

## Università degli Studi di Pavia

#### FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Dipartimento di Ingegneria Civile e Architettura

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

# SVILUPPO DI UN SISTEMA IN VITRO ED IN SILICO PER LO STUDIO DELL'EMBOLIZZAZIONE POST TAVI

Candidata: GIULIA FIORANI

Relatore: Professor MICHELE CONTI

Anno Accademico 2015/2016

```
A
te
che
sei
rimasto
con\ Giulia
fin
proprio
alla
fine.
```

## Sommario

La stenosi della valvola aortica è una patologia piuttosto diffusa nei pazienti più anziani e consiste in un restringimento della valvola che ostacola il flusso sanguigno dal ventricolo sinistro in direzione dell'aorta con conseguenze piuttosto gravi se non si interviene tempestivamente. Il trattamento convenzionale per la cura della stenosi aortica è la chirurgia a cuore aperto con rimozione della valvola patologica ed inserimento di una valvola artificiale che svolga le medesime funzioni. Nonostante tale soluzione garantisca miglioramento delle prestazoni cardiache e sopravvivenza, alcuni pazienti con età particolarmente avanzata, stenosi aortica severa e coesistenza di altre patologie sono considerati a rischio e pertanto non sono dei buoni candidati all'operazione chirurgica. Per tali pazienti è necessario ricorrere ad un trattamento alternativo meno invasivo: l'impianto valvolare aortico transcatetere (TAVI) con approccio percutaneo. Tale recente procedura interventistica presenta notevoli benefici in termini di tasso di mortalità, durata della degenza ospedaliera e recupero delle normali attività fisiche ma al tempo stesso mostra dei limiti connessi all'aumento dell'occorrenza di eventi neurologici cerebrovascolari. L'avanzamento dei cateteri e l'espansione della protesi tramite palloncino comportano, infatti, la mobilizzazione di frammenti stenotici di varia natura che avanzano in direzione del cervello e sono in grado di ostruirne i relativi vasi sanguigni impedendo l'adeguata perfusione di sangue. Tale fenomeno è noto come embolizzazione post-TAVI.

Alla luce di quanto detto, il presente lavoro ha previsto una fase sperimentale in vitro e un'analisi in silico con lo scopo di comprendere quale fosse la direzione preferenziale di questi
frammenti nei vasi che si diramano dall'aorta. Ciò potrebbe risultare molto utile nel miglioramento del posizionamento dei dispositivi di protezione embolica o nello sviluppo di nuove
tecnologie per deviare i frammenti dalle vie che conducono al cervello.

La fase sperimentale in vitro ha portato alla realizzazione di un circuito idraulico robusto e di una procedura che garantisca la ripetitibilità degli esperimenti. Introdotto un flusso d'acqua

all'interno di un modello fisico di aorta, sono state rilasciate delle particelle di amberlite che simulano i frammenti stenotici. Le particelle che percorrono la direzione craniale cerebrale (tronchi sovraortici) e la direzione caudale periferica (aorta discendente) sono state opportunatamente catturate e contate rivelando una suddivisione che segue il flusso nelle direzioni considerate.

Per quanto riguarda l'analisi in silico, sulla base di simulazioni fluidodinamiche CFD è stata implementata la tecnica del *particle tracking* che permette di ricostruire la traiettoria di una sorgente di particelle. Tale approccio ha permesso di catalogare in modo più fine la direzione di tali particelle distinguendone la direzione nei tre tronchi sovraortici.

Il lavoro svolto è una prima base solida da cui partire per inevitabili sviluppi futuri quali l'utilizzo di glicerina e riscaldatore al fine di raggiungere viscosità e temperatura del sangue, tentativi di deviazione dei frammenti stenotici che non comportino l'uso dei dispositivi di protezione embolica ma l'iniezione di un contro flusso attraverso l'arteria carotide comune destra e miglioramento delle simulazioni fluidodinamiche al fine di minimizzare l'errato catalogo delle particelle e raggiungere una maggiore certezza nei risultati.

# Indice

Li	ista delle tabelle			VII
Li	sta d	lelle fig	gure	XI
1	Inti	one	1	
	1.1	Valvol	la aortica e stenosi	. 1
	1.2	Impia	nto valvolare aortico trancatetere: la TAVI	. 4
		1.2.1	Tipologie di accessi	. 5
		1.2.2	Tipologie di valvole aortiche	. 6
			1.2.2.1 Medtronic CoreValve System	. 7
			1.2.2.2 Edwards SAPIEN valve	. 8
	1.3	Embo	lismi post TAVI: review della letteratura	. 8
	1.4	Dispos	sitivi di protezione embolica	. 11
		1.4.1	Embrella Embolic Deflector device	. 11
		1.4.2	Triguard cerebral embolic protection device	. 13
		1.4.3	Sentinel cerebral protection system	. 14
		1.4.4	Confronto tra i tre dispositivi di protezione embolica	. 16
	1.5	Valuta	azione istopatologica	. 17
	1.6	Obiet	tivo della tesi	. 19
			1.6.0.1 Fase Sperimentale	. 19
			1.6.0.2 Simulazioni	. 19
<b>2</b>	Esp	erimeı	nti in vitro	21
	2.1	Set-up	o e componenti del circuito	. 21

IV

		2.1.1	Pompa
		2.1.2	Modello aortico
		2.1.3	Sistema di iniezione
		2.1.4	Particelle e sistema di rilascio
		2.1.5	Filtri
		2.1.6	Needle-valve
		2.1.7	Sistema di acquisizione
			2.1.7.1 Sensori di Pressione
			2.1.7.2 Flussimetro
			2.1.7.3 DAQ Device
			2.1.7.4 LabVIEW
	2.2	Proced	ura sperimentale
			2.2.0.1 Particle split in funzione della portata
			2.2.0.2 Particle split in funzione del ramo di iniezione $\dots \dots \dots 36$
			2.2.0.3 Variazione flow split
	2.3	Risulta	ti
	2.4	Tentat	vo preliminare di deviazione delle particelle
	2.5	Discuss	sione
3	Sim	ulazion	$_{ m i}$
,	3.1		zione alla tecnica del Particle Tracking
	0.1		L'algoritmo di Particle Tracking
		0.1.1	3.1.1.1 Schema di integrazione numerico
			3.1.1.2 Metodo Isoparametrico
	3.2	Strutti	ura del lavoro
	0.2	3.2.1	Analisi computazionale fluidodinamica (CFD)
		3.2.2	Paraview
		3.2.3	La sorgente di particelle
		3.2.4	Post-elaborazione dei risultati di particle tracking
		J.2.1	3.2.4.1 Data Loader
			3.2.4.2 Particle Counting
	3.3	Modell	i di Aorta: casi studiati
	0.0	MIOUCH	

В	iblios	grafia			73
	4.2	Svilup	pi futuri		. 72
	4.1	Concl	usioni		. 71
4	Cor	clusio	ni e svilı	ıppi futuri	71
			3.3.2.3	Confronto tra i modelli	. 65
			3.3.2.2	Flusso Pulsatile	. 62
			3.3.2.1	Flusso Costante	. 59
		3.3.2	Modello	Lugano	. 58
		3.3.1	Modello	Pavia	. 55
IN	NDICI	Ξ			V

VI

# Elenco delle tabelle

2.1	Risultati ingresso particelle dal ramo destro. CRA=cranial, CAU=caudal $$	37
2.2	Risultati confronto tra gli accessi. CRA=cranial, CAU=caudal $\ \ldots \ \ldots \ \ldots$	38
2.3	Risultati modifica del Flow Split. CRA=cranial, CAU=caudal	38
2.4	Risultati	40
3.1	Risultati Modello Pavia	58
3.2	Risultati Modello Lugano flusso costante	62
3.3	Risultati modello Lugano flusso pulsatile	63

# Elenco delle figure

1.1	Anatomia dell'aorta [1]	2
1.2	Valvola aortica normale e stenotica	3
1.3	Fasi salienti della procedura TAVI [3]	5
1.4	Tipologie di accessi nella TAVI	6
1.5	Medtronic CoreValve System	7
1.6	Edwards SAPIEN valve	8
1.7	Spettro degli eventi neurologici associati alla TAVI[4]	9
1.8	Embrella Embolic Deflector	12
1.9	Triguard cerebral embolic protection device	14
1.10	Sentinel cerebral protection system	15
1.11	Detriti catturati dal dispositivo Sentinel	17
1.12	Tipologia e distribuzione dei frammenti dislocati durante la TAVI	18
2.1	Circuito idraulico	22
2.2	Pompa Medtronic BIO-MEDICUS, 540 Bio-Console	23
2.3	Modello di aorta in silicone utilizzato negli esperimenti	25
2.4	Stampanti 3D utilizzate per realizzare le componenti del circuito	25
2.5	NE-4000 Two Channel Syringe Pump Multi-Phaser $^{\mathrm{TM}}$	26
2.6	Particelle e sistema di rilascio	27
2.7	Filtro cattura particelle	29
2.8	Caratterizzazione dei filtri	30
2.9	NVA1037T, 3/8" PVC Needle Valve $\ \ldots \ \ldots \ \ldots \ \ldots \ \ldots$	30
2.10	Curva caratteristica della valvola ad ago	31
2.11	Micro Switch Pressure Sensor 40PC Series	31

2.12	Sono $\mathrm{TT}^{TM}$ Clamp-On Transducer	32
2.13	NI USB-6210 DAQ device	33
2.14	Labview	34
2.15	Nuovo setup sperimentale. $RSA: right \ subclavian \ artery \ \ldots \ \ldots \ \ldots$	39
3.1	Esempio 2D del metodo isoparametrico	47
3.2	Diagramma a blocchi del flusso di lavoro	
3.3	Esempio di file .case in editor di testo	50
3.4	Esempio di applicazione del filtro Particle Tracer	52
3.5	Esempio di sorgente con 500 particelle	53
3.6	Modello Aorta Pavia	56
3.7	Geometria, catalogo e sorgente nel modello di Aorta Pavia	57
3.8	Risultati modello Pavia, confronto numero di particelle nella sorgente	59
3.9	Risultati modello Pavia, flow split vs particle split	60
	Grafici a torta particle split vs flow split modello Pavia	60
	Grafici a torta branches particle split vs branches flow split modello Pavia	61
	Modello Aorta Lugano	61
	Geometria, catalogo e sorgente nel modello di aorta Lugano	62
	CFD modello Lugano, flusso costante	63
3.15	Risultati modello Lugano flusso costante, confronto numero di particelle nella	
	sorgente	64
3.16	Risultati modello Lugano flusso costante, flow split vs particle split	65
3.17	Grafici a torta particle split vs flow split modello Lugano flusso costante	65
3.18	Grafici a torta branches particle split vs branches flow split modello Lugano	
	flusso costante	66
3.19	Flusso in ingresso e CFD modello Lugano flusso pulsatile	66
3.20	Risultati modello Lugano flusso pulsatile, confronto numero di particelle nella	
	sorgente	67
3.21	Risultati modello Lugano flusso pulsatile, flow split vs particle split	68
3.22	Grafici a torta $particle\ split\ vs\ flow\ split\ modello\ Lugano\ flusso\ pulsatile\ .\ .\ .$	68
3.23	Grafici a torta branches particle split vs branches flow split modello Lugano	
	flusso pulsatile	69

ELENCO DELLE FIGURE	XI
3.24 Andamento nel tempo della percentuale del numero di particelle in ogni distret-	
to dell'aorta e fuori dal dominio	69

## Capitolo 1

## Introduzione

In questo primo capitolo verranno esaminati i concetti generali riguardanti l'anatomia e il funzionamento della valvola aortica, la stenosi della valvola e la sua cura tramite impianto valvolare aortico transcatetere (TAVI). Nonostante i notevoli benefici in termini di sopravvivenza e tempo di recupero, la TAVI comporta l'insorgenza di lesioni cerebrovascolari causate dalla dislocazione dei frammenti stenotici che giungono al cervello. Nel capitolo verranno, pertanto, discussi i dispositivi di protezione attualmente utilizzati per deviare o catturare tali frammenti, la valutazione istopatologica e l'obiettivo della tesi.

#### 1.1 Valvola aortica e stenosi

Il cuore è l'organo muscolare cavo che costituisce il centro motore dell'apparato circolatorio ed è il propulsore del sangue e della linfa negli esseri umani. E' suddiviso in quattro cavità distinte: due superiori dette atri (destro e sinistro) e due inferiori dette ventricoli (destro e sinistro). Gli atri sono in comunicazione con i rispettivi ventricoli per mezzo delle valvole atrio-ventricolari (tricuspide e mitrale) mentre i ventricoli sono in comunicazione con l'arteria polmonare e l'aorta per mezzo delle valvole semilunari (polmonare e aortica).

La valvola aortica regola il flusso uscente dal ventricolo sinistro in direzione dell'aorta e ha una struttura a nido di rondine; è infatti costituita da tre lembi in posizione sfalsata che assicurano la chiusura del vaso impedendo il reflusso di sangue nel ventricolo durante la diastole. I lembi hanno la caratteristica forma a semiluna e presentano un ispessimento fibroso, detto nodulo di Aranzio, che rende più completa la chiusura della valvola. Tra la faccia parietale dei lembi e

la parete arteriosa sono presenti tre rigonfiamenti denominati seni aortici o seni di Valsalva. I lembi della valvola semilunare e i rispettivi seni costituiscono la porzione prossimale dell'aorta ascendente definita "bulbo aortico". [8]

La valvola aortica si apre durante la sistole (contrazione del cuore) in seguito all'aumento della pressione nel ventricolo sinistro che arriva a superare la pressione nell'aorta: il flusso sanguigno quindi si riversa nell'aorta ascendente. Da lì il sangue può procedere in direzione dell'aorta discendente quindi irrorare i vasi della metà inferiore del corpo oppure fluire attraverso i tre tronchi sovraortici che si dipartono dalla curvatura dell'aorta: il tronco brachiocefalico che biforca in arteria carotide comune destra e arteria succlavia destra, l'arteria carotide comune sinistra e l'arteria succlavia sinistra (figura 1.1). Le arterie carotidi comuni sia destra che sinistra conducono al sistema circolatorio cerebrale. Durante la diastole, ovvero la fase di distensione e riempimento del cuore, la valvola si chiude poiché la pressione del ventricolo sinistro è diminuita al di sotto di quella aortica impedendo così il reflusso di sangue verso il ventricolo. [8]

La più importante patologia alla valvola aortica è la stenosi aortica che colpisce circa il 3%

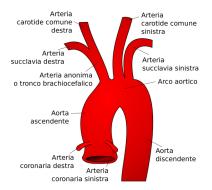


Figura 1.1: Anatomia dell'aorta [1]

dei pazienti oltre i 65 anni di età portando a una maggiore morbidità e mortalità rispetto ad altre malattie valvolari cardiache.[2]

Si tratta di un restringimento dell'apertura della valvola durante la sistole che provoca un'ostruzione del flusso sanguigno dal ventricolo sinistro all'aorta, un conseguente aumento della pressione sviluppata dal ventricolo per mantenere una gittata cardiaca adeguata al fabbisogno energetico e quindi un aumento dello spessore del ventricolo stesso.[9]

Questa patologia è contraddistinta da una lenta e graduale evoluzione: inizialmente compare un lieve ispessimento delle cuspidi non rilevante dal punto di vista emodinamico, si prosegue con un progressivo deterioramento che causa ostruzione del flusso sanguigno asintomatica per lungo periodo ed infine si sfocia in una severa calcificazione dei lembi che blocca il movimento degli stessi.

La figura 1.2 evidenzia le differenze tra una valvola aortica normale e una valvola stenotica. L'ecocardiografia Doppler è l'esame diagnostico fondamentale per rilevare la stenosi aortica;

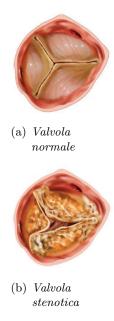


Figura 1.2: Valvola aortica normale e stenotica

essa infatti fornisce informazioni utili circa l'area della valvola, la velocità massima del flusso attraverso essa, la funzione ventricolare sinistra, la pressione di riempimento del ventricolo sinistro e coesistenti anomalie di altre valvole.[2]

La stenosi può essere causata da un'anomalia congenita della valvola (presenza di solo due cuspidi anziché le normali tre) rilevata durante l'infanzia o la giovane età, da un progressivo accumulo di calcio e tessuto cicatriziale su una valvola congenita anomala o dai danni derivanti da un episodio di febbre reumatica che si evidenziano nella mezza età. Attualmente, però, la causa più comune di stenosi aortica è un accumulo di calcio sulle cuspidi valvolari che si verifica con l'età.[2][9]

Il trattamento convenzionale per curare la stenosi aortica nella maggior parte dei pazienti è la chirurgia a cuore aperto con l'inserimento di una valvola artificiale che svolga le medesime funzioni.

Nonostante tale soluzione garantisca miglioramento delle prestazoni cardiache e sopravviven-

za, alcuni pazienti con età particolarmente avanzata, stenosi aortica severa e coesistenza di altre patologie sono considerati a rischio e pertanto non sono dei buoni candidati all'operazione chirurgica. [10]

Per tali pazienti è necessario ricorrere a trattamenti alternativi meno invasivi quale l'impianto valvolare aortico transcatetere (TAVI).[11]

#### 1.2 Impianto valvolare aortico trancatetere: la TAVI

L'impianto valvolare aortico transcatetere in inglese transcatheter aortic valve implantation (TAVI), o transcatheter aortic valve replacement (TAVR), è una tecnica della cardiologia interventistica che permette l'impianto della valvola aortica con approccio percutaneo, in alternativa alla sostituzione con intervento cardiochirurgico.

La procedura viene eseguita secondo le fasi seguenti [12]:

- introduzione di una guida metallica sospinta fino ad oltrepassare il piano valvolare aortico;
- 2. sulla scorta della guida si introduce un catetere munito all'estremità di un palloncino gonfiabile che viene condotto fino al livello della valvola aortica stenotica;
- 3. il palloncino viene gonfiato al fine di ottenere una dilatazione della valvola ristretta (procedura nota come valvuloplastica aortica con palloncino);
- 4. il catetere viene rimosso sulla scorta della guida;
- 5. si introduce un secondo catetere munito di palloncino gonfiabile e protesi che viene sospinto a livello del piano valvolare;
- 6. il gonfiaggio di questo secondo palloncino permette la dilatazione della protesi che rimpiazza la valvola nativa stenotica.

Nel caso in cui la protesi valvolare sia auto-espandibile, come vedremo nella sezione 1.2.2, non è necessaria la dilatazione tramite l'utilizzo di un secondo palloncino gonfiabile.

La figura 1.3 mostra le fasi principali della procedura precedentemente descritta.

