



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“MODELLI COMPUTAZIONALI DEL SISTEMA
CARDIOVASCOLARE: TEORIA E APPLICAZIONI”**

Relatrice: Prof. ssa Susin Francesca Maria

Laureando: Miatton Filippo

Anno accademico: 2023-2024

Data di laurea: 25/09/2024

Abstract

I modelli computazionali che descrivono il comportamento dello stato fluido vengono utilizzati in numerosi settori, ne sono un esempio quello aereospaziale, quello navale, quello automobilistico, quello energetico e quello industriale. Tra questi c'è anche la medicina moderna, che sempre più spesso ricorre all'approccio modellistico per far fronte a problematiche che i metodi tradizionali, basati ad esempio sulle linee guida messe a disposizione dagli enti specializzati, non sono in grado di risolvere in modo ottimale.

Il presente elaborato si concentra sui modelli impiegati nella medicina cardiovascolare, in particolare vengono descritti alcuni modelli utili per simulare le condizioni di flusso nella macro e microcircolazione. Nel primo caso il sangue può essere riguardato come un corpo continuo, mentre nel secondo questa ipotesi potrebbe decadere, inoltre l'interazione con le pareti cardiache o vascolari complica il problema e al modello costitutivo del fluido può rivelarsi necessario accostare quello del solido. Alcuni altri aspetti da pretendere in considerazione sono le risorse di calcolo disponibili e i dati iniziali a cui si ha accesso.

Le applicazioni in cui trovano impiego le simulazioni numeriche sono molteplici: si passa dal descrivere uno stato di salute in diverse situazioni, ad esempio a riposo o durante l'attività fisica, a come questo evolve nel tempo per portare ad una condizione patologica, che può essere ugualmente modellata, anche in previsione di un eventuale intervento con lo scopo di individuare quale configurazione chirurgica è più adatta al singolo caso. A questo proposito nell'ultimo capitolo vengono analizzati i risultati di alcuni studi circa la modellazione della circolazione coronarica.

Indice

Introduzione	4
Capitolo 1	
L'apparato cardiovascolare	5
Il cuore	8
I vasi sanguigni	10
Il sangue	14
Capitolo 2	
Alcune definizioni.....	15
I modelli computazionali	17
La modellazione delle proprietà reologiche della macro-emodinamica	20
I modelli computazionali della macro-emodinamica	
I modelli del cuore	23
I modelli tri-dimensionali.....	26
I modelli bi e uno-dimensionali	29
I modelli zero-dimensionali	35
La modellazione delle proprietà reologiche della micro-emodinamica.....	40
I modelli computazionali della micro-emodinamica	41
Capitolo 3	
Alcuni esempi della letteratura	44
Il primo studio.....	46
Il secondo studio	51
Il terzo studio	54
Il quarto studio	56
Conclusione	59
Bibliografia	60

Introduzione

Secondo l'American Heart Association le patologie dell'apparato cardiovascolare sono responsabili di quasi 18 milioni di decessi ogni anno, che costituiscono circa il 31% del totale, questo rende loro la principale causa di morte nel mondo [1].

Gli algoritmi basati sulle evidenze, che vengono costantemente aggiornati con nuovi dati e guidano gli specialisti nelle decisioni cliniche, non sono più sufficienti e spesso si rivelano inadeguati. È necessario un approccio innovativo, capace, tra l'altro, di superare il carattere generale delle linee guida attualmente disponibili e di costruire percorsi terapeutici personalizzati. Grazie alle nuove conoscenze scientifiche nel campo della meccanica cardiovascolare e al rapido sviluppo delle tecnologie, la modellazione computazionale dell'emodinamica è in costante crescita e rappresenta ormai uno strumento fondamentale nella medicina moderna. La sua complessità la rende una disciplina tutt'altro che conclusa, anzi è ricca di numerosi problemi aperti e sfide stimolanti.

Il flusso sanguigno, con il suo comportamento non newtoniano e pulsatile, scorre entro pareti in grado di deformarsi e di interagire con esso attraverso fenomeni differenti. I modelli devono essere abbastanza sofisticati da tenere conto di tutte queste caratteristiche, ma non troppo dispendiosi in termini di risorse di calcolo. Uno dei maggiori ostacoli è quello di capire quali assunzioni è ragionevole fare a seconda dell'obiettivo della ricerca al fine di ottenere un modello accurato con un adeguato costo computazionale.

Nel primo capitolo del presente elaborato viene data una descrizione generale dell'apparato cardiovascolare con lo scopo di comprendere quali sono gli aspetti fisiologici che giustificano alcune scelte modellistiche.

Nel secondo capitolo vengono presentati i modelli computazionali dell'apparato cardiovascolare. Dati il carattere tecnico e la vastità dell'argomento se ne toccano solo alcuni semplici aspetti. In particolare vengono descritti quali sono i concetti più importanti da prendere in considerazione per modellare la macro-emodinamica. In seguito vengono esposti alcuni modelli della microcircolazione.

Il terzo capitolo è dedicato alle applicazioni. Vengono proposti quattro studi circa la modellazione del flusso sanguigno nelle arterie coronariche, delle quali vengono simulati uno stato di salute, uno di malattia ed una configurazione post-operatoria.

L'apparato cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è costituito dal cuore, dai vasi sanguigni e da quelli linfatici.

Il cuore si trova nel mediastino, la regione della cavità toracica compresa tra i due polmoni, le cui superfici anteriori presentano una depressione maggiormente estesa a sinistra, l'incavo cardiaco, nel quale l'organo si inserisce [2]. Di conseguenza il cuore tende, da destra verso sinistra, ad una deviazione antero-posteriore, che rende la sua sezione destra più avanzata della controlaterale, inoltre è ruotato di circa 30° rispetto all'asse verticale in modo che il suo apice superiore sia rivolto verso destra [3].

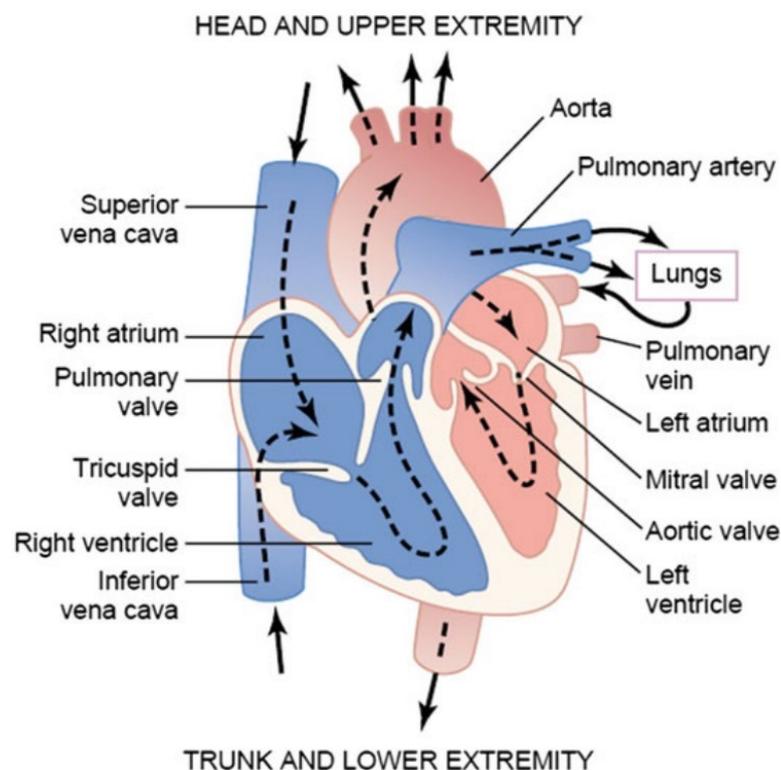


Figura 1 · Rappresentazione del cuore e del percorso compiuto dal sangue [3]

Il cuore è diviso in quattro camere: gli atri destro e sinistro, che ricevono sangue dalla vena cava e dalle vene polmonari, rispettivamente, e i ventricoli destro e sinistro, separati dai primi dalle valvole atrio-ventricolari tricuspide (a destra) e bicuspidale o mitralica (a sinistra) e tramite i quali il sangue raggiunge le arterie polmonari e l'aorta attraversando le valvole semilunari polmonare e aortica, rispettivamente (figura 1).

Il ciclo cardiaco prevede la diastole, che include le fasi di rilassamento isovolumico e riempimento diastolico, e la sistole, composta invece dalle fasi di contrazione isovolumica ed eiezione. In condizioni di riposo la prima dura circa 500 ms, mentre la seconda circa 300 ms, con una conseguente frequenza cardiaca di circa 75 BPM.

1. Diastole

1.1. Rilassamento isovolumico

L'atrio destro riceve il sangue deossigenato dalla vena cava superiore (proveniente dalla parte superiore del corpo) e dalla vena cava inferiore (proveniente da quella inferiore), contemporaneamente quello sinistro viene riempito con il sangue ossigenato fornitogli dalle vene polmonari.

1.2. Riempimento diastolico

La pressione risultante negli atri consente l'apertura delle valvole atrio-ventricolari e permette al sangue di scorrere nei ventricoli.

Le cellule autoritmiche del cuore presenti nel nodo seno-atriale producono il potenziale d'azione, che si diffonde nell'atrio destro per mezzo della via internodale, raggiungendo infine il nodo atrio-ventricolare, e in quello sinistro per mezzo della via interatriale e delle giunzioni di gap. Questo processo, della durata di circa 30 ms, assicura che tutte le cellule atriali si depolarizzino nello stesso intervallo di tempo e la risultante contrazione avvenga simultaneamente nei due atri. In corrispondenza del nodo atrio-ventricolare l'impulso mostra un ritardo di circa 100 ms che provoca un'eiezione finale di sangue nei ventricoli. Il potenziale d'azione si propaga attraverso il sistema di conduzione specializzato, composto dal fascio di His, dalle sue ramificazioni destra e sinistra, dalle fibre di Purkinje e dalle giunzioni di gap, causando la depolarizzazione ventricolare (anche in questo caso della durata di circa 30 ms e contemporanea in tutte le cellule). La pressione nei ventricoli aumenta e supera quella negli atri determinando la chiusura delle valvole atrio-ventricolari.

Il riempimento diastolico è visibile nel tratto PR dell'elettrocardiogramma, nel quale l'onda P rappresenta la depolarizzazione degli atri e l'inizio della loro contrazione e il tratto QR corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli.

2. Sistole

2.1. Contrazione isovolumica

Il volume ventricolare non cambia e il sangue non si muove (tutte le valvole, infatti, sono chiuse), al contrario la pressione nei ventricoli aumenta rapidamente.

La contrazione isovolumica è visibile nel tratto RS dell'elettrocardiogramma, che rappresenta l'inizio della contrazione ventricolare.

2.2. Eiezione

La pressione nei ventricoli supera quella nelle arterie e le valvole semilunari si aprono.

Il sangue deossigenato entra nelle arterie polmonari per percorrere la circolazione polmonare, grazie alla quale raggiunge i polmoni, che lo riforniscono di ossigeno,

mentre il sangue ossigenato entra nell'aorta per percorrere la circolazione sistemica, attraverso la quale raggiunge i tessuti, che vengono riforniti di ossigeno e altre sostanze nutritive. A differenza dei polmoni, che vengono attraversati da tutto il sangue presente nel corpo, ogni tessuto ne riceve una quantità che dipende dalla resistenza relativa delle arteriole e dei capillari dai quali è irrorato.

Risentendo della contrazione dei ventricoli, all'interno dei quali sono presenti, i muscoli papillari incrementano la tensione nella corda tendinea, che ancora i lembi delle valvole atrio-valvolari impedendo loro di prollassare.

Mentre il sangue si immette nelle arterie, lo svuotamento dei ventricoli causa la diminuzione del loro volume, tuttavia la pressione al loro interno continua ad aumentare fino a che la contrazione non termina.

Segue il rilassamento dei ventricoli: la pressione al loro interno diminuisce e, nel momento in cui diventa inferiore a quella nelle arterie, le valvole semilunari si chiudono.

L'eiezione è visibile nell'onda T dell'elettrocardiogramma, che rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli e l'inizio del loro rilassamento.

3. Il sangue non si muove (ancora una volta, infatti, tutte le valvole sono chiuse), ma la pressione nei ventricoli continua a diminuire e, non appena scende al di sotto di quella negli atri, le valvole atrio-ventricolari si aprono e inizia un nuovo ciclo [4].

Il cuore

Le cellule del tessuto muscolare cardiaco, i cardiomiociti, sono messe in rapporto le une con le altre dai dischi intercalari, che si compongono di due giunzioni cellulari: un desmosoma, che resiste agli sforzi meccanici, e le giunzioni di gap, che facilitano il passaggio dell'impulso elettrico.

Si distinguono due tipi di cardiomiociti: quelli contrattili, responsabili del movimento delle pareti cardiache, e quelli autoritmici, che generano il potenziale d'azione innescando la contrazione dell'organo in modo indipendente dal sistema nervoso. Questi ultimi, a seconda della posizione in cui si trovano, si depolarizzano a velocità differenti: le cellule del nodo seno-atriale producono circa 70 impulsi al minuto, quelle del nodo atrio-ventricolare circa 40 e quelle del fascio di His delle fibre di Purkinje circa 20. Lo stimolo elettrico inizia nel nodo seno-atriale e raggiunge le altre regioni prima che queste si depolarizzino autonomamente, per questo motivo, a riposo, il cuore compie circa 70 cicli al minuto. Se le cellule del nodo seno-atriale smettessero di funzionare la frequenza cardiaca verrebbe controllata da quelle del nodo atrio-ventricolare e, conseguentemente, diminuirebbe a circa 40 BPM.

Nonostante l'input alla contrazione cardiaca non richieda l'intervento dell'encefalo, questo svolge un ruolo importante nell'attività del cuore: il sistema nervoso parasimpatico, ad esempio, prolunga il ciclo cardiaco da una frequenza cardiaca intrinseca, a riposo, di circa 100 BPM ad una di circa 70 BPM.

I cardiomiociti si organizzano secondo un particolare schema a spirale, responsabile del tipico movimento di torsione dei ventricoli in corrispondenza della contrazione cardiaca. Questa configurazione, infatti, promuove una migliore eiezione di sangue rispetto a quella che determinerebbe una semplice strizzatura.

Le pareti cardiache sono costituite, dall'interno verso l'esterno, da:

1. L'endocardio, che è collegato alle valvole, alla corda tendinea e ai muscoli papillari.
2. Il miocardio, che regola la contrazione e il rilassamento delle pareti cardiache.
3. L'epicardio, che connette il miocardio al pericardio sieroso.
4. Il pericardio, una membrana sottile, resistente e a sua volta costituita, dall'interno verso l'esterno, da:
 - 4.1. Il pericardio sieroso, che lubrifica le pareti cardiache ottimizzandone il movimento.
 - 4.2. Il pericardio fibroso, che fissa l'organo all'interno della cavità toracica e ne impedisce le sotto o sovra-espansioni.

Gli atri, di dimensioni inferiori rispetto a quelle dei ventricoli, sviluppano una pressione sanguigna massima di circa 10 mmHg, mentre il ventricolo destro raggiunge circa i 30 mmHg, valore che gli permette di pompare il sangue deossigenato nella circolazione polmonare, caratterizzata da una resistenza e una pressione sanguigna molto minori di quelle della circolazione sistemica. Al contrario quest'ultima necessita di una pressione massima di circa 120 mmHg nel ventricolo sinistro, che, per resistere ad una tale sollecitazione, presenta pareti molto più spesse di quelle del ventricolo destro [4].

I principali parametri che descrivono la capacità contrattile del ventricolo sinistro sono:

Nome	Simbolo	Definizione	Valori normali medi a riposo
Volume telediastolico	<i>VTD</i>	Volume di sangue nel ventricolo sinistro al termine della diastole	110/120 mL
Volume telesistolico	<i>VTS</i>	Volume di sangue nel ventricolo sinistro al termine della sistole	40/50 mL
Volume sistolico	<i>VS</i>	Volume di sangue uscente dalla valvola aortica ad ogni ciclo cardiaco ($VS = VTD - VTS$)	70 mL
Gittata cardiaca	<i>GC</i>	Volume di sangue uscente dalla valvola aortica in un minuto ($GC = VS \cdot BPM$)	4900 mL
Frazione di eiezione	<i>FE</i>	$FE = \frac{100 \cdot VS}{VTD}$	58/63%

Tabella 1 - Parametri principali del ventricolo sinistro [4]

I vasi sanguigni

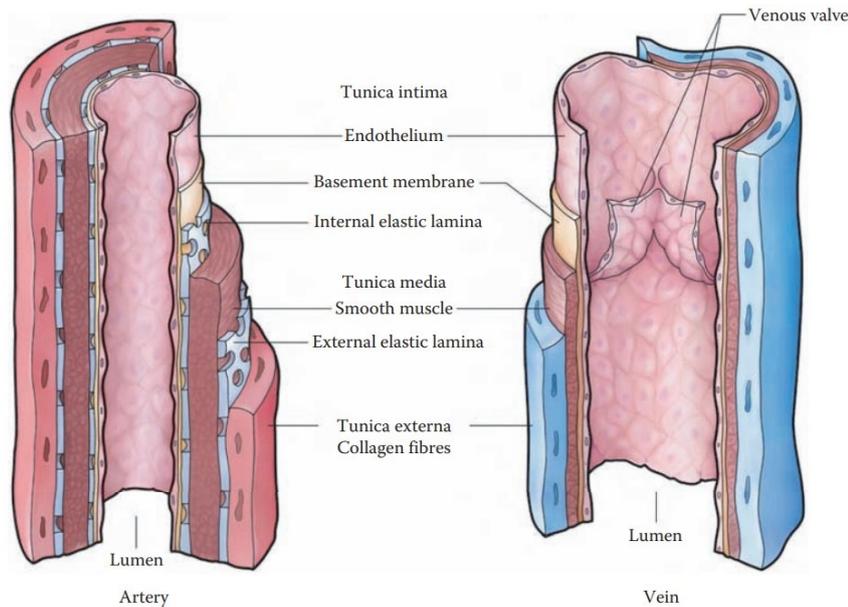


Figura 2 · Struttura delle pareti vascolari [4]

Come mostrato in figura 2, le pareti vascolari sono formate, dall'interno verso l'esterno, da tre strati:

1. La tonaca intima, a sua volta costituita, dall'interno verso l'esterno, da tre strati:

1.1. L'endotelio

L'endotelio, essendo in contatto diretto con il sangue, è dotato di una superficie sufficientemente liscia da minimizzare le forze di attrito alla parete, e gioca un ruolo fondamentale nel rimodellamento vascolare, in particolare attraverso gli sforzi di taglio e le deformazioni a cui è sottoposto. Le cellule endoteliali secernono alcuni composti chimici, come le endoteline e il monossido di azoto, che regolano la vasodilatazione e la vasocostrizione.

