

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA CAMPUS DI CESENA SCUOLA DI
INGEGNERIA E ARCHITETTURA CORSO DI LAUREA
IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL' ELABORATO

**Progetto ottimo della biforcazione di un
vaso sanguigno**

Elaborato in Bioingegneria

Relatore

Prof. Gianni Gnudi

Presentato da

Enrico Bertozzi

Anno Accademico 2016/2017

INDICE

Introduzione.....	6
1. Vasi sanguigni.....	9
1.1 Struttura.....	9
1.2 Flusso sanguigno.....	10
1.3 Legge di Poiesuille.....	13
2. Struttura ottima della biforcazione di un vaso sanguigno.....	18
2.1 Definizione della funzione costo.....	18
2.2 Calcolo del raggio ottimo.....	20
2.3 Calcolo degli angoli ottimi.....	21
3. Verifica del principio del minimo lavoro nelle arterie cerebrali.....	29
3.1 Circolazione cerebrale.....	29
3.2 Il principio di lavoro minimo nelle arterie cerebrali.....	31
3.3 Metodi di misurazione.....	32
3.4 Risultati.....	34
3.5 Discussione dei risultati.....	38
3.5.1 Sforzo di taglio.....	38
3.5.2 Aneurisma sacciforme.....	41
3.5.3 Malformazione arterovenose.....	42

Conclusioni.....43

INTRODUZIONE

L'apparato cardiocircolatorio permette di distribuire l'ossigeno e i nutrienti a tutti gli organi, i tessuti e le cellule dell'organismo e di eliminare l'anidride carbonica e le sostanze di scarto; serve inoltre a veicolare importanti componenti del sistema immunitario (i globuli bianchi) e altre molecole che svolgono diverse funzioni nell'organismo (come gli ormoni) che, proprio mediante la fitta rete formata dai vasi sanguigni riescono a spostarsi da un organo all'altro e da un tessuto all'altro a seconda delle necessità.

In questo elaborato è stata analizzata solamente una componente di tale apparato, ovvero i vasi sanguigni escludendo di conseguenza l'analisi del cuore, e infine concentrando l'analisi esclusivamente al livello cerebrale. In particolare l'attenzione è stata rivolta alle caratteristiche strutturali che una biforcazione del vaso sanguigno deve possedere. Data la grande ricorrenza di questo fenomeno di ramificazione è necessario che ognuna di esse rispetti certi calibri per garantire un flusso di sangue stabile e continuo a tutto il corpo umano, evitando di conseguenza elevate spese energetiche e situazioni di eccessivo stress emodinamico, in quanto ciò potrebbe portare a rotture, deformazioni e patologie che affliggerebbero i vasi stessi, compromettendo l'apporto di sostanze nutritive e ossigeno ai diversi tessuti.

Facendo riferimento all'articolo "Vascular dimension of the cerebral arteries follow the principle of minimum work" di Sandro Rossitti e Jan Lofgren, in questo lavoro di tesi si è cercato di verificare se le arterie del cervello e relative biforcazioni possiedono specifici requisiti strutturali, ovvero misure del raggio e degli angoli di biforcazione, che permettano di seguire il principio di lavoro minimo. L'intento è quello di verificare se effettivamente la natura utilizzi determinati parametri di "design" nella progettazione dell'albero arterioso, e in

questo caso dell'albero arterioso cerebrale per permettere il mantenimento di un flusso sanguigno ideale a tutti i distretti del cervello.

In particolare nel Capitolo 1, dopo una breve spiegazione anatomica sulla struttura del vaso sanguigno, si è analizzata la condizione per il mantenimento di un flusso costante. Nel Capitolo 2 invece sono stati svolti i calcoli per determinare raggi e angoli biforcazione ideali per minimizzare la funzione costo secondo il modello di Murray. Infine nel Capitolo 3, questi calcoli teorici sono stati verificati nella circolazione cerebrale, in particolare nell'arteria carotidea interna.

Capitolo 1

VASI SANGUIGNI

1.1 STRUTTURA

L'apparato cardiocircolatorio è l'insieme degli organi che permettono la circolazione del sangue nell'organismo per rifornire le cellule di nutrienti e ossigeno e consentire l'eliminazione dell'anidride carbonica e di altri prodotti di scarto; è un sistema chiuso di vasi (i vasi sanguigni) in cui il sangue circola sotto la spinta del cuore. A formarlo sono due componenti principali: il circolo sistemico e il piccolo circolo (detto anche circolo polmonare). Ognuna di queste componenti è formata da arterie, capillari e vene.

Le arterie sono tubi dalla parte spessa formata da tessuto elastico e fibre muscolari che ricevono il sangue dal cuore, muscolo che funziona come una vera e propria pompa per il sangue. Le arterie si ramificano via via in vasi sanguigni più sottili, fino ad arrivare a dare arteriole attraverso cui il sangue viene convogliato all'interno di capillari, tubicini dalla parete sottile e permeabile da parte di nutrienti, gas e prodotti di scarto. I capillari convogliano il sangue verso piccoli vasi sanguigni, le venule, che convergono a formare le vene che riportano il sangue verso il cuore.

Nel caso della circolazione sistemica il sangue proveniente dai polmoni, ricco di ossigeno e di nutrienti, viene pompato dal ventricolo sinistro all'interno dell'aorta, che lo distribuisce al resto del corpo. Una volta che il sangue si è arricchito di anidride carbonica e prodotti di scarto viene riversato dalla vena cava all'atrio destro.

La circolazione polmonare forma invece un circuito chiuso tra il cuore e i polmoni e ha inizio nel ventricolo destro, da cui il sangue ricco di anidride carbonica

raccolto dall'atrio destro viene pompato nell'arteria polmonare. Questa si divide in due rami, ciascuno diretto verso un polmone, qui i rami terminano formando i capillari che raccolgono l'ossigeno a livello degli alveoli. Il sangue ossigenato viene poi convogliato in vasi di dimensioni sempre maggiori, fino a confluire nelle vene polmonari, che lo riversano nell'atrio destro del cuore, da cui passerà nel ventricolo destro attraverso la valvola atrio-ventricolare.

Si definiscono vasi sanguigni i condotti del sistema circolatorio adibiti al trasporto del sangue attraverso il corpo. I vasi sanguigni presentano una grandissima variabilità di struttura dovuta alle loro diverse funzioni e posizioni. Le tipologie più importanti sono le arterie e le vene che portano, rispettivamente, il sangue dal cuore al resto dell'organismo e viceversa; nei capillari avvengono invece tutti gli scambi metabolici e respiratori tra il sangue e il liquido intercellulare che garantiscono ai tessuti il rifornimento di ossigeno e di sostanze nutritive . Le pareti sono composte da strati di muscolatura liscia e tessuto connettivo fibroso. Il rivestimento interno di tutti i vasi è costituito da un sottile strato di endotelio. Nella maggior parte dei casi, strati di tessuto connettivo e di muscolo liscio circondano l'endotelio. [1]

Ad ogni modo è possibile descrivere in generale la struttura della parete distinguendo tre strati (detti tonache). Come mostrato in Figura 1, la regione più interna, detta tunica intima, è costituita da cellule endoteliali piatte attaccate ad un sottile strato di tessuto connettivo. La regione più esterna, detta tunica avventizia, è prevalentemente costituita da tessuto connettivo che si collega con i tessuti circostanti. La regione interna, detta tunica media, contiene cellule muscolari lisce immerse in una matrice di fibre di elastina e di collagene; essa è il principale determinante delle proprietà meccaniche dei vasi, fornendo sia la resistenza meccanica che la capacità contrattile delle pareti. [2]