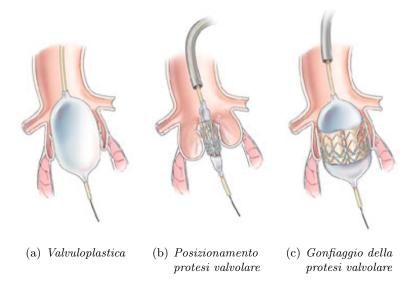


Figura 1.3: Fasi salienti della procedura TAVI [3]

#### 1.2.1 Tipologie di accessi

Nella tecnica TAVI esistono diversi tipologie di accessi per l'introduzione della guida metallica e quindi della protesi:

- Accesso Transfemorale: si tratta della tecnica più comunemente utilizzata. Consiste nell'introduzione attraverso l'arteria femorale di un largo catetere (da 18F a 24F<sup>1</sup>), contente la valvola, che viene sospinto in modo retrogrado attraverso l'arco aortico fino alla valvola stenotica nativa precedentemente dilatata tramite valvuloplastica. Per facilitare il posizionamento della protesi viene eseguita e visualizzata real-time l'angiografia dell'aorta.[13][7]
- Accesso transapicale: tale approccio consiste nel perforare direttamente l'apice del ventricolo sinistro attraverso una piccola toracotomia anterolaterale sinistra effettuata all'incirca in prossimità del quinto spazio intercostale. Un catetere di circa 26F viene inserito anterogrado, attraversa la cavità ventricolare e permette il posizionamento corretto della valvola. Si tratta di un approccio alternativo a quello transfemorale per pazienti che presentano arterie iliache e femorali severamente calcificate, di diametro troppo piccolo o con patologie coronariche di varia natura.[7][14]

 $<sup>^{1}\</sup>mathrm{F}=\mathrm{French}$ : unità di misura della dimensione (diametro esterno) di un catetere. 1  $\mathrm{F}=0.33~\mathrm{mm}$ 

• Accesso trans-succlavia: quando l'approccio femorale risulta controindicato per la presenza di aterosclerosi eccessiva, calcificazioni e tortuosità delle arterie femorali o iliache e, al tempo stesso, anche l'approccio transapicale comporta rischi aggiuntivi in pazienti molto anziani dovuti alla toracotomia e perforazione del ventricolo sinistro si può adottare un approccio percutaneo attraverso l'arteria succlavia sinistra o ascellare. I cateteri e la valvola vengono fatti avanzare attraverso l'arteria succlavia sinistra fino all'arco aortico e attraverso l'aorta ascendente appena sotto l'origine del tronco brachiocefalico raggiungendo così il piano valvolare. [15]

• Accesso transaortico: tale tecnica risulta essere utilizzata solo in situazioni estreme in cui sia l'accesso femorale che trans-succlavia presentano elevata tortuosità, piccoli diametri dei vasi e occlusioni importanti e l'accesso transapicale risulta non adatto per l'anzianità dei pazienti e la presenza di ipertrofia o aneurismi apicali. Viene effettuata una sternotomia nella parte superiore del torace, inserita una cannula quindi perforata l'aorta ascendente. Il catetere con la valvola viene quindi condotto dall'aorta ascendente al piano valvolare. [16]

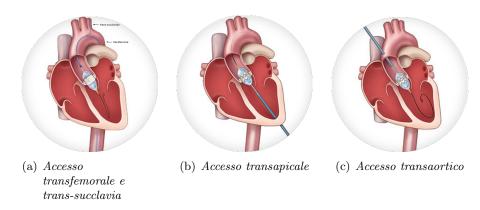


Figura 1.4: Tipologie di accessi nella TAVI

#### 1.2.2 Tipologie di valvole aortiche

Le protesi valvolari attualmente più diffuse in commercio sono la CoreValve System (Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota) e la Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences Inc, Irvine, California).

#### 1.2.2.1 Medtronic CoreValve System

La Medtronic CoreValve System è una protesi valvolare biologica in cui i tre lembi della valvola sono costituiti da tessuto pericardico suino; la valvola stessa è posizionata e saldamente suturata all'interno di uno stent auto espandibile in Nitinol<sup>2</sup> a forma di clessidra. La porzione inferiore della protesi ha una elevata forza radiale che permette di espandere ed appiattire i lembi calcificati della valvola originaria alla parete aortica evitando il ritorno e presenta una gonnellina di tenuta che minimizza le perdite paravalvolari; la porzione centrale permette alla valvola di evitare le arterie coronarie e ottimizza l'emodinamica; la porzione superiore è svasata e fissa lo stent nell'aorta ascendente fornendo stabilità longitudinale.[17]

Per le sue caratteristiche e conformazione tale protesi viene preferibilmente inserita attraverso accesso transfemorale o transucclavia.[18][19]

La taglia della valvola dipende dal diametro dell'annulus ovvero la regione tra l'estremità ventricolare e l'aorta; attualmente sono disponibili quattro formati 23, 26, 29 e 31 mm di diametro. La selezione della dimensione del dispositivo si basa su informazioni contenute in tabelle fornite dal costruttore, tuttavia il comitato direttivo raccomanda fortemente di basarsi su immagini 3D, ottenute da CT multistrato del perimetro anulare dell'aorta. La protesi viene posizionata nella regione "supra-annulus" e il sistema di posizionamento e rilascio è, di norma, un catetere di 18F.[20][21]

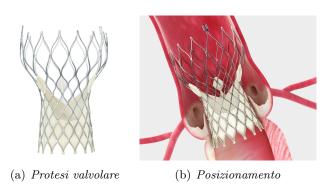


Figura 1.5: Medtronic CoreValve System

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>lega di nichel e titanio

#### 1.2.2.2 Edwards SAPIEN valve

La protesi valvolare Sapien è costituita da una valvola biologica con i tre lembi prelevati da pericardio bovino che viene suturata all'interno di uno stent espandibile tramite palloncino.[20] Lo stent ha una forma cilindrica; è realizzato in lega di cobalto-cromo e presenta un'elevata resistenza radiale per una coaptazione uniforme dei lembi ed emodinamica ottimale. La protesi presenta, inoltre, una gonnellina esterna in polietilene tereftalato (PET) progettata per ridurre al minimo le perdite paravalvolari.[22]

La valvola è disponibile in tre possibili dimensioni di diametro anulare: 23, 26 e 29 mm. La selezione della dimensione del dispositivo è, anche in questo caso, basata su tabelle fornite dal costruttore ma il comitato raccomanda di eseguire una CT multistrato per ottenere un'immagine 3D dell'area anulare.[20]

La valvola viene inserita sia attraverso approccio transfemorale che transapicale ed è raccomandata anche per l'accesso transaortico. L'attuale sistema di posizionamento prevede l'utilizzo di cateteri tra i ha 14F e i 21F a seconda del tipo di accesso.[22]

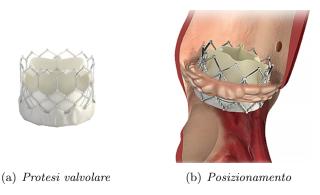


Figura 1.6: Edwards SAPIEN valve

#### 1.3 Embolismi post TAVI: review della letteratura

La sostituzione della valvola aortica secondo procedura TAVI presenta notevoli benefici rispetto all'approccio chirurgico in termini di tasso di mortalità (3.4% vs 6.5%), occorrenza di eventi emorragici (9.3% vs 19.5%), insorgenza di fibrillazione atriale (8.6% vs 16%), ospedalizzazione (8 vs 12 giorni); tuttavia presenta una percentuale significativamente più alta di eventi neurologici cerebrovascolari (5.5% vs 2.4%).[23]

Tali eventi cerebrovascolari (CVEs) sono causati dalla dislocazione di frammenti stenotici rilasciati durante le fasi della procedura. Una volta nel circolo sanguigno, questi frammenti possono dirigersi verso le principali arterie che trasportano il sangue al cervello quali le carotidi comuni sinistra e destra e le arterie vertebrali causando occlusioni e impedendo la corretta perfusione di sangue. Tale processo è noto come embolizzazione POST-TAVI e comporta lesioni cerebrali di vasi varia natura. [24][25]

Gli eventi clinici avversi associati alla dislocazione dei frammenti sono stati classificati dal

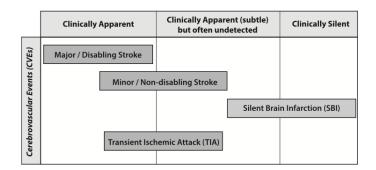


Figura 1.7: Spettro degli eventi neurologici associati alla TAVI[4]

Valve Academic research consortium (VARC) in ictus maggiore/invalidante (major/disabling stoke), ictus minore/non invalidante (minor/ non-disabling stroke, attacchi ischemici transitori (transient ischemic attac - TIA) e lesioni silenti (silen brain lesions – SBI). I dettagli della classificazione sono riportati in figura 1.7.

A differenza degli ictus che risultano essere una complicanza più o meno devastante con deficit neurologici visibili fin dall'immediato istante, le lesioni clinicamente silenti non presentano, inizialmente, nessun sintomo ma comportano nel tempo un declino della funzione neurocognitiva, sviluppo precoce della demenza e aumento del rischio di ictus di maggior portata.[26] La risonanza magnetica pesata in diffusione (DW-MRI) è una tecnica di generazioni di immagini a scopo diagnostico che consente il rilevamento e la localizzazione delle lesioni ischemiche silenti e acute con elevata sensibilità e specificità. Studi basati sull'utilizzo di tale tecnica hanno evidenziato che nuove lesioni cerebrali silenti dopo la TAVI possono presentarsi fino nell'84% dei pazienti; tali lesioni sono generalmente multiple e disperse in entrambi gli emisferi cerebrali.[7][24][25]

Confrontando i due principali approcci alla TAVI, l'accesso transapicale e l'accesso transfemorale, si potrebbe pensare che il primo possa avere un tasso di occorrenza di eventi cere-

brovascolari inferiore rispetto al secondo dal momento che viene evitato l'ingresso di grandi cateteri nell'arco aortico e quindi nell'aorta ascendente con conseguente attraversamento retrogrado della valvola nativa; in realtà è stato dimostrato che il tasso di incidenza degli eventi neurologici, valutato sempre mediante DW-MRI, è pressochè simile in entrambi gli approcci. Ciò suggerisce che non è l'avanzamento dei cateteri la principale fonte di frammenti dislocati ma bensì la valvuloplastica e l'impianto della nuova valvola che comportano il distacco di frammenti di tessuto valvolare e calcificazioni.[7]

Per quanto riguarda l'occorrenza degli eventi cerebrovascolari, numerosi studi hanno indicato che il periodo periprocedurale e le 24 ore successive alla TAVI sono quelli in cui si ha la massima incidenza di tali eventi e che si ha una progressiva diminuzione nei 30 giorni successivi.[6][27][28]

Alcuni studi hanno confrontato invece le performance delle due tipologie di valvole aortiche impiantabili: la Medtronic CoreValve e la Edwards SAPIEN valve.

In uno studio del 2012 Kahlert ha identificato, grazie ad esami Doppler transcranici effettuati prima, durante e dopo 3 mesi la TAVI, che i segnali transitori ad alta intensità (HITS) possono predire il livello di microembolizzazione. Tali HITS risultavano presenti in ogni step della procedura TAVI; la maggior parte però occorrevano durante il posizionamento e l'impianto della nuova valvola con conseguente manipolazione della valvola stenotica calcificata. Si è evidenziato che la valvola Edwards SAPIEN, espansa tramite palloncino, causava un numero di HITS tre volte superiore a quello prodotto dalla valvola Medtronic CoreValve durante la fase di posizionamento; al contrario la valvola Medtronic presentava un numero maggiore di HITS durante l'espansione. Il numero totale degli HITS tra le due tipologie di valvole risultava pressochè simile. [18]

La risonanza magnetica viene ulteriormente utilizzata al fine di valutare il volume delle lesioni cerebrali dopo la TAVI a seconda del tipo di protesi utilizzata.

Van Mieghem ha evidenziato che la tecnologia auto-espandibile comporta lesioni di volume maggiori che non la tecnologia ad espansione tramite palloncino (693 mm³ vs 266 mm³).[29] L'espansione tramite palloncino, tuttavia, è un'ulteriore fonte di distaccamento di frammenti stenotici che potrebbero incrementare il numero delle lesioni. Non è tuttora ben chiara la relazione tra numero di emboli e area delle lesioni così come non è chiara la direzione preferenziale che tendono seguire gli emboli nei vari distretti vascolari.[4]

La comprensione del danno neurologico associato alla TAVI ha alimentato l'interesse nelle strategie di prevenzione: sono così nati dei dispositivi in grado di catturare i frammenti stenotici impedendone l'accesso ai tronchi sopraortici.

#### 1.4 Dispositivi di protezione embolica

I dispositivi di protezione embolica cerebrale sono stati proposti per fornire protezione al cervello dai frammenti stenotici rilasciati durante la TAVI. La possibilità di adottare tali dispositivi è stata vagliata in seguito a studi che hanno dimostrato i loro benefici negli interventi all'arteria carotide.[30]

La caratteristica comune di tutti i dispositivi attuali è l'introduzione per via percutanea di un filtro con membrana porosa posizionato a livello dell'arco aortico e dei grossi vasi che cattura o devia gli emboli pur consentendo il flusso di sangue al sistema nervoso centrale. Ogni sistema presenta caratteristiche e metodologia differente.[31]

#### 1.4.1 Embrella Embolic Deflector device

L'Embrella Embolic Deflector EED (Edwards, Life-sciences, Irvine, California) è un dispositivo ad ombrello costituito da due membrane di poliuretano connesse e montate su un telaio in nitinol di forma ovale (lunghezza 59 mm, larghezza 25,5 mm). Tali membrane deflettenti, definite "petali", presentano pori di 100 mm di diametro che assicurano una corretta circolazione del sangue a valle del dispositivo e sono rivestite di eparina. Il telaio ovale è fissato ad un asta di Nitinol di circa 110 mm di lunghezza.[32]

Il dispositivo, progettato per deviare piuttosto che catturare gli emboli, viene posizionato sulla curvatura esterna dell'arco aortico in modo da coprire il tronco brachiocefalico e l'arteria carotide comune sinistra; in alcuni pazienti è tuttavia in grado di coprire parzialmente anche l'arteria succlavia sinistra.[26]

Non tutti i pazienti sottoposti a TAVI possono usufruire di tale dispositivo di protezione; i criteri di esclusione sono [33]:

- occorrenza di eventi cerebrovascolari nei 12 mesi precedenti alla TAVI;
- stenosi dell'arteria carotide > 70%;
- frazione di eiezione ventricolare sinistra < 20%;

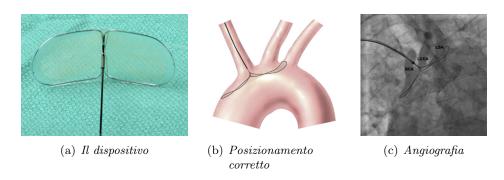


Figura 1.8: Embrella Embolic Deflector

- stenosi nell'arteria succlavia destra o nel tronco brachiocefalico.

Nella procedura di posizionamento il dispositivo viene inizialmente piegato in prossimità delle due membrane e caricato su un catetere di 6F introdotto dall'arteria radiale o brachiale del braccio destro sulla scorta di una guida in nitinol di 0.035 pollici. Il catetere viene sospinto fino all'interno dell'aorta permettendo il dispiegamento del dispositivo: i due petali si allungano nelle due direzioni opposte (uno verso l'aorta ascendente, l'altro verso l'aorta discendente). Il dispositivo viene infine tirato indietro facendolo così appoggiare all'arco aortico nella posizione precedentemente descritta. [32]

All'estremità dei due petali e sull'asta centrale sono presenti tre marcatori radiopachi che aiutano il posizionamento del dispositivo mediante angiografia.

La procedura di posizionamento viene eseguita prima dell'inizio della TAVI in modo da non interferire con essa; una volta eseguito l'impianto della nuova valvola il dispositivo viene prelevato con attenzione, sempre tramite il catetere di 6F, in modo da non causare danni o fratture al telaio in nitinol o alle membrane poliuretaniche.[33]

Il sistema di protezione EED utilizzato durante la TAVI è risultato essere facilmente posizionabile e sicuro fin dal suo primo utilizzo tuttavia esso non previene totalmente la formazione di microemboli.[32]

La risonanza magnetica pesata in diffusione DW-MRI ha rivelato infatti nuove lesioni ischemiche in tutti i pazienti. Tali lesioni sono situate prevalentemente nel lato destro del cervello e sono in maggior numero rispetto al caso di pazienti senza dispositivo di protezione (in media 9 vs 5 per paziente); tuttavia il volume delle singole lesioni risulta ridotto (in media 9.7  $\mu$ L vs 17.8  $\mu$ L). Il volume totale delle lesioni cerebrali quindi non presenta differenze significative tra i due gruppi.

L'aumento del numero delle lesioni ischemiche localizzate prevalentemente nel lato destro del cervello è associato all'introduzione e ricattura del dispositivo attraverso l'accesso radiale/brachiale destro che provoca inavvertitamente la dislocazione di materiale stenotico e calcifico dall'arteria brachiocefalica e dall'arco aortico.[26]

#### 1.4.2 Triguard cerebral embolic protection device

Il sistema di protezione embolica cerebrale Triguard HDH [34] (Keystone Heart Ltd., Cesarea, IL, USA) è un dispositivo deflettente, ad uso temporaneo, monouso, costituito da filtro biocompatibile con pori di dimensione 130  $\mu$ m, montato su un telaio di nitinol e ricoperto da eparina idrofilica che riduce il rischio della formazione di trombi.[35]

Il dispositivo viene posizionato a livello dell'arco aortico e copre tutti i tre grandi vasi, tronco brachiocefalico, arteria carotide comune sinistra e arteria succlavia sinistra, mantenendo il corretto flusso di sangue e deviando gli emboli verso l'aorta discendente.

Il telaio include 4 marcatori radiopachi che permettono una migliore visualizzazione fluoroscopica e una coda flessibile all'estremità lunga 30 mm che permette al deflettore di adeguarsi alle diverse anatomie dell'arco aortico.[36]

Il dispositivo opportunatamente piegato viene inserito attraverso l'arteria femorale controlaterale, ovvero quella non utilizzata dalla TAVI, tramite utilizzo di un catetere di 9F. Il sistema si dispiega e riacquista la sua forma originale grazie alla sua proprietà di lega a memoria di forma. Una volta raggiunta la posizione corretta, tramite l'utilizzo di fili guida e visualizzazione angiografica, il dispositivo viene ancorato al tronco brachiocefalico e alla curvatura dell'arco aortico attraverso due stabilizzatori.

I criteri di esclusione all'utilizzo di tale dispositivo sono [36]:

- approccio TAVI differente rispetto al transapicale e transfemorale;
- infarto miocardico acuto nelle 72 ore precedenti alla procedura;
- disturbi nella funzione renale (GFR<sup>3</sup> < 30 mL/min);
- ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) entro i 6 mesi precedenti alla TAVI;

 $<sup>^3{\</sup>mbox{Velocità}}$  di filtrazione glomerulare

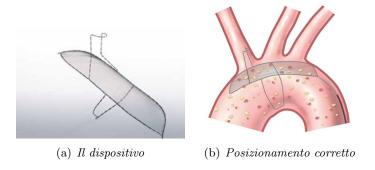


Figura 1.9: Triguard cerebral embolic protection device

- grave malattia arteriosa periferica che preclude l'introduzione del catetere attraverso l'arteria femorale;
- placca aterosclerotica a livello dell'arco aortico;
- anatomia tortuosa dell'arco aortico e angolazione del tronco brachiocefalico < 20° che interferiscono con il dispiegamento, posizione e stabilità del dispositivo.

Il posizionamento del dispositivo e il suo mantenimento in tale posizione durante tutta la procedura risulta essere più difficoltoso dell'EED; la percentuale di riuscita è infatti del 88.9%.[35] Ciò è probabilmente dovuto al fatto che tale dispositivo risente maggiormente degli spostamenti dovuti alla valvuloplastica e all'impianto della valvola aortica.

