

#### FACOLTA' DI INGEGNERIA DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE

#### CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

TESI DI LAUREA

TITOLO

Analisi fluidodinamica computazionale per la quantificazione delle forze emodinamiche prima e dopo TEVAR

Candidato Valentina Ceserani

Relatore: Prof. Michele Conti Correlatore: Ing. Rodrigo Maximiliano Romarowski

A.A. 2019/2020

SOMMARIOI	V
ABSTRACT	V
INDICE DELLE FIGURE	VI
INDICE DELLE TABELLE	X
ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI	KI
INTRODUZIONE	. 1
CAPITOLO 1 - L'AORTA TORACICA: ANATOMIA, PATOLOGIE E TRATTAMENTI I RIPARAZIONE ENDOVASCOLARI (TEVAR)	)I . 3
1.1 L'AORTA	. 3
1.1.1 Istologia dell'aorta	. 4
1.1.2 L'aorta toracica: aorta ascendente, arco aortico e aorta discendente	. 4
1.2 PATOLOGIE AORTICHE	. 5
1.2.1 Aneurisma aortico	. 5
1.2.2 Dissezione aortica	.6
1.3 I RATTAMENTO DI RIPARAZIONE ENDOVASCOLARE DELL'AORTA TORACICA (I EVAR)	./
1.3.1 Le Propierinauche di TEVAR	. 0 10
	10
CAPITOLO 2- REVIEW DELLA LETTERATURA BIONGEGNERISTICA E CLINICA	11
2.1 CRITERI DI RICERCA E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI	11
2.2 "ANALYTICAL MODELING AND NUMERICAL SIMULATION OF FORCES IN AN ENDOLUMINAL GRAFT" [LIFFMAN ET AL. 2001]	13
2.3 "A COMPUTATIONAL STUDY ON THE BIOMECHANICAL FACTORS RELATED TO STENT-GRAFT MODELS IN THE THORACIC AORTA" [LAM ET 2008]	аг. 15
2.4 "EFFECT OF CURVATURE ON DISPLACEMENT FORCES ACTING ON AORTIC ENDOGRAFTS: A 3-DIMENSIONAL COMPUTATIONAL ANALYS	IS" 17
2.5 "Magnitude and direction of pulsatile displacement forces acting on thoracic aortic endografts" [Figueroa et a 2009 II]	AL.
2.6 "Preliminary 3D computational analysis of the relationship between aortic displacement force and direction endograft movement" [Figueroa et al. 2010]	OF 20
2.7 "DISPLACEMENT FORCES IN STENT GRAFTS: INFLUENCE OF DIAMETER VARIATION AND CURVATURE ASYMMETRY" [ROOS ET AL. 201	.6] 21
2.8 "The modified arch landing areas nomenclature (malan) improves prediction of stent graft displacement forces: pro of concept by computational fluid dynamics modelling" [Marrocco-Trischitta et al. 2018]	of 24
<ul> <li>2.9 "The modified arch landing areas nomenclature identifies hostile zones for endograft deployment: a confirmation biomechanical study in patients treated by thoracic endovascular aortic repair" [Marrocco-Trischitta et al. 2018 II]</li> <li>2.10 "Blood flow after endovascular repair in the aortic arch: a computational analysis" [van Bakel et al. 2018]</li> <li>2.11 "Computational fluid dynamics modeling of proximal landing zones for thoracic endovascular aortic repair in the bovine arch variant" [Marrocco-Trischitta et al. 2020]</li> <li>2.12 Conclusioni</li></ul>	'RY 27 27 HE 29 30
CAPITOLO 3 – DISPLACEMENT FORCES: STUDIO ANALITICO E SIMULAZION	NI
NUMERICHE	31

### INDICE

3.2.4 Geometria curva rastremata	
3.3 RISULTATI ANALITICI VS RISULTATI NUMERICI	
CAPITOLO 4 – METODI	43
4.1 Definizione del workflow	
4.2 Attività 1: segmentazione dell'aorta toracica da CT	
4.3 Attività 2: sistemazione della mesh di superficie	
4.4 Attività 3: estrazione dei dati di flusso da PC-MRI	
4.5 Attività 4: Calcolo delle condizioni al contorno	
4.5.1 Definizione delle condizioni al contorno	50
4.5.2 Implementazione del calcolo delle BC in Python	52
4.6 Attività 5: creazione della mesh di volume e impostazioni per simulazione CFD	53
4.7 Attività 6: gestione HPC per simulazioni	56
4.8 Attività 7: post-processing dei risultati e calcolo delle DF	57
CAPITOLO 5 – APPLICAZIONE DELLE ATTIVITÀ SU UN PAZIENTE MALAN	60
5.1 IL PAZIENTE MALAN	60
5.2 Analisi pre-operatoria	60
5.2.1 Definizione del modello e creazione della mesh di superficie	60
5.2.2 Estrazione delle onde di flusso e definizione delle condizioni al contorno	62
5.2.3 Mesh di volume e impostazioni simulazione	63
5.2.4 Simulazione e post-processing dei risultati	65
5.3 Analisi post-operatoria	67
5.3.1 Definizione del modello e creazione della mesh di superficie	67
5.3.2 Estrazione delle onde di flusso e definizione delle condizioni al contorno	68
5.3.3 Mesh di volume e impostazioni simulazione	
5.3.4 Simulazione e post-processing dei risultati	
5.4 CONFRONTO DEI RISULTATI	72
CAPITOLO 6 – CONCLUSIONI	75
RINGRAZIAMENTI	77
APPENDICE A – RISULTATI SIMULAZIONI	
Paziente 1	
Paziente 3	
APPENDICE B – SCRIPT PYTHON	86
CALCOLO BC	
CALCOLO DF	
BIBLIOGRAFIA	90

#### Sommario

Il trattamento endovascolare dell'aorta toracica (TEVAR) per le malattie che coinvolgono l'arco aortico rimane complesso e impegnativo a causa dell'angolazione, della tortuosità dell'arco e del suo peculiare comportamento biomeccanico. La valutazione delle forze emodinamiche che agiscono sulle diverse zone di atterraggio prossimale dell'arco aortico potrebbe quindi supportare la pianificazione preoperatoria e migliorare di conseguenza l'esito postoperatorio di TEVAR. Il presente lavoro di tesi si pone in questo contesto collocandosi in un progetto di ricerca che vede la collaborazione dell'Università degli Studi di Pavia e dell'IRCCS di San Donato. Lo scopo del progetto riguarda la valutazione delle forze derivanti dall'azione emodinamica del flusso sanguigno (DF, Displacement Force) che agiscono nella porzione prossimale dell'arco aortico prima e dopo l'intervento di TEVAR, mediante simulazioni fluidodinamiche computazionali (CFD) pazientispecifiche, basate su immagini di tomografia computerizzata (CT) e risonanza magnetica (MRI).

Il primo obiettivo è quello di valutare le DF in soggetti patologici prima dell'intervento, con lo scopo di identificare le zone di atterraggio non ottimali al posizionamento dell'endograft.

Il secondo obiettivo è valutare le DF dopo l'intervento di TEVAR basandosi su immagini follow-up per studiare l'impatto dell'inserimento dell'endoprotesi sulla dinamica del flusso ematico.

Il modello 3D dell'aorta toracica di ogni paziente è stato ricostruito a partire da immagini di angio CT pre- e post-operatorie. Il dominio di interesse è stato poi discretizzato. Le onde di flusso relative ad ogni paziente sono state estrarre da PC-MRI, consentendo di definirne condizioni al contorno specifiche. L'onda di flusso dell'aorta ascendente ha permesso di ricavare informazioni sulla velocità da assegnare alla superficie di ingresso. I vasi sovraortici e l'aorta discendente sono stati modellizzati con un circuito che simula la resistenza e la compliance della circolazione sistemica periferica. Le simulazioni sono state impostate per simulare sei battiti cardiaci. I risultati considerati sono relativi all'ultimo ciclo cardiaco e ne viene eseguito un post-processing. Vengono poi calcolate le DF relative alle varie zone di atterraggio dell'arco aortico in corrispondenza del picco sistolico. Viene inoltre calcolato il valore dell'area della superficie di ogni zona che permetterà di normalizzare i valori delle DF, attraverso la trazione superficiale equivalente (EST). Infine, i risultati pre- e post-operatori vengono confrontati.

I risultati delle simulazioni evidenziano una relazione tra DF, pressione e morfologia aortica. L'intensità della DF è differente tra le varie zone di atterraggio, essa diminuisce spostandosi dalle zone prossimali a quella più distale, anche la componente craniale della DF decresce. La curvatura dell'arco è un altro elemento che influenza le DF in modulo e direzione di azione. I valori di EST permettono di identificare la miglior zona dell'arco per il posizionamento dell'endoprotesi. L'inserimento dello stent tende ad ampliare il lume dell'arco aortico, provocando un conseguente aumento delle DF, ne può inoltre modificata la curvatura. Infine, l'inserimento dell'endoprotesi può permettere una ridistribuzione più omogenea delle forze emodinamiche.