1.2. La membrana basale e la lamina elastica interna

Le fibre di collagene della membrana basale e la lamina elastica interna forniscono alle pareti un'ottima resistenza alla trazione e permettono loro di deformarsi elasticamente.

2. La tonaca media, a sua volta costituita, dall'interno verso l'esterno, da due strati: la muscolatura liscia, che aumenta il proprio spessore lungo la ramificazione e la lamina elastica esterna.

3. La tonaca esterna o avventizia

La tonaca esterna migliora le proprietà meccaniche delle pareti vascolari grazie al collagene e alle fibre di elastina che la compongono, e fissa i vasi ai tessuti circostanti. Quella presente nei vasi di maggior calibro è vascolarizzata dai vasa vasorum, piccoli vasi sanguigni che trasportano ossigeno e altre sostanze nutritive.

Il sistema arterioso raggiunge i tessuti ramificandosi, a partire dalle arterie elastiche, nelle arterie muscolari, che a loro volta convergono nelle arteriole.

1. Le arterie elastiche comprendono l'aorta e le sue ramificazioni, il loro diametro è contenuto nell'intervallo 1/3 cm e l'elevato numero di fibre elastiche di cui sono costituite conferisce loro un'eccellente deformabilità. Questa proprietà fa assumere loro la funzione di serbatoio in pressione, in grado di espandersi durante la sistole per ricevere il sangue uscente dalla valvola aortica e di ritrarsi durante la diastole. A tale proposito le loro pareti sono molto spesse e, di conseguenza, capaci di resistere ad elevate differenze di pressione.

Un parametro che descrive la deformabilità di queste arterie è la pressione differenziale, ovvero la differenza tra il massimo valore di pressione arteriosa (detto pressione sistolica e riscontrato durante l'eiezione ventricolare) e quello minimo (detto pressione diastolica e raggiunto prima che l'eiezione inizi).

2. Le arterie muscolari hanno, tra tutti i vasi sanguigni, la tonaca media più spessa, inoltre in essa il tessuto muscolare liscio si trova in quantità maggiore rispetto a quello elastico, pertanto le loro pareti hanno una deformabilità minore di quella delle arterie elastiche, tuttavia anch'esse contribuiscono alla vasocostrizione. Il loro diametro varia tra gli 1 e i 10 mm.
3. Le arteriole hanno un diametro che va dai 10 ai 100 μm e la struttura delle loro pareti si fa sempre più simile a quella delle pareti capillari man mano che il loro calibro diminuisce. Diversamente dalle capacità contrattili delle cellule muscolari presenti nelle arterie maggiori, che agiscono per lo più passivamente, quelle delle arteriole hanno un ruolo fondamentale nel determinare la corretta quantità di sangue che entra nel letto capillare che ricopre uno specifico organo o tessuto, per questo motivo le loro cellule muscolari si comportano in modo attivo. Si osserva la vasocostrizione in concomitanza con un aumento della concentrazione locale di ossigeno e una diminuzione di quella di anidride carbonica, oppure con una diminuzione della temperatura; viceversa per la vasodilatazione.

I capillari hanno un diametro di $4/40 \mu\text{m}$, simile a quello delle cellule del sangue, che quindi, per attraversarli, sono costrette a disporsi per singole file e deformare la loro membrana. Questi processi rendono il sistema capillare come quello caratterizzato dalla maggior resistenza, infatti in esso la velocità del sangue è molto bassa, e, allo stesso tempo, consentono il massimo scambio di sostanze nutritive. I tessuti che richiedono un elevato apporto metabolico, come i muscoli, presentano una rete capillare molto fitta, al contrario tessuti come i tendini e i legamenti hanno una bassa densità di capillari.

La permeabilità delle pareti capillari, costituite da un singolo strato di cellule endoteliali che poggia sulla membrana basale, non è costante, ma varia in funzione del distretto vascolarizzato:

1. I capillari continui, quelli meno penetrabili, si trovano nei muscoli e nella pelle.
2. I capillari fenestrati, dotati di ampi pori, sono presenti nell'intestino tenue e nei reni.
3. I capillari sinusoidi, che hanno pori abbastanza grandi da permettere il passaggio delle cellule sanguigne, sono tipici del fegato, della milza e del midollo osseo.

In aggiunta alle arteriole, a regolare la corretta quantità di sangue che circola all'interno dei letti capillari sono anche gli sfinteri precapillari, degli anelli di fibre muscolari lisce che avvolgono le pareti vascolari nei punti in cui le arteriole si trasformano nei capillari e capaci di contrarsi o rilassarsi per chiudere o aprire parte della vascolarizzazione a valle.

Mentre il glucosio, l'ossigeno e l'anidride carbonica attraversano le pareti capillari per diffusione, i fluidi lo fanno per flusso di massa. In quest'ultimo caso l'equilibrio che si instaura tra il vaso e il tessuto dipende dalle pressioni idrostatica e colloidale-osmotica: la prima è quella esercitata dal sangue ed è predominante nell'estremità arteriosa del letto capillare, dove si registra un'uscita di fluido verso il tessuto, mentre la seconda è quella causata dalle proteine plasmatiche troppo grandi per oltrepassare le pareti ed è preponderante nell'estremità venosa, dove quindi si osserva un riassorbimento. Tuttavia parte del sangue (circa 3 L al giorno) non viene recuperata dal flusso di massa, ma si reimmette nella circolazione grazie ai vasi linfatici, che la trasportano alla circolazione venosa rimuovendone eventuali sostanze patogene.

Il sistema venoso porta il sangue al cuore ed è caratterizzato da una pressione inferiore rispetto a quella del sistema arterioso, per questo ha pareti più sottili e il sangue che scorre al suo interno è poco pulsatile. Nonostante questi caratteri oscillatori nel comportamento del sangue possono essere osservati in corrispondenza delle venule e della vena cava superiore, il movimento della quale è fortemente influenzato da quello dell'atrio destro.

1. Le venule post-capillari hanno un diametro di 10/50 μm .
2. Le venule muscolari, dal calibro di 50/200 μm , hanno pareti molto elastiche, quindi possono fungere da serbatoio e aumentare il volume di sangue che contengono di due o tre volte.
3. Le vene hanno un diametro variabile dai 0.1 ai 2.5 cm e, similmente alle venule muscolari, all'occorrenza riescono ad immagazzinare grandi quantità di sangue, per questo solitamente ad esse ci si riferisce con il nome di vasi capacitivi.

Per raggiungere il cuore il sangue deve vincere non solo la forza di gravità, ma anche la bassa pressione e l'elevata capacità che caratterizzano il sistema venoso, che, di conseguenza, è dotato di alcuni meccanismi che facilitano la salita del sangue verso la parte superiore del corpo.

1. Differentemente dalla vasocostrizione delle arteriole, che provoca un aumento della resistenza e un conseguente minor afflusso di sangue, la venocostrizione porta ad una diminuzione della capacità, che incrementa il ritorno venoso.
2. Le valvole venose evitano il flusso retrogrado chiudendosi quando la differenza tra la pressione sanguigna a monte e quella a valle è negativa.
3. Nelle gambe le vene superficiali sono collegate a quelle profonde dalle vene perforanti, anch'esse munite di valvole che direzionano il sangue verso i segmenti scheletrici. Mentre le prime non risentono dell'azione dei muscoli, nelle seconde la contrazione muscolare ne causa una compressione, che favorisce il ritorno venoso.
4. La suzione respiratoria, causata dalla differenza di pressione che si crea tra i polmoni e il diaframma durante l'inspirazione, e quella diastolica, che si verifica durante il rilassamento isovolumico, promuovono l'ingresso del sangue nell'atrio destro [4,5].

Il sangue

Le componenti principali del sangue sono il plasma, gli eritrociti, i leucociti e i trombociti.

Il plasma, che costituisce circa il 55% del volume del sangue, è formato principalmente da acqua (circa il 90% in peso), nella quale sono disciolte molte sostanze, come le proteine e i sali minerali.

Gli eritrociti costituiscono circa il 44% del volume del sangue e hanno una forma a disco biconcavo, il cui diametro misura circa $7.5 \mu\text{m}$. L'eritropoiesi, ovvero il processo di formazione dei globuli rossi, ha luogo nel midollo osseo e dà origine a cellule anucleate contenenti ciascuna circa 300 milioni di molecole di emoglobina, la proteina deputata al trasporto dell'ossigeno. L'assenza del nucleo limita a circa 120 giorni la loro vita, al termine della quale vengono rimossi dai capillari sinusoidi della milza, ma, allo stesso tempo, conferisce loro la flessibilità necessaria a deformarsi per attraversare la rete capillare.

I leucociti, che insieme ai trombociti formano circa l'1% del volume del sangue, sono la componente cellulare del sistema immunitario e hanno un diametro di circa $7/30 \mu\text{m}$.

I trombociti, il cui diametro misura circa $2/3 \mu\text{m}$, derivano dalla frammentazione dei megacariociti e concorrono, assieme a molte altre sostanze, all'emostasi, l'insieme dei meccanismi che porta all'arresto del sanguinamento. Essi, infatti, sono in grado di associarsi per formare un tappo adatto a chiudere l'eventuale rottura di un vaso [4,6].

Alcune definizioni

	Definizione
Viscosità dinamica	Proprietà di un fluido che fornisce una misura della sua capacità di opporsi alla deformazione quando gli viene applicato uno sforzo di taglio.
Fluido omogeneo	Fluido le cui grandezze fisiche caratteristiche sono costanti nello spazio.
Fluido incompressibile	Fluido la cui densità è costante nello spazio e nel tempo.
Fluido non newtoniano pseudoplastico	Fluido la cui legge costitutiva è: $\tau = K \left(\frac{\partial v}{\partial x}\right)^n$, dove τ è lo sforzo di taglio cui è soggetto il fluido, v è la sua velocità, mentre $K > 0$ ed $n < 1$ sono rispettivamente l'indice di consistenza e di comportamento (considerando il caso in cui il fluido sia omogeneo e la sua velocità vari solo lungo una coordinata spaziale). La sua viscosità dinamica diminuisce all'aumentare della velocità di deformazione, che in questo caso è pari al gradiente della velocità.
Fluido newtoniano	Fluido la cui legge costitutiva deriva da quella di un fluido non newtoniano pseudoplastico imponendo K pari alla sua viscosità dinamica, che quindi è costante nello spazio e nel tempo, ed $n = 1$.
Principio di conservazione della massa	La massa di un volume fluido elementare si mantiene costante nel tempo. Si può esprimere come: $\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot \rho \vec{v} = 0$, dove ρ e \vec{v} sono la densità e la velocità dell'elemento fluido.
Principio di conservazione della quantità di moto	La somma delle forze di volume e di superficie che agisce su un volume fluido elementare è pari al prodotto della sua massa e della sua accelerazione. Si può esprimere come: $\rho \left(\vec{f} - \frac{d\vec{v}}{dt}\right) + \nabla \cdot \vec{T} = 0$, dove \vec{f} sono le forze di massa che agiscono sull'elemento fluido e \vec{T} è il tensore della tensione dell'elemento fluido.
Numero di Womersley	Parametro adimensionale che esprime il rapporto tra le forze di inerzia temporali e le forze viscosse.

	<p>Si può esprimere come: $\alpha = R \sqrt{\frac{\omega \rho}{\mu}}$, dove R è il raggio del condotto entro il quale scorre il fluido ed ω è la velocità angolare del fluido (nel caso del sangue $\omega = 2\pi \frac{BPM}{60} rad \cdot s^{-1}$).</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabella 2 · Alcune definizioni [7,8,9]

I modelli computazionali

Un modello è una riproduzione semplificata di un “elemento” (processo, fenomeno, oggetto...) reale. Negli ultimi anni la medicina cardiovascolare ha adottato sempre più spesso un approccio modellistico per rispondere a specifici quesiti, sia di tipo diagnostico, ovvero basati sulla necessità di quantificare le caratteristiche fisiologiche o patologiche di un paziente, sia di tipo prognostico, ovvero volti a predire come lo stato di salute o malattia evolve nel tempo.

Il grado di complessità del modello dipende dal particolare aspetto sul quale si focalizza la ricerca e dalla disponibilità di parametri che vengono utilizzati come dati iniziali. Un'eccessiva complessità richiede una grande quantità di parametri, che sarebbe impossibile o troppo invasivo da ricavare, lunghi tempi di esecuzione e una memoria sufficiente a gestire anche milioni o miliardi di operazioni matematiche. Viceversa, se il modello è troppo semplice potrebbe non essere in grado di descrivere con buona approssimazione le caratteristiche di interesse. In generale, quindi, il modello dovrebbe essere complesso quanto basta a rispondere allo scopo della ricerca con un ragionevole margine di errore, e non di più. Se, ad esempio, l'obiettivo è quello di determinare la pressione e la velocità del sangue che scorre in uno specifico distretto del sistema arterioso i dati minimi necessari sono il diametro di ogni vaso, la geometria della ramificazione, i valori di deformabilità delle pareti vascolari e le caratteristiche del sangue, altre informazioni circa le interazioni tra i globuli rossi o la composizione cellulare delle pareti vascolari non sono solitamente necessarie poiché descrivono il sistema da un punto di vista microscopico.

Un modello esprime la relazione tra le variabili che lo costituiscono attraverso equazioni matematiche, che derivano perlopiù dalle leggi fisiche, oppure attraverso l'acquisizione di un gran numero di dati che vengono successivamente elaborati con tecniche di machine learning o con analisi statistiche.

I modelli si classificano in base al numero di dimensioni con cui presentano i risultati: i modelli tri, bi e uno-dimensionali utilizzano rispettivamente tre, due e una coordinata spaziale, invece quelli zero-dimensionali concentrano il comportamento del distretto cardiovascolare di interesse in uno o più compartimenti spazio-indipendenti, da qui il nome di modelli a parametri concentrati. Mentre in questi ultimi la dipendenza dal tempo è implicita, nei primi può essere considerata o meno [10].

La fluidodinamica computazionale (CFD) è una branca della meccanica dei fluidi che risolve con tecniche numeriche la matematica che descrive un problema fluido, viene adoperata in un numero di settori sempre crescente, ne sono un esempio quello aereospaziale, quello navale, quello automobilistico, quello energetico e quello industriale. Nell'ambito della medicina cardiovascolare la costruzione di un modello CFD si articola in sette passaggi, che formano il cosiddetto workflow o toolchain:

1. Clinical imaging

L'acquisizione del dominio entro e sul quale l'analisi si concentra può essere effettuata grazie a tecniche di diagnostica per immagini, come l'ecografia, la tac computerizzata, la risonanza magnetica e l'angiografia a raggi x.

2. Segmentazione e ricostruzione

Le immagini mediche vengono convertite in geometrie computerizzate, chiamate anche modelli in silico. Se tra le variabili indipendenti scelte è presente anche la coordinata temporale, e quindi l'acquisizione è avvenuta nell'intervallo di tempo di uno o più cicli cardiaci, in questa fase può essere tracciato anche il movimento anatomico.

3. Discretizzazione

Il dominio viene suddiviso in elementi volumetrici finiti, detti anche celle. Analogamente, se anch'esso è presente, l'intervallo di tempo nel corso del quale si calcola la soluzione viene diviso in passi temporali finiti. Il mesh e il timestep, ovvero la discretizzazione spaziale e temporale, vengono fissati in modo tale da minimizzare la dipendenza della soluzione da essi e, allo stesso tempo, evitare un eccessivo raffinamento, che potrebbe impattare negativamente sulle risorse di calcolo.

4. Condizioni al contorno

Una delle maggiori sfide nell'ambito della modellazione consiste nel predisporre le opportune condizioni al contorno, che si compongono di tutti i parametri che vengono imposti in corrispondenza degli ingressi, delle uscite e dei contorni del dominio per rappresentare la rimanente parte dell'apparato cardiovascolare o dell'intero organismo, che non si può, e soprattutto non ha senso, discretizzare nella sua totalità.

È possibile specificare alcuni valori, ad esempio di pressione e portata volumetrica, o inserire uno o più modelli di ordine inferiore. In quest'ultimo caso, di solito, quelli che rappresentano il tratto a valle forniscono a loro volta le condizioni al contorno del tratto a monte e formano i modelli a circuito chiuso.

5. Simulazione

Le equazioni del moto fluido sono risolte per mezzo di una tecnica numerica (ad esempio gli elementi finiti) implementata in un software (commerciale o meno).

6. Post-processing

Nella maggior parte dei casi solo una piccola parte dei risultati ottenuti è utile ai fini investigativi, di conseguenza i dati più rilevanti vengono estratti per poi essere visualizzati.

7. Validazione

Per verificare l'attendibilità dei risultati ottenuti, e quindi conferire al modello un buon grado di fiducia, ci si deve assicurare che le previsioni del modello siano sufficientemente coerenti con i dati clinici o in vitro, o con i risultati di modelli precedenti già validati per un dato caso studio di riferimento [11].

La modellazione delle proprietà reologiche della macro-emodinamica

Il plasma, essendo composto prevalentemente da acqua, può essere considerato dal punto di vista meccanico come un fluido newtoniano e incomprimibile, i cui valori di densità e viscosità dinamica, a 37 °C, si assestano a circa 1.02 g·L⁻¹ e 1.1/1.3 mPa·s. Nonostante la quasi totalità delle applicazioni fissi questi ultimi due parametri costanti nello spazio e nel tempo, è necessario ricordare che dipendono, in particolare, dalla concentrazione delle proteine e dei sali minerali [9].

La modellazione matematica delle proprietà meccaniche del sangue nella sua completa composizione è, invece, molto più complessa e al momento non sembrano essere disponibili studi definitivi adatti a darne una descrizione universale.

Le cellule che più influenzano il comportamento viscoso del sangue sono i globuli rossi poiché, al contrario dei leucociti e dei trombociti che sono presenti in scarsa misura e mostrano un'elevata rigidità, possono assumere forme estremamente deformate e polilobate senza andare incontro a rottura, inoltre, se soggetti a particolari condizioni di flusso, tendono a impilarsi gli uni sugli altri per formare aggregati.

Per velocità di deformazione inferiori a circa 0.01 s⁻¹ quasi tutti gli eritrociti si trovano ammassati gli uni con gli altri e la viscosità del sangue è massima, all'aumentare della velocità di deformazione prima diminuisce la dimensione di questi aggregati, che cominciano ad allinearsi secondo la direzione del flusso, in seguito, quando la velocità di deformazione è compresa nell'intervallo di 1/100 s⁻¹ si dissolvono quasi del tutto (al di sopra dei 5 s⁻¹ sono completamente assenti) e inizia la deformazione dei globuli rossi, che si allungano nella direzione del flusso causando una rapida diminuzione della viscosità. Per valori di velocità di deformazione superiori a circa 100 s⁻¹ la corrente che si forma sovrappone strati di globuli rossi a strati di plasma, fenomeno che riduce ulteriormente la viscosità [6].

