

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



POLITECNICO
MILANO 1863

**Emodinamica del fegato:
studio computazionale in modelli reali del
distretto portale**

Relatore:

Christian Vergara (LABS – Dipartimento di Chimica, Materiali e
Ingegneria Chimica “Giulio Natta” – Politecnico di Milano)

Correlatori:

Dr. Massimiliano Tuveri (Chirurgia Generale e del Pancreas -
Policlinico G.B. Rossi, Verona)

Tesi di Laurea di:

Eleonora Milani

matr. 883151

Anno accademico 2018/2019

Indice

Abstract.....	V
Sommario	VII
Capitolo 1	1
Introduzione	1
1.1 Il sistema portale epatico	1
1.1.1 Anatomia.....	1
1.1.2 Fisiologia	3
1.2 Ipertensione portale	5
1.2.1 Cause	6
1.2.2 Fisiopatologia.....	6
1.2.3 Wall shear stress e cambiamenti vascolari.....	9
1.3 Trombosi venosa portale	12
1.4 Trattamenti.....	13
1.5 La medicina e i modelli computazionali	15
1.5.1 Stato dell'arte.....	15
1.6 Obiettivi della tesi.....	18
Capitolo 2.....	20
Modelli matematici e numerici	20
2.1 Ipotesi modellistiche	20
2.1.1 Modelli per il sangue	20

2.1.2	Considerazioni fluidodinamiche	23
2.2	Le equazioni di Navier-Stokes.....	24
2.2.1	Condizioni al contorno	24
2.2.2	Formulazione debole.....	29
2.3	Discretizzazione numerica	32
2.3.1	Discretizzazione spaziale tramite Metodo degli Elementi Finiti.....	32
2.3.2	Discretizzazione temporale	35
2.3.3	Stabilizzazione SUPG-PSPG.....	37
2.4	Segmentazione e generazione delle mesh.....	38
2.4.1	VMTK.....	38
2.4.2	Mesh	43
Capitolo 3.....		49
Risultati		49
3.1	LifeV.....	49
3.1.1	Simulazioni e parametri utilizzati	50
3.2	Risultati emodinamici	55
3.2.1	Numeri di Reynolds	55
3.2.2	Andamento della pressione.....	56
3.2.3	Il campo di velocità	59
3.2.4	Analisi dei Wall Shear Stresses	67
Capitolo 4.....		78
Discussione.....		78
4.1	Correlazione tra analisi istologiche e dati dalle simulazioni	78
4.1.1	P1	78
4.1.2	P3	81
4.2	Conclusioni.....	83

4.3	Sviluppi futuri.....	84
	Indice delle figure.....	86
	Indice delle tabelle	91
	Bibliografia	93

Abstract

The aim of our work is to analyse the fluid dynamics of the portal venous system, which brings blood to the liver, using computational fluid dynamics.

We think that a better understanding of the fluid dynamics in the portal district can help to increase the knowledge regarding the linkage between the liver and the portal venous system and, according to medical opinions, it is useful to plan surgeries in a more efficient way. In fact, it is known that wall shear stresses (WSS) exerted by blood are connected to the liver's regenerative power and the fluid dynamics in the portal district can influence the success of the liver's resection.

Moreover, WSS play a crucial role in vein remodelling. According to medical opinions, low WSS values are connected to the possibility of vein's thrombosis, while high WSS values are connected to a reduction in the thickness of the vein's wall.

In the current work, we segmented 3 real patient's geometries extracted from CT-scans provided by Policlinico G.B. Rossi in Verona using VMTK. In particular, $p1$ has a regular structure of the portal district, $p2$ has an aneurysm and a stenosis, while $p3$ has a stenosis that is bypassed by portal collaterals. For this reason, we analysed also a $p3$'s modified geometry ($p3_sc$) excluding the collaterals from the segmentation.

Simulations were run using LifeV, a Finite Element Methods' library, considering blood as a Newtonian fluid and vessels as rigid walls. For what concerns boundary conditions, we simulated two different scenarios: the first representing a control case, the second representing a portal hypertension case. As inlet boundary conditions we imposed different velocities according to the scenario and found in literature, while we applied a traction-free boundary condition to the outlets.

The numerical results were elaborated in Paraview and Matlab.

Looking at pressure, velocity and WSS fields, it was possible to understand their variations connected to particular features in the different geometries such as the presence of aneurysm and stenosis.

Thanks to the collaboration of the Policlinico G.B. Rossi in Verona, it was possible to validate our results looking at some histological reports. In fact, by analyse the WSS maps and the histological analyses, we found that WSS values in the physiological range (0.1-0.6 Pa) seem to be strictly related to regions featuring no changes in the vessel structure, even if tumoral cells are present in the tissue; instead, high WSS values ($WSS > 0.6$ Pa) seem to be related to a wall vessel's thinning even if the tissue is healthy.

Sommario

Lo scopo del presente studio è quello di analizzare la fluidodinamica all'interno del sistema venoso portale, che porta il sangue al fegato, mediante simulazioni fluidodinamiche computazionali.

Si ritiene infatti che uno studio della fluidodinamica all'interno del distretto portale possa portare ad una migliore conoscenza del legame tra il fegato e il sistema venoso portale e, secondo pareri medici, ad una più efficiente pianificazione delle operazioni chirurgiche al fegato. Infatti, è risaputo che i wall shear stresses (WSS) esercitati dal sangue sono connessi alla velocità di rigenerazione del fegato e la fluidodinamica nel distretto portale può influenzare il successo di un'operazione di resezione del fegato.

Inoltre, lo studio dei WSS gioca un ruolo fondamentale nel rimodellamento venoso. A tal proposito, secondo pareri medici, è importante distinguere le zone a basso WSS, dove c'è il rischio di trombosi e ad alto WSS, dove c'è il rischio di assottigliamento delle pareti endovascolari.

Nel nostro studio sono state utilizzate geometrie reali da CT-scans di 3 pazienti fornite dal Policlinico G.B. Rossi di Verona. In particolare, $p1$ ha una struttura regolare del distretto, $p2$ ha una stenosi e un aneurisma, $p3$ ha una stenosi che è bypassata da un cavernoma portale. Per questo motivo, si è deciso di analizzare anche una geometria modificata di $p3$ ($p3_sc$) escludendo il cavernoma portale dalla segmentazione. Tutte le geometrie sono state segmentate tramite VMTK.

Le simulazioni sono state effettuate con LifeV, una libreria che consente di risolvere simulazioni numeriche tramite il Metodo degli Elementi Finiti.

Le simulazioni sono state condotte considerando il sangue come un fluido newtoniano e le pareti dei vasi come pareti rigide. Per quanto riguarda le condizioni al contorno, sono stati rappresentati due diversi scenari: nel primo caso si è simulata

una condizione di controllo, nel secondo caso si è simulata una condizione di ipertensione portale. In inlet sono state imposte delle velocità da letteratura per simulare i due diversi casi, mentre in outlet si è deciso di applicare una trazione nulla.

L'analisi dei risultati è stata condotta utilizzando Paraview e Matlab.

Analizzando i risultati numerici si sono potute apprezzare le variazioni di pressioni, velocità e WSS connesse a particolari caratteristiche delle vene, come la presenza di aneurismi e stenosi.

Infine, i risultati ottenuti sono stati confrontati con dei referti istologici ottenuti dal Policlinico G.B. Rossi di Verona, permettendo di validare i nostri risultati. Infatti, analizzando le mappe dei WSS e le analisi istologiche, abbiamo trovato che valori di WSS nel range fisiologico (0.1-0.6 Pa) non sembrano essere correlati ad alcun rimodellamento vascolare, nonostante la presenza di cellule tumorali; invece, alti valori di WSS ($WSS > 0.6$ Pa) sembrano essere strettamente connessi ad un assottigliamento della parete vascolare, anche in presenza di un tessuto sano.

Capitolo 1

Introduzione

Nel primo capitolo di questo lavoro di tesi si desidera fornire un'introduzione riguardante l'anatomia del distretto portale, l'ipertensione portale, una delle principali patologie che hanno ripercussioni su di esso, e gli obiettivi che si prefigge lo studio in tale campo clinico.

1.1 Il sistema portale epatico

In anatomia, con il termine *sistema portale* si intendono una o più vene, nate dalla confluenza di capillari, che nel loro decorso si diramano nuovamente in un sistema di altri vasi capillari. Generalmente con questo termine ci si riferisce al sistema portale epatico o sistema venoso portale [1].

Il sistema venoso portale (SVP) raccoglie il sangue proveniente dal tratto addominale del tubo digerente, dalla milza, dal pancreas e dalla cistifellea e lo porta al fegato. Quindi si tratta di un sistema portale poiché raccoglie il sangue a partire da una rete di capillari, lo conduce in un sistema di vene che giunge al fegato dove si dirama in vasi capillari per il nutrimento degli epatociti e si risolve nuovamente in vasi capillari da cui traggono origine le vene epatiche che scaricano il sangue nella vena cava inferiore [2].

1.1.1 Anatomia

Il vaso principale del SVP è la vena porta. Questa si costituisce dietro la testa del pancreas e anteriormente alla vena cava inferiore dalla confluenza della vena

mesenterica superiore, della vena mesenterica inferiore e della vena lienale o splenica. La vena porta possiede anche delle vene tributarie: la coronaria dello stomaco, la pilorica e la cistica e termina il suo percorso nell'ilo del fegato. Qui si scinde in due rami, la vena porta destra, di diametro maggiore, e quella di sinistra, per raggiungere e drenare i rispettivi lobi [2].

Generalmente la vena porta ha una lunghezza di 7-8 cm ed un diametro di 11-13 mm e il suo principale scopo è quello di drenare il sangue direttamente nel fegato, contribuendo a circa il 75% del suo flusso sanguigno totale [3],[4].

La vena mesenterica superiore raccoglie il sangue proveniente dall'intestino tenue, dalla metà destra del crasso, parzialmente dallo stomaco, dal pancreas e dal grande omento ed ha un decorso molto simile a quello dell'omonima arteria.

La vena mesenterica inferiore origina invece dalla metà sinistra dell'intestino crasso, dal retto, parzialmente dallo stomaco, dal pancreas e dal grande omento [2]. Ha anch'essa un decorso simile all'omonima arteria, ma a suo contrario sale più verso l'alto con una curvatura verso destra per andare ad inserirsi nel 40 % dei casi nella vena splenica, nel 40% dei casi nella vena mesenterica superiore e nel 20% dei casi a livello della giunzione di vena splenica e mesenterica superiore [5].

La vena splenica infine raccoglie il sangue dalla milza, parte del pancreas, stomaco e grande omento. Origina dall'ilo della milza tramite 5-6 ramificazioni e decorre orizzontalmente sul pancreas per terminare dietro la testa del pancreas.

L'intera anatomia del sistema venoso portale è illustrata in Figura 1.

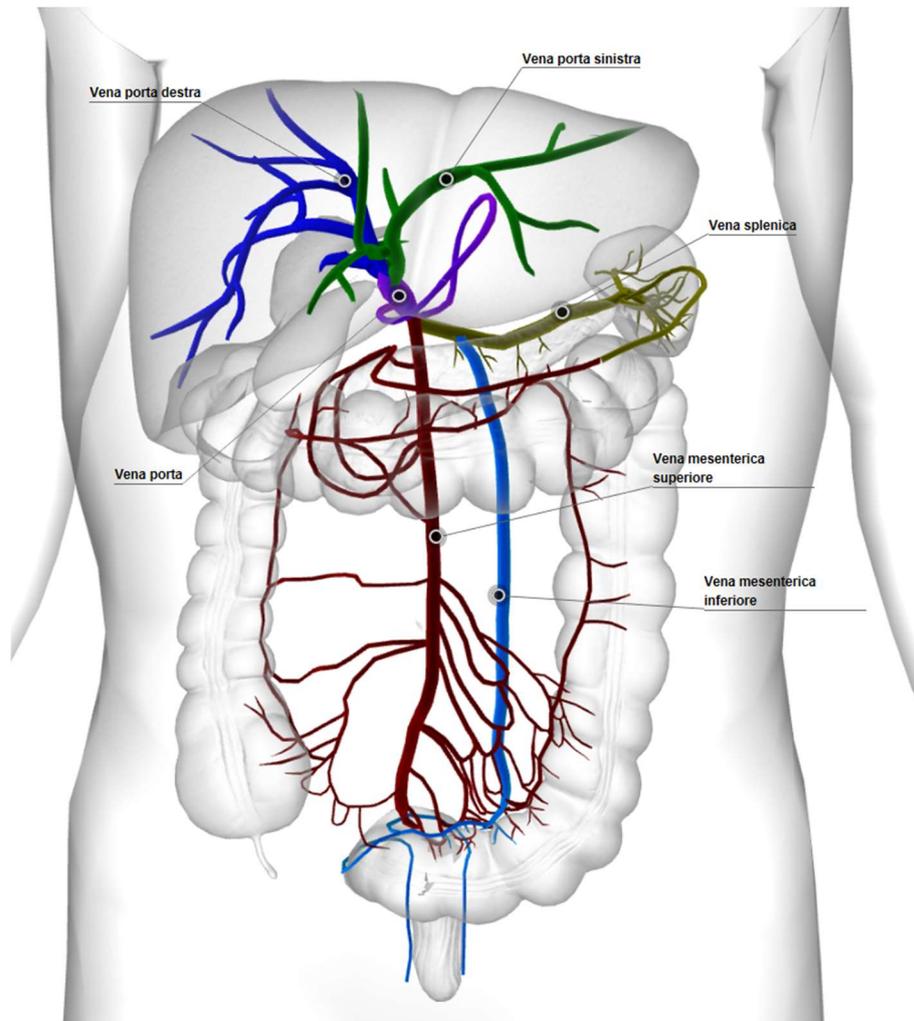


Figura 1 - Anatomia del distretto portale: partendo dalla parte inferiore si osservano: vena mesenterica superiore e le sue vene tributarie (in rosso); vena mesenterica inferiore e le sue tributarie (in azzurro); vena splenica e sue tributarie (in giallo); vena porta e sue tributarie (in viola); vena porta sinistra e sue ramificazioni (in verde); vena porta destra e sue ramificazioni (in blu) [6].

1.1.2 Fisiologia

Il sistema portale è particolarmente importante per la sua funzione poiché raccoglie il sangue refluo dal tubo digerente e dalla milza per drenarlo al fegato.

Questo sistema serve affinché i prodotti che vengono assorbiti nel tratto digerente e quelli che vengono filtrati dalla milza non vadano direttamente nella circolazione sistemica, ma raggiungano prima il fegato dove subiscono processi di purificazione e dove avvengono numerose reazioni metaboliche.

In questo modo il nostro corpo è in grado di digerire prodotti complessi, accumulare alcune sostanze e assumere alcuni farmaci.

Solo dopo aver attraversato le sinusoidi del fegato, il sangue si riversa nella vena cava inferiore inserendosi nella circolazione sistemica e dirigendosi al cuore.

È importante inoltre ricordare che la vena porta provvede al 75% del flusso sanguigno che entra nel fegato (il restante 25% è portato dall'arteria epatica) ed è stato inoltre dimostrato che è in grado di provvedere nella maggior parte dei pazienti da sola al fabbisogno di ossigeno del fegato in quanto solo il 50% dell'ossigeno inizialmente presente nel sangue viene assimilato nel tratto digerente [7]. Ciò è stato dimostrato osservando come in pazienti con una progressiva occlusione dell'arteria epatica il fegato non subisca una completa necrosi grazie all'ossigenazione della vena porta [8].

La vena porta e l'arteria epatica sono le vene afferenti al fegato e ne regolano il flusso sanguigno in entrata (pari a 1500 ml/min, il 25% della gittata cardiaca), ma mentre l'arteria è in grado di regolare la propria portata in base al fabbisogno sanguigno del fegato e in base al flusso proveniente dalla vena porta grazie all'elasticità delle sue pareti, la vena porta non è in grado di farlo. Le uniche circostanze in cui cambia la sua portata sono la pratica di attività fisica e la digestione: infatti, durante la digestione, la portata di sangue al fegato aumenta. La vena porta è quindi un semplice condotto che non è in grado di regolare la propria portata e può essere anche sede di reflusso sanguigno in quanto non possiede delle valvole al suo interno che lo impediscano [9].

1.2 Ipertensione portale

L'ipertensione portale consiste nell'aumento delle resistenze al flusso ematico della vena porta.

La sua causa principale è la cirrosi, una patologia che porta alla formazione di tessuto fibrotico all'interno del fegato. L'ipertensione portale è la principale causa di morte e di trapianti di fegato per i pazienti cirrotici in quanto può portare ad alcune gravi complicazioni come varici gastroesofagee, ascite ed encefalopatia epatica.

Solo in Europa, 29 milioni di pazienti soffrono di malattie croniche al fegato e di questi 170000 sono i morti ogni anno a causa delle complicazioni della cirrosi, un numero che supera i morti per il cancro al seno [10].

Il metodo attualmente utilizzato per diagnosticare la presenza di ipertensione portale consiste nella misurazione del gradiente pressorio venoso epatico o HVPG (Hepatic Venous Pressure Gradient). Questo è dato dalla differenza di pressione a livello sinusoidale (fegato) e a livello della circolazione sistemica (vena cava inferiore). Un HVPG nella normalità è di 3-5 mmHg, mentre un valore che indica la presenza di ipertensione portale lieve è un valore superiore a 5 mmHg [11].

Infine, il gold standard per definire la presenza di una ipertensione portale clinicamente significativa o CSPH (Clinical Significant Portal Hypertension) è un HVGP > 10 mmHg. Solo quest'ultima casistica richiede una maggiore attenzione perché in queste condizioni di ipertensione è molto probabile che si sviluppino varici gastroesofagee a rischio di sanguinamento [12].

Per quanto riguarda la valutazione del HVPG, ultimamente sono state sviluppate delle tecniche che ne permettono la valutazione in maniera non-invasiva tramite l'analisi di CT-scans [13], che tuttavia non risultano essere efficaci nel predire l'ipertensione portale data da alcune patologie come è dimostrato nello studio di Qi et al. [14]. A tal proposito nello studio di Tseng et al. [15], accanto alla semplice valutazione del HVPG, sono proposte anche l'analisi della rigidità di fegato e milza sempre a partire da immagini, evidenziando una buona correlazione tra le due misure in caso di pazienti con ipertensione portale e con varici a rischio di sanguinamento.

1.2.1 Cause

L'ipertensione portale può essere dovuta a molteplici cause che dividiamo in tre categorie a seconda della loro localizzazione:

- **Cause preepatiche**, ovvero cause a valle del fegato:
 - Occlusione di una vena (trombosi della vena porta o splenica);
 - Aumento del flusso portale (avviene più raramente ed è dovuto alla presenza di una fistola arterovenosa o ad una splenomegalia massiva causata da una malattia ematologica primaria).
- **Cause epatiche**, ovvero cause che si sviluppano a livello del fegato:
 - Ipertensione portale idiopatica;
 - Patologie periportali (colangite biliare primitiva, sarcoidosi, fibrosi epatica congenita);
 - Schistosomiasi;
 - Cirrosi;
 - Sindrome epatica da ostruzione sinusoidale (malattia veno-occlusiva epatica).
- **Cause post-epatiche**, ovvero cause a monte del fegato:
 - Occlusione di una vena (trombosi venosa epatica - sindrome di Budd-Chiari - o ostruzione della vena cava inferiore);
 - Resistenza al riempimento ventricolare destro (dovuta a pericardite costrittiva o a cardiomiopatia costrittiva).

La causa più diffusa dell'ipertensione portale è la cirrosi epatica [16] che rappresenta una delle più comuni cause di morte in età adulta nel mondo [17].

1.2.2 Fisiopatologia

La conoscenza della patofisiologia dell'ipertensione portale è cambiata nel tempo grazie alla disponibilità di nuovi metodi di valutazione clinica, l'introduzione di modelli sperimentali affidabili e l'applicazione di recenti scoperte di biologia cellulare e molecolare.

Uno dei concetti più importanti che fin da subito vanno evidenziati è che, seguendo la legge di Ohm applicata all'emodinamica, il gradiente pressorio portale (Δp) è direttamente proporzionale al flusso sanguigno nel sistema portale venoso (Q) e alla resistenza opposta al flusso (R):

$$\Delta p = Q \cdot R.$$

Quindi, da un punto di vista teorico, un aumento nel gradiente pressorio può essere dovuto ad un aumento nella resistenza opposta al flusso, all'aumento della portata all'interno del sistema portale o ad una combinazione di entrambi [18].

Grazie agli studi che sono stati effettuati in merito, ci è possibile dire che l'ipertensione portale è data da un aumento della resistenza al flusso a causa delle patologie croniche del fegato (ad esempio la cirrosi) e da uno stato ipercinetico che si innesca nella circolazione splancnica.

Per quanto riguarda l'aumento della resistenza, inizialmente si pensava che questo fosse dato esclusivamente dai cambiamenti nell'architettura del fegato e dalla formazione di tessuto fibroso al suo interno date dalle patologie croniche che lo affliggevano. In seguito, si è visto invece che la resistenza opposta al flusso aumenta anche a causa di un maggiore tono vascolare epatico.

Durante l'avanzamento della cirrosi, infatti, le cellule endoteliali sinusoidali diventano disfunzionali e acquisiscono un fenotipo vasocostrittore iniziando a produrre grandi quantitativi di vasocostrittori e riducendo il rilascio di vasodilatatori. Lo squilibrio che ne deriva induce la contrazione di diverse cellule del fegato cirrotico (cellule stellate epatiche, miofibroblasti portalì e cellule muscolari lisce) che portano ad un aumento del tono vascolare epatico.

Le cellule stellate epatiche, inoltre, subiscono un vero e proprio cambio fenotipico che le induce a proliferare abbondantemente, a rispondere iperattivamente ai vasocostrittori e ad aumentare la loro attività fibrogenica [19].

Diversa è invece la situazione che si viene ad osservare nella circolazione sistemica, dove si verificano ipocontrattilità vascolare e vasodilatazione [20].

Si osserva inoltre una sovraespressione di un fattore di crescita dell'endotelio vascolare o VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dovuta all'ipossia e agli shear stress a cui è sottoposto l'endotelio in caso di ipertensione portale.

Questo fattore provoca angiogenesi splancnica e quindi la formazione di collaterali che cercano di bypassare il fegato raggiungendo immediatamente la circolazione sistemica permettendo il mantenimento dell'iperemia splancnica [21].

Il tutto risulta essere nocivo per il nostro organismo poiché il sangue che si immette tramite i circoli collaterali all'interno della circolazione sistemica non risulta essere purificato e detossificato dal fegato.

Inoltre, la vasodilatazione splancnica porta ad una riduzione della pressione arteriosa media che promuove l'attivazione di sistemi endogeni neuromorali come la ritenzione di sodio e l'aumento del volume di plasma. Questi sono seguiti da un aumento della gittata cardiaca (sindrome ipercinetica) che contribuisce ad aumentare il flusso sanguigno splancnico e quindi la pressione portale, oltre alla formazione di ascite nella cavità peritoneale e disfunzioni circolatorie [22].

I letti vascolari splancnici ed epatici quindi, seppur subendo le stesse alterazioni, reagiscono in modo opposto: aumento di tono vascolare, riduzione di vasodilatatori e aumento di vasocostrittori nella circolazione intraepatica; vasodilatazione, mancanza di risposta ai vasocostrittori e formazione di circoli collaterali nel letto mesenterico.

I cambiamenti indotti dall'ipertensione portale descritti brevemente nel paragrafo sovrastante sono ben schematizzati nella seguente Figura 2.

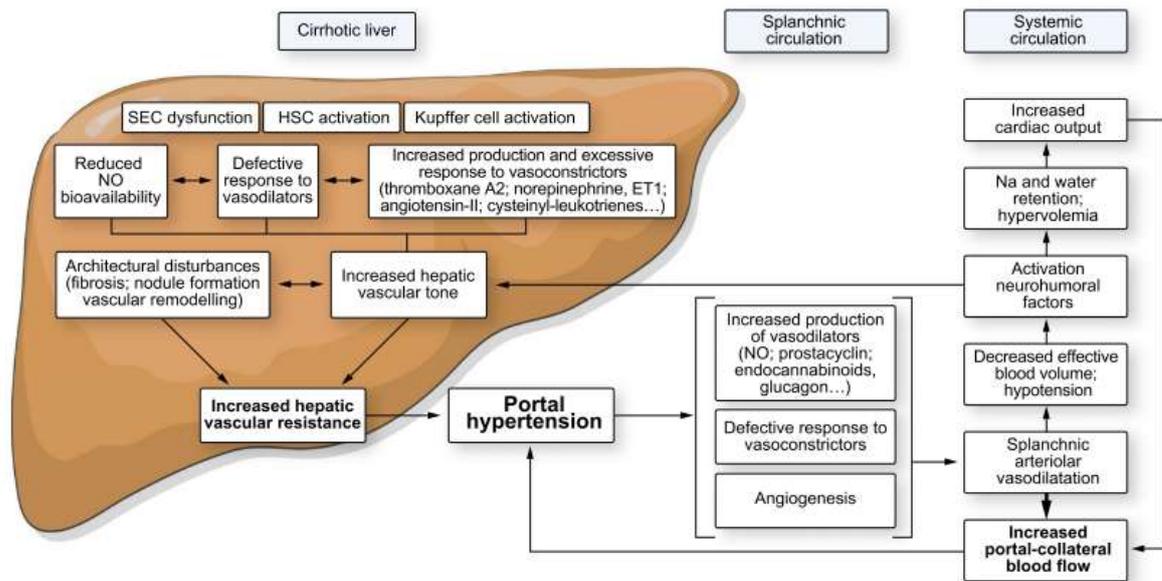


Figura 2 – Fisiopatologia dell’ipertensione portale. L’aumento della resistenza intraepatica dovuto a modifiche strutturali e l’aumento del tono vascolare portano all’ipertensione portale. La vasodilatazione splancnica e l’aumento della gittata cardiaca dovuti all’ipotensione splancnica aggravano e mantengono la sindrome [23].

1.2.3 Wall shear stress e cambiamenti vascolari

I vasi sanguigni sono continuamente sotto l'effetto di forze emodinamiche che includono: wall shear stress (WSS) ovvero sforzi tangenziali dati dallo scorrimento del flusso sanguigno sulle pareti dei vasi; pressioni idrostatiche ovvero le forze perpendicolari che agiscono sulle pareti; deformazioni cicliche ovvero deformazioni date dallo stiramento circonferenziale dei vasi (Figura 3) [24].

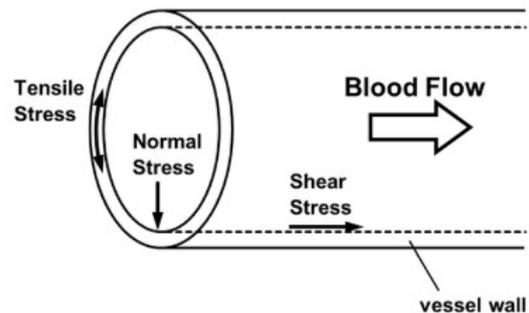


Figura 3 - Forze emodinamiche [25].

Le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce costituiscono l’interfaccia tra il flusso sanguigno e le pareti del vaso ed essendo quindi esposte a questo genere di forze, risultano fondamentali per il mantenimento dell’omeostasi vascolare, svolgendo un importantissimo compito di mediazione dei segnali per il

rimodellamento vascolare, il tono miogenico e la risposta vascolare a sostanze vasoattive.

Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che le cellule endoteliali sono in grado di recepire le forze meccaniche all'interno del vaso e di tradurle in risposte biologiche adeguate. Si parla a tal proposito di meccano-trasduzione [25], [26].

Nel caso particolare della vena porta, uno studio condotto da Wen et al. [27] su ratti in cui sono state indotte cirrosi ed ipertensione portale, ha evidenziato da una parte che il rimodellamento della vena porta è influenzato da bassi valori di WSS, e dall'altra che i cambiamenti nella struttura e nella composizione dei vasi porta ad alterazioni nei WSS.

Appena stabilita l'ipertensione portale, infatti, si osservano un aumento della resistenza, della pressione, della portata e del diametro interno della vena porta, mentre invece si assiste ad una diminuzione dei WSS a livello del sistema portale.

