

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI INGEGNERIA

CAMPUS DI CESENA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**ANALISI DEI PARAMETRI FLUIDODINAMICI
CALCOLATI TRAMITE SIMULAZIONE
DELL'OCCLUSIONE DELL'AURICOLA SINISTRA
E DELLA DISLOCAZIONE DEL DISPOSITIVO IN
CONDIZIONI DI FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Tesi in:

MODELLI E METODI PER LA CARDIOLOGIA COMPUTAZIONALE

Relatore:

Prof. Stefano Severi

Presentata da:

Andrea Scivoletto

Correlatori:

Prof.ssa Cristiana Corsi

Ing. Alessandro Masci

Sessione II

Anno Accademico 2019/20

Indice

RINGRAZIAMENTI.....	IV
INTRODUZIONE.....	V
1. QUADRO CLINICO.....	1
1.1. Cenni di anatomia.....	1
1.2. Fibrillazione atriale (FA).....	3
1.2.1. Crescita e progressione della malattia	4
1.2.2. Diagnosi e classificazione della FA	5
1.3. Auricola sinistra (LAA).....	7
1.3.1. Il rischio tromboembolico in FA.....	7
1.3.2. Morfologia e fisiologia della LAA.....	9
1.3.3. Il ruolo degli anticoagulanti.....	10
1.4. Occlusione della LAA	12
1.4.1. Procedure e dispositivi di occlusione.....	13
1.5. La fluidodinamica computazionale (CFD)	19
2. MATERIALI E METODI	22
2.1. Dataset iniziale	22
2.2. Metodo di partizionamento e segmentazione delle mesh	25
2.2.1. La Shape Diameter Function (SDF).....	25
2.2.2. Segmentazione modelli 3D	27
2.2.3. Isolamento LAA	29
2.3. Modifica e realizzazione delle mesh	30
2.3.1. Occlusione totale	31
2.3.2. Dislocazione del dispositivo.....	33
2.4. Modello computazionale dell'emodinamica	34
2.4.1. Condizioni al contorno	36
2.5. Simulazione numerica	39
3. DISCUSSIONE E CONFRONTO DEI RISULTATI	43
3.1. Simulazioni	43
3.2. Descrizione fluidodinamica	44
3.2.1. Velocità flusso sanguigno	45

3.2.2.	Vorticità	57
3.2.3.	Velocità all'ostium	67
3.2.4.	Stasi sanguigna.....	70
3.3.	Discussione dei risultati e limitazioni dello studio.....	74
4.	CONCLUSIONI	77
	BIBLIOGRAFIA	78

Ringraziamenti

Come per ogni cosa c'è un inizio e una fine. Questa tesi segna la fine della mia carriera universitaria. Quindi mi sento in dovere di ringraziare i miei relatori che mi hanno seguito in questi mesi, dandomi suggerimenti pratici, preziosi per la stesura dell'elaborato. In particolare, ringrazio Alessandro, con cui ho collaborato quasi quotidianamente, che mi ha sempre dato input e idee che hanno reso ogni singolo obiettivo stimolante e coinvolgente. L'impegno e la dedizione allo studio sono delle condizioni necessarie al conseguimento di questo risultato, ma non sufficienti. Senza il supporto della mia famiglia tutto ciò non sarebbe stato possibile: papà Enzo e mamma Fulvia hanno giocato un ruolo fondamentale, grazie al quale sono riuscito a superare tutti gli ostacoli che mi sono trovati davanti lungo questo percorso; anche Salvuccio, mio fratello, non ha "sbucciato nespole", con la sua esperienza è stato determinante in alcune situazioni, le sue non sono state delle dritte ma delle previsioni del futuro, per cui mi sento di doverlo ringraziare in maniera particolare. Infine, ci tengo a ringraziare Marta, con cui ho condiviso tutto al 100%, dall'inizio alla fine. Mi ha sempre sostenuto, valorizzando i miei lati positivi e criticando i miei punti deboli; sono cresciuto tanto e in buona parte è merito suo. In conclusione, ringrazio Cesena, città amata e odiata allo stesso tempo, dove ho incontrato e conosciuto tante persone, alcune veramente belle, che porterò sempre nel mio cuore.

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è la forma di aritmia cardiaca più diffusa nella pratica clinica. Ha un tasso di incidenza che oscilla fra l'1 e il 2% sulla popolazione mondiale, ed è anche associata ad un'alta morbilità e mortalità, spesso causata da ictus tromboembolici. Attualmente, sono più di 30 milioni le persone affette da FA e si prevede una forte crescita di tale numero, conseguentemente al progressivo invecchiamento della popolazione. Numerosi studi hanno riscontrato nella FA la principale causa di eventi tromboembolici, difatti il rischio di *stroke* risulta essere quintuplicato rispetto ai soggetti sani (M. Prince 2013) (P. Piccini 2016).

Ad oggi, la terapia anticoagulante orale è la principale strategia impiegata per la prevenzione di ictus ischemico; sfruttando gli antagonisti della vitamina K, come il Warfarin, si agisce in maniera efficace su molti pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. Nonostante l'efficacia degli anticoagulanti, un numero rilevante di pazienti non possono assumerli, a causa di un aumentato rischio emorragico e della pericolosa interazione con altri farmaci.

È stato dimostrato che nel 90% dei casi la formazione dei trombi intracardiaci in pazienti con FA avviene in un punto ben preciso dell'atrio sinistro, ossia nell'auricola (Left Atrial Appendage, LAA), un'appendice trabecolata lunga 2-4 cm (Y. I. Al-Saady NM 1999). Ciò è dovuto al fatto che essa, avendo una particolare morfologia, in condizioni non fisiologiche (emodinamica rallentata), tende a favorire la stasi del sangue al suo interno. Di conseguenza, la chiusura meccanica dell'auricola è emersa come alternativa clinica alla prevenzione farmacologica. I risultati relativi a recenti trials hanno suggerito che la chiusura percutanea della LAA attraverso l'impianto di opportuni occlusori è una terapia sicura, con un'efficacia non inferiore alla terapia di anticoagulanti orali nella prevenzione dell'ictus.

L'obiettivo di questo elaborato di tesi è valutare in simulazione l'effetto dell'occlusione dell'auricola sinistra e di un eventuale dislocazione del dispositivo sulla fluidodinamica atriale in pazienti affetti da FA. A partire da modelli 3D di atrio completo, sono stati realizzati nuovi modelli che simulano sia il risultato della procedura di LAAO (Left Atrial Appendage Occlusion) con i dispositivi Amulet

(Abbott) e Watchman (Boston Scientific), sia l'effetto della dislocazione dell'occlusore. Successivamente, sono state effettuate le simulazioni fluidodinamiche sui modelli di atrio intero, sui modelli occlusi (privi di auricola) e sui modelli parzialmente occlusi (dislocazione Amulet). Lo scopo di queste simulazioni è quello di evidenziare gli effetti della chiusura dell'auricola sulla fluidodinamica, facendo così un confronto pre- e post- occlusione, con la finalità di valutare quanto l'esclusione della LAA dal circolo sanguigno possa incidere sul rischio tromboembolico. Infine, è stato ritenuto rilevante analizzare e discutere gli effetti sul pattern del flusso sanguigno di un evento avverso, come la dislocazione del dispositivo.

Questa tesi è strutturata in tre capitoli. Il primo sarà un capitolo introduttivo, in cui oltre a qualche cenno sull'anatomia dell'atrio sinistro e dell'auricola, viene esposto il quadro clinico della FA con la sua correlazione con il rischio di *stroke*. Esso si conclude con un'ampia panoramica sui metodi e dispositivi di occlusione della LAA. Nel secondo capitolo, vengono descritti gli strumenti e i metodi che sono stati impiegati per la realizzazione dei modelli 3D e viene introdotto il modello utilizzato per le simulazioni fluidodinamiche. Infine, nel terzo capitolo, vengono analizzati e discussi i risultati ottenuti dalle simulazioni.

1. Quadro clinico

1.1. Cenni di anatomia

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio, si comporta come una sacca muscolare in grado di contrarsi e di svuotare il suo contenuto nei grandi vasi, spingendolo in tutti i distretti del circolo sistemico e di quello polmonare. È posto al centro della cavità toracica, tra i due polmoni, più precisamente in una zona denominata mediastino medio, dietro lo sterno e le cartilagini costali, che lo proteggono come uno scudo. Il cuore si divide in due sezioni non uguali, la sinistra dove circola il sangue arterioso e la destra dove circola sangue venoso desaturato, ognuna delle quali è composta da due camere, per un totale di 4 cavità cardiache: due superiori e due inferiori rispettivamente chiamati atri e ventricoli (figura 1.1). Di seguito si focalizzerà l'attenzione sull'anatomia dell'atrio sinistro, propedeutica alla comprensione degli argomenti che verranno trattati in questo elaborato. Esso è collegato al ventricolo sinistro attraverso la valvola mitrale, mentre il setto interatriale lo separa dall'atrio destro. Nell'atrio sinistro sboccano le 4 vene polmonari, due da destra e due da sinistra, che trasportano il sangue proveniente dai polmoni ricco di ossigeno. Nell'ambito della circolazione sanguigna, con la contrazione atriale (sistole), il sangue presente nell'atrio sinistro si sposta nel ventricolo sinistro attraversando la valvola mitrale, anche detta bicuspidale, che impedisce il reflusso del sangue arterioso. Dal ventricolo sinistro il sangue viene pompato, attraverso l'aorta e le sue diramazioni, fino a raggiungere tutte le cellule del nostro organismo. L'atrio sinistro è meno voluminoso rispetto a quello destro, ma è caratterizzato da un maggior spessore delle pareti. Oltre a essere posta in un piano posteriore, a causa dell'obliquità del piano del setto atriale, la camera atriale sinistra è situata in una posizione superiore rispetto all'atrio destro.

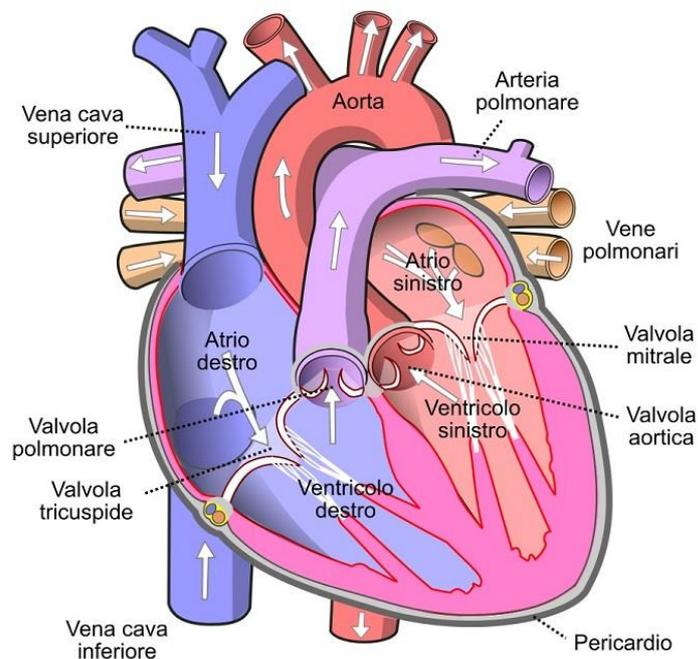


Figure 1.1: Anatomia cuore.¹

Le pareti dell'atrio sinistro sono caratterizzate da uno spessore non uniforme. In particolare, c'è una zona della parete anteriore dell'atrio appena dietro l'aorta che è molto sottile, un'area a rischio perforazione. Il numero di vene polmonari che sboccano nell'atrio sinistro varia tra tre e cinque per soggetti sani. Ogni polmone viene drenato da due vene polmonari principali, una inferiore e una superiore. Le vene polmonari principali destre passano dietro l'atrio destro e la vena cava superiore; quelle sinistre di fronte all'aorta toracica discendente. L'atrio sinistro vede protendere un'appendice dentellata dal proprio corpo principale. Si tratta di un residuo embrionale, che nasce precisamente nella parete anterolaterale dell'atrio sinistro e abbraccia con il suo margine destro l'origine del tronco polmonare. L'appendice atriale o auricola sinistra può avere una struttura che assume dimensioni e forme svariate. Generalmente, tende ad avere una forma tubulare piccola con diverse curve. Da diversi studi post-mortem su cuore espantato si evince che l'auricola dei pazienti colpiti da FA ha un volume molto maggiore rispetto ai soggetti sani, circa tre volte superiore, e

¹<https://www.dimensioneinfermiere.it/atrio-ventricolo-anatomia-cardiaca-conformazione-interna-del-cuore/>

che la superficie endocardica è considerevolmente più liscia; fattori che aumentano il rischio trombotico (E. K. Kerut 2008) (Balboni 2000) (J. A. Cabrera 2012).

1.2. Fibrillazione atriale (FA)

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più comune; colpisce il 3-5% della popolazione mondiale con un'età compresa tra i 65-75 anni, tale percentuale aumenta fino all'8% per soggetti con un'età maggiore di 80 anni (M. Prince 2013). La FA è un'alterazione del normale ritmo sinusale; la presenza di un pattern elettrico atriale caotico causa la soppressione della funzione meccanica atriale con un conseguente rallentamento dell'emodinamica all'interno del cuore. Per tale motivo, è stata identificata come la principale causa di eventi tromboembolici; per pazienti affetti da FA il rischio di stroke è aumentato di cinque volte, molto spesso risulta essere disabilitante o addirittura fatale (P. Piccini 2016). Il 90% dei trombi in atrio sinistro originano nell'auricola, un sito anatomico quindi con un elevato rischio trombotico (Y. I. Al-Saady NM 1999). Il rischio di ictus varia sensibilmente tra i pazienti affetti da FA. I principali fattori di rischio accertati sono (A. S. Go 2001):

- Età: la FA ha un'incidenza del 4% nei pazienti con più di 60 anni e del 9% per quelli con più di 80 anni;
- sesso: si riscontra un tasso di incidenza maggiore negli uomini (1.1 %) rispetto alle donne (0.8 %);
- cardiopatie: ipertensione, patologie valvolari, disfunzione della contrazione del ventricolo sinistro;
- obesità;
- consumo di alcol.

Essendo la FA una condizione assai diffusa e in continua crescita, è evidente che essa abbia anche un forte impatto economico. Basti pensare che, solo nell'Unione Europea, vengono spesi circa dieci miliardi di euro annui per la gestione della FA, ripartiti tra ospedalizzazioni e complicazioni legate alla patologia (J.-Y. Le Heuzey 2004).

1.2.1. Crescita e progressione della malattia

Il cuore si contrae in maniera coordinata al fine di svolgere al meglio la sua azione pompante, mantenendo entro certi range i valori di frequenza e di gittata cardiaca. A tal proposito, i cardiomiociti, le cellule muscolari del miocardio, devono depolarizzarsi in maniera organizzata affinché il cuore possa pompare con una forza sufficiente a far fluire il sangue in tutti i distretti del nostro corpo. In ritmo sinusale, la depolarizzazione origina nelle cellule autoritmiche del nodo senoatriale (nodo SA), situato nella parte anteriore della giunzione dell'atrio destro con la vena cava superiore. Riveste una grande importanza fisiologica, in quanto scandisce il battito cardiaco (70-80 depolarizzazioni/min), assumendo così il ruolo di pacemaker principale. L'onda generata si propaga quindi lungo un sistema di conduzione specializzato: dal nodo SA il segnale arriva al nodo atrioventricolare (nodo AV) attraverso una rete di vie internodali; dal nodo AV la depolarizzazione raggiunge tutti i muscoli papillari ventricolari, percorrendo il fascio di His e la fitta rete delle fibre di Purkinje. L'onda depolarizzante ha come conseguenza diretta l'onda di contrazione che passa rispettivamente attraverso atri e ventricoli, per massimizzare il flusso di sangue in aorta. È importante sottolineare che, nonostante esistano altri spot da cui si potrebbe generare una depolarizzazione (atri, nodo AV, fascio di His e rete di Purkinje), in condizioni fisiologiche, il battito insorge comunque dal nodo SA poiché è la struttura più rapida, ossia il pacemaker con frequenza maggiore (Silverthorn 2010). In condizioni di fibrillazione atriale, il battito cardiaco non è più dettato dal ritmo sinusale, piuttosto si verifica che la genesi della depolarizzazione avviene in maniera caotica, irregolare e a frequenze altissime per alcuni gruppi di cellule atriali. Durante la FA, le cellule atriali vedono la propria frequenza di depolarizzazione salire fino a 400-600 volte al minuto. A questo punto svolge un ruolo vitale il nodo AV, che funge da filtro, a livello del quale viene ripristinata la conduzione fisiologica grazie al periodo refrattario delle cellule; evita così una contrazione ventricolare inefficace e quindi la morte rapida. In figura 1.2 è raffigurato come avviene la contrazione in ritmo sinusale e in fibrillazione atriale.

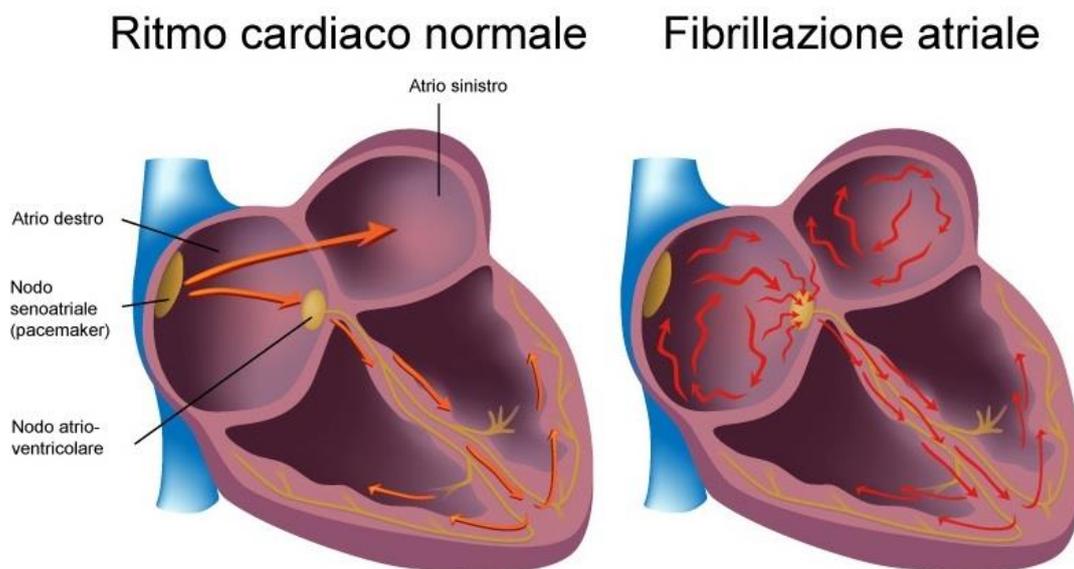


Figura 1.2: Propagazione e contrazione in ritmo sinusale e in FA.²

Dunque, grazie alla funzione del nodo AV il cuore riesce a pompare abbastanza sangue in aorta. Tuttavia, la FA comporta la perdita del contributo della contrazione atriale, il che favorisce la stasi del sangue nelle camere atriali e quindi la formazione di coaguli di sangue con l'insorgenza di trombi (Stanley 2002). Per tali motivi il rischio di stroke in pazienti affetti da FA risulta essere cinque volte maggiore.

1.2.2. Diagnosi e classificazione della FA

La diagnosi di questa patologia viene comprovata da un tracciato ECG, della durata minima di 30 secondi. L'ECG di un paziente affetto da FA presenta le seguenti caratteristiche (figura 1.3) (P. Kirchhof 2016):

- assenza dell'onda P (depolarizzazione atriale), rimpiazzata da piccole oscillazioni casuali delle onde di fibrillazione (onde f). Hanno una frequenza molto alta (400-600/min) e conferiscono alla linea isoelettrica un aspetto frastagliato;

² <https://www.cardioug.it/cardiologia/2019/01/06/fibrillazione-atriale/>

- intervalli R-R altamente variabili, conseguenza del fatto che la frequenza cardiaca è irregolare;
- complesso QRS fisiologico, difatti la conduzione ventricolare non è intaccata in alcun modo.

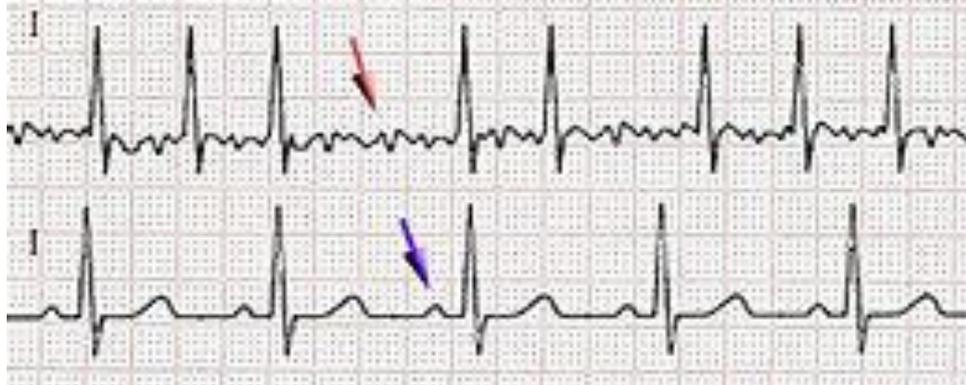


Figure 1.3: Tracciato ECG in condizione di FA (sopra) e in ritmo sinusale (sotto).³

Per registrare il tracciato ECG durante la manifestazione del fenomeno aritmico, spesso imprevedibile, si fa uso di dispositivi per il monitoraggio continuo, come ad esempio l'Holter. Questo dispositivo consente di acquisire il segnale ECG di un paziente durante le sue attività quotidiane, aumentando così la probabilità di registrare l'aritmia.

Gli episodi di FA possono essere sintomatici, con dolore toracico, debolezza, mancanza di respiro, oppure asintomatici, in quest'ultimo caso si parla di "FA silente". Se si vuole fare un quadro più dettagliato di questa patologia, si possono distinguere cinque tipi di fibrillazione atriale (P. Kirchhof 2016):

- *di nuova insorgenza*: forma di FA documentate per la prima volta, indipendentemente dalla presenza e dalla durata dei sintomi, dalla riconversione spontanea a ritmo sinusale;
- *parossistica*: si verifica con una crisi improvvisa, dura non più di sette giorni e si arresta spontaneamente;
- *persistente*: FA con durata superiore ai 7 giorni, non si ferma spontaneamente, infatti necessita di cardioversione;

³ https://it.wikipedia.org/wiki/Fibrillazione_atriale

- *persistente di lunga durata*: comprende forme di FA che durano più di un anno. In questi casi, si tiene sotto controllo il ritmo cardiaco, ad esempio, con l'ausilio di pacemaker;
- *permanente*: nei casi in cui il ritmo sinusale non è ripristinabile.

1.3. Auricola sinistra (LAA)

1.3.1. Il rischio tromboembolico in FA

La FA è un importante fattore di rischio ischemico. Infatti, il rischio di ictus per i pazienti colpiti da FA è di cinque volte maggiore rispetto ai soggetti sani; circa il 20% di tutti i casi di ictus è causato da FA (J. Andrade 2014). I meccanismi di correlazione tra FA e ictus sono molto complessi, difatti il rischio di ictus varia sensibilmente tra i pazienti affetti da FA, complicandone la quantificazione. A tal proposito, vengono applicati diversi sistemi di punteggio in grado di fornire una stima del rischio tromboembolico in pazienti con FA, come il CHADS₂ e il CHA₂DS₂-VASc score. Sulla base del valore assunto da questi indici, il medico può scegliere il trattamento farmacologico o chirurgico più opportuno per il paziente. Questi scores tengono conto di vari fattori di rischio, attribuendo loro un valore numerico, in base al livello di rischio tromboembolico ad essi associato, la somma di questi valori rappresenta lo score di interesse. Il CHADS₂ score ha trovato molto interesse nella pratica clinica grazie alla sua semplicità di applicazione. Questo indice tiene conto dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, età > 75 anni, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare, diabete mellito, pregresso stroke o attacco ischemico transitorio (figura 1.4). Sono a basso rischio i pazienti con CHADS₂ score=0, rischio intermedio quelli con CHADS₂ score=1-2 e ad alto rischio quelli con uno score compreso tra 3 e 6. Dal confronto con altri scores è emerso che il CHADS₂ score è più adatto a identificare i pazienti ad alto rischio, piuttosto che quelli a basso rischio. Dunque, è stato successivamente introdotto il CHA₂DS₂-VASc score, che riesce a stratificare meglio la popolazione di pazienti a basso rischio, guidando il medico nella somministrazione della terapia anticoagulante. Ciò è stato possibile tenendo conto di ulteriori fattori di rischio, quali età compresa tra 65 e 74 anni, sesso femminile e precedenti vascolari anamnestici. Il CHADS₂ e il CHA₂DS₂-VASc score sono con molta probabilità gli indici con maggiore

applicazione nella pratica clinica per la stratificazione del rischio trombogenico in FA; ciononostante, la stratificazione del rischio tromboembolico non è ancora standardizzata e necessita di ulteriori approfondimenti a causa dell'ampia variabilità dei risultati ottenuti (A. Raviele 2013).

CHADS2 Risk	Score	CHA2DS2-VASc Risk	Score
CHF	1	CHF or LVEF \leq 40%	1
Hypertension	1	Hypertension	1
Age > 75	1	Age \geq 75	2
Diabetes	1	Diabetes	1
Stroke or TIA	2	Stroke/TIA/ Thromboembolism	2
		Vascular Disease	1
		Age 65 - 74	1
		Female	1

From ESCAF Guidelines
<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-afib-FT.pdf>

Figure 1.4: Fattori di rischio di CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc.⁴

Altri indici spesso usati in ambito clinico sono: R2CHADS2, proposto recentemente in letteratura, che considera tra i fattori di rischio anche la disfunzione renale, in particolare per quanto riguarda la clearance della creatinina (CrCl), considerando un cut-off < 60 ml/min; HAS-BLED, che propone una stratificazione del rischio di emorragie, molto utile per un'opportuna somministrazione di anticoagulanti.

