secondo impulso (rappresentanti le posizioni finali) sul fotogramma 2.<sup>56</sup>

I fotogrammi in esame vengono suddivisi in piccole sottoaree quadrate e, attraverso la cross-correlazione di queste sottoaree, viene generato un vettore di scostamento medio per ogni particella. La ripetizione del processo di cross-correlazione per ciascuna sottoarea permette di generare una mappa vettoriale.

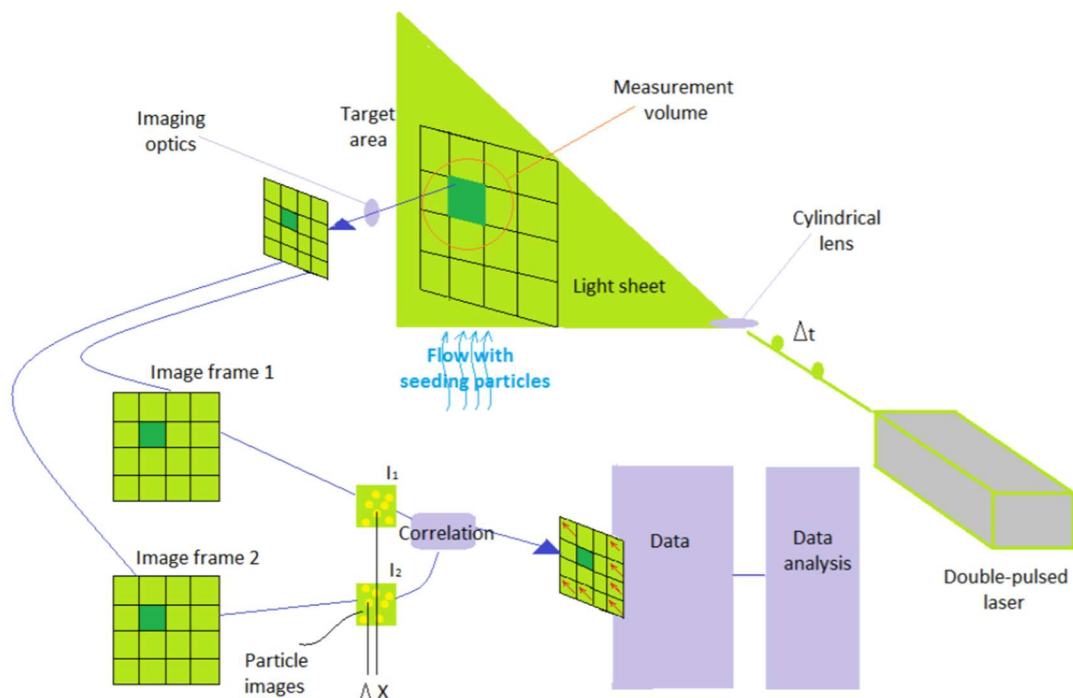


Figura 3.2. Schema raffigurante un tipico sistema PIV

### 3.2 Caratteristiche e tipologie

La tecnica PIV tradizionale consiste in un metodo di misurazione bidimensionale che, impiegando una telecamera, può valutare solo due componenti, nel piano illuminato dal fascio laser, relative ai vettori di velocità del flusso. La componente fuori dal piano individuante i vettori velocità viene persa, ciò comporta un errore irrecuperabile.<sup>57</sup>

Tuttavia, l'aggiunta di una o più telecamere consente l'estrazione del terzo vettore velocità associato alle particelle traccianti, quindi di implementare una tecnica tridimensionale, che



permette di studiare fenomeni di flusso più complessi ed ottenere informazioni legate alla velocità di un fluido a livello volumetrico.

Negli anni sono state sviluppate diverse tecniche di Particle Image Velocimetry all'avanguardia, fra cui la "Particle Tracking Velocimetry 3D" (3D-PTV), la "Tomographic PIV" (TomoPIV), la "Holographic PIV" (HPIV) e la "Stereo PIV" (SPIV).

La Holographic PIV impiega procedure olografiche per registrare l'immagine, grazie alle quali si determinano tutte e tre le componenti associate ai vettori velocità, per l'intero volume di flusso del fluido. Attualmente, fra le tecniche disponibili, l'HPIV è quella che fornisce la miglior risoluzione spaziale e precisione di misura. Ciononostante, rappresenta una delle metodologie più complesse: richiede un notevole investimento per le apparecchiature ottiche e lo sviluppo di tecniche di elaborazione dei dati avanzate.<sup>58</sup>

Generalmente, la Particle Tracking Velocimetry 3D e la Tomographic PIV utilizzano tre o più telecamere nella registrazione, effettuata da diverse direzioni di osservazione, delle particelle traccianti all'interno di un volume. Per determinare le posizioni delle particelle si implementa un metodo basato sulla ricostruzione 3D dell'immagine. Gli scostamenti in tre dimensioni delle particelle, vengono invece determinati attraverso il loro tracciamento, per la 3D-PIV, o grazie ad algoritmi di elaborazione delle immagini basati sulla correzione 3D, per la Tomo-PIV. Per queste due tecniche si rende necessario registrare le posizioni della maggior parte delle particelle appartenenti allo spazio preso in considerazione: differenziare le posizioni di ciascuna particella può diventare un processo ostico nel momento in cui la loro densità all'interno del fluido è elevata; di conseguenza, i risultati ottenuti sono tipicamente associati ad una bassa risoluzione spaziale.<sup>59,60</sup>

La procedura più semplice per misurare contemporaneamente tutte e tre le componenti dei vettori velocità di un fluido è la Stereo PIV. Per eseguire la registrazione di immagini stereoscopiche, ci si avvale di due telecamere, posizionate rispetto a differenti assi visivi. L'abbinamento dei segmenti di immagine appartenenti ai corrispondenti piani immagine delle due telecamere consente di ricostruire tutte e tre le componenti associate ai vettori di velocità nel piano di misura.

La configurazione di un sistema SPIV 2D procura una rappresentazione volumetrica tridimensionale dei dati. Inoltre, rispetto alla TomoPIV e alla 3D-PTV, consente di mantenere una risoluzione spaziale molto più elevata, fornendo fino a migliaia vettori di velocità del flusso rispetto a ciascun piano di misura.<sup>61</sup>

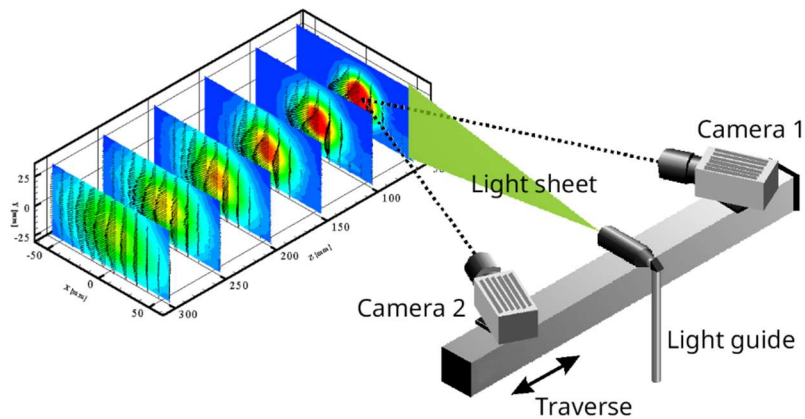


Figura 3.3. Configurazione di un sistema Stereo PIV 2D

### 3.3 Applicazioni della PIV in ambito cardiovascolare

La Particle Image Velocimetry è oggi utilizzata in una vasta gamma di applicazioni, fra le quali è presente anche l'ambito bioingegneristico. In particolare, grazie alla capacità di fornire una buona comprensione dei campi di moto di un fluido, sia 2D, che 3D, si presta molto bene nello studio della fluidodinamica cardiovascolare. In questo caso, le informazioni che essa può fornire sono molteplici e permettono di investigare la dinamica del sangue e le sue proprietà.<sup>62</sup> Infatti, da un punto di vista ingegneristico, variazioni delle forze emodinamiche rispetto alla normale funzione sono strettamente correlate a malfunzionamenti del sistema cardiovascolare; è dunque necessario studiare e analizzare il moto sanguigno, passando attraverso una visualizzazione qualitativa, per comprendere meglio il funzionamento del sistema cardiovascolare e trovare differenze nel caso di patologie, andando a evidenziare gli scostamenti dalla normale situazione fisiologica e le ragioni di malfunzionamento.

Misurare il campo di velocità è lo step preliminare che permette di derivare altre informazioni sulla dinamica del flusso, come il wall shear stress, la vorticità, l'intensità della turbolenza e la dissipazione energetica. La Particle Image Velocimetry, seguendo il percorso di minuscole particelle traccianti seminate in un fluido, fornisce i vettori di velocità medi per ciascuna di esse, permettendo di determinare successivamente altri dati, fra i quali quelli sopra menzionati.

La PIV è ampiamente utilizzata nella realizzazione di setup sperimentali in vitro per comprendere le prestazioni delle valvole cardiache protesiche, ad esempio, verificando la loro funzionalità a livello fluidodinamico, stabilendo se soddisfano o meno i requisiti necessari alla commercializzazione, ma anche confrontando tipi diversi di valvole, ricercando eventuali

differenze o dati che possano indicare quale rappresenta la migliore soluzione in una determinata condizione patologica.<sup>63,64,65</sup>

Un'altra applicazione della PIV è stabilire l'intensità della turbolenza in caso di malattie cardiache, andando quindi a studiare un modello di flusso patologico tramite il quale identificare eventuali comorbidità e aiutare a stabilire quali potrebbero essere i trattamenti migliori per una certa malattia.<sup>66,67</sup>

Tramite questa tecnica è anche possibile determinare la dissipazione energetica, che incide in maniera significativa nell'interazione fra il sangue ed il sistema cardiovascolare. La Particle Image Velocimetry viene inoltre impiegata in numerosi studi in Vitro, condotti su diverse arterie, tra le quali la carotide, la cerebrale e l'aorta, per ricavare risultati da comparare con dati derivati dalla fluidodinamica computazionale, nonché validare modelli computazionali.<sup>68,69,70</sup>

Negli ultimi anni, con l'avanzare di nuove tecnologie e lo studio sempre più intenso sulla salute dell'uomo, si è iniziato a metterla in pratica anche per lo sviluppo di modelli paziente-specifico di precise regioni vascolari.

### **3.4 Il ruolo delle particelle traccianti e l'indice di rifrazione**

Le particelle traccianti, necessarie per l'implementazione della PIV, devono essere accuratamente selezionate, in modo da evitare che subentrino delle discrepanze fra il loro movimento ed il movimento del fluido e garantire quindi che siano rappresentative del flusso. La corretta selezione del tipo di particella dipende dalla natura del flusso che si vuole indagare. Generalmente, è fondamentale che le particelle siano tutte della stessa dimensione, altrimenti potrebbero avere differenti velocità, sufficientemente piccole da tracciare il flusso in modo accurato e, al contempo, abbastanza grandi da riflettere una quantità di luce sufficiente ad essere catturata dalla telecamera.

Quello che si fa nella scelta delle particelle è dunque un compromesso fra un'adeguata risposta tracciante, che richiederebbe piccoli diametri, e un elevato rapporto segnale/rumore del segnale luminoso diffuso, favorito invece da diametri più grandi. Uno scattering efficiente della luce da parte delle particelle dipende molto anche dal rapporto fra il loro indice di rifrazione e l'indice di rifrazione del fluido. In aggiunta, è importante una distribuzione uniforme delle particelle nel flusso, all'interno del quale la concentrazione deve rimanere costante: la deposizione di queste sulle superfici deve essere ridotta al minimo in modo che l'intensità della semina non diminuisca.

Inoltre, il numero di particelle nel flusso è fondamentale per ottenere un buon picco di segnale nel processo di cross-correlazione.

È fondamentale che le particelle impiegate non siano tossiche, corrosive, abrasive, volatili, e che presentino una certa inerzia chimica e siano naturalmente galleggianti.

Per la maggior parte dei flussi liquidi, l'inseminazione può essere effettuata facilmente sospendendo le particelle solide all'interno il fluido e miscelandole in modo da garantire una distribuzione omogenea.