#### Abstract

Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) for disease involving the aortic arch remains complex and challenging due to the angulation and tortuosity of the arch and its peculiar biomechanical environment. The evaluation of the hemodynamic forces acting on the different proximal landing zones of the aortic arch could improve the preoperative planning and consequently the postoperative outcome of TEVAR. This thesis belongs to a research project that sees the collaboration of the University of Pavia and the IRCCS of San Donato. The project's aim concerns the **assessment of haemodynamic forces (***DF***,** *Displacement Force***) acting on the proximal aortic arch before and after TEVAR, through patient-specific computational fluid dynamics simulations (CFD) based on computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).** 

The first aim is to assess the DFs acting on pathological aorta to identify suboptimal landing zones for stent-graft placement.

The second aim is to assess the displacement forces exerted postoperatively on the endograft by means follow-up images to study hemodynamic changes after TEVAR.

3D model of the thoracic aorta is constructed from each pre- and post-operative CTA imaging data. A computational mesh is created to discretize the fluid domain. Patient-specific boundary conditions are imposed. Flow profiles are extracted from patient PC-MRI. Flow wave of the ascending aorta is used to compute velocity, imposed as inlet condition. On the outflow sections, circuits are applied to mimic the compliance and resistance of the distal vascular bed. CFD simulation of six cardiac cycles is performed and results from the last cardiac cycle are used. Post-processing is done and DF related to different landing zones of aortic arch in the moment of systolic peak are computed. It is also computed the area of each landing zones' surface to normalize DF magnitude, so the equivalent surface traction (EST) is evalueted. Finally, results of pre- and post-operative CFD analisys are compared.

The results of CFD simulations highlight a relationship between DF, pressure and aortic morphology. DF magnitude is different across landing areas, it decreases across the aortic arch from prossimal zones to more distal one. The upward component of DF decreases too. The aortic curvature also influences DF in magnitude and direction. The EST values allow to compare different lanfing zones and to identify the best one for endograft placement. The endoprosthesis induces an enlargement of aortic lumen and consequently an increasing of DF magnitude. It can also change the curvature of aortic arch. Furthermore, the stent can allow a more homogeneous redistribution of haemodynamic forces.

## **INDICE DELLE FIGURE**

Figura 1 - Anatomia dell'aorta [Erbel et al. 2014]	3
Figura 2 - Aorta toracica. Dal ventricolo sinistro ha origine l'aorta ascendente, essa riceve il sangue ossigenat	0
attraverso la valvola aortica. In posizione distale rispetto all'aorta ascendente troviamo l'arco aortico che s	si
divide in 3 vasi: 1) brachiocefalico, 2) carotide comune sinistra, 3) succlavia sinistra. Dall'arco aortico si	si
sviluppa verso il basso l'aorta discendente, fino al livello del diaframma, da cui ha invece inizio l'aort	a
addominale [Erbel et al. 2014]	5
Figura 3 - Aneurisma toracico. A sinistra aneurisma dell'aorta ascendente, al centro dell'arco aortico e a destr	a
dell'aorta discendete	6
Figura 4 - Classificazione Stanford di AD. A sinistra e al centro AD di tipo A, è coinvolta l'aorta ascendete	Э.
A destra AD di tipo B, coinvolge l'aorta discendente [Erbel et al.2014]	7
Figura 5 - Chirurgia endovascolare. A sinsitra l'inserimento dell'endograft attraverso l'arteria femorale, i	n
centro il posizionamento e a destra il rilascio dello stesso.	8
Figura 6 - Rappresentazione schematica dei quattro tipi di endoleak [Fonte:Figueroa et al. 2011]	9
Figura 7 - A sinistra sono raffigurati i dettagli della geometria del graft più grande senza curvatura ed	è
riportata la tabella con i parametri di flusso della CFD. Le stesse informazioni a destra sono relative al graft c	li
dimensioni minori senza curvatura	3
Figura 8 - A sinistra sono raffigurati i dettagli della geometria del graft più grande con curvatura ed è riportat	a
la tabella con i parametri di flusso della CFD. Le stesse informazioni a destra sono relative al graft c	li
dimensioni minori con curvatura	4
Figura 9 - A sinistra rappresentazione schematica dell'aorta toracica dello stent, la scala in gradi permette c	li
definire la posizione iniziale dello stent e lo spostamento. A destra la mesh dell'endograft per eseguire l	a
simulazione fluidodinamica	5
Figura 10 - Relazione tra il diametro interno dell'endograft e la DF: in grigio chiaro la componente vertical	e
delle DF, in grigio scuro la componente orizzontale e in nero la risultante 1	6
Figura 11 - Relazione tra la posizione iniziale dell'endograft (espressa in gradi) e la DF: in grigio chiaro l	a
componente verticale delle DF, in grigio scuro la componente orizzontale e in nero la risultante 1	6
Figura 12 - Relazione tra il diametro di curvatura dell'endograft e la DF: in grigio chiaro la component	te
verticale delle DF, in grigio scuro la componente orizzontale e in nero la risultante 1	7
Figura 13 - (B) Viene mostrata la variazione del modulo della DF nel tempo nelle tre configurazioni. Intensit	à
e direzione delle DF sono rappresentate dalle frecce nelle tre viste: anteriore(A), laterale(C) e assiale(D) 1	8
Figura 14 - A sinistra grafico del flusso, al centro della pressione e a destra della forza. La curva blu è riferit	a
alle simulazioni eseguite con i valori di pressione di riferimento, quella rossa con valori di pressione elevata	a.
Le immagini seguenti confrontano l'orientamento dei vettori DF per la pressione di riferimento (freccia blu)	e
la pressione elevata (freccia rossa), rispettivamente nelle viste anteriore (a sinistra), laterale (al centro)	e
assiale(a destra)	9
Figura 15 - Vettore DF (rosso) e vettore spostamento (giallo) dei cinque pazienti studiati	1
Figura 16 - Rappresentazione schematica del circuito di perfusione dell'aorta	2
Figura 17 - Stent graft con curvatura asimmetrica. A sinistra curvatura in corrispondenza dell'estremit	à
prossimale (1:3); a destra curvatura in corrispondenza dell'estremità distale (3:1)	2
Figura 18 - Stent graft con curvatura simmetrica: A) a sezione costante, B) affusolato, C) con rigonfiament	0
all'estremità distale	3
Figura 19 - The Modified Arch Landing Areas Nomenclature (MALAN). Zone di atterraggio secondo l	a
classificazione di Ishimaru per i diversi archi aortici	5
Figura 20 - Rappresentazione schematica dell'orientamento delle DF    2	6
Figura 21 - DF agenti sull'endograft dei quattro pazienti.    2	8
Figura 22 - I valori di WSS(A) e pressione(B) in corrispondenza della porzione distale del medesimo arc	0
aortico [Figueroa et al. 2009 II]	1
Figura 23 - Condotto cilindrico a sezione costante.    3	5

Figura 24 - Condotto cilindrico rastremato, la sezione prossimale risulta avere un diametro maggiore della Figura 25 - Geometria curva, la sezione è costante lungo tutto il condotto che segue una curvatura a "C".. 37 Figura 26 - Geometria curva rastremata, la sezione prossimale ha diametro maggiore di quello distale ed è inoltre presente una curvatura. Questa geometria seppur semplice ricorda la morfologia dell'aorta toracica 39 Figura 27 - Risultati delle simulazioni CFD eseguite sulle quattro geometrie: A) geometria cilindrica, B) geometria cilindrica rastremata, c) geometria curva, d) geometria curva rastremata. È riportata la scala di colore associata ai valori di pressione in mmHg. Il vettore DF è posizionato nel centro di massa di ogni condotto. 42 Figura 28 - I cerchi in azzurro rappresentano i dati di partenza: CT, PC-MRI e parametri del paziente. I rettangoli verdi identificano le attività svolte. Per ognuna, in blu è definita l'attività e in rosso il software Figura 29 - Finestra di interfaccia di Vmtk, che permette di eseguire la funzione desiderata, il file di input che si intende utilizzare e l'eventuale file di output in cui si desidera salvare il risultato. Simultaneamente all'esecuzione dei comandi la finestra che compare in basso mostra informazioni relative all'esecuzione della Figura 30 - A sinistra l'esecuzione della funzione vmtklevelsetsegmentation, i due punti in rosso e la ricostruzione del vaso compreso tra essi. A destra l'esecuzione della funzione vmtksurfaceclipper attraverso la Figura 31 - A sinistra una porzione della maglia dell'endograft. Prima viene eliminata la mesh in corrispondenza del punto di contatto tra maglia e superficie del vaso, successivamente viene ricreata, è possibile eliminare la porzione di maglia restante estraendo la superficie più estesa. Al centro il modello 3D di un paziente postoperatorio. A destra una sporgenza anomala, questa viene eliminata e la mesh rigenerata. . 47 Figura 32 - Geometria dell'aorta toracica e etichette dei vasi che saranno coinvolti nella simulazione: aorta ascendente (AA), tronco brachiocefalico (BCT), arteria carotide comune sinistra (LCCA), arteria succlavia sinistra (LSA), aorta discendente (DA). Le linee rosse rappresentano le sezioni aortiche di cui è necessario Figura 33 - A sinistra visualizzazione coronale del torace del paziente, la linea gialla definisce il taglio assiale Figura 34 - Interfaccia grafica del software Medis, nella parte centrale viene visualizzata l'immagine da cui si vuole estrarre il flusso, sono disponibili 4 label per selezionare fino a 4 regioni. Più in basso sono mostrati i vari frame temporali associati ad ogni sezione, utilizzando le informazioni di velocità contenute nei pixel dell'immagine di ogni frame è possibile ricavare l'onda di flusso, relativa ad un battito, della sezione **Figura 35** - Geometria dell'aorta toracica, nostro dominio di interesse  $\Omega$ . Le linee rosse evidenziano le superfici al contorno che si vogliono caratterizzare. La superficie di inlet è identificata dalla sezione corrispondente ad AA, le superfici di outlet sono definite dai vasi sovraortici e dalla DA, il wall è rappresentato Figura 36 - Circuito con cui viene definita la circolazione distale secondo il modello di Windkessel, l'uscita di ogni vaso è definita da un modello caratterizzato dai parametri R1, R2 e C. Q rappresenta il flusso nella sezione corrispondente al vaso, P la relativa pressione e Pp è la pressione periferica [Romarowski et al. 2018] Figura 37 - In blu la curva di pressione teorica [Stergiopulos et al. 1999]. In verde la curva adattata ai dati di Figura 38 - Interfaccia di SimVascular, è selezionato il modulo SV Modeling, sono state definite le superfici Figura 39 - Il modulo SV Meshing. Una volta definita la dimensione dell'elemento della mesh questa viene Figura 40 - Parametri che è possibile settare per impostare la simulazione, le frecce rosse indicano i valori che 