Il modo più semplice per descrivere il cosiddetto comportamento di assottigliamento al taglio del sangue consiste nel considerare quest'ultimo come un fluido non newtoniano pseudoplastico, i cui indici di consistenza e comportamento, che dipendono dall'ematocrito e dalla temperatura, si assestano a circa 0.042/0.09 Pa·sⁿ e 0.6/0.8 rispettivamente [9]. Sono stati introdotti anche modelli costitutivi più complessi, che però trovano di rado impiego nella fluidodinamica computazionale a causa dell'elevata quantità di risorse che richiederebbero. Ancora una volta, nonostante la maggior parte delle applicazioni non ne tenga conto, è importante tenere presente che la viscosità non è funzione solo della velocità di deformazione, ma anche di altri fattori, come la composizione del plasma, l'ematocrito e la geometria del vaso.

In base al distretto considerato (arterie, vene o cuore) le simulazioni numeriche modellano la risposta reologica del sangue nei seguenti modi:

1. Il sangue che circola nella maggior parte delle arterie presenta una distribuzione uniforme dei globuli rossi dovuta ai processi di mescolamento che si instaurano grazie all'azione del cuore e alla presenza di zone in cui il flusso è fortemente elicoidale. Sperimentalmente si osserva che la viscosità del sangue nelle arterie dipende quasi esclusivamente dalla velocità di deformazione e si assesta ad un valore costante di circa $3/4 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ per valori superiori a 200 s^{-1} . Queste caratteristiche, unite al fatto che la velocità di deformazione media nelle arterie è di circa $200\text{-}300 \text{ s}^{-1}$, rendono il sangue un fluido newtoniano [6]. Tuttavia in alcune circostanze le condizioni di flusso provocano un cambiamento della viscosità del sangue, per il quale, di conseguenza, il modello newtoniano non può essere utilizzato:
 - 1.1. Il carattere transitorio di alcune proprietà del flusso sanguigno nell'aorta può portare a valori così bassi di velocità di deformazione da causare aggregazione degli eritrociti [9].
 - 1.2. In molte arterie, in particolare in quelle che vascolarizzano i muscoli, la velocità del sangue assume valori molto bassi o negativi, in altre addirittura non si registra passaggio di fluido durante la diastole. In questi casi la velocità di deformazione assume valori inferiori a 200 s^{-1} .
 - 1.3. La comparsa di vortici in prossimità di placche arteriosclerotiche e aneurismi è associata ad una diminuzione della velocità di deformazione, che crea a sua volta le condizioni adatte all'aggregazione dei globuli rossi.
 - 1.4. Alcune evidenze dimostrano che la modellazione computazionale delle arterie coronariche e delle biforcazioni mostra risultati molto diversi a seconda che si consideri il sangue newtoniano o pseudoplastico.
2. Nelle vene, nonostante le immagini ultrasonore in vivo confermino la formazione di aggregati di globuli rossi e quindi suggeriscano l'adozione di un modello pseudoplastico, pressoché tutte le simulazioni fluidodinamiche riguardano il sangue che vi circola come newtoniano con valori di viscosità pari a quelli nelle arterie.
3. Il movimento delle pareti cardiache consente un forte mescolamento del sangue, che quindi può essere considerato come un fluido newtoniano caratterizzato da valori di viscosità simili a quelli nelle arterie [6].

Il modus operandi più diffuso si riduce a trattare il sangue come un fluido newtoniano dalla viscosità di circa $4 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ per valori di velocità di deformazione superiori a 100, o persino 50, s^{-1} e per vasi dal calibro non inferiore a 0.5 mm, o anche meno.

Infine, come il plasma, anche il sangue si tratta come un fluido incomprimibile, la cui densità, costante nello spazio e nel tempo, è di circa $1.056 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ [9,10].

I modelli del cuore

Il cuore è il distretto cardiovascolare che più richiede un approccio multi-disciplinare nella sua modellazione. I ricercatori concordano sul fatto che una completa comprensione del funzionamento dell'organo si ha solo quando questo viene studiato a livello multi-dimensionale (con modelli 3, 2, 1 e 0D), multi-scala (da quella molecolare a quella sistemica), multi-fisico (analizzandone sia i fenomeni meccanici che quelli elettrici) e multi-scientifico (coinvolgendo parimenti la fisica, la chimica e la biologia).

Un modello completo del cuore prende in considerazione:

1. La propagazione dell'onda elettrica attraverso il miocardio, che avviene in modo parzialmente attivo, in quanto i cardiomiociti rispondono allo stimolo elettrico generato dalle cellule pacemaker del nodo seno-atriale producendo un potenziale d'azione, e parzialmente passivo, dovuto alla diffusione della tensione attraverso il tessuto.
2. La contrazione del miocardio, caratterizzata da una componente dovuta ai processi elettrici e da un'altra dovuta a quelli meccanici, causati dalla pressione che si genera all'interno delle camere cardiache.
3. L'eiezione del sangue, prodotta dalla contrazione del miocardio e dall'innalzamento dei valori di pressione.

Le applicazioni in cui trova impiego la modellazione dell'organo cardiaco sono principalmente:

1. La visualizzazione delle strutture vorticose, che permette di valutare l'efficienza dei processi emodinamici, in particolare la capacità di eiezione, la perdita viscosa, i profili di accelerazione e il consumo di energia.
2. La visualizzazione dei gradienti di pressione attraverso le valvole naturali, in condizioni fisiologiche e patologiche, e artificiali. A questo proposito l'ottimizzazione dei dispositivi protesici sta assumendo un ruolo sempre più significativo. Le simulazioni computazionali, infatti, forniscono informazioni circa le condizioni di flusso ad una risoluzione maggiore rispetto a quella delle sperimentazioni in vivo, in particolare in corrispondenza delle regioni più critiche, come le cerniere, delle quali è possibile valutare il carattere trombogenico.
3. L'identificazione delle zone ad elevato rischio di ristagno, che aumentano la probabilità di formazione di trombi. Anche in questo caso l'interesse dei ricercatori è volto al miglioramento di alcuni dispositivi, come quelli di assistenza ventricolare, per i quali ci si propone di adottare il design associato ad elevati valori di sforzo di taglio [10].

Di seguito viene descritto un modello zero-dimensionale del cuore proposto da Peiró and Veneziani (2009) [12] e spesso utilizzato nella ricerca scientifica.

Ogni ventricolo può essere equiparato, ai fini modellistici, ad un tratto vascolare il cui parametro più significativo è la deformabilità, che può essere espressa attraverso la capacitance $C(t)$.

Supponendo che la pressione esterna sia pari a 0 mmHg e approssimando la camera cardiaca ad una sfera costituita da un materiale elastico, il legame tra la pressione interna $P(t)$ e il raggio $R(t)$ può essere descritto dalla seguente equazione, nella quale, per ragioni di comodità, viene esplicitato il volume della sfera $V(t)$ anziché il raggio:

$$P = \frac{2Eh_0}{3R_0^2} \left(\frac{3}{4\pi}\right)^{\frac{1}{3}} V_0^{-\frac{2}{3}} (V - V_0)$$

dove $E(t)$ è il modulo di Young, mentre $h_0(t)$, $R_0(t)$ e $V_0(t)$ indicano lo spessore, il raggio e il volume della sfera quando $P = 0$.

Ponendo $C = \frac{3R_0^2 V_0^{\frac{2}{3}}}{2Eh_0} \left(\frac{4\pi}{3}\right)^{\frac{1}{3}}$ e differenziando rispetto al tempo si ottiene:

$$Q = P \frac{dC}{dt} + C \frac{dP}{dt} + M_Q$$

dove $Q(t)$ è la portata volumetrica entrante ed è pari a $\frac{dV}{dt}$. $M_Q(t)$ è l'azione esercitata dalla contrazione del muscolo cardiaco ed è pari a $\frac{dV_0}{dt}$.

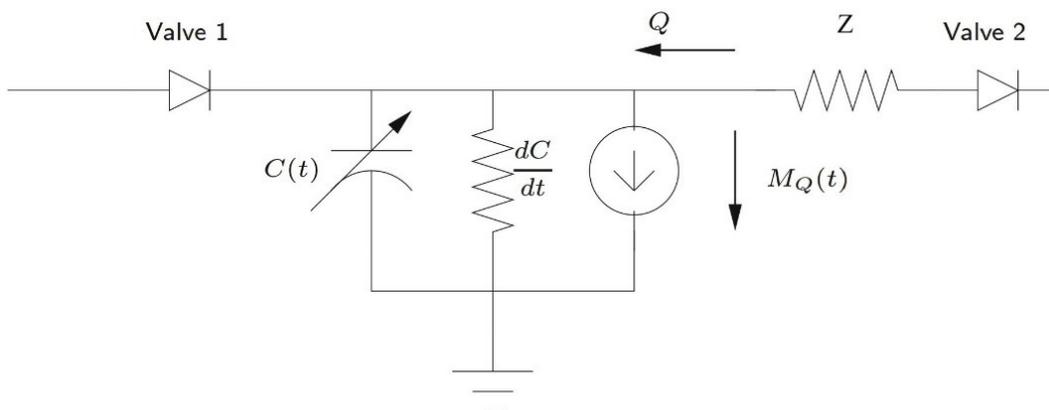


Figura 3 - Analogo elettrico del modello zero-dimensionale di un ventricolo [12]

In figura 3 è mostrato il circuito elettrico corrispondente ad ogni ventricolo, dove Z indica il valore di resistenza di un resistore aggiunto per tenere conto dei fenomeni viscosi all'interno della camera ed M_Q è rappresentato da un generatore di corrente. Il movimento delle valvole è descritto dai diodi (figura 4), dei componenti circuitali il cui funzionamento ideale è il seguente:

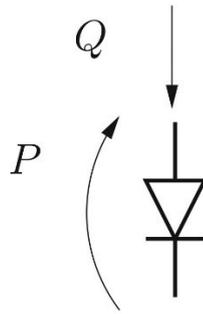


Figura 4 · Analogo elettrico del modello zero-dimensionale di una valvola [12]

$$\begin{cases} P = 0 & \text{se } Q > 0 \\ Q = 0 & \text{se } P < 0 \end{cases}$$

Da questo sistema si comprende che il diodo non consente il passaggio di sangue quando la pressione a monte è minore di quella a valle, viceversa, se la pressione a monte è maggiore il sangue attraversa il diodo senza alcuna perdita di pressione.

I modelli tri-dimensionali

I modelli tri-dimensionali permettono la visualizzazione delle grandezze fisiche, in particolare della pressione, della velocità e dello sforzo di taglio, in ogni punto del dominio, che può essere ottenuto a partire da un programma di computer grafica o dalle immagini di diagnostica medica. Il sangue viene considerato come un fluido continuo, quindi si sceglie di ignorarne la struttura microscopica, in questo modo è possibile utilizzare la teoria della meccanica del continuo per descriverne il comportamento.

Si considerino le seguenti ipotesi:

1. Il sangue è un fluido omogeneo, incomprimibile e newtoniano.
2. Non sono presenti forze di massa diverse da quella di gravità.

I principi di conservazione della massa e della quantità di moto si semplificano rispettivamente nell'equazione di continuità per un fluido incomprimibile e nelle equazioni di Navier-Stokes:

$$\begin{cases} \nabla \cdot \vec{v} = 0 \\ \nabla p - \rho \vec{g} + \rho \frac{d\vec{v}}{dt} - \mu \nabla^2 \vec{v} = 0 \end{cases}$$

Dove \vec{v} e p sono la velocità e la pressione del sangue, \vec{g} l'accelerazione di gravità, mentre ρ e μ indicano la densità e la viscosità dinamica del sangue.

La soluzione analitica del sistema di cui sopra, associato ad opportune condizioni al contorno, è stata trovata solo per casi particolari, alcuni dei quali vengono discussi nel paragrafo successivo. In tutti gli altri si ricorre ai metodi numerici, con i quali è possibile ottenere una soluzione approssimata del campo vettoriale della velocità e di quello scalare della pressione.

I modelli tri-dimensionali a pareti rigide sono quelli in cui il flusso sanguigno viene determinato trascurando il moto delle pareti vascolari. Ad essi si ricorre quando lo scopo della ricerca è quello di stimare le caratteristiche del sangue che non sono fortemente influenzate dallo spostamento delle pareti, ne sono un esempio lo stato limite, le strutture vorticosi e lo sforzo di taglio in corrispondenza delle biforcazioni e delle regioni patologiche, come gli aneurismi o le stenosi. Questo approccio è anche ampiamente utilizzato per tutto il sistema arterioso poiché i vasi di cui è costituito sono soggetti a variazioni del calibro pressoché trascurabili (dell'ordine del 5/10%), tuttavia è necessario ricordare che questa condizione non è sufficiente a giustificare l'adozione dei modelli a pareti rigide.

Quando ci si aspetta che nel tratto a valle del dominio si formino complesse strutture di flusso è conveniente estendere il dominio in modo che il sangue disponga del tempo necessario per svilupparsi completamente, ovvero per scorrere secondo una direzione sensibilmente rettilinea.

Le condizioni iniziali maggiormente utilizzate sono:

1. A monte: il campo di velocità nella sezione in ingresso, che, in assenza di immagini ultrasonore o MRI dalle quali è possibile estrarlo, può essere supposto:
 - 1.1. Dal profilo piatto o parabolico (in entrambi i casi stazionario). La prima ipotesi è applicabile con buona approssimazione alle grandi arterie, nelle quali i fenomeni viscosi sono minimi, quindi il sangue non rallenta in prossimità del tessuto endoteliale, tuttavia il flusso è fortemente influenzato dall'azione ventricolare, quindi l'ipotesi di stazionarietà potrebbe decadere. Un profilo parabolico, invece, è riscontrabile nelle arterie che vascolarizzano gli organi ad elevato consumo metabolico, come l'encefalo, i reni e la placenta. Dato che tutto il sangue arterioso risente sia dei fenomeni viscosi che di quelli oscillatori queste assunzioni si potrebbero rivelare troppo semplicistiche, quindi ci si limita ad applicarle a tratti vascolari sufficientemente corti.
 - 1.2. Alla Womersley, di cui viene fornita una semplice descrizione nel paragrafo successivo.
2. A valle: la pressione, che può essere ricavata attraverso misurazioni in vivo via catetere.

Se lo spostamento delle pareti è rilevante oppure influenza in modo significativo le grandezze fisiche di interesse ci si rivolge ai modelli tri-dimensionali compliant-walled. È il caso delle vene e delle grandi arterie. Queste ultime agiscono sia come un serbatoio, poiché, al pari delle vene, riescono ad immagazzinare elevate quantità di sangue, che come una pompa secondaria, perché il sangue accumulato durante la sistole viene rilasciato gradualmente durante la diastole al fine di smorzare il carattere pulsatile prima che raggiunga la circolazione periferica.

Il movimento delle pareti è responsabile del fatto che la velocità dell'onda di pressione, ovvero la velocità con cui la pressione sanguigna percorre il vaso, possiede un valore finito, che nell'aorta è di circa $5/10 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$. Per spostarsi dalla valvola aortica all'aorta addominale l'onda di pressione impiega circa 100 ms, che è una porzione considerevole del ciclo cardiaco. Al contrario nei modelli a pareti rigide le variazioni delle grandezze fisiche in ingresso si registrano immediatamente a valle, questo sovrastima la variazione della pressione nel tempo.

Il movimento delle pareti può essere registrato attraverso un dispositivo di diagnostica per immagini e imposto come condizione al contorno oppure simulato. Quest'ultima alternativa è preferibile alla prima poiché non è soggetta ad eventuali errori di misura, che, purché contenuti,

potrebbero portare a risultati molto diversi. Essa prevede l'unione di un modello fluido (CFD) e di uno solido (FEA) attraverso il metodo dell'interazione fluido-struttura (FSI) [9,10].

I modelli bi e uno-dimensionali

Prima di introdurre alcuni semplici modelli uno-dimensionali della macro-emodinamica, si presentano alcune soluzioni dell'equazione di continuità per un fluido incompressibile e delle equazioni di Navier-Stokes molto utili a descrivere le condizioni di flusso in particolari condizioni.

Si trascuri il moto della parete del vaso, che viene semplificato ad un condotto la cui sezione trasversale rimane costante nello spazio e nel tempo. Al suo interno il sangue scorre con una velocità la cui componente assiale è preponderante rispetto alle altre, che quindi non vengono tenute in considerazione. Il moto è stazionario (ogni grandezza fisica è indipendente dal tempo). La pressione è costante in ogni punto della generica sezione trasversale e la sua derivata rispetto alla coordinata assiale viene approssimata con il rapporto incrementale.

Ricorrendo alle condizioni di aderenza alla parete (in corrispondenza della parete la velocità del fluido è pari a quella della parete, che in questo caso è $0 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$) e di sviluppo assial-simmetrico del flusso (la velocità del fluido è massima sull'asse del condotto) è possibile derivare la soluzione di Poiseuille, che presenta espressioni differenti in base alla geometria della sezione trasversale. Alcune di queste sono le seguenti:

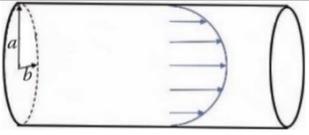
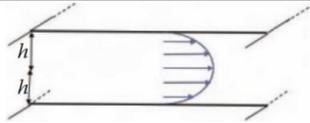
Condotto circolare	Condotto ellittico	Piastre parallele
 <p><i>Figura 5 · Condotto circolare [9]</i></p>	 <p><i>Figura 6 · Condotto ellittico [9]</i></p>	 <p><i>Figura 7 · Piastre parallele [9]</i></p>
$v_z = \frac{\Delta P R^2}{l 4\mu} \left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right)$	$v_z = \frac{\Delta P a^2 b^2}{l 2\mu(a^2 + b^2)} \left(1 - \frac{x^2}{a^2} - \frac{y^2}{b^2}\right)$	$v_z = \frac{\Delta P h^2}{l 2\mu} \left(1 - \frac{x^2}{h^2}\right)$

Tabella 3 · Soluzione di Poiseuille per differenti sezioni trasversali [9]

v_z e ΔP sono la componente assiale della velocità e la differenza di pressione tra due sezioni trasversali. l è la lunghezza del condotto, R il raggio della sezione circolare, a e b i semiassi della sezione ellittica, h la semidistanza tra le due piastre parallele.

La soluzione per una sezione circolare è quella più utilizzata, mentre un condotto ellittico rappresenta meglio la geometria delle vene.

Da queste equazioni è possibile ricavare anche l'espressione per lo sforzo di taglio (WSS), che svolge un ruolo chiave in un gran numero di processi, quali l'emodialisi, la formazione delle placche arteriosclerotiche e il rimodellamento cellulare.

È in particolare lo sforzo di taglio alla parete a determinare la conformazione delle cellule endoteliali e la loro capacità di accumulare o meno la placca. Valori bassi e poco costanti di sforzo di taglio alla parete sono associati ad alcune patologie vascolari, prima tra tutte l'arteriosclerosi.