Una delle più grandi sfide nell'implementazione della Particle Image Velocimetry è la corrispondenza dell'indice di rifrazione (IOR) del materiale costituente il modello fisico con quello delle particelle seminate nel fluido.<sup>71</sup> L'indice di rifrazione di un materiale è una proprietà adimensionale, che quantifica la diminuzione della velocità di propagazione della radiazione elettromagnetica quando attraversa un materiale; esso è definito come il rapporto fra la velocità della luce nel vuoto sulla velocità di fase della radiazione che attraversa il materiale<sup>72</sup>:

$$n = \frac{c_0}{c}$$

L'indice di rifrazione è influenzato da temperatura, dalla densità e dalla lunghezza d'onda del laser della PIV.<sup>73</sup>

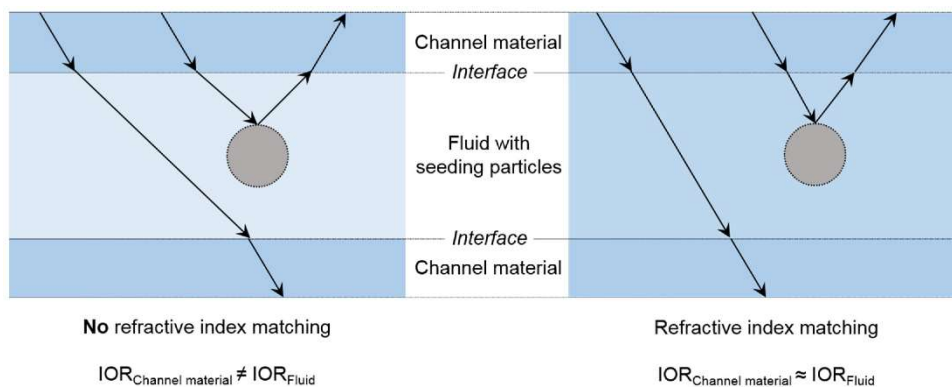


Figura 3.6. Rappresentazione dell'indice di rifrazione del materiale componente il modello e del fluido in caso di mancata corrispondenza (sinistra) e corrispondenza (destra)

La corrispondenza dell'indice di rifrazione è fondamentale nelle tecniche PIV, in particolare quando entra in gioco l'analisi di geometrie complesse e del flusso in corrispondenza delle pareti del phantom. Una mancata coincidenza negli indici di rifrazione comporta una distorsione nel rilevamento delle particelle, a causa della rifrazione dei raggi luminosi in corrispondenza delle zone di interfaccia tra un materiale e l'altro, con conseguenti risultati inaffidabili.

Dunque, per evitare che avvenga la distorsione del segnale luminoso, l'indice di rifrazione del fluido è abbinato a quello del materiale del canale.

### 3.5 Modelli fisici in vitro

La Particle Image Velocimetry trova vasto impiego negli esperimenti in vitro, condotti realizzando modelli fisici di vasi sanguigni, che prendono il nome di “phantom”, e andando a simulare il flusso sanguigno all'interno di essi. Tuttavia, per poter implementare questo tipo di studi, è indispensabile che il materiale impiegato per la realizzazione del phantom sia trasparente: questa è una condizione necessaria per fornire alla fotocamera l'accesso ottico alla regione di interesse.<sup>74</sup> I materiali adatti per la fabbricazione dei phantom sono dunque limitati dal requisito di trasparenza.

Nell'ambito della ricerca cardiovascolare, modelli trasparenti di vasi sanguigni vengono tipicamente fabbricati con diversi materiali, quali il vetro, l'acrilico e il silicone. In particolare, il materiale di maggior interesse risulta essere il silicone, specialmente il polidimetilsilossano (PDMS), che possiede buone proprietà meccaniche, inerzia chimica, biocompatibilità, chiarezza ottica e versatilità. È, oltretutto, disponibile in una forma liquida bicomponente, che rende semplice colarlo andando ad ottenere la geometria e le dimensioni desiderate con un'elevata precisione.<sup>75</sup>

Grazie alla semplice polimerizzazione e alle ottime proprietà meccaniche, Sylgard 184 appartiene ai siliconi più ampiamente e frequentemente utilizzati in molte applicazioni industriali; si tratta di un kit elastomerico a base di silicone, che consiste in un sistema bicomponente con una base polimerica e un agente indurente, il quale reticola con la matrice polimerica, formando un composito di PDMS.

Le prime applicazioni prevedevano la fusione del vetro per la formazione di questi modelli; oggi, invece, vengono utilizzati principalmente elastomeri trasparenti, i quali possiedono proprietà meccaniche più conformi a quelle dei vasi sanguigni che si vogliono riprodurre.<sup>76,77,78</sup>

In base al materiale scelto, è possibile fabbricare phantom arteriosi rigidi o elastici. Il vantaggio nell'implementare un modello dotato di proprietà elastiche è che, essendo in grado di comprimersi e dilatarsi, cambiando la propria geometria in risposta a variazioni della pressione trasmurale, nel caso in cui sia ben realizzato, rispecchia maggiormente il comportamento vascolare, perché offre la possibilità di prendere in esame l'interazione presente tra il fluido e la struttura ospitante, quindi

l'estensibilità di un vaso sanguigno innescata da un carico pressorio fisiologico, dovuto al ciclo di diastole e sistole. La maggior parte dei phantom impiegati è di tipo rigido: si tratta di modelli che non subiscono deformazioni, dovute a variazioni di pressione nel fluido di lavoro. Una prima motivazione del loro diffuso utilizzo, risiede nella più semplice fabbricazione; la produzione di una replica rigida è vantaggiosa, in quanto richiede meno passaggi per essere portata a termine. Inoltre, dal punto di vista operativo, un modello rigido permette di lavorare con una geometria fissa del campo di moto. Nell'intento di indagare in maniera più specifica il campo di moto, se la replica è di tipo elastico, bisognerebbe prendere in considerazione variazioni di posizione e di spessore rispetto al setup sperimentale, il che si traduce in un cambiamento nel trasferimento delle informazioni ottiche e, dunque, in una maggior difficoltà nell'ottenere risultati accurati.

Il primo step per produrre un phantom consiste nell'uso di un software di progettazione. Successivamente, per ottenere un modello rigido, si stampa il materiale, nella forma stabilita, all'interno di uno "stampo maschio" (male mold), che viene disciolto chimicamente dal modello dopo che questo ha polimerizzato. La gamma di materiali adatti alla produzione di questi modelli è più ampia per i modelli rigidi rispetto ai modelli elastici. È anche possibile utilizzare elastomeri per ottenere modelli rigidi, a patto che vengano fabbricati con pareti sufficientemente spesse. Per produrre un modello elastico, invece, si utilizzano uno stampo maschio ed uno "stampo femmina" (female mold), i quali vengono progettati in modo che fra loro intercorra una distanza pari allo spessore della parete del phantom che si andrà a realizzare. A tal fine, un elastomero trasparente viene iniettato fra i due stampi e sottoposto a polimerizzazione.<sup>79</sup>

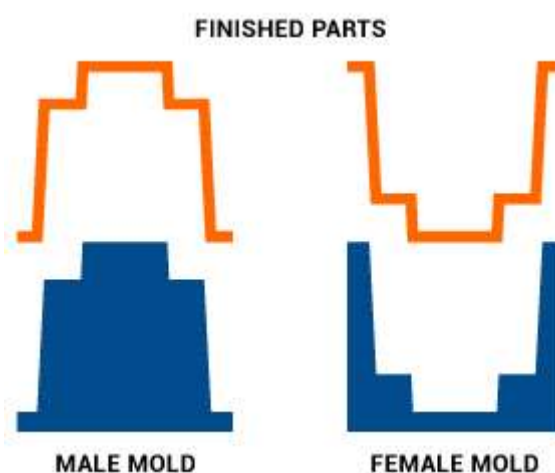


Figura 3.4 Male Mold e Female Mold

Nell'ambito cardiovascolare, lo sviluppo di materiali adatti per la Particle Image Velocimetry è una sfida ancora aperta: non è semplice trovare materiali che, oltre a rispettare i requisiti ottici indispensabili per le misurazioni, consentano di ottenere modelli anatomicamente e

biomeccanicamente accurati. Studi recenti stanno investigando la possibilità di utilizzare gli idrogel per queste applicazioni, i quali sembrerebbero rappresentare un'alternativa promettente nella generazione di phantom impiegabili nella tecnologia PIV.<sup>80</sup>

Attraverso una ricerca generale su Scopus, un database bibliografico e citazionale inerente ad articoli di ricerca scientifica, il gruppo di Winkler et. Al. è andato a cercare il numero di pubblicazioni comprese tra il 2000 e il 2022 relative alle parole chiave “idrogel + cardiovascolare”, “PIV + cardiovascolare”, “idrogel + PIV” e “idrogel + PIV + cardiovascolare”; la ricerca è stata condotta per i parametri titolo, abstract e parole chiave. Per la parola chiave “PIV” il numero totale di pubblicazioni relative allo stesso periodo è risultato 23286. Il numero totale di pubblicazioni con le parole chiave "idrogel + cardiovascolare" e "PIV + cardiovascolare" sono stati ridotti, rispettivamente, a 837 e 278. Una diminuzione significativa delle pubblicazioni è stata osservata per le parole chiave “idrogel + PIV”, con, in totale, 19 pubblicazioni a partire dal 2004. Con le parole chiave "idrogel + PIV + cardiovascolare", sono state trovate solamente due pubblicazioni negli ultimi sette anni. Un trend simile è stato determinato anche attraverso una ricerca effettuata sul database di Pubmed, che conferma dunque i risultati riportati.

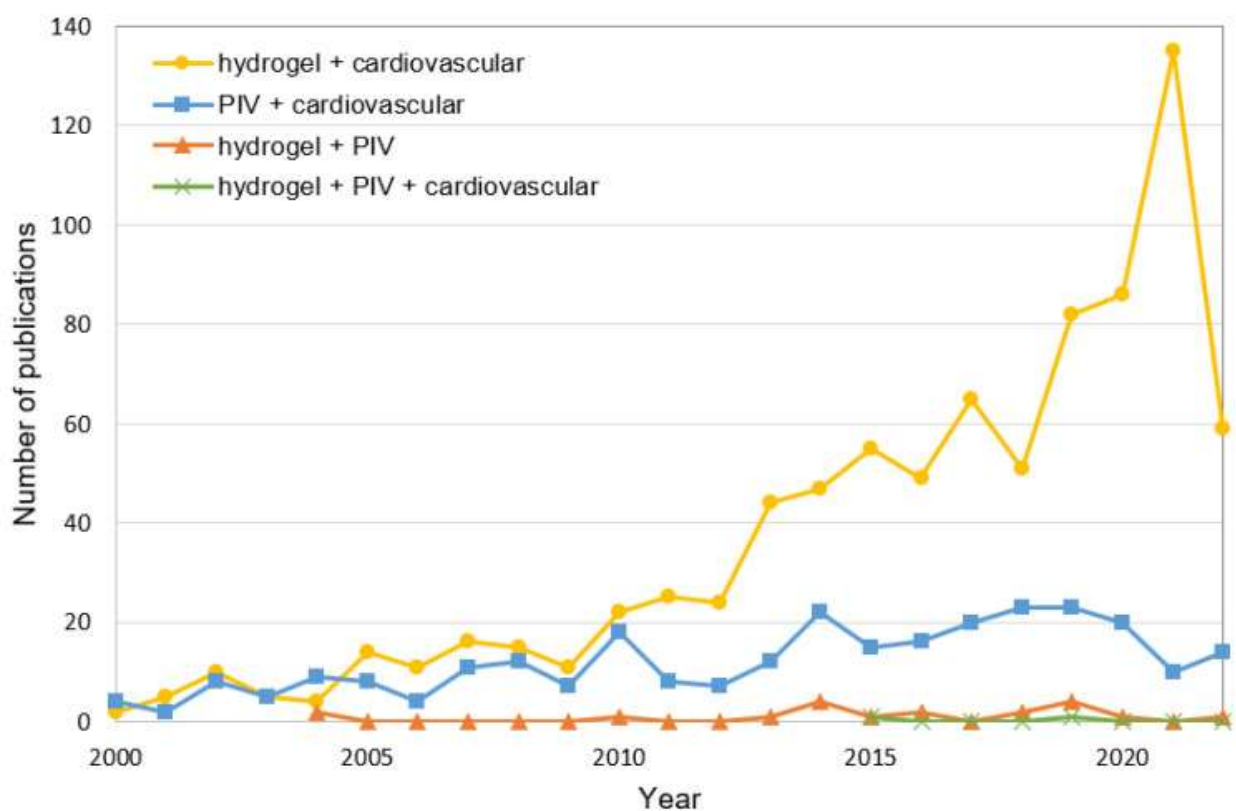


Figura 3.5. Ricerca Scopus: numero di pubblicazioni nel periodo 2000–2022 per le parole chiave "idrogel + cardiovascolare", "PIV + cardiovascolare", "idrogel + PIV" e "idrogel + PIV"