La percentuale di pazienti con nuove lesioni ischemiche rilevate in seguito alla TAVI realizzata con utilizzo del dispositivo di protezione Triguard e tramite risonanza magnetica DW-MRI si aggira tra il 79% e l'88%. Tali lesioni, rispetto ai casi in cui non è stato utilizzato alcun dispositivo, risultano inferiori in volume (13.8  $\mu$ L vs 25.1  $\mu$ L in termini di volume medio per paziente), mentre il numero e il volume totale risultano ancora pressochè simili.[36]

#### 1.4.3 Sentinel cerebral protection system

Il dispositivo di protezione embolica Sentinel e il suo diretto predecessore Montage, prodotti dall'azienda Claret Medical [37] (Inc. Santa Rosa, CA, USA), sono strumenti costituiti da due filtri indipendenti: uno prossimale, posizionato all'interno del tronco brachiocefalico e uno distale, posizionato nella carotide comune sinistra. Entrambi i filtri hanno una forma conica e sono costituiti da una membrana biocompatibile di poliuretano con pori di dimensione 140  $\mu$ m montata su un telaio in nitinol auto-espandibile. Il telaio presenta dei marcatori radiopachi

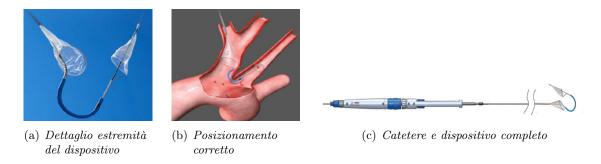


Figura 1.10: Sentinel cerebral protection system

che permettono di seguire il posizionamento del dispositivo tramite angiografia.[38][39][29] Il filtro prossimale è collegato ad un catetere coassiale di lunghezza 100 cm e diametro 6F che permette l'introduzione del dispositivo attraverso l'arteria brachiale o radiale destra.[40] Tra il filtro prossimale e distale è presente un tratto di guaina orientabile, girevole e traslabile che permette di regolare la propria curva al fine di accogliere le variazioni anatomiche dell'arco aortico; per tale motivo il dispositivo è disponibile in taglia unica universale che si adatta alla maggior parte delle anatomie vascolari.[37]

Il corretto posizionamento dei filtri è possibile attraverso un catetere che segue un filo guida di 0.014 pollici; quando il catetere raggiunge l'arco aortico il filtro prossimale si dispiega e viene posizionato in modo retrogrado nel tronco brachiocefalico. L'estremità distale del catetere e la guaina vanno a cannulare e posizionare il secondo filtro nell'arteria carotide comune sinistra.[40]

Il dispositivo viene inserito prima della procedura TAVI e rimosso al termine sempre attraverso l'accesso brachiale o radiale dal braccio destro del paziente; a differenza dei due precedenti dispositivi esso cattura i frammenti stenotici anziché deviarli nell'aorta discendente e quindi nella circolazione periferica.

I pazienti che possono utilizzare tale dispositivo di protezione embolica devono avere un'anatomia dell'aorta che corrisponda a tali specifiche:

- tronco brachiocefalico di diametro superiore a 9 mm;
- arteria carotide comune sinistra di diametro superiore a 5 mm;
- placca aterosclerotica che non occupi più del 70% del vaso.

Inoltre i pazienti non devono presentare pacemaker permanenti, defibrillatori impiantabili, storia clinica con ictus e attacchi ischemici.[39][41]

La risonanza magnetica pesata in diffusione DW-MRI è stata utilizzata, anche in questo caso, per verificare la presenza di nuove lesioni cerebrali dopo l'intervento TAVI con dispositivo di protezione Sentinel: il 27% dei pazienti non ha presentato nuove lesioni. Le lesioni sono risultate essere in minor numero e con minor volume rispetto a coloro che non sono stati protetti dal dispositivo (95 mm³ vs 197 mm³). Il volume totale delle lesioni è risultato quindi inferiore nei pazienti protetti dal dispositivo.[29]

#### 1.4.4 Confronto tra i tre dispositivi di protezione embolica

I tre principali dispositivi di protezione embolica, nonostante abbiano caratteristiche differenti, sono accomunati dal fatto che non deviano o catturano completamente i frammenti stenotici diretti al cervello ma solamente quelli superiori ad un certo calibro che è stabilito dalla dimensione dei pori della membrana del filtro. Nonostante questa situazione potrebbe sembrare controproducente, vari studi hanno dimostrato che frammenti stenotici più piccoli comportano lesioni di calibro minore destinate a scomparire fino all'80% a 3 mesi dalla TAVI.[7][25]

Nella valutazione della dimensione e tipologia dei frammenti stenotici in circolo, l'unico dispositivo adatto sembra essere il Sentinel dal momento che permette la cattura e non la deviazione dei detriti. Il Triguard potrebbe sembrare più performante dal momento che copre tutte e tre i tronchi sovraortici, ma la sua introduzione attraverso accesso femorale e il suo posizionamento lo rendono meno stabile durante la TAVI.

Confrontando le performance dei dispositivi di protezione embolica con la tipologia di valvola impiantata è emerso che il dispositivo Triguard risulta essere più efficace in combinazione con la valvola Edwards SAPIEN espandibile tramite palloncino. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che il sistema di posizionamento e rilascio della valvola può essere facilmente manovrato in modo da evitare la parete superiore dell'arco aortico favorendo quindi il mantenimento della posizione corretta del dispositivo di protezione.[35]

Tutti e tre i dispositivi sono dotati di marcatura CE quindi disponibili in Europa ma non commercializzati negli Stati Uniti. Il Sentinel, negli USA, è limitato ad un uso sperimentale.[37][34]



Figura 1.11: Detriti catturati dal dispositivo Sentinel

#### 1.5 Valutazione istopatologica

Come precedentemente accennato, solo il dispositivo Sentinel permette la cattura e quindi l'analisi dei frammenti rilasciati durante la TAVI. Gli studi condotti da Van Mieghem sono stati pienamente esaustivi nell'individuare quali fossero le principali tipologie di detriti.[39][41][29] Le sue analisi strutturali hanno infatti rilevato che:

- frammenti di qualsiasi tipologia sono stati identificati nell'86% dei pazienti;
- la dimensione media di detriti è 1 mm e compresa tra 0.1 mm e 9 mm;
- il materiale trombotico che comprende piastrine, fibrina, eritrociti ed eventualmente neutrofili è stato rilevato nel 74% dei pazienti, ha una dimensione compresa tra 0.2 a 6.2 mm e risulta essere la tipologia prevalente;
- materiale calcificato amorfo e matrice extracellulare costituita da proteoglicani e collagene con tessuto elastico circondato da cellule endoteliali, provenienti in particolar modo dai lembi della valvola aortica stenotica, sono stati rilevati nel 33% dei casi con dimensioni comprese tra 0.2 a 5.5 mm;
- strati di endotelio con dimensioni tra gli 0.2 e 9 mm sono stati osservati nel 48% dei pazienti;
- tessuto miocardico contenente appunto cardiomiociti ha un'occorrenza del 16% e dimensioni comprese tra 0.1 a 1.7 mm;
- materiale "estraneo" come polimeri provenienti probabilmente dai cateteri utilizzati durante la procedura di TAVI sono stati rilevati nell'8% dei casi.

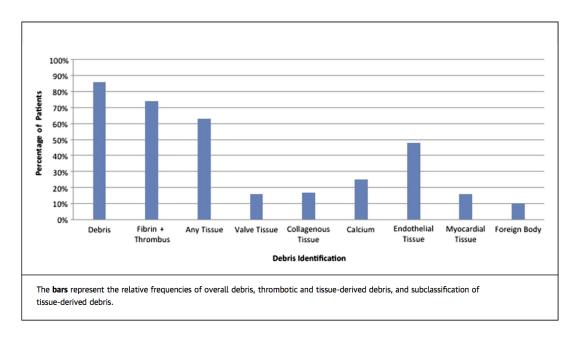


Figura 1.12: Tipologia e distribuzione dei frammenti dislocati durante la TAVI

La distribuzione completa dei frammenti è indicata nella figura 1.12.

Confrontando le due tipologie di valvole aortiche impiantabili, quella con sistema ad autoespansione e quella espandibile tramite palloncino, si è notato che i frammenti di tessuto valvolare risultano maggiormente frequenti nella seconda tipologia rispetto alla prima (79% vs. 56%) mentre non vi è alcuna differenza nella presenza di materiale trombotico. Ciò è dovuto al fatto che il palloncino potrebbe essere gonfiato oltre la dimensione effettiva del diametro anulare, di conseguenza l'impatto dell'impianto a livello della radice aortica della nuova valvola porta a una predisposizione nella dislocazione del tessuto valvolare.[41]

I risultati ottenuti da Van Mieghem sono stati confermati da un recente studio di Schmidt; egli ha individuato 6 tipologie diverse i detriti: trombi (91%), parete arteriosa (68%), tessuto valvolare (53%), calcificazioni (46%) e materiale estraneo (30%). Tali detriti sono stati rilevati in entrambi i filtri del dispositivo di protezione embolico Sentinel con percentuali molto simili; il fatto che siano stati rilevati detriti di una determinata tipologia nel filtro prossimale non ha precluso la possibilità che siano trovati detriti della stessa tipologia nel filtro distale.[38]

1.6. Obiettivo della tesi

#### 1.6 Obiettivo della tesi

Ad oggi non si conosce bene la direzione preferenziale di questi frammenti nei vasi che si diramano dall'aorta; questa informazione risulterebbe assai utile per un miglioramento nel posizionamento dei dispositivi di protezione embolica o nello sviluppo di nuove tecnologie per deviare i frammenti dalle vie che conducono al cervello.

Il lavoro di tesi proposto è stato sviluppato presso il laboratorio *Betalab* del dipartimento di Ingegneria Civile ed Architettura dell'università di Pavia ed in collaborazione con il Cardiocentro Ticino di Lugano. Si inserisce all'interno del progetto Emboflow: una collaborazione tra la European Society of Cardiology, il Cardiocentro Ticino di Lugano e l'Università di Pavia che ha come scopo proprio quello di sviluppare soluzioni alternative per la deviazione dei frammenti stenotici rilasciati durante la TAVI.

In particolare il mio lavoro è stato quello di analizzare e comprendere la direzione intrapresa da tali frammenti. A tale scopo sono state sviluppate due fasi fondamentali discusse nei due macrocapitoli successivi: una fase sperimentale in vitro e una fase di simulazioni in silico.

#### 1.6.0.1 Fase Sperimentale

La fase sperimentale ha previsto l'allestimento di un set-up robusto che consenta ripetitibilità degli esperimenti.

L'elemento chiave del set-up è senza dubbio il modello idealizzato di aorta in silicone trasparente realizzato sulla base di informazioni provenienti da letteratura.

Settando delle opportune condizioni di flusso continuo tramite pompa centrifuga e iniettando particelle che idealmente rappresentano i frammenti stenotici rilasciati dalla TAVI, si è voluto studiare come esse si distribuiscano fisicamente attraverso i diversi distretti del modello. E' stata definita una procedura sperimentale standard al fine di ripetere gli esperimenti più volte nelle medesime condizioni e rendere consistenti i risultati ottenuti.

#### 1.6.0.2 Simulazioni

La seconda fase del lavoro è incentrata su simulazioni in silico che possano avvalorare i risultati ottenuti dagli esperimenti in vitro, misurare quantità non misurabili sperimentalmente e garantire flessibilità nel valutare soluzioni preliminari.

A tal proposito è stata approfondita la tecnica del Particle Tracking realizzata con il program-

ma *Paraview* (versione 5.2, Sandia National Laboratory, Kitware Inc, Los Alamos National Laboratory). Tale tecnica permette la ricostruzione della traiettoria di una sorgente di particelle quindi definirne la loro posizione in ogni istante di tempo sulla base della velocità e della posizione all'istante precedente. A seconda della traiettoria intrapresa, le particelle sono state catalogate nelle diverse sezioni dell'aorta e quindi contate. La fase di elaborazione dei dati provenienti dal particle tracking è stata eseguita con l'ausilio del software *Matlab* (Versione 2014 b, MathWorks, Natick, Massachusetts, USA).

In questa seconda fase non è stato analizzato solo il modello idealizzato di aorta utilizzato nella fase sperimentale ma la concentrazione è stata rivolta anche in direzione di un modello più realistico gentilmente fornito dal Cardiocentro Ticino.

# Capitolo 2

# Esperimenti in vitro

In questo capitolo verranno descritti gli esperimenti in vitro realizzati su un modello di aorta in silicone disponibile in laboratorio *Betalab* e i risultati ottenuti. Verrà presentato il circuito idraulico utilizzato nelle prove sperimentali: le sue caratteristiche tecniche e costruttive, le parti che lo compongono ed il suo funzionamento.

Il set-up sperimentale è stato pensato e realizzato in modo da variare facilmente le condizioni di lavoro.

L'obiettivo fondamentale è stato quello di costruire un circuito che potesse essere una buona e semplificata approssimazione del rilascio dei frammenti stenotici durante la procedura TAVI. Oltre alle componenti puramente fisiche del circuito verrà descritta la componente software utilizzata e soprattutto la procedura sperimentale che si propone come modello da seguire per eventuali futuri esperimenti.

## 2.1 Set-up e componenti del circuito

Il circuito idraulico utilizzato negli esperimenti è costituito da una pompa centrifuga, un modello di aorta, una pompa a siringa con cui verranno infuse le particelle, due filtri destinati alla cattura delle particelle, un serbatoio detto reservoir da cui si alimenta la pompa, una valvola ad ago ed un sistema di acquisizione per rilevare pressioni e portata. La figura 2.1 (a) rappresenta un semplice e intuitivo schema 2D dell'intero sistema, utile a comprendere come gli elementi sono collegati tra loro; la figura 2.1 (b) riporta invece la configurazione finale del circuito.

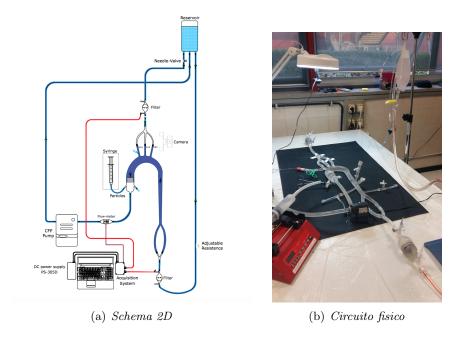


Figura 2.1: Circuito idraulico

Osservando lo schema si intuisce che l'intero sistema è azionato dalla pompa centrifuga il cui flusso continuo è comandato e regolato tramite apposita manopola posizionata sulla stessa. La pompa definisce la direzione del flusso all'interno delle tubazioni. Lungo la direzione stessa del flusso è posizionato un flussimetro, strumento di misura della portata volumica o di massa per fluidi (liquidi o aeriformi); a seguire incontriamo il modello idealizzato di aorta (sezione 2.1.2) che distribuisce il fluido nelle direzioni craniale, ovvero nei tre tronchi sovraortici, e caudale, ovvero nell'aorta discendente. La tubazione proveniente dalla pompa centrifuga si innesta al modello attraverso un connettore che presenta due bracci sporgenti: tali bracci fungono alternativamente da ingresso per le particelle che simulano i frammenti stenotici rilasciati durante la TAVI; idealmente rappresentano il rilascio dei frammenti da una regione destra o sinistra del piano valvolare aortico.

Sia la direzione craniale che caudale presentano, a valle del modello, un filtro che ha la funzione di catturare le particelle rilasciate in circolo; la sua funzione può quindi essere paragonata al sistema di protezione embolica Sentinel. A valle del filtro craniale è infine presente una valvola ad ago che regola la suddivisione percentuale del flusso nelle due direzioni: chiudendo la valvola infatti aumenta la resistenza in quel tratto di tubazione ed il flusso tenderà maggiormente a fluire verso l'aorta discendente quindi in direzione caudale.

La chiusura dell'intero circuito è realizzata dal reservoir: un serbatoio in cui confluiscono le

23

tubazioni craniale e caudale uscenti dal modello e da cui invece la pompa centrifuga pesca il fluido per alimentarsi. Nel circuito allestito il *reservoir* è una sacca medicale appesa ad un'asta regolabile in altezza.

## 2.1.1 Pompa

All'interno dei tubi di gomma che collegano le componenti del circuito, il fluido (acqua a temperatura ambiente) viene messo in moto per mezzo della pompa centrifuga Medtronic Bio-Medicus 540 Bio-Console che abbiamo a disposizione in laboratorio. La pompa presenta

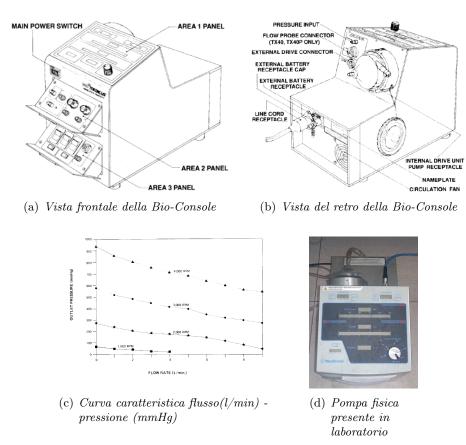


Figura 2.2: Pompa Medtronic BIO-MEDICUS, 540 Bio-Console

un motore elettromagnetico comandato in RPM (giri al minuto) secondo una curva di spostamento caratteristica rappresentata nella figura 2.2 (c).

Essendo una pompa centrifuga, la Medtronic Bio-Medicus 540 Bio-Console è costituita essenzialmente da una parte mobile detta girante (ruota palettata) contenuta all'interno di una camera fissa a forma di chiocciola che aspira il fluido da una tubazione comunicante con il

centro della pompa. L'azione rotatoria della girante, impressa dal motore, ha lo scopo di trasformare l'energia meccanica prima in energia cinetica e successivamente in energia di pressione.

L'acqua esce radialmente dalla girante sotto l'azione della forza centrifuga impressa dalla girante stessa in rotazione e, passando attraverso il diffusore a chiocciola, raggiunge la condotta di mandata comunicante con la periferia della pompa. Aumentando la velocità di rotazione della girante, e quindi aumentando il numero di giri, aumenta la massa di acqua che attraversa la macchina nell'unità di tempo, cioè aumenta la portata. [42]

La portata viene settata manualmente dall'operatore attraverso apposito regolatore presente sulla facciata della pompa (Figura 2.2, (d)).

### 2.1.2 Modello aortico

Il modello di aorta utilizzato nel circuito sperimentale (fig 2.3, (b)), realizzato in silicone, presenta caratteristiche simili al tessuto biologico umano: elasticità, compressibilità e risposta allo stess.

Il silicone utilizzato è il Sylgard 184<sup>®</sup> prodotto dalla Dow Corning; esso basa la propria struttura sulla molecola di polidimetilisilossano (PDMS), uno dei più comuni polisilossani<sup>1</sup>.[43] Tra le proprietà del suddetto materiale si distinguono una notevole resistenza alla temperatura e agli attacchi chimici, versatilità elastica, isolamento elettrico e trasparenza.

Il modello è ottenuto sulla base di uno stampo 3D costituito da due metà apribili e un'anima interna (figura 2.3, (a)). Lo stampo è stato progettato tramite software di disegno CAD ( $Solidworks^{\textcircled{\textcircled{R}}}$ ) e stampato tramite apposita stampante 3D ( $Objet30\ Pro^{\textcircled{\textcircled{R}}}$ ) della ditta Stratasys, presente in laboratorio Betalab e mostrata in figura 2.4, (a).

Tale stampante sfrutta il processo di stampa 3D PolyJet che getta e solidifica strati sottili di liquido fotopolimerico con l'energia dei raggi UV; è in grado di stampare in strati da 16  $\mu$ m, in diverse durezze e colori producendo anche pezzi in materiali differenti.[44]

Una volta realizzato lo stampo esso viene chiuso ad incastro, viene colato all'interno il silicone, si attende la solidificazione, si estrae il modello dallo stampo e si rimuove l'anima interna ottenendo la geometria desiderata.

 $<sup>^1\</sup>mathrm{Polimeri}$ inorganici basati su una catena silicio-ossigeno e gruppi funzionali organici R legati agli atomi di silicio.

25





(a) Stampo 3D e anima interna

(b) Modello aorta

Figura 2.3: Modello di aorta in silicone utilizzato negli esperimenti

La geometria del modello e dello stampo sono state realizzate sulla base di dati provenienti da letteratura o da CT e mediati su pazienti sia maschili che femminili; si è ottenuto così un modello di aorta media umana.

