

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA

ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE

*“GUGLIELMO MARCONI”*

---

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**STUDIO E SIMULAZIONE DEGLI EFFETTI  
FLUIDODINAMICI DELL'OCCLUSIONE  
DELL'AURICOLA SINISTRA IN PAZIENTI  
AFFETTI DA FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Elaborato in:

**INGEGNERIA CLINICA**

Relatore:

**Prof.ssa Cristiana Corsi**

Presentata da:

**Nadia D'Alessandro**

Correlatore:

**Ing. Alessandro Masci**

Sessione II

Anno Accademico 2018/2019



*Alle mie nonne*



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Scenario clinico</b>	<b>3</b>
1.1 Anatomia dell'atrio sinistro .....	3
1.2 Fibrillazione atriale .....	6
1.2.1 Patogenesi .....	8
1.2.2 Diagnosi e classificazione .....	10
1.2.3 Epidemiologia .....	12
1.3 <i>Stroke risk</i> e auricola sinistra .....	14
1.3.1 Il rischio tromboembolico in FA .....	14
1.3.2 Morfologia e trombogenicità della LAA .....	18
1.3.3 Trattamenti correnti .....	23
1.4 Occlusione della LAA .....	26
1.4.1 I dispositivi di occlusione .....	27
1.4.3 CFD e l'approccio paziente-specifico .....	37
<b>2 Materiali e metodi</b>	<b>40</b>
2.1 Definizione di mesh 3D e dataset iniziale .....	41
2.2 Shape Diameter Function .....	42
2.3 Segmentazione della mesh .....	45
2.4 Isolamento ed esclusione dell'auricola .....	47
2.5 Chiusura dell'ostium .....	50
2.6 Modello computazionale .....	52
2.6.1 Condizioni al contorno .....	55
2.7 Simulazioni numeriche .....	58
<b>3 Risultati e discussione</b>	<b>62</b>
3.1 Simulazioni CFD .....	63
3.2 Fluidodinamica in LA del paziente 1 .....	64
3.2.1 Valutazione della velocità .....	64
3.2.2 Analisi della vorticità .....	69
3.2.3 Velocità all'ostium .....	81
3.2.4 Stasi sanguigna .....	83
3.3 Discussioni e limitazioni .....	87
<b>Conclusioni e prospettive future</b>	<b>90</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>92</b>



# Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca di più frequente riscontro nella pratica clinica, con un tasso di incidenza dall'1 al 2% sulla popolazione mondiale. Ad oggi, nel mondo, 33 milioni di persone sono colpite da FA e si stima che tale numero subirà un incremento di 2.5 volte nei prossimi 50 anni, a causa dell'invecchiamento della popolazione. La FA è stata identificata come la principale causa di eventi tromboembolici, tant'è vero che il rischio di *stroke* risulta aumentato di 5 volte in pazienti affetti da FA. Attualmente, la principale strategia utilizzata per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con FA è una terapia anticoagulante orale che utilizza antagonisti della vitamina K (warfarin). Tuttavia, a causa di un aumentato rischio emorragico, una bassa *compliance* da parte dei pazienti e per via della pericolosità delle interazioni tra farmaci diversi, la terapia farmacologica può essere somministrata in un numero limitato di casi.

L'auricola sinistra (LAA) è una sporgenza trabecolata dell'atrio sinistro lunga 2-4 cm. Nel 90% dei casi la formazione dei trombi intracardiaci in pazienti con FA ha sede nell'auricola sinistra. Ciò avviene a causa della sua morfologia che, in condizioni di ridotta motilità atriale, predispone la stasi del sangue al suo interno. Pertanto, una più recente alternativa non farmacologica per la prevenzione dello *stroke* in FA è rappresentata dall'occlusione meccanica dell'auricola. Recenti trials hanno dimostrato che la chiusura percutanea dell'auricola mediante l'impianto di alcuni dispositivi endocardiaci è efficace e non inferiore alla terapia orale nella prevenzione dell'ictus.

L'obiettivo di questa tesi è valutare gli effetti dell'occlusione dell'auricola sinistra (LAAO) sulla fluidodinamica atriale in pazienti affetti da FA. Per questo scopo, a partire da modelli 3D di atrio completo si sono ottenuti nuovi modelli aventi la medesima anatomia tranne che per l'auricola, che nei secondi è risultata occlusa. L'auricola è stata individuata per mezzo della *Shape Diameter Function* ed esclusa; infine, due tipologie di occlusione sono state simulate generando una superficie di chiusura a livello dell'ostium che riproducesse

rispettivamente la morfologia dei due devices endocardiaci per LAAO scelti come modello: il Watchman (Boston Scientific) e l'Amulet (Abbott). Infine, simulazioni fluidodinamiche CFD sono state effettuate sia sul modello intero di atrio sia sui modelli privi di auricola, nell'ottica di un confronto dei risultati pre- e post- occlusione, evidenziando altresì le differenze nel pattern del flusso tra le due tipologie di chiusura replicate. Dall'analisi dei risultati delle simulazioni si sono indagate infine le proprietà fluidodinamiche con lo scopo di valutare le implicazioni dell'esclusione dell'auricola dalla circolazione sanguigna sul rischio trombogenico.

L'elaborato risulta così strutturato:

**Capitolo 1:** dopo una breve introduzione all'anatomia dell'atrio sinistro, viene presentato il contesto patologico della fibrillazione atriale e la sua correlazione con il rischio di *stroke*. Da qui, la trattazione si focalizza sul ruolo trombogenico dell'auricola e sulle strategie di occlusione.

**Capitolo 2:** sono qui descritti i passaggi che hanno condotto alla creazione dei modelli di atrio 3D con auricola occlusa. Viene in seguito introdotto il modello computazionale utilizzato per le simulazioni fluidodinamiche CFD effettuate sui modelli anatomici.

**Capitolo 3:** sono discussi e confrontati i risultati delle simulazioni fluidodinamiche ottenuti per ciascun modello.



# Capitolo 1

## Scenario clinico

### 1.1 Anatomia dell'atrio sinistro

Il cuore, organo centrale dell'apparato circolatorio, svolge la funzione di pompa, spingendo il sangue nel circolo sistemico e in quello polmonare. È situato nella cavità toracica, tra i due polmoni, in una zona particolare denominata mediastino. La parte interna del cuore è suddivisa in quattro cavità: le due superiori sono gli atri, le due inferiori i ventricoli (Figura 1.1). Si riporta qui l'anatomia dell'atrio sinistro, utile ai fini della comprensione degli argomenti trattati in seguito. L'atrio sinistro del cuore è collegato al ventricolo sinistro attraverso la valvola mitrale ed è separato dall'atrio destro dal setto interatriale. Nell'ambito della circolazione sanguigna, l'atrio sinistro riceve il sangue arterioso, quindi proveniente dai polmoni e carico di ossigeno, attraverso le quattro vene polmonari. Con la contrazione degli atri (diastole), il sangue passa dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro attraverso la valvola mitrale (o bicuspidi), che impedisce al sangue arterioso di tornare indietro. Dal ventricolo sinistro il sangue ricco di ossigeno e nutrienti attivi viene spinto, attraverso l'aorta e i suoi rami, fino a raggiungere tutte le cellule e i tessuti del corpo. Visto dal piano frontale del torace, l'atrio sinistro è situato più posteriormente rispetto alle altre camere cardiache. A causa dell'obliquità del piano del setto atriale e dei diversi livelli degli orifizi delle valvole mitrale e tricuspide, la camera atriale sinistra è situata inoltre più superiormente rispetto alla camera atriale destra. Rispetto all'atrio destro, l'atrio sinistro è caratterizzato dal minor volume e dal maggior spessore delle pareti.

## 1.1 ANATOMIA DELL'ATRIO SINISTRO

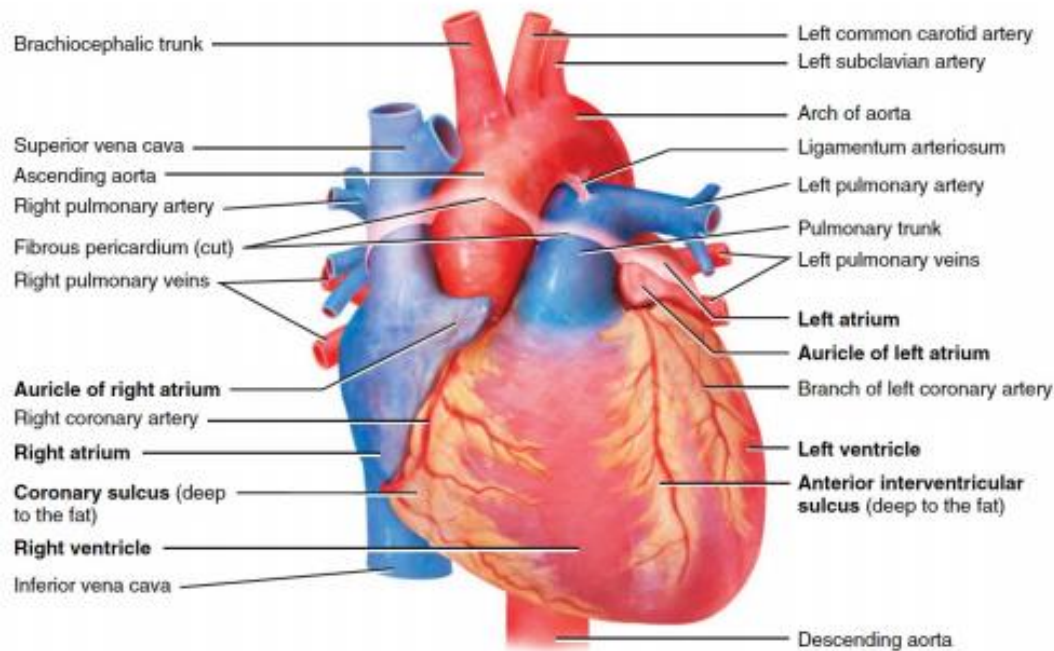


Figura 1.1: Vista anteriore del cuore.

Considerando il cuore in situ, vi si distinguono le seguenti pareti (Figura 1.2):

- Una parete antero-superiore che corrisponde alla faccia sterno-costale e che ha rapporto con la parte ascendente dell'aorta e con il tronco polmonare.
- Una parete postero-superiore che si trova davanti all'esofago, all'aorta toracica discendente e alla biforcazione tracheale, con l'interposizione del pericardio. Quattro vene polmonari, due per ogni lato, si aprono nella parete postero-superiore dell'atrio. I quattro orifizi delle vene polmonari sono privi di valvole.
- Una parete postero-inferiore, poco estesa e pianeggiante, che corrisponde alla faccia diaframmatica.
- Una parete antero-inferiore dove si trova l'orifizio atrio-ventricolare (valvola mitrale).
- Una parete mediale (o settale) che corrisponde al setto interatriale. Sul setto è posizionata la fossa ovale, un residuo embrionale.
- Una parete laterale attraverso la quale si accede all'auricola sinistra.

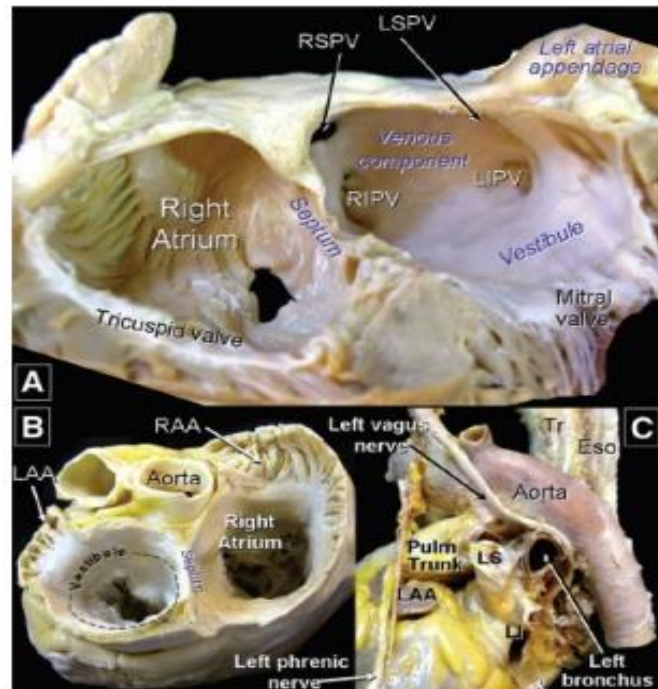


Figura 1.2: **A** Vista anteriore sinistra di una dissezione che mostra le componenti dell'atrio sinistro e la superficie endocardica. **B** Vista posteriore della prossimità tra la radice aortica e gli atri. **C** Vista da sinistra della posizione dell'atrio sinistro e le sue relazioni con le altre strutture cardiache ed extracardiache. *Nota:* Eso indica l'esofago; LIPV e LSPV, le vene polmonari sinistre inferiore e superiore rispettivamente; RIPV e RSPV, le vene polmonari destre inferiore e superiore rispettivamente; RAA, l'auricola dell'atrio destro; LAA, l'auricola dell'atrio sinistro; Tr, la trachea.

Le pareti dell'atrio sinistro sono costituite da fibre muscolari e possono essere descritte come superiore, posteriore, laterale sinistra, settale (o mediale) e anteriore. L'atrio sinistro a pareti relativamente lisce al suo interno, ma le sue pareti non hanno uno spessore uniforme. È importante sottolineare che c'è un'area della parete anteriore appena dietro l'aorta che è eccezionalmente sottile, un'area "non protetta" a rischio di perforazione. Il numero di vene polmonari che si aprono nell'atrio sinistro può variare tra tre e cinque nella popolazione sana. Le vene polmonari principali emergono da ciascun polmone. Ogni polmone viene drenato da una vena principale inferiore e una superiore, quindi ci sono quattro vene principali in totale. La vena polmonare superiore destra si trova di fronte e al di sotto dell'arteria polmonare; quella inferiore è situata invece nella parte più bassa dell'ilo

polmonare. Le vene polmonari principali destre passano dietro l'atrio destro e la vena cava superiore; quelle sinistre di fronte all'aorta toracica discendente. Le maniche dei muscoli si estendono dall'atrio sinistro per circondare gli aspetti esterni delle pareti venose per lunghezze marcatamente variabili verso l'ilo polmonare. Le maniche muscolari sono associate con l'attività focale che avvia le aritmie atriali. L'atrio sinistro ha un'appendice distintiva che è una custodia simile a un dito che si estende dal corpo principale dell'atrio. L'appendice atriale o auricola sinistra è considerevolmente più piccola della sua controparte sul lato destro. Tende ad avere una forma tubolare piccola, stretta con diverse curve. Uno studio post-mortem sui cuori espantati ha rivelato che l'appendice atriale dei pazienti con fibrillazione atriale ha un volume 3 volte superiore ai soggetti sani e che la superficie endocardica è più liscia e associata a una fibroelastosi endocardica più estesa in quelli con fibrillazione atriale; queste caratteristiche potrebbero predisporre alla formazione di trombi [1,2].

## 1.2 Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca clinicamente significativa più comune, con un tasso medio di incidenza dall'1 al 2% sulla popolazione mondiale [3]. Dal punto di vista fisiopatologico, si manifesta con un *pattern* elettrico atriale caotico ed irregolare che sopprime la funzione meccanica atriale e sostituisce il normale ritmo sinusale [4]. Oltre ad essere frequentemente associata a ipertensione, malattie coronariche e insufficienza cardiaca [5], la FA è stata identificata come la principale causa di eventi tromboembolici. Il rischio di *stroke* risulta aumentato di 5 volte in presenza di FA e si stima che sia la causa del 15% della totalità degli eventi tromboembolici [6]. Oltre il 90% dei trombi in atrio sinistro responsabili di tali eventi, originano nell'auricola sinistra [7], che rappresenta pertanto una zona ad elevato rischio trombogenico. La prevalenza della fibrillazione atriale è correlata con l'avanzare dell'età ed è aggravata dalla presenza di altri fattori. I fattori di rischio accertati, emergenti e potenziali per la FA sono riassunti in Figura 1.3. Secondo lo studio ATRIA [8], se nel 1995 la percentuale di popolazione affetta da FA era lo 0,95%, tale numero è destinato a triplicare entro il 2050 [5]. Essendo la FA una condizione diffusa

## 1.2 FIBRILLAZIONE ATRIALE

e in crescita nella popolazione, è causa frequente di accesso alle strutture ospedaliere e di ricovero. Negli ultimi 20 anni, si è osservato un incremento del 66% delle ospedalizzazioni dovute a insorgenza di fibrillazione atriale. Globalmente, lo studio COCAF [9] stima un costo annuo per paziente di circa 3000€, da attribuirsi per la maggior parte alle ospedalizzazioni (52%) e alle complicazioni legate alla FA (es. ictus). Le restanti spese sono da attribuirsi alle terapie farmacologiche, all'utilizzo di dispositivi diagnostici e di monitoraggio e alle consultazioni mediche. Nella sola Unione Europea, la gestione della FA ha un impatto economico complessivo di circa 10 miliardi di euro annui.

Risk Factor	Estimated Increased Risk	Comments
<b>Established</b>		
Age	≈2	Per decade
Male sex	1.5	
Hypertension	1.2–1.5	BP >140/90 mm Hg
Valvular heart disease	1.8–3.4	
LV systolic dysfunction	4.5–5.9	
Obesity	1.39–2.35	
Alcohol consumption	1.34–1.46	Heavy alcohol use (≥36 g/d)
<b>Emerging</b>		
Prehypertension	1.28	Systolic BP 130–139 mm Hg vs <120 mm Hg
Increased pulse pressure	1.26	Per 20-mm Hg increment
Obstructive sleep apnea	2.8–5.6	
Physical activity	2.87	Cumulative lifetime practice >1500 h
Diastolic dysfunction	3.33–5.26	
Familial and genetic	1.85	AF in ≥1 parent
Hypertrophic cardiomyopathy	4–6	
Congenital heart disease	N/A	
<b>Potential</b>		
Coronary artery disease	N/A	Data inconclusive
Chronic kidney disease	1.3–3.2	Graded risk
Inflammation	1.47–1.77	Independent predictive value unclear
Pericardial fat	1.28–5.30	Risk related to thickness and volume of pericardial fat
Tobacco use	1.51–2.05	

AF indicates atrial fibrillation; BP, blood pressure; LV, left ventricular; and N/A, not available.

Figura 1.3: fattori di rischio per la FA.

### 1.2.1 Patogenesi

La coordinazione della contrazione del miocardio è essenziale per una normale funzionalità cardiaca, in termini di frequenza e gittata cardiaca. Le cellule miocardiche devono depolarizzarsi in modo coordinato perché il cuore generi una forza sufficiente a far circolare il sangue. In condizioni fisiologiche, la depolarizzazione insorge nelle cellule autoritmiche del nodo senoatriale (nodo SA), situato nel solco terminale tra vena cava superiore e atrio destro. L'onda si propaga poi lungo un sistema di conduzione specifico: le vie internodali connettono il nodo SA al nodo atrioventricolare (nodo AV), un gruppo di cellule autoritmiche localizzate vicino al pavimento dell'atrio destro; dal nodo AV la depolarizzazione si sposta ai ventricoli attraverso il fascio di His, che si divide in due branche nel setto interventricolare fino a diramarsi nella rete del Purkinje connessa ai muscoli papillari ventricolari. L'onda di depolarizzazione è seguita da un'onda di contrazione che passa dapprima attraverso gli atri e poi si sposta verso i ventricoli, per massimizzare l'eiezione in aorta. Normalmente, il ritmo del battito cardiaco (70-80 depolarizzazioni/min) è scandito dalle cellule del nodo SA, che assume pertanto il ruolo di pacemaker principale. L'insorgenza può aversi, nell'ordine, anche: negli atri (60/min), nel nodo a-v (40-60/min), nel fascio di His e nella rete del Purkinje (20-40/min). Tuttavia, poiché il nodo SA ha una frequenza di attivazione maggiore, la depolarizzazione arriva in ciascuna di queste zone prima che queste possano innescare il proprio ritmo. I pacemaker minori restano latenti fintanto che è attiva la struttura più rapida. In conclusione, il battito insorge normalmente nel nodo SA e la frequenza cardiaca è finemente adattata ai bisogni metabolici attraverso la mediazione del sistema nervoso autonomo che può indurre una diminuzione o un incremento, da 60 depolarizzazioni/min a riposo fino 180-200/min al massimo dell'esercizio [10]. In condizioni patologiche di fibrillazione atriale, la genesi della depolarizzazione non è più gestita dal nodo SA, bensì avviene in maniera caotica, irregolare e a frequenza maggiore in alcuni gruppi di cellule dell'atrio. I focolai ectopici sono situati prevalentemente nel tessuto cardiaco alle estremità prossimali delle vene polmonari. Durante la FA, le cellule atriali sono caratterizzate da una frequenza di depolarizzazione compresa tra 400 e 600 volte al minuto. Se ogni impulso atriale fosse condotto ai ventricoli, la frequenza ventricolare estremamente rapida porterebbe a una

contrazione cardiaca inefficace e alla morte rapida. Ciò è impedito dall'azione di filtro nel nodo AV, al livello del quale viene ripristinata la conduzione fisiologica grazie al periodo refrattario delle cellule, che non possono essere attivate da impulsi immediatamente consecutivi, e al rallentamento della conduzione (Figura 1.3).

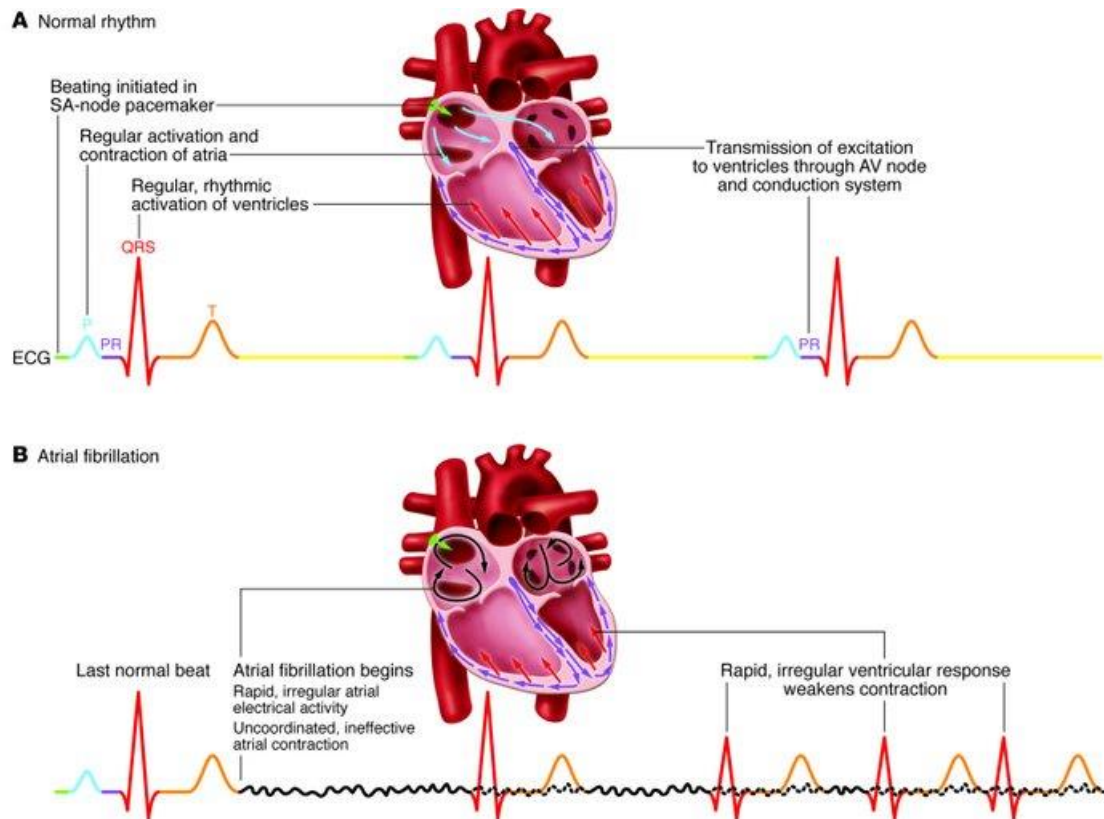


Figura 1.3: Conduzione elettrica cardiaca in ritmo sinusale (sopra) e in stato di fibrillazione atriale (sotto).

La frequenza cardiaca durante la FA è quindi determinata dall'interazione concomitante tra la frequenza atriale e il nodo AV. In assenza di terapia farmacologica, questa si pone tipicamente intorno ai 150 impulsi al minuto. Grazie alla funzione del nodo AV il cuore riesce a mantenere la sua funzione di pompa. Tuttavia, la perdita del contributo della contrazione atriale al riempimento ventricolare e la contrazione ventricolare irregolare ed eccessivamente rapida causate da FA, possono portare al verificarsi scompensi cardiaci

acuti. Inoltre, la perdita della contrazione atriale favorisce la stasi del sangue negli atri, che promuove la formazione di coaguli e l'insorgenza di trombi nel circolo sanguigno [11]. Per tale ragione il rischio di ictus nei pazienti affetti da FA è 5 volte maggiore.

### 1.2.2 Diagnosi e classificazione

Gli episodi di FA possono essere sintomatici, con effetti di palpitazioni, fastidio al torace e stordimento, oppure asintomatici ("FA silente"). La diagnosi di FA deve essere confermata dall'elettrocardiogramma, di durata minima 30 secondi. Un tracciato ECG caratterizzante la FA (Figura 1.4) presenta [12]:

1. scomparsa dell'onda P che rappresenta la depolarizzazione atriale, sostituita da rapide oscillazioni dette onde di fibrillazione (onde f). Tali onde, rappresentative della casualità dell'attivazione atriale, sono molto irregolari in morfologia e ampiezza, di frequenza elevata (400-600/min) e persistono per tutto il ciclo cardiaco conferendo un aspetto frastagliato alla linea isoelettrica;
2. irregolarità degli intervalli R-R, conseguenza della frequenza cardiaca irregolare tipica di questa aritmia;
3. complesso QRS normale, indice del fatto che la conduzione ventricolare non è compromessa.

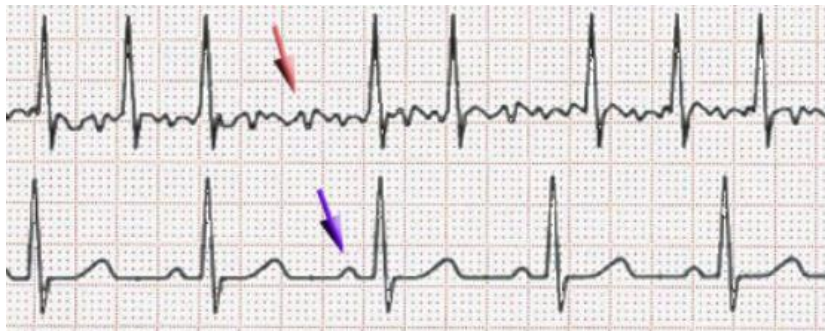


Figura 1.4: *Sopra.* Fibrillazione atriale. *Sotto.* Ritmo normale. In evidenza l'assenza dell'onda P nel tracciato ECG in FA.



Poiché la registrazione ECG deve avvenire durante la manifestazione dell'evento aritmico, che può essere imprevedibile e asintomatico, si ricorre frequentemente all'utilizzo di dispositivi per il monitoraggio continuo per massimizzare la possibilità di registrare l'aritmia e classificarla correttamente. Un dispositivo Holter permette l'acquisizione continua dell'ECG del paziente durante le normali attività quotidiane per giorni o addirittura settimane. Secondo uno studio condotto dall'Istituto Superiore di Sanità di Roma [13], una registrazione Holter di 7 giorni e 30 giorni permettono di individuare episodi di FA intermittente nel 35% e nel 58% rispettivamente. Altre tecnologie per il riconoscimento degli eventi di fibrillazione atriale si basano su dispositivi impiantabili come *loop-recorder* esterni ed *event-recorder*.

In aderenza alle *European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation* aggiornato al 2016 [12], si distinguono universalmente cinque tipi di FA, sulla base del *pattern*, della durata e della conclusione spontanea degli episodi di FA:

- *di nuova insorgenza*: forme di FA che sono documentate per la prima volta, indipendentemente dalla presenza di sintomi, dall'eventuale riconversione spontanea a ritmo sinusale, dalla durata dell'episodio o da eventuali precedenti episodi non documentati;
- *parossistica*: tali forme di FA terminano spontaneamente entro 48h nella maggior parte dei casi. Sono considerati parossistici episodi di FA che entro 7 giorni scompaiono o sono interrotti con cardioversione (farmacologica o elettrica);
- *persistente*: FA con durata superiore ai 7 giorni, compresi gli episodi interrotti da cardioversione dopo 7 giorni o più;
- *persistente di lunga durata*: comprende forme di FA che durano ininterrottamente da più di un anno. Si considera in questi casi un'eventuale procedura di controllo del ritmo cardiaco, mediante installazione di pacemaker o altresì ricorrendo ad ablazione chirurgica o transcatetere;
- *permanente*: quando il ritmo sinusale non è ripristinabile o si è accettata la presenza dell'aritmia. Per definizione, procedure di controllo del ritmo non sono adottate in pazienti con FA permanente. Qualora si optasse per la cardioversione, la FA andrebbe riclassificata nella categoria precedente;

Le *Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale* aggiornate al 2013 [14] menzionano ulteriori tipologie di FA, altresì clinicamente rilevanti:

- *ricorrente*: comprende qualunque forma recidiva di FA;
- *secondaria*: comprende le forme di fibrillazione atriale in cui è possibile individuare la causa dell'aritmia, una condizione favorente o una concomitante patologia cardiovascolare associata;
- *primitiva o isolata*: comprende le forme di FA che colpiscono principalmente individui di età inferiore 60 anni che non presentano segni clinici o sintomi legati a FA.
- *silente (o asintomatica)*: comprende forme di FA non associate a sintomi ma diagnosticate incidentalmente attraverso un tracciato elettrocardiografico effettuato per altri motivi o a seguito di complicanze correlate alla fibrillazione atriale, come ictus e tachicardiomiopatia. Episodi di FA silente possono coesistere con una qualsiasi delle forme di FA precedentemente elencate.