Si suppone che la variabilità dei risultati ottenuti sfruttando questi score possa essere attribuita alla non distinzione nei sistemi di stratificazione esistenti tra FA parossistica e FA permanente e più in generale al fatto che non si considera la durata e la frequenza degli episodi di FA (P. Zimetbaum 2014) (P. Piccini 2016).

⁴ <https://www.heartassociation.eu/e-se-il-mio-score-cha2ds2-vasc-fosse-uguale-uno/?lang=it>

1.3.2. Morfologia e fisiologia della LAA

L'auricola sinistra (o *Left Atrial Appendage*, LAA) è una proiezione di forma variabile, ma generalmente uncinata, in comunicazione diretta con l'atrio sinistro (LA). Si tratta di un residuo embrionale dell'atrio sinistro primordiale, che nella maggior parte dei casi si sviluppa nelle prime quattro settimane di gestazione. La LAA è un'appendice dentellata, con una struttura perlopiù tubulare, caratterizzata da una o più pieghe e da una zona distale con un restringimento appuntito. La sua struttura assume forme e dimensioni svariate. Generalmente, la LAA si estende nella parete anterolaterale del LA, la sua punta però può essere orientata in diverse direzioni, cambiando così la relazione con le strutture cardiache ed extracardiache adiacenti, che è parecchio rilevante nella valutazione del rischio trombotico. Dalle autopsie condotte durante lo studio Anac Rec, sono emersi dati rilevanti sulla dimensione media della LAA; in particolare, è stato misurato un intervallo di variabilità di volume pari a 0.7-19.2 ml, un diametro massimo tra 10 e 40 mm, e una lunghezza variabile tra 16 e 51 mm (E. K. Kerut 2008). Per quanto concerne la sua morfologia, sono stati diversi gli studi che hanno stilato una classificazione della LAA. In particolare, in un recente studio (R. Beigel 2014), sfruttando le tecnologie della tomografia computerizzata a detettori multipli (MDCT) e della risonanza magnetica cardiaca (CMR), hanno classificato la forma dell'auricola sinistra secondo 4 tipi morfologici (figura 1.5):

1. *Chicken wing* (48%): è la forma più comune, ed è costituita da un lobo dominante caratterizzato da una curvatura evidente o da un ripiegamento su sé stesso ad una certa distanza dall'orifizio. Può avere lobi secondari;
2. *Cactus* (30%): presenta un lobo centrale dominante con lobi secondari che protendono superiormente e inferiormente;
3. *Windsock* (19%): ha un lobo principale come struttura primaria e presenta variazioni nel numero e nella posizione dei lobi secondari;
4. *Cauliflower* (3%): è descritto da una lunghezza complessiva ridotta. In questo caso viene a mancare la presenza di un lobo dominante, a favore di un numero variabile di lobi che rendono la forma interna molto complessa (alta associazione con eventi tromboembolici).

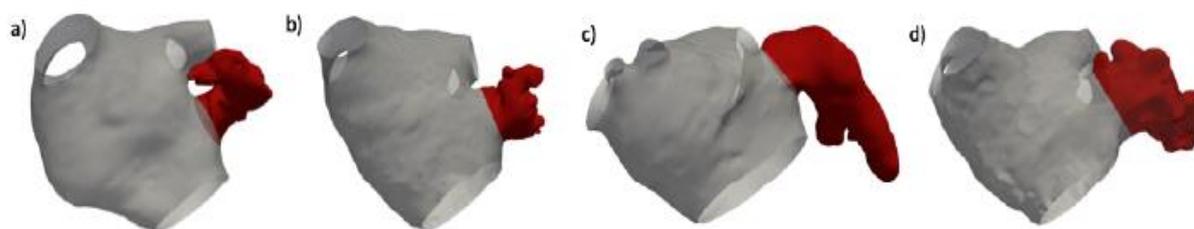


Figure 1.5: Morfologia LAA: (a) Chicken wing, (b) Cauliflower, (c) Windsock e (d) Cactus.⁵

Dal punto di vista fisiologico possiamo affermare che la LAA è sicuramente responsabile di 3 fattori: funzione meccanica, infatti l'auricola si comporta come una sacca altamente contrattile, grazie alla muscolatura pettinata di cui è dotata, disponendo così di una doppia funzione, serbatoio contrattile e camera di decompressione, a seconda della fase del ciclo cardiaco (riempimento atriale e ventricolare) (A. M. Aguado 2019) (P. Piccini 2016); funzione endocrina, la LAA contiene un'alta concentrazione del fattore natriuretico atriale (ANF), che stimola l'eliminazione del sodio per via renale, ogni volta che si verifica un aumento della pressione interna del cuore (aumento volemico) (C. Chapeau 1985). La disaritmia e il rimodellamento del substrato dovuti alla FA compromettono la funzione meccanica dell'auricola, trasformandola in una sacca statica, favorendo il ristagno di sangue e quindi la trombogenesi.

1.3.3. Il ruolo degli anticoagulanti

Gli ictus che colpiscono pazienti affetti da FA hanno molto spesso conseguenze gravi a livello neurologico e sono associati ad un'alta morbilità e mortalità. Al momento, la terapia anticoagulante orale (TAO), la cui efficacia nella prevenzione dell'ictus è stata ampiamente dimostrata in numerosi trial clinici, è in grado di ridurre del 64% il rischio di ictus rispetto una terapia placebo (P. Piccini 2016). Il Warfarin, il più diffuso degli antagonisti della vitamina K (VKA), fu uno dei primi anticoagulanti presenti in commercio. Malgrado il loro successo, l'impiego dei VKA è stato molto limitato dal

⁵ B.-M. Fanni, et al. «Correlation between LAA Morphological Features and Computational Fluid Dynamics Analysis for Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients». 2020

fatto che la somministrazione di questa tipologia di farmaci richiede frequenti aggiustamenti della dose. Il sangue, infatti, deve essere abbastanza fluido in modo tale che non si formino trombi, ma non troppo affinché possa coagulare quando è necessario. Per quantificare la fluidità del sangue viene misurato il INR (Rapporto Internazionale Normalizzato); tanto è più alto l'INR tanto maggiore è la fluidità del sangue. Per pazienti anticoagulati raggiunge valori compresi tra 2 e 3.5, valori di INR pari a 1 sono relativi a soggetti sani.

Per molti decenni, i VKA sono stati gli unici anticoagulanti presenti in commercio. Recentemente, sono stati scoperti nuovi farmaci, i cosiddetti nuovi anticoagulanti orali (NOAC), come il dabigatram, inibitore diretto della trombina, o come l'apixaban, inibitore del fattore X_a . In diversi studi (P. Piccini 2016), è stato dimostrato che i NOAC hanno un'efficacia nella prevenzione di ictus paragonabile al warfarin. Inoltre, a differenza dei VKA, non richiedono aggiustamenti di dose. Nonostante i comprovati benefici degli anticoagulanti orali, la popolazione che può essere sottoposta a questo tipo di terapia è comunque limitata: infatti, durante lo studio pubblicato su *Ann Intern Med* (2007) (P. Piccini 2016), circa 1 paziente su 10 ha riscontrato controindicazioni in seguito all'assunzione di questi farmaci, in particolare il 2% di questi ha manifestato completa intolleranza, con emorragie, anche a livello cerebrale. Nella pratica clinica, il 40% dei pazienti a rischio di stroke, con CHA_2DS_2-VASc score maggiore di 1, non assume anticoagulanti (P. Piccini 2016). Dalle autopsie e dai dati sperimentali ottenuti finora si evince che il 90% dei trombi che si generano in atrio sinistro hanno origine proprio nella LAA (Y. I. Al-Saady NM 1999), quindi l'occlusione dell'auricola è diventata la principale opzione non farmacologica per la prevenzione di ictus per pazienti con FA. Infatti, diversi studi, come Prevail, Protect AF e Asap hanno dimostrato come la chiusura percutanea della LAA attraverso Watchman (Boston Scientific), riduca il rischio di stroke in maniera non solo comparabile ma addirittura superiore alla TAO, con una forte riduzione di emorragie e mortalità (P. Piccini 2016) (H. Khalili MD 2017).

1.4. Occlusione della LAA

La chiusura della LAA (LAAC) è la principale alternativa non farmacologica per pazienti con FA non valvolare ad alto rischio tromboembolico, qualora la terapia di anticoagulanti orali sia controindicata. Dato che la formazione di trombi all'interno dell'atrio sinistro avviene per la maggior parte all'interno della LAA (Y. I. Al-Saady NM 1999), questo approccio di prevenzione del rischio di stroke risulta essere particolarmente efficace, inoltre in alcuni studi è stato ipotizzato che essa stessa sia in buona parte responsabile dell'aritmogenesi. La prima esperienza di LAAC, come rimedio per la prevenzione di stroke, risale al 1949, e sfruttava un approccio chirurgico; il Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS), condotto su 77 pazienti di cui solo il 14% soffriva di FA, raggiunse una percentuale di successo del 66% (P. Piccini 2016). Attualmente, oltre all'*approccio chirurgico* (che prevede l'amputazione, sutura, legatura, resezione) viene impiegato l'*approccio percutaneo*, che permette un'occlusione sempre meno invasiva con l'utilizzo di cateteri (D.R. Holmes Jr. 2014) (R.-B. Fountain 2006). Le principali complicazioni che si possono verificare durante una procedura di LAAC sono: versamento pericardico, dislocazione del dispositivo di occlusione con conseguente flusso sanguigno residuo, formazione di coaguli di sangue sul dispositivo, chiusura incompleta della LAA. Poiché, la variabilità anatomica tra pazienti (morfologia, diametro, profondità, numero di lobi, distribuzione muscoli pettinati) influenza il successo del singolo impianto, la scelta del dispositivo opportuno e del posizionamento in prossimità dell'orifizio della LAA risultano essere di cruciale importanza. Gli strumenti di supporto in ambito clinico sono molto spesso tecniche di imaging, come l'ecocardiografia transesofagea (TEE), che permette di identificare la morfologia della LAA e di esaminare l'emodinamica durante l'intervento. Di seguito, verranno presentati i dispositivi più comunemente utilizzati per LAAC in ambito clinico, e infine verranno introdotti alcuni nuovi strumenti per l'analisi in silico dell'emodinamica in LAA, potenzialmente in grado di fornire un supporto notevole durante la procedura di occlusione.

1.4.1. Procedure e dispositivi di occlusione

I dispositivi di occlusione della LAA possono essere distinti in:

- Dispositivi *endocardici*: occludono l'auricola dal suo interno, attraverso una procedura percutanea. L'impianto viene effettuato in sala emodinamica; il catetere entra dalla vena femorale destra e raggiunge l'atrio sinistro passando dalla vena cava inferiore e dal setto interatriale. La procedura viene guidata da fluoroscopia e TEE. Tra i dispositivi endocardici, quelli che hanno trovato maggiore applicazione sono: il *Watchman* (Boston Scientific), l'*Amulet* (Abbott) e il *WaveCrest* (Coherex Medical).
- Dispositivi *epicardici*: vengono applicati dall'esterno della LAA, impedendo al sangue di entrare all'interno dell'appendice. Questi dispositivi vengono applicati attraverso tecniche chirurgiche minimamente invasive, come la toracosopia. Fa parte di questa categoria l'*Atriclip* (Atricure), mentre il *Lariat* (SentreHEART) prevede un'applicazione combinata endocardica/epicardica.

In seguito, verranno approfondite le principali caratteristiche degli occlusori sopracitati, fornendo una panoramica dei risultati clinici ottenuti finora.

Watchman

È il dispositivo endocardico più studiato attualmente in uso. Oltre ad avere il marchio CE (2009), ha ricevuto l'approvazione dalla U.S. Food and Drug Administration (2015). L'intera struttura è composta da: catetere (diametro 4 mm), guaina protettiva del catetere e dispositivo impiantabile. Sul catetere si trovano diverse tacche, che indicano all'operatore la lunghezza del catetere introdotta nel paziente. Per quanto riguarda il dispositivo impiantabile, è disponibile in varie misure (diametro: 21, 24, 27, 30 e 33 mm) in modo tale da poterlo adattare alle esigenze morfologiche di ogni singolo paziente. L'occlusore è costituito da: una struttura autoespandibile in nitinol rivestita nel versante atriale da una membrana impermeabile in polietilene (PET), polimero fortemente emocompatibile, mentre sul versante auricolare è munita di dieci uncini periferici disposti diametralmente per assicurarne il corretto ancoraggio (figura 1.6).



Figure 1.6: Dispositivo Watchman (Boston Scientific).⁶

Sin dai primi studi di fattibilità, ha mostrato una chiusura molto efficace dell'auricola, raggiungendo percentuali di successo nel 93% dei casi in seguito a una valutazione a 45 giorni dall'impianto. In seguito, diversi studi si sono impegnati a studiarne l'efficacia, come il Protect AF e il Prevail, i quali hanno dimostrato come i risultati ottenuti dall'applicazione del Watchman non fossero inferiori alla terapia TAO. In particolare, nel Protect AF il dispositivo è stato impiantato con successo nel 90.9% dei casi, mentre nel PREVAIL il tasso di successo è stato del 95.1%. Inoltre, i risultati di questi studi hanno evidenziato che la chiusura percutanea della LAA ha contribuito alla riduzione di complicanze come, ictus emorragici, sanguinamenti non procedurali e mortalità per cause vascolari, rispetto alla terapia con warfarin (A. Raviele 2013) (W.-H. Chow 2019).

Amplatz Amulet

È un dispositivo autoespandibile in nitinol, rivestito internamente da poliestere. L'Amulet dispone di una vasta gamma di misure (diametro: 16, 18, 20, 22, 25, 28, 31 e 34 mm), che lo rende adatto all'impianto su un ampio spettro di anatomie. È costituito da: un cilindro distale (lobo) in nitinol con la funzione di ancoraggio strutturale; un disco prossimale che chiude l'imbocco dell'appendice; un cavetto centrale che lega il disco al lobo; un raccordo a vite del disco (figura 1.7). Il dispositivo viene impiantato con un approccio *anchor and seal*, difatti il lobo garantisce l'ancoraggio della struttura,

⁶https://www.researchgate.net/figure/WATCHMAN-Left-atrial-appendage-closure-device-is-a-nitinol-cage-with-a_fig1_305450735

mentre il disco prossimale provvede a sigillare la LAA, indipendentemente dall'anatomia distale o dall'esistenza di lobi.

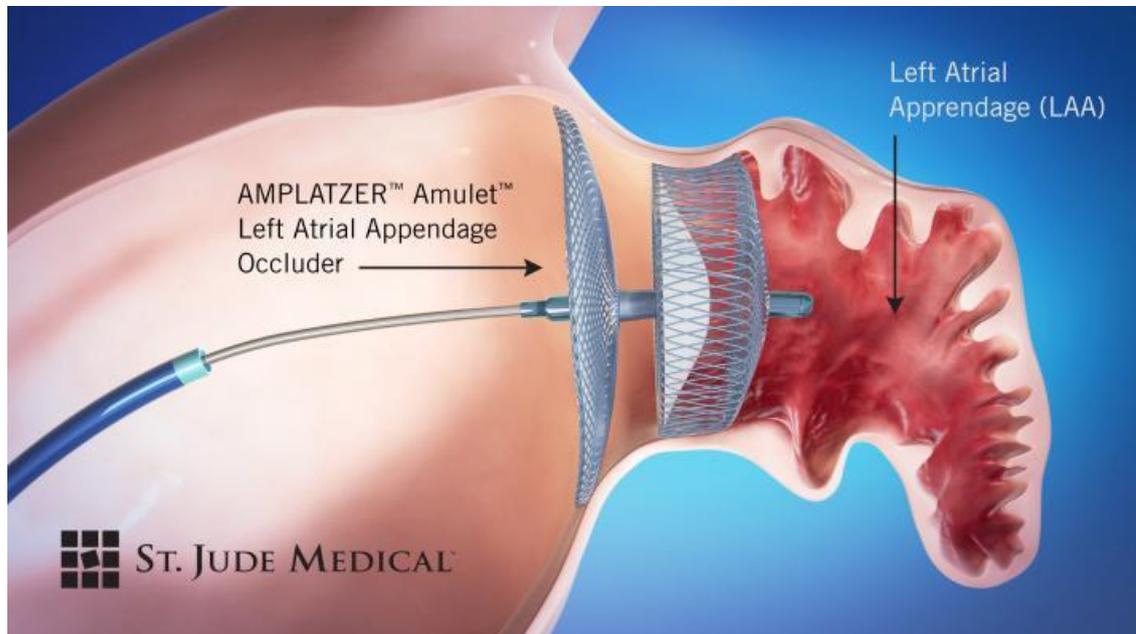


Figure 1.7: Impianto di Amulet (Abbott).⁷

È stata valutata l'efficacia di questo dispositivo in uno studio condotto su 1088 pazienti. I risultati riportano un successo dell'impianto nel 99.0% dei casi, in particolare nel 98.2% dei casi sono state osservate delle sigillature con una perdita peri-dispositivo < 3 mm. Inoltre, meno di un quinto dei soggetti in esame ha dovuto continuare la TAO dopo l'impianto. Solo nel 3.2% dei casi l'impianto non ha avuto esito positivo: 26 casi di emorragia, 2 ictus e 2 decessi (A. Raviele 2013) (W.-H. Chow 2019) (T. Lewalter 2013).

WaveCrest

Questo dispositivo ha una struttura composta prevalentemente da nitinol, munita di ancoraggi molto flessibili che garantiscono una presa ottimale a livello dell'ostium. L'interfaccia con il lume atriale è rivestita da politetrafluoroetilene (PTFE) per ridurre al minimo la formazione di coaguli di sangue sul dispositivo. Il bordo distale è di

⁷<https://www.dicardiology.com/content/amplatzer-amulet-laa-occluder-will-be-compared-anticoagulants-catalyst-trial>

gommapiuma al fine di garantire un'azione sigillante, quindi per ridurre al minimo la perdita residua. Il WaveCrest ha dimensioni simili al Watchman, ma è disponibile in sole 3 dimensioni (22, 27 e 32 mm), infatti spesso viene impiegato per la chiusura di sviluppi prossimali della LAA (figura 1.8).

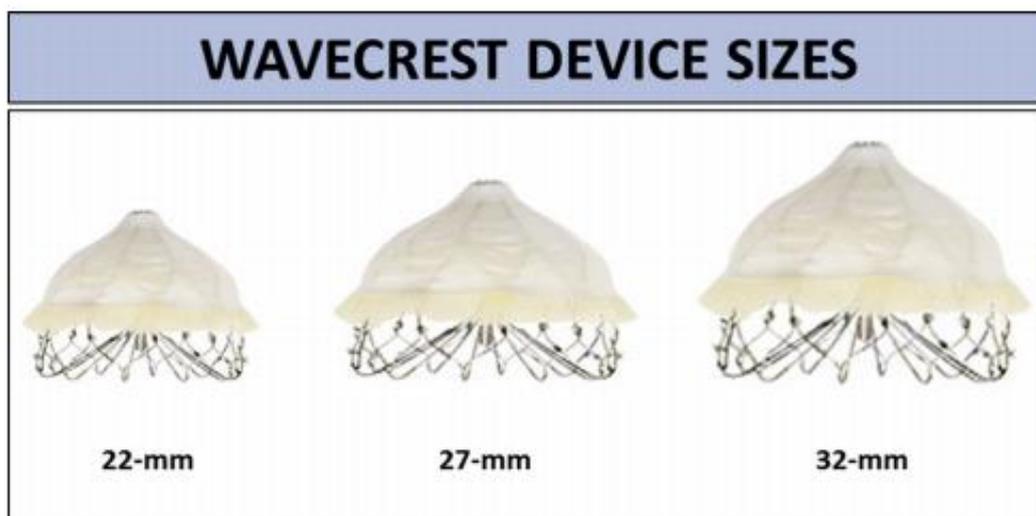


Figure 1.8: Dispositivo WaveCrest (Coherex Medical).⁸

L'applicazione di questo dispositivo prevede anche l'iniezione di un mezzo di contrasto, molto utile per stabilire il corretto posizionamento per una occlusione ottimale dell'appendice. La sua efficacia è stata comprovata nello studio Wavecrest I, condotto su 73 pazienti, tutti con un alto rischio tromboembolico ($CHA_2DS_2-VASc=2.5$), di cui il 49% aveva avuto ictus prima dell'impianto e risultava intollerante al warfarin. A 45 giorni dall'impianto, la TEE ha mostrato che nel 96% dei casi l'occlusione è stata effettuata con successo, solamente due gli eventi avversi (emorragia durante l'impianto) (P. Piccini 2016) (W.-H. Chow 2019) (G. Casu 2016) Bi. Ha ricevuto il marchio CE nel 2013.

⁸ A.-F. Vainrib, et al. «Echocardiographic Guidance of the Novel WaveCrest Left Atrial Appendage Occlusion Device». 2018

AtriClip

Approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2009, il sistema epicardico AtriClip è la tecnica chirurgica più usata per LAAO. Si tratta di una procedura di impianto facile e sicura, tale che nessun corpo estraneo entri in contatto diretto con il sangue. In questo modo, non è necessario che il paziente segua una TAO post-impianto. Per quanto riguarda la struttura dell'intero sistema di occlusione, possiamo distinguere: un manipolo, alla cui estremità troviamo il dispositivo occludente; un piccolo anello, disponibile in 4 misure dai 35 ai 50 mm, costituito da due molle in nitinol, legate da due barrette in titanio, il tutto ricoperto da un tessuto sintetico in dacron (figura 1.9). Il dispositivo AtriClip viene impiantato in sede operatoria attraverso toracosopia, toracotomia o, per pazienti con tessuti fragili, con sternotomia, sempre sotto la guida della TEE, che informa l'operatore sulla posizione effettiva dell'occlusore. È in grado di occludere atriocole di grandi dimensioni, applicando una compressione parallela di circa 2-8 psi su tutta l'area di contatto. L'AtriClip garantisce un isolamento della LAA sia meccanico che elettrico dal resto del cuore, il che conferisce vantaggi clinici a tale approccio.



Figura 1.9: Dispositivo AtriClip (AtriCure).⁹

Negli studi European e US sono state valutate la sicurezza e l'efficacia dell'impianto di questo dispositivo. Entrambi gli studi hanno ottenuto alte percentuali di successo

⁹ <https://www.massdevice.com/atricure-launches-atriclip-pro-v-us/>

della chiusura della LAA, con assenza di versamenti pericardici. Tuttavia, esperienze successive hanno evidenziato qualche caso di evento avverso, senza gravi conseguenze cliniche (V. Kurfirst 2017) (K. Bedeir 2019).

Lariat

A differenza degli altri dispositivi appena trattati, la sutura Lariat è un sistema di chiusura della LAA che sfrutta un approccio misto, ossia una combinazione di metodi epicardici ed endocardici. L'intero sistema è composto dalle seguenti componenti: un catetere palloncino per l'occlusione, con un diametro di 15 mm, compatibile con un accesso di 3 mm; due magneti con polo opposto dalle dimensioni di 0.65 mm e 0.9 mm; una cannula epicardica; un filo di sutura a loop prelegato. La procedura di impianto prevede che, il magnete del catetere endocardico raggiunga l'apice dell'appendice mediante accesso percutaneo, mentre attraverso la cannula viene condotto l'altro magnete sfruttando l'accesso epicardico. I magneti di polo opposto si attraggono formando un corpo unico, che funge da guida per il filo di sutura. Il laccio pratica difatti una sutura alla base della LAA, isolandola fisicamente (figura 1.10).

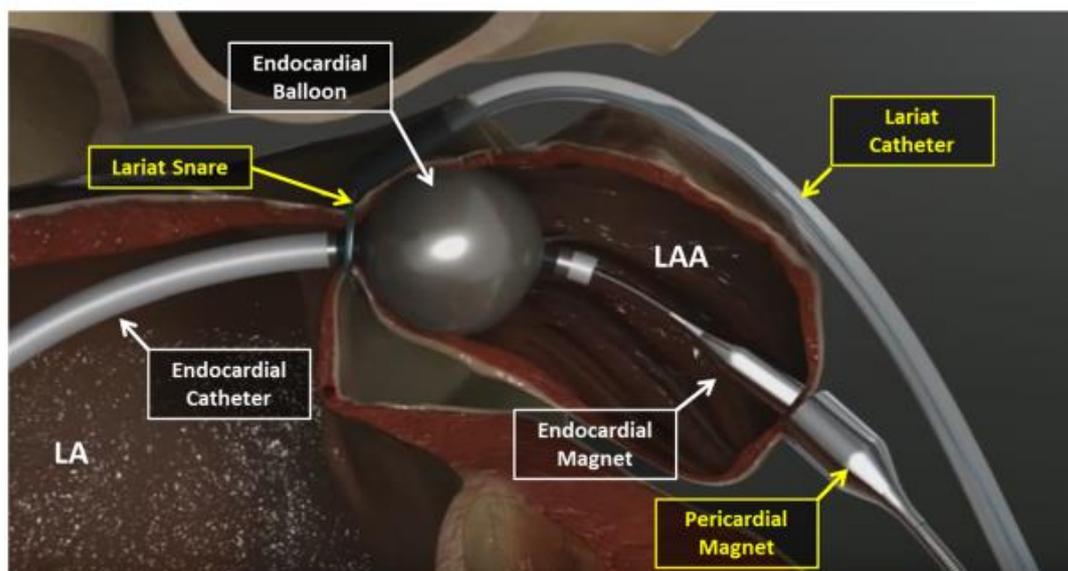


Figura 1.10: Impianto Lariat (SentreHEART).¹⁰

¹⁰ A.-F. Vainrib, et al. «Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Devices». 2017

Con l'utilizzo della sutura Lariat, si è in grado di occludere perfettamente auricole di grandi dimensioni. Inoltre, un altro importante vantaggio è rappresentato dal fatto che, non essendoci alcun dispositivo nello spazio endocardiaco, e quindi a contatto diretto con il sangue, non è necessaria alcuna terapia di anticoagulante o antiaggregante post-intervento. Tuttavia, alcune esperienze cliniche hanno dimostrato come in diversi casi di impianto di Lariat, ci fosse stata la necessità di intervento chirurgico urgente a causa della perforazione dell'auricola (A. Raviele 2013) (W.-H. Chow 2019) (T. Lewalter 2013) (G. Casu 2016).