Figura 41 - Il file sbatch simV.slurm. Esso contiene i comandi per lanciare la simulazione e le informazioni riguardanti il salvataggio dei risultati. Durante l'esecuzione ciò che viene prodotto dal solutore è scritto nel file Figura 42 - Zone di atterraggio del'arco aortico secondo la classificazione di Ishimaru. A sinistra (A) la classificazione per un arco bovino, a destra (B) le tradizionali 4 zone dell'arco[Marrocco-Trischitta et al. 2020] Figura 43 - L'arco aortico di un paziente MALAN e i vettori DF relativi ad ogni zona posizionati nel centro di massa corrispondente. La scala dei colori dell'arco è relativa ai valori di pressione lungo la parete del vaso Figura 44 - Modello 3D dell'aorta toracica del paziente nello stato preoperatorio ricostruito con il software Figura 45 - A sinistra il modello 3D con flow extension in corrispondenza dell'aorta ascendente. A destra un Figura 46 - Modello 3D modificato per presenza di arco bovino, è eseguito un taglio che esclude tronco Figura 47 - In rosso l'onda di flusso nella sezione corrispondente all'aorta ascendente, in blu della sezione Figura 48 - Script Python per il calcolo delle BC. Sezione dedicata all'inserimento dei dati del paziente.... 62 Figura 49 - Onda di flusso dell'aorta ascendente ottenuta con lo script Python dedicato al calcolo delle BC63 Figura 54 - Pressione in mmHg nelle diverse zone di atterraggio dell'arco aortico: A) Zona0, B) Zona2, C) Figura 55 - I vettori DF[N] posizionati nei centri di massa delle relative zone di atterraggio: A) Zona 0, B) Figura 57 - A sinistra il modello 3D dell'aorta toracica del paziente dopo l'intervento di TEVAR, modificato Figura 58 - In rosso l'onda di flusso relativa alla sezione dell'aorta ascendente, in verde dell'aorta discendente Figura 59 - Onda di flusso dell'aorta ascendente ottenuta con lo script Python dedicato al calcolo delle BC69 Figura 62 - Pressione sulla superficie dell'arco aortico del paziente in oggetto dopo l'intervento di TEVAR Figura 64 - Vettori DF[N] relativi ad ogni zona di atterraggio dell'arco aortico del paziente in oggetto: A) Figura 65 - Linee di flusso, la scala di colori è relativa alla velocità. Sono riportati i risultati per il caso Figura 67 - Vettore DF relativo a ciascuna zona di atterraggio, posizionato nel relativo centro di massa. A) Figura 68 - A sinistra ricostruzione 3D dell'aorta toracica del paziente prima dell'intervento, a destra dopo l'inserimento dell'endoprotesi 78 Figura 69 - Onde di flusso estratte da PC-MRI. Curva rossa: sezione aorta ascendente. Curva blu: sezione arco 

Figura 72 - Mappa dei valori di WSS	80
Figura 73 - Vettori DF relativi ad ogni zona di atterraggio posizionati nel relativo centro di massa	81
Figura 74 - A sinistra ricostruzione 3D dell'aorta toracica del paziente prima dell'intervento, a destra do	ро
l'inserimento dell'endoprotesi	82
Figura 75 - Onde di flusso estratte da PC-MRI. Curva rossa: sezione aorta ascendente. Curva verde: sezio	one
aorta discendente	83
Figura 76 - Pressione sulla superficie dell'arco aortico in corrispondenza del picco sistolico	83
Figura 77 - Streamlines relative ai valori di velocità	84
Figura 78 - Mappa dei valori di WSS	84
Figura 79 - Vettori DF relativi ad ogni zona di atterraggio posizionati nel relativo centro di massa	85
Figura 80 - funzione csv2np, legge file.csv, interpola i valori tempo-flusso e restituisce vettori equispaziati	i di
1000 campioni	86
Figura 81 - Funzione WK3 calcola onda di pressione attraverso la funzione di trasferimento del circuito 3V	VK
a partire da onda di flusso e valori iniziali di RCR	86
Figura 82 - La funzione calcola la curva target paziente-specifica adattando quella teorica [Stergiopulos et	al.
1999] ai dati del paziente	86
Figura 83 - Calcola i valori RCR che minimizzano la differenza tra la curva di pressione calcolata con	l la
funzione di trasferimento del circuito 3WK e la curva target paziente-specifica	87
Figura 84 - Viene creato il file.flow che definisci la BC della superficie di inlet	87
Figura 85 - Script Python per calcolo DF delle zone dell'arco aortico	88

## **INDICE DELLE TABELLE**

Tabella 1 - La tabella contiene l'elenco degli articoli selezionati durante la review della letteratura 12
Tabella 2 - Spostamenti nelle tre direzioni dei centroidi tra prima rilevazione e follow-up. Intensità della DE
e sue componenti. Parametro di correlazione cosα. Tutti i valori sono riportati per i cinque pazienti allo studio
Tabella 3 - DF indotte dal flusso (N) all'estremità prossimale (Proximal End) e distale (Distal End) dell'innesto
di stent per diverse configurazioni (Non-tapered, Tapered, Bell-bottom), pressioni di perfusione
(145/80mmHg, 170/90 mmHg, 190/100mmHg) e angolazioni dello stent (0°,45°,90°)
Tabella 4 - DF indotte dal flusso (N) all'estremità prossimale (3:1 più prossimale, 1:3 più distale) e distale (3:1
più distale, 1:3 più prossimale) dell'innesto di stent non affusolato, ad un'angolazione di 90° a diverse pression
di perfusione. Sono mostrati i valori medi
Tabella 5 - Movimento dello stantgraft (media e deviazione standard) in mm per un'angolazione di 90° a
pressione di perfusione di 195/100 mmHg in configurazione simmetrica (prime tre righe) per tutti gli stent e
asimmetrica per lo stent non affusolato(1:3 estremità prossimale, 3:1 estremità distale) 24
Tabella 6 - Confronto tra l'intensità della DF tra Zone dei diversi archi. Sono mostrati i valori medi relativi a
cinque pazienti con la stessa tipologia di arco aortico e i relativi intervalli di confidenza. L'ultima colonna
rappresenta il p-value dei confronti tra zone
Tabella 7 - Confronto tra i valori di EST tra Zone dei diversi archi. Sono mostrati i valori medi relativi a
cinque pazienti con la stessa tipologia di arco aortico e i relativi intervalli di confidenza. L'ultima colonna
rappresenta il p-value dei confronti tra zone
Tabella 8 - Valori di EST calcolati sui 30 pazienti con arco bovino, prima colonna considera tutti i pazienti
le colonne successive presentano i risultati stratificati per tipologia di arco aortico. L'ultima colonna presenta
il p-value dei confronti tra zone
Tabella 9 - Valori delle componenti della DF e delle forze di ancoraggio(F) relativi alle diverse geometrie: IE
1 condotto cilindrico a sezione costante, ID 2 condotto cilindrico a sezione variabile, ID 3 condotto curvo a
sezione costante, ID 4 condotto curvo a sezione variabile. Per ogni ID è possibile confrontare i valori delle
componenti e del modulo delle DF ottenute con la simulazione CFD e delle forze di ancoraggio calcolate
analiticamente
Tabella 10 - Valori dei parametri del circuito del modello 3WK relativi alle superfici di outlet del paziente in
oggetto nello stato preperatorio
Tabella 11 - Valori dei parametri del circuito del modello 3WK relativi alle superfici di outlet del paziente
nello stato postoperatorio
Tabella 12 - Risultati relativi alle varie zone di atterraggio del paziente nel caso pre- e post-operatorio
Tabella 13 - BC del paziente calcolate con lo script di Python    79
Tabella 14 - Post-processing dei risultati della simulazione.    81
Tabella 15 – BC del paziente calcolate con lo script di Python       83
Tabella 16 - Post-processing dei risultati della simulazione