### 1.2.3 Epidemiologia

Gli studi più recenti indicano una prevalenza della fibrillazione atriale tra lo 0.9% e il 2% [3], che si presenta pertanto come l'aritmia cardiaca globalmente più diffusa. Ad oggi nel mondo 33 milioni di persone sono colpite da FA [15] e si stima che tale numero subirà un incremento di 2.5 volte nei prossimi 50 anni. Secondo i dati forniti dallo studio ATRIA [8], nei soli Stati Uniti la FA è presente in circa 2.3 milioni di persone, che diventeranno 5.6 milioni nel 2050. Le cause dell'aumento della prevalenza sono da ricondurre alla crescita e all'invecchiamento generale della popolazione. La prevalenza di FA è, infatti, fortemente correlata con l'età: il 4% dei pazienti con più di 60 anni e il 9% dei pazienti con più di 80 anni sono affetti da FA. Si riscontra inoltre, in generale, un tasso di incidenza maggiore negli uomini (1.1%) rispetto alle donne (0.8%). Nella fattispecie, se le donne con meno di 55 anni hanno una probabilità dello 0.1% di contrarre FA, per gli uomini la percentuale raddoppia. Nei soggetti con 85 anni o più, invece la prevalenza subisce un incremento notevole raggiungendo il 9.1% nelle donne e 11% negli uomini (Figura 1.5). Dati più

limitati sono disponibili riguardo alla prevalenza in Italia. Sulla base dello studio prospettico Pro.VA [16] basato su una popolazione di pazienti con età  $\geq 65$  anni si osserva una prevalenza del 4.2% tra 65 e 74 anni, del 9.4% tra 75 e 84 anni e del 17% nei soggetti con più di 85 anni. Inoltre, se proiettiamo i dati disponibili della letteratura internazionale (prevalenza di FA di circa 1.0% nella popolazione generale) sulla popolazione italiana attuale (60 milioni) si può desumere che il numero dei soggetti con FA in Italia sia di circa 600.000 persone. Se consideriamo il tasso di incidenza di fibrillazione atriale in pazienti che sono già affetti da patologie cardiovascolari, la prevalenza subisce un ulteriore incremento, poiché vi è una forte correlazione tra FA e cardiopatie. Si stima che l'ipertensione (pressione arteriosa  $> 140/90$ mmHg) sia il terzo fattore di rischio più importante dopo età e sesso: sebbene comporti un aumento del rischio di FA relativamente modesto (1.2-1.5 volte), l'elevata prevalenza di ipertensione nella popolazione generale la rende un fattore di rischio significativo; il 14% dei casi di FA è da attribuirsi a ipertensione. Nel caso di valvulopatie, la prevalenza della FA è del 9,1% dei pazienti con stenosi aortica da lieve a moderata e del 33,7% tra quelli con stenosi grave ma il rischio di FA può arrivare fino al 70% nei casi più gravi (malattia valvolare mitralica e tricuspide mista); nei casi di pazienti con scompenso cardiaco, il rischio di AF aumenta da 4.5 a 5.9 volte rispetto a soggetti sani [17].

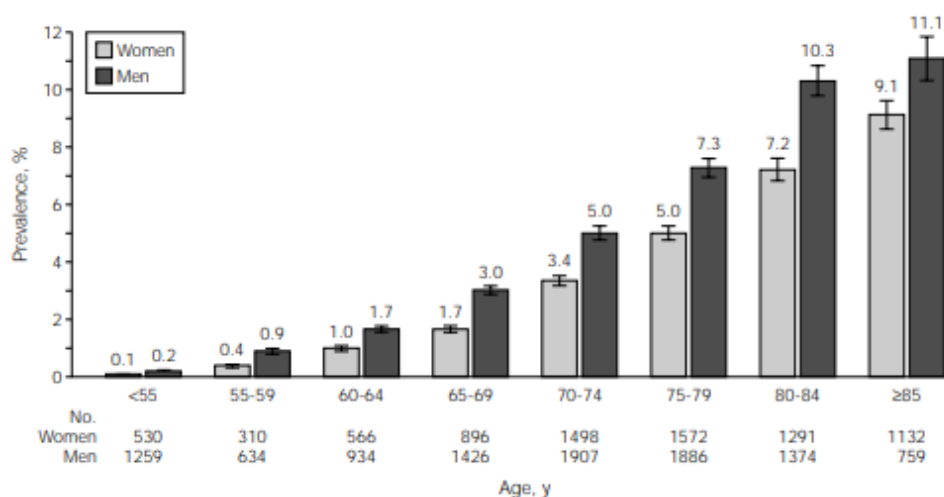


Figura 1.5: Prevalenza della fibrillazione atriale stratificata secondo età e sesso, secondo lo studio ATRIA.

## **1.3 *Stroke risk* e auricola sinistra**

### **1.3.1 Il rischio tromboembolico in FA**

La FA è un importante fattore di rischio di ictus ischemico con una prognosi peggiore e un tasso di recidiva più elevato rispetto a quello dell'ictus non correlato alla FA [21]. Il rischio di ictus per i pazienti affetti da FA è 5 volte maggiore rispetto ai soggetti sani; approssimativamente il 20% di tutti gli ictus è causato da FA [17]. Inoltre, secondo i dati riportati nel Framingham Study [5], il rischio di ictus nei pazienti con FA aumenta con l'aumentare dell'età e passa da 1.5% in pazienti di età compresa tra 50 e 59 anni a 23.5% in quelli con età compresa tra 80 e 89 anni. Il rischio di ictus non è tuttavia uniforme, variando ampiamente da 0.0-1.9% a 15.2-18.2% per anno, a seconda del contesto clinico e del profilo di rischio del paziente [14]. Ad esempio, un alto rischio è osservato nella FA associata a patologia valvolare reumatica (prevalentemente stenosi mitralica); al contrario, il rischio di ictus con sola FA è basso e paragonabile a quello nella popolazione generale [17]. Tale eterogeneità indica che i meccanismi di correlazione tra FA e stroke sono molto complessi e non ancora del tutto chiari. Le opinioni attuali poggiano sull'ipotesi secondo cui la ridotta contrattilità atriale durante FA produca stasi del sangue, che a sua volta promuove la formazione di trombi, i quali, entrando nel circolo sistemico, causano embolie cerebrali. Alcuni lavori recenti suggeriscono un quadro più completo della patogenesi dell'ictus nella FA, coinvolgendo altri fattori oltre alla disritmia. All'ipotesi consolidata che la FA causi stroke se ne aggiunge una nuova secondo cui FA è associata con fattori che causano stroke e una ulteriore secondo cui lo stroke può causare FA. Gli studi analizzati mostrano che:

-età, sesso maschile, ipertensione, diabete mellito, cardiopatia valvolare, insufficienza cardiaca, malattia coronarica, patologia renale cronica, disturbi infiammatori, apnea notturna e consumo di tabacco sono fattori di rischio sia per la FA che per l'ictus [22];

-FA rimane un fattore di rischio indipendente per l'ictus dopo un adeguamento dei fattori di rischio condivisi (The Framingham Study) [5];

- La FA è associata non solo all'ictus in generale, ma soprattutto agli ictus provocati da tromboemboli di origine cardiaca [23];

-la FA coesiste spesso con anomalie atriali come disfunzione endoteliale, fibrosi, funzione compromessa dei miociti (fibre muscolari cardiache), dilatazione della camera e disfunzione meccanica nell'auricola sinistra. Tali anomalie sono state associate al rischio di stroke in pazienti con FA;

- Le lesioni del sistema nervoso centrale causate dall'ictus spesso colpiscono il sistema nervoso autonomo, che svolge un ruolo importante nella patogenesi della FA [24].

Tenendo conto di questi fattori, H. Kamel et al. [18] propone un nuovo modello per il rischio di stroke in FA che tiene conto del substrato atriale anormale, oltre che del ritmo. Ciò spiegherebbe perché le procedure di cardioversione per ripristinare il ritmo sinusale possono eliminare la FA ma non il rischio di ictus. Secondo tale modello, l'invecchiamento e i fattori di rischio vascolare sistemico causano un substrato del tessuto atriale anormale o una cardiopatia atriale, che può provocare FA e/o tromboembolia. Una volta che la FA si sviluppa, la aritmia provoca disfunzione contrattile e stasi, che aumenta ulteriormente il rischio di tromboembolia. Inoltre, nel tempo la disritmia provoca un rimodellamento strutturale dell'atrio, peggiorando così la cardiopatia atriale e aumentando ulteriormente il rischio di tromboembolia. Parallelamente, i fattori di rischio sistemici aumentano il rischio di ictus attraverso altri meccanismi esterni all'atrio, come l'aterosclerosi delle grandi arterie, la disfunzione sistolica ventricolare e l'occlusione cerebrale in loco di piccoli vasi. Una volta che si verifica l'ictus, le modificazioni patologiche del sistema nervoso autonomo e l'infiammazione post-ictus possono a loro volta aumentare il rischio di FA.

Attualmente, per la stima del rischio tromboembolico in pazienti con FA vengono applicati diversi sistemi a punteggio, tra cui il CHADS<sub>2</sub> e il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, elaborati sull'esperienza di grandi trial e ampi registri. Tali indici di valutazione, illustrati anche nelle *Linee guida AIAC per la gestione della fibrillazione atriale*, vengono tenuti in considerazione dal medico nella scelta del trattamento farmacologico o chirurgico più opportuno da adottare sulla base del punteggio risultante. I sistemi a punteggio contemplano vari fattori di rischio: a ciascuno di essi è attribuito un valore opportuno,

stimato sulla base dell'associazione forte (fattore ad alto rischio) o debole (fattore a basso rischio) di quella data condizione con lo stroke. I valori sommati tenendo conto di tutte le condizioni presenti nel paziente, restituiscono un nuovo valore (da 0 a un massimo) indicativo del rischio tromboembolico. Il CHADS<sub>2</sub> score (Figura 1.6) è stato introdotto nei primi anni '90 e ha riscontrato il maggior interesse per la sua facile applicabilità clinica. Lo score tiene conto dei fattori di rischio quali scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione, età > 75 anni, diabete mellito, pregresso stroke o attacco ischemico transitorio (TIA). Gli autori considerano a basso rischio i pazienti con CHADS<sub>2</sub> score=0, a rischio moderato quelli con CHADS<sub>2</sub> score 1-2 e a rischio elevato quelli con CHADS<sub>2</sub> score 3-6. Il confronto tra i diversi schemi di valutazione del rischio ha dimostrato che il CHADS<sub>2</sub> score è in grado di identificare meglio i soggetti ad alto rischio, tuttavia non riesce a individuare i pazienti realmente a basso rischio nei quali non è necessaria la terapia antitrombotica. Più tardi è stato pubblicato in letteratura il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (Figura 1.6), elaborazione del CHADS<sub>2</sub> score, che fornisce una stratificazione più accurata. I pazienti con CHADS<sub>2</sub> tra 0 e 1 quando ulteriormente classificati secondo il modello CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score mostrano variazioni considerevoli del rischio di stroke (da 0% a 4% l'anno) e questo implica un diverso comportamento circa la profilassi anticoagulante. Con l'aggiunta nel sistema a punteggio di altri fattori clinici di rischio tromboembolico, quali età compresa tra 65 e 74 anni, precedenti vascolari anamnestici e sesso femminile, un numero consistentemente maggiore di pazienti (circa il 75% vs il 10% riportato in altri algoritmi) risulta avere uno score di rischio tromboembolico elevato (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ ). Al contrario, i pazienti che risultano effettivamente a basso rischio di ictus (rischio annuo 1%) sono solo il 10%. I sistemi CHADS<sub>2</sub> e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sono probabilmente gli strumenti di stratificazione del rischio trombogenico in FA più utilizzati nella pratica clinica; tuttavia, l'ampia variabilità dei risultati è indice del fatto che la stratificazione del rischio tromboembolico non sia ancora standardizzata e necessiti di ulteriori approfondimenti [14].

Fattori di rischio tromboembolico		Punteggio
C	Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra ( <i>Congestive heart failure/left ventricular dysfunction</i> )	1
H	Ipertensione ( <i>Hypertension</i> )	1
A	Età $\geq 75$ anni ( <i>Age <math>\geq 75</math> years</i> )	1
D	Diabete mellito ( <i>Diabetes mellitus</i> )	1
S <sub>2</sub>	Pregresso ictus/attacco ischemico transitorio ( <i>Previous stroke/transient ischemic attack</i> )	2

Fattori di rischio tromboembolico		Punteggio
C	Scompenso cardiaco/disfunzione ventricolare sinistra ( <i>Congestive heart failure/left ventricular dysfunction</i> )	1
H	Ipertensione ( <i>Hypertension</i> )	1
A <sub>2</sub>	Età $\geq 75$ anni ( <i>Age <math>\geq 75</math> years</i> )	2
D	Diabete mellito ( <i>Diabetes mellitus</i> )	1
S <sub>2</sub>	Pregresso ictus/attacco ischemico transitorio ( <i>Previous stroke/transient ischemic attack</i> )	2
V	Malattia vascolare (pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica) ( <i>Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)</i> )	1
A	Età 65-74 anni ( <i>Age 65-74 years</i> )	1
Sc	Sesso femminile ( <i>Sex category [female gender]</i> )	1

Figura 1.6: CHADS<sub>2</sub> risk score (sopra) e CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk score (sotto).

Recentemente è stato proposto in letteratura lo score di stratificazione per il rischio tromboembolico R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, che annovera tra i fattori di rischio la disfunzione renale con un cut-off di clearance della creatinina (CrCl)  $< 60$  ml/min. È stato documentato che ad ogni riduzione della CrCl di 10 ml/min, corrisponde un aumento del rischio di ictus ed embolie sistemiche del 12%. Il Working Group dello Stroke Risk in Atrial Fibrillation ha confrontato 12 schemi per la stratificazione del rischio tromboembolico pubblicati in letteratura dal 1995 al 2006. La percentuale di soggetti a basso rischio di ictus è risultata variare dal 9% al 49% e quella dei soggetti ad alto rischio dall'11% al 77%, con conseguenti notevoli ripercussioni cliniche. Si evince, pertanto, che la stratificazione del rischio

tromboembolico non sia standardizzata e necessiti di ulteriori approfondimenti [14]. Una delle motivazioni potrebbe essere la non distinzione nei sistemi esistenti tra FA parossistica e FA permanente e più in generale il fatto che non si tiene conto né della durata né della frequenza degli episodi di FA [25].

#### **1.3.2 Morfologia e trombogenicità della LAA**

L'auricola o appendice atriale sinistra (LAA) è una proiezione di forma uncinata dal corpo principale dell'atrio sinistro (LA) che residua dall'atrio sinistro embrionale. La giunzione con l'atrio è ben definita da un restringimento all'orifizio dell'appendice, solitamente ovale. L'aspetto esteriore della LAA è quello di una struttura tubolare leggermente appiattita con merlature, spesso con una o più pieghe e culminante in un restringimento appuntito. Esistono numerose varianti nelle sue dimensioni, forma e relazione con strutture cardiache ed extracardiache adiacenti, che sono estremamente rilevanti nella valutazione del rischio trombogenico e nelle procedure interventistiche. Nella maggior parte dei cuori, la LAA si estende tra le pareti anteriore e laterale di LA, e la sua punta è diretta antero-superiormente, sovrapponendosi al margine sinistro del tratto di efflusso ventricolare destro o al tronco polmonare e al tronco principale della coronaria sinistra o dell'arteria circonflessa, ma non è raro trovare la punta della LAA diretta lateralmente o all'indietro. In un ampio studio sui cuori post-mortem, Veinot et al. [26] ha definito i lobi come sporgenze dal corpo principale della LAA, dove anche la punta rappresenta un lobo. I risultati dello studio mostrano che una LAA con 2 lobi è più comune (54%), seguita da forme con 3 lobi (23%), 1 lobo (20%) e 4 lobi (3%); non ci sono inoltre differenze morfologiche significative legate all'età o al sesso. Uno studio recente condotto da Di Biase et al. [27] si è focalizzato sull'analisi della morfologia della LAA in 932 pazienti. Analizzando le immagini acquisite attraverso tomografia computerizzata (CT) e risonanza magnetica (MRI) la LAA è stata classificata secondo quattro morfologie: "chicken wing", che è risultata la forma più comune (48% della popolazione presa in esame), seguita dalle morfologie "cactus" (30%), "windsock" (19%) e "cauliflower" (3%). La descrizione di queste morfologie è la seguente:



1. *Chicken wing*: ha un lobo dominante che presenta una curvatura evidente nella sua parte prossimale o centrale, o un ripiegamento su sé stesso ad una certa distanza dall'orifizio. Questa tipologia di LAA può avere lobi secondari (Figura 1.7).

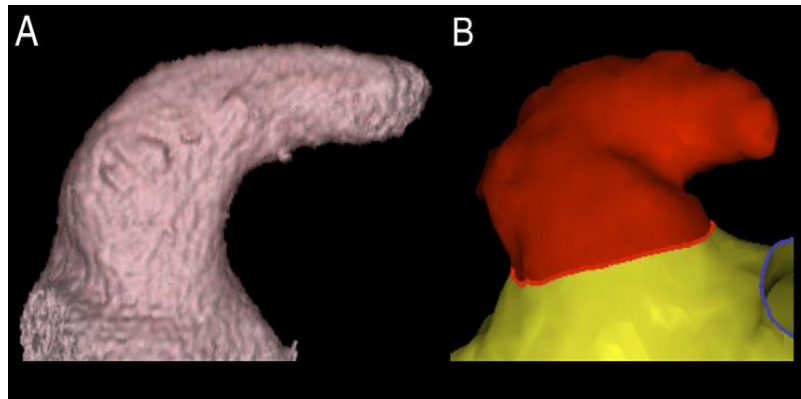


Figura 1.7: CT (A) e MRI (B) di una LAA *Chicken wing*

2. *Cactus*: presenta un lobo centrale dominante con lobi secondari che si estendono dal lobo centrale inferiormente e superiormente (Figura 1.8).

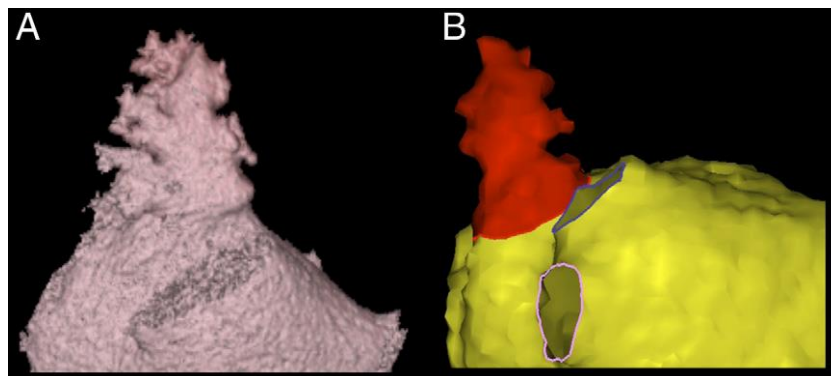


Figura 1.8: CT (A) e MRI (B) di una LAA *Cactus*

3. *Windsock*: è caratterizzato da un lobo dominante di lunghezza sufficiente come struttura primaria. Alcune variazioni di questa morfologia presentano lobi secondari in differente numero e posizione che si formano dal lobo centrale (Figura 1.9).

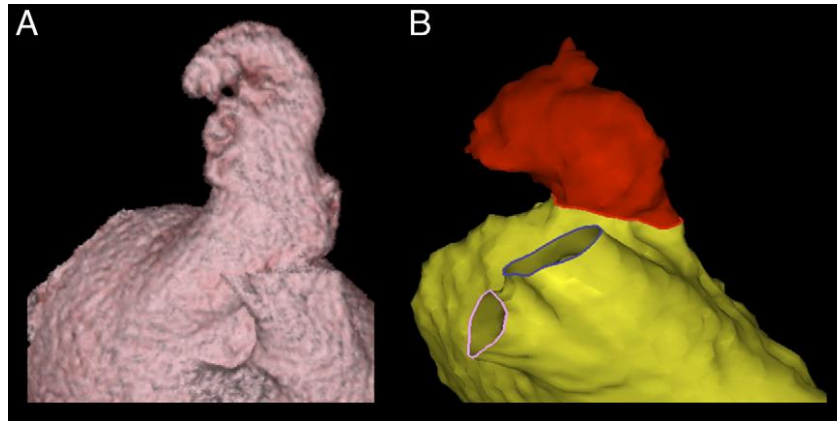


Figura 1.9: CT (A) e MRI (B) di una LAA *Windsock*

4. *Cauliflower*: presenta una lunghezza complessiva breve, con caratteristiche interne più complesse. La forma dell'orifizio è pressoché irregolare (ovale vs circolare). È caratterizzato da un numero variabile di lobi e manca un lobo dominante. (Figura 1.10).

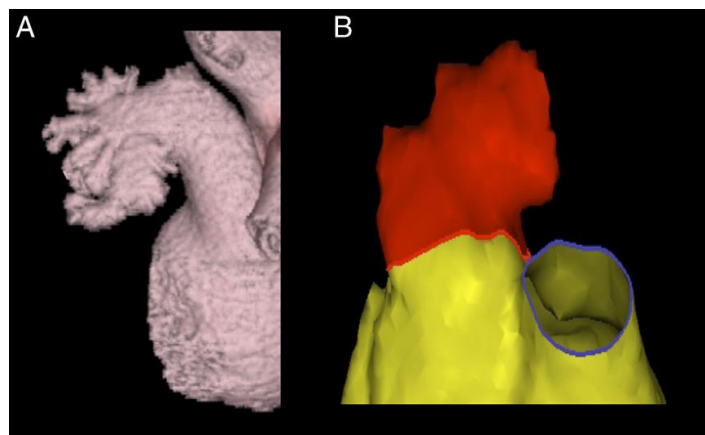


Figura 1.10: CT (A) e MRI (B) di una LAA *Windsock*

In condizioni fisiologiche, l'auricola si comporta come una sacca altamente contrattile, che oblitera il suo apice durante la sistole atriale [19]. La LAA ha la funzione di serbatoio contrattile e di camera di decompressione, a seconda della fase del ciclo cardiaco [28]. Durante la sistole ventricolare, agisce in aspirazione e durante la diastole si comporta come un condotto. La disritmia e il rimodellamento del substrato tipici della fibrillazione atriale trasformano invece la LAA in una sacca statica, predisponendo la stagnazione e la trombosi. L'appendice atriale sinistra è infatti responsabile della formazione del 90% di trombi atriali in pazienti con FA non valvolare, con aumentati rischi sia di ictus (6 volte) sia di morte (2 volte) rispetto a soggetti in ritmo sinusale (RS) [7]. Numerosi studi recenti hanno indagato su una più profonda correlazione tra i parametri anatomico-funzionali della LAA e il rischio di stroke. Di Biase et al. [27] hanno correlato la morfologia di LAA con soggetti con un pregresso stroke/TIA. Dopo un aggiustamento delle variabili di controllo, è stata riscontrata una distribuzione dell'evento ischemico significativamente diversa tra i

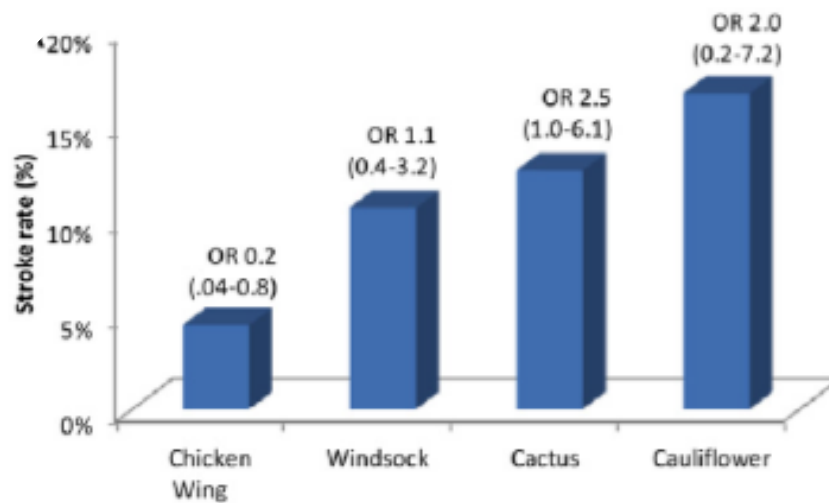


Figura 1.11: Prevalenza di ictus/TIA pregresso secondo diverse morfologie LAA.

tipi di LAA: 12% per Cactus, 4% per Chicken Wing 10% per Windsock e 18% per Cauliflower (Figura 1.11). Gli episodi di stroke risultavano dunque più frequenti nelle tipologie non-Chicken Wing rispetto alla Chicken Wing, (12% vs. 4%). Yamamoto et al. [29] hanno identificato un maggior numero di lobi dell'auricola come un fattore di rischio indipendente per il rischio trombotico in LAA. Nello studio condotto, l'ecocardiografia transesofagea (TEE) è stata eseguita su 564 pazienti candidati per l'ablazione transcateretere

per FA refrattaria ai farmaci per valutare la presenza di trombi in LAA. Tra i pazienti in cui è stata rilevata la presenza di trombi (6.4%) la maggior parte (94,4%) aveva LAA con almeno 3 lobi, mentre solo lo 0,7% dei trombi era presente in LAA con 1 o 2 lobi (Figura 1.12). Questo risultato è aderente con quello visto da Di Biase et al., poiché la morfologia Chicken Wing è la meno complessa e potrebbe essere associata ad una LAA con 1 o 2 lobi. Yamamoto et al. ha inoltre correlato un aumento del numero di lobi LAA a una minore velocità di svuotamento dell'auricola, ragion per cui le morfologie più complesse sarebbero più predisposte alla stasi e quindi alla trombogenesi.

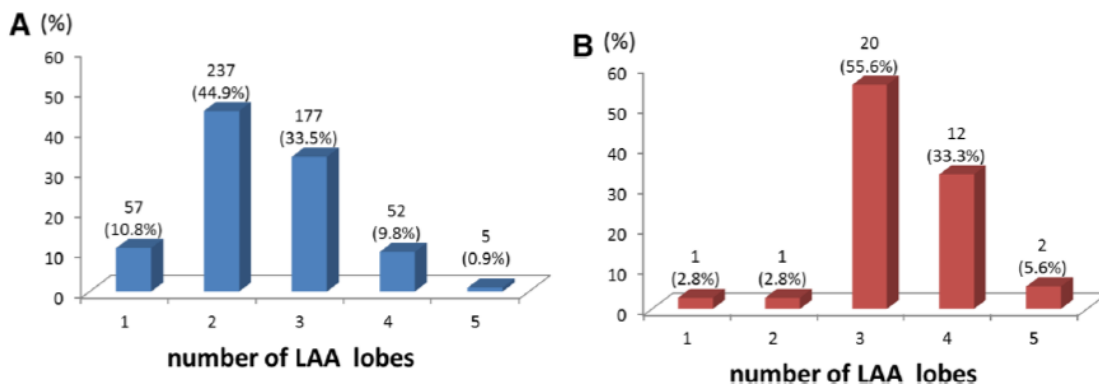


Figura 1.12: Differenza nell prevalenza del numero di lobi della LAA tra pazienti senza trombi in LAA (A) e pazienti con trombi in LAA (B). La maggior parte dei pazienti nel gruppo senza trombi in LAA aveva un numero di lobi di LAA pari a 2, mentre la maggior parte dei pazienti nel gruppo con trombi in LAA aveva LAA con 3 o più lobi.

Lo studio di L.D. Burrell et al. [30] invece confrontato il volume di LAA in soggetti aventi una storia di FA e ictus con quello di soggetti con sola storia di FA (soggetti di controllo). Secondo i risultati, i pazienti con una storia di ictus avevano volumi medi di LAA significativamente maggiori rispetto ai soggetti di controllo ( $28,8 \pm 13,5 \text{ cm}^3$  vs.  $21,7 \pm 8,27 \text{ cm}^3$ ), con il rischio più alto riscontrato in pazienti con un volume di LAA superiore a  $34 \text{ cm}^3$ . In conclusione, un volume maggiore di LAA è associato a un rischio maggiore di ictus nelle medesime condizioni di FA. A completamento del quadro dei parametri morfologici finora analizzati, lo studio condotto da J.M. Lee et al. [31] aggiunge la dimensione dell'orifizio della LAA, riscontrando che pazienti con storia di ictus presentano una LAA

con un'area di orifizio maggiore rispetto ai soggetti senza ictus ( $5,3 \pm 2,1$  vs.  $4,1 \pm 1,7$  cm<sup>2</sup>), come anche i pazienti con tipologia non-Chicken Wings rispetto a quella Chicken Wings ( $4,4 \pm 1,6$  vs.  $4,9 \pm 2,2$  cm<sup>2</sup>). Numerosi studi hanno infine effettuato valutazioni di tipo emodinamico in LAA, mostrando come, in condizioni di FA, la ridotta contrattilità implichi una diminuzione la velocità del flusso sanguigno in LAA (valutata tramite ecografia Doppler) oltre a una dilatazione della stessa. Nei soggetti sani in RS, la contrazione della LAA è bifasica con velocità comprese tra  $50 \pm 6$  cm/s e  $83 \pm 25$  cm/s e velocità di riempimento comprese tra  $46 \pm 12$  cm/s e  $60 \pm 19$  cm/s. La normale contrazione durante il ritmo sinusale e un adeguato flusso sanguigno nella LAA riducono il rischio di formazione di trombi all'interno della sua cavità. Di contro, nei pazienti con FA, i segnali di flusso provenienti dalla LAA sono altamente variabili con un modello a dente di sega, indice di un non adeguato svuotamento dell'auricola (Figura 1.13). Le velocità sono più alte nei soggetti con RS, intermedie nei soggetti con FA parossistica e più basse nei soggetti con FA cronica. Le velocità minori di 40 cm/s sono associate a un rischio maggiore di ictus, mentre velocità inferiori a 20 cm/s sono associate all'identificazione di trombi all'interno dell'auricola e a una maggiore incidenza di eventi tromboembolici [32]. Tutti gli aspetti anatomici e funzionali fin qui analizzati contribuiscono alla creazione di un quadro patologico più esaustivo della trombogenicità in LAA, essenziale per una più ampia stratificazione del rischio di stroke in pazienti affetti da FA.

