



POLITECNICO
MILANO 1863

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE
E DELL'INFORMAZIONE

Confronto tra modelli in vitro e in silico di procedure di trombectomia

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN
BIOMEDICAL ENGINEERING
INGEGNERIA BIOMEDICA

Autori: Domenico Giannetto, Valentina Vullo

Matricole: 945731, 941438

Relatore: Prof. Francesco Migliavacca

Correlatrici: Ing. Sara Bridio, Ing. Giulia Luraghi

Anno Accademico: 2021-22

Abstract

Acute ischaemic stroke occurs when a cerebral artery becomes occluded due to the formation of a blood clot, obstructing the proper blood perfusion of a certain area of the brain. The most effective treatment to date consists of an emergency surgical procedure called mechanical thrombectomy, which consists of inserting a microcatheter containing a stent retriever, a cylindrical metal device with a mesh structure, through the femoral artery, to remove the clot. However, to date, only 2 out of 3 operations are successful in the clinic and the causes of failure have yet to be fully elucidated.

This thesis aims to contribute to the study of this technique by verifying the reliability of a computational (in silico) model of the thrombectomy procedure, which is useful for understanding the causes of failure.

Twelve in vitro thrombectomy experiments were carried out by the company Cerenovus (Galway, Ireland), which provided snapshots of the test beds captured as the stent is placed astride the thrombus, in an expanded configuration, ready to be withdrawn. The experiments were conducted using three different stent retrievers and two types of thrombi: “white” thrombi, with a zero percentage of red blood cells, and “red” thrombi, composed of 45% red blood cells. The experimental images were used as reference for the creation of the computational models, with particular attention to the reconstruction of the thrombus, the trajectory of the microcatheter and the positioning of the stent. Once the simulations had been completed, the company provided the complete videos of six of the twelve experiments, thanks to which it was possible to calibrate certain simulation parameters that made it possible to obtain outcomes consistent with those obtained in vitro (in five out of six cases). The reliability of the model was thus validated, and it was then used to reproduce the other six experiments: its results were compared with the previous ones in order to analyse the influence of factors such as the shape of the thrombus, the design of the stent and the reciprocal positioning of the two on the outcome of the procedure. Placement of the stent tip more distal to the thrombus and a recovery device design with double mesh and closed tail have been observed to be more conducive to a successful thrombectomy outcome; the latter aspect has been shown to be decisive in the case of small thrombi.

Keywords: stent retriever, thrombectomy, in silico, FEM, stroke

Sommario

L'ictus ischemico acuto si verifica quando un'arteria cerebrale si occlude a causa della formazione di un coagulo sanguigno, ostacolando la corretta perfusione sanguigna di una determinata zona dell'encefalo. Il trattamento più efficace ad oggi consiste in una procedura chirurgica d'emergenza chiamata trombectomia meccanica, che consiste nell'inserimento, attraverso l'arteria femorale, di un microcatetere contenente uno stent retriever, un dispositivo metallico cilindrico con struttura a maglie atto alla rimozione del coagulo. Tuttavia, ad oggi solo 2 interventi su 3 hanno esito positivo in clinica e le cause di fallimento sono ancora da chiarire completamente.

Questo lavoro di tesi mira ad offrire un contributo nello studio di tale tecnica, verificando l'affidabilità di un modello computazionale (*in silico*) della procedura di trombectomia, utile per comprenderne le cause di fallimento.

Sono stati effettuati dodici esperimenti di trombectomia *in vitro* dall'azienda Cerenovus (Galway, Irlanda), la quale ha fornito delle istantanee raffiguranti i banchi di prova catturati nel momento in cui lo stent si trova posizionato a cavallo del trombo, in configurazione espansa, pronto per essere ritirato. Gli esperimenti sono stati condotti utilizzando tre diversi stent retriever e due tipi di trombi: i trombi "bianchi", con percentuale nulla di globuli rossi, e i trombi "rossi", composti per il 45% da globuli rossi. Le immagini sperimentali sono state utilizzate come riferimento per la creazione dei modelli computazionali, con particolare attenzione alla ricostruzione del trombo, della traiettoria del microcatetere e al posizionamento dello stent. terminate le simulazioni, l'azienda ha fornito i video completi di sei dei dodici esperimenti, grazie ai quali è stato possibile calibrare alcuni parametri della simulazione che hanno permesso di ottenere esiti coerenti con quelli ottenuti *in vitro* (in cinque casi su sei). È stata così validata l'affidabilità del modello, che è stato quindi utilizzato per riprodurre gli altri sei esperimenti: i relativi risultati sono stati confrontati con i precedenti al fine di analizzare l'influenza di fattori come la forma del trombo, il design dello stent ed il posizionamento reciproco dei due sull'esito della procedura. È stato osservato come la collocazione della punta dello stent in posizione più distale al trombo ed un design del dispositivo di recupero con doppia maglia e coda chiusa favoriscano maggiormente l'esito positivo della trombectomia; il secondo aspetto, in particolare, si è rivelato determinante in caso di trombi di piccole dimensioni

Parole chiave: Stent retriever, trombectomia, *in silico*, FEM, ictus

Indice

Abstract	i
Sommario	iii
Indice	v
1 Introduzione	1
1.1. Ictus.....	1
1.1.1. Tipologie di ictus.....	1
1.1.2. Anatomia cerebrale	3
1.1.3. Caratteristiche di un trombo sanguigno	7
1.1.4. Scale di valutazione dell'ictus	9
1.1.5. Trattamenti.....	12
1.2. Trombectomia meccanica	15
1.2.1. Cateteri di Aspirazione.....	16
1.2.2. Stent Retrievers.....	17
1.2.3. Tecniche Combinate.....	21
1.2.5. Vantaggi e Limiti.....	24
2 Stato dell'arte	27
2.1. L'importanza degli studi <i>in vitro</i> e <i>in silico</i>	27
2.1.1. Trombectomia <i>in vitro</i>	27
2.1.2. Trombectomia <i>in silico</i>	32
2.2. Il ruolo della validazione	38
2.3. Il nostro lavoro di tesi ed il progetto INSIST	51
3 Materiali e metodi	53
3.1. Descrizione dei Set-Up Sperimentali	53
3.2. Parti del modello, discretizzazione e proprietà.....	55
3.3. Creazione dei modelli computazionali dei trombi	59
3.4. Modello del catetere e traiettoria per il ritiro.....	64
3.5. Impostazione e Lancio delle Simulazioni.....	70
3.5.1. Settaggio delle fasi della procedura chirurgica.....	70
3.5.2. Settaggio dei contatti	74
4 Risultati	75

4.1.	Set di simulazioni per la validazione del modello	75
4.1.1.	Trombi rossi	75
4.1.2.	Trombi bianchi.....	79
4.2.	Set di simulazioni cieche	82
4.2.1.	Trombi rossi	83
4.2.2.	Trombi bianchi.....	87
5	Discussione	91
5.1.	Analisi della validazione del modello	91
5.2.	Analisi dell'influenza sull'esito della procedura delle condizioni iniziali delle prove sperimentali	93
5.3.	Limiti del presente lavoro di Tesi.....	104
5.4.	Sviluppi Futuri	105
6	Conclusioni	106
	Bibliografia	109
	Ringraziamenti	117

1 Introduzione

1.1. Ictus

L'ictus (dal latino "colpo") si verifica quando una scarsa perfusione sanguigna in una determinata regione del cervello provoca la morte delle cellule ivi stanti ed un conseguente deficit delle funzioni neurologiche controllate dall'area stessa, che possono riguardare il movimento di un arto, il linguaggio, la vista, l'udito, l'equilibrio, ecc.

In Italia l'ictus è la seconda causa di morte, è responsabile del 9-10% di tutti i decessi e rappresenta la prima causa di invalidità. Si registrano circa 90.000 ricoveri all'anno legati all'ictus cerebrale, con un tasso di mortalità del 20-30% ad un mese dall'evento e del 40-50% entro il primo anno dall'evento. Dei pazienti sopravvissuti ad un ictus, il 75% sopravvive con una qualche forma di disabilità, mentre solo il 25% dei pazienti guarisce completamente [1].

1.1.1. Tipologie di ictus

A seconda della causa, si distinguono due categorie di ictus: ischemico ed emorragico. L'ictus ischemico si verifica quando un'arteria che irrorava l'encefalo viene ostruita; tale ostruzione può essere causata dalla formazione di una placca aterosclerotica e/o da un coagulo di sangue che si forma sopra la placca stessa - nel qual caso si parla di ictus trombotico - oppure da un coagulo di sangue che proviene da un altro distretto vascolare (ictus trombo-embolico). Nel caso in cui la durata dell'ostruzione e dei sintomi sia inferiore alle 24 ore - ad esempio per la rottura del trombo - si parla di attacco ischemico transitorio (TIA, transient ischemic attack) [2]. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di un ictus ischemico sono: avere un familiare di primo grado colpito da ictus, aver subito un TIA in precedenza, soffrire di dislipidemie (ipercolesterolemia) e/o di fibrillazione atriale e/o di aterosclerosi, avere disordini trombofilici, seguire una scorretta alimentazione (povera di fibre e ricca di sale, grassi animali e colesterolo).

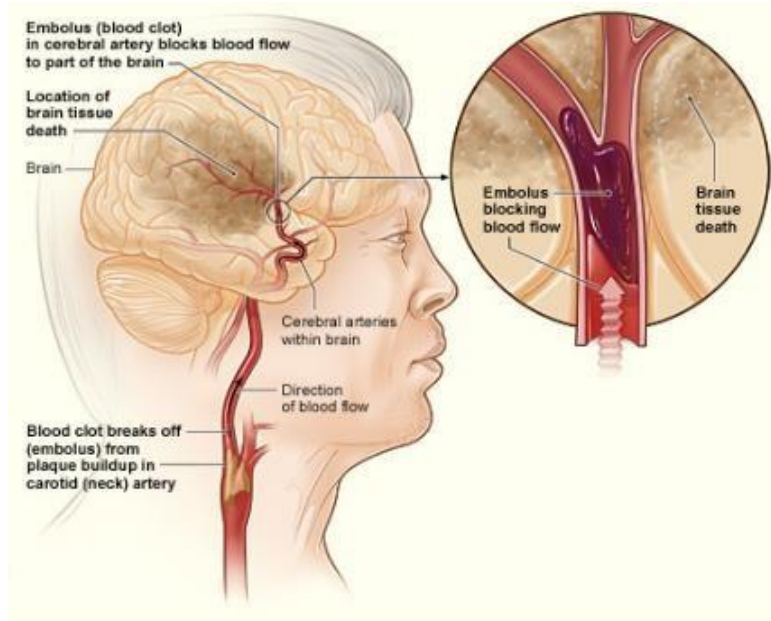


Figura 1 – La figura mostra come un ictus ischemico può accadere nel cervello. Se un coagulo di sangue si distacca da un accumulo di placca nel collo, può viaggiare fino a raggiungere un'arteria nel cervello. Il trombo può quindi ostruire il passaggio di sangue in una certa zona del cervello, causandone la morte tissutale [2].

L'ictus emorragico si verifica, invece, quando un'arteria situata nell'encefalo si rompe, provocando così uno stravasamento di sangue, che, oltre a privare i tessuti dei nutrienti di cui necessitano, esercita una pressione sulle cellule cerebrali circostanti, determinandone il danneggiamento [2]. Ipertensione arteriosa, malformazioni vascolari (aneurismi, angiomi) e disordini emorragici sono fattori che favoriscono largamente lo sviluppo di un ictus emorragico.

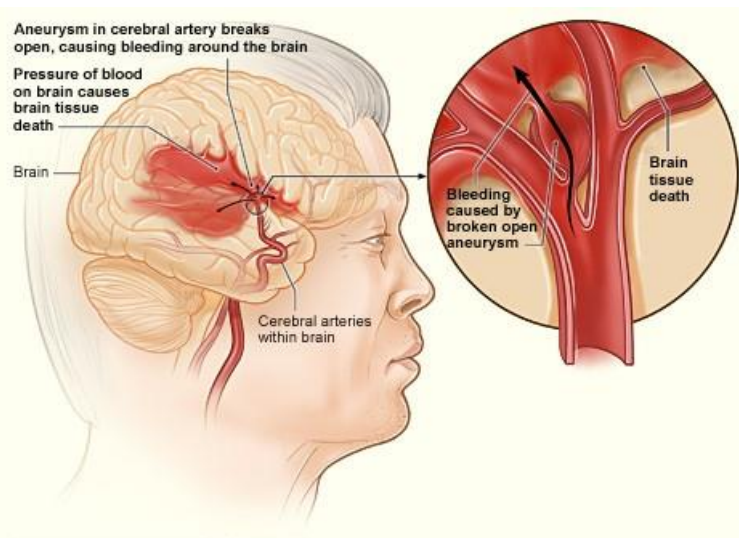


Figura 2 – La figura mostra come si sviluppa un ictus emorragico nel cervello. Un aneurisma in un'arteria cerebrale si rompe, causando sanguinamento nel cervello. La pressione del sangue causa la morte del tessuto cerebrale su cui agisce [2].

1.1.2. Anatomia cerebrale

La districata rete di distribuzione del sangue all'interno del cervello costituisce un fattore di grande importanza nella comprensione delle dinamiche di sviluppo di un ictus ischemico. Ma non solo: le caratteristiche geometriche del sistema vascolare cerebrale, come la presenza di biforcazioni, gli angoli tra le ramificazioni, i raggi di curvatura, la tortuosità e le variazioni di diametro, da sole o in combinazione, possono influenzare l'esito dei tipici trattamenti adottati [3].

Il sangue inizia il suo percorso verso il cervello dall'arco aortico, il tratto di aorta toracica immediatamente successivo all'aorta ascendente e immediatamente precedente all'aorta discendente. L'arco aortico possiede tre branche, le quali dipartono tutte dalla sua superficie superiore. Procedendo dall'inizio dell'arco aortico, le branche in questione sono il tronco brachiocefalico, l'arteria carotide comune sinistra e l'arteria succlavia sinistra. Il tronco brachiocefalico, largo 1,5 centimetri di diametro e lungo non più di 3,5 centimetri, termina il proprio decorso con una diramazione, da cui originano l'arteria carotide comune destra e l'arteria succlavia destra [4].

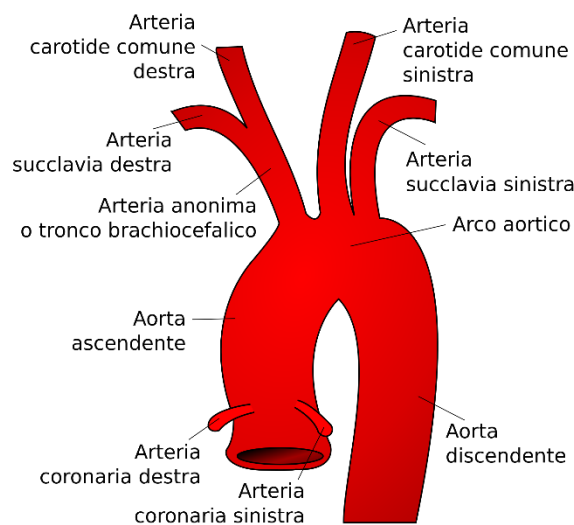


Figura 3 – Anatomia dell'arco aortico [5].

Entrambe le arterie carotidi comuni, destra e sinistra, biforcano a loro volta in carotidi esterne (ECA) e interne (ICA) a livello della laringe. Le prime irrorano le strutture del collo, del volto e dello scalpo, le seconde l'estremo anteriore dell'encefalo. Le arterie carotidi e le rispettive biforcazioni costituiscono quello che viene definito "circolo cerebrale arterioso anteriore".

Le arterie succlavie sinistra e destra formano il sistema vascolare deputato a rifornire di sangue ossigenato gli arti superiori. Dalle arterie succlavie, diramano le arterie vertebrali (VA), destra e sinistra, che convergono cranialmente a formare l'arteria basilare, le cui ramificazioni perfondono il cervelletto, il tronco encefalico, e la parte

posteriore del cervello; per tale motivo, la rete che si dirama dalle arterie vertebrali costituisce il “circolo cerebrale arterioso posteriore”.

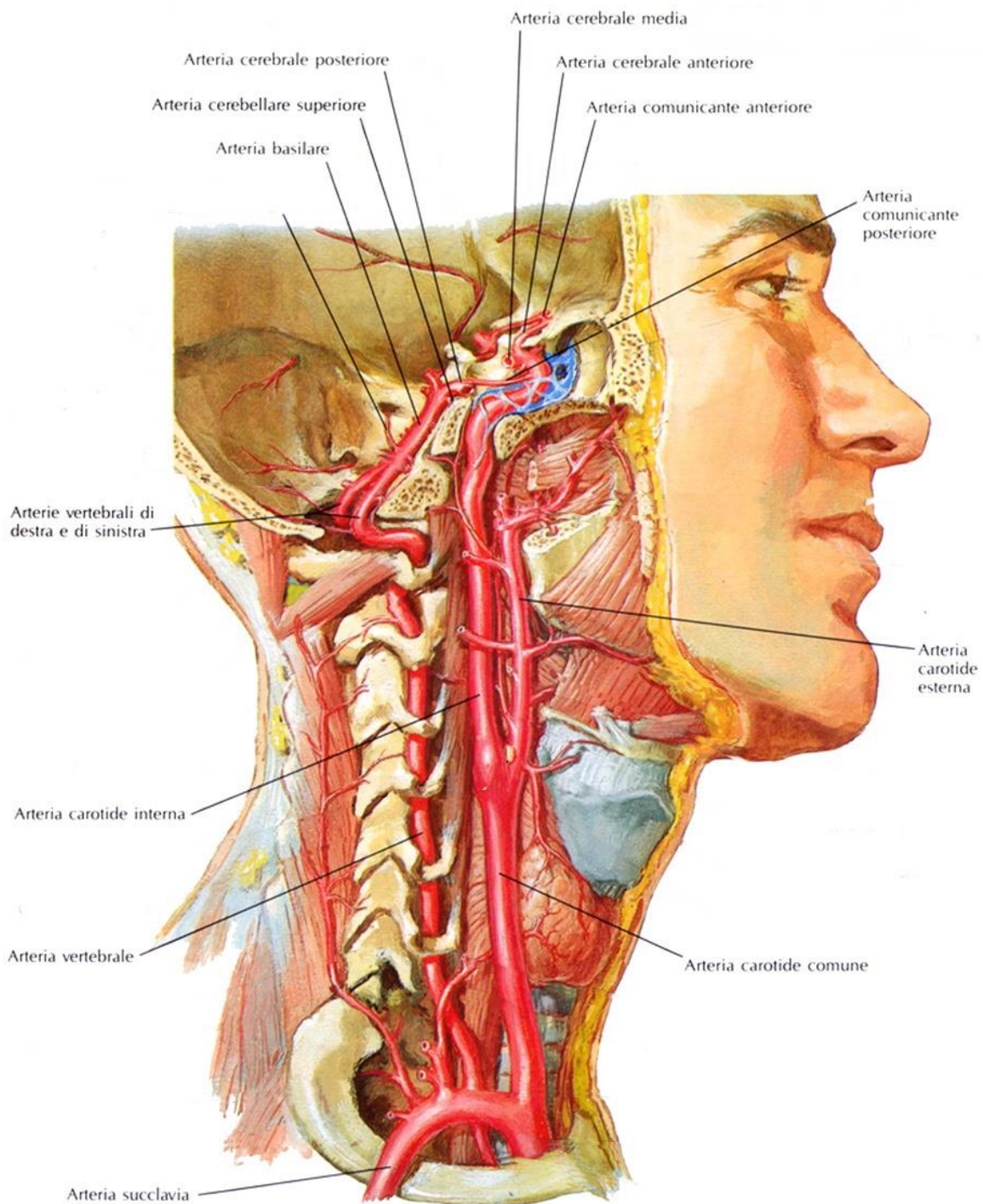


Figura 4 – Diramazioni dell’arco aortico [6].

I due circoli cerebrali arteriosi convergono alla base del cervello, formando il cosiddetto poligono o circolo di Willis (COW), un anello anastomotico di vasi che riduce i rischi legati all’occlusione di un determinato vaso, poiché garantisce al flusso di sangue delle vie alternative in cui scorrere. Anatomicamente, la sua parte anteriore è costituita dalle arterie cerebrali anteriori (ACA), destra e sinistra, unite tra loro

dall'arteria comunicante anteriore (AcomA). Nella parte dorsale, l'arteria basilare si biforca nelle arterie cerebrali posteriori (PCA), destra e sinistra, e ciascuna di queste si connette all'arteria cerebrale media collaterale (MCA) – derivante dalla carotide interna (ICA) - tramite l'arteria comunicante posteriore (PcomA) [7].

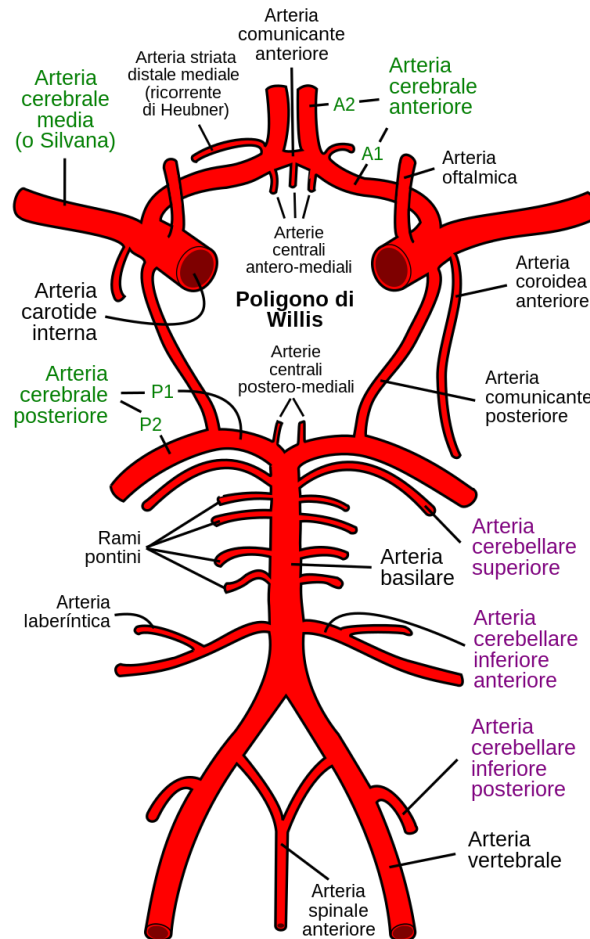


Figura 5 – Anatomia del circolo di Willis [8].

La MCA è la più grande delle due ramificazioni dell'ICA e, secondo la terminologia anatomica, è divisa in due segmenti (M1 ed M2), mentre in radiologia è vista come composta da quattro segmenti (M1, M2, M3, M4).

Il segmento M1, detto anche segmento sfenoidale, si origina dalla biforcazione in corrispondenza dell'ICA e si dispiega lateralmente ed orizzontalmente, verso la scissura laterale di Silvio (o solco laterale, ovvero la struttura che divide sia il lobo frontale sia quello parietale dal lobo temporale). Tale segmento termina al cosiddetto genu, una piega di 90° del vaso che porta il suo asse a diventare anteroposteriore, invece che orizzontale. Il tronco principale del segmento M1 si biforca distalmente nei tronchi superiore e inferiore nel 78% dei casi, triforca nei tronchi superiore, medio e inferiore nel 12% dei casi e si divide in tronchi multipli nel 10% dei casi [9].

Il segmento M2, detto anche segmento insulare, si origina al genu e percorre la superficie dell'insula, una porzione della corteccia cerebrale che si trova profondamente all'interno della scissura di Silvio tra il lobo temporale e il lobo frontale [10], in direzione anteroposteriore. Tale segmento termina in corrispondenza di una nuova piega di 90° del vaso.

Il segmento M3, detto anche segmento opercolare, origina dal genu precedente - localizzato nel lobo insulare - e procede lungo la superficie degli opercoli temporale e parietale, per raggiungere la superficie corticale della scissura di Silvio.

Il segmento M4, detto anche segmento corticale, comprende infine tutte le ramificazioni che perfondono i due terzi della superficie laterale dell'emisfero [9].

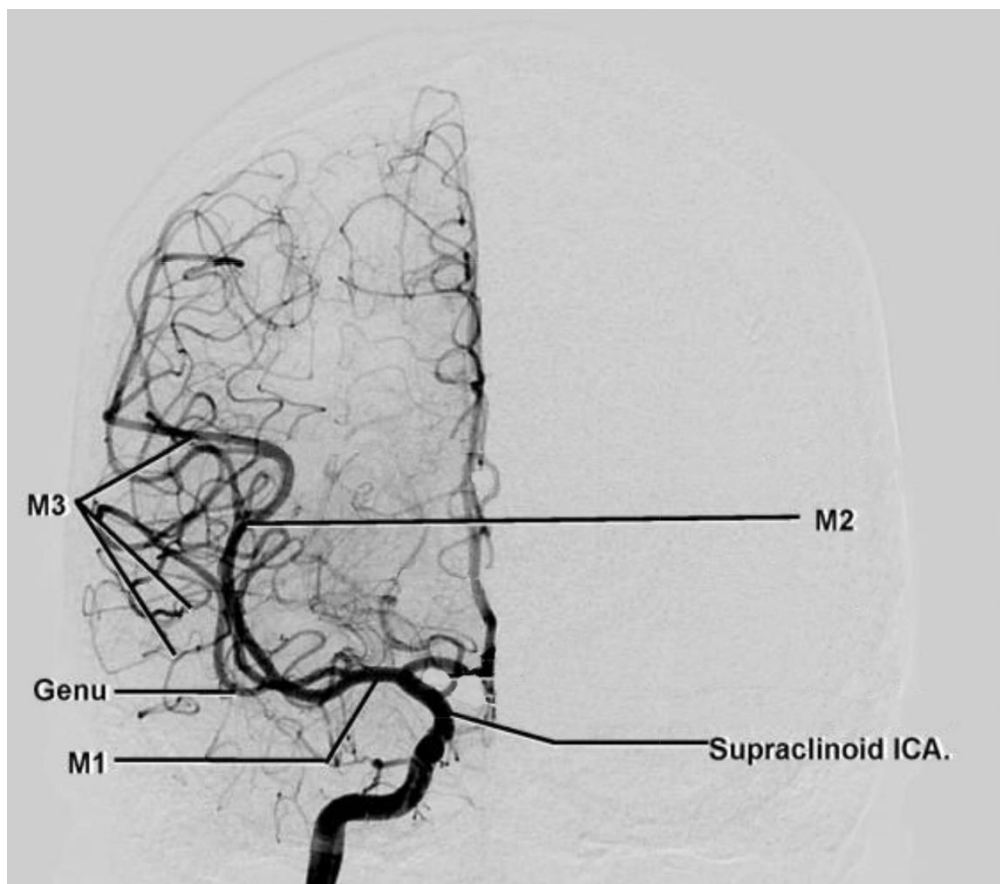


Figura 6 – Angiogramma laterale dell'ICA [9].

Fra tutti i rami che costituiscono la complessa rete di perfusione del cervello, due dei siti maggiormente coinvolti nell'insorgenza di stenosi sono: a) la biforcazione o giunzione a T dell'ICA che si divide in ACA e MCA, e b) il cosiddetto sifone carotideo, una curvatura dell'ICA appena precedente la giunzione a T, che può essere di diversa forma: a U, a V, a C e a S [11]. Entrambe le strutture sono caratterizzate da una geometria che altera fortemente l'emodinamica locale.

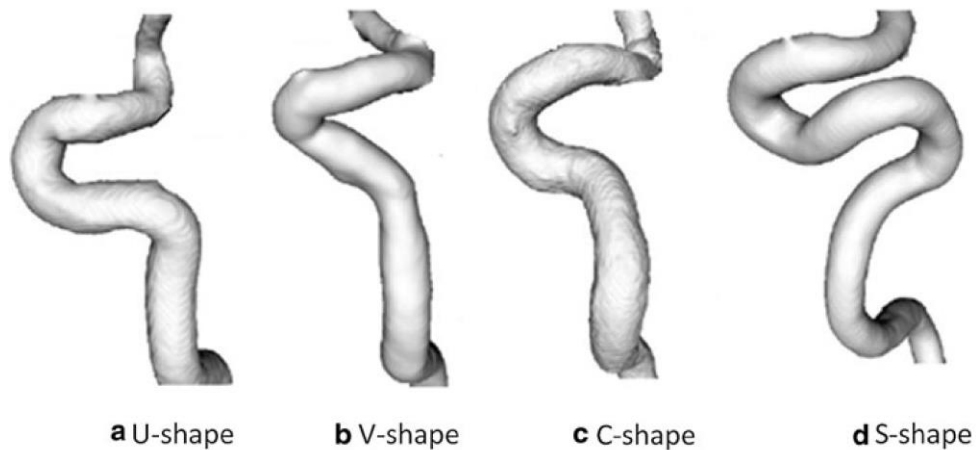


Figura 7 – Esempi di sifoni carotidei [11].

1.1.3. Caratteristiche di un trombo sanguigno

Un trombo è una massa solida formatasi in un vaso sanguigno in seguito all'accumulo di globuli rossi e bianchi, piastrine e filamenti di fibrina. Le cause della sua formazione possono essere diverse: danneggiamento del tessuto vascolare, condizioni di flusso quasi-statico o di valori di shear stress elevato.

La parete di un vaso è costituita da collagene e fattore tissutale, il primo localizzato nella matrice al di sotto dell'endotelio, il secondo localizzato nelle tonache media e avventizia. Essi contribuiscono al mantenimento della solidità dei vasi in risposta alle alte pressioni del sistema circolatorio.

In caso di lesione del vaso, collagene e fattore tissutale vengono esposti al flusso sanguigno e possono dar vita rispettivamente a due strade diverse di attivazione delle piastrine, che possono svolgersi in parallelo o separatamente [12].

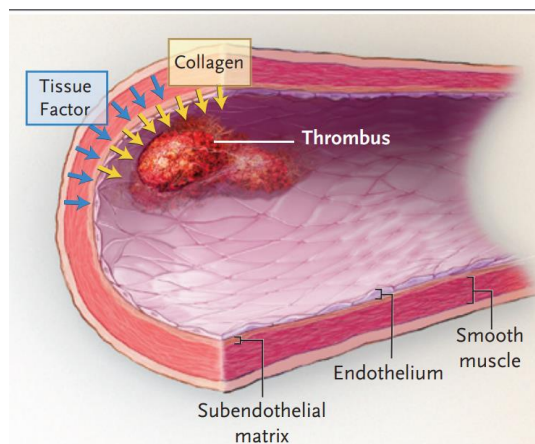


Figura 8 – Esposizione di collagene e fattore tissutale al flusso sanguigno, in caso di lesione del vaso [12].

L'esposizione del collagene al flusso sanguigno scatena la reazione dello stesso con una serie di glicoproteine (glicoproteina VI e glicoproteina Ib-V-IX), il cui primo risultato è l'aggregazione delle piastrine in corrispondenza della lesione. La glicoproteina VI, in particolare, è il principale catalizzatore dell'attivazione delle piastrine. Il fattore tissutale, invece, una volta esposto al flusso sanguigno, forma un complesso con il fattore VIIa, che a sua volta attiva il fattore IX, generando una cascata proteolitica il cui prodotto finale è la trombina; quest'ultima è un enzima che converte il fibrinogeno in fibrina e attiva le piastrine. L'aggregazione di fibrina e piastrine determina, infine, la formazione del coagulo che previene la perdita di sangue dal vaso [12].

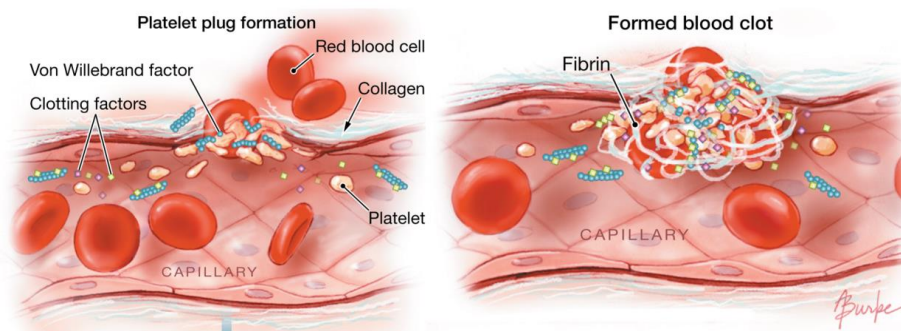


Figura 9 – Meccanismo di formazione del trombo [12].

In condizioni fisiologiche, una volta terminata la riparazione del vaso, il coagulo viene degradato a seguito dell'intervento della plasmina, un enzima sintetizzato dal fegato sotto forma di plasminogeno, che viene convertito dall'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA). L'interferenza di processi patologici in questo meccanismo regolatorio può, invece, portare ad un'eccessiva formazione di trombina, che può scatenare la formazione di coaguli più grandi al punto da ostruire il lume del vaso; in tal caso si parla di trombosi.

Le condizioni di formazione hanno una diretta influenza sulle caratteristiche strutturali, biologiche, fisiche e chimiche dei trombi. Le proprietà meccaniche di un trombo sanguigno possono essere ricondotte a quelle di un composto viscoelastico e subiscono l'influenza di diversi fattori: la concentrazione di fibrina, piastrine e altri componenti del sangue, i livelli di trombina e del fattore tissutale o altre condizioni ambientali. Ad esempio, è stato rilevato che una maggior concentrazione di fibrinogeno aumenta la stabilità meccanica del composto e migliora l'interazione tra piastrine e la rete di fibrina, determinando complessivamente una maggior rigidità [13]; gli stessi fattori determinano una diminuzione della lunghezza e del diametro delle fibre [14]. Un'alta concentrazione di globuli rossi, invece, determina un ispessimento delle fibre ed una maggiore porosità nella microstruttura. Inoltre, si osserva una diminuzione del modulo elastico (G') e del modulo viscoso (G''), nonché un aumento del rapporto tra G'' e G' [15].

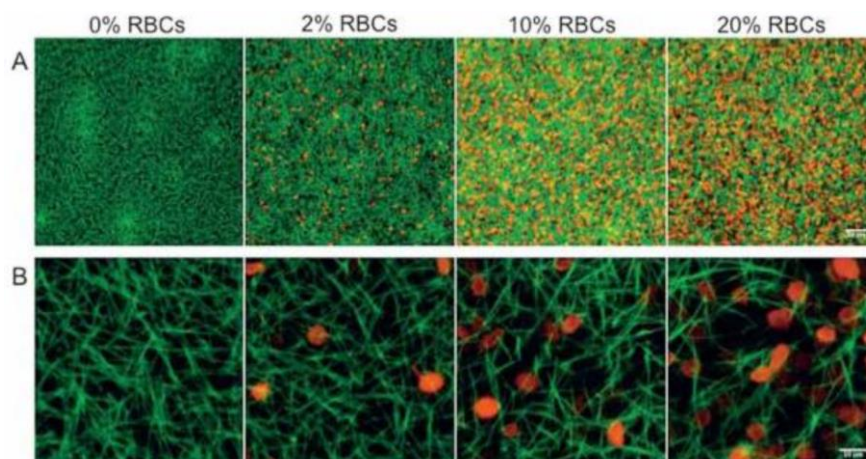


Figura 10 – Immagini di trombi contenenti diverse percentuali di globuli rossi, acquisite tramite microscopia confocale.

A) Ingrandimento 20X; B) Ingrandimento 126X [15].

In letteratura, una massa trombotica costituita da un'alta percentuale di ematocrito è definita "trombo rosso", mentre una maggior prevalenza di fibrina identifica i cosiddetti "trombi bianchi".

1.1.4. Scale di valutazione dell'ictus

Sin dai primi sviluppi della ricerca sui possibili trattamenti degli ictus, si è imposta la necessità di utilizzare un linguaggio standardizzato in grado di illustrarne l'efficacia, sia sul singolo individuo che sulla popolazione di un trial, in termini di: (i) recupero funzionale/disabilità e (ii) grado di occlusione del vaso. Nella pratica clinica, infatti, l'introduzione di un tale linguaggio permette una maggior oggettività nel confronto tra pazienti di uno stesso trial o tra gli esiti di trial diversi. In letteratura si trovano molteplici scale di riferimento finalizzate a questo tipo di classificazione; le principali sono illustrate di seguito.

1.1.4.1. Scale di disabilità

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

La scala NIHSS fornisce una misura ordinale, non lineare dei danni derivanti da un ictus, assegnando valori numerici a specifiche attività neurologiche, legate a: linguaggio, funzioni motorie, percezioni sensoriali, coscienza, campo visivo, movimenti extra-oculari, coordinazione. Per ogni funzione deve essere assegnato un punteggio che può andare da 0 a 3, da 0 a 2 o da 0 a 4, per cui il punteggio finale può variare da 0 (nessuna invalidità) a 42. Punteggi superiori a 21 sono considerati come "invalidità grave".

I principali vantaggi di questa scala sono che risulta agevole e richiede circa sei minuti di valutazione, senza la necessità di una specifica strumentazione aggiuntiva. Una delle principali critiche ad essa, invece, è legata alla sua validità in casi in cui l'ictus

avvenga in corrispondenza della circolazione posteriore del cervello: in tali circostanze, infatti, è possibile che il punteggio sia basso – persino zero – annullando, quindi, la potenzialità predittiva della scala [16].

Barthel index (BI)

La scala BI rappresenta un indice di indipendenza, spesso utilizzata per valutare i miglioramenti di un paziente in fase di riabilitazione. Essa investiga dieci attività tipiche del quotidiano, che sono: mangiare, lavarsi, cura personale, vestirsi, avere controllo dell'intestino e della vescica, utilizzo del bagno, piccoli spostamenti (e.g. dalla sedia al letto e viceversa), deambulazione, utilizzo delle scale. A ciascuna di queste attività viene assegnato un valore in base al grado di indipendenza del paziente, per un totale che può variare da 0 a 100: maggiore è il punteggio, maggiore è l'autosufficienza del paziente. Soggetti a cui viene assegnato un valore BI > 80 sono considerati "generalmente autosufficienti", mentre soggetti con un BI < 40 sono considerati "molto dipendenti".

La scala BI risulta essere uno strumento di prognosi valido, in grado di predire recupero, livello di cura richiesto e durata della riabilitazione post-ictus e caratterizzato da un'alta affidabilità inter-osservatore. Focalizzandosi principalmente su funzioni fisiche, essa trascura i deficit di carattere comunicativo e cognitivo che possono insorgere in seguito ad un ictus [16].

Modified Rankin Scale (mRS)

La mRS è una scala ordinale e gerarchica a sei punti, che descrive il grado di "disabilità globale" del paziente, con particolare riferimento alla mobilità. I 6 gradi sono i seguenti:

- Grado 0: Nessun sintomo;
- Grado 1: Nessuna disabilità significativa, nonostante i sintomi; capacità di svolgere le principali attività quotidiane;
- Grado 2: Leggera disabilità; incapacità di svolgere le attività citate precedentemente, ma in grado di badare alla propria persona senza una specifica assistenza;
- Grado 3: Disabilità moderata; necessaria assistenza, ma capacità di camminare autonomamente;
- Grado 4: Disabilità moderatamente severa; incapacità di camminare o di soddisfare le proprie necessità senza assistenza;
- Grado 5: Disabilità severa; costrizione a letto, incontinenza e in costante necessità di cure;
- Grado 6: Morte

La validità della scala mRS è stata mostrata dalla forte correlazione sia con misurazioni tipicamente condotte nella diagnosi di un ictus (ad esempio il volume infartuato) che

con altre scale; tuttavia, il ridotto numero di gradi della mRS ne determina una bassa sensibilità ai cambiamenti. Inoltre, essa è caratterizzata da un'elevata variabilità inter-osservatore, causata dall'assenza di una procedura standardizzata nell'applicazione della scala, ad esempio in termini di numero di domande poste ai pazienti e relativo contenuto [16].

1.1.4.2. Scale di ricanalizzazione

Thrombolysis in Cerebral Infarction scale (TICI)

La scala TICI deriva da una modifica della scala Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) - precedentemente utilizzata per la classificazione degli esiti dei trattamenti applicati a casi di occlusione nelle arterie coronarie – al fine di descrivere il tasso di perfusione osservato tramite angiografia cerebrale a seguito di trattamenti endovascolari dell'AIS (Acute Ischemic Stroke - Ictus Ischemico Acuto). La scala TICI originale prevedeva quattro gradi:

- Grado 0: Nessuna perfusione;
- Grado 1: Minimo flusso attraverso l'occlusione iniziale e minima/nulla riperfusione della zona a valle dell'occlusione;
- Grado 2: Parziale riperfusione anterograda della zona a valle dell'occlusione;
- Grado 3: Completa riperfusione anterograda della zona a valle dell'occlusione [17].

Nel 2013 fu introdotta una modifica alla precedente scala - che portò alla creazione della *modified Treatment in Cerebral Infarction (mTICI)* – che suddivise ulteriormente il grado 2 in grado 2a e grado 2b:

- Grado 2a: Parziale riperfusione anterograda pari a meno della metà della zona a valle dell'occlusione;
- Grado 2b: Parziale riperfusione anterograda pari a più della metà della zona a valle dell'occlusione [18].

Alberta stroke programme early CT score (ASPECTS)

La scala ASPECTS è una scala di carattere topografico, utilizzata per classificare le acquisizioni CT della MCA, la quale viene suddivisa in dieci regioni, che sono:

- Caudato;
- Putamen;
- Capsula interna;
- Corteccia insulare;
- M1 ovvero la corteccia anteriore nella MCA;
- M2 ovvero la corteccia laterale della MCA fino all'insula;
- M3 ovvero la corteccia posteriore della MCA;

- M4 ovvero la zona anteriore della MCA immediatamente sopra alla M1;
- M5 ovvero la zona laterale della MCA immediatamente sopra alla M1;
- M6 ovvero la zona posteriore alla MCA immediatamente sopra alla M3.

Il punteggio finale si ottiene sottraendo al valore di dieci un punto per ogni segmento ostruito [19].

Arterial Occlusive Lesion (AOL)

La scala AOL descrive la pervietà del sito dell'occlusione sulla base del grado di apertura del lume del vaso e della presenza o meno di flusso nella zona a valle. I gradi di tale scala sono:

- Grado 0: Completa occlusione dell'arteria di interesse;
- Grado 1: Incompleta occlusione o parziale ricanalizzazione locale dell'arteria d'interesse e flusso distale nullo;
- Grado 2: Incompleta occlusione o parziale ricanalizzazione locale dell'arteria d'interesse e parziale flusso distale;
- Grado 0: Completa ricanalizzazione dell'arteria d'interesse e ripristino del flusso distale [20].

1.1.5. Trattamenti

È stato stimato che, a partire dallo sviluppo dei primi sintomi, per ogni ora priva di opportuni trattamenti un paziente AIS perde circa 830 miliardi di sinapsi, 714 km di fibre mielinizzate e 120 milioni di neuroni; lo stesso numero di neuroni verrebbe perso da una persona in salute per invecchiamento in circa 3,6 anni [21].

Per tale motivo, il principale obiettivo dei trattamenti a cui si ricorre in caso di AIS è quello di ripristinare il prima possibile il flusso sanguigno nella zona colpita, che, in base al grado di perfusione e allo stato dell'attività metabolica, è stata descritta come composta da due regioni: la zona gravemente ischemica, caratterizzata da una completa assenza di flusso sanguigno e danneggiata irreversibilmente nel giro di pochi minuti, e la zona di penombra, una regione più periferica caratterizzata da una ridotta perfusione e che può essere preservata se il flusso sanguigno viene ripristinato nelle prime ore successive all'ictus [22]. Il ripristino del flusso sanguigno in corrispondenza dell'arteria occlusa è definito "ricanalizzazione", mentre il ripristino del flusso in corrispondenza del distretto distale rispetto all'arteria occlusa è chiamato "riperfusion"; entrambe sono cruciali per il recupero della maggior percentuale possibile della penombra e, quindi, per ridurre i danni neurologici, il rischio di disabilità a lungo termine e la mortalità [23].

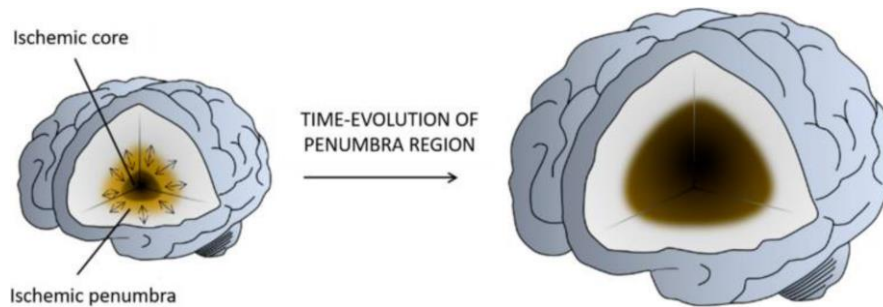


Figura 11: Illustrazione del concetto “zona di penombra” [23].

Attualmente, le due principali terapie per il trattamento dell'ictus ischemico sono: (i) terapia farmacologica, e (ii) intervento endovascolare per la rimozione meccanica del trombo (Endovascular Treatments, EVT). La terapia farmacologica si basa sull'utilizzo di agenti trombolitici (Intravenous Thrombolysis, IVT), in grado di attivare un sistema antitrombotico endogeno (fibrinolisi) promuovendo la conversione del plasminogeno in plasmina, una proteasi attiva in grado di rompere i legami tra le molecole di fibrina, determinando quindi la degradazione dei trombi intravascolari [24]:

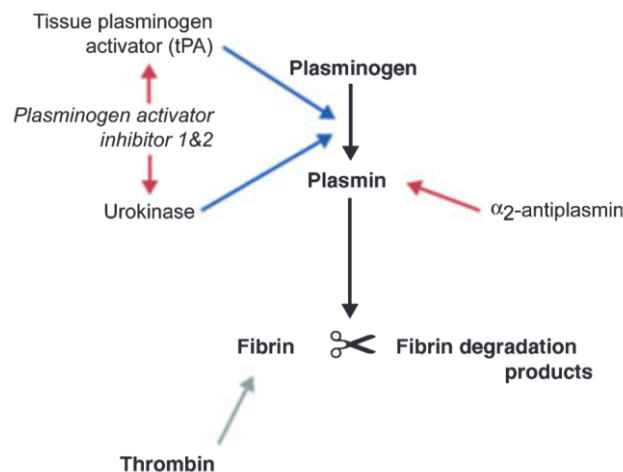


Figura 12 – Una rappresentazione schematica del sistema enzimatico fibrinolitico [24].