Il modello viene connesso al circuito attraverso opportuni connettori. In particolare, l'innesto tra le tubazioni del circuito e l'imboccatura dell'aorta è stato, anche esso, stampato in 3D tramite la stampante Form2 prodotta dalla ditta Formlabs (figura 2.4, (b)) e disponibile in laboratorio.[45]

A differenza della Objet30 Pro, la stampante Forms2 sfrutta la tecnica della stereolitografia:

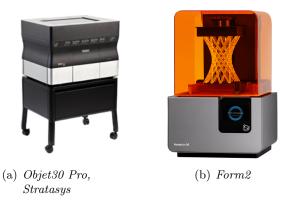


Figura 2.4: Stampanti 3D utilizzate per realizzare le componenti del circuito

l'oggetto viene costruito strato su strato mediante l'utilizzo di un laser a raggi UV che solidifica una resina fotosensibile liquida composta da polimeri epossidici presente in una vasca. Il laser traccia la sagoma della base dell'oggetto solidificando la resina; una successiva esposizione a

sorgente luminosa permette al polimero liquido di filtrare tra lo strato ormai indurito e il fondo della vaschetta. La procedura viene ripetuta ciclicamente fino al completamento dell'intero processo.

Il connettore in ingresso all'aorta presenta, inoltre, due rami attraverso i quali sono state iniettate alternativamente le particelle durante l'esperimento.

### 2.1.3 Sistema di iniezione

Il sistema di iniezione utilizzato nell'esperimento condotto è una pompa a siringa (syringe-pump) modello NE-4000 in grado di eseguire infusioni di liquido a varie portate in modo preciso e affidabile. Essa permette l'uso contemporaneo di due siringhe e, oltre ad infondere liquido, è in grado anche di aspirare (processo di ritorno detto withdraw).

Il dispositivo in questione è caratterizzato da un microcontrollore che aziona un motore passopasso; il motore aziona a sua volta una vite senza fine che permette l'infusione e il ritorno. E' possibile raggiungere un ampio intervallo di velocità di pompaggio in funzione del diametro interno della siringa caricata.[46]

L'esperimento proposto comporta il caricamento della siringa con acqua. Tra la siringa e uno



Figura 2.5: NE-4000 Two Channel Syringe Pump Multi-Phaser<sup>TM</sup>

dei due rami del connettore innestato a livello dell'imbocco dell'aorta viene posizionato il bussolotto contenente le particelle utilizzate per simulare i frammenti stenotici rilasciati durante la TAVI. L'obiettivo è riuscire a rilasciare le particelle in un tempo pari a quello impiegato dall'espansione della valvola aortica (5 secondi in base a informazioni mediche).

27

### 2.1.4 Particelle e sistema di rilascio

Le particelle selezionate per l'esperimento sono di amberlite, una resina a scambio ionico. Resine di tale tipologia sono strutture polimeriche insolubili contenenti ioni mobili in grado di scambiarsi con una quantità di ioni equivalente del mezzo circostante. L'amberlite è ottenuta dalla copolimerizzazione dello stirene e di un agente reticolante, il divinilbenzene (DVB), al fine di ottenere una struttura reticolata in 3D per lo più fornita sotto forma di perline sferiche. Le particelle di amberlite utilizzate nell'esperimento hanno un diametro di 0.5 mm e micropori invisibili ad occhio nudo in grado di realizzare lo scambio ionico con l'ambiente circostante. Questa proprietà non è risultata particolarmente vantaggiosa ai fini del nostro esperimento poichè una volta che le particelle in circolo sono state catturate dai filtri e pesate, risultavano avere un peso maggiore rispetto a quello originale a causa dell'assorbimento di acqua che compromette le misure. Questo problema è stato risolto asciugando le particelle con un getto d'aria calda all'interno del filtro stesso.

Il sistema di rilascio delle particelle è stato un passaggio fondamentale ai fini dell'esperimento

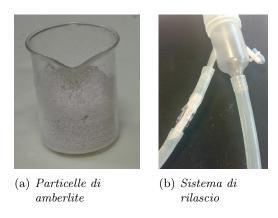


Figura 2.6: Particelle e sistema di rilascio

e ha comportato numerosi aggiustamenti prima di arrivare alla soluzione ottimale finale.

Inizialmente si pensò di disperdere le particelle in acqua e caricarle in tal modo all'interno della siringa. Tale soluzione è stata immediatamente scartata dal momento che le particelle tendevano a rimanere attaccate alla parete interna della siringa o formare un tappo all'imboc-

catura della stessa.

Una seconda soluzione prevedeva il posizionamento di un bussolotto verticale contentente le particelle. Si ipotizzò che, una volta azionata la syringe pump, le particelle sarebbero precipitate per la forza di gravità e spinte in circolo dal flusso: il risultato non ha soddisfatto

2. Esperimenti in vitro

28

le aspettative per lo stesso problema precedente ovvero le particelle restavano bloccate alla

parete e/o formavano ostruzioni.

La soluzione finale adottata, che si è rivelata pienamente soddisfacente, è stata quella di posi-

zionare il bussolotto contentente le particelle direttamente lungo il percorso del flusso di acqua

indotto dalla syringe-pump (figura 2.6, (b)). Le particelle in tal modo vengono sciaquate via

ed entrano in circolo pronte per essere catturate dal filtro.

Per tutte le prove sperimentali condotte il bussolotto è stato riempito con 0.5 q di particelle

che corrispondono a circa 5000 particelle.

2.1.5Filtri

I filtri utilizzati nel circuito sperimentale sono due: il filtro craniale collocato a valle dei tre

tronchi sovraortici raccordati e il filtro caudale posizionato a valle dell'aorta discendente. En-

trambi hanno la funzione di raccogliere le particelle rilasciate dal sistema di iniezione.

Tali filtri sono stati progettati tramite software di modellazione 3D Autodesk Inventor e suc-

cessivamente stampati in 3D attraverso lo stesso dispositivo usato per la stampa del connettore

(figura 2.4, (b)).[45]

Essi presentano due sezioni distinte incuneate l'una nell'altra: un involucro esterno che fa da

supporto e un cestello interno che costituisce il sistema di filtraggio vero e proprio.

L'involucro esterno del filtro, costituito a sua volta da due sezioni ad incastro, è stato realizzato

secondo tali caratteristiche tecniche:

• Diametro interno: 4.04 cm;

• Diametro esterno: 5.14 cm;

• *Lunghezza*: 21.71 cm;

• gancetti con chiusura a scatto per consentire una maggior tenuta anche a pressioni

fisiologiche elevate (100 mmHg);

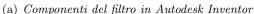
• meccanismo di chiusura tramite O-ring e teflon per minimizzare le perdite;

• connettori per misure di pressione.

La parte interna del filtro, il cestello, è costituito da due sezioni a base circolare tra cui viene

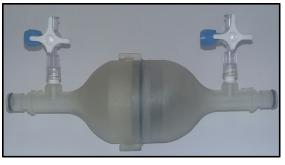
incastrata una garza filtrante. La garza viene cucita con un punto all'estremità della cupola







(b) Componenti fisiche del filtro



(c) Filtro assemblato

Figura 2.7: Filtro cattura particelle

del supporto giallo in figura 2.7 (a) al fine di mantenerla parzialmente tesa. Il supporto giallo viene quindi incastrato e incollato saldamente all'interno del supporto blu. Quest'ultimo presenta quattro piedini che vengono incastrati secondo un meccanismo di rotazione alla sezione esterna del filtro che contiene l'O-ring. Le figure 2.7 (b) e (c) rappresentano rispettivamente le componenti del filtro ed il filtro assemblato.

Al fine di garantire una correttezza nelle misure è stata valutata la tensione della garza filtrante misurando la caduta di pressione ai capi di ogni filtro. La figura 2.8 mostra che la caduta di pressione si mantiene entro un certo limite di tolleranza (circa 0.1 mmHg) attorno al valore medio per ogni filtro craniale e caudale.

#### 2.1.6 Needle-valve

La needle-valve è una valvola di controllo avente una rotella che permette la rotazione di un pistone a forma di ago finemente filettato. La rotazione del pistone permette di raggiungere diversi gradi intermedi tra la completa apertura e chiusura della valvola consentendo quindi diverse portate di flusso.

La valvola utilizzata nel circuito appartiene alla famiglia NVA Series, modello NVA1037T.

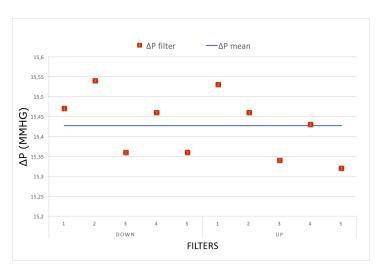


Figura 2.8: Caratterizzazione dei filtri



Figura 2.9: NVA1037T, 3/8" PVC Needle Valve

E' costituita da un involucro in cloruro di polivinile (PVC), sede del pistone in politetrafluoroetilene (PTFE), guarnizioni in gomma fluoroelastomerica (FPM) e possiede ingressi a 3/8 di pollice.[47]

Per comprendere il funzionamento della valvola è stato necessario caratterizzarla misurando la variazione della differenza di pressione ai capi in funzione della variazione del flusso. La sua curva caratteristica è rappresentata in figura 2.10.

Nel set-up la valvola è stata inserita a valle del filtro craniale con lo scopo di regolare il flusso nei tronchi sovraortici.

## 2.1.7 Sistema di acquisizione

Il sistema di acquisizione dati è un sistema di misura elettronico che ci permette di monitorare e registrare sia le misure di pressione a livello dei filtri al fine di raggiungere la condizione di pressione fisiologica di circa 100 mmHg, sia il flusso attraverso le tubazioni.

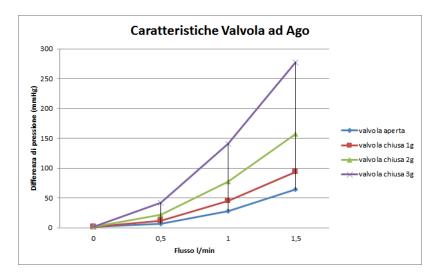


Figura 2.10: Curva caratteristica della valvola ad ago

#### 2.1.7.1 Sensori di Pressione

Le pressioni vengono rilevate attraverso i trasduttori Micro Switch Pressure Sensor 40PC Series Chart prodotti dall'azienda Honeywell.[48]

Tali sensori sono strumenti precisi, caratterizzati da elevata stabilità nelle misure. Hanno una tensione di alimentazione di  $5VDC\pm0.25$ , corrente massima di 10 mA e rilevano pressioni comprese tra 0 e 776 mmHg.[48]

Nel set-up considerato sono stati utilizzati due sensori di pressione aventi tali caratteristiche.



Figura 2.11: Micro Switch Pressure Sensor 40PC Series

Uno dei due sensori è stato posizionato a livello del connettore a monte del filtro craniale con lo scopo di misurare la pressione a valle dei tronchi sovraortici; il secondo sensore è stato invece collegato al connettore a monte del filtro caudale e misura la pressione nell'aorta discendente. All'estremità opposta, i sensori sono collegati alla scheda di acquisizione che rileva e trasforma i segnali di pressione rendendoli adatti ad una successiva elaborazione e visualizzazione video.

#### 2.1.7.2 Flussimetro

Il flussimetro è lo strumento che permette la misura della portata, di volume o di massa, di un fluido. Nel set-up sperimentale è stato utilizzato il flussimetro ad ultrasuoni  $Sono TT^{TM}Clamp-On\ Transducer$  prodotto dalla ditta  $em\text{-}tec\ GmbH$  e alimentato in corrente continua.

Il flussimetro, posizionato attorno al tubo di cui voglio misurare la portata, presenta due

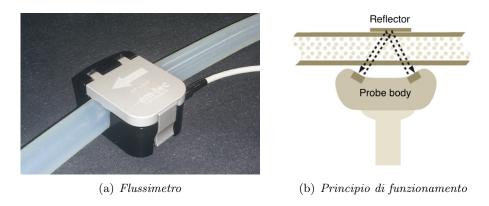


Figura 2.12: SonoTT<sup>™</sup>Clamp-On Transducer

cristalli piezoeletrici all'interno del corpo della sonda che agiscono alternativamente sia come trasmettitori che ricevitori e un riflettore posto all'estremità opposta della sezione del tubo (Figura 2.12).

Viene misurata la differenza tra il tempo di transito dell'impulso ultrasonico da un cristallo all'altro in direzione del flusso e il tempo di transito impiegato in direzione opposta al flusso. Tale differenza è proporzionale alla portata. [49]

Così come i sensori di pressione, anche il flussimetro è collegato alla scheda di acquisizione che permette la visualizzazione del flusso in un'opportuna interfaccia.

## 2.1.7.3 DAQ Device

I trasduttori di pressione e il flussimetro misurano i segnali fisici in termini di pressione e portata e li convertono in segnali in uscita elettrici analogici di tensione. I segnali in uscita vengono, a loro volta, convertiti in dati riconoscibili e utilizzabili dal PC attraverso una scheda di acquisizione multifunzione (DAQ device) che ne conserva le caratteristiche. La scheda è infatti in grado di digitalizzare e trasmettere i dati al PC tramite interfaccia USB.

La scheda di acquisizione utilizzata nel circuito sperimentale è la NI USB-6210 prodotta

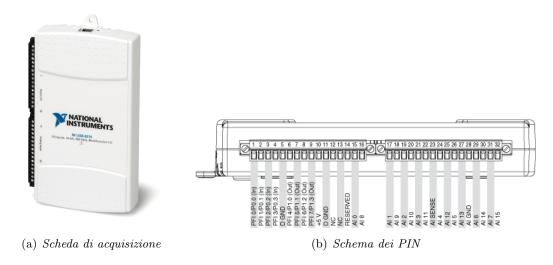


Figura 2.13: NI USB-6210 DAQ device

dalla National Instrument (Fig 2.13). E' dotata di 16 input analogici, frequenza massima di campionamento per ciascun canale a 250 kS/s, 4 input e 4 output digitali, terminale di output che fornisce alimentazione di +5V e terminale di massa per il segnale (GND).[50]

Lo schema delle connessioni ai PIN della scheda utilizzata nell'esperimento è la seguente:

- PIN 10: riferimento di tensione a +5V;
- PIN 11: GND per il segnale;
- PIN 17 (AII): segnale in uscita dal trasduttore di pressione craniale;
- PIN 19 (AI2): segnale in uscita dal trasduttore di pressione caudale;
- PIN 26 (AI5): segnale in uscita dal flussimetro.

## 2.1.7.4 LabVIEW

LabVIEW (Laboratory Virtual Instrumentation Engineering Workbench) è un ambiente di sviluppo software integrato, prodotto dalla National Instrument, per applicazioni orientate all'acquisizione e elaborazione di dati provenienti da schede di acquisizione, controllo di processi e generazione di rapporti. Utilizza il linguaggio di programmazione grafico "ad oggetti" denominato Linguaggio G che consente la realizzazione di programmi sottoforma di diagrammi a blocchi utilizzando icone anzichè linee di testo.[51]

Il diagramma a blocchi (fig 2.14, (a)) contiene il codice di programmazione: è costituito da

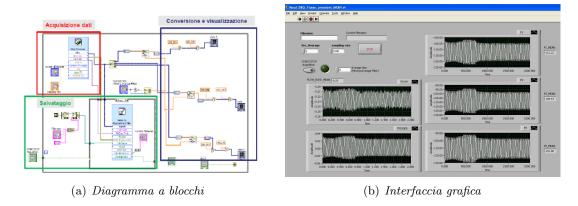


Figura 2.14: Labview

Nodi che identificano gli elementi di elaborazione e Connessioni che collegano i nodi e permettono lo scambio di informazioni.

La seconda componente fondamentale del programma è l'interfaccia grafica (fig 2.14, (b)) che permette l'interazione diretta tra il dispositivo e l'utente. Essa consente di controllare l'acquisizione dei dati e visualizzarli real-time. Sull'interfaccia sono infatti presenti dei pulsanti che consentono di gestire l'inizio e la fine del processo di acquisizione, definire il numero di campioni da acquisire, la frequenza di campionamento e il nome del file in cui salvare i dati.

## 2.2 Procedura sperimentale

La procedura sperimentale è stata studiata al fine di garantire la ripetibilità dell'esperimento; essa presenta i seguenti passaggi:

- 1. Pesare i cestelli dei filtri craniale e caudale completamente asciutti.
- 2. Montare il circuito completo, riempirlo d'acqua e debollarlo.
- 3. Settare la pompa alla portata desiderata visualizzando il valore del flusso attraverso l'opportuna interfaccia LabVIEW.
- 4. Regolare tramite apertura/chiusura della Needle-valve la suddivisione del flusso (flow split) tra i tronchi sovraortici e l'aorta discendente.
- 5. Raggiungere la condizione di pressione desiderata (100 mmHg), misurata dagli opportuni sensori, alzando o abbassando il livello del *reservoir*.

- 6. Caricare d'acqua la siringa e montarla sull'apposita syringe-pump.
- 7. Riempire il bussolotto con la quantità di particelle desiderata (peso in grammi).
- 8. Posizionare il bussolotto contenente le particelle tra la siringa e uno dei due rami del connettore in ingresso al modello aortico.
- 9. Azionare la syringe-pump in modo che essa eserciti pressione sullo stantuffo della siringa inducendo il flusso d'acqua che spinge in circolo le particelle.
- 10. Attendere che il flusso indotto dalla siringa sia terminato e che le particelle siano entrate in circolo quindi spegnere la pompa.
- 11. Smontare i filtri, prelevare i cestelli interni e asciugarli con opportuno erogatore di aria calda avendo cura di non disperdere le particelle contenute all'interno.
- 12. Pesare i cestelli contenenti le particelle.
- 13. Il peso delle particelle catturate dal filtro sarà la differenza tra il peso del cestello asciutto contenente le particelle e il peso del cestello asciutto senza le particelle; si misura quindi il particle split.

### 2.2.0.1 Particle split in funzione della portata

Sulla base della procedura standard sono stati effettuati cinque esperimenti per ogni condizione di portata in ingresso desiderata. Tali condizioni sono le seguenti:

- 3 l/min
- 4 l/min
- 5 l/min

Sulla base di informazioni mediche è stata considerata una suddivisione del flusso tale che il 65% scorra nell'aorta discendente e il restante 35% si suddivida nei tre tronchi sovraortici così come avviene realmente nel sistema cardiocircolatorio.[61]

La pressione è stata mantenuta in media a 100 mmHg che corrisponde al valore normale di pressione fisiologica.

Gli esperimenti sono stati realizzati iniettando 0.5~g di particelle dal ramo sinistro del connettore.

Lo scopo è quantificare le particelle che intraprendono le due direzioni craniale e caudale.

### 2.2.0.2 Particle split in funzione del ramo di iniezione

La seconda serie di esperimenti condotta si propone di evidenziare eventuali differenze di suddivisione delle particelle nelle due direzioni, craniale e caudale, a seconda del ramo del connettore da cui esse vengono infuse.

Ciò permette di comprendere se i frammenti rilasciati durante la TAVI e provenienti da una determinata regione della valvola possano essere più "pericolosi" poichè, prendendo la direzione craniale, potrebbero causare un maggior numero di lesioni cerebrali.

A tal proposito sono state effettuate cinque ripetizioni per ogni ramo e per due condizioni di portata:

- 3 l/min
- 4 l/min

La suddivisione del flusso è stata mantenuta a 65% nell'aorta discendente e 35% nei tronchi sovraortici.

La pressione e i grammi di particelle iniettati per ogni ripetizione sono, rispettivamente, 100 mmHq e 0.5 q.

### 2.2.0.3 Variazione flow split

Due ulteriori prove sperimentali sono state condotte variando la suddivisione del flusso nelle due direzioni considerate. La suddivisione è la seguente:

- 50% del flusso in direzione craniale, 50% del flusso in direzione caudale.
- 20% del flusso in direzione craniale, 80% del flusso in direzione caudale.

Entrambe le prove sono state condotte con una portata in ingresso di 4 l/min, pressione fisiologica di circa  $100 \ mmHg$  e iniezione di  $0.5 \ g$  di particelle dal ramo sinistro del connettore.