Questi fenomeni possono essere studiati in vitro utilizzando una camera rettangolare sul cui fondo viene deposto uno strato di cellule ed entro la quale scorre un fluido newtoniano. La camera è molto più lunga che larga, quindi la stima dei valori di sforzo di taglio alla parete può essere fatta utilizzando la soluzione ricavata per le piastre parallele, secondo la quale $|WSS| = \Delta P \frac{h}{l} = Q \frac{3\mu}{wh^2}$, dove Q è la portata volumetrica media della sezione trasversale e w è lo spessore della camera [9].

L'ipotesi di flusso stazionario è ragionevolmente applicabile al sistema venoso o ai circuiti extracorporei emodialitici e chirurgici, quando però il sangue possiede un'elevata pulsatilità, come nelle grandi arterie, potrebbe portare a risultati poco veritieri. Il carattere oscillatorio del flusso sanguigno può essere rappresentato dalle soluzioni di Womersley: dalle ipotesi di cui sopra si suppone che il gradiente della pressione sia una funzione periodica e che il condotto abbia sezione circolare.

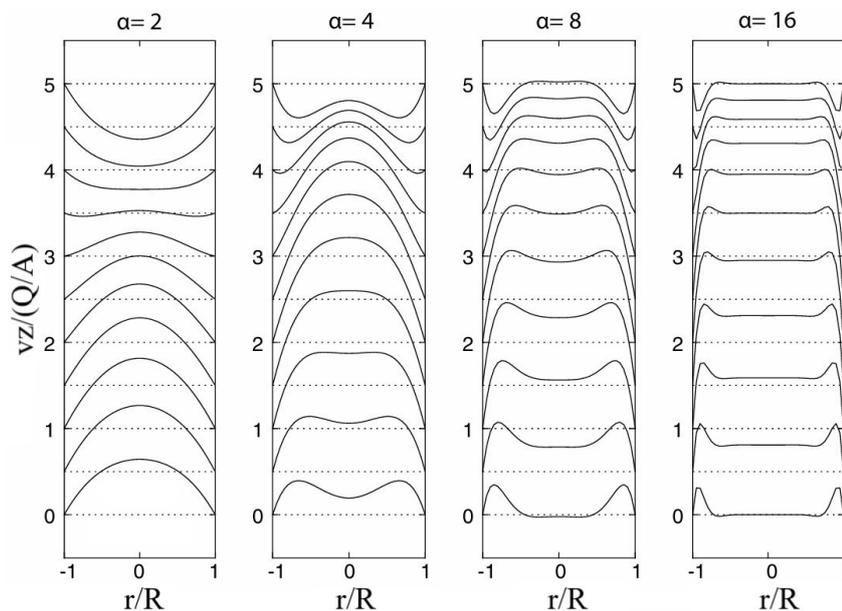


Figura 8 · Profili di velocità per differenti valori del numero di Womersley [13]

In figura 8 sono mostrati i profili di velocità per differenti valori del numero di Womersley [13].

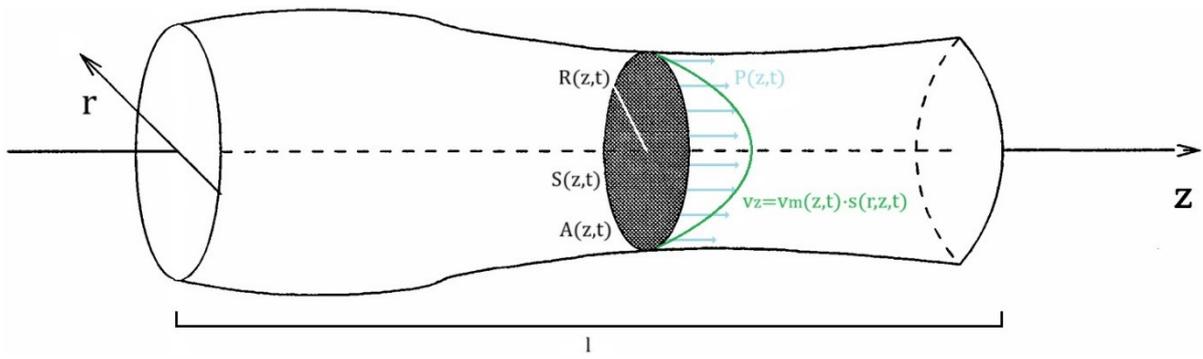


Figura 9 · Notazione utilizzata per il modello di un tratto vascolare [14]

Si considerino le seguenti ipotesi (figura 9):

1. Il tratto vascolare è un condotto rettilineo con una sezione trasversale S circolare, il cui raggio R dipende dalla coordinata assiale z , oltre che dal tempo. La sua lunghezza l , inoltre, è costante.
2. La parete vascolare è impermeabile e presenta uno spostamento solo lungo la coordinata radiale r .
3. Tutte le caratteristiche del sangue sono assial-simmetriche, in particolare la pressione presenta distribuzione uniforme lungo la sezione e la velocità, costituita dalla sola componente assiale, può essere espressa come: $v_z = v_m s$, dove $v_m(z, t)$ è la velocità media ed $s(r, z, t)$ è il profilo di velocità.

Integrando l'equazione di continuità per un fluido incomprimibile e le equazioni di Navier-Stokes sulla generica sezione trasversale si ottiene:

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial z} = 0 \\ \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial z} \left(\alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial z} + K_R \frac{Q}{A} = 0 \end{cases}$$

dove $A(z, t)$, $Q(z, t)$ e $P(z, t)$ sono l'area, la portata volumetrica media e la pressione media della sezione trasversale. $\alpha = \frac{\int_S |v_z|^2 d\gamma}{A |v_m|^2}$ è il coefficiente di correzione della quantità di moto, o coefficiente di Coriolis, e K_R è la resistenza correlata alla viscosità del sangue.

Se il profilo di velocità è parabolico, $\alpha = \frac{4}{3}$ e $K_R = \frac{8\pi\mu}{\rho}$, mentre se il profilo di velocità è piatto $\alpha = 1$.

Il numero delle incognite (A , Q e P) è maggiore di quello delle equazioni, quindi è necessario introdurre il modello costitutivo della parete vascolare, che stabilisce la relazione tra A e P [14].

Il comportamento tensione-deformazione delle arterie, che può essere rappresentato dalla curva pressione-variazione relativa del diametro, presenta un andamento non lineare a causa della composizione eterogenea delle pareti vascolari.

In particolare si osserva che l'elasticità di un'arteria dipende dall'azione contemporanea del collagene e dell'elastina e da quale delle due proteine è preponderante rispetto all'altra. Per piccole variazioni di diametro le fibre di collagene si trovano aggrovigliate le une con le altre e l'arteria si deforma elasticamente in modo considerevole anche se sottoposta a bassi valori di pressione, al contrario per elevate variazioni di diametro le fibre di collagene si sgrovigliano allineandosi le une rispetto alle altre, in questo modo sovrastano il contributo dato dall'elastina e l'arteria presenta una maggiore rigidità.

Il modulo di Young dell'elastina è di circa 0.4/0.6 MPa, quello del collagene di circa 100 MPa, mentre quello dell'arteria nella sua totalità presenta valori intermedi di circa 1/5 MPa.

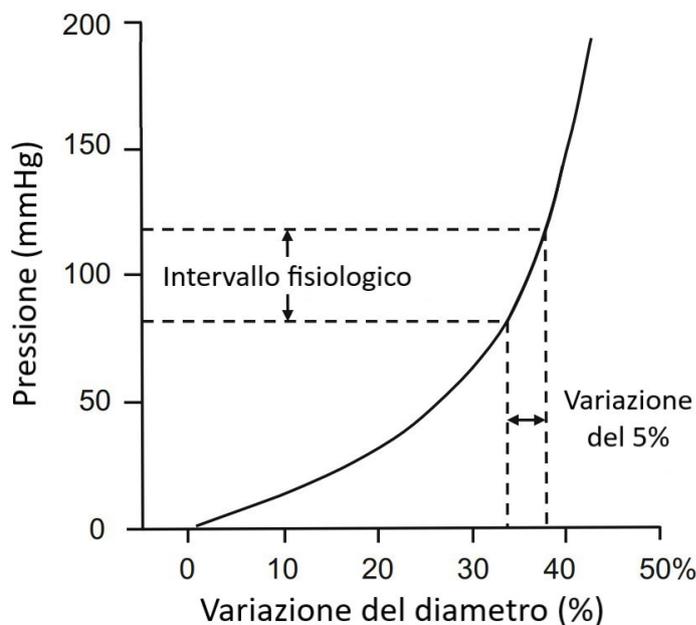


Figura 10 · Curva pressione-deformazione delle arterie [15]

Per valori fisiologici di pressione (circa 80/120 mmHg) le pareti arteriose vanno incontro a piccole deformazioni (circa <5/10%) e il loro comportamento meccanico, ovvero la relazione che lega R e P , può essere considerato lineare (figura 10) [15]. Una semplice legge costitutiva è la seguente:

$$P = P_{ext} + \frac{\sqrt{\pi} h_0 E}{(1 - \nu^2) A_0} (\sqrt{A} - \sqrt{A_0})$$

dove P_{ext} è la pressione esterna, assunta costante, h_0 ed $A_0(z)$ sono lo spessore e l'area della sezione trasversale allo stato di equilibrio $(P, Q) = (P_{ext}, 0)$. $E(z)$ e ν sono il modulo di Young e il coefficiente di Poisson [12].

Generalmente il materiale costituente la parete arteriosa viene riguardato come isotropo, ovvero dalle proprietà meccaniche indipendenti dalla posizione, di conseguenza non è necessario conoscere il modulo di Young di ogni singolo strato, ma è sufficiente considerare l'arteria nella sua totalità. Questa assunzione è ragionevolmente applicabile in condizioni di salute, viceversa una patologia vascolare potrebbe alterare lo spessore e la composizione delle tonache arteriose e quindi far decadere questa ipotesi. Inoltre, essendo il tessuto biologico praticamente incomprimibile, nella quasi totalità dei casi ν viene posto pari a 0.5 [15].

Nel caso in cui il diametro del vaso vari di oltre il 5/10%, come nel caso delle vene e delle arterie soggette ad elevate variazioni di pressione, l'equazione di cui sopra potrebbe portare a risultati poco realistici.

Una delle funzioni più importanti che svolge il sistema venoso è quella di immagazzinare la maggior parte del sangue che scorre all'interno del corpo: circa il 60/80%. Come sopra indicato la deformabilità della parete vascolare si può esprimere attraverso la capacitanza, un parametro che dipende dalla geometria del vaso, dalle proprietà materiali della parete, dall'influenza dei tessuti circostanti e dalla differenza tra la pressione interna alla vena e quella esterna, denominata pressione trasmurale. Dalla capacitanza è possibile derivare la risposta pressione-area, della quale, a seconda del grado di complessità scelto, esistono diverse formulazioni.

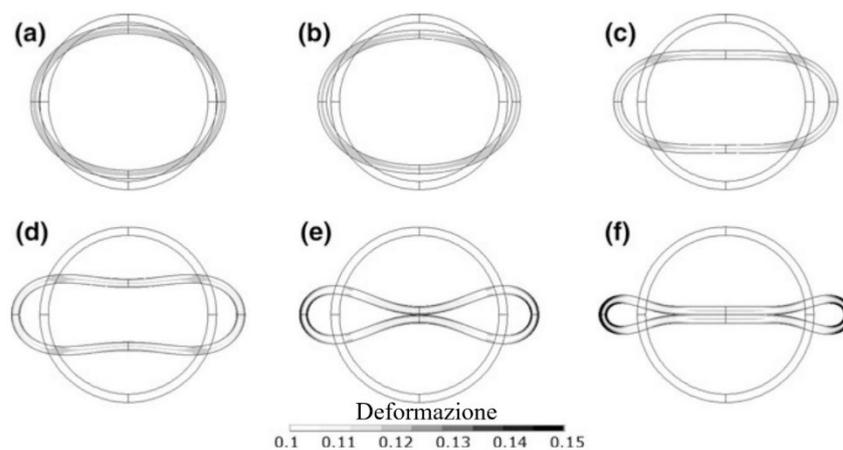


Figura 11 · Collasso venoso [16]

Quando la pressione esterna supera quella interna la sezione trasversale passa da una forma circolare ad una ellittica (figura 11a e 11b), fino ad arrivare ad assumere una conformazione appiattita al centro, simile a quella di un manubrio (figura 11c e 11d). Questo fenomeno, conosciuto con il nome di collasso venoso, può essere spiegato attraverso la seguente equazione:

$$P = P_{ext} - \frac{h_0^3 E}{(1 - \nu^2) 4R^3}$$

Un modello costitutivo più accurato, che tiene anche conto dello schiacciamento centrale della sezione trasversale, le cui pareti arrivano rapidamente a toccarsi l'una con l'altra al diminuire della pressione transmurale (figura 11e e 11f) è il seguente:

$$P = P_{ext} + \frac{h_0^3 E}{(1 - \nu^2) R^3} \left[1 - \left(\frac{A}{A_0} \right)^{-\frac{3}{2}} \right]$$

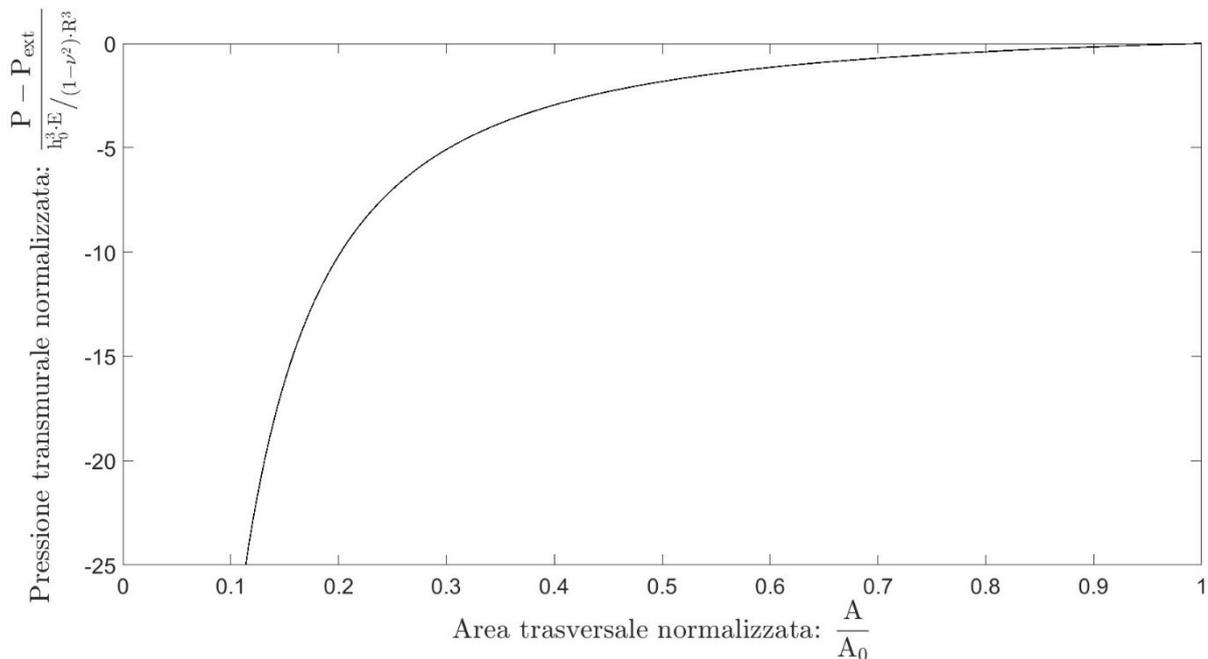


Figura 12 · Curva pressione-area trasversale delle vene [MATLAB R2023b]

Dalla figura 12 si comprende che man mano che la pressione trasmurale assume valori sempre più negativi si hanno notevoli variazioni dell'area della sezione trasversale anche in presenza di piccole variazioni della pressione trasmurale. Questo conferisce alle vene la capacità di immagazzinare grandi quantità di sangue senza sottoporre le loro pareti a sollecitazioni troppo intense. Quando, però, la pressione trasmurale si riduce ulteriormente questa capacità subisce una drastica diminuzione (elevate variazioni della pressione trasmurale provocano piccole variazioni dell'area della sezione trasversale), infatti le pareti entrano in contatto tra di loro [16,17].

Per modellare l'emodinamica di un albero vascolare è necessario collegare tra di loro i singoli tratti vascolari imponendo le condizioni di continuità della portata volumetrica e della pressione in corrispondenza dei punti di giunzione [18].

I modelli zero-dimensionali

Si considerino le seguenti ipotesi:

1. Il sangue scorre abbastanza lentamente, come avviene ad esempio nella circolazione periferica, ovvero quella che vascolarizza le mani, i piedi e l'encefalo, quindi il contributo del termine convettivo $\frac{\partial}{\partial z} \left(\alpha \frac{Q^2}{A} \right)$ nell'equazione della conservazione della quantità di moto può essere trascurato.
2. Il tratto vascolare è sufficientemente corto da poter considerare l'area di una sua generica sezione trasversale come indipendente dalla coordinata assiale. Di solito il suo valore viene calcolato sul vaso a riposo.

Integrando le equazioni di conservazione della massa e della quantità di moto per il caso uno-dimensionale lungo la coordinata assiale si ottiene:

$$\begin{cases} l \frac{d\hat{A}}{dt} + Q_2 - Q_1 = 0 \\ \frac{\rho l}{A_0} \frac{d\hat{Q}}{dt} + \frac{\rho K_R l}{A_0^2} \hat{Q} + P_2 - P_1 = 0 \end{cases}$$

dove $\hat{A}(t)$ e $\hat{Q}(t)$ sono l'area media e la portata volumetrica media attraverso l'intero tratto vascolare. $Q_1 = Q(z_1, t)$ e $Q_2 = Q(z_2, t)$ indicano la portata volumetrica media delle sezioni $S_1 = S(z_1, t)$ ed $S_2 = S(z_2, t)$, analogamente per P_1 e P_2 . A_0 , costante nello spazio e nel tempo, è l'area della sezione trasversale a riposo.

Come per i modelli uno-dimensionali, anche in questo caso è necessario chiudere il sistema introducendo il modello costitutivo della parete vascolare. Integrando la prima relazione presentata lungo la coordinata assiale ed esplicitando la seconda ipotesi di cui sopra, l'equazione di conservazione della massa per il caso zero-dimensionale diventa:

$$\frac{(1 - \nu^2) A_0^{\frac{3}{2}} l}{\sqrt{\pi} h_0 E} \frac{d\hat{P}}{dt} + Q_2 - Q_1 = 0$$

dove $\hat{P}(t)$ è la pressione media attraverso l'intero tratto vascolare.

In passato, prima dell'introduzione dei computer digitali, si era soliti studiare il comportamento del flusso sanguigno sfruttandone l'analogia con i circuiti elettrici. Questa rappresentazione rimane ancora oggi ampiamente utilizzata grazie alla sua elevata chiarezza e una sua semplice descrizione viene riportata di seguito.