### **ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI**

AAA Aneurisma aorta addominale AA Aorta ascendente **AD** Dissezione aortica **BC** Condizioni al contorno **BCT** Tronco brachiocefalico **CFD** Fluidodinamica computazionale **CT** Tomografia computerizzata CV Volume di controllo **DA** Aorta Discendente **DF** Displacement Force EST Trazione superficiale equivalente (Equivalent Surface Traction) FL Falso lume HPC High Performance Computing LCCA Arteria carotide comune sinistra LSA Arteria succlavia sinistra MALAN Modified Arch Landing Areas Nomenclautre **NS** Navier Stokes PC-MRI Immagini di risonanza magnetica a contrasto di fase TA Aorta toracica TAA Aneurisma dell'aorta toracica **TAD** Dissezione aorta toracica TL Lume vero **TEVAR** Riparazione endovascolare dell'aorta toracica (Thoracic Endovascular Aortic Repair)

WSS Sforzo di taglio alle pareti (Wall Shear Stress)

**3WK** Windkessel a 3 elementi

### **INTRODUZIONE**

Sebbene la modellistica matematica abbia trovato inizialmente difficoltà ad affermarsi nel contesto delle scienze mediche per la complessità ed eterogeneità dei fenomeni biologici, oggi è lo strumento su cui la biomeccanica si basa per spiegarne il comportamento fisiologico e patologico. [Kassab 2006] In particolare, un'attenzione sempre maggiore è riservata all'analisi e alla descrizione del sistema cardiocircolatorio. [Taylor et al. 2009]

In questo lavoro di tesi, infatti, è stata utilizzata l'analisi biomeccanica per studiare il comportamento emodinamico del flusso ematico in aorte patologiche.

Le più comuni patologie aortiche sono aneurisma e dissezione, che si possono manifestare a livello toracico e/o a livello addominale. Tradizionalmente questi tipi di anomalie venivano trattate attraverso operazioni chirurgiche open, sono poi state studiate modalità meno invasive consistenti nell'inserimento di endoprotesi con l'obiettivo di escludere la patologia da trattare. La tecnologia di riparazione endovascolare per patologie aortiche è stata quindi introdotta negli anni 80 e si è migliorata e sviluppata fino a diventare il trattamento più utilizzato. [Corbett et al. 2008]

Nel corso degli anni le endoprotesi hanno subito un'evoluzione dal punto di vista del design, dei materiali e delle metodologie di fissaggio, ma le procedure endovascolari che coinvolgono l'arco aortico rimangono ancora complesse a causa di caratteristiche anatomiche e biomeccaniche sfavorevoli, a cui sono associati tassi più elevati di complicanze postoperatorie [Böckler D, et al. 2016].

È proprio in questo contesto che prende vita un progetto nato dalla collaborazione tra l'Università degli studi di Pavia e l'IRCCS di San Donato: il progetto MALAN (*Modified Arch Landing Areas Nomenclautre*). Esso si propone di valutare le forze derivanti dall'azione emodinamica del flusso sanguigno (DF, *Displacement Force*) che agiscono nella porzione prossimale dell'arco aortico, mediante modellazione computazionale e sviluppo di simulazioni computazionali fluidodinamiche (CFD, *Computational Fluid Dynamics*). I risultati dovrebbero fornire preziose informazioni per stabilire il corretto posizionamento dello stent graft, migliorando così il risultato postoperatorio di trattamenti endovascolari dell'aorta toracica (TEVAR, *Thoraic Endovascular Aortic Repair*).

Gli obiettivi specifici del progetto sono i seguenti:

- 1. effettuare analisi CFD su pazienti con una patologia all'arco aortico per identificare una possibile correlazione tra intensità /direzione delle DF e aspetti geometrici dell'arco aortico patologico, con lo scopo di identificare le zone di atterraggio non ottimali al posizionamento dell'endograft
- 2. quantificare le **forze agenti sull'endograft** attraverso **analisi CFD** basate su immagini followup di **soggetti postoperatori** per valutare l'impatto dell'inserimento dell'endoprotesi sulla dinamica del flusso ematico

Questo lavoro di tesi quindi si inserisce nel progetto MALAN occupandosi della quantificazione delle forze emodinamiche, prima e dopo l'intervento di TEVAR.

La presentazione delle attività svolte è strutturata come di seguito descritto.

Il *Capitolo 1* fornisce un'introduzione riguardante l'anatomia dell'aorta toracica, le patologie più comuni, i trattamenti chirurgici tradizionali e i trattamenti endovascolari. Vengono evidenziati i limiti e le problematiche della tecnologia TEVAR e l'utilità delle analisi CFD per sviluppare miglioramenti nella pianificazione operatoria e avere risultati più performanti a lungo termine.

Il *Capitolo 2* presenta una review della letteratura bioingegneristica e clinica che permette di migliorare la comprensione delle relazioni tra DF e pressione, wall shear stress (WSS) e caratteristiche geometriche dei condotti considerati.

Il *Capitolo 3* fornisce la definizione di DF e un confronto tra il calcolo analitico delle forze di ancoraggio e le relative DF ottenute in seguito a simulazioni CFD, considerando semplici geometrie esemplificative.

Il *Capitolo 4* descrive i metodi: definizione della geometria da angio CT (*Computed Tomography*), creazione della mesh di superficie, estrazione delle onde di flusso da PC-MRI (*Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging*), calcolo delle condizioni al contorno necessarie per risolvere le equazioni di Navier-Stokes, definizione della mesh di volume, impostazione della simulazione, gestione del server per lanciare la simulazione e attività di post-processing per calcolo delle DF.

Il *Capitolo 5* presenta un caso di studio, descrive l'applicazione delle attività illustrate nel capitolo precedente su uno dei pazienti arruolati, presentando e confrontando i risultati relativi allo stato pree post-operatorio.

Infine, nel *Capitolo 6* è proposta una conclusione sul lavoro svolto: considerazioni sui risultati, limitazioni e sviluppi futuri.

# CAPITOLO 1 - L'aorta toracica: anatomia, patologie e trattamenti di riparazione endovascolari (TEVAR)

#### 1.1 L'aorta

L'aorta è il più grande vaso arterioso del nostro organismo, si diparte dal ventricolo sinistro e ha il compito di distribuire sangue ossigenato in tutto il sistema circolatorio, costituendo di fatto il primo tratto della circolazione sistemica.

Anatomicamente l'aorta è composta da due porzioni: l'aorta toracica, che dalla radice aortica si sviluppa fino al livello del diaframma, e dall'aorta addominale, che dal diaframma prosegue verso il basso fino a dividersi nelle arterie iliache (Fig. 1). [Shahoud et al. 2020]



Figura 1 - Anatomia dell'aorta [Erbel et al. 2014]

L'aorta, oltre a svolgere la sua primaria funzione di vaso sanguigno, ha anche un ruolo fondamentale nel controllo della resistenza vascolare e della frequenza cardiaca. Nell'aorta ascendente e nell'arco aortico sono infatti presenti recettori di pressione che permettono di regolare resistenza e frequenza cardiaca. Inoltre, le sue proprietà elastiche le consentono di svolgere il ruolo di seconda pompa (effetto *Windkessel*). Durante la sistole cardiaca, infatti, l'aorta dilatandosi è in grado di immagazzinare circa il 50 % del volume sistolico. Questo, durante la diastole, grazie alle forze elastiche immagazzinate della parete aortica, viene perfuso verso le coronarie e la circolazione periferica, in cui il flusso sanguigno è così mantenuto quasi costante. [Belz 1995; Erbel et al. 2014] Il diametro aortico non supera i 40 mm nella parte toracica e diminuisce nella zona addominale verso le arterie iliache. Le dimensioni aortiche, però, sono influenzate da diversi fattori quali età e corporatura. In particolare, con l'invecchiamento, la parete aortica tende ad espandersi, per effetto di un maggior rapporto collagene–elastina, con conseguente aumento di rigidità e pressione. Tali

cambiamenti sono solitamente lenti e graduali ma possono avere delle gravi conseguenze e favorire la comparsa di diverse patologie. [Erbel et al. 2014]

#### 1.1.1 Istologia dell'aorta

Istologicamente la parete aortica è costituita da tre strati: tunica intima, tunica media e tunica avventizia.

La tunica intima è lo strato più interno, costituito da tessuto epiteliale e connettivo. Il sottile strato endoteliale, se danneggiato, provoca la formazione di coaguli e rilascia localmente sostanze chimiche che possono causare un aumento della pressione sanguigna. La membrana basale di tessuto connettivo fornisce invece resistenza, pur mantenendo flessibilità e permeabilità. [Anatomy and Physiology 2013]

La tunica media è lo strato intermedio dell'arteria, è costituito da strati di muscolatura liscia supportati da tessuto connettivo e controlla i processi di vasocostrizione e vasodilatazione. [Anatomy and Physiology 2013]

Infine, la tunica avventizia è lo strato più esterno, costituito da tessuto connettivo, composto principalmente da fibre di collagene. I suoi strati più esterni si fondono col tessuto connettivo circostante mantenendo l'aorta ancorata ai suoi dintorni. [Anatomy and Physiology 2013]

#### 1.1.2 L'aorta toracica: aorta ascendente, arco aortico e aorta discendente

L'aorta toracica ha origine dal ventricolo sinistro dal quale è separato dalla valvola aortica. Appena sopra la cuspide della valvola hanno origine le arterie coronarie che corrono lungo il solco coronarico del cuore e sono responsabili della perfusione del miocardio. L'aorta toracica è anche responsabile della perfusione di altri distretti corporei della parte superiore del nostro corpo: collo, cervello, arti superiori e torace.