#### 1.3.3 Trattamenti correnti

Senza trattamento antitrombotico, il rischio annuale di un soggetto con FA di contrarre un evento cardioembolico (il trombo si forma nell'atrio) va dal 5% al 6%, colpendo cioè 1 paziente su 20. Inoltre, gli ictus dovuti alla FA sono in genere associati a deficit neurologici più severi e hanno un aumentata morbilità e mortalità [33]. Attualmente, la Terapia Anticoagulante Orale (TAO), la cui efficacia nella prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche è stata ampiamente dimostrata in trial clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria, è in grado di ridurre sensibilmente (del 64%) il rischio tromboembolico dei pazienti affetti da FA. Gli antagonisti della vitamina K (VKA), come

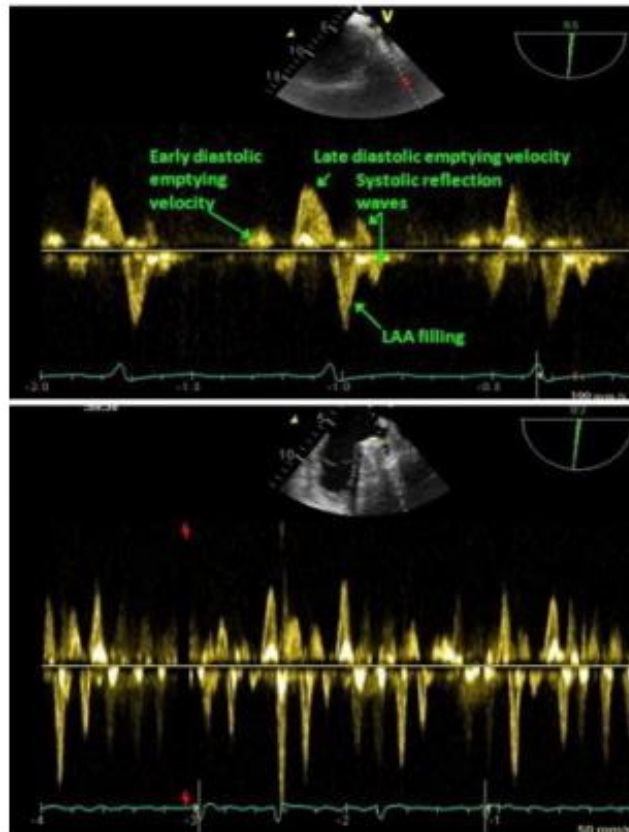


Figura 1.13: Flussi nella LAA. *Sopra*, Flusso in ritmo sinusale. *Sotto*, Flusso in fibrillazione atriale.

il warfarin (Coumadin) o il suo derivato Acenocumarolo (Sintrom), furono i primi anticoagulanti utilizzati nei pazienti con FA. La terapia VKA riduce il rischio di ictus di due terzi e la mortalità di un quarto rispetto ai soggetti di controllo (nessuna terapia). Nonostante i buoni risultati dei VKA, il loro uso è limitato dallo stretto intervallo terapeutico, che richiede frequenti controlli e aggiustamenti della dose. Per ogni singolo paziente deve essere trovata la dose di farmaco idonea a rendere il sangue fluido quel tanto che basta perché non produca trombi, ma non troppo, affinché possa coagulare in caso di bisogno. Il loro effetto viene misurato attraverso un'analisi periodica di prelievo sanguigno che misura il tempo di PT (tempo di attività della protrombina, un enzima che interviene nel processo di coagulazione) espresso come INR (Rapporto Internazionale Normalizzato): quanto più elevato è l'INR, tanto più fluido è il sangue. L'INR normale è circa 1: quello di

un paziente anticoagulato deve essere fra 2 e 3.5, in funzione del contesto clinico. Recentemente, sono stati scoperti diversi nuovi farmaci che possono bloccare la coagulazione e sono opportunamente chiamati nuovi anticoagulanti orali (NOAC). Questi nuovi farmaci includono inibitori diretti della trombina (fattore IIa), come il dabigatran, e inibitori del fattore Xa, come rivaroxaban, apixaban e edoxaban. Contrariamente al warfarin, i NOAC bloccano un singolo passo nella cascata della coagulazione. Inoltre, a differenza del warfarin, il dosaggio di questi farmaci non deve essere modificato sulla base di test di laboratorio. In grandi studi prospettici multicentrici, è stata dimostrata la non inferiorità dei NOAC rispetto al warfarin; vale a dire, la prevenzione di eventi cardioembolici sistemici era simile tra i pazienti trattati con warfarin e NOAC. Inoltre, i NOAC erano associati a migliori profili di sicurezza in termini di frequenze più basse di sanguinamento intracranico. Nei soggetti con indicazione alla TAO ma non eleggibili per questo tipo di trattamento, può essere prescritta una terapia antiaggregante con aspirina; tuttavia, quest'ultima riduce il rischio di ictus nei pazienti affetti da FA soltanto del 22% (vs il 64% ottenibile con il warfarin con INR 2.0-3.0) e prevalentemente riduce il rischio di ictus non cardioembolico. Sia le terapie farmacologiche anticoagulanti sia quelle antiaggreganti presentano alcune problematiche. Innanzitutto, incrementano il rischio di sanguinamento: la frequenza di emorragie maggiori, secondo i criteri dell'International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH), nei più grandi studi comparativi tra NOAC e warfarin variava tra il 2,1% e il 3,6% all'anno. Inoltre, le complicazioni derivanti dall'interazione farmaco-farmaco limitano notevolmente il numero di soggetti indicati per la TAO. Poiché circa il 90% dei trombi atriali sinistri si verificano nella LAA, l'occlusione chirurgica o con dispositivi della LAA è diventata la principale opzione non farmacologica per la prevenzione di eventi cardioembolici provenienti dalla LA [12,14]. Gli studi PREVAIL [34] e PROTECT AF [35] hanno dimostrato che la chiusura percutanea dell'auricola con il dispositivo Watchman (Boston Scientific), previene l'ictus nella FA non valvolare in maniera non solo comparabile al warfarin, ma addirittura superiore, con riduzione maggiore del sanguinamento e della mortalità. PRAGUE-17 [33] è stato il primo studio (concluso nel 2019) a valutare l'efficacia e la sicurezza della chiusura della LAA (LAAC) rispetto al NOAC. I pazienti con FA non valvolare coinvolti nello studio sono stati randomizzati in NOAC o LAAC con il dispositivo Amulet (Abbott) o Watchman. I risultati

hanno dimostrato la non inferiorità della LAAC rispetto alla terapia con NOAC. Infine, un ampio registro europeo recente ha riportato un alto tasso di successo dell'impianto (98%) di dispositivi di occlusione, con un tasso di complicanze accettabile correlato alla procedura del 4% a 30 giorni [12].

### 1.4 Occlusione della LAA

Il riconoscimento che in FA non valvolare la formazione di trombi all'interno del LA avvenga quasi esclusivamente nella LAA (90% dei casi), solleva la possibilità di un approccio anatomicamente locale alla prevenzione del tromboembolismo nella FA, attraverso la chiusura della LAA (LAAC). Alcuni studi hanno ipotizzato una possibile implicazione della LAA nell'aritmogenesi della FA, quindi l'esclusione di LAA dal substrato atriale potrebbe svolgere un ruolo aggiuntivo nel mantenimento del normale ritmo sinusale [36]. La chiusura meccanica dell'auricola rappresenta oggi la principale alternativa non farmacologica nei pazienti con FA non valvolare ad alto rischio tromboembolico (punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ ), adatta laddove la TAO sia controindicata. Ad oggi, sono state elaborate tre strategie principali per la chiusura della LAA: (1) l'approccio chirurgico, finalizzato all'amputazione, legatura o ritaglio della LAA; (2) la legatura epicardica di LAA con dispositivi dedicati (es. Atriclip); (3) l'occlusione percutanea della LAA tramite dispositivi endocardici. Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia dei dispositivi di occlusione più diffusi, insieme a un elevato tasso di successo dell'impianto [34,35,37]. I principali eventi avversi correlati a questa procedura possono essere versamento pericardico, chiusura incompleta della LAA, spostamento del dispositivo, formazione di coaguli di sangue (embolizzazione) sul dispositivo, flusso sanguigno residuo intorno al dispositivo e rischi generali di tecniche basate sul cateterismo (es. embolia gassosa). Pertanto, la procedura di occlusione di LAA (LAAO) è riconosciuta come tecnicamente impegnativa e richiede una formazione e competenze rigorose al fine di ridurre il rischio di complicanze [36]. In una procedura di LAAO, la grande variazione anatomica intra-soggetto della LAA influenza il singolo impianto. Ecco che la scelta del dispositivo più adeguato e il suo corretto posizionamento assumono un'importanza primaria. A questo



proposito, l'ecocardiografia transesofagea (TEE) e altre modalità di imaging, tra cui, più raramente, la più avanzata tecnica di risonanza magnetica 4D-flow MRI, sono utilizzate per caratterizzare la morfologia della LAA e studiare l'emodinamica in LA e LAA durante l'intervento a supporto delle decisioni sull'impianto del dispositivo. In questo paragrafo viene illustrata una panoramica dei dispositivi per l'occlusione dell'auricola attualmente destinati ad uso clinico. Vengono successivamente introdotti alcuni nuovi strumenti per l'analisi *in silico* dei pattern di flusso sanguigno in LAA che si propongono di offrire supporto ai clinici al fine di ottimizzare la procedura di LAAO.

### 1.4.1 I dispositivi di occlusione

I dispositivi progettati per escludere la LAA dalla circolazione sono applicati dall'esterno (dispositivi epicardici) o risiedono all'interno dell'appendice (dispositivi endocardici). Per la chiusura percutanea della LAA sono attualmente disponibili e provvisti di marchio CE 7 dispositivi, di cui 5 endocardici: il *Watchman* (Boston Scientific, Maple Grove, MN), l'*Amulet* (Abbott, North Chicago, Illinois), il *WaveCrest* (Coherex Medical, Salt Lake City, UT), l'*UltraSeal* (Cardia Inc., USA), il e *LAmbre* (LifeTech Scientific Co. Ltd.). I devices endocardici vengono fissati nell'auricola tramite una procedura percutanea che consiste nell'introdurre il catetere di erogazione del dispositivo e posizionare il dispositivo di occlusione LAA senza ricorrere all'apertura chirurgica del torace. Il catetere entra dal sito di puntura dalla vena femorale e si muove attraverso vena cava inferiore e setto interatriale, avvicinandosi infine all'ostium di LAA (Figura 1.14). L'impianto dura poche ore e viene effettuato sul paziente sotto anestesia generale in sala di emodinamica. La procedura viene attentamente monitorata tramite fluoroscopia e ed ecografia transesofagea. L'occlusione epicardica, invece, può essere effettuata con il dispositivo *AtriClip* (Atricure, Inc, West Chester, OH). L'*AtriClip*, che viene applicato sulla superficie esterna della LAA, chiude permanentemente l'auricola alla sua base, impedendo al sangue di entrare nella sacca. Questa procedura viene eseguita da un cardiocirurgo utilizzando tecniche chirurgiche minimamente invasive (toracosopia). Il dispositivo *Lariat* (SentreHEART, Inc., Palo Alto, CA) ha invece un accesso combinato percutaneo endocardico/epicardico.

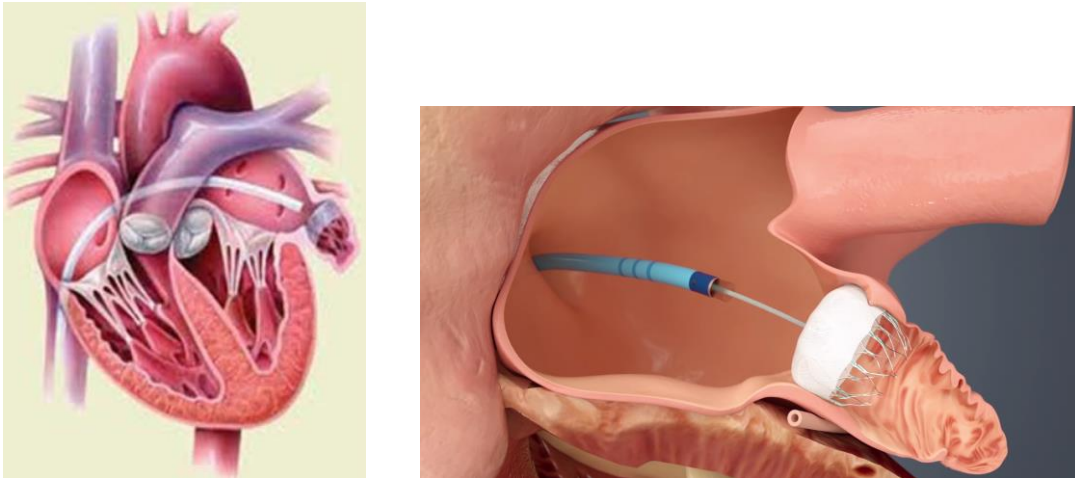


Figura 1.14: Simulazione dell'impianto di un dispositivo endocardiaco per LAAO tramite l'introduzione del catetere in atrio sinistro.

#### *Il dispositivo Watchman*

Il Watchman è il dispositivo di chiusura LAA più studiato attualmente in uso ed è l'unico device endocardiaco che, oltre ad avere il marchio CE dal 2009, è stato approvato dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2015). Il dispositivo è utilizzabile in varie misure (21, 24, 27, 30 e 33 mm) in modo da poterlo adattare alle dimensioni dell'auricola sinistra. È costituito da una struttura autoespandibile in nitinolo che è ricoperta sul versante atriale da una membrana permeabile di polietilene, mentre sul versante auricolare è provvista di 10 uncini disposti perimetralmente che ne consentono l'ancoraggio alla superficie interna dell'auricola stessa (Figura 1.15). Ad oggi, negli studi clinici condotti con il dispositivo medico Watchman sono stati inclusi più di 2400 pazienti. Inizialmente testato in uno studio di fattibilità su 66 pazienti, ha mostrato una chiusura efficace dell'auricola nel 93% dei casi a una valutazione a 45 giorni dall'impianto e assenza di ictus in un follow-up medio di 740 giorni, con un'incidenza di complicanze periprocedurali del 9%. Successivamente, il dispositivo Watchman è stato studiato in due studi randomizzati controllati che hanno confrontato l'occlusore LAA con la terapia TAO in pazienti con NVFA e un punteggio CHADS<sub>2</sub> ≥ 1 (studio PROTECT-AF) o CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 (studio PREVAIL) e ne hanno dimostrato la non inferiorità rispetto alla terapia anticoagulante convenzionale. Nel

PROTECT AF trial, il dispositivo è stato impiantato con successo nel 90.9% dei pazienti sottoposti a procedura e nell'87% è stata interrotta l'assunzione di warfarin a 45 giorni. L'endpoint primario di efficacia era definito come composito di ictus, decessi per cause cardiovascolari o inspiegabili ed embolie sistemiche. Il tasso di eventi rilevato per l'efficacia è stato di 3.0 per 100 anni-pazienti nel gruppo Watchman, rispetto al 4.9 per 100 anni-pazienti nel gruppo warfarin; tale riduzione del 38% equivale ad una non inferiorità del Watchman rispetto al warfarin. Tuttavia, gli ictus ischemici sono stati più frequenti nel gruppo trattato con il Watchman rispetto al gruppo di controllo a causa di 5 eventi periprocedurali legati prevalentemente ad embolia gassosa. Escludendo questi ultimi l'incidenza di ictus ischemici non differiva sostanzialmente tra i due gruppi (1.3%/anno nel gruppo sottoposto all'impianto con successo rispetto all'1.6%/ anno nel gruppo di controllo). L'endpoint primario di sicurezza invece era definito come un composito di sanguinamenti maggiori e complicanze correlate alla procedura. Il tasso di tali eventi avversi è stato di 7.4 per 100 anni-pazienti nel gruppo Watchman rispetto al 4.4 per 100 anni-pazienti nel gruppo warfarin. È importante sottolineare, tuttavia, come gli eventi avversi correlati alla procedura siano diminuiti con l'aumentare dell'esperienza degli operatori. Nello studio PREVAIL il tasso di successo d'impianto è stato del 95.1%, valore in aumento rispetto a quello del precedente studio randomizzato. In questo studio la chiusura dell'auricola con il Watchman si è dimostrata non inferiore rispetto al warfarin nel prevenire ictus ischemici o embolie periferiche dopo 1 settimana dalla procedura. I risultati hanno inoltre mostrato tassi di complicanze più bassi rispetto allo studio precedente. In una metanalisi che ha incluso i pazienti arruolati in entrambi i trial, è emerso in conclusione che rispetto alla terapia con warfarin, la chiusura percutanea della LAA si associava a una significativa riduzione di ictus emorragici (0.15 vs 0.96 eventi/100 pazienti-anno), della mortalità per cause cardiovascolari o indefinite (1.1 vs 2.3 eventi/paziente-anno) e di sanguinamenti non procedurali (6 vs. 11.3 eventi/100 pazienti-anno) [14,20,39].

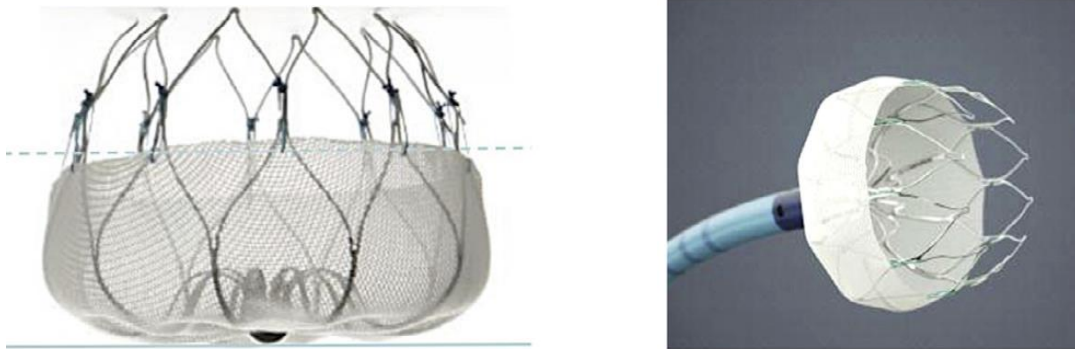


Figura 1.15: Dispositivo di occlusione Watchman (Boston Scientific, MA, USA), tipo 27 mm.

#### *Il dispositivo Amplatzer Amulet*

Si tratta di un device autoespandibile in nitinolo, ricoperto internamente da poliestere e composto da diverse parti: un cilindro distale in nitinolo, detto lobo, che serve a fissare la protesi all'interno dell'auricola; un disco prossimale di calibro maggiore che ricopre ed occlude l'imbocco dell'auricola; un cavetto centrale di collegamento tra il lobo e il disco; un raccordo a vite del disco che è ritratto per creare una superficie uniforme (Figura 1.16). Il dispositivo presenta una gamma di misure più ampia (16, 18, 20, 22, 25, 28, 31 e 34 mm) rispetto alla sua versione precedente, l'Amplatzer Cardiac Plug (ACP), che permette di trattare uno spettro più ampio di anatomie. Il posizionamento prossimale del dispositivo consente il posizionamento indipendentemente dall'anatomia distale o dall'esistenza di lobi multipli. Il dispositivo adotta un approccio "anchor and seal", con l'ancoraggio del lobo nella LAA e il disco che sigilla l'ostium della LAA. In uno studio osservazionale prospettico su 1088 pazienti in cui è stato impiantato il dispositivo Amulet, il successo procedurale è stato riportato essere del 99,0%. Sono stati osservati eventi avversi maggiori nel 3,2% dei pazienti, inclusi 26 eventi emorragici maggiori (2,4%), 2 ictus (0,2%) e 2 decessi (0,2%). Meno di un quinto dei pazienti ha necessitato di continuare la terapia con anticoagulanti (18,9%). Sono state osservate sigillature adeguate (perdita peri-dispositivo < 3 mm) nel 98,2% dei pazienti al follow-up ecocardiografico transesofageo (TEE). L'embolizzazione del dispositivo si è verificata in 10 pazienti (1,5%) I dati sugli esiti clinici a lungo termine

sono previsti in futuro. È attualmente in corso l'Amulet IDE trial, uno studio prospettico, randomizzato e controllato a livello mondiale, progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'occlusore Amulet rispetto al dispositivo di chiusura Watchman in pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento durante la TAO. I risultati di questo studio sono attesi per il periodo 2020-2021 [14,20,39].

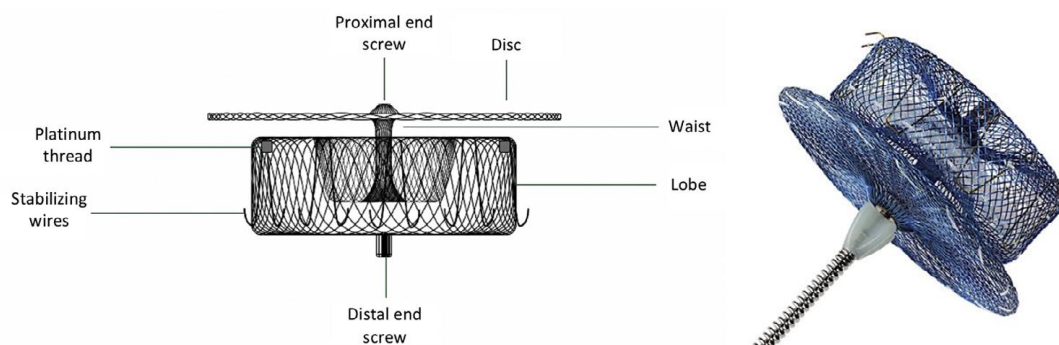


Figura 1.16: Il dispositivo di occlusione Amulet (Abbott, MN, USA).

#### *Il sistema di chiusura LAmbre*

Il sistema di chiusura LAmbre è un dispositivo autoespandibile a base di nitinolo che consiste in un ombrellino con gancio incorporato e collegato a una fodera in tessuto tramite una vita centrale corta. Il dispositivo è disponibile in dimensioni comprese tra 16 e 36 mm. Presenta due configurazioni: una "standard" per i LAA a lobo singolo e una "speciale" per le anatomie dei LAA a più lobi (Figura 1.17). Quest'ultima configurazione ha una dimensione dell'ombrello molto più piccola rispetto alla fodera in tessuto, che consente all'ombrello di ancorarsi profondamente in uno dei lobi, sigillando adeguatamente la LAA con la fodera di dimensioni maggiori. Esistono 8 sistemi stabilizzatori a doppio gancio per ridurre il rischio di migrazione o embolizzazione del dispositivo con ganci grandi che si ancorano i muscoli pettinati nella LAA e ganci piccoli che si impegnano nella parete dell'auricola. Il dispositivo può essere completamente ricatturato e riposizionato se la posizione del dispositivo è considerata non ottimale. Le esperienze cliniche in 153 pazienti hanno dimostrato il successo dell'occlusione della LAA in 152 pazienti e gravi complicanze in 5 pazienti. Durante il follow-up di 12 mesi, si è verificato un ictus ischemico

in 2 pazienti e un paziente presentava una LAAC incompleta. Il dispositivo ha ottenuto l'approvazione del marchio CE nel giugno 2016 [20].

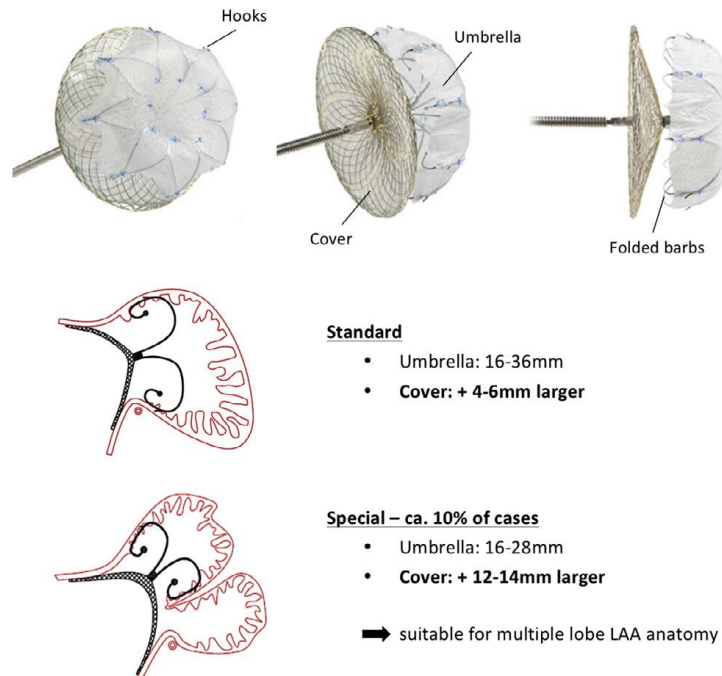


Figura 1.17: Il dispositivo di chiusura LAMBRE nelle sue due configurazioni.

#### *Il sistema di occlusione WaveCrest*

Il sistema di occlusione WaveCrest è costituito da un telaio in nitinolo con ancoraggi dispiegabili sul bordo distale per consentire il posizionamento e la presa ottimali del dispositivo. Uno strato di politetrafluoroetilene (PTFE) copre la superficie del dispositivo esposta in atrio sinistro senza alcun elemento in metallo per ridurre al minimo il rischio di formazione di trombi. Il dispositivo include anche un "anello" in schiuma sul suo bordo distale per ridurre al minimo la perdita residua (Figura 1.18). Il dispositivo è disponibile in tre dimensioni (22, 27, 32 mm) che coprono i diametri ostiali dell'appendice da 14 mm a 32 mm. Il dispositivo può essere completamente ricatturato e riposizionato prima del rilascio. La protesi è concepita per essere posizionata prossimalmente all'ostio dell'auricola, senza bisogno di entrare in profondità con il sistema di rilascio. Ha due caratteristiche uniche: (1) il sistema consente l'iniezione di un mezzo di contrasto per la

valutazione delle perdite di flusso sanguigno; (2) le fasi di dispiegamento degli ancoraggi e di aggancio sono distinte. Lo studio Coherex WaveCrest I ha valutato la sicurezza dell'impianto e l'efficacia della chiusura in 73 pazienti. La TEE a 45 giorni dalla procedura ha mostrato una chiusura della LAA con successo del 97% senza flusso residuo > 3 mm. Il sistema di occlusione WaveCrest ha ricevuto l'approvazione del marchio CE nel 2013. Il trial WaveCrest II di confronto qualitativo con il dispositivo Watchman è attualmente in corso [20,39].

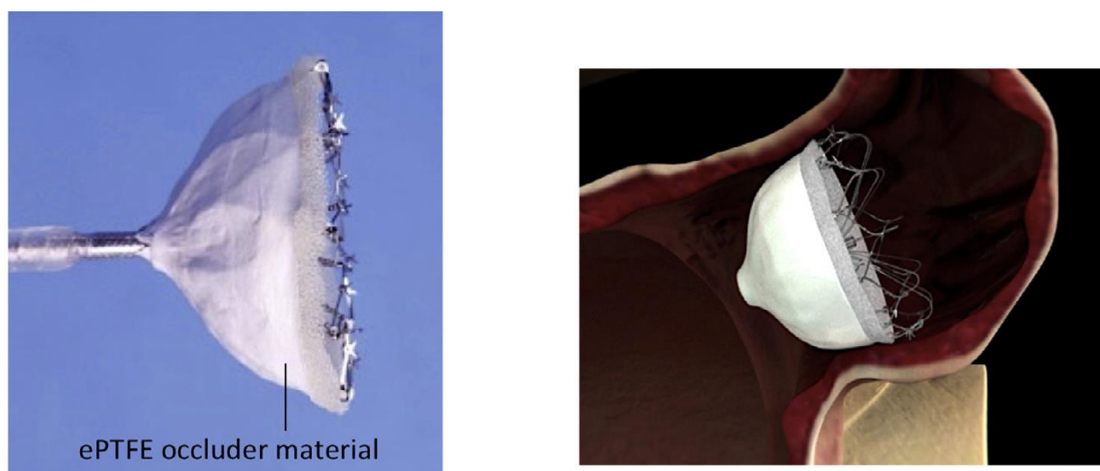


Figura 1.18: Il dispositivo WaveCrest. A *destra*, la simulazione dell'impianto in LAA.

### *Il dispositivo di chiusura UltraSeal*

Il dispositivo di chiusura UltraSeal ha due componenti. La parte distale è un bulbo di nitinolo morbido di forma cilindrica con sei coppie di ganci per l'ancoraggio del dispositivo; il secondo componente è una vela prossimale 6 mm più grande del bulbo distale che si adatta alla forma dell'ostio della LAA. Il bulbo e la vela sono collegati da un giunto centrale flessibile in titanio che consente al dispositivo di conformarsi alle morfologie di LAA più complesse (Figura 1.19). Anche questo device può essere ritratto e riposizionato per garantire una collocazione accurata. Uno studio osservazionale multicentrico, che ha coinvolto 80 pazienti ad alto rischio tromboembolico ed emorragico, ha mostrato un elevato successo procedurale (99%), un solo caso di embolizzazione del dispositivo e perdite

residue  $\geq 5$  mm nel 4% dei casi. Non sono stati segnalati casi di versamenti pericardici o mortalità. A 45–90 giorni di follow-up, sono stati riportati casi di trombogenesi correlata al dispositivo e 2 pazienti presentavano una perdita significativa peri-dispositivo  $\geq 3$  mm. Il dispositivo Ultraseal ha ricevuto l'approvazione del marchio CE nel 2016 [20].

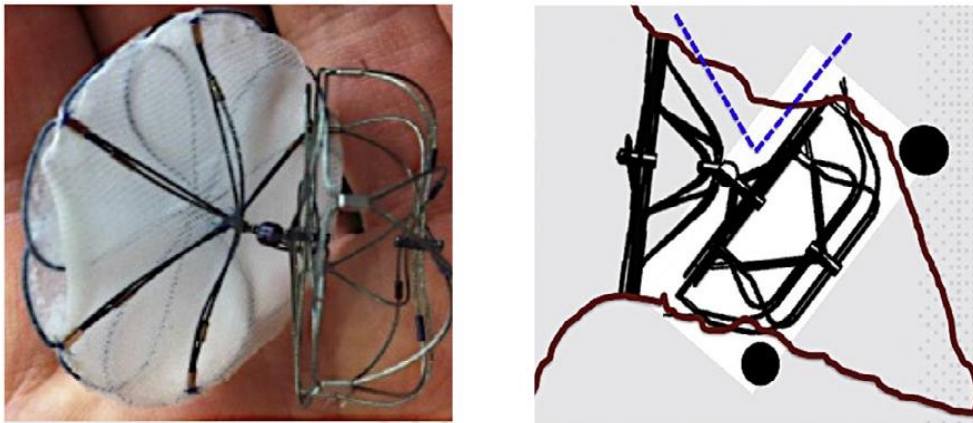


Figura 1.19: Il dispositivo di chiusura UltraSeal, in foto (*a sinistra*) e in un modello stilizzato (*a destra*).

### *Il dispositivo di sutura Lariat*

Il Lariat è un sistema di chiusura con approccio misto formato da tre componenti: un catetere a palloncino per l'occlusione, un filo guida con punta magnetica e un filo di sutura a loop che viene chiuso all'origine dell'auricola (Figura 1.20). La procedura di impianto prevede che mediante i due ingressi percutaneo ed epicardico due magneti collocati all'estremità dei primi due componenti, si collimino e possano formare un corpo unico tale da formare una guida per il terzo componente, il laccio, che con approccio epicardico si porterà ad occludere l'auricola alla base. L'esperienza clinica in 139 pazienti ha mostrato un tasso di successo procedurale del 99%. In un follow-up medio di 2,9 anni, il tasso di eventi annuali di ictus ed embolia sistemica è stato dell'1,0% rispetto a un tasso di eventi attesi del 6,2% nella popolazione dello studio. Oltre ai vantaggi dell'isolamento meccanico della LAA, Lakkireddy et al. [38] ha anche dimostrato che il sistema Lariat può ridurre il



tasso di recidiva della FA nei pazienti sottoposti contemporaneamente ad ablazione della FA più la procedura Lariat rispetto alla sola ablazione della FA (61% vs 35%), presumibilmente a causa del suo ulteriore vantaggio in termini di isolamento elettrico di LAA. Il vantaggio di questa procedura è che dopo la sua esecuzione, non essendovi nulla di protesico all'interno dell'atrio sinistro, non necessita di alcuna terapia anticoagulante o antiaggregante, che viene utilizzata invece nei primi mesi di follow-up nei casi di LAAO con dispositivi endocardici. Il Lariat ha ricevuto l'approvazione FDA nel 2006 e quella del marchio CE nel 2015 [14,20,39].