I bassi WSS inducono un rimodellamento vascolare che porta ad un ispessimento della parete venosa e ad una diminuzione della compliance (arterializzazione della parete venosa). Questi cambiamenti a loro volta inducono un aumento nell'ipertensione portale e permettono il mantenimento dell'alta pressione all'interno della vena porta.

I WSS, tuttavia, non influenzano solo la struttura delle cellule endoteliali, ma controllano anche l'espressione genica di sostanze vasoattive [28]. Nel caso di ipertensione portale si assiste ad un incremento nella produzione di ossido nitrico (NO) ed endotelina 1 (ET-1). La presenza di una grande quantità di NO, un vasodilatatore prodotto in presenza di bassi WSS [29],[30], e il fatto che le cellule endoteliali siano danneggiate e insensibili alla presenza di noradrenalina, un potente vasocostrittore, permette il mantenimento di varici [31] e induce alla formazione di circoli collaterali alla vena porta (cavernoma portale).

Dall'altra parte ET-1, invece, porta ad un aumento nella proliferazione delle cellule muscolari lisce e ad ipertrofia nella vena porta, inducendo un rimodellamento vascolare.

Il rimodellamento vascolare nell'ipertensione portale, quindi, è sempre accompagnato da una riduzione dei WSS nella vena porta, ma il preciso meccanismo con cui i WSS regolino il rimodellamento è ancora poco chiaro, in quanto determinato da una molteplicità di fattori [27].

Secondo la letteratura WSS nella normalità sono compresi tra 1 e 6 dyn/cm² nel sistema venoso [32].

1.3 Trombosi venosa portale

Legata ai cambiamenti emodinamici che avvengono in caso di ipertensione portale è anche la trombosi, ovvero l'occlusione parziale o totale di una vena a causa di un coagulo di sangue [33].

La trombosi venosa portale o PVT (Portal Vein Thrombosis) si verifica nel 10%-25% dei pazienti cirrotici con ipertensione portale e i fattori predittivi più importanti di tale condizione sono il ridotto flusso di velocità portale ed uno stato alterato di coagulazione [34],[35].

Tra le principali conseguenze di una trombosi portale abbiamo un aumento dell'ipertensione portale che può portare ad un peggioramento delle ascite e al sanguinamento di varici gastroesofagee e che quindi costituisce un fattore predittivo di mortalità negli individui con cirrosi.

Inoltre, la presenza di una trombosi portale ha importanza per i trapianti di fegato. Infatti, affinché il trapianto abbia successo è necessario ripristinare l'integrità delle circolazioni portale e arteriosa.

Numerose sono le tecniche di trombectomia per eliminare la trombosi prima dell'intervento (circa il 75% dei pazienti cirrotici con trombosi venosa portale riescono a subire l'intervento), ma necessaria è l'individuazione di tale trombosi.

Inoltre, nonostante la PVT non costituisca più una severa controindicazione per il trapianto di fegato, i pazienti con trombosi che si estende alla confluenza porto-mesenterica sono delle sfide chirurgiche.

Sarebbe anche importante identificare i pazienti ad alto rischio di trombosi e somministrare loro una terapia anticoagulante come profilassi primaria.

La correlazione tra la fluidodinamica portale e il rischio di trombosi necessiterebbe quindi ulteriori studi [35].

1.4 Trattamenti

La valutazione di strumenti diagnostici e di buone pratiche mediche per trattare l'ipertensione portale è sempre stata molto difficile.

Per questo motivo nel corso del tempo si sono organizzati vari congressi a cui hanno partecipato esperti da tutto il mondo per raccogliere le evidenze dal campo sperimentale e riuscire a trovare le terapie e le strategie migliori per curare l'ipertensione portale e le sue complicazioni.

In un recente congresso, tenutosi a Baveno (Baveno VI) nel 2015, è emersa l'importanza di suddividere i pazienti in diversi gruppi a seconda dello stadio di avanzamento della cirrosi. Infatti, in base all'intensità di tale patologia, si corrono diversi rischi di sviluppare complicazioni e morire [12].

Nel caso in cui infatti venga diagnosticata una cirrosi epatica senza ipertensione portale clinicamente significativa (CSPH), il trattamento dovrebbe focalizzarsi sulla prevenzione del peggioramento dell'ipertensione portale.

Nel caso in cui invece la cirrosi epatica sia accompagnata da CSPH, il trattamento dovrebbe evitare l'insorgere di complicazioni (varici gastroesofagee, ascite, trombosi) [12].

Per quanto riguarda i trattamenti che cercano di abbassare la pressione portale e prevenire il suo sviluppo in CSPH, è importante ricordare i diversi e opposti comportamenti del letto vascolare intraepatico e di quello splancnico.

Infatti, se da una parte la somministrazione di vasodilatatori può aiutare a ridurre la resistenza a livello del fegato e normalizzare il tono vascolare intraepatico, dall'altra si rischia di produrre effetti deleteri nella vasodilatazione splancnica e sistemica. Allo stesso modo, usando dei vasocostrittori per ridurre la vasodilatazione splancnica, si può aggravare la condizione del tono vascolare epatico [23].

Per quanto riguarda invece le cure per guarire le complicazioni dettate dalla presenza di ipertensione, come il sanguinamento di varici gastroesofagee, le ascite e la trombosi venosa portale, trovano largo impiego la somministrazione di β -bloccanti selettivi e non, che bloccano i recettori di tipo β per adrenalina e

noradrenalina riducendo la pressione, e la legazione endoscopica della varice o EVL (Endoscopic Variceal Ligation) [11]. La legazione consiste nel posizionamento di anelli elastici a livello delle varici, in modo da causare la strozzatura delle vene con successiva trombosi e necrosi delle stesse (Figura 4).



Figura 4 – EVL o legazione endoscopica della varice. Operazione che consiste nel legare tramite piccoli elastici la varice in modo da indurne la necrosi e la formazione di una cicatrice al suo posto.

Infine, un'operazione per cercare di ridurre l'ipertensione portale è la TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) o derivazione porto-sistemica intraepatica transgiugulare che consiste nella deviazione di parte del sangue ad alta pressione che giunge al fegato tramite la vena porta direttamente nel circolo venoso tramite uno stent metallico che collega la vena porta e la vena cava. In questo modo si cerca di ridurre la pressione portale (Figura 5) [36].

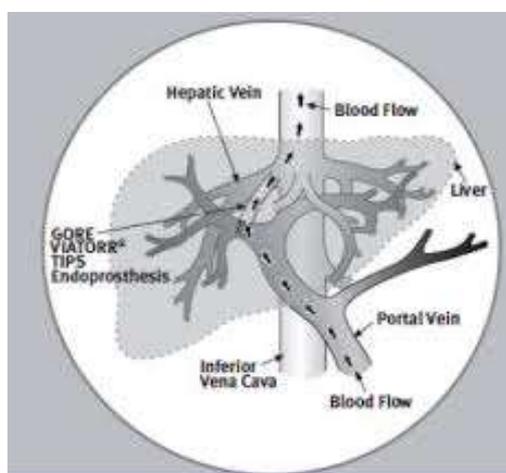


Figura 5 - TIPS o derivazione porto-sistemica intraepatica transgiugulare. È un'operazione che consente di deviare parte del flusso sanguigno ad alta pressione della vena porta all'interno della vena cava inferiore tramite uno stent.

Infine, nel caso in cui la cirrosi abbia presentato i primi sintomi di decompensazione, si può pensare ad un trapianto di fegato [37].

Tuttavia, in presenza di queste patologie, risulta molto difficile la previsione del successo dell'operazione dato che ipertensione e cirrosi alterano la struttura vascolare epatica e del sistema venoso portale.

In questo scenario non ci sono indicazioni di profilassi precise, ma nella maggior parte dei pazienti con cirrosi e ipertensione portale quelle sopra elencate sono le terapie più utilizzate.

1.5 La medicina e i modelli computazionali

La collaborazione tra il mondo della medicina e quello della tecnologia sta negli ultimi anni dando risultati sorprendenti.

Sempre più numerosi in campo cardiovascolare sono gli studi che utilizzano simulazioni di fluidodinamica computazionale. Questi, infatti, permettono di analizzare le variazioni di pressioni e velocità nel tempo e nello spazio, analisi che risultavano prima impossibili con i metodi di misura tradizionali.

I modelli computazionali, insieme all'utilizzo di immagini cliniche, offrono la possibilità di descrivere i campi di pressione e velocità in anatomie complesse e realistiche, permettono di indagare l'entità di alcune quantità altrimenti non misurabili, come i WSS, e trovano numerose applicazioni in campo medico [38],[39].

Le simulazioni fluidodinamiche hanno rivoluzionato la ricerca riguardante lo studio della fisiologia dei distretti cardiovascolari e quella riguardante l'utilizzo e la progettazione di strumenti medicali come stent o valvole cardiache [40].

Ad esempio, sono in grado di permettere uno studio della fluidodinamica in anatomie di pazienti con aneurismi a livello cerebrale [41] o uno studio riguardo la formazione e gli effetti fluidodinamici di placche aterosclerotiche e stenosi all'interno delle arterie principali [42],[43],[44].

Trovano sempre maggiore spazio gli studi computazionali che prevedono la simulazione dell'apposizione di stent in aneurismi in diverse zone del nostro apparato cardiocircolatorio, stimandone le dimensioni ottimali e la posizione ottimale [45],[46]. Altri analizzano anche il comportamento di stent con rilascio di farmaci per valutarne l'efficacia [47],[48],[49].

Le simulazioni computazionali fluidodinamiche quindi potrebbero essere uno strumento promettente per la ricerca anche nel campo del sistema venoso portale.

1.5.1 Stato dell'arte

A causa della loro complessità e variabilità, ancora pochi sono gli studi computazionali che riguardano il fegato e il sistema venoso portale.

Negli ultimi anni un importante studio è stato condotto da Stoter et al. [50] per lo sviluppo di un modello matematico che accoppiasse la diffusione e la perfusione all'interno del fegato. Tramite l'utilizzo di risonanze magnetiche è stato ricostruito un modello di fegato tridimensionale con la sua vascolarizzazione ed è stata simulata la perfusione all'interno dei vasi e all'interno del mezzo poroso.

Altro studio di rilievo in quest'ambito è quello di Mosharaf-Dehkordi [51] che ha realizzato un modello 2D della circolazione sanguigna e della bile all'interno dei lobuli del fegato. In particolare, sono stati realizzati due modelli: il primo rappresenta il lobulo come un mezzo poroso di forma esagonale affiancato da una serie di canali che rappresentano l'arteria epatica, la vena porta, le vene centrali e i dotti biliari; il secondo modello è un mezzo poroso costruito con l'aggiunta di alcuni canali come i canalicoli biliari e i sinusoidi epatici al primo modello. Per simulare il flusso all'interno del tessuto del lobulo sono state utilizzate le equazioni di Darcy-Brinkman, mentre per il flusso sanguigno sono state usate le equazioni di Navier-Stokes. La simulazione è stata compiuta dapprima sulla geometria di un solo lobulo epatico, dopodiché è stata estesa ad una serie di lobuli affiancati irregolarmente per studiarne la fluidodinamica. Lo studio testimonia come la presenza dei canalicoli biliari e dei sinusoidi all'interno dei lobuli influenzi la fluidodinamica a livello del lobulo epatico.

Altri studi riguardanti il fegato sono stati compiuti da Audebert et al. [52],[53] ed hanno realizzato un modello del fegato a parametri concentrati per indagare gli effetti di alcune chirurgie sull'emodinamica del fegato, ad esempio una parziale resezione. Questi modelli sono attualmente basati su dati provenienti da chirurgie su maiali, ma si ritiene che i parametri del modello possano essere facilmente adattati alla fisiologia di altre specie. Si tratta di strumenti molto importanti per l'analisi della variabilità dei cambiamenti vascolari e fluidodinamici in seguito alle operazioni di resezione.

Sono poi presenti in letteratura alcuni studi sull'emodinamica nella vena porta come quello condotto da Petkova et al. [54] che analizza la fluidodinamica in presenza o in assenza di trombosi. Le simulazioni sono state fatte in una semplice geometria tridimensionale della vena porta che si divide in quattro diramazioni e aggiungendo alcuni blocchi all'interno della geometria per simulare la trombosi. Le

simulazioni in questo caso sono state effettuate utilizzando sia un modello newtoniano che un modello non newtoniano per la descrizione del sangue.

Un successivo lavoro di Carvalho [55] prevede invece l'utilizzo di un modello non newtoniano per descrivere il sangue all'interno di una geometria malata della vena porta.

Altri studi invece hanno incluso nelle loro geometrie anche parte del sistema venoso portale, aggiungendo alla vena porta anche la vena mesenterica superiore e la vena splenica.

Uno dei primi studi computazionali in questo distretto è stato effettuato da George et al. [56] che ha simulato il flusso sanguigno all'interno di geometrie reali rilevate tramite MRI di quattro pazienti affetti da cirrosi e nove soggetti sani. La simulazione in questo caso prevedeva l'utilizzo delle velocità dei pazienti ed ha permesso di evidenziare alcune differenze a livello fluidodinamico tra i pazienti affetti da cirrosi e quelli sani, trovando anche validazione clinica.

In seguito, Van Steenkiste et al. [57] hanno analizzato quantitativamente i WSS all'interno della vena porta tramite CFD utilizzando come geometria dei calchi di roditori in cui erano state indotte ipertensione portale e cirrosi. Anche in questo caso si tratta di simulazioni in geometrie reali e con velocità rilevate dagli animali stessi.

Li et al. [58] hanno invece studiato la fluidodinamica nel sistema portale tramite CFD per determinare la distribuzione del sangue ricco di fattori epatotrofici proveniente dalla vena splenica all'interno del fegato e cercare di spiegare i cambiamenti del suo volume. In questo studio erano utilizzate sia geometrie semplici che geometrie reali da due pazienti cirrotici e quattro sani.

Infine, Wei Wei et al. [33] hanno indagato l'entità e la distribuzione dei WSS nella vena porta utilizzando dapprima geometrie idealizzate e osservando la variazione dei WSS al variare degli angoli tra le vene del sistema portale e poi geometrie reali da dieci pazienti cirrotici e cinque sani.

1.6 Obiettivi della tesi

Il presente studio si pone l'obiettivo di approfondire la conoscenza della fluidodinamica all'interno del distretto portale sia in condizioni fisiologiche che in condizioni di ipertensione portale. A questo fine, verranno considerate simulazioni numeriche risolte con il metodo degli Elementi Finiti. Lo studio prevede l'utilizzo di geometrie reali di pazienti con disturbi più o meno gravi al sistema venoso portale.

Si crede infatti che uno studio più approfondito della fluidodinamica all'interno del sistema venoso portale possa portare ad una migliore pianificazione delle operazioni chirurgiche al fegato tramite l'individuazione preventiva di zone a rischio di trombosi o zone con parete estremamente sottile e quindi a rischio di rottura. In questo modo si potrebbe ridurre il numero di fallimenti delle operazioni di resezione del fegato e, dato che la rigenerazione del fegato è connessa ai WSS, prevedere l'entità di rigenerazione del fegato.

Inoltre, delle simulazioni computazionali del flusso sanguigno nel distretto portale costituirebbero uno strumento di valutazione e previsione delle modifiche delle pareti endovascolari tramite l'analisi dei valori dei WSS.

Capitolo 2

Modelli matematici e numerici

Nel secondo capitolo si introducono alcuni importanti concetti riguardanti la modellizzazione del problema tramite l'utilizzo di modelli matematici e numerici.

Inizialmente verranno motivate le ipotesi che sono state fatte per realizzare il modello, si illustreranno poi le equazioni di Navier-Stokes per la descrizione del comportamento di un fluido, si tratteranno alcuni aspetti della discretizzazione numerica del modello matematico ed infine si parlerà della generazione delle mesh per la simulazione fluidodinamica.

2.1 Ipotesi modellistiche

Nella seguente sezione si forniranno indicazioni circa le più rilevanti ipotesi modellistiche fatte per realizzare le simulazioni di questo studio.

2.1.1 Modelli per il sangue

Iniziamo con l'indagare le principali caratteristiche fisiche del sangue descrivendone la reologia, ovvero il suo comportamento in seguito all'applicazione di forze esterne.

In generale, un fluido può essere descritto in base alla relazione tra sforzo tangenziale e gradiente di velocità e può essere classificato come (Figura 6):

- Fluido newtoniano: lo sforzo tangenziale è direttamente proporzionale al gradiente di velocità;

- Fluido dilatante (o shear thickening): lo sforzo tangenziale è proporzionale al gradiente di velocità, ma in modo più che lineare. La viscosità apparente, data dal rapporto tra lo sforzo tangenziale e il gradiente di velocità, aumenta all'aumentare del gradiente di velocità;
- Fluido pseudoplastico (o shear thinning): lo sforzo tangenziale è proporzionale al gradiente di velocità, ma in modo meno che lineare. La viscosità apparente diminuisce all'aumentare del gradiente di velocità;
- Fluido di Bingham plastico: lo sforzo tangenziale è direttamente proporzionale al gradiente di velocità come nei fluidi newtoniani, ma si ha un gradiente di velocità solo quando lo sforzo tangenziale è superiore ad un certo valore.

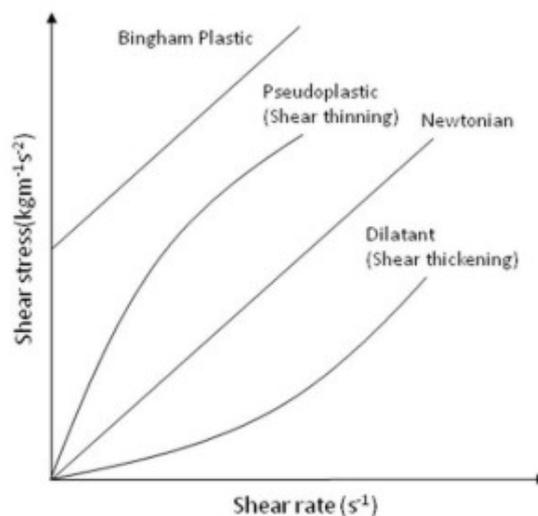


Figura 6 – Classificazione dei fluidi in base alla loro reologia.

Il sangue è un fluido costituito da una sospensione di diversi elementi, come globuli rossi, globuli bianchi e piastrine, in una soluzione acquosa chiamata plasma.

Le proprietà fisiche del sangue dipendono dall'ematocrito, ovvero dalla quantità di globuli rossi presenti nel sangue, dalla viscosità del plasma e dall'aggregazione e dalle proprietà meccaniche dei globuli rossi. Infatti, dato che i globuli rossi costituiscono il 40% - 45% del volume del sangue, sono gli elementi che ne influenzano maggiormente il comportamento. Si tratta di cellule non nucleate

dalla forma di un disco biconcavo del diametro di circa 8 μm . Sono inoltre incompressibili, ma largamente deformabili e questo consente loro di adattarsi alle dimensioni del vaso in cui devono scorrere.

All'interno di un vaso, i globuli rossi tendono a distribuirsi in modo uniforme e, per la presenza di una carica elettrica negativa sulla loro membrana, si mantengono separati.

In stato di quiete o per bassi valori del gradiente di velocità si osserva, invece, la tendenza degli eritrociti ad impilarsi formando i cosiddetti *rouleaux*, ovvero aggregati di poche decine o unità di globuli rossi. Tali aggregati oppongono resistenza al flusso sanguigno nel vaso e vengono dispersi solo con l'aumento del gradiente di velocità. Questo fenomeno è il maggior responsabile della viscosità del sangue.

Per le caratteristiche sopra elencate, il sangue non può essere considerato un fluido con un comportamento newtoniano. Tuttavia, per semplificare i modelli matematici e la loro implementazione computazionale, il sangue è generalmente considerato come un fluido newtoniano e i suoi comportamenti non-newtoniani vengono trascurati, a patto che le dimensioni del vaso in esame siano sufficientemente grandi in rapporto alle dimensioni di queste cellule.

Questa approssimazione è quindi ritenuta valida per vasi di medie e grandi dimensioni ($d > 0.3 \text{ mm}$) poiché il diametro medio dell'eritrocita è almeno due ordini di grandezza inferiore alla dimensione caratteristica del condotto. Per i vasi con $d < 0.3 \text{ mm}$, invece, i comportamenti non-newtoniani del sangue non possono essere trascurati. [59]

Dato che nel sistema venoso portale i diametri dei vasi sono tutti superiori agli 0.6 cm [33], abbiamo deciso di considerare il sangue come un fluido newtoniano. Inoltre, anche se la presenza dei globuli rossi nel sangue induce cambiamenti nella sua densità, lo assumiamo come incompressibile, ovvero a densità costante. Infine, consideriamo il sangue come un fluido omogeneo, assumendo che le sue componenti solide abbiano dimensioni trascurabili.

2.1.2 Considerazioni fluidodinamiche

Per quanto riguarda la scelta del tipo di flusso da considerare nelle simulazioni, è importante definire un parametro adimensionale chiamato numero di Reynolds:

$$Re = \frac{\text{inertial forces}}{\text{viscous forces}} = \frac{u d \rho}{\mu} = \frac{u d}{\nu},$$

con u velocità del fluido, d dimensione caratteristica del vaso (nel nostro caso il diametro), ρ densità del fluido, μ viscosità del fluido e ν viscosità cinematica ($\nu = \mu/\rho$).

Tale parametro infatti è in grado di indicare il tipo di flusso che si verifica in un condotto cilindrico e con flusso continuo:

- $Re > 2000$ il flusso è di tipo turbolento, con possibile formazione di vortici;
- $Re < 2000$ il flusso è laminare.

Nel sistema venoso portale il numero di Reynolds è decisamente inferiore a 2000 e quindi nel nostro studio assumiamo il flusso come laminare.

Altre ipotesi modellistiche effettuate riguardano l'interazione fluido-struttura e la pulsatilità del flusso: si è deciso di utilizzare un modello a pareti rigide e di simulare al suo interno un flusso non pulsatile e stazionario per questione di semplicità e dato che, secondo pareri medici, la pulsatilità cardiaca non influisce in maniera importante sul flusso venoso e non induce movimenti considerevoli da parte delle pareti vascolari.

2.2 Le equazioni di Navier-Stokes

Le equazioni di Navier-Stokes sono un sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali che serve a descrivere il comportamento di un fluido a livello macroscopico e si possono derivare dall'equazione di continuità e dall'equazione di conservazione della quantità di moto [60].

Per un fluido incomprimibile, ovvero un fluido con ρ costante, con viscosità μ costante in un dominio spaziale $\Omega \in \mathbb{R}^d$ (con $d = 3$ nel nostro caso), le equazioni di Navier-Stokes sono:

$$\begin{cases} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \nu \Delta \mathbf{u} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p = \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Omega, t > 0, \\ \nabla \cdot \mathbf{u} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega, t > 0, \end{cases} \quad (2.2.1)$$

dove $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ è la velocità incognita del fluido, p è la pressione incognita del fluido, $\nu = \mu/\rho$ è la viscosità cinematica e \mathbf{f} è la forza esterna che agisce sul sangue ed in questo caso è nulla poiché gli effetti della forza di gravità sono trascurabili.

Dedichiamo ora qualche riga alla comprensione dei termini del sistema di equazioni (2.2.1). La prima equazione del sistema è l'equazione di bilancio della quantità di moto e tra i suoi termini abbiamo $\partial \mathbf{u} / \partial t$ responsabile delle variazioni di velocità nel tempo, $-\nu \Delta \mathbf{u}$ che descrive il processo di diffusione molecolare, $(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u}$ che descrive il processo di trasporto convettivo e ∇p che tiene conto delle forze di superficie esercitate dal sangue. La seconda equazione invece è l'equazione di conservazione della massa per un fluido incomprimibile, detta anche equazione di continuità.

2.2.1 Condizioni al contorno

Affinché il problema sia ben posto, è necessario assegnare delle condizioni iniziali

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{u}_0(\mathbf{x}) \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega, \quad (2.2.2)$$

e delle condizioni al bordo

$$\begin{cases} \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \boldsymbol{\varphi}(\mathbf{x}, t) & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_D, \\ \left(\nu \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{n}} - p \mathbf{n} \right) (\mathbf{x}, t) = \boldsymbol{\psi}(\mathbf{x}, t) & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_N, \end{cases} \quad (2.2.3)$$

dove \mathbf{u}_0 , $\boldsymbol{\varphi}$ e $\boldsymbol{\psi}$ sono funzioni assegnate, Γ_D e Γ_N sono porzioni del bordo $\partial\Omega$ di Ω tali che $\Gamma_D \cup \Gamma_N = \partial\Omega$ e $\Gamma_D \cap \Gamma_N = \emptyset$ e \mathbf{n} è la normale uscente da $\partial\Omega$ (Figura 7). Le condizioni al bordo, come vediamo nella (2.2.3), possono essere di due tipi: condizione di Dirichlet, che corrisponde all'assegnazione di un campo di velocità noto; condizione di Neumann, che corrisponde all'assegnazione di uno sforzo applicato.

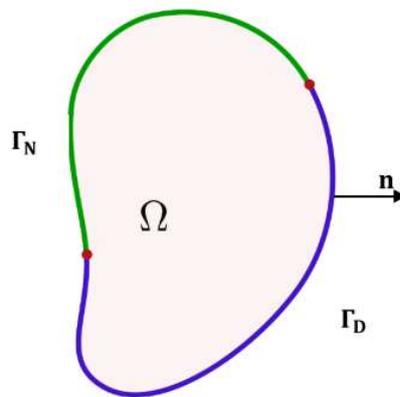


Figura 7 – Esempio di dominio Ω . In figura è mostrato un esempio di dominio Ω , con il bordo $\partial\Omega$ suddiviso in Γ_D e Γ_N ; è inoltre indicata la normale uscente \mathbf{n} dal bordo.

Nel caso del nostro studio, è preso in analisi il sistema venoso portale di 3 pazienti che indicheremo come $p1$, $p2$ e $p3$. La geometria di $p1$ e $p2$ prevede 3 inlet (Γ_{in1} , Γ_{in2} e Γ_{in3}) e 2 outlet (Γ_{out1} e Γ_{out2}) (Figura 8), mentre invece la geometria del paziente $p3$, più complessa, prevede 5 inlet (Γ_{in1} , Γ_{in2} , Γ_{in3} , Γ_{in4} e Γ_{in5}) e 2 outlet (Γ_{out1} e Γ_{out2}) (Figura 9). Inoltre, si è deciso di prendere in analisi anche una geometria modificata del paziente $p3$, che chiameremo $p3_sc$. Nella Tabella 1 indichiamo la corrispondenza tra le parti anatomiche del sistema venoso portale segmentate e gli inlet/outlet.

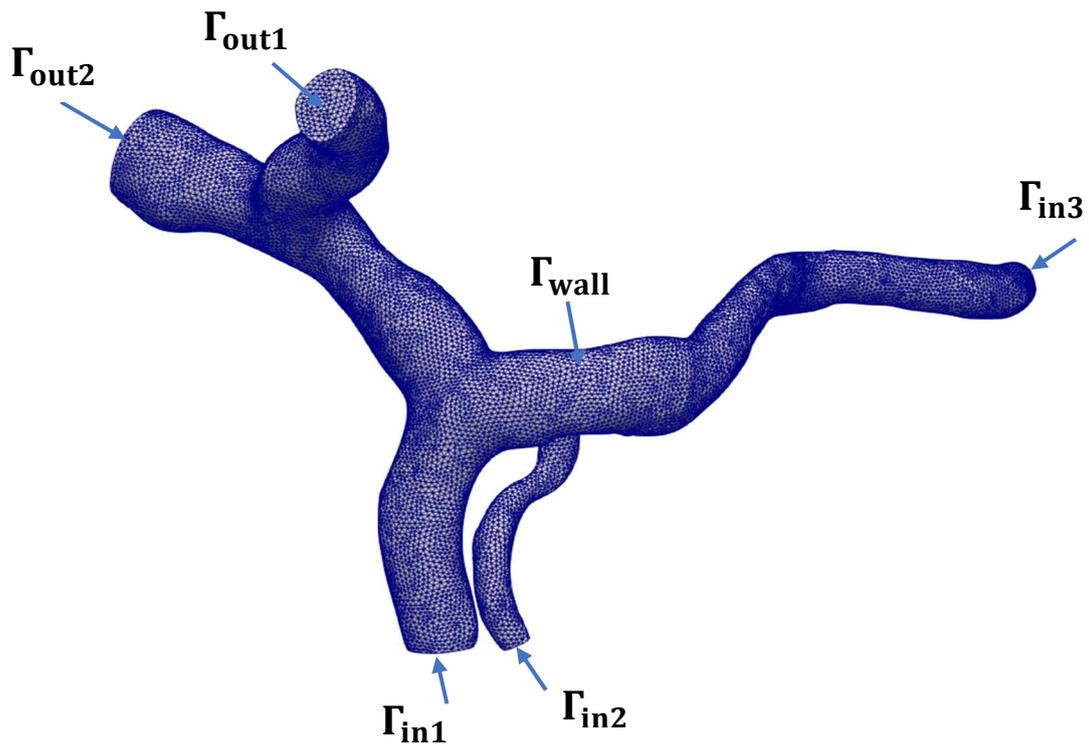


Figura 8 – Dominio computazionale di $p1$. Valido, qualitativamente, anche sulla geometria di $p2$.