2.3. Risultati 37

## 2.3 Risultati

La tabella 2.1 mostra i risultati ottenuti della prima prova sperimentale in cui le particelle sono state iniettate dal ramo destro del connettore con le condizioni discusse nella precedente sezione.

La percentuale di particelle catturate dai due filtri mostra chiaramente come esse seguano

		Flow	Split	Par	rticle D	istribution			
	Flow	CRA	CAU	CRA	$\mathbf{CAU}$	CRA	CAU		
	l/min	%	%	g	g	%	%		
				0.19	0.31	38	62		
				0.18	0.32	36	64		
	3	35	65	0.17	0.33	34	66		
				0.18	0.32	36	64		
				0.18	0.32	36	64		
Mean				0.18	0.32	36	64		
STD				0	0	1.4	1.4		
				0.16	0.34	32	68		
				0.18	0.32	36	64		
	$oldsymbol{4}$	35	<b>65</b>	0.19	0.31	38	62		
				0.16	0.34	32	68		
				0.17	0.33	34	66		
Mean				0.17	0.33	34	66		
$\operatorname{STD}$				0	0	2.6	2.6		
				0.16	0.34	32	68		
				0.18	0.32	36	64		
	5	35	65	0.17	0.33	34	66		
				0.19	0.31	38	62		
				0.16	0.34	32	68		
Mean				0.17	0.33	34	66		
STD				0	0	2.6	2.6		

Tabella 2.1: Risultati ingresso particelle dal ramo destro. CRA=cranial, CAU=caudal

la suddivisione del flusso nelle due direzioni, craniale e caudale, in ognuna delle condizioni di portata considerate. Avremo quindi circa il 65% delle particelle che, attraverso l'aorta discendente, viene catturato dal filtro caudale a valle della stessa; il restante 35% sarà suddiviso nei tre tronchi sovraortici e viene catturato dal filtro craniale.

Il seconda prova sperimentale ha l'obiettivo di verificare se esistono differenze in termini di suddivisione delle particelle tra l'infusione nel ramo destro e sinistro del connettore.

La tabella 2.2 riporta i valori medi e la deviazione standard delle cinque prove sperimentali

condotte per le due condizioni di portata indicate e per i due accessi considerati. I risultati mostrano che non vi è alcuna differenza tra i due diversi accessi e confermano il fatto che le particelle seguono la suddivisione del flusso nelle direzioni craniale e caudale.

Con la terza prova sperimentale, in cui sono state variate le percentuali di distribuzione del

			Flow	Split	Particle Distribution			
		Flow	$\mathbf{CRA}$	$\mathbf{CAU}$	CRA	$\mathbf{CAU}$	CRA	$\mathbf{CAU}$
		l/min	%	%	g	g	%	%
	Mean	3	35	65	0.18	0.32	37	63
Right Access	$\operatorname{STD}$	0	0	0	0	0	3.6	3.6
Ittytti Access	Mean	4	35	65	0.16	0.34	33	67
	STD	0	0	0	0	0	3	3
	Mean	3	35	65	0.18	0.32	35	65
Left Access	$\operatorname{STD}$	0	0	0	0	0	2.3	2.3
Deji Access	Mean	4	35	65	0.16	0.34	34	66
	STD	0	0	0	0	0	4.1	4.1

Tabella 2.2: Risultati confronto tra gli accessi. CRA=cranial, CAU=caudal

flusso nelle direzioni craniale e caudale, è stata totalmente convalidata l'ipotesi proposta. La tabella 2.3 riassume le specifiche adottate e i risultati.

In definitiva, le particelle inettate da qualsiasi accesso del connettore vengono spinte in

	Flow	Split	Particle Distribution				
Flow	$\mathbf{CRA}$	CAU	$\mathbf{CRA}$	$\mathbf{CAU}$	CRA	CAU	
l/min	%	%	g	g	%	%	
4	50	50	0.25	0.25	50	50	
4	20	80	0.09	0.41	18	82	

Tabella 2.3: Risultati modifica del Flow Split. CRA=cranial, CAU=caudal

direzione della circolazone periferica attraverso l'aorta discendente seguendo la percentuale di flusso che intraprende tale direzione. Le restanti particelle seguono il flusso in direzione del cervello attraverso i tre tronchi sovraortici.

## 2.4 Tentativo preliminare di deviazione delle particelle

Sulla base delle informazioni ottenute dagli esperimenti proposti, si è cominciato a pensare ad un metodo per deviare le particelle dalla direzione craniale che non comportasse l'uso dei dispositivi di protezione discussi nel Capitolo 1, Sezione 1.4.

L'idea è tentare di deviare il decorso delle particelle con un'iniezione di un flusso, contrario a quello infuso dalla pompa BIO-Medicus, attraverso un catetere inserito nell'arteria succlavia destra, diramazione del tronco brachiocefalico. L'accesso radiale destro, che conduce all'arteria succlavia destra e quindi al tronco brachiocefalico è da sempre stato utilizzato per il cateterismo cardiaco; gli stessi dispositivi di protezione embolica Sentinel CPS e Embrella vengono introdotti da tale accesso.

E' stata utilizzata una comune pompa per acquario (figura 2.15, (a)), prodotta dalla ditta  $NEWA^{\mathbb{R}}$  che infonde un flusso d'acqua, prelevato da un secondo *reservoir*, con portata di circa 0.74 l/min.[52]

Il flusso viene spinto all'interno di un tubo di piccolo calibro che viene introdotto nell'arteria succlavia destra (RSA) fino a raggiungere l'arco aortico (figura 2.15, (b)).

La procedura sperimentale è pressochè uguale a quella descritta nella sezione 2.2 tranne per



(a) NEWA® Maxi pump



(b) Catetere inserito in RSA

Figura 2.15: Nuovo setup sperimentale. RSA: right subclavian artery

il fatto che, nel momento in cui viene azionata la syringe-pump per il rilascio delle particelle, viene contemporaneamente azionata la nuova pompa che inetta il flusso contrario.

Sulla base di tale procedura sono state condotte tre ripetizioni in condizioni di portata di 4 l/min, pressione di  $100 \ mmHg$ , iniezione di  $0.5 \ g$ .

I risultati in tabella 2.4 mostrano che tale tentativo non è andato a buon fine dal momento che le particelle risultano ancora suddivise secondo la percentuale di flusso.

		Flow	Split	Particle Distribution				
	Flow	CRA	$\mathbf{CAU}$	CRA	CAU	CRA	$\mathbf{CAU}$	
	l/min	%	%	g	g	%	%	
				0.17	0.33	34	66	
	$oldsymbol{4}$	35	<b>65</b>	0.19	0.31	38	62	
				0.16	0.34	32	68	
Mean				0.17	0.33	35	65	
STD				0	0	3.1	3.1	

Tabella 2.4: Risultati tentativo preliminare di deviazione delle particelle

## 2.5 Discussione

Le tre prove sperimentali proposte nella sezione 2.2 hanno portato alla conferma dell'ipotesi secondo cui le particelle iniettate in circolo nel modello di aorta in vitro seguono la suddivisione del flusso.

In letteratura non è facile trovare referenze circa modelli in vitro di aorta e tipologia di esperimento eseguito con cui confrontare i risultati; tuttavia alcuni studi hanno investigato la suddivisione di particelle iniettate in modelli più semplici come la biforcazione Y o le sole arterie cerebrali. [53][54]

Tali studi hanno dimostrato che la suddivisione delle particelle nei diversi condotti non è solamente determinata dalla suddivisione del flusso ma anche da parametri aggiuntivi fondamentali quali il diametro delle particelle stesse e il diametro dei vasi.

Bushi et al., nel suo studio, ha utilizzato un semplice modello ideale di biforcazione a forma di Y in cui ha valutato la distribuzione delle particelle nei due rami della biforcazione al variare del loro diametro. Le particelle di diametro piccolo e medio (0.6 mm e 1.6 mm), in sospensione nel liquido utilizzato (miscela di acqua e glicerina), tendevano ad entrare senza alcuna preferenza nei due rami della biforcazione, qualsiasi fosse il loro diametro, seguendo la suddivisione del flusso. All'aumentare del diametro delle particelle (3.2 mm) Bushi notò che esse tendevano maggiormente ad entrare nel ramo della biforcazione con diametro maggiore superando la percentuale di suddivisione del flusso. [53]

Chung et al., invece, ha studiato il trasporto di particelle con differenti diametri (200-500-1000  $\mu$ m) nelle arterie cerebrali utilizzando un modello in vitro anatomicamente realistico. I risultati, in accordo con Bushi et al., hanno evidenziato che emboli provenienti dalla carotide interna con un diametro maggiore di 1000  $\mu$ m tendono a proseguire nell'arteria cerebrale

2.5. Discussione 41

media (MCA) che presenta un diametro maggiore dell'arteria cerebrale anteriore (ACA) con una percentuale di suddivisione maggiore rispetto a quella del flusso. [54]

Sulla base di queste considerazioni possiamo convalidare i nostri risultati dal momento che le particelle da noi utilizzate nell'esperimento hanno un diametro di  $0.5\ mm$  e pertanto rientrano nelle dimensioni considerate "piccole". In accordo con tali studi esse si suddividono secondo la percentuale di flusso in direzione craniale e caudale.

Per quanto riguarda il primo tentativo di deviazione delle particelle non sono stati ottenuti i risultati desiderati. Le motivazioni sono essenzialmente due:

- il flusso indotto dalla pompa per acquario ha una portata troppo bassa per poter deviare il decorso delle particelle;
- il catetere ha un diametro troppo piccolo.

L'idea di deviare le particelle con un flusso contrario non è del tutto da scartare ma semplicemente richiede un'attenta ulteriore sperimentazione che verrà affrontata in studi futuri.

# Capitolo 3

# Simulazioni

Dall'approccio sperimentale in vitro abbiamo rilevato che particelle di diametro relativamente piccolo (0.5 mm) seguono la suddivisione del flusso nelle direzioni craniale e caudale. Non si conosce tuttavia la loro suddivisione nei tre tronchi sovraortici. Pertanto in questo capitolo verrà introdotto un approccio allo studio della direzione intrapresa dai frammenti stenotici che prevede simulazioni in silico. Tale approccio vuole essere uno strumento versatile convalidare i risultati ottenuti in vitro e testare nuove soluzioni su cui basare esperimenti futuri.

Alle simulazioni fluidodinamiche CFD dei modelli aortici di interesse verrà applicata la tecnica del *Particle Tracking* ovvero introducendo una sorgente di particelle si vuole ricostruire la loro traiettoria nel tempo al fine di individuare la direzione intrapresa e catalogarle in uno dei cinque distretti in cui può essere suddivisa l'aorta: aorta ascendente, tronco brachiocefalico, arteria carotide comune sinistra, arteria succlavia sinistra e aorta discendente.

Due sono i modelli analizzati: il modello idealizzato di aorta utilizzato negli esperimenti in vitro (sezione 2.1.2) e un modello più realistico fornito dal Cardiocentro Ticino di Lugano.

## 3.1 Introduzione alla tecnica del Particle Tracking

Lo studio della dinamica del flusso sanguigno all'interno dei vasi che costituiscono il sistema cardiocircolatorio è diventato un importante campo di ricerca al fine di comprendere come esso possa giocare un ruolo cruciale nelle patologie cardiovascolari. La branca della meccanica dei fluidi che si propone di analizzare e comprendere la dinamica del flusso sanguigno è nota come fluidodinamica e comporta la risoluzione di complesse equazioni differenziali, le cosiddette

3. Simulazioni

equazioni di *Navier-Stokes*, per il calcolo delle proprietà del fluido quali velocità, pressione, densità e temperatura in funzione dello spazio e del tempo. Tali equazioni, nella maggior parte dei casi, non sono risolvibili analiticamente pertanto è stato introdotto un approccio computazionale, noto come *analisi computazionale fluidodinamica (CFD)*, che permette di trovare una soluzione approssimata al problema.

La CFD permette di calcolare il campo velocità all'interno di un dominio di interesse  $\Omega$  attraverso l'applicazione del metodo agli elementi finiti (FEM, dall'inglese Finite Element Method).

Il principio base del FEM è la discretizzazione del dominio di interesse  $\Omega$  in un numero  $N_e$  di sottoregioni  $\Omega_e$ , dette appunto elementi finiti, che costituiscono una griglia di elementi detta mesh.

Ogni elemento  $\Omega_e$  è, a sua volta, costituito da N *Nodi* ovvero punti che ne definiscono la geometria; il numero di nodi dipende dal tipo di dominio. Nell'analisi condotta in questo capitolo il dominio è il modello di aorta tridimensionale pertanto gli elementi finiti saranno dei tetraedri. Ogni nodo è definito dalla sua posizione  $\mathbf{x}=(\mathbf{x}_{\mathbf{x}},\mathbf{x}_{\mathbf{y}},\mathbf{x}_{\mathbf{z}})$ .

La risoluzione delle equazioni di Navier-Stokes e di continuità che governano il moto dei fluidi reali sulla griglia di discretizzazione del dominio proposta fornisce il valore del campo velocità sia al tempo discreto  $t^n$ , per  $n=0,...,N_t$  numero totale degli istanti di tempo su cui viene effettuata la simulazione e sia nello spazio discreto definito dai nodi della mesh.

Si otterranno quindi  $N_t$  files di dati ognuno contenente i valori del campo di velocità calcolato in ogni nodo della mesh per l'istante considerato; ogni file rappresenta quindi una sorta di piano temporale dei dati di velocità. [55]

All'interno del campo di velocità così pre-calcolato è possibile tracciare il percorso di un numero finito di punti materiali: tale tecnica è nota come particle tracking. Il particle tracking si basa su approccio di tipo lagrangiano secondo cui per calcolare la posizione della particella in un determinato istante di tempo è necessario conoscere il suo campo di velocità all'istante di tempo precedente e la sua posizione al tempo iniziale. La posizione della particella in ogni istante di tempo è descritta dall'equazione differenziale ordinaria (ODE) [56]:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t); \qquad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \tag{3.1}$$

In tale equazione  $\mathbf{x}(t)$  è la posizione della particella al tempo t mentre  $\mathbf{u}(\mathbf{x},t)$  è la velocità della particella nella posizione  $\mathbf{x}$  al tempo t; la condizione iniziale afferma che la particella si trova nella posizione  $\mathbf{x}_0$  all'istante  $\mathbf{t}_0$ .

L'equazione 3.1 viene integrata al fine di ottenere la posizione della particella al tempo desiderato:

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}(t_0) + \int_{t_0}^t \mathbf{u}(\mathbf{x}(t), t) dt$$
 (3.2)

## 3.1.1 L'algoritmo di Particle Tracking

Una volta calcolato il set di dati di velocità per ogni istante di tempo è possibile tracciare la traiettoria delle particelle attraverso il dominio discreto.

La procedura può essere riassunta in un algoritmo proposto da Tambasco nel suo lavoro di dottorato e prevede i seguenti passaggi [55]:

## 1. Trovare l'elemento E<sub>p</sub> della mesh in cui risiede la particella

- Caso 1: la particella si trova in posizione iniziale  $x_0$ 
  - calcolare la radice quadrata della distanza tra  $\mathbf{x}_0$  e ogni nodo della mesh;
  - individuare il nodo più vicino alla particella ovvero quello a minor distanza;
  - tra tutti gli elementi del dominio che condividono quel nodo individuare quello in cui la particella risiede.
- Caso 2: la particella non è in posizione iniziale  $x_0$  ma ha già subito almeno uno step di integrazione
  - Verificare se la particella risiede nello stesso elemento in cui si trovava allo step precedente;
  - Se non risiede nello stesso elemento dello step precedente individuare il nuovo elemento  $\Omega_{\rm p}$  in cui risiede.

### 2. Valutare la tipologia di flusso

• Flusso Stazionario (steady): per trovare la velocità della particella nella posizione corrente  $\mathbf{x}_p$  effettuare un'interpolazione spaziale del campo di velocità utilizzando le velocità ai nodi dell'elemento  $\Omega_p$  contenente la particella. 46 3. Simulazioni

• Flusso non stazionario (unsteady): effettuare una ricerca binaria tra gli N<sub>t</sub> file, ognuno contenente le velocità ai nodi della mesh al tempo t<sup>n</sup>, e trovare quello associato all'istante t<sup>n</sup> più vicino al tempo corrente della particella t\*.

- Caso 1: esiste un  $t^n$  che coincide con  $t^*$ .

  Utilizzare le velocità ai nodi della mesh calcolate all'istante  $t^n$  per interpolare spazialmente il campo velocità in  $\Omega_p$  e determinare la velocità associata alla posizione corrente della particella  $\mathbf{x}_p$ .
- Caso 2: non esiste un  $t^n$  che coincide con  $t^*$ .
  - \* Definire il numero N di file con cui effettuare l'interpolazione temporale in base all'accuratezza desiderata;
  - \* Per ogni file tale che  $t^{i-N},...,t^{i-1} < t^* < t^i,...,t^{i+N-1}$  effettuare l'interpolazone spaziale del campo velocità utilizzando le velocità ai nodi dell'elemento  $\Omega_p$  contenente la particella e trovare quindi la velocità associata alla particella nella posizione  $\mathbf{x}_p$
- 3. Integrare numericamente il campo locale di velocità tramite l'equazione 3.2 per determinare la nuova posizione al tempo  $t^*+\Delta t$ .
- 4. Ripetere gli step proposti fino alla fine degli istanti temporali della simulazione  $N_{\rm t}$

## 3.1.1.1 Schema di integrazione numerico

Esistono due diverse tipologie di metodi di soluzione numerica per risolvere equazioni differenziali ordinarie come quella proposta: i metodi a singolo passo e i metodi multistep. I primi sono così definiti poiché utilizzano solo informazioni calcolate allo step precedente; i secondi richiedono informazioni da più step precedenti per calcolare la soluzione. Nella realizzazione del particle tracking si utilizzano metodi appartenenti alla famiglia dei metodi di Runge-Kutta a singolo passo robusti che non richiedono una procedura di innesco come avviene nei metodi multistep.

### 3.1.1.2 Metodo Isoparametrico

Per determinare se una particella in posizione  $\mathbf{x}_p = (x_p, y_p, z_p)$  si trova in un elemento  $\Omega_p$  della mesh e ricavare la velocità ad essa associata al tempo t  $\mathbf{u}(\mathbf{x}_p, t)$  si utilizza il metodo isoparametrico.

Tale metodo consiste nel definire uno spazio locale  $\boldsymbol{\sigma} = (\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3)$  tale che  $\Omega_p$ , elemento dello spazio globale  $\Omega$ , venga mappato in un corrispondente elemento dello spazio locale che abbia la stessa forma, dimensione, orientamento.

La figura 3.1 mostra un esempio 2D della mappatura di un elemento dallo spazio locale a globale e viceversa. In generale la mappa analitica continua tra un elemento dello spazio globale

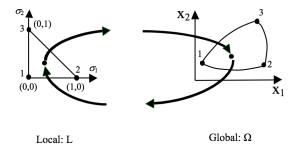


Figura 3.1: Esempio 2D del metodo isoparametrico

e il corrispondente elemento dello spazio locale può essere definita come

$$\mathbf{x} = \Psi_{\mathbf{e}}(\boldsymbol{\sigma}); \tag{3.3}$$

la corrispondente mappa inversa viene espressa come

$$\boldsymbol{\sigma} = [\Psi_{\mathbf{e}}]^{-1}(\mathbf{x}); \tag{3.4}$$

In notazione indiciale l'equazione 3.3 può essere scritta come:

$$x_{i}(\alpha, \beta, \gamma) = \sum_{j=1}^{N} x_{ij} \Phi_{j}(\alpha, \beta, \gamma), \qquad (3.5)$$

dove  $x_i$  è l'i-esima componente della variabile globale  $\mathbf{x}$ , N è il numero di nodi dell'elemento considerato,  $x_{ij}$  è il valore noto dell'i-esima componente della posizione  $\mathbf{x}$  al nodo j e  $\Phi_j$  è la fun-

48 3. Simulazioni

zione di forma associata al j-esimo nodo e valutata nelle coordinate locali  $(\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3) = (\alpha, \beta, \gamma)$ . Le funzioni di forma utizzate da Paraview sono lineari e soddisfano

$$\Phi_{\mathbf{i}}(\boldsymbol{\sigma}_{\mathbf{j}}) = \begin{cases} 1, & i = j \\ 0, & i \neq j \end{cases} ,$$
(3.6)

nella posizione  $\boldsymbol{\sigma}_j$  del sistema in coordinate locali.