La prima generazione di agenti trombolitici testati in letteratura fu costituita dallo streptochinasi e dall'urochinasi; la prima è una proteina prodotta da batteri come lo *Streptococcus*, la seconda è una proteasi che fu originariamente isolata dall'urina umana. I primi studi condotti su tali farmaci ebbero come risultato un aumento del rischio di emorragia intracranica e l'assenza di un'efficacia significativa, che fu associata ad una bassa specificità per la fibrina; per tali motivi, lo streptochinasi e l'urochinasi non vennero più utilizzati. Nel 1979, l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) venne per la prima volta isolato e prodotto in sufficienti quantità a partire da colture cellulari melanocitiche. Negli anni successivi, sfruttando tecniche di ricombinazione del DNA, fu possibile ottenere l'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA), il che portò allo sviluppo della seconda generazione di farmaci per il trattamento dell'AIS: l'alteplase e il pro-urochinasi [25].

L'alteplase fu approvato dall'FDA nel 1996 come primo farmaco indicato nella terapia dell'ictus ischemico acuto, sulla base di uno studio che ha mostrato un miglioramento significativo delle condizioni di pazienti trattati entro le 3h dall'insorgere dei sintomi (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Relativamente al pro-urochinasi, lo studio PROACT-II rimane l'unico ad aver mostrato un'efficacia clinica positiva nel suo utilizzo in pazienti soggetti ad occlusione del tratto prossimale della M1, trattati entro le 6h dall'insorgere dei sintomi: al 40% dei pazienti è stato infatti assegnato un punteggio ≤ 2 nella scala Rankin modificata (mRS) a 90 giorni dallo sviluppo dell'ictus. (OR = 2.13; 95% CI, 1.02–4.42; $p = 0.04$). Nonostante i risultati fossero promettenti, non furono sufficienti a portare l'FDA all'approvazione del farmaco, data la piccola dimensione del campione testato ed una significatività marginale ($p = 0.043$) [26].

Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse nei confronti di una nuova sostanza, il tenecteplase (rt-PA-TNK), che mostra una maggiore affinità della fibrina rispetto ai precedenti farmaci a rt-PA. Uno studio ha comparato la sicurezza e l'efficacia di 0.1 mg/kg i.v. di rt-PA-TNK (somministrati tra le 3 e le 6 h dopo lo sviluppo dei sintomi) con quelle di 0.9 mg/kg i.v. di rt-PA (somministrati entro le 3h). Rispetto all'rt-PA, il trattamento a base di rt-PA-TNK ha portato a migliori ripercussioni e ricanalizzazione nonché ad una minor insorgenza di effetti indesiderati, sia a 24h che a 90 giorni dall'insorgere dell'ictus [25].

Oltre alla ricerca di sostanze più efficaci, ultimamente l'attenzione è stata rivolta anche all'utilizzo di tecniche di nanomedicina per la somministrazione mirata degli agenti trombolitici. Tali approcci, infatti, garantirebbero la focalizzazione del farmaco sulla sola regione occlusa, aumentando l'efficacia trombolitica, e la somministrazione controllata del farmaco, riducendo il rischio di sviluppare un'emorragia [27].

A più di 20 anni dalla prima approvazione, c'è una sufficiente evidenza sperimentale per affermare che: (i) la trombolisi intravenosa è benefica per pazienti colpiti da AIS, (ii) minore è il l'intervallo di tempo tra lo sviluppo dei sintomi ed il trattamento, migliore sarà il tasso di ricanalizzazione e minore sarà la mortalità. Le principali limitazioni invece sono: (i) minor efficacia nel trattare trombi di grandi dimensioni e/o occlusioni di vasi di largo diametro (Large Vessel Occlusion, LVO); (ii) la ridotta finestra temporale entro cui devono essere somministrati; (iii) circa il 2-8% dei pazienti sviluppa un'emorragia intracranica per cui non è ancora stata prodotta una cura; la terapia farmacologica è infatti sconsigliata a soggetti con disturbi emostatici o con una storia pregressa di ictus emorragico [23].

L'utilizzo della procedura chirurgica chiamata 'trombectomia meccanica', oltre che costituire un'alternativa per quei pazienti che presentano controindicazioni al trattamento farmaceutico, migliora sostanzialmente il tasso di ricanalizzazione e il recupero funzionale del paziente successivo all'intervento, diminuendo la percentuale di handicap del 22% [28]. L'utilizzo della trombectomia permette inoltre di ampliare

la finestra temporale di intervento attualmente fino ad un massimo di 24 ore, dopo l'insorgenza dei sintomi [29].

Tuttavia, la terapia endovascolare è più efficace in caso di occlusione di grandi vasi – intendendo con quest'ultimi l'arteria carotide interna (ICA), il primo e il secondo segmento dell'arteria cerebrale media (MCA, M1, M2), l'arteria cerebrale anteriore (ACA), l'arteria vertebrale, l'arteria basilare o la parte prossimale dell'arteria cerebrale posteriore – che rappresentano solo il 30% di tutti i casi di AIS. Inoltre, tali trattamenti aumentano il rischio di produzione di micro-detriti e, conseguentemente, di sviluppare ictus distali; per questo motivo, la trombectomia è spesso accompagnata dalla terapia farmacologica [22].

Di seguito verranno descritte con maggior dettaglio le principali caratteristiche della trombectomia meccanica, che rappresenta l'oggetto di interesse di questo lavoro di tesi.

1.2. Trombectomia meccanica

La trombectomia meccanica (Mechanical Thrombectomy, MT) è una procedura chirurgica endovascolare mininvasiva, che prevede l'inserimento di un microcatetere con accesso distale dall'arteria femorale, il quale tramite tecniche standard di cateterizzazione cerebrale, raggiunge l'arteria cerebrale occlusa, punto in cui avviene la rimozione del trombo. Quest'ultima fase può essere portata a termine tramite l'utilizzo di differenti strumentazioni biomediche, in base al meccanismo d'azione si possono distinguere diverse tecniche procedurali. I dispositivi EVT più comuni per la riperfusione possono essere distinti in: stent retriever e sistemi di aspirazione con un catetere di grande diametro.

Rimane una questione di dibattito quale delle due strumentazioni sia superiore. Lo studio COMPASS, pubblicato nel 2019, è stato condotto a tal proposito su 15 centri clinici del Nord America, per confrontarne l'efficacia. L'aspirazione diretta ha raggiunto sul 52% dei pazienti buoni risultati funzionali a 3 mesi dall'intervento, percentuale paragonabile al valore ottenuto dall'uso di stent retriever in prima linea (50%). Tale trial è stato il punto di riferimento per fornire prove a sostegno dell'aspirazione diretta, come valida alternativa agli stent retriever. Si è evidenziato infatti che se durante l'utilizzo dell'aspirazione diretta l'estrazione del trombo non riesca completamente, il catetere ad ampio lume si troverebbe ancora a contatto con la faccia del coagulo; quindi, all'occorrenza uno stent retriever può essere rapidamente inserito e dispiegato sul trombo. Ciò ha comportato che il gruppo di soggetti sottoposti ad aspirazione diretta mostrasse un tempo procedurale significativamente più breve rispetto all'uso dello stent retriever. Tuttavia, gli autori hanno sottolineato che la

tecnica EVT dovrebbe essere adattata al singolo paziente e alle caratteristiche del coagulo per la massima efficacia [30].

1.2.1. Cateteri di Aspirazione

Il primo sistema di aspirazione approvato dalla FDA fu il Penumbra Aspiration System, nel 2008 [31]. Un'illustrazione del Penumbra System è mostrata in Figura 13, composto dal catetere di riperfusione, dal separatore e dall'anello di rimozione del trombo. Il dispositivo originale, tramite l'uso di una pompa di aspirazione, generava un vuoto continuo e statico all'interno del catetere di riperfusione ed il materiale del trombo veniva frammentato da un "separatore". L'azione combinata di questi due elementi facilitava un continuo processo di aspirazione-indebolimento del trombo, avanzando e ritirando il separatore più volte. Se infine il coagulo non risultava completamente rimosso, veniva utilizzato l'anello di rimozione del trombo, che lo catturava prossimalmente e lo estraeva, in condizioni di flusso arrestato, grazie al palloncino del catetere guida gonfiato alla base del sistema [32].

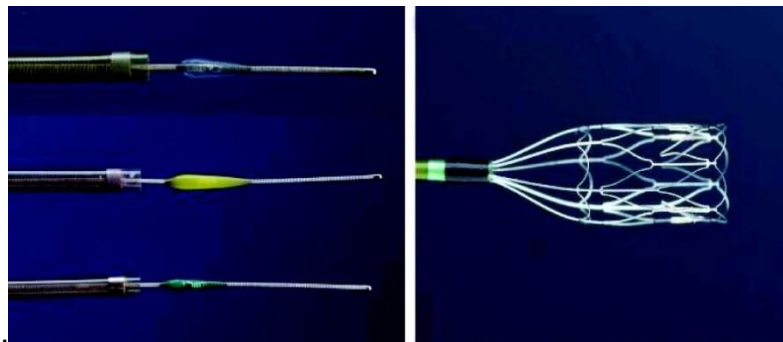


Figura 13 – Sistema di aspirazione Penumbra Aspiration System [32].

La maggior parte delle tecniche si avvalgono dell'uso di un Balloon Guide Catheter (BGC), un catetere con un ampio lume ed un palloncino situato sulla punta distale. Il palloncino viene posto all'altezza dell'arteria carotide comune o dell'arteria carotide interna e successivamente gonfiato (occludendo il lume del vaso), affinché il flusso di sangue intracranico non interferisca con la rimozione del trombo [31]. Il BGC può essere utilizzato inoltre per generare l'inversione del flusso applicando una pressione negativa; in questo modo si facilita la rimozione di emboli generati durante la procedura, prevenendo complicanze emboliche [30].

Oggi, la tromboaspirazione per la MT viene ancora in genere condotta applicando ad un catetere di grande calibro un vuoto statico continuo, collegandolo ad una pompa o ad una siringa di grandi dimensioni. Tuttavia, studi recenti hanno mostrato come variando la dinamica della pressione attraverso l'aspirazione ciclica, aumenti la forza di aspirazione sull'occlusione, ottenendo così una rimozione del coagulo più efficace rispetto all'aspirazione statica. Più recentemente, in una delle prime esperienze

cliniche con l'aspirazione ciclica per ictus in grandi vasi, la trombectomia è stata eseguita utilizzando il sistema di aspirazione digitale intelligente CLEAR (Insera Therapeutics Inc., Sacramento, CA), che ha prodotto risultati molto promettenti [33].

La forza di aspirazione è direttamente proporzionale al diametro interno del catetere. E' infatti ben nota da studi passati, l'importante relazione che sussiste tra diametro interno, perdita di pressione e portata nei piccoli vasi. Per sfruttare questo principio, sono stati recentemente introdotti tre nuovi cateteri di aspirazione con un diametro maggiore, rispetto ai modelli precedenti, per il trattamento dell'ictus ischemico con trombectomia: Jet 7 (Penumbra Inc., Alameda, CA), Vecta 71 (Stryker, Fremont CA) e React 71 (Medtronic, Irvine CA) (Figura 14). Tutti e tre i cateteri sono i più grandi cateteri di aspirazione diretta sul mercato che possono adattarsi agli attuali cateteri guida e sono in grado di generare una maggiore forza di aspirazione rispetto ai modelli precedenti [30].

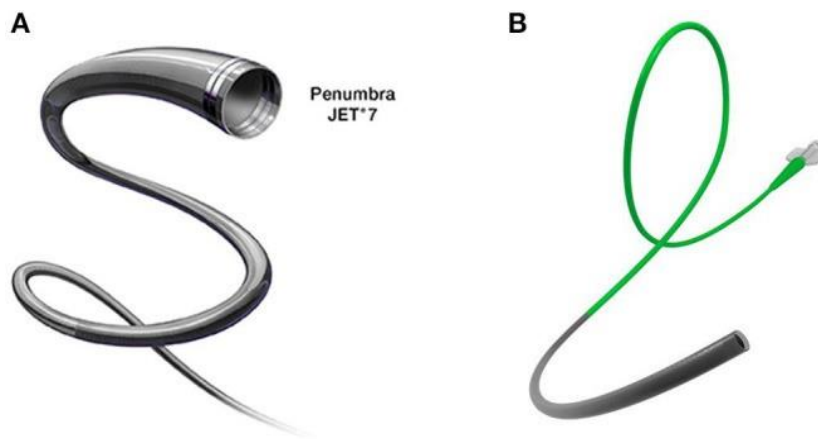


Figura 14 - (A) Catetere di aspirazione Jet 7 di Penumbra con un lume interno di 0,072 pollici (1,83 mm) per una maggiore forza di aspirazione. (B) Catetere di aspirazione React 71 di Medtronic con una bobina in nitinol sovrapposta e un design a treccia per una migliore navigabilità [30].

1.2.2. Stent Retrievers

La prima generazione di dispositivi retriever furono i Coil Retrievers. Il primo modello di dispositivo per MT in assoluto, approvato dalla FDA nel 2004 fu il MERCI Retrieval System (Concentric Medical, Mountainview, CA) [31]. Esso consisteva in un filo di NiTiNol a memoria di forma elicoidale, inserito nella sua configurazione diritta attraverso un microcatetere. Solo una volta giunto nell'arteria intracranica occlusa ed oltrepassato il coagulo, si sfruttava la superelasticità del materiale per dispiegare 2-3 giri di elica oltre il trombo ed ulteriori giri di elica più prossimali all'interno del trombo stesso. A questo punto un palloncino BGC veniva gonfiato per arrestare il flusso sanguigno, di modo che il Merci Retriever con il coagulo agganciato potesse essere

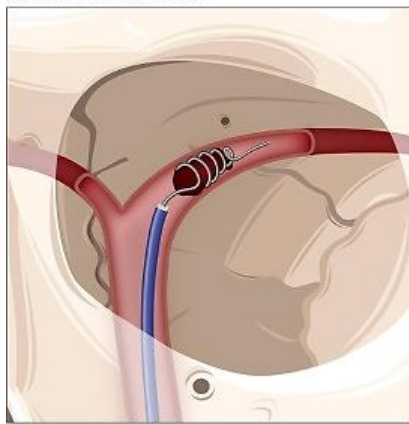
ritirato all'interno del lume del BGC. Il palloncino veniva quindi sgonfiato per ristabilire il flusso [34].

Tuttavia, l'effettivo beneficio della trombectomia meccanica intra-arteriosa, rispetto alla sola trombolisi endovenosa, non fu confermato prima dell'arrivo dei dispositivi di seconda generazione: gli stent retriever. Essi rappresentarono un importante progresso terapeutico perché mostrarono fin da subito un'efficacia molto più elevata dei dispositivi precedenti (ad esempio il dispositivo MERCI Retriever ed il primo sistema di aspirazione Penumbra) migliorando drasticamente la prognosi neurologica a 90 giorni dall'intervento [28]. I primi stent retriever approvati dalla FDA furono il Solitaire System (Medtronic, California, USA) ed il Trevo Device (Stryker, Michigan, USA) [31].

Gli stent retriever attuano una rimozione meccanica del trombo per mezzo di uno stent in NiTinol auto espandibile, posto all'estremità di un filo flessibile. Esso viene inizializzato in una configurazione crimpata all'interno di un microcatetere e viene posizionato a cavallo del trombo. Una volta in posizione, lo stent viene dispiegato ritirando il microcatetere; questo passaggio fa sì che il coagulo si trovi intrappolato all'interno delle maglie dello stent e quindi tutto il complesso viene retratto verso un catetere ricevente. In molti casi, questa operazione viene eseguita in condizioni di flusso arrestato ottenuto grazie ad un palloncino BCG posizionato tipicamente all'altezza dell'ICA alla base del cranio [35].

Thrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke:

A. First Generation



B. Second Generation

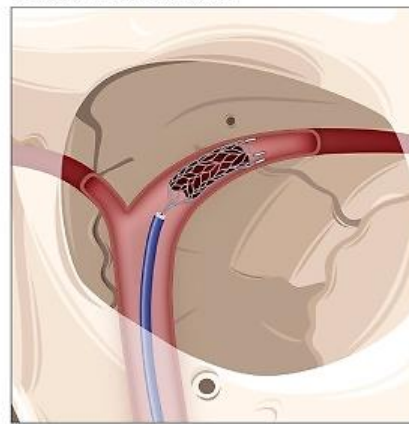


Figura 15 - Rappresentazione schematica dei dispositivi di trombectomia meccanica di prima (A) e seconda generazione (B). Dispositivo MERCI (A) e generico stent retriever (B) al segmento prossimale della MCA con intrappolamento del coagulo [31].

Gli studi MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE e SWIFT PRIME hanno dimostrato l'efficacia di questa tecnica e di questi dispositivi, rispetto alla terapia di trombolisi. Una migliore ricanalizzazione è stata raggiunta nel 58%-88% dei pazienti. Ciò ha comportato tassi di indipendenza funzionale (punteggi mRS di 0-2) dal 53% al 71%,

un aumento significativo rispetto ai soggetti trattati con sola trombolisi endovenosa (punteggi mRS di 0-2 nel 19%-40% dei pazienti) [36].

I successi di questi primi studi hanno incentivato lo sviluppo degli stent retriever di terza generazione. Anche se i dispositivi Solitaire e Trevo rimangono ampiamente utilizzati (Figura 16) lo sviluppo di nuovi design di stent retriever sta dimostrando risultati promettenti. Il dispositivo di ripercussione EmboTrap (Cerenovus, Galway, Ireland) è uno stent retriever di terza generazione, con una struttura a doppio strato dotata di petali articolati e una zona distale di cattura, la quale dovrebbe consentire una migliore presa sul coagulo e l'intrappolamento di eventuali frammenti generati dalla stessa procedura EVT (Figura 17). L'efficacia dello stent EmboTrap è stata convalidata da uno studio condotto dall'azienda che ha prodotto lo stent, intitolato "Analysis of Revascularization in Ischemic Stroke with EmboTrap" (ARISE II). La ripercussione mTICI $\geq 2b$ entro tre passaggi è stata raggiunta nell'80,2%. Un buon risultato funzionale di mRS 0-2 a 90 giorni è stato raggiunto dal 67% dei pazienti, con un tasso di mortalità del 9%. A seguito di questo studio, EmboTrap ha ottenuto l'approvazione della FDA per l'uso nella trombectomia da ictus. Attualmente sul mercato sono presenti le versioni più recenti del dispositivo, vale a dire EmboTrap II ed EmboTrap III [30].

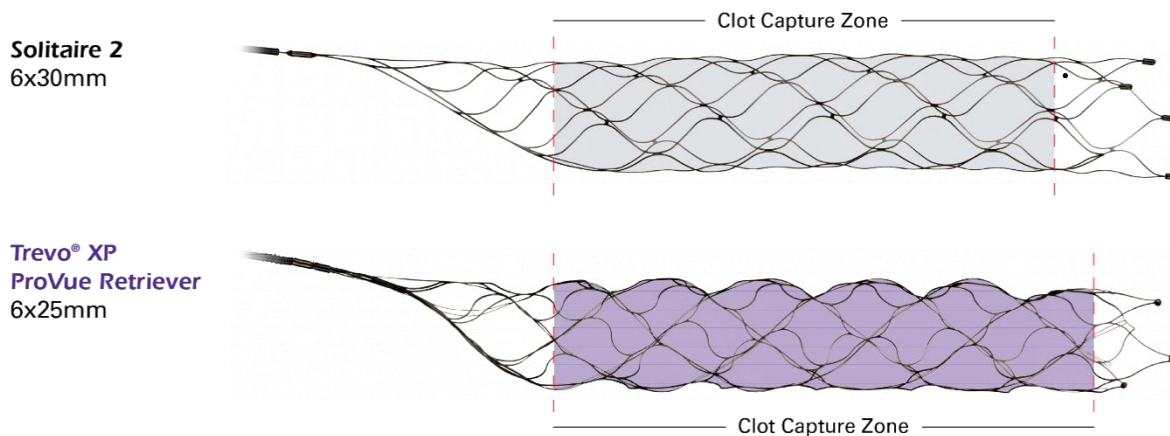


Figura 16 - Dispositivo Solitaire 2 di Medtronic (in alto): è qui illustrato in quanto oggetto di questo lavoro di tesi; tuttavia, il modello attualmente più recente di Medtronic sul mercato è il Solitaire X. Trevo XP di Stryker (in basso): presenta celle costantemente grandi, una punta distale morbida e una radiopacità su tutta la lunghezza per un facile posizionamento, integrazione e recupero [37].

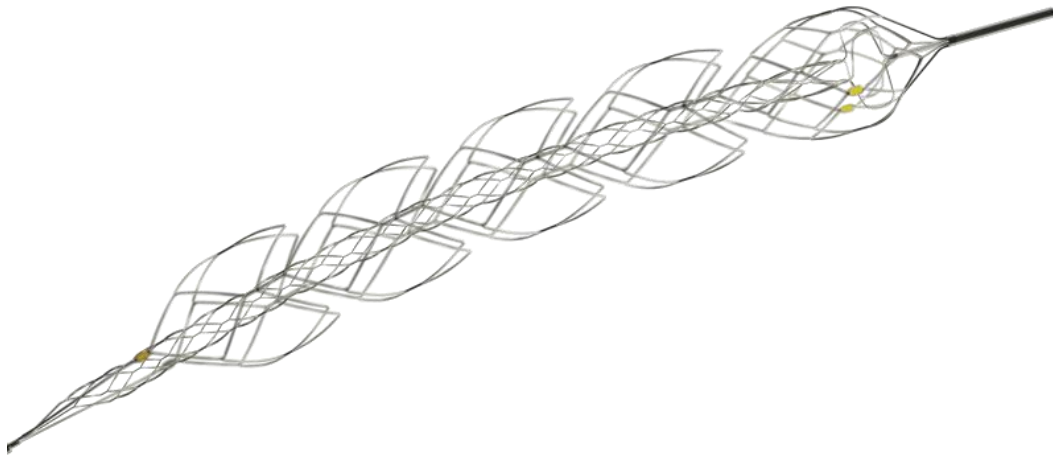


Figura 17 - Dispositivo EmboTrap II di Cerenovus. Si può facilmente notare la struttura a doppio strato: il design a celle chiuse del canale interno mantiene il trombo in modo sicuro e stabile durante il recupero, mentre il design aperto e articolato della gabbia esterna mantiene l'apposizione sulla parete, agganciando e afferrando al contempo il coagulo. Le grandi finestre di ingresso canalizzano i trombi verso il centro della gabbia, facilitando l'aggancio e il recupero. Marcatori radiopachi distali e prossimali consentono un posizionamento accurato rispetto all'occlusione. Inoltre, a differenza dei dispositivi di seconda generazione, la mesh distale dell'EmboTrap II ha un design ad estremità chiusa, per un miglior controllo del coagulo di sangue durante il recupero [38].

Altri recentissimi stent retriever di terza generazione attualmente sul mercato sono: il dispositivo di rivascolarizzazione tridimensionale 3D (Penumbra Inc.), il Versi (NeuroVasc Technologies, Laguna Hills, CA) in, il NeVa (Vesalio, Nashville, TN) ed il Tigertriever (Rapid Medical, Yokneam, IL) [30], illustrati in Figura 18. Il 3D è generalmente utilizzato insieme al catetere di aspirazione Penumbra ed ha mostrato tassi di ricanalizzazione significativamente migliori rispetto alla sola tecnica di aspirazione [36]. Il Versi è composto da due a quattro segmenti articolari che si espandono e si riconfigurano sotto trazione, durante il ritiro; insieme all'EmboTrap, è stato oggetto di uno studio clinico che ha dimostrato che gli stent con design segmentato migliorano l'efficacia della trombectomia nei vasi più tortuosi. I due stent sono infatti stati comparati ai dispositivi di seconda generazione Solitaire e Trevo (non segmentati), utilizzando modelli della ICA e della MCA, con tortuosità lieve, moderata e grave [39]. Il NeVa è stato progettato per avere una forza radiale elevata e dispone di caratteristiche regioni dette Drop Zones, che aiutano nell'estrazione dei trombi che aderiscono saldamente alla parete dell'arteria. Il Tigertriever è dotato di un meccanismo controllato all'impugnatura, che consente all'operatore di regolare in modo incrementale il diametro dello stent e di piegarlo [30].

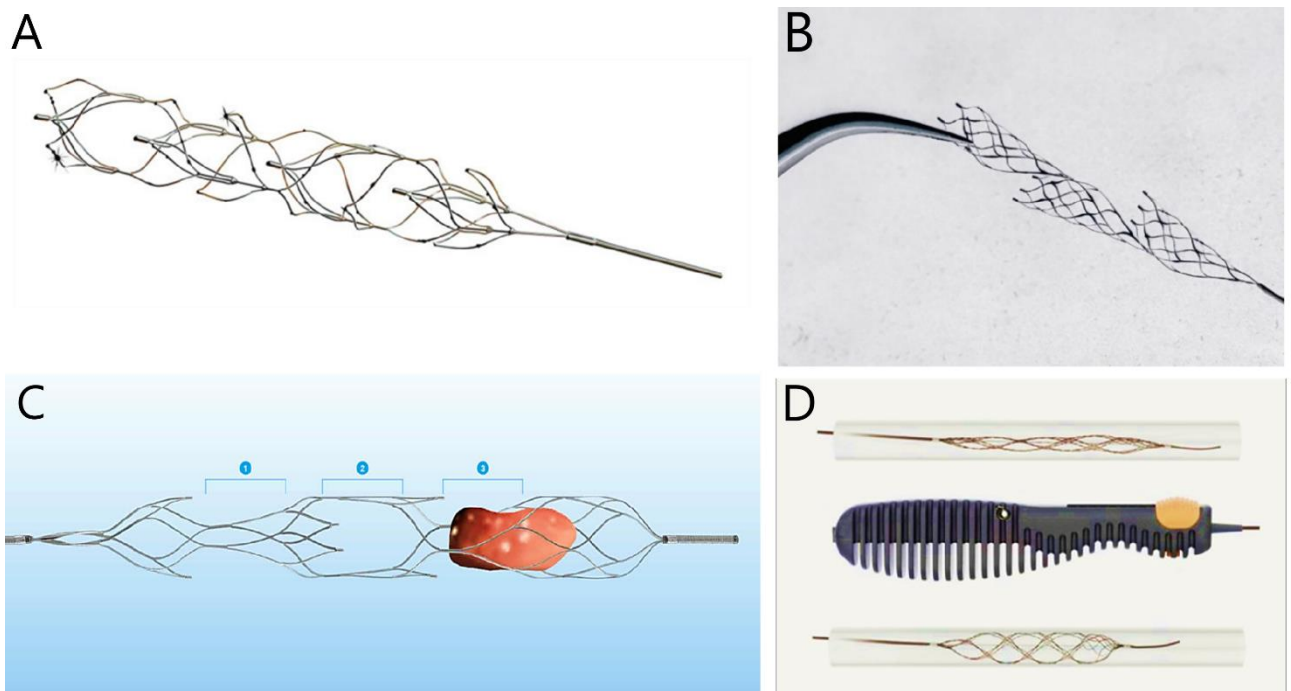


Figura 18 – (A) Dispositivo 3D di Penumbra [30]; (B) Dispositivo Versi Retriever con design segmentato [40]; (C) Dispositivo NeVa Neuro Thrombectomy, che consiste di 3 Drop Zone, grandi tasche aperte che modificano l'interazione dinamica con il coagulo, catturandolo all'interno del dispositivo, invece di affidarsi alla penetrazione dello stesso ed al successivo pin and drug lungo la parete dell'arteria [41]; (D) Dispositivo Tigertriever con maniglia esterna che permette all'operatore di controllare il grado di espansione dello stent retriever [42].

1.2.3. Tecniche Combinate

La trombectomia in molti centri viene ora eseguita con la combinazione di uno stent retriever e un catetere di aspirazione distale, nonché un catetere guida a palloncino (BGC), portando quindi allo sviluppo di nuove tecniche di intervento [30]. Di seguito alcuni esempi, brevemente descritti [43].

Tecnica CAPTIVE (Continuous Aspiration Prior To Intracranial Vascular Embolectomy): l'aspirazione inizia prima del dispiegamento dello stent retriever per prevenire la dispersione degli emboli durante il processo, quindi dopo aver oltrepassato il trombo, lo stent viene dispiegato (Figura 19, A); il catetere di aspirazione viene fatto avanzare sopra lo stent retriever fino ad essere adiacente al trombo ed il microcatetere viene rimosso per aumentare la forza di aspirazione (Figura 19B); successivamente lo stent-retriever, il catetere di aspirazione ed il trombo vengono retratti tutti insieme come una singola unità, all'interno del catetere guida (Figura 19C).

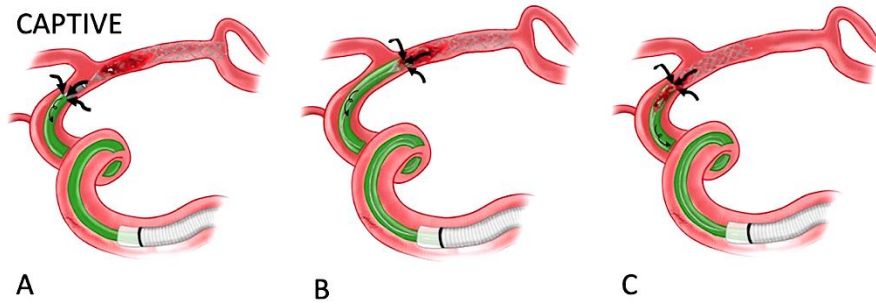


Figura 19 – Tecnica CAPTIVE [43].

Tecnica SAVE (Stent-retriever Assisted Vacuum-locked Extraction): uno stent-retriever viene dispiegato utilizzando la tecnica a spinta attiva, intrappolando il trombo solo in un terzo della sua porzione prossimale, il microcatetere viene rimosso ed inizia l'aspirazione (Figura 20D); si avvanza il catetere di aspirazione verso il trombo, mentre si ritrae delicatamente lo stent retriever, fino a quando non si registra più alcun flusso nel catetere di aspirazione e quindi il trombo risulta incastrato (Figura 20E); l'aspirazione permanente viene quindi trasferita al catetere guida, mentre una pressione negativa viene mantenuta nel catetere di aspirazione con una siringa da 60 ml; in ultimo, rimozione dello stent-retriever, del catetere di aspirazione e del trombo come singola unità, sempre sotto suzione da parte del catetere guida (Figura 20F).

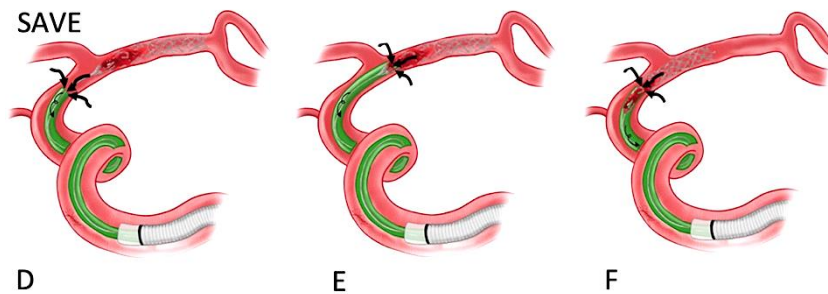


Figura 20 – Tecnica SAVE [43].

Tecnica ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): posizionamento di un catetere di aspirazione immediatamente prossimale al trombo (Figura 21G); dispiegamento di uno stent-retriever oltre l'occlusione e attivazione della suzione dal solo catetere di aspirazione (Figura 21H); gonfiaggio del BGC e recupero dello stent-retriever, del trombo e del catetere di aspirazione come un'unica unità attraverso il catetere guida (Figura 21I).

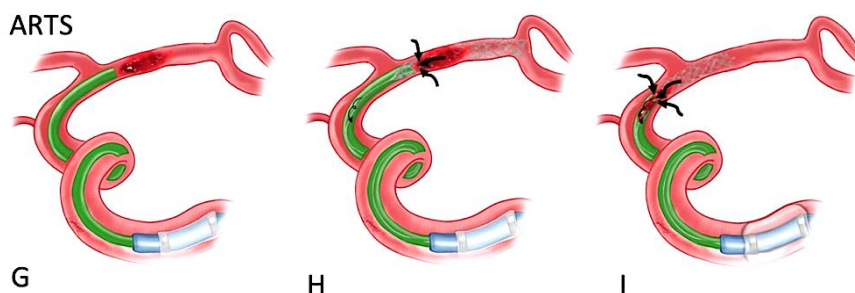


Figura 21 – Tecnica ARTS [43].

Tecnica STRAP (STent Retrieval - Aspiration and Proximal flow arrest): posizionamento di un catetere di aspirazione prossimale al trombo (Figura 22J); posizionamento di un BGC nella ICA cervicale e dispiegamento di uno stent-retriever; inizio dell'aspirazione continua applicata sia al BGC che al catetere di aspirazione (Figura 22K); successivamente recupero di tutto il sistema sotto aspirazione costante (Figura 22L).

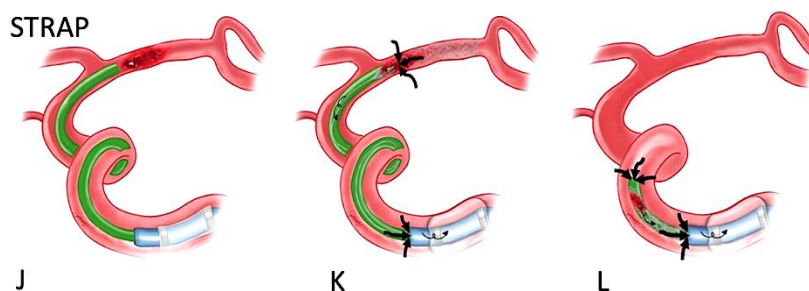


Figura 22 – Tecnica STRAP [43].

Tecnica BADDASS (BALloon guide with large bore Distal access catheter with Dual Aspiration with Stent-retriever as Standard): posizionamento del BGC nella ICA cervicale e dispiegamento parziale dello stent-retriever con o senza catetere di aspirazione attivo (Figura 23M); avanzamento del catetere di aspirazione alla porzione prossimale del trombo, gonfiaggio del BGC, dispiegamento completo dello stent-retriever e rimozione del microcatetere (Figura 23N); recupero del trombo sotto aspirazione costante dal catetere distale e dal BGC (Figura 23O).

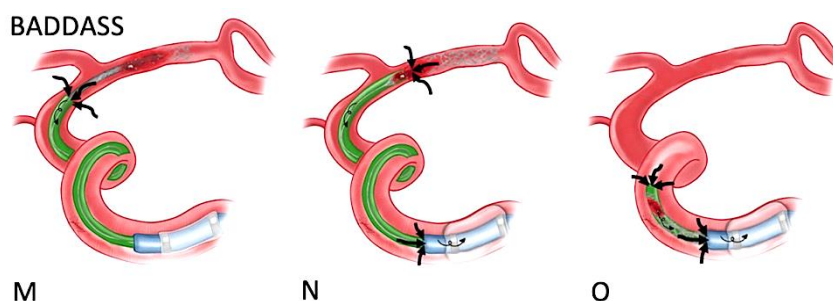


Figura 23 – Tecnica BADDASS [43].

Tecnica ASAP (A Stent-retrieving into an Aspiration catheter with Proximal balloon technique): dispiegamento dello stent-retriever nel sito dell'occlusione, dopo che

l'aspirazione è stata attivata dal catetere ed il BGC è stato gonfiato (Figura 24P); lo stent-retriever viene recuperato all'interno del catetere di aspirazione che rimane nella sua posizione iniziale (Figura 24Q); successivamente avviene la rimozione del catetere di aspirazione, sotto aspirazione costante e flusso arrestato (Figura 24R).

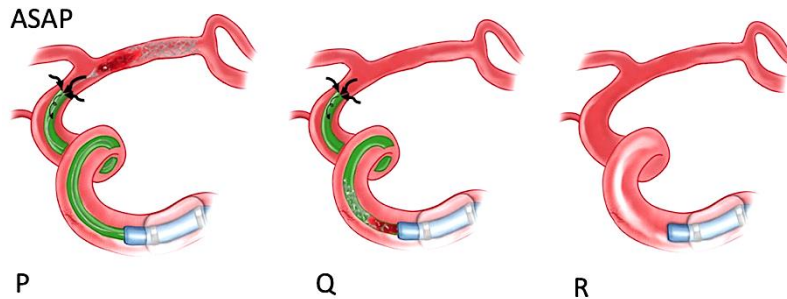


Figura 24 – Tecnica ASAP [43].

Tecnica PROTECT (PRoximal balloon Occlusion TogEther with direCt Thrombus aspiration): dispiegamento di uno stent-retriever nel sito del trombo, mentre il catetere di aspirazione è attivo e un'aspirazione manuale è indotta attraverso il BGC gonfiato (Figura 25S); dopodiché recupero sotto aspirazione costante attraverso il catetere di aspirazione ed il BGC (Figura 25T).

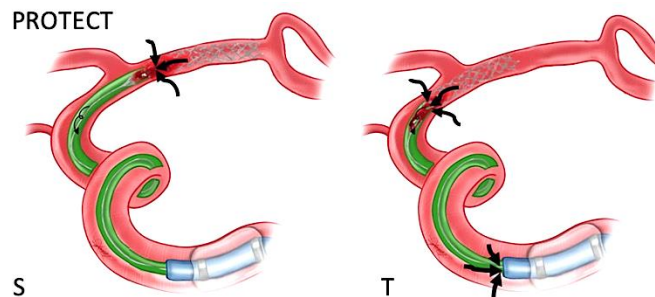


Figura 25 – Tecnica PROTECT [43].

Si tratta di diverse varianti della stessa tecnica di trombectomia, che riportano tutte un alto tasso di riperfusione, tassi di ricanalizzazione più elevati al primo tentativo, un numero inferiore di tentativi e/o un tasso di embolizzazione distale inferiore. Sebbene possa essere più costoso utilizzare più apparecchiature, ciò è compensato dal miglioramento del tasso di ricanalizzazione al primo tentativo e dai tempi procedurali più brevi che portano a risultati migliori [30].

1.2.5. Vantaggi e Limiti

Nell'ictus ischemico acuto (AIS), il vantaggio clinico del trattamento meccanico intra-arterioso rispetto al solo trattamento trombolitico, osservato nei recenti studi randomizzati, è dovuto principalmente all'efficacia degli stent retriever. Con questa classe di dispositivi di terza generazione, almeno nell'80% dei casi si ottiene una sostanziale riperfusione: EmboTrap nello studio ARISE II ha ottenuto una riperfusione mTICI $\geq 2b$ entro tre passaggi nell'80,2% dei pazienti [44], mentre il dispositivo 3D di

Penumbra, in uno studio di controllo randomizzato multicentrico, è stato in grado di ottenere la riperfusione mTICI 2b-3 nell'81,9% dei soggetti [45].

L'introduzione della EVT ha rivoluzionato il trattamento dell'AIS, ma, come precedentemente accennato, ancora quasi 2 pazienti su 3 con un AIS hanno esito sfavorevole e diventano funzionalmente dipendenti [46]. Questo indica chiaramente che le EVT possono trarre grande beneficio da un ulteriore miglioramento, che può essere raggiunto approfondendo la nostra comprensione su vari aspetti dell'EVT, come l'interazione coagulo-dispositivo e le cause degli esiti negativi. Anche se l'EVT è una procedura clinica diffusa, diversi aspetti del trattamento richiedono un'ulteriore analisi ed esplorazione [47]. Di seguito sono descritti alcuni esempi delle principali cause di fallimento della trombectomia meccanica.

Esiste ancora un sottogruppo di pazienti il cui coagulo non può essere rimosso completamente. Circa il 20% dei trombi è resistente ai moderni approcci di recupero, che richiedono più tentativi di trombectomia o sono completamente intrattabili alla ricanalizzazione. La ricerca attuale in questo ambito, si basa sull'identificazione pre-intervento della composizione del trombo mediante istopatologia e/o imaging, nella speranza di sviluppare un approccio più completo e personalizzato per il paziente specifico, al trattamento dell'ictus. Le informazioni tratte dalla composizione del coagulo di sangue possono fornire spunti per prevedere quali pazienti trarranno beneficio dalla terapia endovascolare, ma non risolvono la necessità di nuove tecnologie e dispositivi per affrontare i coaguli più resistenti e difficili da rimuovere. La ricerca futura si concentrerà sulle interazioni tra il coagulo ed il dispositivo e la parete del vaso. È essenziale che la tecnologia dei dispositivi di prossima generazione sia semplice e affidabile, ma che riesca anche nell'estrazione dei trombi più difficoltosi, con successo entro pochi minuti dall'accesso arterioso. Un esempio potrebbero essere cateteri di calibro ancora maggiore, che riescano ad avanzare fino alla MCA per l'ingestione completa del coagulo, oppure dispositivi aggiuntivi per gli stent retriever che incapsulano il coagulo ottenendo la rimozione senza generazione di frammenti [48].

Oltre a questo, uno dei motivi principali del fallimento dell'EVT è la stenosi aterosclerotica intracranica (ICAS) sottostante. L'ICAS purtroppo non è nota prima dell'intervento e viene comunemente diagnosticata durante la procedura EVT, nella quale si osserva ricanalizzazione ripetuta e quindi ri-occlusione acuta del vaso. Al momento non ci sono linee guida sul trattamento ottimale dei pazienti la cui trombectomia ha fallito ed una soluzione comunemente adottata è l'impianto di uno stent permanente, nel tentativo di mantenere la pervietà del vaso ("stent di salvataggio") [30].

Un'altra importante causa di fallimento della MT è dovuta alla frammentazione del coagulo, con conseguente dispersione di emboli nella microcircolazione distale. Quest'eventualità presuppone infatti che, nonostante il successo dell'intervento di

asportazione del trombo, la ricanalizzazione dell'MCA non porti necessariamente alla riperfusione del parenchima cerebrale, in quanto il flusso sanguigno del microcircolo rimane ostacolato; fenomeno noto anche come no-reflow. La causa più importante della frammentazione del coagulo è l'eventuale ingresso in un catetere ricevente, dove il trombo agganciato all'estremità del catetere di aspirazione o catturato all'interno della maglia di uno stent retriever (ma con la maggior parte del volume del coagulo all'esterno del dispositivo) può essere tranciato dal condotto ricevente. I cateteri guida a palloncino (BGC) offrono l'opportunità di ridurre drasticamente gli emboli distali. Infatti, gonfiando il BGC i frammenti di coagulo rimossi dal dispositivo non migrano, a causa dell'arresto del flusso anterogrado da parte del palloncino; inoltre, l'attivazione di flusso inverso attraverso il BGC consente la cattura di queste particelle e la prevenzione della dispersione di emboli distali. Nonostante ciò, i BGC non vengono sempre utilizzati di routine durante la trombectomia, probabilmente a causa delle prestazioni di navigazione ridotte rispetto ad altri cateteri di accesso. Di conseguenza, attualmente sono in fase di ricerca nuove tecnologie per sostituire i BGC, di modo che siano di agevole accesso ma riescano comunque ad offrire il vantaggio della protezione dall'embolia [48].

2 Stato dell'arte

2.1. L'importanza degli studi *in vitro* e *in silico*

Studiare la trombectomia *in vitro* significa riprodurre l'intera procedura chirurgica in laboratorio o parti di essa, utilizzando gli opportuni strumenti chirurgici e dei materiali artificiali che mimino il comportamento dei tessuti biologici. Con il termine *in silico*, invece, si intende un qualsiasi processo "eseguito al computer o tramite simulazioni computazionali"; studiare la trombectomia *in silico* significa, quindi, utilizzare modelli computazionali e specifici metodi numerici per simulare – singolarmente o nel loro insieme - i vari aspetti che compongono la natura multi-fisica dell'operazione.

Gli studi *in vitro* e *in silico* hanno il grande potenziale di aiutare ad approfondire la comprensione della procedura, eseguire ulteriori ottimizzazioni e aiutare nella formazione clinica. Essi costituiscono uno strumento valido e necessario al fine di abbattere i limiti della trombectomia e sono tanto più efficaci quanto più fedelmente riproducono l'ambiente in vivo.

Di seguito sono descritte le caratteristiche degli studi *in vitro* ed *in silico* legati alla trombectomia, suddivise sulla base dei principali attori e fattori dei set-up sperimentali e numerici presenti in letteratura: vaso, trombo, dispositivi e impostazioni procedurali.

2.1.1. Trombectomia *in vitro*

Modellazione della Vascolatura Cerebrale

È relativamente semplice reperire dei modelli commerciali in silicone del circolo di Willis, già sviluppati, realizzati e raccolti in un catalogo, costruiti sulla base di dati di imaging di un paziente standard, sano oppure patologico [49]. Tuttavia, se si vuole realizzare un modello *in vitro* che replichi l'anatomia di un paziente specifico affetto da ictus, gli studi di Reddy A. S., et al. [50], Mokin M. et al. [51] e di Sommer K.N. et al. [52] suggeriscono di partire dall'analisi della sua scansione CTA (Computed Tomography Angiography) e procedere seguendo generalmente 5 fasi (illustrate in Figura 26) [50]:

- Fase 1: Le immagini CTA del paziente vengono salvate in formato DICOM, poi importate in un software di calcolo e visualizzazione di immagini mediche - ad

esempio 3D Slicer (Brigham and Women's Hospital, Harvard University, NIH) o una workstation Vitrea (Vital Images, Minnetonka, MN) - al fine di ricostruire in 3D la geometria vascolare cerebrale. Tramite opzioni di rendering si genera poi il volume;

- Fase 2: L'arteria carotide interna (ICA) e i principali rami intracranici vengono segmentati ed isolati dal tessuto circostante: impostando un valore di soglia nel software, si pone in evidenza il segmento arterioso di interesse e tutto il restante tessuto non vascolare viene rimosso;
- Fase 3: La struttura di interesse risultante viene esportata come modello di stereolitografia (file STL), con superficie discretizzata in triangoli piani, mostrando quindi irregolarità ed imperfezioni. Viene importata in un software avanzato di manipolazione mesh come Meshmixer (Autodesk, San Rafael, CA) oppure in SolidWorks (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, FR) – in cui gli artefatti di segmentazione del lume vengono rimossi grazie ad un minimo processo di levigatura, che garantisce di mantenere comunque la geometria complessiva della vascolarizzazione;
- Fase 4: Viene delineato il percorso arterioso. Vengono aggiunti i punti centrali lungo le lunghezze delle arterie e poi collegati in modo uniforme usando una spline;
- Fase 5: Vengono create le sezioni trasversali lungo il percorso arterioso. Una base progettata in SolidWorks può essere aggiunta alla vascolarizzazione come struttura di supporto, per fornire stabilità al sistema durante la procedura sperimentale del banco di prova. Per garantire che la ricostruzione e la post-elaborazione non abbia cambiato le dimensioni del lume arterioso, queste vengono rimisurate direttamente dall'immagine CTA e confrontate con quelle nel modello CAD finale.