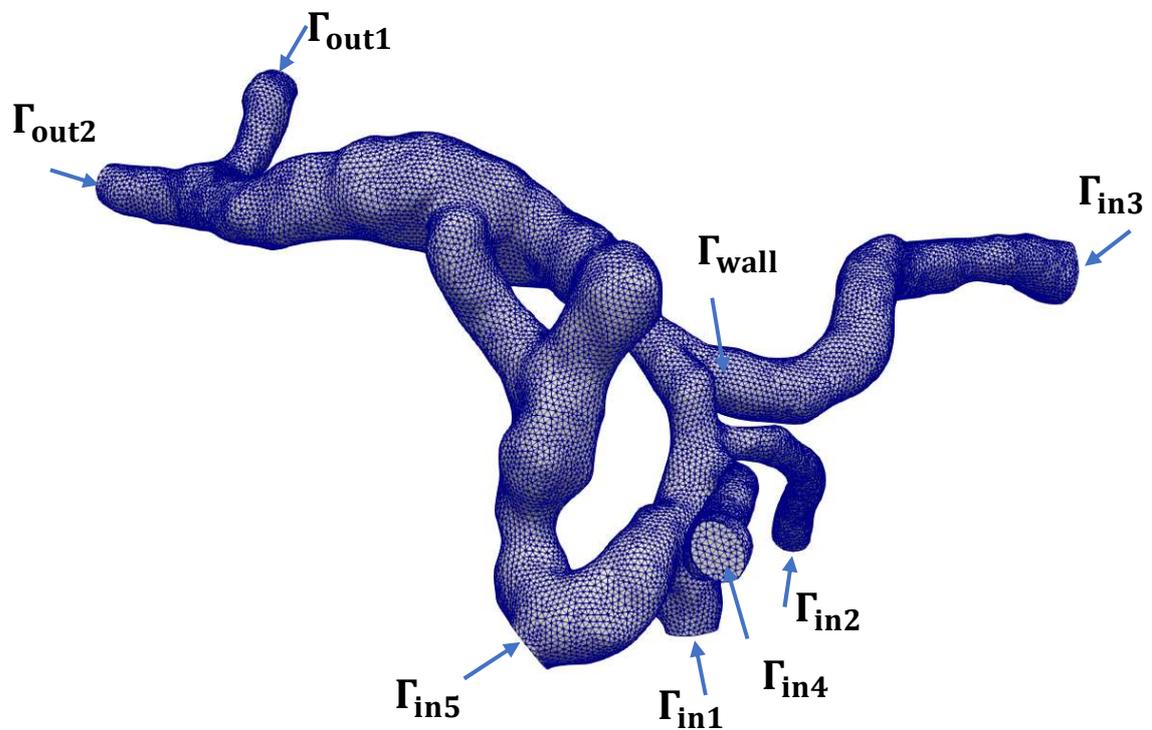


Figura 9 – Dominio computazionale di $p3$. Valido, qualitativamente, anche sulla geometria di $p3_sc$.

Inlet/outlet	Vaso
Γ_{in1}	Vena Mesenterica Superiore
Γ_{in2}	Vena Mesenterica Inferiore
Γ_{in3}	Vena Splenica
Γ_{in4}	Vena del mesentere
Γ_{in5}	Tronco di Henle
Γ_{out1}	Vena porta sinistra
Γ_{out2}	Vena porta destra

Tabella 1 – Corrispondenza tra vasi e inlet/outlet.

Suddiviso in questo modo il dominio, specifichiamo ora le condizioni al bordo che sono state utilizzate per le simulazioni.

In inlet si è scelto di applicare delle condizioni di Dirichlet, ovvero sono stati imposti dei valori di velocità facendo riferimento alla letteratura qualora possibile [33], a pareri medici nel caso contrario. In outlet, invece, si sono applicate delle condizioni di Neumann omogenee, ovvero sono stati imposti dei valori di trazione nulla, facendo l'ipotesi che la pressione in tutte le uscite fosse la medesima. Infine, alle pareti è stata imposta una condizione di no-slip per cui la loro velocità è stata imposta uguale a zero. Nelle equazioni (2.2.4) e (2.2.5) vengono elencate le condizioni al bordo imposte rispettivamente in $p1$, $p2$ e in $p3$, $p3_sc$. Per quanto riguarda la condizione iniziale, la velocità è stata assunta nulla all'inizio di ogni simulazione come descritto nell'equazione (2.2.6).

$$\begin{cases} \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{u}_{parabolica1} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{in1}, \Gamma_{in2}, \\ \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{u}_{parabolica2} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{in3}, \\ \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{wall}, \\ v \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{n}} - p \mathbf{n} = \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{out1}, \Gamma_{out2}, \end{cases} \quad (2.2.4)$$

$$\begin{cases} \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{u}_{\text{parabolica1}} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{\text{in1}}, \Gamma_{\text{in2}}, \Gamma_{\text{in4}}, \Gamma_{\text{in5}}, \\ \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{u}_{\text{parabolica2}} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{\text{in3}}, \\ \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{\text{wall}}, \\ v \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{n}} - p \mathbf{n} = \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{\text{out1}}, \Gamma_{\text{out2}}, \end{cases} \quad (2.2.5)$$

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{0} \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega, \quad (2.2.6)$$

dove $\mathbf{u}_{\text{parabolica}} = v_{\text{max}} \cdot (1 - r^2/R^2) \cdot \mathbf{n}_{\text{in}}$ con $v_{\text{max}} = 2Q/A_{\text{in}}$, $Q = Q(t)$ portata in ingresso, A_{in} area della sezione di inlet, $r = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2}$ con (x_0, y_0, z_0) coordinate del centro della sezione di inlet, R raggio del cerchio più grande inscritto nella sezione di inlet, \mathbf{n}_{in} normale entrante nella sezione di inlet. La portata in ingresso, visto che in ambiente venoso non si percepiscono le variazioni della gittata cardiaca, è stata assunta come costante nel tempo. I valori delle velocità v_{max1} e v_{max2} sono riportati in Tabella 2, sia per il caso di controllo che per quello di ipertensione portale.

Velocità	Controllo	Ipertensione portale
v_{max1} [cm/s]	21	17
v_{max2} [cm/s]	17	16

Tabella 2 – Valori di velocità imposti in caso di controllo ed ipertensione portale.

Nel caso bidimensionale, le equazioni di Navier-Stokes con le condizioni al contorno (2.2.2), (2.2.3) danno luogo a problemi ben posti. Nel caso tridimensionale, invece, esistenza e unicità delle soluzioni sono state dimostrate solo per brevi intervalli di tempo tramite la formulazione debole del problema.

2.2.2 Formulazione debole

Per ottenere una formulazione debole del problema è necessario moltiplicare la prima delle equazioni di Navier-Stokes (2.2.1) per una funzione test \mathbf{v} , appartenente ad un opportuno spazio V , ed integrarle sul dominio Ω :

$$\begin{aligned}
 0 &= \int_{\Omega} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega - \nu \int_{\Omega} \Delta \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \int_{\Omega} [(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u}] \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \int_{\Omega} \nabla p \cdot \mathbf{v} \, d\Omega = \\
 &= \int_{\Omega} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \nu \int_{\Omega} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{v} \, d\Omega - \nu \int_{\partial \Omega} \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} \, d\Gamma + \int_{\Omega} \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \\
 &\quad - \int_{\Omega} p \nabla \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \int_{\partial \Omega} p \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} \, d\Gamma \quad \forall \mathbf{v} \in V.
 \end{aligned}
 \tag{2.2.7}$$

Analogamente possiamo moltiplicare la seconda equazione del sistema (2.2.1) per una funzione test q , appartenente ad un opportuno spazio Q a cui appartiene anche l'incognita p . Integrando su Ω ottengo:

$$\int_{\Omega} q \nabla \cdot \mathbf{u} \, d\Omega = 0 \quad \forall q \in Q. \tag{2.2.8}$$

Ora è necessario fare alcune considerazioni riguardanti la scelta degli spazi V e Q a cui appartengono le funzioni test \mathbf{v} e q . La scelta di questi spazi è molto importante perché determina se le equazioni (2.2.7) e (2.2.8) hanno una soluzione e se questa è unica. V deve essere scelto in modo che la funzione test si annulli sulla porzione del bordo dove la soluzione è nota, ovvero Γ_D , e quindi è:

$$V = \left[H_{\Gamma_D,0}^1(\Omega) \right]^3 = \{ \mathbf{v} \in [H^1(\Omega)]^3 : \mathbf{v}|_{\Gamma_D} = \mathbf{0} \}. \tag{2.2.9}$$

La scelta di Q è invece più semplice ed è:

$$Q = L^2(\Omega). \tag{2.2.10}$$

Applicando le condizioni di Neumann (2.2.3) alla (2.2.7), si ottiene:

$$\begin{aligned}
0 &= \int_{\Omega} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \nu \int_{\Omega} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{v} \, d\Omega - \nu \int_{\Gamma_N} \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} \, d\Gamma + \int_{\Omega} \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \\
&\quad - \int_{\Omega} p \nabla \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \int_{\Gamma_N} p \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} \, d\Gamma = \\
&= \int_{\Omega} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \nu \int_{\Omega} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{v} \, d\Omega + \int_{\Omega} \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega - \int_{\Omega} p \nabla \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \\
&\quad - \int_{\Gamma_N} \boldsymbol{\psi} \cdot \mathbf{n} \, d\Gamma \quad \forall \mathbf{v} \in V.
\end{aligned} \tag{2.2.11}$$

Ora bisogna solo applicare la condizione di Dirichlet (2.2.3) e la condizione iniziale (2.2.2) del problema.

La formulazione debole per le equazioni di Navier-Stokes per un fluido incomprimibile è pertanto:

$\forall t > 0$, trovare $\mathbf{u} \in H^1(\Omega)$ e $p \in Q$ tali che

$$\begin{cases} \int_{\Omega} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega + \nu \int_{\Omega} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{v} \, d\Omega + \int_{\Omega} \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega - \int_{\Omega} p \nabla \cdot \mathbf{v} \, d\Omega = \int_{\Gamma_N} \boldsymbol{\psi} \cdot \mathbf{n} \, d\Gamma & \forall \mathbf{v} \in V, \\ \int_{\Omega} q \nabla \cdot \mathbf{u} \, d\Omega = 0 & \forall q \in Q, \end{cases} \tag{2.2.12}$$

con $\mathbf{u}|_{\Gamma_D} = \boldsymbol{\varphi}$ e $\mathbf{u}|_{t=0} = \mathbf{u}_0$.

Si può inoltre riscrivere il problema (2.2.12) utilizzando le forme bilineari e trilineari seguenti:

$$\int_{\Omega} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega = \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}, \mathbf{v} \right),$$

$$\begin{aligned}
v \int_{\Omega} \nabla \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{v} \, d\Omega &= a(\mathbf{u}, \mathbf{v}), \\
\int_{\Omega} \mathbf{z} \cdot \nabla \mathbf{u} \cdot \mathbf{v} \, d\Omega &= c(\mathbf{z}, \mathbf{u}, \mathbf{v}), \\
- \int_{\Omega} p \nabla \cdot \mathbf{v} \, d\Omega &= b(\mathbf{v}, p), \\
\int_{\Omega} q \nabla \cdot \mathbf{u} \, d\Omega &= b(\mathbf{u}, q),
\end{aligned}$$

ottenendo:

$$\begin{cases}
\left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}, \mathbf{v} \right) + a(\mathbf{u}, \mathbf{v}) + c(\mathbf{u}, \mathbf{u}, \mathbf{v}) + b(\mathbf{v}, p) = 0 & \forall \mathbf{v} \in V, \\
b(\mathbf{u}, q) = 0 & \forall q \in Q,
\end{cases} \quad (2.2.13)$$

avendo assunto $\boldsymbol{\psi} = \mathbf{0}$ su Γ_N .

La formulazione debole riduce l'ordine di derivazione spaziale della soluzione. Ci spostiamo quindi da un problema differenziale del secondo ordine (formulazione forte) ad un problema del primo ordine nella forma integrale (formulazione debole) che permette di trattare dei dati meno regolari e di introdurre la discretizzazione a Elementi Finiti.

2.3 Discretizzazione numerica

Per trovare una soluzione approssimata al nostro problema, è necessaria una discretizzazione sia nel tempo che nello spazio. Nelle sezioni successive descriviamo il metodo degli elementi finiti o FEM (Finite Elements Method) per la discretizzazione spaziale e uno schema Euleriano semi-implicito per la discretizzazione temporale.

2.3.1 Discretizzazione spaziale tramite Metodo degli Elementi Finiti

Per prima cosa effettuiamo una discretizzazione spaziale della formulazione debole (2.2.13). A tal proposito scegliamo al posto degli spazi di Hilbert, V e Q , due famiglie di spazi V_h e Q_h che siano dipendenti da un parametro $h > 0$ e tali che

$$\begin{aligned} V_h &\subset V, & \dim V_h &= N_h < +\infty, & \forall h > 0, \\ Q_h &\subset Q, & \dim Q_h &= M_h < +\infty, & \forall h > 0. \end{aligned}$$

Assumendo $\boldsymbol{\psi} = \mathbf{0}$ su Γ_N , possiamo ora scrivere il problema (2.2.13) semi-discretizzato, chiamato problema di Galerkin, come:

$\forall t > 0$, trovare $(\mathbf{u}_h(t), p_h(t)) \in V_h \times Q_h$ tali che

$$\begin{cases} \left(\frac{\partial \mathbf{u}_h(t)}{\partial t}, \mathbf{v}_h \right) + a(\mathbf{u}_h(t), \mathbf{v}_h) + c(\mathbf{u}_h(t), \mathbf{u}_h(t), \mathbf{v}_h) + b(\mathbf{v}_h, p_h(t)) = \mathbf{0} & \forall \mathbf{v}_h \in V_h, \\ b(\mathbf{u}_h(t), q_h) = 0 & \forall q_h \in Q_h, \end{cases} \quad (2.3.1)$$

con $\mathbf{u}_h|_{\Gamma_D} = \boldsymbol{\varphi}_h$ e $\mathbf{u}_h|_{t=0} = \mathbf{u}_{0h}$ dove $\boldsymbol{\varphi}_h$ e \mathbf{u}_{0h} sono approssimazioni di $\boldsymbol{\varphi}$ e \mathbf{u}_0 in V_h .

Ora passiamo alla discussione del Metodo degli Elementi Finiti per la costruzione opportuna degli spazi V_h e Q_h . Per farlo, facciamo una triangolazione T_h del dominio, suddividendolo in tetraedri K . Il dominio diventerà:

$$\Omega_h = \bigcup_{K \in T_h} K.$$

La triangolazione è caratterizzata dal parametro h che definisce il livello di raffinatezza della triangolazione:

$$h = \max_{K \in T_h} h_K,$$

dove h_K è la lunghezza caratteristica degli elementi della triangolazione T_h . Questa mesh si dice regolare se, chiamato ρ_K il diametro della sfera più grande che può essere inscritta in un tetraedro, per una quantità $\delta > 0$

$$\frac{h_K}{\rho_K} \leq \delta, \quad \forall K \in T_h.$$

Per scegliere accuratamente gli spazi V_h e Q_h , introduciamo lo spazio dei polinomi \mathbb{P}_r di grado globale inferiore o pari a r , con $r=1,2,\dots$

$$\mathbb{P}_r = \left\{ p(x, y, z) = \sum_{0 \leq i+j+k \leq r} a_{i,j,k} x^i y^j z^k, \quad a_{i,j,k} \in \mathbb{R} \right\}.$$

Gli spazi degli elementi finiti che utilizziamo per le nostre soluzioni numeriche sono:

$$V_h^r = \{ \mathbf{v}_h \in C^0(\Omega_h) : \mathbf{v}_h|_K \in \mathbb{P}_r \quad \forall K \in T_h \} \cap V$$

$$Q_h^r = \{ q_h \in C^0(\Omega_h) : q_h|_K \in \mathbb{P}_r \quad \forall K \in T_h \}.$$

Questi spazi sono formati da funzioni continue, polinomiali di grado r per ogni elemento T della triangolazione.

È inoltre necessario ricordare che, affinché il problema (2.3.1) sia ben posto, gli spazi V_h e Q_h devono soddisfare la condizione inf-sup, ovvero deve esistere una costante $\beta > 0$ tale che:

$$\inf_{v_h \in V_h} \sup_{q_h \in Q_h} b(q_h, v_h) \geq \beta \|v_h\|_{[H^1(\Omega)]^3} \|q_h\|_{L^2(\Omega)}$$

Questa condizione è rispettata scegliendo coppie di ordini di discretizzazione diversi come $\mathbb{P}_{1\text{bubble}}\mathbb{P}_1$ o $\mathbb{P}_2\mathbb{P}_1$, ricordando che l'ordine di discretizzazione della velocità deve sempre essere maggiore di quello della pressione. Nel caso in cui invece si vogliono utilizzare ordini di discretizzazione uguali come $\mathbb{P}_1\mathbb{P}_1$ o $\mathbb{P}_2\mathbb{P}_2$, la condizione inf-sup non è soddisfatta ed è necessario utilizzare un termine di stabilizzazione, come SUPG-PSPG (Streamline Upwind Petrov-Galerkin with a Pressure-Stabilizing Petrov-Galerkin term) che verrà illustrato nel paragrafo 2.3.3.

Per ottenere la struttura del sistema lineare associato all'approssimazione di Galerkin delle equazioni di Navier-Stokes, indichiamo con

$$\{\alpha_j \in V_h\}, \quad \{\beta_k \in Q_h\},$$

le funzioni di base rispettivamente per gli spazi V_h e Q_h .

In particolare, α_j è definita come:

$$\alpha_j = \begin{cases} (\alpha_j, 0, 0) & \text{per } j = 1, \dots, L_h, \\ (0, \alpha_j, 0) & \text{per } j = L_h + 1, \dots, 2L_h, \\ (0, 0, \alpha_j) & \text{per } j = 2L_h + 1, \dots, 3L_h, \end{cases}$$

con $3L_h = N_h = \dim V_h$ e α_j le funzioni di base lagrangiane classiche. Tutte le funzioni appartenenti agli spazi V_h e Q_h possono essere scritte come combinazioni lineari delle funzioni di base e quindi anche le incognite \mathbf{u}_h e p_h possono essere scritte come:

$$\mathbf{u}_h(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^{N_h} u_j \alpha_j(\mathbf{x}), \quad p_h(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^{M_h} p_k \beta_k(\mathbf{x}),$$

dove $N_h = \dim V_h$ e $M_h = \dim Q_h$. La formulazione algebrica delle equazioni di Navier-Stokes discrete è data dal sistema non-lineare di equazioni differenziali:

$$\begin{cases} M \frac{d\mathbf{U}^h}{dt} + A\mathbf{U}^h + C(\mathbf{U}^h)\mathbf{U}^h + B^T \mathbf{P}^h = \mathbf{0}, \\ B\mathbf{U}^h = \mathbf{0}, \end{cases}$$

dove $M_{ij} = (\boldsymbol{\alpha}_j, \boldsymbol{\alpha}_i)$ è la matrice di massa, $A_{ij} = a(\boldsymbol{\alpha}_j, \boldsymbol{\alpha}_i)$ la matrice di rigidità, $C_{ij}(\mathbf{U}^h) = c(\mathbf{u}^h, \boldsymbol{\alpha}_j, \boldsymbol{\alpha}_i)$ la matrice relativa al termine convettivo dell'equazione, $B_{kj} = b(\beta_k, \boldsymbol{\alpha}_j)$, $\mathbf{U} = [u_j]$ e $\mathbf{P} = [p_k]$ sono i vettori incogniti di velocità e pressione.

Nel nostro studio utilizziamo una discretizzazione spaziale $\mathbb{P}_1\mathbb{P}_1$ con stabilizzazione SUPG-PSPG. Non si sono utilizzati ordini superiori di discretizzazione per una questione di costi computazionali.

2.3.2 Discretizzazione temporale

Passiamo ora alla discretizzazione temporale del nostro problema e suddividiamo quindi l'intervallo di tempo $[0, T]$ in N intervalli di lunghezza Δt (time step) tali che $T = N\Delta t$ e indichiamo con $t^n = n\Delta t$, $n = 0, 1, 2, \dots$. Indicheremo con \mathbf{U}^n l'approssimazione di $\mathbf{U}(t^n)$ e con \mathbf{P}^n l'approssimazione di $\mathbf{P}(t^n)$. Per la discretizzazione temporale in questo lavoro utilizziamo BDF1 (First Order Backward Difference Formula) che è un metodo implicito. Dato che si ottiene un sistema non-lineare che richiederebbe un costo computazionale troppo elevato per la sua risoluzione, scegliamo di utilizzare un trattamento semi-implicito del termine convettivo non lineare. Il sistema che va risolto per ogni time step è quindi lineare ed uguale a:

$$\begin{cases} M \frac{\mathbf{U}^{n+1} - \mathbf{U}^n}{\Delta t} + A\mathbf{U}^{n+1} + C(\mathbf{U}^n)\mathbf{U}^{n+1} + B^T \mathbf{P}^{n+1} = \mathbf{0}, \\ B\mathbf{U}^{n+1} = \mathbf{0}. \end{cases}$$

Lo schema semi-implicito utilizzato porta ad una restrizione sul time step, in particolare

$$\Delta t \leq C \frac{h}{\max_{x \in \Omega} |\mathbf{U}^n|}.$$

Tuttavia, non si tratta di una condizione troppo restrittiva per la scelta del Δt , in quanto, per questioni di accuratezza, la sua scelta è ben al di sotto del valore richiesto dalla stabilità [60].

2.3.3 Stabilizzazione SUPG-PSPG

Le equazioni di Navier-Stokes con la formulazione ad elementi finiti possono soffrire di problemi di instabilità.

Una delle possibili cause di instabilità è dovuta alla presenza di un termine convettivo che domina il termine diffusivo. Infatti, in problemi fluidodinamici con alti numeri di Reynolds, si richiede una mesh molto fine per cercare di rendere i risultati stabili, ma questo potrebbe implicare un elevato costo computazionale. Per questo motivo, è preferibile a volte utilizzare una mesh meno fine e stabilizzare il problema di Navier-Stokes utilizzando una stabilizzazione Streamline-Upwind Petrov-Galerkin (SUPG).

Un'altra fonte di instabilità è la scelta di elementi finiti che non soddisfano la condizione inf-sup discreta. In questo caso si associa alla SUPG la stabilizzazione Pressure-Stabilizing Petrov-Galerkin (PSPG) [61].

Tramite l'utilizzo della stabilizzazione SUPG-PSPG è quindi possibile utilizzare elementi finiti con lo stesso ordine (ad esempio $\mathbb{P}_1\mathbb{P}_1$), anche se non rispettano la condizione inf-sup, ed è possibile controllare numeri di Reynolds troppo elevati.

Nelle simulazioni presenti in questo lavoro è stato usato il metodo GMRES con un preconditionatore di Schwarz per la risoluzione del sistema algebrico.

2.4 Segmentazione e generazione delle mesh

Per ottenere i domini computazionali in cui eseguire le simulazioni di questo studio, ci si è basati su ricostruzioni image-based a partire da alcune immagini fornite dal dipartimento di Chirurgia Generale e del Pancreas del Policlinico G.B. Rossi di Verona. In particolare, le immagini fornite sono immagini da tomografia computerizzata (CT) con o senza mezzo di contrasto, in formato DICOM. Sono state fornite le immagini dell'anatomia completa di 3 pazienti che in seguito indicheremo come $p1$, $p2$ e $p3$.

Per l'estrazione della geometria del sistema venoso portale a partire dalle scansioni CT e per la generazione delle mesh è stato utilizzato VMTK (www.vmtk.org), un programma di imaging per la ricostruzione di geometrie tridimensionali che descriviamo nel paragrafo successivo.

2.4.1 VMTK

Per la segmentazione del sistema venoso portale dei 3 pazienti è stato utilizzato il software open-source VMTK (Vascular Modeling Toolkit) [62] che comprende numerose librerie e strumenti per la ricostruzione 3D, l'analisi delle geometrie e la generazione delle mesh per modelli image-based di vasi sanguigni.

2.4.1.1 Estrazione del volume di interesse e segmentazione

Dato che le immagini fornite riguardano l'intera anatomia dei pazienti e, a causa delle loro dimensioni, sono di difficile gestione durante la segmentazione, il primo passo che si è compiuto è stata l'estrazione del volume di interesse dalle intere radiografie tramite il comando *vmtkimagevoiselector*. Quest'ultimo è in grado di leggere file in formato DICOM e permette all'utente di estrarre il volume di interesse, riducendo notevolmente il peso delle immagini e facilitandone la gestione nelle fasi successive.

In seguito, si è passati alla segmentazione, tecnica che permette di estrarre dall'immagine clinica una superficie corrispondente ad una struttura anatomica. Data la grande influenza della geometria dei vasi sulle variabili fluidodinamiche, questo è un aspetto chiave nell'emodinamica computazionale.

Per realizzare la segmentazione è stata utilizzata la tecnica *level sets* che si basa sul riconoscimento dei contorni dell'immagine utilizzando un sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali. I *level sets* sono modelli deformabili nei quali la superficie descrive una funzione 3D il cui contorno, a livello zero, è la superficie stessa. Questo metodo si basa sull'assunzione che il confine tra due differenti tipi di tessuto si trova nei punti di massimo cambiamento di intensità fra pixel vicini dell'immagine. La superficie evolverà fino a convergere in questi punti [63]. Fondamentale è però l'inizializzazione di questi *level sets*.

La tecnica utilizzata nel nostro lavoro è quella dei *colliding fronts*: questa consente di scegliere le soglie massime e minime di intensità tra due piani e di porre due seeds al centro del vaso in corrispondenza dei due piani prescelti. I fronti di propagazione delle onde si propagano a partire dai seeds, con velocità proporzionale all'intensità dell'immagine. La regione dove i due fronti collidono, è il modello deformabile iniziale. La selezione di due soglie permette di restringere la propagazione dell'onda ad un determinato set di livelli di intensità ed è molto utile quando nelle immagini non ho un bel rapporto segnale/rumore. Il comando VMTK per effettuare la segmentazione è *vmtklevelsetsegmentation*.

In seguito, affinché la geometria sia utilizzabile nelle simulazioni emodinamiche, è stato necessario tagliare la ricostruzione del sistema venoso portale a livello degli inlet e degli outlet tramite il comando *vmtksurfaceclipper*. Il taglio è stato realizzato in modo quanto più perpendicolare possibile rispetto alla normale uscente dalle sezioni di inlet e outlet.

Infine, per eliminare le sporgenze da artefatti nei vasi, che potrebbero modificare la fluidodinamica e gli shear stress in parete, si è utilizzato il comando *vmtksurfacesmoothing* che ha permesso uno smoothing della superficie.