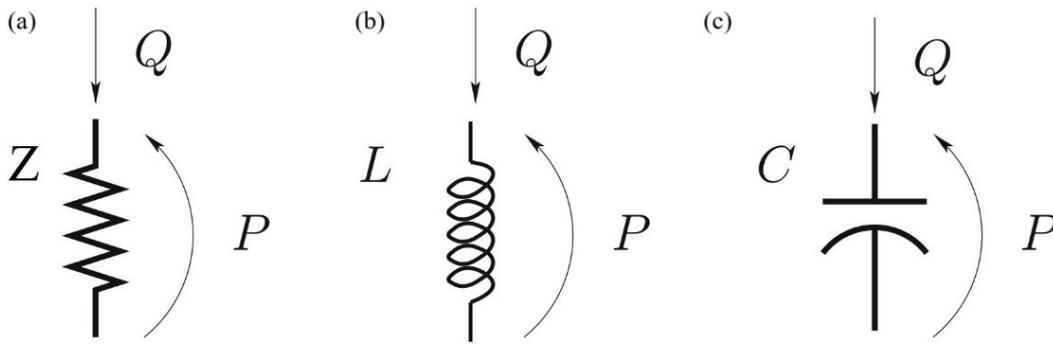


Figura 13 · Notazione utilizzata negli analoghi elettrici dei modelli zero-dimensionali [12]

L'analogo elettrico della portata volumetrica è la corrente e quello della pressione è la tensione. Inoltre si considerino i seguenti parametri:

1. La resistenza $Z = \frac{\rho K_R l}{A_0^2}$, che esprime la viscosità del sangue e viene rappresentata da un resistore ($P = ZQ$) (figura 13a).
2. L'induttanza $L = \frac{\rho l}{A_0}$, che esprime l'inerzia del flusso sanguigno e viene rappresentata da un induttore ($L \frac{dQ}{dt} = P$) (figura 13b).
3. La capacità $C = \frac{(1-\nu^2)A_0^{\frac{3}{2}}l}{\sqrt{\pi}h_0E}$, che esprime la deformabilità della parete vascolare e viene rappresentata da un condensatore ($C \frac{dP}{dt} = Q$) (figura 13c).

Le equazioni di conservazione della massa e della quantità di moto per il caso zero-dimensionale diventano:

$$\begin{cases} C \frac{d\hat{P}}{dt} + Q_2 - Q_1 = 0 \\ L \frac{d\hat{Q}}{dt} + Z\hat{Q} + P_2 - P_1 = 0 \end{cases}$$

Si sottolinea che, dato che la dipendenza dalle coordinate spaziali è stata rimossa, Q_i e P_i , con $i = 1,2$, rappresentano i valori di portata volumetrica e pressione scambiati a monte e a valle del tratto vascolare con il resto della circolazione. A seconda della coppia di valori conosciuti tra Q_i e P_i è possibile approssimare gli altri due con le variabili di stato \hat{Q} e \hat{P} , ipotizzando in questo modo che il vaso sia ragionevolmente corto. Ad esempio, supponendo noti Q_1 e P_2 e imponendo $\hat{Q} \approx Q_2$ e $\hat{P} \approx P_1$, si ottiene:

$$\begin{cases} C \frac{dP_1}{dt} + Q_2 - Q_1 = 0 \\ L \frac{dQ_2}{dt} + ZQ_2 + P_2 - P_1 = 0 \end{cases}$$

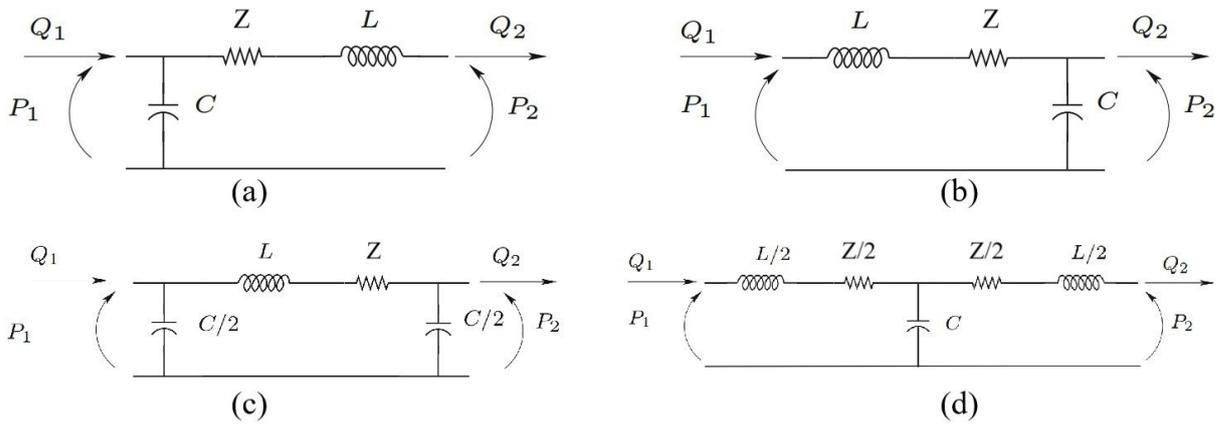


Figura 14 · Analoghi elettrici del modello zero-dimensionale di un vaso sanguigno [12]

Questo sistema può essere illustrato attraverso il circuito elettrico mostrato in figura 14a e denominato L-network. Si procede in modo analogo per le altre possibili coppie di valori conosciuti: noti Q_2 e P_1 si ottiene l'L-inverted network (figura 14b), se invece si dispone della coppia (Q_1, Q_2) o della coppia (P_1, P_2) il corrispondente circuito elettrico si ottiene connettendo in cascata rispettivamente prima l'L-network e poi l'L-inverted network o viceversa (figura 14c e 14d).

Per costruire il modello di un albero vascolare si connettono i compartimenti circuitali di ogni tratto attraverso opportune condizioni al contorno, che si basano solitamente sui principi di conservazione della massa e della quantità di moto. Operativamente si impone la continuità dei valori di portata volumetrica e pressione in corrispondenza delle interfacce, in modo del tutto analogo all'applicazione delle leggi di Kirchhoff nei nodi (conservazione della corrente) e nelle maglie (conservazione della tensione) di un circuito elettrico, per questa ragione i modelli a parametri concentrati vengono anche chiamati modelli di Kirchhoff.

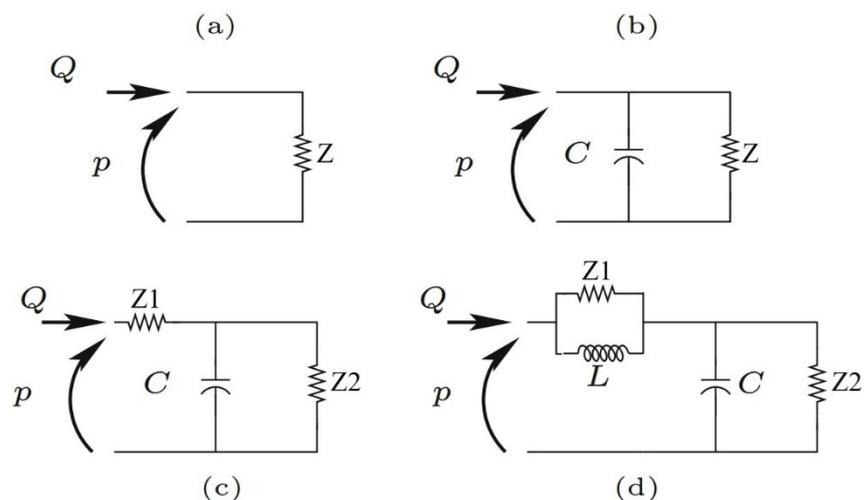


Figura 15 · Modello a singola resistenza e modelli di Windkessel [12]

Altri modelli a cui spesso si ricorre sono quelli che rappresentano i vasi terminali e possono essere impiegati sia come modelli a sé stanti che come condizioni al contorno per modelli a una o più dimensioni spaziali.

In prima approssimazione la periferia vascolare può essere adeguatamente sostituita da una semplice resistenza secondo la relazione $P = ZQ$ (figura 15a). Questo è il caso dei vasi più piccoli, in cui il carattere pulsatile del flusso sanguigno è stato quasi completamente soppresso dai grandi vasi.

Per una modellazione più precisa ci si può avvalere dei modelli di Windkessel, chiamati così in analogia con il dispositivo che converte il flusso oscillatorio dell'acqua utilizzata dai pompieri in un getto costante.

1. Il circuito più semplice, dopo quello composto dalla sola resistenza di cui sopra, prevede il parallelo tra un condensatore ed un resistore (figura 15b).
2. Un secondo modello, il Windkessel a tre elementi, è stato successivamente introdotto al fine di interpolare meglio i dati sperimentali aggiungendo una seconda resistenza in serie al modello originale (figura 15c).
3. Recentemente è stato raffinato anche quest'ultimo modello sostituendo la seconda resistenza con il parallelo tra una resistenza e un induttore poiché l'adattamento dei dati sperimentali alla curva caratteristica del Windkessel a tre elementi avrebbe richiesto valori dei parametri poco realistici rispetto alle caratteristiche fisiche delle arterie (figura 15d) [12].

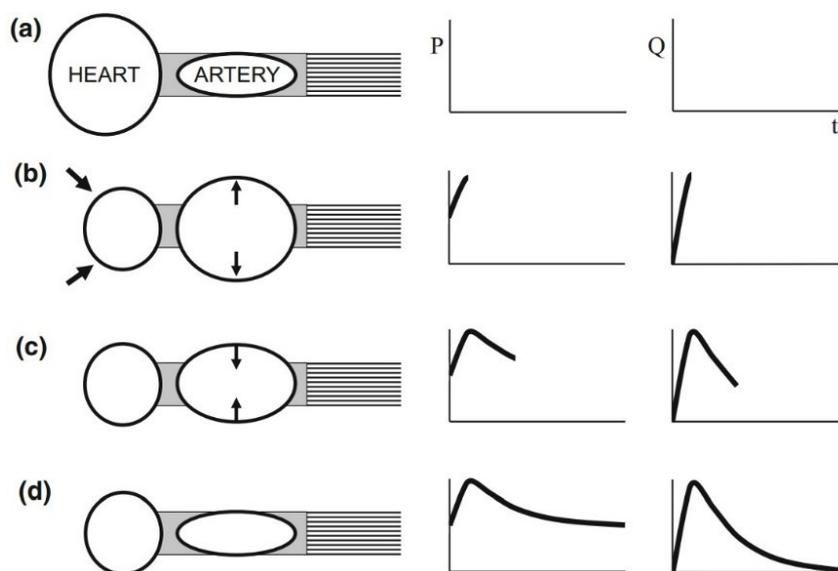


Figura 16 · Analogia idraulica dei modelli di Windkessel, curve tempo-pressione e tempo-portata volumetrica [15]

Dal punto di vista emodinamico il Windkessel a due elementi equivale alla serie tra una camera elastica e una resistenza, che rappresentano rispettivamente le arterie e le arteriole. Nei Windkessel a tre e a quattro elementi è presente anche un induttore, il cui analogo emodinamico è una pompa che imita la contrazione cardiaca (figura 16a). La pressione nei capillari è assunta costante nel tempo e pari a 0 mmHg, quindi è possibile trascurare il contributo dato dal sistema venoso. Le curve (t, P) e (t, Q) si compongono di tre fasi principali:

1. L'eiezione (figura 16b)

A causa della contrazione cardiaca il sangue entra nella camera elastica, il cui stato tensionale si intensifica determinando un incremento della pressione sanguigna, che spinge il flusso nelle arteriole. La pressione e la portata volumetrica aumentano e raggiungono un valore massimo al termine della fase, che dura circa 100 ms.

2. Il rilassamento (figura 16c)

La valvola aortica si chiude, quindi il diametro delle arterie si riduce gradualmente. La pressione e la portata volumetrica diminuiscono.

3. Il riposo (figura 16d)

Le arterie tornano alla condizione iniziale. La pressione si assesta sul valore di riposo, mentre la portata volumetrica ritorna a $0 \text{ m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$.

Questi modelli prevedono con buona approssimazione le forme d'onda di pressione e di portata volumetrica del sistema arterioso. Sia i risultati numerici che i dati sperimentali, infatti, presentano un rapido aumento dei valori, che raggiungono un valore massimo per poi diminuire gradualmente. Tuttavia le arterie che irrorano alcune parti del corpo esibiscono periodi di flusso retrogrado, che sono invece assenti nei modelli di Windkessel [15].

La modellazione delle proprietà reologiche della micro-emodinamica

Se le proprietà reologiche del sangue nei vasi di maggior calibro sono state comprese solo parzialmente, questo è a maggior ragione vero per la microcircolazione. Al diminuire del diametro del vaso decade sempre di più l'ipotesi di riguardare il sangue come un corpo continuo e, specie nei capillari più sottili, è necessario considerare la sua vera natura particellare.

La viscosità dinamica calcolata attraverso la soluzione di Poiseuille è, da sola, inadeguata per descrivere il comportamento del sangue nella microcircolazione, ma è utile per spiegare alcuni semplici concetti e in questi casi prende il nome di viscosità apparente μ_{app} :

$$\mu_{app} = \frac{\pi \Delta P R^4}{8 Q l}$$

Alcuni studi condotti facendo passare del sangue attraverso sottili tubi in vetro suggeriscono che la viscosità apparente diminuisce fortemente quando il diametro del condotto scende al di sotto di circa 300 μm . Questo fenomeno è noto con il nome di effetto di Fahraeus-Lindqvist e può essere spiegato in prima approssimazione dalla tendenza dei globuli rossi di allontanarsi dalla parete endoteliale. Al di sotto dei 6 μm , in corrispondenza dei quali la viscosità apparente è circa 1.2 volte quella del plasma, si osserva un incremento, che continua fino a che il diametro raggiunge il minimo valore che consente il passaggio dei globuli rossi intatti.

Tuttavia i pochi dati disponibili degli studi in vivo sembrano mostrare che la viscosità apparente è maggiore di quella misurata entro i tubi in vetro. Una possibile spiegazione di questo fenomeno può essere attribuita al glicocalice (lo strato più esterno) delle cellule endoteliali, che aumenta la resistenza effettiva impedendo parzialmente il flusso del plasma.

Le equazioni che spiegano questi processi possono essere usate nei modelli della microcircolazione, tuttavia è necessario ricordare che derivano solamente da osservazioni sperimentali e non da un'analisi fluidodinamica rigorosa. Ad oggi, infatti, una teoria in grado di descrivere tutti i fenomeni micro-emodinamici basata sulle proprietà meccaniche del sistema, in particolare dei globuli rossi, rimane ancora una delle più grandi sfide [19].

I modelli computazionali della micro-emodinamica

Di seguito vengono presentati alcuni modelli della microcircolazione. Il primo è un modello tri-dimensionale che utilizza il concetto della porosità, mentre il secondo è un modello 1D.

Quando la geometria microvascolare non è nota nel dettaglio e si vogliono valutare solamente gli effetti globali della perfusione, come la pressione necessaria al sangue per attraversare un organo o una sua parte, è possibile riguardare il distretto di interesse come un mezzo poroso e utilizzare la teoria di Darcy.

Si considerino le seguenti ipotesi:

1. Il sangue è stazionario e scorre molto lentamente.
2. Le forze viscosive, ovvero quelle rappresentate dal termine $\mu \nabla^2 \vec{v}$ nelle equazioni di Navier-Stokes, sono proporzionali alla velocità del sangue e alla porosità ϕ del mezzo, definita come il rapporto tra il volume del fluido e quello del tessuto.

Le equazioni di Navier-Stokes diventano:

$$\vec{w} = -\frac{\vec{K}}{\mu} (\nabla p - \vec{f})$$

dove $\vec{w} = \phi \vec{v}$ è la velocità di perfusione, \vec{K} è il tensore di permeabilità e rappresenta la resistenza del mezzo al passaggio del sangue, se il materiale è anisotropo la sua espressione dipende dalla direzione considerata, se invece è isotropo può essere scritto nella forma $\vec{K} = k \vec{I}$, dove k è una costante e \vec{I} è il tensore unitario. \vec{f} indica le forze di volume, considerando solo la gravità $\vec{f} = \rho \vec{g}$.

Per chiudere il sistema sono necessarie anche l'equazione di conservazione della massa per un fluido incompressibile e delle appropriate condizioni al contorno.

L'approccio appena descritto viene usato, ad esempio, per rappresentare la microcircolazione dei lobuli epatici, le unità funzionali del fegato, ma può anche trovare applicazione nei modelli multiscala, in cui la vascolatura disponibile viene ricostruita con modelli 1D e quella più a valle viene descritta come un mezzo poroso 3D. Modelli di questo tipo simulano molto bene la perfusione cardiaca o quella intestinale [20].

Pan et al. (2014) [21] propongono un modello uno-dimensionale della microcircolazione che, a differenza della maggioranza della letteratura, tiene anche conto del carattere pulsatile del sangue. Numerosi studi, infatti, confermano che la pulsatilità riveste un ruolo importante in

molti processi, ad esempio il rilascio di ossido nitrico, che regola la vasodilatazione e la perfusione, al contrario una sua diminuzione è correlata ad uno squilibrio funzionale, che può portare a diverse patologie, come l'insufficienza renale.

Il modello viene validato utilizzando i dati sperimentali della microcircolazione mesenterica del topo e mostra un'ottima capacità predittiva.

Ogni tratto vascolare è governato dall'equazione di continuità per un fluido incomprimibile e dalle equazioni di Navier-Stokes 1D di cui sopra, in cui $\alpha = 1.26$ e $K_R = \frac{2\pi\mu\alpha}{\rho(\alpha-1)}$. ρ viene fissata a $1.05 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, mentre per il calcolo di μ vengono considerati gli effetti di Fahraeus-Lindqvist e della separazione di fase. Questi ultimi, modificando, la viscosità dinamica del sangue, influenzano anche la resistenza del flusso, un parametro importante per la simulazione.

Per chiudere il sistema viene utilizzata la prima legge costitutiva presentata con $\nu = 0.5$, mentre E assume valori differenti a seconda che il tratto considerato sia un'arteriola, un capillare o una venula. L'equazione descrive in modo efficace il comportamento meccanico delle arterie, allo stesso tempo, però, le arteriole presentano molto spesso proprietà a loro simili, i capillari e le venule, invece, possono essere riguardati come tubes-in-gel, ovvero come condotti supportati meccanicamente da componenti elastiche esterne. Questo giustifica l'applicazione di questa equazione anche nella microcircolazione. Si ricorda nuovamente che, in generale, la relazione tra la pressione e il raggio del vaso è non lineare, inoltre, se nei grandi vasi, specialmente nelle arterie, la pressione complessiva che agisce sulla parete può essere approssimata a quella del sangue, nella microcircolazione la pressione sanguigna è inferiore, quindi l'effetto dei tessuti circostanti non può essere trascurato. Infine i micro-vasi dotati di cellule muscolari lisce in grado di contrarsi sono caratterizzati da una legge costitutiva che può essere suddivisa in due componenti: una passiva, che descrive il comportamento meccanico quando la muscolatura liscia è rilassata al massimo, e una attiva, che invece dipende dall'entità della contrazione muscolare [22].