In generale, dal 2019, quando la SARS-CoV-2 (“Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2”) si è diffusa a livello globale partendo dall’Asia, portando ad uno stato di emergenza pandemica, l’attenzione verso questi materiali è aumentata, grazie ad un accrescimento nella domanda di idrogel da impiegare come carriers di molecole disinfettanti per rivestimenti antisettici.<sup>81</sup>

Gli idrogel sono reti polimeriche 3D cross-linkate (reticolate) in grado di assorbire un alto contenuto d’acqua; generalmente, il contenuto d’acqua in un idrogel è circa il 20-30% del volume, ma può arrivare fino al 90%, per questo motivo possiedono ottime proprietà ottiche. La caratteristica unica che possiedono questi materiali è la “sensitività”, sono infatti capaci di variare il proprio volume in risposta a fattori ambientali esterni, quali la temperatura, il pH e stimoli elettrici.<sup>82</sup> Cambiando i solventi dell’idrogel, la trasparenza e l’indice di rifrazione possono essere corretti con precisione.<sup>83</sup> In tal modo, l’indice di rifrazione del phantom può essere abbinato perfettamente a quello dei fluidi utilizzati e non è più necessario modificare la viscosità di quest’ultimo ai fini di ottenere l’IOR matching. Un ulteriore vantaggio degli idrogel è la possibilità di fonderli e adattarli con facilità, andando ad ottenere morfologie anche complesse o vasi sanguigni con ramificazioni. Inoltre, grazie alle loro proprietà elastiche, hanno la potenzialità di imitare la compliance dei vasi sanguigni.

Di contro, sono presenti svantaggi correlati alle limitate proprietà meccaniche; rigonfiandosi assorbono una quantità d’acqua tale da provocare rammollimento e mancanza di resistenza meccanica. Per far fronte a questa problematica, sono stati realizzati idrogel con, ad esempio, reti doppie o triple e gel nanocompositi, che forniscono elevate proprietà meccaniche.<sup>84,85</sup>

Dalla ricerca effettuata si evince che, negli ultimi anni, gli studi condotti sugli idrogel come materiali per modelli da adoperare nella PIV sono pochi. Ciò è in parte dovuto alla limitata disponibilità di informazioni e ricerche svolte in questo ambito. È possibile che in futuro l’impiego degli idrogel verrà maggiormente investigato, innanzitutto perché offrono proprietà ottiche e meccaniche possibilmente in accordo con quelle richieste dall’applicazione della PIV nel settore cardiovascolare, in secondo luogo perché si tratta di materiali idrofili, potenzialmente biocompatibili e non trombogenici, fonte di interesse nell’ambito dei biomateriali e, più in generale, della ricerca biomedica, da molti anni.<sup>86,87,88</sup>



### 3.6 I blood-mimick fluids

Per effettuare delle misurazioni PIV accurate nell'ambito dell'emodinamica, è importante non solo utilizzare un fluido che possieda un indice di rifrazione corrispondente a quello del modello fisico, ma anche che esso possieda delle proprietà tali per cui è rappresentativo del comportamento reologico del sangue, soprattutto in termini di viscosità: si parla di “blood-mimick fluids” (BMF), oggetto di ricerca che rappresenta un elemento cruciale nello studio dell'emodinamica e nello sviluppo di modelli cardiovascolari. Per la ricerca vascolare, un BMF da utilizzare per la Particle Image Velocimetry, idealmente, dovrebbe possedere una viscosità dinamica simile a quella esibita dal sangue, in presenza di velocità di taglio arteriose fisiologiche, in modo da effettuare una modellizzazione realistica del flusso sanguigno. Il valore medio della viscosità del sangue, stando a dati pubblicati, inerenti a soggetti normali di controllo, risulta essere  $4,4 \pm 0,5$  cP a  $37^\circ\text{C}$ .<sup>89</sup>

L'indice di rifrazione e la viscosità, inoltre, sono dipendenti dalla temperatura; pertanto, è fondamentale che vengano esaminati e raggiunti per la stessa temperatura di lavoro. In letteratura, è ancora oggi difficoltoso reperire un un BMF con IOR corrispondente al materiale del phantom e viscosità dinamica conforme a quella del sangue, entrambi alla stessa temperatura (e preferibilmente a temperatura ambiente).<sup>90,91</sup>

In primo luogo, l'indice di rifrazione della replica non è sempre noto a priori con precisione e può subire variazioni tra diversi modelli, sebbene vengano fabbricati con lo stesso materiale. Per giunta, la viscosità viene ottenuta lavorando sulle stesse componenti che governano anche l'indice di rifrazione, perciò non può essere variata in maniera indipendente. Pertanto, spesso viene sacrificata una corrispondenza accurata della viscosità e si cerca di ottenere una somiglianza emodinamica attraverso modelli di flusso e forme d'onda ridimensionati ad hoc.

Un analogo del sangue comunemente impiegato è composto da glicerina e acqua, che, abbinato ai phantom siliconici, è compatibile, disponibile, sicuro ed ha buone proprietà ottiche.<sup>92</sup> Tuttavia, per ottenere un indice di rifrazione adatto (1,40-1,50 per gli elastomeri siliconici), serve come minimo il 40% in volume di glicerina: ciò si traduce in una viscosità dinamica pari a 5,0 cP (centipoise) a  $20^\circ\text{C}$ ; nonostante il valore della viscosità sia sovrapponibile con quella del sangue, una simile quantità di glicerina non consente un buon IOR matching con la maggior parte dei polimeri trasparenti.<sup>93</sup> All'opposto, con il 60% in volume di glicerina è possibile ottenere un buon IOR matching, ma la viscosità sarà circa tre volte superiore al quella del sangue.<sup>94</sup>

Un altro possibile analogo del sangue, fa uso di una combinazione di dietil ftalato (DEP) ed etanolo: in tal modo è possibile ottenere un BMF con buon IOR matching per diversi elastomeri siliconici, ma i valori di viscosità sono molto inferiori a quello del sangue.<sup>95</sup> Con una miscela composta dal 55,6% in volume di DEP e dal 44,4% di etanolo, l'indice di rifrazione risulta 1,44, ma la viscosità è bassa, 3,327 cP, il tutto a 16.9°C.

I fluidi newtoniani, come le miscele acquose di glicerina e altri liquidi di lavoro spesso utilizzati nella PIV, hanno una viscosità costante per tutte le velocità di taglio. Mentre, per un fluido non newtoniano, la viscosità è dipendente dalla velocità di taglio.<sup>96</sup> Nelle arterie di piccolo diametro, il sangue ha un comportamento non newtoniano, perciò non si può pensare di ottenere risultati validi utilizzando gli analoghi del sangue sopra menzionati; tuttavia, nelle arterie di diametro sufficientemente grande il sangue si comporta in maniera simile ad un fluido newtoniano.<sup>97</sup> Ad esempio, nell'aorta, una grande arteria, il rapporto tra il suo diametro e quello dei globuli rossi è sufficientemente elevato affinché il fluido sia interpretabile con un modello newtoniano.<sup>98</sup> Sperimentazioni PIV condotte con fluidi non newtoniani sono poco comuni. La maggioranza degli studi effettuati riguardano arterie di grande calibro e impiegano fluidi newtoniani; il vantaggio che offre quest'assunzione è che essa facilita il processo di modellizzazione, che ha lo scopo di comprendere un determinato contesto, riducendo il più possibile il grado di complessità del problema. Sono state svolte alcune ricerche, dimostranti la valenza dei risultati ottenuti considerando il sangue come un fluido newtoniano, i quali sono comparabili con quelli forniti da un modello non newtoniano del sangue.<sup>99</sup>

### **3.7 Attuali limiti della tecnologia**

Nell'ambito della misurazione del campo di moto del flusso di un fluido, la Particle Image Velocimetry è una delle tecniche che offre miglior affidabilità e convenienza tra le metodologie che sono state applicate in questo campo di ricerca; la possibilità di effettuare misurazioni non intrusive, andando ad utilizzare la luce per effettuare il tracking delle particelle seminate, aumenta, in linea generale, la possibilità di effettuare misure più accurate.

Nonostante questo, occorre tener presente che la PIV ha in sé delle limitazioni, sia intrinseche, che prescindono dall'ambito di ricerca, sia strettamente correlate alla tematica centrale della tesi, ossia lo sviluppo di modelli cardiovascolari che possano essere, almeno in parte, rappresentativi della realtà.

Innanzitutto, la ricerca attuale ha evidenziato dei limiti nella selezione di materiali per i phantom che siano rappresentativi nella risposta, dal punto di vista meccanico, e, allo stesso tempo, siano trasparenti e consentano di ottenere un buon matching ottico con le particelle di semina utilizzate. Inoltre, spesso vengono impiegati materiali rigidi, che non sono sempre in grado di riflettere il comportamento fisiologico dato dalla compliance dei vasi sanguigni. Bisogna sempre valutare, in base al tipo di studio che si vuole condurre, l'alternativa più vantaggiosa. In linea generale, più è corto il tratto vascolare indagato, più possono essere considerati trascurabili gli effetti della deformazione del vaso sul campo fluidodinamico. La stessa considerazione è valida per piccoli vasi e vene, rispetto a grandi vasi e arterie, in quanto sono distretti soggetti a gradienti pressori attenuati.

In aggiunta, per riuscire ad ottenere una certa corrispondenza negli indici di rifrazione del materiale con cui viene fabbricata la replica e delle particelle di semina, senza la quale il segnale luminoso verrebbe ricavato con una certa distorsione, si tende a trascurare le proprietà reologiche del fluido, che dovrebbe, tuttavia, possedere una viscosità simile a quella del sangue per rispecchiarne le proprietà reologiche. Oltretutto, il sangue non è a tutti gli effetti un fluido, perciò non si può pensare di non introdurre approssimazioni, anche nell'ipotesi di ottenere un liquido di lavoro che possieda la stessa viscosità.

Dal punto di vista economico, si tratta di impianti che implicano un investimento rilevante. Ad esempio, per un'applicazione di Stereo PIV nel campo della fluidodinamica cardiovascolare, ad oggi è richiesta una spesa minima di centocinquantamila euro.

Oltretutto, queste tecniche richiedono un investimento anche a livello di tempo di addestramento degli operatori, al fine che possano operare in condizioni di sicurezza e che padroneggiarle adeguatamente, ottenendo risultati accurati, precisi ed affidabili.



## CAPITOLO 4

### PARTICLE IMAGE VELOCIMETRY PER LO STUDIO PAZIENTE-SPECIFICO DELLA DISSEZIONE AORTICA DI TIPO B

#### 4.1 Il significato di paziente-specifico nella pratica medica

Gli obiettivi della medicina sono sempre stati incentrati sul paziente e includono la cura e la prevenzione delle malattie, la promozione della salute e la riduzione della sofferenza. Il ventesimo secolo è stato accompagnato da progressi nella medicina senza precedenti; ciò è stato il risultato di evoluzioni in diversi settori, ad esempio quello tecnologico, quello digitale e quello dell'informazione.

Il rapporto medico-paziente ha seguito i progressi scientifici, trasformandosi da un'ispezione sensoriale qualitativa ad un approccio sempre più data-driven. Nella pratica medica è inoltre avvenuto un importante passaggio, da un approccio basato sull'esperienza ad un approccio basato sull'evidenza, la cui pratica viene definita "integrare la competenza clinica individuale con le migliori evidenze cliniche esterne disponibili dalla ricerca sistematica".<sup>100</sup>

Attualmente, ci sono numerosi dibattiti che hanno come argomento i potenziali vantaggi della "medicina di precisione", o "medicina paziente-specifica", la quale viene spesso e volentieri pubblicizzata come uno strumento capace di fornire il trattamento giusto, al momento giusto, al paziente giusto. Il motivo per cui, nel corso degli anni, l'interesse verso la medicina di precisione continua a crescere, è dovuto alla possibilità che offre di prendere delle terapie cliniche pensate per il "paziente medio", trasformandole in terapie progettate per il "singolo paziente".