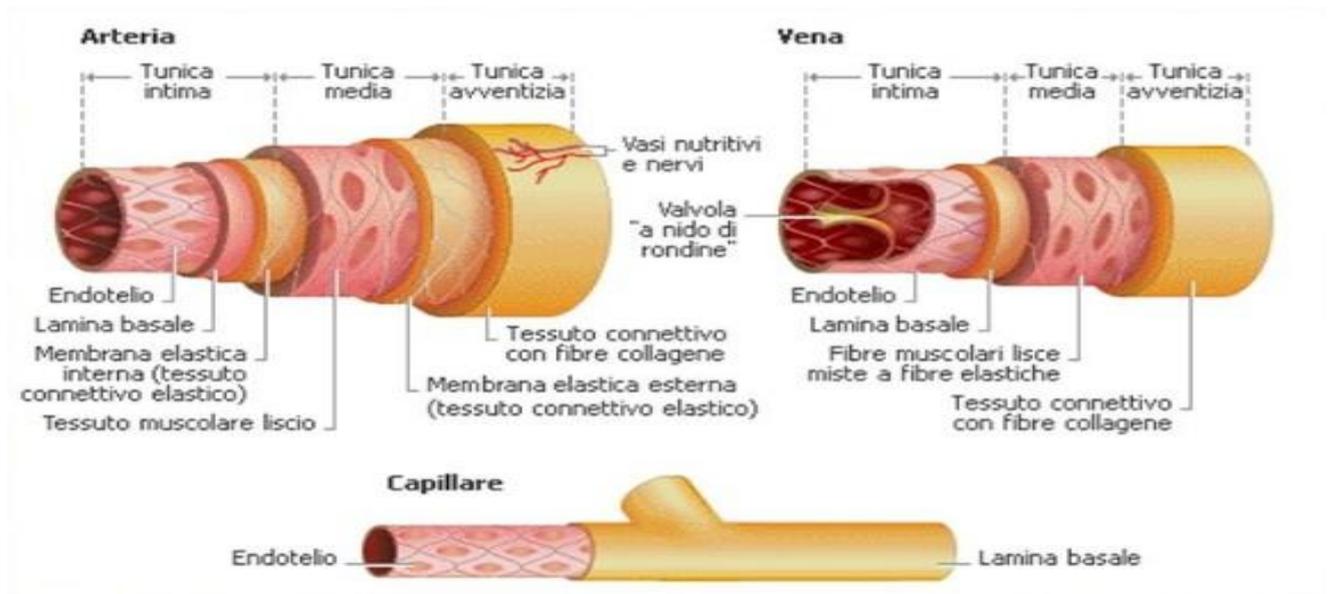


Figura 1. *Struttura di un vaso sanguigno. Riprodotta da [http://www.didascienze.it/vasi-sanguigni.html].*

1.2 FLUSSO SANGUIGNO

Il sistema cardiovascolare è formato dal cuore e dai vasi sanguigni che, insieme sono responsabili del continuo flusso di sangue in tutto il corpo. L'energia per far circolare il sangue viene fornita dal cuore, che durante la fase di contrazione (sistole) spinge il proprio contenuto nelle arterie principali (l'Aorta e l'Arteria polmonare). Terminata la sistole, il cuore si rilassa (diastole) e il sangue che ritorna attraverso le vene lo riempie di nuovo così che è pronto per una nuova contrazione.

Il cuore pompa in un battito un volume di sangue che deve passare un elevato numero di successive biforcazioni prima di raggiungere il letto capillare; infatti, considerando un raggio medio per un capillare di 5×10^{-4} cm e un raggio aortico circa uguale a 1,5 cm, si è dimostrato teoricamente che sono necessarie 30 generazioni di eguali biforcazione per portare l'aorta alla dimensione capillare.

Visto che ogni nuova generazione raddoppia il numero di vasi presenti, il numero totale di vasi sanguigni è circa 2^{30} . [3]

Man mano che il sangue si sposta lungo il sistema, si verifica una perdita di pressione media a causa della frizione tra il liquido e la parete dei vasi sanguigni. Di conseguenza, la pressione media scende progressivamente man mano che il sangue si allontana dal cuore. La pressione più elevata si ha nell'aorta e nelle arterie sistemiche nel momento in cui esse ricevono sangue dal ventricolo sinistro.

Nonostante ciò, il flusso volumetrico medio di sangue deve essere lo stesso sia nell'aorta sia nei capillari. Per mantenere questa condizione, la velocità aumenta solamente se il diametro del vaso diminuisce, in quanto il flusso volumetrico medio è dato dal prodotto dell'area del vaso per la velocità media del flusso ($Q = vA$). Aumentando la velocità in un vaso stretto aumenta la spesa energetica per far circolare il sangue, lo sforzo di taglio sulla parete del vaso e la dissipazione di energia sotto forma di calore come risultato della resistenza interna del sangue. Allo stesso tempo, l'incremento della velocità del flusso danneggia la diffusione dei metaboliti nella microcircolazione. Il flusso nei vasi stretti, perciò, richiede una elevata spesa energetica. Tuttavia, le arteriole, i capillari, e le venule devono essere il più corti possibile e la velocità in questi vasi stretti deve essere marcatamente inferiore rispetto ai vasi più ampi. Questo è possibile in quanto l'area della sezione trasversale dei capillari supera ampiamente quella dell'aorta.

1.3 LEGGE DI POISEUILLE

Il flusso del sangue all'interno di un vaso sanguigno può essere descritto, con le dovute semplificazioni, dalla legge di Poiseuille. Essa mette in relazione la portata e la pressione in un tubo cilindrico a pareti rigide, permettendo di calcolare sia la portata volumetrica (Q) che la velocità media nella sezione (\bar{v}), mediante le formule:

$$Q = \frac{\pi \Delta p}{8\mu L} R^4,$$
$$\bar{v} = \frac{Q}{\pi R^2} = \frac{\Delta p}{8\mu L} R^2.$$

Queste due grandezze non devono essere confuse, in quanto la velocità di flusso indica la distanza che un dato volume di sangue percorre nell'unità di tempo, mentre la portata misura il volume di sangue che fluisce attraverso la sezione di vaso nell'unità di tempo.

Per trovare questa relazione, si considera il sangue come un fluido continuo incomprimibile (cioè con densità ρ costante) con viscosità μ costante, in moto stazionario laminare in un tubo cilindrico, in assenza di gravità. Tuttavia, molte delle ipotesi fatte non sono rispettate nel sistema cardiovascolare. Infatti:

- L'ipotesi che $\mu = \text{costante}$ non è completamente soddisfatta dal sangue, a causa della natura colloidale del plasma e della presenza di cellule in sospensione. Tuttavia nella maggior parte delle condizioni emodinamiche in vivo il sangue può essere considerato newtoniano con buona approssimazione.

- Si può affermare che il flusso sanguigno risulta quasi ovunque laminare. Soltanto a valle delle valvole, vicino a biforcazioni o in presenza di alterazioni patologiche nelle pareti arteriose sono state dimostrate delle turbolenze.
- Il flusso sanguigno è tipicamente pulsatile ed è quindi influenzato anche dalle forze d'inerzia, perciò non può essere considerato un flusso stazionario.
- Nelle arterie la sezione è circolare con buona approssimazione, ma è presente una conicità, cioè il raggio diminuisce procedendo dal cuore verso la periferia.
- I vasi sanguigni sono distensibili e quindi il raggio è funzione della pressione. Di conseguenza, poichè la pressione varia lungo l'asse dei vasi oltre che rispetto al tempo, è sempre presente una conicità indotta dalla distensibilità delle pareti

La formula di Poiseuille, anche se ottenuta con il “sacrificio” di aspetti importanti della circolazione reale, può fornire delle indicazioni importanti. Ad esempio suggerisce che il raggio del vaso sanguigno è uno dei fattori più efficienti per il controllo del flusso. Infatti la variazione relativa del flusso è legata al raggio mediante la formula:

$$\frac{\partial Q}{Q} = 4 \frac{\partial R}{R},$$

considerando $\Delta p, \mu, L$ costanti. Quindi per una differenza di pressione fissata, un cambiamento dell'1% nel raggio del vaso causa un cambiamento del 4% nel flusso.