Come condizioni iniziali vengono scelte la portata volumetrica in ingresso e la pressione in uscita. La prima viene ottenuta moltiplicando l'area trasversale e la velocità arteriolare misurata in una mucosa umana. La seconda viene imposta accoppiando ad ogni uscita un resistore secondo la relazione:

$$P_{out} = ZQ_{out} + P_V$$

dove $P_{out}(t)$ e $Q_{out}(t)$ sono la pressione e la portata volumetrica nel nodo di valle, $P_V(t)$ è la pressione venosa (assunta pari a 0 mmHg) e Z è la resistenza tra il nodo e la vena. Quest'ultima

viene calcolata approssimando P_{out} e Q_{out} alla pressione e alla portata volumetrica medie (e quindi non tempo-dipendenti).

La rete vascolare viene costruita imponendo le condizioni di conservazione della massa e della quantità di moto in corrispondenza di ogni nodo.

Tutti i modelli presentati fino ad ora riguardano il sangue come un corpo continuo, quando però è necessario considerarne la natura particellare il modello diventa molto più complesso. Nel presente elaborato non viene approfondito questo aspetto, ma se ne dà solo una breve introduzione.

I globuli rossi possono essere modellati come una sottile membrana estremamente deformabile e dal comportamento viscoelastico che racchiude un fluido non newtoniano.

La membrana è pressoché incompressibile nel piano tangente alla sua superficie perché il doppio strato fosfolipidico che la costituisce resiste bene alle variazioni d'area. Il citoscheletro, che giace sulla superficie interna, invece, è responsabile della risposta meccanica alle deformazioni di taglio e può muoversi all'interno del doppio strato fosfolipidico permettendo alla membrana di assumere forme estremamente allungate quando il globulo rosso attraversa i vasi più sottili.

Nonostante apparentemente le conoscenze meccaniche attuali consentano una buona modellazione del comportamento dei globuli rossi sotto numerose condizioni di flusso, diversi aspetti, come l'interazione reciproca tra eritrociti, tra eritrocita e cellula endoteliale, tra eritrocita e altra cellula del sangue o tra eritrocita e plasma, rendono il problema molto più complesso, quindi non è ancora stata raggiunta una teoria definitiva [19].

Alcuni esempi della letteratura

I modelli computazionali dell'apparato cardiovascolare hanno dato prova della loro efficacia in molte situazioni: valutare l'emodinamica in condizioni di salute e di malattia, ottimizzare il design dei dispositivi medici al fine di individuare quello che garantisce le migliori condizioni di flusso e predire gli esiti degli interventi chirurgici, permettendo quindi agli specialisti di eseguire la procedura chirurgica più adatta al singolo caso [11].

In questa sezione vengono analizzati alcuni studi disponibili in letteratura il cui scopo è quello di modellare il flusso sanguigno nelle arterie coronariche.

I primi due studi si occupano di stimare le principali caratteristiche del sangue che scorre nelle arterie coronariche sia in condizioni di salute che di malattia stenotica. L'arteriosclerosi è una patologia vascolare che si manifesta attraverso l'accumulo di aggregati composti principalmente da materiale lipidico, chiamati placche arteriosclerotiche. Con il tempo il diametro del vaso interessato diminuisce significativamente causando una stenosi. Il flusso sanguigno si riduce e il miocardio può non ricevere abbastanza ossigeno per soddisfare il proprio fabbisogno metabolico, questo può portare all'ischemia o all'infarto [23].

Gli studi concordano sulla necessità di costruire un modello capace di simulare una delle caratteristiche più peculiari delle arterie coronariche: il flusso che le attraversa è maggiore nella diastole piuttosto che nella sistole. Essendo inglobate nel miocardio, le coronarie sono soggette alla pressione intramiocardica, che, agendo come una forza extra-vascolare, le comprime quando il cuore si contrae determinando una diminuzione della portata. Al contrario, durante la diastole il muscolo cardiaco dilata la sua vascolarizzazione ed il flusso aumenta. Questo fenomeno è particolarmente evidente nell'arteria coronarica sinistra, mentre in quella destra è pressoché assente perché il ventricolo destro opera a valori di pressione inferiori rispetto a quello sinistro. Si ricorda inoltre che il sangue che scorre nelle coronarie durante la diastole deriva esclusivamente dal flusso retrogrado che si instaura nell'aorta ascendente quando la valvola aortica si chiude.

Questi studi hanno un elevato potenziale diagnostico perché permettono di stimare le grandezze caratteristiche del sangue nelle arterie coronariche avendo a disposizione solamente delle misure prossimali [24].

Negli ultimi due studi vengono simulate le condizioni di flusso nelle arterie coronariche dopo un intervento di bypass aorto-coronarico. In caso di stenosi, infatti, è questo uno dei trattamenti più indicati e prevede la realizzazione di percorsi ausiliari o sostitutivi per il passaggio del

sangue utilizzando tratti vascolari di origine arteriosa e/o venosa. Nonostante sia una delle operazioni chirurgiche più effettuate circa il 20/50% dei pazienti va incontro all'iperplasia intimale: le cellule endoteliali della tunica intima rispondono alla lesione provocata loro dall'intervento proliferando e formando una nuova stenosi.

Questi modelli possono essere usati non solo per studiare quali sono le cause fluidodinamiche che provocano il fenomeno della ri-stenosi ma anche per individuare quale configurazione di innesto minimizza i danni alla parete vascolare [23].

Per ogni studio si dà una descrizione generale del modello utilizzato e si commentano i risultati che forniscono le informazioni più rilevanti.

Nel seguito viene utilizzata la seguente notazione:

1. LMCA: arteria coronarica principale sinistra, che si biforca nella LAD (discendente anteriore sinistra) e nella LCX (circonflessa sinistra). Insieme le tre arterie formano la LCA (arteria coronarica sinistra).
2. OM (marginale ottusa) e m2 (seconda marginale): ramificazioni della LCX
3. RCA: arteria coronarica destra
4. RA: arteria radiale
5. LIMA: arteria mammaria interna sinistra

Il primo studio

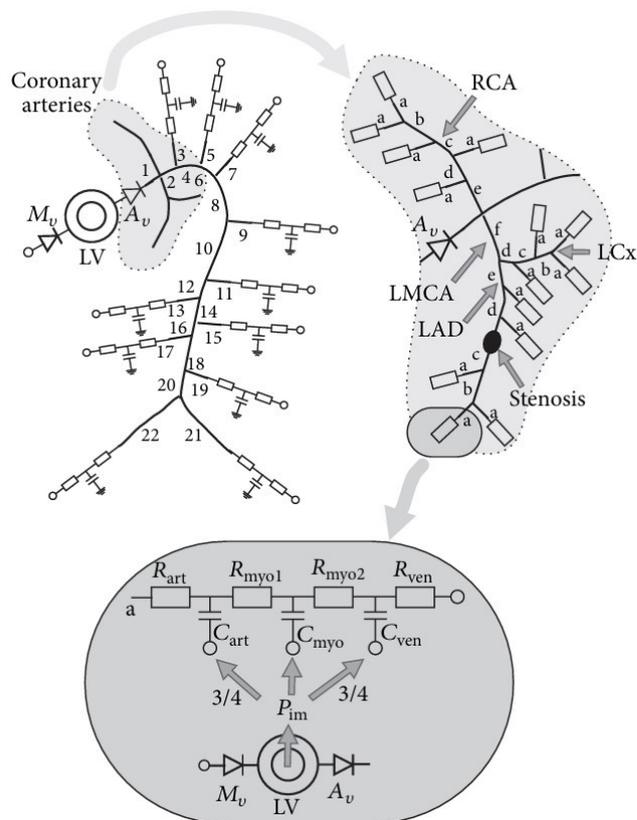


Figura 17 · Modello proposto da van der Horst et al. (2013) [25]

Il modello proposto da van der Horst et al. (2013) [25] e mostrato in figura 17 è un modello multiscala formato da:

1. Il cuore, che si compone del ventricolo sinistro, approssimato ad una sfera costituita da gusci sferici concentrici, e delle valvole mitralica e aortica, rappresentate da due diodi.
2. I modelli uno-dimensionali dell'aorta, delle sue ramificazioni principali e delle arterie coronariche. Le equazioni che descrivono l'emodinamica in questi distretti derivano dall'equazione di continuità per un fluido incomprimibile e dalle equazioni di Navier-Stokes in un modo analogo a quello proposto nel presente elaborato, ma adottando assunzioni specifiche al caso. Inoltre vengono scelti due diversi modelli costitutivi della parete vascolare: uno per quella coronarica ed un altro per quella sistemica.
3. Un modello uno-dimensionale della stenosi. Essendo la teoria uno-dimensionale di cui sopra basata su ipotesi troppo irrealistiche per modellare una stenosi, non può essere applicata direttamente. Di conseguenza lo studio adotta uno speciale modello 1D con il quale è possibile calcolare la caduta di pressione lungo il tratto stenotico.
4. I modelli zero-dimensionali della microcircolazione sistemica e coronarica. In questi ultimi la pressione intramiocardica calcolata al punto 1 agisce sui condensatori simulando così la pressione extra-vascolare.

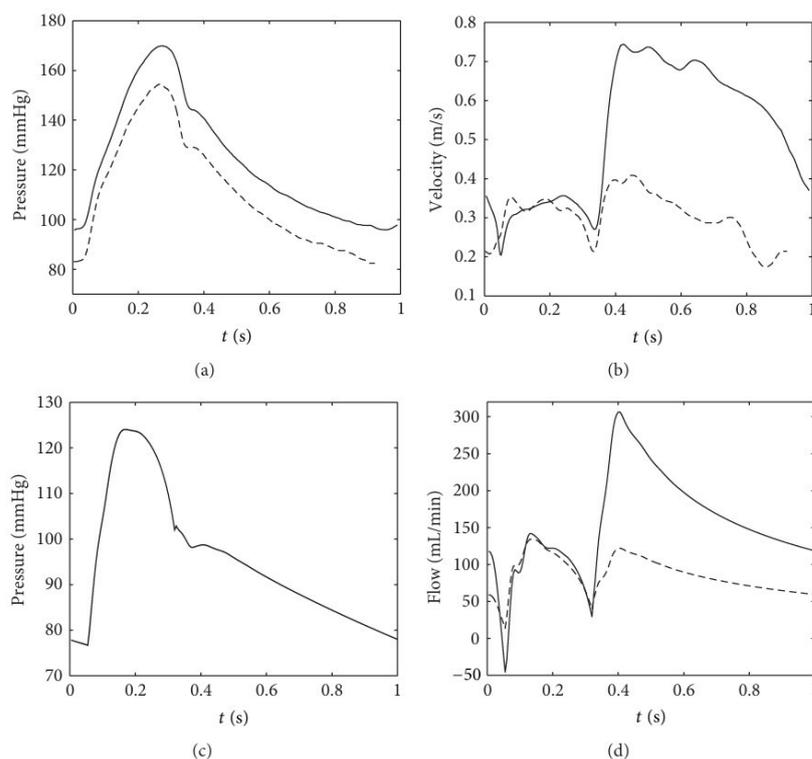


Figura 18 · Pressione e velocità/portata volumetrica nelle arterie coronariche [25]

Nella figura 18 sono mostrate la pressione (a e c) e la velocità/portata volumetrica (b e d) nella LMCA (-) e nella RCA (- -) in condizioni di salute. Quelli in alto sono i risultati sperimentali, mentre quelli in basso sono i risultati della simulazione.

In generale il modello è in accordo con le misurazioni, tuttavia presenta alcune incongruenze:

1. I valori di pressione simulati sono inferiori a quelli misurati, in media di circa 40 mmHg.
2. La differenza tra la pressione nella LMCA e quella nella RCA è di circa 15 mmHg nelle misure, mentre è assente nella simulazione.
3. Nella diastole la portata volumetrica simulata nella LMCA diminuisce più rapidamente rispetto alla velocità misurata nella LMCA.

Il tipico incremento della portata volumetrica nella LMCA durante la diastole rispetto alla sistole viene correttamente previsto dal modello. I rapporti tra la portata volumetrica/velocità diastolica massima e quella sistolica massima sono i seguenti:

	LMCA	RCA
Risultati sperimentali	2.1	1.2
Risultati della simulazione	2.1	0.9

Tabella 4 · Rapporto tra la portata volumetrica/velocità diastolica massima e quella sistolica massima [25]

I grafici b e d della figura 18 possono essere confrontati solo qualitativamente perché lo studio fornisce i risultati sperimentali della velocità, mentre il modello calcola la portata volumetrica.

Di conseguenza sono stati moltiplicati i valori di velocità nella LMCA (figura 18b) in sei istanti di tempo (0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 e 1 s), ricavati attraverso un programma di digitalizzazione di immagini, per i corrispondenti valori di area trasversale. Per questi ultimi si fa riferimento allo studio di Ge et al. (1994) [26], in cui vengono usate le immagini ultrasonore in vivo per ottenere una stima dell'area trasversale delle arterie coronariche in corrispondenza di 90 frame consecutivi.

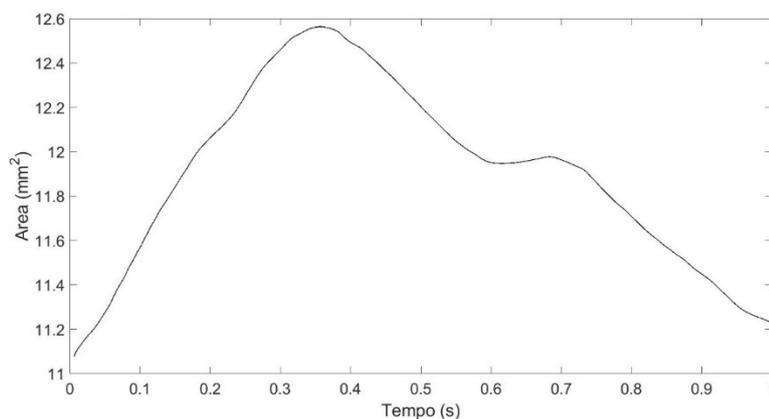


Figura 19 · Area trasversale della LMCA [MATLAB R2023b]

La sezione presenta un andamento oscillatorio dell'area, che raggiunge il valore massimo all'inizio della diastole, pari, nel caso della LMCA, al 113% del valore minimo (figura 19). Anche in questo caso il grafico è stato digitalizzato nei sei istanti di tempo.

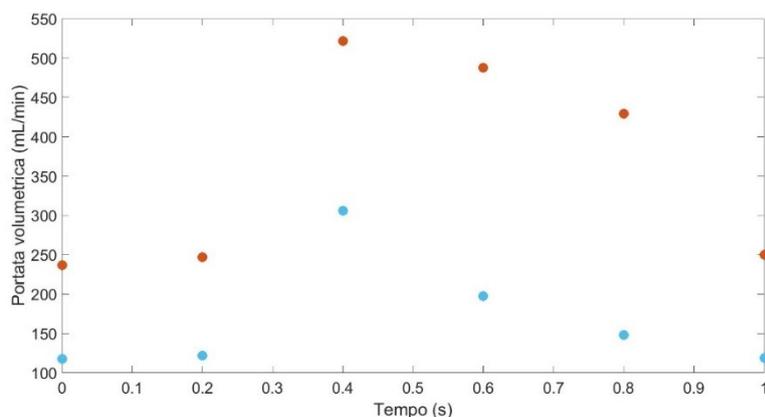


Figura 20 · Portata volumetrica nella LMCA [MATLAB R2023b]

La figura 20 mostra, in azzurro, la portata volumetrica simulata (figura 18d) digitalizzata nei sei istanti di tempo e, in rosso, quella ottenuta. Si osserva che i valori previsti dal modello sono minori rispetto a quelli ottenuti (un valore medio di $168 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ contro uno di $362 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$). Tuttavia è necessario ricordare che l'area trasversale mostrata da Ge et al. (1994) è stata utilizzata a solo scopo indicativo perché appartiene ad uno specifico soggetto. Come riportano van Zandvoort et al. (2019) [27], l'area trasversale della LMCA in condizioni di salute varia in

base a numerosi fattori, primo tra tutti il sesso, anche se il valore medio si assesta a $15.63 \pm 4.76 \text{ mm}^2$.

Per calcolare quale valore d'area è necessario per ottenere risultati simili a quelli del modello è stata divisa la portata volumetrica simulata per la velocità misurata.

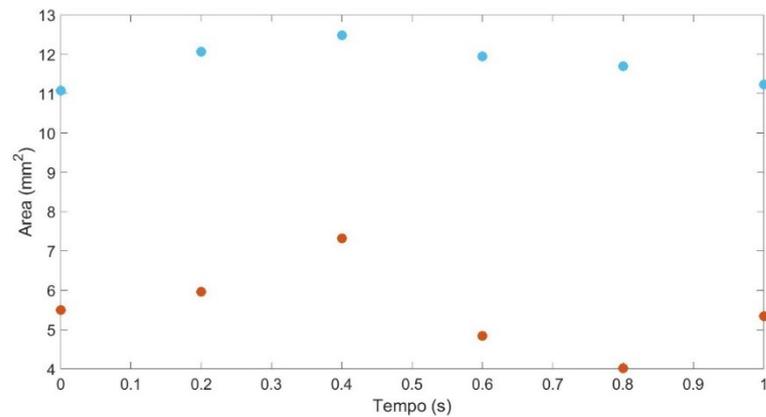


Figura 21 - Area trasversale della LMCA [MATLAB R2023b]

La figura 21 mostra, in azzurro, l'area acquisita da Ge et al. (1994) e, in rosso, quella ottenuta. Il valore medio ottenuto è di 5.50 mm^2 , che è di più di due volte inferiore a quello di Ge et al. (1994) (11.7 mm^2), ma soprattutto non rientra nell'intervallo individuato da van Zandvoort et al. (2019). Nonostante questa analisi sia abbastanza approssimativa perché valuta solamente sei istanti del ciclo cardiaco permette di concludere con buona sicurezza che lo studio sottostima i valori di portata volumetrica nella LMCA.