La figura 4.1 mette in luce le differenze tra un approccio trazionale ed uno paziente-specifico. Un'approccio tradizionale, prevede di condurre un studio controllato randomizzato, tramite il quale ottenere risultati che siano rappresentativi del paziente medio, ad esempio, suggerendo quale fra i possibili interventi è più probabile avvantaggi il paziente. In tal caso, l'intervento rallenta la progressione della malattia (linea tratteggiata nera) rispetto a nessun intervento (linea continua nera), o standard di cura. Un'approccio paziente-specifico, prevede invece di prendere in considerazione le caratteristiche individuali, in maniera da ottenere indicazioni su quale è l'intervento migliore per il singolo paziente. In questo ipotetico caso, i risultati suggeriscono che

il paziente 1 (in viola) non trarrebbe nessun beneficio da un intervento, mentre il paziente 2 (in verde) trarrebbe grandi benefici.<sup>101</sup>

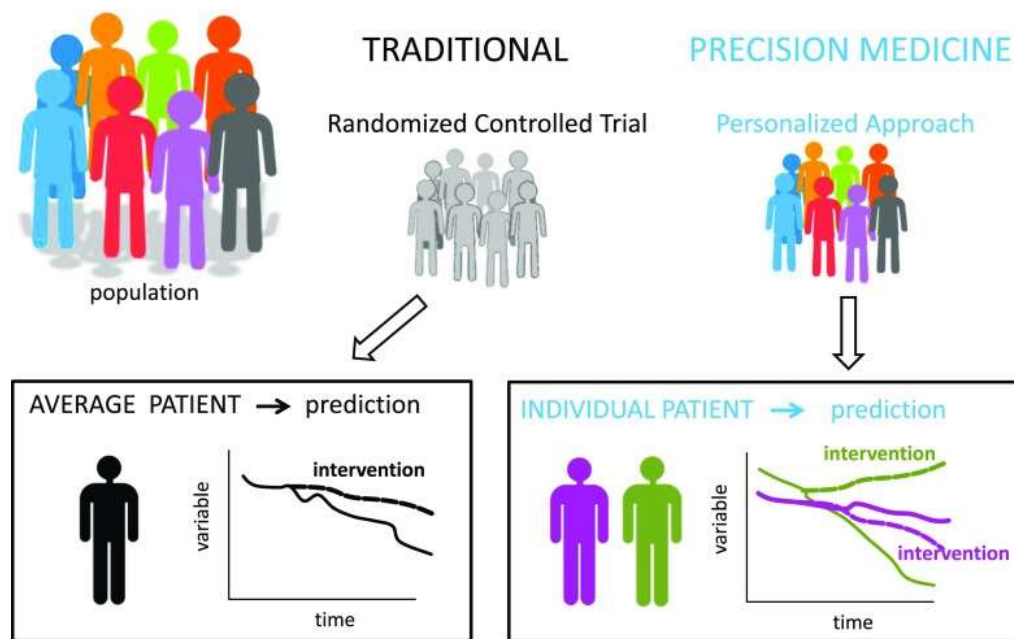


Figura 4.1. Medicina tradizionale e Medicina di precisione

Da una parte, un singolo trattamento può essere impiegato per l'intera popolazione (ad esempio, se hai la febbre prendi l'aspirina), ma ciò ignorerà completamente la variabilità individuale. Dall'altra, il trattamento clinico è pensato per lo specifico individuo e, se sono stati raccolti e compresi dati sufficienti, questo potrebbe includere anche la nutrizione, l'esercizio fisico e determinate medicine per migliorare la salute della persona.

Ovviamente, la maggior parte degli interventi medici rientra fra questi due estremi. Dunque, gli approcci clinici possono essere considerati lungo uno spettro continuo di "personalizzazione" all'interno di tali estremi, in base al contenuto di generalizzazione e specificazione che presentano.<sup>102</sup>

## 4.2 Modellizzazione cardiovascolare paziente-specifica

La modellazione cardiovascolare è una specialità che abbraccia svariate discipline, quali la modellazione elettrofisiologica, la meccanica dei solidi, l'elettromeccanica e la fluidodinamica.

Per effettuare una modellazione paziente specifica, il flusso di lavoro prevede la raccolta e l'elaborazione di dati proveniente dall'individuo, quali età, sesso, patologie, visite mediche ed

esami diagnostico strumentali. Questi dati vengono poi uniti a dati esterni, ottenuti ad esempio da studi clinici, risultati sperimentali e fonti di letteratura, e inseriti in un modello matematico, il quale incorpora equazioni, che hanno lo scopo di descrivere il processo fisico che si vuole modellare, parametri, rappresentazioni geometriche, condizioni iniziali e condizioni al contorno.

I dati raccolti dal paziente possono anche essere impiegati per validare il modello, ma dovrebbero essere distinti rispetto ai dati utilizzati per svilupparlo.

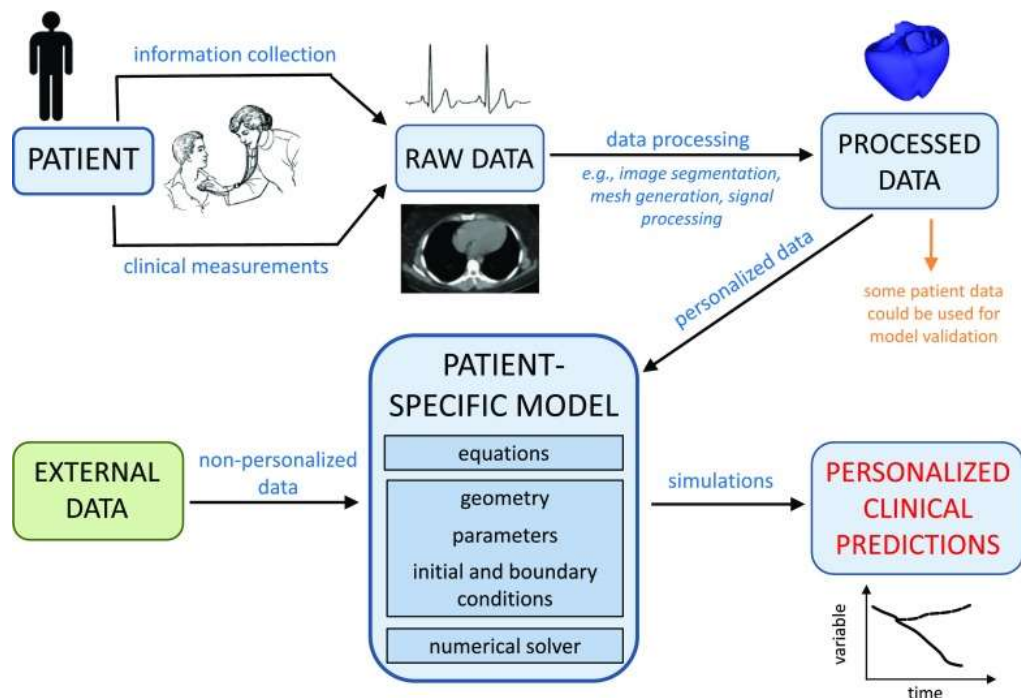


Figura 4.2. Flusso di lavoro della modellizzazione paziente specifica

La quantità e il tipo di personalizzazione nei modelli cardiovascolari paziente-specifici sono piuttosto vari, ma quasi sempre includono una rappresentazione geometrica, che si concentra nel replicare l'anatomia del paziente, che viene derivata da diverse modalità di imaging cliniche. In genere, queste rappresentazioni geometriche sono delle “mesh” (maglie) di elementi finiti, derivate attraverso i seguenti passaggi:

- Imaging;
- Segmentazione e ricostruzione;
- Interpolazione e discretizzazione.<sup>103</sup>

Quando si sviluppa un simile modello e si scelgono i parametri, la quantità di eterogeneità deve essere sempre fatta sulla base di considerazioni costo-beneficio, perché, sebbene aumenti l’opportunità di personalizzazione, la complessità del modello cresce.

Anche le condizioni iniziali e le condizioni al contorno possono essere personalizzate, ma, in molti casi, questo richiede il coinvolgimento di dati tridimensionali, che sono difficili da acquisire con le procedure cliniche, e che comportano una risoluzione molto inferiore alla maglia geometrica finale.

Altri aspetti della personalizzazione del modello sono piuttosto diversi e specifici per disciplina. I parametri personalizzati del paziente possono essere misurati direttamente, oppure calcolati indirettamente dai suoi dati.

### **4.3 La necessità di un modello per lo studio in vitro della dissezione aortica di tipo B**

La dissezione aortica, introdotta nel secondo capitolo, è una patologia altamente paziente-specifica, per la quale diagnosi, gestione e trattamento rappresentano ancora oggi una sfida. Mentre per la dissezione di tipo A, cioè quella che coinvolge l'aorta ascendente, è richiesto un intervento chirurgico immediato, per dissezione di tipo B, ossia quella che coinvolge solamente la porzione discendente, sono possibili diversi trattamenti e quello più adatto dipende fortemente dalla specifica casistica. In particolare, quale sia il trattamento ottimale per le dissezioni non complicate continua ad essere oggetto di dibattito all'interno della comunità medica.<sup>104</sup> In questi casi, riuscire a predire gli esiti clinici avversi potrebbe migliorare di molto la gestione della patologia.

Attualmente, i predittori utilizzati sono basati principalmente su considerazioni di tipo anatomiche, ma è stato dimostrato che non costituiscono uno strumento attendibile per quanto riguarda la progressione della dissezione.<sup>105</sup>

Informazioni di tipo emodinamico, come campi di moto di flusso, pressione e distribuzioni delle velocità di taglio, giocano un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione della patologia, una maggior conoscenza fornirebbe quindi una più completa comprensione della malattia.<sup>106</sup>

Per ottenere queste informazioni, grazie ai recenti sviluppi tecnologici e nelle tecniche di produzione, è possibile condurre degli esperimenti in vitro attraverso l'utilizzo di repliche artificiali, andando a ricavare una serie di dati difficilmente ottenibili dagli studi in vivo.

Per quanto riguarda la dissezione aortica, gli studi in vitro sono ancora in una fase iniziale di sviluppo, solo pochi lavori sono stati riportati in letteratura negli ultimi due decenni.



#### 4.4 Lo studio di Franzetti et al.

Nel 2022, Franzetti et al. hanno condotto uno studio sperimentale di un caso paziente specifico di dissezione aortica.<sup>107</sup> In questo lavoro sono state effettuate acquisizioni sulla portata e sulla pressione del flusso e condotte misurazioni tramite la Particle Image Velocimetry, caratterizzando l'emodinamica della dissezione ed estraendo parametri clinicamente rilevanti, correlabili con la prognosi della patologia.

Il caso studio considerato ha utilizzato un set di dati provenienti da un paziente maschio, di 77 anni, colpito da dissezione aortica di tipo B cronica.

Attraverso la risonanza magnetica a contrasto di fase sono state acquisite immagini di mappatura delle velocità in posizioni diverse, ottenendo informazioni sul flusso. Attraverso uno sfigmomanometro sono stati invece acquisiti i valori di pressione. Il volume anatomico di interesse è stato semplificato, escludendo i rami dell'aorta addominale e tagliando il dominio sotto la dissezione.

Attraverso la tomografia computerizzata sono state acquisite immagini della dissezione del paziente e, attraverso un software, è stato creato un modello aortico che ne rispecchiasse la geometria. Successivamente, è stata fabbricata una replica rigida attraverso lo stampaggio 3D, con indice di rifrazione pari a 1,50. È stato impiegato un blood mimick fluid newtoniano, con un indice di rifrazione di 1,48, compatibile con quello del phantom.