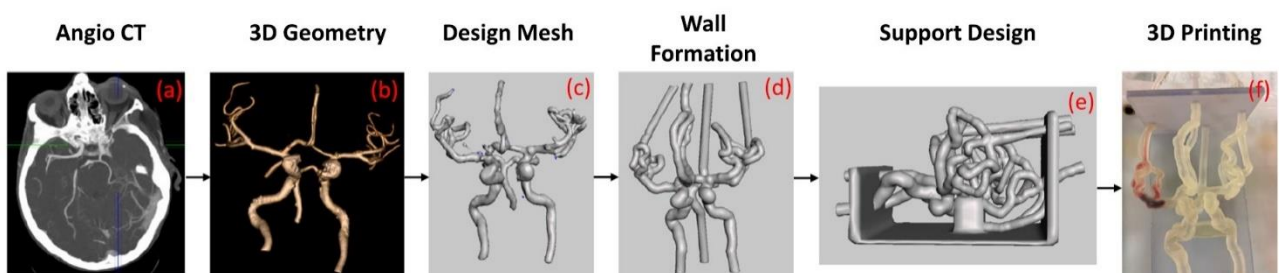


Figura 26 – (a) Viene acquisita un'immagine angio-TC della neurovascolatura del paziente. (b) La neurovascolatura viene segmentata dal resto del tessuto cerebrale e viene creata una geometria 3D. (c) Viene creata una mesh 3D di vertici triangolari con Autodesk Meshmixer. (d) La mesh viene trasformata in una geometria solida, vengono rimossi gli artefatti e una (e) struttura di supporto tiene in posizione i vasi. (f) Il modello viene stampato in 3D con il materiale Stratasys Tango+ per simulare la conformità vascolare ed è pronto per essere collegato a un circuito di flusso per gli studi di simulazione. [52]

Lo studio di Reddy A.S. et al. [50] indica che con questa geometria ricostruita dell'anatomia cerebrale, possono essere fabbricati modelli di tre tipi: un blocco unico realizzato tramite stampante STL 3D, tipicamente in polimero Tango Plus (Stratasys, Inc, Eden Prairie, MN) [53], con rami corrispondenti alla geometria vascolare ricostruita (permette una fabbricazione veloce e relativamente economica) (Figura 27A), un modello in vetro borosilicato modellato a mano seguendo la geometria ricostruita (Figura 27B) o un modello flessibile in silicone (Figura 27C). È stato infatti precedentemente dimostrato che la risposta meccanica a trazione del silicone utilizzato nei modelli vascolari è approssimabile a quella del tessuto umano della MCA [53].

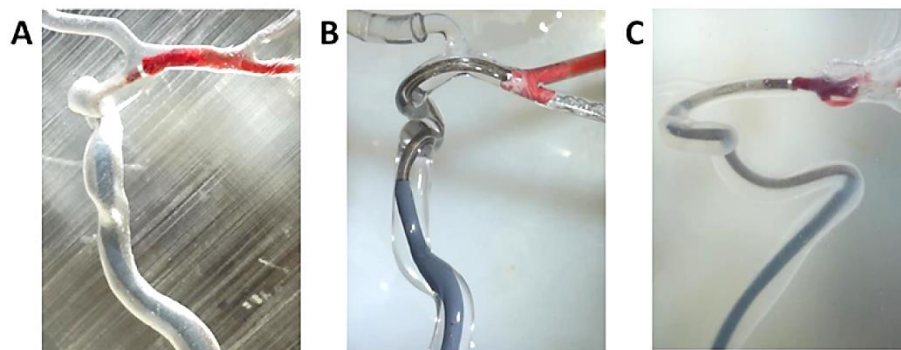


Figura 27 – (A) Blocco unico in polimero stampato in 3D, (B) modello di vetro, (C) modello in silicone [50].

Un metodo alternativo adottato da alcuni studi, come Fahrig R. et al. [54], Girdhar G. et al. [55] e Luraghi et al. [35], consiste nella costruzione di un modello cerebrovascolare in 3D i cui diametri vascolari, le lunghezze e gli angoli dei vertici sono basati su valori mediati da diverse fonti della letteratura.

Analogo del Trombo

Diversi tipi di coaguli hanno proprietà meccaniche e comportamenti differenti, le interazioni tra il coagulo del dispositivo – che in una prova *in vitro* è ragionevolmente un prototipo del reale stent che si vuole testare - variano a seconda della composizione del coagulo e delle sue dimensioni. La letteratura indica che i coaguli bianchi ricchi di fibrina possono essere più difficili da recuperare, mentre i coaguli rossi ricchi di eritrociti possono essere più suscettibili alla frammentazione. La composizione e la struttura dell'embolo determinano in gran parte l'interazione delle forze imposte dal dispositivo e determinano risultati tecnici come la riuscita ricanalizzazione e la formazione di frammenti di coagulo. I dispositivi per trombectomia rimuovono gli emboli in una complessa interazione che coinvolge azioni di compressione e taglio nel caso di stent-retriever e compressione e trazione nel caso di aspirazione. Tipicamente, quindi, la caratterizzazione di un coagulo analogo viene eseguita con test di compressione [56]. È stato recentemente mostrato come prove di compressione ciclica e rilassamento dello stress rappresentino una caratterizzazione meccanica di

fondamentale importanza per la progettazione e lo sviluppo di dispositivi per trombectomia di nuova generazione [57].

Il sangue utilizzato può avere diversa natura: ovino, umano, bovino, porcino. Per svilupparli possono essere impiegate condizioni sperimentali statiche o dinamiche. In condizioni statiche, gli agenti coagulanti sono necessari per promuovere una rapida coagulazione. Tipici esempi di agenti coagulanti possono essere: cloruro di calcio, trombina, fibrinogeno e fosfato di calcio apatite. Il sangue viene quindi lasciato coagulare spontaneamente, ad una temperatura compresa tra i 37 °C ed i 38,5 °C. Raggiunta la loro completa formazione, i trombi vengono sezionati delle dimensioni ideali necessarie a riprodurre più fedelmente le dimensioni reali di un trombo in vivo. Tipicamente è utilizzata una lunghezza che può variare dai 3 ai 30 mm ed un diametro che varia dai 2 ai 5 mm [47].

Procedura sperimentale

Nella revisione degli studi *in vitro* di Luraghi et al. [47] viene constatato che la maggior parte dei modelli di vascolatura utilizzati sono perfusi da acqua oppure soluzione salina, una soluzione al 60% di acqua e 40% di glicerina. I test *in vitro* vengono condotti a temperatura ambiente o a 37°C. Per diminuire l'attrito nei modelli in silicone è possibile anche utilizzare un lubrificante. Sempre nello stesso studio si evince come alcuni modelli vascolari possono semplicemente essere immersi in un fluido o essere sottoposti ad un flusso statico, ma la maggior parte usa invece simulare la portata cardiaca riproducendo la forma d'onda del flusso sanguigno reale [47].

Quest'ultimi sistemi, come illustra in dettaglio lo studio di Reddy A.S. et al. [50], sono collegati ad un sistema idraulico composto da: una pompa a siringa, un tubo che replica l'accesso distale e un resistore di flusso variabile per replicare la portata e la pressione fisiologica pulsatile intraluminale. La Figura 28A sottostante, tratta sempre dal suddetto studio, schematizza un tipico banco di prova per trombectomia meccanica con LVO. La configurazione imita la configurazione operativa comune [50]. L'operatore si trova vicino alle arterie femorali e di fronte a due monitor che visualizzano le viste dall'alto e laterale del modello cerebrale, registrate in tempo reale con due telecamere. L'operatore accede al sistema di tubi attraverso la guaina femorale e guida il dispositivo fino al modello; questo simula il paziente con la testa distesa a sinistra del punto di accesso. Il sistema è pressurizzato da una pompa a siringa, che è collegata all'aorta ascendente tramite tubi in lattice. I tubi in lattice, schematizzati in Figura 28B [50], aggiungono flessibilità al sistema e la lunghezza può essere modificata per regolare la pulsatilità della pressione. Il fluido scorre attraverso i vasi ricostruiti e viene raccolto in un serbatoio. L'analogo del trombo viene introdotto dalla porta di iniezione indicata con 'EA'. Le dimensioni dei tubi imitano le dimensioni del sistema cardiovascolare a partire dall'inguine fino alle arterie del collo. Le fascette stringi-tubo vengono utilizzate come resistori di flusso variabile per regolare la pressione del flusso per replicare il flusso fisiologico [50].

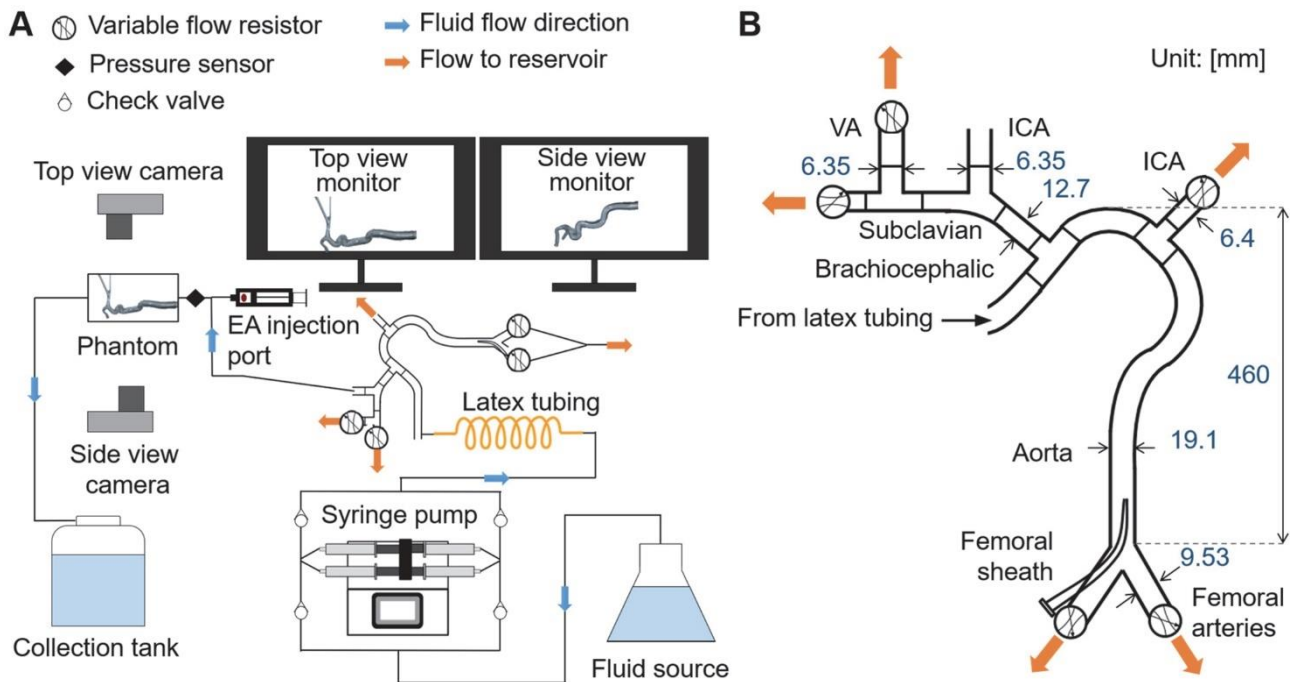


Figura 28 - (A) Configurazione operativa comune del banco di prova per trombectomia meccanica con LVO. (B) Sistema di tubi in lattiche che simulano il percorso vascolare dall'inguine fino alle arterie del collo [50].

Vantaggi e Limiti dei modelli *in vitro*

Per la ricerca e lo sviluppo dei dispositivi di trombectomia sono fondamentali diversi tipi di test preclinici. Infatti, non esiste attualmente un singolo modello che catturi completamente la complessità dell'anatomia cerebrovascolare, la fisiologia e l'interazione dinamica arteria-coagulo-dispositivo. Generalmente i test preclinici possono essere classificati come: prove *in vitro*, prove in vivo su animali o prove su modelli cadaverici umani [58].

Lo studio della trombectomia *in vitro* fornisce informazioni relative alle prestazioni del dispositivo, all'interazione dispositivo-coagulo e persino al comportamento del coagulo, come la frammentazione dello stesso e la quantificazione degli emboli distali. Possono essere replicati diversi livelli di tortuosità della geometria vascolare al fine di valutare la navigabilità e le prestazioni degli stent e dei cateteri [56]. Essendo inoltre modelli a pareti trasparenti, consentono un'ottimale visualizzazione della strumentazione e dei coaguli durante condizioni di flusso appropriate. Questi modelli sono tipicamente in silicone, in polimeri adatti per stampa 3D o in vetro e, di conseguenza, non imitano realisticamente l'interazione arteria-coagulo in termini di proprietà dei materiali e attrito tra i rispettivi materiali.

I modelli animali, in particolare suini, canidi e conigli, possono invece ragionevolmente replicare la completa interazione arteria-coagulo-dispositivo ed hanno il valore unico di valutare la sicurezza dei dispositivi di trombectomia. Tuttavia,

le geometrie dei vasi sono nettamente meno complesse rispetto alle arterie cerebrali umane e le condizioni di flusso sono diverse. I modelli cadaverici sono le rappresentazioni vascolari più accurate, ma di essi si ha una disponibilità limitata e riprodurre le condizioni di flusso durante il loro utilizzo è decisamente complesso. Per una valutazione completa dei dispositivi di trombectomia dovrebbero essere utilizzate più tipologie di test e l'interpretazione dei risultati dovrebbe prendere in considerazione le diverse limitazioni specifiche di ogni modello [58].

Ognuno di questi trial preclinici richiede in ogni caso, comunque, un dispendio economico importante per un'azienda. Lo sviluppo di nuovi modelli *in silico* potrebbe essere una vantaggiosa alternativa ad ognuno di essi, in quanto un modello computazionale affidabile avrebbe la potenzialità di rappresentare fedelmente l'interazione arteria-coagulo-dispositivo, garantendo al contempo un basso costo dei trial, grazie al risparmio dell'acquisto dell'attrezzatura sperimentale, il tutto evitando anche la sofferenza animale. I modelli *in silico* sono un ottimo strumento di investigazione per ognuna delle principali cause di fallimento di trombectomia ed anch'essi possono rappresentare un valido aiuto nella formazione clinica.

2.1.2. Trombectomia *in silico*

Modellazione della Vascolatura Cerebrale

É possibile individuare due diversi criteri nella modellizzazione della rete vascolare. Il primo è orientato verso la maggior semplificazione geometrica possibile, che spesso si traduce nella realizzazione di domini cilindrici idealizzati che non tengono conto della tortuosità e delle curvature dei segmenti anatomici. Un esempio di ciò è costituito dai lavori di Chitsaz et al. [59], Good et al. [60] e Pennati et al. [61], mostrato dalle seguenti figure:

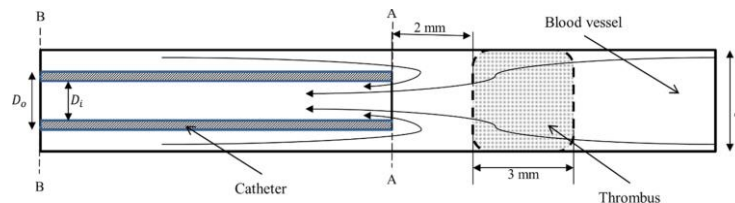


Figura 29 – Geometria semplificata del vaso dello studio di Chitsaz et al. [59].

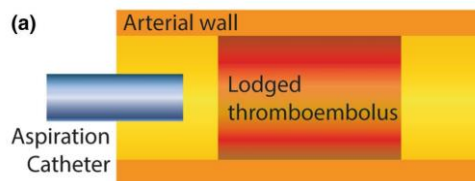


Figura 30 - Geometria semplificata del vaso dello studio di Good et al. [60].

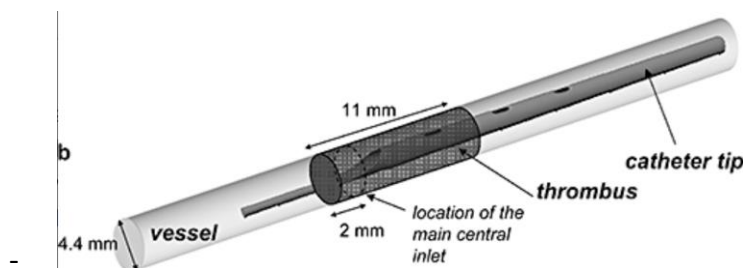


Figura 31 - Geometria semplificata del vaso dello studio di Pennati et al. [61].

Sullo stesso principio, i lavori di Gu et al. [62] e di Luraghi et al. [35] utilizzano geometrie semplificate per introdurre due fattori caratteristici dei sistemi vascolari: la curvatura e il cambio di sezione; ricorrendo, infatti, a cilindri, Gu et al. propongono un vaso "a C", mentre Luraghi et al. presentano un vaso "a U" ed un vaso "a imbuto":

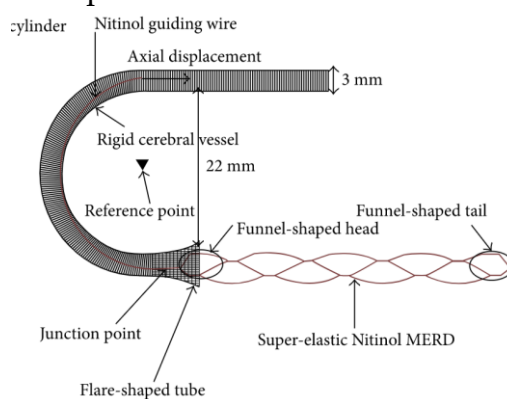


Figura 32 - Vaso "a C" utilizzato nello studio di Gu et al. [62].

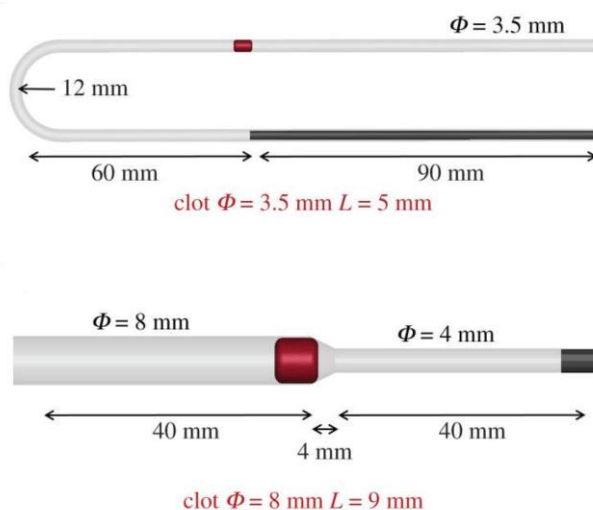


Figura 33 - (In alto) Vaso "a U" e (in basso) vaso "a imbuto" utilizzati nello studio di Luraghi et al. [35].

La scelta di utilizzare una geometria semplificata, in genere, ricorre quando lo scopo di un dato lavoro di ricerca è maggiormente orientato all'analisi delle caratteristiche –

funzionali, meccaniche, etc. - di altri elementi in gioco nella complessa procedura chirurgica della trombectomia. Ad esempio, nel lavoro di Gu et al. l'attenzione è rivolta alla distribuzione degli sforzi nelle maglie dello stent da loro progettato durante le varie fasi della procedura; Chitsaz et al. mirano alla valutazione delle performance di due diversi cateteri di aspirazione; nello studio di Pennati et al. si analizza l'effetto di fori realizzati sulla superficie del catetere sull'efficacia dell'aspirazione. In tutti i precedenti casi, l'introduzione di una geometria del vaso articolata aumenterebbe il costo computazionale delle simulazioni senza un effettivo beneficio aggiuntivo allo scopo.

Il secondo criterio per la modellizzazione della geometria dei vasi prevede, invece, l'ottenimento della maggior somiglianza possibile alla struttura anatomica; la scelta di questo secondo criterio ricorre quando l'obiettivo è, ad esempio, quello di condurre simulazioni pazienti-specifiche o quando si vogliono analizzare le dinamiche di interazione tra stent e trombo nel loro percorso all'interno della reale rete vascolare. Lo stesso gruppo di Luraghi et al. [ref] citato in precedenza propone un esempio di geometria paziente specifica, illustrata in Figura 34:

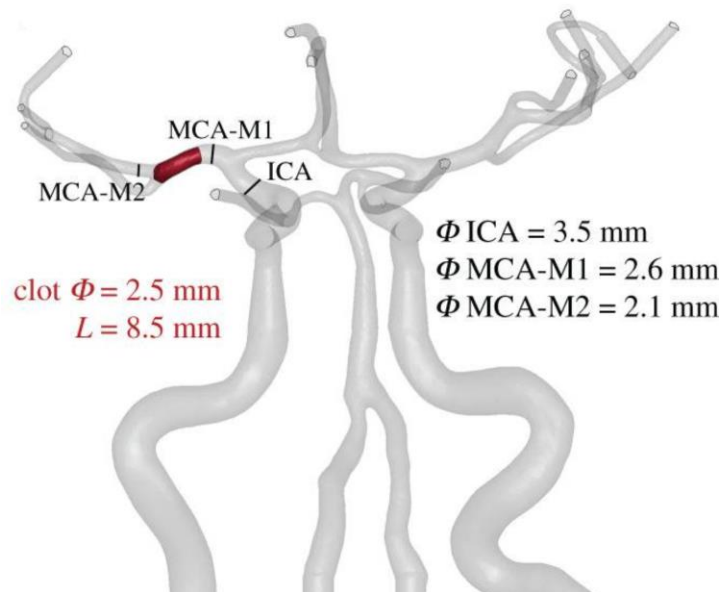


Figura 34 – Geometria paziente-specifica utilizzata nello studio di Luraghi et al. [35].

Le geometrie pazienti-specifiche sono ottenute sfruttando tecniche di imaging come la tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto (*non-contrast computed tomography*, NCCT) e la tomografia computerizzata angiografica (*computed tomography angiography*, CTA), le cui scansioni vengono opportunamente segmentate ed elaborate [63].

Nel caso di Luraghi et al., le immagini ottenute tramite NCCT sono state processate da un algoritmo - precedentemente validato da Barros et al. [64] - in grado di isolare le regioni intracraniche dal cranio e dall'aria. Dalle regioni intracraniche, i vasi sono stati

isolati considerando i voxel che rispettavano un certo valore di unità Hounsfield – un'unità di misura usata per descrivere quantitativamente la radiodensità delle immagini acquisite tramite CT [65] - sotto l'attenzione di un osservatore esperto. Infine, il software semi-automatico iCAFE (© 2016–2018 University of Washington), è stato utilizzato per estrarre le linee mediane, i raggi locali, e le etichette assegnate ai segmenti arteriosi (Figura 35).

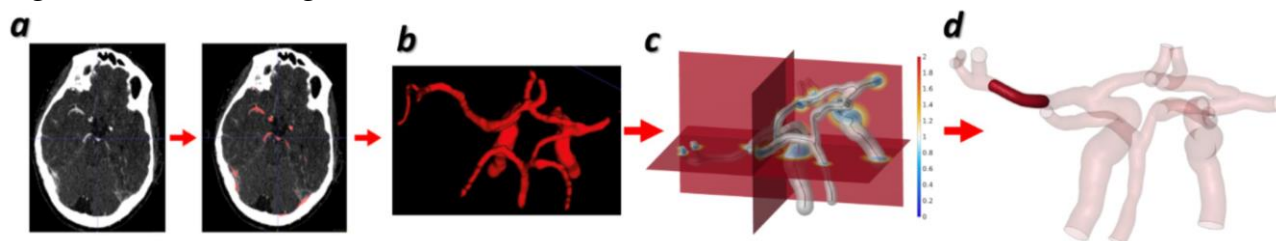


Figura 35 – (a) Le scansioni CT vengono segmentate per estrarre (b) le arterie intracraniali. (c) Vengono processate le linee mediane e (d) viene applicata una mesh ai vasi [63].

Da un punto di vista meccanico, una descrizione rigorosa dei vasi richiederebbe l'introduzione di una legge anisotropa non lineare e la stratificazione della loro parete. Da un punto di vista numerico, ciò implicherebbe maggior complessità e maggiori costi computazionali a cui non seguirebbe necessariamente un aumento di efficacia e/o affidabilità di un modello virtuale della trombectomia. Questi sono i motivi principali che giustificano la tendenza a considerare i vasi come rigidi [47].

Modellazione del trombo

La caratterizzazione geometrica del trombo ed il suo posizionamento all'interno del vaso possono essere affrontati secondo due criteri analoghi a quelli descritti per la caratterizzazione dei vasi. Gu et al. [66] costruiscono, infatti, il modello del trombo rifacendosi alla forma semplificata di un proiettile, combinando un cilindro ed una semisfera; esso viene poi posizionato arbitrariamente all'interno della geometria - anch'essa semplificata - del vaso:



Figura 36 – (A sinistra) Trombo modellizzato in forma di proiettile nello studio di Gu et al. [66]; (a destra) posizionamento del trombo in corrispondenza di una posizione arbitraria di un vaso semplificato.

Seguendo invece il secondo criterio, Luraghi et al. [63] rilevano la lunghezza del trombo e ne individuano il posizionamento attraverso l'analisi delle immagini NCCT e CTA da parte di un radiologo esperto, sfruttando un protocollo di misura precedentemente validato (Dutra et al., 2019). Nello specifico, la posizione

dell'occlusione è stata designata come quella in cui si osserva una diminuzione della concentrazione del mezzo di contrasto nelle scansioni CTA ed un aumento della densità nelle scansioni NCCT. L'osservatore ha poi selezionato tre voxel, localizzati prossimalmente, internamente e distalmente rispetto all'occlusione; la lunghezza del trombo è stata, quindi, estratta dalla distanza tra il voxel prossimale ed il voxel distale.

Da un punto di vista meccanico, le proprietà da assegnare ai trombi sono state descritte da diversi modelli, in letteratura. Di seguito sono riportati alcuni esempi.

Nel lavoro di Talayero et al. [67], il trombo è modellizzato come materiale elastico, non lineare, isotropo and incomprimibile, caratterizzato da un modulo di Young che varia da 0.05 a 0.15 MPa ed un coefficiente di Poisson che varia da 0.4 a 0.499.

Good et al. [60] descrivono la risposta agli stress di un trombo viscoelastico incomprimibile ricorrendo alla seguente equazione costitutiva:

$$\sigma = -pI + \lambda_0(B - I) + \lambda_1(B_e - I) + 2\eta D \quad (2)$$

dove σ è lo sforzo di Cauchy, B è il tensore di deformazione Cauchy–Green sinistro, D è la parte simmetrica del gradiente di deformazione, B_e è un tensore di deformazione simmetrico analogo a B , η è la viscosità dinamica del materiale, p è un moltiplicatore legato all'incompressibilità, e λ_0 e λ_1 sono moduli elastici degli elementi esterni e interni del trombo, rispettivamente, che ne riflettono la natura composita (dovuta alla compresenza di fibrina e piastrine). Per $\lambda_0 > 0$ e $\lambda_1 = 0$, il comportamento reologico del trombo è quello di un solido Kelvin-Voigt. Per trombi caratterizzati da microstruttura a grana grossa, dove la rete di fibrina è sviluppata in minor misura, λ_0 è trascurabile mentre $\lambda_1 > 0$ ed il modello è quello di un fluido Oldroyd-B.

Gu et al. [66] applicano un modello iper-elastico per il trombo, considerato idealizzato, incomprimibile, isotropo e omogeneo. Nello specifico, il modello in questione è il Mooney-Rivlin, caratterizzato dalla seguente espressione per l'energia di deformazione:

$$\begin{aligned} W_D = & C_1(I_1 - 3) + C_2(I_2 - 3) + C_3(I_1 - 3)^2 + C_4(I_1 - 3)(I_2 - 3) + \\ & + C_5(I_2 - 3)^2 + C_6(I_1 - 3)^3 + C_7(I_1 - 3)^2(I_2 - 3) + \\ & + C_8(I_1 - 3)(I_2 - 3)^2 + C_9(I_2 - 3)^3 + D_1(\exp(D_2(I_1 - 3)) - 1) \end{aligned} \quad (2)$$

dove C_1 - C_9 , D_1 e D_2 sono costanti del materiale, mentre I_1 e I_2 sono gli invarianti del tensore degli sforzi.

Il trombo proposto da Luraghi et al. [35], invece, è modellizzato come un materiale quasi-iper-elastico comprimibile, definito dal fitting di prove sperimentali a compressione uniassiale non confinata. Il termine "quasi" è dovuto all'assenza di una specifica espressione per l'energia di deformazione.

I modelli descritti in precedenza riescono a descrivere verosimilmente il comportamento meccanico di un trombo. Lo svantaggio di alcune delle precedenti descrizioni è la presenza di numerosi parametri che necessitano di lunghi e complessi processi di calcolo. In tal senso, le leggi più efficienti sono quelle che derivano direttamente da test sperimentali effettuati su campioni, che, rispetto alle leggi puramente analitiche, evitano il ricorso a complicate procedure di fitting [68].

Modellazione dello stent

L'approccio più frequente nella modellizzazione di uno stent è quello che sfrutta i dispositivi utilizzati nella pratica clinica e i relativi modelli CAD forniti dalle aziende produttrici come punto di partenza. Nel lavoro di Luraghi et al. [35], ad esempio, il modello CAD dello stent EmboTrap II è stato analizzato tramite il software ANSA Pre Processor v19.0 (BETA CAE System, Switzerland), per estrarre la linea mediana delle maglie; successivamente, è stata introdotta una discretizzazione basata su 4353 elementi di tipo "Hughes-Liu beam", aventi una sezione rettangolare ed una lunghezza media di 0.2 (quest'ultima è stata estratta da un'opportuna analisi di sensitività, mentre la dimensione della sezione è stata ottenuta da analisi condotte tramite microscopio confocale a scansione laser); infine, sono state assegnate al modello delle proprietà meccaniche che riproducessero quelle del Nitinol.

Un secondo possibile approccio, invece, è quello utilizzato da Gu et al. [66], che si basa sulla progettazione ex novo di uno stent-retriever non commerciale in Nitinol tramite il software Abaqus e che verrà approfondito in seguito.

Modellazione della procedura

La modellazione della procedura chirurgica della trombectomia può essere suddivisa in quattro fasi: a) crimpaggio dello stent, b) posizionamento dello stent in corrispondenza del trombo, attraverso un catetere guida, c) espansione dello stent permessa dal dispiegamento del micro-catetere, d) ritiro dello stent lungo la linea mediana del catetere, con intrapolamento del trombo.

Di seguito sono descritte le specifiche computazionali introdotte da Luraghi et al [35]. nella modellazione di ciascuna fase, al fine di fornire esempio applicativo:

- i) Crimpaggio dello stent – lo stent-retriever viene crimpato in un catetere di diametro pari a 0.5 mm in 1 s. Tra lo stent ed il catetere è applicato un contatto "hard penalty"; allo stesso tempo, il trombo è deformato e spinto contro la parete del vaso dal catetere. Tra il trombo ed il catetere è imposto un contatto di tipo "soft penalty", senza attrito, mentre tra il trombo e la parete è imposto un contatto di tipo "rough soft penalty";
- ii) Posizionamento dello stent – lo stent crimpato è posizionato in corrispondenza del trombo, attraverso il movimento lungo la linea mediana del catetere guida ad una velocità di 0.1 m s^{-1} ;

- iii) Rilascio – Lo stent viene rilasciato a seguito del dispiegamento del catetere dallo stent ad una velocità di 0.1 m s^{-1} . Man mano che viene rilasciato, lo stent entra in contatto con il trombo; tra stent e trombo è imposto un contatto di tipo “soft penalty”, mentre tra lo stent e la parete del vaso è imposto un contatto di tipo “hard”.
- iv) Ritiro – lo stent ed il trombo in esso intrappolato vengono trascinati ad una velocità di 0.05 m s^{-1} lungo la linea mediana del catetere, fino al raggiungimento di un catetere ricevente.

2.2. Il ruolo della validazione

Un modello computazionale può essere considerato affidabile sulla base della sua capacità di replicare la realtà con una certa precisione. L’American Society of Mechanical Engineers (ASME) ha fornito una linea guida per attestare la credibilità di un modello computazionale di un dispositivo medico attraverso la verifica, la validazione e la quantificazione delle incertezze (VVUQ, Verification, Validation and Uncertainty Quantification), approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) [69]. Con verifica si intende l’analisi della precisione con cui il modello formulato si può implementare; con validazione si intende l’analisi finalizzata a determinare l’accuratezza del modello nel predire un fenomeno reale, spesso ottenuta dal confronto di risultati ottenuti dal modello con quelli ottenuti da un esperimento fisico. Con quantificazione delle incertezze si intende la stima, l’analisi e, se possibile, la riduzione delle incertezze nei risultati di un modello computazionale, legate a parametri del modello e a condizioni al contorno. Di seguito riportiamo alcuni dei principali studi di validazione legati al contesto della modellazione della trombectomia meccanica condotti negli ultimi anni [69].

Nel lavoro di Gu et al. [66], viene disegnato un nuovo modello di stent-retriever e ne vengono valutate le performance meccaniche. Trattandosi di un dispositivo non permanente ma caratterizzato da un tempo di utilizzo limitato – la durata dell’operazione, appunto –, il suo fallimento viene fatto coincidere con il raggiungimento di valori di deformazione critici per il materiale; valore che nel caso del Nitinol – materiale di riferimento nell’ambito degli stent-retriver - corrisponde a circa il 12%. Lo studio condotto da Gu et al. fa uso di analisi a elementi finiti, quindi, per estrapolare le deformazioni massime sviluppate dalle maglie dello stent durante le cinque diverse fasi: formatura (*shape-setting*, fase in cui lo stent viene espanso in direzione radiale da un componente cilindrico, Figura 37), crimpaggio (*crimping*, Figura 38), dispiegamento (*deployment*) e ritiro (*retrieval*) (Figura 39).

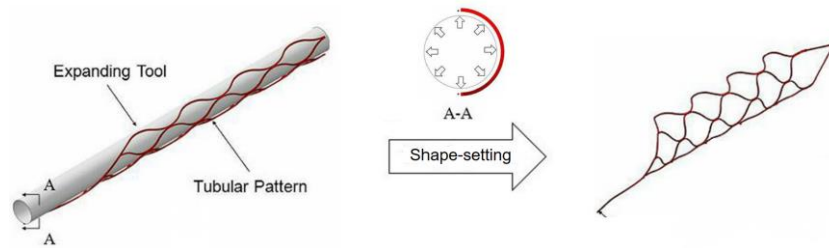


Figura 37 – Fase di formatura nella simulazione condotta da Gu et al. [66].

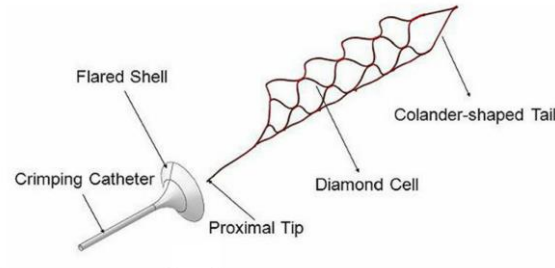


Figura 38 – Fase di crimpaggio nella simulazione condotta da Gu et al. [66].

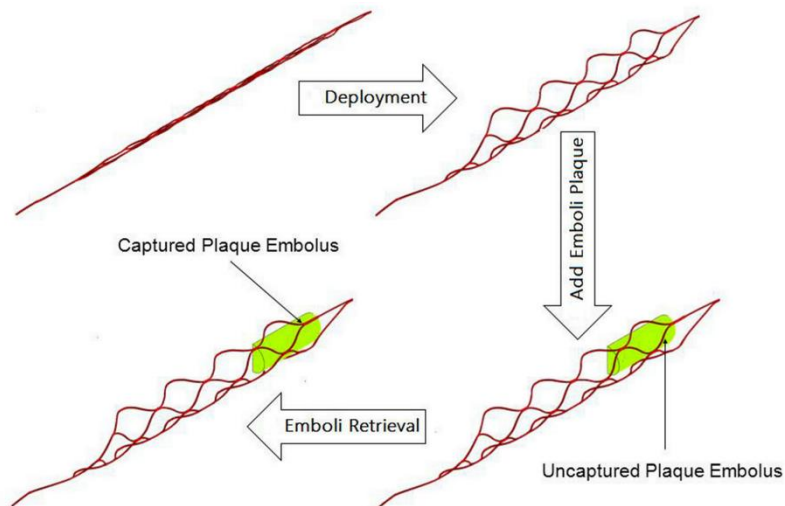


Figura 39 - Fasi della simulazione condotta da Gu et al. [66] successive al crimpaggio.

Il modello computazionale da loro utilizzato è costituito da:

1. Un vaso di forma cilindrica, di spessore 0.1 mm e diametro 3mm, a cui è stato associato: i) un materiale iper-elastico, avente come funzione di densità dell'energia di deformazione quella di tipo "Neo-Hookean", e ii) elementi esaedrici tridimensionali;
2. Un trombo a forma di proiettile, a cui è stato associato: i) un materiale iper-elastico, avente come funzione di densità dell'energia di deformazione quella di tipo "Mooney-Rivlin", e ii) elementi esaedrici tridimensionali;
3. Lo stent da loro progettato, a cui sono stati assegnati elementi esaedrici tridimensionali a integrazione ridotta e le cui caratteristiche geometriche sono state parametrizzate al fine di permettere futuri studi di ottimizzazione. Nello specifico, i parametri da loro introdotti sono: *strut width* (SW, spessore delle

maglie), *Fillet Diameter* (FD, Raggio di curvatura della maglia), *Strut Length* (SL, lunghezza della maglia), illustrati in Figura 40:

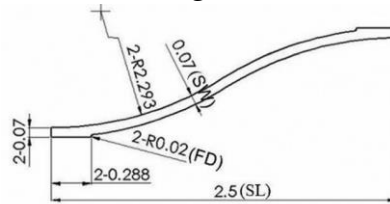


Figura 40 – Modello geometrico planare di una singola maglia dello stent progettato da Gu et al. [66].

Oltre ai precedenti, altri parametri – seppur non indicati dagli autori come tali - sono i seguenti: numero di colonne in direzione assiale e numero di celle per ogni colonna:

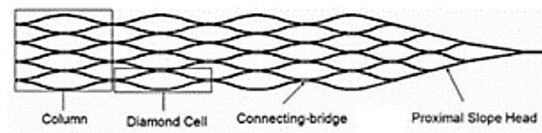


Figura 41 - Modello geometrico planare dell'intera struttura dello stent progettato da Gu et al. [66].

4. Un catetere per la formatura, di forma cilindrica, diametro iniziale pari a 2mm, semirigido e con elementi di tipo SFM3D4 (*three-dimensional four-node bilinear quadrilateral element*);
5. Un catetere per il crimpaggio, a forma di imbuto e rigido.

Durante la fase di formatura, le deformazioni massime sono state osservate nelle zone di raccordo tra maglie adiacenti e sono pari al 9%; durante la fase di crimpaggio, le deformazioni massime sono state osservate in corrispondenza delle “spalle” (Figura 42b) delle maglie esterne dello stent e sono pari al 12.1%; durante la fase di dispiegamento, le deformazioni massime sono state osservate ancora in corrispondenza delle “spalle”, con valore pari al 6.3%; infine, durante la fase di ritiro, le deformazioni massime osservate – distribuite in diverse regioni dello stent – ammontano al 6.51%.

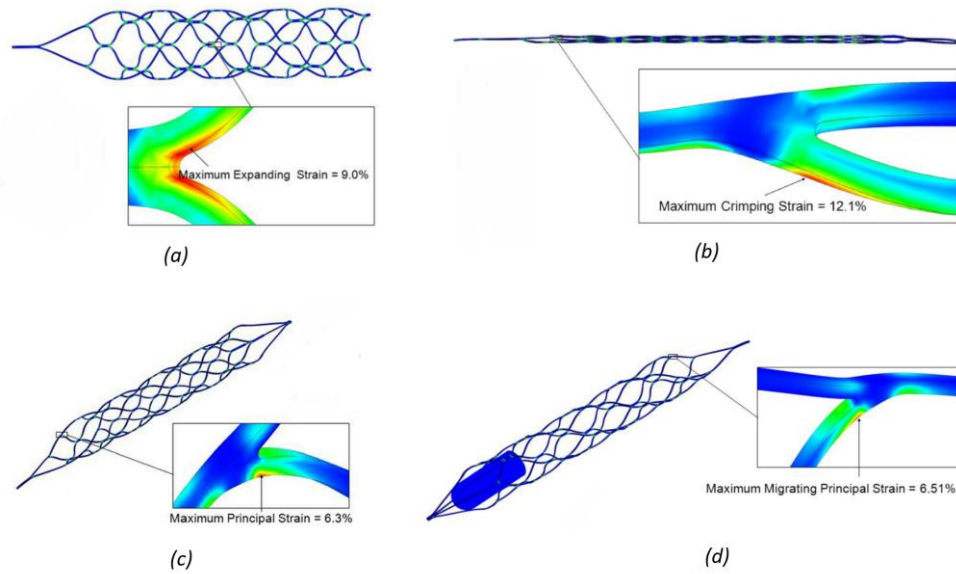


Figura 42 - Deformazioni massime misurate durante: a) formatura, b) crimpaggio, c) dispiegamento e d) ritiro, nella simulazione condotta da Gu et al. [66].

Per validare i risultati delle simulazioni, gli autori dello studio hanno effettuato una prova di compressione radiale – da un diametro iniziale pari ad un valore OD1 ad un diametro finale OD2 - di un prototipo stampato dello stent, utilizzando la macchina RX650 (MSI, Phoenix, AZ, Figura 43). La velocità di compressione è stata impostata a 0.1mm/s ed il provino è stato posto ad una temperatura di 37°C. La forza radiale applicata è stata misurata da un sensore interno alla macchina ed è stata rappresentata in funzione del diametro dello stent. *In silico* è stata condotta una simulazione analoga: ad un cilindro rigido - avente inizialmente un diametro maggiore dello stent e posto esternamente a quest'ultimo - è stato imposto uno scostamento radiale rivolto all'interno e la forza radiale esercitata - estratta come forza di reazione misurata sul cilindro esterno - è stata rappresentata in funzione del diametro dello stent. Le due curve, sperimentale e numerica (Figura 44), hanno mostrato una stretta somiglianza, che ha portato gli autori a ritenere affidabili i risultati numerici ottenuti in precedenza circa le deformazioni.



Figura 43 – La macchina RX650 [66].

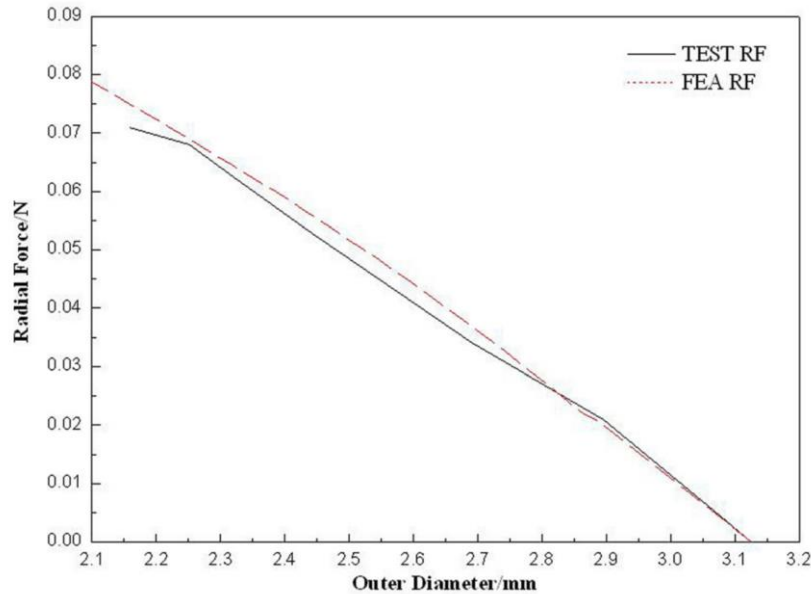


Figura 44 - Curve sperimentale e numerica della forza radiale in funzione del diametro dello stent, estratte da Gu et al. [66].

I punti di forza di questo studio risiedono nell'aver sfruttato la simmetria assiale del sistema (di cui è possibile avere visione dalla Figura 39) per ridurre il costo computazionale delle simulazioni e nell'aver parametrizzato le caratteristiche geometriche dello stent. Quest'ultima scelta, infatti, fornisce la possibilità di condurre studi di ottimizzazione della struttura del dispositivo, mirati – ad esempio – a ridurre il valore di deformazione massimo osservato in fase di crimpaggio (l'unica in cui viene superato il valore soglia di 12%). I principali limiti, invece, riguardano: i) la semplificazione della geometria del vaso e del trombo; ii) l'assenza della fase di posizionamento del catetere e dello stent crimpato al suo interno; iii) l'assenza del trombo durante la fase di dispiegamento, che è stato introdotto solo successivamente, prima dell'inizio della fase di retrieval; iv) la mancanza di validazioni legate alla procedura chirurgica simulata.

Seppur la validazione delle proprietà meccaniche - ottenuta dal confronto dei risultati delle prove di compressione simulata e sperimentata - ha fatto sì che si potessero considerare affidabili i valori di deformazione simulati, ai fini di un futuro studio di ottimizzazione della struttura dello stent - che tiene conto di tali valori - sarebbe opportuno che il contesto di utilizzo simulato sia quanto più simile al contesto di utilizzo reale (limiti i, ii, iii) e che il comportamento dello stent all'interno del contesto di utilizzo simulato venga validato da un corrispondente esperimento *in vitro* (limite iv).

Pur senza l'obiettivo di ottimizzare la struttura di uno stent, nello studio di Luraghi et al. [35], già citato in precedenza, questa attenzione al realismo del contesto di utilizzo simulato viene posta. Essi sviluppano un modello numerico della trombectomia che viene sottoposto ad un processo di validazione più completo, per confermarne la

precisione e l'affidabilità, ad esempio nella previsione degli esiti della trombectomia in vivo. Nello specifico, viene riprodotta la procedura della trombectomia *in vitro*, usando diverse geometrie di vasi, di cui una rassomigliante la reale anatomia cerebrale umana e, di ogni test *in vitro*, viene implementata la rispettiva simulazione computazionale.