Nelle pagine seguenti sono riportate le immagini delle segmentazioni ottenute. Per tutte le geometrie sono state individuate e segmentate la vena mesenterica superiore, la vena mesenterica inferiore, la vena splenica, la vena porta, la vena porta destra e la vena porta sinistra.

In *p1*, come mostrato in Figura 10, si osserva una geometria di un sistema venoso portale sano.

In *p2*, invece, sono state evidenziate una stenosi nella parte terminale della vena splenica e un aneurisma nella vena porta (Figura 11).

Infine, per *p3* sono stati segmentati dei rami aggiuntivi: il vaso del mesentere, il tronco di Henle e il cavernoma portale (Figura 12). Si è ritenuto interessante poi effettuare una segmentazione escludendo il cavernoma portale dalla geometria di *p3*, che chiameremo *p3_sc*, per capire come la sua formazione abbia influenzato le variabili fluidodinamiche (Figura 13). Infatti, il cavernoma portale si è formato principalmente per evitare la stenosi che si nota in corrispondenza della parte iniziale della vena porta.

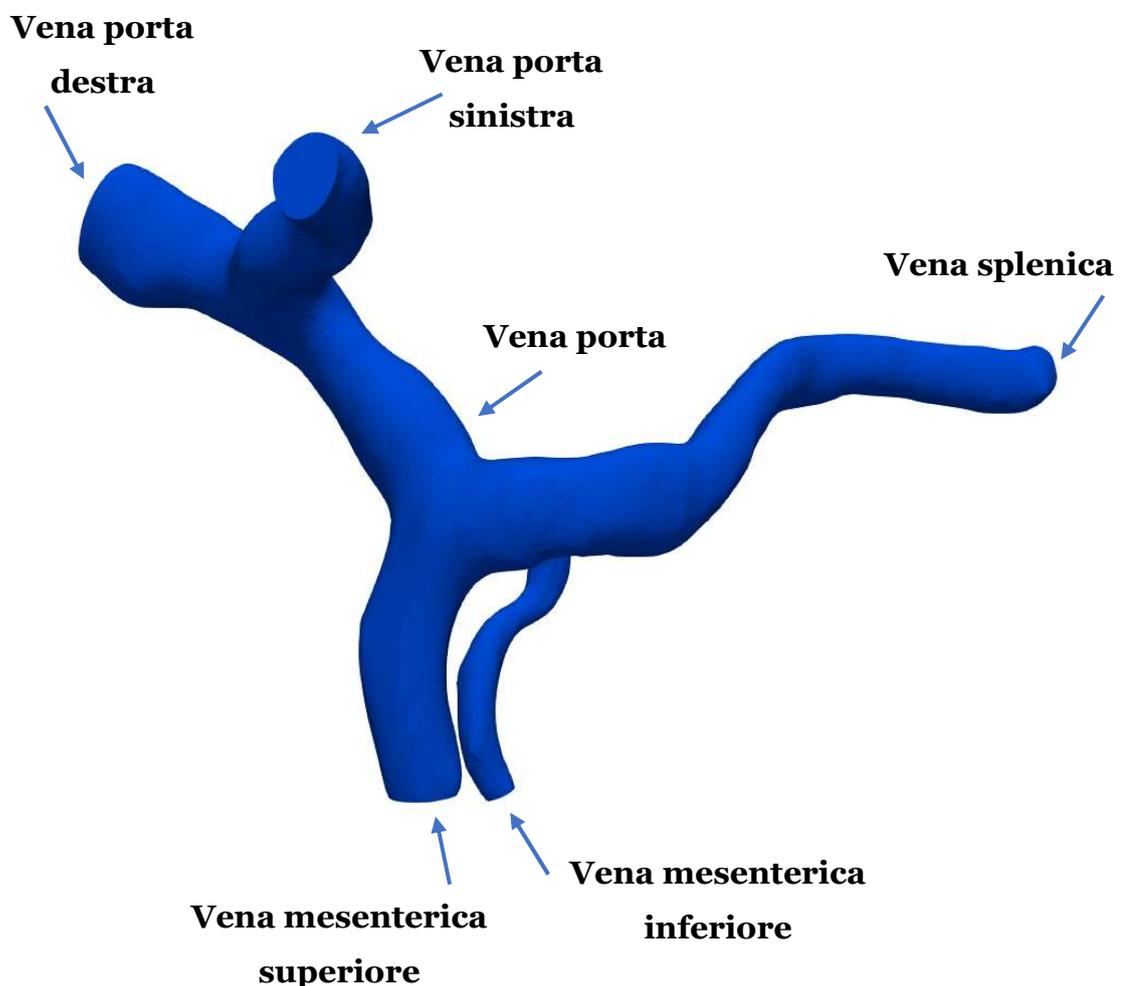


Figura 10 – Segmentazione *p1*.

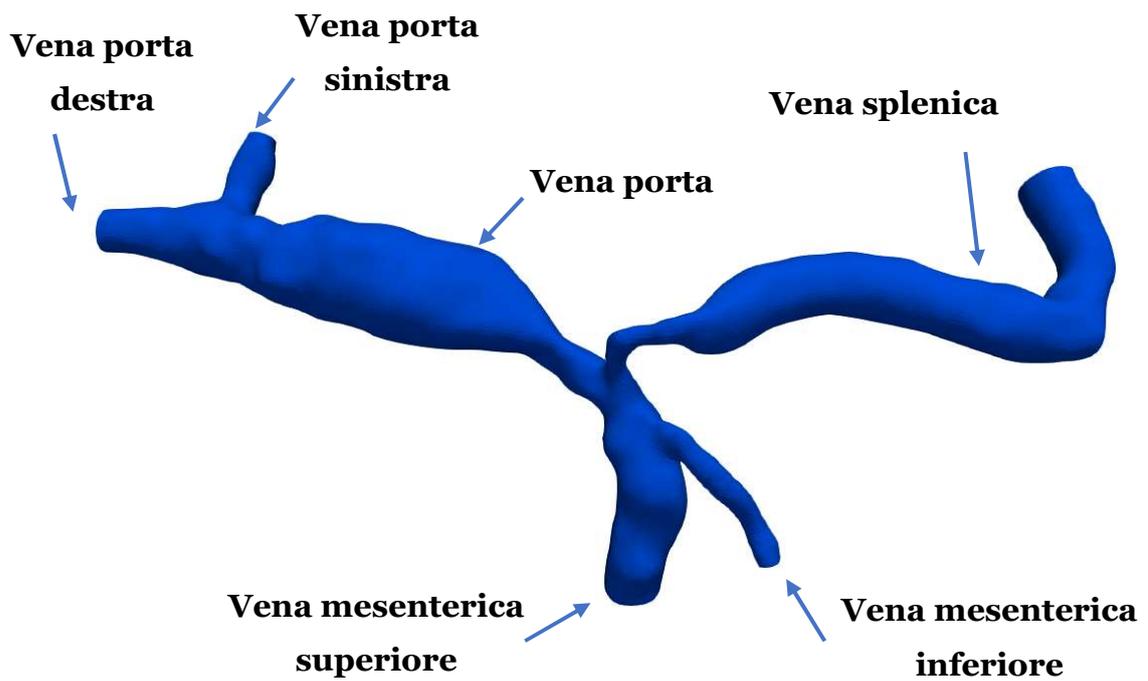


Figura 11 – Segmentazione p2.

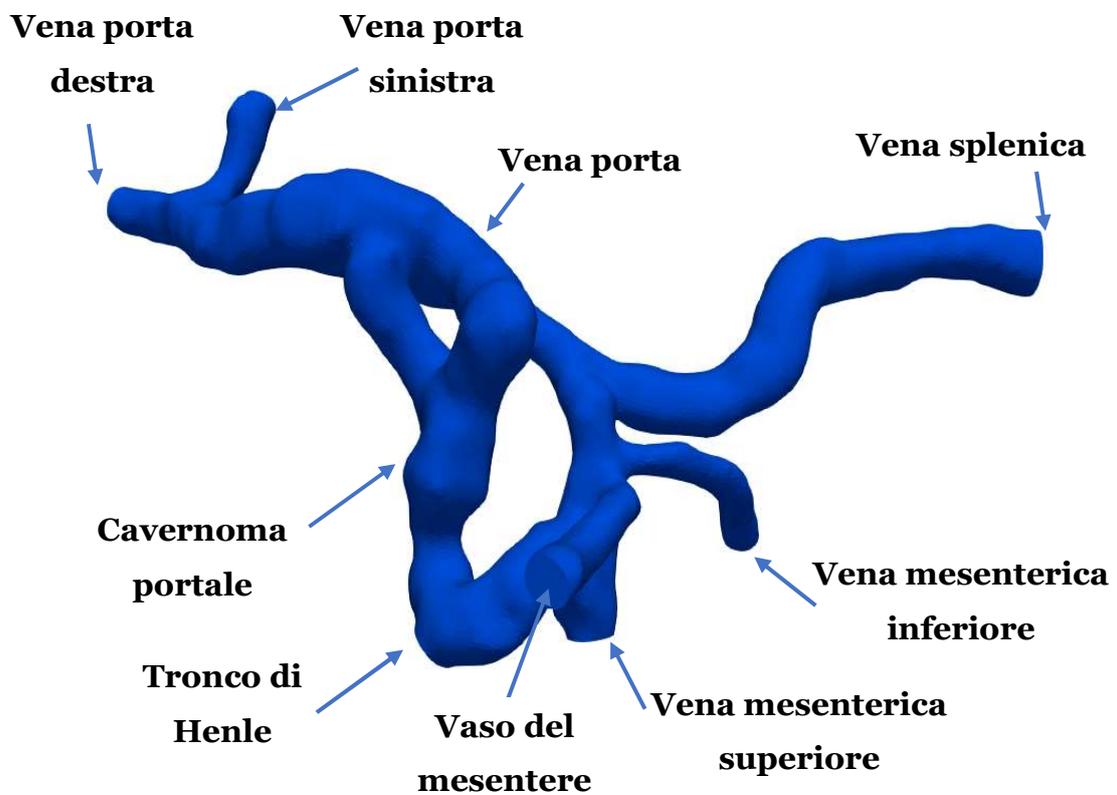


Figura 12 – Segmentazione p3.

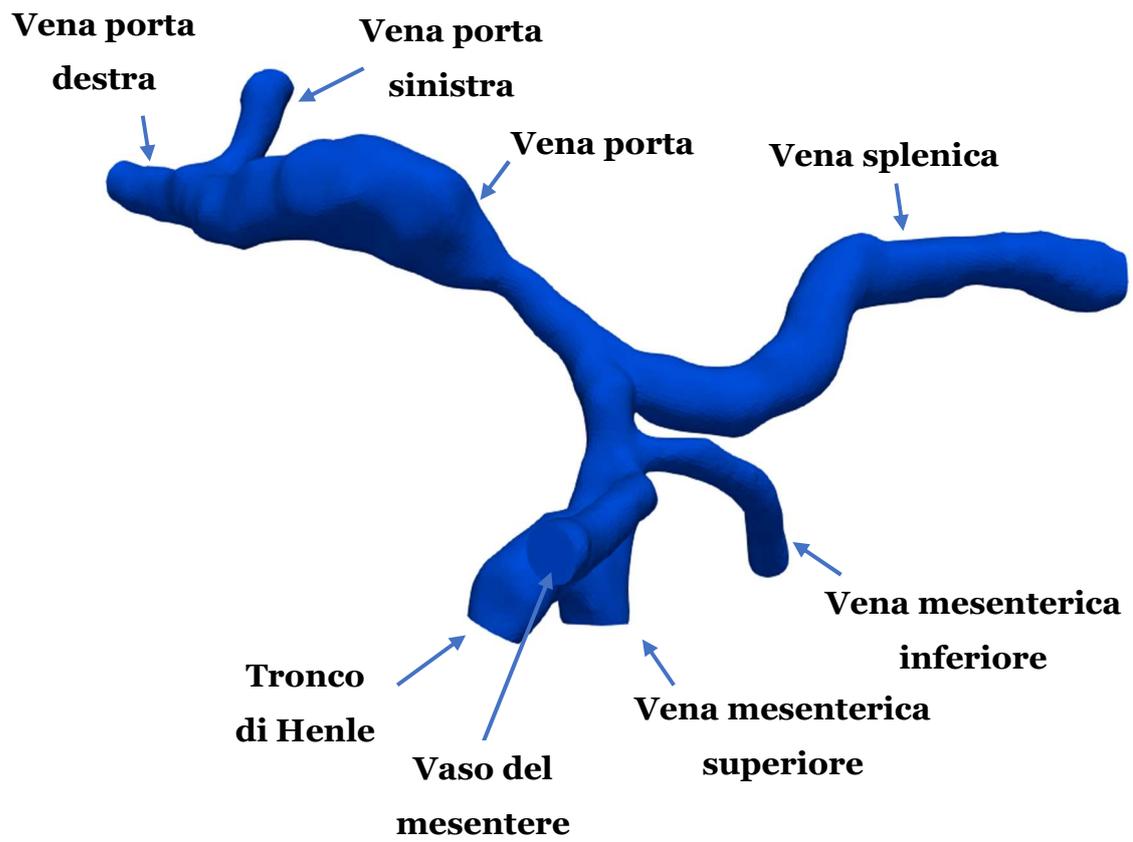


Figura 13 – Segmentazione *p3_sc*.

2.4.2 Mesh

Una volta ottenuta una ricostruzione soddisfacente della geometria del sistema venoso portale, è necessario suddividere il corrispondente volume in elementi di forma in genere tetraedrica, generando una mesh.

Infatti, per poter effettuare una simulazione fluidodinamica all'interno della geometria, è necessario discretizzare spazialmente i vasi in modo tale da poter passare da un dominio continuo ad uno discretizzato. Il dominio del problema fluidodinamico quindi è formato da piccoli elementi di forma tetraedrica e i vertici di questi elementi, detti nodi, sono i punti in cui è calcolata la soluzione, composta da vettori di velocità e valori di pressione. In questo modo si passa da un dominio continuo ad un dominio discreto rappresentato dai singoli elementi della griglia e il simulatore deve risolvere un numero finito di equazioni. La soluzione complessiva del problema risulterà approssimata e potrà venire estesa al campo continuo per mezzo di un'interpolazione lineare.

Per questo scopo è stato utilizzato un codice Python chiamato *fsimeshgeneratorbis.py* [64]. Questo è in grado di generare mesh di volume per il fluido, suddividendo in tetraedri la porzione interna ai vasi in cui verrà simulata la circolazione del sangue e mesh di superficie per la struttura, suddividendo la superficie dei vasi in tetraedri per poterne osservare l'interazione con il fluido. Dato che nel nostro studio abbiamo ipotizzato che i vasi abbiano pareti rigide, sono state generate solo le mesh del fluido.

La generazione della mesh viene comandata tramite un semplice interfaccia utente che permette l'inserimento dei parametri principali, come la grandezza degli elementi (h), la presenza di boundary layers, il rapporto tra due boundary layers successivi.

Nel nostro caso si è scelto di utilizzare una mesh a raggio costante e priva di boundary layers per una questione di semplicità, data la complessità della geometria. Di particolare importanza per l'accuratezza delle soluzioni della simulazione è la scelta della grandezza degli elementi della mesh. In linea di massima la mesh deve essere abbastanza densa per risolvere tutte le caratteristiche del campo di moto, ma si deve tener conto anche delle risorse computazionali disponibili. Per i modelli dei vasi sanguigni la generazione di mesh deve contare su

algoritmi tali da assicurare la generazione di elementi con forma ottimale per geometrie caratterizzate da grande variabilità interindividuale.

Nella Tabella 3 sono illustrati i parametri delle mesh considerate per i 3 pazienti in analisi: h che è la grandezza caratteristica degli elementi utilizzati, N_t il numero totale di tetraedri, N_n il numero totale di nodi. I dati riguardanti il numero di elementi della mesh, N_t ed N_n , sono stati ricavati tramite un tool del software Gmsh [65], un open-source per realizzare mesh 3D e visualizzare ed analizzare i risultati.

Nelle pagine successive invece sono mostrate le mesh dei 3 pazienti (Figura 14, Figura 15, Figura 16), mettendo in evidenza alcuni particolari.

Paziente	<i>p1</i>	<i>p2</i>	<i>p3</i>	<i>p3_sc</i>
<i>h</i>	0.1 cm	0.1 cm	0.1 cm	0.1 cm
<i>N_t</i>	682477	802400	678609	496584
<i>N_n</i>	117265	136784	118365	87155

Tabella 3 – Dati mesh. Con h è indicata la grandezza caratteristica degli elementi utilizzati, con N_t il numero di tetraedri usati per generare la mesh, con N_n il numero di nodi della mesh.

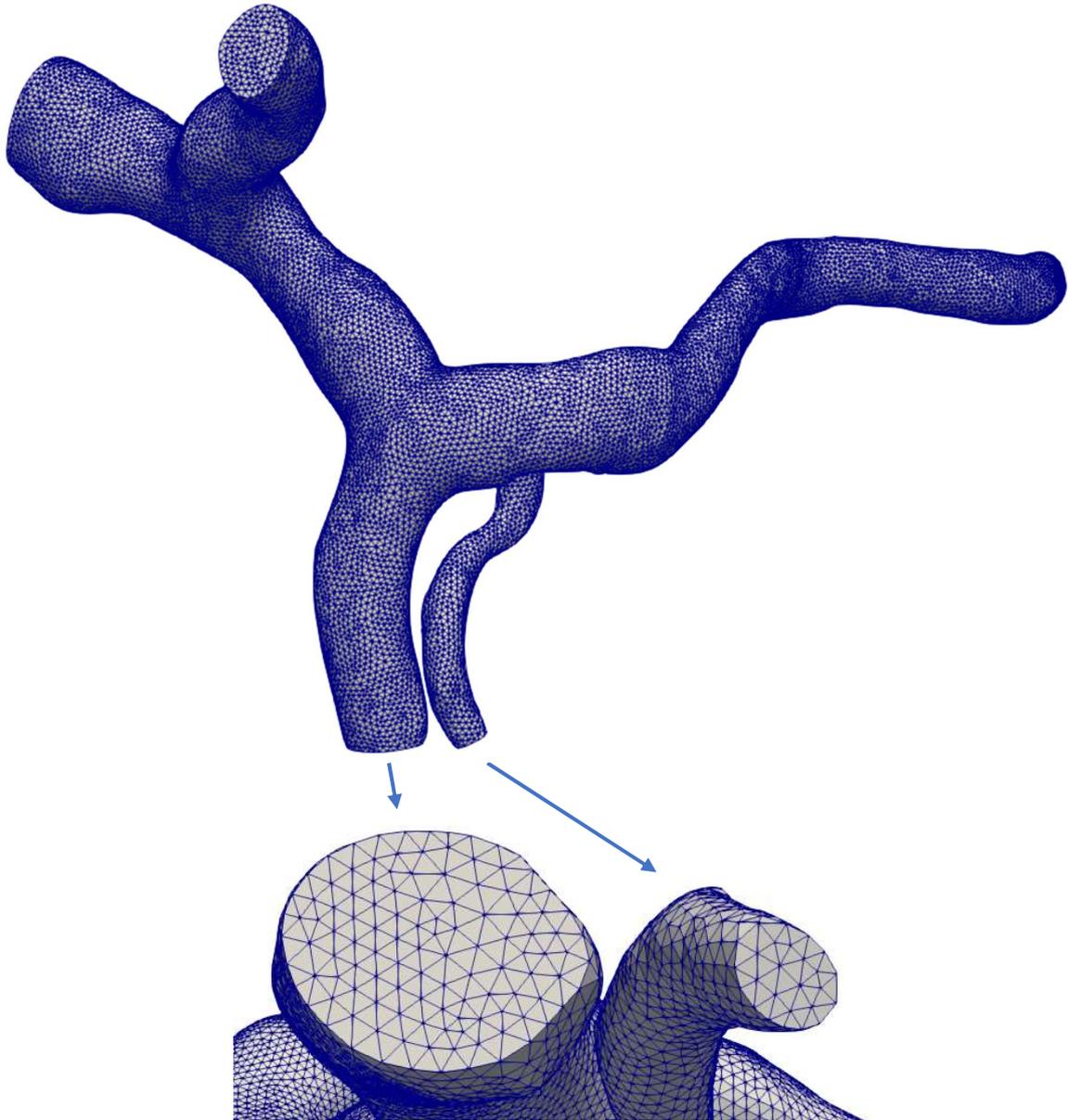


Figura 14 - Mesh p1. Nella figura sopra la mesh dell'intera geometria, nella figura sotto alcuni dettagli della mesh: le sezioni degli inlet 1 e 2.

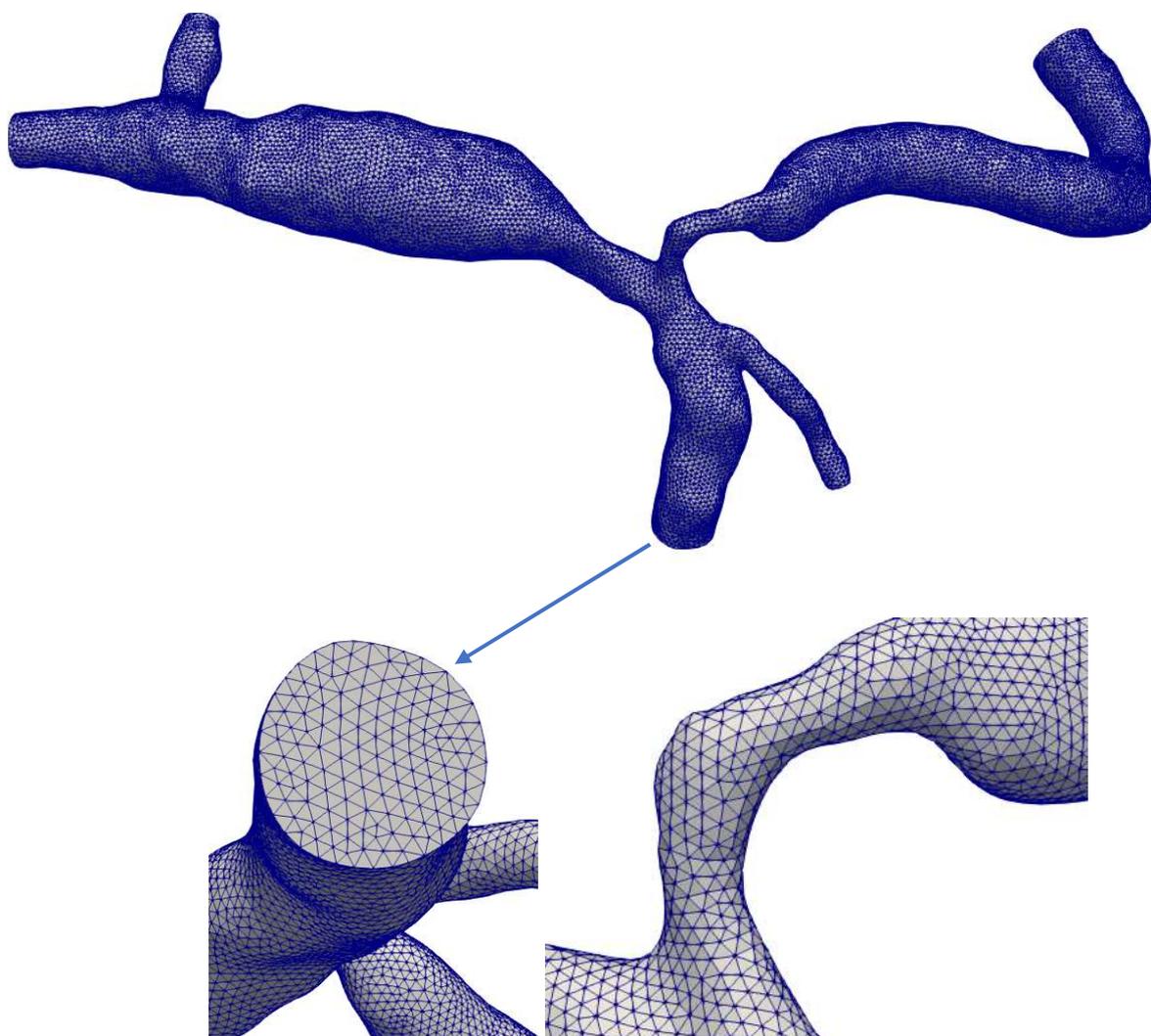


Figura 15 – Mesh p2. Nella figura sopra la mesh dell'intera geometria, nella figura sotto alcuni dettagli: a sinistra è mostrata la sezione dell'inlet 1, a destra la stenosi nella parte terminale della vena splenica.

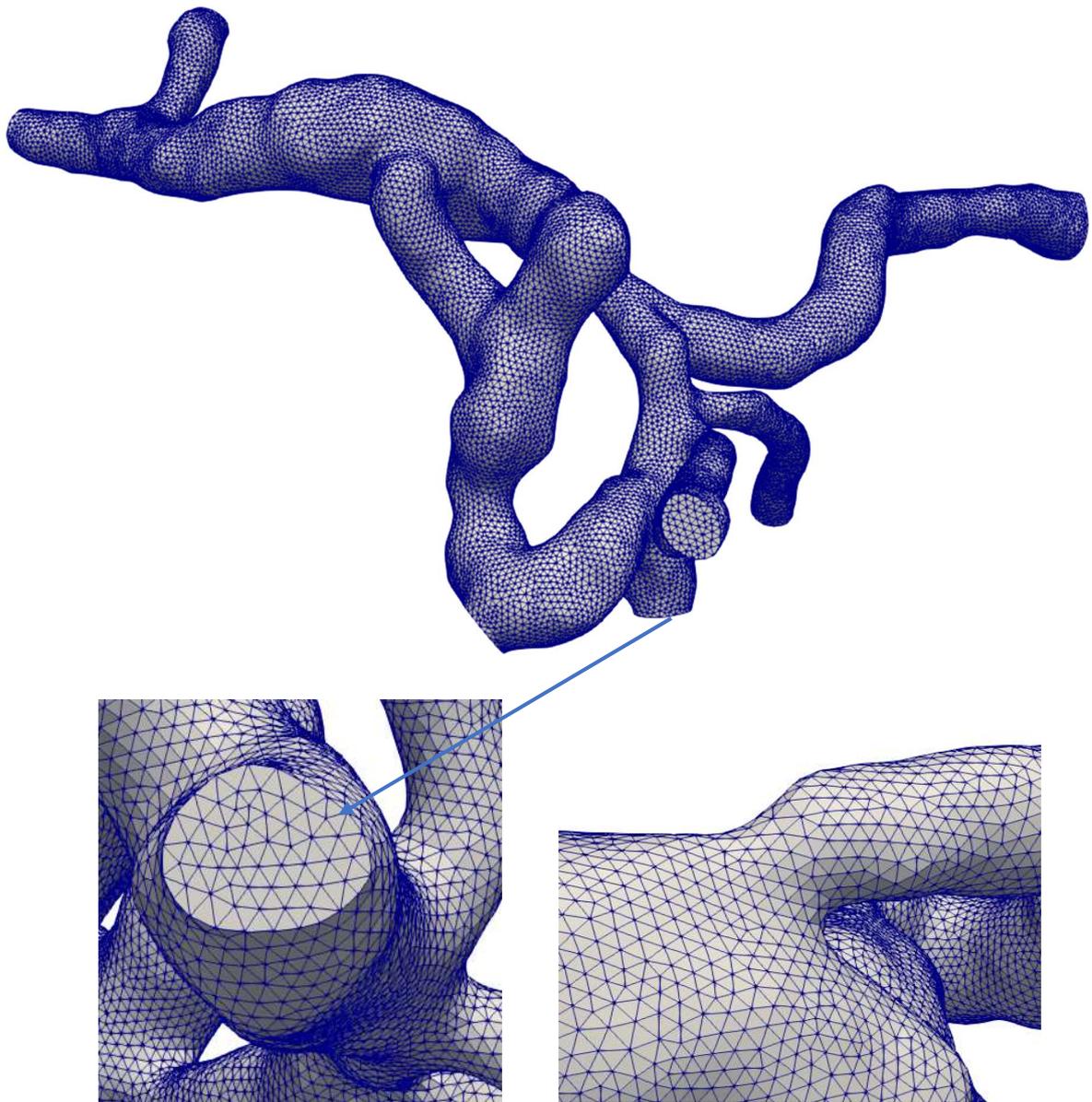


Figura 16 - Mesh p_3 . Nella figura sopra la mesh dell'intera geometria, nella figura sotto alcuni dettagli: a sinistra è mostrata la sezione dell'inlet 1, a destra la stenosi nella parte iniziale della vena porta.