Sono state prese in esame due zone del dominio di interesse, l'arco aortico e la regione prossimale dell'aorta discendente. Per entrambe sono state condotte misurazioni PIV, rispetto due piani distinti, e ottenute delle immagini delle distribuzioni di magnitudo della velocità media di fase.

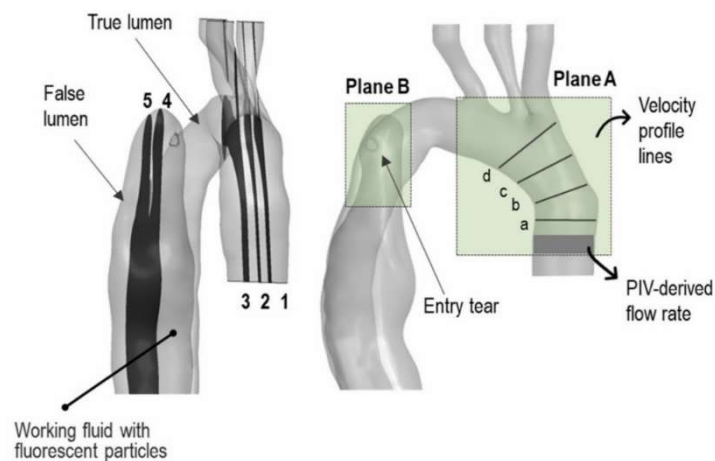


Figura 4.3. Modello aortico e regioni investigate tramite PIV

Dalle mappe di velocità media, in prossimità dell'arco aortico, durante la fase sistolica si può osservare un movimento molto organizzato delle particelle, che seguono delle linee quasi parallele, raggiungendo una velocità di 0,8 m/s ( $t = 0,225$  s). All'inizio della diastole ( $t = 0,405$  s) il flusso inizia ad essere soggetto a decelerazione, e si può individuare una regione dell'arco aortico caratterizzata da ricircolo e bassa velocità. Durante la fase diastolica diventano visibili campi di flusso disorganizzati e complessi, derivanti da inversioni nel flusso, con velocità variabili nell'intero dominio, che raggiungono al massimo 0,25 m/s.

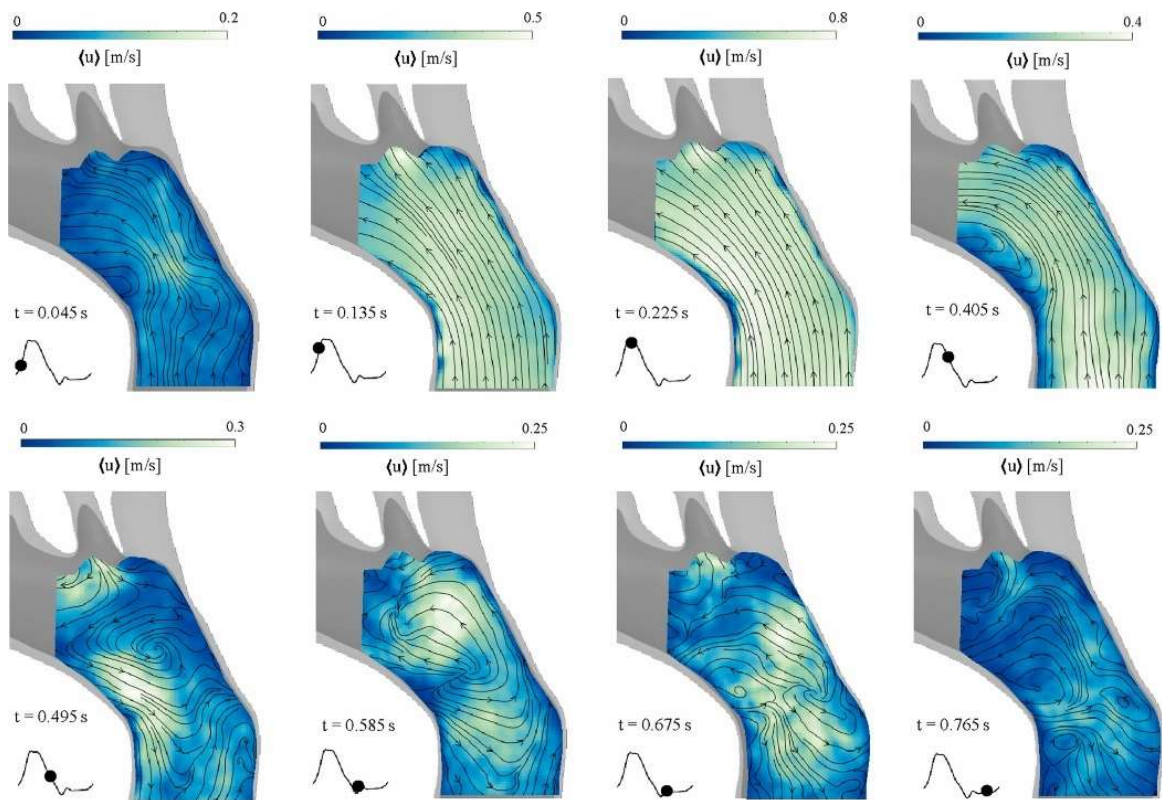


Figura 4.4. Velocità media di fase in prossimità dell'arco aortico in otto istanti del ciclo cardiaco

Immagini simili, sono state ottenute per la parte prossimale all'aorta discendente, dove sono presenti il vero lume (TL, "True lumen") ed il falso lume (FL, "False Lumen"), al picco di sistole (a) e diastole (b). Si può notare che nel vero lume il comportamento è simile a quello osservato nell'arco aortico, caratterizzato da linee di flusso organizzate al picco sistolico, mentre, durante la fase di diastole il comportamento del flusso appare disorganizzato. Nella regione del vero lume, le velocità raggiungono i 0,9 m/s al picco sistolico; sono più alte rispetto ai valori trovati nell'arco aortico, in quanto la dissezione provoca un restringimento dell'area della sezione trasversale. Per quanto riguarda il falso lume, non si evince un flusso significativo; si tratta piuttosto di regioni di ricircolo, dove il flusso è disorganizzato, stagnante, che non supera i 0,05 m/s. In particolare, si possono notare due principali vortici controrotanti, dovuti alla separazione del flusso che entra nel falso lume. All'interno di esso non si osservano variazioni significative delle velocità in relazione

alle fasi del ciclo cardiaco. Durante la sistole, il flusso si trova principalmente fuori dal piano ripreso, perciò le velocità misurate sono inferiori, durante la diastole, invece, si sviluppano flussi di ricircolo nel piano considerato, incrementando le velocità misurate.

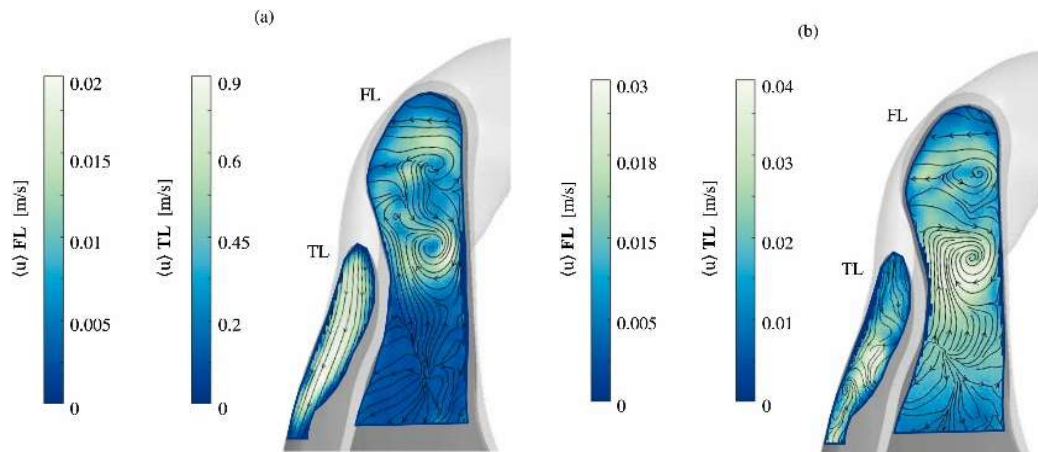


Figura 4.5. Velocità media di fase per la parte prossimale all'aorta discendente al picco di sistole (a) e diastole (b)

Sono state ottenute immagini che descrivono l'evoluzione della vorticità durante il ciclo cardiaco. La vorticità ( $\omega$ ) è il rotore della velocità media di fase, descrive la rotazione locale del fluido, indicando la presenza di strutture vorticosi nel dominio.

In prossimità dell'arco aortico e nel vero lume, la vorticità varia nel tempo, evidenziando la tridimensionalità e la disorganizzazione dei modelli di flusso durante la fase di diastole (b). Mentre, nella fase di sistole (a), si osserva vorticità solo in corrispondenza delle pareti, che non è tuttavia correlata alla formazione di strutture vorticosi, bensì indotta da taglio. Nel falso lume, invece, si nota vorticità per tutta la durata del ciclo cardiaco; i due vortici, visibili dai campi di velocità della figura precedente, sono qui evidenti, uno in senso orario e uno in senso antiorario, con dei valori di vorticità fino a  $30 \text{ s}^{-1}$ , in prossimità dell'ingresso del falso lume.

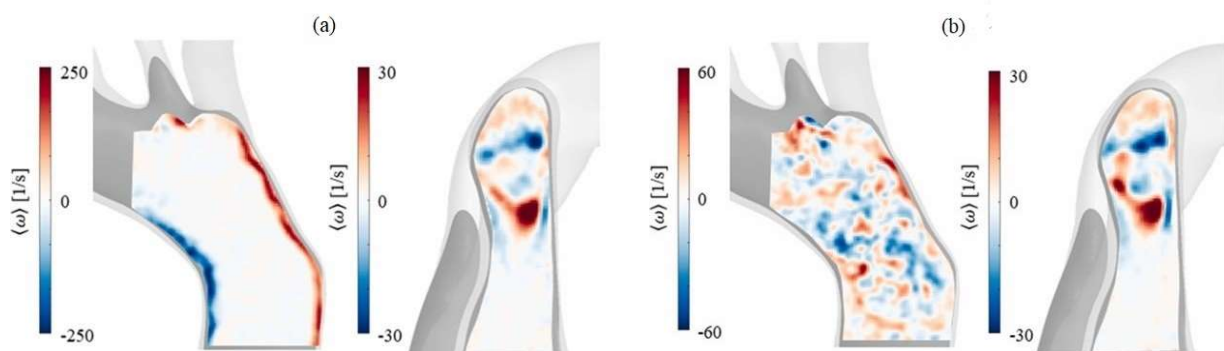


Figura 4.6. Vorticità in prossimità dell'arco aortico e nel falso lume al picco di sistole (a) e diastole (b)

Sono state calcolate le velocità di deformazione ( $\dot{\gamma}$ ) in queste regioni. La velocità di deformazione di taglio fornisce una misura della deformazione angolare, si ottiene derivando rispetto al tempo lo sforzo di taglio.

In prossimità dall'arco aortico i valori di velocità di taglio sono molto più elevati rispetto a quelli trovati nel falso lume, soprattutto durante la fase di sistole (a) del ciclo cardiaco. Il falso lume appare invece caratterizzato da bassi valori in entrambe le fasi del ciclo cardiaco.

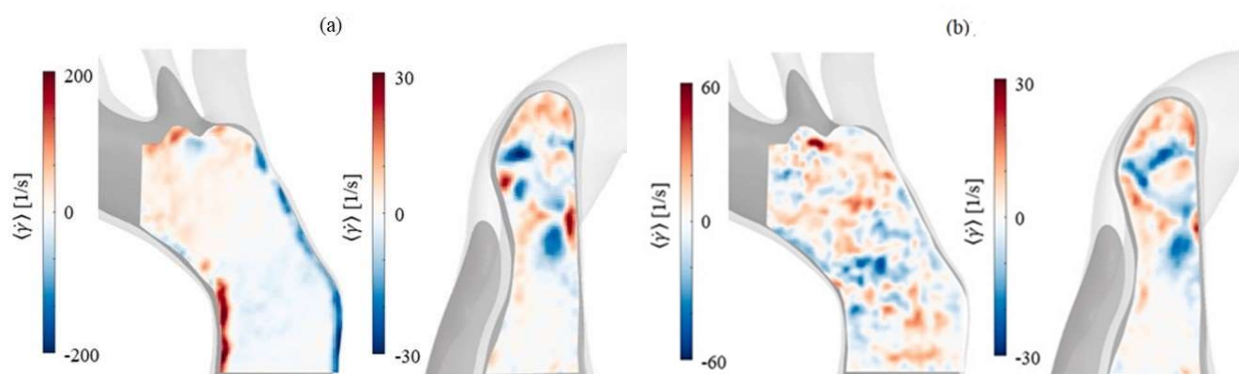


Figura 4.7. Velocità di deformazione di taglio in prossimità dell'arco aortico e nel falso lume al picco di sistole (a) e diastole (b)

Ricapitolando, in riferimento allo studio presentato, dalle mappe di velocità ottenute tramite PIV è stato possibile osservare due vortici controrotanti all'ingresso del falso lume, una caratteristica tipica della dissezione aortica, e un flusso di tipo disorganizzato e stagnante al suo interno.