Lo stent retriever utilizzato è l'EmboTrap II (CERENOVUS, Galway, Irlanda), in Nitinol, con un design a doppio strato precedentemente illustrato. Dal modello CAD è stata estratta la linea centrale dei telai ed il modello di filo risultante è stato discretizzato con elementi di tipo "beam". I parametri meccanici del materiale NiTi forniti da CERENOVUS sono stati verificati con un confronto numerico-sperimentale, sottoponendo lo stent ad una prova di trazione monoassiale e simulando poi l'esperimento computazionalmente, usando nel secondo caso una legge costitutiva di un materiale a memoria di forma disponibile nel software commerciale LS-DYNA (ANSYS, USA).

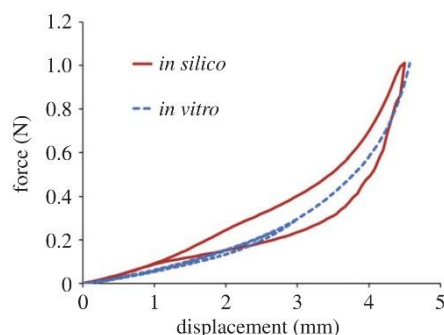


Figura 45 - Confronto numerico-sperimentale delle proprietà meccaniche del NiTi, condotto nello studio di Luraghi et al. (34).

Il modello *in vitro* del coagulo è stato ottenuto da sangue venoso ovino e sottoposto a test di compressione con configurazione a piastre parallele. L'analogo di coagulo ottenuto aveva una composizione intermedia tra coagulo rosso e bianco, con circa il 20% di RBC, ed è stato sottoposto a compressione fino all'80% della deformazione di compressione nominale ad una velocità di deformazione del $10\% \text{ s}^{-1}$. La stessa prova è stata poi riprodotta numericamente.

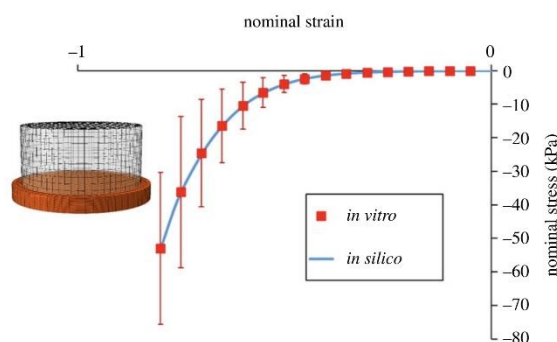


Figura 46 - Confronto numerico-sperimentale delle proprietà meccaniche del trombo (20% RBC), condotto nello studio di Luraghi et al. (34).

Come illustrato in precedenza ([“2.1.2. Trombectomia in silico - Modellazione della Vascolatura Cerebrale”](#)), sono stati utilizzati tre diversi tipi di vaso: un vaso di vetro piegato a U, un vaso in silicone a forma di imbuto ed un modello vascolare in silicone stampato in 3D simile all’anatomia umana. Sono stati utilizzati coaguli analoghi con la stessa composizione (20% di RBC) ma di diverse dimensioni. Gli esperimenti sono stati eseguiti con un flusso stazionario di soluzione salina a 37 ° ed ogni test è stato svolto tre volte per assicurare la ripetibilità dei risultati.

Per i test di trombectomia *in silico* sono stati discretizzati i modelli CAD dei vasi di vetro e silicone con elementi rigidi triangolari. I coaguli sono stati riprodotti in accordo con le dimensioni degli analoghi del coagulo testati *in vitro*, generando diverse geometrie del modello e discretizzando con elementi tetraedrici. Essi sono poi stati inseriti all'interno del vaso discretizzato in corrispondenza della stessa posizione dei test *in vitro*. Le fasi simulate sono state: crimpaggio, posizionamento, dispiegamento, ritiro (spiegate in dettaglio nel paragrafo [“2.1.2. Trombectomia in silico – Modellazione della procedura”](#)).

Il confronto tra i tre test di trombectomia *in vitro* ed *in silico* è stato eseguito concentrandosi particolarmente sulla posizione, la deformazione e il movimento del coagulo. Il test *in vitro* condotto in un vaso di vetro piegato ad U ha riportato esito positivo della trombectomia e la rispettiva simulazione numerica ha replicato fedelmente l'intera procedura (Figura 47A). Sia *in silico* che *in vitro*, infatti lo stent riesce a catturare il coagulo e l'intero complesso viene recuperato lungo la curva del vaso. Il test *in vitro* condotto in un vaso a forma di imbuto in silicone ha riportato un esito negativo ed anche in questo caso la simulazione computazionale ha riprodotto in maniera affidabile l'esperimento (Figura 47B). Accade infatti che il coagulo non viene intrappolato dallo stent e, nel punto in cui il vaso più grande si restringe, esso si arrotola scappando dalla maglia del dispositivo. Il test *in vitro* condotto nel vaso stampato in 3D, con geometria simile all'anatomia cerebrovascolare del paziente, ha riscontrato esito positivo ed è il test che più si avvicina alla riproduzione della procedura di trombectomia in vivo (Figura 47C). In termini di successo del recupero del coagulo, le simulazioni computazionali di questo esperimento hanno dimostrato la robustezza del modello numerico poiché lo hanno replicato fedelmente, nonostante la tortuosità del vaso abbia aumentato la complessità della simulazione. Durante la fase di recupero il coagulo è rimasto intrappolato nella maglia dello stent lungo tutto il percorso del vaso. Grazie al confronto tra i modelli condotto in questo studio, si può quindi dedurre che il modello numerico presentato può essere in grado di catturare e replicare l'interazione tra il coagulo e lo stent-retriever, sia in caso di successo che in caso di insuccesso.



Figura 47 – (A) Confronto tra il test di trombectomia *in silico* (riquadro in alto) e *in vitro* (riquadro in basso) nel vaso di vetro piegato a U; (B) Confronto tra il test di trombectomia *in vitro* (riquadro di sinistra) e *in silico* (riquadro di destra) nel vaso a forma di imbuto in silicone; (C) Confronto tra il test di trombectomia *in vitro* (riquadro di sinistra) e *in silico* (riquadro di destra) nel ramo vascolare tridimensionale stampato in silicone con geometria simile all'anatomia del paziente [35].

Tuttavia, questo studio ha presentato alcune limitazioni che consistono nelle principali differenze tra il modello numerico ed il caso reale della procedura chirurgica. Il vaso viene considerato rigido anziché deformabile e con comportamento non lineare, ipotesi giustificata dal fatto che il modello descritto è stato costruito replicando i vasi di vetro ed in silicone ed essi possono ragionevolmente essere modellati come rigidi; tuttavia, il tessuto biologico umano arterioso può necessitare di una modellazione più complessa. Lo stent è stato discretizzato in elementi beam, ai quali è stata assegnata una sezione equivalente, questo potrebbe generare delle discrepanze in termini di deformazioni locali. I modelli dei coaguli rappresentano coaguli analoghi di sangue ovino, anziché coaguli ex vivo umani; quindi, sono modellati con materiale omogeneo comprimibile ed iper-elastico, anziché avere composizione eterogenea. È stato

comunque precedentemente dimostrato come gli analoghi riproducano efficacemente i coaguli *ex vivo* [70]. Inoltre, se la trombectomia è preceduta da trombolisi, questo potrebbe influenzare le proprietà meccaniche del coagulo e la previsione dell'esito della simulazione. Non è oltretutto simulato alcun flusso di sangue; benché spesso la trombectomia venga eseguita con l'uso di un palloncino che lo arresta, potrebbe verificarsi un flusso secondario attraverso la circolazione collaterale. Ultima differenza, infine, consiste nel tempo di incorporazione del trombo nello stent, che viene solitamente atteso durante la procedura reale, ma non è simulato nel modello descritto.

Durante tutte le fasi delle simulazioni, sono stati valutati i valori degli sforzi di Von Mises e delle deformazioni di Green Von Mises sul coagulo. Nello specifico, è stato evidenziato che durante la fase di dispiegamento dello stent, quando quest'ultimo entra in contatto con il coagulo, il coagulo subisce grandi deformazioni e le sollecitazioni raggiungono valori molto elevati. Lo stesso accade durante la fase di recupero.

Il grande vantaggio di poter estrapolare gli sforzi e le deformazioni dalle simulazioni – cosa che non può essere fatta dai test in vivo o *in vitro* - può essere sfruttato per modellizzare un fenomeno di grande importanza nell'ambito della trombectomia: la frammentazione del trombo. Come illustrato in precedenza, le sollecitazioni meccaniche a cui un trombo è sottoposto durante le varie fasi della trombectomia lo rendono altamente suscettibile a frammentazione, causando un incremento del rischio di embolizzazione distale, dovuta alla migrazione dei frammenti in vasi di più piccolo calibro. Per modellizzare questo processo, Mousavi et al. [71] utilizzano un metodo computazionale ibrido che coinvolge analisi a elementi finiti e modelli SPH (*Smoothed Particle Hydrodynamics*); in quest'ultimi, il dominio del problema viene rappresentato da un set di particelle arbitrariamente non legate tra loro (*meshfree*) e si usa la formulazione lagrangiana.

Per metodo "ibrido" si intende che il passaggio da FEA a SPH avviene durante la simulazione, seguendo un determinato criterio. Il criterio scelto in questo caso prevede che il passaggio da un metodo all'altro avvenga quando il valore massimo delle deformazioni principali degli elementi del trombo raggiunge un certo valore soglia; secondo gli autori, la corretta stima di un valore soglia in questo caso dovrebbe essere basata sui risultati di test sperimentali (indentazione, compressione, etc.) effettuati su campioni di trombi o su loro analoghi. Le evoluzioni nella microstruttura del trombo che determinano la frammentazione del trombo - e che, quindi, influenzano il valore soglia citato – sono: i) lo scollegamento dei cross-link tra le molecole di fibrina, ii) il raggiungimento dello snervamento delle molecole di fibrina e iii) il raggiungimento della rottura delle molecole di fibrina. In questo caso, è stato impostato come valore soglia il valore intermedio tra la deformazione di snervamento e la deformazione a rottura, trovati in letteratura dagli autori. Quando questo valore soglia viene raggiunto, gli elementi della mesh del trombo si trasformano in particelle, di diverse

dimensioni, e si applicano delle forze interne tra di esse (Figura 48). Rispetto alle analisi a elementi finiti, il metodo SPH fa sì che il trombo possa essere soggetto a deformazioni maggiori e che si ricrei più fedelmente la penetrazione dello stent nel trombo, oltre a rendere possibile la frammentazione.

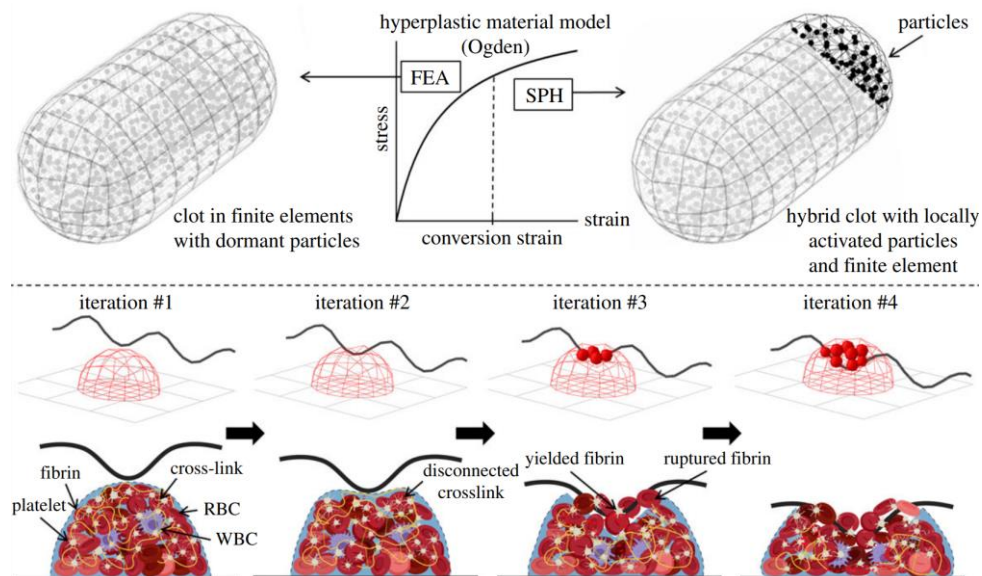


Figura 48 – Il trombo è in FEA man mano che il tessuto è deformato dalle maglie dello stent (prime due figure in basso), ma poi si converte in SPH man mano che le fibre di fibrina snervano ed eventualmente si rompono (ultime due figure in basso). N.B. le particelle del modello SPH non corrispondono a cellule (come le RBCs) del trombo [71].

Il modello computazionale da loro utilizzato è costituito da:

1. Uno stent, ricostruito a partire da scansioni CT di un Solitaire 2, le cui maglie sono state modellizzate come fili a sezione circolare e le cui caratteristiche geometriche – pattern delle celle, dimensioni delle celle, numero di celle lungo la lunghezza utilizzabile dello stent, lunghezza dello stent per un dato numero di celle, diametro del cilindro su cui viene fatto aderire il pattern planare dello stent per conferirgli una struttura tubulare - sono state parametrizzate. Ad esso è stato associato un materiale rassomigliante le proprietà superelastiche del Nitinol e degli elementi beam;
2. Un vaso di forma cilindrica, modellizzato come rigido;
3. Un trombo a forma di proiettile a cui è stato associato un materiale iper-elastico, avente come funzione di densità dell'energia di deformazione quella di tipo "Ogden di primo grado". Le proprietà meccaniche sono poi state opportunamente modificate per simulare tre diversi valori di rigidità, rappresentanti tre tipologie di trombo, caratterizzati da diverse percentuali di globuli rossi: 0%, 20% e 40%.
4. Un catetere per il crimpaggio modellizzato come rigido.

La simulazione condotta riguardava le tipiche fasi della trombectomia: crimpaggio, posizionamento (*delivery*), dispiegamento e ritiro.

In vitro è stata riprodotta la procedura della trombectomia nelle sue fasi, utilizzando: i) un tubo in poliuretano, riempito con soluzione salina (0.9% di cloruro di sodio), ii) lo stent Solitaire X, iii) un catetere 6F, e iv) tre analoghi di trombo, ottenuti coagulando plasma con percentuali diverse di globuli rossi (0%, 20% e 40%) e lasciati sedimentare per un certo intervallo di tempo all'interno del tubo. La validazione condotta dagli autori è stata di tipo qualitativo, di cui sono riportati i risultati - relativi al caso di 20% RBC - nelle figure 49, 50, 51.

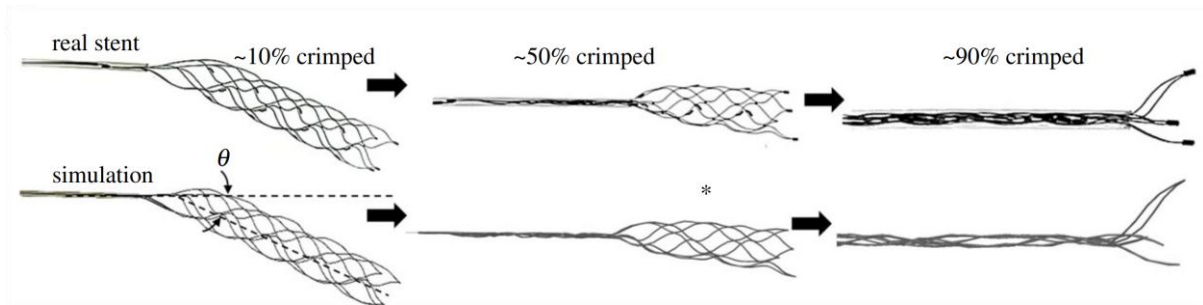


Figura 49 – Il confronto qualitativo tra lo stent reale e la simulazione mostra configurazioni quasi identiche durante il crimpaggio. L'angolo formato dallo stent rispetto alla direzione del catetere (θ), misurato in diversi istanti della simulazione, mostra concordanza con quanto testato *in vitro* [71].

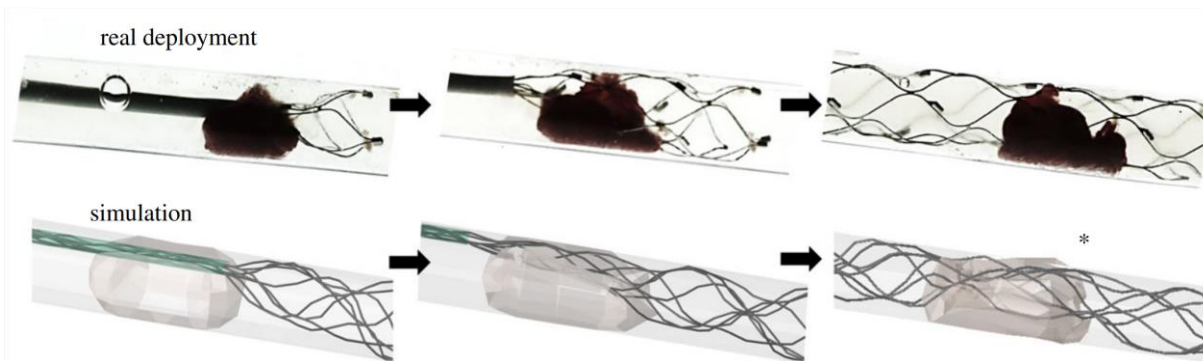


Figura 50 – Il confronto qualitativo tra il dispiegamento dello stent reale in un trombo mediamente rigido (20% RBC) e il dispiegamento simulato mostra una buona concordanza. Le maglie dello stent si deformano e penetrano nel trombo, ma non completamente. Nei punti di contatto tra trombo e stent si osserva la conversione di alcuni elementi in particelle [71].

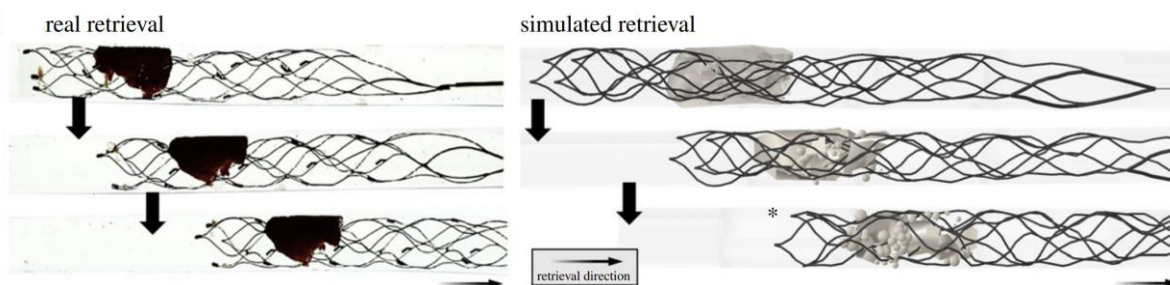


Figura 51 - Il confronto qualitativo tra il ritiro dello stent reale in un trombo mediamente rigido (20% RBC) e il ritiro simulato mostra una buona concordanza. Qui, è evidente che dopo il dispiegamento e durante il ritiro lo stent ha continuato ad integrare il trombo, come dimostrato dal maggior numero di particelle presenti. N.B. L'evidente separazione tra le particelle non indica che il trombo sia rotto, poiché le forze tra di esse provano che il trombo è ancora un'unica massa [71].

Le analisi qualitative dei due casi estremi – 40% RBC (trombo meno rigido) e 0% RBC (trombo più rigido) – risultano essere le più significative nel validare due importanti aspetti del modello: l'esito del ritiro e la frammentazione, rispettivamente. Dai risultati computazionali del caso con 40% RBC, infatti, si vede che una parte significativa degli elementi del trombo si trasformano in particelle e una massa si distacca dal corpo principale, formando un embolo. Analogamente, nella prova *in vitro* si osserva la formazione di micro-frammenti, che migrano una volta applicato un certo flusso all'interno del tubo (Figura 52).

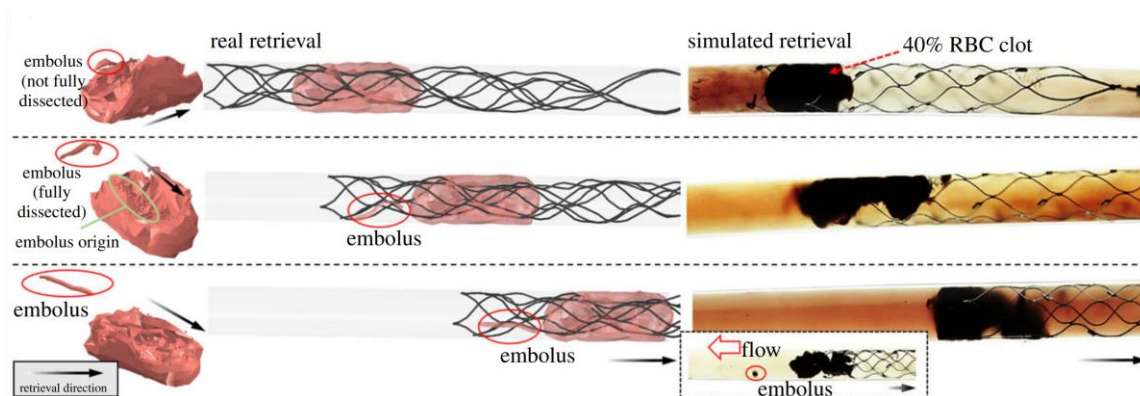


Figura 52 – Dimostrazione della formazione di emboli durante la trombectomia meccanica (le frecce nere indicano la direzione del ritiro), nel caso di trombo molle (40% RBC). Nella simulazione, l'embolo (cerchio rosso) origina dalla regione in cui si osserva una notevole quantità di particelle (cerchio verde). Nel corrispettivo esperimento *in vitro*, si osserva un'analogia rottura del trombo; quando un flusso opposto al ritiro viene applicato, si osserva la migrazione di un frammento [71].

Nella simulazione con 0% RBC, invece, il trombo subisce una minore penetrazione da parte dello stent, il quale si deforma maggiormente e non riesce a catturare il primo, impedendone l'estrazione; lo stesso avviene *in vitro* (Figura 53).

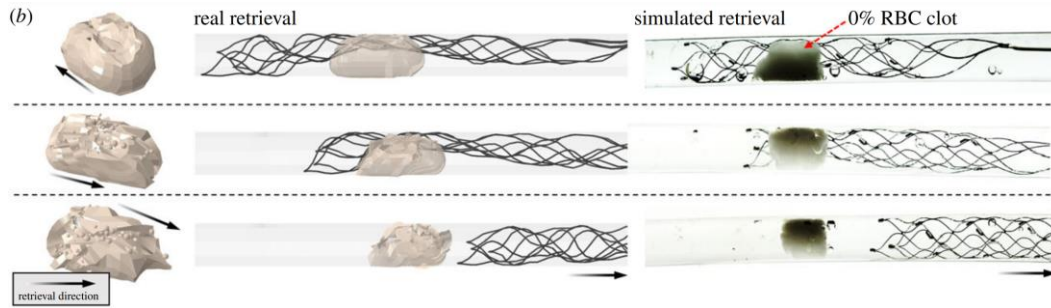


Figura 53 – Dimostrazione del mancato ritiro al primo passaggio nel caso di trombo rigido (0% RBC). Nella simulazione, il trombo resiste all'integrazione delle maglie dello stent, le quali non riescono a trascinare il trombo. L'esperimento *in vitro* mostra un comportamento analogo [71].

Il principale punto di forza di questo studio risiede nell'aver simulato la frammentazione del trombo - sfruttando un metodo ibrido tra FEA e SPH - e l'intera procedura chirurgica, fornendone una validazione qualitativa efficace. Seppur la geometria del vaso considerato sia semplificata, essa non costituiva l'oggetto di interesse dei ricercatori, che era invece l'interazione tra stent e trombo e l'accuratezza con cui quest'ultima veniva predetta dal modello *in silico*. Anche in questo caso, la parametrizzazione delle caratteristiche geometriche dello stent apre alla possibilità di condurre studi di ottimizzazione finalizzati al miglioramento delle performance del dispositivo. I limiti dello studio riguardano:

1. La modellizzazione dell'interazione tra trombo e vaso, effettuata inserendo unicamente un coefficiente d'attrito. Ciò descrive sufficientemente bene il caso di ictus ischemico embolico, mentre non va bene in caso di ictus ischemico aterosclerotico, in cui una placca cresce al punto da ostruire il vaso;
2. L'assenza del flusso sanguigno nella simulazione;
3. L'assenza di un corrispettivo computazionale del tempo lasciato allo stent per interagire con il trombo, prima del ritiro.

Considerazioni finali

I modelli *in silico* richiedono un'alta competenza nella modellazione numerica del sistema in questione, avente una natura multi-fisica. La complessità di una tale implementazione ed i conseguenti costi computazionali sono due fattori che limitano, ad oggi, la possibilità di modellare la procedura chirurgica nella sua interezza; questo impone l'introduzione di approssimazioni nei modelli, che, a seconda del caso, possono riguardare: (i) l'utilizzo di geometrie semplificate, (ii) la riduzione dei domini presenti (e.g. rimozione del flusso sanguigno), (iii) l'adozione di modelli meccanici meno complessi per i materiali (e.g. pareti dei vasi - delle cui proprietà meccaniche, tuttavia, manca un'accurata descrizione in letteratura - e/o dei cateteri considerate rigide o elastiche lineari). Una volta impostato, però, un modello *in silico* garantisce la possibilità di testare diversi scenari molto più facilmente. A sua volta, la sperimentazione *in vitro* è necessaria per validare l'affidabilità di un modello *in silico* e

per definirne i parametri numerici. Per tali motivi, attualmente i test *in vitro* e test *in silico* sono da considerarsi complementari nell'importanza che ricoprono sia nella verifica della qualità e dell'efficacia di dispositivi e procedure già presenti in letteratura ma anche nella progettazione di nuovi strumenti e di ottimizzazioni delle tecniche attualmente utilizzate.

2.3. Il nostro lavoro di tesi ed il progetto INSIST

Lo scopo di questo lavoro di tesi è di validare un modello computazionale della trombectomia meccanica, attraverso l'esecuzione di simulazioni a elementi finiti ed il confronto dei relativi risultati con analoghi esperimenti *in vitro*. Lo sviluppo di tali simulazioni ha avuto origine dall'ispezione delle istantanee iniziali di videoregistrazioni, rappresentanti dei prototipi sperimentali utilizzati da Cerenovus (Johnson & Johnson Medical Devices Companies, Galway) nella ricostruzione *in vitro* della suddetta operazione, combinando diversi tipi di stent con trombi di diversa natura, all'interno di un vaso stampato in 3D corrispondente alla reale anatomia di un paziente.

Nello specifico, i trombi utilizzati appartenevano a due categorie: i cosiddetti "trombi rossi", caratterizzati da una discreta percentuale di eritrociti rispetto alla percentuale di fibrina, e i cosiddetti "trombi bianchi", caratterizzati da una prevalenza di fibrina. La prima serie di esperimenti prevedeva l'utilizzo di tre diversi stent - EmboTrap II (Cerenovus), Trevo XP ProVue (Stryker Neurovascular) e Solitaire 2 (Medtronic) - con ciascuna delle tipologie di trombo, per un totale di sei esperimenti. È stata poi condotta una seconda serie di esperimenti, caratterizzati dalle stesse combinazioni di stent e trombo utilizzate nella prima serie, e differenti da essa nel posizionamento dello stent e/o nel posizionamento del catetere e/o nella forma dei trombi.

I dodici esperimenti sono stati registrati le relative istantanee iniziali – raffiguranti il trombo posizionato in corrispondenza della M1 e lo stent già dispiegato – sono state fornite come punto di partenza per lo sviluppo degli elementi della simulazione (costruzione e posizionamento del trombo, posizionamento del catetere e posizionamento dello stent); il resto delle registrazioni è stato ignoto fino al termine delle simulazioni, momento in cui è stato possibile visionare i filmati del primo set e confrontare i risultati computazionali con quelli sperimentali. Obiettivo di questo lavoro è quello di sfruttare questo confronto al fine di provare l'affidabilità dell'approccio seguito nello sviluppo delle simulazioni e dei modelli computazionali utilizzati, di utilizzare il secondo set di simulazioni – cieche, poiché sprovviste dei rispettivi video sperimentali – per approfondire la conoscenza sui fattori che influenzano l'esito della procedura e di sostenere l'applicazione di questi modelli nello studio e continuo miglioramento della procedura chirurgica, nonché nell'ambito del progetto europeo INSIST (*In silico* trials for acute ischemic stroke).

Il progetto europeo Horizon2020 INSIST (IN-Silico trials for treatment of acute Ischemic Stroke) è stata una collaborazione di più esperti in scienza computazionale, biologia cardiovascolare, biofisica, ingegneria biomedica, epidemiologia, radiologia e neurologia. INSIST si era prefisso l'obiettivo di generare popolazioni virtuali di pazienti con ictus ischemico acuto, basate su dati deidentificati, e di creare dei modelli *in silico* legati al suo trattamento. Questi modelli sono stati utilizzati per creare una piattaforma di trial *in silico*, validati con dati esistenti, e per fornire una dimostrazione della potenziale efficacia di questa tecnologia emergente [72]. Utilizzando i risultati degli IST, uno studio clinico può quindi potenzialmente ridurre il numero di pazienti richiesti, essere più mirato nella selezione, ridurre i tempi di sviluppo e i relativi costi per le sperimentazioni cliniche, in particolare quelle che considerano le malattie rare. Oltre questo, sfruttando opportunamente gli IST, vi sono le potenzialità di trarre informazioni aggiuntive sulla progettazione dei trial, di prevedere e valutare rischi e benefici dei trattamenti in via di sviluppo sui pazienti virtuali prima di procedere ai trial clinici, di testare più opzioni di trattamento sullo stesso soggetto virtuale e di ridurre il ricorso ai trial su animali [73].

3 Materiali e metodi

3.1. Descrizione dei Set-Up Sperimentali

Le prove *in vitro* a cui fa riferimento questo lavoro di tesi sono state condotte dal Dr. Patrick Brouwer all'Istituto Karolinska di Stoccolma, per conto dell'azienda Cerenovus (Galway, Ireland), parte della compagnia Johnson&Johnson (New Brunswick, New Jersey). Le prove prendono in esame tre stent retriever differenti: EmboTrap II (diametro 5 mm, lunghezza 33 mm), Trevo XP ProVue (diametro 6 mm, lunghezza 25 mm) e Solitaire 2 (diametro 6 mm, lunghezza 30 mm), tutti realizzati in Nitinol autoespandibile. L'EmboTrap presenta il caratteristico doppio strato di maglie, con lo strato più esterno dotato di grandi aperture che facilitano l'intrappolamento del coagulo e la punta distale chiusa, mentre il Solitaire 2 ed il Trevo XP ProVue consistono della classica rete a celle chiuse, con punta distale aperta (Figura 54).

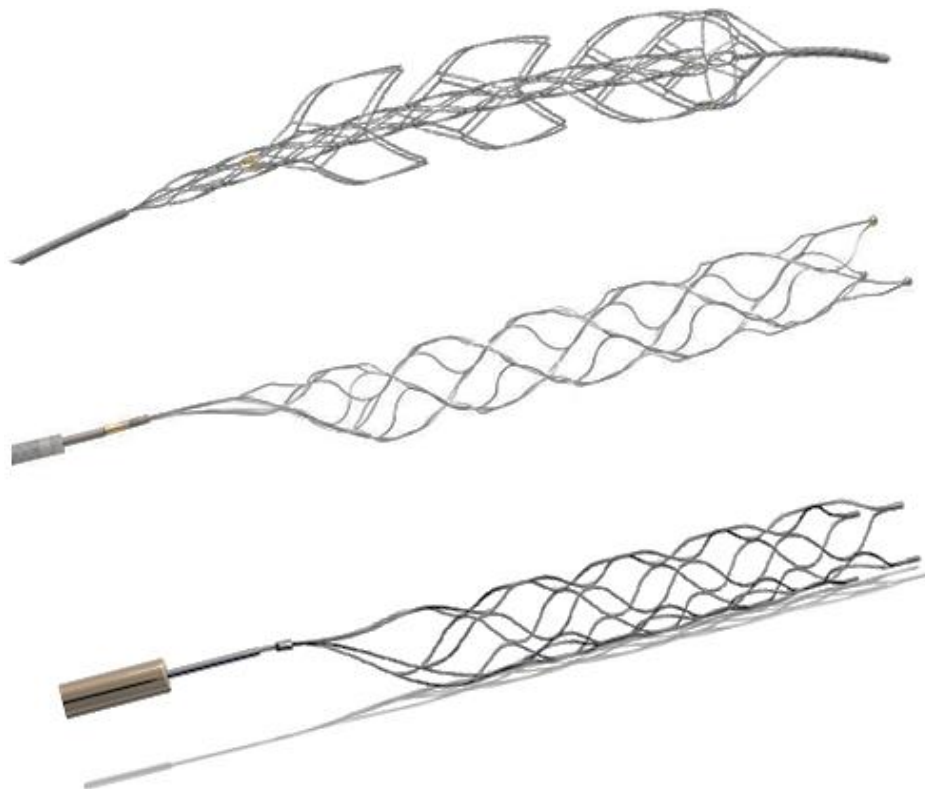


Figura 54 - Stent utilizzati nelle prove *in vitro*: (in alto) EmboTrap II, (in mezzo) Trevo XP ProVue, (in basso) Solitaire 2.

Il set up sperimentale consiste in un modello vascolare in silicone trasparente stampato in 3D, con una geometria che ricostruisce l'anatomia cerebrale umana, comprendente la ramificazione cervicale destra dell'arteria carotide interna (ICA) e la sua successiva biforcazione nell'arteria cerebrale anteriore (ACA) e nell'arteria cerebrale media (MCA); relativamente a quest'ultima è posta particolare attenzione alla riproduzione dei segmenti M1 ed M2 (Figura 55).

All'interno della rete vascolare in silicone di ogni test, è stato posto un coagulo all'altezza del segmento M1 della MCA. Sono state utilizzate due tipologie di coaguli analoghi di sangue ovino: trombi rossi, ricchi di eritrociti con composizione al 45% di RBC, e trombi bianchi, ricchi di fibrina quindi con composizione allo 0% di RBC.

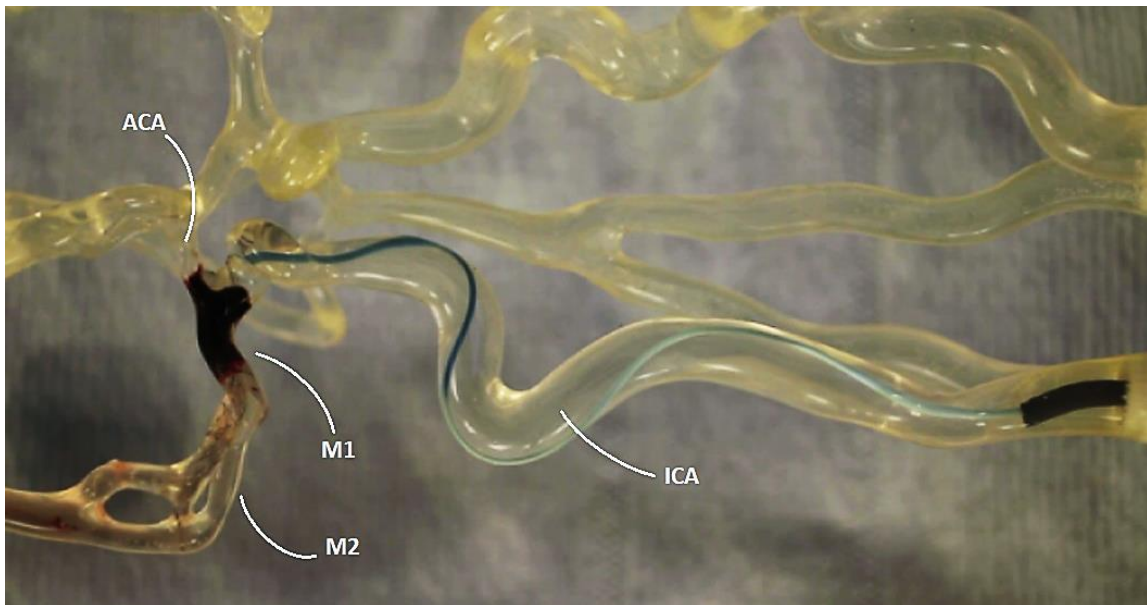


Figura 55 - Modello *in vitro* di Cerenovus con occlusione nel tratto M1 della MCA da parte di un trombo di tipo rosso. Si può anche notare il microcatetere inserito in quella che è stata ricostruita come la ramificazione cervicale destra della ICA e l'EmboTrap già inserito e dispiegato, pronto per la rimozione del coagulo.

Il modello è stato perfuso da soluzione salina, mantenuta alla temperatura corporea di 37°C. La procedura di trombectomia è stata svolta in presenza di flusso, senza quindi utilizzare il catetere con palloncino che arresta il sangue alla base della ICA.

Nelle prove sperimentali è stato utilizzato il catetere di accesso Neuron MAX 088 (Penumbra Inc), i microcateteri Prowler Select Plus (Cerenovus) e Rebar 18 (Medtronic), il filo guida Traxcess 14EX (Microvention, Aliso Viejo, CA) e PT2 (Boston Scientific, Marlborough, MA).

La tecnica di trombectomia adottata ha previsto l'inserimento di uno stent crimpato all'interno di un microcatetere ed il suo posizionamento a cavallo del trombo, facendo avanzare distalmente lo stent per due terzi oltre il trombo, posizione ritenuta ottimale per la cattura del coagulo dalla tradizionale procedura chirurgica di trombectomia [74]. Dopodiché lo stent in esame viene espanso, sfilando il microcatetere. Dopo

l'attesa di qualche secondo in cui si permette allo stent di inglobare al meglio il coagulo, avviene il recupero di tutto il complesso tramite un'azione manuale di ritiro da parte dell'operatore.

3.2. Parti del modello, discretizzazione e proprietà

Tutti i modelli computazionali descritti in questo lavoro di tesi constano delle seguenti parti:

- **Coagulo:** composto da una componente solida, caratterizzata da una mesh di elementi tetraedrici solidi (tridimensionali) aventi lati di dimensione compresa tra 0.2 mm e 0.5 mm (Figura 56A), ed una componente shell, caratterizzata da una mesh di elementi shell triangolari di dimensione compresa tra 0.2 mm e 0.5 mm (Figura 56B), quest'ultima introdotta come espediente per creare il contatto con gli elementi beam dello stent. Tale modello svolge l'effettiva funzione del coagulo che occlude l'arteria e viene recuperato dallo stent;
- **Centerline:** discretizzata in elementi beam di lunghezza 0.5 mm, rappresenta la traiettoria principale del percorso seguito dallo stent all'interno del lume del vaso; i suoi nodi sono utilizzati come linea guida inizialmente per l'avanzamento della coda del dispositivo crimpato, durante l'inserimento, ed infine per il ritiro della punta dello stesso dispiegato, durante l'ultima fase di recupero del coagulo (Figura 57);
- **Vaso:** composto da una mesh di elementi di tipo shell quadrangolari di dimensione minima 0.2 mm e massima 0.5 mm, funge da parete dell'arteria ICA ed MCA, la geometria è stata fornita dall'azienda Cerenovus in formato stereolitografico (Figura 58A);
- **Catetere di posizionamento:** discretizzato con elementi di tipo shell (bidimensionali) quadrangolari di dimensione media pari a 0.2 mm; svolge la funzione del microcatetere (diametro 0.8 mm) che porta lo stent in posizione, a cavallo dell'occlusione (Figura 58B);
- **Stent:** discretizzato con elementi di tipo beam (unidimensionali) di lunghezza 0.2 mm, è la parte atta a rappresentare lo stent ed il suo comportamento nel vaso. Nel caso dell'EmboTrap II si hanno due componenti, la maglia esterna e la maglia interna (entrambe discretizzate sempre con elementi beam di dimensione 0.2 mm), la cui geometria è stata fornita dall'azienda Cerenovus in formato CAD (Figura 58C), mentre nei casi del Solitaire 2 e del Trevo XP la maglia è unica ed è stata ricavata analizzando la cella ripetitiva di ogni modello e ricostruendo l'intera maglia in MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) (Figura 58D e Figura 58E);

- Imbuto: costituito da una mesh di elementi di tipo shell misti (triangolari e quadrangolari) di dimensione compresa tra 0.15 mm e 0.2 mm (Figura 58F), questa parte è stata inclusa nel modello come espediente per favorire il crimpaggio del modello *in silico* dello stent, come sarà illustrato più avanti (Figura 73);
- Catetere ricevente: costituito da una mesh di elementi shell quadrangolari di dimensione 0.3 mm, è una parte che rappresenta un catetere di diametro più ampio (3.4 mm) posto alla base della ICA, all'interno del quale verrà raccolto lo stent ed il coagulo ad esso agganciato durante la fase finale della trombectomia (Figura 58G);
- Catetere in corrispondenza del coagulo: è una parte aggiuntiva ottenuta duplicando una regione della parte Catetere, è quindi discretizzata allo stesso modo con elementi shell quadrangolari di lunghezza 0.2 mm, svolge un ruolo fondamentale nel posizionamento del catetere a lato del trombo, interposto tra esso ed il vaso, come sarà descritto successivamente (Figura 74);

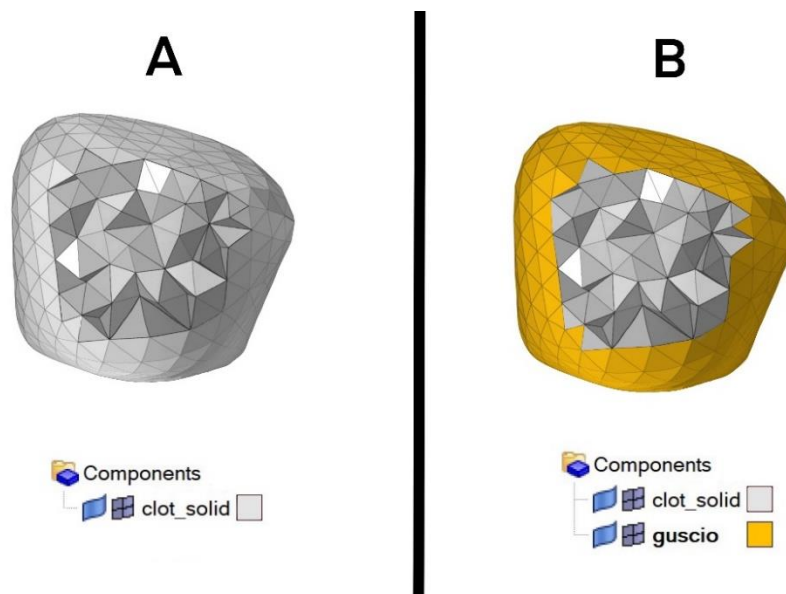


Figura 56 - (A) Trombo di partenza modellato interamente con elementi tetraedrici; (B) Guscio di elementi shell triangolari creato sulla superficie esterna del coagulo.

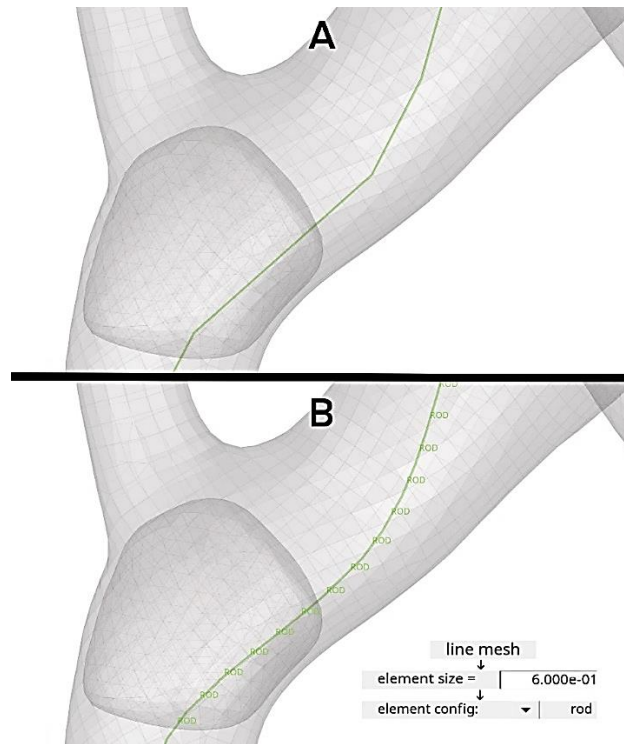


Figura 57 - (A) Geometria della centerline di partenza; (B) Centerline meshata, con ID dei nodi in evidenza

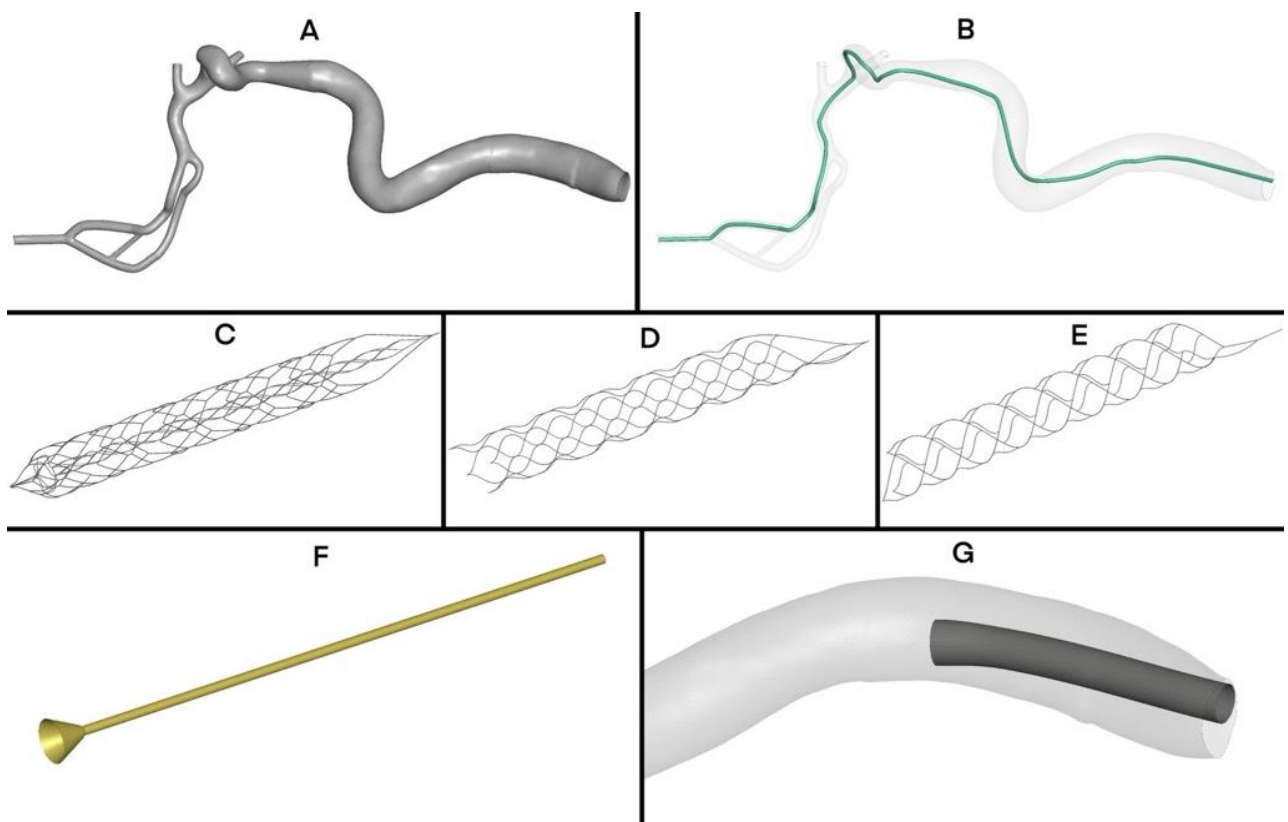


Figura 58 – Geometrie discretizzate di: (A) vaso; (B) catetere di posizionamento; (C) EmboTrap II; (D) Solitaire 2; (E) Trevo XP; (F) imbuto per il crimpaggio; (G) catetere ricevente.