Il raggio influenza anche la pressione. Sapendo che:

$$\frac{\partial \Delta p}{\Delta p} = -4 \frac{\partial R}{R},$$

allora una diminuzione dell'1% del raggio del vaso comporta un aumento del 4% nella differenza di pressione; perciò se un organo ha bisogno di una certa quantità di flusso sanguigno per funzionare, allora la differenza di pressione necessaria per mandare tale flusso attraverso il vaso dipende dal raggio del vaso stesso. Si vede quindi che un modo per controllare la pressione del sangue consiste nel variare il raggio del vaso, così come per la portata.

Questo si verifica effettivamente nel sistema circolatorio, dove la pressione è mantenuta entro limiti relativamente ristretti; per esempio l'ipertensione è causata dal restringimento dei vasi, può essere ridotta rilasciando la tensione del muscolo liscio che controlla il raggio del vaso sanguigno. Mentre la portata ai vari distretti dell'organismo viene modificata agendo sul raggio (vasocostrizione e vasodilatazione) delle arterie più piccole (le arteriole) che si trovano subito a monte dei tessuti da irrorare con sangue ossigenato.

In seguito sarà presa in considerazione un'altra applicazione della legge di Poiseuille. Infatti, dato il grande quantitativo di ramificazioni presenti nel sistema circolatorio, in questo lavoro di tesi si è cercato di identificare un possibile design ottimale della biforcazione di un vaso dal punto di vista strutturale, ovvero prestando particolare attenzione agli angoli di biforcazione che si formano tra vaso principale e le sue suddivisioni, e alla relazione tra le misure dei raggi dei vasi "padri e figli". Per semplificare i calcoli i vasi sono stati rappresentati in maniera schematizzata e teorica, trascurando eventuali imperfezioni strutturali che porterebbero complicazioni nell'esecuzione dell'analisi in questione.

Si tratta quindi di scoprire se la struttura di tali biforcazioni corrisponde ad un progetto ottimale, raggiunto mediante un progetto di selezione naturale.

Capitolo 2

Struttura ottima della biforcazione di un vaso sanguigno

2.1 DEFINIZIONE DELLA FUNZIONE COSTO

Si considerino ora, come riportato in Figura 2, tre vasi AB, BC e BD, che connettono tre punti A, C e D nello spazio. Nel vaso AB, partendo da A scorre un flusso di sangue Q_0 . Questo si divide in Q_1 nel vaso BC e Q_2 nel vaso BD. I punti A, C, D sono mantenuti fissi, mentre il posizionamento del punto di biforcazione B e i rispettivi raggi dei vasi sono lasciati modificabili in base alla scelta di design.

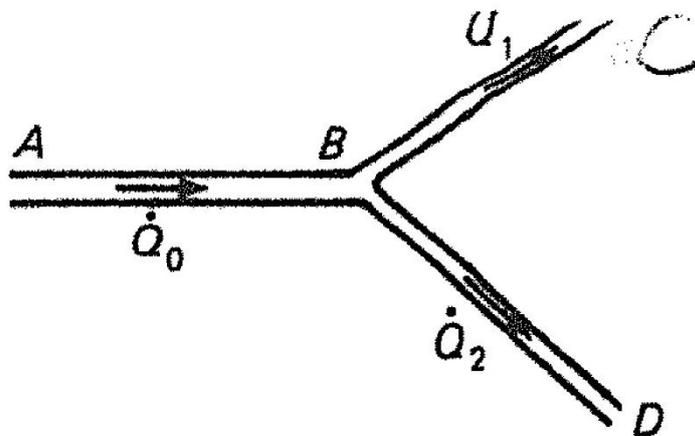


Figura 2. Biforcazione del vaso sanguigno AB nei due rami BC e BD, con flusso di sangue Q_0 (cm^3/sec) diretto da A verso i punti C e D, con deflusso Q_1 in C e Q_2 in D. Riprodotta da [3].

Viene definita una funzione costo che segue il modello proposto da Murray nel 1926; egli propose un modello di funzione che ha come fine la minimizzazione dell'energia totale spesa all'intero di un vaso sanguigno, vista come la somma dell'energia dissipata nel sangue per attrito viscoso e dell'energia necessaria al metabolismo sia del sangue contenuto nel vaso sia delle pareti del vaso stesso, in condizioni di moto stazionario.

Rispettivamente il primo termine della funzione costo è dato dal prodotto della portata volumetrica all'interno del vaso (Q) per la differenza di pressione tra due punti generici dello stesso vaso (Δp). Il secondo invece è assunto proporzionale al volume del vaso dato dal prodotto del raggio (a), lunghezza del vaso (L), π e una costante di proporzionalità K . Quindi:

$$\textit{Funzione costo di un generico vaso sanguigno} = Q\Delta p + K\pi a^2 L.$$

Grazie alla legge di Poiseuille, posso sostituire la costante Δp con il valore $\frac{8\mu L}{\pi a^4} * Q$, dove μ rappresenta la viscosità del sangue, in base alla relazione:

$$\frac{\Delta p}{Q} = \frac{8\mu L}{\pi a^4} = R_{poiseuille}$$

La funzione costo ora sarà:

$$\textit{Funzione costo} = \frac{8\mu L}{\pi a^4} Q^2 + K\pi a^2 L.$$

2.2 CALCOLO DEL RAGGIO OTTIMO

Sfruttando la relazione appena trovata, per un generico vaso di lunghezza L e attraversato da un flusso costante Q , esiste un valore teorico del raggio a che può essere trovato calcolando la derivata parziale della funzione costo rispetto al raggio stesso, la quale nelle condizioni ottimali deve annullarsi. Allora:

$$\frac{\partial}{\partial a}(\text{funzione costo}) = -\frac{32\mu L}{\pi} Q^2 a^{-5} + 2K\pi L = 0$$

E con i dovuti passaggi possiamo ricavare il valore ottimo di a :

$$a = \left(\frac{16\mu}{\pi^2 K}\right)^{1/6} Q^{1/3}.$$

Quindi, il raggio ottimo è proporzionale al valore del flusso Q elevato alla potenza di $1/3$. Successivamente ricavando il valore del flusso rispetto al raggio, ovvero:

$$Q = \frac{a^3}{\left(\frac{16\mu}{\pi^2 K}\right)^{1/2}}$$

e sostituendolo alla funzione costo secondo il modello di Murray, otteniamo il suo valore minimo:

$$\text{Minimo della funzione costo} = \frac{3\pi}{2} KLa^2.$$

2.3 CALCOLO DEGLI ANGOLI OTTIMI

Si consideri ora il problema della biforcazione. In figura 3 viene rappresentata la geometria del vaso e i relativi parametri che lo caratterizzano. I tre rami saranno individuati dai numeri 0, 1, 2 e in egual maniera i rispettivi raggi a , flussi Q e lunghezze L . Infine definiamo con θ e ϕ gli angoli formati dall'incrocio dell'asse del ramo principale con gli assi dei due rami secondari.