Capitolo 3

Risultati

In questo capitolo verranno illustrate le principali caratteristiche della libreria a Elementi Finiti LifeV, utilizzata in questo studio per svolgere gli esperimenti numerici. In seguito, verranno esposti i risultati ottenuti.

3.1 LifeV

Le simulazioni numeriche sono state effettuate con LifeV (www.lifev.org), una libreria open-source scritta in C++, sviluppata da una collaborazione congiunta tra MOX, laboratorio del Dipartimento di Matematica del Politecnico di Milano, École Polytechnique Fédérale de Lausanne in Svizzera, INRIA in Francia ed Emory University negli USA.

LifeV è una libreria che consente l'approssimazione di equazioni alle derivate parziali con il metodo degli elementi finiti in geometrie 1D, 2D e 3D. La scelta di FEM è motivata dalla sua flessibilità nella gestione di geometrie complesse assieme al suo rigore matematico.

Principalmente LifeV trova impiego nelle simulazioni fluidodinamiche in vasi sanguigni ed è stata utilizzata per studiare l'emodinamica in condotti a pareti rigide e per risolvere problemi di interazione fluido-struttura. Guerciotti et al. [66], per esempio, sono riusciti a studiare il diverso comportamento di bypass arteriosi o venosi a livello delle carotidi mediante delle simulazioni che prevedevano l'interazione fluido-struttura; Reymond et al. [67] invece, hanno studiato il flusso sanguigno nell'aorta utilizzando sia modelli a pareti rigide che modelli con

interazione fluido-struttura nelle loro simulazioni per poi confrontarne i risultati numerici; infine, Triccerri et al. [68], si sono concentrati nello studio di modelli isotropici ed anisotropici per descrivere il tessuto arteriale cerebrale ed integrarlo in un problema di interazione fluido-struttura per simularne il comportamento in caso di diverse patologie. Inoltre, è in grado di simulare anche flussi in mezzi porosi.

Ai fini del nostro studio, è stato semplicemente modificato il file chiamato *cylinderTEST.cpp* per poterlo adeguare al numero di outlet e inlet presenti nella geometria in analisi e poter impostare le adeguate condizioni al contorno. Oltre a questo codice, si è lavorato anche su un file *data* contenente i principali parametri riguardanti la fisica del fluido, le informazioni riguardo le discretizzazioni spaziali e temporali, il profilo di velocità, il file mesh da utilizzare e le scelte riguardanti il solutore e il preconditionatore per la risoluzione del problema.

Nel paragrafo successivo si elencano i parametri utilizzati per le simulazioni.

3.1.1 Simulazioni e parametri utilizzati

La totalità dei parametri utilizzati per effettuare le simulazioni viene impostata dal file *data*, fatta eccezione per gli ID di outlet e inlet, ovvero dei flag che permettono l'identificazione delle sezioni di inlet e outlet da parte del codice della simulazione a partire dal file *.mesh* fornito in input, e per le condizioni al contorno che è invece necessario impostare modificando il codice *cylinderTEST.cpp*.

Il file *data* e il codice sono stati modificati in questo modo per cercare di ridurre il margine di errore di inserimento dei dati all'interno dei due script e per velocizzare il lancio delle simulazioni. Infatti, fornendo le principali informazioni per la simulazione dal file *data*, non è stato necessario compilare il codice *cylinderTEST.cpp* più di una volta per paziente.

Per ognuno dei 3 pazienti sono state effettuate 2 simulazioni cambiando i valori di portata in ingresso in modo tale da simulare una condizione di controllo e una condizione di ipertensione portale. Per *p3* si è voluta studiare l'emodinamica con la geometria reale e con una geometria modificata (senza cavernoma portale). Quindi sono state effettuate 8 simulazioni in totale: 2 simulazioni per ogni geometria considerata.

Si è consapevoli del fatto che si sarebbe potuta simulare meglio rispetto a quanto fatto in questo studio una condizione di ipertensione portale, ad esempio

inserendo un modello a parametri concentrati che rappresentasse la resistenza offerta al flusso a livello del fegato. Questo modello non è stato inserito nel nostro lavoro per una questione di semplicità, ma potrebbe fornire uno spunto per studi futuri dato che in letteratura è possibile trovare dati riguardanti la rigidità del fegato in caso di ipertensione portale ([12],[15]).

Nelle prossime righe vengono specificati tutti i parametri che rimangono invariati nelle simulazioni.

File data

Proprietà del fluido (ipotesi di fluido omogeneo newtoniano)

- Viscosità = 0.035 g/(cm·s);
- Densità = 1.06 g/cm³;
- Profilo di velocità = costante.

Discretizzazione spaziale

- Ordine velocità = \mathbb{P}_1 ;
- Ordine pressione = \mathbb{P}_1 ;
- Stabilizzazione = SUPG-PSPG.

Discretizzazione temporale

- Tempo iniziale = 0 s;
- Tempo finale = 0.1 s;
- Timestep = 0.01 s;
- Metodo = BDF (Backward Difference Formula);
- Ordine BDF = 1;
- Termine viscoso= implicito;
- Termine convettivo= semi-implicito.

Per quanto riguarda invece i dati che devono essere cambiati in base alle diverse geometrie abbiamo:

- Raggio inlet [cm]: da specificare per ogni sezione di inlet. Le misure dei raggi sono state calcolate manualmente. Ogni geometria è stata aperta in Paraview [69], un'applicazione open-source che consente l'elaborazione e la visualizzazione di dati. Dopodiché sono stati selezionati due punti diametralmente opposti e, mediante la funzione *Ruler* dell'applicazione, si è calcolata la distanza tra i due, ovvero il diametro (Figura 17). Dato che le sezioni di inlet non sono perfettamente circolari, la misura è stata ripetuta per due coppie di punti ed è stata fatta una media tra i due per determinare il valore

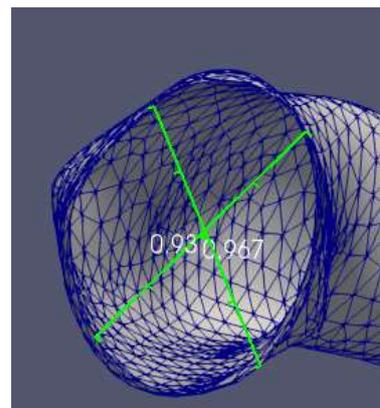


Figura 17 – Calcolo del raggio di inlet con Paraview.

del raggio da usare nella simulazione. Le misure per ogni paziente sono riportate in Tabella 4.

Il valore del raggio viene richiesto in input e viene usato per dare un'approssimazione del numero di Reynolds, per calcolare la portata da impostare in ingresso in ciascun inlet e per poter generare un profilo parabolico di velocità nel vaso. Ricordiamo, come descritto nel paragrafo 2.2.1, che il profilo di velocità parabolico è calcolato come $\mathbf{u}_{\text{parabolica}} = 2Q/A_{\text{in}} \cdot (1 - r^2/R^2) \cdot \mathbf{n}_{\text{in}}$ con $r = \sqrt{(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2}$;

Vena	raggio [cm]		
	<i>p1</i>	<i>p2</i>	<i>p3</i>
VMS	0.464	0.473	0.303
VMI	0.196	0.177	0.32
VS	0.474	0.553	0.518
M	x	x	0.325
H	x	x	0.394

Tabella 4 – Parametri geometrici. VMS (Vena Mesenterica Superiore), VMI (Vena mesenterica inferiore), VS (Vena Splenica), M (Vaso del Mesentere), H (Tronco di Henle).

- Portata massima [cm³/s]: da specificare per ogni sezione di inlet. Avendo deciso di imporre in inlet le velocità trovate in letteratura e mostrate in Tabella 2, è stato necessario calcolare per ogni sezione la portata da impostare in modo tale da ottenere la velocità in inlet desiderata. La formula utilizzata è stata:

$$Q_{\text{max}} = \frac{v_{\text{max}} \Pi r^2}{2};$$

con v_{max} velocità di picco del profilo parabolico;

- Coordinate del centro delle sezioni di inlet (x_0, y_0, z_0) : vengono fornite come output dalla prima simulazione che viene lanciata. Servono per l'imposizione del profilo di velocità;
- Coordinate delle normali entranti delle sezioni di inlet $(\mathbf{n}_x, \mathbf{n}_y, \mathbf{n}_z)$: le normali uscenti dalle sezioni della geometria vengono fornite come output dalla prima simulazione lanciata ed è quindi necessario cambiarle di segno. Sono necessarie per l'imposizione del profilo parabolico di velocità.

cylinderTEST.cpp

Le informazioni che vanno specificate in questo codice sono:

- ID di inlet e outlet: durante la generazione della mesh vengono attribuiti degli ID ad ogni sezione di inlet e outlet, oltre che alla parete. Questi ID sono visibili aprendo la mesh della geometria in Gmsh [65] e selezionando le opzioni *Options* \rightarrow *Visibility*. Si tratta di ID che permettono l'identificazione delle sezioni di inlet e outlet da parte del codice della simulazione a partire dal file *.mesh* fornito in input;
- Condizioni al contorno: imposte per ogni superficie contrassegnata da un ID. Sono state imposte delle condizioni di tipo Natural, ovvero di Dirichlet, in inlet e sulla parete; delle condizioni di tipo Essential, ovvero Neumann omogeneo, in corrispondenza degli outlet.

3.2 Risultati emodinamici

Per ogni paziente sono stati studiati l'andamento delle pressioni, delle velocità e dei wall shear stress sia complessivamente che considerando solo alcune porzioni del sistema venoso portale, ritenute più interessanti.

3.2.1 Numeri di Reynolds

Iniziamo col presentare in Tabella 5 i numeri di Reynolds per ogni paziente. Questi sono stati calcolati come media dei numeri di Reynolds negli inlet che sono forniti automaticamente in output dal codice.

Paziente	<i>p1</i>	<i>p2</i>	<i>p3</i>	<i>p3_sc</i>
Re (C)	221	248	224	231
Re (HP)	190	213	188	192

Tabella 5 – Numeri di Reynolds. I numeri di Reynolds sono stati calcolati per tutte le geometrie sia in condizioni di controllo (C) che in condizioni di ipertensione portale (HP).

Notiamo innanzitutto che Re nel caso di ipertensione portale è inferiore a Re nel caso di controllo per tutti i pazienti e ciò è dato dalla diminuzione delle velocità in inlet. Si può inoltre osservare come *p1*, il paziente con la geometria regolare del sistema venoso portale, abbia i Re più bassi. Passando invece a *p2*, il cui sistema portale vede la presenza di una stenosi e di un aneurisma, Re si alza. Per quanto riguarda *p3*, si osserva come la presenza del cavernoma porti ad avere un Re più basso rispetto al caso in cui è escluso (*p3_sc*).

In tutti i casi, comunque, Re si mantiene largamente al di sotto della soglia del moto turbolento e quindi, come ipotizzato precedentemente, il flusso rimane laminare.

3.2.2 Andamento della pressione

Per tutti i pazienti e per entrambi i casi, controllo e ipertensione portale, sono state analizzate le differenze di pressione tra inlet e outlet calcolate dalle simulazioni numeriche. In particolare, esportando i dati ottenuti dalle simulazioni in Matlab [70], è stato possibile calcolare i salti di pressione medi, massimi e minimi di ogni geometria.

I dati ottenuti sono stati raccolti in Tabella 6.

Paziente	Δp medio [mmHg]	Δp massimo [mmHg]	Δp minimo [mmHg]
<i>P1 C</i>	120.34	412.37	-78.79
<i>P1 HP</i>	100.46	363.02	-59.08
<i>P2 C</i>	8423.17	24337.50	-42.73
<i>P2 HP</i>	7352.57	21413.50	-153.14
<i>P3 C</i>	2536.13	4013.05	-55.52
<i>P3 HP</i>	1887.87	2951.50	-48.98
<i>P3_sc C</i>	8691.01	15211.20	-345.37
<i>P3_sc HP</i>	6078.29	10576.90	-100.63

Tabella 6 – Differenze di pressione medie, massime e minime calcolate in tutto il sistema venoso portale.

È interessante notare che le differenze di pressione medie e massime di $p1$ siano rispettivamente 70 e 60 volte inferiori rispetto a quelle di $p2$, a testimonianza del fatto che una geometria con presenza di aneurismi e stenosi altera notevolmente i normali valori di pressione (Figura 18 A).

Confrontando invece due geometrie alterate e con presenza di una stenosi, come quelle di $p2$ e $p3$ in Figura 18 B, si osserva che $p2$ ha salti di pressione medi e massimi rispettivamente 3 e 6 volte superiori rispetto a $p3$. Si può ipotizzare una spiegazione a questo fenomeno osservando che in $p2$ la stenosi al termine della vena splenica non viene bypassata in alcun modo, mentre in $p3$ la stenosi all'inizio della vena porta è aggirata dal cavernoma portale. Quindi, aggirando in parte la stenosi, in $p3$ si hanno differenze di pressione inferiori rispetto a quelle di $p2$.

Questa teoria è confermata confrontando l'andamento delle pressioni in p_3 e p_{3_sc} mostrati in Figura 18 C: in p_{3_sc} si nota un aumento di 3 volte i valori delle differenze di pressione medie e massime rispetto a p_3 , dato a conferma del fatto che il cavernoma contribuisce alla riduzione dei salti di pressione.

Per quanto riguarda le differenze di pressione minime, non ci sono cambiamenti importanti tra i vari pazienti. L'unico caso in cui la differenza di pressione si abbassa notevolmente è quello di p_{3_sc} nel caso di controllo.

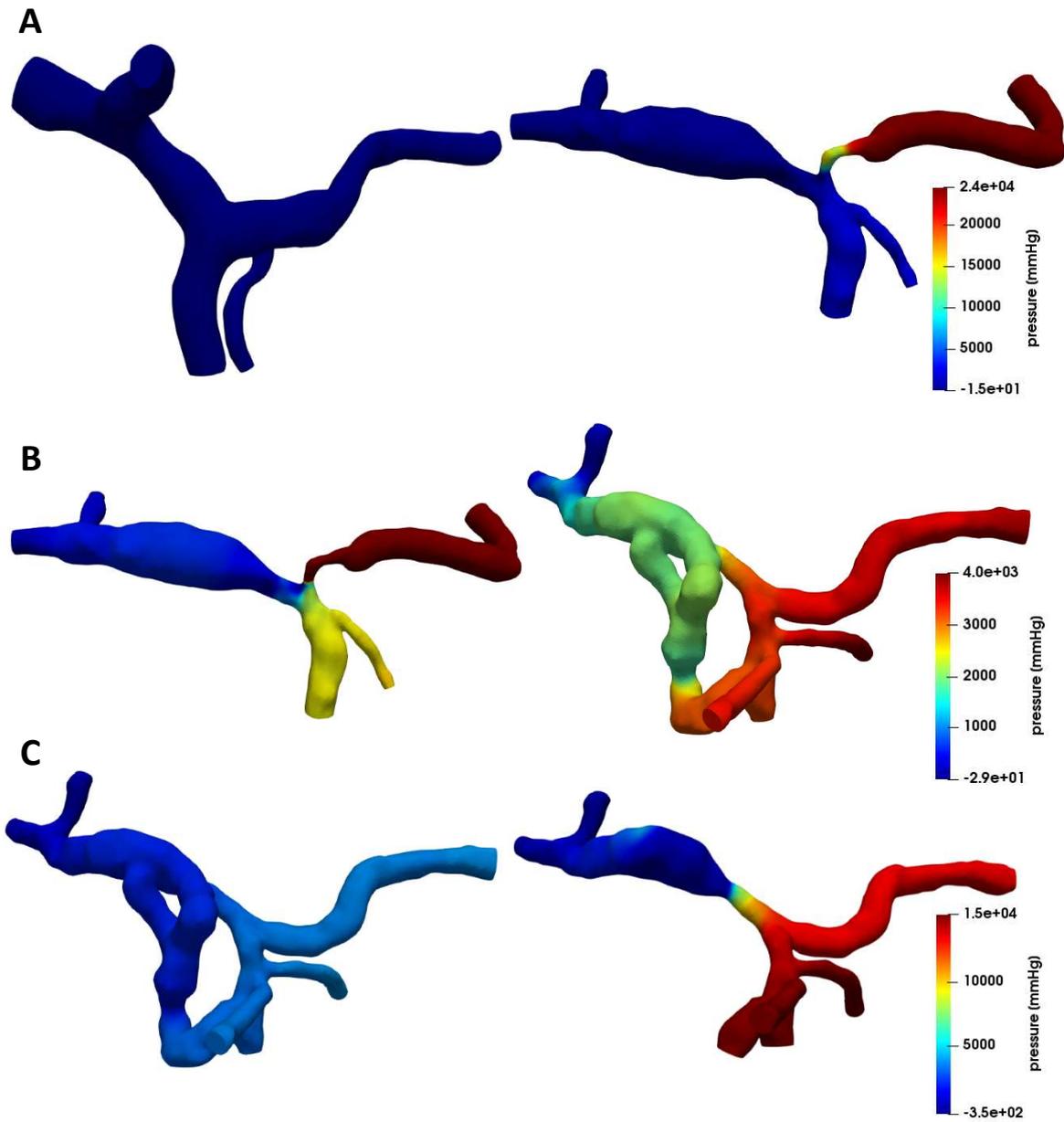


Figura 18 – Andamento delle pressioni nelle diverse geometrie nel caso di controllo.
 Nella figura A un confronto tra le pressioni in p_1 sulla sinistra e in p_2 sulla destra; nella figura B un confronto tra le pressioni in p_2 sulla sinistra e p_3 sulla destra; nella figura C un confronto tra le pressioni in p_3 sulla sinistra e p_{3_sc} sulla destra.

3.2.3 Il campo di velocità

Come per le pressioni, anche per le velocità sono stati esportati i dati in Matlab e sono state calcolate le velocità media e massima nelle geometrie complete e le velocità massime nei due outlet.

I dati ottenuti sono riportati in Tabella 7.

Paziente	Velocità media [cm/s]	Velocità massima [cm/s]	Velocità max outlet porta dx [cm/s]	Velocità max outlet porta sx [cm/s]
<i>P1 C</i>	6.40	20.84	9.64	8.99
<i>P1 HP</i>	5.64	18.60	8.42	7.84
<i>P2 C</i>	9.63	193.06	34.69	34.41
<i>P2 HP</i>	8.45	181.81	30.23	30.09
<i>P3 C</i>	12.10	67.50	67.50	56.10
<i>P3 HP</i>	10.36	57.28	57.28	47.61
<i>P3_sc C</i>	18.12	188.67	70.56	54.97
<i>P3_sc HP</i>	14.88	156.82	57.67	47.07

Tabella 7 – Velocità media, massima e in outlet calcolate in tutto il sistema venoso portale.

È possibile osservare come le velocità medie aumentino di pari passo con le irregolarità delle geometrie: si parte infatti da una velocità media di 6.4 cm/s in *p1*, fino ad arrivare a velocità doppie e triple nei casi di *p3* e *p3_sc*.

Anche le velocità massime hanno la tendenza ad aumentare e si raggiungono due importanti picchi in *p2* con una velocità di 193 cm/s in corrispondenza della stenosi nella parte terminale della vena splenica e *p3_sc* in corrispondenza della stenosi a livello portale con una velocità di 188.67 cm/s. Interessante anche notare come la presenza del cavernoma in *p3*, riesca a ridurre di quasi 3 volte la velocità massima, arrivando a 67 cm/s circa.

Per quanto riguarda le velocità in uscita, si osserva che generalmente le velocità in uscita dalla vena porta destra sono superiori rispetto a quelle della vena

porta di sinistra e che la tendenza è sempre quella di aumentare con l'irregolarità della geometria.

Nei paragrafi successivi presentiamo i risultati riguardanti le velocità caso per caso.

3.2.3.1 P1

P1 è il paziente senza irregolarità nella geometria del sistema venoso portale e i massimi cambiamenti di velocità si raggiungono in porzioni di vena in cui ci sono delle curve fisiologiche nelle vene. Si osservano le velocità più elevate in corrispondenza della curvatura della vena splenica e della vena mesenterica inferiore, oltre che nella vena porta, appena prima della biforcazione in vena porta destra e sinistra (Figura 19 A). I valori di velocità risultano inferiori nel caso di ipertensione portale (Figura 19 B).

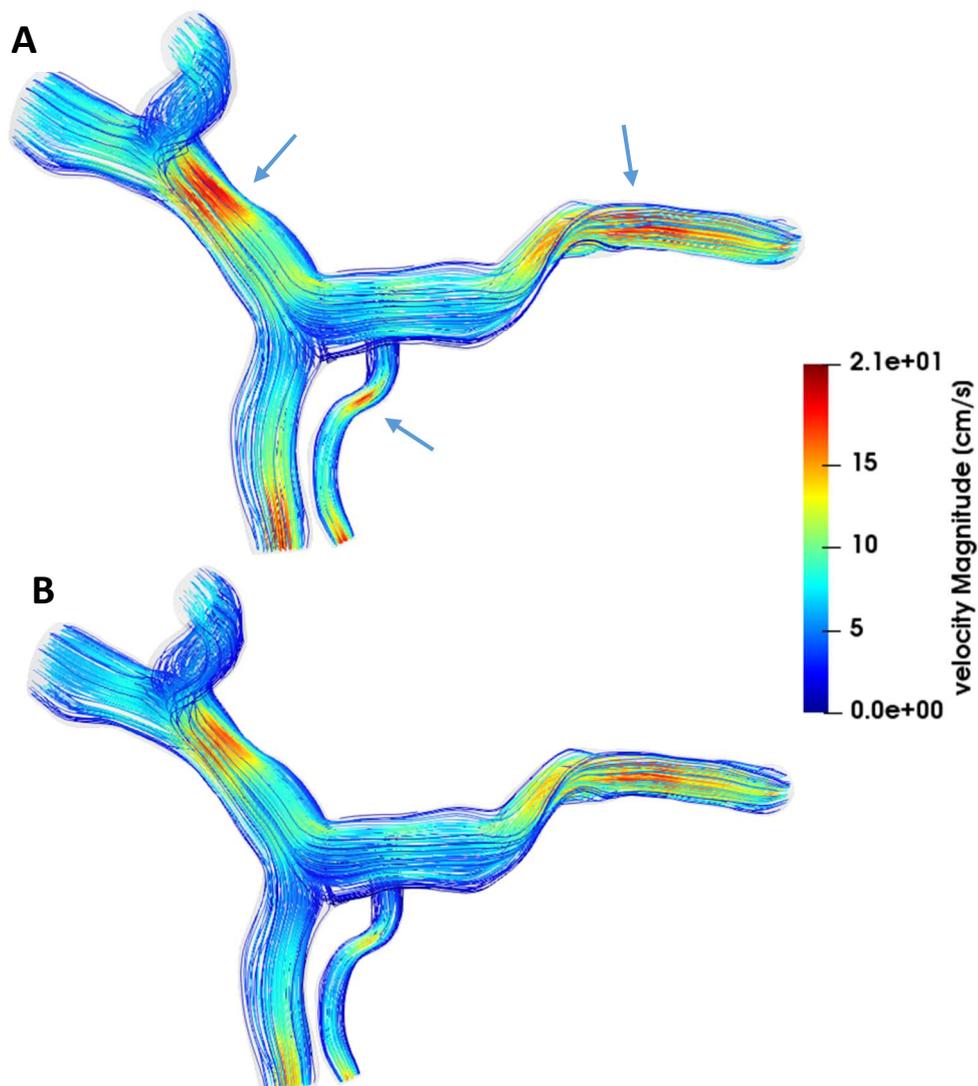


Figura 19 -Velocità in *p1*. Nella figura A sono illustrate le velocità in caso di controllo, nella figura B quelle di ipertensione portale.

3.2.3.2 P2

P2 presenta invece una geometria irregolare che vede la presenza di una stenosi in corrispondenza della fine della vena splenica e un aneurisma nella parte iniziale della vena porta. Questo influenza notevolmente l'andamento delle velocità che risultano avere dei picchi in corrispondenza della stenosi e della prima parte della vena porta, diminuendo invece bruscamente con l'aprirsi dell'aneurisma. Si può inoltre notare, a livello dell'aneurisma, l'insorgere di ricircoli (Figura 20 A).

Nel caso di ipertensione portale (Figura 20 B), le velocità assumono lo stesso andamento, ma con valori inferiori. Inoltre, anche i ricircoli risultano meno intensi.

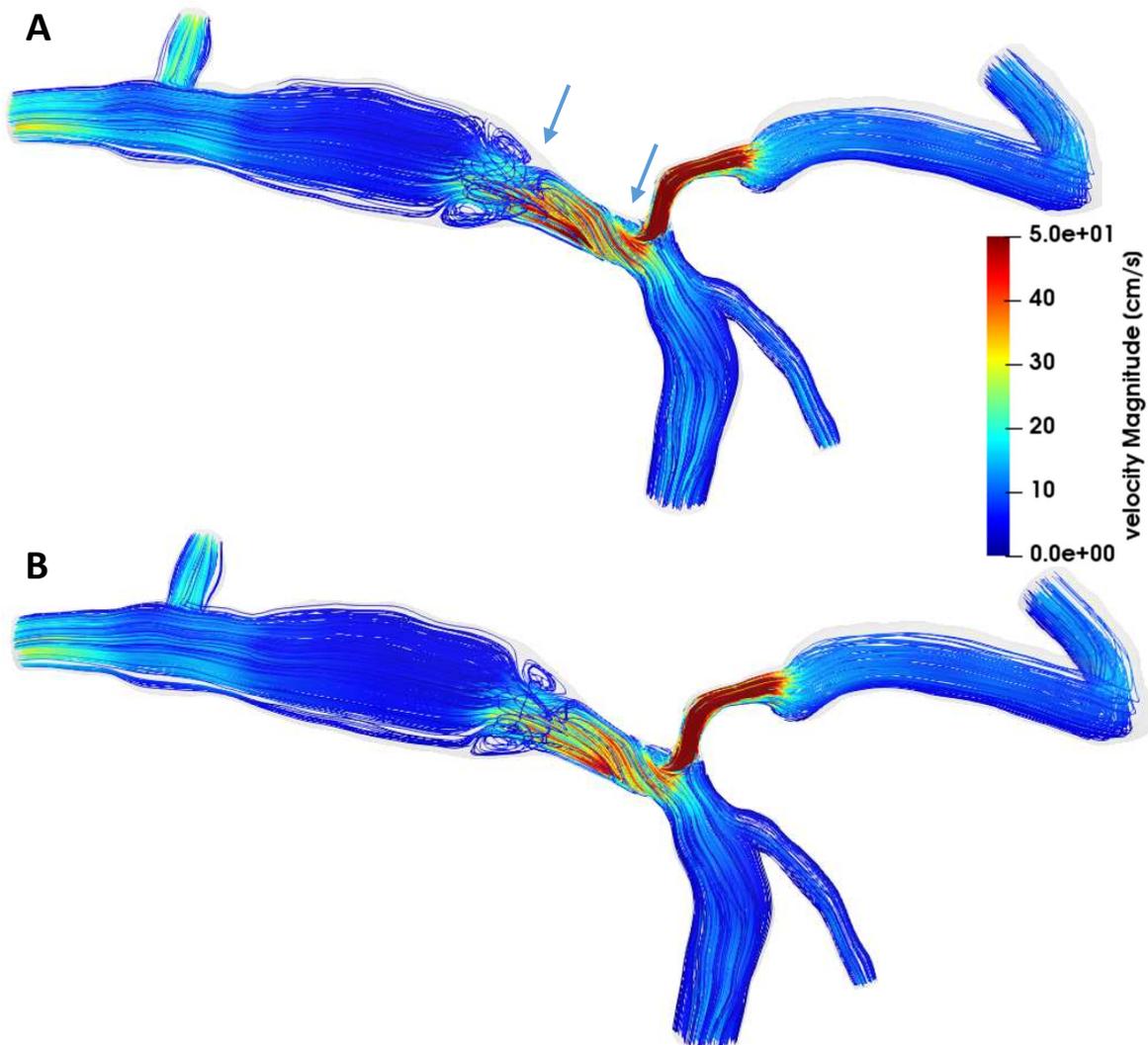


Figura 20 – Velocità in *p2*. Nella figura A sono illustrate le velocità in caso di controllo, nella figura B quelle di ipertensione portale.