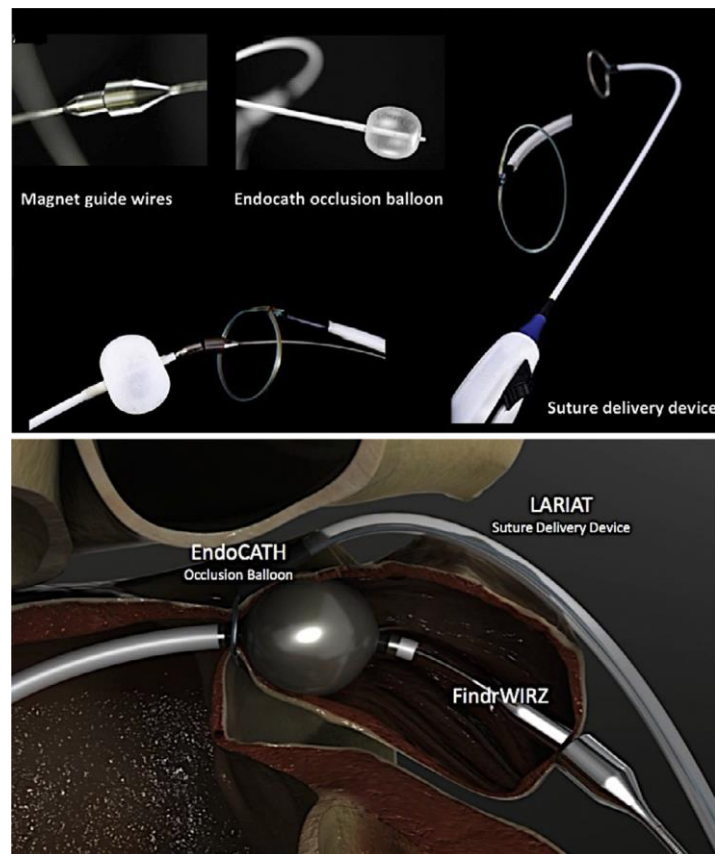


Figura 1.20: Il dispositivo Lariat è costituito da tre componenti: (1) un catetere a palloncino per occlusione complementare di 15 mm (EndoCATH); (2) Fili guida con punta magnetica da 0,025 pollici e 0,035 pollici (FindrWIRZ); e (3) un dispositivo di erogazione della sutura (Lariat).

### *Il sistema di occlusione AtriClip*

Il sistema AtriClip consente una facile e sicura LAAO epicardica senza che il flusso sanguigno entri in contatto con corpi estranei. Per tale ragione, non è necessario che il paziente assuma anticoagulanti successivamente all'intervento. È costituito da un pratico manipolo all'estremità del quale si trova il dispositivo, composto da una clip auto-serrante composta da due barre parallele di nitinolo ricoperte da poliestere (Figura 1.21); in sede operatoria il sistema può essere posizionato più volte prima di essere rilasciato e presenta diverse misure in relazione alle dimensioni della base di impianto della LAA. È una procedura semplice e sicura con minime complicanze e consente una completa esclusione della LAA. È un dispositivo epicardico e quindi non intracavitario, utilizzabile per tutte le variabili forme e dimensioni di LAA e consente una LAAO anatomica ed elettrica con tempi procedurali brevi. Sebbene i primi reports europei e statunitensi di fattibilità e sicurezza in 104 pazienti non abbiano riportato versamenti pericardici, le esperienze successive hanno tuttavia rivelato un verificarsi di versamenti pericardici in circa l'1% dei pazienti, che raramente ha conseguenze cliniche. Questo device è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) dal 2009 ed è attualmente impiegato in un largo numero di pazienti [37,39].

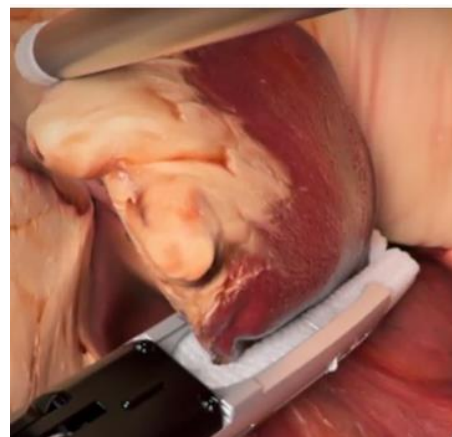


Figura 1.21: Il dispositivo epicardico AtriClip esclude la LAA dall'esterno, mediante chirurgia torascopica minimamente invasiva.

### 1.4.3 CFD e l'approccio paziente-specifico

In una procedura LAAO, la grande variazione anatomica intra-soggetto della LAA influenza l'impianto individuale, pertanto vengono acquisite immagini biomediche per avere una buona conoscenza anatomica della cavità, prima e durante l'intervento. Modalità di imaging come la tomografia computerizzata (CT), l'ecocardiografia transesofagea (TEE), la risonanza magnetica cardiaca (CMR) e la 3D Rotational Angiography (3DRA) possono essere utilizzate per caratterizzare la morfologia LAA a supporto delle decisioni sull'impianto del dispositivo. Le dimensioni dell'ostio e la profondità dell'auricola sono parametri critici di forma per individuare la dimensione del dispositivo impiantato e la *landing zone* (posizione in cui sarà il dispositivo rilasciato). Sfortunatamente, i parametri di forma LAA sono generalmente stimati da immagini mediche in 2D e con strumenti manuali, essendo difficile standardizzare i criteri per definirli oggettivamente. Inoltre, i valori di questi parametri provenienti da diverse modalità di imaging differiscono sostanzialmente a causa delle rispettive risoluzioni e limitazioni spaziali. Le variabilità morfologiche hanno forti effetti sulle caratteristiche del flusso sanguigno all'interno di LA e LAA. È noto che parametri emodinamici, come la velocità, il pattern di flusso e la vorticità influenzano significativamente il processo di formazione di trombi in LA e LAA. L'analisi emodinamica *in vivo* viene di solito effettuata mediante la TEE che permette di stimare la velocità di svuotamento della LAA. Tuttavia, la TEE riporta solo un singolo valore di velocità del flusso sanguigno in un punto nello spazio (ostium della LAA) e nel tempo (fine diastole), che costituisce una semplificazione eccessiva della complessa emodinamica di LA e LAA. Inoltre, la TEE può etichettare erroneamente muscoli come trombi o alternativamente non identificare un trombo nascosto in un lobo. La più recente risonanza magnetica a flusso 4D (4D flow MRI) consente di derivare mappe anatomiche di stasi di LA, velocità di picco e tempo di picco (TTP), ma ci sono pochi studi nella LA e solo uno nella LAA [28, 40, 41].

Recenti studi introducono la possibilità di affiancare alle attuali tecniche di imaging degli strumenti virtuali, basati su un approccio paziente-specifico (solitamente si costruisce un modello 3D a partire da immagini CT del LA del paziente), per la simulazione *in silico* del

flusso sanguigno in LA e LAA e per la conseguente stima dei parametri emodinamici. La fluidodinamica computazionale (CFD) rappresenta un prezioso approccio non invasivo per determinare indicatori fisicamente significativi in un sistema complesso di fluidodinamica, come i flussi di sangue cardiaco, la vorticità, l'energia cinetica turbolenta, ecc. Alcuni ricercatori hanno sviluppato pipeline di modellazione biofisica per un'analisi più dettagliata *in silico* dei modelli di flusso sanguigno LAA con simulazioni CFD [28]. Il modello CFD più recente e completamente personalizzato del flusso sanguigno atriale in FA è stato proposto da Masci et al. [42]. Questi mezzi forniscono informazioni utili per la previsione della formazione di trombi e possono quindi essere utilizzati con o al posto del TEE clinico per aumentare drasticamente l'accuratezza nell'identificazione dei candidati giusti per la procedura di occlusione dell'auricola. Lo studio condotto da D. Jia et al. [40] si è focalizzato proprio sui cambiamenti emodinamici in LA prima e dopo la chiusura della LAA, creando uno strumento di simulazione per prevedere gli esiti del trattamento. I risultati della simulazione comprovano, tra l'altro, l'efficacia dell'occlusione nella riduzione della trombogenesi, in aderenza ai trial clinici condotti e precedentemente citati. Infine, Aguado et al. [28] ha progettato e implementato una piattaforma virtuale interattiva 3D *web-based*, chiamata VIDAA (Virtual Implantation and Device selection in left Atrial Appendages), per visualizzare congiuntamente l'anatomia LA di un singolo paziente e diverse possibili configurazioni di LAAO (tipo di dispositivo, dimensione, orientamento). Secondo quanto riportato dagli autori, la piattaforma VIDAA proporrebbe inizialmente parametri di impostazione della LAAO stimati dopo un'analisi morfologica della LAA oggetto di studio. Successivamente, il medico può variare in modo interattivo i parametri del dispositivo in VIDAA ed esportare al di fuori della piattaforma le configurazioni più promettenti, sulla base di simulazioni CFD. La piattaforma VIDAA in combinazione con simulazioni CFD in LA e LAA permetterebbe pertanto al medico di fare una valutazione preventiva dell'efficacia della procedura di LAAO e offrirebbe supporto nella scelta, prima dell'intervento, della configurazione di dispositivo più sicura, in termini di perdite peridispositivo, formazione di trombi ecc. In conclusione, i nuovi strumenti di analisi *in silico* rappresentano un mezzo di significativa utilità per comprendere in che modo la LAA sia coinvolta nella trombogenesi, per prevedere l'efficacia di una procedura di occlusione e per pianificare l'impianto più adeguato, ottimizzandone i risultati.



## Capitolo 2

### Materiali e metodi

L'obiettivo di questa tesi è valutare gli effetti dell'esclusione dell'auricola sinistra dalla circolazione sanguigna sul rischio tromboembolico in FA. Nella fattispecie, si intende simulare la chiusura della LAA mediante dispositivi endocardiaci e analizzare come il pattern del flusso sanguigno in atrio si modifichi rispetto alla condizione in cui l'auricola è presente. Per questo scopo, a partire da modelli 3D di atrio completo si sono ottenuti nuovi modelli aventi la medesima anatomia tranne che per l'auricola, che nei secondi è risultata occlusa. L'occlusione è stata simulata generando una chiusura a livello dell'ostium, cercando di riprodurre la forma sul versante atriale dei due devices per LAAO attualmente più utilizzati: il Watchman e l'Amulet. Infine, simulazioni fluidodinamiche sono state effettuate sia sul modello originale sia sui nuovi privi di auricola, nell'ottica di un confronto dei risultati pre- e post- occlusione.

Nei paragrafi 2.2, 2.3 e 2.4 viene illustrato il procedimento con il quale sono state individuate e isolate le aurole. Nel paragrafo 2.5 sono presentati gli strumenti utilizzati per simulare l'occlusione dell'auricola con i principali dispositivi endocardiaci. Infine, nei paragrafi 2.6 e 2.7 viene descritto il modello computazionale fluidodinamico (*Computational Fluid Dynamics, CFD*) utilizzato per la simulazione della fluidodinamica in atrio sinistro.

## 2.1 Definizione di mesh 3D e dataset iniziale

Una mesh 3D è un reticolo che definisce un oggetto nello spazio ed è composto da 3 elementi: vertici, spigoli e facce. I vertici (*vertices*) sono punti nello spazio la cui posizione è identificata, in un sistema di riferimento, dalle coordinate x,y,z. I vertici sono congiunti a due a due dagli spigoli (*edges*), che connessi tra di loro a formare una curva chiusa generano a loro volta le facce (*faces*). Le facce di una mesh presentano solitamente tre edges (triangle faces) oppure quattro (quads).

La rappresentazione più largamente utilizzata di mesh 3D, nonché quella impiegata in questa tesi, è quella *Face-Vertex* (FV). Come mostrato in Figura 2.1, una mesh triangolare FV è descritta da due dataset: una matrice Nx3 di N vertici, ciascuno con le sue 3 coordinate spaziali; una matrice Mx3 di M facce, ciascuna identificata dagli indici numerici dei 3 vertici che la compongono.

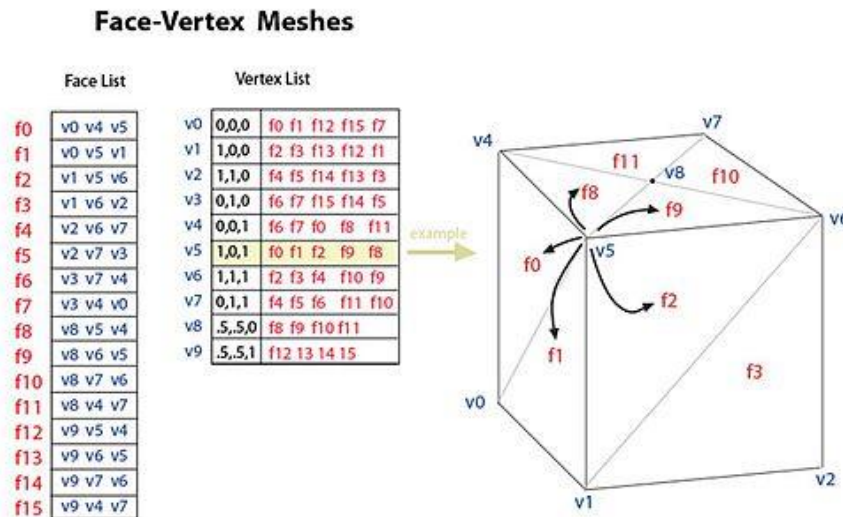


Figura 2.1: rappresentazione FV di mesh 3D

Il dataset di partenza era composto da 2 mesh tridimensionali di atrio sinistro di pazienti affetti da FA persistente (Figura 2.2). I modelli sono stati ricostruiti a partire da segmentazioni di immagini CT. A partire dai modelli che comprendevano l'auricola, si sono ottenute le mesh finali con auricola occlusa. Tutti i modelli sono stati esportati in formato STL (*STereo Lithography interface format*).

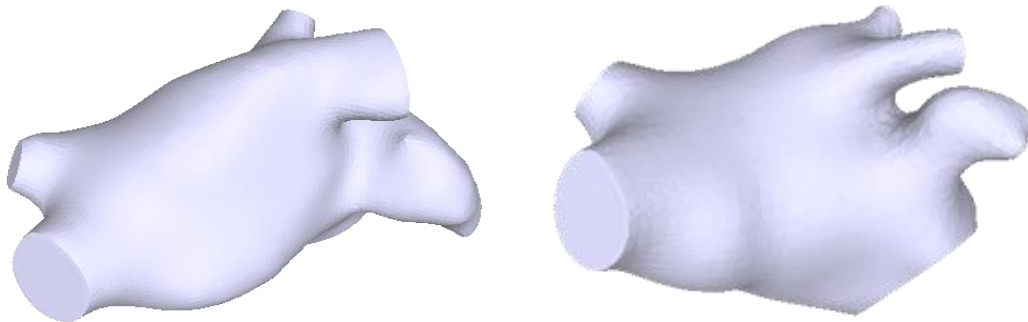


Figura 2.2: Meshes tridimensionali di atrio sinistro nel dataset iniziale: paziente 1 (*a sinistra*) e paziente 2 (*a destra*).

## 2.2 Shape Diameter Function

Per la generazione dei modelli anatomici privi di auricola è stato necessario implementare un algoritmo in MATLAB<sup>1</sup> capace di individuare l'auricola ed escluderla. In generale, l'algoritmo doveva essere in grado di differenziare le varie partizioni anatomiche dei modelli di atrio sinistro, quali vene polmonari, camera atriale e auricola. A tale scopo, si è fatto uso della *Shape Diameter Function* (SDF), proposta da Shapira et al. [43] nell'ambito dei metodi di partizionamento e scheletrizzazione topologica di meshes, fondamentali per molte tecniche di computer grafica e animazione. Molti precedenti algoritmi di elaborazione della geometria si basavano su attributi di superficie, che includono curvatura, distanze geodetiche e direzione normale. Tuttavia, tali attributi sono sensibili alle caratteristiche della superficie; inoltre, cambiando posa il partizionamento può risultare

---

<sup>1</sup> <https://it.mathworks.com/>



differente. Pertanto, non sono adatti all'associazione dello stesso oggetto in diverse pose e alla ricerca consistente di analogie tra oggetti diversi appartenenti alla stessa famiglia. Altri approcci basati su topologia e attributi globali come la distanza geodetica media, pur supportando un certo livello di coerenza tra pose differenti, non distinguono bene tra le differenze di forma. La SDF supera queste problematiche, poiché consente di costruire partizioni che, oltre ad essere insensibili ai cambiamenti di posa, rimangano coerenti in una famiglia di oggetti che presentano somiglianze.

La funzione SDF esamina il diametro del volume dell'oggetto in prossimità di ciascun punto, mappando così informazioni volumetriche sulla superficie della mesh. Tale funzione prende spunto dalla *Medial Axis Transform* (MAT), una rappresentazione che codifica un oggetto attraverso la distanza di ciascun punto sulla superficie rispetto all'asse mediale (*shape radius*). L'asse mediale di un oggetto è il luogo dei centri delle sfere che sono interamente inscrivibili all'interno dell'oggetto e che sono tangenti alla superficie in almeno due punti. Poiché il calcolo dell'asse mediale è un procedimento dispendioso, l'algoritmo SDF sostituisce lo *shape radius* con lo *shape diameter*, più semplice e veloce da computare. Formalmente, definiamo la funzione scalare SDF come il diametro nelle vicinanze di ogni punto  $p$  sulla superficie  $M$ :

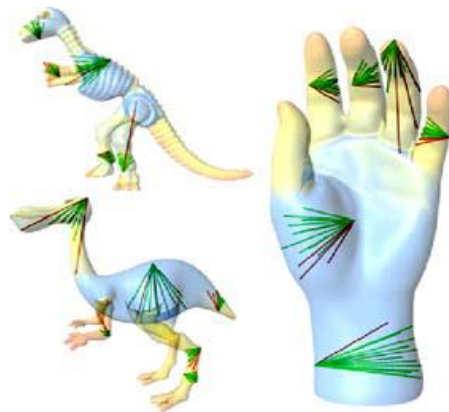


Figura 2.3: Esempi del cono di raggi inviati al lato opposto della mesh. I raggi verdi cadono all'interno del range accettato, mentre i raggi rossi sono rigettati.

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

Per ogni punto  $p$  sulla superficie, l'algoritmo invia un cono di raggi centrato nel punto e diretto verso l'interno della mesh (direzione opposta alla normale) (Figura 2.3). Per ciascuno di questi raggi viene valutata la normale nel punto di intersezione e si ignorano le intersezioni in cui la normale punta nella stessa direzione del punto di origine (la stessa direzione è definita come una differenza d'angolo inferiore a  $90^\circ$ ). Questo passaggio serve a rimuovere false intersezioni con l'esterno della mesh. La SDF in un punto è definita come la media ponderata di tutte le lunghezze dei raggi che rimangono entro una certa deviazione standard dalla mediana di tutte le lunghezze. I pesi utilizzati sono l'inverso dell'angolo tra il raggio e il centro del cono. Questo perché i raggi con angoli più grandi sono più frequenti, quindi hanno un peso minore. Gli autori suggeriscono che un angolo di apertura di  $120^\circ$  e un numero di 30 raggi per punto forniscano il miglior risultato in termini di sensibilità alle caratteristiche locali e riduzione degli errori. Tale procedimento viene ripetuto per ogni faccia della mesh fino alla mappatura completa della volumetria locale (Figura 2.4). Questa definizione di SDF è invariante rispetto alle trasformazioni del corpo rigido della mesh e a qualsiasi deformazione che non alteri la forma volumetrica a livello locale. L'algoritmo SDF è stato applicato a entrambi i modelli di atrio sinistro. In figura 2.5 viene riportato il risultato ottenuto per uno dei modelli.



Figura 2.4: La SDF è *pose oblivious*: rimane consistente tra le diverse pose di uno stesso oggetto.

### 2.3 Segmentazione della mesh

La fase successiva ha riguardato la segmentazione della mesh, ossia nella partizione della stessa in regioni significative. L'identificazione delle differenti componenti anatomiche dell'atrio, quali vene polmonari, camera atriale e auricola si è basata proprio sui valori di SDF appena ottenuti. Infatti, valori simili di SDF fanno riferimento a una stessa parte dell'atrio. Pertanto, scegliendo opportunamente dei valori soglia (isovalori), si può generare un partizionamento gerarchico dell'oggetto, per cui ogni valore di SDF che rientra in un

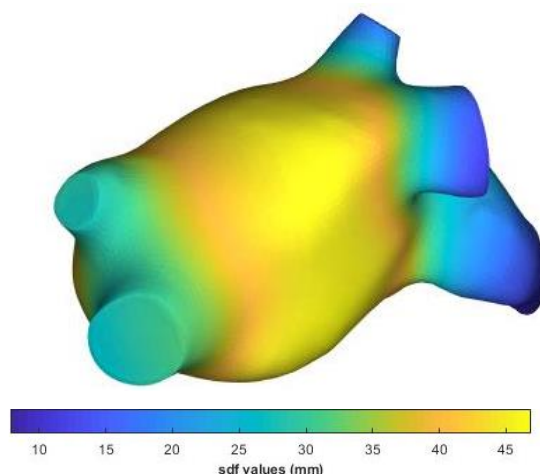


Figura 2.5: Mappatura della SDF sull'atrio del paziente 1. I colori indicano il valore della funzione diametro, dal blu (minore) al giallo (maggiore).

certo range è associato alla partizione corrispondente. Ad esempio, un certo isovalore può separare le braccia, le gambe e la testa di un modello umano dal corpo, mentre il secondo e il terzo valore potrebbero separare le mani e le dita. Si deriva intuitivamente che, maggiore è il numero di valori SDF di separazione, più fine è il partizionamento.

L'algoritmo di segmentazione si compone di due step:

1. il primo applica un *soft clustering*: attraverso un *Gaussian mixture model* (GMM) vengono adattate  $k$  gaussiane all'istogramma dei valori della SDF. Ciò viene ottenuto mediante l'utilizzo dell'algoritmo di *expectation-maximization* (EM). Per maggiori dettagli su GMM ed EM si rimanda il lettore alla bibliografia di [43]. Il

risultato di questo processo per ciascuna faccia è un vettore di lunghezza  $k$  che indica la probabilità che questa sia assegnata a uno dei cluster (gruppo) SDF (Figura 2.6). Si noti che ogni cluster SDF può contenere più parti della mesh; il numero  $k$  di cluster scelti è, in effetti, più naturalmente correlato al numero di livelli nella gerarchia e non al numero di parti.

- lo scopo del secondo step di *hard clustering* è levigare i confini tra le parti e aderire alle caratteristiche locali della mesh come aree concave o pieghe. Tale perfezionamento della partizione viene ottenuto grazie all'algoritmo di taglio grafico  $k$ -way che crea contorni uniformi, generando la segmentazione finale (figura 2.7). Il  $k$ -way *graph cut* assegna ciascuna faccia ad un unico cluster tenendo in considerazione sia il vettore probabilità ricavato valutando l'SDF, sia le caratteristiche geometriche dell'oggetto.

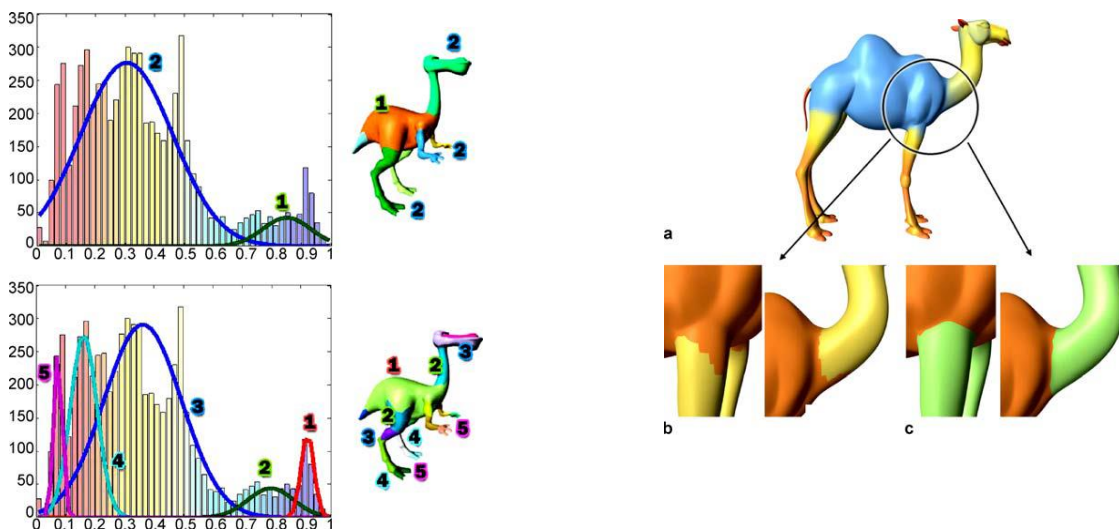


Figura 2.6: Il fitting dell'istogramma dei valori di SDF con un maggior numero gaussiane porta ad un partizionamento più fine dell'oggetto. I valori numerici rappresentano i cluster id.

Figura 2.7: **a** i valori SDF sono raggruppati nel soft clustering. **b** Soft clustering generato da un semplice valore di soglia. **c** La partizione viene perfezionata dall'hard clustering.

Come risultato si hanno diversi segmenti, ciascuno contenente tutte le facce appartenenti allo stesso cluster e ciascuno individuato da un valore numerico intero definito *cluster id*.

## 2.4 ISOLAMENTO ED ESCLUSIONE DELL'AURICOLA

Per la segmentazione delle meshes di atrio sinistro, inizialmente è stato impostato un numero di gaussiane pari a 2, al fine di distinguere le facce appartenenti alla camera atriale da tutto il resto, raggruppato in un unico cluster. In seguito, è stato realizzato un partizionamento più fine che ha differenziato ciascuna vena e l'auricola, individuando in totale 6 clusters. In tal modo, si è ottenuta la segmentazione finale dell'atrio sinistro nelle strutture anatomiche di interesse per la nostra specifica applicazione (camera atriale, LAA, LSPV, RSPV, LIPV, RIPV). Per ciascun cluster, riportiamo in Tabella 2.1 il valore medio calcolato di SDF:

	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 valori medi della SDF delle diverse regioni identificate nel modello (LAA: left atrial appendage; LSPV: left superior pulmonary vein; RSPV: right superior pulmonary vein; LIPV: left inferior pulmonary vein; RIPV: right inferior pulmonary vein; LA: left atrium chamber).

### 2.4 Isolamento ed esclusione dell'auricola

L'algoritmo di segmentazione restituisce un modello di atrio sinistro in cui tutte le componenti anatomiche, quali vene polmonari, auricola e camera atriale, sono differenziate l'una dall'altra. L'output è infatti un vettore  $M \times 1$  contenente gli id clusters delle  $M$  facce della mesh. Dal momento che a ciascun valore di id cluster è stato associato un colore, visivamente otteniamo un modello partizionato per colorazione, come mostrato in figura 2.8. Per ottenere l'isolamento dell'auricola rispetto al resto del modello è stato necessario implementare un ulteriore passaggio, che unisse la camera atriale e le vene polmonari in un unico cluster, lasciando inalterata l'auricola. Dapprima, è stato individuato l'id cluster

## 2.4 ISOLAMENTO ED ESCLUSIONE DELL'AURICOLA

associato alla camera atriale come moda del vettore contenente gli *id* di tutte le facce: essendo la camera atriale la porzione comprensiva del maggior numero di facce, l'*id* cluster dell'atrio sarà quello che comparirà con più frequenza nel vettore. Successivamente, si sono individuati i clusters dell'auricola e delle vene ragionando sulla localizzazione anatomica delle strutture. A tale scopo, sono stati calcolati, per le tre direzioni x, y, z nello spazio, il valore medio delle coordinate dei vertici dell'atrio e i valori medi delle coordinate dei vertici delle facce appartenenti a ciascun cluster, ottenendo i punti indicati in figura 2.8.

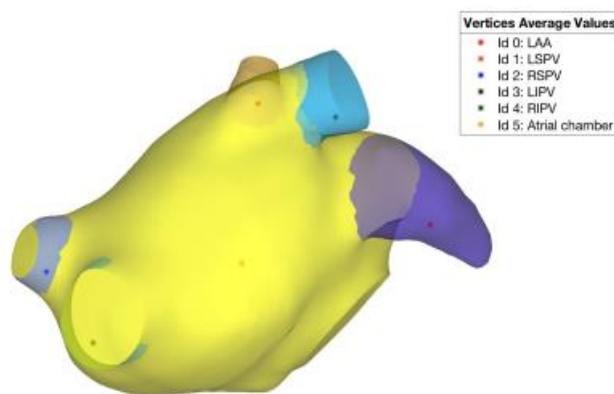


Figura 2.8: Risultato della segmentazione. I punti indicano i valori medi delle coordinate dei vertici di ciascuno dei cluster.

Si sono imposte quindi le seguenti condizioni:

- se il valor medio di un cluster si trova a sinistra di quello dell'atrio, allora si riferisce sicuramente alle vene polmonari destre superiore (RSPV) o inferiore (RIPV); pertanto, a questo cluster viene riassegnato id uguale a quello della camera atriale.
- se il valor medio di un cluster è localizzato a destra, nella porzione superiore o posteriore del valor medio dell'atrio, allora identifica le vene polmonari sinistre superiore (LSPV) o inferiore (LIPV); anche l'*id* di questo cluster viene sostituito con quello atriale.

## 2.4 ISOLAMENTO ED ESCLUSIONE DELL'AURICOLA

---

- per esclusione, se il valor medio di un cluster non soddisfa nessuna delle precedenti condizioni, allora è rappresentativo dell'auricola e il suo id cluster non viene modificato.

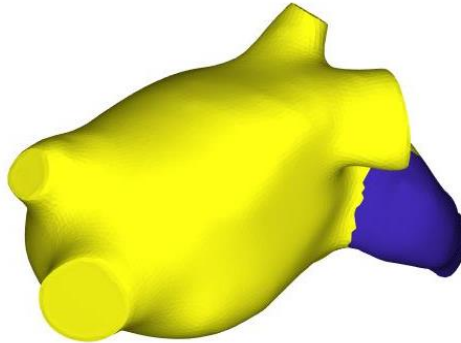


Figura 2.9: Identificazione dell'auricola.

Applicando questo algoritmo ai modelli segmentati, si è ottenuta per ciascun atrio una mesh con due soli clusters distinti, uno relativo all'auricola e l'altro relativo alla porzione anatomica complementare (Figura 2.9). L'auricola è stata dunque identificata correttamente e isolata rispetto al resto del modello in entrambi i casi. Lo step finale è stato quello di rimuovere ogni auricola dal relativo atrio. Ciò si è ottenuto semplicemente salvando come una struttura separata solo i vertici e le facce della camera atriale comprensiva di vene polmonari, escludendo quindi facce e vertici della LAA. Il risultato è rappresentato in Figura 2.10.