Secondo l'equazione 3.5 i nodi in coordinate locali sono mappati nei nodi in coordinate globali. Considerando un campo variabile  $\lambda$ , che nel nostro caso è il campo velocità, con le stesse funzioni di forma definite per la variabile posizione  $\mathbf{x}$  ottengo

$$\lambda_{i}(\alpha, \beta, \gamma) = \sum_{j=1}^{N} \lambda_{ij} \Phi_{j}(\alpha, \beta, \gamma), \tag{3.7}$$

dove  $\lambda_i$  è l'i-esima componente del campo globale e  $\lambda_{ij}$  è il valore noto dell'i-esima componente del campo  $\lambda$  al nodo j.

Quindi, in una posizione di coordinate locali arbitraria, si può invertire l'equazione 3.5 analiticamente o numericamente, e utilizzare i risultanti valori delle coordinate locali per interpolare il campo di velocità in quella posizione. [55]

## 3.2 Struttura del lavoro

La figura 3.2 mostra lo schema a blocchi del flusso di lavoro svolto per arrivare a tracciare la traiettoria della sorgente di particelle all'interno del modello aortico e quindi catalogare tali particelle nei diversi distretti dell'aorta.

### 3.2.1 Analisi computazionale fluidodinamica (CFD)

Come già accennato nella sezione 3.1, l'analisi computazionale fluidodinamica CFD è un ramo della meccanica dei fluidi che utilizza metodi e algoritmi numerici per risolvere le equazioni di Navier-Stokes in un dominio di interesse ottenendo i parametri caratteristici di pressione e velocità del fluido.

Le analisi CFD sono state eseguite usando la libreria agli elementi finiti LifeV (http://www.lifev.org)

3.2. Struttura del lavoro 49

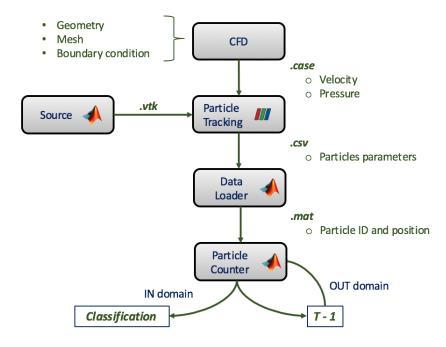


Figura 3.2: Diagramma a blocchi del flusso di lavoro

ed in particolare l'applicazione BloodFlow sviluppata dal gruppo del Prof. Veneziani (Emory University, Atlanta, USA) con cui il gruppo ComMech (http://www-2.unipv.it/compmech/) collabora nell'ambito di tematiche di ricerca nell'ambito della biomeccanica cardiovascolare. Per poter svolgere l'analisi CFD è necessario definire la geometria del modello e le condizioni al contorno sulle sue superfici.

Nello studio sono stati considerati due modelli di aorta: il modello idealizzato utilizzato per gli esperimenti in vitro (sezione 2.1.2) e un modello geometricamente più realistico fornito dal Cardiocentro Ticino di Lugano. Nelle sezioni 3.3.1 e 3.3.2 vedremo nel dettaglio come sono state ottenute le geometrie per tali modelli.

Una volta ottenuta la geometria 3D essa deve essere memorizzata nel formato STL<sup>1</sup> al fine di poter essere discretizzata attraverso l'applicazione del metodo agli elementi finiti. Si ottiene così la *mesh*.

Sul dominio discretizzato vengono imposte le condizioni al contorno fondamentali per ottenere distribuzioni fisiologiche rilevanti di velocità e pressione nel modello computazionale.

Si distinguono tre tipologie di condizioni al contorno [57]:

• alla parete  $\Gamma_{\rm w}$ ,

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>STereo Lithography interface format. Formato di file per stereolitografia CAD.

50 3. Simulazioni

- all'ingresso  $\Gamma_{in}$ ,
- alle uscite  $\Gamma_{out}$

Secondo uno dei principi fondamentali della fluidodinamica la velocità di un fluido in prossimità di una parete rigida, quale è la parete dell'aorta, è nulla: tale condizione è definita no-slip condition. Pertanto viene imposta tale condizione al contorno per la parete  $\Gamma_{\rm w}$ .

Le condizioni al contorno su  $\Gamma_{\rm in}$  e  $\Gamma_{\rm out}$  sono invece specifiche per i modelli considerati e saranno discusse nelle rispettive sezioni 3.3.1 e 3.3.2. La simulazione fluidodinamica ottenuta ci fornisce in uscita un file con estensione .case.

La figura 3.3 mostra il file .case aperto in un comune editor di testo: tale file .case associa alla geometria del modello (file .geo) gli  $N_t$  files con estensione .vct e gli  $N_t$  files .scl in cui sono definiti rispettivamente il vettore velocità e il valore scalare della pressione in ogni nodo della mesh per l'istante di tempo considerato. E' stato definito il numero di istanti della simulazione e il valore in secondi associato ad ogni istante. Come si può facilmente notare l'intervallo di tempo tra un istante ed il successivo è pari a 0.01 secondi.

Il file .case ottenuto dalla simulazione viene successivamente aperto e visualizzato attraverso

```
FORMAT
type: ensight
GEOMETRY
model: 1 fluidReduced.000.geo
VARIABLE
vector per node: 1 velocity fluidReduced_velocity.***.000,vct
scalar per node: 1 pressure fluidReduced_pressure.***.000.vct
scalar per node: 1 pressure fluidReduced_pressure.***.000.scl
TIME
time set: 1
number of steps: 600
filename start number: 0
filename increment: 1
time values:
0.01 0.02 0.03 0.04 0.05 0.06
0.07 0.08 0.09 0.1 0.11 0.12
0.13 0.14 0.15 0.16 0.17 0.18
0.19 0.2 0.21 0.22 0.23 0.24
0.25 0.26 0.27 0.28 0.29 0.3
0.31 0.32 0.33 0.34 0.35 0.36
0.37 0.38 0.39 0.4 0.41 0.42
0.43 0.44 0.45 0.46 0.47 0.48
0.49 0.5 0.51 0.52 0.53 0.54
0.59 0.56 0.57 0.58 0.59 0.6
0.61 0.62 0.63 0.64 0.65 0.66
0.67 0.68 0.69 0.7 0.71 0.72 .......
```

Figura 3.3: Esempio di file .case in editor di testo

il software Paraview descritto nella sezione seguente.

3.2. Struttura del lavoro 51

### 3.2.2 Paraview

Paraview (versione 5.2, Sandia National Laboratory, Kitware Inc, Los Alamos National Laboratory) è un'applicazione multi-piattaforma e open-source che permette l'analisi di dati scientifici e la loro visualizzazione utilizzando strumenti e tecniche qualitative e quantitative; esso sfrutta infatti l'elaborazione dei dati in parallelo e il rendering 3D per consentire la visualizzazione interattiva di insiemi estremamente grandi di dati. [58]

Paraview permette quindi la visualizzazione di geometrie tridimensionali e l'esecuzione di un numero elevato di analisi attraverso l'uso di filtri, alcuni già presenti nel software ed eseguibili dalla barra strumenti, altri importati dall'esterno e altri ancora creati manualmente all'interno Software. Nello studio condotto abbiamo utilizzato Paraview e le sue funzionalità per tre operazioni fondamentali:

- Visualizzazione della simulazione CFD e quindi dell'andamento del flusso nei modelli considerati;
- Modifica della geometria tramiti opportuni filtri di taglio *Clip* al fine di diminuire la quantità di dati e visualizzare al meglio i tratti del modello di interesse;
- Identificare le diverse sezioni del modello aortico;
- Effettuare il particle tracking inserendo una opportuna sorgente realizzata tramite Matlab (sezione 3.2.3).

I primi tre punti sono specifici a seconda del modello in esame pertanto saranno approfonditi nelle apposite sezioni 3.3.1 e 3.3.2.

Il Particle tracking viene invece realizzato tramite un filtro apposito (Particle Tracer) selezionabile nella sezione Filters direttamente dall'interfaccia dell'applicazione. Il filtro richiede un file di ingresso Input e una sorgente di punti di cui si vuole tracciare la traiettoria Seed source. Nei casi considerati l'Input è la simulazione fluidodinamica ovvero il file .case a cui è stata opportunatamente modificata la geometria mentre la sorgente di particelle è stata realizzata tramite Matlab e opportunatamente caricata in Paraview (sezione 3.2.3).

La figura 3.4 (a) mostra la finestra in cui selezionare il file Input e la sorgente. Una volta applicato il filtro Particle Tracer è possibile visualizzare il risultato 3D nella finestra grafica Layout in figura 3.4 (b): per ogni istante di tempo si visualizza la posizione di ciascuna delle

52 3. Simulazioni

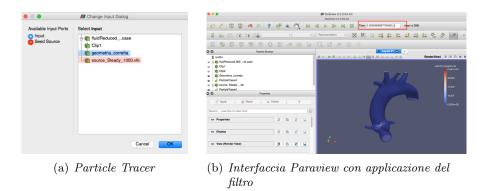


Figura 3.4: Esempio di applicazione del filtro Particle Tracer

particelle della sorgente. L'immagine presenta la posizione delle particelle all'istante 0. Si può notare che l'istante 0 corrisponde ad un tempo pari a 0.009 secondi.

I file contenenti le informazioni relative ad ogni particella della sorgente in ogni istante vengono salvati direttamente da Paraview sottoforma di file .csv. I parametri principali di interesse del file .csv sono:

- velocità: "velocity:0", "velocity:1", "velocity:2";
- pressione: "pressure";
- codice identificativo della particella: "ParticleId";
- istante di iniezione: "InjectionStepId";
- posizione: "Points:0", "Points:1", "Points:2"

I file .csv e le informazioni in esso contenute vengono letti ed elaborati tramite Matlab (sezione 3.2.4).

## 3.2.3 La sorgente di particelle

Per poter applicare il filtro *Particle tracer* in Paraview è necessario definire una sorgente di particelle di cui si vuole tracciare la traiettoria.

Anzichè utilizzare una delle sorgenti predefinite presenti in Paraview e selezionabili dal menù Sources, la sorgente è stata realizzata in Matlab e la posizione delle particelle nello spazio è stata trascritta su un file .vtk leggibile da Paraview.

3.2. Struttura del lavoro 53

In entrambi i modelli studiati la sorgente è stata realizzata come una serie di cerchi concentrici contententi particelle senza massa equispaziate secondo determinati angoli. A seconda del modello considerato la sorgente è stata traslata e ruotata al fine di rappresentare il più fedelmente possibile il luogo di rilascio dei frammenti stenotici durante la procedura TAVI. Per tutte le analisi svolte sono state considerate tre sorgenti rispettivamente costituite da 100, 500, 1000 particelle.

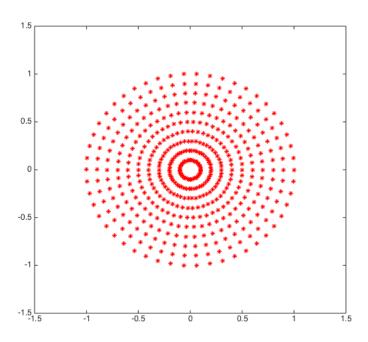


Figura 3.5: Esempio di sorgente con 500 particelle

## 3.2.4 Post-elaborazione dei risultati di particle tracking

I file .csv ottenuti dall'applicazione del filtro Particle Tracer vengono letti ed elaborati tramite software Matlab (Versione 2014 b, MathWorks).

Sono stati implementati due diversi script: uno script chiamato *Data Loader* che permette la lettura dei file e l'estrazione dei parametri di interesse e uno script definito *Particle Counter* che invece si occupa dell'elaborazione dei dati al fine di individuare la direzione intrapresa dalle particelle.

54 3. Simulazioni

## 3.2.4.1 Data Loader

In tale script vengono letti i file .csv provenienti da Paraview. I parametri che effettivamente ci interessano al fine di calcolare la traiettoria delle particelle sono il codice identificativo della particella e le tre coordinate che ne identificano la posizione per ogni istante di tempo.

Viene costruita quindi una matrice 3D (n,m,t) dove n è il numero di particelle della sorgente, m è 4 dal momento che sono 4 i parametri di interesse citati, t è il numero di istanti di tempo della simulazione.

La matrice viene salvata in un file .mat che verrà dato in ingresso alla fase di elaborazione.

E' importante sottolineare che le particelle in un qualsiasi istante di tempo possono uscire dal dominio pertanto il loro identificativo e la loro posizione non è presente nel file .csv. A tali particelle fuori dal dominio nell'istante considerato viene associato un valore arbitrario per i 4 parametri di interesse in modo da distinguerle facilmente dalle altre nel dominio.

### 3.2.4.2 Particle Counting

Lo script *Particle Counter* riceve in ingresso la matrice immagazzinata nel file .mat prodotto nella precedente sezione.

L'obiettivo è ricostruire la traiettoria di ciascuna particella al fine di comprendere quale direzione ha intrapreso. Per ciascun modello di aorta analizzato si possono evidenziare cinque sezioni:

- tronco brachiocefalico (BR),
- arteria carotide comune sinistra (LCA),
- arteria succlavia sinistra (LSA),
- aorta ascendente (ASC),
- aorta discendente (DISC).

La suddivisione nelle sezioni proposte è specifica a seconda del modello analizzato pertanto sarà visualizzata nelle sezioni 3.3.1 e 3.3.2. Si sottolinea il fatto che le particelle sono state catalogate in aorta ascendente qualcora non si riuscisse a definire una delle altre direzioni.

Per lo scopo proposto è stato sviluppato un algoritmo in cui viene valutata la posizione di ogni particella a partire dall'ultimo istante. L'algoritmo può essere riassunto nei seguenti passaggi: Per ogni particella

Per ogni istante di tempo

- Caso 1: Particella fuori dal dominio
  - vado all'istante precedente;
- Caso 2: Particella nel dominio
  - in base alle sue coordinate nell'istante considerato la catalogo in uno dei cinque distretti.

## 3.3 Modelli di Aorta: casi studiati

Come già ampiamente accennato nelle precedenti sezioni, due sono stati i modelli analizzati: il modello di aorta umana media utilizzato nella fase sperimentale (sezione 2.1.2) e il modello più realistico gentilmente fornito dal Cardiocentro Ticino di Lugano. Saranno identificati rispettivamente con gli appellativi di *Modello Pavia* e *Modello Lugano*.

### 3.3.1 Modello Pavia

La simulazione CFD del modello di aorta di Pavia è stata ottenuta a partire dal modello reale di cui si dispone di un corrispettivo disegno CAD (figure 3.6, a e b). La geometria del modello, come discusso in sezione 2.1.2, è stata ottenuta sulla base di una media di dati provenienti da letteratura e da CT di pazienti sia maschi che femmine.

Il modello CAD tridimensionale che identifica il dominio di interesse, salvato in formato STL, viene sottoposto a discretizzazione ovvero viene generata una mesh (figura 3.6, c).

Sulla base della geometria e della mesh proposta vengono scelte le condizioni al contorno al fine di ottenere la CFD visualizzata in figura 3.6, (d).

Le condizioni al contorno scelte sono:

- flusso in ingresso (inflow) costante a 3 l/min,

3. Simulazioni

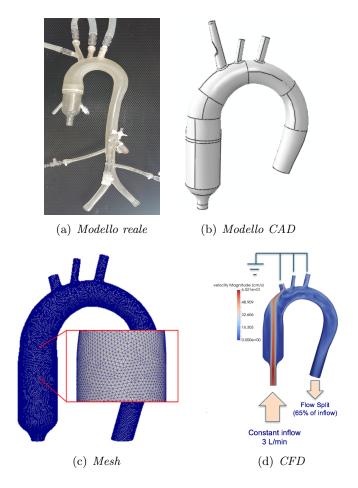


Figura 3.6: Modello Aorta Pavia

- flusso in uscita dall'aorta ascendente che sia il 65% del flusso in ingresso,
- pressione nulla nei tre tronchi sovraortici (free stress condition)
- velocità nulla alla parete (no slip condition)

Dal modello originale si è voluto modificare la geometria eliminando le regioni superflue attraverso un opportuno filtro *Clip* applicato in Paraview. In tal modo viene ridotta la quantità di dati che rende pesante le operazioni di particle tracking.

La geometria ottenuta è stata suddivisa nelle cinque sezioni dell'aorta secondo quanto descritto nello script *Particle Counter* di Matlab. La figura 3.7, (a) propone la geometria modificata con opportuna suddivisione del dominio.

Una volta definita la geometria viene introdotta la sorgente di particelle.

Nel modello Pavia tale sorgente è stata posizionata all'ingresso del connettore, nel punto in cui

esso si allarga. Si è scelto di utilizzare una sorgente di diametro inferiore rispetto al diametro del connettore dal momento che la velocità delle particelle è massima nella sezione centrale mentre tende ad annullarsi ai bordi: le particelle pertanto non avrebbero la spinta necessaria ad entrare in circolo e resterebbero bloccate all'interno dell'aorta ascendente. La figura 3.7 (b) rappresenta la posizione della sorgente.

Sulla base della geometria modificata e della sorgente scelta è stato applicato, come descritto

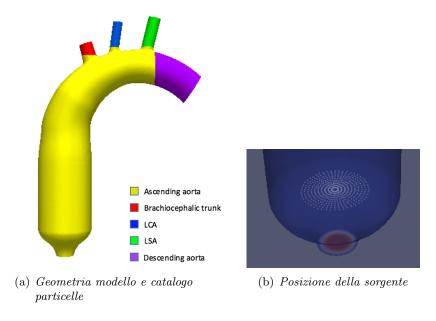


Figura 3.7: Geometria, catalogo e sorgente nel modello di Aorta Pavia

in sezione 3.2.4, l'algoritmo che permette di catalogare le particelle nei distretti desiderati. La sezione seguente mostra i risultati ottenuti dal particle tracking.

### Risultati

I risultati ottenuti dal particle tracking sono riassunti nella tabella 3.1.

Il grafico 3.8, (b) mostra la suddivisione delle particelle, ovvero il particle split, nei cinque distretti dell'aorta secondo la suddivisione riproposta in figura 3.8, (a). Al variare del numero di particelle considerate per la sorgente non variano le percentuali di suddivisione delle stesse, pertanto prendiamo in considerazione una delle tre sorgenti (nel nostro caso 500 particelle) e confrontiamo la suddivisione delle particelle con la suddivisione del flusso (particle split vs flow split).

L'istogramma in figura 3.9, (b) mostra una percentuale consistente di particelle che resta

		N°particles:	N°particles:	N°particles:
		100	500	1000
Classification	Flow Split	Particle	Particle	Particle
	[%]	Split [%]	Split [%]	Split [%]
BR	13.39	13	13.4	13
LCA	7.11	5	3.8	4
LSA	14.49	8	10.8	11.3
DESC	65.01	38	41	42.1
ASC	0	36	31	29.6
TOT	100	100	100	100

Tabella 3.1: % del flusso e % delle particelle nei tronchi sovraortici, aorta discendente ed ascendente

bloccata nell'aorta ascendente nonostante la scelta di posizione della sorgente che minimizzasse questo evento. Ciò corrisponde ad una diminuzione della percentuale di particelle che proseguono in direzione dell'aorta discendente.