Sono stati trovati bassi valori di vorticità, la cui analisi ha messo in evidenza le due strutture vorticosi già individuati dagli studi sulle velocità. La dimensione dei vortici è fortemente influenzata dalla dimensione dell'orifizio di ingresso del falso lume.

Inoltre, dalle indagini condotte sulla velocità di deformazione, è stato possibile ricavare la shear rate e concludere che il falso lume è caratterizzato da bassi valori di quest'ultima, rispetto all'arco aortico e al vero lume.

Si tratta di informazioni preziose, in quanto la presenza di piccoli vortici e di regioni di ricircolo, assieme a bassi valori di velocità di taglio, sono stati associati ad alterazioni nel flusso ematico, favorendo la formazione di trombi. Un trombo, difatti, si forma e si estende principalmente nelle regioni con velocità di taglio inferiori; la probabilità che si formino trombi in zone ad alte velocità di taglio ed in presenza di forti vortici è molto minore.

Per quanto lo studio presentato costituisca un avanzamento significativo nello stato dell'arte, per la caratterizzazione dell'emodinamica di una dissezione aortica paziente-specifica, sono comunque presenti dei limiti, legati alla tecnologia impiegata e all'ambito di applicazione. Una discussione più dettagliata è stata affrontata nel terzo capitolo. I limiti riscontrati in questo lavoro sono i seguenti:

- Nella scelta di un blood mimick fluid di tipo newtoniano è stata introdotta un'approssimazione, il cui impatto a livello dei risultati è stato comunque confrontato con una simulazione eseguita con un modello non newtoniano e ritenuta accettabile.
- È stato impiegato un phantom rigido; attraverso una comparazione con un modello elastico per lo stesso caso studio, che ha calcolato piccoli spostamenti, l'approssimazione introdotta è stata considerata tollerabile.
- Ai fini di ottenere il matching degli indici di rifrazione tra il phantom ed il blood mimick fluid, quest'ultimo è stato ottenuto con una densità maggiore ed una viscosità dinamica inferiore rispetto al sangue.
- È stato impiegato un sistema PIV 2D, che permette l'acquisizione di solo due componenti di velocità, mentre la terza è stata ricostruita; ricostruire la terza componente è un processo difficoltoso nel caso di una simile geometria complessa, il che si è tradotto in un abbassamento nel grado di risoluzione nella misurazione di certi indici emodinamici.

Infine, nonostante le limitazioni presenti, condurre studi in vitro paziente-specifico quale quello riportato, permette di ottenere informazioni rilevanti, che in un contesto clinico possono essere di grande utilità, ad esempio nella sperimentazione e nello sviluppo di dispositivi e procedure mediche, nella formazione chirurgica e nella pianificazione di interventi clinici.

Inoltre, un simile approccio sperimentale, può costituire un punto di riferimento per la convalida di modelli di fluidodinamica computazionale. Una volta validati, questi modelli possono essere utilizzati nella stima di dati con elevata precisione, i quali sarebbero difficili da misurare sperimentalmente.

## 4.5 Il ruolo dell'emodinamica nella comprensione del processo patologico

L'evoluzione del danno vascolare provocato dalla dissezione aortica dipende, in parte, dalla formazione, dalla maturazione e dalla possibile guarigione interna del trombo che si forma nel falso lume, rispetto al quale l'emodinamica svolge un ruolo significativo.

La formazione di trombi è una risposta fisiologica che avviene normalmente per rallentare ed arrestare la perdita di sangue in caso di lesione vascolare. Tuttavia, in caso di condizioni patologiche, la sua formazione può avere conseguenze dannose sulla salute.

Nel caso specifico della dissezione aortica, i risultati clinici sembrano indicare che le dissezioni con il falso lume completamente trombizzato hanno un valore prognostico positivo<sup>108</sup>; mentre, un falso lume solo parzialmente trombizzato appare essere un indicatore di dilatazione aortica, perciò il rischio di rottura, e di morte, è più alto.<sup>109</sup> Uno studio condotto da Tsai et al. suggerisce che un falso lume soggetto a trombosi completa potrebbe rappresentare un indizio circa la guarigione ed il rimodellamento della parete aortica.<sup>110</sup>

Di fatto, recentemente sono state condotte simulazioni numeriche, con l'obiettivo di fornire una guida circa l'estensione della crescita del trombo e la dimensione finale del falso lume.

Nel 2018, è stato pubblicato uno studio che ha preso in esame tre modelli murini, inducendo la formazione di falsi lumi di differente geometria.<sup>111</sup> Dai risultati numerici si evince un forte effetto dell'emodinamica sulla crescita del trombo e sulla forma finale del falso lume.

Il lavoro, illustra come la presenza di vortici e velocità di taglio elevate in vicinanza del falso lume, creando una regione idrodinamicamente attiva, possano limitare l'espansione del trombo nel campo di flusso. Di contro, l'aumento dei tempi di permanenza del flusso, all'interno delle regioni di ristagno, può promuovere un maggior accumulo di piastrine, le quali giocano un ruolo importante nel processo di coagulazione; è proprio in corrispondenza di queste zone che la formazione del trombo ha origine. Suggerisce inoltre che la dimensione iniziale e la forma del falso lume, così come l'estensione dell'orifizio, sono elementi incisivi nella progressione e nella formazione del trombo, avendo effetto sulle caratteristiche dell'emodinamica locale.

Un altro studio, che ha proposto un modello computazionale predittivo della trombosi nel falso lume, ha riportato risultati qualitativamente simili.<sup>112</sup> Il modello elaborato è stato applicato a una dissezione aortica di tipo B di un paziente, per il quale sono state effettuate molteplici tomografie

computerizzate di follow-up. La prevista formazione di trombi e i modelli di crescita sono stati in buon accordo qualitativo con i dati clinici.

Il risultati del lavoro mostrano che la formazione di trombi nel falso lume inizia in quelle zone che sono soggette a bassi valori di sforzo di taglio, dove il flusso è di tipo stagnante. In corrispondenza di queste regioni, le piastrine, che sono state precedentemente sollecitate da alti livelli di taglio (durante l'ingresso nel falso lume), rimangono intrappolate nel ricircolo del flusso, portando a trombosi. Le regioni con shear stress particolarmente basso, sono dunque associate a un tempo di permanenza del flusso elevato e a una maggiore viscosità del sangue, elementi che favoriscono le interazioni cellula-cellula e che aumentano la probabilità di adesione cellulare alle pareti dei vasi.

In conclusione, è possibile affermare che riuscire a prevedere la formazione e l'estensione del trombo nei soggetti colpiti da dissezione aortica potrebbe contribuire significativamente nel processo clinico decisionale e nella progettazione di un intervento che favorisca il più possibile il paziente.





## CONCLUSIONI

La dissezione aortica di tipo B è una patologia di diagnosi non immediata, per la quale mancano ancora biomarcatori appositi e fortemente paziente-specifica nella sua evoluzione. Ancora oggi, nonostante la presenza di protocolli clinici, è oggetto di dibattito quale sia la miglior procedura d'intervento.

Questo lavoro di tesi si è posto l'obiettivo di fornire una panoramica sulle caratteristiche generali di questa malattia, mettendo in luce gli aspetti sui quali una maggior investigazione è doverosa. In particolare, una caratterizzazione emodinamica è fondamentale per comprenderne meglio la prognosi, in quanto è stato dimostrato che gli indici di carattere emodinamico sono associati a meccanismi di sviluppo e progressione della patologia stessa.

È stata approfondita la tecnica della Particle Image Velocimetry, un metodo di misura ottico del campo di moto di un fluido non invasivo, in grado di fornire risultati affidabili, che può essere applicato nello studio in vitro della fluidodinamica cardiovascolare.

Lo studio in vitro di un processo patologico rappresenta uno strumento considerevolmente utile, tramite il quale si possono ottenere informazioni importanti sul comportamento del flusso indagato.

In conclusione, gli studi sulla dissezione aortica, nonché la pianificazione delle procedure cliniche da adottare, devono necessariamente abbandonare l'idea che le informazioni geometriche, a sé stanti, siano sufficientemente significative. Piuttosto, bisogna prendere in considerazione l'intero ambiente fluidodinamico per avere un quadro più completo della situazione.



## Bibliografia

1. German, W. J.; Stanfield, C.L. Fisiologia. *EdiSES*. **2006**.
2. Sherwood, L. Fondamenti di fisiologia umana. *Piccin Nuova Libreria*. **2012**.
3. [www.humanitas.it](http://www.humanitas.it)
4. [www.my-personaltrainer.it](http://www.my-personaltrainer.it)
5. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/17058-aorta-anatomy>
6. Susin, F.M. Laboratorio di Ingegneria cellulare. Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, **2021**.
7. Meola, M. Ecografia clinica e Color Doppler in Nefrologia 1. *Eureka*. **2008**.
8. Yuan, X.; Mitsis, A.; Nienaber, C.A. Current Understanding of Aortic Dissection. *Life*. **2022**; 12(10):1606. DOI: 10.3390/life12101606.
9. DeBakey, M.E.; Henly, W.S.; Cooley, D.A. et al. Jr. Surgical Management of Dissecting Aneurysms of the Aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1965**; 49(1):130–149. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)33323-9.
10. Clouse, W.D.; Hallett, J.W.; Jr.; Schaff, H.V. et al. 3rd. Acute aortic dissection: Population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin. Proc.* **2004**; 79(2):176-180. DOI: 10.4065/79.2.176.
11. Mitsis, A.; Yuan, X.; Cambronero-cortinas, E. et al. New developments in the treatment of type B aortic dissection. *Ital. J. Vascular Endovasc. Surg.* **2017**; 24(3): 118–126. DOI: 10.23736/S1824-4777.17.01297-9.
12. Kato, N.; Shimono, T.; Hirano, T. et al. Midterm results of stent-graft repair of acute and chronic aortic dissection with descending tear: The complication-specific approach. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124(2):306-312. DOI: 10.1067/mtc.2002.122302.
13. Acosta, S.; Blomstrand, D.; Gottsater, A. Epidemiology and long-term prognostic factors in acute type B aortic dissection. *Ann. Vasc. Surg.* **2007**; 21(4):415-422. DOI: 10.1016/j.avsg.2007.01.012.
14. DeBakey, M.E.; Beall, A.C., Jr.; Cooley, D.A. et al. Dissecting aneurysms of the aorta. *Surg. Clin. North Am.* **1966**; 46(4):1045-1055. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)37946-4.
15. Meszaros, I.; Morocz, J.; Szlavi, J. et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*. **2000**; 117(5): 1271-1278. DOI: 10.1378/chest.117.5.1271.
16. Howard, D.P.; Banerjee, A.; Fairhead, J.F. et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*. **2013**; 127(20): 2031-2037. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483.
17. Smedberg, C.; Steuer, J.; Leander, K. et al. Sex differences and temporal trends in aortic dissection: A population-based study of incidence, treatment strategies, and outcome in Swedish patients during 15 years. *Eur. Heart J.* **2020**; 41(26): 2430-2438. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa446.
18. Olsson, C.; Thelin, S.; Stahle, E. et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: Increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. **2006**; 114(24): 2611-2618. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400.