1.5. La fluidodinamica computazionale (CFD)

È noto che la morfologia della LAA influenzi fortemente le decisioni sull'impianto del dispositivo per LAAO; in particolare, le dimensioni dell'ostium e la profondità dell'auricola sono i parametri geometrici di cui tener conto nel modo più preciso possibile. Quindi, per caratterizzare la morfologia della LAA, vengono acquisite bioimmagini, sia prima che durante l'impianto, sfruttando modalità di imaging come: ecocardiografia transesofagea (TEE), tomografia computerizzata (CT) e risonanza magnetica cardiaca (CMR). Attraverso queste tecnologie si è in grado di fornire un supporto al medico per individuare l'occlusore più opportuno e la posizione di rilascio più corretta (*landing zone*). Tuttavia, queste immagini biomediche forniscono una base per una stima manuale delle caratteristiche geometriche, che differisce sostanzialmente in base alla tecnologia utilizzata, a causa delle rispettive risoluzioni e limitazioni spaziali. La grande variabilità morfologica intra-soggetto influenza fortemente le caratteristiche fluidodinamiche del sangue sia in atrio che all'interno dell'auricola. Attualmente, attraverso la TEE viene effettuata l'analisi emodinamica *in vivo*. Questa tecnica di imaging presenta parecchi limiti, oltre a riportare un solo valore di velocità a livello dell'ostium a fine diastole, il che rappresenta un'eccessiva semplificazione, può etichettare muscoli come trombi o non percepire la presenza di trombi nascosti (A. M. Aguado 2019) (D. Jia 2019).

In recenti studi si sta valutando l'efficacia della simulazione *in silico* dell'emodinamica in LA e LAA, che affiancata alle tecniche di imaging attualmente

disponibili, può fornire un ottimo contributo per la stima di parametri fluidodinamici, basandosi su un approccio paziente-specifico. La cosiddetta fluidodinamica computazionale (CFD), che partendo da un modello 3D costruito da immagini CT del LA del paziente, permette di determinare alcune caratteristiche fluidodinamiche (velocità del flusso, vorticità, stasi ecc.). In generale, la fluidodinamica computazionale è un metodo che sfrutta gli algoritmi e i metodi dell'analisi numerica per risolvere problemi fluidodinamici effettuando simulazioni in silico. Viene sfruttata nel campo dell'industria (motori, pompe, impianti chimici ecc.), in questa tesi viene impiegata per l'analisi dell'emodinamica in atrio sinistro.

Un modello CFD personalizzato per il flusso sanguigno atriale in FA è stato proposto da Masci et al (A. Masci 2020), attraverso il quale è possibile ricavare informazioni utili per la previsione della formazione di trombi e quindi scegliere accuratamente i pazienti candidati per la LAAO. In conclusione, la simulazione in silico rappresenta uno strumento innovativo che, sfruttando un approccio non invasivo, permette di prevedere l'efficacia di un impianto, consentendo una pianificazione ottimale della procedura, chiarendo anche in che modo la LAA possa essere coinvolta nel meccanismo di trombogenesi.

2. Materiali e metodi

Con questo elaborato di tesi si vuole valutare come e quanto una procedura di LAAO possa influenzare il rischio tromboembolico in pazienti affetti da FA. In particolare, l'obiettivo è simulare l'occlusione dell'auricola su cinque pazienti con Watchman e Amulet, i due dispositivi endocardici più diffusi, al fine di studiare le variazioni del flusso sanguigno rispetto alla condizione fisiologica. Inoltre, si vuole simulare l'effetto di un'eventuale dislocazione del dispositivo, per valutare quanto le perdite attorno all'occlusore possano influenzare il rischio di ictus. Partendo da dei modelli 3D di atrio completo, sono stati ricavati nuovi modelli rappresentanti: l'occlusione totale dell'auricola a livello dell'ostium; la dislocazione del dispositivo (occlusione parziale). I modelli dell'occlusione totale sono stati realizzati considerando l'atrio privo di auricola, creando quindi una superficie occludente all'imbocco dell'appendice in grado di riprodurre la forma del dispositivo nel lume atriale, piatta e ad ombrellino rispettivamente per Amulet e Watchman. Per quanto riguarda i modelli relativi alle dislocazioni, sono modelli di atrio completo in cui è stata creata un'insenatura a livello dell'ostium che simula la dimensione e la forma dell'occlusore che chiude solo parzialmente l'accesso alla LAA. Infine, attraverso simulazioni fluidodinamiche, è stata effettuata l'analisi del pattern del flusso sanguigno prima e dopo l'impianto, nella configurazione di chiusura totale e dislocazione del dispositivo, con lo scopo finale di fare un confronto dei risultati ottenuti.

In questo capitolo verranno spiegati in dettaglio i procedimenti attraverso i quali sono stati ottenuti i modelli 3D su cui sono state fatte le simulazioni (paragrafi 2.2 e 2.3). Mentre, nei paragrafi 2.4 e 2.5 troviamo una descrizione del modello CFD (Computational Fluid Dynamics) impiegato per le simulazioni in atrio sinistro.

2.1.Dataset iniziale

La prima parte di questo elaborato consiste nella segmentazione ed elaborazione di mesh. Una mesh poligonale 3D definisce un oggetto nello spazio, attraverso una

partizione della superficie continua in celle poligonali (triangoli, quadrilateri ecc.). I componenti visibili di una mesh sono essenzialmente tre:

1. Vertici (*vertices*): punti nello spazio, dotati quindi di coordinate x, y, z, che ne determinano la posizione;
2. Spigoli (*edges*): segmenti che congiungono due vertici nello spazio;
3. Facce (*faces*): area definita dalla connessione e chiusura di tre o più spigoli (figura 2.1).

Esistono diversi tipi di rappresentazione di mesh, quella impiegata in questa tesi è la *Face-Vertex* (FV). In particolare si tratta di mesh triangolari (triangle faces) FV, che vengono descritte da due dataset: (1) una matrice Nx3 di vertici, in quanto ogni vertice è descritto dalle sue 3 coordinate spaziali; (2) una matrice Mx3 di facce, ciascuna faccia è identificata da 3 vertici.

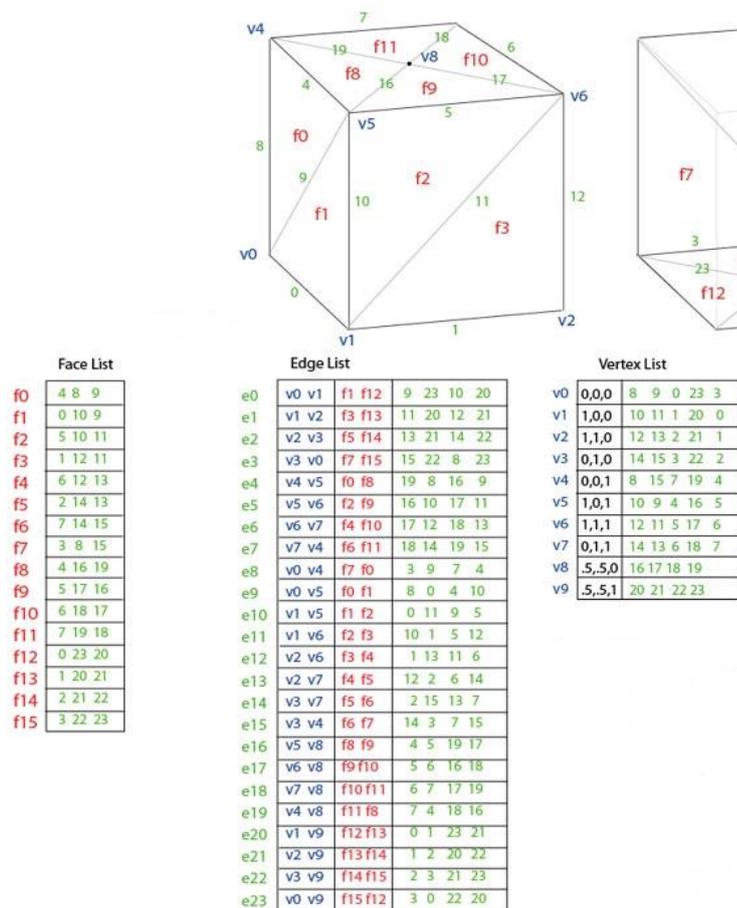


Figura 2.1: Facce, spigoli e vertici di una mesh.¹¹

¹¹ https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mesh_we2.jpg

Il dataset di partenza è composto da 5 mesh di LA di pazienti affetti da FA persistente (figura 2.2). Questi modelli sono il risultato di una segmentazione di immagini CT, esportati successivamente in formato STL (STereo Lithography interface format).

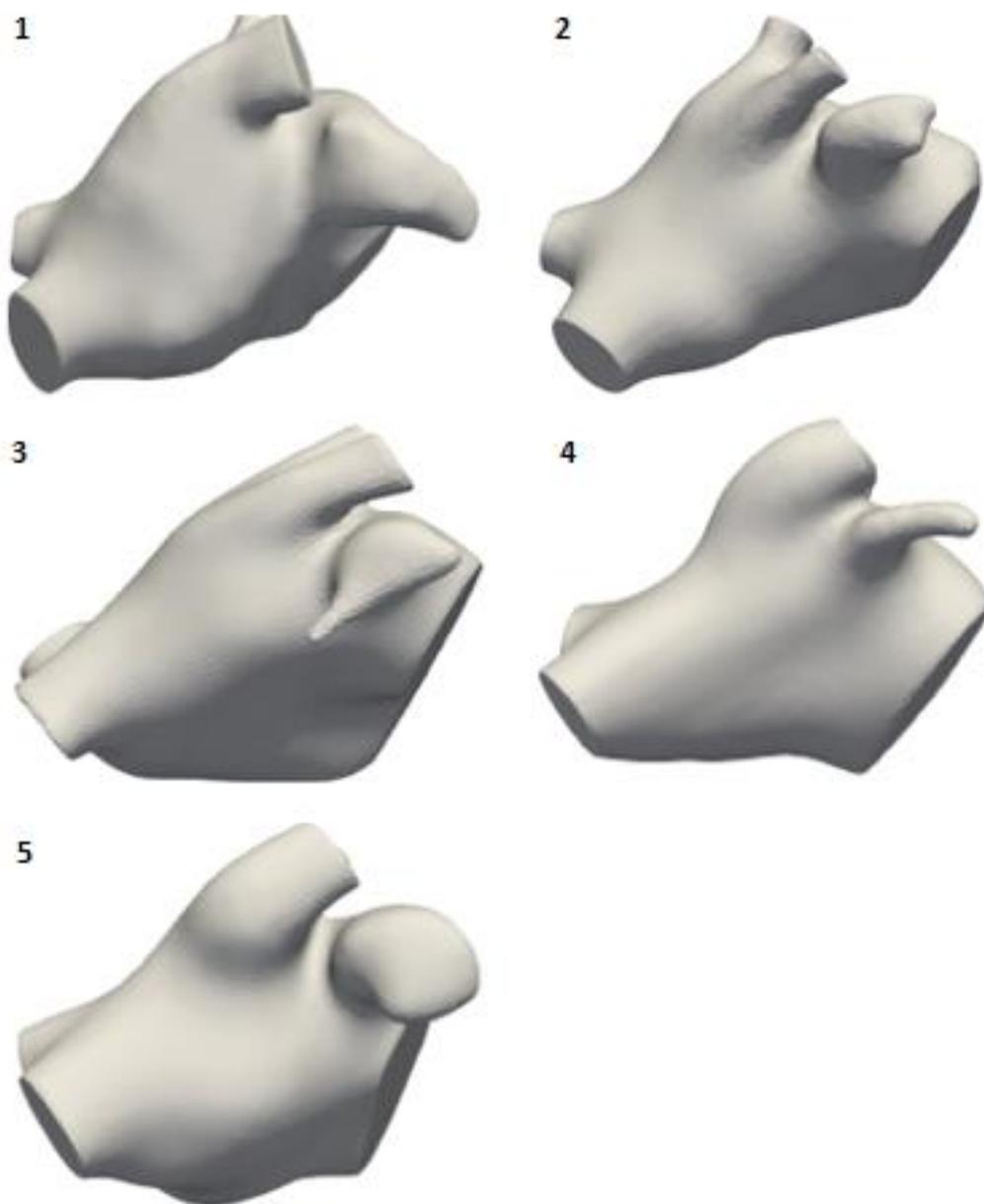


Figura 2.2: Mesh tridimensionali di atrio sinistro relative ai 5 pazienti.

2.2. Metodo di partizionamento e segmentazione delle mesh

2.2.1. La Shape Diameter Function (SDF)

Il primo passo per la generazione dei modelli 3D di atrio privo di auricola è stato quello di implementare un algoritmo in ambiente MATLAB¹², che fosse in grado di individuare la posizione della LAA nell'intero modello, per poi escluderla. Ciò è stato fatto sfruttando la *Shape Diameter Function* (SDF) (L. Shapira 2008), con lo scopo di creare una partizione del modello, quindi per poter differenziare le varie parti anatomiche presenti, ossia le vene polmonari, l'atrio e l'auricola. Prima della SDF molti algoritmi sono stati impiegati per elaborare la geometria di modelli 3D, basandosi su parametri come la curvatura o le distanze geodetiche. Molto spesso l'utilizzo di questi algoritmi porta numerosi svantaggi: alta sensibilità alle caratteristiche superficiali; cambiando la posa dello stesso modello si possono ottenere risultati diversi. La SDF supera questi limiti, infatti, oltre a disporre di un'alta insensibilità ai cambiamenti di posa, è in grado di partizionare in maniera coerente modelli che appartengono alla stessa famiglia di oggetti.

La funzione SDF mappa delle informazioni volumetriche sulla superficie della mesh, in particolare assegna a ogni punto un valore proporzionale al diametro dell'oggetto in prossimità di quel punto. Praticamente, data una superficie S , si definisce la funzione scalare SDF come il diametro nelle vicinanze di ogni punto p presente su S :

$$f_v: S \rightarrow \mathbb{R} \quad \forall p \in S$$

Per ogni punto p della superficie, la SDF fa partire un cono di raggi centrato nel punto e diretto verso la parte interna della mesh, ossia in direzione opposta alla normale del punto considerato (figura 2.3):

¹²<https://it.mathworks.com/>

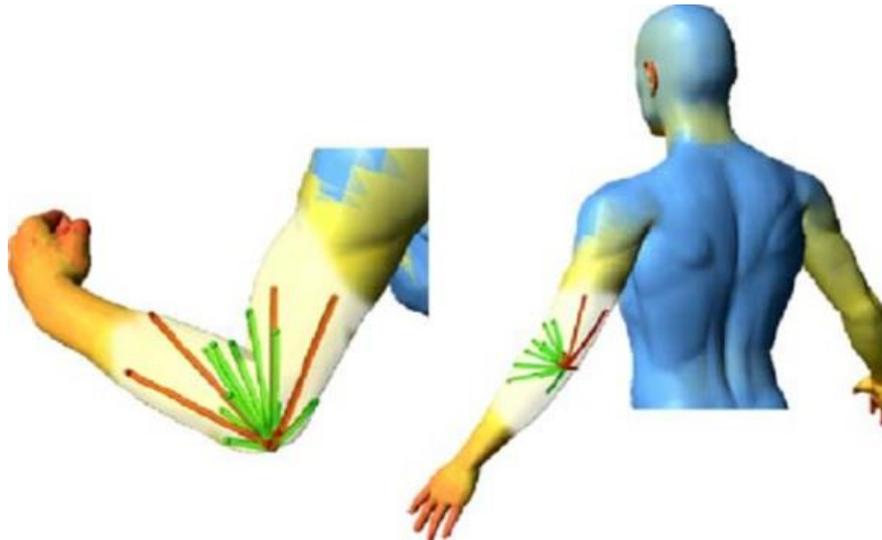


Figura 2.3: Esempi del cono di raggi utilizzato dalla SDF.¹³

Per ogni raggio viene valutata la normale nel punto di intersezione con la mesh, scartando quelle intersezioni che hanno una normale che punta nella stessa direzione del punto da cui si origina il cono di raggi (rimozione false intersezioni). Il valore assegnato al punto p corrisponde alla media ponderata della lunghezza di tutti i raggi che stanno entro una determinata deviazione standard dalla mediana di tutte le lunghezze. I pesi di questa media sono l'inverso dell'angolo tra il raggio e il centro del cono, affinché i raggi più esterni, che risultano essere anche più frequenti, vengano pesati meno. Gli autori di questo algoritmo sostengono che 30 raggi con un angolo di apertura di 120° consentono di ottenere risultati abbastanza soddisfacenti in termini di sensibilità delle caratteristiche locali, favorendo anche una riduzione del rumore. Il procedimento viene ripetuto per ogni faccia della mesh, così da ottenere una mappatura completa dell'intera superficie. La funzione SDF è stata applicata a tutti e 5 i modelli di atrio sinistro; uno dei risultati è mostrato in figura 2.5. I colori indicano il valore della funzione diametro, dal blu (minore) al giallo (maggiore):

¹³https://www.researchgate.net/figure/The-effect-of-enlarging-the-cone-angle-and-adding-more-rays-on-the-consistency-of-the-SDF_fig3_220068028

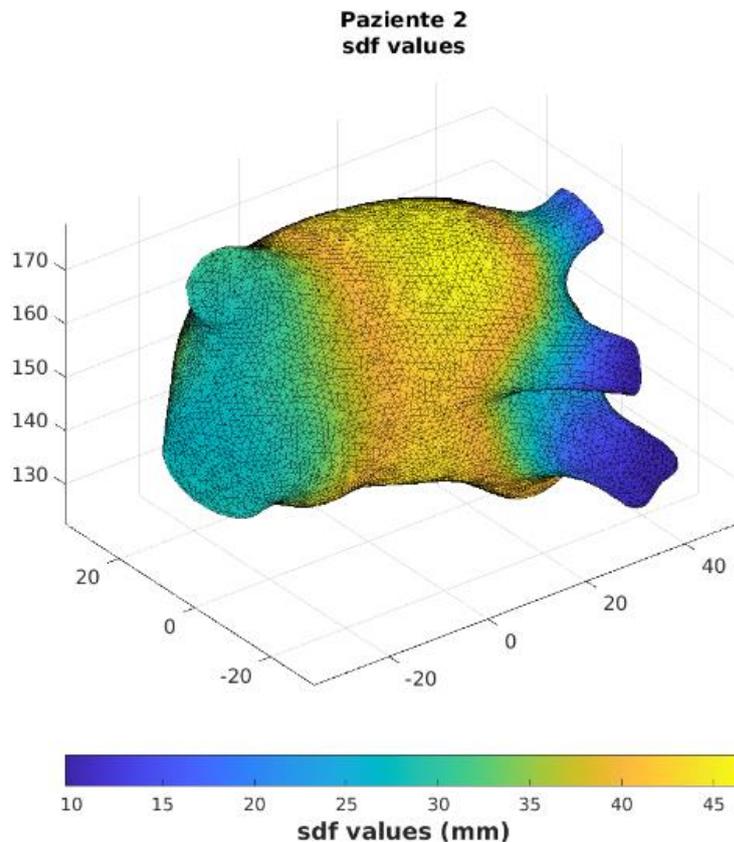


Figura 2.4: Risultato della SDF sull'atrio del paziente 2.

2.2.2. Segmentazione modelli 3D

Con i risultati ottenuti dalla SDF applicata su tutti i modelli di LA, è stato possibile partizionare le mesh in diverse regioni significative, ossia segmentare i modelli. Zone appartenenti alla stessa regione anatomica presentano infatti valori di SDF non molto diversi. In questo modo, si è in grado di identificare le quattro vene polmonari (LSPV: left superior pulmonary vein; RSPV: right superior pulmonary vein; LIPV: left inferior pulmonary vein, RIPV; right inferior pulmonary vein), l'atrio sinistro e l'auricola. Quindi, scegliendo in maniera opportuna dei valori soglia di SDF, detti isovalori, è possibile generare un partizionamento gerarchico del modello; più grande è il numero di isovalori scelti, più fine e accurato sarà il partizionamento. Il processo di segmentazione utilizzato in questa tesi è composto da due step:

1. *Soft clustering*: attraverso l'algoritmo *expectation-maximization* (EM) viene applicato il *Gaussian mixture model* (GMM), mediante il quale n gaussiane

fittano l'istogramma dei valori di SDF (figura 2.5a) (L. Shapira 2008). Come risultato si ottiene un vettore di lunghezza n per ogni faccia della mesh, che indica la probabilità che questa appartenga a uno dei cluster SDF. Ogni cluster contiene una o più parti della mesh.

2. *Hard clustering*: mediante l'algoritmo *k-way* viene perfezionato il partizionamento della mesh. Tenendo conto del vettore ricavato nel soft clustering e delle caratteristiche geometriche dell'oggetto, viene assegnato un cluster ad ogni faccia, levigando così i confini tra una regione e l'altra (figura 2.5b).

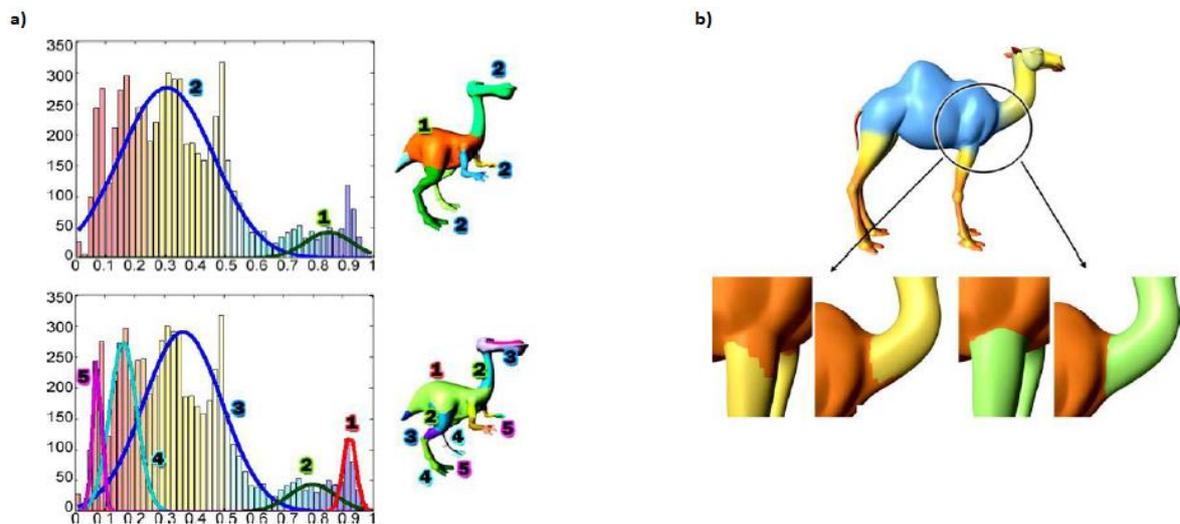


Figura 2.5: a) soft clustering: fitting istogramma dei valori di SDF; b) hard clustering: perfezionamento partizione.¹⁴

Il partizionamento delle mesh è stato realizzato con un totale di sei gaussiane, al fine di differenziare le facce appartenenti alle vene, all'auricola e all'atrio. Come risultato si è ottenuto un totale di sei segmenti, ciascuno dei quali viene identificato con un *cluster id*. Di seguito, sono riportati i valori medi di SDF relativi a ogni regione segmentata (Figura 2.6):

¹⁴ (L. Shapira 2008)

	LAA	LSPV	RSPV	LIPV	RIPV	LA
Cluster ID	0	1	2	3	4	5
Valore medio della SDF	17.33	19.05	19.10	19.28	22.26	49.39

Tabella 2.1: Cluster ID e relativi valori medi di SDF.

2.2.3. Isolamento LAA

L'obiettivo è creare mesh di atrio sinistro con l'auricola occlusa. A tal proposito, si vuole escludere dall'intera mesh solo il cluster relativo alla LAA. Supponendo che l'intera mesh sia composta da M facce, la segmentazione restituisce come risultato un vettore $M \times 1$ contenente i cluster id di tutte le facce del modello. Per isolare l'auricola bisogna accorpate la camera atriale e le vene in un unico cluster, ottenendo difatti due soli cluster, ossia la LAA e la parte del modello complementare. Innanzitutto, è stato individuato il cluster relativo all'atrio; essendo la regione con il numero maggiore di facce, la moda del vettore $M \times 1$ ottenuto dalla segmentazione rappresenta il cluster id di interesse. Il passaggio successivo è stato quello di individuare i cluster delle strutture rimanenti implementando un algoritmo che si basasse sulle rispettive localizzazioni anatomiche. L'algoritmo calcola, lungo le tre direzioni dello spazio (x, y, z), il valore medio delle coordinate dei vertici di ogni cluster (figura 2.6):

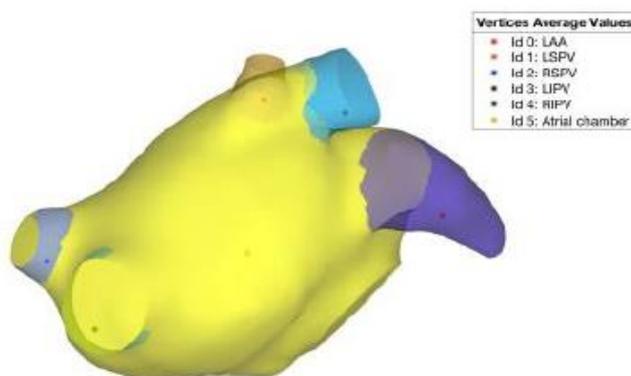


Figura 2.6: Punti medi delle coordinate dei vertici di ogni cluster.