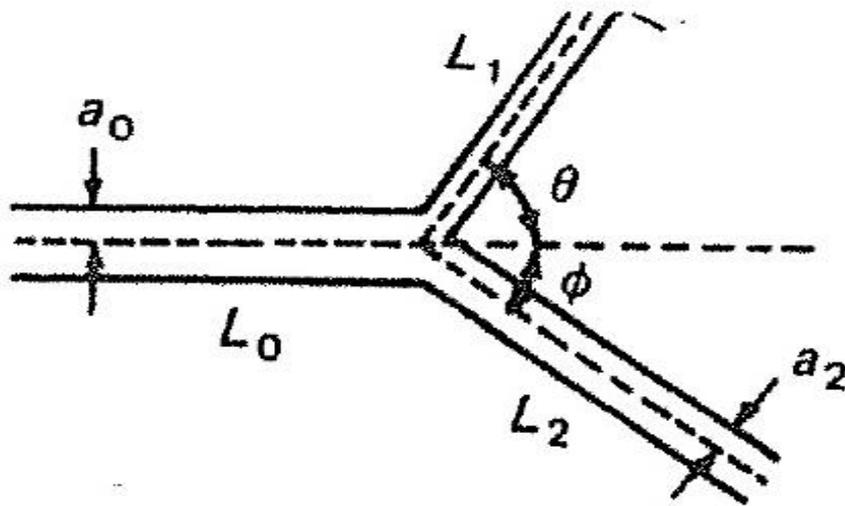


Figura 3. Parametri geometrici del punto di biforcazione. Riprodotta da [3].

Dato che le funzioni costo di tutti i vasi sono additive, ovvero che la funzione costo dell'intero sistema di vasi sanguigni è data dalla somma di quelle relative ad ogni singolo tratto, la funzione costo generale, definita per convenienza con la lettera F , in questo caso sarà:

$$F = \frac{3\pi K}{2} (a_0^2 L_0 + a_1^2 L_1 + a_2^2 L_2).$$

La posizione del punto di biforcazione B influisce sulla funzione costo, in quanto un suo spostamento provoca la variazione della funzione stessa, e perciò il posizionamento ideale del punto B permette una minimizzazione di F . Un piccolo spostamento di B varia la funzione di:

$$\partial F = \frac{3\pi K}{2} (a_0^2 \partial L_0 + a_1^2 \partial L_1 + a_2^2 \partial L_2)$$

e un suo posizionamento ottimale renderebbe $\partial F = 0$. Vengono presi in considerazione tre spostamenti in tre direzioni specifiche, ovvero lungo gli assi dei tre rami.

Inizialmente, come mostrato in Figura 3, B viene spostato in posizione B' lungo la direzione del segmento AB.

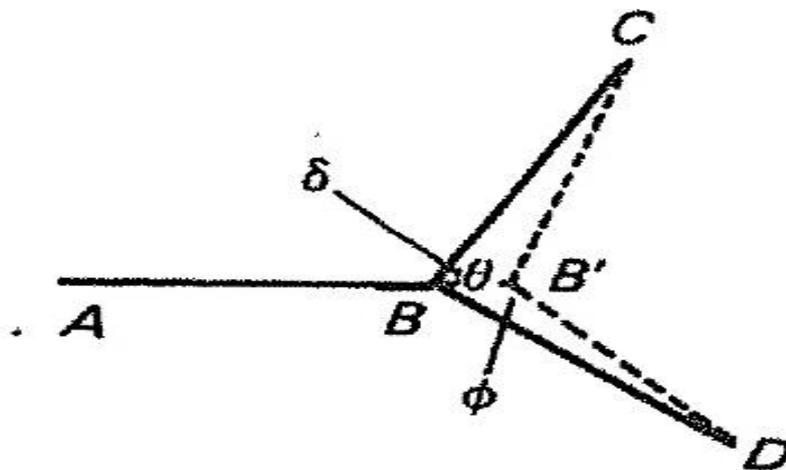


Figura 3. Una piccola variazione di ∂L_0 , ∂L_1 , ∂L_2 data da un lieve spostamento di B nella direzione di AB. Riprodotta da [3].

Di conseguenza la lunghezza di ogni ramo verrà modificata di un certo valore, dipendente dagli angoli di biforcazione presenti in quel vaso. Perciò in questo primo caso:

$$\delta L_0 = \delta, \quad \delta L_1 = -\delta \cos\theta, \quad \delta L_2 = -\delta \cos\phi,$$

e quindi la variazione della funzione costo è:

$$\partial F = \frac{3\pi K}{2} \delta (a_0^2 - a_1^2 \cos\theta - a_2^2 \cos\phi).$$

Considerando che il caso ottimale risulta quando $\partial F = 0$, risulta che:

$$a_0^2 = a_1^2 \cos\theta + a_2^2 \cos\phi = 0. \quad (1)$$

Successivamente, come riportato in Figura 4, spostiamo B verso B' lungo la direzione del segmento CB.

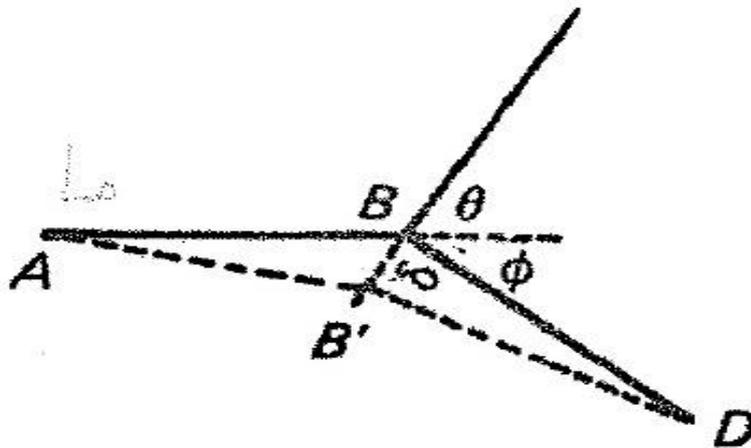


Figura 4. Una piccola variazione di ∂L_0 , ∂L_1 , ∂L_2 data da un lieve spostamento di B in B' nella direzione di AB. Riprodotta da [3].

Risulta:

$$\delta L_0 = -\delta \cos \theta, \quad \delta L_1 = \delta, \quad \delta L_2 = \delta \cos(\theta + \phi),$$

$$\partial F = \frac{3\pi K}{2} \delta (-a_0^2 \cos \theta + a_1^2 + a_2^2 \cos(\theta + \phi)),$$

con condizione ottimale:

$$-a_0^2 \cos \theta + a_1^2 + a_2^2 \cos(\theta + \phi) = 0. \quad (2)$$

Infine l'ultimo caso, riportato in Figura 5, prevedo lo spostamento di B nella direzione del segmento DB.

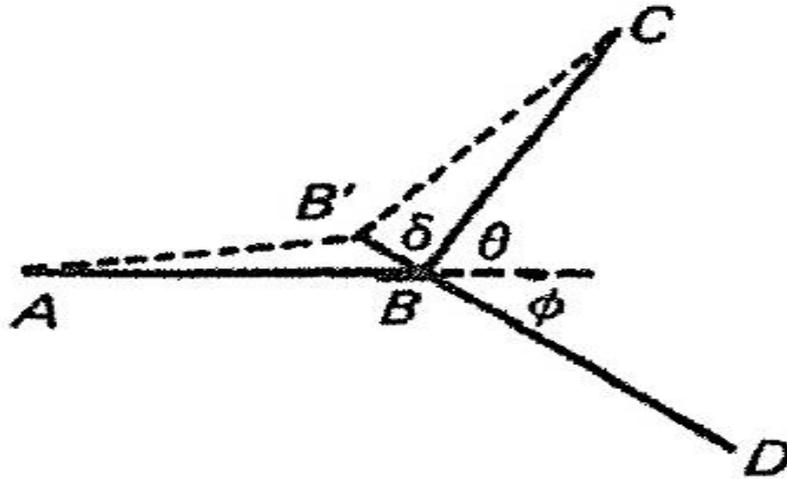


Figura 5. Una terza variazione causata da uno spostamento di B verso B' lungo la direzione di BD. Riprodotta da [3].