Relativamente alle proprietà meccaniche dei vari componenti, all'interno di LS-DYNA esse sono state gestite nel seguente modo:

- Il catetere di posizionamento, il vaso, il catetere ricevente, l'imbuto per il crimpaggio ed il catetere in corrispondenza del coagulo sono stati modellizzati come corpi rigidi. A quest'ultimo, differentemente dagli altri, sono state concesse le traslazioni, per motivi che verranno spiegati in seguito;
- Alla componente solida dei trombi è stato assegnato il modello meccanico di una schiuma, nel quale sono state importate delle curve sforzo-deformazione ottenute a partire da test *in vitro* effettuati su analoghi di trombo aventi origine da sangue ovino venoso intero.

Nello specifico, sono state effettuate prove di trazione e di compressione non confinata, in una soluzione salina allo 0.9%, durante le quali sono stati calcolati gli sforzi e le deformazioni ingegneristici e calibrato il coefficiente di Poisson (pari a 0.3), quest'ultimo ottenuto dall'analisi di istantanee acquisite durante il processo di deformazione [35]. Tali test sono poi stati riprodotti numericamente, utilizzando un modello di una schiuma quasi-iperelastica definito secondo il procedimento sviluppato da Kolling et al. [75], che richiede come input una singola curva di una prova di monoassiale (trazione e/o compressione) ed il coefficiente di Poisson. I valori necessari alla creazione di tale curva vengono determinati da LS-DYNA all'inizio della computazione, fittando i dati forniti dai test sperimentali con un errore arbitrario minimo e applicando poi un'interpolazione lineare. Applicando tale processo sia per i trombi bianchi che per i trombi rossi, sono state ottenute – ed importate nel modello della schiuma sopracitato - le curve mostrate nelle Figure 6 e 7.

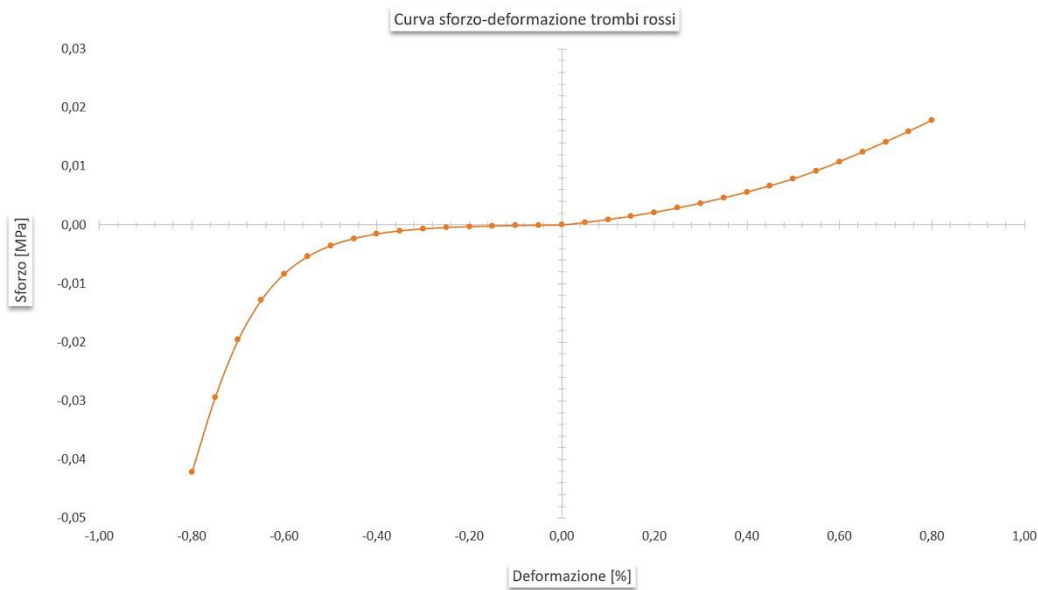


Figura 59 - Curva sforzo deformazione tratta dalle prove di trazione e compressione sui coaguli di tipo rosso (45% RBC).

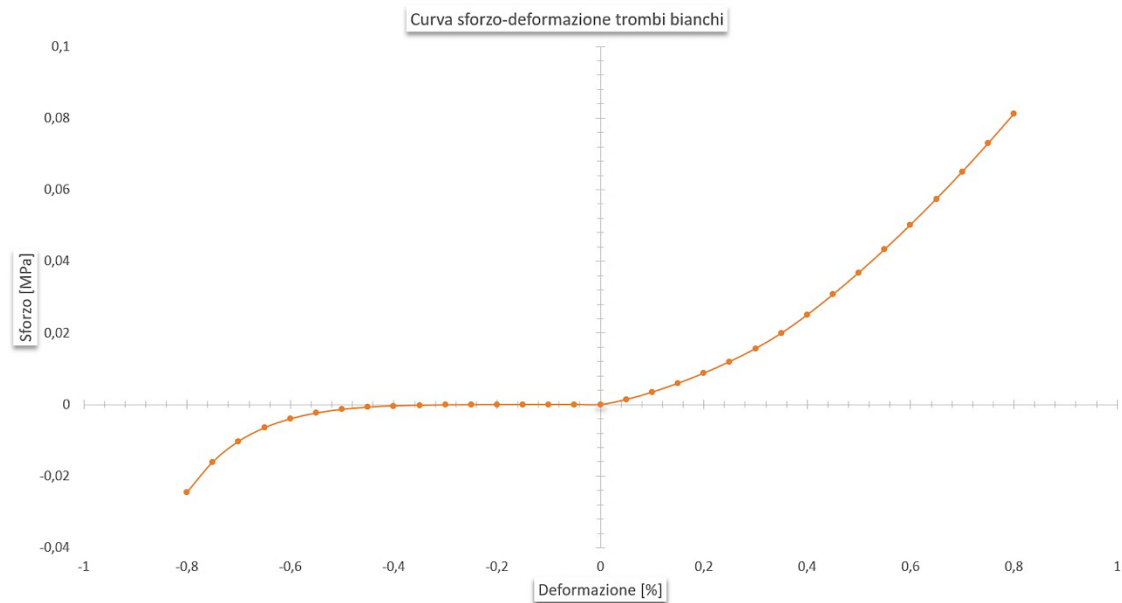


Figura 60 - Curva sforzo deformazione tratta dalle prove di trazione e compressione sui coaguli di tipo bianco (0% RBC).

- Agli stent è stato assegnato il modello meccanico di un materiale autoespandibile a memoria di forma, con un modulo di Young pari a 65 GPa e un coefficiente di Poisson pari a 0.3.

3.3. Creazione dei modelli computazionali dei trombi

Per la creazione dei modelli dei trombi, è stato utilizzato il modello della geometria del vaso come punto di partenza. Di quest'ultimo, caso per caso, è stata isolata la regione in corrispondenza della quale la foto sperimentale mostrava la presenza del trombo e sono stati eliminati gli elementi delle regioni restanti. Questo criterio ha permesso di creare dei modelli di trombo che:

1. Nel loro corpo, risultassero conformi alle pareti del vaso; da un punto di vista geometrico, questo riproduce ciò che accade nella realtà, ovvero la sedimentazione del trombo sulle pareti;
2. Risultassero già correttamente posizionati rispetto alla geometria del vaso.

Illustriamo di seguito il procedimento seguito in dettaglio.

È stato innanzitutto necessario sviluppare un criterio tramite cui individuare la prospettiva da cui osservare il modello tridimensionale del vaso, data la natura bidimensionale della foto di riferimento. Utilizzando il software LS-PrePost (ANSYS, USA), per ogni caso è stata impostata la rispettiva foto sperimentale come sfondo e si

è scelto di ruotare e ingrandire il modello tridimensionale – reso trasparente - finché non si fosse raggiunta una perfetta sovrapposizione dei due vasi – sperimentale e computazionale – in corrispondenza della regione occupata dal trombo, di modo che il modello computazionale avesse lo stesso calibro del modello sperimentale in foto (Figura 61). Una sovrapposizione perfetta di tutte le regioni del vaso, infatti, non sarebbe stata possibile: nonostante il file della geometria del vaso fornito dall'azienda fosse lo stesso che è stato trasmesso alla stampante 3D per la creazione del modello *in vitro*, quest'ultimo ha poi subito delle deformazioni imposte dai sostegni di ancoraggio del set up sperimentale, posti alle estremità.

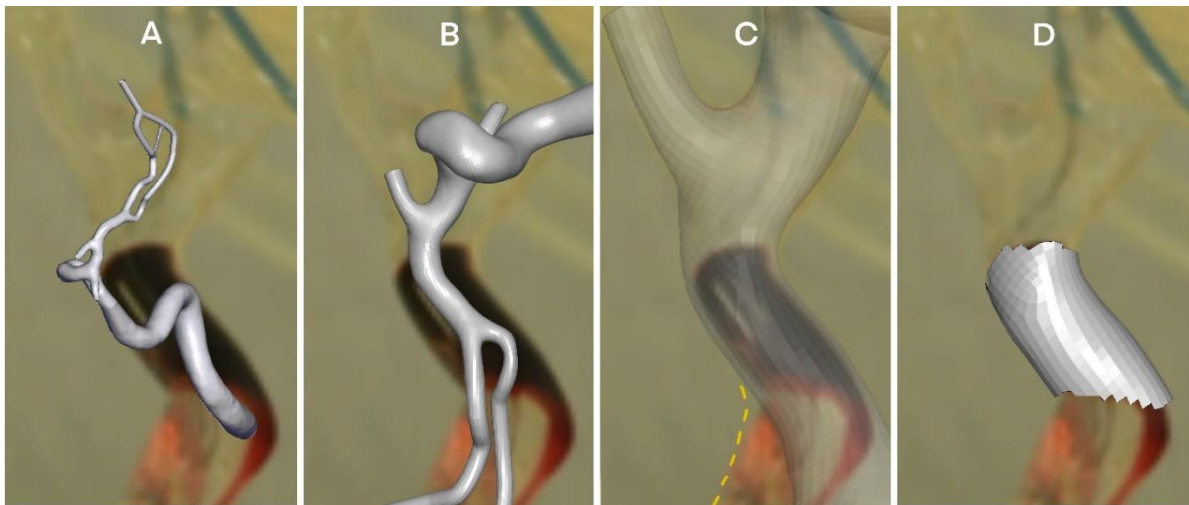


Figura 61 – A) Impostazione della foto sperimentale come sfondo ed importazione del modello del vaso in LS-PrePost; B) Rotazione del modello; C) Ingrandimento del modello e sovrapposizione alla foto sperimentale. La linea tratteggiata in giallo evidenzia una deviazione del vaso *in vitro* rispetto al modello computazionale; D) Taglio della porzione di vaso in corrispondenza del trombo.

Una volta scelta la prospettiva, la trasparenza della geometria del vaso ha permesso di proiettare la posizione del trombo sperimentale sul modello computazionale ed individuare così le sezioni su cui effettuare i tagli necessari (Figura 61D). Effettuati quest'ultimi, il modello risultante è stato importato nel software ANSA (BETA CAE System, Switzerland), dove:

1. I bordi del taglio sono stati rifiniti per ottenere una linea di contorno continua (Figura 62);
2. I fori superiore e inferiore sono stati riempiti, di modo da ottenere una geometria chiusa, (caratterizzata unicamente da elementi di tipo shell) (Figura 63);
3. Gli spigoli delle estremità del trombo risultanti sono stati smussati (Figura 64).

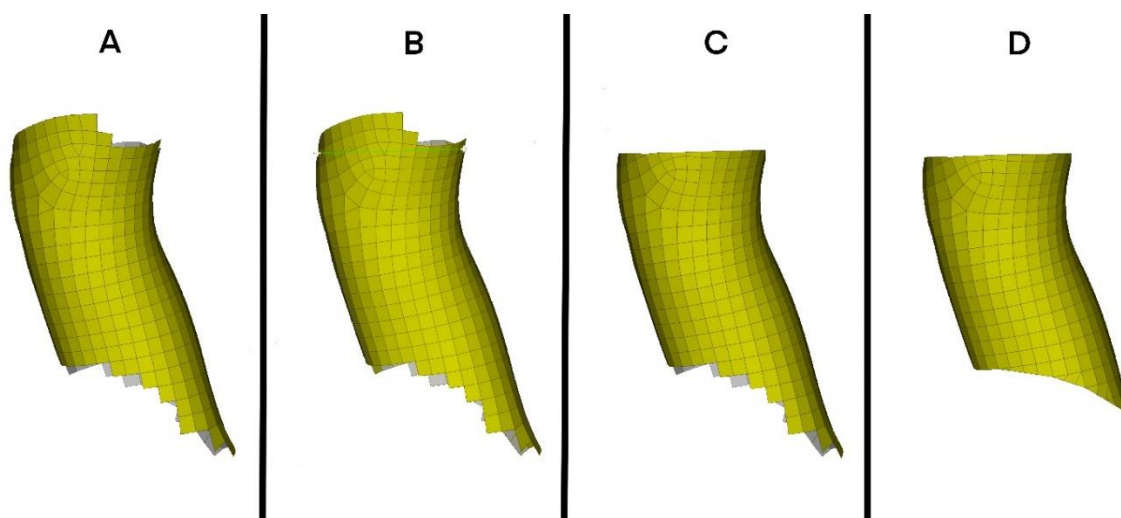


Figura 62 – A) Risultato del taglio effettuato sulla geometria del vaso in LS-PrePost e importato in ANSA. Si può notare che la forma originale degli elementi vicini alle sezioni del taglio non è stata alterata e conferisce un aspetto frastagliato alla linea contorno; B) Individuazione della traiettoria da far seguire all'ulteriore taglio di rifinitura, finalizzato a conferire maggior continuità alla linea di contorno; C) Risultato del taglio di rifinitura applicato sulla regione superiore; D) Risultato del taglio di rifinitura applicato sulla regione superiore e inferiore.

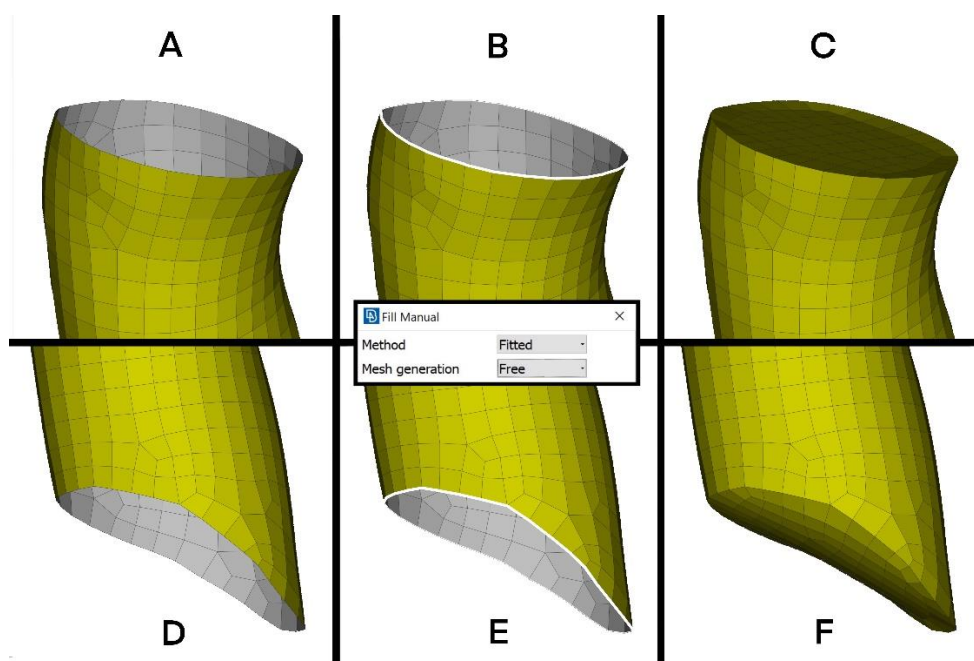


Figura 63 – A-D) Fori risultanti delle estremità superiore e inferiore del trombo, rispettivamente; B-E) Applicazione della funzione “Fill”, finalizzata al riempimento automatico dei fori con elementi di natura analoga a quelli del resto della geometria, sulle estremità superiore e inferiore, rispettivamente; C-F) Risultati del riempimento delle estremità superiore e inferiore, rispettivamente.

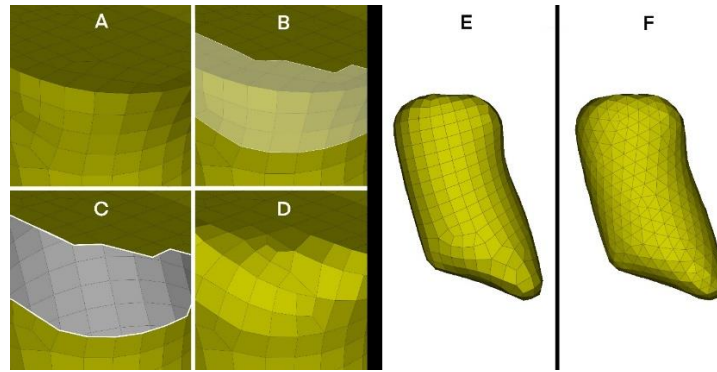


Figura 64 – A) Bordo spigoloso del trombo; B) Selezione degli elementi prossimi al bordo; C) Eliminazione degli elementi prossimi al bordo; D) Riempimento automatico del foro con la funzione “Fill”, impostata con il metodo “Fitted”. Si può notare l’ottenimento di un bordo più smussato; E) Risultato del procedimento applicato sui bordi di tutto il trombo; F) Ricostruzione della mesh con elementi triangolari.

Le estremità prossimali di alcuni dei trombi sperimentali presentavano una forma emisferica. Nel processo di modellizzazione di tali trombi, all’interno di LS-PrePost è stato deciso di effettuare il taglio del vaso in corrispondenza di quella che si visualizzava essere la base della semisfera, per poi creare manualmente quest’ultima sfruttando il software HyperMesh (Altair Engineering, Michigan, USA). Per raccordare la semisfera con il resto del trombo, all’interno del software ANSA sono stati prima creati manualmente alcuni elementi di congiunzione tra le due parti e, successivamente, i fori sono stati riempiti sfruttando la funzione automatica “Fill” (Figura 65). Eventuali regioni spigolose sono state smussate seguendo un procedimento analogo a quello illustrato in Figura 64.

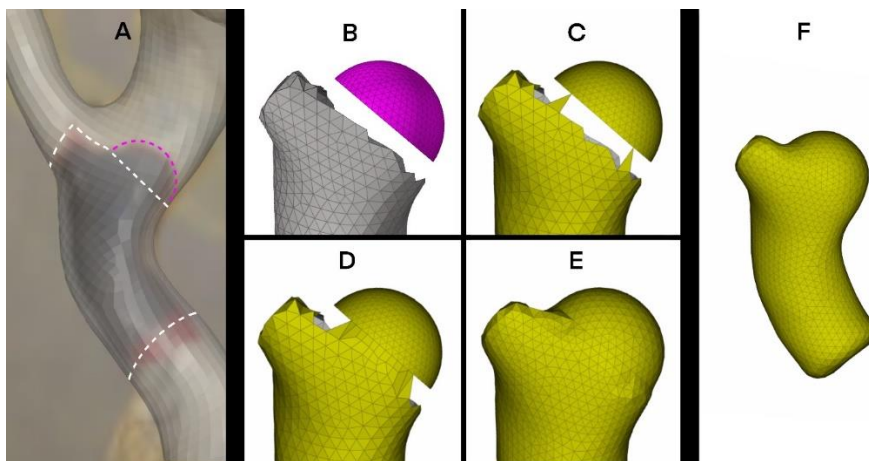


Figura 65 – A) Modello del vaso importato in LS-PrePost e sovrapposto alla foto sperimentale. La linea tratteggiata bianca evidenzia la traiettoria che è stata seguita per tagliare il vaso; la linea tratteggiata fucsia evidenzia la forma emisferica da ricreare; B) Creazione della semisfera in HyperMesh; C) Importazione del modello in ANSA e creazione manuale di elementi di raccordo; D) Riempimento automatico della regione compresa tra gli elementi di raccordo; E) Risultato del raccordo completo; F) Risultato del procedimento di smussatura - descritto in Figura 64 – al caso in questione.

Ottenuta la forma desiderata per il trombo, costituito finora da una mesh di elementi shell triangolari, esso è stato importato nuovamente in HyperMesh, dove:

1. È stato riempito da elementi tetraedrici;
2. È stato creato un boundary layer, calcolato in ciascun caso per corrispondere al 10% del diametro medio del vaso;
3. È stato cancellato il boundary layer, di modo da simulare un'occlusione del vaso pari al 90% del lume (Figura 66).

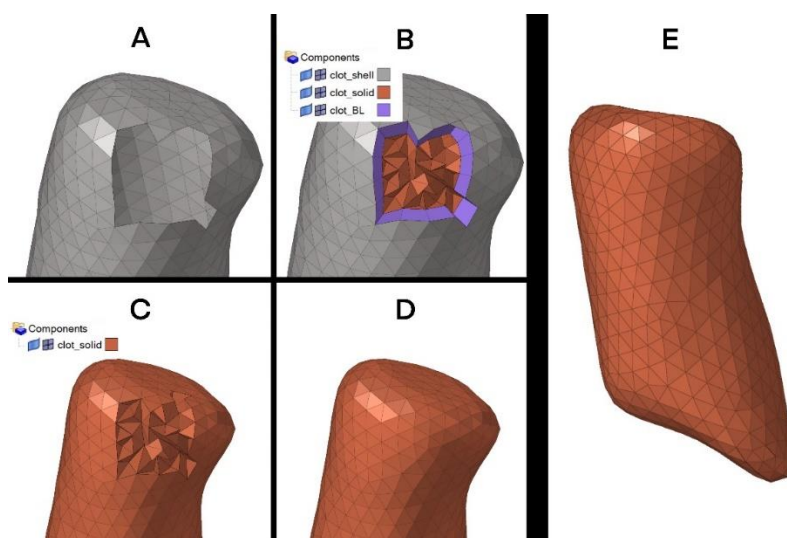


Figura 66 – A) Vista di una regione del trombo, su cui è stata applicata una maschera per nascondere alcuni elementi e mostrare la natura shell della mesh; B) Creazione di una mesh tetraedrica (in rosso) e di un boundary layer (in viola); C) Eliminazione della mesh di tipo shell originale e del boundary layer; D) Rimozione della maschera; E) Risultato finale.

Una volta ottenuti i modelli dei dodici trombi con il metodo appena descritto, è stato deciso di creare una seconda versione di cinque di essi seguendo un approccio alternativo. I cinque trombi in questione condividevano la caratteristica di presentare due protuberanze nell'estremità prossimale, sulla traiettoria tracciata dalla biforcazione dell'arteria carotide interna (ICA) nell'arteria carotide anteriore (ACA) e nell'arteria carotide media (MCA)(Figura 65A).

L'approccio alternativo seguito è basato sull'idea di non creare "a priori" la biforcazione sulla testa trombo, ma di ottenerla come il risultato di una spinta dello stesso – caratterizzato adesso da una forma semplificata cilindrica – sulla parete della biforcazione del vaso. Tale spinta è stata simulata utilizzando il software LS-DYNA, tramite l'applicazione di un carico agente sulla superficie dell'estremità distale del trombo (Figura 67). Al termine dell'applicazione della spinta, la forma finale di ciascun trombo è stata confrontata nuovamente con la rispettiva foto sperimentale, per assicurarsi che le lunghezze fossero coerenti.

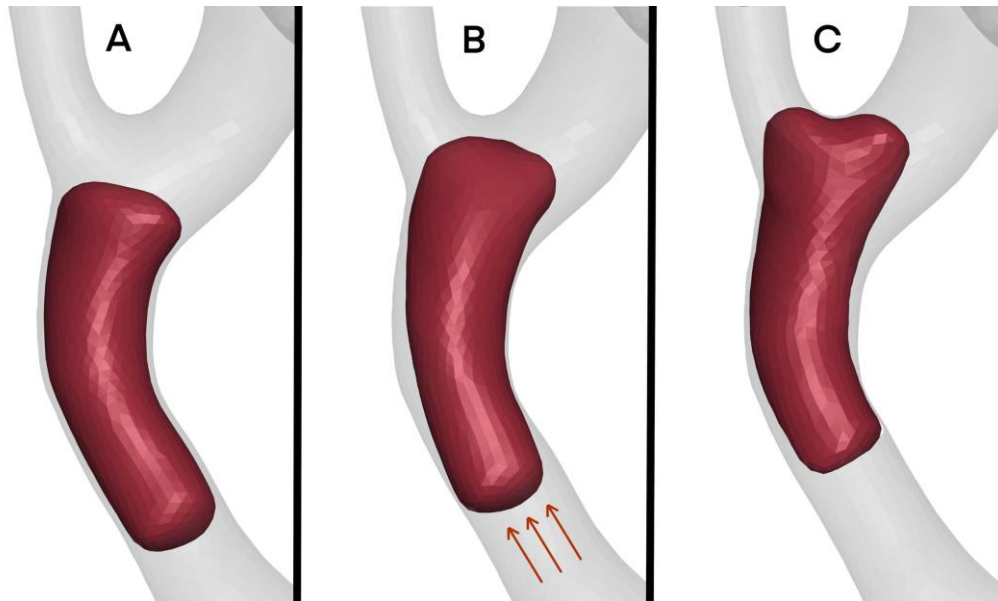


Figura 67 – A) Modello del trombo avente una geometria cilindrica semplificata; B) Applicazione di un carico sulla superficie dell'estremità distale del trombo; C) Risultato finale della spinta. La compressione del trombo sulla parete della biforcazione determina l'ottenimento della forma "a T" desiderata.

3.4. Modello del catetere e traiettoria per il ritiro

Il passaggio successivo è stato quello di realizzare la traiettoria su cui collocare il catetere di posizionamento e che verrà seguita dallo stent durante la fase di ritiro. Dal modello di partenza del vaso è stata estratta una linea geometrica corrispondente all'asse del vaso e che d'ora in avanti verrà chiamata "centerline"; tale linea è stata usata come base per la realizzazione della traiettoria citata.

Le modifiche apportate alla centerline per ottenere la traiettoria per il catetere e per il retrieval sono state di tre tipi:

- i) Aderenza alla curvatura delle anse: la centerline è stata alterata di modo che la sua curvatura in corrispondenza delle anse del vaso fosse minore, al fine di ricreare l'effetto che l'azione di ritiro avrebbe sulla curvatura del catetere e dello stent che vi scorre all'interno (Figura 68);
- ii) Scelta della destinazione finale tra le tre possibili costituite dalle tre ramificazioni più piccole della MCA (Figura 69), basata sul confronto con le foto sperimentali di ciascun caso;
- iii) Adattamento della traiettoria nelle prossimità del trombo, basato sul confronto con le foto sperimentali di ciascun caso.

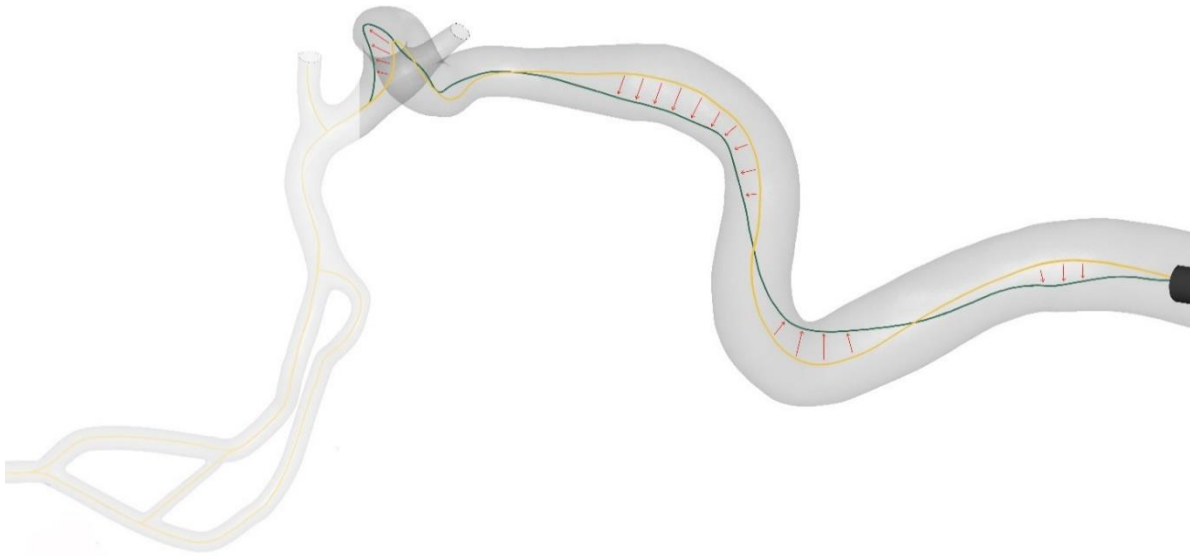


Figura 68 – In giallo la centerline del vaso, in verde la centerline modificata per aderire maggiormente alla curvatura interna delle anse

La procedura dettagliata seguita per la terza modifica è illustrata nella Figura 69 e nella Figura 70 . Nello specifico, per ogni caso è stata affiancata la foto del setup sperimentale (A) all'immagine del modello visto da due prospettive diverse: una frontale, coincidente con la prospettiva da cui è stato ritratto il setup sperimentale (B), e una ruotata di 90° rispetto alla prospettiva frontale (C). Sulla prospettiva frontale del modello:

- i) È stato tracciato uno schizzo – attraverso l'utilizzo di una tavoletta grafica – atto a rappresentare la traiettoria desiderata e ne sono stati evidenziati gli estremi, essendo quest'ultimi i punti su cui effettuare il taglio della centerline originale;
- ii) Sono stati individuati dei punti, appartenenti alla linea disegnata, che verranno ricreati successivamente nel modello come nodi e saranno utilizzati come input per la creazione della spline che andrà a costituire la nuova traiettoria.

Sulla prospettiva laterale:

- i) Sono stati proiettati gli estremi evidenziati in precedenza.
- ii) È stato tracciato uno schizzo di quella che si ipotizzava essere la traiettoria desiderata vista lateralmente;
- iii) Sono stati proiettati i punti tracciati in precedenza.

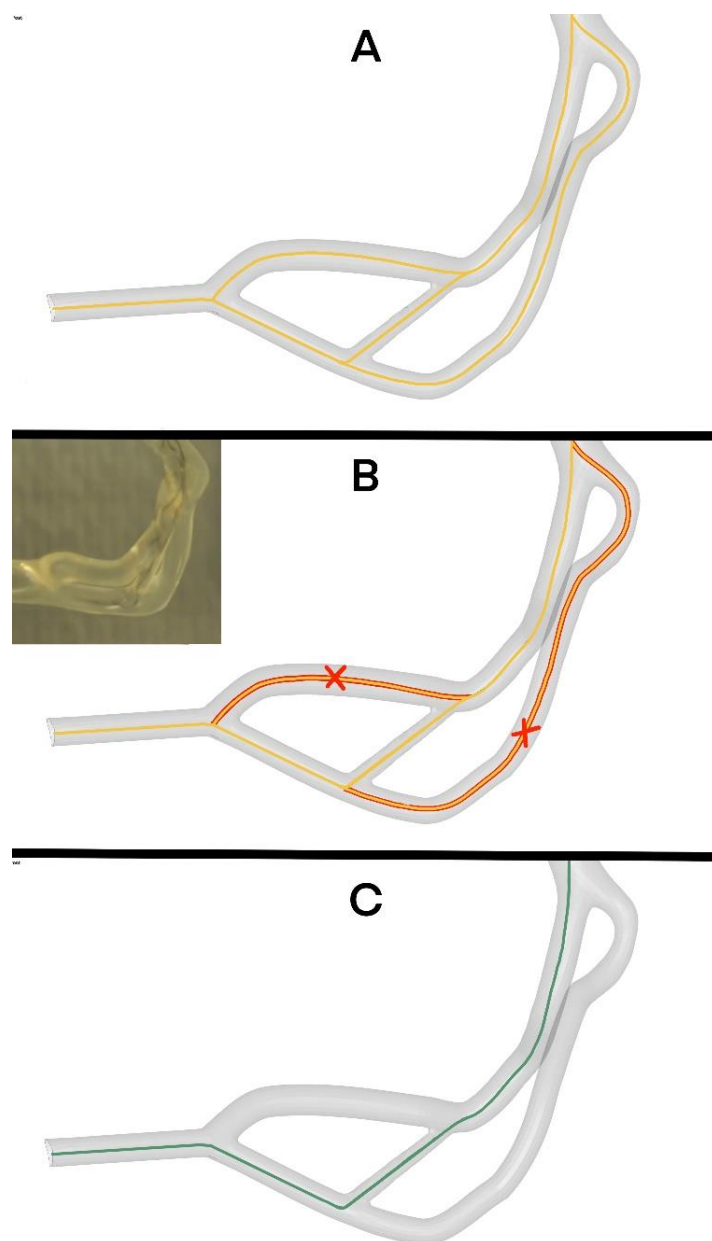


Figura 69 – A) Centerline delle tre ramificazioni della MCA; B) Confronto con la foto sperimentale e rimozione delle ramificazioni indesiderate; C) Centerline selezionata per il posizionamento del catetere.

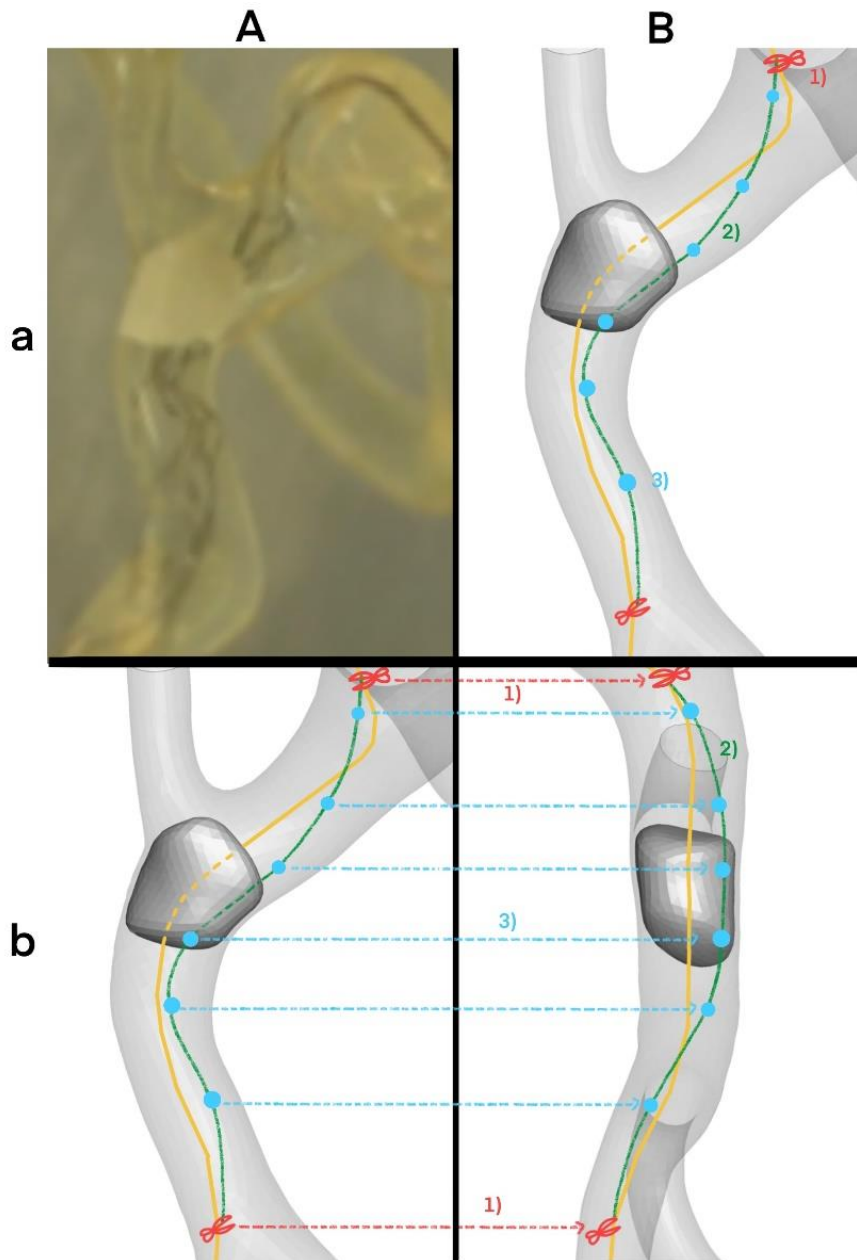


Figura 70 – **Riga a)** Confronto tra foto sperimentale (aA) e modello osservato dalla prospettiva frontale (aB): 1) individuazione dei punti di taglio della centerline originale (quest'ultima in giallo), 2) schizzo della traiettoria desiderata, 3) schizzo di possibili nodi da usare per la creazione della spline; **Riga b)** Confronto tra modello osservato dalla prospettiva frontale (bA) e modello osservato dalla prospettiva laterale (bB): 1) proiezione dei punti di taglio della centerline originale, 2) schizzo della traiettoria desiderata vista dalla prospettiva laterale, 3) proiezione dei nodi da usare per la creazione della spline.

Ottenuti gli schizzi finali della traiettoria desiderata e dei rispettivi nodi, il file del modello contenente la geometria del vaso, la centerline (già stirata in corrispondenza delle anse) e il trombo – specifico per ogni caso - è stato importato all'interno del software HyperMesh, dove sono stati effettuati i seguenti passaggi:

1. È stato ruotato il modello finché non si fosse ottenuta la prospettiva definita "frontale" in precedenza (Figura 71A).
2. È stato rimosso il tratto di centerline compreso tra i punti che, nello schizzo, erano stati individuati come estremi della traiettoria desiderata (Figura 71B).
1. Sono stati selezionati tanti nodi della mesh del vaso quanti erano i nodi tracciati nello schizzo e sono poi stati duplicati (Figura 71C).
2. I nodi creati sono stati traslati in direzione orizzontale (rispetto alla prospettiva frontale), utilizzando lo schizzo della modello frontale realizzato in precedenza come guida (Figura 71D);
3. Il modello è stato poi ruotato di 90° (Figura 71E) e i nodi sono stati nuovamente traslati in direzione orizzontale utilizzando lo schizzo del modello laterale realizzato in precedenza come guida (Figura 71F).
4. Selezionando in successione gli estremi della centerline e i nodi creati, è stata creata una nuova spline (Figura 71G).

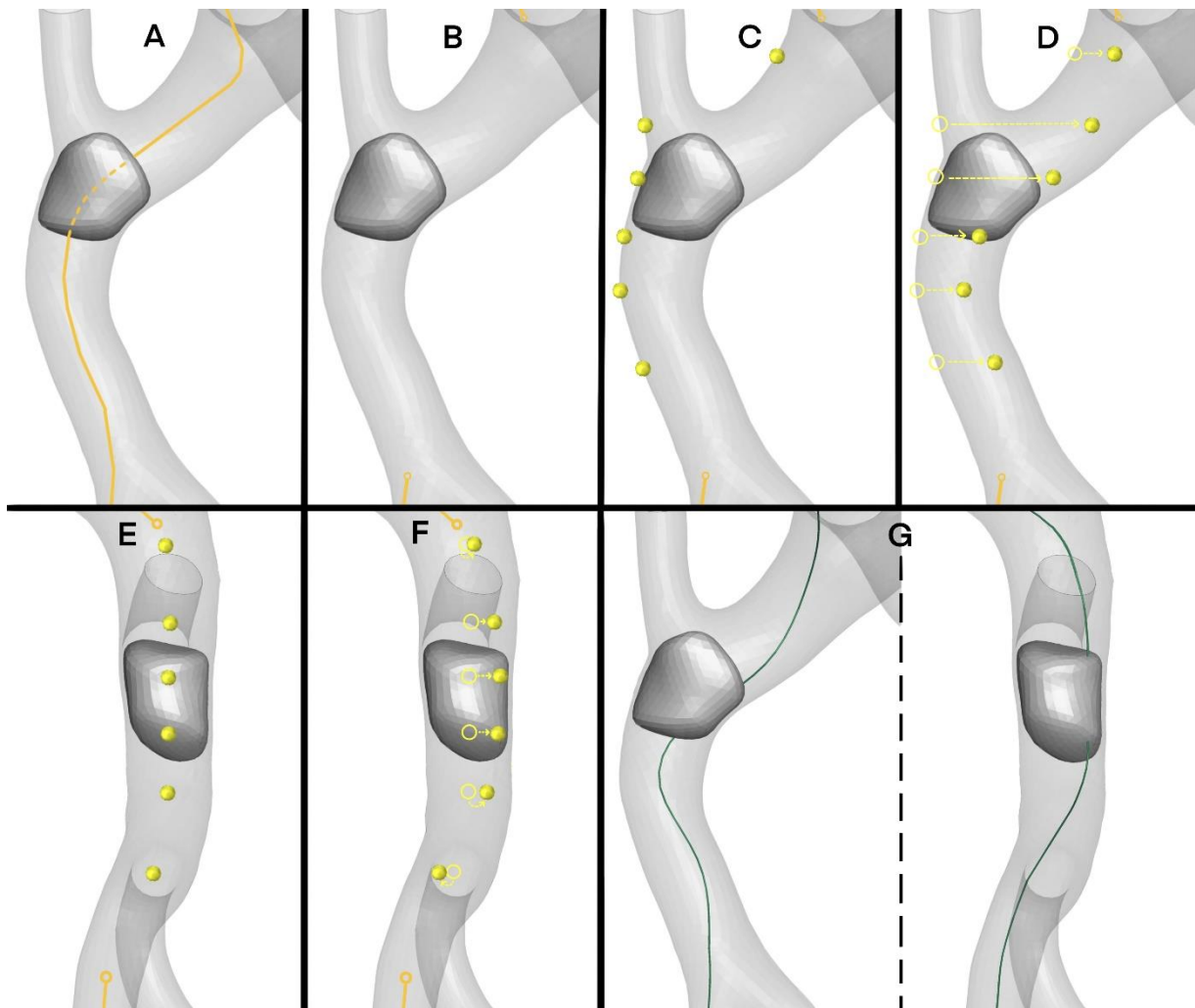


Figura 71 – A) Vista frontale del modello, con la centerline originale; B) Rimozione del tratto della centerline indesiderato; C) Duplicazione dei nodi della mesh; D) Traslazione dei nodi in

direzione orizzontale rispetto alla prospettiva frontale; E) Rotazione del modello di 90°C; F) Traslazione dei nodi in direzione orizzontale rispetto alla prospettiva laterale, fino al raggiungimento della posizione desiderata; G) Centerline finale.

Una volta ottenuta la traiettoria desiderata, il catetere di posizionamento è stato traslato di modo che il suo asse coincidesse con essa, attraverso una funzione di morphing (Figura 72).

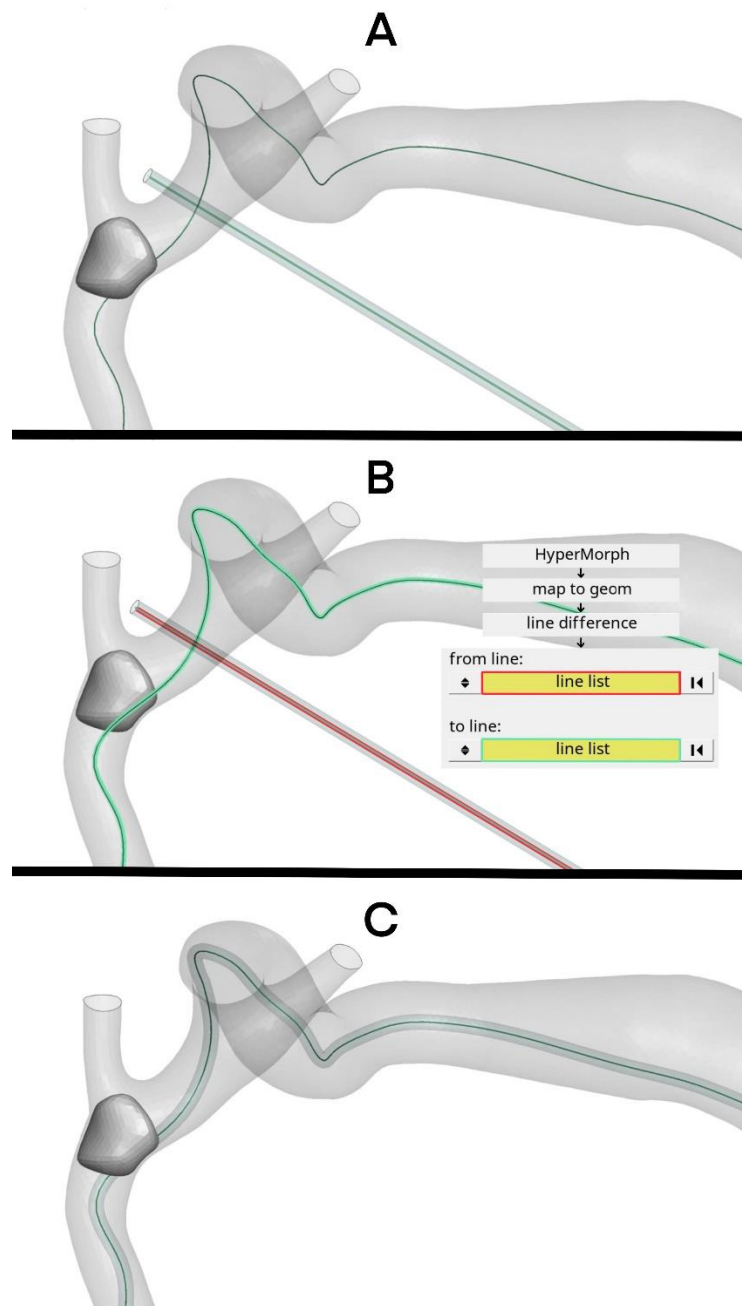


Figura 72 – A) Importazione del catetere nel modello contenente il vaso, il trombo e la traiettoria desiderata; B) Applicazione della funzione di morphing; C) Risultato del morphing.