Di seguito si è effettuato uno zoom sui due principali ricircoli presenti in *p2*: il primo è localizzato al termine della stenosi; il secondo, di entità maggiore, è localizzato all'inizio dell'aneurisma (Figura 21).

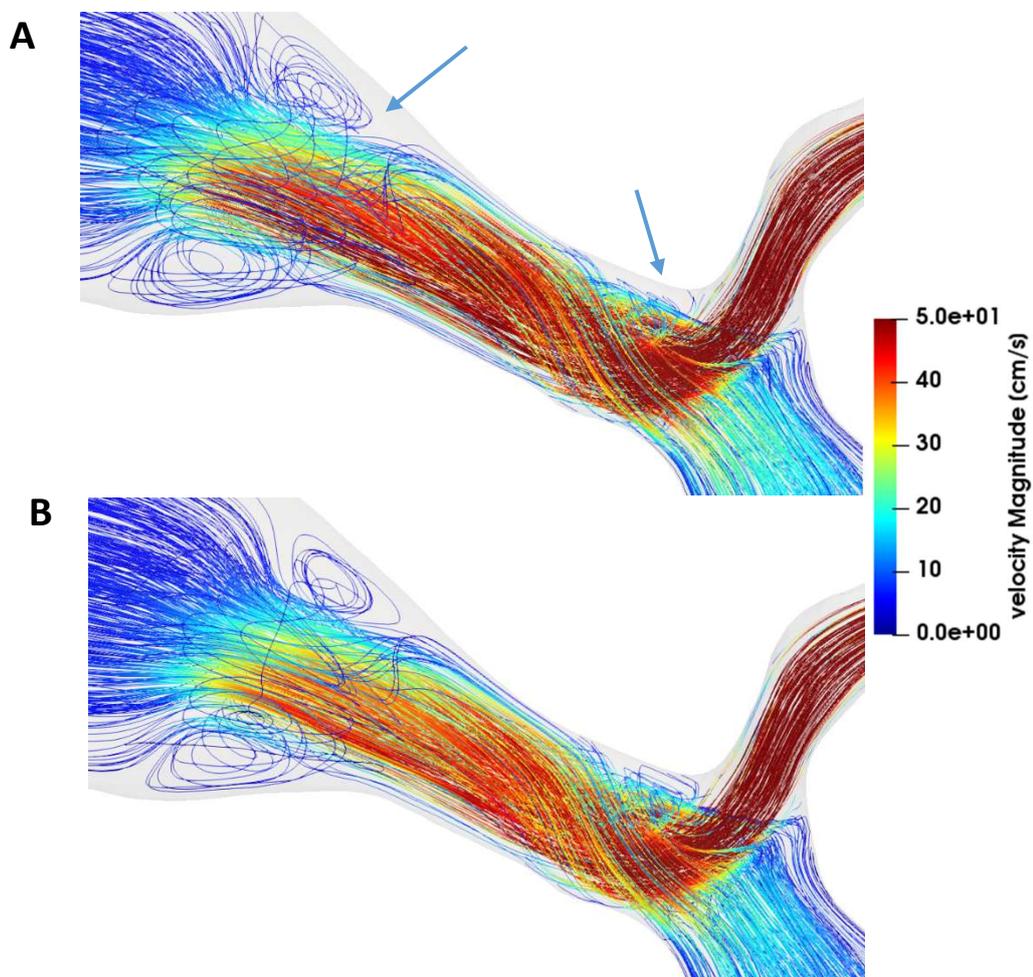


Figura 21 – Ricircoli in *p2*. Nella figura A sono illustrati i ricircoli in caso di controllo, nella figura B quelli in caso di ipertensione portale.

3.2.3.3 P3 e p3_sc

Le velocità di $p3$ sono state valutate inizialmente considerando la geometria reale ($p3$) e successivamente considerando la sua geometria escludendo il cavernoma portale ($p3_sc$) per valutare gli effetti della sua presenza sulla fluidodinamica. Nella Figura 22 e nella Figura 23 sono riportate a confronto le velocità rispettivamente in caso di controllo e di ipertensione portale nelle due geometrie. Analizziamo per comodità solo l'andamento delle velocità nel caso di controllo, sapendo che nel caso di ipertensione portale le velocità hanno intensità inferiore, ma seguono un andamento qualitativo simile.

In $p3$ le velocità più elevate si osservano nel cavernoma portale, appena prima della sua biforcazione nei due rami e nella vena porta nei due rami di destra e sinistra (Figura 22 A-A1).

In $p3_sc$, invece, la velocità cresce notevolmente nella parte finale della vena mesenterica superiore e nella vena porta a causa della stenosi (Figura 22 B-B1).

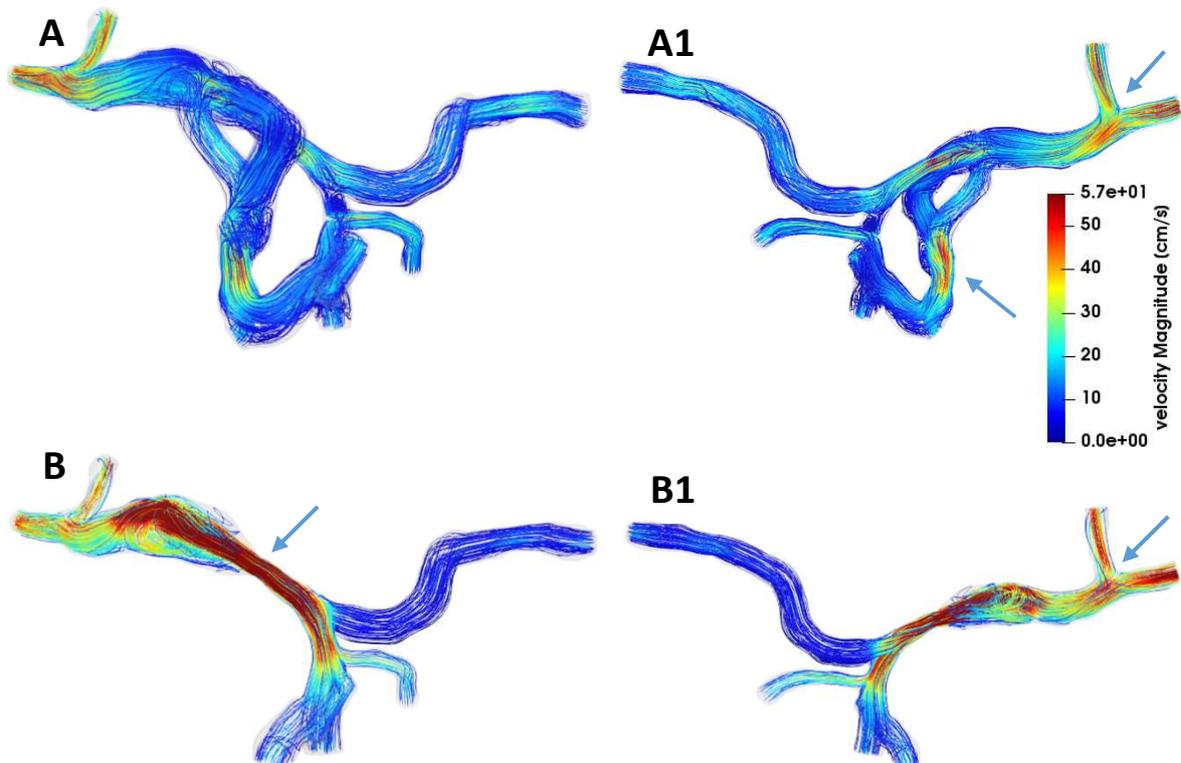


Figura 22 - Velocità in $p3$ e $p3_sc$ controllo. Nelle figure A e A1 sono mostrate le velocità di $p3$ viste rispettivamente dal fronte e dal retro; nelle figure B e B1, invece, ci sono le velocità di $p3_sc$ viste rispettivamente dal fronte e dal retro.

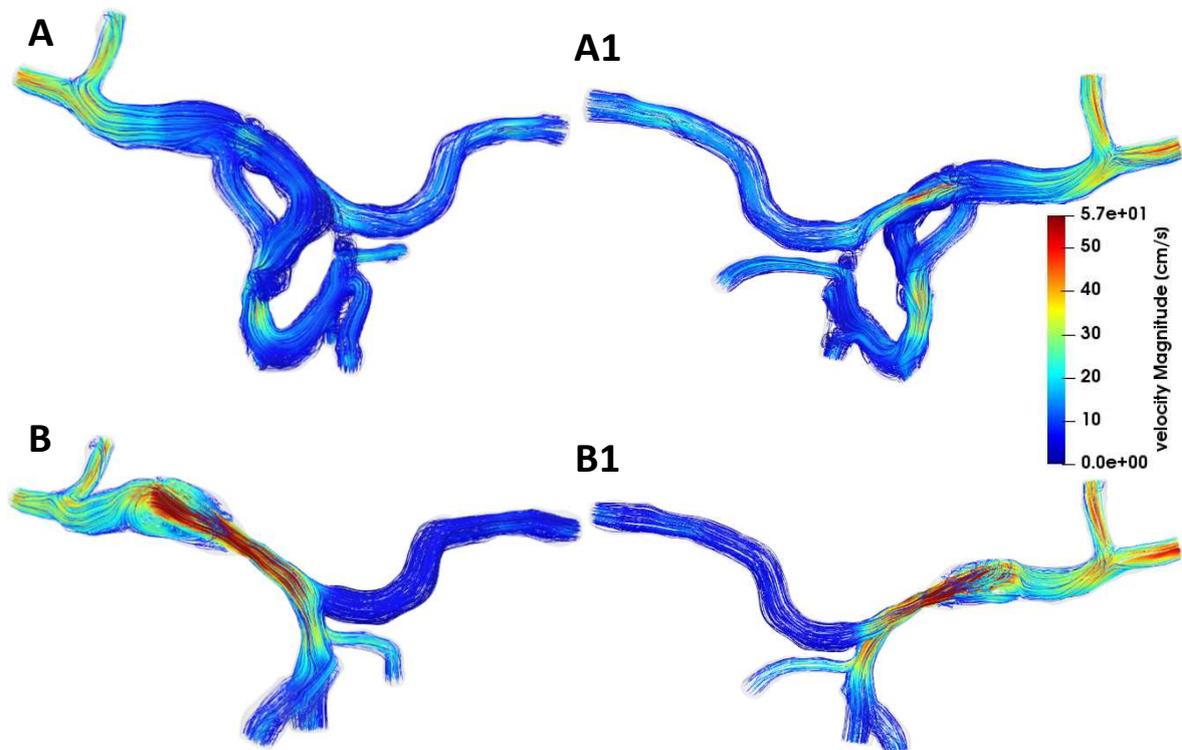


Figura 23 - Velocità in $p3$ e $p3_sc$ con ipertensione portale. Nelle figure A e A1 sono mostrate le velocità di $p3$ viste rispettivamente dal fronte e dal retro; nelle figure B e B1 ci sono le velocità di $p3_sc$ viste rispettivamente dal fronte e dal retro.

Si evidenzia in Figura 24 anche la presenza di ricircoli in $p3$ a livello dell'unione tra cavernoma portale e vena porta, prima della biforcazione del cavernoma portale e appena prima della giunzione della vena mesenterica superiore e della vena splenica. In $p3_sc$, invece, si osserva un unico ricircolo dopo la stenosi della vena porta.

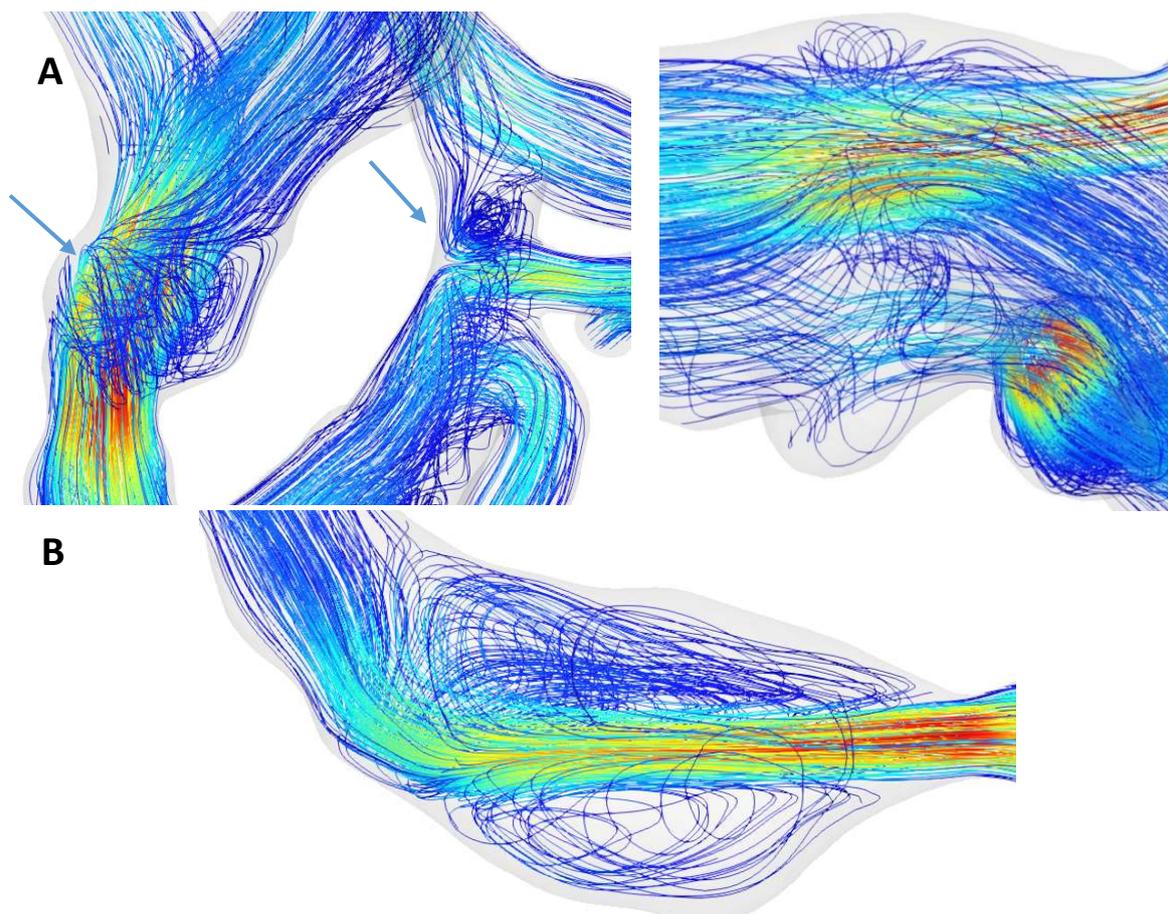


Figura 24 – Ricircoli in $p3$ e $p3_sc$. Nella figura A si evidenziano i ricircoli in $p3$, nella figura B il ricircolo in $p3_sc$.

3.2.4 Analisi dei Wall Shear Stresses

I Wall Shear Stresses sono stati calcolati mediante un filtro applicato in Paraview. In particolare, avendo definito il vettore $\boldsymbol{\tau}$ di sforzo tangenziale come

$$\boldsymbol{\tau} = \boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{n} - (\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma} \cdot \mathbf{n}) \cdot \mathbf{n}, \quad \boldsymbol{\sigma} := \mu(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T),$$

i WSS sono ottenuti calcolando la norma euclidea del vettore $\boldsymbol{\tau}$:

$$\text{WSS} = |\boldsymbol{\tau}| = \sqrt{\boldsymbol{\tau}_x^2 + \boldsymbol{\tau}_y^2 + \boldsymbol{\tau}_z^2}.$$

Nei paragrafi successivi vengono illustrati i WSS dapprima nelle geometrie complete dei 3 pazienti e poi evidenziandone alcuni particolari e svolgendo un'analisi quantitativa.

3.2.4.1 P1

Come illustrato in Figura 25, $p1$ presenta valori di WSS più elevati in corrispondenza delle zone in cui si è osservato anche un aumento di velocità, ovvero appena prima della biforcazione della vena porta e nelle curvature della vena splenica e della vena mesenterica inferiore.

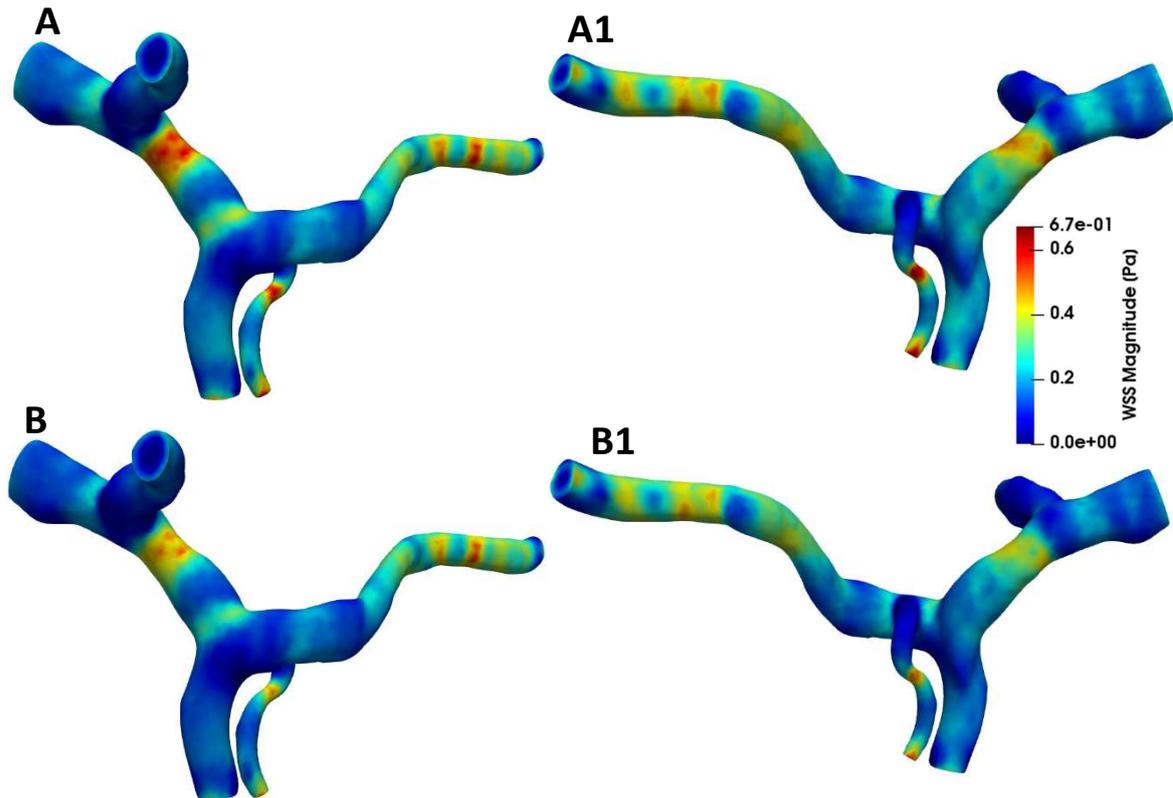


Figura 25 – Wall shear stresses in $p1$. Nelle figure A e A1 il caso con velocità di controllo visto rispettivamente dal fronte e dal retro; nelle figure B e B1 il caso con velocità di ipertensione portale visto rispettivamente dal fronte e dal retro.

3.2.4.2 P2

P2 presenta valori di WSS elevati in corrispondenza della stenosi della vena splenica (Figura 26), raggiungendo valori di un ordine di grandezza superiori rispetto a *p1*.

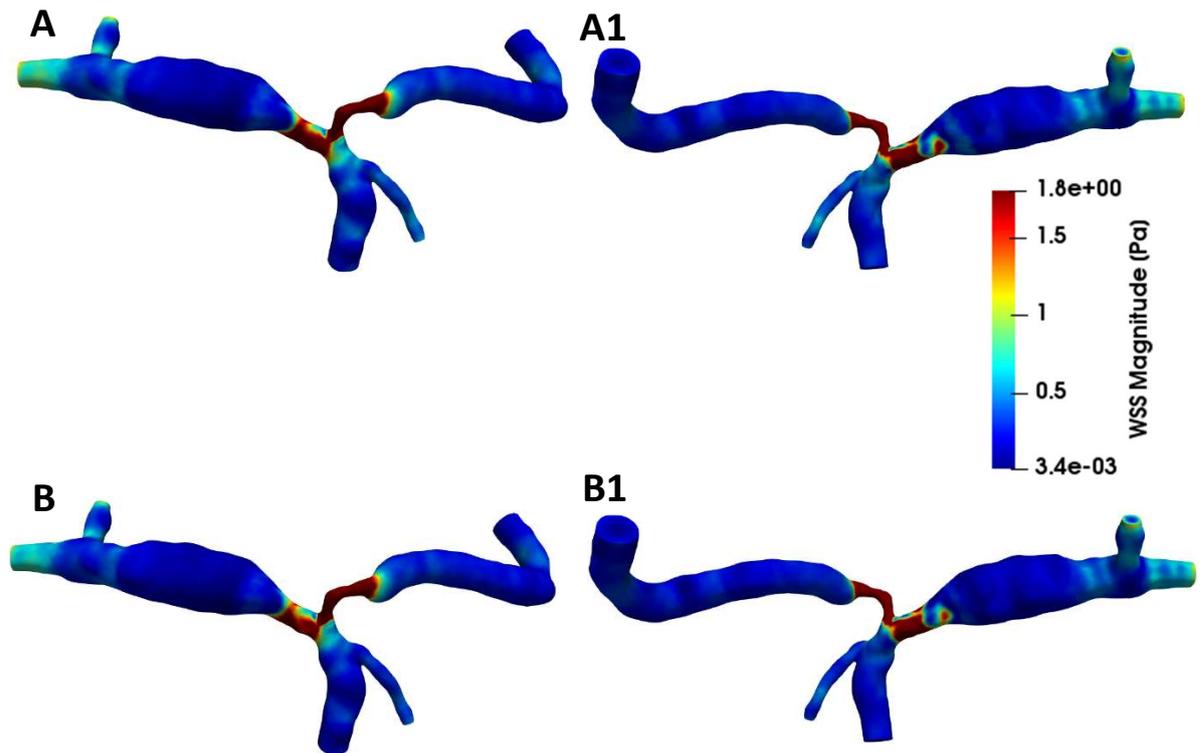


Figura 26 – Wall shear stresses in *p2*. Nelle figure A e A1 il caso con velocità di controllo visto rispettivamente dal fronte e dal retro; nelle figure B e B1 il caso con velocità di ipertensione portale visto rispettivamente dal fronte e dal retro.

3.2.4.3 P3 e p3_sc

Come si osserva in Figura 27, i WSS di intensità maggiore in $p3$ sono localizzati appena prima della diramazione del cavernoma portale, nella parte posteriore delle due diramazioni della vena porta e a livello della stenosi della vena porta.

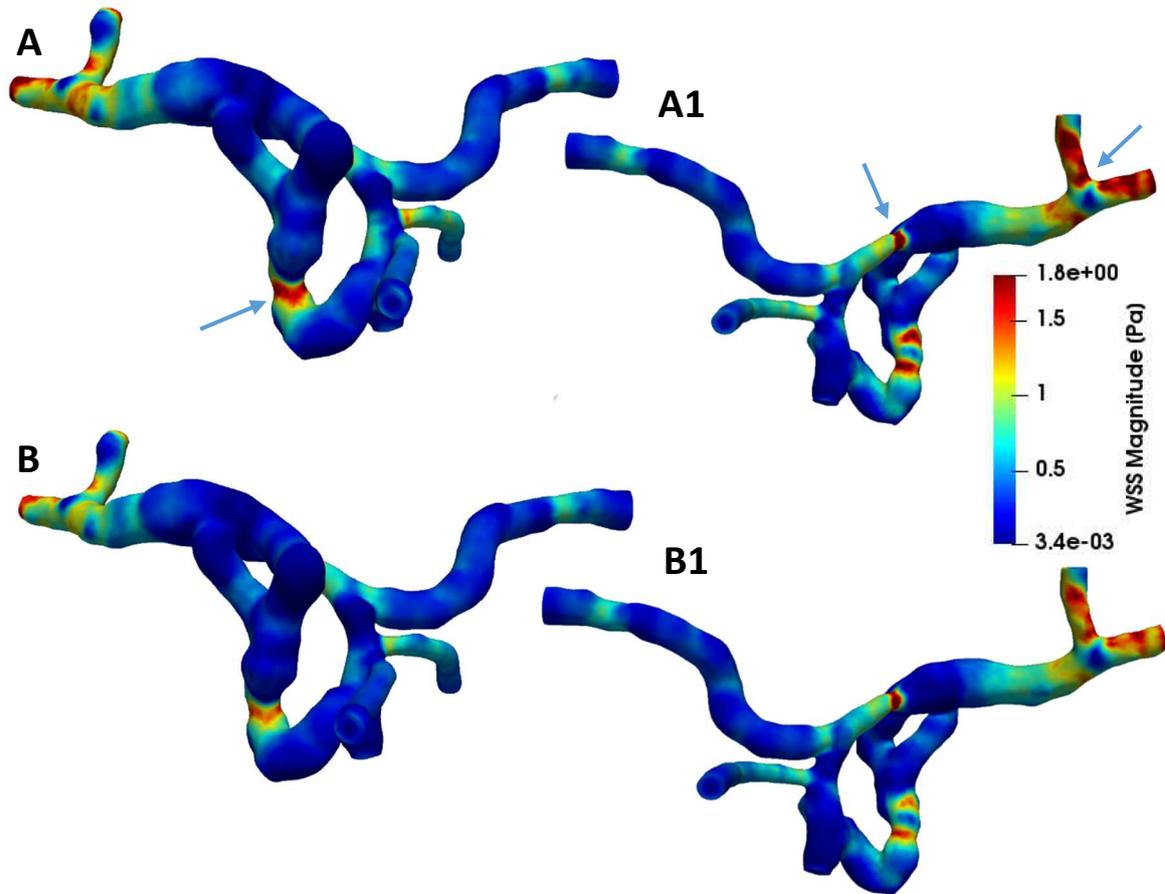


Figura 27 - Wall shear stresses in $p3$. Nelle figure A e A1 il caso con velocità di controllo visto anteriormente e posteriormente; nelle figure B e B1 il caso con velocità di ipertensione portale visto anteriormente e posteriormente.

Considerando invece $p3_{sc}$, in Figura 28, si osserva che i WSS sono decisamente più alti rispetto a $p3$. Per metterlo in evidenza, infatti, si è scelto di utilizzare la medesima scala per presentare i dati di $p3$ e $p3_{sc}$.

Le zone con i WSS più alti sono la parte posteriore della vena mesenterica superiore dopo l'unione con i vasi afferenti, la stenosi della vena porta, la parte

anteriore della vena porta (in corrispondenza del tratto in cui subentra il cavernoma portale in *p3*) e la parte posteriore delle diramazioni della vena porta.