Risulta:

$$\delta L_0 = -\delta \cos \phi, \quad \delta L_1 = \delta \cos(\theta + \phi), \quad \delta L_2 = \delta$$

$$\partial F = \frac{3\pi K}{2} \delta (-a_0^2 \cos \phi + a_1^2 \cos(\theta + \phi) + a_2^2),$$

e la condizione ottimale è:

$$-a_0^2 \cos \phi + a_1^2 \cos(\theta + \phi) + a_2^2 = 0. \quad (3)$$

Mettendo a sistema equazioni (1), (2), (3), che esprimono le condizioni ottimali per cui la variazione di ∂F è nulla, è possibile ricavare il valore, in funzione dei raggi dei rami 1,2,3, che gli angoli di biforcazione θ, \emptyset devono assumere per minimizzare la funzione costo precedentemente definita. Perciò:

$$\begin{cases} 1) & a_0^2 - a_1^2 \cos\theta - a_2^2 \cos\emptyset = 0. \\ 2) & -a_0^2 \cos\theta + a_1^2 + a_2^2 \cos(\theta + \emptyset) = 0 \\ 3) & -a_0^2 \cos\emptyset + a_1^2 \cos(\theta + \emptyset) + a_2^2 = 0 \end{cases}$$

Si risolve il sistema per $\cos\theta, \cos\emptyset$ e $\cos(\theta + \emptyset)$.

Di seguito vengono riportati i passaggi principali per il calcolo di $\cos\theta$.

Dalla (3) si ricava $\cos\emptyset$ per poi sostituirlo nella (1). Si ottiene:

$$a_0^2 - a_1^2 \cos\theta - a_2^2 \left[\frac{a_1^2 \cos(\theta + \emptyset) + a_2^2}{a_0^2} \right] = 0,$$

$$a_0^4 - a_0^2 a_1^2 \cos\theta - a_1^2 a_2^2 \cos(\theta + \emptyset) - a_2^4 = 0.$$

Successivamente dalle (2) ricavo $\cos(\theta + \emptyset)$ e lo sostituisco nell' equazione riportata subito sopra:

$$a_0^4 - a_0^2 a_1^2 \cos\theta - a_1^2 a_2^2 \left[\frac{a_0^2 \cos\theta - a_1^2}{a_2^2} \right] - a_2^4 = 0,$$

$$a_0^4 a_2^2 - a_0^2 a_1^2 a_2^2 \cos\theta - a_0^2 a_1^2 a_2^2 \cos\theta + a_1^4 a_2^2 - a_2^6 = 0.$$

Infine si ricava $\cos\theta$:

$$\cos\theta = \frac{a_0^4 + a_1^4 - a_2^4}{2a_0^2 a_1^2}.$$

Analogamente, seguendo la stessa procedura di sostituzione, si ottengono $\cos\emptyset$ e $\cos(\theta + \emptyset)$:

$$\cos\emptyset = \frac{a_0^4 - a_1^4 + a_2^4}{2a_0^2 a_2^2},$$

$$\cos(\theta + \emptyset) = \frac{a_0^4 - a_1^4 + a_2^4}{2a_1^2 a_2^2}.$$

I risultati ottenuti possono essere ulteriormente semplificati grazie alla relazione per cui il flusso nel vaso principale è uguale alla somma dei flussi presenti all'interno dei vasi successivi alla biforcazione, ovvero $Q_0 = Q_1 + Q_2$. Inoltre, dato che $a = \left(\frac{16\mu}{\pi^2 K}\right)^{1/6} Q^{1/3}$, allora si conclude che $a_0^3 = a_1^3 + a_2^3$. Perciò le equazioni possono essere ridotte a:

$$\cos\theta = \frac{a_0^4 + a_1^4 - (a_0^3 - a_1^3)^{4/3}}{2a_0^2 a_1^2},$$

$$\cos\emptyset = \frac{a_0^4 - (a_0^3 - a_2^3)^{4/3} + a_2^4}{2a_0^2 a_2^2},$$

$$\cos(\theta + \emptyset) = \frac{(a_1^3 + a_2^3)^{4/3} - a_1^4 + a_2^4}{2a_1^2 a_2^2}.$$

I risultati ottenuti rappresentano i parametri ottimi di struttura di un vaso sanguigno, in quanto permettono di minimizzare la funzione costo.

Nel prossimo capitolo i calcoli teorici verranno confrontati con dati reali con l'intento di verificare se effettivamente la natura obbedisce a tali principi durante la progettazione di un vaso sanguigno. In particolare si farà riferimento alla circolazione cerebrale.

Capitolo 3

Verifica del principio del minimo lavoro nelle arterie cerebrali

3.1 CIRCOLAZIONE CEREBRALE

Il sistema nervoso centrale riceve sangue arterioso da due circoli relativamente indipendenti: un circolo anteriore formato dalle arterie carotidi interne e un circolo posteriore originante dalle arterie vertebrali. Le arterie carotidi interne sono rami delle arterie carotidi comuni che originano dall'arco aortico. Le arterie vertebrali originano dalle arterie succlavie.

Ogni emisfero cerebrale è rifornito da un'arteria carotide interna, che parte dall'arteria carotide comune, al di sotto dell'angolo della mascella, entra nel cranio attraverso il forame carotideo, attraversa il seno cavernoso (di qui si diparte un primo ramo arterioso), penetra la dura, e si divide in arteria cerebrale media e anteriore. Le vaste ramificazioni superficiali dell'arteria cerebrale anteriore riforniscono la corteccia e la sostanza bianca del lobo frontale inferiore, la superficie mesiale dei lobi frontale e parietale, e il corpo calloso anteriore. Altre ramificazioni riforniscono il cervelletto profondo e il diencefalo.[5] In Figura 6 sono riportate le arterie principali che danno luogo alla circolazione cerebrale.

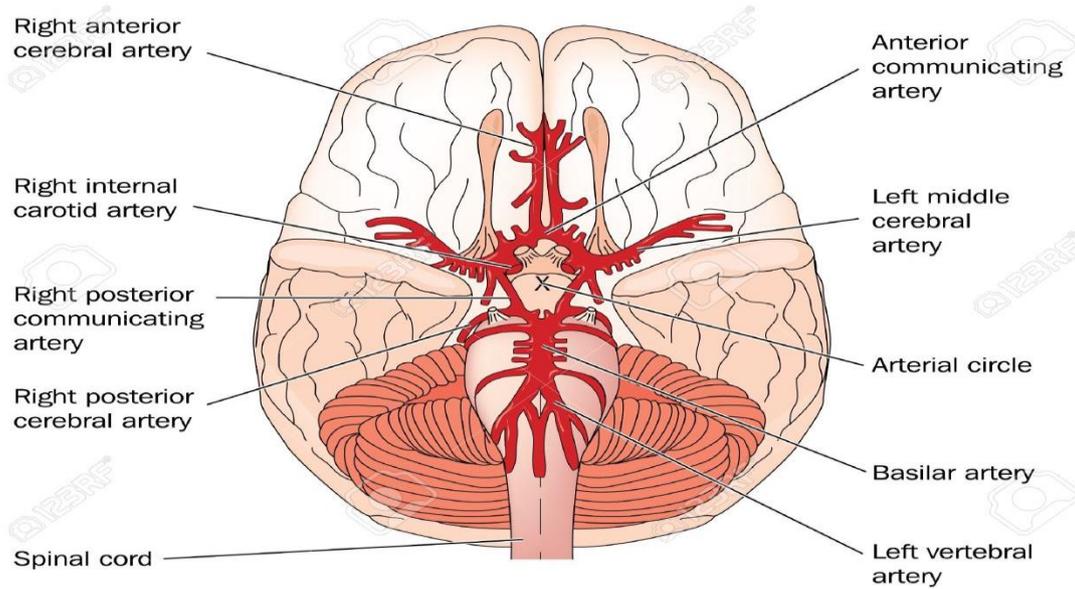


Figura 6. Sistema arterioso cerebrale.

Riprodotta da [<http://smartlifting.org/2013/05/anatomia-il-circolo-di-willis/>].