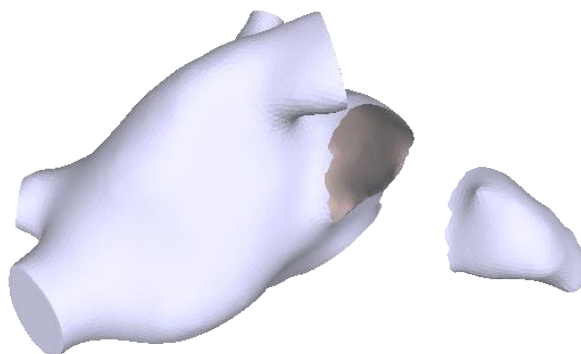


Figura 2.10: Risultato dell'esclusione dell'auricola: le meshes di atrio aperto e di LAA sono salvate separatamente.

## 2.5 Chiusura dell'ostium

Ai fini dell'obiettivo di questa tesi, in si intende valutare gli effetti dell'occlusione della LAA, si è cercato di simulare, sui modelli a disposizione, l'impianto di devices endocardici per LAAO. Per far ciò, in entrambe le meshes la struttura anatomica dell'auricola è stata eliminata, mentre i modelli di atrio aperto hanno rappresentato la base per generare la chiusura dell'ostium. Ciò che avviene clinicamente nel momento in cui un dispositivo per LAAO viene posizionato correttamente all'interno dell'auricola è in effetti la sua esclusione dalla circolazione sanguigna. Il versante atriale del dispositivo è l'unica componente a contatto con il sangue e su di essa cresce nel tempo nuovo tessuto cardiaco (endotelizzazione) a formare una barriera. È ragionevole, pertanto, simulare l'occlusione della LAA mediante una superficie di chiusura a livello dell'ostium. In questo lavoro di tesi si è scelto di replicare le chiusure ottenibili mediante l'installazione dei due dispositivi endocardici maggiormente utilizzati, l'Amulet e il Watchman. Si è assunto che l'occlusione sia avvenuta correttamente e sia pertanto completa, ossia senza perdite peri-dispositivo. Per la realizzazione della chiusura dell'ostium si è fatto uso del programma Meshlab<sup>2</sup>, un sistema open source per l'elaborazione e la modifica di mesh triangolari 3D. L'occlusione da parte dei due devices è stata riprodotta tenendo in considerazione le caratteristiche geometriche dei dispositivi e la loro rispettiva conformazione in adattamento alla morfologia dell'auricola. Come risulta visibile dalla Figura 2.11, l'Amulet ricopre l'imbocco dell'auricola mediante un disco in nitinolo piatto, che è stato ricreato nei modelli 3D con una chiusura planare netta all'altezza dell'ostium, generata con la funzione *close holes* dopo aver opportunamente uniformato il bordo (Figura 2.12, chiusura 1). Il Watchman, invece, presenta una configurazione ad ombrellino che si adatta alla forma dell'auricola (Figura 2.11). In questo caso si è fatto uso dell'algoritmo *Screened Poisson Surface Reconstruction* per creare una struttura convessa avente caratteristiche analoghe. Una volta generata la mesh della calotta, quest'ultima è stata sottoposta a una serie di rototraslazioni affinché il suo bordo fosse prossimo il più possibile all'ostium, con la

---

<sup>2</sup> <http://www.meshlab.net/>



sommità rivolta verso l'interno dell'atrio. A questo punto, la mesh dell'atrio e quella della calotta sono state combinate insieme in un'unica struttura mediante la funzione *flatten visible layers* e sono state eliminate eventuali impurità all'attacco mediante un processo di *smoothing* (Figura 2.12, chiusura 2).

Le due tipologie di chiusura sono state realizzate sui modelli di entrambi i pazienti. Il risultato ottenuto è mostrato di seguito in Figura 2.12.

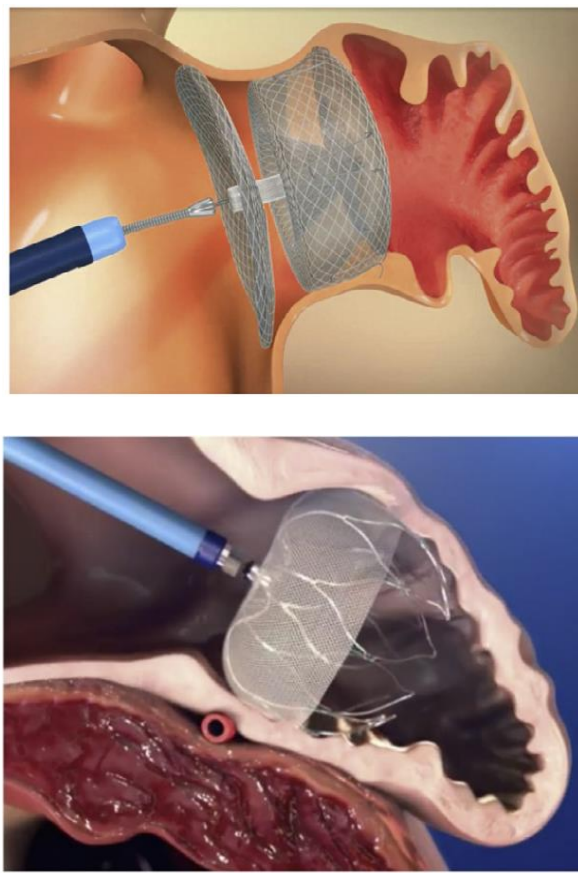


Figura 2.11: Outcome dell'occlusione dell'auricola sinistra a seguito dell'ancoraggio dei dispositivi Amulet (a sinistra) e Watchman (a destra).

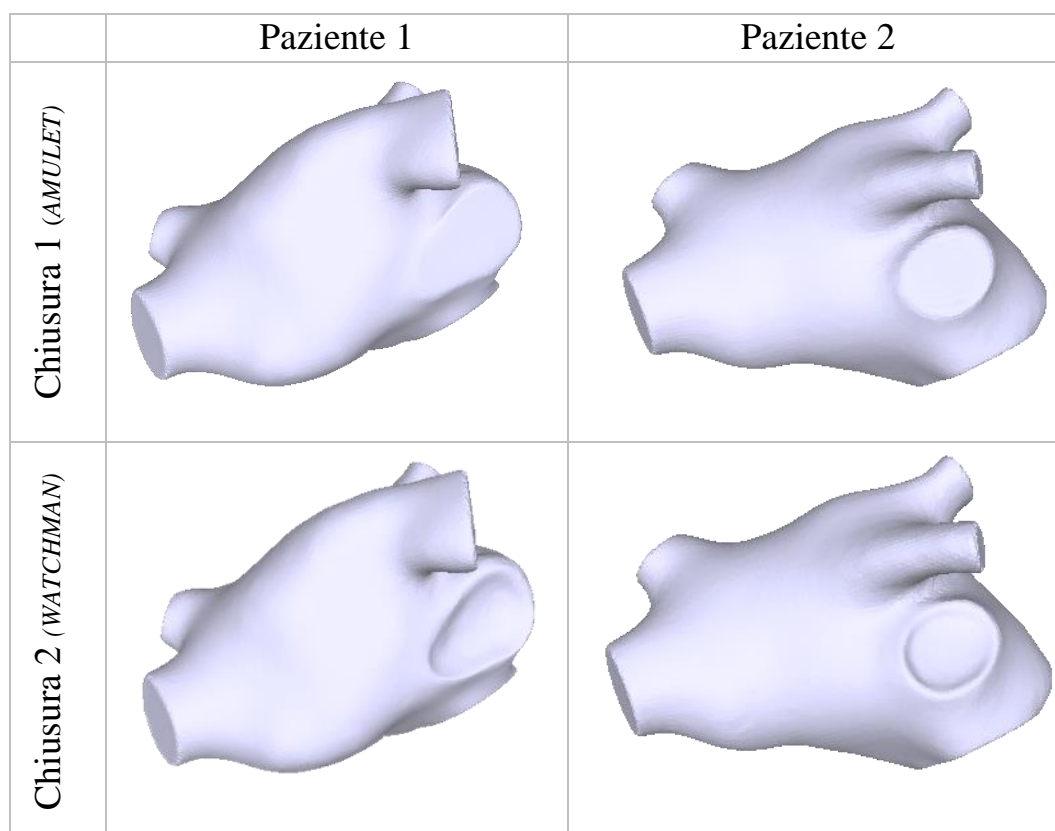


Figura 2.12: Modelli finali di atrio sinistro.

## 2.6 Modello computazionale

Per quantificare le implicazioni emodinamiche della FA sui modelli creati, si è fatto uso del modello computazionale sviluppato dal MOX, Politecnico di Milano [45], e precedentemente utilizzato per simulazioni di FA in [42]. Il sangue è stato supposto essere un fluido newtoniano la cui dinamica è governata dalle equazioni di Navier-Stokes. Le equazioni di Navier-Stokes sono un sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali che descrivono il comportamento di un fluido dal punto di vista macroscopico. Si suppone che il fluido possa essere modellato come un continuo deformabile. Poiché i fluidi continui deformabili sono considerabili strutture con infiniti gradi di libertà, è possibile giungere a soluzioni solo approssimate del sistema ricorrendo a metodi propri dell'analisi numerica. Le equazioni di Navier-Stokes sono la formalizzazione matematica di tre principi fisici ai quali i fluidi rispondono:

- principio di conservazione della massa (equazione di continuità);
- secondo principio della dinamica (bilancio della quantità di moto);
- primo principio della termodinamica (conservazione dell'energia).

Un aspetto cruciale è la scelta del sistema di riferimento in cui definire queste equazioni, dal momento che il dominio computazionale, che nel nostro caso è rappresentato dal volume dell'atrio sinistro, subisce deformazioni nel ciclo cardiaco. Nella meccanica del continuo, per descrivere il moto di un fluido sono comunemente utilizzati due sistemi di riferimento: lagrangiano ed euleriano. L'approccio lagrangiano consiste nel seguire il moto della singola particella di fluido. Le proprietà del flusso saranno quindi funzioni di quella particolare particella fluida  $\mathbf{X}$  (identificata dal vettore posizione  $\mathbf{x}_0$  del suo centro di massa all'istante  $\mathbf{t}_0$ ) e del tempo ( $\mathbf{t}$ ). Nel nostro caso specifico, i nodi della mesh sono permanentemente connessi con lo stesso punto materiale di fluido, seguendone così il moto. Ne deriva che conoscendo le coordinate lagrangiane  $\mathbf{X}$  del punto, possiamo ricavare le coordinate spaziali  $\mathbf{x}$  nel sistema di riferimento a ogni istante  $\mathbf{t}$  mediante la legge del moto  $\mathbf{x}=\mathbf{x}(\mathbf{X},\mathbf{t})$ . Tuttavia, oltre alla problematica legata al *tracking* del moto delle numerose particelle che compongono il fluido, accade che, quando le particelle del materiale sono caratterizzate da spostamenti ampi e complessi, ad esempio con vortici nel fluido, l'approccio lagrangiano può perdere accuratezza e produrre gravi distorsioni della mesh. Secondo l'approccio euleriano, invece, la descrizione del fenomeno avviene da un punto di vista fisso nello spazio, nel quale si trova l'osservatore e per il quale in ogni istante di tempo transitano diverse particelle. In questo caso, le proprietà del flusso sono definite come funzioni dello spazio (ossia del vettore posizione  $\mathbf{x}$ ) e del tempo ( $\mathbf{t}$ ); le informazioni relative al moto della singola particella fluida vengono perse. In questo contesto, la descrizione euleriana consiste nel fissare il dominio computazionale (volume atriale), mentre il continuo si muove e si deforma seguendo la griglia computazionale. In tal senso, la formulazione euleriana consente di descrivere movimenti anche molto ampi ma perde in risoluzione nella definizione dei contorni del dominio. Nel modello computazionale utilizzato per la nostra specifica applicazione si è invece adottato il sistema di riferimento *Arbitrary Lagrangian-Eulerian* (ALE). Tale formulazione integra infatti gli aspetti positivi delle due descrizioni e si ottiene modificando la formulazione euleriana in modo tale che il

volume di controllo fisso non sia più costante ma segua il moto delle particelle materiali dei confini mobili. Si introduce quindi la cosiddetta mappa ALE:

$$\mathbf{A}: \hat{\Omega} \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \Omega_t$$

dove  $\hat{\Omega}$  è il volume di controllo di riferimento mentre  $\Omega_t$  è il dominio arbitrario nella configurazione corrente deformata. Utilizzato l'approccio ALE, il problema viene scinto in due sottoproblemi accoppiati: il problema fluido, che descrive la fluidodinamica in atrio, e il problema geometrico, che riguarda il movimento del dominio computazionale. Quest'ultimo determina lo spostamento del dominio fluido  $\hat{\mathbf{d}}_f$  il quale a sua volta definisce la mappa ALE. Al fine di tenere in considerazione il movimento del dominio fluido  $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ , consideriamo  $\hat{\mathbf{d}}_f$  come un'estensione armonica al dominio di riferimento fluido  $\hat{\Omega}$  dello spostamento  $\hat{\mathbf{d}}_{wall}$ , che è noto ed imposto al contorno dell'atrio sinistro  $\Omega$  (parete laterale, vene polmonari, valvola mitrale), per ogni  $t \in (0, T]$ :

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

La soluzione al problema geometrico definisce la mappa ALE  $\mathbf{A}_t(\hat{\mathbf{x}}) = \hat{\mathbf{x}} + \hat{\mathbf{d}}_f(\hat{\mathbf{x}}, t)$  per ogni  $\hat{\mathbf{x}} \in \hat{\Omega}$  e la configurazione corrente del dominio fluido. Le equazioni di Navier-Stokes per un fluido incomprimibile scritte in coordinate ALE sono riportate di seguito:

$$\begin{cases} \rho_f \frac{\partial \mathbf{u}_f}{\partial t} \Big|_{\hat{\mathbf{x}}} + \rho_f \left( (\mathbf{u}_f - \mathbf{w}) \cdot \nabla \right) \mathbf{u}_f - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}_f(\mathbf{u}_f, p_f) = 0 \text{ in } \Omega_t \\ \nabla \cdot \mathbf{u}_f = 0 \text{ in } \Omega_t \\ \mathbf{u}_f = \mathbf{z}_f \text{ su } \Gamma_D \\ \boldsymbol{\sigma}_f \mathbf{n}_f = \mathbf{g}_f \text{ su } \Gamma_N \end{cases} \quad (2.2)$$

dove la condizione iniziale è  $\mathbf{u}_f = 0$  in  $\Omega$  al tempo  $t=0$ ;  $\frac{\partial}{\partial t} \Big|_{\hat{\mathbf{x}}} = \frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{w} \cdot \nabla$  rappresenta la derivata ALE;  $\mathbf{w}(\mathbf{x}) = \frac{\partial \mathbf{A}_t}{\partial t}$  è la velocità del dominio fluido;  $\mathbf{u}_f$  e  $p_f$  sono la velocità e la

pressione del fluido rispettivamente. Con  $\rho_f$  si è indicata la densità del fluido e con  $\sigma_f$  il tensore degli sforzi di Cauchy:

$$\sigma_f(\mathbf{u}_f, \rho_f) = \mu (\nabla \mathbf{u}_f + (\nabla \mathbf{u}_f)^T) - p_f \mathbf{I} \quad (2.3)$$

con  $\mathbf{I}$  tensore identità,  $\mu$  viscosità dinamica del fluido e  $\mathbf{n}_F$  il versore uscente da  $\partial\Omega_t$ . Le funzioni  $\mathbf{z}_f$  e  $\mathbf{g}_f$  indicano le condizioni di Dirichlet e Neumann applicate ai contorni  $\Gamma_D$  e  $\Gamma_N$  di  $\Omega_t$  rispettivamente.

### 2.6.1 Condizioni al contorno

In questo paragrafo sono discusse le condizioni al contorno imposte al modello fluidodinamico. La velocità di afflusso nelle vene polmonari è stata modellata con un profilo pseudo-parabolico. Infatti, le sezioni delle vene non sono perfettamente circolari e si muovono a causa della dinamica del flusso. Per imporre un tale profilo, è stato risolto un problema laplaciano in ciascuna vena polmonare del tipo:

$$\begin{cases} -\Delta \mathbf{u}_{BC} = 1 \text{ in } \Gamma_D \\ \mathbf{u}_{BC} = 0 \text{ su } \Gamma_{lat} \end{cases} \quad (2.4)$$

dove  $\mathbf{u}_{BC}$  è la soluzione del sistema e  $\Gamma_{lat} = \partial\Gamma_D$  rappresenta la differenza tra la superficie atriale totale  $\Gamma_{wall}$  e l'unione delle superfici di ingresso delle vene polmonari ( $\Gamma_1, \Gamma_2, \Gamma_3, \Gamma_4$ ) e di uscita della valvola mitrale ( $\Gamma_5$ ) (Figura 2.13).

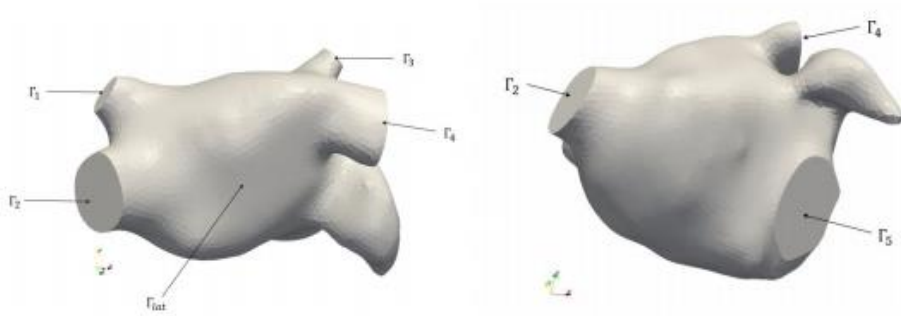


Figura 2.13: Regioni al contorno del modello anatomico.

L'ampiezza del profilo pseudo-parabolico in ciascuna vena polmonare viene ottenuta valutando la portata che si vuole imporre a ciascuna di esse. In merito alla portata da assegnare a ciascuna vena polmonare, si è considerata dapprima una portata alla valvola mitrale (MV)  $Q_0$  calcolata come  $Q_0 = v_{MV} A_{MV}$ , con  $v_{MV}$  velocità media e  $A_{MV}$  area della sezione valvolare. Non avendo a disposizione per i due pazienti analizzati in questa tesi le velocità Doppler alla valvola mitrale, la portata  $Q_0$  alla MV è stata tratta dalla letteratura [44]. Il flusso della valvola mitrale in RS (Figura 2.14, in blu) mostra caratteristiche tipiche: durante il rilassamento ventricolare (fase diastolica), la caduta di pressione tra atrio e ventricolo sinistro provoca l'apertura della MV e si verifica un riempimento rapido (onda E); l'onda A successiva, con picco minore, rappresenta invece il contributo al riempimento

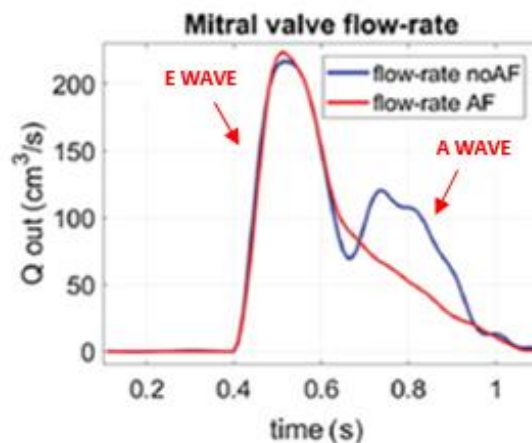


Figura 2.14: Tracciati tipici di portata alla valvola mitrale in un ciclo cardiaco, in un soggetto normale (in blu) e in un paziente affetto da FA (in rosso).

diastolico del ventricolo sinistro dato dalla contrazione atriale (sistole atriale). Nei pazienti affetti da FA, il contributo dell'onda A è quasi assente per via della ridotta contrattilità atriale (Figura 2.14, in rosso). Poiché in questo lavoro di tesi si intende simulare solo la condizione di FA, la portata  $Q_0$  utilizzata nel modello e a cui si fa riferimento da qui in avanti è quella mostrata in rosso in Figura 2.14. Nota la portata  $Q_0$  alla valvola mitrale, per ottenere la portata totale in ingresso alle vene polmonari (PVs), è stato scritto il bilancio di massa che eguaglia il flusso totale in entrata con la somma tra flusso in uscita e flusso associato alla variazione di volume atriale  $\frac{dV}{dt}$ . In particolare, il flusso entrante è la somma della portata da ciascuna vena polmonare:

$$Q_{tot}^{pv} = Q_1^{pv} + Q_2^{pv} + Q_3^{pv} + Q_4^{pv} \quad (2.5)$$

$$Q_{wall} = \frac{dV}{dt} \quad (2.6)$$

L'equazione del bilancio di massa risulta (si faccia riferimento a Figura 2.15):

$$Q_1^{pv} + Q_2^{pv} + Q_3^{pv} + Q_4^{pv} + Q_0 + Q_{wall} = 0 \quad (2.7)$$

$Q_{wall}$  può essere calcolato una volta noto lo spostamento del dominio computazionale, che nel nostro caso è imposto dall'equazione 2.10, dal quale si ricava la velocità di deformazione del dominio. Da qui, moltiplicando quest'ultima per la superficie dell'atrio, si ottiene la variazione di volume  $\frac{dV}{dt}$ . Ciascuna componente  $i$ -esima  $Q_i^{pv}$  ( $i=1, 2, 3, 4$ ) è stata scritta in funzione di  $Q_{tot}^{pv}$  secondo un criterio basato sulla sezione di ciascuna vena:

$$Q_i^{pv} = \frac{A_i}{A_t} Q_{tot}^{pv} \quad (i = 1, 2, 3, 4) \quad (2.8)$$

dove  $A_l$  indica l'area della sezione di ciascuna vena polmonare e  $A_t$  la somma di tutte le aree delle sezioni delle vene polmonari. In questo modo, ad ogni istante temporale si è in grado di valutare la portata ad ogni vena polmonare da applicare al modello computazionale. L'equazione 2.7 è stata modificata tenendo conto del movimento e della variazione delle sezioni delle PVs durante il ciclo cardiaco:

$$Q_l^{pv} = \frac{A_l}{A_t} Q_{tot}^{pv} - Q_l^w \quad (l = 1, 2, 3, 4) \quad (2.9)$$

in cui il nuovo termine  $Q_l^w$ , non presente nell'equazione precedente, indica il flusso dovuto alla velocità di deformazione della mesh in corrispondenza di ciascuna vena polmonare. Infine, per limitare il flusso retrogrado alla valvola mitrale che può causare instabilità numeriche, è stata imposta una condizione al contorno di deflusso  $\Gamma_{out}$  con un termine di penalizzazione del reflusso.

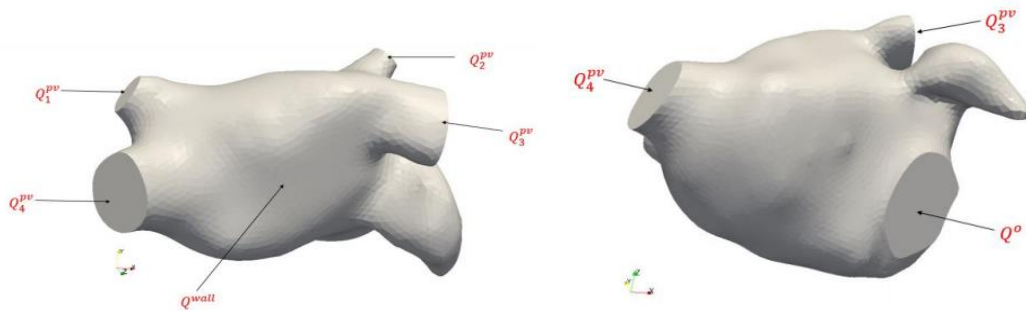


Figura 2.15: Flussi alle regioni di contorno.

## 2.7 Simulazioni numeriche

La fibrillazione atriale è stata simulata per tutti i modelli creati imponendo una legge di movimento basata sulle caratteristiche tipiche di questa aritmia. È stato infatti creato uno spostamento da applicare a  $\partial\Omega$  attraverso la seguente equazione:

$$\mathbf{d}_f = M \cdot \mathbf{r} \sin(2\pi ft) \quad (2.10)$$

dove  $M$  è l'ampiezza, con  $M = 0.01$  mm in questo caso;  $\mathbf{r}$  è un segnale generato attraverso una distribuzione random in tempo e spazio;  $f$  è la frequenza del segnale sinusoidale, fissata



a 4 Hz, valore tipico per la fibrillazione atriale. L'obiettivo dell'equazione 2.10 è quello di simulare le condizioni che precedono la FA cronica (in particolare la forma di FA persistente) durante il ciclo cardiaco. Lo spostamento casuale è stato applicato indipendentemente a ciascun vertice del modello anatomico e moltiplicato per un fattore casuale generato da una funzione densità di probabilità uniforme da 0 a 1. Come visto, la contrazione dell'atrio sinistro in FA non è sincronizzata e risulta molto ridotta: al fine di modellare la forte riduzione della contrazione delle cellule atriali è stata applicata una ampiezza piccola ( $M$ ) che è stata moltiplicata per una funzione random rappresentante la mancanza di sincronizzazione. Il flusso considerato alla valvola mitrale  $Q_0$  è sprovvisto dell'onda A la quale, in condizioni fisiologiche, è dovuta alla contrazione atriale, assente in FA.

Ogni simulazione è stata eseguita per cinque cicli cardiaci in modo tale da rimuovere l'influenza delle condizioni iniziali sulla velocità del fluido, che potrebbero risultare non fisiologiche. Per quanti riguarda i parametri fluidodinamici, lo step temporale è stato imposto a 0.01 secondi, la viscosità dinamica è  $0.035 \text{ poise}$  e la densità  $1.06 \text{ g/cm}^3$ . Per ogni simulazione sono stati valutati i campi di velocità del sangue e in particolare i valori di velocità del flusso nella camera atriale e in prossimità dell'ostium. Inoltre, sono state analizzate le strutture vorticose all'interno delle diverse configurazioni anatomiche. In fluidodinamica, un vortice è una regione in un fluido nella quale il flusso ruota attorno ad un asse, che può essere rettilineo o curvo. La vorticità è un vettore che descrive il moto rotatorio locale in un punto del fluido, e gioca un ruolo importante per la valutazione della dinamica di un vortice. Matematicamente, la vorticità è definita come il rotore del campo di velocità del fluido ed è indicato con il simbolo  $\omega$ :

$$\omega = \nabla \times \mathbf{v}; \quad (2.11)$$

in cui  $\mathbf{v}$  rappresenta la velocità locale del flusso.

Per una migliore visualizzazione delle strutture vorticose è stato utilizzato il *Q-criterion*, così definito:

$$Q = \frac{1}{2}(\Omega_{ij}\Omega_{ij} - S_{ij}S_{ij}) = \frac{1}{4}(\omega^2 - S_{ij}S_{ij}); \quad (2.12)$$

in cui  $\mathbf{S}_{ij} = \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i}\right)$  e  $\mathbf{\Omega}_{ij} = \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} - \frac{\partial v_j}{\partial x_i}\right)$  sono rispettivamente la parte simmetrica e antisimmetrica del tensore gradiente di velocità  $\frac{\partial v_i}{\partial x_j}$ . Secondo il *Q-criterion*, una regione di fluido in cui la componente antisimmetrica prevale su quella simmetrica ( $Q > 0$ ) e la pressione è inferiore a quella ambientale, identifica il nucleo di un vortice. Infine, è stata valutata e confrontata la stasi del flusso sanguigno dovuta alla mancanza di una contrazione atriale in FA all'interno dell'atrio nei casi di pre- e post- occlusione. Per fare ciò, all'inizio del primo ciclo cardiaco sono state posizionate all'interno della camera atriale 5000 particelle di fluido e alla fine di ogni ciclo cardiaco ne è stato valutato il *washout*.

Il modello computazionale CFD sopra descritto è stato in conclusione utilizzato per simulare la fluidodinamica atriale in stato di FA. In questa tesi, in particolare nel capitolo 3, sono presentate le analisi fluidodinamiche in FA per le tre configurazioni di atrio relative al paziente 1, nella fattispecie: il modello anatomico intero, il modello LAAO con chiusura 1 (Amulet), il modello LAAO con chiusura 2 (Watchman).



# Capitolo 3

## Risultati e discussione

In questo capitolo sono presentati e discussi i risultati ottenuti. Le meshes di atrio sinistro e il modello di movimento associato sono stati forniti in input ad un libreria sviluppata appositamente per simulazioni CFD: LifeV<sup>3</sup>. LifeV è una libreria open-source ad elementi finiti, scritta in linguaggio C++, che implementa i modelli matematici e numerici più avanzati e consente di risolvere sistemi di equazioni differenziali, come le equazioni di Navier-Stokes, che sono qui state utilizzate per descrivere la fluidodinamica sanguigna. Attraverso questo strumento, quindi, è stato possibile simulare la fluidodinamica nella camera cardiaca atriale sinistra secondo il modello computazionale descritto nel capitolo 2. Lo studio fluidodinamico si focalizzato sui 3 modelli di atrio relativi al paziente 1. Oltre a confrontare i risultati tra il modello anatomico completo e quelli senza auricola, si intende analizzare in che modo la conformazione della superficie di chiusura di un dispositivo endocardico può influenzare tali valori. Dal momento che l'auricola sinistra è potenzialmente implicata in un aumentato rischio tromboembolico in pazienti affetti da FA, formandosi al suo interno il 90% dei trombi provenienti dall'atrio, si vuole comprendere se la soluzione di esclusione dell'auricola possa produrre effetti positivi sull'organizzazione fluidodinamica riducendo il rischio di *stroke*.