L'algoritmo impone tre condizioni: (1) se il valor medio del cluster è posto a sinistra di quello atriale, allora si tratta sicuramente delle vene polmonari RSPV o RIPV, quindi a questo cluster viene accorpato alla camera atriale, assegnandogli lo stesso cluster id; (2) se il valor medio del cluster si trova a destra di quello atriale, nella regione posteriore o superiore, esso identifica le vene polmonari LSPV o LIPV, quindi anche in questo caso il cluster id viene cambiato con quello atriale; (3) se il valor medio del cluster non soddisfa le condizioni precedenti, allora si tratta della LAA e il suo id rimane immutato.

Il risultato dell'algoritmo è una mesh costituita da solo due cluster, ossia la LAA e la parte complementare del modello (camera atriale e vene polmonari). A questo punto, è possibile isolare l'auricola dal resto della mesh, salvando le facce e i vertici appartenenti all'atrio e all'auricola in strutture diverse (Figura 2.7).

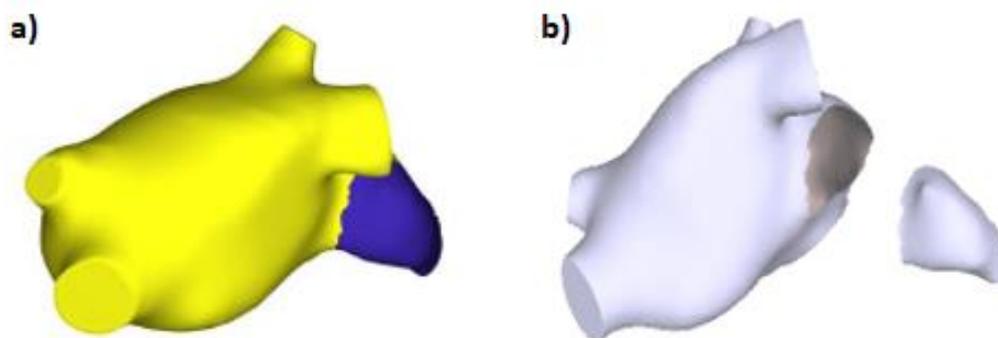


Figura 2.7: a) Identificazione LAA; b) Risultato segmentazione.

2.3.Modifica e realizzazione delle mesh

Il secondo step consiste nell'elaborazione delle mesh segmentate. Gli obiettivi della tesi sono principalmente due: (1) valutare gli effetti dell'occlusione dell'auricola con dispositivi endocardici per fare un confronto pre- e post- impianto; (2) valutare l'effetto di un'eventuale dislocazione del dispositivo. Quindi le mesh sono state elaborate per cercare di simulare nel miglior modo possibile le due configurazioni

appena citate. A tal proposito è stato ampiamente utilizzato Meshlab¹⁵, un sistema open source per l'elaborazione di mesh triangolari 3D.

2.3.1. Occlusione totale

Nel caso in cui un dispositivo endocardico venga impiantato correttamente, il suo effetto è quello di escludere l'auricola dalla circolazione sanguigna. Pertanto, le mesh di atrio prive di auricola rappresentano la struttura anatomica di partenza per generare l'occlusione totale a livello dell'ostium. In particolare, si vuole ricreare la forma dell'occlusore che si affaccia nel versante atriale dei due dispositivi endocardici più diffusi, l'Amulet e il Watchman. L'ipotesi che sta alla base di questi modelli è che l'occlusione sia stata realizzata in maniera perfetta, senza alcuna perdita in prossimità del dispositivo. Le caratteristiche geometriche dei due dispositivi che si vogliono simulare sono diverse, di conseguenza sono stati adottati approcci differenti per la realizzazione delle mesh. Per quanto riguarda l'Amulet, come già discusso nel Capitolo 1, l'occlusione della LAA è realizzata attraverso un disco in nitinolo piatto. I bordi della mesh segmentata all'altezza dell'ostium presentano una geometria molto irregolare (figura 2.8a), quindi il primo step è stato quello di rimuovere manualmente i picchi e applicare un filtro di smoothing (comando *Laplacian Smoothing*). Dopo aver uniformato opportunamente i bordi (figura 2.8b), utilizzando la funzione *Close Holes*, è stato possibile creare una struttura piana in grado di chiudere l'imbocco dell'auricola (figura 2.8c). Ogni mesh è stata poi sottoposta a un'operazione di remeshing attraverso il comando *Isotropic Explicit Remeshing*, per uniformare la dimensione delle facce appena generate (figura 2.8d).

¹⁵<http://www.meshlab.net/>

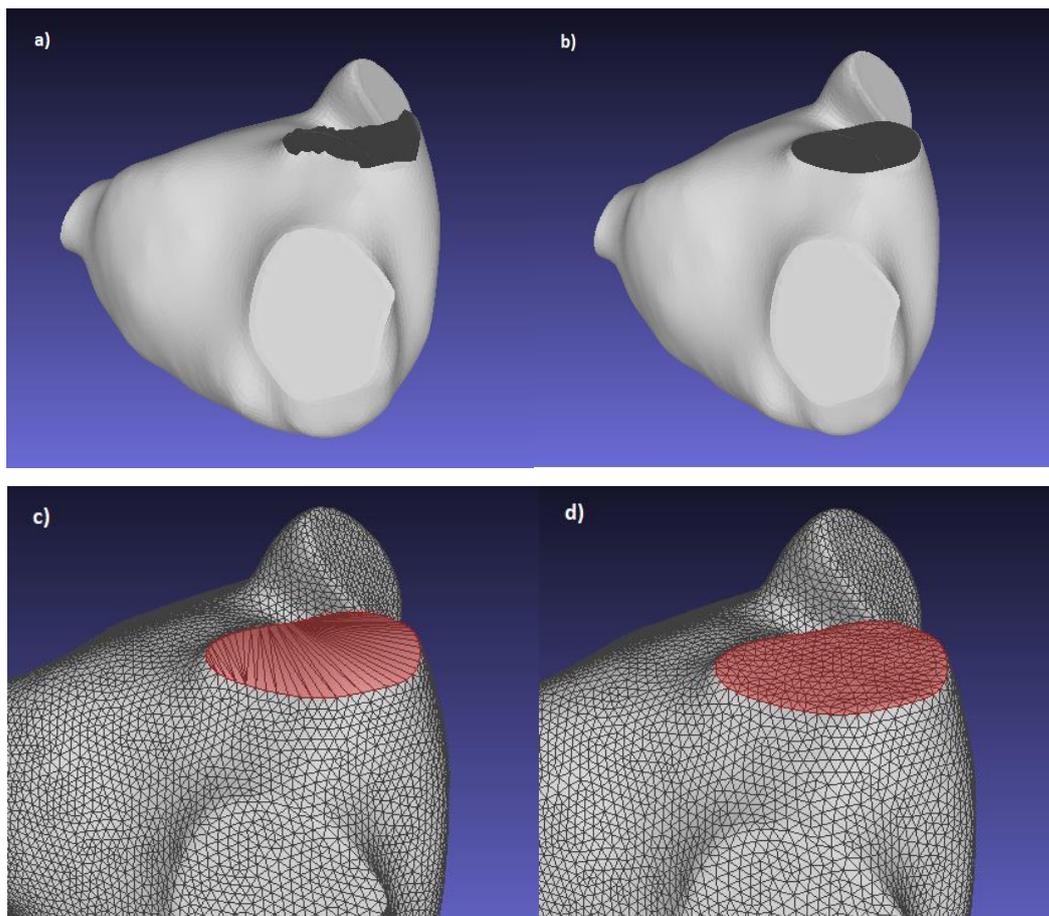


Figura 2.8: Realizzazione chiusura Amulet paziente 1: a) atrio risultante dalla segmentazione; b) mesh con ostium omogeneo; c) effetto Close Holes; d) risultato remeshing.

Per il Watchman, invece, si è fatto uso del comando *Screened Poisson Surface Reconstruction* per generare una sorta di calotta simile alla struttura ad ombrellino dell'occlusore. Successivamente, la superficie convessa appena generata è stata isolata, ed è stata sottoposta a una serie di rototraslazioni per adattarla alla forma dell'ostium, in modo tale da posizionare la sommità della calotta verso il lume atriale. Infine, le mesh sono state assemblate in un'unica struttura usando il comando *Flatten Visible Layers* e riapplicando una ricostruzione di Poisson. In figura 2.9, sono illustrati i risultati finali dei due tipi di occlusione.

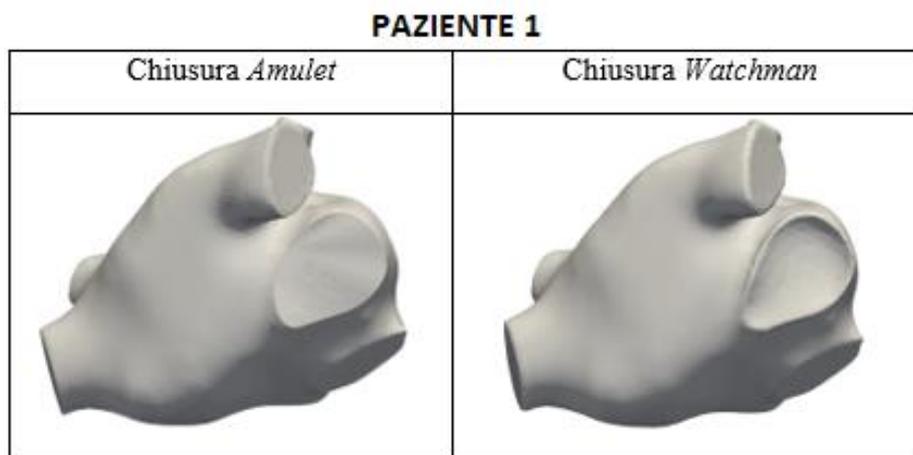


Figura 2.9: Modelli occlusione LAA relativi al paziente 1.

I due tipi di occlusione sono stati realizzati sui modelli dei cinque pazienti a disposizione.

2.3.2. Dislocazione del dispositivo

Ci sono alcuni potenziali rischi legati alla procedura di chiusura dell'auricola con dispositivi endocardici, ad esempio, la formazione di coaguli di sangue sul dispositivo o il mal posizionamento dell'occlusore sulla landing-zone sono fattori che influiscono negativamente sull'esito dell'impianto. In questa tesi, uno degli obiettivi è quello di simulare gli effetti della dislocazione del dispositivo Amulet. Il posizionamento non corretto del device o un suo spostamento dal sito di impianto comportano perdite peridispositivo, attraverso le quali il sangue fluisce, anche se in piccole quantità. Per valutare gli effetti sulla fluidodinamica del sangue in presenza di dislocazione, è stato generato un modello 3D con un accesso all'auricola pari a un terzo della sezione totale dell'ostium. In particolare, la perdita, che mette in comunicazione la camera atriale con l'auricola, è stata creata in prossimità della parete antero-superiore del atrio, vicino agli sbocchi delle vene polmonari sinistre (LIPV, LSPV). Sfruttando gli strumenti di Meshlab, già impiegati per l'elaborazione delle mesh con occlusione totale, sono stati creati i modelli 3D provvisti di una sorta di insenatura all'altezza dell'ostium, che simula la presenza dell'occlusore, tenendo conto anche delle sue dimensioni (spessore). Le mesh generate sono relative solamente a 2 pazienti (figura 2.10):

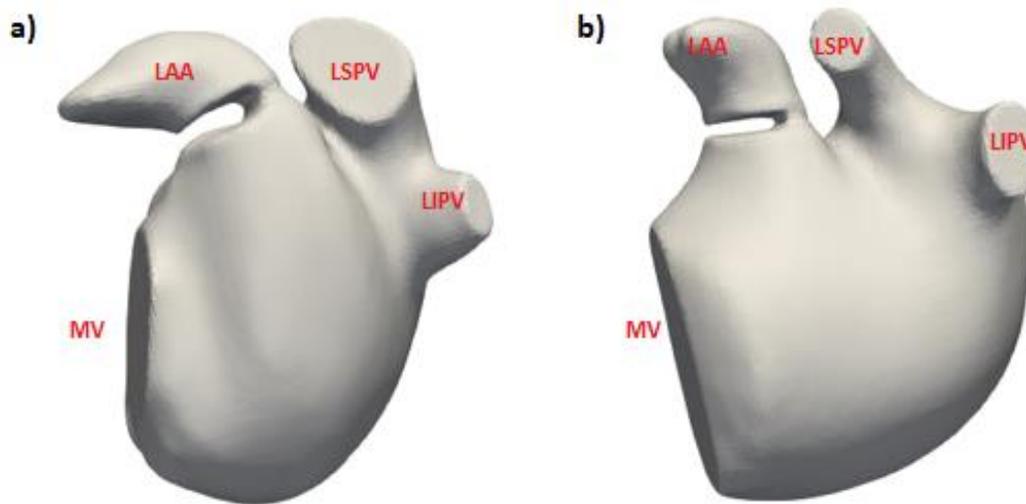


Figura 2.10: Mesh rappresentanti la dislocazione di Amulet in paziente 1 (a) e paziente 2 (b).

2.4. Modello computazionale dell'emodinamica

Per valutare l'emodinamica nei modelli 3D di interesse, è stato utilizzato un modello computazionale sviluppato dal Politecnico di Milano, il cosiddetto MOX (C. Malossi 2009). Il modello si basa su diverse ipotesi: il sangue viene trattato come un fluido newtoniano, di conseguenza l'emodinamica è descritta dalle equazioni di Navier-Stokes (sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali). Inoltre, è stato supposto che il sangue possa essere modellato con le leggi di un continuo deformabile (infiniti gradi di libertà), motivo per cui non è possibile trovare una soluzione esatta delle equazioni differenziali, bensì una soluzione approssimata attraverso metodi numerici. Oltre a fornire una descrizione macroscopica della dinamica del fluido, le equazioni di Navier-Stokes rappresentano tre principi fisici:

1. *Equazione di continuità*: principio di conservazione della massa;
2. *Bilancio delle quantità di moto*: secondo principio della dinamica;
3. *Conservazione dell'energia*: primo principio della termodinamica.

L'obiettivo della tesi è simulare l'emodinamica in atrio sinistro durante 5 cicli cardiaci, motivo per cui il dominio computazionale, rappresentato dal volume del LA, non ha una forma fissa, bensì subisce continue deformazioni. Perciò, è molto importante

scegliere correttamente il sistema di riferimento, all'interno del quale poi vengono definite le equazioni. Generalmente, per caratterizzare il moto di un fluido vengono usati due tipi di sistema di riferimento: euleriano e lagrangiano. L'approccio euleriano consiste nel fissare un punto di vista nello spazio computazionale da cui osservare il movimento delle particelle del fluido. Le proprietà del flusso vengono descritte dal vettore posizione \mathbf{x} della particella e dal tempo (\mathbf{t}). Il sistema di riferimento euleriano permette di descrivere movimenti ampi del continuo, tuttavia presenta una scarsa risoluzione per la definizione del contorno del dominio computazionale. Secondo l'approccio lagrangiano, invece, viene tracciato il moto di una singola particella del fluido (\mathbf{X}, \mathbf{t}), in modo tale da ricavare le coordinate spaziali \mathbf{x} nel sistema di riferimento mediante la legge del moto $\mathbf{x}=\mathbf{x}(\mathbf{X},\mathbf{t})$. Poiché le particelle del fluido percorrono traiettorie ampie e spesso complesse, questo approccio può perdere in termini di accuratezza. Dunque, in questa tesi è stato adottato il sistema di riferimento ALE (*Arbitrary Lagrangian-Eulerian*), con la finalità di integrare gli aspetti positivi dei due sistemi di riferimento classici. L'approccio ALE è una versione modificata di quello euleriano, in cui il volume di controllo non è più costante, ma segue il moto delle particelle materiali. Si definisce quindi la mappa ALE:

$$A: \Omega \times \mathbb{R}^+ \longrightarrow \Omega_t$$

dove:

- Ω : volume di controllo di riferimento;
- Ω_t : dominio arbitrario deformato.

Definito il sistema di riferimento, il problema viene scomposto in due sottoproblemi:

1. Problema *geometrico*: descrizione del movimento del dominio computazionale, che determina lo spostamento del dominio fluido \mathbf{d}_f . Il dominio fluido \mathbf{d}_f è stato considerato come un'estensione armonica dello spostamento \mathbf{d}_{wall} , che è stato imposto sul contorno dell'atrio sinistro Ω :

$$\begin{cases} -\Delta \mathbf{d}_f = \mathbf{0} & \text{su } \Omega \\ \mathbf{d}_f = \mathbf{d}_{wall} & \text{su } \partial\Omega \end{cases} \quad (2.1)$$

Trovando la soluzione del sistema è possibile definire la mappa ALE:

$$\mathbf{A}_t(\mathbf{x}') = \mathbf{x}' + \mathbf{d}_f(\mathbf{x}', \mathbf{t}), \quad \forall \mathbf{x}' \in \Omega \quad (2.2)$$

2. Problema *fluido*: descrizione della fluidodinamica all'interno della camera atriale. Le equazioni di Navier-Stokes per un fluido newtoniano e incomprimibile scritte in coordinate ALE sono:

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho_f \frac{\partial \mathbf{u}_f}{\partial t} |_{x'} + \rho_f \left((\mathbf{u}_f - \mathbf{w}) \cdot \nabla \right) \mathbf{u}_f - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_f(\mathbf{u}_f, p_f) = 0 \quad \text{in } \Omega_t \\ \nabla \cdot \mathbf{u}_f = 0 \quad \text{in } \Omega_t \\ \mathbf{u}_f = \mathbf{z}_f \quad \text{su } \Gamma_D \\ \boldsymbol{\sigma}_f \mathbf{n}_f = \mathbf{g}_f \quad \text{su } \Gamma_N \end{array} \right. \quad (2.3)$$

dove:

- $\mathbf{u}_f = 0$ in Ω per $t=0$ rappresenta la condizione iniziale;
- $\mathbf{w}(\mathbf{x}) = \frac{\partial \mathbf{A}_t}{\partial t}$ è la velocità del dominio fluido;
- $\frac{\partial}{\partial t} |_{x'} = \frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \nabla$ è la derivata ALE;
- \mathbf{u}_f, p_f sono rispettivamente la velocità e la pressione del fluido;
- $\rho_f, \boldsymbol{\sigma}_f$ sono la densità del fluido e il tensore degli sforzi di Cauchy, definito come segue:

$$\boldsymbol{\sigma}_f(\mathbf{u}_f, \rho_f) = \mu \left(\nabla \mathbf{u}_f + (\nabla \mathbf{u}_f)^T \right) - p_f \mathbf{I} \quad (2.4)$$

- \mathbf{n}_f è il versore uscente da $\partial \Omega_t$;
- μ, \mathbf{I} sono la viscosità dinamica e la matrice identità;
- $\mathbf{z}_f, \mathbf{g}_f$ sono rispettivamente le condizioni di Dirichlet e Neumann applicate sui contorni Γ_D e Γ_N di Ω_t .

2.4.1. Condizioni al contorno

Per poter risolvere il sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali sono state imposte, oltre alle condizioni iniziali, le condizioni al contorno. La sezione delle vene

polmonari non è perfettamente circolare, in quanto vengono continuamente deformate dai gradienti di pressione del fluido e dalla contrazione muscolare attiva. Perciò la velocità del sangue in ingresso alle vene è stata modellata con un profilo pseudo-parabolico. Questo corrisponde a risolvere il seguente problema laplaciano per ogni vena:

$$\begin{cases} -\Delta u_{BC} = 1 \text{ in } \Gamma_D \\ u_{BC} = 0 \text{ in } \Gamma_L \end{cases} \quad (2.5)$$

dove u_{BC} rappresenta la soluzione del sistema e Γ_L è dato dalla differenza tra la superficie totale dell'atrio Γ_{wall} e la somma di tutte le superfici di accesso delle vene polmonari (Γ_i , con $i=1, 2, 3, 4$) e di uscita della valvola mitrale (Γ_5). L'ampiezza del profilo di velocità dipende dalla portata di ciascuna vena. Per conoscere questi valori di portata, è stata risolta la seguente equazione di bilancio delle portate:

$$Q_1^{PV} + Q_2^{PV} + Q_3^{PV} + Q_4^{PV} + Q_o + Q_{wall} = 0 \quad (2.6)$$

L'addendo Q_o rappresenta la portata in uscita dalla valvola mitrale (MV), ed è stato calcolato come il prodotto tra la velocità media alla sezione e l'area della sezione ($Q_o = v_m \cdot A_{MV}$). Non avendo le velocità Doppler alla valvola mitrale per ogni paziente, il valore di portata in uscita è stato preso dai dati presenti in letteratura (R. Koizumi 2015). In condizione di ritmo sinusale, la portata della MV ha le seguenti caratteristiche (figura 2.11, curva blu):

- durante il rilassamento ventricolare, il gradiente di pressione tra atrio e ventricolo fa aprire la valvola causando un riempimento veloce della camera ventricolare (onda E);
- il riempimento ventricolare è il risultato anche di un secondo contributo, ossia la contrazione atriale, che genera la cosiddetta onda A, di ampiezza inferiore all'onda E.

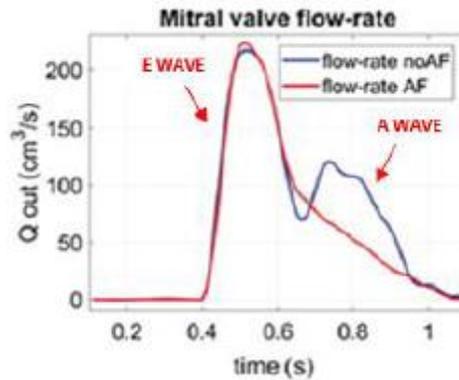


Figura 2.11: Tracciati tipici di portata alla MV in un ciclo cardiaco, in RS (in blu) e in condizioni di FA (in rosso).¹⁶

Per i pazienti con FA non valvolare, l'andamento della portata vede mancare quasi del tutto l'onda A, a causa della debole azione contrattile degli atri (figura 2.11, in rosso). In questa tesi si vuole simulare l'emodinamica in pazienti affetti da FA, motivo per cui quando si parlerà di Q_o si farà riferimento al tracciato in rosso della figura 2.11.

L'addendo Q_{wall} è associato alla variazione di volume atriale:

$$Q_{wall} = \frac{dV}{dt} \quad (2.7)$$

Q_{wall} può essere calcolato nel seguente modo: noto lo spostamento della camera atriale imposto nell'equazione (2.9), possiamo calcolare la velocità di spostamento del dominio, che moltiplicata per la superficie della camera atriale dà come risultato la variazione di volume $\frac{dV}{dt}$. Inoltre, ogni componente di portata entrante dalle vene polmonari può essere espressa in funzione della portata di sangue entrante totale Q_{Tot}^{PV} , secondo la seguente relazione:

$$Q_i^{PV} = \frac{A_i}{A_{Tot}} Q_{Tot}^{PV} - Q_i^W \quad \text{con } i = 1, 2, 3, 4 \quad (2.8)$$

¹⁶ (R. Koizumi 2015)

dove A_i è l'area di ciascuna vena polmonare, mentre A_{Tot} è la somma delle aree di accesso delle 4 vene polmonari. Il termine Q_i^W tiene conto della variazione di volume della vena dovuta allo spostamento imposto, analogamente a quanto fatto per l'equazione di bilancio generale. In questo modo, l'equazione di bilancio presenta una sola incognita, quindi è possibile risalire alla portata da assegnare a ogni vena polmonare a ogni istante temporale (figura 2.12):

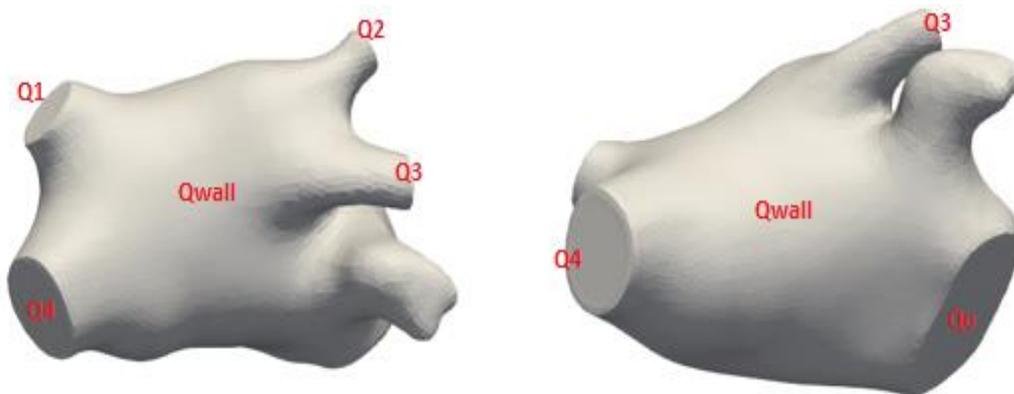


Figura 2.12: Flussi nelle regioni di contorno

Infine, è stato impiegato un termine di penalizzazione del reflusso, ossia un'ulteriore condizione al contorno che limita il flusso retrogrado alla MV, in modo tale da evitare instabilità numerica nel modello.

2.5. Simulazione numerica

La fibrillazione atriale si verifica quando gli atri non si contraggono in maniera sincrona, perdendo quasi del tutto la capacità contrattile. Per simulare questo stato patologico è stato imposto il seguente spostamento a $\partial\Omega$:

$$d_f = M \cdot r \sin(2\pi ft) \quad (2.9)$$

dove:

- M rappresenta l'ampiezza, impostata a un valore di 0,01 mm per modellare la forte riduzione della contrazione delle cellule atriali;

- il valore r è un segnale generato da una distribuzione random in tempo e frequenza, compreso tra 0 e 1, con cui si vuole simulare la mancanza di sincronizzazione tra le cellule atriali;
- f impostata a 4 Hz, è il valore di frequenza della sinusoide, ossia il tipico valore di frequenza con cui si verificano le fibrillazioni in atrio.