3.2 IL PRINCIPIO DEL LAVORO MINIMO NELLA ARTERIE CEREBRALI

La circolazione cerebrale richiede una notevole spesa di energie per formare e mantenere le sue componenti, garantendone inoltre il loro corretto funzionamento fisiologico. Gli studi teorici per la crescita del sistema vascolare, come quello effettuato nel Capitolo 1, si concentrano sull'ottimizzazione parametrica dei relativi calibri dei rami dei vasi principali e secondari e sulle misure degli angoli di biforcazione; essa lega il raggio del vaso e la radice cubica del flusso, ricordando che la relazione che intercorre tra i rami dei vasi prima e dopo la ramificazione è:

$$a_0^3 = a_1^3 + a_2^3.$$

La struttura teorica è quella caratterizzata da un valore minimo della funzione costo. Dato che il sistema vascolare cerebrale ha una vitale importanza fisiologica, lo sviluppo e il mantenimento delle sue proprietà geometriche sono essenziali per fornire un flusso stabile di sangue ad ampie porzioni di corpo, attività cerebrali e contemporaneamente per evitare un eccessivo aumento dello stress emodinamico, che potrebbe portare a gravi conseguenze come emorragie interne e aneurismi.

Nello studio effettuato da Sandro Rossitti e Jan Lofgren, preso come riferimento per questo elaborato, si vuole verificare l'esistenza della relazione ottimale tra le misure dei vasi principali e successive ramificazioni nel sistema arterioso interno carotideo dell'essere umano. Lo scopo è infatti verificare se tale sistema segue il principio di lavoro minimo, che stabilisce una stretta relazione tra flusso volumetrico e raggio del vaso. Lo stesso principio è stato esteso all'ottimizzazione degli angoli di biforcazione. I parametri analizzati sono riportati in Figura 7:

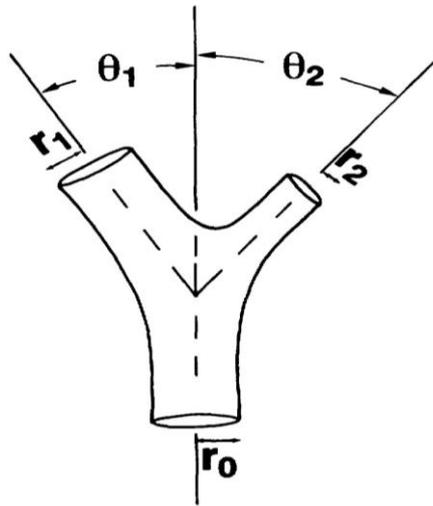


Figura 7. *Rappresentazione schematica di una biforcazione arteriosa. L'arteria di raggio r_0 si divide in due rami di raggio r_1 e r_2 , che presentano angoli θ_1 e θ_2 , rispettivamente, con gli assi del vaso principale. Riprodotto da [4].*

3.3 METODI DI MISURAZIONE

Per il calcolo dei parametri geometrici gli autori hanno fatto riferimento a test angiografici di elevata qualità, scelti in modo casuale da un archivio di pazienti classificati come sani, dagli archivi del Dipartimento di Neurologia dell'Ospedale Sahlgrenska in Svezia.

L'angiografia cerebrale rappresenta un'indagine diagnostica utilizzata per studiare la morfologia delle arterie e delle vene cerebrali e delle patologie che le coinvolgono. Rappresenta una procedura invasiva, anche se sicura e praticata di routine in molti ospedali nel mondo, e consiste nella cateterizzazione dell'arteria femorale a livello dell'inguine per raggiungere in via retrograda l'arco aortico e per raggiungere selettivamente le arterie carotidi e vertebrali. Le arterie e le vene cerebrali potranno essere evidenziate, insieme a tutto l'albero vascolare cerebrale dopo l'iniezione di un mezzo di contrasto iodato, attraverso una apparecchiatura che utilizza i raggi X.

L'utilizzo inoltre di sofisticati software e dei moderni apparecchi angiografici tridimensionali permette di ottenere immagini chiare e dettagliate grazie all'eliminazione di eventuali artefatti legati alla metodica. L'angiografia cerebrale rappresenta ancor oggi la tecnica migliore per la diagnosi delle malformazioni vascolari del cervello e nello specifico degli aneurismi e delle malformazioni arterovenose (MAV).[6]

Le misurazioni del diametro dei segmenti genitori e relative ramificazioni della carotide interna, anteriore e arterie medio cerebrali sono state effettuate per dodici angiografie in un totale di dieci pazienti adulti, dopo aver verificato l'assenza di cambiamenti patologici e di anomalie congenite. In totale sono state analizzate 174 biforcazioni, evitando però misure eccessivamente vicine al punto di diramazione. Per minimizzare i possibili artefatti, derivanti dall'ingrandimento dell'immagine causato dal fascio divergente dei raggi X o da un possibile effetto penombra, sono state evitate misure in cui il diametro del vaso principale risultava inferiore di un millimetro.

Infine gli angoli di biforcazione θ_1 e θ_2 sono stati determinati mediante proiezioni laterali in 80 biforcazioni del sistema arterioso cerebrali. Le ramificazioni sono state ricalcate su un foglio di plastica trasparente e gli angoli sono stati misurati dopo un ingrandimento fotostatico.

3.4 RISULTATI

Dopo aver acquisito le misure, è stata analizzata la relazione tra i calibri dei vasi primari e secondari e i relativi angoli di biforcazioni.

In accordo con l'equazione teorica $r_0^3 = r_1^3 + r_2^3$, sono state verificate le proporzioni ottimali tra i raggi del vaso genitore (r_0) e successive ramificazioni (r_1 e r_2). Una relazione diretta è stata determinata per regressione lineare, come mostrato in Figura 8.

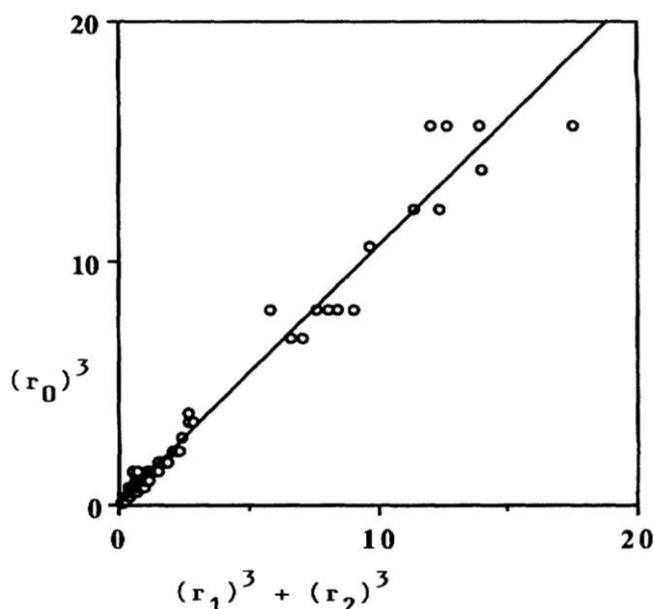


Figura 8. Il grafico mostra la relazione tra i raggi, seguendo il principio di lavoro minimo. Riprodotta da [4].

L'equazione di regressione lineare è $r_0^3 = 0.353777 + 1.0602(r_1^3 + r_2^3)$, con indice di correlazione $r = 0.989$, calcolato con l'aiuto di un software statistico. L'indice di correlazione r rappresenta la misura della forza e della direzione di una relazione lineare tra due variabili quantitative. Esso può assumere valori

compresi fra -1 e 1. I valori positivi indicano l'esistenza di una correlazione lineare positiva; i valori negativi indicano una correlazione negativa; il valore 0 indica assenza di correlazione. Nel nostro caso, con $r = 0.989$, abbiamo una correlazione lineare positiva, come può essere verificato nel grafico sopra riportato. Si può affermare che la relazione trovata non è casuale, ma al contrario è significativa.