---

<sup>3</sup> <https://cmcsforge.epfl.ch/projects/lifev>

### 3.1 Simulazioni CFD

Le simulazioni CFD sono state effettuate sui 3 modelli relativi al paziente 1. Il primo modello è stato preso dal dataset di partenza e non ha subito modifiche; include pertanto tutte le strutture anatomiche (camera atriale, vene polmonari e auricola). Il secondo e il terzo modello si differenziano rispetto al primo per la sola occlusione dell'auricola effettuata simulando i due diversi dispositivi più diffusi in clinica. Il fatto di considerare la stessa camera atriale in tutti i modelli anatomici consente di eliminare le eventuali differenze nelle proprietà fluidodinamiche dovute alla morfologia stessa dell'atrio. Per questa ragione, le valutazioni fluidodinamiche effettuate in tali condizioni potrebbero essere d'aiuto al fine di comprendere il ruolo della LAA durante la FA. Nell'interpretazione dei risultati, bisogna comunque tenere in considerazione che le simulazioni sono state effettuate imponendo un movimento random all'atrio sinistro al fine di simulare la FA in uno stato persistente, ovvero nel caso in cui manchi quasi totalmente la contrazione atriale. L'output delle simulazioni è stato esportato da LifeV e l'elaborazione post-processing dei dati è stata eseguita utilizzando il software Paraview<sup>4</sup>, che consente di mostrare e valutare i più importanti indicatori fluidodinamici. Per ciascun modello anatomico, sono state analizzate la velocità del flusso sanguigno nell'atrio e a livello dell'ostium, le strutture vorticose e la stasi di sangue. La velocità del flusso sanguigno è stata visualizzata attraverso il volume *rendering* del modulo della velocità stessa. Inoltre, la velocità è stata rappresentata attraverso un vettore, in modo da permettere una più facile comprensione della direzione del flusso durante il ciclo cardiaco. Per rappresentare le strutture vorticose è stato utilizzato il *Q-criterion*, impostando una soglia pari a 20 per tutti i modelli. Per quanto riguarda l'andamento della velocità all'ostium, è stato valutato solamente il quinto ciclo cardiaco poiché queste grandezze mostrano una certa periodicità durante tutti i cicli cardiaci simulati. Infine, è stato studiato il ristagno di sangue in atrio. In particolare, sono stati valutati i seguenti scenari: la stasi in LAA nel caso in cui l'auricola è presente; la stasi in LA quando l'auricola è presente; la stasi in LA quando l'auricola è assente. Per fare ciò,

---

<sup>4</sup> <https://www.paraview.org/>

all'inizio del primo ciclo cardiaco sono state posizionate all'interno della camera atriale 5000 particelle di fluido e ne è stato valutato il *washout* alla fine del quinto ciclo cardiaco: sono state contate le particelle rimaste e in che posizione.

### 3.2 Fluidodinamica in LA del paziente 1

In questa sezione analizziamo i parametri fluidodinamici del paziente 1.

Per chiarezza, vengono riportati solo gli andamenti della portata in un ciclo cardiaco, l'ultimo della simulazione: infatti, anche se a causa della periodicità imposta il risultato della simulazione dovrebbe essere lo stesso per tutti i cicli simulati, nei primi cicli si potrebbero verificare delle condizioni di transitorio che non vogliamo considerare nell'analisi dei risultati. I parametri fluidodinamici sono stati analizzati in cinque istanti diversi del ciclo cardiaco: sistole ventricolare; diastole ventricolare; diastole ventricolare tardiva; inizio sistole atriale, fine sistole atriale.

#### 3.2.1 Valutazione della velocità

##### Modello completo

In Figura 3.1, viene mostrata la vista anteriore dei pattern di velocità del flusso sanguigno all'interno dell'atrio sinistro con auricola.

**Sistole ventricolare.** Poiché durante la sistole ventricolare l'atrio sinistro è rilassato e non riceve sangue in ingresso, ci aspettiamo valori bassi di velocità. Infatti, nella camera atriale la velocità si stanza tra gli 8 e i 15 cm/s. Durante la contrazione ventricolare isovolumica, la LAA ha cominciato a riempirsi con valori di velocità prossimi ai 15 cm/s. Ora, in sistole ventricolare si assiste al riempimento tardivo della LAA a una velocità di 7-9 cm/s. Come noto dalla letteratura, infatti, durante la sistole ventricolare, la LAA agisce in aspirazione. In questa fase l'atrio sarebbe rilassato anche in condizioni di RS, quindi non notiamo sostanziali differenze in FA. Dall'ostium verso l'interno della LAA è presente un lieve gradiente di velocità, fino all'apice in cui il moto è quasi del tutto assente. I maggiori valori

di velocità si registrano nella camera atriale, dove raggiungono in alcuni punti anche i 20 cm/s. In questa fase misuriamo velocità quasi nulla anche in corrispondenza della valvola mitrale, come ci aspettiamo. La valvola mitrale risulta infatti chiusa per evitare il reflusso all'indietro di sangue dal ventricolo durante l'eiezione in aorta.

**Diastole ventricolare.** Nella seconda riga di Figura 3.1, è registrata la fase di diastole ventricolare, in cui l'atrio sinistro si è riempito rapidamente fino a che la caduta di pressione tra atrio e ventricolo è diventata abbastanza alta da far aprire la valvola mitrale permettendo al ventricolo di riempirsi. In questa fase il flusso fuoriesce dalla valvola mitrale ad alta velocità intorno ai 60 cm/s. Intorno alla valvola mitrale è visibile una zona a velocità sostenute tra i 20 e i 30 cm/s abbastanza estesa (zona verde), con le direzioni dei vettori velocità che tendono prima ad allargarsi nella camera atriale per poi convergere all'uscita della valvola. Ciò potrebbe significare che il flusso coinvolga nel moto un'ampia porzione di sangue che viene incanalata nel ventricolo, comprese le zone in prossimità delle pareti. Elevati valori di velocità si hanno anche alle vene polmonari, in un range compreso tra i 30 e i 40 cm/s. In questa fase i vettori velocità hanno ampiezza minore rispetto all'istante precedente e puntano verso l'apice della LAA.

**Diastole tardiva.** Durante la diastole tardiva, la velocità della portata in ingresso dalle vene polmonari comincia a calare, poiché il riempimento di atrio e ventricolo sta per concludersi. Sono apprezzabili invece due picchi di velocità (55 cm/s) nella porzione di flusso che è già entrato nella camera, uno dei quali si trova sul tetto dell'atrio, mentre l'altro batte sulla parete settale (o setto interatriale). Alla valvola mitrale la velocità scende rispetto all'istante precedente.

**Sistole atriale.** Durante la fase di sistole atriale, in condizioni fisiologiche di RS avremmo la contrazione dell'atrio, che tuttavia è ridotta nella nostra analisi, essendo in condizioni di FA. Nel modello di atrio completo, registriamo la fase iniziale della sistole atriale nella quarta riga della Figura 3.1. Risulta notevolmente visibile il pattern di moto turbolento a livello della valvola mitrale. I moduli dei vettori velocità sono alti, tra i 30 e i 40 cm/s, ma le direzioni appaiono per lo più discordi. Si possono infatti distinguere le forme di due spirali individuate dall'insieme dei vettori all'imbocco della valvola, che fanno ipotizzare un moto lievemente retrogrado. Ciò può essere dovuto dal fatto che in questa fase la valvola

mitrale comincia a chiudersi, ostacolando il flusso. La situazione all'auricola non risulta diversa dalle precedenti: le velocità sono tra le più basse (7-8 cm/s) in tutto l'atrio con i vettori direzionati verso l'apice. È importante evidenziare che la staticità dell'auricola e l'assenza di vettori uscenti soprattutto in questa fase deriva dalla condizione patologica di fibrillazione atriale. Infatti, in RS durante la sistole atriale dovrebbe esserci la contrazione dell'atrio, che nel nostro caso manca. Ne deriva che l'atrio e soprattutto l'auricola non riescono a svuotarsi completamente, accrescendo così il rischio di stagnazione e coagulazione. Nella fase finale della sistole atriale (quinta riga di Figura 3.1), le velocità in camera atriale sono intermedie 15-20 cm/s. Si vuole evidenziare che il moto fluidodinamico interessa tutto l'atrio, a eccezione dell'auricola, dove continuiamo a registrare le velocità più basse.

Si noti che in LAA la velocità tende a valori bassissimi per tutta la durata del ciclo cardiaco, con un leggero rialzo solo durante la diastole ventricolare. La ridotta velocità potrebbe implicare un ristagno di sangue all'interno dell'auricola e, conseguentemente, un potenziale rischio trombotico. Si vuole inoltre sottolineare che per tutta la durata del ciclo cardiaco non è stato registrato un periodo di svuotamento dell'auricola, ossia non è visibile alcun istante significativo in cui i vettori velocità in LAA puntino visibilmente verso la camera atriale. Questo dato conferma quanto noto dai dati clinici. Infatti, in condizioni di FA, l'auricola non agisce più come una sacca contrattile, bensì come una sacca statica, predisponendo alla stagnazione del flusso sanguigno. Per tutta la durata del ciclo, l'auricola si comporta come un'appendice con mobilità quasi nulla ed estranea al ricircolo sanguigno.

#### Auricola occlusa

In Figura 3.2 e Figura 3.3 registriamo rispettivamente i cinque istanti del ciclo cardiaco per il modello con la chiusura 1 (tipo Amulet) e per il modello con la chiusura 2 (tipo Watchman). Analizziamo simultaneamente le velocità nei due casi poiché i pattern di velocità tra le due tipologie di meshes non sono dissimili. Un tale risultato era prevedibile, dal momento che la conformazione dell'atrio è uguale tranne che per lievi differenze in prossimità dell'ostium dovute al tipo di chiusura. È invece più significativa la differenza



tra le condizioni di pre- e post- occlusione, a dimostrazione del fatto che, escludendo dalla circolazione sanguigna la porzione anatomica dell'auricola, si produce un cambiamento comportamentale del pattern fluidodinamico in atrio. Nei modelli senza auricola le velocità risultano mediamente più basse, come si può osservare in tutti gli istanti registrati dalla maggior presenza di zone blu.

**Sistole ventricolare.** Durante la sistole ventricolare, nei modelli senza auricola si nota una leggera differenza nelle velocità all'interno della camera atriale. I valori si mantengono in effetti intorno ai 10 cm/s, contro i 15-20 cm/s registrati nel modello con auricola.

**Diastole ventricolare.** La fase di picco della portata in uscita alla VM è comparabile tra i modelli occlusi. In entrambi i casi abbiamo alte velocità alle PVs, con un profilo pseudo-parabolico, come imposto da modello. In prossimità della superficie delle vene le velocità sono infatti minori (20 cm/s), crescendo verso il centro al diminuire del raggio fino a un valore massimo. La situazione è analoga a quella presentata nel primo modello. Alla valvola mitrale, il flusso eiettato nel ventricolo assume le velocità massime (72 cm/s nel modello Amulet, 69 cm/s nel modello Watchman), di poco più alte rispetto al modello con auricola. Una differenza apprezzabile risiede però nella disposizione dei vettori, che in entrambi i modelli con LAAO sembrano convergere direttamente verso l'apertura della valvola. Le zone distali della camera atriale vengono coinvolte più lentamente nel moto. Il gradiente di velocità tra VM e camera atriale è di entità maggiore rispetto al modello intero; infatti, le velocità in camera atriale sono molto più basse (8-10 cm/s). Tra la chiusura 1 e la chiusura 2 si riscontra in questa fase una leggera differenza: quando il fluido scorre parallelamente a una superficie piatta priva di discontinuità (chiusura 1), il flusso sembra assecondare la conformazione della chiusura nella sua direzionalità; invece, nel caso della chiusura 2, la presenza di una leggera concavità rivolta verso l'interno della camera causa lo scontro con alcune particelle di fluido, che a seguito dell'impatto divergono e ritornando indietro con un moto leggermente turbolento.

**Diastole tardiva.** In diastole tardiva il fenomeno di cui sopra interessa entrambi i modelli senza auricola ed è molto più accentuato. È apprezzabile infatti un picco di velocità proprio davanti all'ostium, direzionato verso della parete antero-settale. Le velocità raggiungono i 64 cm/s sia nel modello Amulet sia in quello Watchman. Si presume che, nel momento in

cui il flusso entra dalle vene ad alte velocità, questo si dirige verso la parete in cui è presente l'occlusione e, scontrandosi con essa, torna indietro ad alte velocità. Ciò non avviene invece nei momenti del ciclo cardiaco in cui le velocità e le portate in atrio sono molto basse e quindi le particelle di fluido prossime all'ostium non si "accorgono" della chiusura dell'auricola. Come nel modello completo, anche nei modelli senza auricola si nota un picco di velocità, di entità leggermente minore (30-40 cm/s) rispetto al primo, alla parete superiore dell'atrio.

**Sistole atriale.** Negli istanti iniziali della sistole atriale (quarta riga di Figura 3.2 e Figura 3.3), il pattern di flusso tra i due atri senza auricola è molto simile: velocità più alte (20 cm/s) sono riscontrabili: nelle vene polmonari; parallelamente alla parete superiore; al centro dell'atrio, in direzione normale alla parete antero-settale. La zona verde a velocità elevata (20-30 cm/s) al centro della camera atriale può essere dovuta alla sovrapposizione di due effetti: da un lato, poiché il flusso sembra opporsi parzialmente a quello proveniente dalle vene polmonari destre (a sinistra nelle figure), si può presumere che questo picco di velocità, assente nel modello completo, sia il residuo di quello riscontrato in diastole tardiva, ovvero derivi dal rimbalzo del flusso contro la superficie di occlusione; dall'altro lato, possiamo immaginare che per via della ridotta contrazione atriale in FA, una parte del flusso non venga eiettato nel ventricolo ma tenda invece a ricircolare nell'atrio in senso antiorario (da vista anteriore) quando la VM comincia a chiudersi. Nel caso dell'auricola presente, il moto viene smorzato nella risalita e i vettori velocità si disperdono in un movimento disomogeneo; nel caso della chiusura 1, il flusso dalla VM risale a destra seguendo la curvatura dell'ostium fino a tornare al centro dell'atrio con una velocità ancora sostenuta; nel caso della chiusura 2, il moto segue un pattern simile ma meno definito, probabilmente a causa della concavità sul versante atriale che ostacola le linee di flusso. Nel caso del modello con Amulet, il picco di velocità è maggiore e più concentrato rispetto al modello Watchman e circondato da zone blu a velocità molto più bassa. Nell'atrio con chiusura Watchman invece, il picco centrale appare di velocità inferiore, ma al contempo la situazione generale nella camera atriale è più omogenea, con una velocità media più alta del primo. In sostanza, il flusso totale nella camera ha velocità più elevate, che cogliamo visivamente nella prevalenza del colore azzurro (circa 10 cm/s). A livello dell'apertura della VM emerge una significativa differenza tra il modello completo e quelli con LAAO:

nonostante le velocità siano comparabili in tutti e tre i modelli, negli ultimi il moto appare più laminare e le linee di flusso più orientate verso la valvola mitrale, come manifestato dalle direzioni parallele dei vettori velocità. Nella fase finale della sistole atriale, notiamo, nei modelli con auricola occlusa (ultima riga in basso di Figura 3.2 e Figura 3.3), un moto meno turbolento e velocità minori in camera atriale. Si intende evidenziare tuttavia, in entrambi i modelli, un picco di velocità (20-30 cm/s) proprio in prossimità dell'ostium. Si presume che tale flusso di sangue garantisca un buon *washout* della zona.

### 3.2.2 Analisi della vorticità

Come evidenziato precedentemente, per rappresentare le strutture vorticosose è stato utilizzato il *Q-criterion*, con una soglia pari a 20. La presenza di vortici potrebbe favorire un effetto di *washout* migliore ed evitare il ristagno di sangue: per questa ragione una diminuzione nel loro numero, nella dimensione e nella velocità potrebbero promuovere la formazione di trombi, con conseguente aumento di rischio di *stroke*. D'altro canto, un numero elevato di vortici di piccole dimensioni potrebbe essere indice di un moto turbolento. Le considerazioni e i risultati mostrati nel paragrafo precedente vengono confermati dall'analisi dei vortici. In Figura 3.4, è illustrata la vista anteriore dei pattern di vorticità del flusso sanguigno all'interno dell'atrio sinistro con auricola. In Figura 3.5 sono illustrati i dati riguardanti il primo modello con LAAO (chiusura 1). Infine, la Figura 3.6 presenta gli stessi risultati registrati per il secondo modello con LAAO (chiusura 2).

**Sistole ventricolare.** Nella prima fase esaminata notiamo immediatamente una differenza nella localizzazione e nel numero dei vortici tra i tre modelli. Il modello comprensivo di auricola è caratterizzato dal maggior numero di vortici. Questi ultimi si estendono fino alle pareti dell'atrio, coinvolgendo nel *washout* anche le porzioni di sangue più distali. Il range di velocità va da 0 a 15 cm/s, con le parti più centrali dei vortici che raggiungono le velocità maggiori. La LAA ospita all'ostium un paio di vortici e nella zona leggermente più interna un piccolo vortice a bassa velocità. Il modello con chiusura 2 si posiziona al secondo posto

## 3.2 FLUIDODINAMICA IN LA DEL PAZIENTE 1

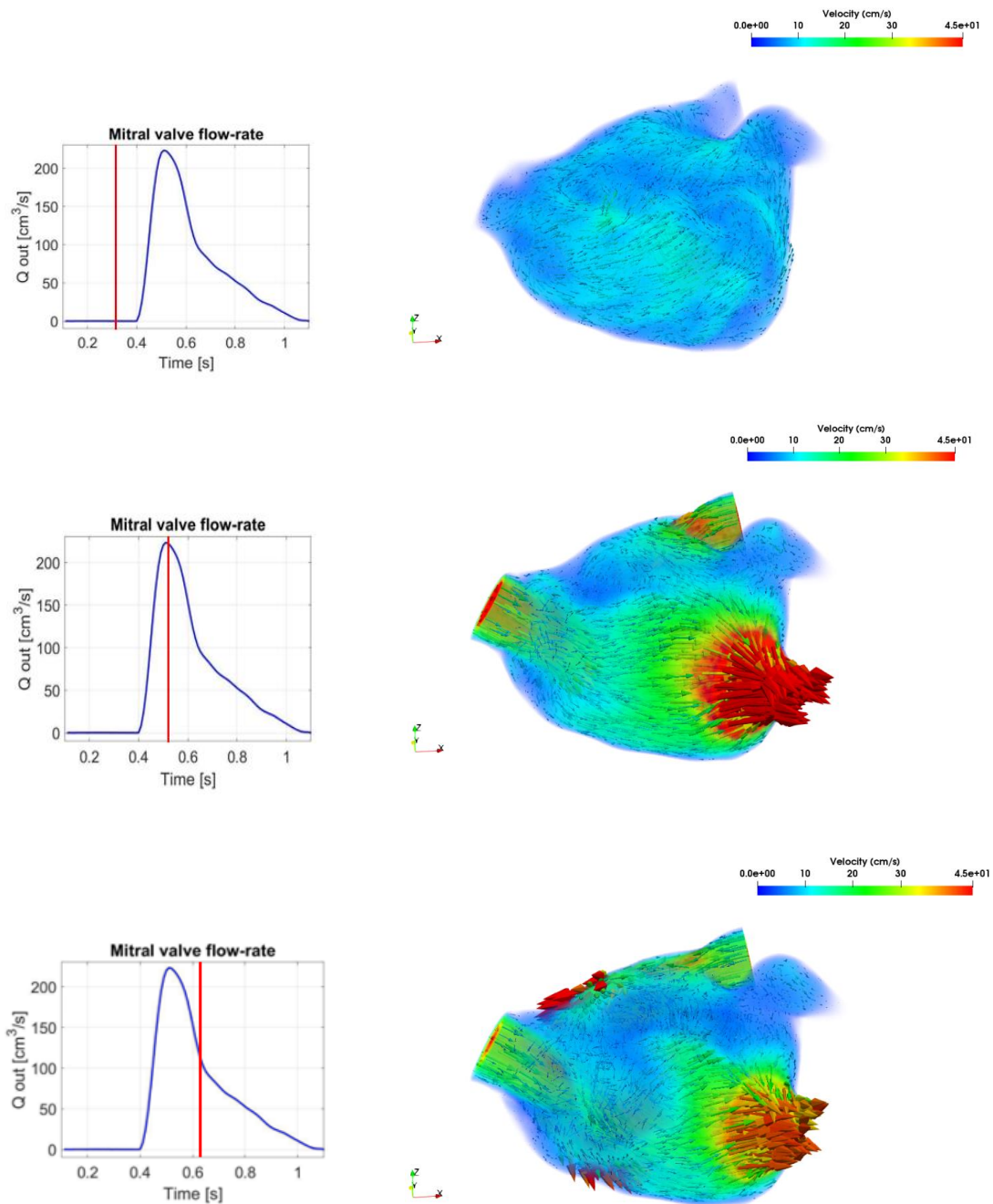


Figura 3.1: Velocità. *Dall'alto in basso*: sistole ventricolare, diastole ventricolare, diastole tardiva per modello completo.

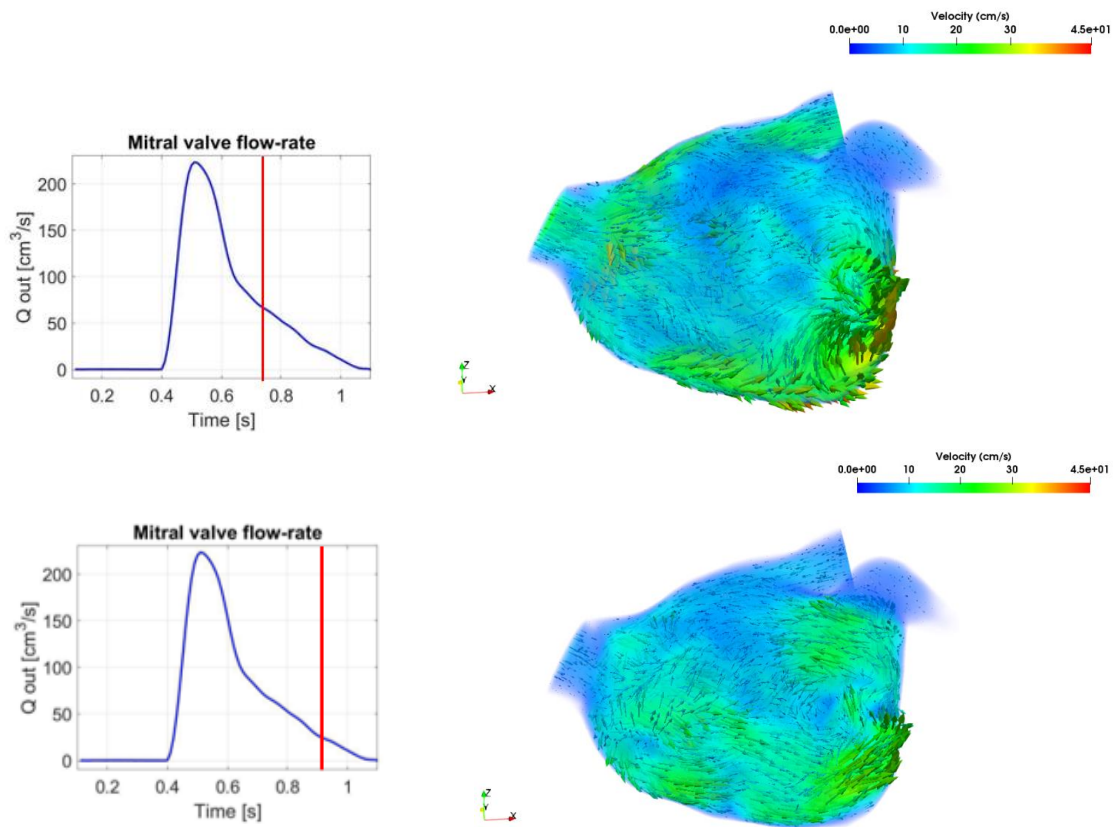


Figura 3.1: Velocità. *Dall'alto in basso*: inizio sistole atriale, fine sistole atriale per modello completo.

per numero di vortici, con velocità comparabili al primo. Nel modello con chiusura 1 invece il numero di vortici è visivamente minore ed è compattato al centro della camera atriale. Ciò potrebbe implicare che nelle zone prossime alla superficie della mesh, il flusso sanguigno sia più statico. Tale risultato è concorde con l'analisi delle velocità.

**Diastole ventricolare.** Anche in questa fase, l'atrio completo ospita il maggior numero di vortici rispetto alle strutture senza auricola. In tutti i modelli, le velocità dei vortici sono molto variabili, con i valori più alti (zone rosse) nei pressi di vene polmonari e valvola mitrale. Il modello completo sembra presentare nel complesso un flusso che coinvolge molte zone interne all'atrio, lasciandone tuttavia scoperte alcune. Nel modello con chiusura 1 è presente un numero molto esiguo di vortici, che si concentrano per lo più in zone distali, quali PVs e VM. Ciò potrebbe indicare che le zone più interne alla camera subiscano un

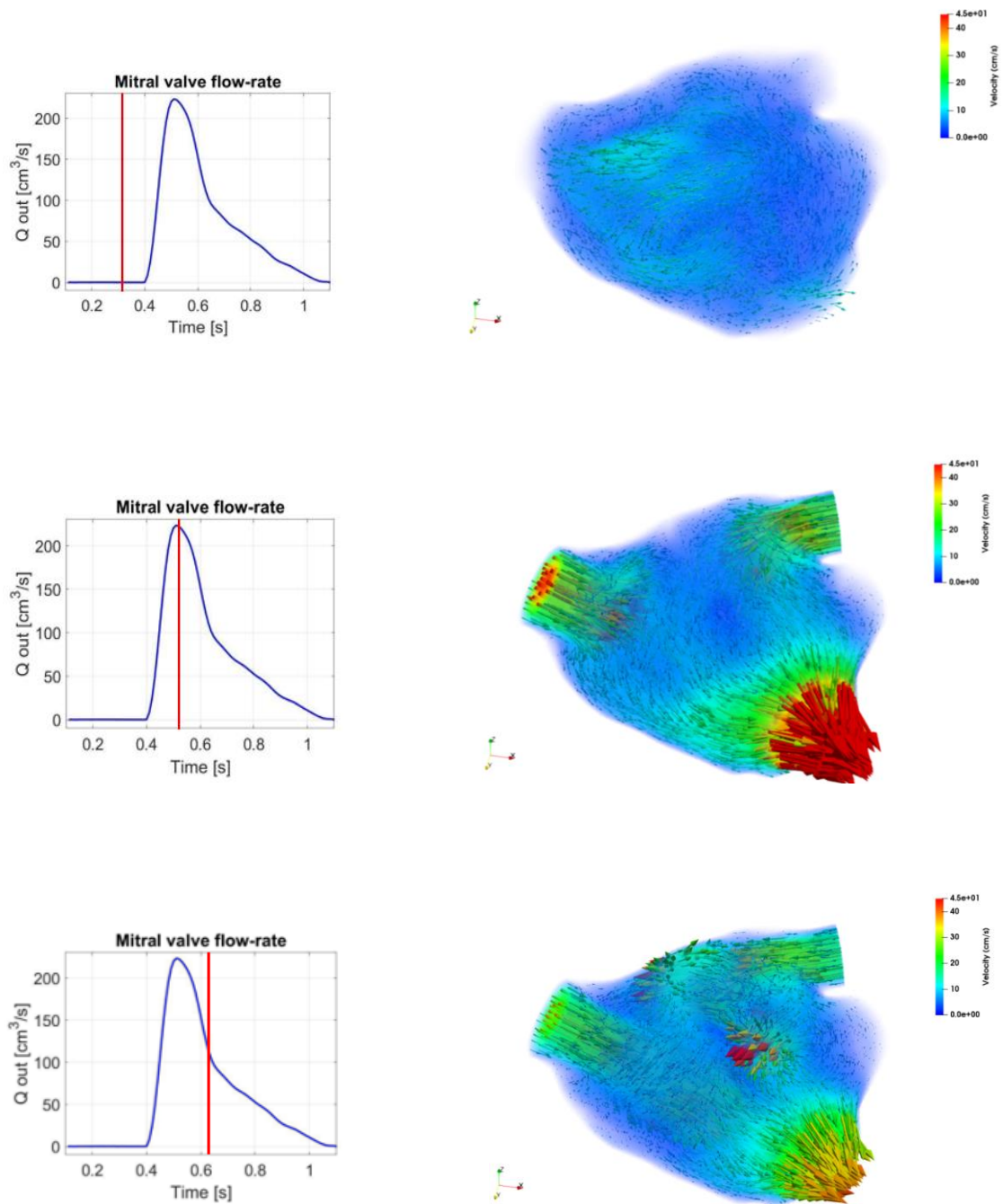


Figura 3.2: Velocità. *Dall'alto in basso*: sistole ventricolare, diastole ventricolare, diastole tardiva per modello con chiusura 1.

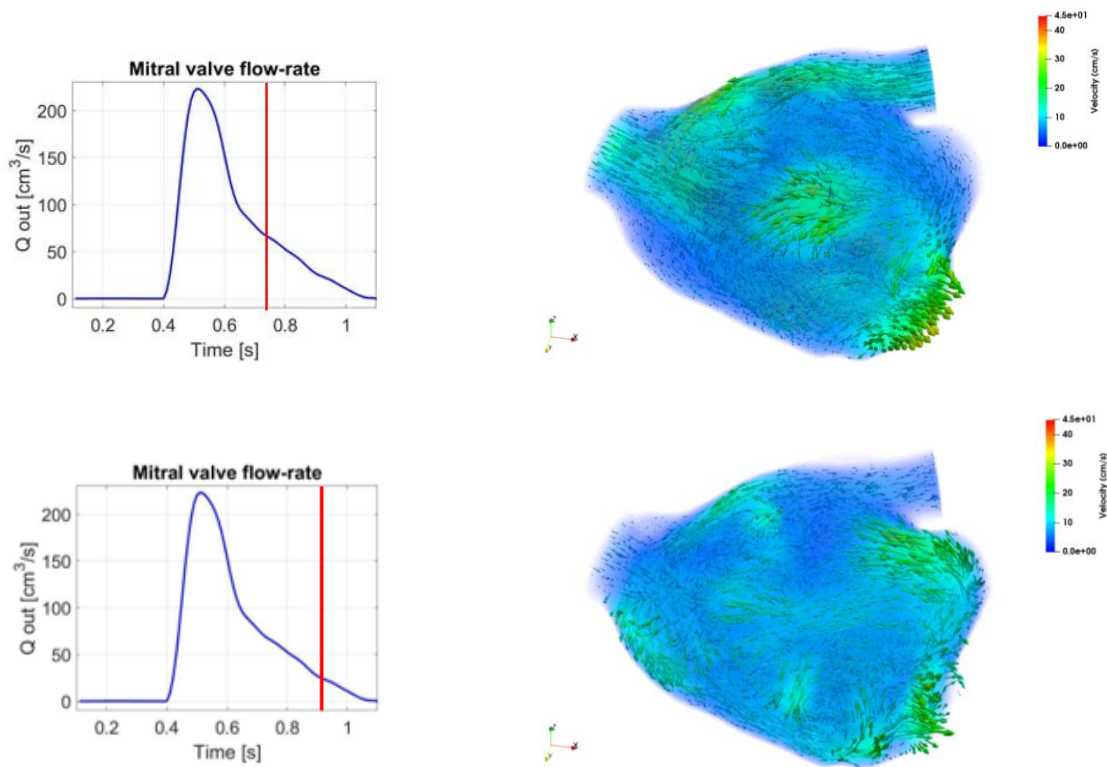


Figura 3.2: Velocità. *Dall'alto in basso*: inizio sistole atriale, fine sistole atriale per modello con chiusura 1.