Questo modello di spostamento casuale è stato applicato indipendentemente a ogni vertice dei modelli anatomici realizzati, in quanto l'obiettivo di questa tesi è quello di simulare le condizioni che precedono la FA cronica durante il ciclo cardiaco.

Ogni simulazione permette di valutare il campo di velocità del sangue durante 5 cicli cardiaci, così facendo si attenua l'influenza delle condizioni iniziali, che potrebbero essere non fisiologiche, sul risultato della simulazione. Di particolare interesse sono le velocità di flusso nella camera atriale e in prossimità dell'ostium. I parametri fluidodinamici impiegati per le simulazioni sono: step temporale di 0.01 secondi, viscosità dinamica pari a 0.035 poise, densità di 1.06 g/cm³. Oltre alla velocità, sono state analizzate le strutture vorticosi all'interno delle strutture 3D. Un vortice in fluidodinamica è un moto rotatorio in cui un fluido ruota attorno un asse stringendosi intorno ad esso. Per la valutazione della dinamica di un vortice è stato sfruttato il vettore vorticità, che matematicamente corrisponde al rotore del vettore velocità:

$$\omega = \nabla \times v \quad (2.10)$$

dove ω è il vettore vorticità che descrive il moto rotatorio locale del fluido e v è la velocità locale del flusso.

Nella fattispecie, per visualizzare i vortici che si vengono a creare durante i 5 cicli cardiaci è stato impiegato il *Q-criterion*, definito dalla seguente relazione:

$$Q = \frac{1}{2}(\Omega_{ij}\Omega_{ij} - S_{ij}S_{ij}) = \frac{1}{4}(\omega^2 - S_{ij}S_{ij}) \quad (2.11)$$

dove $\Omega_{ij} = (\frac{\partial v_i}{\partial x_j} - \frac{\partial v_j}{\partial x_i})$ e $S_{ij} = (\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i})$ sono rispettivamente la parte antisimmetrica e simmetrica del tensore gradiente di velocità $\frac{\partial v_i}{\partial x_j}$. Ad esempio, una

regione del fluido in cui $\Omega_{ij} > S_{ij}$, ossia il *Q-criterion* è positivo, e la pressione è inferiore rispetto a quella ambientale, identifica il punto di origine di un vortice.

Per finire, è stata valutata anche la stasi del flusso sanguigno nell'atrio nelle diverse condizioni dovuta alla FA. A tal proposito sono state introdotte 5000 particelle all'interno della camera atriale prima dell'inizio della simulazione, al fine di valutarne il *washout*, contando le particelle rimaste in atrio alla fine dell'ultimo ciclo cardiaco.

In questo elaborato di tesi, il modello CFD è stato impiegato per simulare la fluidodinamica in atrio sinistro in condizioni di FA; in particolare, nel terzo capitolo, verranno analizzati e discussi i risultati ottenuti dalle simulazioni relative a diverse configurazioni dei modelli 3D:

- Modello anatomico intero, modello LAAO con chiusura Amulet e Watchman per tutti i 5 pazienti;
- Modello con dislocazione del dispositivo Amulet per due pazienti (1 e 2).

3. Discussione e confronto dei risultati

I risultati sono stati ottenuti fornendo in ingresso le mesh realizzate e il modello di movimento associato ad una libreria open-source, chiamata LifeV¹⁷. In particolare, si tratta di una libreria ad elementi finiti, sviluppata appositamente per eseguire simulazioni CFD, in grado di implementare modelli matematici e numerici avanzati che consentono di risolvere sistemi di equazioni differenziali complessi, come le equazioni di Navier-Stokes, che sono state impiegate per la descrizione dell'emodinamica nella camera atriale sinistra. Tramite LifeV, è stato possibile effettuare le simulazioni secondo il modello computazionale descritto nel precedente capitolo. In questa tesi, sono stati ottenuti ed elaborati i risultati di 3 modelli di atrio (atrio completo, chiusura Amulet, chiusura Watchman) relativi a ogni paziente ed 1 modello di atrio (dislocazione Amulet) relativo ai pazienti 1 e 2. Dato che, in condizioni di FA, il 90% dei trombi atriali originano nell'auricola (Y. I. Al-Saady NM 1999), si vuole innanzitutto confrontare i risultati ottenuti da modello di atrio completo e quello senza LAA, per valutare quanto l'esclusione della LAA dal circolo sistemico possa influire sul rischio tromboembolico. Inoltre, si vuole analizzare come una diversa superficie occludente possa influenzare i parametri fluidodinamici. Infine, si vuole descrivere l'effetto di un eventuale dislocazione del dispositivo Amulet.

3.1. Simulazioni

Tutte le simulazioni CFD sono state effettuate considerando il paziente in condizione di FA persistente (contrazione atriale quasi assente). La presenza della aritmia è stata simulata imponendo a ogni mesh di atrio sinistro un movimento random. Il modello di atrio completo è costituito da tutte le strutture anatomiche presenti nel dataset di partenza, non avendo subito alcuna modifica. Nei modelli occlusi con Amulet e Watchman, l'occlusione è stata simulata rimuovendo l'auricola dal modello di atrio completo e creando una superficie occludente che simula la morfologia dei due

¹⁷<https://cmcsforge.epfl.ch/projects/lifev>

dispositivi più diffusi in ambito clinico. Nell'interpretazione dei risultati, bisogna considerare che le simulazioni sono state effettuate su 5 pazienti, di conseguenza alcune differenze dei parametri fluidodinamici potrebbero essere state causate dalla presenza di morfologie atriali diverse.

Il risultato delle simulazioni fornito da LifeV è stato importato in Paraview¹⁸, un software che consente di effettuare un'elaborazione post-processing dei dati, rendendo così visibili i risultati ottenuti. Infatti, per ogni modello anatomico è stato possibile valutare i più importanti indicatori fluidodinamici: la velocità del sangue nella camera atriale e in particolare a livello dell'ostium, le strutture vorticose e la stasi sanguigna. La velocità del flusso è stata visualizzata con il *volume rendering* del modulo della velocità stessa. Oltre a essere visualizzata attraverso una scala di colori, la velocità è stata rappresentata da un vettore, che fornisce informazioni sulla direzione e verso del flusso durante il ciclo cardiaco. L'andamento della velocità all'ostium è stato visualizzato calcolando l'integrale sulla superficie (in prossimità dell'ostium) del modulo della velocità. La vorticità è stata calcolata e visualizzata attraverso il *Q-criterion*, impostando una soglia pari a 200 per ogni modello simulato. Questi tre parametri sono stati calcolati relativamente al quinto ciclo cardiaco, durante il quale realisticamente si raggiunge un comportamento stabile e a regime della fluidodinamica atriale, al fine di eliminare quindi l'eventuale effetto delle condizioni iniziali, che potrebbero non essere fisiologiche. Relativamente alla stasi, sono state posizionate 5000 particelle di fluido all'interno dell'atrio all'inizio della simulazione per poi valutarne il washout alla fine dell'ultimo ciclo cardiaco. In particolare, per valutare il ristagno del sangue sono stati considerati il numero di particelle rimaste dopo il quinto ciclo cardiaco e la loro posizione.

3.2. Descrizione fluidodinamica

Di seguito verranno esposti e illustrati i risultati ottenuti dalle simulazioni per tutti i cinque pazienti. Come già accennato, i valori dei parametri fluidodinamici sono realtivi al quinto ciclo, per evitare di considerare dei valori di transitorio. Inoltre, i

¹⁸<https://www.paraview.org/>

valori e velocità che verranno citati in seguito saranno valori mediati sui 5 pazienti. In particolare, verrà analizzata la fluidodinamica in quattro fasi del ciclo cardiaco: sistole ventricolare, diastole ventricolare, diastole ventricolare tardiva, sistole atriale.

3.2.1. Velocità flusso sanguigno

Modelli di atrio completo

In figura 3.1, è presente la vista anteriore dei pattern di velocità del modello di atrio completo relativo al paziente 2. Sarà analizzato il flusso in tutta la camera atriale, ponendo particolare attenzione all'auricola, che a causa della FA non è coinvolta in nessun compito contrattile.

Sistole ventricolare.

In questa fase del ciclo cardiaco, l'atrio rilassato non riceve sangue dalle vene polmonari, di conseguenza si prevedono valori relativamente bassi di velocità. Difatti, dalla simulazione risulta che le velocità in atrio variano tra i 6 e i 16 cm/s. In particolare, durante la sistole ventricolare la LAA tende a richiamare flusso sanguigno, infatti è possibile notare la presenza di un leggero gradiente di velocità tra l'ostium e l'apice dell'appendice, con valori compresi tra 8 e 11 cm/s. Valori nulli di velocità si trovano in prossimità della mitrale, chiusa in questa fase. I picchi di velocità vengono registrati nella zona prossimale della camera atriale e si aggirano attorno ai 20 cm/s.

Diastole ventricolare

Durante la diastole ventricolare, l'afflusso di sangue dalle vene polmonari riempie rapidamente l'atrio, contemporaneamente il ventricolo si rilassa, causando una caduta di pressione che fa aprire la valvola mitrale. Vengono registrati alti valori di velocità alle vene polmonari (40-50 cm/s) e in prossimità della valvola mitrale (35-45 cm/s) dove i vettori convergono, convogliando il flusso di sangue verso il ventricolo. Attorno alla mitrale è presente un'ampia regione con velocità sostenute (colore verde). Nella LAA i vettori hanno ampiezza leggermente maggiore rispetto alla sistole ventricolare e puntano verso l'apice.

Diastole ventricolare tardiva

In questo istante, le velocità alle vene polmonari e alla mitrale calano rispetto alla diastole ventricolare, poiché il riempimento atriale e ventricolare sta per concludersi. È possibile notare la presenza di due nuovi picchi di velocità (50-60 cm/s) in quasi tutti i modelli di atrio completo: uno spinge verso il setto interatriale, l'altro è posizionato in prossimità della parete antero-superiore. La situazione in auricola non è cambiata rispetto all'istante precedente.

Sistole atriale

Essendo in condizione di FA, la contrazione dell'atrio è fortemente ridotta. È evidente la presenza di un moto turbolento, i vettori velocità infatti hanno versi discordi, creando delle sorte di spirali in regioni prossime alla mitrale e al setto interatriale. Questo fenomeno può essere dovuto al fatto che in questa fase la mitrale sta per chiudersi, ostacolando il flusso di sangue verso il ventricolo. Per quanto riguarda la LAA, il pattern di velocità non cambia molto rispetto alle altre fasi del ciclo cardiaco, infatti vengono registrati ancora una volta velocità basse comprese tra 7 e 8 cm/s e vettori entranti nell'auricola. A causa della FA, l'atrio e soprattutto l'auricola non riescono a svuotarsi in maniera fisiologica, come avviene in RS, incrementando così il rischio trombogenico. Nella fase finale della sistole atriale, si registrano comunque velocità attorno ai 20 cm/s, indice del fatto che il ristagno di sangue interessa quasi esclusivamente l'auricola.

Per tutto il ciclo cardiaco l'auricola non agisce come una appendice contrattile, ma come una sacca statica. Basse velocità e vettori diretti sempre verso l'apice dell'appendice sono una conferma dei dati clinici disponibili finora. Difatti non è soggetta a ricircolo di sangue, vedendo aumentare così il rischio trombogenico al suo interno.

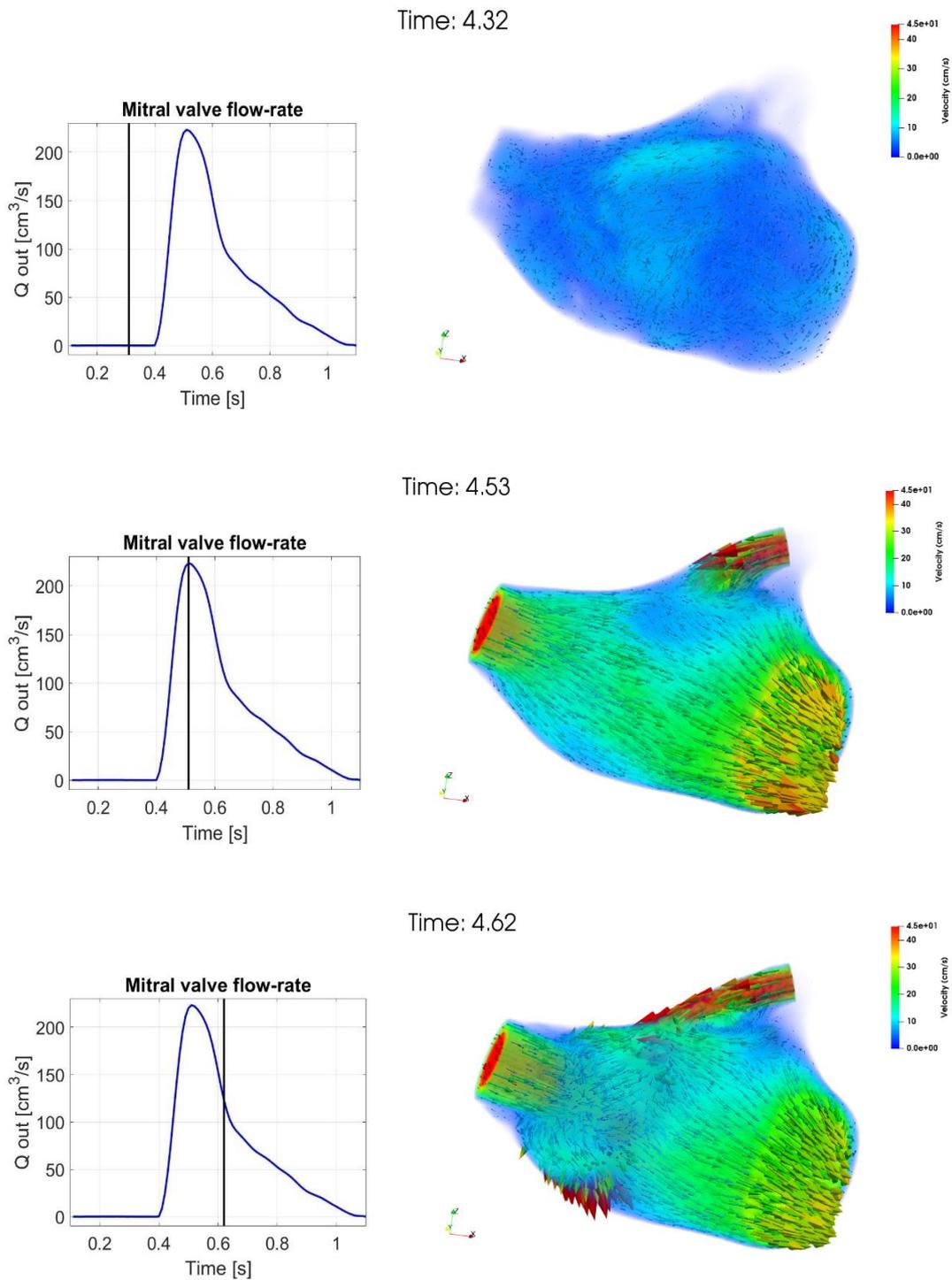


Figura 3.1: Pattern velocità. Dall'alto in basso: sistole ventricolare, diastole ventricolare e diastole ventricolare tardiva per modello di atrio completo relativo al paziente 2.

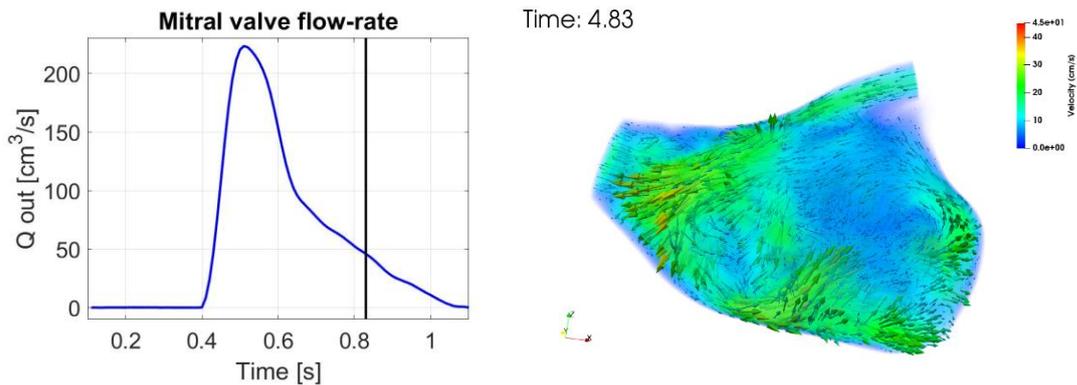


Figura 3.1: Pattern velocità. Sistolè atriale per modello di atrio completo relativo al paziente 2.

Modelli occlusi

I risultati ottenuti dalle simulazioni relative al paziente 2 per i modelli di atrio con auricola occlusa con Amulet (chiusura A) e Watchman (chiusura W) sono illustrati rispettivamente nelle figure 3.2 e 3.3. Anche in questo caso, l'analisi delle velocità viene effettuata simultaneamente per tutti i pazienti per entrambi i tipi di occlusione, poiché ci aspettiamo pattern di velocità abbastanza simili tra loro. Verranno comunque confrontati i risultati relativi ai due dispositivi, al fine di dedurre indicazioni su quale delle due occlusioni sia più efficace nella riduzione del rischio tromboembolico. Più significativo sarà sicuramente il confronto pre- e post-impianto, visto che, escludendo la LAA dal circolo sanguigno, si ha un cambiamento sostanziale dei parametri fluidodinamici.

Sistolè ventricolare

In questa fase del ciclo cardiaco, i valori di velocità registrati sono leggermente inferiori rispetto ai modelli di atrio completo. Infatti è possibile notare zone chiare più circoscritte, con valori di velocità che si aggirano attorno i 10 cm/s, mentre nei modelli dotati di auricola raggiungevano i 20 cm/s. In prossimità degli occlusori le velocità sono ancora più basse (3-5 cm/s).

Diastole ventricolare

Durante la diastole ventricolare, ci aspettiamo valori di velocità molto alti all'interno della camera atriale. La portata alla mitrale raggiunge il suo picco, in particolare si registrano valori di velocità compresi tra 40-55 cm/s e 35-50 cm/s rispettivamente per

la chiusura A e W. Sono valori paragonabili a quelli registrati per l'atrio completo, anche se leggermente superiori. Alti valori di velocità sono collocati anche in prossimità delle vene polmonari: l'afflusso del sangue è modellato con un profilo pseudo-parabolico, passando dai 20 cm/s sulle pareti dei vasi ai 40-50 cm/s al centro della sezione. Inoltre, il gradiente di velocità presente nell'atrio completo è meno evidente nei modelli con LAAO, dove il flusso è diretto verso la mitrale in maniera più omogenea. Un'altra differenza rilevante sta nella disposizione dei vettori, che nei modelli occlusi è decisamente più definita e diretta verso la MV. Se focalizziamo l'attenzione sul comportamento dei vettori in prossimità delle superfici occludenti è possibile notare che: la direzione dei vettori prossimi alla chiusura A sembra non essere alterata dalla presenza della superficie piatta, tracciando delle traiettorie parallele a questa; per quanto riguarda la chiusura W, invece, è evidente che alcuni vettori collidano con la superficie concava, puntando così verso l'interno della mesh, creando delle leggere turbolenze in prossimità dell'occlusore.

Diastole ventricolare tardiva

Mentre per i modelli di atrio completo si registravano due picchi nel pattern di velocità, per i modelli occlusi si può apprezzare la presenza di un solo picco di velocità in prossimità del setto interatriale, con valori che raggiungono i 45 cm/s. Inoltre, durante questa fase, è evidente l'insorgere di un moto vorticoso vicino alla parete antero-superiore dell'atrio, dove notiamo che i vettori hanno versi discordi.

Sistole atriale

Durante la sistole atriale, il flusso nei due modelli di LAAO è molto simile. Si registrano diverse zone con velocità sostenute (20-30 cm/s) in prossimità delle vene polmonari, della mitrale e al centro dell'atrio. In particolare, il picco di velocità al centro della camera atriale, il più esteso, punta verso il setto interatriale originando un flusso rotatorio in senso antiorario. Questo fenomeno è ancora più accentuato dal fatto che in FA l'atrio non riesce a svuotarsi del tutto, quindi il sangue residuo si oppone all'afflusso proveniente dalle vene polmonari generando questo pattern di flusso sanguigno. Nel caso dell'atrio completo questo flusso è stato smorzato, parzialmente

anche dall'auricola che ha accolto passivamente del sangue, dando origine a un andamento non omogeneo della velocità.

Come già accennato, non ci sono particolari differenze tra la chiusura A e W; l'unica differenza sta nel fatto che nella chiusura W vengono registrate velocità più basse, presumibilmente a causa della forma della superficie occludente che ostacola le linee di flusso, smorzandole. Tuttavia, nei modelli con chiusura W, si registrano i risultati migliori in termini fluidodinamici; notiamo una situazione più omogenea, sono presenti infatti meno zone a bassa velocità, registrando così una velocità media maggiore rispetto alla chiusura A. In generale, possiamo affermare che nei modelli occlusi il flusso è più laminare e omogeneo; inoltre, i vettori puntano in maniera più decisa verso la mitrale, indice del fatto che tale flusso possa garantire un migliore *washout* rispetto ai modelli di atrio completo.

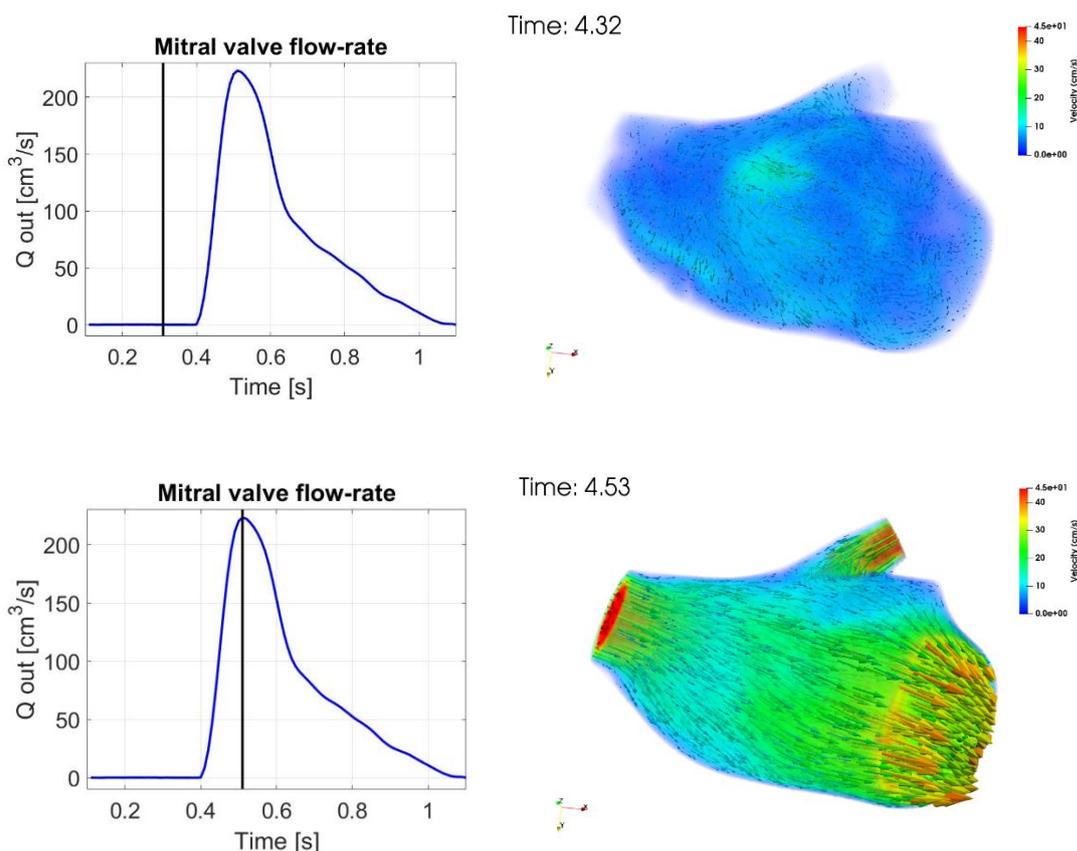


Figura 3.2: Pattern velocità. Dall'alto in basso: sistole ventricolare, diastole ventricolare per modello LAAO Amulet relativo al paziente 2.

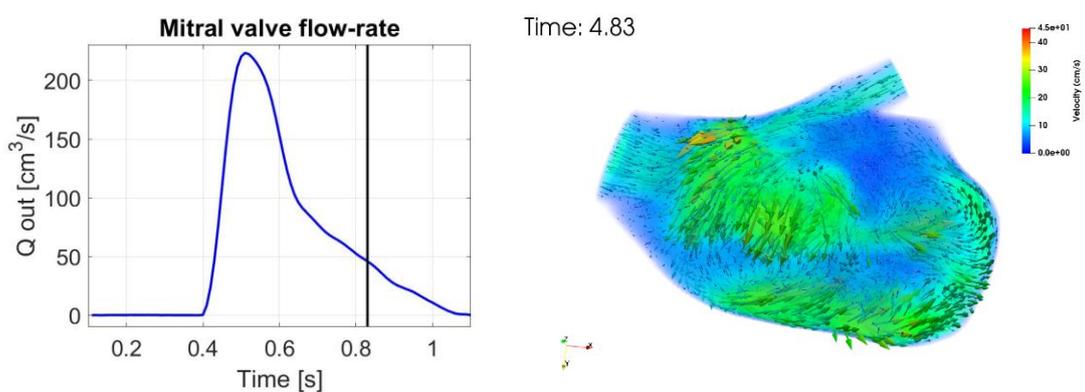
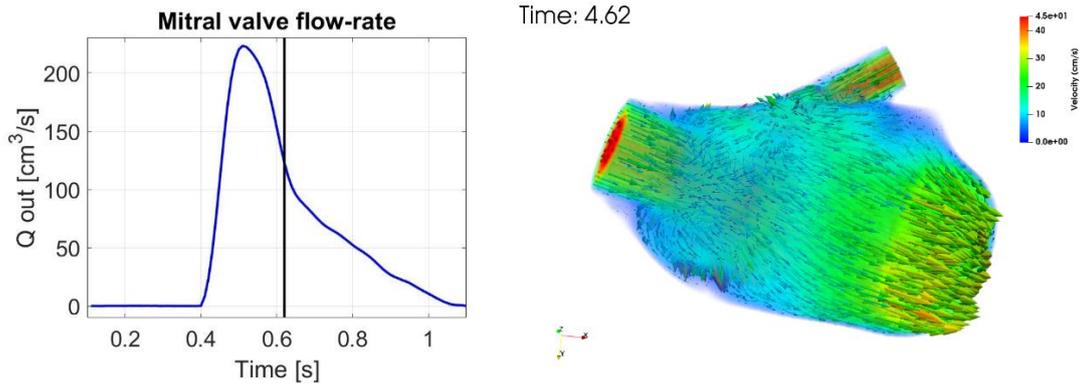


Figura 3.2: Pattern velocità. Dall'alto in basso: diastole ventricolare tardiva, sistole atriale per modello LAAO Amulet relativo al paziente 2.