19. Sen, I.; Erben, Y.M.; Franco-Mesa, C. et al. Epidemiology of aortic dissection. *Semin. Vasc. Surg.* **2021**; 34(1): 10-17. DOI:10.1053/j.semvascsurg.2021.02.003.
20. Clouse, W.D.; Hallett, J.W.; Schaff, H.V. et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc.* **2004**; 79(2): 176-180. DOI:10.4065/79.2.176.
21. DeMartino, R.R.; Sen, I.; Huang, Y. et al. Population-Based Assessment of the Incidence of Aortic Dissection, Intramural Hematoma, and Penetrating Ulcer, and Its Associated Mortality From 1995 to 2015. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* **2018**; 11(8): e004689. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004689.
22. Melvinsdottir, I.H.; Lund, S.H.; Agnarsson, B.A. et al. The incidence and mortality of acute thoracic aortic dissection: Results from a whole nation study. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **2016**; 50(6): 1111-1117. DOI: 10.1093/ejcts/ezw235.
23. Huckaby, L.V.; Sultan, I.; Trimarchi, S. et al. Sex-Based Aortic Dissection Outcomes From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Ann. Thorac. Surg.* **2022**; 113(2): 498-505. DOI:10.1016/j.athoracsur.2021.03.100.
24. Raghupathy, A.; Nienaber, C.A.; Harris, K.M. et al. Geographic differences in clinical presentation, treatment, and outcomes in type A acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection). *Am. J. Cardiol.* **2008**; 102(11): 1562-1566. DOI:10.1016/j.amjcard.2008.07.049.
25. Bossone, E.; Pyeritz, R.E.; O'Gara, P. et al. Acute aortic dissection in blacks: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Am. J. Med.* **2013**; 126(10): 909-915. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.04.020.
26. Zeng, T.; Shi, L.; Ji, Q. et al. Cytokines in aortic dissection. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* **2018**; 486: 177-182. DOI: 10.1016/j.cca.2018.08.005.
27. Nienaber, C.A.; Clough, R.E.; Sakalihasan, N. et al. Aortic Dissection. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2016**; 2: 16071. DOI: 10.1038/nrdp.2016.53.
28. Pape, L.A.; Awais, M.; Woznicki, E.M. et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**; 66(4): 350-358. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.029.
29. Tsamis, A.; Krawiec, J.T.; Vorp, D.A. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: A review. *J. R. Soc. Interface.* **2013**; 10(83): 20121004. DOI: 10.1098/rsif.2012.1004.
30. Cui, H.; Chen, Y.; Li, K. et al. Untargeted metabolomics identifies succinate as a biomarker and therapeutic target in aortic aneurysm and dissection. *Eur. Heart J.* **2021**; 42(42): 4373-4385. DOI:10.1093/eurheartj/ehab605.
31. Harky, A.; Fan, K.S.; Fan, K.H. The genetics and biomechanics of thoracic aortic diseases. *Vasc. Biol.* **2019**; 1(1): R13-R25. DOI:10.1530/VB-19-0027.
32. Evangelista, A.; Isselbacher, E.M.; Bossone, E. et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation.* **2018**; 137(17): 1846-1860. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264.
33. Yin, H.; Pickering, J.G. Cellular Senescence and Vascular Disease: Novel Routes to Better Understanding and Therapy. *Can. J. Cardiol.* **2016**; 32(5): 612-623. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.051.
34. Erbel, R.; Aboyans, V.; Boileau, C. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the

- adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2014**; 35(41): 2873-2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
35. Etz, C.D.; von Aspern, K.; Hoyer, A. et al. Acute type A aortic dissection: Characteristics and outcomes comparing patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **2015**; 48(1): 142-150. DOI: 10.1093/ejcts/ezu388.
  36. Salmasi, M.Y.; Al-Saadi, N.; Hartley, P. et al. The risk of misdiagnosis in acute thoracic aortic dissection: a review of current guidelines. *Heart.* **2020**; 106(12): 885-891. DOI:10.1136/heartjnl-2019-316322.
  37. Lovy, A.J.; Bellin, E.; Levsky, J.M. et al. Preliminary development of a clinical decision rule for acute aortic syndromes. *Am. J. Emerg. Med.* **2013**; 31(11): 1546-1550. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.06.005.
  38. Tsai, T.T.; Trimarchi, S.; Nienaber, C.A. Acute aortic dissection: perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2009**; 37(2): 149-159. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.11.03264.
  39. Marroush, T.S.; Boshara, A.R.; Parvataneni, K.C. et al. Painless Aortic Dissection. *Am. J. Med. Sci.* **2017**; 354(5): 513-520. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.11.005.
  40. Nallamotheu, B.K.; Mehta, R.H.; Saint, S. et al. Syncope in acute aortic dissection: diagnostic, prognostic, and clinical implications. *Am. J. Med.* **2002**; 113(6): 468-471. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01254-8.
  41. Gilon, D.; Mehta, R.H.; Oh, J.K. et al. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiac tamponade complicating type A acute aortic dissection. *Am. J. Cardiol.* **2009**; 103(7): 1029-1031. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.12.013.
  42. Goldstein, S.A.; Evangelista, A.; Abbara, S. et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2015**; 28(2): 119-182. DOI:10.1016/j.echo.2014.11.015.
  43. Jarvis, K; Pruijssen, J.T.; Son, A.Y. et al. Parametric Hemodynamic 4D Flow MRI Maps for the Characterization of Chronic Thoracic Descending Aortic Dissection. *J. Magn. Reson. Imaging.* **2020**; 51(5): 1357-1368. DOI: 10.1002/jmri.26986.
  44. Evangelista, A; Pineda, V; Guala, A; et al. False Lumen Flow Assessment by Magnetic Resonance Imaging and Long-Term Outcomes in Uncomplicated Aortic Dissection. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2022**; 79(24): 2415-2427. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.017.
  45. Vilacosta, I.; San Román, J.A.; di Bartolomeo, R. et al. *Acute Aortic Syndrome Revisited: JACC State-of-the-Art Review.* *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**; 78(21): 2106-2125. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.022.
  46. Suzuki, T; Distant, A; Zizza, A. et al. Preliminary experience with the smooth muscle troponin-like protein, calponin, as a novel biomarker for diagnosing acute aortic dissection. *Eur. Heart J.* **2008**; 29(11): 1439-1445. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn162.
  47. Akutsu, K; Yamanaka, H; Katayama, M. et al. Usefulness of Measuring the Serum Elastin Fragment Level in the Diagnosis of an Acute Aortic Dissection. *Am. J. Cardiol.* **2016**; 118(9): 1405-1409. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.07.052.
  48. Giachino, F. Loiacono, M. Lucchiari, M. et al. Rule out of acute aortic dissection with plasma matrix metalloproteinase 8 in the emergency department. *Crit. Care.* **2013**; 17(1): R33. DOI: 10.1186/cc12536.
  49. Dong, J.; Duan, X; Feng, R. et al. Diagnostic implication of fibrin degradation products and D-dimer in aortic dissection. *Sci. Rep.* **2017**; 7: 43957. DOI: 10.1038/srep43957.

50. Li, W.; Huang, B.; Tian, L. et al. Admission D-dimer testing for differentiating acute aortic dissection from other causes of acute chest pain. *Arch. Med. Sci.* **2017**; 13(3): 591-596. DOI: 10.5114/aoms.2017.67280.
51. Mori, K.; Tamune, H.; Tanaka, H.; Nakamura, M. Admission Values of D-dimer and C-reactive Protein (CRP) Predict the Long-term Outcomes in Acute Aortic Dissection. *Intern. Med.* **2016**; 55(14): 1837-1843. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6404.
52. Cayne, N.S.; Veith, F.J.; Lipsitz, E.C. et al. Variability of maximal aortic aneurysm diameter measurements on CT scan: significance and methods to minimize. *J. Vasc. Surg.* **2004**; 39(4): 811-815. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.11.042.
53. Wen, D.; Du, X.; Dong, J.Z.; Zhou, X.L. et al. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection. *Heart.* **2013**; 99(16): 1192-1197. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304158.
54. Morello, F.; Bartalucci, A.; Bironzo, M. et al. Prospective diagnostic accuracy study of plasma soluble ST2 for diagnosis of acute aortic syndromes. *Sci. Rep.* **2020**; 10(1): 3103. DOI: 10.1038/s41598-020-59884-6.
55. Zhang, C.; Vasilevskis, S.; Kozłowski, B. Particle Image Velocimetry – User Guide. Aalborg University, Department of Civil Engineering, **2018**.
56. Ratkovska, K. Particle Image Velocimetry. University of West Bohemia, Department of Power System Engineering, **2015**.
57. Prasad, A. K.; Adrian, R.J. Stereoscopic particle image velocimetry applied to liquid flows. *Exp. in Fluids.* **1993**; 15(1): 49-60. DOI: 10.1007/BF00195595.
58. Barnhart, D.H.; Adrian, R.J.; Papen, G.C. Phase-conjugate holographic system for high-resolution particle-image velocimetry. *Appl. Opt.* **1994**; 33(30): 7159-7170. DOI: 10.1364/AO.33.007159.
59. Virant, M.; Themistocles, D.; 3D PTV and its application on Lagrangian motion. *Meas. Sci. Technol.* **1997**; 8(12): 1539. DOI: 10.1088/0957-0233/8/12/017.
60. Elsinga, G.E.; Scarano, F.; Wieneke, B.; et al. Tomographic particle image velocimetry. *Exp. in Fluids.* **2006**; 41(6): 933-947. DOI: 10.1007/S00348-006-0212-Z.
61. Hu, Hui. Handbook of 3D Machine Vision: Optical Metrology and Imaging. *CRC Press.* **2013**.
62. Tabrizi, H. F. Particle Image velocimetry (PIV) techniques in Cardiovascular systems and applicable Methods for Detecting specific reliable Results.
63. Lee, H.; Tatsumi, E.; Taenaka, Y. et al. Flow visualization of a monoleaflet and bileaflet mechanical heart valve in a pneumatic ventricular assist device using a PIV system. *ASAIO J.* **2010**; 56(3): 186-193. DOI: 10.1097/mat.0b013e3181d68f83.
64. Ha, H.; Koo, H.J.; Huh, H.K. et al. Effect of pannus formation on the prosthetic heart valve: In vitro demonstration using particle image velocimetry. *PLoS One.* **2018** ;13(6): e0199792. DOI: 10.1371/journal.pone.0199792.
65. Li, Q.; Hegner, F.; Bruecker, C.H. Comparative Study of Wall-Shear Stress at the Ascending Aorta for Different Mechanical Heart Valve Prostheses. *J. Biomech. Eng.* **2020**; 142(1): 011006. DOI: 10.1115/1.4043357.
66. Hong, G.R.; Pedrizzetti, G.; Tonti, G. et al. Characterization and quantification of vortex flow in the human left ventricle by contrast echocardiography using vector particle image velocimetry. *JACC: Card. Im.* **2008**; 1(6): 705-717. DOI:10.1016/j.jcmg.2008.06.008.