*washout* minore o che il moto sia meno organizzato. Tale risultato è in linea con l'analisi dei vettori velocità che, nel modello Amulet, hanno basso modulo e direzionalità omogenea nella camera. Un risultato simile per la vorticità si ha nel modello Watchman, dove però il numero di vortici è un po' più alto. In questa fase in LAA si rileva un vortice più grande e con velocità maggiore, che tuttavia non interessa la parte apicale della LAA.

**Diastole tardiva.** Alla fine dell'onda E, il modello con auricola presenta più vortici della fase precedente, con velocità in media lievemente più basse. Picchi di velocità dei vortici si hanno in prossimità della parete superiore e all'uscita delle vene destre, in accordo con i risultati dell'analisi di velocità. I modelli con LAAO presentano un numero minore di vortici distribuito in modo disomogeneo: questi ultimi si concentrano prevalentemente,

### 3.2 FLUIDODINAMICA IN LA DEL PAZIENTE 1

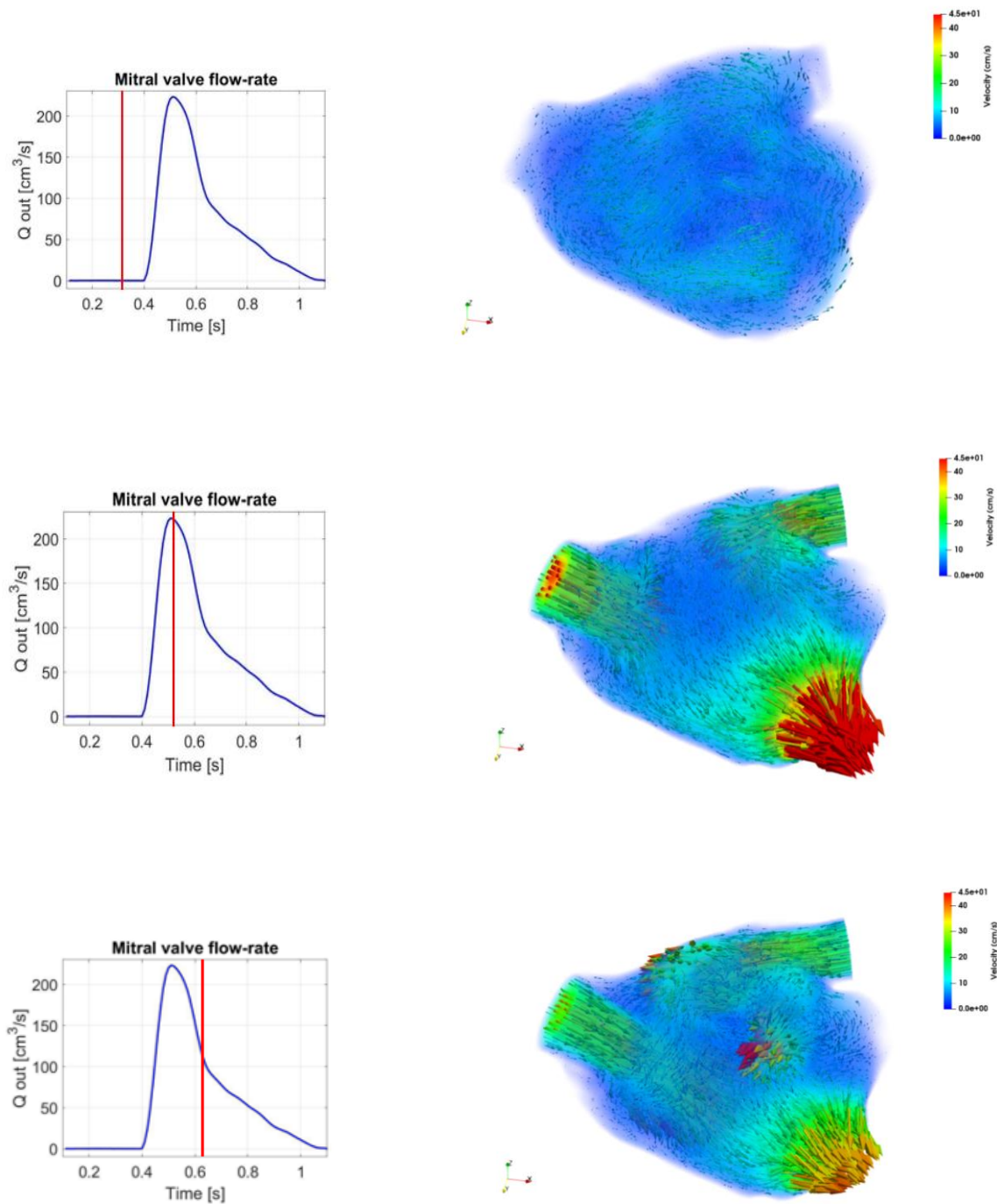


Figura 3.3: Velocità. *Dall'alto in basso*: sistole ventricolare, diastole ventricolare, diastole tardiva per modello con chiusura 2.



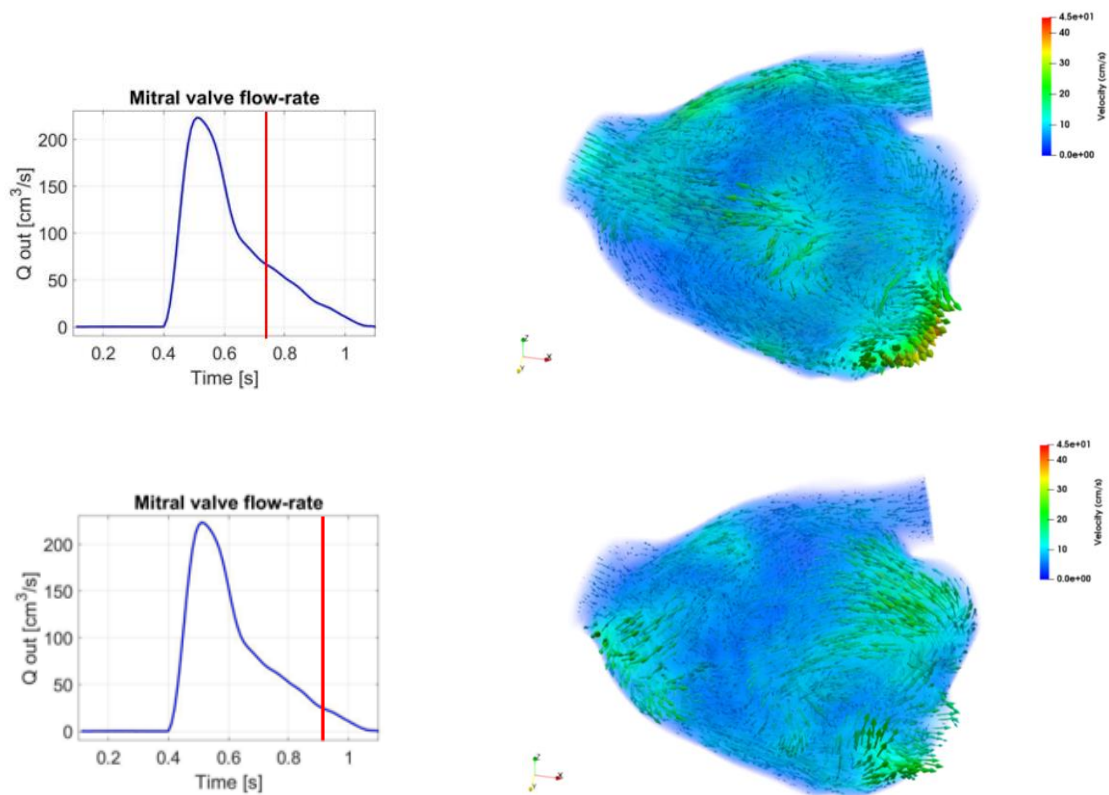


Figura 3.3: Velocità. *Dall'alto in basso*: inizio sistole atriale, fine sistole atriale per modello con chiusura 2.

infatti, nella porzione alta della camera atriale, lasciando più scoperta la zona inferiore. In LAA la vorticità è analoga alla fase precedente.

**Sistole atriale.** Nel modello completo notiamo nella fase iniziale di sistole atriale (quarta riga, Figura 3.4) un elevato numero di vortici, maggiore rispetto alle fasi precedenti e con velocità intermedie. L'unica zona in cui le strutture vorticose sono pressoché assenti è l'auricola, in cui notiamo un vortice isolato a bassa velocità, mentre in prossimità dell'ostium i vortici sono assenti. Si presume che anche in questo caso il sangue in auricola sia quasi in quiete. Questo risultato concorda con quanto detto nell'analisi delle velocità in sistole atriale per il modello completo. Basse velocità e scarsità di vortici potrebbero indicare impossibilità di svuotamento e potenziale formazione di coaguli al suo interno, con aumentato rischio di *stroke*.

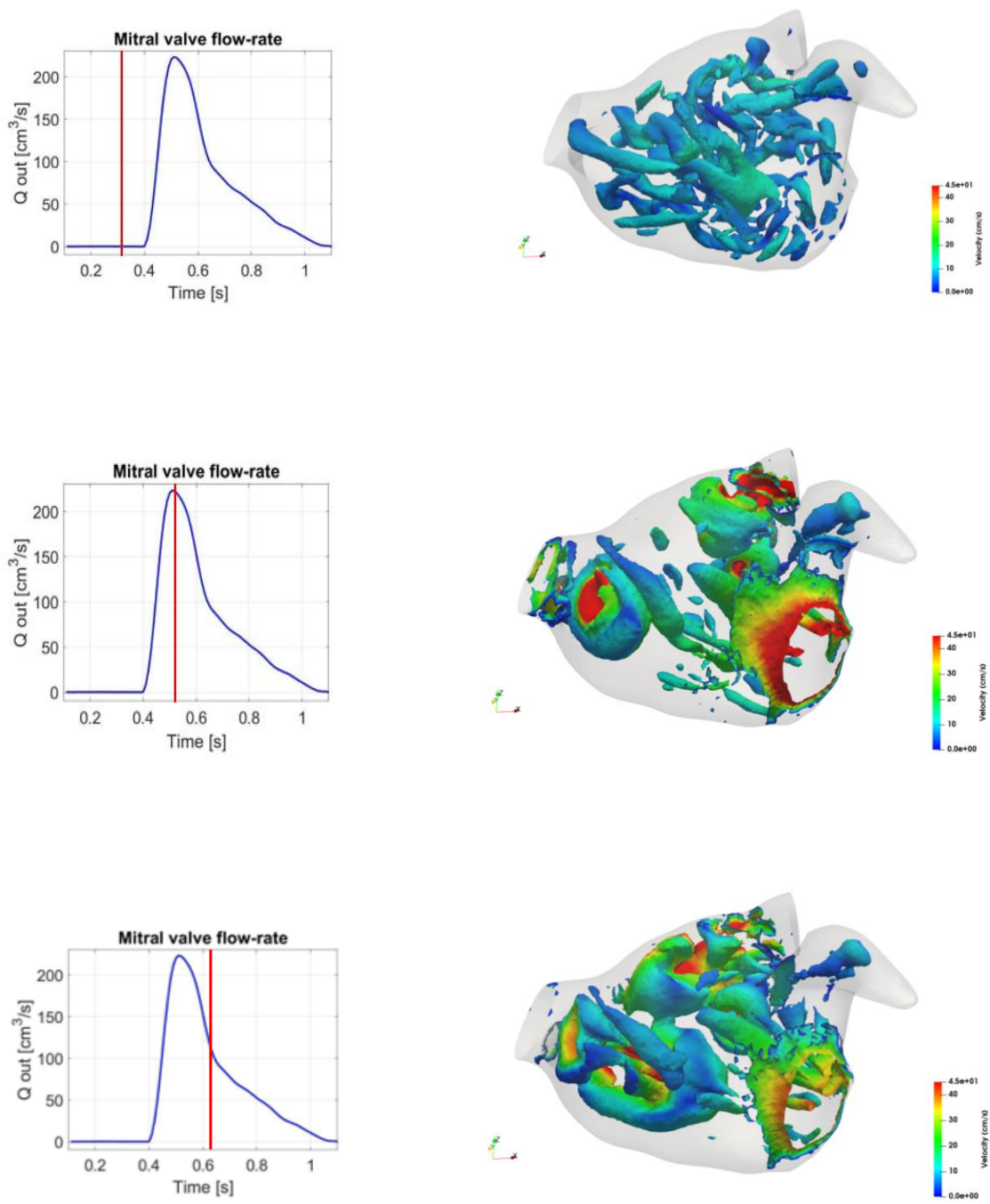


Figura 3.4: Vorticità. *Dall'alto verso il basso*: sistole ventricolare, diastole ventricolare, diastole tardiva per modello completo.

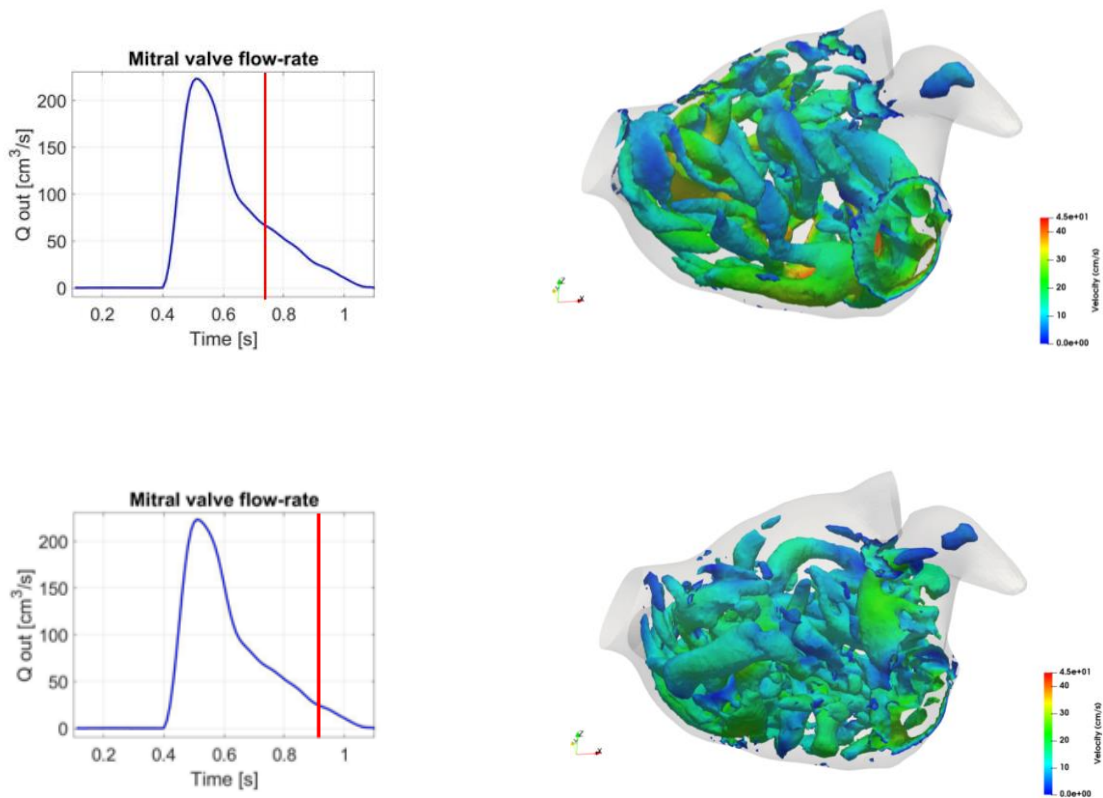


Figura 3.4: Vorticità. *Dall'alto verso il basso*: inizio sistole atriale, fine sistole atriale per modello completo.

Nei modelli con LAAO (quarta riga, Figura 3.5 e Figura 3.6), i vortici sono numerosi con velocità confrontabili rispetto al primo modello analizzato. In questo caso però si compattano al centro della camera atriale, non estendendosi fino alle pareti dell'atrio. Il moto del flusso interessa quindi prevalentemente le zone prossimali dell'atrio. In prossimità della valvola mitrale i vortici sono meno numerosi ma più grandi e con velocità lievemente maggiori nei modelli con LAAO rispetto a quello con auricola. Nella fase finale della sistole atriale (quinta riga) si registra un numero di vortici ancora più elevato ma di dimensioni minori nel modello completo (Figura 3.4). In questo modello i vortici sono assenti in prossimità delle PVs sinistre, mentre in auricola ne è presente uno piccolo a basse velocità. Ciò potrebbe implicare, ancora una volta, un bassissimo *washout* della LAA. Tale risultato è in accordo con l'analisi delle velocità. Nei modelli con auricola occlusa, invece, (Figura 3.5 e Figura 3.6), i vortici più grandi e con velocità maggiori si trovano proprio in

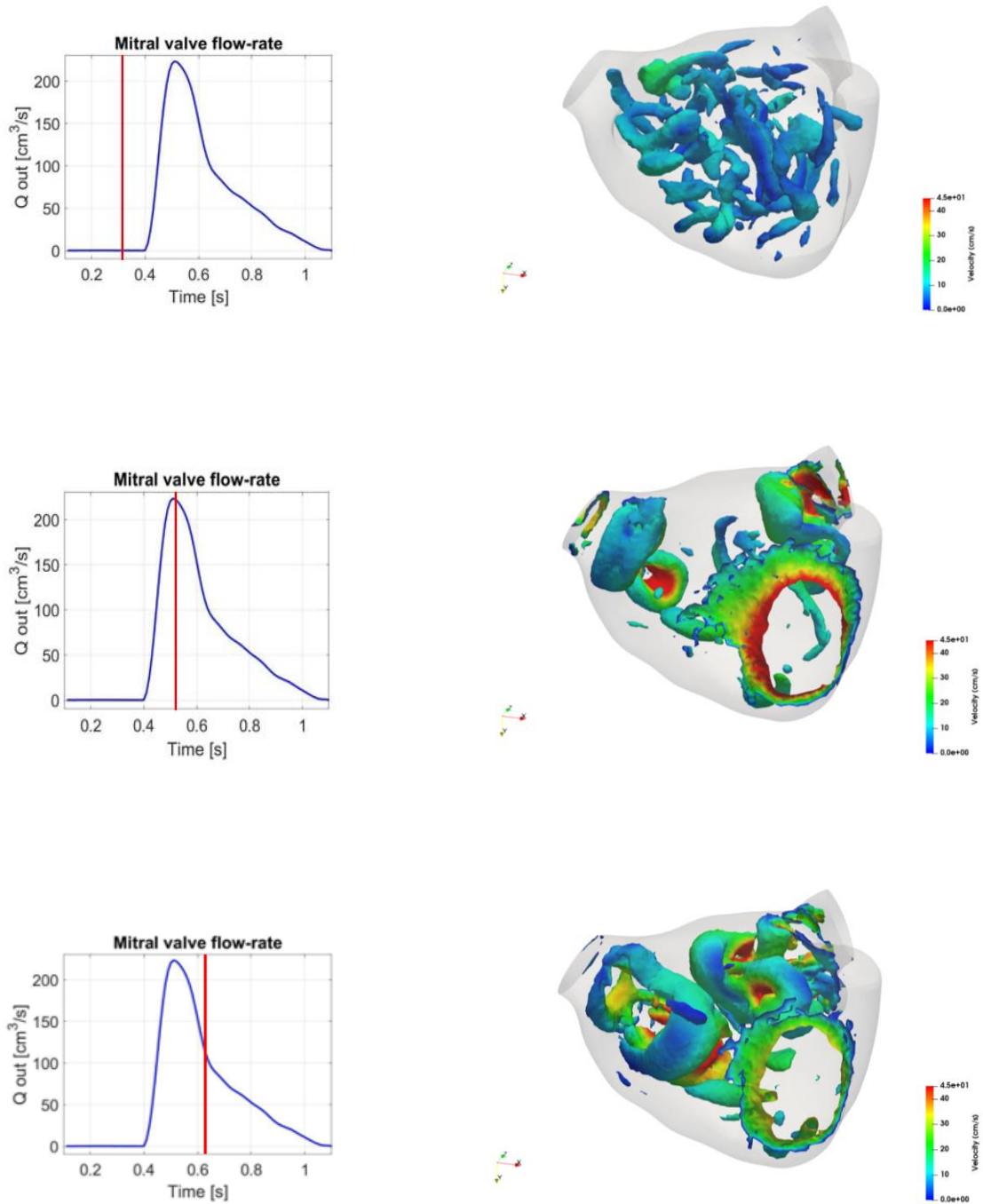


Figura 3.5: Vorticità. *Dall'alto verso il basso:* sistole ventricolare, diastole ventricolare, diastole tardiva per modello con chiusura 1.

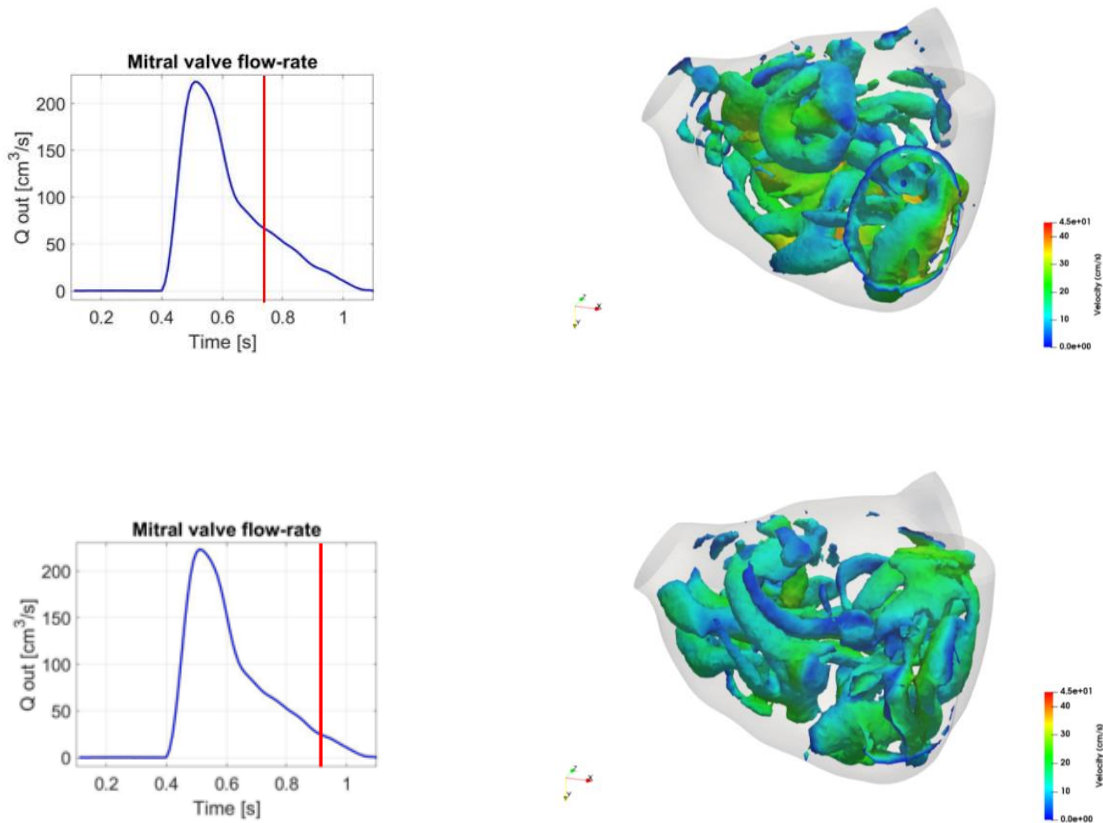


Figura 3.5: Vorticità. *Dall'alto verso il basso*: inizio sistole atriale, fine sistole atriale per modello con chiusura 1.

prossimità dell'ostium, favorendo probabilmente un buon ricircolo sanguigno nella zona, come illustrato anche nell'analisi delle velocità.

Riassumendo, il modello con auricola presenta un maggior numero di vortici rispetto a quelli senza auricola per tutto il ciclo cardiaco. L'auricola ospita durante tutto il ciclo cardiaco un numero molto basso di vortici, che si concentrano comunque solo in prossimità dell'ostium. Non si estendono, invece, nella parte più profonda della LAA che, di conseguenza, non sembra subire un adeguato *washout* del flusso sanguigno, predisponendo alla stasi e a un aumentato potenziale trombogenico.

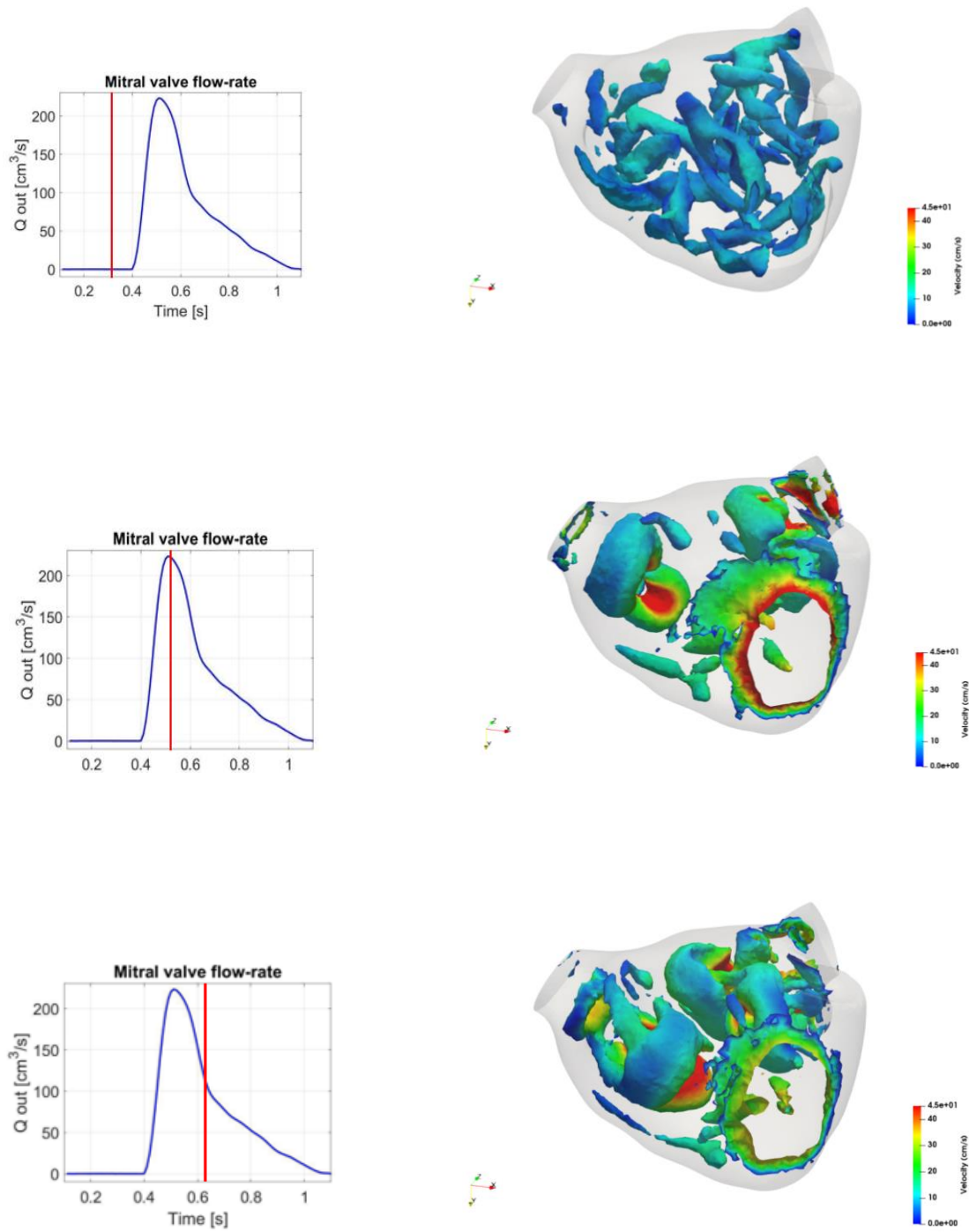


Figura 3.6: Vorticità. *Dall'alto verso il basso*: sistole ventricolare, diastole ventricolare, diastole tardiva per modello con chiusura 2.

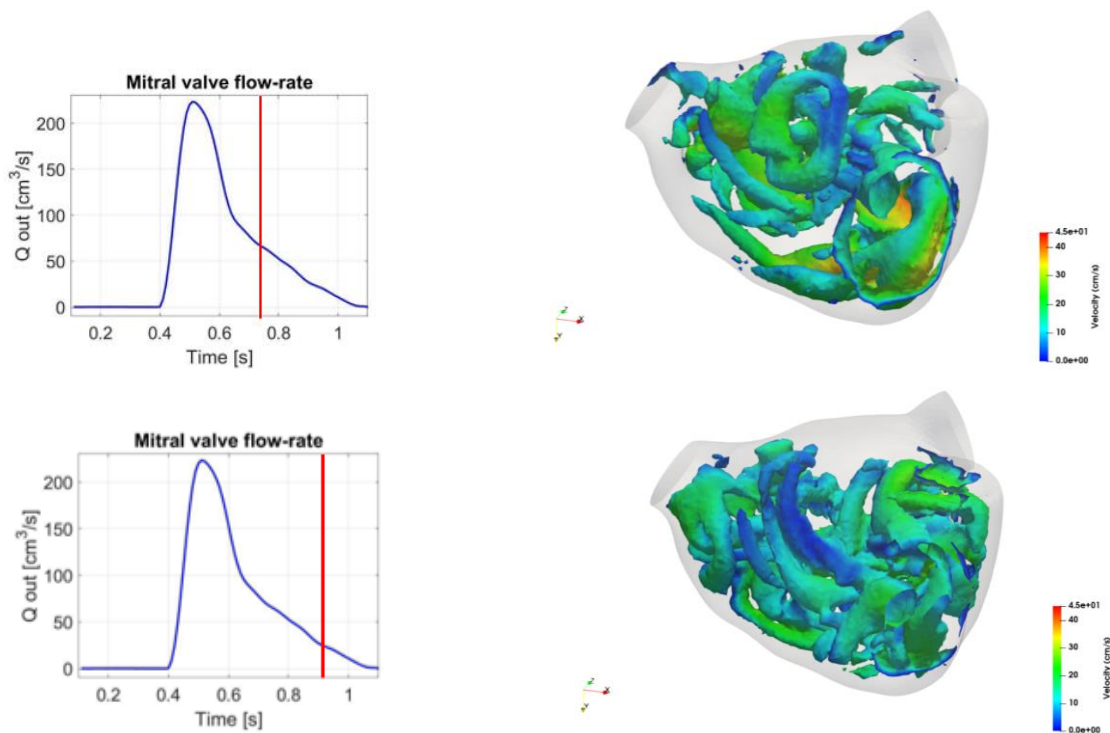


Figura 3.6: Vorticità. *Dall'alto verso il basso*: inizio sistole atriale, fine sistole atriale per modello con chiusura 2.