Considerando solo le particelle che sono state catalogate come uscenti dal tronco brachiocefalico, arteria carotide comune sinistra, arteria succlavia sinistra e aorta discendente, il grafico
a torta (figura 3.10, (a)) mostra che il 59% delle particelle è stato sciacquato via dal dominio
attraverso l'aorta discendente mentre il restante 41% è stato suddiviso nei tronchi sovraortici.
Il flow split imposto è, invece, 65%-35% (figura 3.10, (b)). Con un certo margine di errore
possiamo affermare che il particle split tende a seguire il flow split.

I grafici in figura 3.11 mostrano invece la percentuale di suddivisione delle particelle e del flusso nei tre tronchi sovraortici. Si osserva che sia le particelle che il flusso hanno come direzioni preferenziali il tronco brachiocefalico e l'arteria succlavia sinistra in percentuali simili.

## 3.3.2 Modello Lugano

Il modello aortico di Lugano, prodotto dalla ditta Elastrat, è in silicone trasparente ed è patient-specific quindi molto più geometricamente realistico del modello di Pavia. E' stato riempito con mezzo di contrasto e sottoposto a tomografia computerizzata (CT). [59]

La tomografia computerizzata è una tecnica diagnostica per immagini che, attraverso radiazioni ionizzanti, consente di riprodurre strati (*slice*) corporei del paziente lungo i piani assiale, sagittale e trasversale. Il dataset di slice ottenuto è stato sottoposto a segmentazione ottenendo così una ricostruzione tridimensionale del modello di aorta (figura 3.12, (b)).

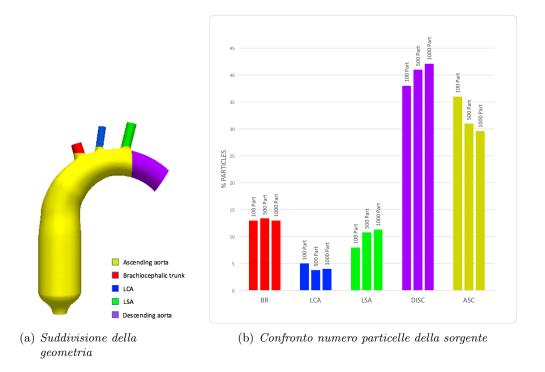


Figura 3.8: Risultati modello Pavia, confronto numero di particelle nella sorgente

Il modello 3D risultante viene immagazzinato nel formato STL e discretizzato secondo l'applicazione del metodo ad elementi finiti ottenendo così la mesh (figura 3.12, (c))

Le condizioni al contorno che permettono la realizzazione della CFD dipendono dalla tipologia di flusso considerata pertanto saranno specificate nelle sezioni 3.3.2.1 e 3.3.2.2.

Per l'applicazione dell'algoritmo di particle tracking, anche in questo modello, è stata modificata la geometria eliminando le regioni superflue con opportuno filtro di taglio *Clip* riducendo così il costo computazionale. Successivamente è stata suddivisa la geometria nelle cinque regioni di interesse secondo la figura 3.13, (a). La sorgente di particelle è stata posizionata a livello del piano valvolare aortico e leggermente ruotata al fine di assecondare meglio la geometria del modello (figura 3.13, (b)).

# 3.3.2.1 Flusso Costante

Le condizioni al contorno considerate per la simulazione fluidodinamica a flusso costante sono:

- flusso in ingresso (inflow) a 6 l/min,

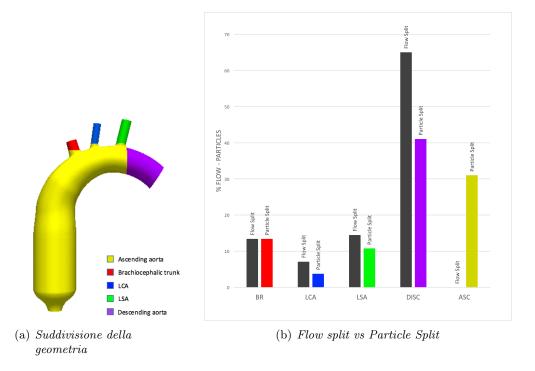


Figura 3.9: Risultati modello Pavia, flow split vs particle split



Figura 3.10: Grafici a torta particle split vs flow split modello Pavia

- flussi in uscita dall'aorta discendente e dai tronchi sovraortici ripartiti secondo la figura
   3.14 come percentuale del totale,
- velocità nulla alla parete (no slip condition).

### Risultati

La tabella 3.2 mostra i risultati completi della suddivisione del flusso e delle particelle nei distretti dell'aorta considerati. Al variare del numero di particelle che costituiscono la sorgente, anche nel caso del modello Lugano con flusso costante, non sono presenti notevoli differenze di particle split nelle sezioni dell'aorta considerate (figura 3.15). A tal proposito viene considerata la sorgente a 500 particelle e confrontato il particle split con il flow split.

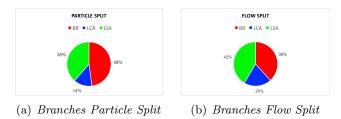


Figura 3.11: Grafici a torta branches particle split vs branches flow split modello Pavia

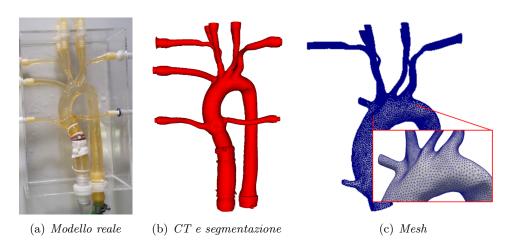


Figura 3.12: Modello Aorta Lugano

L'istogramma in figura 3.16 rivela che, a differenza del caso Pavia a flusso costante, la percentuale di particelle che resta bloccata nell'aorta ascendente è notevolmente inferiore; ciò è probabilmente dovuto al fatto che il modello è molto più realistico e pertanto rispecchia meglio ciò che avviene durante l'impianto della valvola aortica transcatetere. Si evince dal grafico che le particelle seguono la distribuzione del flusso.

Non considerando le particelle bloccate nell'aorta ascendente, i grafici a torta in figura 3.17 mostrano che il particle split rispecchia totalmente il flow split nella suddivisione tra aorta discendente e tronchi sovraortici.

Considerando le particelle che hanno intrapreso la direzione craniale, il grafico a torta in figura 3.18, (a) individua il tronco brachiocefalico come la direzione preferenziale e tale risultato rispecchia il flow split mostrato nel grafico 3.18, (b).

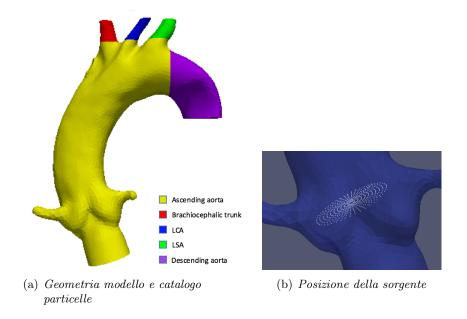


Figura 3.13: Geometria, catalogo e sorgente nel modello di aorta Lugano

		N°particles:	N°particles:	N°particles:
		100	500	1000
Classification	Flow Split	Particle	Particle	Particle
	[%]	Split [%]	Split [%]	Split [%]
BR	21.79	20	22.2	21.3
LCA	6.83	3	4.2	4.2
LSA	12.37	12	12	11.7
DESC	59.01	61	55.2	6.2
ASC	0	4	6.4	6.2
TOT	100	100	100	100

Tabella 3.2: % del flusso e % delle particelle nei tronchi sovraortici, aorta discendente ed ascendente

### 3.3.2.2 Flusso Pulsatile

La terza simulazione CFD considerata è stata effettuata sul modello di Lugano a flusso pulsatile; le specifiche condizioni al contorno sono le seguenti:

- flusso in ingresso variabile nel tempo secondo la curva in figura 3.19, (a) che rappresenta il flusso medio in un battito cardiaco;
- flusso in uscita dai tronchi sovraortici e dall'aorta discendente calcolato secondo il modello di Windkessel RCR [60];
- velocità nulla alla parete (no slip condition);

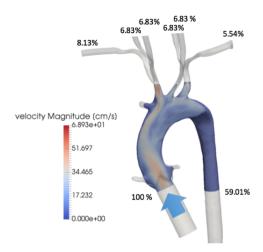


Figura 3.14: CFD modello Lugano, flusso costante

- pressioni realistiche lungo il dominio.

### Risultati

La tabella 3.3 mostra i risultati completi della suddivisione del flusso e delle particelle nei distretti dell'aorta considerati. Il primo istogramma proposto in figura 3.20, conferma quanto

		N°particles:	N°particles:	N°particles:
		100	500	1000
Classification	Flow Split	Particle	Particle	Particle
	[%]	Split [%]	Split [%]	Split [%]
BR	6.9	0	2	1.8
LCA	2.9	0	0.6	0.6
LSA	4.5	10	6.8	7
DESC	85.9	89	88.4	88.2
ASC	0	1	2.2	2.4
TOT	100	100	100	100

Tabella 3.3: % del flusso e % delle particelle nei tronchi sovra<br/>ortici, aorta discendente ed ascendente

già visto nelle simulazioni precedenti: al variare del numero di particelle nella sorgente non ci sono variazioni nella loro suddivisione nei diversi distretti dell'aorta.

Considerando quindi i risultati per la sorgente a 500 particelle la figura 3.21 confronta il particle split con il flow split. Si può osservare che anche nel caso pulsatile la percentuale di particelle bloccata nell'aorta ascendente è notevolmente inferiore rispetto al modello Pavia.

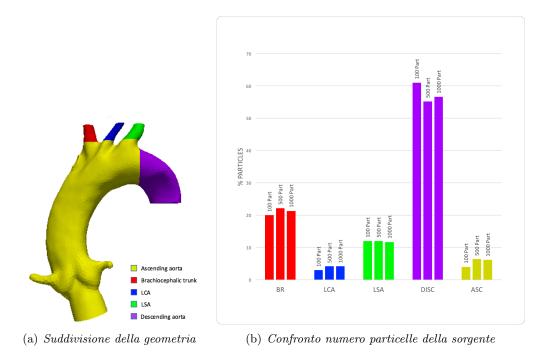


Figura 3.15: Risultati modello Lugano flusso costante, confronto numero di particelle nella sorgente

Si nota che il particle split tra aorta discendente e tronchi sovraortici segue tendenzialmente il flow split; ciò è evidenziabile dai grafici a torta in figura 3.22. Per quanto riguarda le particelle che hanno proseguito in direzione craniale, esse si suddividono secondo il grafico a torta 3.23, (a). Visualizzando la corrispettiva suddivisione del flusso nei tronchi sovraortici (figura 3.23, (b)) si nota che non c'è corrispondenza nella suddivisione: mentre le particelle tendono preferenzialmente a proseguire in direzione dell'arteria succlavia sinistra, il flusso predilige il tronco brachiocefalico. Tale situazione è dovuta, probabilmente, a delle condizioni al contorno non adeguate imposte alle pareti del modello.

Il grafico 3.24 si propone di visualizzare la variazione nel tempo del numero di particelle nei diversi distretti dell'aorta conderando anche il numero di particelle che in ogni istante lasciano il dominio.

Le particelle lasciano l'aorta ascendente nel momento del picco sistolico (circa 0.17 secondi); dopo un transitorio il numero delle particelle nei diversi distretti si assesta ad un valore costante. Il secondo picco sistolico (1.17 secondi) definisce il totale risciacquo delle particelle dal dominio.

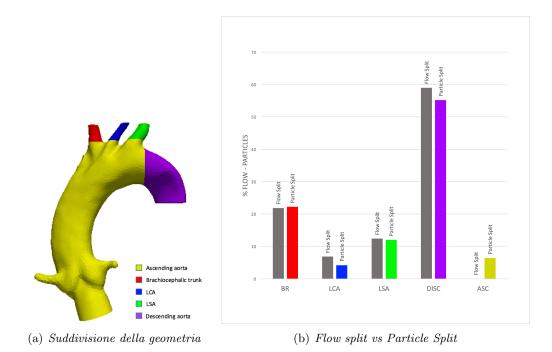


Figura 3.16: Risultati modello Lugano flusso costante, flow split vs particle split



Figura 3.17: Grafici a torta particle split vs flow split modello Lugano flusso costante

### 3.3.2.3 Confronto tra i modelli

Come descritto nei precedenti paragrafi, per i due modelli di aorta considerati sono state eseguite tre analisi in silico: una simulazione CFD a flusso costante per il modello di Pavia, una a flusso costante e una a flusso pulsatile per il modello di Lugano. In tutte e tre tali simulazioni possiamo notare che una percentuale variabile di particelle non riesce ad essere correttamente catalogata in una direzione specifica del flusso e pertanto sono state valutate come particelle bloccate all'interno dell'aorta ascendente.

Nel modello di Pavia la percentuale di particelle che resta bloccata nell'aorta ascendente è particolarmente elevata (circa il 30% del totale). Osservando la CFD del modello in figura 3.6 (d) si nota chiaramente un getto di flusso al centro del connettore ed un tratto particolarmente spesso a velocità quasi nulla fino in prossimità della parete. Si suppone quindi che al di fuori



Figura 3.18: Grafici a torta branches particle split vs branches flow split modello Lugano flusso costante

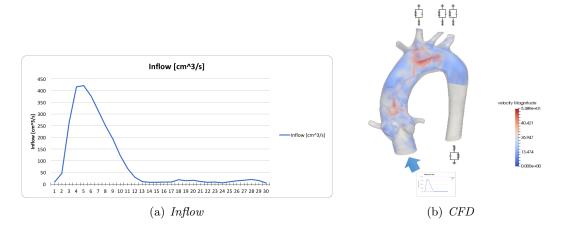


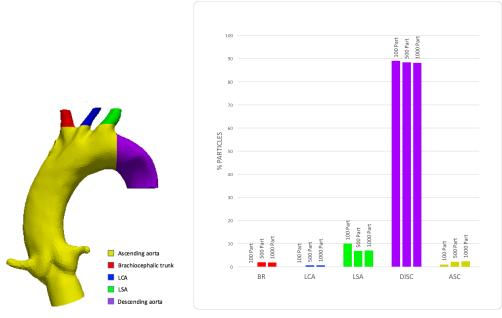
Figura 3.19: Flusso in ingresso e CFD modello Lugano flusso pulsatile

di tale getto le particelle rallentano e si fermano non venendo correttamente catalogate.

La conseguenza è che il particle split tra la direzione craniale (tronchi sovraortici) e la direzione caudale, rispettivamente del 41% - 59%, non rispecchia totalmente il flow split che è del 35% - 65% e al tempo stesso ci siano discrepanze seppur minime nella suddivisione delle particelle nei tre tronchi sovraortici.

I risultati ottenuti dalla simulazione in silico del modello Pavia possono essere comparati con i risultati ottenuti dagli esperimenti in vitro discussi nel precedente capitolo (sezione 2.3). Nell'esperimento in vitro abbiamo dimostrato che le particelle seguono il flusso e pertanto le percentuali in direzione craniale e caudale sono all'incirca 35% - 65% rispettivamente come il flow split nella simulazione CFD. Negli esperimenti non si verifica quindi il blocco delle particelle alle pareti dell'aorta ascendente. Possibili spiegazioni per tale discrepanza sono:

• negli esperimenti in vitro il flusso di 3 l/min indotto dalla pompa è stato mantenuto per il tempo necessario affinchè tutte le particelle siano state smistate in direzione craniale e caudale, quindi catturate dai filtri. Tale tempo è certamente superiore a 5 secondi



(a) Suddivisione della geometria

(b) Confronto numero particelle della sorgente

Figura 3.20: Risultati modello Lugano flusso pulsatile, confronto numero di particelle nella sorgente

ovvero il tempo di durata totale della simulazione fluidodinamica.

• nell'esperimento in vitro le particelle sono state infuse attraverso un ramo del connettore con un flusso di 14 ml/min dettato dalla syringe-pump; tale flusso non è stato considerato a livello della simulazione fluidodinamica in cui l'unico flusso è quello di 3 l/min all'imboccatura del connettore.

Nonostante queste differenze tra esperimento in vitro e simulazione in silico possiamo comunque effettuare un paragone tra i risultati ottenuti ipotizzando con un certo margine di errore che il particle split segua il flow split.

Tale ipotesi viene convalidata prendendo in considerazione il modello di aorta di Lugano.

Nella simulazione a flusso costante riscontriamo che la percentuale di particelle in direzione craniale e caudale corrisponde esattamente alla suddivisione del flusso (41% - 59%) e la suddivisione nei tre tronchi sovraortici è anche essa consistente con il flow split. Tali risultati sono particolarmente attendibili in quanto la percentuale di particelle non catalogate è molto bassa e pertanto non influenza il particle split come invece avviene nel modello Pavia.

La terza analisi in silico effettuata sul modello di Lugano ci fornisce, invece, una panoramica su come potrebbero variare le condizioni nel caso di flusso pulsatile in ingresso.

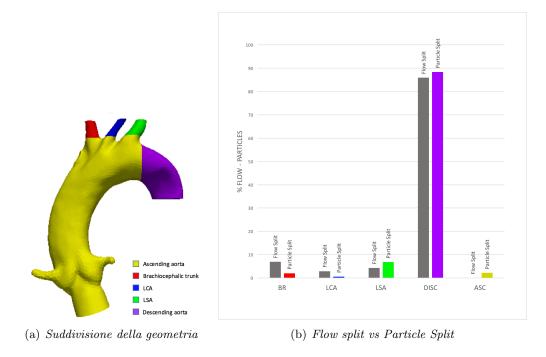


Figura 3.21: Risultati modello Lugano flusso pulsatile, flow split vs particle split

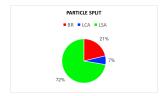


Figura 3.22: Grafici a torta  $particle\ split\ vs\ flow\ split\ modello$  Lugano flusso pulsatile

In generale l'ipotesi che le particelle in direzione craniale e caudale seguano il flusso è confermata con un certo margine di errore: il particle split è infatti 10% - 90% mentre il flow split è 14% - 86%. La suddivisione delle particelle nei tre tronchi sovraortici, invece, non rispecchia la percentuale di suddivisione del flusso.

Le motivazioni possono essere dovute a molteplici fattori quali la percentuale, seppur minima, di particelle catalogate come "aorta ascendente", la posizione della sorgente, il fatto che le particelle utilizzate sono senza massa e soprattutto che le condizioni al contorno imposte nella simulazione CFD non sono adeguate al modello in esame.

Le simulazioni in silico condotte possono essere comparate con precedenti lavori. Carr et al, nel loro studio del 2013, hanno studiato la distribuzione di una sorgente di particelle al variare





- (a) Branches Particle Split
- (b) Branches Flow Split

Figura 3.23: Grafici a torta branches particle split vs branches flow split modello Lugano flusso pulsatile

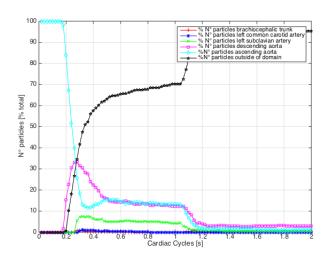


Figura 3.24: Andamento nel tempo della percentuale del numero di particelle in ogni distretto dell'aorta e fuori dal dominio

del loro diametro all'interno dei campi di velocità di una serie di modelli aortici patient-specific calcolati tramite simulazione fluidodinamica CFD. I risultati mostrano che particelle inferiori a 250  $\mu$ m di diametro tendono a seguire il flow split nei distretti dell'aorta mentre all'aumentare del diametro esse tendono a proseguire maggiormente in direzione del cervello.[61] Dal momento che le particelle considerate nel lavoro svolto sono dei punti materiali senza massa possiamo da questo punto di vista considerare attendibile il risultato ottenuto.