La porzione iniziale dell'aorta prende il nome di aorta ascendente, si estende arcuandosi posteriormente dando vita all'arco aortico e successivamente si sviluppa verso il basso dando vita all'aorta discendente.

L'arco aortico ha inizio a livello della quarta vertebra T4 e si estende posteriormente verso sinistra rispetto alla colonna vertebrale. Da esso hanno origine tre importanti vasi:

- il tronco brachiocefalico (o arteria anonima) è il primo vaso che ha origine dall'arco aortico e si divide in arteria succlavia destra e carotide comune destra
- la carotide comune sinistra
- l'arteria succlavia sinistra

Le arterie succlavie sono le principali arterie della parte superiore del torace e forniscono il sangue agli arti superiori. Le arterie carotidi invece, contribuiscono ad irrorare il sistema nervoso centrale e le strutture facciali.

La parte più distale dell'arco aortico, dopo l'arteria succlavia, è definita istmo aortico. Da qui ha inizio l'aorta discendente che percorre il busto verso il basso fino a livello del diaframma, in

corrispondenza della dodicesima vertebra T12 (Fig. 2). Dall'aorta toracica discendente hanno origine i vasi che permettono la perfusione del pericardio, dei bronchi e dell'esofago. [Shahoud et al. 2020]



**Figura 2** - Aorta toracica. Dal ventricolo sinistro ha origine l'aorta ascendente, essa riceve il sangue ossigenato attraverso la valvola aortica. In posizione distale rispetto all'aorta ascendente troviamo l'arco aortico che si divide in 3 vasi: 1) brachiocefalico, 2) carotide comune sinistra, 3) succlavia sinistra. Dall'arco aortico si sviluppa verso il basso l'aorta discendente, fino al livello del diaframma, da cui ha invece inizio l'aorta addominale [Erbel et al. 2014]

#### 1.2 Patologie aortiche

I più comuni processi patologici che colpiscono l'aorta sono aneurismi e dissezioni aortiche. [Guo et al. 2006]

#### 1.2.1 Aneurisma aortico

L'aneurisma, dopo l'arteriosclerosi, è la patologia aortica più diffusa. [Erbel et al. 2014] Si tende ad associare tale anomalia al distretto aortico che viene colpito e conseguentemente a fare una distinzione tra aneurisma dell'aorta toracica (TAA), aneurisma dell'aorta addominale (AAA) e anuerisma toraco addominale (TAAA). Il TAA è legato ad una degenerazione dei tessuti caratterizzata da una perdita di cellule della muscolatura liscia, una riduzione di fibre elastiche e un aumento di proteoglicani [Guo et al. 2006]. Il TAA se osservato negli adulti è sovente dovuto anche a ipertensione cronica mentre è più frequentemente presente in giovani pazienti se affetti da patologie che attaccano il tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan. [Shahoud et al. 2020]

L'aneurisma aortico si manifesta come una dilatazione permanente e irreversibile del vaso (Fig. 3), può essere giudicato aneurismatico un diametro che supera almeno del 50% il diametro normale [Johnston et al. 1991]. L'aneurisma aortico provoca un indebolimento della parete aortica, aumentando il rischio di rottura del vaso o dissezione dello stesso.



*Figura 3 -* Aneurisma toracico. A sinistra aneurisma dell'aorta ascendente, al centro dell'arco aortico e a destra dell'aorta discendete.

Il TAA può coinvolgere diverse zone dell'aorta toracica. I pazienti con TAA sono spesso asintomatici e la diagnosi è successiva ad esami eseguiti per altri motivi o a scopi di screening.

I pazienti a rischio sono bene riconosciuti se affetti da sindrome di Marfan o con valvola aortica bicuspide (BAV), più raramente presentano sintomatologia quale sensazione di compressione e dolore toracico.

Nei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica con un diamentro  $\leq 50$ mm, generalmente non è raccomandato un trattamento ma deve essere seguito un follow-up ad intervalli regolari. Il trattamento dell'aneurisma è invece indicato in presenza di dolore toracico, sintomi legati alla compressione degli organi adiacenti all'aneurisma, un diametro >55mm e/o un tasso di crescita maggiore di 3mm all'anno. Se non si interviene, il rischio maggiore a cui il paziente va incontro è la rottura dell'aneurisma con conseguente sanguinamento interno. [Erbel et al. 2014]

#### 1.2.2 Dissezione aortica

La dissezione aortica (AD) è una delle più frequenti e catastrofiche manifestazioni delle così dette sindromi aortiche acute. Si verifica in seguito ad una lesione della tunica intima che permette al sangue di penetrare verso le porzioni più esterne della parete aortica e separare la tunica intima dalla tunica media creando un canale secondario, detto falso lume (FL). [Criado 2011] Il processo è seguito da una rottura del vaso, qualora fosse lesionata ed interrotta la tunica avventizia. [Gasser 2017]

La AD può verificarsi nell'aorta ascendente e propagarsi in direzione prossimale o distale attraverso la parete aortica. Spesso il lume vero viene compresso dal FL pressurizzato, al punto tale da collassare e portare alla comparsa di complicazioni ischemiche.

Se l'aorta toracica prossimale corrisponde tendenzialmente al sito di ingresso del sangue nella creazione di un flusso secondario, fessure di rientro possono invece verificarsi in corrispondenza dell'aorta toracica discendente, dell'aorta addominale o delle arterie iliache.

Le cause che portano alla comparsa di AD non sono ancora chiare ma, un indebolimento della parete aortica è un prerequisito che potrebbe provocare la comparsa di AD in seguito a un carico di ipertensione grave e incontrollato [Criado 2011]. Sembra che malattie aortiche ereditarie come la sindrome di Marfan possano aumentare il rischio di contrarre tale patologia.

Esistono diversi tipi di AD e sono classificati in base all'estensione del processo di dissezione lungo l'aorta. La AD di tipo A influenza l'aorta ascendente mentre la AD di tipo B riguarda l'aorta toracica discendente, tendenzialmente ha inizio in posizione distale rispetto all'arteria succlavia sinistra, risparmiando l'arco aortico (Fig. 4). [Criado 2011]



**Figura 4** - Classificazione Stanford di AD. A sinistra e al centro AD di tipo A, è coinvolta l'aorta ascendete. A destra AD di tipo B, coinvolge l'aorta discendente [Erbel et al.2014]

Una volta diagnosticata la presenza di una AD indipendentemente dall'esecuzione di un trattamento chirurgico, il paziente va tenuto sotto controllo farmacologico e lo stato emodinamico deve essere costantemente monitorato. [Erbel et al. 2014] I rischi a cui un soggetto con AD va incontro sono molteplici e potenzialmente letali, tra cui la comparsa di aneurismi aortici dissecati o la rottura del vaso. [Criado 2011]

Se l'AD è di tipo A la scelta è quella di operare in quanto la mortalità in queste situazioni è del 50% nelle ore successive la diagnosi, se non si procede all'intervento. Al contrario, in presenza di AD di tipo B in fase precoce, se non si hanno manifestazioni di una progressione della patologia, il paziente riceve una terapia farmacologica per controllare il dolore, la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna. Ripetuti controlli sono necessari per monitorare lo sviluppo della patologia, preferibilmente vengono eseguite CT o MR. [Erbel et al 2014.]

#### 1.3 Trattamento di riparazione endovascolare dell'aorta toracica (TEVAR)

La tradizionale procedura chirurgica prevede di praticare una grande incisione transperitoneale o retroperitoneale per esporre la sezione aortica patologica, quindi la circolazione sanguigna viene temporaneamente interrotta. A questo punto l'aorta viene incisa e la patologia rimossa. L'operazione può durare dalle tre alle cinque ore, è fisiologicamente stressante nonché potenzialmente pericolosa per i pazienti considerati "ad alto rischio". [Figueroa et al. 2011]

Il trattamento endovascolare risulta una più che soddisfacente alternativa meno invasiva, è stata introdotta negli anni '80 e si è migliorata e sviluppata fino a diventare il trattamento più utilizzato [Corbett et al. 2008]. Essa consiste nell'inserimento di uno stent graft attraverso l'arteria femorale, provocando solo una piccola incisione a livello inguinale. L'endograft viene rilasciato in corrispondenza della patologia aortica per escluderla dalla circolazione sanguigna. I vantaggi di

questo trattamento sono diversi: minor perdita di sangue, nessuna necessità di trasfusione, più bassa mortalità e morbilità e, in ultimo, una più veloce ripresa postoperatoria da parte del paziente. (Fig. 5)



Figura 5 - Chirurgia endovascolare. A sinsitra l'inserimento dell'endograft attraverso l'arteria femorale, in centro il posizionamento e a destra il rilascio dello stesso. (Fonte: https://bellandi.net/content/gli-aneurismi.html)

Se inizialmente il TEVAR veniva considerato per pazienti che non sarebbero stati in grado di sopportare un intervento di chirurgia open, ad oggi questa tecnologia è utilizzata per una grande varietà di pazienti e aneurismi morfologicamente molto diversi. Tuttavia, per garantire il successo di questo trattamento sono inevitabili alcune valutazioni preliminari [Erbel at al.]:

- è fondamentale che all'estremità distale e prossimale della patologia ci sia una porzione di vaso sano con diametro >40mm e lunghezza ≥20 mm per consentire un corretto atterraggio ed ancoraggio dell'endoprotesi
- è utile valutare la lunghezza della lesione in relazione ai vicini vasi laterali
- è necessaria la presenza di un facile accesso a livello dell'arteria femorale o eventualmente brachiale per raggiungere il sito dell'aneurisma o della dissezione.