3.5. Impostazione e Lancio delle Simulazioni

3.5.1. Settaggio delle fasi della procedura chirurgica

Ogni modello contenente il vaso, il catetere ricevente, l'imbuto per il crimpaggio, il catetere di posizionamento, la centerline, il trombo e lo stent è stato importato in LS-DYNA, dove la procedura chirurgica è stata riprodotta seguendo quattro diverse fasi: il crimpaggio dello stent, il posizionamento, l'espansione ed il retrieval.

Innanzitutto, è stato individuato l'ID del nodo appartenente alla punta dello stent e si è prescritto il movimento di essa all'interno dell'imbuto di crimpaggio. Così facendo, trascinando l'intero dispositivo aperto ed attivando i contatti tra imbuto e stent, questo viene crimpato all'interno del primo (Figura 73).

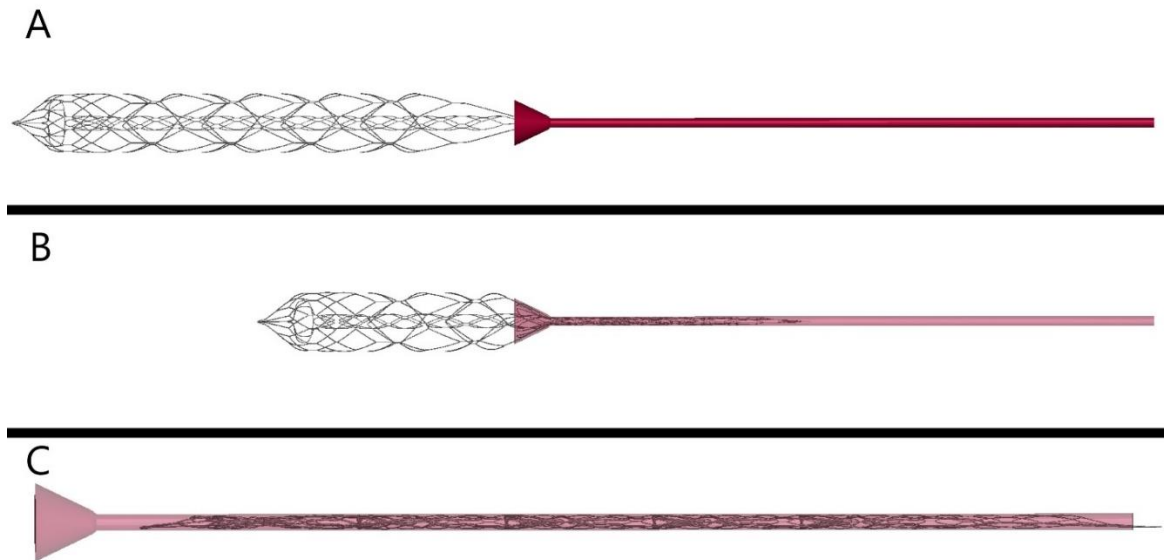


Figura 73 - Crimpaggio dello stent tramite inserimento all'interno dell' imbuto: (A) Alla punta dello stent viene imposto uno spostamento in modo da inserirsi all'interno dell'imbuto; (B) Lo stent viene trascinato all'interno e le maglie si chiudono comprimendosi, mano a mano che avanza; (C) Stent completamente crimpato all'interno dell'imbuto posto in trasparenza.

L'interazione di partenza tra catetere e trombo è stata ottenuta aggiungendo al modello computazionale una nuova parte, tagliando ed isolando il catetere nella zona più limitrofa al coagulo. Questa piccola regione del catetere è stata, in un primo momento, duplicata e traslata lateralmente al di fuori del vaso e, dopo aver attivato i contatti tra essa ed il trombo e tra il trombo e la parete, è stata riportata alla posizione iniziale, lasciando disattivati i contatti tra il tratto di catetere spostato ed il vaso. Tale manovra permette di posizionare il catetere tra il vaso ed il trombo, garantendo a quest'ultimo di mantenere comunque una forma ed una posizione quanto più possibile vicine alla foto sperimentale di partenza (Figura 74).

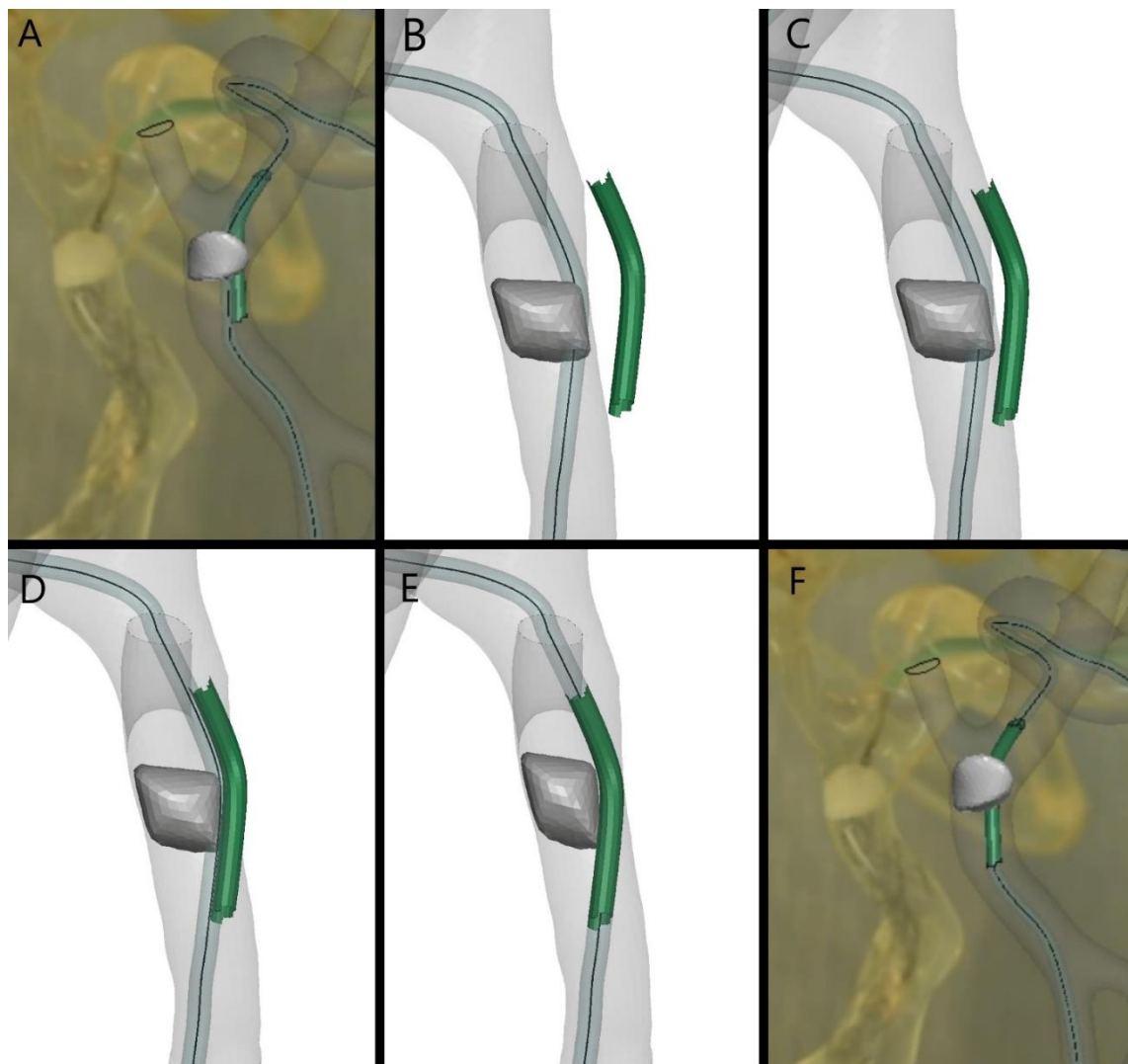


Figura 74 - Inserimento laterale della piccola parte di catetere tagliata in corrispondenza del coagulo: (A) Modello *in silico* ed immagine della condizione di partenza *in vitro* messi a confronto, prima che il catetere tagliato venga inserito; il trombo è stato disegnato in modo da replicare la stessa forma e dimensione della foto; (B) La situazione è la stessa del punto precedente, ma con vista laterale, si nota la parte di catetere che è stata isolata e traslata verso l'esterno del vaso; (C)(D) Attivazione dei contatti tra catetere e coagulo e tra coagulo e vaso e spostamento del catetere verso la posizione originaria all'interno del vaso; (E) Catetere in posizione finale, con il suo avanzamento ha schiacciato il coagulo verso la parete senza modificarne eccessivamente la forma e la posizione; (F) Stessa situazione del punto precedente, ma con vista frontale e confronto tra il risultato del trombo *in silico* ottenuto con il catetere inserito e la foto della condizione iniziale *in vitro*, si può notare come la forma finale rimane molto simile ed accettabile.

Dopo che il catetere è stato efficacemente posizionato, lo stent crimpato viene fatto avanzare all'interno di esso. Durante questa fase, vengono attivati i contatti tra stent e catetere (Figura 75). Per determinare a quale altezza lo stent dovrebbe fermarsi, assumendo la posizione più simile possibile a quella raffigurata nell'istantanea della

prova *in vitro*, è stato identificato il nodo della centerline che potesse rappresentare al meglio il punto in cui la punta del dispositivo si ferma nella realtà. Per fare ciò, su LS-PrePost, è stata impostata come sfondo l'immagine della prova *in vitro* e, affiancando il modello numerico di vaso e centerline, l'ID del nodo corrispondente è stato selezionato ed inserito nel settaggio della simulazione (Figura 76).

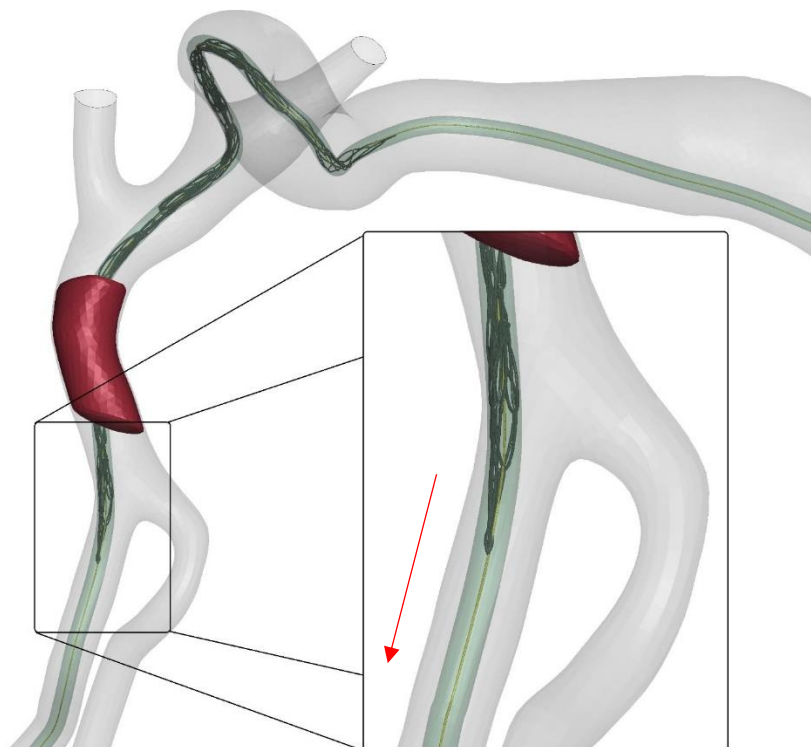


Figura 75 - Immagine di LS-PrePost, durante l'inserimento dello stent all'interno del catetere. Dallo zoom sulla coda dello stent, si può notare come il nodo corrispondente all'estremità della coda proceda aderente alla traiettoria della centerline (in giallo).

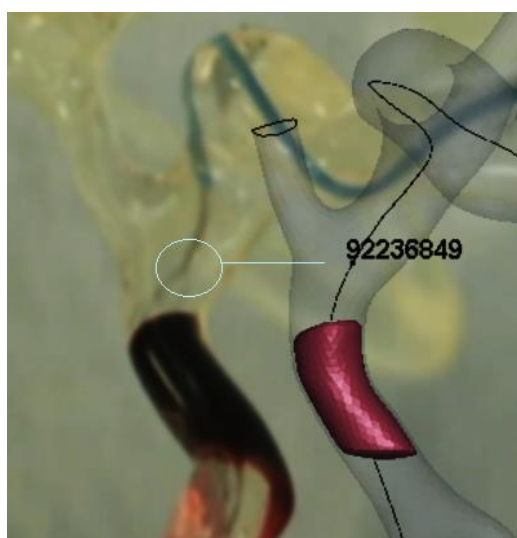


Figura 76 - Scelta del nodo della centerline alla stessa altezza in cui la punta dello stent *in vitro* si posiziona dopo l'inserimento.

Una volta che lo stent ha raggiunto la sua posizione ottimale, i contatti agenti tra di esso ed il catetere vengono rimossi, così come quelli agenti tra catetere e coagulo. In questo modo si permette alla maglia in Nitinol di autoespandersi ed integrare il trombo (Figura 77).

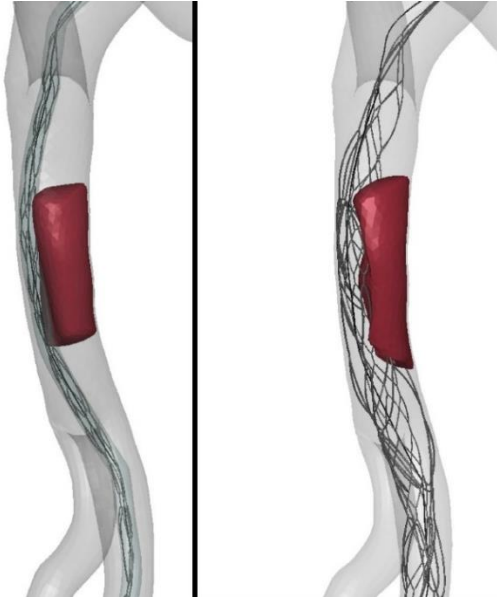


Figura 77 - Fase di espansione dello stent: (a sinistra) Lo stent è stato posizionato, è crimpato grazie ai contatti attivi con il catetere (reso in trasparenza in quest'immagine); (a destra) Disattivando progressivamente i contatti con il catetere, lo stent si espande, interagendo con il coagulo.

Per simulare l'ultima fase di ritiro, alla punta dello stent viene prescritto di seguire la traiettoria della centerline a ritroso. In questa fase sono attivi i contatti tra stent, coagulo e vaso (Figura 78).

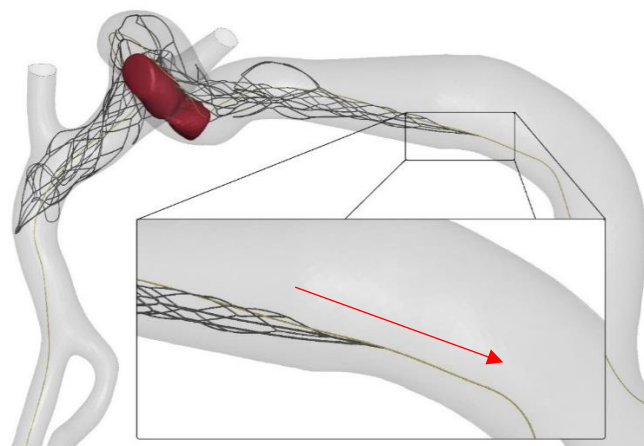


Figura 78 - Immagine di LS-PrePost, durante il ritiro dello stent. Dallo zoom sulla punta dello stent, si può notare come il nodo corrispondente all'estremità della punta proceda aderente alla traiettoria a ritroso della centerline (in giallo).

Diversamente dalle condizioni sperimentali, la procedura di trombectomia *in silico* è stata condotta in assenza di flusso, poiché i valori sperimentali di portata e pressione in ingresso e in uscita non sono stati misurati durante gli esperimenti.

3.5.2. Settaggio dei contatti

Relativamente ai contatti:

- Le interazioni tra stent e imbuto di crimpaggio, tra stent e catetere, tra stent e vaso, tra stent e trombo e tra stent e catetere di aspirazione sono state modellizzate impostando un contatto di tipo *master-slave*, in cui lo stent – caratterizzato da elementi beam – è lo *slave*, mentre i componenti shell sono impostati come *master*. Il contatto impostato tiene conto dello spessore degli elementi, ovvero posiziona la superficie di contatto:
 - rispetto alla superficie intermedia allo spessore dell'elemento shell, ad un'altezza pari alla metà dello spessore;
 - rispetto al centro della sezione radiale dell'elemento beam, ad una distanza pari al raggio della sezione (Figura 79).

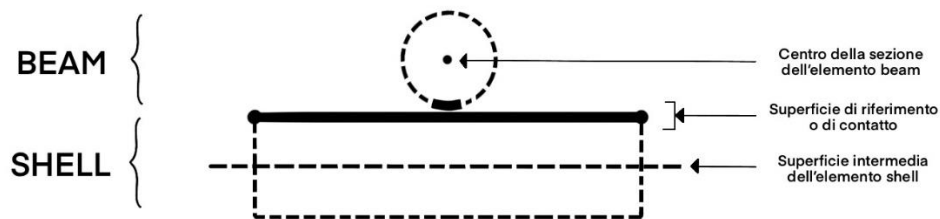


Figura 79 – Schematizzazione del posizionamento della superficie di contatto.

Le interazioni tra trombo e catetere, tra trombo e vaso e tra trombo e catetere di aspirazione sono state modellizzate anch'esse da un contatto di tipo *master-slave*, in cui il guscio del trombo è impostato come *slave*, mentre i cateteri e il vaso sono impostati come *master*. Nel caso specifico dei trombi bianchi, sono state condotte due serie di simulazioni (per i motivi che verranno spiegati in seguito), nelle quali il coefficiente d'attrito tra il trombo e la parete è stato posto pari 0.1 – uguale al valore impostato per i trombi rossi – e pari a 0.6, rispettivamente.

Le simulazioni sono state svolte tramite l'utilizzo di un calcolatore dotato di 28 processori Intel-MPI 2018 Xeon64, con RAM da 250 GB.

4 Risultati

4.1. Set di simulazioni per la validazione del modello

Il primo set di simulazioni è stato utilizzato per la validazione del modello numerico. È stato attribuito esito 'positivo' alla simulazione se il coagulo risultava completamente rimosso, ovvero se lo stent riusciva a catturare l'intera massa trombotica, conducendola all'interno del catetere ricevente, posto alla base della ICA. In questo modo la procedura chirurgica di trombectomia meccanica si considera riuscita, dal momento che nel distretto cerebrale sofferente dell'occlusione può avvenire la riperfusione. Viceversa, è stato attribuito esito 'negativo' a quelle prove che hanno mostrato il fallimento da parte del dispositivo di agganciarsi al trombo e ritirarlo all'interno del catetere ricevente; in queste prove il coagulo viene perso lungo il percorso, non garantendo la pervietà del vaso. I risultati ottenuti dalle simulazioni sono stati confrontati con i video delle corrispondenti prove sperimentali per verificare la validazione del modello numerico, i quali sono stati forniti dall'azienda solo una volta terminate ed ultimate le prove *in silico*.

4.1.1. Trombi rossi

Le prime simulazioni computazionali del primo set che sono state lanciate prevedevano che tutti i trombi fossero disegnati nella maniera che li rendesse il più possibile simili alla forma assunta dal coagulo all'istante iniziale del video della prova sperimentale, come descritto nel paragrafo "[3.3. Creazione dei modelli computazionali dei trombi](#)". In particolare, i trombi rossi sono stati realizzati con la tipica forma a "T" che il coagulo presenta in foto, assunta perché posizionato in corrispondenza della T-junction (Figura 80).

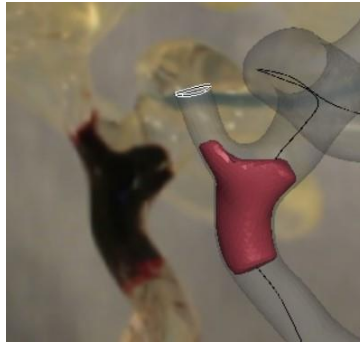


Figura 80 - Trombo rosso disegnato attribuendo la stessa forma a T mostrata in foto, prova sperimentale con EmboTrap II.

Si è successivamente notato, però, che nei modelli *in vitro* il coagulo è caratterizzato da questa forma solo nell'istante iniziale, proprio a causa della posizione in cui si trova all'interno della biforcazione, dopodiché, durante tutto il percorso di ritiro, il trombo si ricompone assumendo una forma a cilindro molto più compatta. Per ricreare questa situazione si è quindi pensato di realizzare un altro set di trombi rossi, aventi tutti una forma pressoché cilindrica, per poi applicare ad essi un carico che li spingesse verso la T-Junction, come descritto alla fine del paragrafo "[3.3. Creazione dei modelli computazionali dei trombi](#)"; procedimento a cui, d'ora in avanti, si farà riferimento con "metodo della spinta". Entrambe le modalità di creazione dei trombi sono poi state confrontate con i video delle prove sperimentali.

Lo stent Trevo XP ha generato una prova *in silico* con esito negativo relativamente all'interazione con il coagulo rosso disegnato a forma di T (Figura 81, colonna di sinistra) ed un esito positivo relativamente all'interazione con il trombo realizzato con il metodo della spinta (Figura 81, colonna di destra); nel primo caso, il coagulo viene perso nel tratto orizzontale della ICA. Il video della prova *in vitro* ha mostrato che, nella realtà, la procedura con questo dispositivo ha avuto esito positivo (Figura 81, colonna centrale). Nel caso del trombo a forma di T, le due protuberanze – mantenute anche dopo il superamento della T-junction – si arrestano per qualche istante nel piccolo restringimento della sezione dell'ICA, che si trova a valle del sifone (rispetto al verso del ritiro) (Figura 81, cerchio rosso nel terzo frame della colonna di sinistra); questo, invece, non avviene nel caso del trombo inizializzato con il metodo della spinta perché le due protuberanze sono assenti. Da questo si può dedurre che l'attrito che agisce per quel breve istante sul trombo a T fa sì che esso sfugga dalle maglie dello stent.

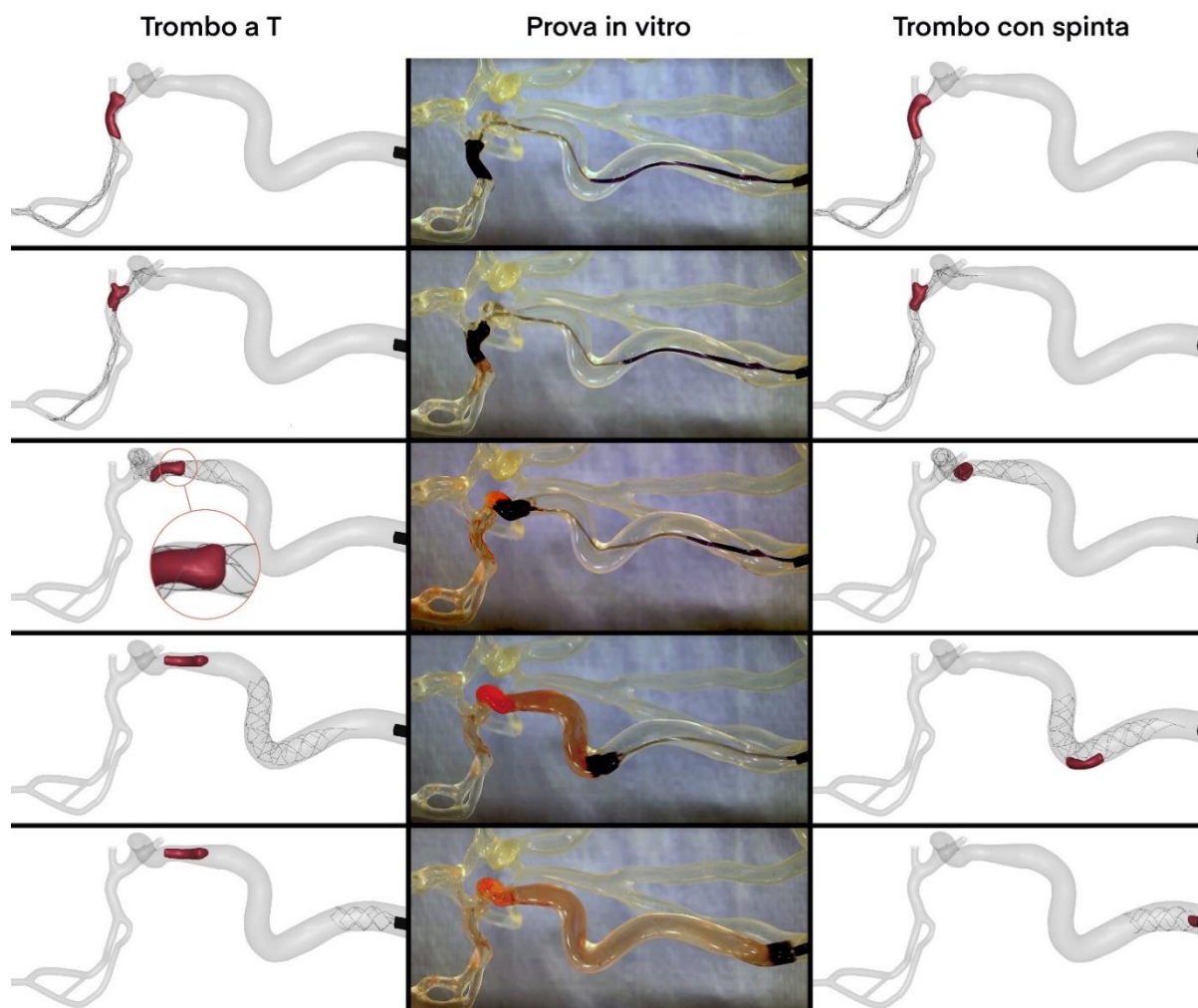


Figura 81 – Cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale di trombectomia con Trevo XP e trombo rosso disegnato a T (colonna di sinistra); gli stessi cinque istanti estratti dal video della prova *in vitro* corrispondente (colonna centrale); gli stessi istanti estratti dalla prova *in silico* del Trevo XP con trombo rosso realizzato tramite metodo della spinta (colonna di destra). Il cerchio rosso evidenzia l'istante in cui le protuberanze del trombo a T interagiscono con la parete del vaso, determinando la perdita di adesione del primo sullo stent.

Lo stent EmboTrap II ha prodotto esito negativo nella simulazione con il trombo disegnato a T (Figura 82, colonna di sinistra), mentre la prova *in vitro* di questo dispositivo rivela che nella realtà ci si aspettava un esito positivo (Figura 82, colonna centrale). Tuttavia, si può comunque notare una somiglianza nella cinematica del trombo, dal momento che anche nella prova sperimentale esso inizialmente si blocca contro la parete della biforcazione dell'ICA e dell'ACA e, solo in seguito alla ripetuta azione di trazione dello stent, viene ritirato, frammentandosi e perdendo una piccola parte in corrispondenza del ramo della ACA; parte che, nonostante venga trascinata lungo il ramo dell'ICA, non riesce ad essere recuperata all'interno del catetere ricevente (Figura 82, cerchio giallo della colonna centrale). La simulazione con il trombo inizializzato tramite il metodo della spinta riproduce, invece, correttamente

l'esito (Figura 82, colonna di destra). La frammentazione non può essere in ogni caso riprodotta, in quanto non è stato introdotto nella simulazione un modello di rottura del trombo; questo impedisce di stimare i rischi di embolizzazione distale correlati.

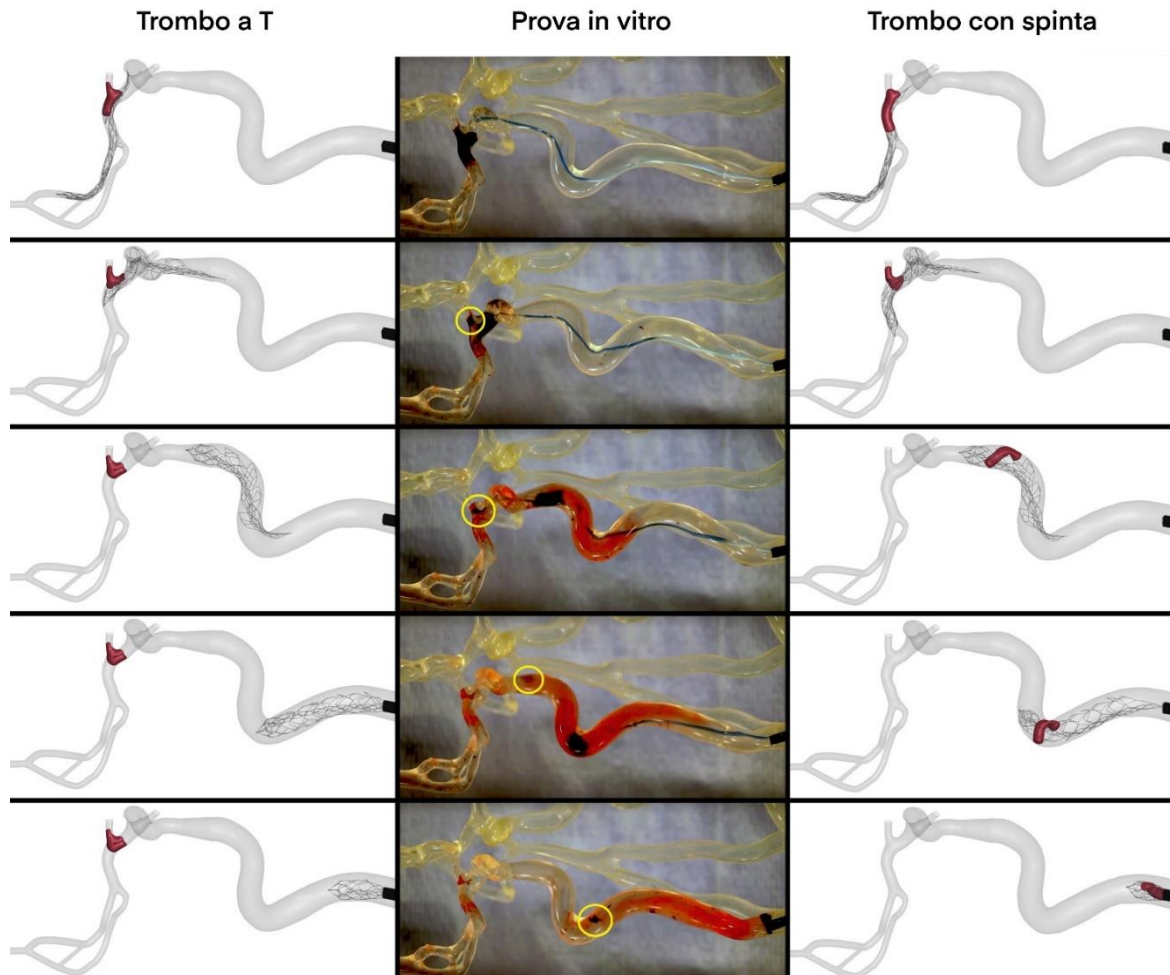


Figura 82 - Cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale di trombectomia con EmboTrap II e trombo rosso disegnato a T (colonna di sinistra); gli stessi cinque istanti estratti dal video della prova *in vitro* corrispondente (colonna centrale); gli stessi istanti estratti dalla prova *in silico* dell'EmboTrap II con trombo rosso realizzato tramite metodo della spinta (colonna di destra). Il cerchio giallo evidenzia il frammento del trombo perduto durante la prova sperimentale.

Entrambe le prove *in silico* del dispositivo Solitaire 2 hanno rispecchiato i risultati attesi dalla prova *in vitro*, ottenendo esito negativo e riproducendo la stessa posizione finale raggiunta dal trombo, ovvero il sifone della ICA (Figura 83).

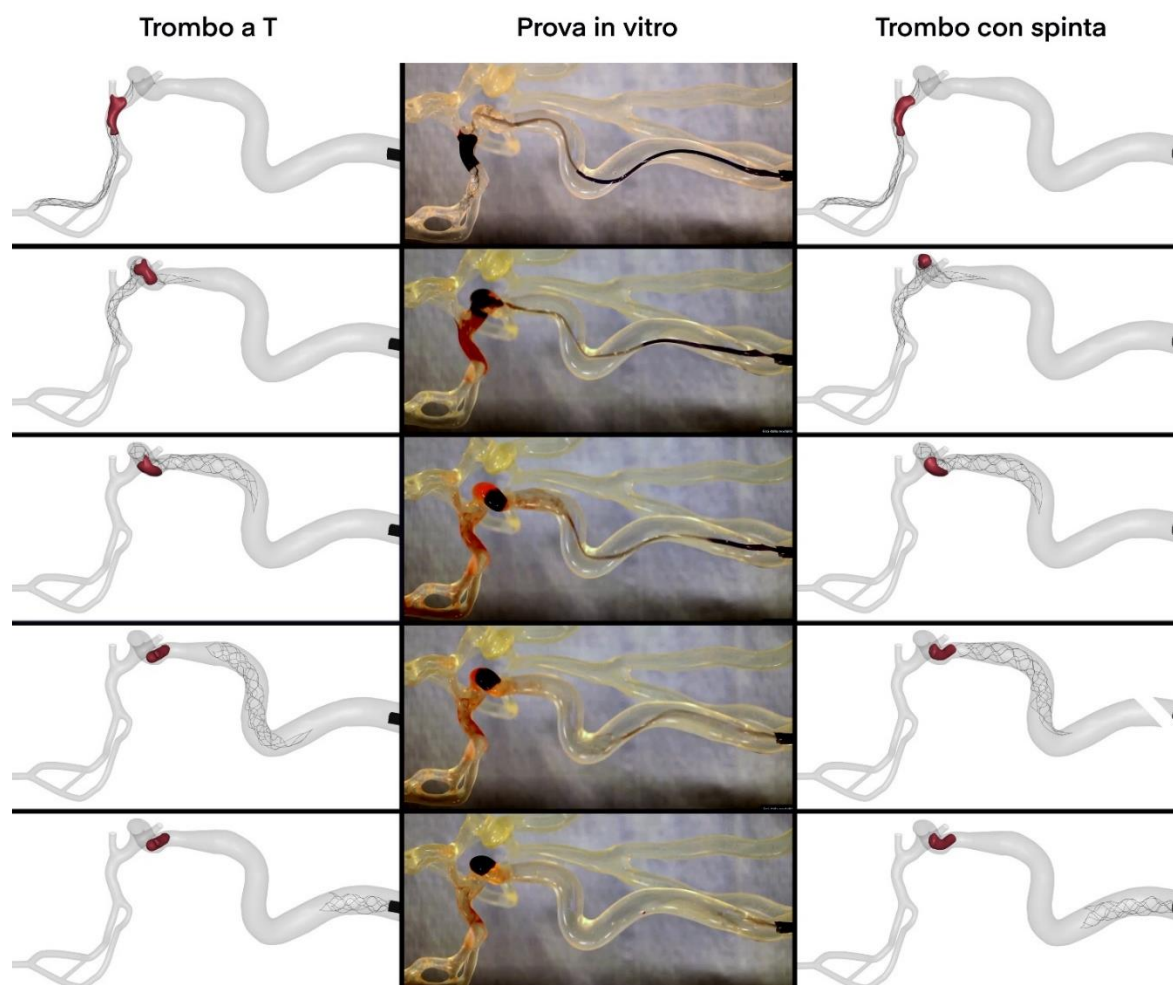


Figura 83 - Cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale di trombectomia con Solitaire 2 e trombo rosso disegnato a T (colonna di sinistra); gli stessi cinque istanti estratti dal video della prova *in vitro* corrispondente (colonna centrale); gli stessi istanti estratti dalla prova *in silico* del Solitaire 2 con trombo rosso realizzato tramite metodo della spinta (colonna di destra).

4.1.2. Trombi bianchi

Per quanto concerne i trombi di tipo bianco del primo set, la problematica della biforcazione non sussiste, in quanto la loro forma risulta notevolmente più ridotta in lunghezza e la loro posizione distante dalla parete della biforcazione. È stata condotta una prima serie di simulazioni, nella quale il coefficiente d'attrito tra il trombo e la parete è stato impostato pari a 0.1, uguale cioè al valore impostato per le simulazioni con i trombi rossi. Dall'analisi dei video sperimentali, tuttavia, si è notato che i trombi bianchi mostrano maggiore resistenza al trascinarsi lungo il vaso, rispetto ai trombi rossi. Questa osservazione è stata confermata da alcuni articoli di letteratura [76] e si è quindi deciso di condurre una seconda serie di simulazioni impostando un valore maggiore di attrito tra i coaguli bianchi e la parete del vaso, pari a 0.6.

Il dispositivo Trevo XP ha generato una prova *in silico* positiva (Figura 84, colonna di sinistra), con il basso valore di attrito impostato tra trombo e vaso. Impostando però un valore di attrito maggiore, il dispositivo ha prodotto una simulazione con esito negativo (Figura 84, colonna di destra), coerentemente con quanto si osserva nel video della corrispettiva prova *in vitro* (Figura 84, colonna centrale), perdendo il coagulo nello stesso punto in cui viene perso nella prova sperimentale, ovvero in corrispondenza del sifone dell'ICA.

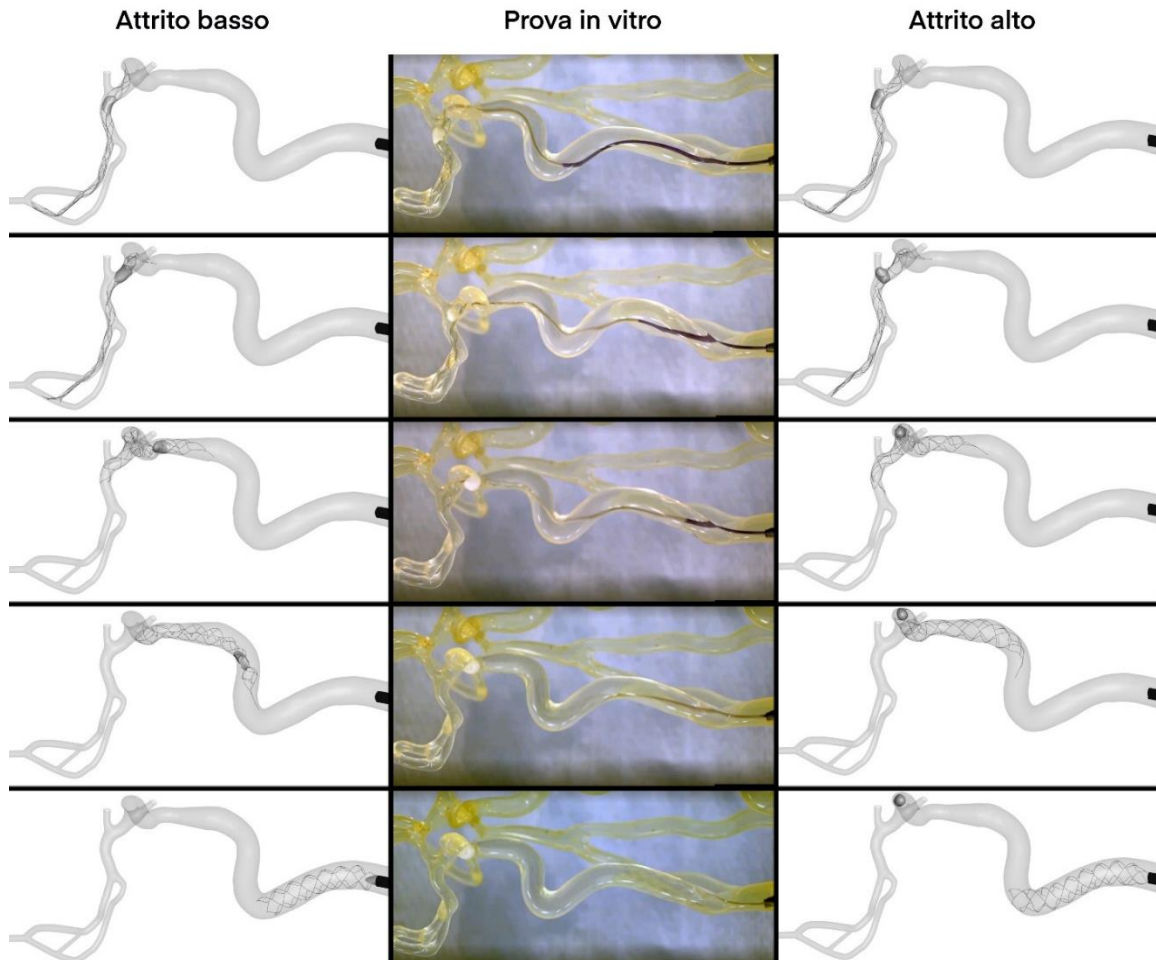


Figura 84 - Cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale di trombectomia con Trevo XP e trombo bianco con un valore standard di attrito tra trombo e vaso (colonna di sinistra); gli stessi cinque istanti estratti dal video della prova *in vitro* corrispondente (colonna centrale); gli stessi istanti estratti dalla prova *in silico* del Trevo XP con trombo bianco e il valore di attrito tra trombo e vaso impostato più alto (colonna di destra).

Il dispositivo EmboTrap II ha generato due prove *in silico* con attrito basso e con attrito alto pressoché identiche, restituendo esito positivo; quindi, per comodità ne verrà riportata solo una (Figura 85, colonna di destra). Il video della prova *in vitro* però rivela che nella realtà lo stent ha fallito la trombectomia, ottenendo esito negativo (Figura 85, colonna di sinistra). Si può in ogni caso notare una certa correlazione tra le prove *in silico* ed *in vitro*, in quanto in entrambi i casi il trombo viene trattenuto sulla coda dello stent per tutto il percorso lungo la ICA e, solo in ultimo, le prove differiscono,

perdendo il trombo nel caso *in vitro* e recuperandolo nel caso *in silico*. La perdita del trombo nel caso sperimentale avviene poiché il trombo non si trova completamente all'interno dello stent, ma per metà sporge esternamente; attraversando, quindi, l'ultima ansa del vaso, il trombo interagisce con la parete e l'attrito vince l'azione di trascinamento dello stent, facendo sfuggire il primo dalla presa dell'ultimo (Figura 85, cerchio rosso del quarto frame nella colonna di sinistra).

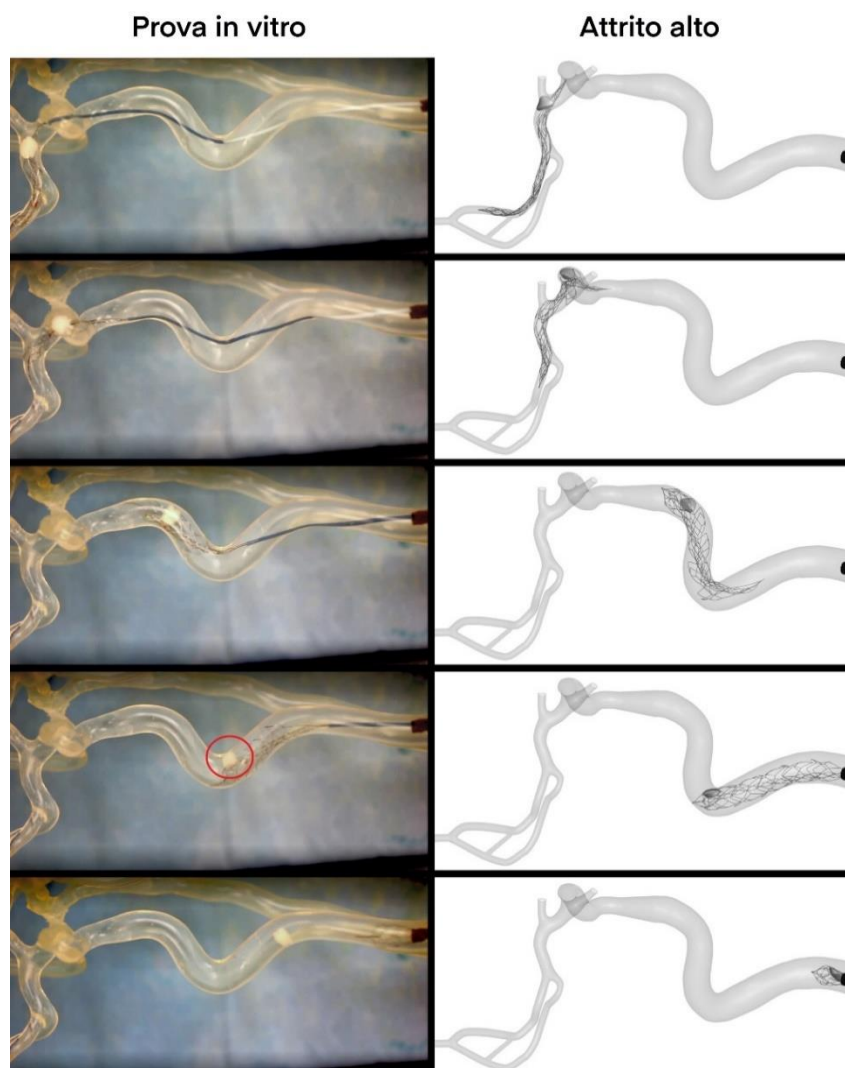


Figura 85 - Cinque istanti estratti dal video della prova *in vitro* di trombectomia con EmboTrap II e trombo bianco (colonna di sinistra); gli stessi cinque istanti estratti dalla relativa prova *in silico*, che ha mostrato lo stesso comportamento sia per il valore standard di attrito tra trombo e vaso, sia per l'attrito impostato più alto (colonna di destra). Il cerchio rosso evidenzia l'istante della prova sperimentale in cui il trombo sfugge alla presa dello stent a causa dell'interazione con la parete.