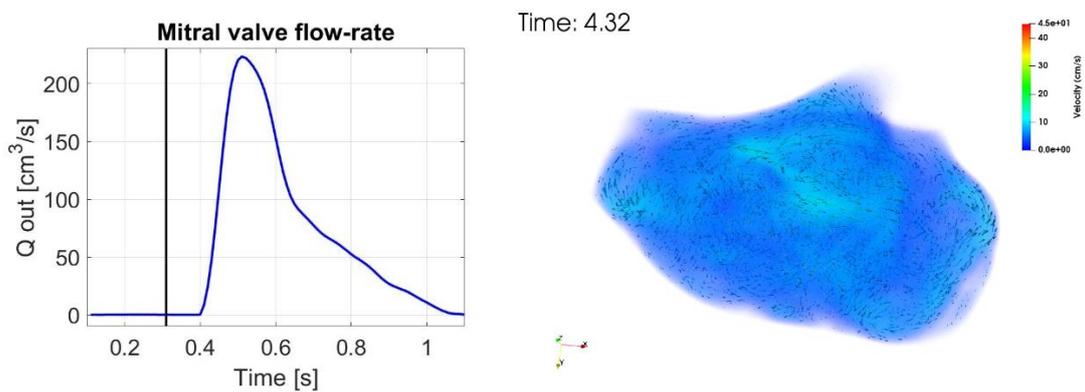


Figura 3.3: Pattern velocità. Sistole ventricolare per modello LAAO Watchman relativo al paziente 2.

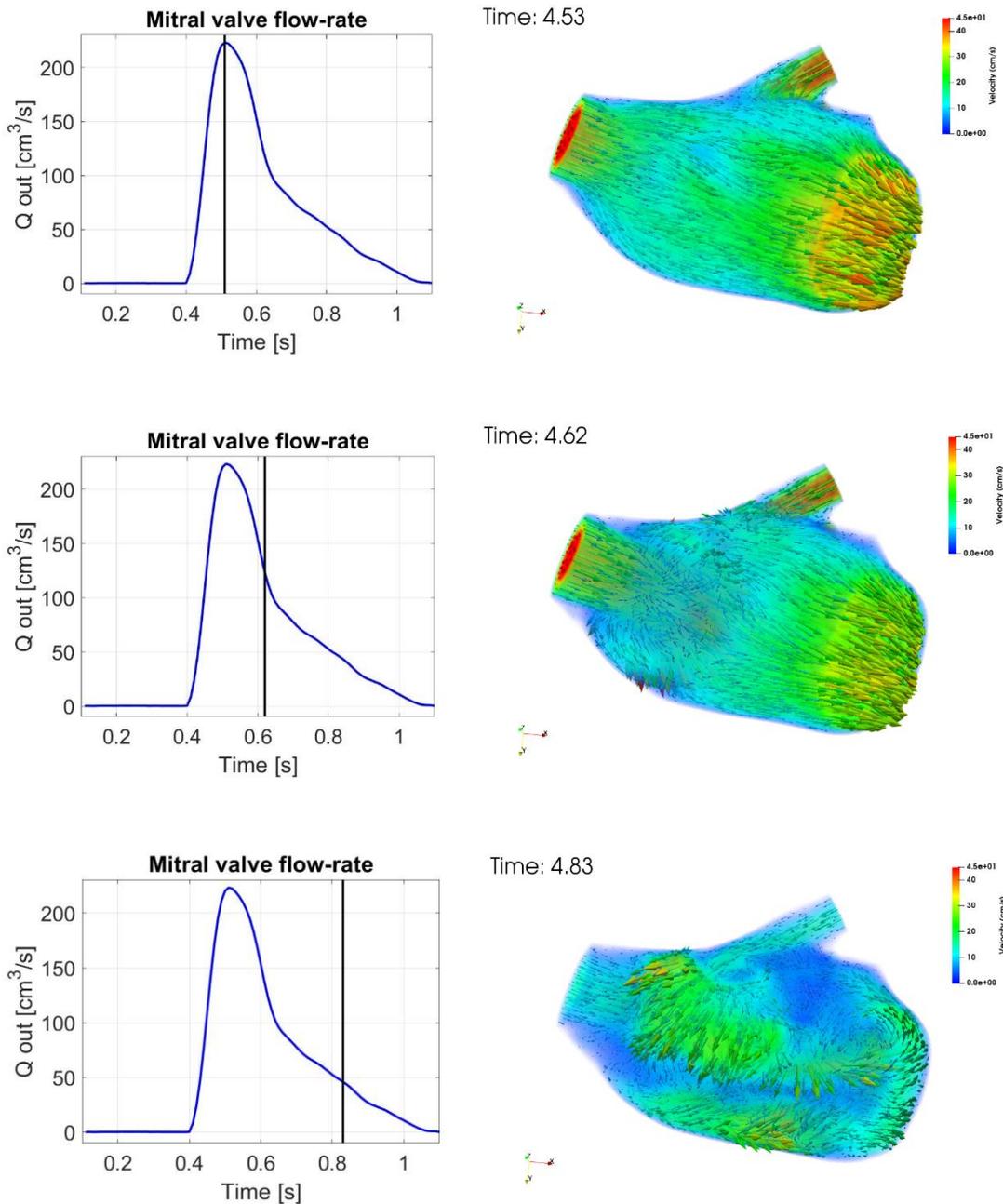


Figura 3.3: Pattern velocità. Dall'alto in basso:diastole ventricolare, diastole ventricolare tardiva, sistole atriale per modello LAO Watchman relativo al paziente 2.

Modelli dislocazione

In questa sezione si analizzano gli effetti sulla velocità dovuti alla dislocazione del dispositivo Amulet. I parametri calcolati sono relativi ai pazienti 1 e 2. In figura 3.4; è illustrata la vista anteriore dei pattern di velocità calcolati per il paziente 1, durante le 4 fasi del ciclo cardiaco considerate finora. In particolare, oltre a raffigurare il risultato

del *volume rendering* in atrio, è stato fatto uno zoom in prossimità dell'ostium, per una possibile interpretazione visiva di ciò che si manifesta a causa della dislocazione dell'occlusore. È importante notare che, per generare le immagini relative all'auricola e quindi alla dislocazione, è stato effettuato un cambiamento di scala dei valori, poiché si tratta di velocità molto basse, al fine di rendere apprezzabile ogni minima variazione del flusso.

Sistole ventricolare

Durante la sistole ventricolare, in entrambi gli atri notiamo una situazione simile ai modelli di atrio completo. In particolare, vengono registrate basse velocità nelle zone distali della camera atriale, mentre sono nella parte centrale è possibile apprezzare valori di velocità compresi tra 10 e 15 cm/s. In prossimità della dislocazione è presente un gradiente di velocità tra l'ostium (3-5 cm/s) e la parte apicale dell'auricola, dove il sangue è in stasi. Infine, è interessante analizzare la direzione dei vettori velocità all'ostium: in entrambi i modelli, in prossimità dell'accesso all'auricola i vettori hanno direzione entrante, mentre dove è presente l'occlusore il flusso trova opposizione, quindi cambia direzione assecondando la superficie piana. In LAA è presente una situazione stazionaria, che esclude ogni possibilità di ricircolo di sangue.

Diastole ventricolare

L'afflusso di sangue proveniente dalle vene polmonari è evidente, infatti vengono registrati alti valori di velocità all'interno dei vasi (45-50 cm/s). Il sangue in ingresso crea un gradiente di pressione che fa aprire la valvola mitrale, infatti vediamo che maggior parte dei vettori puntano verso la valvola, dove è possibile apprezzare un secondo picco di velocità. Dalle vene alla valvola il flusso mantiene velocità sostenute che interessano quasi tutta la camera atriale. Finora l'analisi è simile a quella fatta per i modelli di atrio completo. Analizzando il flusso in prossimità della dislocazione, è possibile notare che la situazione all'interno dell'auricola non è cambiata molto (velocità quasi nulle), tuttavia attraverso la perdita peri-dispositivo la direzione dei vettori è uscente. Questo fenomeno può essere dovuto al fatto che, la quasi totalità di sangue presente in atrio, diretta verso la mitrale ad alta velocità, possa aver creato una sorta di depressione tale da indurre un piccola quantità di sangue ad uscire attraverso

la perdita. Chiaramente questo non garantisce un *washout* adeguato dell'auricola, poiché si tratta di velocità molto basse (1-2 cm/s).

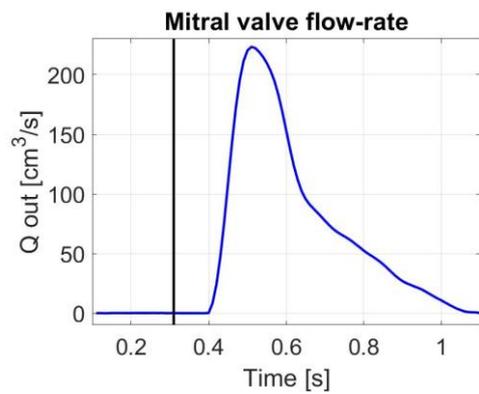
Diastole ventricolare tardiva

All'interno della camera atriale registriamo la presenza di 2 picchi di velocità, analogamente al caso di modello di atrio completo, e flussi a velocità sostenuta in prossimità delle vene e della valvola mitrale. Alla dislocazione, invece, la situazione è cambiata rispetto all'istante precedente. Infatti, il flusso attraverso la perdita torna a puntare verso l'apice dell'auricola, quest'ultima caratterizzata dalla completa stasi sanguigna (alto rischio trombogenico). Un altro risultato interessante è che i picchi di velocità registrati all'ostium si trovano in prossimità dell'occlusore, e i relativi vettori puntano verso il centro della camera atriale, come se fosse l'effetto di un rimbalzo dovuto allo scontro tra il flusso di sangue e l'Amulet.

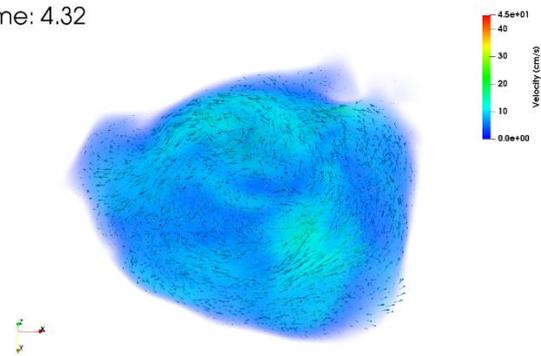
Sistole atriale

Durante la sistole atriale, nei modelli è visibile l'effetto della FA, difatti un pattern disorganizzato di velocità coinvolge quasi tutta la camera atriale. In particolare, è possibile apprezzare moti vorticosi in prossimità della mitrale e della parete antero-superiore dell'atrio, che spingono il sangue in un moto antiorario con velocità comprese tra 20 e 30 cm/s. Nella dislocazione la direzione dei vettori non è cambiata rispetto alla fase precedente, bensì è cambiato il valore di velocità all'ostium, aumentando ma comunque rimanendo a valori relativamente bassi (7 cm/s). All'interno della LAA la situazione è rimasta invariata.

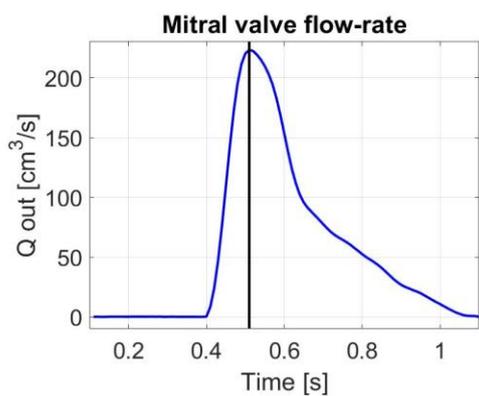
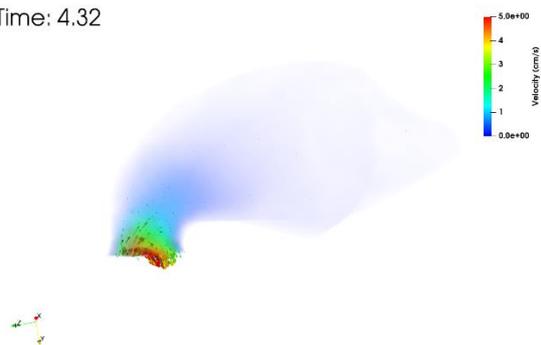
Riassumendo, le simulazioni suggeriscono che la dislocazione del dispositivo Amulet porti ad un forte aumento del rischio trombogenico all'interno dell'auricola. Infatti, durante tutto il ciclo cardiaco viene registrata la stasi del sangue nella sua zona apicale. Inoltre, la presenza del dispositivo, che chiude quasi totalmente l'imbocco, sfavorisce il washout, ottenendo risultati in termini fluidodinamici peggiori rispetto ai modelli di atrio completo.



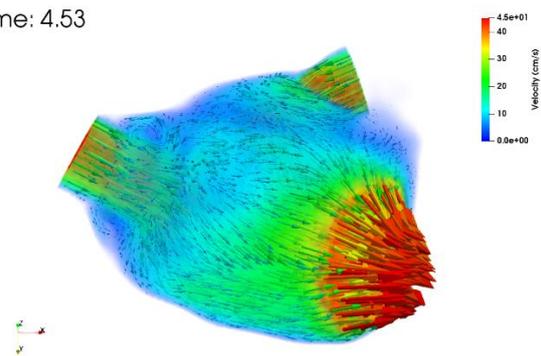
Time: 4.32



Time: 4.32



Time: 4.53



Time: 4.53

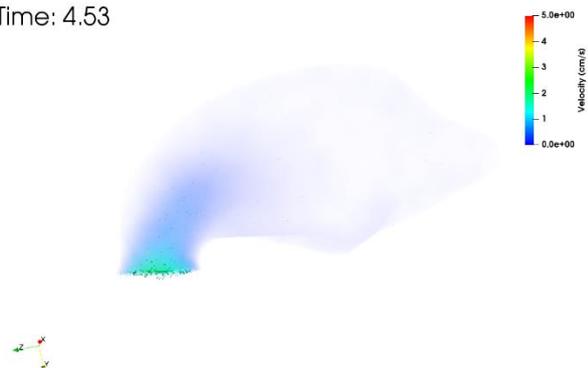
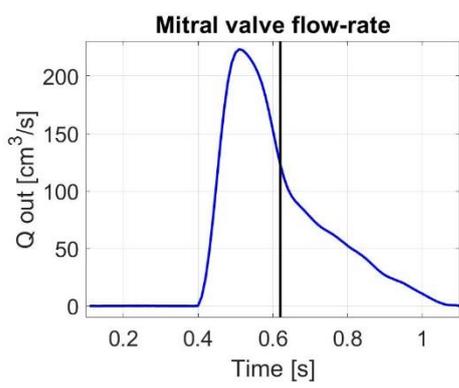
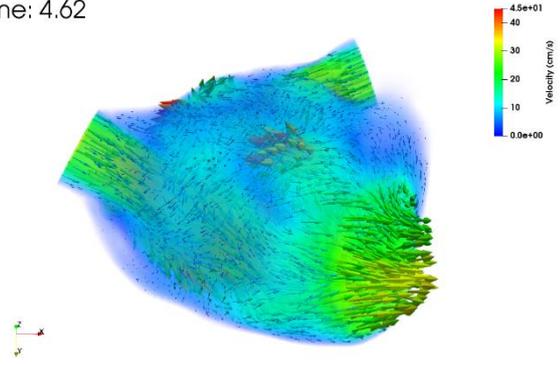


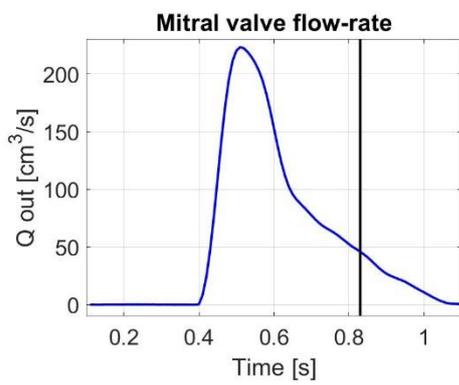
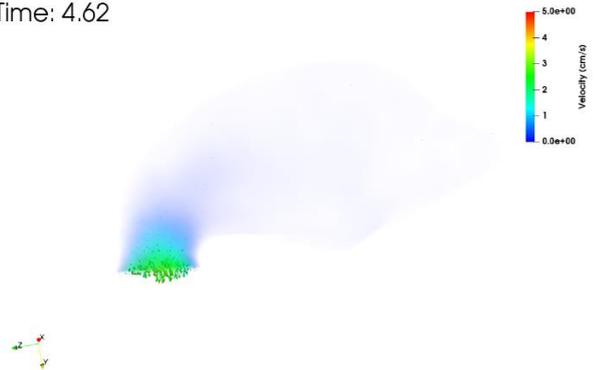
Figura 3.4: Pattern velocità. Dall'alto in basso: sistole ventricolare, diastole ventricolare per modello con dislocazione Amulet relativo al paziente 1.



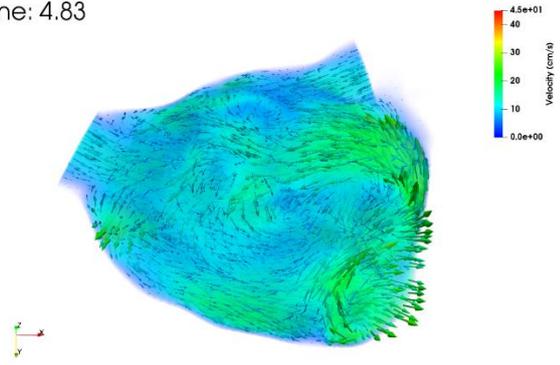
Time: 4.62



Time: 4.62



Time: 4.83



Time: 4.83

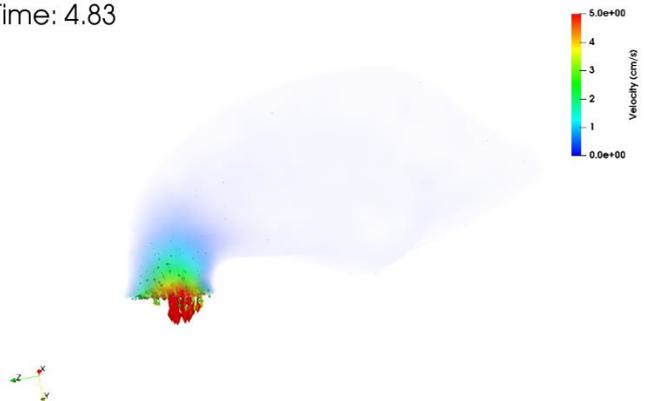


Figura 3.4: Pattern velocità. Dall'alto in basso:diastole ventricolare tardiva, sistole ventricolare per modello con dislocazione Amulet relativo al paziente 1.

3.2.2. Vorticità

Come già accennato, utilizzando Paraview è stato possibile visualizzare le strutture vorticose che hanno origine all'interno delle mesh durante il quinto ciclo cardiaco. A tal proposito, è stato utilizzato il *Q-criterion*, scegliendo una soglia pari a 20 per quanto riguarda l'auricola, mentre per l'atrio la soglia è stata impostata a 200. In questo modo, verranno visualizzate tutte le isosuperfici con un valore di *Q-criterion* maggiore della soglia. Se in un determinato istante del ciclo cardiaco viene registrato un numero cospicuo di vortici, questo rappresenta un fattore positivo, poiché la presenza di vortici garantisce il ricircolo del sangue, facendo diminuire il rischio di stroke. Tuttavia, un numero eccessivo di strutture vorticose, soprattutto se di piccole dimensioni, porta inevitabilmente a un moto turbolento all'interno della camera atriale. L'elaborazione dei risultati ci ha permesso di visualizzare i vortici e di mappare le loro relative velocità attraverso una scala di colori, analogamente a quanto è stato fatto per la velocità del flusso sanguigno. Infatti, in questa sezione verranno analizzati il numero, la dimensione e la velocità delle strutture vorticose, che confermerà i risultati ottenuti nel paragrafo precedente. In figura 3.5, è illustrata la vista anteriore delle vorticità del flusso sanguigno per il modello comprensivo di auricola. I risultati relativi ai modelli con LAAO di tipo A e W sono rispettivamente illustrati nelle figure 3.6 e 3.7. Queste figure sono relative alle strutture vorticose presenti nel paziente 2 durante il quinto ciclo cardiaco.

Modelli di atrio completo e modelli occlusi

Sistole ventricolare

Durante la sistole ventricolare è possibile rilevare numerose differenze tra i tre diversi modelli. Innanzitutto, differiscono per il numero di vortici: i modelli di atrio completo sono quelli con un maggior numero di vortici, seguiti dal modello con occlusione B, e infine troviamo il modello con chiusura A. In particolare, nel modello di atrio dotato di auricola le strutture vorticose sono disposte in maniera omogenea, garantendo il washout di tutta la camera atriale, fatta eccezione per la LAA, in cui troviamo al massimo un paio di vortici in prossimità dell'ostium, a basse velocità. In generale, in questo istante del ciclo cardiaco, tutti i vortici in tutti i modelli hanno velocità piuttosto basse, con valori che variano tra 0 e 15 cm/s. Per quanto riguarda i modelli con

chiusura A, oltre a esserci un numero esiguo di vortici, essi sono addensati al centro dell'atrio, favorendo così la stasi del sangue in prossimità delle pareti della mesh.

Diastole ventricolare

In questa fase la velocità dei vortici è molto variabile in tutti i modelli, infatti si registrano strutture a velocità relativamente basse al centro della camera atriale e in prossimità dell'auricola, mentre troviamo velocità molto più alte alle vene e alla MV, in accordo con i risultati già discussi. I modelli di atrio completo ospitano ancora una volta il maggior numero di strutture vorticose, che però sono talvolta assenti nell'auricola, in particolare nella sua parte apicale. Nei modelli con chiusura A, i pochi vortici presenti originano nelle zone di flusso a velocità maggiore, lasciando scoperta la parte centrale dell'atrio. Ne consegue che la parte di flusso priva di vortici non subisce un *washout* adeguato. Una situazione molto simile si verifica per i modelli con chiusura B, in cui però contiamo molti più vortici.

Diastole ventricolare tardiva

In questo istante, nei modelli completi aumenta la quantità e la dimensione dei vortici, la cui velocità si è abbassata leggermente, rispetto ai valori registrati in prossimità del picco dell'onda E. La situazione della LAA non è cambiata di molto rispetto all'istante precedente. I modelli privi di auricola hanno una caratteristica in comune: il ridotto numero di vortici è disposto prevalentemente in prossimità della parete antero-superiore della camera atriale, lasciando scoperta la valvola mitrale, così come tutta la parte inferiore dell'atrio.

Sistole atriale

In sistole atriale l'atrio non si contrae come farebbe fisiologicamente, a causa della fibrillazione atriale. Gli effetti della patologia sono evidenti, in particolare nei modelli di atrio completo è stato registrato il massimo numero di vortici, indice di un moto vorticoso dovuto alla contrazione disorganizzata degli atri. Inoltre, è evidente la quasi completa assenza di strutture vorticose in auricola, in linea con i risultati ottenuti durante lo studio della velocità di flusso. Questo indica che in LAA il sangue non è soggetto a riciclo, anzi ci sono i presupposti per la formazione di coaguli. Per quanto

riguarda i modelli con la LAA occlusa, è possibile notare un buon numero di vortici addensati al centro dell'atrio, con velocità simili al modello completo. Inoltre, strutture vorticosose di grandi dimensioni e a velocità sostenute si trovano in prossimità dell'ostium, garantendo un washout adeguato sulla superficie dell'occlusore.

Ricapitolando, quanto detto a proposito della vorticità: i modelli con auricola ospitano il maggior numero di vortici durante tutto il ciclo cardiaco, tuttavia essi sono spesso assenti all'interno della LAA, o se presenti hanno velocità bassissime e piccole dimensioni. I modelli occlusi con Watchman presentano i risultati migliori, infatti hanno spesso un discreto numero di vortici di dimensioni e velocità rilevanti, indice di un washout adeguato in quasi tutte le zone della camera atriale. I modelli con occlusione Amulet molto spesso presentano pochi vortici, localizzati perlopiù nella zona prossimale dell'atrio.