# Capitolo 4

# Conclusioni e sviluppi futuri

# 4.1 Conclusioni

Il lavoro di tesi presentato ha previsto l'analisi della distribuzione dei frammenti stenotici rilasciati durante l'impianto valvolare aortico transcatetere nei diversi vasi sanguigni che si diramano dall'aorta. L'analisi si è articolata in due fasi fondamentali: una fase sperimentale in vitro e uno studio in silico a partire da simulazioni fluidodinamiche CFD (computational fluid dynamics) dei modelli di interesse.

La fase sperimentale ha comportato la realizzazione di un set-up che permettesse la ripetitibilità degli esperimenti. Tale set-up consiste in un circuito idraulico connesso ad una pompa
centrifuga che induce una portata di flusso costante all'interno delle tubazioni, un modello
idealizzato di aorta in silicone, con innestato opportuno connettore, che distribuisce il fluido
nelle direzioni craniale (tronchi sovraortici) e caudale (aorta discendente), un sistema di rilascio di particelle che simulano i frammenti stenotici dislocati durante la TAVI, due filtri posti
a valle dei tronchi sovraortici e dell'aorta discendente al fine di catturare le particelle rilasciate
e una sacca medicale che funge da reservoir ovvero serbatoio in cui confluiscono le tubazioni
craniale e caudale e da cui la pompa centrifuga pesca il fluido da mandare in circolazione
garantendo quindi la chiusura del circuito.

L'applicazione di una precisa procedura sperimentale nel rilascio, cattura e conteggio delle particelle ha permesso di individuarne la distribuzione. Le particelle si suddividono in base alla percentuale del flusso nelle direzioni craniale e caudale; tale affermazione è stata convalidata variando opportunatamente sia le percentuali di flusso che il ramo di iniezione delle

particelle all'interno del connettore innestato al modello aortico.

Parallelamente alla fase sperimentale è stato proposto un approccio in silico che prevede l'applicazione della tecnica di *particle tracking* a simulazioni fluidodinamiche CFD sia dello stesso modello utilizzato per gli esperimenti in vitro, sia di un modello patient-specific più realistico disponibile presso il Cardiocentro Ticino.

Il particle tracking è una tecnica che permette di tracciare la traiettoria intrapresa da un numero finito punti materiali, posti in una determinata posizione iniziale, sulla base del campo di velocità calcolato tramite CFD. Il tracciamento di tali traiettorie quindi l'individuazione della direzione intrapresa dai punti materiali che simulano i frammenti stenotici rilasciati durante la TAVI è stato possibile attraverso l'utilizzo del programma Paraview e tramite implementazione di un opportuno algoritmo in Matlab.

I risultati ottenuti sui due modelli in analisi ci informano che la suddivisione delle particelle nelle direzioni craniale e caudale tende a seguire la suddivisione del flusso. La suddivisione delle particelle nei tre tronchi sovraortici è, invece, consistente con la suddivisione del flusso solo nelle simulazioni fluidodinamiche a flusso in ingresso costante.

# 4.2 Sviluppi futuri

Gli sviluppi futuri previsti per il lavoro di tesi in esame sono molteplici e interessano sia l'analisi in vitro che in silico.

Dal punto di vista della fase sperimentale lo sviluppo principale riguarda l'avvvicinamento a condizioni il più simili possibile al sistema cardiocircolatorio e l'implementazione di una metodologia valida che possa portare alla deviazione delle particelle dalla direzione craniale. Per quanto riguarda l'aspetto in silico, lo sviluppo futuro riguarda sia il miglioramento delle simulazioni CFD, sia il variare di forma, dimensione e posizionamento della sorgente di particelle utilizzata per il particle tracking.

Di seguito sono descritti dettaglio gli sviluppi futuri che riguardano entrambi gli aspetti sopra citati.

#### Analisi in vitro

• Avvicinamento a condizioni simili al sistema cardiocircolatorio:

4.2. Sviluppi futuri 73

 miscelare l'acqua utilizzata come fluido nel circuito idraulico con glicerina al fine di raggiungere la viscosità del sangue (4 cP¹);

- riscaldare l'acqua con opportuno riscaldatore al fine di raggiungere la temperatura del sangue (37°C);
- utilizzare particelle di diametro e materiale differenti;
- introdurre un flusso in ingresso pulsatile.

# • Deviazione delle particelle:

- introdurre attraverso l'accesso radiale destro un flusso contrario con portata maggiore affinchè possa contrastare il flusso della pompa centrifuga;
- aumentare il diametro del catetere con cui tale flusso viene iniettato.

### Analisi in silico

# • Miglioramento delle simulazioni fluidodinamiche:

- diminuire l'intervallo di tempo tra un istante ed il successivo nella simulazione al fine di infittire i punti che ricostruiscono la traiettoria;
- migliorare le condizioni al contorno imposte;
- introdurre il flusso laterale indotto dalla syringe-pump attraverso l'opportuno ramo del connettore nel modello Pavia al fine di migliorare il confronto tra esperimento in vitro ed in silico.

### • Variazione della sorgente:

- variare la posizione della sorgente al fine di simulare il rilascio di frammenti stenotici dai tre seni di Valsava;
- variare la forma della sorgente per renderla più realistica ad un rilascio di frammenti stenotici (per esempio una sfera);
- variare la dimensione delle particelle.

# Bibliografia

- [1] Wikipedia. Aorta. https://it.wikipedia.org.
- [2] Brian H. Grimard and Jan M. Larson. Aortic stenosis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, 78(6):717–724, 2008.
- [3] Cardiachealth. TAVI images. http://www.cardiachealth.org.
- [4] Jonathon P Fanning, Darren L Walters, David G Platts, Eamonn Eeles, Judith Bellapart, and John F Fraser. Characterization of neurological injury in transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*, 129(4):504–515, 2014.
- [5] A Pieter Kappetein, Stuart J Head, Philippe Généreux, Nicolo Piazza, Nicolas M Van Mieghem, Eugene H Blackstone, Thomas G Brott, David J Cohen, Donald E Cutlip, Gerrit-Anne van Es, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 145(1):6–23, 2013.
- [6] Alexander Ghanem, Amir S Naderi, Christian Frerker, Georg Nickenig, and Karl-Heinz Kuck. Mechanisms and prevention of tavi-related cerebrovascular events. Current pharmaceutical design, 22(13):1879–1887, 2016.
- [7] Josep Rodés-Cabau, Eric Dumont, Robert H Boone, Eric Larose, Rodrigo Bagur, Ronen Gurvitch, Fernand Bédard, Daniel Doyle, Robert De Larochellière, Cleonie Jayasuria, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(1):18–28, 2011.
- [8] Treccani. Aortic Valve. http://www.treccani.it/enciclopedia/.

- [9] Rick A Nishimura. Aortic valve disease. Circulation, 106(7):770–772, 2002.
- [10] David S Bach, Derrick Siao, Steven E Girard, Claire Duvernoy, Benjamin D McCallister, and Sarah K Gualano. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 2(6):533–539, 2009.
- [11] Martin B Leon, Craig R Smith, Michael Mack, D Craig Miller, Jeffrey W Moses, Lars G Svensson, E Murat Tuzcu, John G Webb, Gregory P Fontana, Raj R Makkar, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. New England Journal of Medicine, 363(17):1597–1607, 2010.
- [12] Maimonides Medical Center. TAVI video procedure. https://www.maimonidesmed.org.
- [13] John G Webb, Mann Chandavimol, Christopher R Thompson, Donald R Ricci, Ronald G Carere, Brad I Munt, Christopher E Buller, Sanjeevan Pasupati, and Samuel Lichtenstein. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 113(6):842–850, 2006.
- [14] Thomas Walther, Paul Simon, Todd Dewey, Gerhard Wimmer-Greinecker, Volkmar Falk, Marie T Kasimir, Mirko Doss, Michael A Borger, Gerhard Schuler, Dietmar Glogar, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation. *Circulation*, 116(11 suppl):I-240, 2007.
- [15] Anna Sonia Petronio, Marco De Carlo, Francesco Bedogni, Antonio Marzocchi, Silvio Klugmann, Francesco Maisano, Angelo Ramondo, Gian Paolo Ussia, Federica Ettori, Arnaldo Poli, et al. Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the corevalve revalving systemclinical perspective. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 3(4):359–366, 2010.
- [16] Hafid Amrane, Fabiano Porta, Ad J van Boven, Piet W Boonstra, Sjoerd H Hofma, Stuart J Head, and Arie P Kappetein. Transcatheter aortic valve implantation using a direct aortic approach: a single-centre heart team experience. *Interactive cardiovascular* and thoracic surgery, 19(5):777-781, 2014.

[17] Eberhard Grube, Jean C Laborde, Ulrich Gerckens, Thomas Felderhoff, Barthel Sauren, Lutz Buellesfeld, Ralf Mueller, Maurizio Menichelli, Thomas Schmidt, Bernfried Zickmann, et al. Percutaneous implantation of the corevalve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease. Circulation, 114(15):1616–1624, 2006.

- [18] Philipp Kahlert, Fadi Al-Rashid, Philipp Döttger, Kathrine Mori, Björn Plicht, Daniel Wendt, Lars Bergmann, Eva Kottenberg, Marc Schlamann, Petra Mummel, et al. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial doppler study. Circulation, pages CIRCULATIONAHA-112, 2012.
- [19] Simon Sündermann and Volkmar Falk. Transapical aortic valve implantation with anatomically oriented prostheses. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 1(2):176, 2012.
- [20] Mohamed Abdel-Wahab, Julinda Mehilli, Christian Frerker, Franz-Josef Neumann, Thomas Kurz, Ralph Tölg, Dirk Zachow, Elena Guerra, Steffen Massberg, Ulrich Schäfer, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the choice randomized clinical trial. Jama, 311(15):1503–1514, 2014.
- [21] Medtronic. Medtronic CoreValve System. http://www.corevalve.com.
- [22] Edwards. Edwards SAPIEN valve. http://www.edwards.com.
- [23] Craig R Smith, Martin B Leon, Michael J Mack, D Craig Miller, Jeffrey W Moses, Lars G Svensson, E Murat Tuzcu, John G Webb, Gregory P Fontana, Raj R Makkar, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. New England Journal of Medicine, 364(23):2187–2198, 2011.
- [24] Alexander Ghanem, Andreas Müller, Claas P Nähle, Justine Kocurek, Nikos Werner, Christoph Hammerstingl, Hans H Schild, Jörg O Schwab, Fritz Mellert, Rolf Fimmers, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(14):1427–1432, 2010.
- [25] Philipp Kahlert, Stephan C Knipp, Marc Schlamann, Matthias Thielmann, Fadi Al-Rashid, Marcel Weber, Uwe Johansson, Daniel Wendt, Heinz G Jakob, Michael Forsting,

et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation. *Circulation*, 121(7):870–878, 2010.

- [26] Mariam Samim, Pierfrancesco Agostoni, Jeroen Hendrikse, Ricardo PJ Budde, Freek Nijhoff, Jolanda Kluin, Faiz Ramjankhan, Pieter A Doevendans, and Pieter R Stella. Embrella embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 149(3):799–805, 2015.
- [27] Stefan Stortecky, Stephan Windecker, Thomas Pilgrim, Dierik Hans Heg, Lutz Büllesfeld, Ahmed Aziz Khattab, Christoph Huber, Steffen Glökler, Fabian Nietlispach, Heinrich Mattle, et al. Cerebrovascular accidents complicating transcatheter aortic valve implantation: frequency, timing and impact on outcomes. EuroIntervention, 8(1):62–70, 2012.
- [28] Edgar LW Tay, Ronen Gurvitch, Namal Wijesinghe, Fabian Nielispach, David Wood, Anson Cheung, Jian Ye, Samuel V Lichtenstein, Ronald Carere, Christopher Thompson, et al. A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation. JACC: Cardiovascular Interventions, 4(12):1290–1297, 2011.
- [29] Nicolas M Van Mieghem, Lennart van Gils, Habib Ahmad, Floortje van Kesteren, Hendrik W van der Werf, Guus Brueren, Michiel Storm, Mattie Lenzen, Joost Daemen, Ad FM van den Heuvel, et al. Filter-based cerebral embolic protection with transcatheter aortic valve implantation: the randomised mistral-c trial. EuroIntervention, 12(4):499–507, 2016.
- [30] Marvin D Atkins and Ruth L Bush. Embolic protection devices for carotid artery stenting: have they made a significant difference in outcomes? In Seminars in vascular surgery, volume 20, pages 244–251. Elsevier, 2007.
- [31] Charles F Rossow and James M McCabe. Protection from cerebral embolic events during transcatheter aortic valve replacement. *Current cardiology reports*, 18(2):16, 2016.
- [32] Fabian Nietlispach, Namal Wijesinghe, Ronen Gurvitch, Edgar Tay, Jeffrey P Carpenter, Carol Burns, David A Wood, and John G Webb. An embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 3(11):1133–1138, 2010.

[33] Josep Rodés-Cabau, Philip Kahlert, Franz-Josef Neumann, Gerhard Schymik, John G Webb, Pierre Amarenco, Thomas Brott, Zsolt Garami, Gino Gerosa, Thierry Lefèvre, et al. Feasibility and exploratory efficacy evaluation of the embrella embolic deflector system for the prevention of cerebral emboli in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the protavi-c pilot study. JACC: Cardiovascular Interventions, 7(10):1146–1155, 2014.

- [34] Keystone Heart. TriGuard Cerebral Protection Device, 2016. http://www.keystoneheart.com.
- [35] Alexandra J Lansky, Joachim Schofer, Didier Tchetche, Pieter Stella, Cody G Pietras, Helen Parise, Kevin Abrams, John K Forrest, Michael Cleman, Jochen Reinöhl, et al. A prospective randomized evaluation of the triguard<sup>™</sup> hdh embolic deflection device during transcatheter aortic valve implantation: results from the deflect iii trial. European heart journal, 36(31):2070–2078, 2015.
- [36] Mariam Samim, Bart van der Worp, Pierfrancesco Agostoni, Jeroen Hendrikse, Ricardo PJ Budde, Freek Nijhoff, Faiz Ramjankhan, Pieter A Doevendans, and Pieter R Stella. Triguard™ hdh embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2016.
- [37] Claret Medical Inc. Sentinel CPS, 2016. http://www.claretmedical.com.
- [38] Tobias Schmidt, Ozan Akdag, Peter Wohlmuth, Thomas Thielsen, Dimitry Schewel, Jury Schewel, Hannes Alessandrini, Felix Kreidel, Ralf Bader, Maria Romero, et al. Histological findings and predictors of cerebral debris from transcatheter aortic valve replacement: The alster experience. Journal of the American Heart Association, 5(11):e004399, 2016.
- [39] Nicolas M Van Mieghem, Marguerite EI Schipper, Elena Ladich, Elham Faqiri, Robert van der Boon, Abas Randjgari, Carl Schultz, Adriaan Moelker, Robert-Jan van Geuns, Fumiyuki Otsuka, et al. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacementclinical perspective. Circulation, 127(22):2194–2201, 2013.
- [40] Christoph K Naber, Alexander Ghanem, Alexander A Abizaid, Alexander Wolf, Jan-Malte Sinning, Nikos Werner, Georg Nickenig, Thomas Schmitz, and Eberhard Gru-

be. First-in-man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 8(1):43–50, 2012.

- [41] Nicolas M Van Mieghem, Nahid El Faquir, Zouhair Rahhab, Ramón Rodríguez-Olivares, Jeroen Wilschut, Mohamed Ouhlous, Tjebbe W Galema, Marcel L Geleijnse, Arie-Pieter Kappetein, Marguerite El Schipper, et al. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. JACC: Cardiovascular Interventions, 8(5):718–724, 2015.
- [42] Bio-Medicus Inc. 540 Bio-Consol. http://www.medtecshop.com.
- [43] Dow Corning. Sylgard 184 (R)silicone. http://www.dowcorning.com.
- [44] Stratasys. Objet30 Pro, 3D printing. http://www.stratasys.com.
- [45] Formlabs. Form 2, 3D printing. https://formlabs.com.
- [46] New Era Pump Systems Inc. NE-4000 Two Channel Syringe Pump Multi-Phaser™. http://www.syringepump.com.
- [47] Hayward. Needle Valves NVA Series. http://hayward.thomasnet.com.
- [48] Honeywell. Micro Switch Pressure Sensor 40PC Series. https://sensing.honeywell.com.
- [49] em-tec GmbH. SonoTT<sup>™</sup>Clamp-On Transducer. https://www.em-tec.com.
- [50] National Instrument. NI USB-6210. http://www.ni.com.
- [51] National Instrument. LabVIEW. http://www.ni.com.
- [52] NEWA Tecno Industria Srl. NEWA® Maxi Pump. http://www.newa.it.
- [53] Doron Bushi, Ygael Grad, Shmuel Einav, Ofer Yodfat, Boaz Nishri, and David Tanne. Hemodynamic evaluation of embolic trajectory in an arterial bifurcation. Stroke, 36(12):2696–2700, 2005.
- [54] Emma ML Chung, James P Hague, Marie-Anne Chanrion, Kumar V Ramnarine, Emmanuel Katsogridakis, and David H Evans. Embolus trajectory through a physical replica of the major cerebral arteries. *Stroke*, 41(4):647–652, 2010.

[55] Mauro Tambasco. Lagrangian hemodynamics of the stenosed carotid bifurcation. PhD thesis, The University of Western Ontario London, 2002.

- [56] Shawn C Shadden and Amirhossein Arzani. Lagrangian postprocessing of computational hemodynamics. *Annals of biomedical engineering*, 43(1):41–58, 2015.
- [57] Ferdinando Auricchio, Adrien Lefieux, and Silvia Cabiddu. Assessment of patient-specific aortic hemodynamics using computational fluid dynamics (cfd).
- [58] Los Alamos National Laboratory Sandia National Laboratory, Kitware Inc. Paraview. http://www.paraview.org.
- [59] Stefanos Demertzis, Hendrik Tevaearai, Thierry Carrel, and Stijn Vandenberghe. Aortic flow patterns resulting from right axillary artery cannulation. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 12(6):973–977, 2011.
- [60] iCardioCloud. Windkessel Model. www.unipv.it/compmech.
- [61] Ian A Carr, Naohiko Nemoto, Robert S Schwartz, and Shawn C Shadden. Size-dependent predilections of cardiogenic embolic transport. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, pages ajpheart–00320, 2013.

# Ringraziamenti

Vorrei ringraziare coloro che mi hanno aiutato nella realizzazione della tesi e sostenuto in questo percorso.

In primo luogo ringrazio il mio relatore, il Dottore Michele Conti per la disponibilità, pazienza e appoggio in questi mesi di lavoro. Ringrazio il Professor Ferdinando Auricchio per avermi dato la possibilità di svolgere l'attività di tesi presso il suo dipartimento. Un ringraziamento all'ingegnere Stefania Marconi, al Proto-Lab dell'Università di Pavia e al Dottor Rodrigo Romanowski per l'apporto al lavoro. Ringrazio il Dottor Stijn Vandenberghe e il Cardiocentro Ticino di Lugano per la collaborazione alla realizzazione della tesi. Un ringraziamento anche al collega Matteo Stochino per l'aiuto dato.

Infine vorrei ringraziare le persone a me più care: i miei genitori che mi hanno sempre sostenuto consigliato ed incoraggiato, non mi hanno fatto mai mancare nulla e senza i quali non sarei dove sono oggi. Ringrazio Dario, la persona più importante con cui condivido la vita da ormai quasi sette anni. Lo ringrazio per amarmi, sostenermi, consolarmi, spronarmi e per essere il mio punto di riferimento.

Ringrazio tutti i gli amici per aver condiviso con me questo percorso, gioito, festeggiato, per esserci confrontati e in generale per aver fatto parte della mia vita.