Le prove *in silico* riguardanti lo stent Solitaire 2 hanno dato origine ad esiti negativi entrambe, sia impostando il valore basso di attrito (Figura 86, colonna di sinistra) sia impostandolo alto (Figura 86, colonna di destra), coerentemente con l'esito della corrispettiva prova *in vitro* (Figura 86, colonna centrale). Tuttavia, effettuando un accurato confronto con il video della prova sperimentale, è possibile notare come il

trombo bianco viene perso nella posizione corretta solo nella prova *in silico* con attrito più alto, ovvero all'ingresso del sifone della ICA, mentre nella prova *in silico* con attrito basso il trombo viene perso alla base dell'ICA.

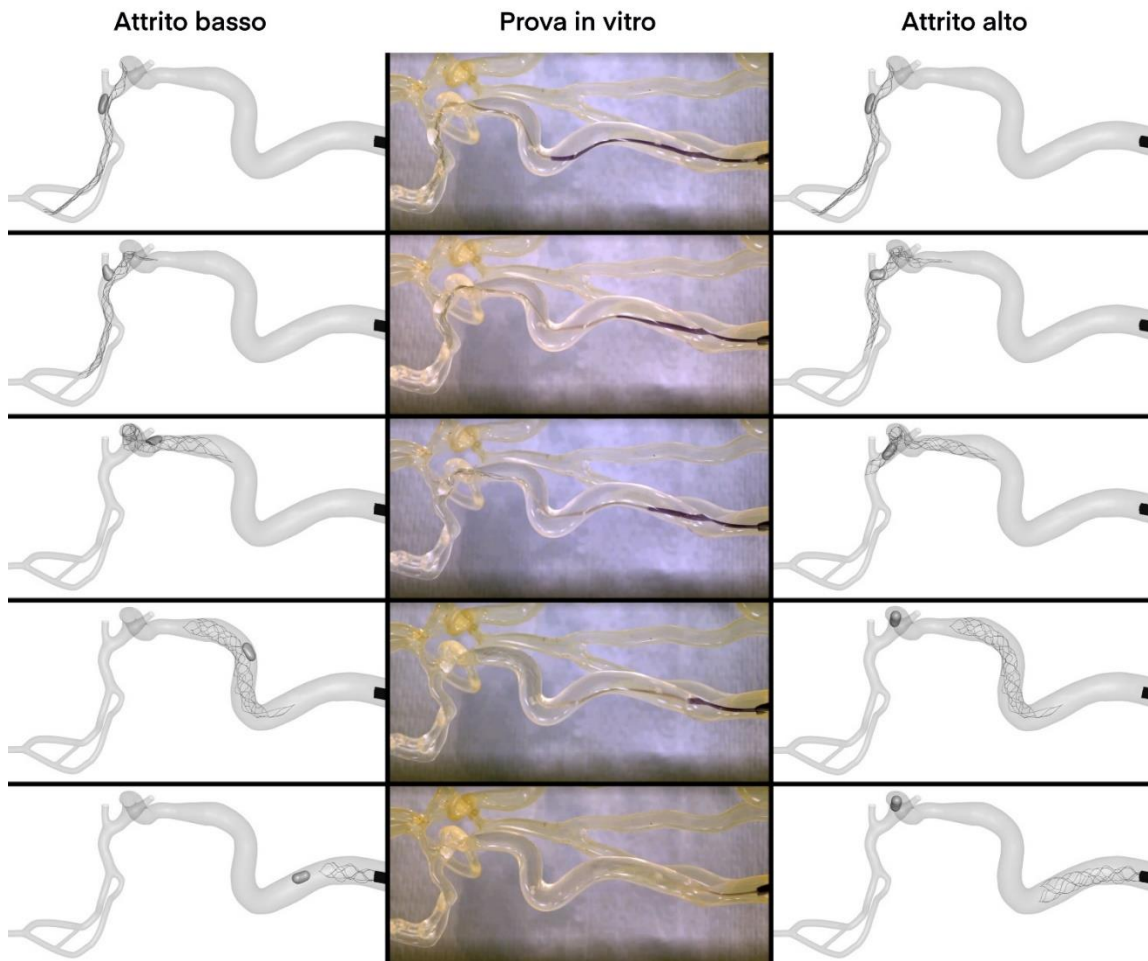


Figura 86 - Cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale di trombectomia con Solitaire 2 e trombo bianco con un valore standard di attrito tra trombo e vaso (colonna di sinistra); gli stessi cinque istanti estratti dal video della prova *in vitro* corrispondente (colonna centrale); gli stessi istanti estratti dalla prova *in silico* del Solitaire 2 con trombo bianco e il valore di attrito tra trombo e vaso impostato più alto (colonna di destra).

4.2. Set di simulazioni cieche

Un ulteriore set di simulazioni computazionali è stato svolto come da accordi con l'azienda Cerenovus. Si è trattato di sei simulazioni "cieche", ovvero avviate senza alla fine ottenere i video delle rispettive prove sperimentali di riferimento, ma avendo a disposizione solo le immagini del relativo istante iniziale. Sin dall'inizio del lavoro, infatti, era stato stabilito che i video non sarebbero stati forniti e che il nuovo set di simulazioni avrebbe costituito un contesto di applicazione del modello, ora validato dall'esito del primo set di simulazioni. Sia i dispositivi utilizzati che le tipologie di

coaguli sono gli stessi del primo set di validazione; ciò che varia è la posizione dello stent, rispetto al trombo ed alle ramificazioni del segmento M2, e la forma del coagulo.

4.2.1. Trombi rossi

Lo stent Trevo XP, sin dalle fasi iniziali del ritiro, mostra difficoltà nel trascinare il trombo rosso, che infatti rimane bloccato a monte del sifone (rispetto al verso del ritiro) per tutta la durata della simulazione, portando ad un esito negativo dell'operazione (Figura 87).

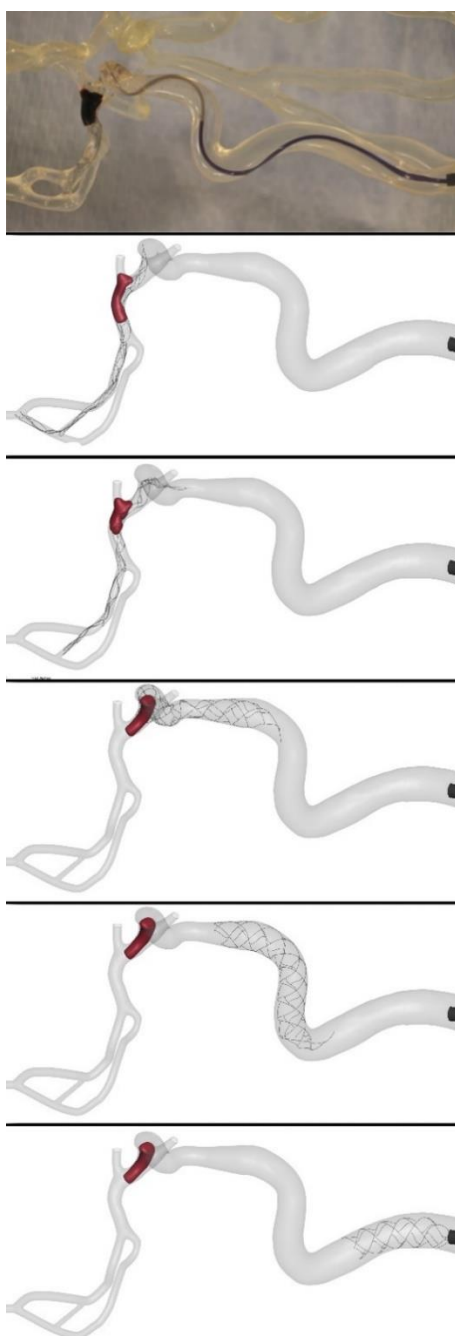


Figura 87 – Istantanea del setup sperimentale (primo frame) e cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale con Trevo XP e trombo rosso, appartenenti al secondo set.

Nel caso dell'EmboTrap II (Figura 88), si è notato che, raggiunta la regione distale dell'ICA, il trombo perde inizialmente aderenza con lo stent, il quale infatti continua a scorrere senza trascinare con sé il primo. Il restringimento delle maglie che avviene in prossimità dell'estremità distale dello stent, tuttavia, fa sì che l'aderenza tra quest'ultimo ed il trombo venga recuperata in un secondo momento (Figura 88, quarto frame) e mantenuta per tutta la fase di ritiro, portando ad una completa rimozione del trombo dal vaso.

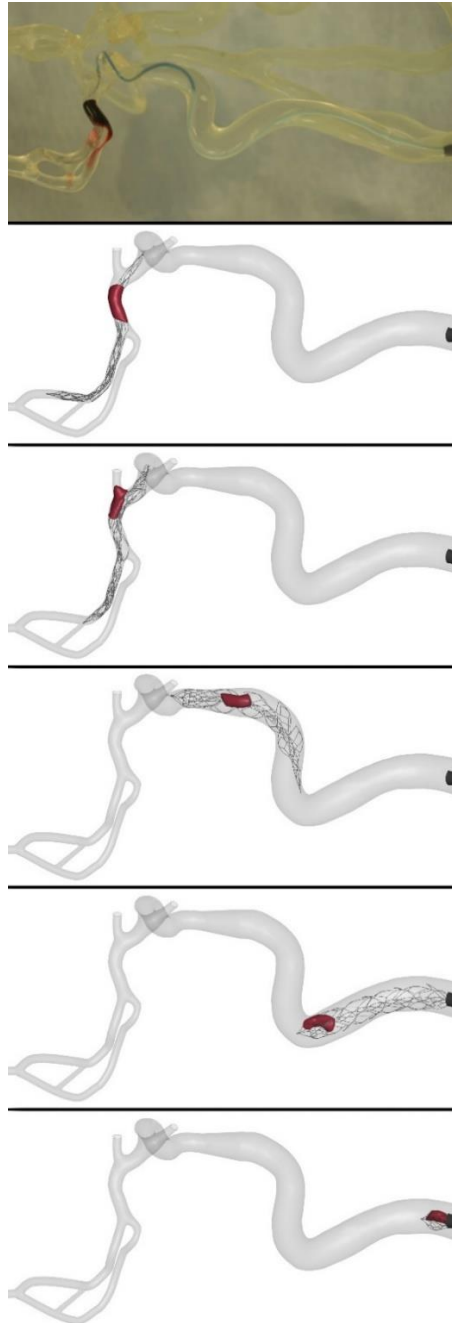


Figura 88 - Istantanea del setup sperimentale (primo frame) e cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale con EmboTrap II e trombo rosso, appartenenti al secondo set.

Nel caso dello stent Solitaire 2 (Figura 89) il trombo viene trascinato oltre il sifone per poi perdere il contatto con lo stent dopo la prima ansa dell'ICA (rispetto al verso del ritiro), portando ad un esito negativo dell'operazione. Il trombo, infatti, interagendo con la parete del vaso in corrispondenza della prima ansa dell'ICA, viene spinto all'interno del lume dello stent (Figura 89, terzo frame), sfuggendo alla presa delle maglie esterne. La coda aperta dello stent, successivamente, non permette che il trombo venga recuperato: quest'ultimo vede, infatti, lo stent scorrergli attorno, senza che vi sia alcuna interazione tra i due.

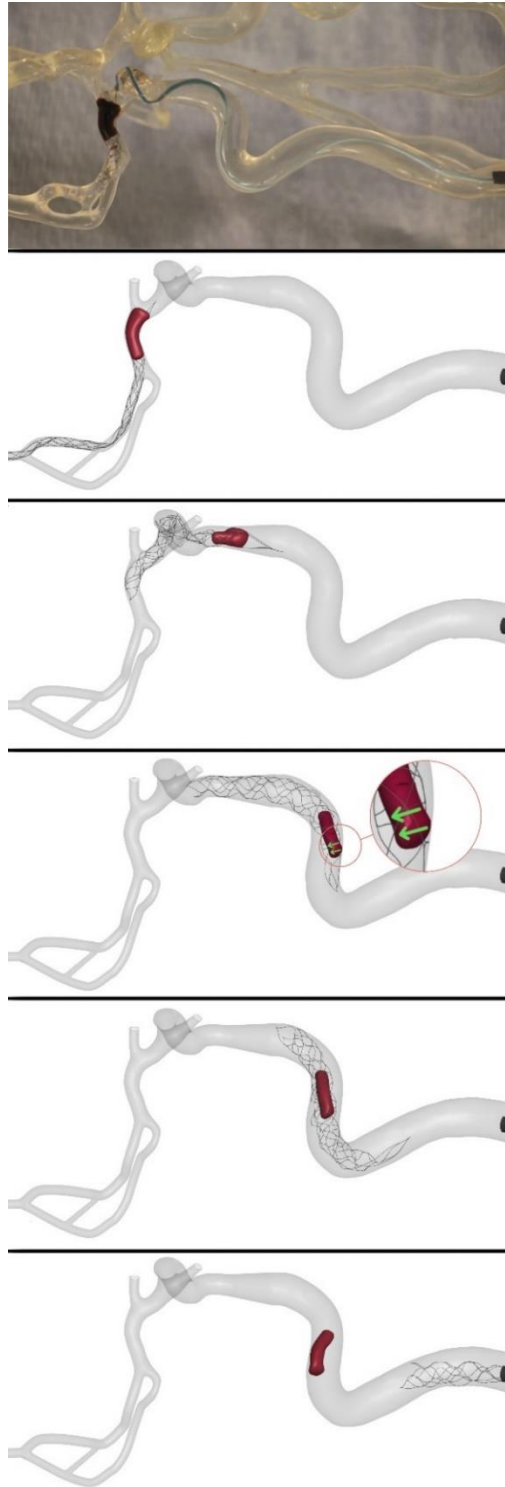


Figura 89 - Istantanea del setup sperimentale (primo frame) e cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale con Solitaire 2 e trombo rosso, appartenenti al secondo set. Il cerchio rosso evidenzia l'istante della simulazione in cui l'interazione del trombo con la parete porta il primo a sfuggire dalla presa delle maglie esterne dello stent e a spostarsi internamente a quest'ultimo.

4.2.2. Trombi bianchi

Nel caso dello stent Trevo XP, il trombo rimane bloccato in corrispondenza dell'ACA per buona parte del ritiro (Figura 90, secondo frame), per essere poi catturato solo ad una fase inoltrata dalle maglie della coda dello stent e perdere nuovamente aderenza durante attraversamento del sifone (Figura 90, quarto frame), dove vi rimane, determinando un esito negativo della procedura (Figura 90, quinto frame).

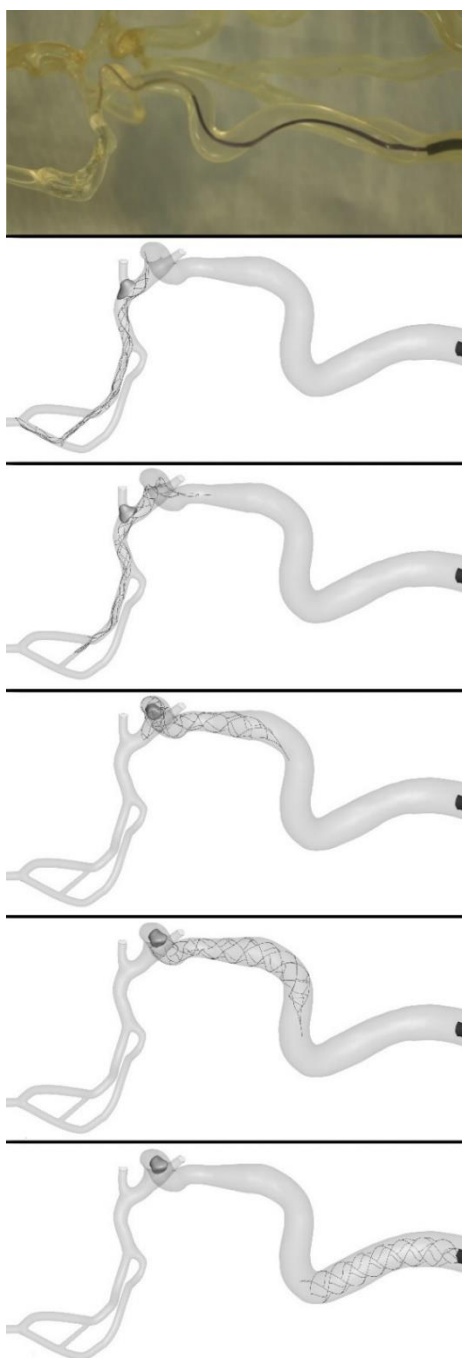


Figura 90 - Istantanea del setup sperimentale (primo frame) e cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale con Trevo XP e trombo bianco, appartenenti al secondo set.

Nel modello numerico comprendente EmboTrap II e trombo bianco le diverse interazioni che avvengono tra trombo e parete durante l'attraversamento del sifone fanno sì che il primo si trovi ancorato già alla coda dello stent nei primi tratti dell'ICA (rispetto al verso del ritiro) (Figura 91, quarto frame). Successive interazioni del trombo con la parete del vaso – caratterizzate da un alto coefficiente d'attrito – determinano la precoce perdita di contatto tra il primo e lo stent, portando ad un esito negativo della procedura.

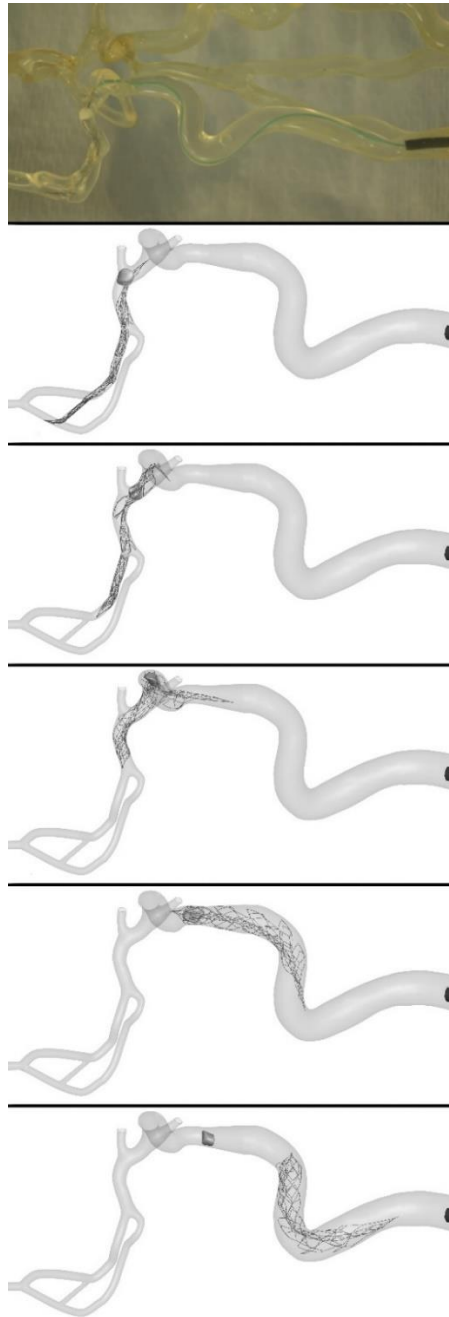


Figura 91 – Istantanea del setup sperimentale (primo frame) e cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale con EmboTrap II e trombo bianco, appartenenti al secondo set.

Nel caso del Solitaire 2, lo stent si trova inizialmente posizionato nella periferia della sezione del vaso; una volta iniziato il ritiro, lo stent sollecita tangenzialmente una piccola regione del trombo, in prossimità di un suo spigolo. Questo fa sì che il secondo cominci a ruotare su sé stesso (Figura 92, secondo frame), fino ad inserirsi nel ramo dell'ACA, dove si blocca per buona parte del ritiro; nelle fasi successive, infatti, le maglie dello stent interagiscono solo marginalmente con il trombo, senza scostarlo dalla sua posizione. La cattura avviene solo ad una fase inoltrata del ritiro, da parte delle maglie più vicine alla coda dello stent (Figura 92, quarto frame); durante l'attraversamento del sifone, tuttavia, le sollecitazioni con la parete sono tante e tali per cui il trombo sfugge nuovamente alla presa dello stent, il quale prosegue da solo verso il catetere ricevente, determinando un esito negativo della procedura.

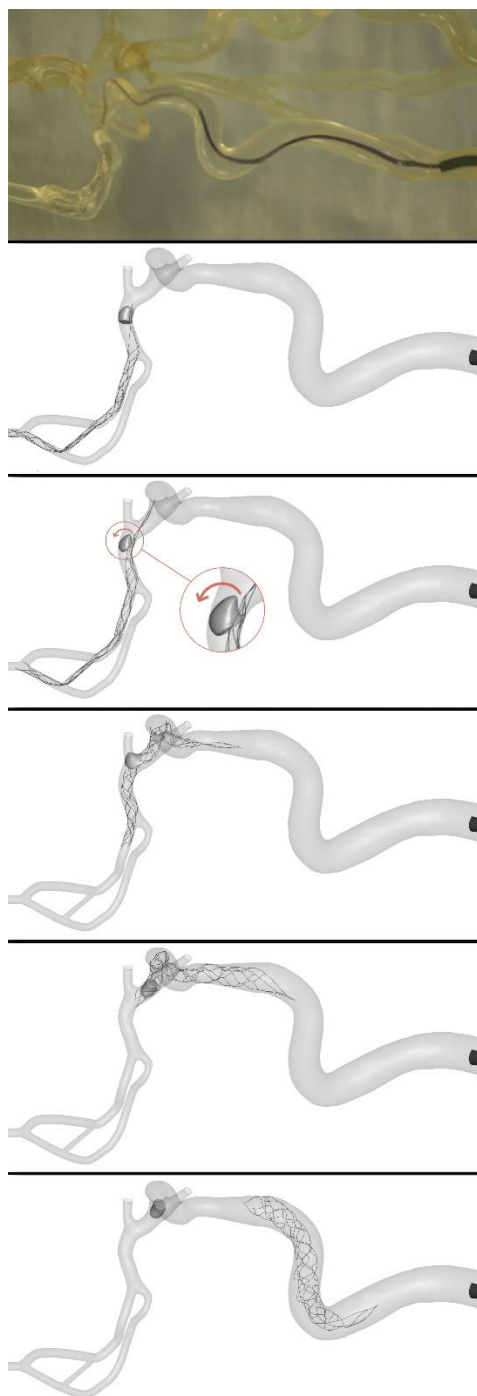


Figura 92 - Istantanea del setup sperimentale (primo frame) e cinque istanti estratti dalla simulazione computazionale con Solitaire 2 e trombo bianco, appartenenti al secondo set. Il cerchio rosso evidenzia la rotazione indotta sul trombo dallo stent.

5 Discussione

5.1. Analisi della validazione del modello

I modelli computazionali della prima serie di simulazioni del set di validazione includevano i coaguli rossi a T e i coaguli bianchi caratterizzati da un coefficiente d'attrito basso. I risultati sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1 - Risultati della prima serie di simulazioni legata agli esperimenti del set di validazione

Coagulo	Stent	Esito <i>in vitro</i>	Punto perdita trombo Vitro	Esito <i>in silico</i>	Punto Perdita trombo Silico
Rosso (forma a T)	Trevo XP	Positivo	/	Negativo	Tratto orizzontale ICA
	EmboTrap II	Positivo	/	Negativo	Biforcazione tra ICA e ACA
	Solitaire 2	Negativo	Sifone	Negativo	Sifone
Bianco (attrito basso)	Trevo XP	Negativo	Sifone	Positivo	/
	EmboTrap II	Negativo	Base dell'ICA	Positivo	/
	Solitaire 2	Negativo	Sifone	Negativo	Base dell'ICA

Si può notare una notevole discrepanza con gli esiti delle prove *in vitro*. È stato, quindi, effettuato un attento confronto qualitativo tra il comportamento della massa trombotica simulata computazionalmente ed i video delle procedure sperimentali ed è stato notato che:

1. Nelle procedure *in vitro*, i trombi rossi presentano inizialmente una forma a T, in corrispondenza della biforcazione tra ICA e ACA, ma, superato questo tratto di vaso, si ricompongono in una forma cilindrica più coesa. Da questo si deduce che il coagulo reale non possiede di per sé una forma a T, ma la assume solo nel momento dell'inserimento all'altezza della biforcazione e, una volta oltrepassato questo punto, cambia conformazione a seconda dell'interazione con il vaso. Nelle prime prove *in silico* effettuate, invece, le due protuberanze dell'estremità superiore del coagulo rosso a T rimanevano tali per tutto il percorso di ritiro, rendendo inverosimile la procedura. Dati gli esiti molto

diversi di queste simulazioni rispetto alle prove *in vitro*, si è pensato che il motivo potesse consistere appunto nella presenza di queste protuberanze in eccesso durante la fase di recupero, le quali potevano rappresentare un impedimento per la simulazione del corretto comportamento della massa trombotica. Si è quindi deciso di ripetere queste prove *in silico*, disegnando i coaguli senza biforcazione, con una forma cilindrica, e inizializzando la forma a T tramite l'applicazione di un carico che spinga il coagulo verso la biforcazione, come descritto alla fine del paragrafo "[3.3. Creazione dei modelli computazionali dei trombi](#)". Anche se questo metodo non rispetta il requisito iniziale di riprodurre fedelmente la forma dei coaguli illustrata nell'istantanea del setup *in vitro*, assicura una maggior coerenza per tutto il resto della prova;

2. Nelle procedure *in vitro*, i trombi bianchi, rispetto ai trombi rossi, mostravano invece un maggiore attrito contro le pareti del vaso, osservabile durante i primi tentativi da parte dello stent di intrappolare il coagulo bianco all'interno della maglia e trascinarlo via in fase di recupero. L'ipotesi è stata rafforzata dalla presenza in letteratura di alcuni articoli a riguardo [76]. Di conseguenza si è pensato che impostando un valore di attrito maggiore, tra coagulo e vaso, per le simulazioni computazionali con i trombi bianchi, anche il risultato finale della trombectomia potesse beneficiarne.

Nella Tabella 2 sono riassunti gli esiti della serie di simulazioni caratterizzata dalle modifiche descritte in precedenza.

Tabella 2 – Risultati della seconda serie di simulazioni legata agli esperimenti del set di validazione

Coagulo	Stent	Esito <i>in vitro</i>	Punto perdita trombo Vitro	Esito <i>in silico</i>	Punto Perdita trombo Silico
Rosso (metodo spinta)	Trevo XP	Positivo	/	Positivo	/
	EmboTrap II	Positivo	/	Positivo	/
	Solitaire 2	Negativo	Sifone	Negativo	Sifone
Bianco (attrito alto)	Trevo XP	Negativo	Sifone	Negativo	Sifone
	EmboTrap II	Negativo	Base dell'ICA	Positivo	/
	Solitaire 2	Negativo	Sifone	Negativo	Sifone

Relativamente alla prova *in silico* con l'EmboTrap II ed il trombo bianco, che mostra una discordanza di esiti, è opportuno evidenziare come il comportamento della massa trombotica durante tutta la simulazione sia alquanto simile a quella reale mostrata nel video. Infatti, il trombo viene sì recuperato, ma rimane comunque sull'estremità della coda dello stent, rischiando quasi di essere perso, come poi effettivamente avviene nella prova *in vitro*. Dalla tabella si può facilmente evincere come i risultati di questa seconda serie di simulazioni siano molto più coerenti con gli esiti delle procedure condotte *in vitro*. Inoltre, si è notata un'alta fedeltà nella riproduzione del comportamento del trombo durante l'intera procedura, in termini di regione dello stent in cui il trombo viene catturato (in caso di esito positivo) o di posizione del vaso in cui il trombo viene perso (in caso di esito negativo). Tali fattori, quindi, conferiscono affidabilità e validità al modello numerico.

5.2. Analisi dell'influenza sull'esito della procedura delle condizioni iniziali delle prove sperimentali

Dati i risultati ottenuti dalla fase di validazione del modello, è stato deciso di condurre le simulazioni cieche legate al secondo set con l'applicazione del metodo della spinta per l'inizializzazione dei trombi biforcati e l'impostazione di un coefficiente d'attrito più alto (0.6) tra la parete vascolare e i trombi bianchi, i cui esiti sono riportati schematicamente nella Tabella 3.

Tabella 3 - Risultati della serie di simulazioni cieche, legata al secondo set di sei esperimenti.

Coagulo	Stent	Esito <i>in silico</i>	Punto Perdita trombo Silico
Rosso (metodo spinta)	Trevo XP	Negativo	Sifone
	EmboTrap II	Positivo	/
	Solitaire 2	Negativo	Tratto verticale ICA
Bianco (attrito alto)	Trevo XP	Negativo	Sifone
	EmboTrap II	Negativo	Tratto orizzontale ICA
	Solitaire 2	Negativo	Sifone

I due set di prove sperimentali forniteci presentavano la stessa combinazione di fattori in gioco - tipo di stent e tipo di trombo - ma differivano per specifiche caratteristiche, quali: forma e posizione del trombo, posizione della punta dello stent all'inizio della fase di ritiro, posizione della coda dello stent rispetto ad una delle tre possibili ramificazioni distali. È stata condotta un'analisi approfondita di ogni prova

computazionale, allo scopo di capire se esistesse una dipendenza del risultato della simulazione da una o più di queste caratteristiche iniziali, le quali sono state riprodotte correttamente dalle istantanee iniziali delle prove sperimentali.

Le simulazioni computazionali condotte con il modello di stent Trevo XP e che prevedevano il coinvolgimento del trombo rosso, hanno fornito nel primo set un esito positivo, mentre nel secondo set un esito negativo. Per dedurre quale potrebbe essere stata la causa di tale discrepanza si è, prima di tutto, analizzata la posizione della punta dello stent, poiché – com'è noto dalla letteratura [63],[77] – essa rappresenta un fattore determinante per l'esito della procedura. Essa è risultata in entrambi i casi distale rispetto al trombo, collocata all'altezza dell'imbocco del sifone. Dopodiché è stata osservata la forma del trombo, che risulta in entrambi i casi leggermente biforcata, grazie ad una leggera spinta di inizializzazione applicata, e non significativamente differente. In ultimo è stata esaminata la locazione iniziale dello stent rispetto alle ramificazioni del tratto M2. Definiti i diversi rami presenti come in Figura 93, è stato notato che in entrambe le simulazioni il Trevo XP veniva inserito nella ramificazione M2b.

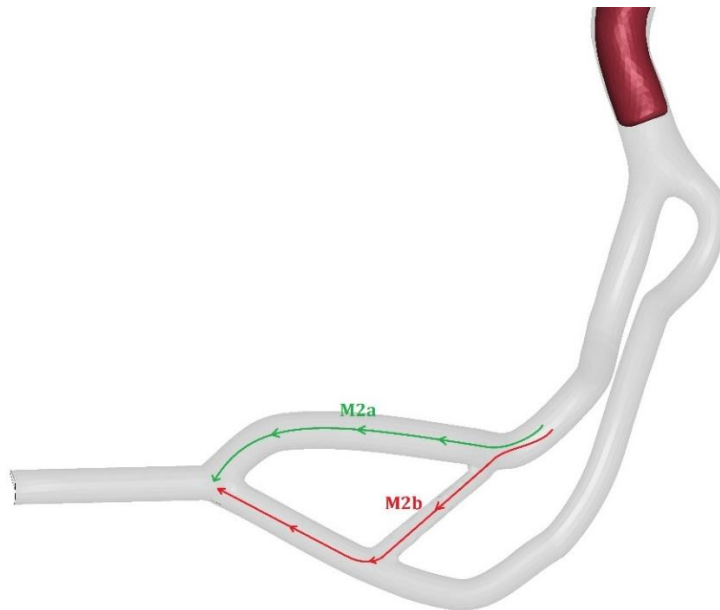


Figura 93 - Denominazione delle due ramificazioni del tratto M2 in cui viene inserito lo stent nelle diverse prove

Le condizioni di partenza di entrambe le simulazioni erano quindi le stesse, tuttavia l'esito è risultato differente. Studiando al dettaglio l'andamento delle prove *in silico*, questo comportamento è stato attribuito alla curvatura del catetere che causa ai due trombi un posizionamento iniziale diverso. Infatti, allo scopo di replicare il più fedelmente possibile l'istantanea iniziale della prova *in vitro*, la traiettoria della centerline del catetere del primo set è stata mantenuta in posizione centrale sul piano frontale (Figura 94A, primo frame), mentre la centerline del catetere del secondo set è

stata disegnata in modo che passasse lateralmente rispetto al coagulo (Figura 94B, primo frame). Per consentire una migliore visualizzazione di questa differenza, in Figura 94 vengono illustrati quattro istanti cruciali delle due simulazioni, con una vista del retro del modello; il primo frame corrisponde all'istante prima che il catetere venga rimosso e lo stent dispiegato.

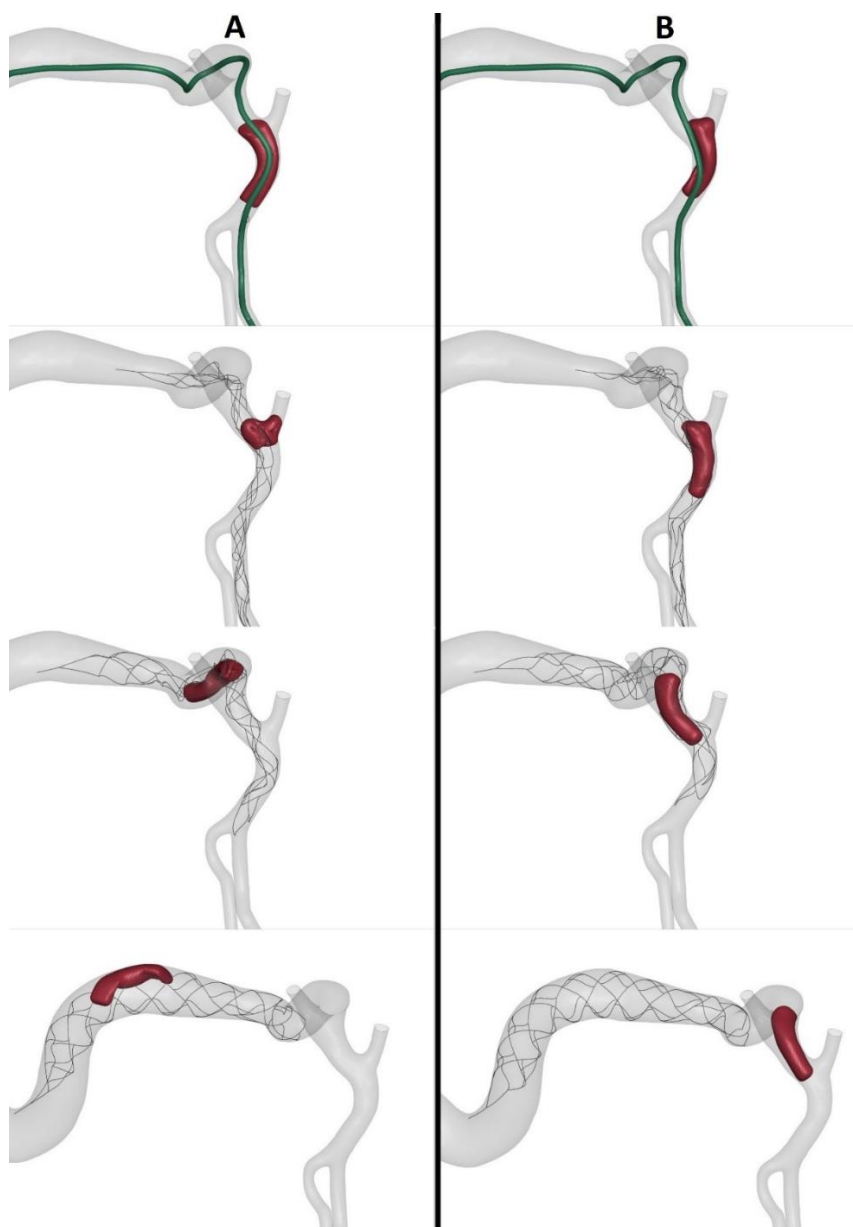


Figura 94 - Vista del retro del modello *in silico* del Trevo XP e trombo rosso, quattro frame di quattro momenti salienti delle due simulazioni: (A) primo set; (B) secondo set.

Questo posizionamento diverso causa lo scivolamento del coagulo del secondo set attraverso le ampie celle dello stent e verso il lume centrale del dispositivo stesso (Figura 94B, secondo frame), il quale, possedendo una maglia aperta in coda, perde il trombo in corrispondenza dell'imbocco del sifone (Figura 94B, terzo e quarto frame). Mentre il coagulo del primo set riesce a rimanere intrappolato trasversalmente alle maglie (Figura 94A, secondo frame) e di conseguenza ad essere catturato (Figura 94A,

terzo e quarto frame). Si pensa quindi, che, a causa del design dello stent Trevo XP, caratterizzato da una maglia a celle grandi, aperta in coda e priva di una maglia interna (della quale invece è dotato ad esempio l'EmboTrap II), una piccola differenza di posizionamento del coagulo possa portare a esiti opposti.

Per quanto riguarda lo stent EmboTrap II e le prove *in silico* con il coagulo di tipo rosso, quest'ultime mostravano invece sostanziali differenze nelle condizioni di partenza e, tuttavia, hanno prodotto un eguale esito positivo. Infatti, la traiettoria della centerline del catetere non è identica nei due set, poiché nel primo set passa leggermente a lato del coagulo, mentre nel secondo rimane centrale rispetto al piano frontale (Figura 95A). La collocazione di partenza della punta dello stent nel primo set si presenta prossimale al coagulo, appena al di sopra della massa trombotica, mentre nel secondo set si presenta molto più distale, quasi all'imbocco del sifone; oltretutto, mentre nel primo set il trombo presenta una forma a T biforcata, nel secondo set il coagulo è di forma cilindrica e non mostra particolari protuberanze (Figura 95B); in entrambe le prove del primo e del secondo set lo stent si inserisce nel ramo M2a del tratto M2 dell'MCA.

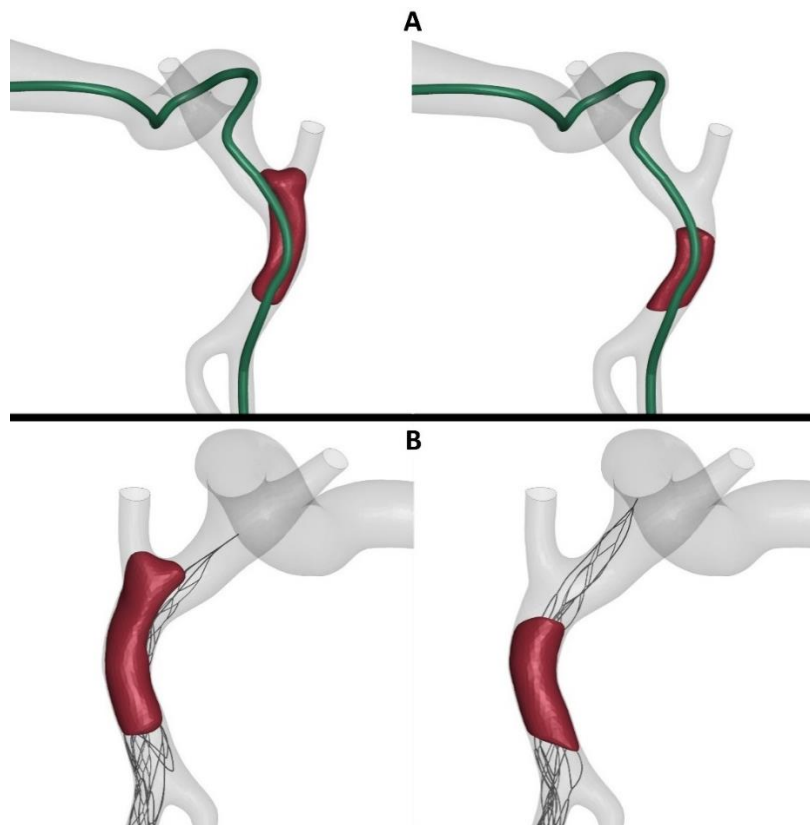


Figura 95 - Condizioni iniziali delle simulazioni con EmboTrap II e coagulo rosso: (A) curvatura del catetere assunta nel primo set (a sinistra) e nel secondo set (a destra); (B) posizione della punta e forma del trombo iniziale nel primo set (a sinistra) e nel secondo set (a destra).

Il buon esito della trombectomia che si è verificato in entrambi i casi è stato attribuito all'efficacia del design dell'EmboTrap II, che ha saputo garantire buone prestazioni

nelle situazioni di partenza più diversificate. Particolare rilevanza ha avuto la presenza della sua maglia interna che permette di catturare il trombo rosso del primo set, nonostante esso inizialmente faccia resistenza insinuandosi nel ramo dell'ACA e sfuggendo alla maglia grande più esterna. Di ulteriore rilevanza è stata anche la presenza della chiusura della coda del dispositivo, caratteristica che permette di non perdere il trombo del secondo set nel tratto orizzontale dell'ICA, momento in cui il coagulo si posiziona interamente tra la maglia esterna ed interna sfuggendo alla loro presa (Figura 82, Figura 88). Solo grazie all'estremità distale chiusa della maglia, infatti, il trombo rimane intrappolato all'interno del dispositivo per il resto del percorso a ritroso.

Nel caso dello stent Solitaire 2 e della sua prova *in silico* di trombectomia con trombo di tipo rosso, è possibile notare come sia nel primo che nel secondo set le condizioni iniziali prese in esame, quali altezza della punta dello stent, forma del trombo e ramificazione del tratto M2 occupata dal dispositivo, siano pressoché le stesse. La punta si trova inizialmente in posizione distale rispetto al coagulo, il trombo è di forma a T, biforcata, in entrambi i casi ed il Solitaire viene inserito nella ramificazione M2a. In effetti anche il risultato di entrambe le simulazioni è lo stesso: negativo. L'unica differenza che è possibile osservare tramite confronto qualitativo è che il coagulo viene perso in due punti differenti del vaso. Nel primo set viene perso in corrispondenza del sifone, mentre nel secondo set viene perso nel successivo tratto verticale dell'ICA (Figura 96C). In tutti e due i casi, comunque, il trombo sfugge alla presa dello stent nel medesimo modo, ovvero attraversando la maglia dello stent, passando attraverso una delle sue grandi celle, e poi, una volta ritrovatosi per intero all'interno del lume del dispositivo, esso si ritrova svincolato e scivola liberamente fuori, a causa della coda aperta dello stent. Anche in questo caso, quindi, il design di quest'ultimo sembra svolgere un ruolo fondamentale nel determinare l'esito della procedura. Il fatto che il trombo venga perso in posizioni diverse della traiettoria di recupero potrebbe essere imputato all'unica differenza presente nel modello: ancora una volta la curvatura assegnata alla centerline del catetere (Figura 96A). Pur non diversificando eccessivamente la forma del coagulo, infatti, le curve molto più pronunciate della traiettoria percorsa dallo stent nel primo set (Figura 96A, a sinistra) sembrerebbero essere state d'ostacolo al mantenimento del trombo tra le celle della maglia, favorendo invece un suo svincolamento. Nel secondo caso, la traiettoria del catetere è più rettilinea ed il coagulo mostra invece un particolare posizionamento rispetto al catetere. Esso compie un avvolgimento di quasi 360 gradi attorno ad esso (Figura 96A, a destra), favorendo quindi un suo migliore inglobamento ed intrappolamento da parte dello stent, nel momento in cui il catetere viene rimosso e lo stent espanso (Figura 96B).

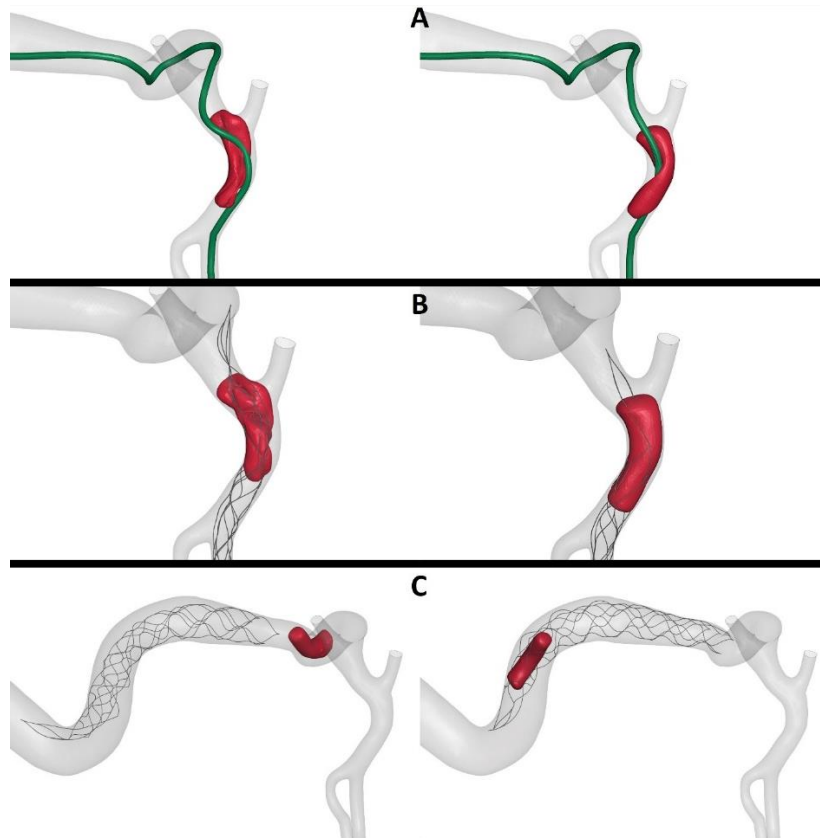


Figura 96 - Vista del retro del modello *in silico* del Solitaire 2 con trombo rosso: (A) curvatura assunta dal catetere prima del dispiegamento dello stent, si nota come nel secondo set (a destra) l'avvolgimento del trombo attorno al catetere sia maggiore rispetto al primo set (a sinistra); (B) rimozione del catetere e dispiegamento dello stent, nel secondo set (a destra) l'inglobamento del coagulo all'interno dello stent è più completo rispetto al primo set (a sinistra); (C) nell'istante in cui nel primo set il coagulo viene perso (a sinistra), nel secondo set rimane ancora vincolato al dispositivo (a destra).