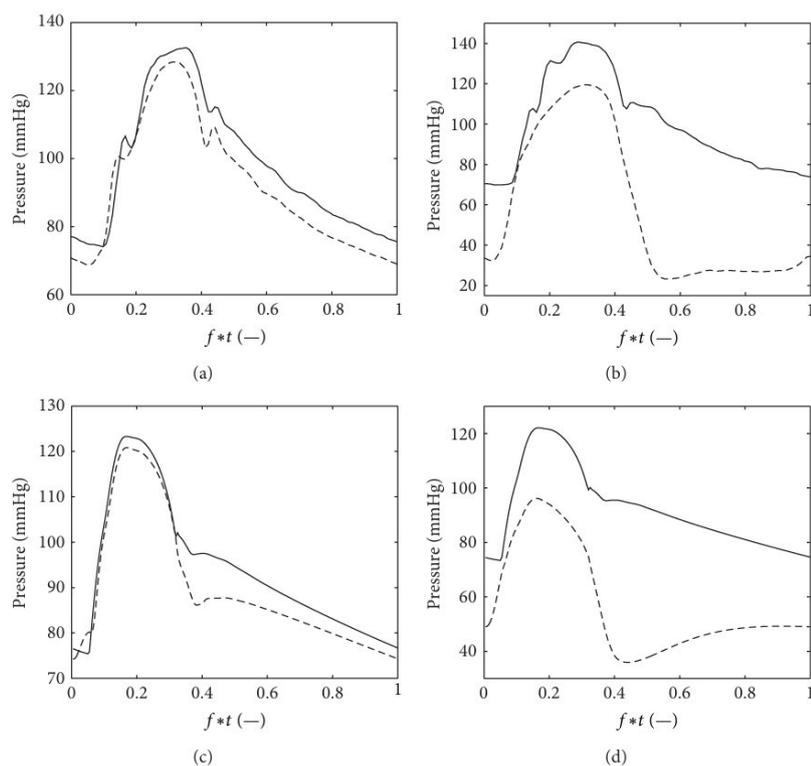


Figura 22 · Pressione a monte e a valle di una stenosi nella LAD [25]

Nella figura 22 è mostrata la pressione a monte (-) e valle (- -) di una stenosi nella LAD con riduzione del diametro del 50% (a e c) e del 70% (b e d). Quelli in alto sono i risultati sperimentali, mentre quelli in basso sono i risultati della simulazione.

Anche in questo caso le soluzioni del modello corrispondono con i dati sperimentali, le uniche differenze sono:

1. Una leggera sottostima di circa 20 mmHg dei valori di pressione nella stenosi al 70%
2. Una leggera sovrastima della differenza tra la pressione prossimale e quella distale nella stenosi al 50% tra la sistole e la diastole.

In accordo con i dati della letteratura, la simulazione mostra una differenza tra la pressione prossimale e quella distale maggiore nella stenosi al 70%, in particolare durante la diastole, quando il flusso nelle arterie coronariche diventa più intenso. I valori di FFR (il rapporto tra la pressione distale e quella prossimale) sono i seguenti:

	Stenosi al 50%	Stenosi al 70%
Risultati sperimentali	0.93	0.57
Risultati della simulazione	0.96	0.61

Tabella 5 · FFR [25]

I valori di FFR misurati sono lievemente inferiori a quelli calcolati, probabilmente perché il modello che viene adottato per riprodurre la stenosi si basa sulle ipotesi di parete interna liscia e sviluppo assial-simmetrico del flusso, in realtà è noto che, in vicinanza di una stenosi, la configurazione vascolare presenta forti irregolarità, che disturbano la corrente che la attraversa.

Il secondo studio

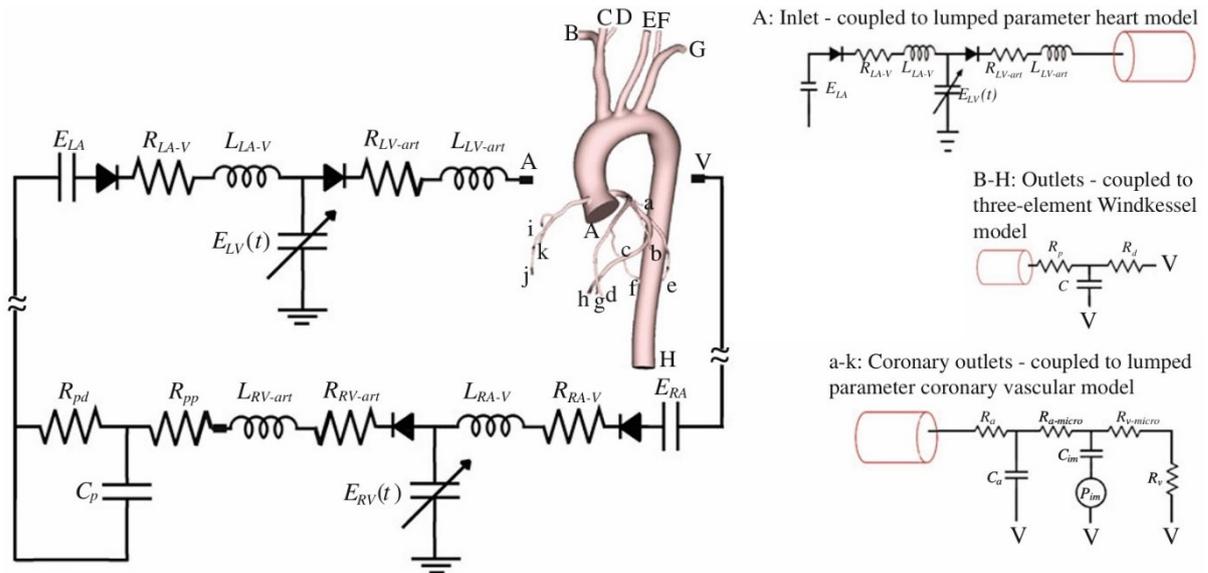


Figura 23 · Modello proposto da Kim et al. (2010) [24]

Il modello proposto da Kim et al. (2010) [24] e mostrato in figura 23 è un modello multiscala formato da:

1. Un dominio tri-dimensionale dell'aorta, delle sue ramificazioni principali e delle arterie coronariche ottenuto da un'angio-TC di un paziente sano di 36 anni e nel quale è stata creata una stenosi nella LAD per simulare anche le condizioni patologiche.
2. I modelli zero-dimensionali della circolazione sistemica accoppiati alle sezioni di uscita dell'aorta e dei suoi rami figli.
3. Un modello zero-dimensionale del lato destro del cuore accoppiato alla circolazione polmonare e dal quale è possibile calcolare la pressione intramiocardica ventricolare destra.
4. Un modello zero-dimensionale del lato sinistro del cuore accoppiato alla sezione di ingresso dell'aorta e dal quale è possibile calcolare la pressione intramiocardica ventricolare sinistra.
5. I modelli zero-dimensionali dei letti vascolari coronarici guidati ciascuno dalla pressione intramiocardica destra o sinistra calcolata al punto 3 o 4 a seconda della posizione in cui si trovano le sezioni di uscita delle arterie coronariche alle quali sono accoppiati.

Si ricorre al metodo dell'interazione fluido-struttura (FSI) associando l'equazione di continuità per un fluido incomprimibile e le equazioni di Navier-Stokes alle equazioni elastodinamiche della parete vascolare con opportune condizioni iniziali e al contorno. Tutte le grandezze fisiche del sangue e dei vasi vengono considerate costanti nello spazio e nel tempo, in particolare la densità e la viscosità dinamica del sangue vengono fissate a $1.06 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ e $4 \text{ mPa}\cdot\text{s}$. Anche i contorni di tutte le sezioni trasversali vengono imposti come fermi nello spazio e nel tempo. Infine, scegliendo opportunamente i valori dei parametri del modello, vengono simulati sia uno

stato di salute, in condizioni di riposo ed esercizio leggero (corrispondente ad una camminata veloce), che uno di stenosi, in condizioni di riposo ed esercizio moderato. In quest'ultimo caso i letti vascolari coronarici sono dilatati al massimo al fine di sostenere l'incremento della richiesta metabolica.

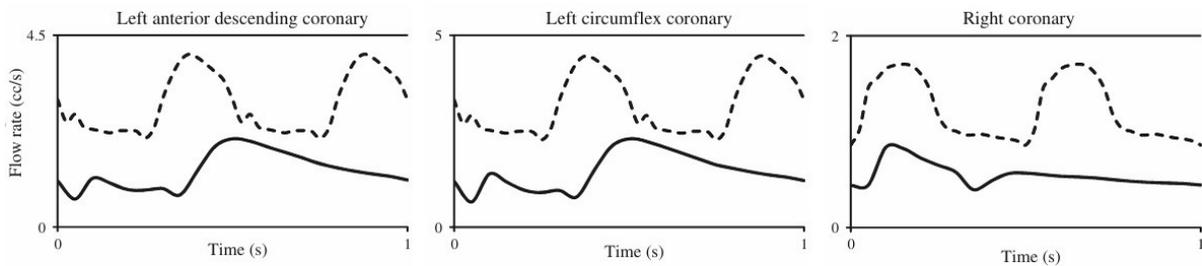


Figura 24 · Portata volumetrica nelle arterie coronariche [24]

Nella figura 24 è mostrata la portata volumetrica nelle arterie coronariche principali in condizioni di salute, sia a riposo (-) che durante l'esercizio leggero (- -).

Similmente al modello proposto dallo studio precedente, anche in questo caso viene correttamente visualizzato un aumento della portata volumetrica nella LAD e nella LCX durante la diastole ed una sua diminuzione nel corso della sistole, quando la pressione intramiocardica, approssimata dalla pressione intraventricolare sinistra, è maggiore. Nella RCA si osserva il fenomeno opposto poiché la pressione intraventricolare destra è contraddistinta da valori inferiori. I valori della portata volumetrica media, in $\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$, sono i seguenti:

	Riposo	Esercizio
LAD	1.3	2.8
LCX	1.5	3.1
RCA	0.6	1.1
Totale	3.4	7.0

Tabella 6 · Portata volumetrica media in $\text{cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ [24]

Si osserva che i valori durante l'esercizio sono circa il doppio di quelli a riposo.

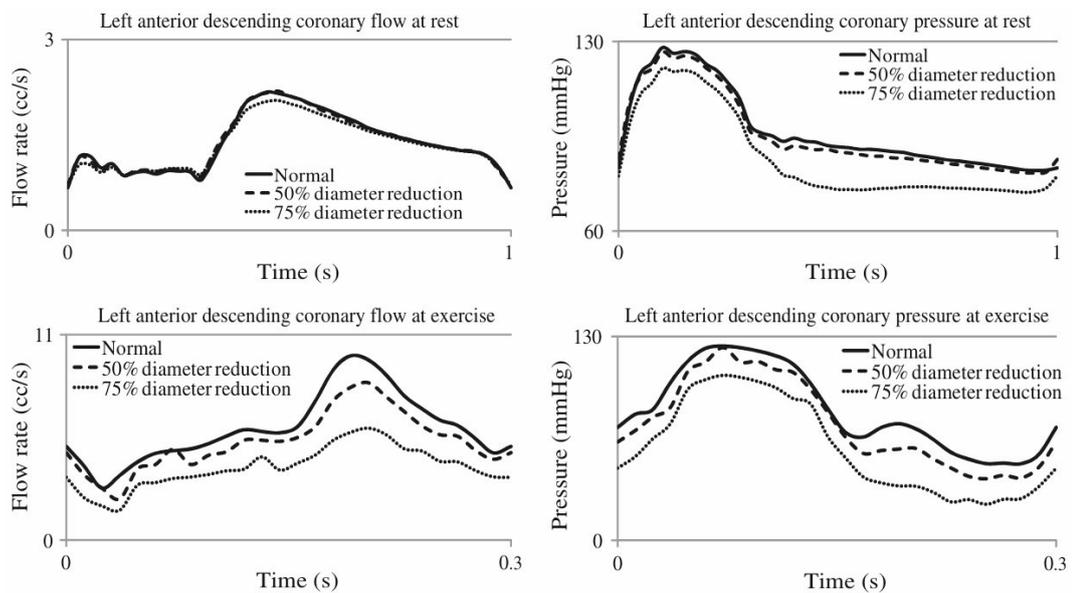


Figura 25 · Portata volumetrica e pressione nella LAD [24]

Nella figura 25 sono mostrate la portata volumetrica e la pressione nella LAD in condizioni di salute e di stenosi al 50 e al 75%, sia a riposo che durante l'esercizio.

Durante l'esercizio la portata volumetrica diventa circa tre volte di quella a riposo, inoltre la differenza tra la pressione normale e quella in presenza di stenosi aumenta nella distale, quando il flusso attraverso le arterie coronariche è maggiore.

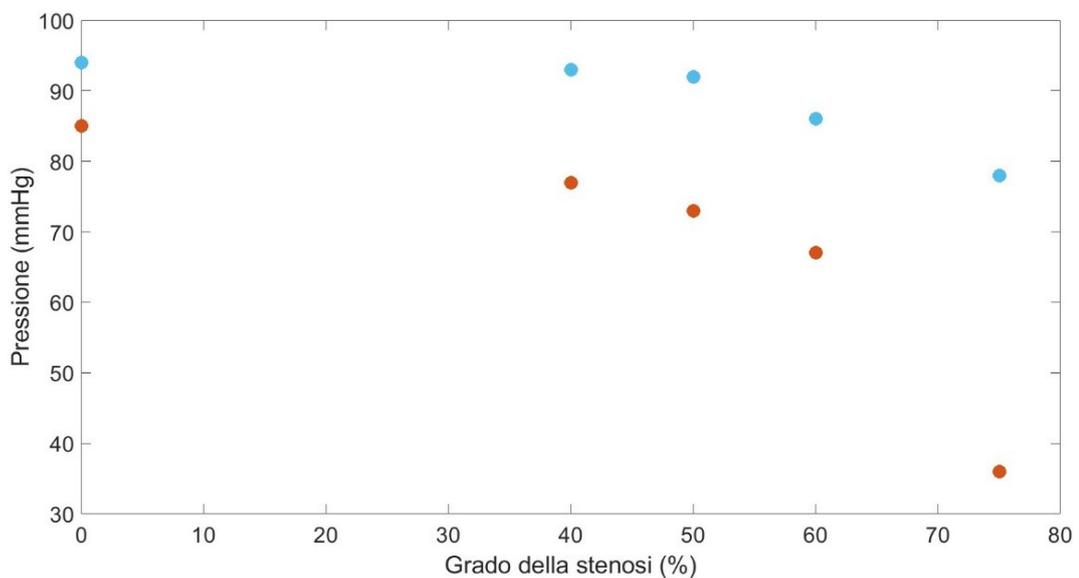


Figura 26 · Pressione media nella LAD [MATLAB R2023b]

Nella figura 26 è mostrata la pressione media nella LAD a riposo (in azzurro) e durante l'esercizio (in rosso).

Il terzo studio

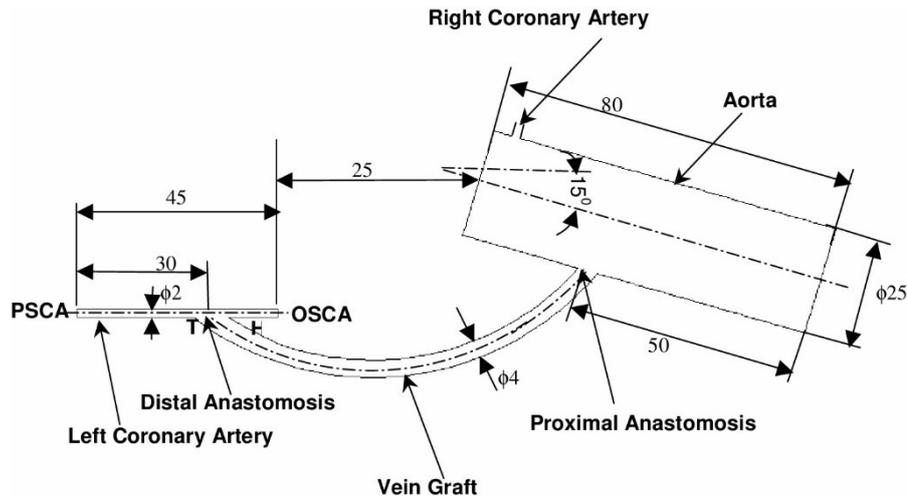


Figura 27 · Modello proposto da Sankaranarayanan et al. (2005) [23] per la LCA (quello per la RCA è analogo)

Il modello proposto da Sankaranarayanan et al. (2005) [23] e mostrato in figura 27 è costituito da un dominio tri-dimensionale che si compone di tre condotti:

1. Un tratto di aorta ascendente della lunghezza di 80 mm e dal diametro, costante nello spazio, di 25 mm.
2. Un tratto di arteria coronarica, destra per una simulazione e sinistra per l'altra, dalla lunghezza di 45 mm e dal diametro, costante nello spazio, di 2 mm. Una delle due estremità è occlusa da una stenosi del 100%.
3. Un innesto curvilineo la cui sezione trasversale non è circolare, né costante nello spazio, ma la sua area è sempre maggiore di quella della sezione trasversale dell'arteria coronarica. In corrispondenza dell'anastomosi, ovvero del sito in cui l'innesto è suturato all'arteria, assume una forma ellittica.

Le soluzioni vengono calcolate utilizzando l'equazione di continuità per un fluido incomprimibile e le equazioni di Navier-Stokes, nelle quali $\rho = 1.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-3}$ e $\mu = 4.08 \text{ mPa} \cdot \text{s}$. Inoltre viene trascurata la forza di gravità e le pareti vengono assunte come rigide ed impermeabili. La durata del ciclo cardiaco viene suddivisa in passi temporali discreti durante ognuno dei quali il flusso è considerato stazionario, ma, ad ogni passo, i dati in ingresso cambiano il proprio valore, in questo modo è possibile tenere conto del carattere oscillatorio del flusso. I dati in ingresso prevedono la portata volumetrica nelle sezioni trasversali all'ingresso dell'aorta e all'uscita delle arterie coronariche. All'ingresso dell'aorta viene imposto un profilo di velocità piatto. Infine si ipotizza che il 2.67% e l'1.33% del volume sistolico fluiscono nella LCA e nella RCA rispettivamente.

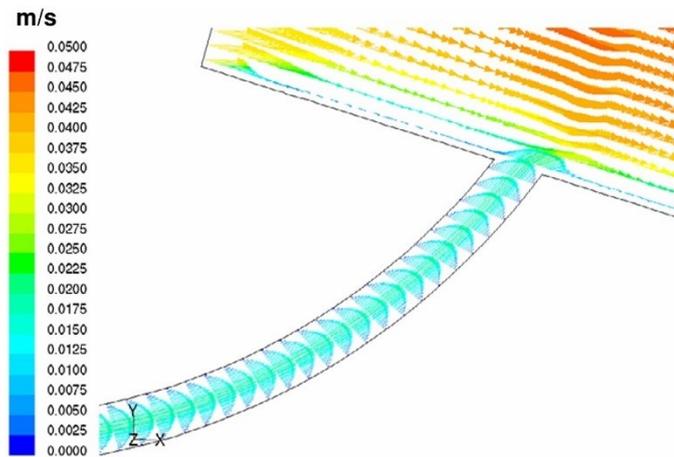


Figura 28 · Velocità nell'anastomosi [23]

Nella figura 28 è mostrato il campo di velocità nel piano di simmetria del tratto iniziale dell'innesto tra l'aorta e la LCA durante la sistole (a 0.13 s dall'apertura della valvola aortica). I vettori velocità, che assumono un profilo parabolico, suggeriscono che la contrazione del miocardio, all'interno del quale le arterie coronariche sono inglobate, determina la comparsa nella LCA di un flusso retrogrado, che attraversa l'innesto e raggiunge l'aorta. Questo fenomeno non si osserva nella RCA.