Dai calcoli sono state escluse 17 biforcazioni perché in esse risultava $r_0 = r_1$.

Successivamente si è passati all'analisi degli angoli di biforcazione. Dal Capitolo 1, grazie all'equazioni:

$$\cos\theta_1 = \frac{r_0^4 + r_1^4 - r_2^4}{2r_0^2 r_1^2},$$

$$\cos\theta_2 = \frac{r_0^4 - r_1^4 + r_2^4}{2r_0^2 r_2^2},$$

sono stati calcolati gli angoli ideali θ_1 e θ_2 .

Gli angoli reali misurati sono stati trovati oscillare ampiamente attorno ai valori ottimali predetti, come mostrato in Figura 9.

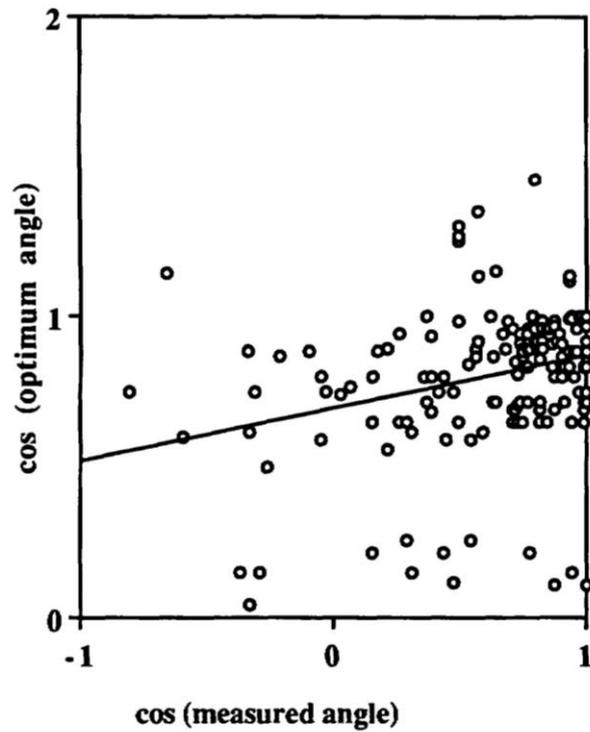


Figura 9. Il grafico mostra la relazione tra gli angoli misurati e gli angoli predetti dalla teoria. Indice di correlazione $r = 0.275$. Riprodotta da [4].

Infine, come mostrato in Figura 10, nessuna correlazione è stata trovata tra l'area della sezione trasversale ($r_1^2 * r_0^{-2}$ o $r_2^2 * r_0^{-2}$) e i relativi angoli θ_1 e θ_2 .

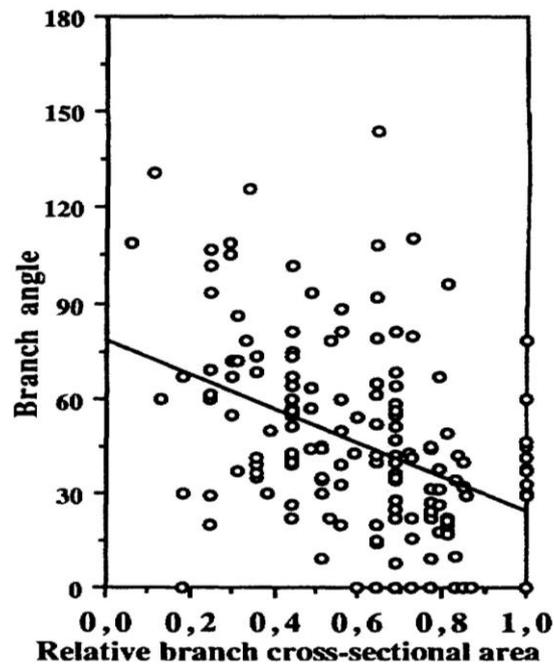


Figura 10. Il grafico mostra la relazione tra area della sezione trasversale e relativi angoli di biforcazione, con indice di correlazione $r = 0.396$. Riprodotta da [4].

3.5 DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Lo studio ha mostrato una valida relazione tra l'effettiva e teorica misura dei raggi dei vasi sanguigni. Tuttavia, gli angoli di biforcazioni sono risultati oscillare ampiamente attorno ai valori ottimali teorici, portando perciò un generale rifiuto del principio di lavoro minimo. In termini di ottimizzazione funzionale si può dire che quest'ultima non è influenzata dalla parametrizzazione teorica degli angoli. La vera misura di separazione e distacco dal caso teorica è la differenza di lavoro, o spesa energetica, del sistema e non la differenza tra l'ottimo predetto e i parametri misurati. Perciò il costo di energia cresce solo del 5% nella maggior parte delle biforcazioni vascolari misurate, quando vengono comparate con i suddetti valori ottimi. Il meccanismo fisico responsabile della formazione di un tale design vascolare è probabilmente l'ottimizzazione dello sforzo di taglio che agisce su ogni unità di area della parete del vaso sanguigno, ovvero l'endotelio.

3.5.1 SFORZO DI TAGLIO

Per Poiseuille, lo sforzo di taglio (τ) è direttamente proporzionale alla velocità del flusso di sangue ed inversamente proporzionale al cubo del raggio, secondo la formula:

$$\tau = \frac{4\mu Q}{R^3}.$$

L'intensità dello sforzo è la stessa in ogni punto del sistema vascolare, obbedendo al principio di lavoro minimo, in quanto la portata influenza lo sforzo di taglio proporzionalmente alla potenza terza del raggio del vaso. Questa relazione è stata dimostrata in vivo su animali. Infatti ogni cambiamento nel sistema arterioso cerebrale, riguardante sia variazioni di volume sia di flusso sanguigno, si propaga lungo tutte le ramificazioni del sistema e ne impone una riorganizzazione al fine

di mantenere le condizioni ideali nella relazione flusso sanguigno/diametro del vaso. Lo sforzo di taglio è la forza per unità di area ed è presente quando una forza tangenziale (flusso sanguigno) agisce su una superficie (endotelio). Lo sforzo è particolarmente importante nelle arterie, nelle quali il flusso sanguigno regola il tono vascolare e la struttura. Nella circolazione svolge un ruolo critico nel determinare dove originano la maggior parte delle patologie vascolari. Infatti la geometria locale del vaso, modificata dalla presenza di una eventuale malformazione, ne influenza l'ampiezza, la direzione e la distribuzione spaziotemporale, come mostrato in Figura 11. La separazione del flusso in una biforcazione di una arteria può predisporre o contribuire alla formazione di patologie, come per esempio arteriosclerosi. [7]

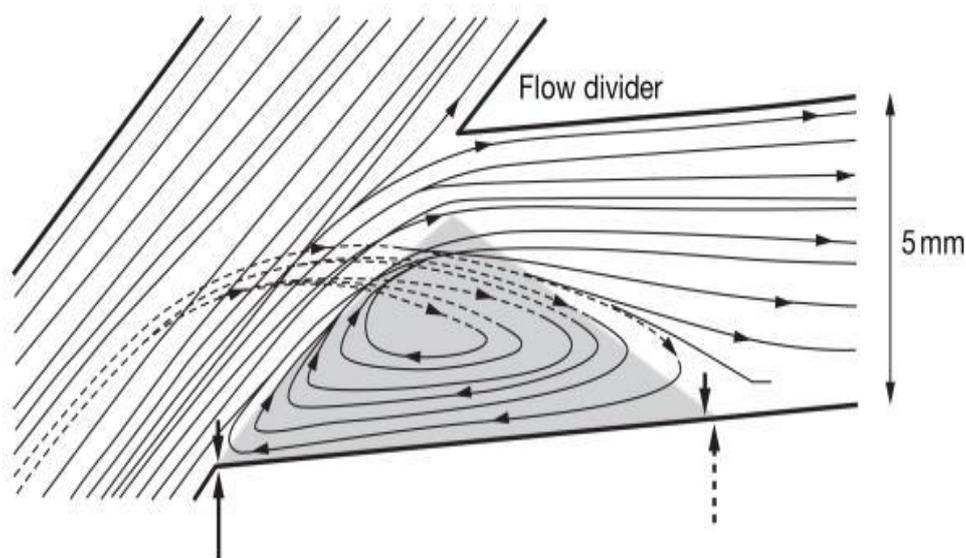


Figura 11. La separazione del flusso può contribuire alla formazione di patologie. La regione evidenziata presenta un flusso disturbato e un basso sforzo di taglio, caratterizzato da multidirezionalità, oscillazioni e gradienti differenti.