In mancanza dei requisiti appena descritti l'intervento di chirurgia tradizionale è preferito al TEVAR. [Erbel et al. 2014]

Nonostante i numerosi vantaggi le riparazioni endovascolari di TAA, qualora siano possibili, non sono prive di complicazioni, esse infatti possono manifestarsi in diversi modi e contribuire al fallimento a lungo termine del trattamento, il quale spesso richiede la necessità di un secondo intervento chirurgico. [Lam et al. 2008]

#### **1.3.1 Le Problematiche di TEVAR**

Diverse sono le problematiche a cui la tecnologia TEVAR va incontro, le più comuni e frequenti sono la comparsa del fenomeno di *endoleak* e la migrazione dello stent, meno frequenti sono la rottura del dispositivo, formazioni di trombi ed infezioni. [Figueroa et al. 2011]

L'*endoleak* consiste nella persistenza di sangue all'interno dell'aneurisma nonostante la presenza di un'endoprotesi, quest'ultima infatti dovrebbe escludere il tratto di vaso patologico dalla circolazione sistemica. Tale problematica si presenta nel 20/40% dei pazienti trattati con TEVAR ed è potenzialmente pericolosa, in quanto causa un aumento di pressione nell'aneurisma e potrebbe provocare la rottura dello stesso. [Figueroa et al. 2011]

Esistono diversi tipi di endoleak (Fig.6), la classificazione considera il sito di origine e la causa del sanguinamento nel tratto che dovrebbe essere stato espulso dalla circolazione:

- Endoleak di tipo I: il sangue scorre dall'estremità prossimale (tipo Ia) o distale (tipo Ib) all'interno dell'aneurisma, il passaggio avviene in corrispondenza delle zone di atterraggio dello stent graft. Si verifica anche a breve termine e rappresenta il 10% delle manifestazioni di endoleak. [Figueroa et al. 2011]
- Endoleak di tipo II: si verifica quando il sangue si riversa nell'aneurisma dai vasi laterali che originano dall'aorta, come l'arteria mesenterica inferiore. Si manifesta spesso (>50% dei casi). [Figueroa et al. 2011]
- Endoleak di tipo III: è legato a dei difetti di fabbrica dello stent, le sue componenti si separano e il sangue fluisce all'interno dell'aneurisma, si verifica raramente (<5% dei casi). [Figueroa et al. 2011]
- Endoleak di tipo IV: il sangue si infiltra nelle pareti dell'endograft e fluisce nell'aneurisma. [Figueroa et al. 2011]



Figura 6 - Rappresentazione schematica dei quattro tipi di endoleak [Fonte:Figueroa et al. 2011]

L'endograft può essere inoltre soggetto a fenomeni di migrazione, vengono considerati tendenzialmente significativi gli spostamenti superiori ai 5 mm. [Figueroa et al. 2011] Le problematiche sopra descritte sono inoltre legate a diversi fattori:

- diamentro, lunghezza e curvatura della porzione aortica coinvolta
- presenza di trombi e calcificazioni
- inadeguato ancoraggio del dispositivo alle estremità prossimale e distale

• tortuosità dei vasi coinvolti

#### 1.3.2 Analisi delle problematiche di TEVAR e obiettivo della tesi

Studi clinici, esperimenti *in vivo, in vitro, ex-vivo* e tecniche computazionali negli anni hanno lavorato in parallelo per studiare e comprendere come diversi elementi emodinamici, fisiologici e anatomici possano influenzare le performance della tecnologia TEVAR per cercare di migliorarne le prestazioni a lungo termine e ottimizzare le pianificazioni operatorie.

La maggior parte di questi studi hanno riguardato il trattamento di riparazione con endoprotesi di patologie dell'aorta addominale e del tratto discendente dell'aorta toracica, mentre le procedure endovascolari che coinvolgono l'arco aortico rimangono complesse a causa di caratteristiche anatomiche e biomeccaniche meno favorevoli a cui sono associati tassi più elevati di problematiche postoperatorie. [Böckler D, et al. 2016].

È quindi in questo contesto che si colloca il presente lavoro di tesi, proponendo una quantificazione emodinamica dell'arco aortico attraverso il calcolo delle forze emodinamcihe agenti sulla parete del'arteria (*displacement forces, DF*), prima e dopo l'intervento di TEVAR, tramite simulazioni fluidodinamiche computazionali (CFD) con elementi di imaging della pratica clinica.

### CAPITOLO 2- Review della letteratura biongegneristica e clinica

#### 2.1 Criteri di ricerca e selezione degli articoli

La ricerca degli articoli in letteratura è stata eseguita principalmente sulla piattaforma Google scholar.

Le parole chiave utilizzate sono state le seguenti:

- Computational fluid dynamics
- Endograft displacement
- Drag forces
- Displacement forces
- TEVAR
- Endograft
- Stent graft
- Thoracic aortic aneurysm

Lo scopo della ricerca è stato identificare gli studi eseguiti sull'aorta toracica che avessero consentito il calcolo delle forze esercitate dal flusso ematico in aorte patologiche e/o trattate con endoprotesi. L'obiettivo è stato quello di comprendere la relazione tra le forze emodinamiche e le caratteristiche morfologiche dell'aorta toracica, geometriche dell'endoprotesi o un eventuale spostamento di quest'ultima.

Sono stati raccolti studi *in vivo, in vitro, ex-vivo,* simulazione computazionali e sviluppi di modelli analitici, non tutti trovavano una corrispondenza con gli obiettivi della ricerca e per questo sono stati scartati.

Sono stati invece analizzati e selezionati principalmente studi computazionali ed esperimenti in vitro riguardanti il calcolo e lo studio delle DF in aorta. Nonostante si sia interessati all'aorta toracica e ai trattamenti di TEVAR è stato considerato opportuno inserire nella review studi riguardanti l'aorta addominale che potessero fornire informazioni concordi ai fini della ricerca ed estendibili all'aorta toracica.

Gli studi che verranno presentati si propongono di calcolare le forze emodinamiche in aorta e di identificare relazioni tra componenti, modulo, intensità e verso delle DF con le caratteristiche morfologiche e geometriche rispettivamente del vaso arterioso e dell'endodoprotesi. Viene in taluni casi considerata, inoltre, la possibile relazione tra lo spostamento dello stent graft e la direzione di azione della forza emodinamica sviluppatasi a livello di quest'ultimo.

In Tabella 1 sono elencati gli articoli selezionati, per ognuno sono indicati autori, anno di pubblicazione, tipo di studio, obiettivo e risultati. I paragrafi successivi ne presentano una descrizione più dettagliata.

AUTORE	ANNO	TIPO DI STUDIO	OBIETTIVO	RISULTATI
K. Liffman et al.	2001	Studio computazionale e modello analitico	DF agenti sull'endograft in aorta addominale	DF legate alla geometria. L'aumento delle dimensioni incide maggiormente rispetto alla presenza di una curvatura.
S. K. Lam et al.	2008	Studio computazionale	DF su stant graft in TA	DF legate al diametro, alla posizione iniziale e allo spostamento dell'endograft.
C.A. Figueroa et al.	2009	Studio computazionale	Relazione tra curvatura e DF	La componente maggiore delle DF è laterale rispetto al flusso sanguigno. La curvatura influenza direzione e intensità della DF.
C.A. Figueroa et al.	2009	Studio computazionale	DF pulsatili su endograft in TA	L'Orientazione delle DF dipende dalla curvatura e dalla posizione del graft.
C.A. Figueroa et al.	2010	Studio computazionale e analisi in vivo (CT)	Relazione tra DF e direzione spostamento endograft	Esiste una correlazione tra spostamento dello stent e direzione e intensità della DF.
H.Roos et al.	2016	In vitro	Relazione tra DF, diametro e curvatura	Le DF sono più intense quando l'estremità distale è più ampia della prossimale e vicino ad una curvatura.
M.M. Marrocco- Trischitta et al.	2018	Studio computazionale	Relazione tra morfologia dell'arco aortico e DF	Esiste un legame tra tipo di arco, zone di atterraggio e DF. Le analisi CFD risultano utili per pianificazione di TEVAR.
M.M. Marrocco- Trischitta et al.	2018	Studio computazionale	Relazione tra morfologia dell'arco aortico aneurismatico e DF	Esiste un legame tra tipo di arco, zone di atterraggio e DF. I risultati per archi sani sono estendibili a quelli aneurismatici.
T.M. van Bakel et al.	2018	Studio computazionale	Impatto emodinamico di TEVAR in TA	Le DF risultano intense in Zona 2 e legate alla migrazione dello stent e ad endoleak di tipo I.
M.M. Marrocco- Trischitta et al.	2020	Studio computazionale	DF in arco bovino	La Zona 3 per un arco bovino è un ambiente biomeccanico sfavorevole per TEVAR.