### 3.2.3 Velocità all'ostium

Partendo dai dati calcolati, ossia velocità e vorticità, si è derivata la velocità all'ostium in tutti i modelli anatomici. Come già evidenziato, la formazione di trombi all'interno dell'auricola è causata dalla stasi del flusso sanguigno al suo interno in unione ai bassi valori di velocità di svuotamento del flusso stesso. Dagli studi in letteratura è emerso che le velocità minori di 40 cm/s sono associate a un rischio maggiore di ictus, mentre velocità inferiori a 20 cm/s sono associate all'identificazione di trombi all'interno dell'auricola e un'incidenza di eventi tromboembolici di circa 2.6 volte maggiore [32]. Questi dati sono stati ripresi e confermati anche da studi che hanno utilizzato modelli computazionali paziente-specifici per studiare l'emodinamica e la funzione della LAA in condizioni di FA [28,40]. I risultati della velocità media all'ostium ottenuti, tramite le simulazioni CFD, per

tutti i modelli anatomici considerati in questa tesi sono mostrati in Figura 3.7, in cui è riportato il modulo della velocità media calcolata su una superficie “di taglio” vicino all’ostium. Tutti i grafici sono stati ottenuti considerando il quinto ciclo cardiaco.

Nel modello con auricola i valori di velocità non superano mai, durante il ciclo cardiaco, la soglia di 20 cm/s. La causa può esser dovuta come già detto alla mancanza della spinta contrattile dell’atrio oltre che della stessa auricola in condizioni di FA. Questo dato, in accordo con i valori della letteratura, indica un non corretto *washout* e un potenziale trombogenico maggiore. Dall’inizio del ciclo cardiaco (15 cm/s), la velocità all’ostium subisce un leggero decremento, per poi risalire fino a un picco massimo di 18,5 cm/s. Il picco si ha circa all’istante  $t=4.4$  s, all’inizio della diastole ventricolare, quando l’atrio inizia a riempirsi. Da qui, la velocità subisce un decremento fino al valore più basso (8,5 cm/s), raggiunto alla fine della sistole atriale. Un ulteriore rialzo si verifica prima della sistole ventricolare, fino a un valore di 18 cm/s. Nei modelli senza auricola i valori sono decisamente più elevati rispetto al precedente. L’andamento della velocità è simile tra la chiusura 1 e la chiusura 2, tranne per alcune piccole differenze. Nella chiusura 1, all’inizio del ciclo cardiaco la velocità è di 45 cm/s, il triplo rispetto al valore registrato nell’atrio con auricola. La velocità subisce un decremento fino all’istante  $t=4.4$  s, dove raggiunge il suo minimo (10 cm/s), per poi risalire fino a 25 cm/s, un picco locale di velocità corrispondente alla fase di diastole ventricolare centrato in 4.5 s. Rispetto al modello con auricola, questo picco arriva leggermente in ritardo. Dopo una leggera oscillazione la velocità risale fino a un massimo di 55 cm/s nella fase finale della sistole ventricolare. Si evidenzia che nel modello con chiusura 1 la velocità permane sotto i 20 cm/s solo per 0.2 s su tutto il ciclo cardiaco.

Come già anticipato, il modello con chiusura 2 presenta un andamento simile di velocità. La velocità decresce, con pendenza lievemente minore rispetto alla chiusura 2, da un valore di 40 cm/s all’istante iniziale fino a un valore minimo di 18 cm/s. Il picco della velocità, che qui sfiora i 40 cm/s, giunge anche in questo modello con un piccolo ritardo rispetto al modello con auricola. Risulta visibile, infine, lo stesso trend in ascesa fino al massimo rilevato (58 cm/s) del modello con chiusura 1. In questa terza struttura, la velocità non scende quasi mai sotto la soglia di 20 cm/s. Dai risultati ottenuti possiamo presumere che



in prossimità dell'ostium il rischio trombogenico associato al modello con auricola sia maggiore rispetto a quelli senza auricola, per via delle velocità molto basse, sempre al di sotto del valore soglia di 20 cm/s, che in letteratura sono associate all'identificazione di trombi. Nei modelli senza auricola, in prossimità dell'ostium si ha probabilmente un *washout* maggiore, che aiuta a ridurre il rischio di *stroke*.

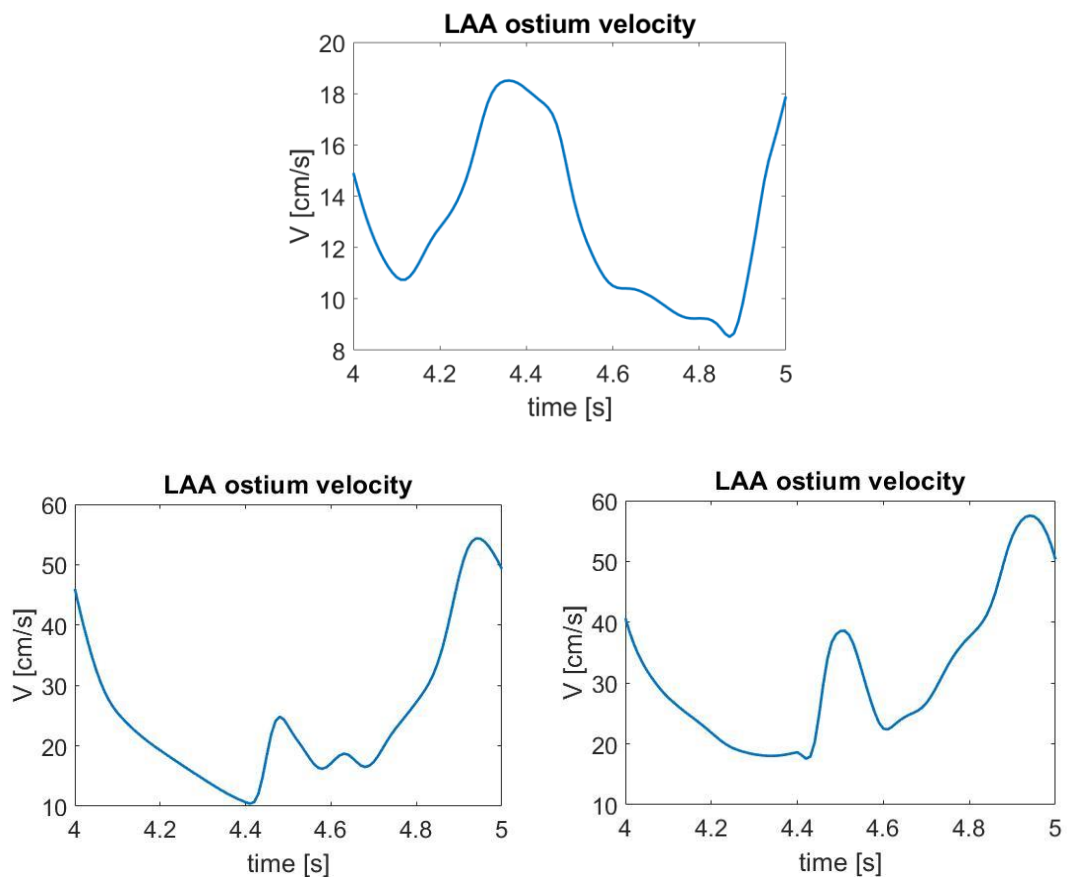


Figura 3.7: Velocità all'ostium per modello completo (*sopra*), chiusura 1 (*in basso a sinistra*) e chiusura 2 (*in basso a destra*).

### 3.2.4 Stasi sanguigna

Utilizzando le simulazioni CFD, è stata effettuata un'ulteriore analisi riguardo la quantificazione della stasi del flusso sanguigno all'interno di modelli in condizioni di FA.

Questo tipo di indagine è utile per meglio comprendere quanto già visto nei paragrafi precedenti, ma aggiunge una visualizzazione più immediata del tipo di *washout* che coinvolge ogni modello. Ciascuna camera atriale è stata popolata all'istante iniziale della simulazione con 5000 particelle di fluido (se ne mostra un esempio in Figura 3.8) e si è valutato quante di esse ne rimanevano al suo interno alla fine del quinto ciclo cardiaco e in che posizione. Il numero delle particelle rimanenti può essere visto come misura diretta della stasi sanguigna all'interno di ogni atrio: maggiore sarà il numero di particelle presenti, più alta sarà la probabilità che al suo interno si possa formare un ristagno di sangue. I risultati sono riportati in Tabella 3.1. Confrontando i valori ottenuti per i tre modelli, evidenziamo le differenze nel numero di particelle rimaste al loro interno. Nel modello completo, delle 5000 particelle poste inizialmente in atrio, ne sono rimaste alla fine del quinto ciclo cardiaco 285 in totale (5.7%). Di queste, 23 particelle (1'8%), sono localizzate in auricola, come mostrato in Figura 3.9.

<b>CICLO CARDIACO</b>	<b>MODELLO COMPLETO</b>	<b>CHIUSURA 1 (AMULET)</b>	<b>CHIUSURA 2 (WATCHMAN)</b>
<b>0</b>	5000	5000	5000
<b>5</b>	285	205	183

Tabella 3.1: Numero di particelle rimanenti nei 3 modelli di atrio alla fine del quinto

Di conseguenza, possiamo affermare che in auricola è presente una piccola percentuale di stasi. Nei modelli con auricola occlusa, invece, il numero di particelle residue è minore rispetto al modello completo. Nella fattispecie, nel modello con chiusura 1 alla fine del quinto ciclo restano 205 particelle (4.1%); nel modello con chiusura 2 contiamo invece 183 particelle (3.7%). Pertanto, l'occlusione dell'auricola sembra favorire un *washout* atriale più efficace, soprattutto nella configurazione di chiusura Watchman. Tali risultati sono in accordo con le analisi di velocità, vorticità e velocità all'ostium. Infatti, nel modello con

auricola, le basse velocità e la scarsità di vortici in prossimità della LAA per tutto il ciclo cardiaco sembrano predisporre alla stasi al suo interno. Inoltre, pur essendo le velocità in atrio mediamente più alte nel modello completo rispetto ai modelli con LAAO, il moto si configura spesso come turbolento, come evidenziato dalle direzioni disomogenee dei vettori velocità e dalla presenza di numerosi piccoli vortici. Questo potrebbe far sì che alcune particelle, coinvolte in un moto caotico, fatichino ad essere incanalate nella VM, anche dopo diversi cicli cardiaci. Al contrario, nei modelli con LAAO, nonostante si evidenzino velocità mediamente più basse, la direzione del moto appare più uniforme, con i vettori velocità per lo più concordi e il flusso si muove in modo più omogeneo in direzione della VM. Nei modelli con auricola occlusa, infine, notiamo in Figura 3.10 e in Figura 3.11 che, in prossimità dell'ostium, le particelle rimaste dopo 5 cicli sono poche rispetto a quelle nel resto dell'atrio. Ciò è in accordo con gli alti valori di velocità vicino all'ostium dei modelli con LAAO e, contemporaneamente, con i vortici di dimensioni apprezzabili e velocità sostenute, entrambi rilevati nella fase finale di sistole atriale. Questi fattori presi collettivamente giustificano il *washout* adeguato della zona vicina all'ostium nei modelli senza auricola.

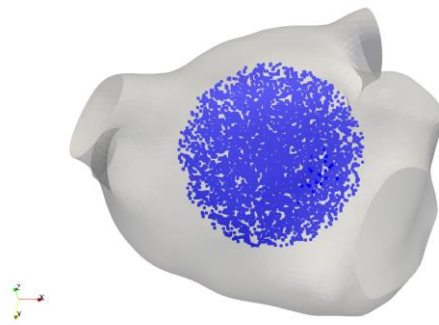


Figura 3.8: Particelle presenti in camera atriale all'inizio della simulazione nel modello con chiusura 2.

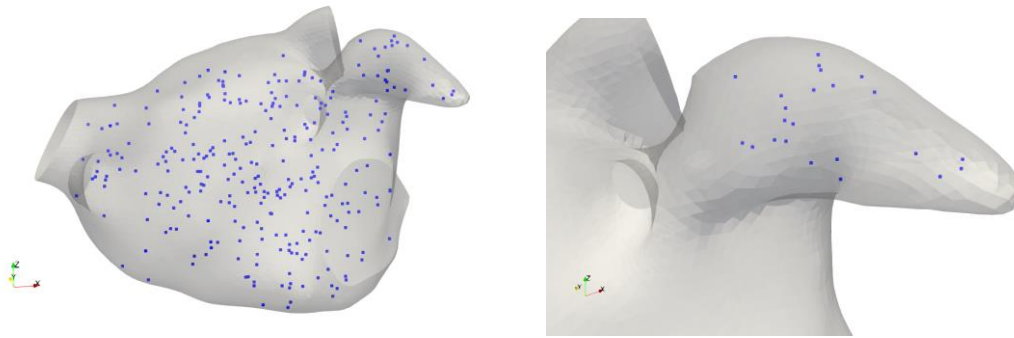


Figura 3.9: A *sinistra*. Visualizzazione delle particelle di fluido che rimangono all'interno dell'atrio completo alla fine del quinto ciclo cardiaco. A *destra*. Zoom sulle particelle residue nella sola auricola.

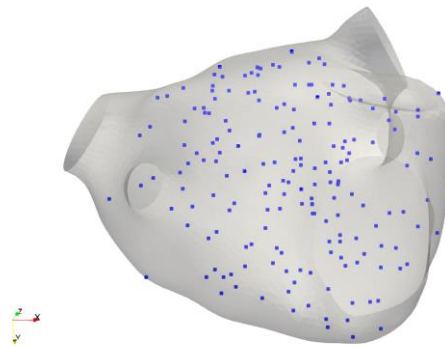


Figura 3.10: Visualizzazione delle particelle di fluido che rimangono all'interno del modello con chiusura 2 (Watchman) alla fine del quinto ciclo cardiaco.

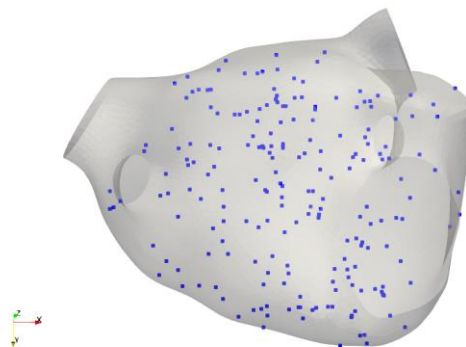


Figura 3.11: Visualizzazione delle particelle di fluido che rimangono all'interno del modello con chiusura 1 (Amulet) alla fine del quinto ciclo cardiaco.

### 3.3 Discussione e limitazioni

I risultati ottenuti nelle nostre simulazioni non si discostano in generale dai dati presenti in letteratura. È stato confermato che in fibrillazione atriale, per via della ridotta contrattilità della camera, le velocità in auricola restano molto basse per tutta la durata del ciclo cardiaco e la parte più interna della LAA non viene coinvolta pienamente nel *washout* sanguigno, come evidenziato dall'assenza di vortici in prossimità dell'apice. Ciò attesta il potenziale ruolo trombogenico dell'auricola. Bisogna tuttavia evidenziare che le analisi fluidodinamiche in questo lavoro di tesi sono state effettuate su un solo modello di atrio completo e si è dunque esaminato il comportamento del sangue in una sola tipologia di auricola. In particolare, esaminando la morfologia della LAA del paziente 1, l'abbiamo classificata come "chicken wings", che secondo lo studio di Di Biase et al. [27] è correlata al più basso rischio di eventi embolici, causati dalla formazione di coaguli, se confrontata con le altre morfologie di LAA. In accordo con ciò, i nostri risultati mostrano una bassa percentuale (8%) di particelle residue in LAA. I risultati ottenuti nei modelli con auricola occlusa concordano con gli studi condotti da [28,40] dove viene altresì simulata la fluidodinamica atriale in condizioni di pre- e post- occlusione. Jia et al. [40] riporta infatti, in riferimento ai modelli senza auricola, una significativa riduzione delle ampiezze della velocità del flusso, una maggiore stabilizzazione delle linee di flusso e un più organizzato deflusso mitralico. Riporta inoltre una drastica riduzione dei vortici per dimensioni, numero, intensità e durata nei modelli post-occlusione. Si vuole evidenziare che nello studio di Jia et al. per l'analisi della vorticità con *Q-criterion* è stata imposta una soglia diversa (0.35) da quella impiegata in questa tesi (0.20). Si riporta inoltre che nel modello computazionale impiegato da Jia et al. è stata introdotta la semplificazione di considerare fissi i volumi di LA e LAA, mentre nel modello di Masci et al. [42], utilizzato in questo lavoro di tesi, si è cercato di riprodurre più realisticamente la ridotta contrattilità dell'atrio imponendo la funzione di spostamento random. Si vuole evidenziare che in questo lavoro di tesi le analisi fluidodinamiche con auricola occlusa sono state effettuate su due modelli con superfici di chiusure diverse a simulare la diversa conformazione dei dispositivi

Amulet e Watchman; al contrario, nello studio di Jia et al., la simulazione di occlusione è realizzata unicamente con un piano di taglio a livello dell'ostium.

Nel nostro studio abbiamo rilevato più analogie che differenze nel comportamento fluidodinamico tra la chiusura Amulet e la chiusura Watchman. Una prima differenza apprezzabile risiede nel numero di particelle residue in atrio, che nel modello con chiusura Watchman è risultato minore. Una seconda differenza significativa riguarda il pattern di flusso lievemente più caotico nelle zone limitrofe alla chiusura 2 durante la sistole atriale, probabilmente per via della concavità sul versante atriale che turba la direzione delle linee di flusso. Ad ogni modo, entrambe le chiusure hanno permesso un aumento della velocità all'ostium rispetto al modello con auricola e un maggiore *washout*, come testimoniato dai vortici di ampiezza e velocità maggiore rilevati a ridosso della superficie di chiusura. Tali risultati concordano con quanto riportato nello studio di Aguado et. al [28], in cui, a fronte di una occlusione corretta (senza perdite peri-dispositivo) dell'auricola si registra una più elevata velocità vicino all'ostium.

Nelle simulazioni CFD sono presenti alcune limitazioni introdotte dallo stesso modello computazionale, quali l'imposizione di un flusso alla valvola mitrale non paziente-specifico e di un campo di moto del volume atriale in FA non pienamente realistico, in quanto derivante da una funzione di spostamento random. Ulteriori limitazioni non legate al modello CFD riguardano invece le strutture anatomiche impiegate per le simulazioni in questo progetto di tesi, che sono relative ad un unico paziente. L'analisi andrebbe estesa a più pazienti con morfologie di LA e di LAA diverse, per verificare la validità dei risultati e per trarre conclusioni più solide sugli effetti dell'occlusione dell'auricola. Inoltre, combinando un più ampio spettro di morfologie di LAA con diverse tipologie di LAAO, si potrebbero avanzare ipotesi sugli abbinamenti morfologia-chiusura più efficaci nella riduzione del rischio di *stroke*, analizzando le condizioni caso per caso. Infine, poiché non abbiamo rilevato grosse differenze negli effetti fluidodinamici tra le due tipologie chiusure impiegate in questa tesi, probabilmente ulteriori strumenti di analisi potrebbero essere impiegati per avere una comprensione più fine di quanto e in che modo differenti conformazioni di dispositivi endocardiaci per LAAO vadano a influire sul pattern di moto sanguigno in atrio e soprattutto in prossimità dell'ostium.



## Conclusioni e prospettive future

Questo progetto di tesi è stato rivolto allo studio della fluidodinamica atriale nei casi di pre- e post- occlusione dell'auricola sinistra in condizioni di fibrillazione atriale. Dal momento che in condizioni di FA la maggior parte dei trombi di origine intracardiaca si forma al suo interno, l'occlusione meccanica dell'auricola compare tra le proposte più recenti per la riduzione del rischio di *stroke*. Sebbene l'efficacia di alcuni dispositivi endocardiaci per LAAO sia già stata valutata in trial randomizzati su pazienti con FA ad alto rischio tromboembolico, in letteratura vi è carenza di studi più approfonditi sugli effetti fluidodinamici dell'occlusione. Inoltre, si registra una percentuale di fallimento dell'impianto legata a mal posizionamenti e perdite peri-dispositivo. Ad oggi, i modelli computazionali rappresentano un potente strumento non invasivo utilizzabile in medicina per riprodurre ed analizzare processi di notevole complessità.

In questo lavoro di tesi si è fatto uso di un modello computazionale fluidodinamico (CFD) attraverso cui è stato possibile riprodurre lo stato di fibrillazione atriale in modelli di atrio tridimensionali, imponendovi un opportuno campo di moto, e simulare in essi le condizioni emodinamiche. Innanzitutto, a partire da un modello di atrio sinistro paziente-specifico sono stati generati due nuovi modelli in cui l'auricola è stata sostituita da chiusura all'ostium che riproducesse l'occlusione per mezzo dei devices per LAAO Amulet e Watchman. Su tutti e tre i modelli sono state poi effettuate simulazioni fluidodinamiche, per poter valutare in ciascuno parametri fisici quali velocità, vorticità e stasi, così da confrontare la fluidodinamica in condizioni di pre- e post-occlusione. I risultati ottenuti hanno confermato che, in fibrillazione atriale, l'auricola rappresenta un *hotspot* trombogenico, per via della sua ridotta contrattilità. Le velocità in auricola restano molto basse per tutta la durata del ciclo cardiaco e la parte più interna della LAA non subisce un



adeguato *washout*. Le analisi hanno altresì registrato, nei modelli senza auricola, velocità mediamente più basse, linee di flusso più stabili e un deflusso mitralico più direzionato. I vortici sono risultati ridotti in dimensioni, numero e intensità nei modelli post-occlusione e concentrati prevalentemente nel centro della camera atriale. In prossimità dell'ostium, i modelli senza auricola hanno presentato velocità e *washout* maggiori rispetto al modello completo. La percentuale di stasi è risultata, al contrario, più elevata nel modello con auricola. Le due chiusure hanno riportato pattern di flusso simili, tranne in prossimità della chiusura, dove le differenze conformazionali hanno introdotto una diversa direzionalità delle linee di flusso.

Lo studio condotto potrebbe avere un ruolo significativo nella comprensione delle condizioni fluidodinamiche che predispongono la trombogenesi e degli effetti emodinamici dell'occlusione dell'auricola sinistra mediante dispositivi endocardiaci. Lo studio potrebbe essere altresì utile per determinare le conformazioni di devices più efficaci nella riduzione del rischio di *stroke*, in relazione alla morfologia dell'auricola. In tal senso, simulazioni emodinamiche predittive prima dell'impianto potrebbero essere d'ausilio al clinico non solo nella scelta del device ma anche nell'individuazione della *landing zone*, in modo da minimizzare il tasso di fallimento nella procedura.

Al fine di trarre conclusioni più solide, lo studio andrebbe esteso a una casistica più vasta di pazienti, e quindi di LA e LAA, per determinare in che modo la conformazione dell'atrio, dell'auricola e della chiusura influenzano il pattern di flusso. Un possibile sviluppo futuro potrebbe comprendere la simulazione della fluidodinamica nei modelli di atrio ricavati del paziente 2, al fine di verificare la validità dei risultati ottenuti per il paziente 1. Una possibile strategia per ridurre ulteriormente le distanze tra le simulazioni fluidodinamiche e le condizioni reali potrebbe implicare l'integrazione nel modello computazionale di una portata alla valvola mitrale paziente-specifica ottenuta tramite ecocardiografia Doppler. Inoltre, la modalità di simulazione della condizione di FA potrebbe essere modificata imponendo un campo di moto del dominio computazionale più realistico.

# Bibliografia

- [1] Balboni G. C. et al. *Anatomia umana*, EDI.ERMES, III edizione, 2000.
- [2] Jose´ Angel Cabrera, Damian Sanchez-Quintana, Siew Yen Ho, “Left Atrial Anatomy Revisited”, *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012.
- [3] Pellman J, Sheikh F. “Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions”, *Compr Physiol*, 2015.
- [4] Zimetbaum P. “In the Clinic: atrial fibrillation”, *Ann Intern Med*, 2016.
- [5] P.A. Wolf, R. D. Abbott and W. B. Kannel, “Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study”, *Stroke*, 1991.
- [6] Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP, “The global prevalence of dementia: a systematic review and meta analysis”, *Alzheimers Dement*, 2013.
- [7] Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ, “Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism” *Heart*, 1999.
- [8] Alan S. Go, Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips 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.
- [9] J.-Y. Le Heuzey, O. Paziand, O. Piot, M. A. Said, X. Copie, T. Lavergne e L. Guize. “Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study”, *Am Heart J*, 2004.
- [10] Dee U. Silverthorn. *Fisiologia umana. Un approccio integrato*. Quinta edizione, Pearson, 2010.
- [11] Stanley Nattel, “New ideas about atrial fibrillation: 50 years on”, *Nature*, 2002.
- [12] P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.-C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte e P. Vardas, “2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS”, *European Heart Journal*, 2016.
- [13] Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Gargaro A, Biancalana G, Capucci A, “Simulation of monitoring strategies for atrial arrhythmia detection”, *Ann Ist Super Sanità*, 2013.

- [14] A. Raviele, M. Disertori, P. Alboni, E. Bertaglia, G. Botto, M. Brignole, R. Cappato, A. Capucci, M. Del Greco, R. De Ponti, M. Di Biase, G. Di Pasquale, M. Gulizia, F. Lombardi, S. Themistoclakis e M. Tritto, “Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale”, Aggiornamento 2013, *G Ital Cardiol*, 2013.
- [15] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study”, *Circulation*, 2014.
- [16] Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. “Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.VA. study)”, *Am J Cardiol*, (2009).
- [17] Jason Andrade, Paul Khairy Dobromir Dobrev and Stanley Nattel, “The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms”, *Circulation research*, 2014.
- [18] Hooman Kamel, Peter M. Okin, Mitchell S.V. Elkind and Costantino Iadecola, “Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model”, *Stroke*, 2016.
- [19] Giorgia Maria Bosi, Andrew Cook, Rajan Rai, Leon J. Menezes, Silvia Schievano, Ryo Torii and Gaetano Burriesci, “Computational Fluid Dynamic Analysis of the Left Atrial Appendage to Predict Thrombosis Risk”, *Front Cardiovasc Med*, 2018.
- [20] Chow et al. An overview of current and emerging devices for percutaneous left atrial appendage closure, *Trends Cardiovasc Med*, 2019.
- [21] Tze-Fan Chao, Shih-Ann Chen, “Stroke Risk Predictor Scoring Systems in Atrial Fibrillation”, *J Atr Fibrillation*, 2014.
- [22] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB, “Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study.” *Neurology*, 1978.
- [23] Boiten J, Lodder J. “Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of the clinical syndromes”, *Stroke*, 1991.
- [24] Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S, “Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy.”, *Circ Res*, 2014.
- [25] Peter Zimetbaum, Jonathan W. Waks, Ethan R. Ellis, Taya V. Glotzer, Rod S. Passman, “Role of Atrial Fibrillation Burden in Assessing Thromboembolic Risk”, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2014.

- [26] Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, et al. “Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination.” *Circulation*, 1997.
- [27] L. Di Biase, P. Santangeli, M. Anselmino, P. Mohanty, I. Salvetti, S. Gili, R. Horton, J. E. Sanchez, R. Bai, S. Mohanty, A. Pump, M. C. Brantes, G. J. Gallinghouse, J. D. Burkhardt, F. Cesarini, M. Scaglione, A. Natale e F. Gaita, “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.
- [28] Ainhoa M. Aguado, Andy L. Olivares, Carlos Yagüe, Etelvino Silva, Marta Nuñez-García1, Álvaro Fernandez-Quilez, Jordi Mill, Ibai Genua, Dabit Arzamendi, Tom De Potter, Xavier Freixa and Oscar Camara1, “In silico Optimization of Left Atrial Appendage Occluder Implantation Using Interactive and Modeling Tools”, *Front. Physiol*, 2019.
- [29] M. Yamamoto, Y. Seo, N. Kawamatsu, K. Sato, A. Sugano, T. MachinoOhtsuka, R. Kawamura, H. Nakajima, M. Igarashi, Y. Sekiguchi, T. Ishizu e K. Aonuma, “Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation”, *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014.
- [30] Burrell LD, Horne BD, Anderson JL, Muhlestein JB, Whisenant BK. Usefulness of left atrial appendage volume as a predictor of embolic stroke in patients with atrial fibrillation, *Am J Cardiol*, 2013.
- [31] Lee JM, Seo J, Uhm JS, Kim YJ, Lee HJ, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, “Why Is Left Atrial Appendage Morphology Related to Strokes? An Analysis of the Flow Velocity and Orifice Size of the Left Atrial Appendage”, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015.
- [32] Roy Beigel, Nina C. Wunderlich, Siew Yen Ho, Reza Arsanjani, Robert J. Siegel, “The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation”, *JACC*, 2014.
- [33] Osmancik et al, “Interventional left atrial appendage closure vs novel anticoagulation agents in patients with atrial fibrillation indicated for long-term anticoagulation (PRAGUE-17 study)”, *Am Heart J*, 2017.
- [34] D.R. Holmes Jr., S. Kar, M.J. Price, 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.

- [35] Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. “The PROTECT AF WATCHMAN left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation) Trial.”, *Am Heart J*, 2006.
- [36] Arash Aryana, André d’Avila, “Incomplete Closure of the Left Atrial Appendage: Implication and Management.” *Curr Cardiol Rep*, 2016.
- [37] Kareem Bedeir et al, “Left Atrial Appendage Epicardial Clip (AtriClip): Essentials and Post-Procedure Management”. *JAFIB*, 2019.
- [38] Lakkireddy DR, Mahankali AS, Kanmanthareddy A, Lee RA, Badhwar N, Bartus K, “Left atrial appendage ligation and ablation for persistent atrial fibrillation (LAALA-AF Registry)”. *J Am Coll Cardiol*, 2015.
- [39] 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.
- [40] Dongjie Jia, Byunghwan Jeon, Hyung-Bok Park, Hyuk-Jae Chang, Lucy Zhang, “Image-Based Flow Simulations of Pre- and Post-left Atrial Appendage Closure in the Left Atrium”, *Cardiovascular Engineering and Technology*, 2019.
- [41] Michael Mark, Daniel C. Lee, Jason Ng, Maria Carr, James Carr and Jeffrey J Goldberger, “Left Atrial 4D Flow MRI: Stasis and Velocity Mapping in Patients with Atrial Fibrillation”, *Invest Radiol*. 2016.
- [42] Alessandro Masci, Martino Alessandrini, Davide Forti, Filippo Menghini, Luca Dedé, Corrado Tomasi, Alfio Quarteroni, Cristiana Corsi, “A Proof of Concept for Computational Fluid Dynamic Analysis of the Left Atrium in Atrial Fibrillation on a PatientSpecific Basis”. *J Biomech Eng*, 2020.
- [43] L. Shapira, A. Shamir e D. Cohen-Or, “Consistent mesh partitioning and skeletonisation using the shape diameter function”, *Visual Comput*, 2008.
- [44] R. Koizumi, K. Funamoto, T. Hayase, Y. Kanke, M. Shibata, Y. Shiraishi, and T. Yambe, “Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation”, *Journal of biomechanics*, 2015.
- [45] C. Malossi and S. Deparis, “Lifev development guideline”s, *The LifeV Project*, 2009.