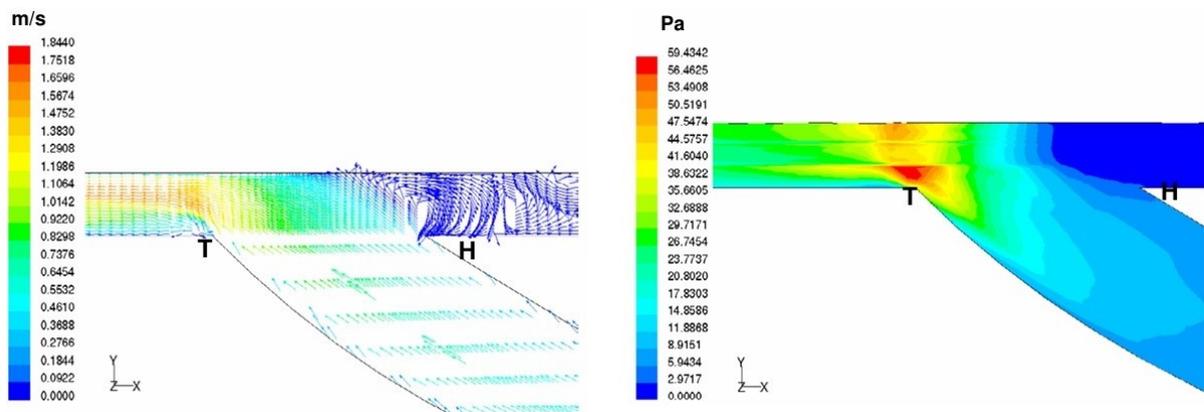


Figura 29 · Velocità e sforzi di taglio alla parete nell'anastomosi [23]

Nella figura 29 sono mostrati, a sinistra, il campo di velocità nel piano di simmetria e, a destra, gli sforzi di taglio alla parete del tratto finale dell'innesto tra l'aorta e la LCA durante la diastole (a 0.7 s dall'apertura della valvola aortica).

In corrispondenza del tallone (H) dell'anastomosi si osserva un'ampia zona di ricircolo associata a bassi gradienti di velocità poiché il sangue è pressoché fermo, questo è responsabile dai bassi valori di sforzo di taglio alla parete. Man mano che il flusso decorre a valle la sua velocità aumenta e diventa sempre più uniforme, prima però forma un campo molto disturbato vicino alla punta (T) dell'anastomosi, in cui gli sforzi di taglio alla parete sono massimi. È quest'ultima infatti la zona a più alto rischio di iperplasia intimale. Questi fenomeni si verificano, con minor intensità, anche nella RCA e in entrambe le fasi del ciclo cardiaco.

Il quarto studio

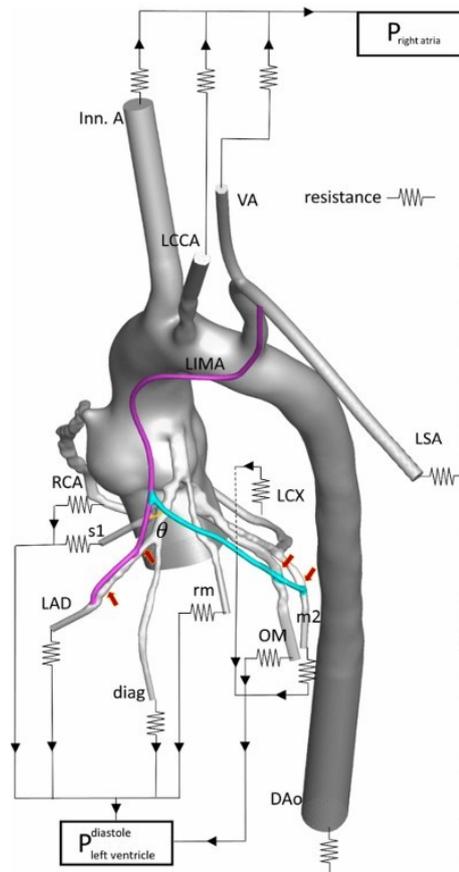


Figura 30 · Modello proposto da Rezaeimoghaddam et al. (2020) [28]

Il modello proposto da Rezaeimoghaddam et al. (2020) [28] e mostrato in figura 30 è un modello multiscala formato da:

1. Un dominio tri-dimensionale dell'aorta, delle sue ramificazioni principali, delle arterie coronariche e degli innesti di bypass ottenuto da un'angio-TC di un paziente di 54 anni dopo un CABG. La configurazione originale è stata modificata per simulare due condizioni differenti: nella prima una LIMA si anastomizza in due punti diversi della LAD, caratterizzata da due stenosi, invece nella seconda ad una LIMA, che si anastomizza nella LAD a valle di una prima stenosi, viene collegata una RA che si anastomizza nella OM e nella m2 a valle di altre due stenosi. Vengono riprodotti diversi gradi di stenosi e diversi valori dell'angolo compreso tra la LIMA e la RA nella zona di sutura.

Gli innesti hanno un diametro costante di circa 2 mm e le sezioni di uscita di tutti i vasi sono state estese per una lunghezza di 10 volte il corrispondente diametro al fine di permettere al flusso di svilupparsi completamente.

2. Delle resistenze in corrispondenza delle uscite dei vasi accoppiate a loro volta a dei modelli a parametri concentrati del ventricolo sinistro, per la circolazione coronarica, e dell'atrio destro, per quella sistemica. In questo modo viene assicurata una distribuzione realistica del flusso lungo l'albero vascolare.

Al contrario del modello precedente, che tiene conto del carattere pulsatile del flusso sanguigno, in questo caso viene imposta all'ingresso dell'aorta una velocità costante, sia nel tempo che in ogni punto della sezione ($0.091 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$). Il sangue, però, viene riguardato come un fluido pseudoplastico, dalla densità di $1.06 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$.

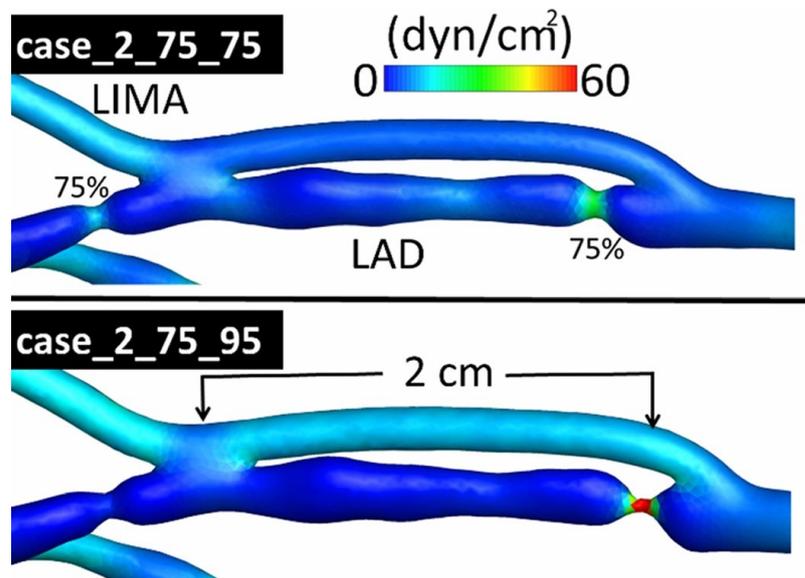


Figura 31 · Sforzi di taglio alla parete nella configurazione post-operatoria [28]

Nella figura 31 sono mostrati gli sforzi di taglio alla parete per il caso_a_b_c della prima simulazione, dove a è la lunghezza dell'innesto in cm, mentre b e c indicano la riduzione del diametro, in percentuale, in corrispondenza delle stenosi.

In tutte le simulazioni il flusso che scorre entro la LIMA confluisce gradualmente nella LAD senza andare incontro a fenomeni di ristagno o turbolenza, quindi gli sforzi di taglio alla parete presentano valori fisiologici ($10/25 \text{ dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$), eccetto quelli in corrispondenza della stenosi con riduzione del diametro del 95%.

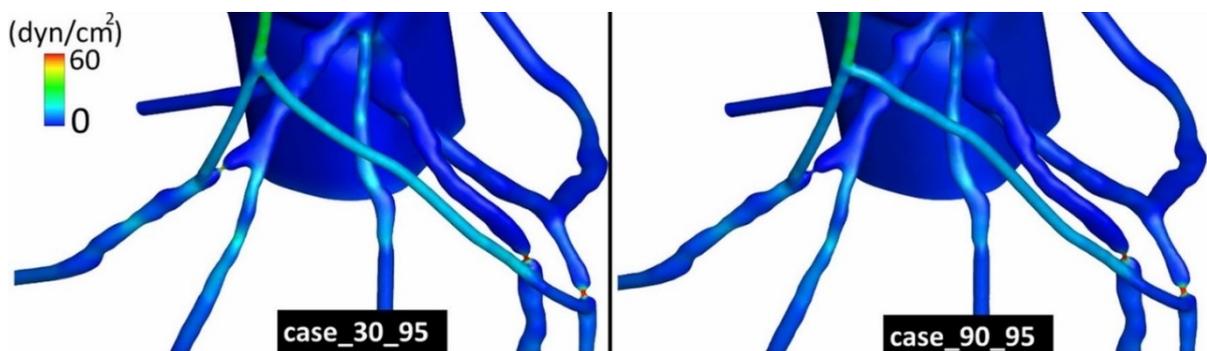


Figura 32 · Sforzi di taglio alla parete nella configurazione post-operatoria [28]

Nella figura 32 sono mostrati gli sforzi di taglio alla parete per il caso_a_b della seconda simulazione, dove a è l'angolo, in $^\circ$, compreso tra la LIMA e la RA nella zona di sutura, mentre b indica la riduzione del diametro, in percentuale, in corrispondenza delle stenosi.

Gli sforzi di taglio alla parete hanno valori paragonabili a quelli sopra. I valori più elevati si osservano in vicinanza della biforcazione LIMA-RA a causa del cambio di direzione cui sono soggette le particelle fluide, soprattutto per un angolo di sutura di 90° , ma in quest'ultimo caso la transizione degli sforzi di taglio alla parete è più graduale rispetto al caso in cui l'angolo è di 30° . Ancora una volta le stenosi al 95% sono interessate da valori di sforzi di taglio alla parete molto elevati. Al contrario le zone di anastomosi e a valle delle stenosi risentono di valori di sforzi di taglio alla parete inferiori rispetto a quelli nel resto dei vasi. Questo disequilibrio si può rivelare dannoso poiché può portare al fenomeno della ri-stenosi.

Conclusione

Sviluppare un modello computazionale dell'apparato cardiovascolare o di una sua parte è un problema tutt'altro che scontato.

A seconda del grado di dettaglio richiesto e delle risorse disponibili è possibile determinare le grandezze fisiche di interesse secondo la sola dimensione temporale, come avviene nei modelli a parametri concentrati, oppure secondo una o più dimensioni spaziali, eventualmente accompagnate da quella temporale.

Il presente elaborato si concentra maggiormente sulla modellazione della macro-emodinamica. Le equazioni che governano il moto del sangue, che viene approssimato ad un corpo continuo, sono l'equazione di continuità per un fluido incomprimibile e le equazioni di Navier-Stokes. Attraverso opportune ipotesi è possibile integrare queste equazioni passando, quindi, dai modelli 3D a quelli 0D. Il problema viene alleggerito dal punto di vista del costo computazionale, ma subisce anche alcune semplificazioni, che, se non sono ragionevolmente giustificate, possono portare a risultati errati. Nell'approccio 1D l'albero vascolare è composto da molti segmenti, che vengono collegati gli uni con gli altri imponendo la continuità delle grandezze fisiche in gioco. I modelli zero-dimensionali assegnano ad ogni distretto corporeo, ad esempio il cuore, le arterie e le arteriole, un compartimento tempo-dipendente, che spesso viene rappresentato come un elemento circuitale. I più noti sono i modelli di Windkessel, che permettono di modellare la circolazione periferica.

Nel suo moto il sangue interagisce con le pareti cardiache e vascolari, che possono subire intense sollecitazioni meccaniche, come nelle grandi arterie, e reagire agli sforzi di taglio dando luogo a particolari processi biologici coinvolti nel rimodellamento vascolare, che, in presenza di anomalie, possono portare ad esempio all'arteriosclerosi. In alcuni casi la parete può essere riguardata come rigida, in altri è necessario tenere conto del suo movimento introducendone il modello costitutivo. Le arterie, soprattutto quelle di maggior calibro, si distinguono per l'elevata elasticità, che permette loro di attenuare la pulsatilità del flusso prima che raggiunga la microcircolazione, mentre le vene sono i vasi a maggior deformabilità, infatti immagazzinano circa il 60/80% del volume di sangue totale. In molti casi nei vasi più piccoli, come i capillari, il sangue non può più essere considerato come un corpo continuo, ma se ne deve evidenziare la natura particellare, e le interazioni tra la superficie endoteliale e le cellule che lo compongono, in particolare i globuli rossi, diventano molto complesse.

Nell'ultimo capitolo vengono analizzati i risultati raggiunti da alcuni studi circa la modellazione della circolazione coronarica in diverse condizioni di salute e di malattia, ma anche a seguito di un intervento di bypass aorto-coronarico.

Bibliografia

1. Morab, S.R., Sharma, A., Murallidharan, J.S.: Computational Hemodynamics in Human Vasculature: A Review on Role of Rheology, Multiphase Flow, and Fluid–Structure Interaction. *Journal of the Indian Institute of Science* 104, 13–38 (2024).
2. <https://www.treccani.it/enciclopedia/mediastino/>
3. Varela, A., Davos, C.H. (2019). Cardiovascular Anatomy and Physiology: Basic Principles and Challenges. In: Golemati, S., Nikita, K. (eds) Cardiovascular Computing-Methodologies and Clinical Applications. Series in BioEngineering. Springer, Singapore.
4. Gibbons Kroeker, C.A. (2018). Cardiovascular system: anatomy and physiology. In: Labrosse, M. (eds) Cardiovascular Mechanics. CRC Press.
5. Hoskins, P.R. (2017). Introduction to Cardiovascular Biomechanics. In: Hoskins, P., Lawford, P., Doyle, B. (eds) Cardiovascular Biomechanics. Springer, Cham.
6. Hoskins, P.R., Hardman, D. (2017). Blood and Blood Flow. In: Hoskins, P., Lawford, P., Doyle, B. (eds) Cardiovascular Biomechanics. Springer, Cham.
7. Susin Francesca Maria. Dinamica dei fluidi per il corso di laurea in ingegneria biomedica. (2020).
8. Lanzoni Stefano. Le equazioni della meccanica dei fluidi.
9. Fenech, M., Haya, L. (2018). Blood flow mechanics. In: Labrosse, M. (eds) Cardiovascular Mechanics. CRC Press.
10. Hose, D.R., Doyle, B.J. (2017). Modelling of the Cardiovascular System. In: Hoskins, P., Lawford, P., Doyle, B. (eds) Cardiovascular Biomechanics. Springer, Cham.
11. Morris, P.D., Narracott, A., von Tengg-Koblighk, H. et al.: Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine. *Heart (British Cardiac Society)* 102(1), 18–28 (2016).
12. Peiró, J., Veneziani, A. (2009). Reduced models of the cardiovascular system. In: Formaggia, L., Quarteroni, A., Veneziani, A. (eds) Cardiovascular Mathematics. MS&A, vol 1. Springer, Milano.
13. Leguy, C. (2019). Mathematical and Computational Modelling of Blood Pressure and Flow. In: Golemati, S., Nikita, K. (eds) Cardiovascular Computing-Methodologies and Clinical Applications. Series in BioEngineering. Springer, Singapore.
14. Formaggia, L., Lamponi, D., Quarteroni, A.: One-dimensional models for blood flow in arteries. *Journal of Engineering Mathematics* 47, 251–276 (2003).
15. Hoskins, P.R., Hose, D.R. (2017). The Arterial System I. Pressure, Flow and Stiffness. In: Hoskins, P., Lawford, P., Doyle, B. (eds) Cardiovascular Biomechanics. Springer, Cham.

16. Narracott, A.J. (2017). The Venous System. In: Hoskins, P., Lawford, P., Doyle, B. (eds) *Cardiovascular Biomechanics*. Springer, Cham.
17. Elad, D., Kamm, R.D., Shapiro, A.H.: Choking phenomena in a lung-like model. *Journal of biomechanical engineering* 109(1), 1–9 (1987).
18. Liu, H., Liang, F., Wong, J. et al.: Multi-scale modeling of hemodynamics in the cardiovascular system. *Acta Mechanica Sinica* 31, 446–464 (2015).
19. Secomb, T.W.: Blood Flow in the Microcirculation. *Annual Review of Fluid Mechanics* 49, 443–461 (2017).
20. Caiazzo, A., Vignon-Clementel, I.E. (2018). *Mathematical Modeling of Blood Flow in the Cardiovascular System*. In: Sack, I., Schaeffter, T. (eds) *Quantification of Biophysical Parameters in Medical Imaging*. Springer, Cham.
21. Pan, Q., Wang, R., Reglin, B. et al.: A one-dimensional mathematical model for studying the pulsatile flow in microvascular networks. *Journal of biomechanical engineering* 136(1), 011009 (2014).
22. Hoskins, P.R. (2017). The Microcirculation. In: Hoskins, P., Lawford, P., Doyle, B. (eds) *Cardiovascular Biomechanics*. Springer, Cham.
23. Sankaranarayanan, M., Chua, L.P., Ghista, D.N. et al.: Computational model of blood flow in the aorto-coronary bypass graft. *BioMedical Engineering OnLine* 4, 14 (2005).
24. Kim, H.J., Vignon-Clementel, I.E., Coogan, J.S. et al.: Patient-Specific Modeling of Blood Flow and Pressure in Human Coronary Arteries. *Annals of Biomedical Engineering* 38, 3195–3209 (2010).
25. van der Horst, A., Boogaard, F.L., van't Veer, M. et al.: Towards patient-specific modeling of coronary hemodynamics in healthy and diseased state. *Computational and mathematical methods in medicine* 2013, 393792 (2013).
26. Ge, J., Erbel, R., Gerber, T. et al.: Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in vivo. *British heart journal* 71(6), 572–578 (1994).
27. van Zandvoort, L.J.C., Tovar Forero, M.N., Masdjedi, K. et al.: References for left main stem dimensions: A cross sectional intravascular ultrasound analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions*. Official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 93(2), 233–238 (2019).
28. Rezaeimoghaddam, M., Oguz, G.N., Ates, M.S. et al.: Patient-Specific Hemodynamics of New Coronary Artery Bypass Configurations. *Cardiovascular Engineering and Technology* 11, 663–678 (2020).