 Tabella 1 - La tabella contiene l'elenco degli articoli selezionati durante la review della letteratura

#### 2.2 "Analytical modeling and numerical simulation of forces in an endoluminal graft" [Liffman et al. 2001]

È stato eseguito uno studio che utilizza l'analisi matematica e la fluidodinamica computazionale per analizzare le forze che agiscono all'interno dell'aorta toracica, in corrispondenza della biforcazione iliaca a seguito di un intervento di riparazione endovascolare, per comprendere come tali forze possano influenzare le performance del dispositivo stent graft.

Sono state analizzate le forze agenti su due graft di diversa dimensione: uno più grande con diametro di inlet di 3 cm e outlet di 1 cm, un secondo più piccolo con diametro di inlet e outlet rispettivamente di 2.4 cm e 1.2 cm. Tali graft sono stati analizzati considerando delle varianti conformazionali in termini di curvatura: una prima configurazione in cui le arterie iliache sono dritte (Fig.7) e una seconda in cui una delle due arterie viene curvata (Fig.8).



**Figura** 7 - A sinistra sono raffigurati i dettagli della geometria del graft più grande senza curvatura ed è riportata la tabella con i parametri di flusso della CFD. Le stesse informazioni a destra sono relative al graft di dimensioni minori senza curvatura.



*Figura 8 -* A sinistra sono raffigurati i dettagli della geometria del graft più grande con curvatura ed è riportata la tabella con i parametri di flusso della CFD. Le stesse informazioni a destra sono relative al graft di dimensioni minori con curvatura.

Le simulazioni sono state eseguite con le impostazioni di velocità e pressione riportate nelle tabelle (Fig.7,8) e sono state calcolate le forze che agiscono all'interno dei graft.

Nella prima configurazione, per questioni di simmetria, la risultante lungo la direzione  $\vec{x}$  è nulla, mentre la componente lungo  $\vec{y}$  risulta essere di 7.12 N per il graft pù grande e 3.10 N per il graft più piccolo, quasi la metà. La tabella in Figura 7 riporta inoltre il delta pressorio misurato tra inlet e outlet, oltre ai valori di pressioni in corrispondenze di queste superfici. I valori delle forze calcolati tramite CFD non tengono però conto della forza di gravità. Analiticamente è stato quindi calcolato il contributo lungo  $\vec{y}$  legato alla presenza di gravità. I valori ottenuti sono stati di 8 N e 3.8 N rispettivamente per il graft grande e piccolo.

Le stesse simulazioni sono state eseguite sulle geometrie curve, di cui vengono riportate anche i valori di velocità e pressioni registrate in outlet, oltre che il delta pressorio (Fig.8).

In questo caso le forze avranno entrambe le componenti diverse da zero, lungo  $\vec{x}$  e lungo  $\vec{y}$ . I valori ottenuti sono i seguenti:

- graft grande  $\rightarrow R_x = 1.3 N R_y = 8.24 N$  (senza gravità)  $R_y = 9.1 N$  (con gravità)
- graft piccolo  $\rightarrow R_x = 1.49 N R_y = 4.40 N$  (senza gravità)  $R_y = 5.10 N$  (con gravità)

Anche in questo caso la componente lungo  $\vec{y}$  della forza agente sul graft più piccolo risulta essere circa la metà del graft di dimensioni maggiori, mentre le componenti lungo  $\vec{x}$  sono comparabili.

Questo permette di comprendere che l'intensità della forza agente sul graft dipende più dalla dimensione dell'innesto, piuttosto che dalla sua curvatura. La presenza di una curvatura però genera una componente della DF anche in direzione laterale, che si aggiunge alla componente verticale già presente nel graft dritto, provocando un incremento verticale di spostamento in corrispondenza della zona di atterraggio distale.

È chiaro quindi come le DF siano legate alla geometria e come una curvatura possa incrementare la componente laterale delle DF, provocando eventualmente un maggior spostamento dell'endoprotesi nella stessa direzione.

Dovendo effettuare una quantificazione emodinamica dell'arco aortico, la comprensione del comportamento delle DF in corrispondenza di una curvatura risulta infatti fondamentale.

## 2.3 "A computational study on the biomechanical factors related to stent-graft models in the thoracic aorta" [Lam et al. 2008]

La presenza di una significativa curvatura in corrispondenza dell'arco aortico causa, nell'aorta toracica, un complesso campo di flusso che non si osserva in altre parti dell'arteria. Lam et al. in questo studio si propongono di discutere le conseguenze della presenza di un'endoprotesi all'interno dell'aorta toracica. Il loro obiettivo consiste nell'individuare le relazioni che esistono tra i fattori biomeccanici e le forze che agiscono all'interno del lume dell'endograft. A tale scopo sono state eseguite diverse simulazioni fluidodinamiche e sono stati elaborati diversi modelli per il calcolo delle DF.

La geometria dell'aorta toracica è stata definita basandosi su una CT di un paziente affetto da aneurisma e successivamente è stato inserito virtualmente uno stent, la cui posizione iniziale è stata espressa in gradi (0° arco prossimale, 180° inizio aorta discendente). (Fig. 9)



Figura 9 - A sinistra rappresentazione schematica dell'aorta toracica dello stent, la scala in gradi permette di definire la posizione iniziale dello stent e lo spostamento. A destra la mesh dell'endograft per eseguire la simulazione fluidodinamica

Le simulazioni sono state eseguite e i risultati validati con curve di velocità derivate da analisi sperimentali.

I fattori determinanti nel calcolo e nella variazione delle DF sono risultati il diametro interno, la posizione iniziale dell'endograft e diametro di curvatura dell'arco. Sono state calcolate solo due componenti della DF: x(trasversale) e y (verso il basso). Le conclusioni sono state le seguenti:

• L'aumento del diametro interno è accompagnato da un aumento della DF. Entrambe le componenti della forza (laterale e verso il basso) mostrano una relazione approssimativamente lineare con il diametro interno dello stent (Fig. 10); si registra un aumento del 62% della DF per un aumento di diametro di 16 mm.



*Figura 10* - *Relazione tra il diametro interno dell'endograft e la DF: in grigio chiaro la componente verticale delle DF, in grigio scuro la componente orizzontale e in nero la risultante.* 

• La DF mostra un'ovvia dipendenza dalla posizione iniziale dello stent (Fig.11) e un andamento decrescente. Passando da 90° (DF=17.21 N) a 180° (DF=2.27 N), la DF diminuisce dell'87%.



*Figura 11* - *Relazione tra la posizione iniziale dell'endograft (espressa in gradi) e la DF: in grigio chiaro la componente verticale delle DF, in grigio scuro la componente orizzontale e in nero la risultante* 

• L'impatto della variazione del diametro di curvatura non è così forte come la variazione di diametro interno e la posizione iniziale, risulta una relazione approssimativamente lineare e decrescente (Fig.12)



*Figura 12 - Relazione tra il diametro di curvatura dell'endograft e la DF: in grigio chiaro la componente verticale delle DF, in grigio scuro la componente orizzontale e in nero la risultante* 

In conclusione, ad un aumento del diametro interno del vaso è associato un aumento della portata e un conseguente aumento delle forze emodinamiche agenti sulle pareti. Poiché nella pratica clinica vengono utilizzati endograft sovradimensionati per garantire un maggior fissaggio, questi dovranno resistere a forze maggiori. Per quanto riguarda la posizione di partenza invece, la forza emodinamica diminuisce notevolmente spostandosi dall'estremità prossimale a quella distale. Considerando l'arco aortico la scelta del posizionamento dell'endograft dovrà considerare la forza emodinamica a cui il dispositivo sarà sottoposto in relazione alla forza di fissaggio. La variazione del diametro di curvatura non incide come i parametri precedenti sulla forza emodinamica.

#### 2.4 "Effect of curvature on displacement forces acting on aortic endografts: a 3dimensional computational analysis" [Figueroa et al. 2009 I]

In questo lavoro del 2009 Figueroa et al. si sono concentrati sull'impatto che la curvatura del sito anatomico trattato con TEVAR ha sulle DF che agiscono sull'endograft, tramite tecniche di analisi computazionale.

È stata eseguita un'analisi fluidodinamica computazionale simulando il flusso e la pressione sanguigna. Uno stent è stato inserito virtualmente nel modello 3D di un paziente che presentava un AAA e la simulazione è stata ripetuta modificando alcune caratteristiche geometriche: è stata eliminata la curvatura dell'endograft, è strato raddrizzato il collo aortico e anche le curvature in corrispondenza delle arterie iliache (Fig.13). Per ogni configurazione sono state calcolate intensità e direzione delle DF agenti sull'endoprotesi.