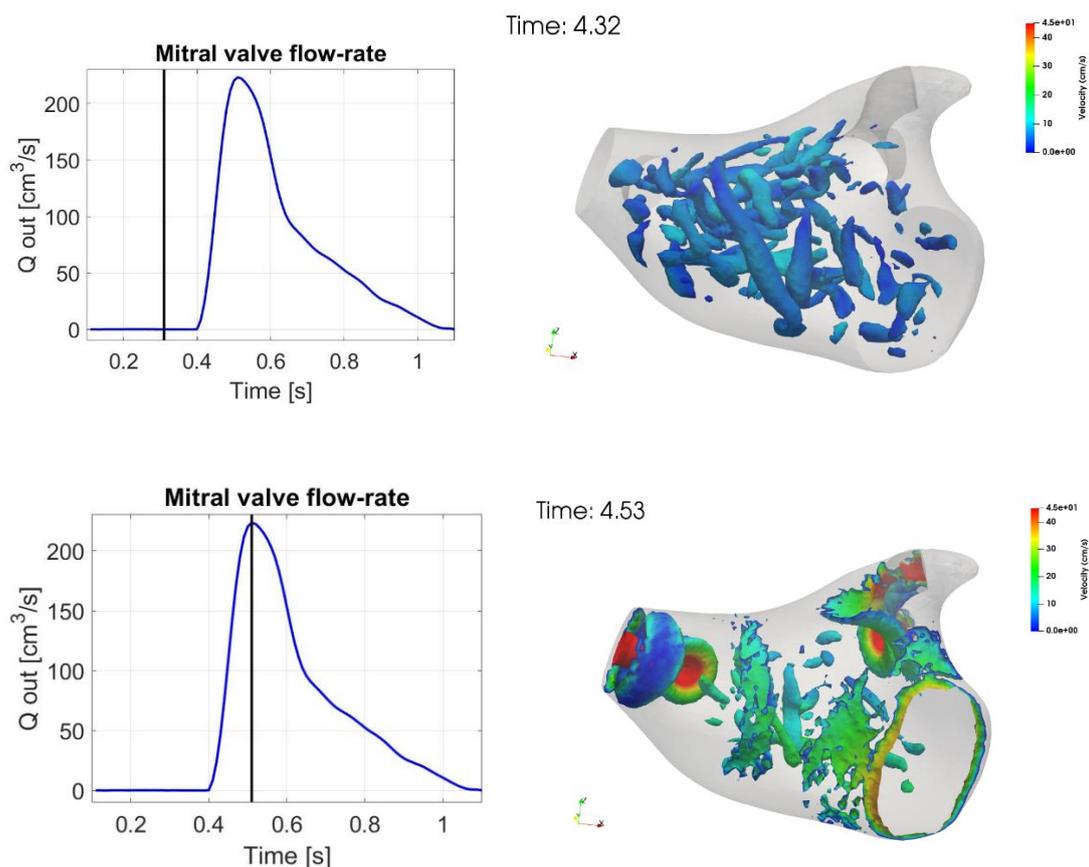


Figura 3.5: Vorticità. Dall'alto in basso: sistole ventricolare, diastole ventricolare per modello di atrio completo relativo al paziente 2.

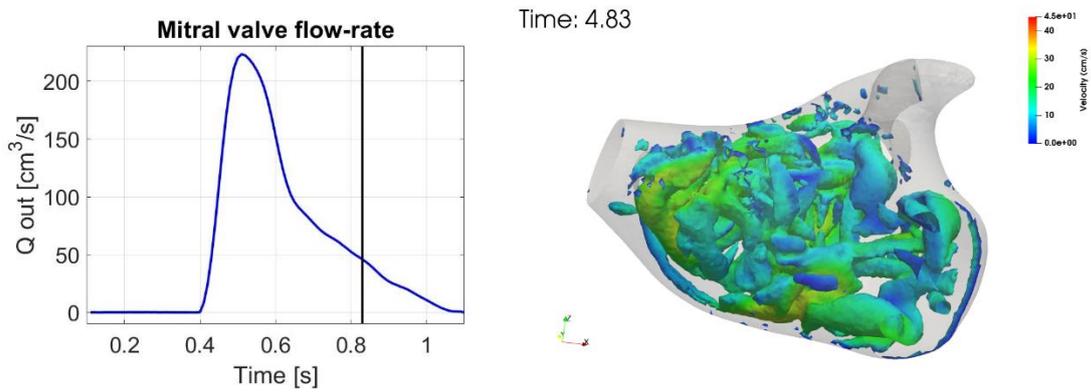
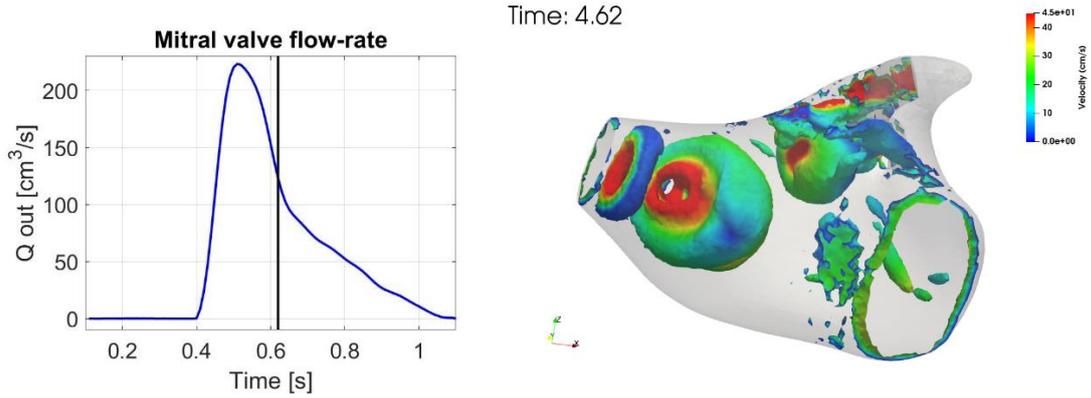


Figura 3.5: Vorticità. Dall'alto in basso: diastole ventricolare tardiva, sistole atriale per modello di atrio completo relativo al paziente 2.

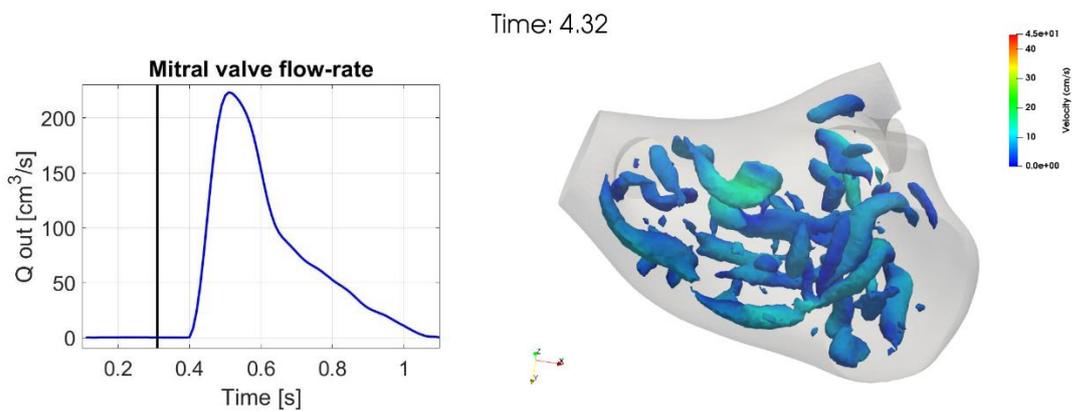


Figura 3.6: Vorticità. Sistole ventricolare per modello LAAO Amulet relativo al paziente 2.

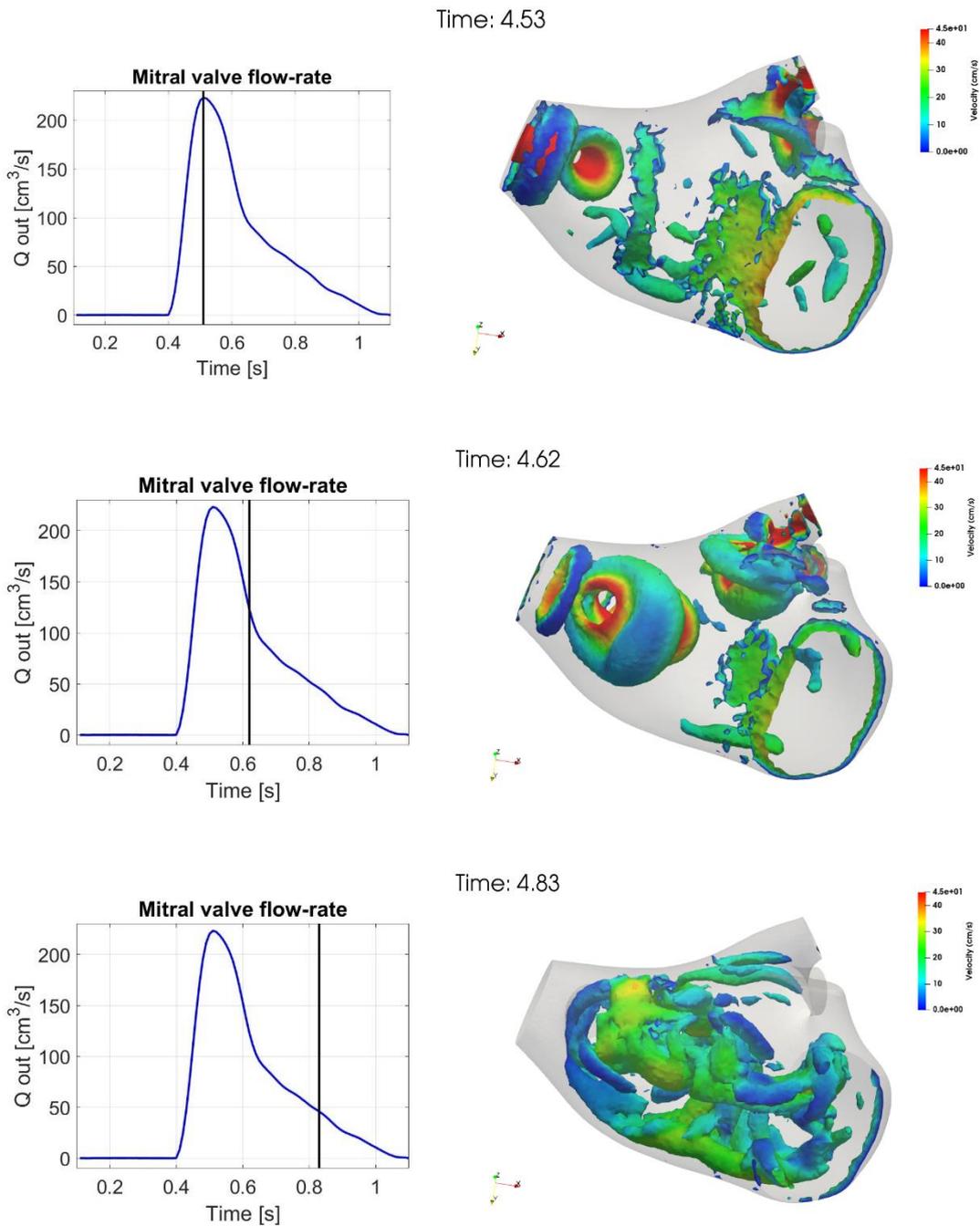
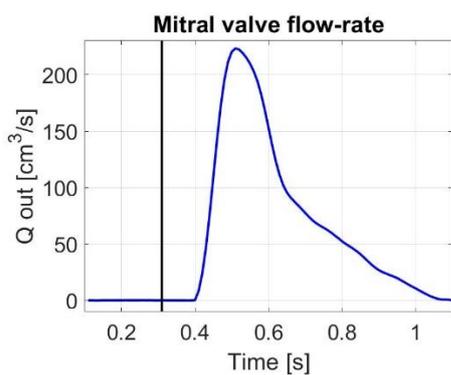
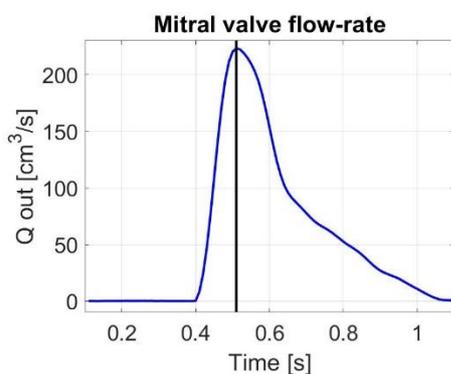
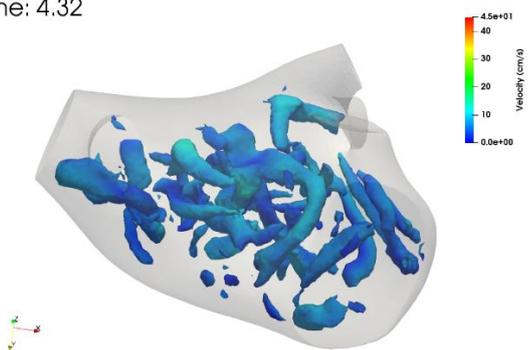


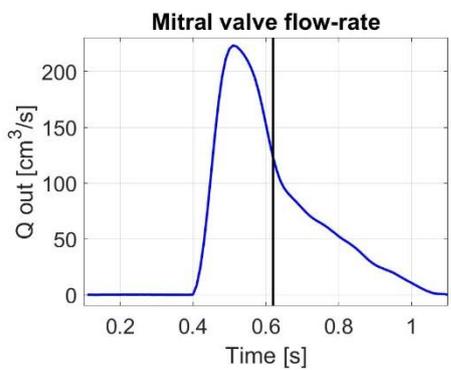
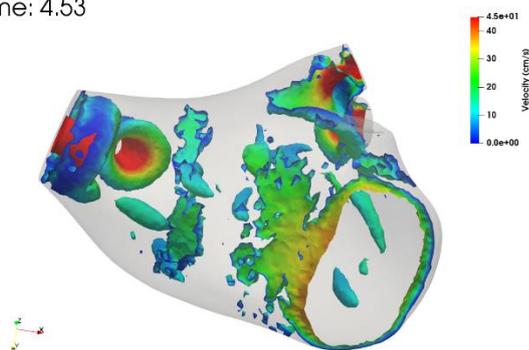
Figura 3.6: Vorticità. Dall'alto al basso: diastole ventricolare, diastole ventricolare tardiva, sistole atriale per modello LAAO Amulet relativo al paziente 2.



Time: 4.32



Time: 4.53



Time: 4.62

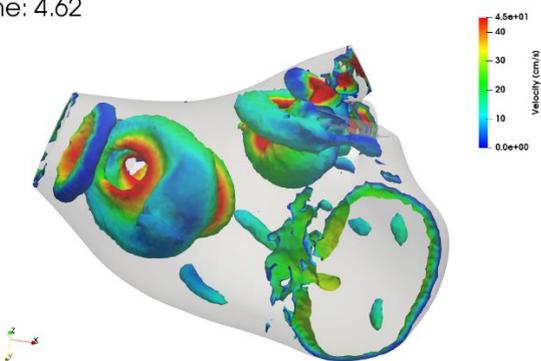


Figura 3.7: Vorticità. Dall'alto al basso: sistole ventricolare, diastole ventricolare, diastole ventricolare tardiva per modello LAO Watchman relativo al paziente 2.

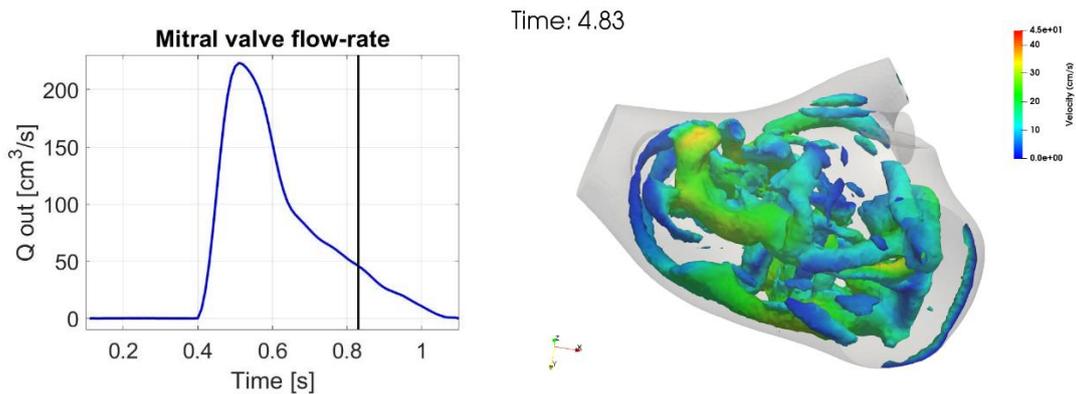


Figura 3.7: Vorticità. Sistole atriale per modello LAAO Watchman relativo al paziente 2.

Modello dislocazione

In figura 3.8, sono raffigurati i vortici che hanno origine all'interno del modello di atrio con dislocazione del dispositivo Amulet relativo al paziente 1. Analogamente a quanto fatto per l'analisi della velocità, verranno illustrati i pattern di vorticità in prossimità della perdita peri-dispositivo, in aggiunta alla vista anteriore degli atri.

Sistole ventricolare

In questa fase del ciclo cardiaco, è possibile notare che in entrambi i modelli l'auricola non ospita strutture vorticose, quindi non è soggetta a ricircolo sanguigno, confermando i risultati ottenuti durante l'analisi della velocità. Si può apprezzare la presenza di vortici solo all'interno della perdita, a stretto contatto con l'Amulet, ma si tratta di piccoli vortici a basse velocità (3-4 cm/s). In atrio i due modelli differiscono parecchio: il paziente 1, con una camera atriale sicuramente più capiente, ospita un numero cospicuo di vortici di dimensioni rilevanti e con velocità attorno i 20 cm/s, che occupano omogeneamente lo spazio disponibile in atrio; il paziente 2, invece, è caratterizzato da pochi vortici di piccole dimensioni, concentrati nella zona centrale dell'atrio.

Diastole ventricolare

Come al solito, in diastole ventricolare vortici di grandi dimensioni e velocità elevate interessano le vene polmonari e la valvola mitrale. Per quanto riguarda la parte interna dell'auricola la situazione non è cambiata (assenza di vortici), inoltre le strutture

vorticose presenti in diastole ventricolare in prossimità dell'ostium assumono dimensioni assai ridotte, quasi scomparendo. Da questi risultati ne deriva che l'insorgenza di trombi è favorita pure a ridosso dell'Amulet.

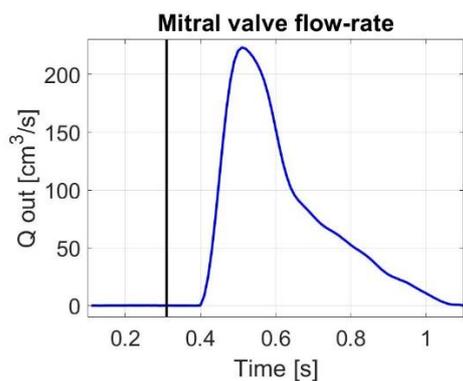
Diastole ventricolare tardiva

In entrambi i modelli si manifesta un buon numero di vortici di grandi dimensioni e a velocità sostenute (30-40 cm/s), che occupano pure le zone distali dell'atrio. Difatti, in diastole ventricolare tardiva si registrano in prossimità della dislocazione i vortici più grandi di tutto il ciclo cardiaco. Tuttavia, non si addentrano nella LAA, dove risiede ancora una volta il sangue in uno stato di quiete.

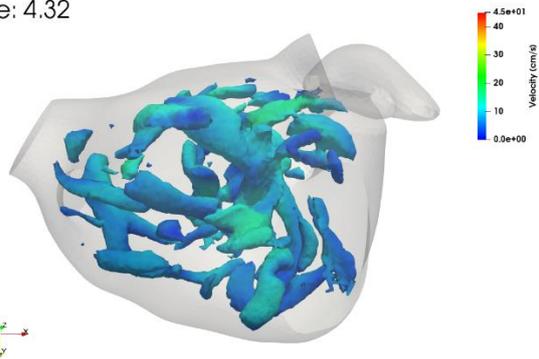
Sistole atriale

Durante la sistole atriale, gli atri ospitano il maggior numero di vortici con velocità crescenti dalle pareti al centro delle camere. I vortici in prossimità dell'ostium assumono nuovamente dimensioni ridotte e non interessano la LAA, analogamente a quanto si è verificato durante tutto il ciclo cardiaco, mantenendo alto il rischio trombogenico.

Ricapitolando, in nessun istante del ciclo cardiaco l'auricola ospita vortici al suo interno, favorendo il ristagno del sangue. Dunque, la dislocazione del dispositivo Amulet fa aumentare il rischio di coagulazione del sangue sia sulla propria parete affacciata nel versante auricolare, sia nella parte apicale della LAA. L'analisi delle vorticità nei modelli con dislocazione quindi conferma i risultati ottenuti dalle precedenti analisi.



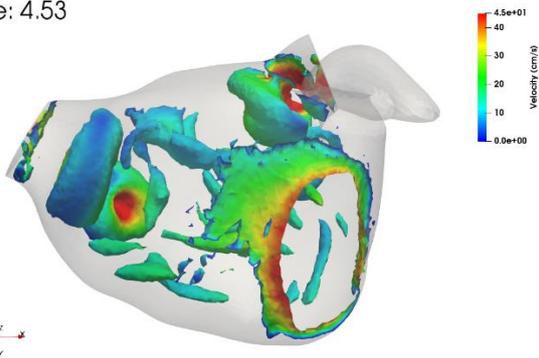
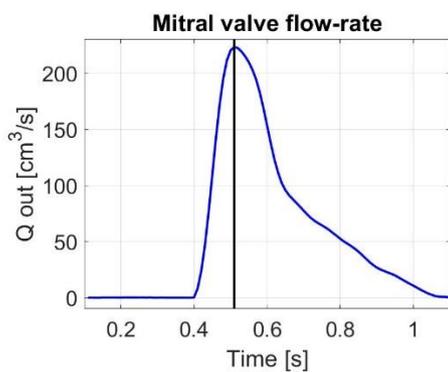
Time: 4.32



Time: 4.32



Time: 4.53



Time: 4.53



Figura 3.8: Vorticità. Dall'alto in basso: sistole ventricolare, diastole ventricolare per modello con dislocazione Amulet relativo al paziente 1.

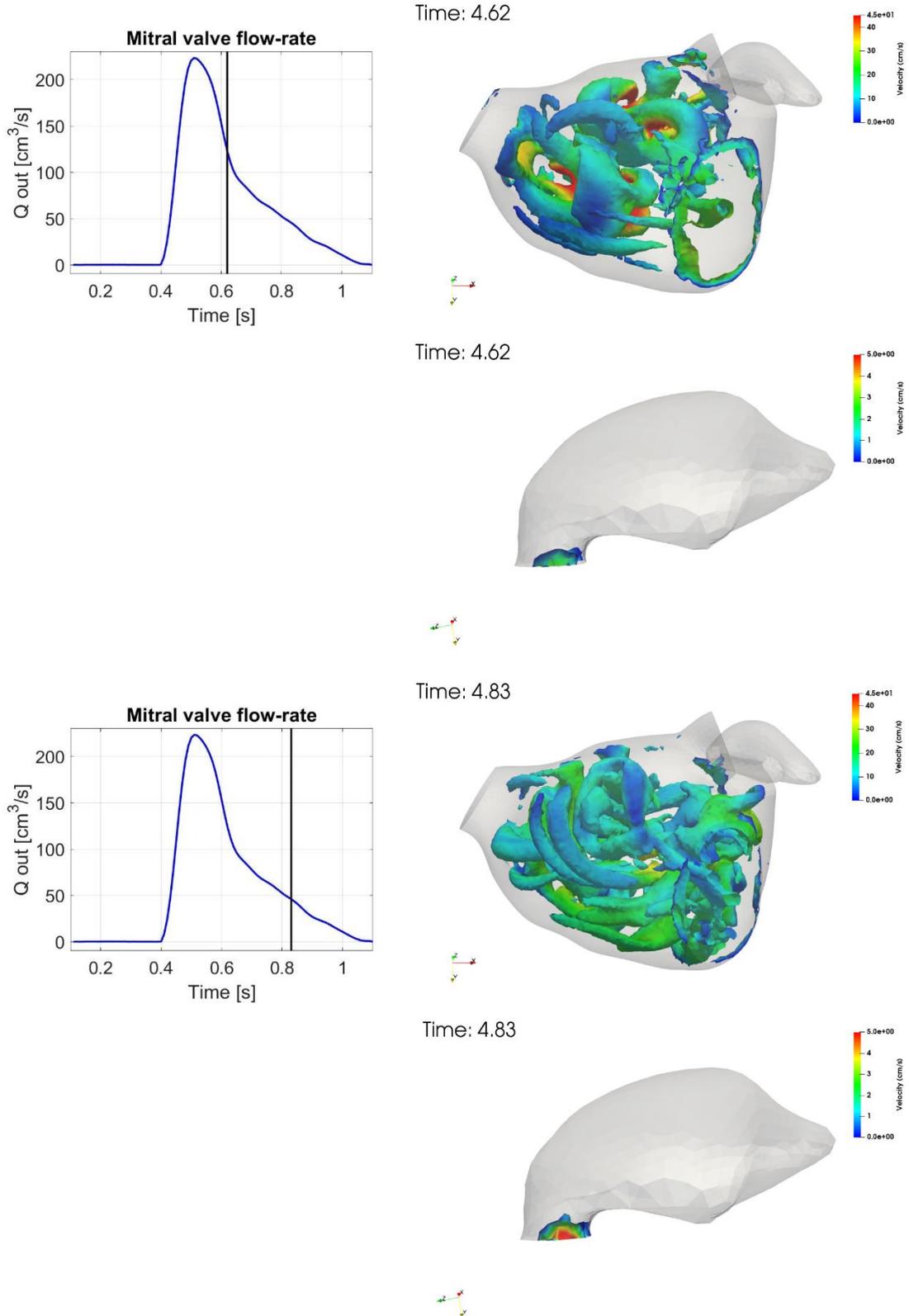


Figura 3.8: Vorticità. Dall'alto in basso: diastole ventricolare tardiva, sistole atriale per modello con dislocazione Amulet relativo al paziente 1.