Dal confronto delle simulazioni relative al caso con lo stent Trevo XP e il trombo bianco, si può notare che in quella del secondo set il trombo ha una forma leggermente più allungata, che inizialmente il trombo è più distante dalla parete della biforcazione tra ICA e ACA rispetto al primo e che la punta dello stent si trova posta leggermente più distale dal primo (i.e. più prossima al sifone) (Figura 97A). Entrambe le simulazioni portano ad un esito negativo della procedura. In entrambi i casi, i trombi si bloccano inizialmente all'imbocco dell'ACA per poi essere catturati dallo stent ed essere trascinati all'interno del sifone. Quest'ultima azione avviene in due momenti diversi nei due casi (Figura 97B): nel caso del primo set, la cattura avviene quando la punta dello stent si trova già a metà del ramo che porta dal sifone all'ansa superiore dell'ICA, mentre, nel caso del secondo set, la cattura avviene quando la punta dello stent si trova ancora all'inizio del medesimo ramo. Nonostante sia disponibile una maggiore porzione di stent per il recupero del trombo del secondo set, quest'ultimo si arresta in una posizione più distale – in relazione al catetere ricevente – rispetto al trombo del primo set (Figura 97C). Ciò è dovuto alla maggior estensione in lunghezza

del secondo trombo che, in corrispondenza delle curvature del sifone, determina un numero superiore di interazioni con la parete rispetto al primo trombo e, quindi, una più prematura perdita di adesione dallo stent. Nel caso del primo set, invece, la perdita di adesione è dovuta ad una maggiore dimensione delle maglie rispetto a quella del trombo.

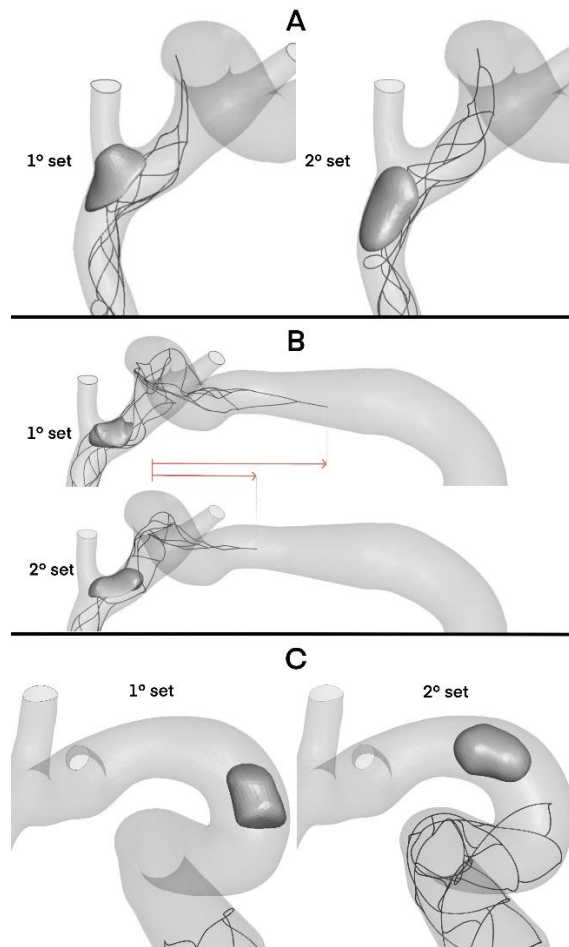


Figura 97 – Confronto tra le simulazioni relative allo stent Trevo XP accoppiato ad un trombo bianco. Nello specifico, sono rappresentate le differenze in corrispondenza degli: A) istanti iniziali; B) istanti in cui il trombo viene catturato dopo essersi bloccato nella biforcazione con l’ACA (le frecce rosse evidenziano la differente posizione delle punte degli stent); C) istanti in cui il trombo perde adesione con lo stent.

Dal confronto delle simulazioni relative al caso con lo stent EmboTrap II e il trombo bianco (Figura 98A), si può notare che la forma e la posizione dei trombi sono pressoché identiche, che la punta dello stent del primo set si trova inizialmente in una posizione più distale dal trombo (i.e. più prossima al sifone) e che la coda si inserisce in due ramificazioni diverse (il primo nella M2a, il secondo nella M2b). La prima simulazione ha avuto un esito positivo, mentre la seconda ha avuto un esito negativo.

Ai fini di una più scorrevole comprensione di quanto segue, si ricorda che l’EmboTrap II è costituito da una struttura a doppio strato, formata da una gabbia esterna a celle aperte e un canale interno a celle chiuse; le celle della gabbia esterna hanno lo scopo di

veicolare il trombo verso la struttura a celle chiuse interna, che è invece la principale responsabile del trascinamento. La quinta e ultima cella della gabbia esterna è chiusa sul canale interno, costituendo una zona di cattura distale (Figura 17).

Durante la simulazione del primo set, il trombo viene catturato inizialmente dalla prima cella della gabbia esterna dello stent e portato fino all'ingresso del sifone. A causa del contatto con la parete del sifone, il trombo sfugge alla presa dello stent, per poi essere recuperato e trascinato verso l'ICA dalla quarta cella (Figura 98C, sinistra). Dopo l'attraversamento dell'ansa superiore dell'ICA, il trombo scivola verso la coda dello stent, dove incontra la cella di cattura. Lì vi rimane definitivamente fino alla fine del ritiro. Nel secondo set, invece, la presa della prima cella viene persa ancor prima dell'ingresso nel sifone ed è la seconda cella a permettere nuovamente il recupero del trombo. In corrispondenza del sifone, quindi, rimane un minor numero di unità dello stent a compensare l'elevato numero di interazioni con la parete che vi accadono e, per tale motivo, l'uscita dal sifone è perpetrata solo dalla quinta e ultima cella dello stent (Figura 98C, destra), invece che dalla quarta come nel primo set. Dal restringimento di sezione che si osserva all'uscita del sifone si genera un'ulteriore interazione tra il trombo e la parete che fa perdere definitivamente i contatti con lo stent, portando ad un esito negativo della procedura.

La differenza tra i due comportamenti può essere giustificata dalla diversa posizione iniziale della punta dello stent. Nel primo caso, la punta dello stent è in una posizione più distale dal trombo e quest'ultimo si trova esattamente in corrispondenza della prima cella della gabbia esterna dello stent; cella che, una volta espansa, ingloba interamente ed efficacemente il trombo (Figura 98B, sinistra) e lo conduce efficacemente verso il canale interno dello stent. Nel secondo caso, in cui la punta dello stent si trova più prossimale al trombo, quest'ultimo, una volta iniziata la fase di ritiro, viene spinto lateralmente – i.e. verso l'ACA – dalla struttura a celle chiuse interna, prima che avvenga l'interazione con la prima cella della gabbia esterna. Quindi, quando quest'ultima raggiunge il trombo, non riesce ad inglobarlo interamente (Figura 98B, destra) e perde facilmente la presa durante le interazioni con la parete che avvengono a monte del sifone (rispetto al verso del ritiro).

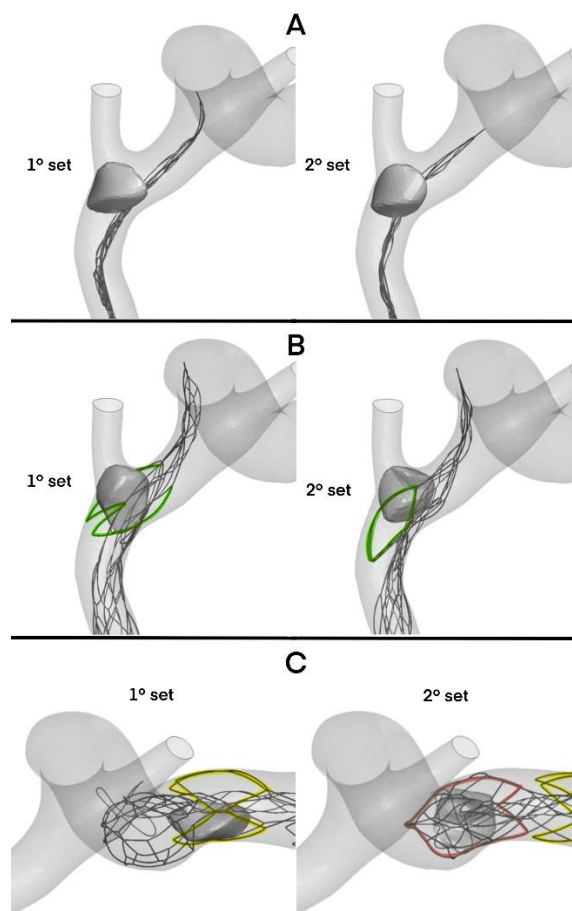


Figura 98 - Confronto tra le simulazioni relative allo stent EmboTrap II accoppiato ad un trombo bianco. Nello specifico, sono rappresentate le differenze in corrispondenza degli: A) istanti iniziali; B) istanti in cui il interagisce con la prima cella della gabbia esterna dello stent (evidenziata in verde; si nota come nel secondo set l'inglobamento è minore); C) istanti in cui il trombo fuoriesce dal sifone. Si nota come nel primo set questo avvenga per opera della quarta cella della gabbia esterna (evidenziata in giallo) mentre nel secondo set avviene per opera della cella di cattura finale (evidenziata in rosso).

Dal confronto delle simulazioni relative al caso con lo stent Solitaire 2 e il trombo bianco, si può notare che in quella del primo set il trombo è maggiormente esteso in lunghezza e che la punta dello stent si trova in una posizione notevolmente più distale dal trombo (all'ingresso del sifone, invece che nella MCA come nel secondo set) (Figura 99A); la posizione del trombo e la ramificazione finale in cui lo stent si inserisce sono, invece, le stesse. Entrambe le simulazioni hanno avuto un esito negativo. Il primo trombo viene immediatamente agganciato dallo stent in corrispondenza della base e, per questo, fatto ruotare su sé stesso; si scontra con la parete della biforcazione tra ACA e ICA e lì vi rimane ancorato per diversi istanti, mentre lo stent continua la sua traiettoria. Essendo il trombo molto esteso in lunghezza, una notevole porzione dello stesso continua ad essere sollecitata dal passaggio dello stent (Figura 99B, sinistra), finché il primo non viene nuovamente catturato da quest'ultimo e portato all'imbocco del sifone. Lì, lo scontro del trombo sulla parete della prima curvatura del sifone unito

all'ulteriore espansione dello stent a seguito dell'allargamento della sezione porta il trombo a passare attraverso le maglie dello stent, determinando il fallimento della procedura. Nel caso del secondo set, la dinamica è la stessa, con le seguenti differenze:

- Il posizionamento della punta dello stent così vicino al trombo fa sì che durante gli istanti iniziali del ritiro il trombo non sia inglobato dallo stent ma spinto da questo verso la ramificazione dall'ACA, dove si blocca per diversi istanti;
- Essendo più corto, il trombo espone una minor porzione al passaggio dello stent, che quindi riesce a catturare nuovamente il trombo solo dopo numerose interazioni e in corrispondenza della coda; per tale motivo, una volta arrivato al sifone, la perdita di adesione avviene leggermente prima rispetto al primo caso (Figura 99C).

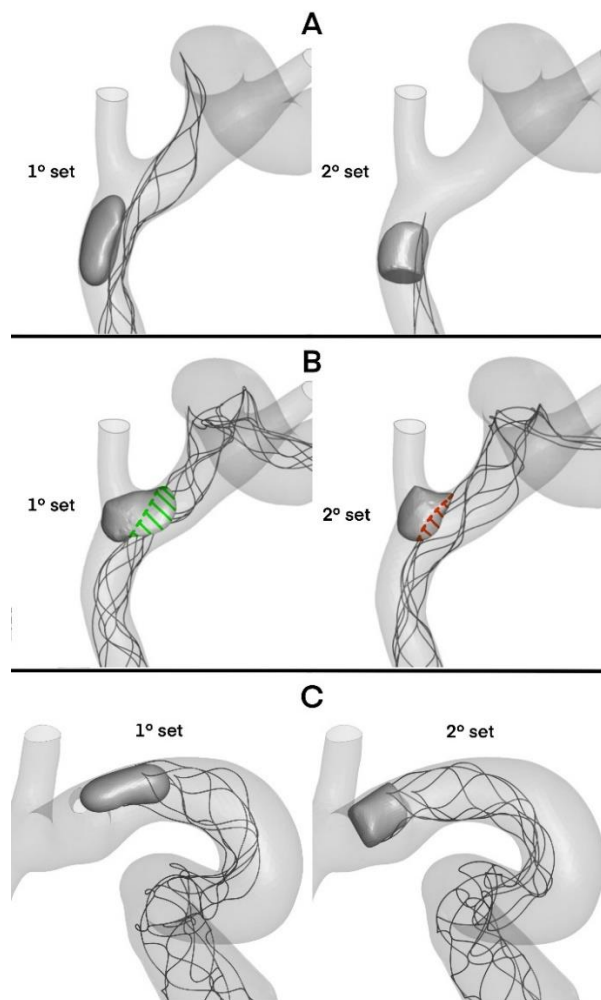


Figura 99 - Confronto tra le simulazioni relative allo stent Solitaire 2 accoppiato ad un trombo bianco. Nello specifico, sono rappresentate le differenze in corrispondenza degli: A) istanti iniziali; B) istanti in cui il trombo viene si ritrova bloccato nella biforcazione con l'ACA. Si nota come nel primo set la porzione di trombo esposta alle sollecitazioni dello stent (evidenziata in verde) sia maggiore di quella esposta dal trombo del secondo set (evidenziata in rosso); C) istanti in cui il trombo perde adesione con lo stent, durante l'attraversamento del sifone.

In generale, da tutte le analisi effettuate è possibile trarre le seguenti conclusioni:

- La collocazione iniziale della punta dello stent è stata confermata una caratteristica di rilevante importanza; nello specifico, un posizionamento troppo prossimale alla massa trombotica non garantisce una presa ottimale del dispositivo sul coagulo, favorendo invece una spinta verso ramificazioni indesiderate (e.g. l'ACA);
- La forma del trombo non è stata ritenuta un fattore particolarmente determinante, piuttosto la sua dimensione ed il suo posizionamento iniziale rispetto allo stent retriever hanno mostrato un'importanza maggiore. È stato infatti osservato come piccoli coaguli possano più facilmente attraversare le grandi celle dei dispositivi di recupero ed allo stesso tempo interagire meno con la parete del vaso. Mentre quest'ultimo è sempre un aspetto positivo, il primo può rivelarsi un aspetto negativo per i dispositivi Solitaire 2 e Trevo XP, in quanto un piccolo coagulo che attraversa la maglia può facilmente fuoriuscirne, data la coda aperta degli stent. Invece, i due aspetti in questione, si dimostrano entrambi positivi per il dispositivo EmboTrap 2, in quanto, se un piccolo trombo riesce facilmente ad entrare all'interno della maglia, difficilmente poi ne esce grazie alla coda chiusa dello stent ed alla forma convergente della gabbia esterna verso la maglia interna che è atta ad agganciare saldamente il coagulo;
- Non si è osservata alcuna rilevante dipendenza dalle ramificazioni del tratto M2 in cui lo stent viene inserito;
- Lo studio dettagliato di ogni caso ha portato a constatare la significativa importanza del design dello strumento di recupero del trombo. Le particolarità delle maglie del dispositivo EmboTrap II, più volte citate, garantiscono una migliore gestione di un esito favorevole di trombectomia, in relazione alle più disparate condizioni di partenza. Di contro, i design a celle chiuse di un'unica maglia con la coda aperta degli altri due stent retriever hanno presentato diversi svantaggi;
- Un'ulteriore probabile correlazione con un ottimale inglobamento del trombo all'interno dello stent - quindi con un esito positivo della trombectomia - è stata attribuita al posizionamento iniziale del catetere rispetto al trombo: nei casi in cui il catetere veniva posizionato lateralmente all'occlusione si è osservata una spinta verso la ramificazione dell'ACA; mentre, nei casi in cui il catetere veniva posizionato centralmente rispetto al trombo ed al lume del vaso, è stato possibile notare un migliore inglobamento generale del coagulo e successivo agganciamento allo stent. Tuttavia, si ritiene che questo aspetto necessiti di ulteriori approfondimenti, per poter essere confermato.

5.3. Limiti del presente lavoro di Tesi

Uno dei principali limiti di questo lavoro di ricerca è la natura qualitativa e operatore-dipendente dell'approccio seguito per la riproduzione *in silico* dei setup sperimentali. Ci si riferisce, nello specifico, alla prima fase dello sviluppo del lavoro, dove è stata scelta la prospettiva da cui osservare il modello del vaso per la corretta riproduzione dal vitro dei principali attori e fattori in gioco, ovvero la forma del trombo, la traiettoria da far seguire al catetere e allo stent ed il posizionamento della punta di quest'ultimo. Il principale ostacolo in quella circostanza è stata la differenza tra il modello del vaso utilizzato *in vitro* ed il modello del vaso computazionale, dovuta alle deformazioni imposte dai sostegni di ancoraggio del set up sperimentale sulle estremità del vaso. Tale differenza ha impedito l'ottenimento di una perfetta sovrapposizione tra il vaso computazionale e l'immagine del vaso usato *in vitro* e, conseguentemente, ha determinato un certo grado di approssimazione nella riproduzione degli attori precedentemente citati.

Relativamente alla traiettoria da far seguire al catetere in ciascun caso, è necessario evidenziare che si è deciso di riprodurre con fedeltà – i.e. prendendo le singole foto sperimentali come riferimento – soltanto la regione posta nell'intorno del trombo, differenziandola di caso in caso, e si è invece deciso di imporre ad essa un'indifferenziata conformazione nelle regioni rimanenti (ovvero quelle relative alle ramificazioni della MCA, al sifone e all'ICA); quest'ultima è stata realizzata manualmente immaginando l'effetto che l'azione di stiramento attuato durante il ritiro avrebbe sulla traiettoria, senza però davvero simularla. Un approccio alternativo sarebbe potuto essere quello di modificare la centerline del catetere di modo che riproducesse con fedeltà la traiettoria del catetere illustrata in foto – avente una conformazione rilassata –, in tutte le regioni del vaso, e di imporre un carico all'estremità prossimale della centerline modificata, attivando dei contatti tra la stessa e il vaso, simulando così l'effetto di stiramento di caso in caso. Si è deciso di procedere diversamente per ridurre il complessivo costo computazionale dello studio.

Oltre alla relativa traiettoria, del catetere non è stato simulato realisticamente neanche l'interazione con il trombo: nella procedura sperimentale avviene prima l'inserimento del trombo in corrispondenza della MCA, poi l'inserimento del catetere, partendo dall'ICA e attraversando successivamente il trombo – con conseguenti interazioni meccaniche tra i due –, ed infine lo sfilamento progressivo del catetere che lascia espandere lo stent; nella simulazione computazionale, invece, il catetere viene istantaneamente posizionato di modo che aderisca perfettamente alla traiettoria designata e l'interazione con il trombo viene riprodotta facendo traslare trasversalmente – invece che longitudinalmente – una copia della regione di catetere che circonda il coagulo. Il motivo è da ricercare nell'obiettivo della prima parte del lavoro, ovvero ricreare *in silico* la configurazione catturata dalle immagini fornite dall'azienda, per poi condurre la trombectomia meccanica computazionale e solo

successivamente confrontarne i risultati con i video sperimentali, trovando in questi un'eventuale validazione; se, una volta realizzati i trombi con il procedimento descritto nel paragrafo "[3.3. Creazione dei modelli computazionali dei trombi](#)", si fosse deciso di simulare realisticamente l'inserimento del catetere, non si avrebbe avuto un controllo sulla forma e posizione finale assunta dal trombo.

A differenza di quanto avvenuto negli esperimenti *in vitro*, inoltre, nei test *in silico* realizzati sono state trascurate le interazioni fluido-struttura dovute alla presenza del flusso della soluzione salina, a causa della mancanza di informazioni precise legate ai valori di portata imposti sperimentalmente. Dall'alta fedeltà ottenuta nella riproduzione degli esiti *in vitro* nella prima parte del lavoro, tuttavia, si può ipotizzare che questo fattore, così come i precedenti, non sia da considerarsi determinante sull'esito della procedura.

5.4. Sviluppi Futuri

Possibili sviluppi futuri di questo lavoro possono riguardare:

- i. l'introduzione di un modello di frammentazione del trombo, che possa conferire al test *in silico* la potenzialità di predire il rischio di embolizzazione distale, non trascurabile per questo tipo di procedura;
- ii. la conduzione di analisi fluido-struttura, che ricreino delle realistiche condizioni di flusso sanguigno e ne studino l'effettiva influenza sull'esito della procedura chirurgica;
- iii. l'introduzione di specifici modelli per descrivere le proprietà meccaniche della parete vascolare e del catetere di posizionamento, invece di considerarli come rigidi;
- iv. la parametrizzazione delle caratteristiche geometriche degli stent considerati, di modo che sia possibile condurre analisi di sensitività che evidenzino l'influenza delle stesse sull'efficacia di cattura dei coaguli;
- v. uno studio su una possibile dipendenza dell'esito della trombectomia dal posizionamento iniziale del catetere, contenente lo stent crimpato, rispetto al trombo. Di particolare ed ulteriore interesse è anche la correlazione tra l'esito favorevole della prova e le curvature imposte alla traiettoria di ritiro. Queste ultime possono infatti costituire un ostacolo da non sottovalutare al mantenimento del trombo agganciato allo stent, aumentando il numero di interazioni tra la massa trombotica e la parete del vaso, specialmente se la massa è di dimensioni importanti. Infatti, è stato constatato nel presente studio che questa condizione aumenta la probabilità di perdita del coagulo, con conseguente esito negativo.

6 Conclusioni

La prima parte di questo lavoro di tesi era finalizzata allo sviluppo di modelli *in silico* per la riproduzione di un primo set di sei esperimenti *in vitro* condotti dall'azienda Cerenovus, aventi quest'ultimi lo scopo di valutare l'efficacia con cui i dispositivi Trevo XP, EmboTrap II e Solitaire 2 possano catturare dei coaguli sanguigni (a bassa o alta prevalenza di fibrina) dal tratto M1 dell'arteria cerebrale media, durante la procedura di trombectomia meccanica.

Sono state condotte due prime serie di simulazioni, che condividevano:

- la modalità con cui i trombi bianchi sono stati riprodotti, ovvero disegnandoli manualmente;
- le proprietà meccaniche associate ai vari componenti (trombi, vaso, stent, imbuto per il crimpaggio, catetere di posizionamento e catetere ricevente);
- il tipo di discretizzazione assegnata ai vari componenti;
- il procedimento seguito per riprodurre la traiettoria da far percorrere al catetere deputato all'inserimento dello stent e al suo successivo ritiro;
- le modalità con cui le fasi della procedura chirurgica – crimpaggio dello stent all'interno del catetere, posizionamento del catetere nel tratto di vaso interessato dall'occlusione, sfilamento del catetere finalizzato all'espansione dello stent e ritiro di quest'ultimo – sono state modellizzate.

e che differivano per:

- le modalità con cui i trombi rossi biforcati sono stati riprodotti (manualmente per la prima serie, tramite il metodo della spinta per la seconda);
- il coefficiente d'attrito impostato per le interazioni tra i trombi bianchi e la parete del vaso (basso – i.e. 0.1 – nella prima serie, alto – i.e. 0.6 – nella seconda).

Lo sviluppo della seconda serie di simulazioni ha avuto inizio dal confronto dei risultati della prima serie con i video dei rispettivi esperimenti *in vitro* condotti dall'azienda Cerenovus.

Nonostante l'assenza di un modello di frammentazione del trombo e delle condizioni di flusso della soluzione salina presente *in vitro*, e la semplificazione delle proprietà meccaniche assegnate a vaso e catetere, è emerso che le simulazioni della seconda serie hanno riprodotto con alta fedeltà il comportamento della procedura di trombectomia meccanica testata sperimentalmente, garantendo, in questo modo, la possibilità che i relativi modelli possano essere utilizzati come affidabile riferimento per la valutazione dell'efficacia dell'operazione e dei dispositivi utilizzati in essa.

Obiettivo della seconda parte del progetto è stato applicare i modelli appena validati per riprodurre un secondo set di sei esperimenti condotti dall'azienda, di cui sono stati

forniti solo gli istanti iniziali, e di analizzare come le differenze tra le condizioni di partenza dei due set – in termini di forma e posizione del trombo, di posizione della punta dello stent all'inizio della fase di ritiro e di posizione della coda dello stent rispetto ad una delle tre possibili ramificazioni distali – possano influenzare l'esito della procedura.

Dai risultati di tale confronto, è emerso che trombi più lunghi, sebbene presentino un minor rischio – una volta inglobati dallo stent – di passare trasversalmente attraverso le maglie del dispositivo, interagiscono maggiormente con il vaso durante l'attraversamento delle relative curvature. A seconda del design dello stent, una perdita di adesione in quei punti – che si traduce, nella maggior parte dei casi, in una traslazione del coagulo verso il lume del dispositivo – può risultare cruciale per l'esito della procedura; nei casi dei dispositivi a coda aperta, infatti, i trombi passano attraverso quest'ultima e non possono più essere recuperati.

Si è notato, inoltre, che anche il posizionamento relativo tra la punta dello stent ed il trombo è un fattore determinante per l'esito dell'operazione. In generale, posizionare la punta il più prossimalmente possibile al trombo permette di sfruttare l'intera estensione del dispositivo per la cattura ed il trascinamento; tuttavia, dipendentemente dal design dello stent nella regione limitrofa alla punta, un tale posizionamento potrebbe determinare la spinta del coagulo verso ramificazioni del vaso indesiderate piuttosto che il suo inglobamento.

Infine, la collocazione della coda dello stent rispetto ad una delle possibili ramificazioni della sezione M2 dell'arteria cerebrale media non ha mostrato una particolare influenza sulla riuscita della procedura.

In conclusione, questo studio ha evidenziato come l'utilizzo di modelli computazionali e la conduzione di test clinici *in silico* possano costituire un valido strumento per lo sviluppo della ricerca nell'ambito della chirurgia vascolare, grazie alla loro potenzialità di ridurre tempi e costi, di supportare la progettazione di nuovi dispositivi e/o nuove procedure e di minimizzare la sperimentazione animale.

Bibliografia

- [1] [Online] https://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=28&area=Malattie_cardiovascolari.
- [2] [Online] <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/stroke>.
- [3] S. Bridio, G. Luraghi e J. F. Rodriguez Matas, «Impact of the Internal Carotid Artery Morphology on *in silico* Stent-Retriever Thrombectomy Outcome,» *Frontiers in Medical Technology*, 2021.
- [4] [Online] <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/arco-aortico.html#:~:text=Il%20tronco%20brachiocefalico%20%C3%A8%20la%20prima%20diramazione%20di,carotide%20comune%20destra%20e%20l%27%20arteria%20succlavia%20destra..>
- [5] [Online] https://it.wikipedia.org/wiki/Arco_aortico.
- [6] [Online] <https://medicinaonline.co/2018/11/26/arteria-carotide-comune-interna-esterna-circolo-di-willis-anatomia-in-sintesi/>.
- [7] P. B. Kardile, J. M. Ughade, S. V. Pandit e M. N. Ughade, «Anatomical variations of anterior communicating artery,» *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 7, n. 12, pp. 2661-2664, 2013.
- [8] [Online] <http://medicinamnemotecnias.blogspot.com/2015/11/poligono-de-willis-o-circolo-arterial.html>.
- [9] T. Poblete, D. Casanova, M. Soto, A. Campero e J. Mura, «Microsurgical anatomy of the anterior circulation of the brain adjusted to the neurosurgeon's daily practice,» *Brain Sciences*, vol. 11, n. 4, 2021.
- [10] [Online] https://it.wikipedia.org/wiki/Lobo_dell%27insula.

- [11] Z. Chi, P. Fang, L. Shuyu, X. Sheng, F. Yubo e L. Deyu, «Geometric classification of the carotid siphon: association between geometry and stenoses,» *Surgical and radiologic anatomy*, vol. 35, n. 5, 2013.
- [12] B. Furie e B. C. Furie, «Mechanisms of thrombus formation,» *The New England Journal of Medicine*, 2008.
- [13] S. Johnson, S. Duffy, G. Gunning, M. Gilvarry, P. McGarry e P. E. Mchugh, «Review of Mechanical Testing and Modelling of Thrombus Material for Vascular Implant and Device Design,» *Annals of Biomedical Engineering*, 2017.
- [14] E. A. Ryan, L. F. Mockros, J. W. Weisel e L. Lorand, «Structural Origins of Fibrin Clot Rheology,» *Biophysical Journal*, vol. 77, p. 2813–2826, 1999.
- [15] K. C. Gersh, C. Nagaswami e J. W. Weisel, «Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes,» *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 102, n. 6, pp. 1169-1175, 2009.
- [16] J. K. Harrison, K. S. McArthur e T. J. Quinn, «Assessment scales in stroke: Clinimetric and clinical considerations,» *Clinical Interventions in Aging*, vol. 8, pp. 201-211, 2013.
- [17] J. E. Fugate, A. M. Klunder e D. F. Kallmes, «What is meant by "TICI"?,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 34, n. 9, pp. 1792-1797, 2013.
- [18] A. J. Yoo, C. Z. Simonsen, S. Prabhakaran, Z. A. Chaudhry, M. A. Issa, J. E. Fugate, I. Linfante, D. S. Liebeskind, P. Khatri, T. G. Jovin, D. F. Kallmes, G. Dabus e O. O. Zaidat, «Refining angiographic biomarkers of revascularization: Improving outcome prediction after intra-arterial therapy,» *Stroke*, vol. 44, n. 9, pp. 2509-2512, 2013.
- [19] [Online] http://www.simmfir.it/upAllegati/PERCORSO_ICTUS.pdf.
- [20] O. O. Zaidat, A. J. Yoo, P. Khatri, T. A. Tomsick, R. Von Kummer, J. L. Saver, M. P. Marks, S. Prabhakaran, D. F. Kallmes, B. F. M. Fitzsimmons, J. Mocco, J. M. Wardlaw e S. L. Barnwell, «Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement,» *Stroke*, vol. 44, n. 9, pp. 2650-2663, 2013.
- [21] J. L. Saver, «Time is brain - Quantified,» *Stroke*, vol. 37, n. 1, pp. 263-266, 2006.

- [22] C. Correa-Paz, A. da Silva-Candal, E. Polo, J. Parcq, D. Vivien, D. Maysinger, B. Pelaz e F. Campos, «New Approaches in Nanomedicine for Ischemic Stroke,» *Pharmaceutics*, 2021.
- [23] A. Moretti, F. Ferrari e R. F. Villa, «Pharmacological therapy of acute ischaemic stroke: Achievements and problems,» *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 153, pp. 79-83, 2015.
- [24] V. Murray, B. Norrving, P. A. Sandercock, A. Terént, J. M. Wardlaw e P. Wester, «The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke,» *Journal of Internal Medicine*, vol. 267, n. 2, pp. 191-208, 2010.
- [25] J. Röther, G. A. Ford e V. N. Thijs, «Thrombolytics in acute ischaemic stroke: Historical perspective and future opportunities,» *Cerebrovascular Diseases*, vol. 35, n. 4, pp. 313-319, 2013.
- [26] M. Shafie e W. Yu, «Recanalization Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion: Where We Are and What Comes Next?,» *Translational Stroke Research*, vol. 12, pp. 369-381, 2021.
- [27] T. Bonnard, M. Gauberti, S. Martinez De Lizarrondo, F. Campos e D. Vivien, «Recent Advances in Nanomedicine for Ischemic and Hemorrhagic Stroke,» *Stroke*, vol. 50, n. 5, pp. 1318-1324, 2019.
- [28] B. Gory, R. Riva, P. E. Labeyrie e F. Turjman, «Stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: Indications, results and management in 2015,» *Diagnostic and Interventional Imaging*, vol. 97, n. 2, pp. 141-149, 2016.
- [29] R. G. Nogueira, A. P. Jadhav, D. C. Haussen, A. Bonafe, R. F. Budzik, P. Bhuva, D. R. Yavagal, M. Ribo, C. Cognard, R. A. Hanel, C. A. Sila, A. E. Hassan, M. Millan e E. I. Levy, «Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct,» *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n. 1, pp. 11-21, 2018.
- [30] L. L. Yeo, M. Jing, P. Bhogal, T. Tu, A. Gopinathan, C. Yang, B. Y. Tan, F. Arnberg, C. H. Sia, S. Holmin e T. Andersson, «Evidence-Based Updates to Thrombectomy: Targets, New Techniques, and Devices,» *Frontiers in Neurology*, vol. 12, 2021.
- [31] E. A. Samaniego, J. A. Roa, K. Limaye e H. P. Adams, «Mechanical Thrombectomy: Emerging Technologies and Techniques,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 27, n. 10, pp. 2555-2571, 2018.

- [32] S. Po Sit, «The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease,» *Stroke*, vol. 40, n. 8, pp. 2761-2768, 2009.
- [33] V. Kalousek, A. J. Yoo, S. A. Sheth, V. Janardhan, J. Mamic e V. Janardhan, «Cyclical aspiration using a novel mechanical thrombectomy device is associated with a high TICI 3 first pass effect in large-vessel strokes,» *Journal of Neuroimaging*, vol. 31, n. 5, pp. 912-924, 2021.
- [34] Y. P. Gobin, S. Starkman, G. R. Duckwiler, T. Grobelny, C. S. Kidwell, R. Jahan, J. Pile-Spellman, A. Segal, F. Vinuela e J. L. Saver, «MERC1: A phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia,» *Stroke*, vol. 35, n. 12, pp. 2848-2853, 2004.
- [35] G. Luraghi, J. F. Rodriguez Matas, G. Dubini, F. Berti, S. Bridio, S. Duffy, A. Dwivedi, R. McCarthy, B. Fereidoonzhad, P. McGarry, C. B. L. M. Majoie e F. Migliavacca, «Applicability assessment of a stent-retriever thrombectomy finite-element model,» *Interface Focus*, vol. 11, n. 1, 2021.
- [36] S. A. Munich, K. Vakharia e E. I. Levy, «Overview of Mechanical Thrombectomy Techniques,» *Neurosurgery*, vol. 85, n. 1, 2019.
- [37] [Online] <https://www.strykerneurovascular.com/us/products/ais/trevo-xp-provue-retriever>.
- [38] [Online] <https://www.jnjmedicaldevices.com/it-IT/product/EmboTrap-revascularization-device>.
- [39] N. Kaneko, Y. Komuro, H. Yokota e S. Tateshima, «Stent retrievers with segmented design improve the efficacy of thrombectomy in tortuous vessels,» *Journal of Neurointerventional Surgery*, vol. 11, n. 2, pp. 119-122, 2019.
- [40] [Online] <https://neuronewsinternational.com/favourable-revascularisation-rates-for-first-in-man-results-of-the-versi-retriever-in-acute-ischaemic-stroke/>.
- [41] [Online] <https://www.vesalio.com/technology/neva-neuro-thrombectomy/>.
- [42] R. Gupta, J. L. Saver, E. Levy, O. O. Zaidat, D. Yavagal, D. S. Liebeskind, A. Khaldi, B. Gross, M. Lang, S. Narayanan, B. Jankowitz, K. Snyder, S. Tateshima e A. P. Jadhav, «New Class of Radially Adjustable Stentriever for Acute Ischemic Stroke: Primary Results of the Multicenter TIGER Trial,» *Stroke*, pp. 1534-1544, 2021.

- [43] A. Munoz, R. Jabre, J. M. Orenday-Barraza, M. S. Eldin, C. J. Chen, F. Al-Saiegh, R. Abbas, K. El Naamani, M. R. Gooch, S. Tjoumakaris, R. H. Rosenwasser e N. A. Herial, «A review of mechanical thrombectomy techniques for acute ischemic stroke,» *Interventional Neuroradiology*, 2022.
- [44] O. O. Zaidat, H. Bozorgchami, M. Ribó, J. L. Saver, H. P. Mattle, R. Chapot, A. P. Narata, O. Francois, A. P. Jadhav, J. A. Grossberg, M. Claffey e T. Andersson, «Primary results of the multicenter ARISE II study (Analysis of Revascularization in Ischemic Stroke With EmboTrap),» *Stroke*, vol. 49, n. 5, pp. 1107-1115, 2018.
- [45] R. G. Nogueira, D. Frei, J. F. Kirmani, O. Zaidat, D. Lopes, A. S. Turk, D. Heck, B. Mason, D. C. Haussen, E. I. Levy, S. Mehta, D. Langer, A. Siddiqui e P. S. 3. Investigators, «Safety and Efficacy of a 3-Dimensional Stent Retriever With Aspiration-Based Thrombectomy vs Aspiration-Based Thrombectomy Alone in Acute Ischemic Stroke Intervention,» *JAMA Neurology*, vol. 75, n. 3, pp. 304-311, 2018.
- [46] M. Goyal, B. K. Menon, W. H. van Zwam, D. W. Dippel, P. J. Mitchell, A. M. Demchuk, A. Dávalos, C. B. Majoie, A. van der Lugt, M. A. de Miquel, M. Hill, T. G. Jovin e H. collaborators, «Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials,» *The Lancet*, vol. 387, n. 10029, pp. 1723-1731, 2016.
- [47] G. Luraghi, R. M. Cahalane, E. van de Ven, S. C. Overschie, F. J. Gijzen e A. C. Akyildiz, «*In vitro* and *in silico* modeling of endovascular stroke treatments for acute ischemic stroke,» *Journal of Biomechanics*, vol. 127, 2021.
- [48] A. L. Kühn, Z. Vardar, A. Kraitem, R. M. King, V. Anagnostakou, A. S. Puri e M. J. Gounis, «Biomechanics and hemodynamics of stent-retrievers,» *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 40, n. 12, pp. 2350-2365, 2020.
- [49] [Online] <https://www.elastrat.com/about-us.php>.
- [50] A. S. Reddy, Y. Liu, J. Cockrum, D. Gebrezgiabhier, E. Davis, Y. Zheng, A. S. Pandey, A. J. Shih e L. E. Savastano, «Construction of a comprehensive endovascular test bed for research and device development in mechanical thrombectomy in stroke,» *Journal of Neurosurgery*, vol. 134, n. 4, pp. 1190-11907, 2021.
- [51] M. S. N. S. I. C. L. E. S. A. Mokin, «Comparison of modern stroke thrombectomy approaches using an *in vitro*,» 2015.

- [52] K. B. M. T. V. e. a. Sommer, «Use of patient specific 3D printed neurovascular phantoms to simulate mechanical thrombectomy.,» 2021.
- [53] J. Y. Chueh, A. K. Wakhloo e M. J. Gounis, «Neurovascular modeling: Small-batch manufacturing of silicone vascular replicas,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 30, n. 6, pp. 1159-1164, 2009.
- [54] N. H. F. A. J. H. D. W. Fahrig R., «A three-dimensional cerebrovascular flow phantom,» 1999.
- [55] G. E. E. N. K. G. C. K. T. W. J. L. A. L. I. Girdhar, «Longer 6-mm Diameter Stent Retrievers Are Effective for Achieving Higher First Pass Success with Fibrin-Rich Clots.,» vol. 8, n. 187-195, 2020.
- [56] V. Anagnostakou, M. Epshtein, A. L. Kühn, R. M. King, A. Puri e M. J. Gounis, «Preclinical modeling of mechanical thrombectomy,» *Journal of Biomechanics*, vol. 130, 2022.
- [57] S. Johnson, R. McCarthy, M. Gilvarry, P. E. McHugh e J. P. McGarry, «Investigating the Mechanical Behavior of Clot Analogues Through Experimental and Computational Analysis,» *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 49, n. 1, pp. 420-431, 2021.
- [58] Y. Liu, M. Abbasi, J. L. Arturo Larco, R. Kadirvel, D. F. Kallmes, W. Brinjikji e L. Savastano, «Preclinical testing platforms for mechanical thrombectomy in stroke: a review on phantoms, in-vivo animal, and cadaveric models,» *Journal of NeuroInterventional Surgery*, vol. 13, n. 9, pp. 816-822, 2021.
- [59] A. Chitsaz, A. Nejat e R. Nouri, «Three-Dimensional Numerical Simulations of Aspiration Process: Evaluation of Two Penumbra Aspiration Catheters Performance,» *Artificial Organs*, vol. 42, n. 12, pp. E406-E419, 2018.
- [60] B. C. Good, S. Simon, K. Manning e F. Costanzo, «Development of a computational model for acute ischemic stroke recanalization through cyclic aspiration,» *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 19, n. 2, pp. 761-778, 2020.
- [61] G. Pennati, R. Balossino, G. Dubini e F. Migliavacca, «Numerical simulation of thrombus aspiration in two realistic models of catheter tips,» *Artificial Organs*, vol. 34, n. 4, pp. 301-310, 2010.

- [62] X. Gu, Y. Qi e A. G. Erdman, «The Wall Apposition Evaluation for a Mechanical Embolus Retrieval Device,» *Journal of Healthcare Engineering*, 2018.
- [63] G. Luraghi, S. Bridio, J. F. Rodriguez Matas, G. Dubini, N. Boodt, F. J. Gijzen, A. van der Lugt, B. Fereidoonenezhad, K. M. Moerman, P. McGarry, C. B. Majoie e F. Migliavacca, «The first virtual patient-specific thrombectomy procedure,» *Journal of Biomechanics*, vol. 126, 2021.
- [64] R. S. Barros, M. L. Tolhuisen, A. M. Boers, I. Jansen, E. Ponomareva, D. W. Dippel, A. Van Der Lugt, R. J. Van Oostenbrugge, C. B. Majoie e H. A. Marquering, «Automatic segmentation of cerebral infarcts in follow-up computed tomography images with convolutional neural networks,» *Journal of NeuroInterventional Surgery*, vol. 12, n. 9, pp. 848-852, 2020.
- [65] [Online] https://it.wikipedia.org/wiki/Scala_Hounsfield.
- [66] X. Gu, Y. Qi, A. Erdman e Z. Li, «The role of simulation in the design of a semi-enclosed tubular embolus retrieval,» *Journal of Medical Devices, Transactions of the ASME*, vol. 11, n. 2, 2017.
- [67] C. Talayero, G. Romero, G. Pearce e J. Wong, «Thrombectomy aspiration device geometry optimization for removal of blood clots in cerebral vessels,» *Journal of Mechanical Engineering and Sciences*, vol. 14, n. 1, pp. 6229-6237, 2020.
- [68] S. Kolling, P. A. Du Bois, D. J. Benson e W. W. Feng, «A tabulated formulation of hyperelasticity with rate effects and damage,» *Computational Mechanics*, vol. 40, n. 5, pp. 885-899, 2007.
- [69] G. Luraghi, S. Bridio, C. Miller, A. Hoekstra, J. F. Rodriguez Matas e F. Migliavacca, «Applicability analysis to evaluate credibility of an *in silico* thrombectomy procedure,» *Journal of Biomechanics*, vol. 126, 2021.
- [70] F. M. M. K. T. J. V. D. R. E. M. L. L. D. M. E. G. M. Duffy S, «Novel methodology to replicate clot analogs with diverse composition in acute ischemic stroke.,» 2017 May.
- [71] J. S. Mousavi, D. Faghihi, K. Sommer, M. M. Bhurwani, T. R. Patel, B. Santo, M. Waqas, C. Ionita, E. I. Levy, A. H. Siddiqui e V. M. Tutino, «Realistic computer modelling of stent retriever thrombectomy: a hybrid finite-element analysis-smoothed particle hydrodynamics model,» *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 18, n. 185, 2021.

- [72] P. R. Konduri, H. A. Marquering, E. E. van Bavel, A. Hoekstra e C. B. Majoie, «In-Silico Trials for Treatment of Acute Ischemic Stroke,» *Frontiers in Neurology*, vol. 11, 2020.
- [73] C. Miller, R. M. Padmos, M. van der Kolk, T. I. Józsa, N. Samuels, Y. Xue e A. G. Hoekstra, «In silico trials for treatment of acute ischemic stroke: Design and implementation,» *Computers in Biology and Medicine*, vol. 137, 2021.
- [74] J. M. Ospel, O. Volny, M. Jayaraman e R. McTaggart, «Optimizing fast first pass complete reperfusion in acute ischemic stroke – the BADDASS approach (BALloon guiDe with large bore Distal Access catheter with dual aspiration with Stent-retriever as Standard approach),» *Expert Review of Medical Devices*, vol. 16, n. 11, pp. 955-963, 2019.
- [75] S. Kolling, P. A. D. Bois, D. J. Benson e W. W. Feng, «A tabulated formulation of hyperelasticity with rate effects,» 2007.
- [76] S. Patil, J. Darcourt, P. Messina, F. Bozsak, C. Cognard e K. Doyle, «Characterising acute ischaemic stroke thrombi: insights from histology, imaging and emerging impedance-based technologies,» *Stroke & Vascular Neurology*, 2022.
- [77] J. Ospel, O. Volny, M. Jayaraman, R. McTaggart e M. Goyal, «Optimizing fast first pass complete reperfusion in acute ischemic stroke – the BADDASS approach (BALloon guiDe with large bore Distal Access catheter with dual aspiration with Stent-retriever as Standard approach),» *Expert review of medical devices*, vol. 16, n. 11, pp. 955-963, 2019.
- [78] «<https://support.microsoft.com/en-us/word>,» [Online].
- [79] J. Watson, F. Cric, «Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid,» *Nature*, vol. 171, p. 737–738, 1953.
- [80] D. Alighieri, *Comedia*, Firenze: Goose Feather Press, 1321.
- [81] Prometheus, «Fire». Olympus Brevetto 1, 300.000 BC.

Ringraziamenti

Ringraziamo il Professor Migliavacca ed il Professor Rodriguez Matas per averci dato la possibilità di realizzare questo progetto, che ci ha permesso di approfondire gli strumenti e le tematiche che più ci hanno appassionato nel corso del nostro percorso universitario.

Un altro grazie va alle nostre correlatrici, l'Ing. Giulia Luraghi e l'Ing. Sara Bridio, per averci guidato e supportato con disponibilità e costanza, per tutto lo sviluppo del lavoro.

Infine, ringraziamo le nostre famiglie e i nostri amici più cari, che con il loro affetto hanno reso possibile ogni passo compiuto negli ultimi anni.