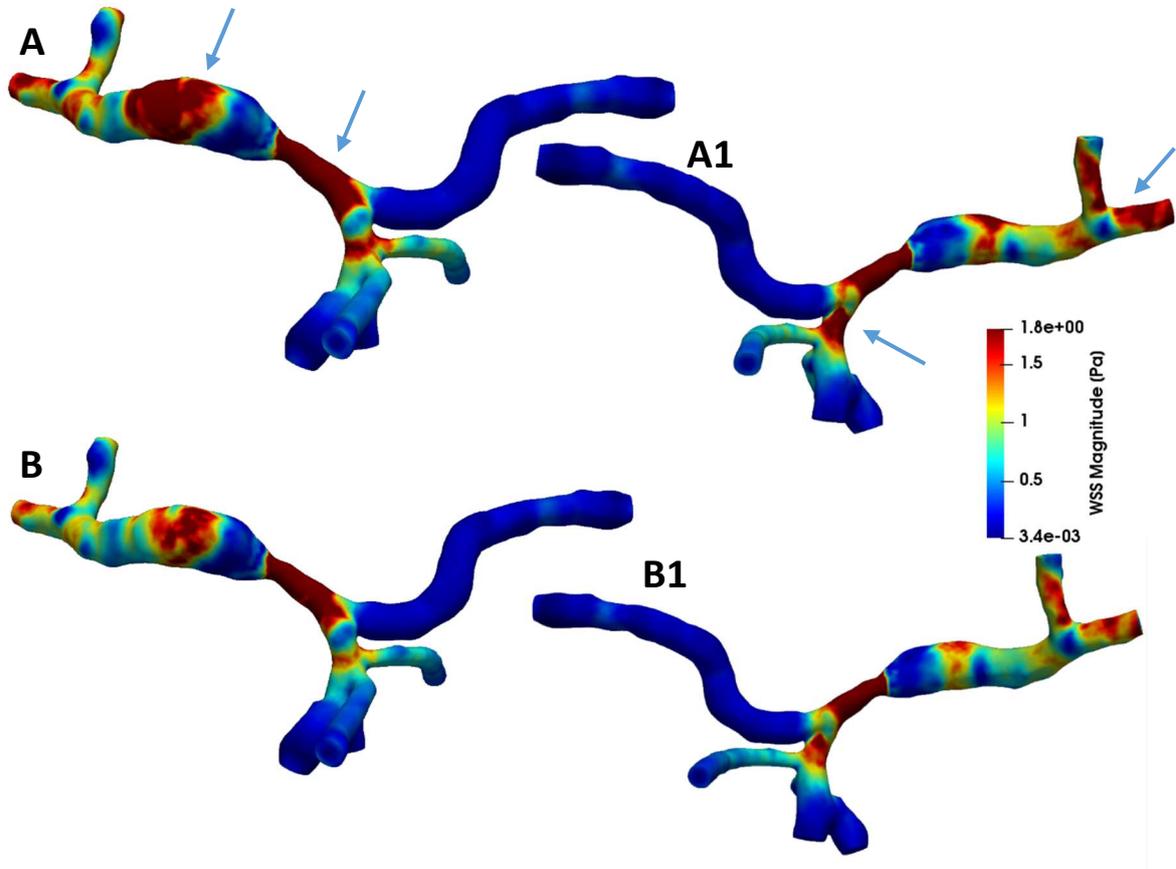


Figura 28 - Wall shear stresses in *p3_sc*. Nelle figure A e A1 il caso con velocità di controllo visto anteriormente e posteriormente; nelle figure B e B1 il caso con velocità di ipertensione portale visto anteriormente e posteriormente.

3.2.4.4 Vena porta

Per approfondire l'analisi dei WSS a livello della vena porta, sono stati calcolati i WSS medi, massimi e minimi in questa porzione della geometria. I valori sono stati ottenuti estraendo la geometria della vena porta dalle geometrie complessive e considerando l'inizio della vena porta a partire dalla giunzione tra vena splenica e mesenterica superiore. Nel caso di p_3 , dove era presente il cavernoma portale, questo è stato escluso dai calcoli. I valori sono stati calcolati in Matlab e sono riportati in Tabella 8.

Paziente	WSS medio [Pa]	WSS max [Pa]	WSS min [Pa]
<i>P1 C</i>	0.1784	0.6149	0.0077
<i>P1 HP</i>	0.1543	0.5196	0.0068
<i>P2 C</i>	0.4875	3.9834	0.0032
<i>P2 HP</i>	0.4241	3.5783	0.0121
<i>P3 C</i>	0.5730	2.3447	0.0116
<i>P3 HP</i>	0.4871	2.0379	0.0030
<i>P3_sc C</i>	1.2865	6.9783	0.0311
<i>P3_sc HP</i>	1.0259	5.7963	0.0195

Tabella 8 – WSS vena porta.

Dai dati ottenuti si osserva che la presenza di una stenosi e di un aneurisma in p_2 porta ad un aumento dei WSS medi nella vena porta di circa 3 volte rispetto ai valori di p_1 .

Confrontando invece due geometrie alterate, p_2 e p_3 , si osserva come i WSS medi aumentino in p_3 , ma diminuiscano i WSS massimi, probabilmente per la presenza del cavernoma portale che allevia la presenza della stenosi portale.

Infine, confrontando i valori di p_3 e p_{3_sc} , si osserva che nella vena porta i WSS medi sono 2 volte maggiori prima della formazione del cavernoma portale e i WSS massimi sono 3 volte maggiori. Questo a testimonianza del fatto che il

cavernoma portale si sia formato per cercare di abbassare i WSS e riportarli nel range di valori fisiologico.

Una ulteriore analisi quantitativa è stata fatta analizzando e riportando in un grafico i valori dei WSS nella parete della vena porta di destra e di sinistra. Sono stati a tal proposito selezionati manualmente una serie di punti sulla parete destra e sulla parete sinistra della vena porta di ogni paziente (vedi Figura 29 come esempio) e sono stati poi analizzati i valori dei WSS in quei punti. Tale confronto è stato effettuato per comparare l'andamento spaziale dei valori dei WSS nelle diverse geometrie.

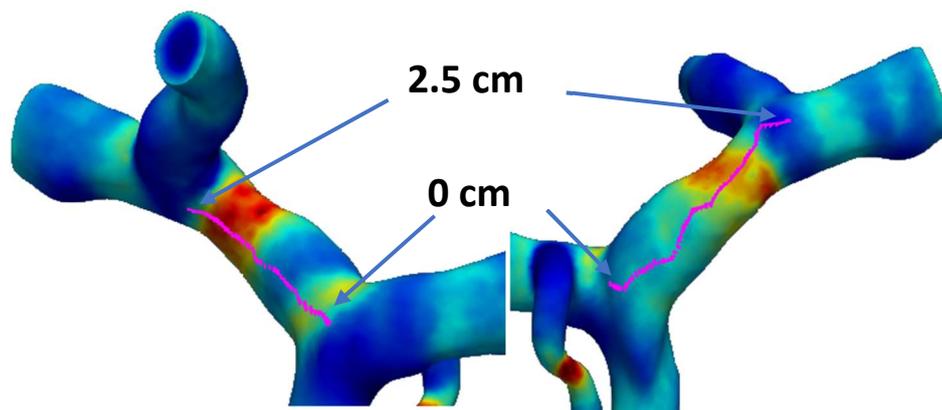


Figura 29 – Selezione dei punti sulle pareti destra e sinistra della vena porta in $p1$. Valido, qualitativamente, anche per le altre geometrie.

I grafici in Figura 30, che rappresentano l'andamento spaziale dei WSS nei punti selezionati (Figura 29) per le diverse geometrie, pongono in evidenza come i valori dei WSS in caso di controllo siano sempre superiori a quelli di ipertensione e come in generale i WSS nella parete sinistra abbiano intensità superiore rispetto a quelli di destra.

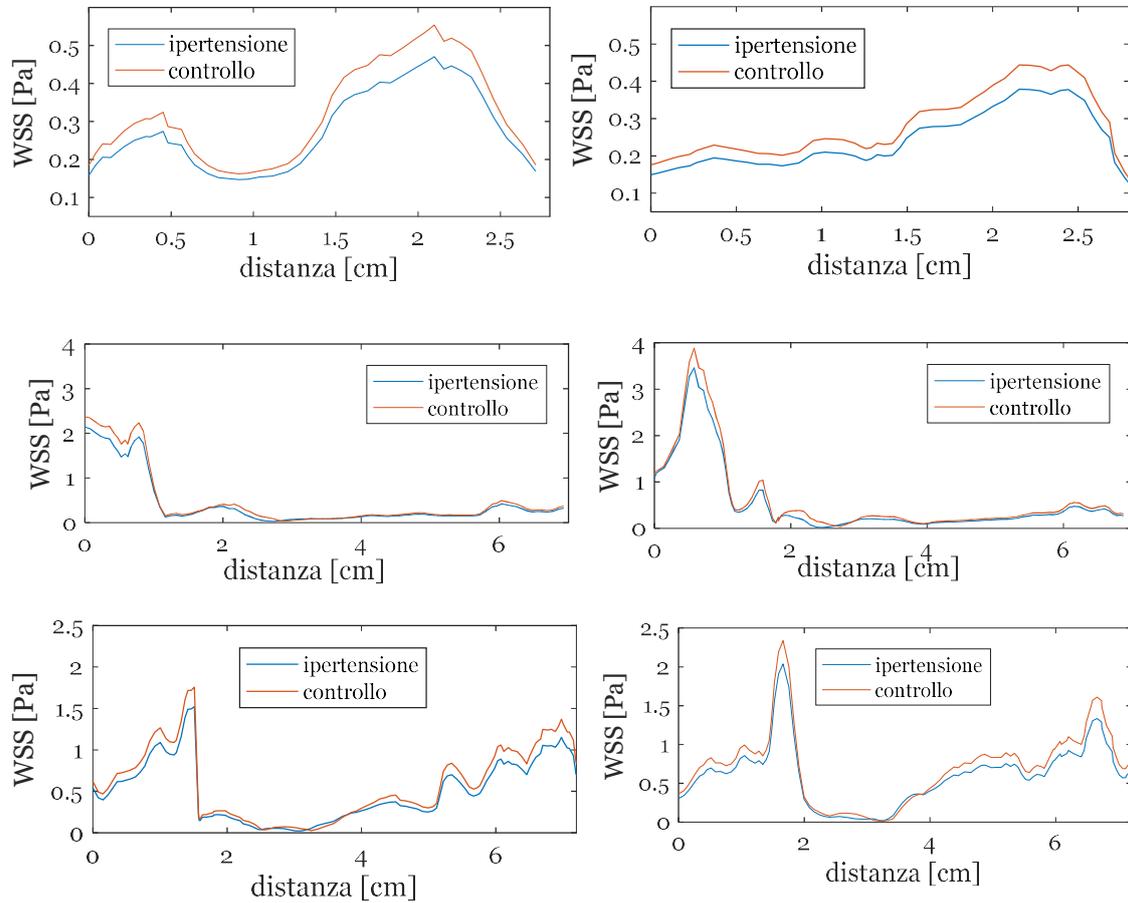


Figura 30 – Distribuzione dei WSS nelle pareti della vena porta di destra e di sinistra. Sono stati selezionati dei punti nelle pareti destra e sinistra della vena porta per ogni geometria, come mostrato per $p1$ in Figura 29, e ne sono stati analizzati i WSS. Nella colonna di sinistra osserviamo i WSS nella parete di destra, nella colonna di destra i WSS nella parete di sinistra. Le righe corrispondono invece, in ordine, ai pazienti $p1$, $p2$, $p3$.

3.2.4.5 Mappa WSS

Per ogni geometria è stata realizzata una mappatura dei WSS evidenziando i valori al di sopra del valore fisiologico in rosso ($WSS > 0.6$ Pa) e i valori al di sotto del valore fisiologico in blu ($WSS < 0.1$ Pa).

Infatti, secondo pareri medici, nelle zone a basso shear stress, dove si osserva anche una riduzione della velocità, c'è maggiore possibilità di formazione di coaguli e quindi sono zone a potenziale rischio di trombosi (blu). Nelle zone ad alto shear stress, invece, la vena cerca di modificare la propria sezione in modo tale da far rientrare nel range fisiologico i valori dei WSS. In questo caso quindi cerca di aumentare le dimensioni della propria sezione per cercare di ridurre velocità e WSS, provocando quindi un assottigliamento della sua parete (rosso).

Per quanto riguarda $p1$, ci sono poche aree al di fuori del range fisiologico per i WSS e si tratta di aree a rischio di trombosi; in $p2$ sono più estese le zone a rischio di assottigliamento della parete, specialmente in prossimità della stenosi; in $p3$ si trovano zone a rischio sia per alto che per basso shear, tuttavia si osserva che la situazione è migliorata rispetto a $p3_sc$, in cui non è presente il cavernoma e in cui le zone a rischio sono molto più estese (Figura 31).

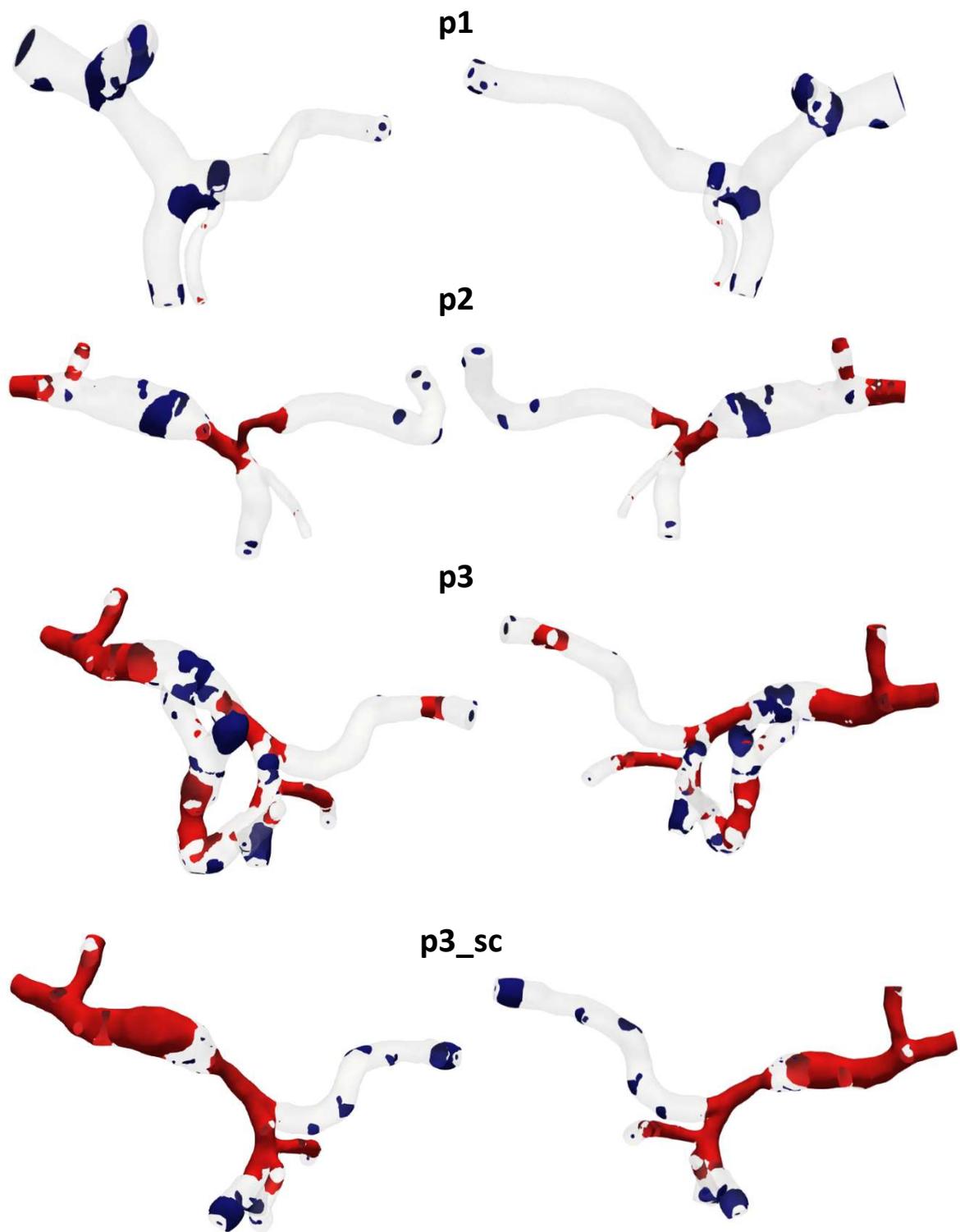


Figura 31 – Mappatura WSS. Sono rappresentate tutte le geometrie in caso di controllo.

Capitolo 4

Discussione

In quest'ultimo capitolo si mostra nel concreto uno dei campi di applicazione degli studi fluidodinamici nel sistema venoso portale. Si mostra di seguito un confronto tra i dati ottenuti dalle simulazioni e i dati ottenuti tramite analisi istologiche delle pareti vascolari dei pazienti effettuate presso il Policlinico G.B. Rossi di Verona.

Si tratta di un esempio che evidenzia la potenzialità dei mezzi computazionali per lo studio e l'analisi della fisiologia del distretto portale e che ci permette di validare i dati ottenuti con il nostro modello.

4.1 Correlazione tra analisi istologiche e dati dalle simulazioni

Nel nostro caso di studio, è possibile operare un confronto tra i dati delle simulazioni e le analisi istologiche per due pazienti affetti da tumore al pancreas: $p1$ e $p3$.

4.1.1 P1

Nel caso di $p1$, i medici sospettavano un'infiltrazione della parete venosa da parte del tumore ed è stata quindi effettuata una resezione cuneiforme, ovvero l'asportazione di una porzione cuneiforme di tessuto, nella porzione di vena porta indicata in Figura 32 sulla sinistra.

Una volta effettuata la resezione, è stata compiuta un'analisi istologica sulla porzione di tessuto asportata.

Dal vetrino raffigurante la porzione di tessuto sezionata (parte destra di Figura 32), è possibile osservare la presenza effettiva di cellule tumorali, indicate con le frecce nere. Inoltre, la parete venosa, raffigurata nella porzione del vetrino dalla colorazione rosea più intensa, appare intatta nella sua costituzione e non si nota la presenza di stenosi vasale.

Nonostante l'infiltrazione da parte di cellule tumorali, quindi, la parete venosa non ha subito importanti alterazioni nella sua morfologia e questo è confermato dalla presenza della colorazione rosea intensa intorno a tutto il lume (Figura 32).

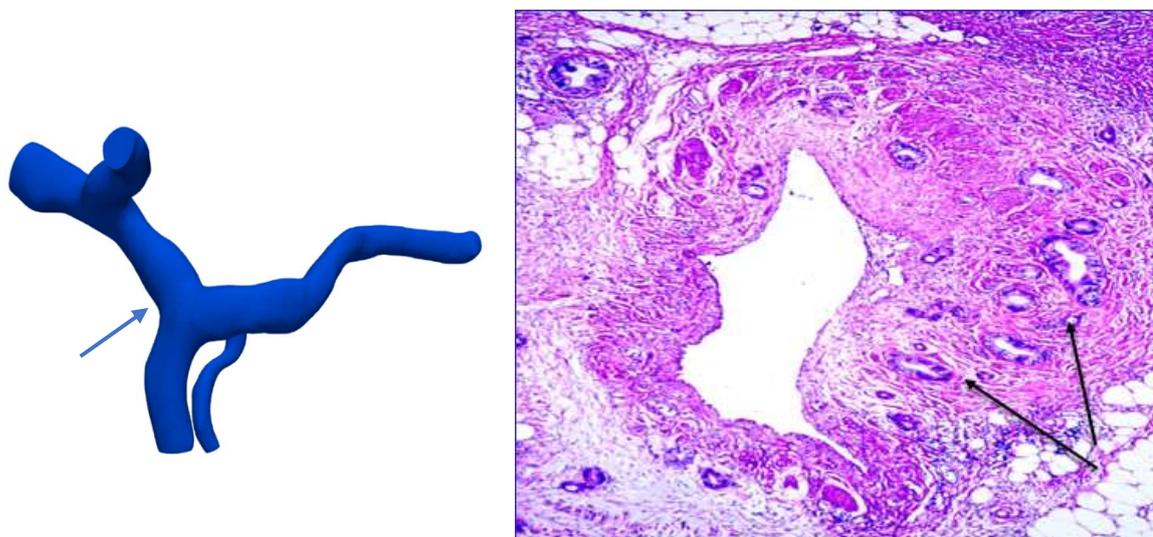


Figura 32 – Resezione cuneiforme in $p1$. A sinistra è mostrato il punto da cui è prelevato il tessuto, a destra il reperto istologico.

Visto che è risaputo che i WSS abbiano notevole importanza nel rimodellamento vascolare (vedi paragrafo 1.2.3), si sono confrontate queste informazioni con i dati ottenuti dalla simulazione emodinamica effettuata.

Dalla Figura 33 si nota che, in corrispondenza del tratto in cui è stata effettuata la resezione, i valori di WSS sono nella norma essendo compresi tra 0.2 e 0.4 Pa.

Ciò conferma che, per valori di WSS nel range fisiologico, non si hanno rimodellamenti vascolari ed infatti la parete risulta composta dal suo triplice strato: tonaca intima, media e avventizia.

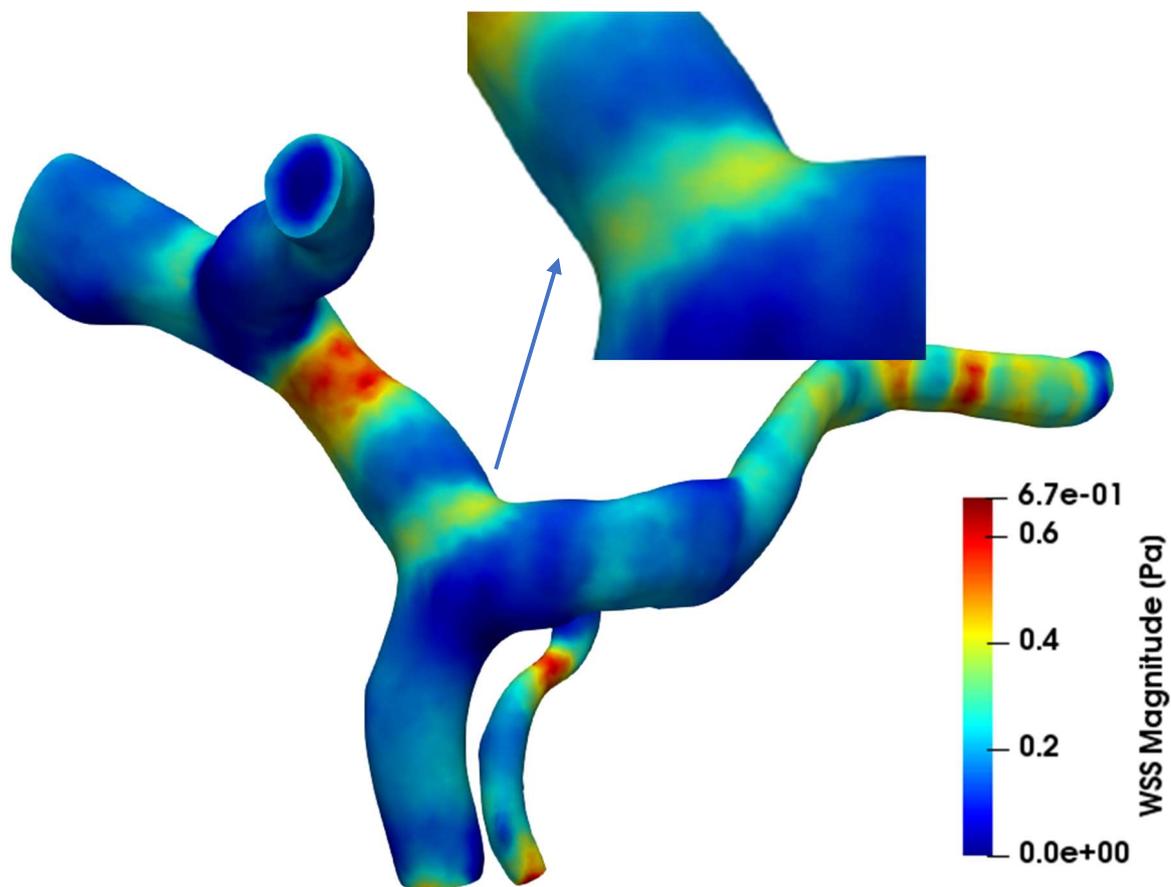


Figura 33 – WSS a livello della resezione cuneiforme in *p1*.

4.1.2 P3

Nel caso di *p3*, è stata effettuata la resezione completa della vena porta per sospetta infiltrazione della parete vascolare da parte del tumore.

Successivamente è stata prelevata una porzione della vena sezionata per analizzarla, in particolare nel punto indicato in Figura 34.

Il vetrino istologico, una volta sottoposto a colorazione, ha messo in evidenza l'assenza di cellule tumorali nel tratto venoso, ma la presenza di una stenosi vasale e la perdita del triplice strato della parete venosa. Come si può notare in Figura 34, infatti, la colorazione rossa, che rappresenta la parete del vaso, appare non omogeneamente distribuita intorno al lume ed è quasi del tutto assente nella parte superiore.

In questo caso quindi non si vede la presenza di cellule tumorali nella parete, ma si osserva una parete completamente scompaginata.

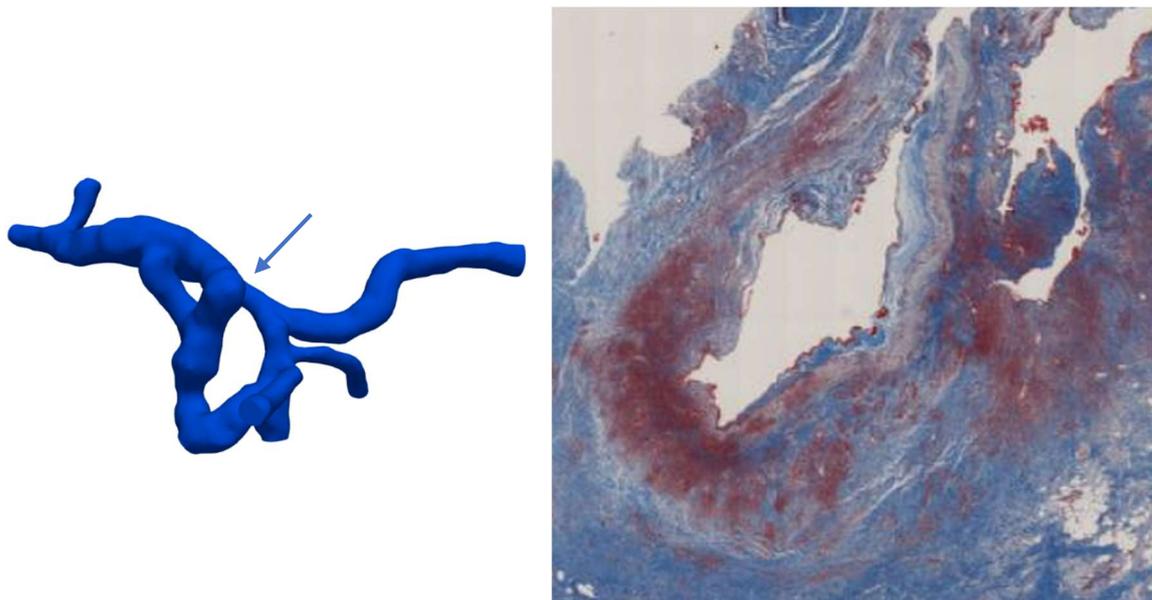


Figura 34 – Resezione completa della vena porta in *p3*. A sinistra è mostrato il punto da cui è prelevato il tessuto, a destra il reperto istologico.

Confrontando questi risultati con le analisi fluidodinamiche effettuate in questo studio, si osserva in Figura 35, a livello della stenosi portale, un alto valore di WSS, fuori dal range fisiologico. Si ricorda inoltre che in *p3* c'è la presenza di un

cavernoma portale che, originando dal tronco di Henle, cerca di aggirare la stenosi portale.

Si deve quindi immaginare che, prima della formazione del cavernoma portale, come mostrato con la simulazione in *p3_sc* (si veda Figura 28), i valori dei WSS a livello della stenosi fossero ancora più elevati.

La parete della vena porta nel tratto della stenosi quindi, essendo stata sottoposta ad alti valori di WSS per un tempo prolungato, ha indotto un rimodellamento vascolare nel tentativo di riportare i WSS ad un valore fisiologico.

Nello specifico, per cercare di ridurre i WSS, la vena cerca di ridurre la velocità del sangue al suo interno aumentando le dimensioni della sua sezione. Ciò produce un assottigliamento progressivo della parete vascolare che la porta a perdere la sua integrità e la sua omogeneità.