Riprodotta da [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851404/>].

Lo sviluppo di una lesione arteriosclerotica può portare alterazioni nello sforzo di taglio locale sull'endotelio. Quando è presente una stenosi significativa, un

aumento della velocità di flusso sanguigno porta ad un flusso disturbato e irregolare, che a sua volta porta alla formazione di lesioni nel tempo.

Perciò il rimodellamento del sistema arterioso cerebrale, ovvero la variazione del diametro del vaso sanguigno, avviene successivamente al verificarsi di fenomeni come:

- Asportazione chirurgica
- Crescita di tessuto
- Atrofia vascolare cerebrale

che causano un aumento di volume del sistema vascolari. Differentemente eventi come:

- Cambiamenti nel metabolismo del tessuto irrorato dal sangue
- Fistola arterovenosa

causano una variazione del flusso sanguigno.

Lesioni locali di struttura, caratterizzati da un distacco dal design ideale e dovuti a eccessivi aumenti dello sforzo di taglio o limitazioni intrinseche dei meccanismi di regolazione, sono particolarmente evidenti in due condizioni chiamate aneurisma sacculare cerebrale e malformazione arterovenosa del cervello (MAV).

3.5.2 ANEURISMA SACCIFORME

Un aneurisma cerebrale è una malformazione vascolare a carico delle arterie cerebrali, di aspetto sacculare, ovvero piccolo e rotondo. Tipicamente sono costituiti da una porzione ristretta detta colletto, che collega il vaso originale ad una cupola. Gli aneurismi sono lesioni acquisite, legate ad un processo degenerativo che coinvolge il tessuto connettivo della parete del vaso, in cui l'aterosclerosi probabilmente gioca un ruolo molto importante insieme ad altri fattori come fumo, ipertensione e diabete. Un aneurisma cerebrale si localizza più comunemente in corrispondenza della biforcazione o di varianti anatomiche anomale nel decorso di vasi arteriosi cerebrali. Le sedi più frequenti di sviluppo di un aneurisma sono a livello della carotide intracranica, dell'arteria cerebrale media, dell'arteria comunicante anteriore e della arteria comunicante posteriore. Inizialmente l'aneurisma è accolto nello spazio subaracnoideo, ma man mano che le sue dimensioni aumentano, esso prende contatto con le formazioni cerebrali limitrofe (tessuto cerebrale, nervi cranici ecc). Esso nasce all' apice della biforcazione, la quale, a causa dell'impatto e della deflessione del flusso sanguigno, è il sito con maggior stress emodinamico nel sistema vascolare. La causa principale che tale evento è, nella maggior parte dei casi, una modifica nella forma della biforcazione, la quale provoca una perdita di equilibrio statico all'apice della ramificazione. Inoltre tutto ciò porta alla formazione di turbolenze, vibrazioni e di conseguenza un aumento dello sforzo di taglio sulla parete del vaso nella zona apicale, nonostante il rapporto flusso/raggio sia ottimale. Nel 90% dei casi, l'aneurisma si presenta con una emorragia subaracnoidea, caratterizzata da uno spandimento di sangue nello spazio subaracnoideo di variabile entità: sintomi e segni correlati possono essere, cefalea intensa, vomito, perdita di coscienza, neuropatia, ovvero paralisi oculomotoria. Nel restante 10% dei casi, durante esami diagnostici (RM, TC) eseguiti per altri motivi, si fa diagnosi di aneurisma cerebrale (cosiddetti aneurismi non rotti o freddi). [8].

3.5.3 MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE

Infine l'allontanamento dal design ideale è dovuto anche alla presenza di malformazioni arterovenose del cervello (MAV), ovvero cambiamenti nella disposizione e connessione fra vene e arterie, tipicamente di natura congenita.

Si tratta di malformazioni vascolari in cui, per un errore embriologico, in un certo distretto vascolare viene a mancare il sistema dei capillari per cui le arterie riversano sangue arterioso direttamente nelle vene. Le MAV hanno una bassa pressione intravascolare, elevata velocità del flusso, ampio diametro e pareti sottili dovute alla rarefazione delle fibre muscolari nella tunica media, certe volte seguite con la fenestrazione dello strato cellulare endoteliale. In presenza di queste malformazioni lo sforzo di taglio può essere responsabile sia del progressivo rimodellamento del sistema vascolare cerebrale, sia dell'eventuale riversione una volta che le MAV sono state rimosse. Questo è dovuto al fatto che lo sforzo di taglio ha la capacità di modificare l'adesione tra cellule, la permeabilità del mono strato e la composizione della matrice extracellulare. [9]

CONCLUSIONI

Partendo dal presupposto che i modelli teorici sono solamente un'astrazione e di conseguenza non ci si aspetta che la natura li segua perfettamente, lo studio di Sandro Rossitti e Jan Lofgren dimostra che nel processo di biforcazione del sistema arterioso carotideo esiste una relazione che lega il cubo del raggio delle arterie genitori alla somma dei cubi dei raggi delle successive arterie figlie. Si conferma dunque che il principio di lavoro minimo è rispettato e la funzione costo è minimizzata, grazie ad una ottimizzazione parametrica. Quest'ultima riguarda solamente i raggi dei vasi, in quanto gli angoli di biforcazione oscillano in modo non trascurabile attorno al loro valore teorico, perciò non contribuiscono all'ottimizzazione funzionale. Il meccanismo regolatore, che permette di mantenere un design ideale del vaso, è lo sforzo di taglio. La sua ampiezza è uniforme in ogni punto del sistema vascolare e obbedisce al principio di lavoro minimo, perché il flusso di sangue influisce sullo sforzo di taglio proporzionalmente alla terza potenza del raggio del vaso.

Questa osservazione permette di capire sia come avvenga il rimodellamento del sistema arterioso cerebrale in presenza di MAV sia la formazione degli aneurismi sacciformi.

Bibliografia

1. D. U. Silverthorn: *Fisiologia umana un approccio integrato (quinta edizione)*, Pearson, pag. 522-526.
2. Dispense corso di Bioingegneria L 2016/2017, prof. Gianni Gnudi, corso di laurea in Ingegneria Biomedica, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna – sede di Cesena
3. Fung YC: *Biodynamics: Circulation*. New York/Berlin/Heidelberg/Tokyo, Springer-Verlag, 1984, pag.90
4. Sandro Rossitti, Jan Lofgren: *Vascular dimension of the cerebral arteries follow the principle of minimum work*, pag 373
5. <http://web.tiscali.it/epaulesu/VasiCerebrali.pdf>

6. http://www.aots.sanita.fvg.it/aots/InfoCMS/RepositPubbl/table34/22/Alle_gati/angiografia.pdf

7. Peter F. Davies: *Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology*, 16-26, 2009

8. https://it.wikipedia.org/wiki/Aneurisma_cerebrale

9. Sandro Rossiti, Jan Lofgren: *Vascular dimension of the cerebral arteries follow the principle of minimum work*, pag 373