3.2.3. Velocità all'ostium

Dall'analisi della velocità di flusso e della vorticità è emerso che la zona a più alto rischio trombogenico è l'auricola. Infatti, la formazione di coaguli di sangue è favorita da flussi a basse velocità, spesso privi di strutture vorticose. Queste condizioni sono state registrate in prossimità dell'auricola, in particolare nella sua parte apicale. Quindi è stato ritenuto interessante valutare il valore della velocità media su una superficie di taglio in prossimità dell'ostium. Questo parametro è stato calcolato attraverso Paraview, selezionando manualmente la superficie di interesse, su cui successivamente calcolare l'integrale del modulo della velocità. Per ogni modello 3D analizzato finora è stato calcolato l'andamento della velocità media all'ostium durante il quinto ciclo cardiaco. Per estrarre informazioni utili dai grafici illustrati in figura 3.9, è necessario confrontare i valori di velocità di flusso con i valori presenti in letteratura. In particolare, bisogna tenere presente che valori di velocità maggiori di 40 cm/s escludono il rischio trombogenico, mentre valori compresi tra 20 e 40 cm/s vengono associati ad un alto rischio, infine valori inferiori ai 20 cm/s sono strettamente connessi alla presenza di coaguli di sangue nella LAA (R. Beigel 2014).

Nei modelli di atrio completo è evidente l'effetto della FA, infatti a causa della mancata contrazione organizzata le velocità in prossimità dell'ostium sono sempre sotto i 20 cm/s (figura 3.9a). In particolare, all'inizio del ciclo cardiaco i valori oscillano mediamente tra 4 e 8 cm/s, confermando i risultati ottenuti dalle analisi fatte finora. Nel momento in cui il sangue inizia a riempire l'atrio ($t=4.4$ s), viene registrata una ripida risalita dell'andamento della velocità, con picchi prossimi ai 16 cm/s. Da questo momento in poi, le velocità assumono un profilo ondulatorio decrescente fino alla fine del ciclo cardiaco, fatta eccezione per i pazienti 1 e 5, per cui si manifesta un secondo picco di velocità di entità paragonabile al primo, durante la sistole atriale. Un altro dettaglio, sicuramente non trascurabile, che accomuna questi due pazienti è che presentano le auricole più grandi di tutto il dataset.

Nei modelli privi di auricola, invece, si può notare immediatamente l'impatto positivo degli occlusori, registrando velocità di gran lunga superiori a quelle relative ai modelli di atrio completo. Infatti, per quanto riguarda i modelli con chiusura A, all'inizio del ciclo cardiaco la velocità assume valori in media poco superiore i 20 cm/s, ossia il doppio di quanto registrato nei modelli completi (figura 3.9b). Le velocità all'ostium

decregono fino a $t=4.4s$, con valori di minimo attorno a 10 cm/s, per poi crescere rapidamente fino a valori di 35-40 cm/s. Da qui in avanti, si osservano profili oscillatori di velocità con valori che si abbassano progressivamente, fatta eccezione per i modelli con una sezione all'ostium più estesa, per cui viene registrato un secondo picco di velocità, di dimensioni maggiori rispetto al primo (55-65 cm/s), indice di un adeguato *washout* della superficie del dispositivo. Questo fenomeno può essere dovuto al fatto che, nei modelli con auricola occlusa con Amulet le linee di velocità assecondano la superficie occludente, percorrendo una superficie più vasta hanno a disposizione uno spazio maggiore per prendere una "rincorsa" tale da spingere il sangue verso la mitrale. Non troppo dissimile è il comportamento della velocità nei modelli con chiusura W (figura 3.9c). Tuttavia possiamo notare delle differenze: in tutti i modelli con Watchman viene registrata la presenza di 2 picchi di velocità, a prescindere dalla dimensione dell'ostium, che talvolta raggiungono valori compresi tra 55-60 cm/s. Inoltre, il primo picco che negli altri modelli si registra in $t=4.4s$, in questi si manifesta con leggero ritardo (picco portata valvola mitrale). Infine, è rilevante il fatto che in presenza di Watchman la velocità è mediamente sopra i 20 cm/s per più della metà dell'intero ciclo cardiaco.

Nei modelli con dislocazione dell'Amulet si verifica la situazione più critica (figura 3.9d). Durante tutto il ciclo cardiaco, le velocità non superano mai i 5 cm/s, favorendo la formazione di trombi a ridosso del dispositivo. L'andamento è simile a quello ottenuto per i modelli di atrio completo, infatti si registra la presenza di due picchi. Cambia la posizione dei due massimi: il primo si trova prima della diastole ventricolare ($t=4.3$); il secondo si manifesta durante la sistole atriale.

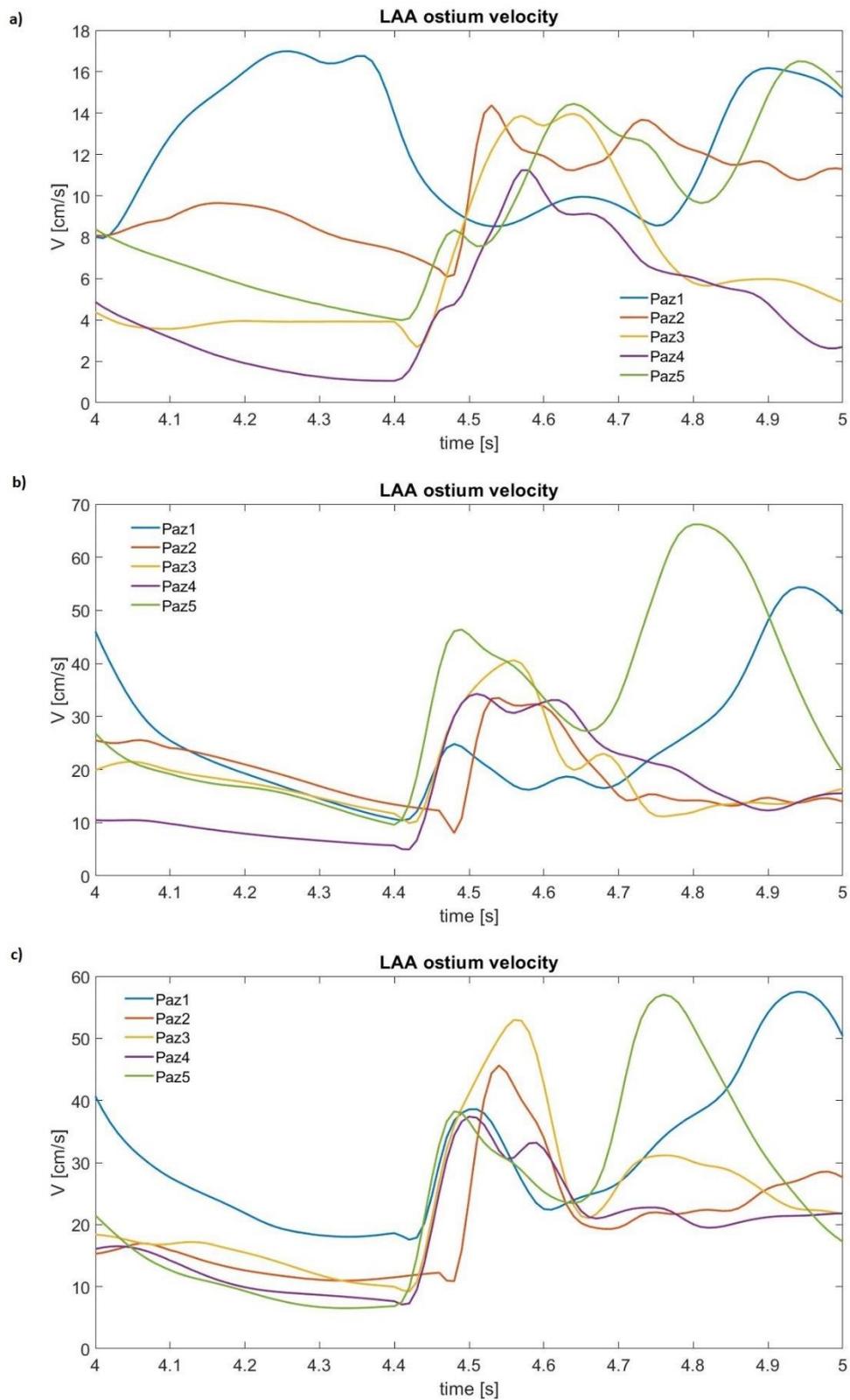


Figura 3.9: Andamento della velocità all'ostium: a) modelli di atrio completo; b) modelli LAAO Amulet; c) modelli LAAO Watchman.

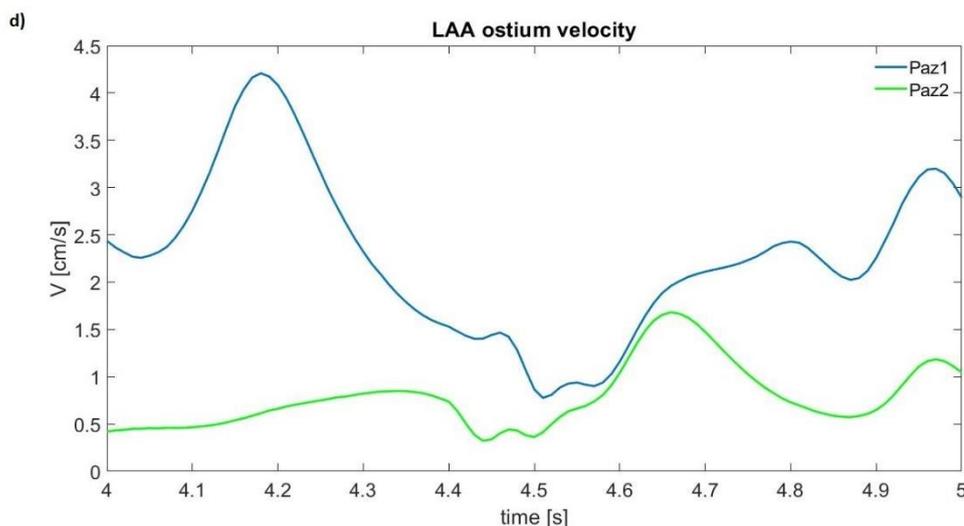


Figura 3.9: Andamento della velocità all’ostium: d) modelli con dislocazione di Amulet.

Da questa analisi vengono confermati i risultati ottenuti nelle analisi precedenti. Infatti, il più alto rischio trombotico in prossimità dell’ostium è registrato nei modelli con dislocazione dell’Amulet, mentre le velocità più alte sono relative ai modelli con LAAO. In particolare, per i modelli con chiusura W si ottengono i risultati migliori a livello fluidodinamico per tutti i 5 pazienti, infatti la velocità cala mediamente sotto i 20 cm/s solo per 0.3 s durante il ciclo cardiaco, a prescindere dall’anatomia. Mentre, nei modelli con chiusura A si registrano le velocità più alte in assoluto, ma nei modelli con auricola di piccole dimensioni il rischio trombotico rimane molto alto.

3.2.4. Stasi sanguigna

Attraverso gli strumenti di Paraview è stato possibile effettuare un’ulteriore analisi, in particolare è stata valutata la stasi del sangue in tutti i modelli 3D durante i 5 cicli cardiaci previsti dalla simulazione. La quantificazione della stasi confermerà i risultati ottenuti nei paragrafi precedenti, aggiungendo una rappresentazione visiva dell’effetto di un adeguato washout nei modelli con LAAO, o di un pessimo ricircolo di sangue, come nei modelli di atrio completo e dislocazione di Amulet. All’istante iniziale della simulazione sono state posizionate 5000 particelle dentro ogni camera atriale (figura 3.10); lo scopo è quello di quantificare il numero di particelle rimanenti dentro la mesh

alla fine del quinto ciclo cardiaco, ponendo particolare attenzione anche alla loro posizione finale.

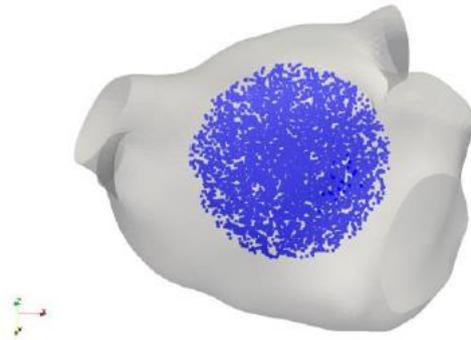


Figura 3.10: Configurazione iniziale delle particelle nel modello di LAAO Watchman relativo al paziente 1.

Il numero di particelle è indice della bontà del *washout* che si è verificato nell'atrio durante la simulazione; in particolare, un numero basso di particelle è associato a un buon ricircolo di sangue, viceversa, un alto numero di particelle è indice di un alto rischio trombogenico. In tabella 3.1, sono presenti i risultati relativi ai modelli di atrio completo. Il maggior numero di particelle è stato calcolato per il paziente 1 e il paziente 5, che dispongono delle camere atriali più grandi. In media sono presenti 221 particelle alla fine della simulazione, circa il 4,4 % di quelle poste inizialmente nei modelli.

MODELLI ATRIO COMPLETO	P1	P2	P3	P4	P5	VALORE MEDIO	DEV STD
INIZIO CICLO	5000	5000	5000	5000	5000		
FINE CICLO	285	205	157	214	243	221	42

Tabella 3.1: Numero di particelle residue nei modelli di atrio completo alla fine della simulazione.

Per quanto riguarda i modelli con LAAO, è stato calcolato un numero inferiore di particelle rispetto a quelle calcolate per i modelli dotati di auricola, 151 (3 %) e 136 (2.7 %) rispettivamente per la chiusura A e W (tabella 3.2 e 3.3). Così come ci aspettavamo, i modelli con LAAO sono soggetti a un *washout* più efficace, infatti dalle analisi precedenti è risultato che il flusso all'interno di essi risulta essere più omogeneo, con velocità sostenute che coinvolgono quasi tutta la camera, inoltre la maggior parte dei vettori ha una direzione concorde verso la mitrale, così da convogliare il flusso in direzione del ventricolo. Nei modelli di atrio completo, invece, si registrano basse velocità e flussi poco organizzati, fattori che determinano la stasi sanguigna in atrio. Inoltre, è interessante notare che nei modelli privi di auricola, il numero di particelle in prossimità dell'ostium è nettamente inferiore, questo è causato dalla presenza di vortici di notevoli dimensioni in prossimità dei dispositivi, che evitano il ristagno di sangue.

MODELLI LAAO AMULET	P1	P2	P3	P4	P5	VALORE MEDIO	DEV STD
INIZIO CICLO	5000	5000	5000	5000	5000		
FINE CICLO	205	134	97	154	164	151	36

Tabella 3.2: Numero di particelle residue nei modelli LAAO Amulet alla fine della simulazione.

MODELLI LAAO WATCHMAN	P1	P2	P3	P4	P5	VALORE MEDIO	DEV STD
INIZIO CICLO	5000	5000	5000	5000	5000		
FINE CICLO	183	124	86	146	139	136	32

Tabella 3.3: Numero di particelle residue nei modelli LAAO Watchman alla fine della simulazione.

Inoltre, è stato effettuato un t-test in ambiente Matlab, per verificare se effettivamente i dati relativi ai due tipi di occlusione siano statisticamente differenti. Dal risultato del test statistico, con significatività al 5%, è emerso un valore di t che ci suggerisce di

rifiutare l'ipotesi nulla, a favore dell'ipotesi alternativa, per la quale i dati appartengono a due popolazioni statisticamente distinte. In particolare, la popolazione relativa alla chiusura W, è quella con media nettamente inferiore, indice del fatto che occludendo l'auricola con il Watchman si garantisce un *washout* più adeguato a tutta la camera atriale.

Per quanto riguarda i modelli con dislocazione di Amulet, in aggiunta alla modalità di analisi messa in atto finora, è stata quantificata la stasi all'interno dell'auricola (tabella 3.4). Praticamente, la LAA è stata popolata con 500 particelle all'istante iniziale della simulazione, per poi contare quanto ne sono effettivamente rimaste all'interno alla fine del quinto ciclo cardiaco. Infatti, posizionando le particelle in atrio, si contano poche particelle in auricola, poiché l'unico accesso disponibile è la perdita peri-dispositivo, che ha una superficie pari a un terzo della superficie totale dell'ostium. Quindi, in questo caso la presenza di poche particelle in auricola non sarebbe indice di un adeguato *washout*, per questo motivo si è valutata la stasi posizionando le particelle al suo interno. Come da aspettativa, il ricircolo in atrio non cambia rispetto ai modelli di atrio (221, 4.4 % delle particelle iniziali). In auricola la situazione è molto più grave, infatti, in accordo con quanto discusso durante l'analisi fatta finora, il sangue al suo interno tende a rimanervi, sono state contate 387 particelle alla fine del quinto ciclo cardiaco, circa il 77.4 % delle particelle presenti all'istante iniziale della simulazione. Questo numero suggerisce un altissimo rischio tromboembolico, dovuto al fatto che, il sangue presente in auricola non riesce ad uscire e quindi a fluire verso l'atrio sia per la presenza del dispositivo, che ne ostacola il flusso, sia a causa della fibrillazione atriale, che rende l'auricola una sacca statica.

MODELLI DISLOCAZIONE AMULET	P1	P2	VALORE MEDIO	DEV STD
INIZIO CICLO ATRIO	5000	5000		
FINE CICLO ATRIO	223	218	221	3
INIZIO CICLO LAA	500	500		
FINE CICLO LAA	390	384	387	3

Tabella 3.4: Numero di particelle residue nei modelli con dislocazione di Amulet alla fine della simulazione.

3.3. Discussione dei risultati e limitazioni dello studio

L'analisi dei parametri fluidodinamici considerati finora ha confermato quanto ci aspettavamo, in accordo con i risultati presenti in letteratura. In particolare, la LAA è il sito con rischio trombogenico più alto nei modelli di atrio completo; il rischio aumenta notevolmente nei modelli con dislocazione, come confermato dall'analisi della stasi, secondo cui solo il 20 % di sangue presente inizialmente riesce ad uscire dopo 5 cicli cardiaci. Inoltre, soprattutto la sua parte apicale non è mai coinvolta nel flusso sanguigno, dato confermato dall'assenza di vortici al suo interno in ogni fase del ciclo cardiaco. Escludendo l'auricola, come fatto nei modelli con occlusione Amulet e Watchman, i risultati registrano un notevole miglioramento. Infatti, le velocità all'ostium raddoppiano, garantendo un washout efficace in prossimità dell'occlusore, inoltre, il flusso nella camera atriale è più omogeneo, convogliando il sangue verso la mitrale con velocità sostenute. L'unica differenza tra le due occlusioni è che il moto risulta essere più caotico in prossimità del Watchman, che con la sua concavità verso l'interno, ostacola il flusso sanguigno. Anche l'analisi della stasi conferma quanto detto, nei modelli occlusi difatti si conta il numero minore di particelle alla fine della simulazione.

Lo studio è stato condotto su 5 pazienti aventi morfologie diverse. Tuttavia, tutte le auricole prese in considerazione hanno forme abbastanza regolari, in particolare

possono essere associate alla forma “chicken wing”, che secondo i dati presenti in letteratura presenta il rischio tromboembolico minore (L. Di Biase 2012). Sarebbe stato più interessante avere un numero maggiore di pazienti, in modo tale da creare diversi sottogruppi, ognuno relativo a una specifica forma dell’auricola per valutare e quantificare la correlazione tra il rischio di stroke e l’anatomia della LAA. Un altro limite di questo studio consiste nella simulazione della forma dei dispositivi Amulet e Watchman, che sono stati approssimati sfruttando gli strumenti di Meshlab. Sicuramente, disporre dei file .stl originali dei dispositivi avrebbe permesso di ottenere risultati più realistici, soprattutto per la simulazione della dislocazione di Amulet. Inoltre, con i modelli 3D originali, sarebbe stato possibile selezionare, in base all’anatomia del paziente, la dimensione di dispositivo più adatta per ridurre al minimo il rischio tromboembolico. Per quanto riguarda il modello computazionale, realizzato da Masci et al. (A. Masci 2020), presenta alcune limitazioni: la fibrillazione atriale non è simulata in maniera totalmente realistica, in quanto viene imposto un campo di moto random all’atrio, che in realtà non è ciò che si manifesta nel miocardio. Inoltre, la portata alla mitrale utilizzata per definire le condizioni al contorno del modello non è patient-specific, non disponendo delle velocità Doppler di ogni paziente, i valori sono stati ricavati dai dati presenti in letteratura.

4. Conclusioni

Attualmente, i modelli computazionali forniscono un robusto supporto alle decisioni in ambito medico, basandosi su un approccio non invasivo permettono di risolvere problemi molto complessi. In questa tesi, sono stati sfruttati per simulare e studiare la fluidodinamica in atrio sinistro in pazienti affetti da fibrillazione atriale. Dato che, l'auricola rappresenta il sito anatomico con maggiore rischio trombogenico, l'occlusione meccanica e quindi l'esclusione dal circolo sanguigno rappresenta una valida alternativa alle terapie di anticoagulanti orali. Sfruttando il modello computazionale fluidodinamico (CFD), è stato interessante valutare gli effetti dell'occlusione su un gruppo di 5 pazienti, con la finalità di confrontare i dati relativi alle configurazioni pre- e post- impianto. Partendo dai modelli 3D originali di atrio, è stata simulata l'occlusione della LAA mediante due dispositivi, l'Amulet e il Watchman, con lo scopo di dedurre quale dei due dispositivi possa garantire risultati migliori in termini fluidodinamici. Infine, è stata simulata la presenza di un evento avverso, ossia sono stati realizzati per due pazienti modelli 3D che simulano la dislocazione del dispositivo Amulet, per analizzare l'effetto negativo di questa possibile complicanza durante una procedura di LAAO. In particolare, sono stati analizzati i seguenti parametri: velocità, vorticità e stasi. Dai risultati è emerso che l'auricola è il punto anatomico che favorisce maggiormente la coagulazione di sangue; situazione riscontrata nei modelli di atrio completo e, in misura ancora maggiore, nei modelli con dislocazione. Così come ci aspettavamo, l'occlusione porta parecchi benefici: velocità più omogenee, fortemente direzionate verso la valvola mitrale; alte velocità all'ostium; *washout* più efficace.

Questo approccio potrebbe trovare applicazione in ambito clinico, infatti attraverso simulazioni *in silico* dell'emodinamica potrebbe essere possibile predire il tipo di occlusore, la dimensione del dispositivo e la *landing-zone*, fattori patient-specific e fondamentali per la perfetta riuscita dell'impianto.

Bibliografia

- A. M. Aguado, et al. «In silico Optimization of Left Atrial Appendage Occluder Implantation Using Interactive and Modeling Tools.» *Frontal Physiol*, 2019.
- A. Masci, et al. «A Proof of Concept for Computational Fluid Dynamic Analysis of the Left Atrium in Atrial Fibrillation on a PatientSpecific Basis.» *J Biomech Eng*, 2020.
- A. Raviele, et al. «Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale.» *G Ital Cardiol*, 2013.
- A. S. Go, et al. «Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults, National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.» *JAMA*, 2001.
- Balboni, et al. *Anatomia umana*. EDI.ERMES, 2000.
- C. Chapeau, et al. «Localization of immureactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species.» *J Histochem Cytochem*, 1985.
- C. Malossi, et al. *LifeV development guideline*. 2009.
- D. Jia, et al. «Image-Based Flow Simulations of Pre- and Post-left Atrial Appendage Closure in the Left Atrium.» *Cardiovascular Engineering and Technology*, 2019.
- D.R. Holmes Jr., et al. «Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial.» *J Am Coll Cardiol*, 2014.
- E. K. Kerut, et al. «Anatomy of the Left Atrial Appendage.» *Echocardiography*, 2008.
- G. Casu, et al. «Documento di consenso ANMCO/AIAC/SICI-GISE/SIC/SICCH: Chiusura percutanea dell'auricola sinistra in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare: indicazioni, selezione del paziente, competenze e organizzazione e formazione degli operatori.» *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2016.

- H. Khalili MD, et al. *Transcatheter closure of the left atrial appendage: A focused update on the Watchman closure device*. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2017.
- J. A. Cabrera, et al. «Left Atrial Anatomy Revisited.» *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012.
- J. Andrade, et al. «The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms.» *Circulation research*, 2014.
- J.-Y. Le Heuzey, et al. «Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study.» *Am Heart J*, 2004.
- K. Bedeir, et al. «Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management.» *JAFIB*, 2019.
- L. Di Biase, et al. «Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study.» *J Am Coll Cardiol*, 2012.
- L. Shapira, et al. «Consistent mesh partitioning and skeletonisation using the shape diameter function.» *The Visual Computer*, 2008.
- M. Prince, et al. «The global prevalence of dementia: a systematic review and meta analysis.» *Alzheimers Dement*, 2013.
- P. Kirchhof, et al. «2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.» *European Heart Journal*, 2016.
- P. Piccini, et al. «Left atrial appendage occlusion; rationale, evidence, devices, and patient selection.» *European Heart Journal*, 13 Settembre 2016: 1-9.
- P. Zimetbaum, et al. «Role of Atrial Fibrillation Burden in Assessing Thromboembolic Risk.» *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2014.
- R. Beigel, et al. «The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation.» In *JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING*. 2014.
- R. Koizumi, et al. «Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation.» *Journal of biomechanics*, 2015.
- R.-B. Fountain, et al. «The PROTECT AF WATCHMAN left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation) Trial.» *Am Heart J*, 2006.

- Silverthorn. *Fisiologia umana. Un approccio integrato*. Pearson, 2010.
- Stanley. «New ideas about atrial fibrillation: 50 years on.» *Nature*, 2002.
- T. Lewalter, et al. «An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation.» *Europace*, 2013: 652-656.
- V. Kurfirst, et al. «Epicardial clip occlusion of the left atrial appendage during cardiac surgery provides optimal surgical results and long term stability.» *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2017.
- W.-H. Chow, et al. «An overview of current and emerging devices for percutaneous left atrial appendage closure.» *Trends Cardiovasc Med*, 2019.
- Y. I. Al-Saady NM, et al. «Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism.» *Heart*, 1999.