Secondo pareri medici questo assottigliamento delle pareti vascolari può portare anche a problemi per quanto riguarda le operazioni chirurgiche, rendendo il paziente inoperabile in alcuni casi.

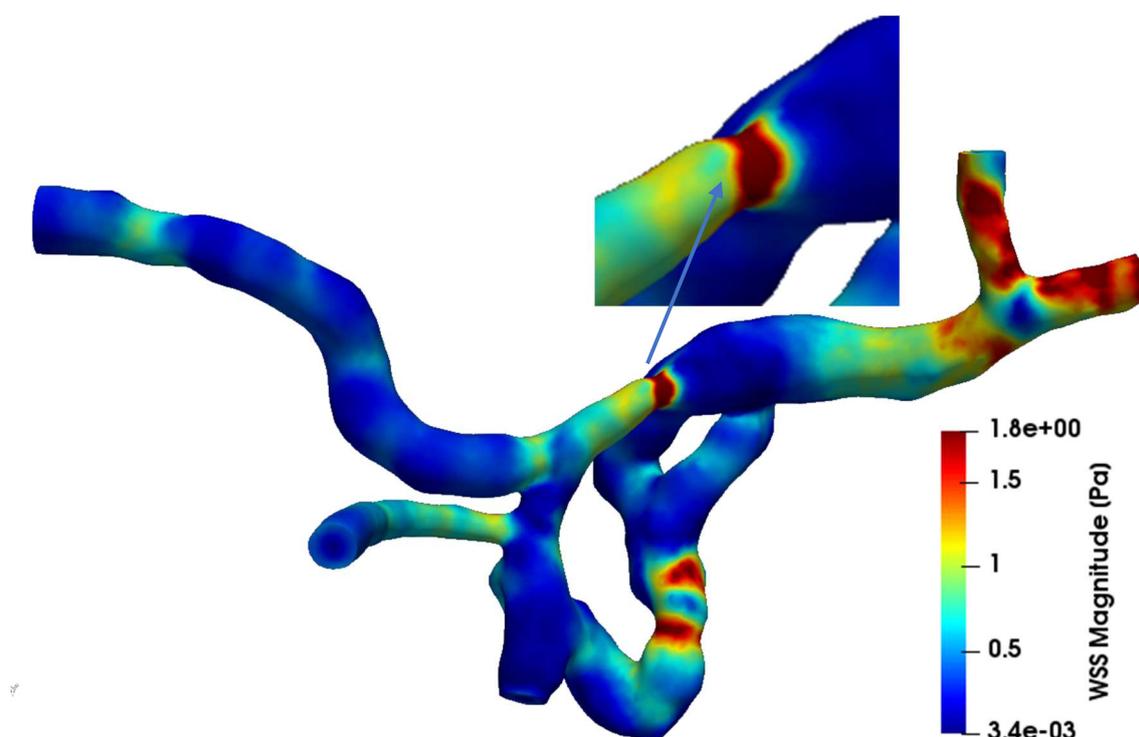


Figura 35 – WSS a livello della stenosi portale in *p3*.

4.2 Conclusioni

In conclusione, tramite le simulazioni effettuate in questo studio, è stato possibile analizzare l'andamento di pressioni, velocità e wall shear stress in geometrie reali di tre diversi pazienti. È stato possibile osservare quanto i cambiamenti delle geometrie, talvolta causati da condizioni patologiche, possano influenzare la fluidodinamica all'interno dei vasi e i valori dei WSS come era stato analizzato anche da Wei Wei et al. [33].

Infine, si è potuta evidenziare la potenzialità di questi studi computazionali nella previsione delle modifiche endovascolari in risposta a diversi valori di WSS. Si è trovata infatti una correlazione importante tra l'entità dei WSS calcolati con le simulazioni e i dati provenienti da analisi istologiche: in presenza di valori di WSS compresi nel range fisiologico, la parete venosa appare integra, anche se intaccata dal tumore; in presenza di WSS elevati e al di fuori dei valori di norma, la parete vascolare appare danneggiata benché priva di cellule tumorali.

Quest'ultimo risultato ci porta quindi a valorizzare l'importanza dei WSS come meccanismo di induzione di un rimodellamento vascolare, piuttosto che la presenza, in questo caso, di cellule tumorali.

4.3 Sviluppi futuri

Si pensa che arricchendo il modello del sistema venoso portale si potrebbe giungere ad importanti risultati, cercando di fare maggiore chiarezza sui comportamenti fisiologici del distretto portale e comprendendo più a fondo l'influenza reciproca che il fegato e il sistema venoso portale esercitano in situazioni patologiche e non.

Si suggeriscono quindi alcune modifiche che potrebbero essere fatte al modello del distretto portale utilizzato in questo studio per renderlo più completo:

- Utilizzo di profili in tempo di velocità reali dei pazienti, rilevati tramite eco-Doppler, da utilizzare come condizioni di inlet;
- Integrazione di un modello a parametri concentrati del fegato da imporre come condizione in outlet come quello di Audebert [52]. I dati riguardanti la rigidità del fegato potrebbero essere presi da letteratura ([12], [15]) o da elastografie dei pazienti. In questo modo si potrebbe simulare in maniera più realistica una condizione di ipertensione portale e si potrebbero analizzare i cambiamenti fluidodinamici connessi ad una resezione del fegato;
- Raccolta di un maggior quantitativo di dati clinici in modo da verificare ulteriormente le correlazioni con i dati ottenuti dalla simulazione. Così potrebbero trovare ulteriore conferma le ipotesi di correlazione tra perdita di integrità della parete vascolare ed alti WSS e si potrebbe stabilire una correlazione tra bassi WSS e possibilità di trombosi nel distretto portale.

Indice delle figure

Figura 1 - Anatomia del distretto portale: partendo dalla parte inferiore si osservano: vena mesenterica superiore e le sue vene tributarie (in rosso); vena mesenterica inferiore e le sue tributarie (in azzurro); vena splenica e sue tributarie (in giallo); vena porta e sue tributarie (in viola); vena porta sinistra e sue ramificazioni (in verde); vena porta destra e sue ramificazioni (in blu) [6].	3
Figura 2 – Fisiopatologia dell’ipertensione portale. L’aumento della resistenza intraepatica dovuto a modifiche strutturali e l’aumento del tono vascolare portano all’ipertensione portale. La vasodilatazione splancnica e l’aumento della gittata cardiaca dovuti all’ipotensione splancnica aggravano e mantengono la sindrome [23].	9
Figura 3 - Forze emodinamiche [25].	9
Figura 4 – EVL o legazione endoscopica della varice. Operazione che consiste nel legare tramite piccoli elastici la varice in modo da indurne la necrosi e la formazione di una cicatrice al suo posto.	14
Figura 5 - TIPS o derivazione porto-sistemica intraepatica transgiugulare. È un’operazione che consente di deviare parte del flusso sanguigno ad alta pressione della vena porta all’interno della vena cava inferiore tramite uno stent.	14
Figura 6 – Classificazione dei fluidi in base alla loro reologia.	21
Figura 7 – Esempio di dominio Ω. In figura è mostrato un esempio di dominio Ω , con il bordo $\partial\Omega$ suddiviso in Γ_D e Γ_N ; è inoltre indicata la normale uscente \mathbf{n} dal bordo.	25
Figura 8 – Dominio computazionale di p_1. Valido, qualitativamente, anche sulla geometria di p_2 .	26

Figura 9 – Dominio computazionale di $p3$. Valido, qualitativamente, anche sulla geometria di $p3_sc$	26
Figura 10 – Segmentazione $p1$.	40
Figura 11 – Segmentazione $p2$.	41
Figura 12 – Segmentazione $p3$.	41
Figura 13 – Segmentazione $p3_sc$.	42
Figura 14 - Mesh $p1$. Nella figura sopra la mesh dell'intera geometria, nella figura sotto alcuni dettagli della mesh: le sezioni degli inlet 1 e 2.	45
Figura 15 – Mesh $p2$. Nella figura sopra la mesh dell'intera geometria, nella figura sotto alcuni dettagli: a sinistra è mostrata la sezione dell'inlet 1, a destra la stenosi nella parte terminale della vena splenica.	46
Figura 16 - Mesh $p3$. Nella figura sopra la mesh dell'intera geometria, nella figura sotto alcuni dettagli: a sinistra è mostrata la sezione dell'inlet 1, a destra la stenosi nella parte iniziale della vena porta.....	47
Figura 17 – Calcolo del raggio di inlet con Paraview.	52
Figura 18 – Andamento delle pressioni nelle diverse geometrie nel caso di controllo. Nella figura A un confronto tra le pressioni in $p1$ sulla sinistra e in $p2$ sulla destra; nella figura B un confronto tra le pressioni in $p2$ sulla sinistra e $p3$ sulla destra; nella figura C un confronto tra le pressioni in $p3$ sulla sinistra e $p3_sc$ sulla destra.....	58
Figura 19 -Velocità in $p1$. Nella figura A sono illustrate le velocità in caso di controllo, nella figura B quelle di ipertensione portale.....	61
Figura 20 – Velocità in $p2$. Nella figura A sono illustrate le velocità in caso di controllo, nella figura B quelle di ipertensione portale.....	62
Figura 21 – Ricircoli in $p2$. Nella figura A sono illustrati i ricircoli in caso di controllo, nella figura B quelli in caso di ipertensione portale.	63
Figura 22 - Velocità in $p3$ e $p3_sc$ controllo. Nelle figure A e A1 sono mostrate le velocità di $p3$ viste rispettivamente dal fronte e dal retro; nelle figure B e B1, invece, ci sono le velocità di $p3_sc$ viste rispettivamente dal fronte e dal retro.	64
Figura 23 - Velocità in $p3$ e $p3_sc$ con ipertensione portale. Nelle figure A e A1 sono mostrate le velocità di $p3$ viste rispettivamente dal fronte e dal	

retro; nelle figure B e B1 ci sono le velocità di $p3_sc$ viste rispettivamente dal fronte e dal retro.....	65
Figura 24 – Ricircoli in $p3$ e $p3_sc$. Nella figura A si evidenziano i ricircoli in $p3$, nella figura B il ricircolo in $p3_sc$	66
Figura 25 – Wall shear stresses in $p1$. Nelle figure A e A1 il caso con velocità di controllo visto rispettivamente dal fronte e dal retro; nelle figure B e B1 il caso con velocità di ipertensione portale visto rispettivamente dal fronte e dal retro.	68
Figura 26 – Wall shear stresses in $p2$. Nelle figure A e A1 il caso con velocità di controllo visto rispettivamente dal fronte e dal retro; nelle figure B e B1 il caso con velocità di ipertensione portale visto rispettivamente dal fronte e dal retro.	69
Figura 27 - Wall shear stresses in $p3$. Nelle figure A e A1 il caso con velocità di controllo visto anteriormente e posteriormente; nelle figure B e B1 il caso con velocità di ipertensione portale visto anteriormente e posteriormente.	70
Figura 28 - Wall shear stresses in $p3_sc$. Nelle figure A e A1 il caso con velocità di controllo visto anteriormente e posteriormente; nelle figure B e B1 il caso con velocità di ipertensione portale visto anteriormente e posteriormente.	71
Figura 29 – Selezione dei punti sulle pareti destra e sinistra della vena porta in $p1$. Valido, qualitativamente, anche per le altre geometrie.	73
Figura 30 – Distribuzione dei WSS nelle pareti della vena porta di destra e di sinistra. Sono stati selezionati dei punti nelle pareti destra e sinistra della vena porta per ogni geometria, come mostrato per $p1$ in Figura 29, e ne sono stati analizzati i WSS. Nella colonna di sinistra osserviamo i WSS nella parete di destra, nella colonna di destra i WSS nella parete di sinistra. Le righe corrispondono invece, in ordine, ai pazienti $p1, p2, p3$	74
Figura 31 – Mappatura WSS. Sono rappresentate tutte le geometrie in caso di controllo.	76
Figura 32 – Resezione cuneiforme in $p1$. A sinistra è mostrato il punto da cui è prelevato il tessuto, a destra il reperto istologico.....	79
Figura 33 – WSS a livello della resezione cuneiforme in $p1$.	80
Figura 34 – Resezione completa della vena porta in $p3$. A sinistra è mostrato il punto da cui è prelevato il tessuto, a destra il reperto istologico.	81

Figura 35 – WSS a livello della stenosi portale in *p3*..... 82

Indice delle tabelle

Tabella 1 – Corrispondenza tra vasi e inlet/outlet.	27
Tabella 2 – Valori di velocità imposti in caso di controllo ed ipertensione portale.	28
Tabella 3 – Dati mesh. Con h è indicata la grandezza caratteristica degli elementi utilizzati, con Nt il numero di tetraedri usati per generare la mesh, con Nn il numero di nodi della mesh.	44
Tabella 4 – Parametri geometrici. VMS (Vena Mesenterica Superiore), VMI (Vena mesenterica inferiore), VS (Vena Splenica), M (Vaso del Mesentere), H (Tronco di Henle).....	53
Tabella 5 – Numeri di Reynolds. I numeri di Reynolds sono stati calcolati per tutte le geometrie sia in condizioni di controllo (C) che in condizioni di ipertensione portale (HP).	55
Tabella 6 – Differenze di pressione medie, massime e minime calcolate in tutto il sistema venoso portale.	56
Tabella 7 – Velocità media, massima e in outlet calcolate in tutto il sistema venoso portale.	59
Tabella 8 – WSS vena porta.	72

Bibliografia

- [1] Giuseppe Favaro, "PORTALE, SISTEMA Enciclopedia Italiana," *Enciclopedia Treccani*. [Online]. Available: [http://www.treccani.it/enciclopedia/sistema-portale_\(Enciclopedia-Italiana\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/sistema-portale_(Enciclopedia-Italiana)/). [Accessed: 28-May-2019].
- [2] S. Z. Giuseppe Anastasi, Silvano Capitani, Maria L. Carnazza, Saverio Cinti, Raffaele De Caro, Rosario F. Donato, Virgilio F. Ferrario, Luciano Fonzi, Adriano Tito Franzi, Eugenio Gaudio, Raffaele Geremia, Giovanni Giordano Lanza, Carlo E. Grossi, Massimo Gulis, *Trattato di anatomia umana*, Quarta edi. edi Ermes, 2015.
- [3] J. A. G. Corness, K. McHugh, D. J. Roebuck, and A. M. Taylor, "The portal vein in children: radiological review of congenital anomalies and acquired abnormalities," *Pediatr. Radiol.*, vol. 36, no. 2, pp. 87–96, Jan. 2006.
- [4] E. Exhibit, F. Mihai, C. Bar, M. L. Savin, B. Cucuteanu, and D. Negru, "CT appearance of collateral pathways in portal hypertension," 2011.
- [5] W.-K. Lee *et al.*, "Imaging Assessment of Congenital and Acquired Abnormalities of the Portal Venous System," *RadioGraphics*, vol. 31, no. 4, pp. 905–926, Jul. 2011.
- [6] "Human Anatomy and Disease in Interactive 3D | BioDigital Human Platform." [Online]. Available: <https://human.biodigital.com>. [Accessed: 08-Jun-2019].
- [7] L. M. Bass and D. M. Steinhorn, "Gastrointestinal Structure and Function," *Pediatr. Crit. Care*, pp. 1207–1220, Jan. 2011.
- [8] V. Singh, "Portal vein blood flow - An anatomical and physiological enigma," *J. Anat. Soc. India*, 2014.
- [9] A. C. Guyton and J. E. Hall, *Fisiologia medica*, Tredicesim. edra, 2017.
- [10] M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic, D.-C. Valla, and F. Roudot-

- Thoraval, “The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data,” *J. Hepatol.*, vol. 58, no. 3, pp. 593–608, Mar. 2013.
- [11] K. Bari and G. Garcia-Tsao, “Treatment of portal hypertension,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, no. 11, p. 1166, Mar. 2012.
- [12] R. de Franchis, “Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension,” *J. Hepatol.*, vol. 63, no. 3, pp. 743–752, Sep. 2015.
- [13] P. Iranmanesh *et al.*, “Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma,” *J. Hepatol.*, vol. 60, no. 5, pp. 969–74, May 2014.
- [14] X. Qi *et al.*, “Insufficient accuracy of computed tomography-based portal pressure assessment in hepatitis B virus-related cirrhosis: An analysis of data from CHESS-1601 trial,” *J. Hepatol.*, vol. 68, no. 1, pp. 210–211, Sep. 2017.
- [15] Y. Tseng *et al.*, “Spleen and liver stiffness for noninvasive assessment of portal hypertension in cirrhotic patients with large esophageal varices,” *J. Clin. Ultrasound*, vol. 46, no. 7, pp. 442–449, Sep. 2018.
- [16] S. K. Herrine, “Ipertensione portale - Malattie del fegato e delle vie biliari - Manuali MSD Edizione Professionisti,” *Manuale MSD*, 2018. [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-del-fegato-e-delle-vie-biliari/approccio-al-paziente-con-malattie-del-fegato/ipertensione-portale>. [Accessed: 30-May-2019].
- [17] E. A. Tsochatzis, J. Bosch, and A. K. Burroughs, “Liver cirrhosis,” *Lancet*, vol. 383, no. 9930, pp. 1749–1761, May 2014.
- [18] J. Bosch, R. J. Groszmann, and V. H. Shah, “Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments,” *J. Hepatol.*, vol. 62, no. 10, p. S121, 2015.
- [19] L. D. Deleve, X. Wang, and Y. Guo, “Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence,” *Hepatology*, vol. 48, no. 3, pp. 920–30, Sep. 2008.
- [20] M. Hennenberg, J. Trebicka, T. Sauerbruch, and J. Heller, “Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension,” *Gut*, vol. 57, no. 9, pp. 1300–14, Sep. 2008.

- [21] J. Bosch, J. G. Abraldes, M. Fernández, and J. C. García-Pagán, “Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension.,” *J. Hepatol.*, vol. 53, no. 3, pp. 558–67, Sep. 2010.
- [22] Y. Iwakiri and R. J. Groszmann, “The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule.,” *Hepatology*, vol. 43, no. 2 Suppl 1, pp. S121-31, Feb. 2006.
- [23] J.-C. García-Pagán, J. Gracia-Sancho, and J. Bosch, “Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis,” *J. Hepatol.*, vol. 57, no. 2, pp. 458–461, Aug. 2012.
- [24] J.-J. Chiu and S. Chien, “Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives,” *Physiol. Rev.*, vol. 91, no. 1, pp. 327–387, Jan. 2011.
- [25] C.-A. Liu, D. Wang, A. H. Tseng, B. Huang, and H.-J. Hsieh, “Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications,” *J. Biomed. Sci.*, vol. 21, no. 1, p. 3, 2014.
- [26] S. Chien, “Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell,” *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, vol. 292, no. 3, pp. H1209–H1224, Mar. 2007.
- [27] B. Wen, J. Liang, X. Deng, R. Chen, and P. Peng, “Effect of Fluid Shear Stress on Portal Vein Remodeling in a Rat Model of Portal Hypertension,” *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2015, pp. 1–7, 2015.
- [28] E. Lutgens and M. J. A. P. Daemen, “CD40-CD40L interactions in atherosclerosis.,” *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 12, no. 1, pp. 27–32, Jan. 2002.
- [29] N. Hori, R. Wiest, and R. J. Groszmann, “Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats.,” *Hepatology*, vol. 28, no. 6, pp. 1467–73, Dec. 1998.
- [30] K. Yamanaka *et al.*, “Olprinone attenuates excessive shear stress through up-regulation of endothelial nitric oxide synthase in a rat excessive hepatectomy model.,” *Liver Transpl.*, vol. 17, no. 1, pp. 60–9, Jan. 2011.

- [31] O. F. Carrasco, A. Ranero, E. Hong, and H. Vidrio, “Endothelial function impairment in chronic venous insufficiency: effect of some cardiovascular protectant agents.,” *Angiology*, vol. 60, no. 6, pp. 763–71, Dec. 2009.
- [32] A. M. Malek, S. L. Alper, and S. Izumo, “Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 282, no. 21, pp. 2035–2042, 1999.
- [33] W. Wei *et al.*, “Wall shear stress in portal vein of cirrhotic patients with portal hypertension,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, no. 18, pp. 3279–3286, 2017.
- [34] N. Kinjo *et al.*, “Portal vein thrombosis in liver cirrhosis,” *World J. Hepatol.*, vol. 6, no. 2, pp. 64–71, 2014.
- [35] M. Loudin and J. Ahn, “Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 51, no. 7, pp. 579–585, 2017.
- [36] Humanitas - Research Hospital, “TIPS - Shunt porto-sistemico transgiugulare - Humanitas.” [Online]. Available: <https://www.humanitas.it/cure/tips-shunt-porto-sistemico-transgiugulare>. [Accessed: 08-Jun-2019].
- [37] “Cirrosi epatica,” *La chirurgia del fegato*, 2002. [Online]. Available: <http://www.chirurgiadelfegato.it/cirrosi.html>. [Accessed: 08-Jun-2019].
- [38] P. D. Morris *et al.*, “Computational fluid dynamics modelling in cardiovascular medicine.,” *Heart*, vol. 102, no. 1, pp. 18–28, Jan. 2016.
- [39] A. Quarteroni, L. Dede’, A. Manzoni, and C. Vergara, *Mathematical Modelling of the Human Cardiovascular System*. Cambridge University Press, 2019.
- [40] M. Serrani *et al.*, “A Computational Tool for the Microstructure Optimization of a Polymeric Heart Valve Prosthesis,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 138, no. 6, p. 061001, Apr. 2016.
- [41] D. M. Sforza, C. M. Putman, and J. R. Cebal, “Computational fluid dynamics in brain aneurysms.,” *Int. j. numer. method. biomed. eng.*, vol. 28, no. 6–7, pp. 801–8, 2012.
- [42] I. Marshall, S. Zhao, P. Papathanasopoulou, P. Hoskins, and X. Y. Xu, “MRI and CFD studies of pulsatile flow in healthy and stenosed carotid bifurcation models,” *J. Biomech.*, vol. 37, no. 5, pp. 679–687, May 2004.
- [43] T. Chaichana, Z. Sun, and J. Jewkes, “Computational Fluid Dynamics Analysis of the Effect of Plaques in the Left Coronary Artery,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2012, pp. 1–9, Feb. 2012.

- [44] M. Domanin, D. Gallo, C. Vergara, P. Biondetti, L. V. Forzenigo, and U. Morbiducci, “Prediction of Long Term Restenosis Risk After Surgery in the Carotid Bifurcation by Hemodynamic and Geometric Analysis,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 47, no. 4, pp. 1129–1140, Apr. 2019.
- [45] I. Larrabide, M. Kim, L. Augsburg, M. C. Villa-Uriol, D. Rufenacht, and A. F. Frangi, “Fast virtual deployment of self-expandable stents: Method and in vitro evaluation for intracranial aneurysmal stenting,” *Med. Image Anal.*, vol. 16, no. 3, pp. 721–730, Apr. 2012.
- [46] P. Mortier *et al.*, “Patient-specific computer modelling of coronary bifurcation stenting: the John Doe programme,” *EuroIntervention*, vol. 11, no. V, pp. V35–V39, May 2015.
- [47] R. Mongrain, I. Faik, R. L. Leask, J. Rodés-Cabau, E. Larose, and O. F. Bertrand, “Effects of Diffusion Coefficients and Struts Apposition Using Numerical Simulations for Drug Eluting Coronary Stents,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 129, no. 5, p. 733, Oct. 2007.
- [48] C. Vergara and P. Zunino, “Multiscale Boundary Conditions for Drug Release from Cardiovascular Stents,” *Multiscale Model. Simul.*, vol. 7, no. 2, pp. 565–588, Jan. 2008.
- [49] P. Zunino, C. D’Angelo, L. Petrini, C. Vergara, C. Capelli, and F. Migliavacca, “Numerical simulation of drug eluting coronary stents: Mechanics, fluid dynamics and drug release,” *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.*, vol. 198, no. 45–46, pp. 3633–3644, Sep. 2009.
- [50] S. K. F. Stoter, P. Müller, L. Cicalese, M. Tuveri, D. Schillinger, and T. J. R. Hughes, “A diffuse interface method for the Navier–Stokes/Darcy equations: Perfusion profile for a patient-specific human liver based on MRI scans,” *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.*, vol. 321, pp. 70–102, Jul. 2017.
- [51] M. Mosharaf-Dehkordi, “A fully coupled porous media and channels flow approach for simulation of blood and bile flow through the liver lobules,” *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 22, no. 9, pp. 901–915, Jul. 2019.
- [52] C. Audebert, “Mathematical liver modeling : hemodynamics and function in hepatectomy,” Université Pierre et Marie Curie, 2017.
- [53] C. Audebert *et al.*, “Partial hepatectomy and hemodynamics: insights from

- numerical modeling on vascular response,” *J. Hepatol.*, vol. 68, p. S364, Apr. 2018.
- [54] S. Petkova, A. Hossain, J. Naser, and E. Palombo, “Cfd Modelling of Blood Flow in Portal Vein Hypertension With and Without Thrombosis,” *Third Int. Conf. CFD Miner. Process Ind.*, vol. 4, no. December, pp. 527–530, 2003.
- [55] P. Carvalho, “Analysis and Simulation of Blood Flow in the Portal Vein with Uncertainty Quantification,” Universidade Técnica de Lisboa, 2011.
- [56] S. M. George and W. Coulter, “Hemodynamic Investigation of the Liver Using Magnetic Resonance Imaging and Computational Fluid Dynamics,” Georgia Institute of Technology, 2008.
- [57] C. Van Steenkiste *et al.*, “Vascular corrosion casting: Analyzing wall shear stress in the portal vein and vascular abnormalities in portal hypertensive and cirrhotic rodents,” *Lab. Investig.*, vol. 90, no. 11, pp. 1558–1572, 2010.
- [58] X. Li *et al.*, “Computational hemodynamics of portal vein hypertension in hepatic cirrhosis patients,” *Biomed. Mater. Eng.*, vol. 26, pp. S233–S243, 2015.
- [59] A. Redaelli and F. Montevocchi, *Biomeccanica, analisi multiscala di tessuti biologici*. 2012.
- [60] Alfio Quarteroni, *Modellistica Numerica per Problemi Differenziali*, vol. 67, no. 6. 2007.
- [61] T. E. Tezduyar, “Stabilized Finite Element Formulations for Incompressible Flow Computations,” *Adv. Appl. Mech.*, vol. 28, pp. 1–44, Jan. 1991.
- [62] “vmtk - the Vascular Modelling Toolkit.” [Online]. Available: <http://www.vmtk.org/>. [Accessed: 12-Jun-2019].
- [63] T. F. Chen, “Medical Image Segmentation using Level Sets.”
- [64] E. Faggiano, L. Formaggia, and L. Antiga, “An open-source tool for patient-specific fluid-structure vessel mesh generation,” 2013.
- [65] “Gmsh: a three-dimensional finite element mesh generator with built-in pre- and post-processing facilities.” [Online]. Available: <http://gmsh.info/>. [Accessed: 13-Jun-2019].
- [66] B. Guerciotti, C. Vergara, S. Ippolito, A. Quarteroni, C. Antona, and R. Scrofani, “A computational fluid–structure interaction analysis of coronary Y-grafts,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 47, pp. 117–127, Sep. 2017.

- [67] P. Reymond, P. Crosetto, S. Deparis, A. Quarteroni, and N. Stergiopoulos, “Physiological simulation of blood flow in the aorta: Comparison of hemodynamic indices as predicted by 3-D FSI, 3-D rigid wall and 1-D models,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 35, no. 6, pp. 784–791, Jun. 2013.
- [68] P. Tricerri, L. Dedè, A. Gambaruto, A. Quarteroni, and A. Sequeira, “A numerical study of isotropic and anisotropic constitutive models with relevance to healthy and unhealthy cerebral arterial tissues,” *Int. J. Eng. Sci.*, vol. 101, pp. 126–155, Apr. 2016.
- [69] “ParaView.” [Online]. Available: <https://www.paraview.org/>. [Accessed: 14-Jun-2019].
- [70] “MATLAB - Il linguaggio del calcolo tecnico.” [Online]. Available: <https://it.mathworks.com/products/matlab.html>. [Accessed: 17-Jun-2019].