67. Pedrizzetti, G.; Martiniello, A.R.; Bianchi, V. et al. Cardiac fluid dynamics anticipates heart adaptation. *J. Biomech.* **2015**; 48(2): 388-391. DOI:10.1016/j.jbiomech.2014.11.049.
68. Ford, M.D.; Nikolov, H.N.; Milner J.S. et al. PIV-measured versus CFD-predicted flow dynamics in anatomically realistic cerebral aneurysm models. *J. Biomech. Eng.* **2008**; 130(2): 021015. DOI: 10.1115/1.2900724.
69. Raschi, M.; Mut, F.; Byrne, G. et al. CFD and PIV analysis of hemodynamics in a growing intracranial aneurysm. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* 2012; 28(2): 214-228. DOI:10.1002/cnm.1459.
70. Doutel, E.; Viriato, N.; Carneiro, J. et al. Geometrical effects in the hemodynamics of stenotic and non-stenotic left coronary arteries-numerical and in vitro approaches. *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* 2019; 35(8): e3207. DOI:10.1002/cnm.3207.
71. Bai, K.; Katz, J. On the refractive index of sodium iodide solutions for index matching in PIV. *Exp. in Fluids.* **2014**; 55: 1-6. DOI: 10.1007/s00348-014-1704-x.
72. Reis, J.C.; Lampreia, I.M.; Santos, A.F. et al. Refractive index of liquid mixtures: theory and experiment. *Chemphyschem.* **2010**; 11(17): 3722-3733. DOI: 10.1002/cphc.201000566.
73. Thormählen, I.; Straub, J.; Grigull, U. Refractive Index of Water and Its Dependence on Wavelength, Temperature, and Density. (“Refractive Index of Liquid Water in Different Solvent Models”) (“Refractive Index of Liquid Water in Different Solvent Models”) (“Refractive Index of Liquid Water in Different Solvent Models”) *J. Phys. Chem. Ref. Data.* **1985**; 14: 933–945. DOI: 10.1063/1.555743.
74. Wendt, D.; Stühle, S.; Hou, G. et al. Development and In Vitro Characterization of a New Artificial Flow Channel. *Artificial Organs.* **2018**; 35(3): E59–E64. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2010.01166.x.
75. Moučka, R.; Sedlačík, M.; Osička, J. et al. Mechanical properties of bulk Sylgard 184 and its extension with silicone oil. *Sci. Rep.* **2021**; 11(1): 19090. DOI: 10.1038/s41598-021-98694-2.
76. Yazdi, S.G.; Geoghegan, P.H.; Docherty, P.D. et al. A Review of Arterial Phantom Fabrication Methods for Flow Measurement Using PIV Techniques. *Ann. Biomed. Eng.* **2018**; 46(11): 1697-1721. DOI:10.1007/s10439-018-2085-8.
77. 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. *J. Mech. Med. Biol.* **2017**; 17(3): 1750041. DOI: 10.1142/S0219519417500415.
78. Geoghegan, P.; Buchmann, N.; Spence, C. et al. Fabrication of Rigid and Flexible Refractive-Index-Matched Flow Phantoms for Flow Visualisation and Optical Flow Measurements. *Exp. Fluids.* **2012**; 52(5): 1331–1347.
79. Yazdi, S.G.; Huetter, L.; Docherty, P.D. et al. A Novel Fabrication Method for Compliant Silicone Phantoms of Arterial Geometry for Use in Particle Image Velocimetry of Haemodynamics. *Appl. Sci.* **2019**; 9(18): 3811. DOI: 10.3390/app9183811.
80. Winkler, C.M.; Kuhn, A.I.; Hentschel, G. et al. A Review on Novel Channel Materials for Particle Image Velocimetry Measurements-Usability of Hydrogels in Cardiovascular Applications. *Gels.* **2022**; 8(8): 502. DOI:10.3390/gels8080502.
81. Molchanov, V.S.; Shibaev, A.V.; Karamov, E.V. et al. Antiseptic Polymer-Surfactant Complexes with Long-Lasting Activity against SARS-CoV-2. *Polymers (Basel).* **2022**; 14(12): 2444. DOI: 10.3390/polym14122444.

82. Feil, H.; Bae, Y.H.; Feijen, J. et al. Mutual influence of pH and temperature on the swelling of ionizable and thermosensitive hydrogels. *Macromolecules*. **1992**; 25(20): 5528-5530. DOI:10.1021/ma00046a063.
83. Esch, C.; Galperin, A.; Krolitzki, B. et al. Proof of Concept of a New Glucose Sensing Technology: Color-Changing Hydrogels Including au Nanoparticles. *Biomed. Tech.* **2013**; 58(1): 9-10. DOI: 10.1515/bmt-2013-40632013.
84. Tanaka, Y.; Gong, J.P.; Osada, Y. Novel hydrogels with excellent mechanical performance. *Prog. Polym. Sci.* **2005**; 30(1): 1–9. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2004.11.003.
85. Haque, M.A.; Kurokawa, T.; Gong, J.P. Super tough double network hydrogels and their application as biomaterials. *Polymer*. **2012**; 53(9): 1805–1822. DOI: 10.1016/j.polymer.2012.03.013.
86. Hoffman, A.S.; Schmer, G.; Harris, C. et al. Covalent binding of biomolecules to radiation-grafted hydrogels on inert polymer surfaces. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* **1972**; 18(0): 10-18. DOI: 10.1097/00002480-197201000-00003.
87. Andrade, J. Hydrogels in medicine and pharmacy. N.A. Peppas; **1989**.
88. Caccavo, D.; Cascone, S; Lamberti, G. et al. Controlled drug release from hydrogel-based matrices: Experiments and modeling. *Int. J. Pharm.* **2015**; 486(1-2): 144-152. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.03.054.
89. Bor-Kucukatay, M.; Keskin, A.; Akdam, H. et al. Effect of thrombocytapheresis on blood rheology in healthy donors: role of nitric oxide. *Transf. Apheres. Sci.* **2008**; 39(2): 101–108.
90. Yousif, M.Y.; Holdsworth, D.W.; Poepping, T.L. Deriving a blood-mimicking fluid for particle image velocimetry in Sylgard-184 vascular models. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2009**; 2009: 1412-1415. DOI: 10.1109/IEMBS.2009.5334175.
91. Nguyen, T.T.; Biadillah, Y.; Mongrain, R. et al. A method for matching the refractive index and kinematic viscosity of a blood analog for flow visualization in hydraulic cardiovascular models. *J. Biomech. Eng.* **2004**; 126(4) :529-535. DOI:10.1115/1.1785812.
92. Brindise, M.C.; Busse, M.M.; Vlachos, P.P. Density and Viscosity Matched Newtonian and non-Newtonian Blood-Analog Solutions with PDMS Refractive Index. *Exp. Fluids.* **2018**; 59(11): 173. DOI: 10.1007/s00348-018-2629-6.
93. Rhee, K.; Han, M.H.; Cha, S.H. Changes of flow characteristics by stenting in aneurysm models: influence of aneurysm geometry and stent porosity. *Ann. Biomed Eng.* **2002**; 30(7): 894-904. DOI: 10.1114/1.1500406.
94. Nguyen, T.T.; Biadillah, Y.; Mongrain, R. et al. A method for matching the refractive index and kinematic viscosity of a blood analog for flow visualization in hydraulic cardiovascular models. *J. Biomech. Eng Trans. ASME.* **2004**; 126(4): 529–535. DOI:10.1115/1.1785812.
95. White, F.M. Fluid Mechanics. *McGraw-Hill.* **2011**.
96. McDonald, D.A. Blood Flow in Arteries. *Edward Arnold & Co.* **1974**. DOI: 10.1201/b13568.
97. Caro, C.G. The Mechanics of the Circulation. *Cambridge University Press.* **2012**.
98. Friedman, M.H.; Bargeron, C.B.; Duncan, D.D. et al. Effects of arterial compliance and non-Newtonian rheology on correlations between intimal thickness and wall shear. *J Biomech Eng.* **1992**; 114(3): 317–320. DOI: 10.1115/1.2891389.
99. Gray, R.A.; Pathmanathan, P. Patient-Specific Cardiovascular Computational Modeling: Diversity of Personalization and Challenges. *Journal of cardiovascular translational research.* 2018; 11(2): 80–88. DOI: 10.1007/s12265-018-9792-2.



100. Sackett, D.L.; Rosenberg, W.M.; Gray, J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. **1996**; 312(7023): 71–72. DOI: 10.1136/bmj.312.7023.71.
101. Gray, R.A.; Pathmanathan, P. Patient-Specific Cardiovascular Computational Modeling: Diversity of Personalization and Challenges. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* **2018**; 11(2): 80-88. DOI:10.1007/s12265-018-9792-2.
102. Fuller, J.; Flores, L.J.; Translating trial results in clinical practice: the risk GP model. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* **2016**; 9(3): 167–168. DOI: 10.1007/s12265-016-9694-0.
103. Morris, P.D.; Narracott, A.; von Tengg-Kobligk; H. et al. Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine. *Heart*. **2016**; 102(1): 18-28. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308044.
104. Yuan, X.; Clough, R.E.; Nienaber, C.A. Management of Uncomplicated Type B Aortic Dissection. *Hearts* **2020**, 1(1): 14-24. DOI: 10.3390/hearts1010004.
105. van Bogerijen, G.H.; Tolenaar, J.L.; Rampoldi, V. et al. Predictors of aortic growth in uncomplicated type B aortic dissection. *J. Vasc. Surg.* **2014**; 59(4): 1134-1143. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.01.042.
106. Rudenick, P.A.; Bijmens, B.H.; García-Dorado, D. et al. An in vitro phantom study on the influence of tear size and configuration on the hemodynamics of the lumina in chronic type B aortic dissections. *J. Vasc. Surg.* **2013**; 57(2): 464-474.e5. DOI:10.1016/j.jvs.2012.07.008.
107. Franzetti, G.; Bonfanti, M.; Homer-Vanniasinkam, S. et al. Experimental evaluation of the patient-specific haemodynamics of an aortic dissection model using particle image velocimetry. *J. Biomech.* **2022**; 134: 110963. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2022.110963.
108. Yazdani, A.; Li, H.; Bersi, M. R. et al. Data-driven Modeling of Hemodynamics and its Role on Thrombus Size and Shape in Aortic Dissections. *Sci. rep.* **2018**; 8(1): 2515. DOI: 10.1038/s41598-018-20603-x.
109. Song, S.W.; Yoo, K.J.; Kim, D.K. et al. Effects of early anticoagulation on the degree of thrombosis After repair of acute DeBakey type I aortic dissection. *Ann. Thorac. Surg.* **2011**; 92(4): 1367-1375. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.111.
110. Tsai, T.T.; Evangelista, A. Nienaber, C.A. et al. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N. Engl. J. Med.* **2007**; 357(4): 349-359. DOI: 10.1056/NEJMoa063232.
111. Tsai, T.T.; Schlicht, M.S.; Khanafer, K. et al. Tear size and location impacts false lumen pressure in an ex vivo model of chronic type B aortic dissection. *J. Vasc. Surg.* **2008**; 47(4): 844-851. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.11.059.
112. Menichini, C.; Cheng, Z.; Gibbs, R.G. et al. Predicting false lumen thrombosis in patient-specific models of aortic dissection. *J. R. Soc. Interface.* **2016**; 13(124): 20160759. DOI: 10.1098/rsif.2016.0759.

# Elenco riferimenti immagini

## Capitolo 1

- 1.1. [https://it.wikiversity.org/wiki/Conformazione\\_interna\\_del\\_cuore](https://it.wikiversity.org/wiki/Conformazione_interna_del_cuore)
- 1.2. <https://www.policlinicodimonza.it/valvola-mitrale-ii>
- 1.3. <https://www.fondazionedottmarianspiezia.it/apparato-cardiocircolatorio/>
- 1.4. <https://lenstapesmed.com/cardiac-cycle/>
- 1.5. <https://my.clevelandclinic.org/-/scassets/images/org/health/articles/17058-aorta-anatomy>
- 1.6. Susin, F.M. Laboratorio di Ingegneria cellulare. Università degli Studi di Padova. 2021.
- 1.7. <https://modena.avisemiliaromagna.it/la-plasmaferesi/>

## Capitolo 2

- 2.1. <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/10/160>
- 2.2. <https://sso.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=SURG%2F100115>
- 2.3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934313001058>
- 2.4. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934313001058>
- 2.5. [https://www.researchgate.net/publication/335760314\\_Multislice\\_computed\\_tomography\\_angiography\\_in\\_the\\_diagnosis\\_of\\_patients\\_with\\_suspected\\_aortic\\_dissection\\_A\\_single\\_centre\\_experience](https://www.researchgate.net/publication/335760314_Multislice_computed_tomography_angiography_in_the_diagnosis_of_patients_with_suspected_aortic_dissection_A_single_centre_experience)
- 2.6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X14000692>

## Capitolo 3

- 3.1. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/14680874211001257>
- 3.2. Ratkovska, K. Particle Image Velocimetry. University of West Bohemia. 2015.
- 3.3. <https://www.dantecdynamics.com/the-most-complete-software-for-scientific-imaging/>
- 3.4. [https://www.fibreglast.com/product/mold-construction/Learning\\_Center](https://www.fibreglast.com/product/mold-construction/Learning_Center)
- 3.5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005103/>
- 3.6. <https://www.mdpi.com/2310-2861/8/8/502#>

## Capitolo 4

- 4.1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512059/>
- 4.2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512059/>
- 4.3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151036/>
- 4.4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151036/>
- 4.5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151036/>
- 4.6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151036/>