*Figura 13 - (B) Viene mostrata la variazione del modulo della DF nel tempo nelle tre configurazioni. Intensità e direzione delle DF sono rappresentate dalle frecce nelle tre viste: anteriore(A), laterale(C) e assiale(D).* 

Confrontando i risultati delle simulazioni nelle varie configurazioni (Fig.13) è stato possibile concludere che la direzione e l'intensità delle DF sembrano essere strettamente correlate alla curvatura del sito anatomico e quindi dello stent graft. La componente con maggior intensità della DF risulta essere quella nella direzione trasversale rispetto alla direzione di scorrimento del sangue, nel momento in cui le curvature vengono eliminate invece, a parità di pressione, l'intensità complessiva delle DF diminuisce e la direzione dominante segue il flusso sanguigno.

In conclusione, intensità e direzione delle DF che agiscono sullo stent graft sono legate alla curvatura dello stesso e la maggior componente è orientata secondo la direzione perpendicolare all'asse del vaso nelle aree che presentano una curvatura.

## 2.5 "Magnitude and direction of pulsatile displacement forces acting on thoracic aortic endografts" [Figueroa et al. 2009 II]

Dopo aver dimostrato che la maggior componente della DF ha direzione ortogonale alla direzione di scorrimento del sangue e la sua intensità è strettamente correlata alla curvatura del dispositivo, Figueroa et al. si propongono di studiare le DF tramite analisi computazionale in un modello reale di stent dell'aorta toracica, ricostruito da CT.

L'obiettivo questa volta è comprendere come altri fattori possano incidere sul calcolo della DF. Le variabili investigate sono state le dimensioni e la posizione dell'endograft e l'elevata pressione alla quale quest'ultimo è perennemente sottoposto.

Le simulazioni paziente-specifiche sono state eseguite prima e dopo un intervento di TEVAR, i risultati ottenuti permettono di capire che l'aumento delle DF è legato in maniera approssimativamente lineare all'aumento della pressione sanguigna media. Inoltre, l'aumento di pressione causa un consistente cambiamento nella direzione delle DF. (Fig. 14)



**Figura 14** - A sinistra grafico del flusso, al centro della pressione e a destra della forza. La curva blu è riferita alle simulazioni eseguite con i valori di pressione di riferimento, quella rossa con valori di pressione elevata. Le immagini seguenti confrontano l'orientamento dei vettori DF per la pressione di riferimento (freccia blu) e la pressione elevata (freccia rossa), rispettivamente nelle viste anteriore (a sinistra), laterale (al centro) e assiale(a destra).

In particolare, nell'aorta toracica vi è un sostanziale cambiamento nella curvatura del vaso e conseguentemente una differenza nell'orientazione delle DF. Nell'aorta ascendete la maggior componente delle DF è quella craniale (verso l'alto), mentre in corrispondenza dell'aorta discendete è quella caudale (laterale rispetto alla direzione del flusso sanguigno). Quindi, più la posizione dello stent è prossimale, maggiore è il modulo della componente craniale della DF.

L'opinione secondo cui l'orientamento della DF è principalmente nella direzione a valle del flusso sanguigno era basata sul presupposto che il contributo principale per il calcolo della DF fosse la forza di taglio esercitata dal flusso sanguigno sull'endograft. In questo studio, è stato dimostrato esattamente l'opposto: la combinazione della pressione sanguigna e la geometria dell'endograft sono molto più determinanti nella definizione dell'ampiezza e della direzione della DF. Gli endograft toracici possono essere molto più instabili di quanto si sospettasse in precedenza, in particolare nell'arco e nell'aorta toracica discendente prossimale. L'orientamento primario del vettore della forza di spostamento che agisce su un innesto impiantato in un TAA non è nella direzione verso il basso (caudale), ma piuttosto nella direzione verso l'alto (craniale) rispetto al flusso sanguigno nelle viste assiali.

## 2.6 "Preliminary 3D computational analysis of the relationship between aortic displacement force and direction of endograft movement" [Figueroa et al. 2010]

In studi precedenti è stato misurato lo spostamento dell'endograft considerando una o due dimensioni. Il movimento nel tempo di un'endoprotesi è però completamente descritto solo se vengono considerate le tre dimensioni spaziali. L'obiettivo dello studio è quindi quello di determinare lo spostamento dell'endograft a partire da immagini CT follow-up e studiarne la relazione con le DF su essi agenti.

Per effettuare le misure di spostamento è necessario che vengano cooregistrate due immagini dello stesso paziente e dello stretto distretto anatomico, acquisite in due momenti diversi e distanti nel tempo. Lo studio ha previsto il coinvolgimento di 5 pazienti con AAA, di cui 4 hanno manifestato una migrazione dello stent (tra i 5 e i 10 mm). Come misura di quantificazione della migrazione è stato considerato lo spostamento del centroide, le DF sono state calcolate mediante simulazione fluidodinamica. Come misura di correlazione tra migrazione e DF è stato considerato il coseno dell'angolo compreso tra la DF e il vettore spostamento del centroide.

I risultati ottenuti sono riassunti in Tabella 2 e i vettori di forza e spostamento mostrati in Figura 15. Lo spostamento medio del centroide risulta di 18mm, in due casi lo spostamento maggiore si ha in direzione laterale ( $\vec{y}$ ) mentre negli altri tre in direzione assiale ( $\vec{z}$ ). L'intensità e l'orientazione delle forze agenti sull'endograft varia in base all'angolazione e alle condizioni emodinamiche di ogni paziente. In media è stato calcolato un valor medio di 5.8 N. Nel complesso la DF risulta perpendicolare all'asse dell'aorta in corrispondenza dei punti di massima curvatura.

Il valore medio di correlazione misurato è 0.38 corrispondente ad un angolo di 67°. I valori di correlazione sono più alti per pazienti che hanno avuto manifestazioni di migrazione tra 8 mesi e 3.5 anni dopo l'intervento (pazienti 1,2 e 4). Il paziente 3 presenta un valore di correlazione molto basso, l'endoprotesi ha subito uno spostamento in direzione laterale a 8 mesi dall'intervento e un intervento è stato necessario per compensare endoleak di tipo I. Successivamente, è stato registrato uno spostamento nella direzione della DF. Il paziente 5 ha presentato fenomeni di migrazione dello stent dopo 8.5 anni.

Patient #	1	2	3	4	5
Movement magnitude (mm)	17.5	18.0	9.0	28.8	14.0
Anterior (x) (mm)	4.0	12.1	-0.5	2.6	-6.0
Lateral (y) (mm)	11.0	13.0	-9.0	-14.5	4.0
Axial (z) (mm)	-13.0	-3.0	0.0	-24.8	-12.0
DF magnitude (N)	4.8	9.5	5.6	3.7	5.2
Anterior (x) (N)	2.6	8.5	5.0	0.8	3.9
Lateral (v) (N)	-2.4	-0.4	-0.7	1.1	-0.5
Axial (N)	-3.3	-4.2	-2.3	-3.3	-3.4
Correlation metric $\cos(\alpha)$	0.31	0.65	0.08	0.66	0.20

**Tabella 2** - Spostamenti nelle tre direzioni dei centroidi tra prima rilevazione e follow-up. Intensità della DF e sue componenti. Parametro di correlazione cosα. Tutti i valori sono riportati per i cinque pazienti allo studio



Displacement force in baseline model
 Movement of endograft centroid between baseline and follow-up scans
 Figura 15 - Vettore DF (rosso) e vettore spostamento (giallo) dei cinque pazienti studiati

In conclusione, lo studio su così pochi pazienti non permette di raggiungere conclusioni cliniche definitive. I risultati mostrano una possibile correlazione tra spostamento e direzione della DF in tre casi. La presenza di un paziente che non presenta migrazione fino a dopo otto anni dall'intervento suggerisce però che lo spostamento del dispositivo non dipende da un solo fattore.

## 2.7 "Displacement forces in stent grafts: influence of diameter variation and curvature asymmetry" [Roos et al. 2016]

In questo studio Roos et al. eseguono un esperimento in vitro per misurare le DF che agiscono su stent con diverse forme e il conseguente eventuale spostamento.

Il flusso pulsatile è creato grazie all'ausilio di una pompa collegata ad un circuito chiuso (Fig. 16). È stata utilizzata una fequenza di 60 battiti al minuto e una velocità media di flusso di 1.38L/min. Le pressioni utilizzate sono state 145/80, 170/90 e 195/100 misurate all'estremità distale di ogni stent graft.



Figura 16 - Rappresentazione schematica del circuito di perfusione dell'aorta

Gli stent utilizzati hanno un diametro di 16 mm all'estremità prossimale e un diametro distale di 12 mm (affusolato - Tapered), 16 mm (non affusolato - Non tapered) e 27 mm (con rigonfiamento all'estremità distale - Bell bottom). Le lunghezze dello stent sono rispettivamente di 140, 135, 140 mm.

Le misurazioni in configurazione asimmetrica sono state eseguite solo su stent non affusolato con angolazione di 90° (Fig.17). In configurazione simmetrica sono stati utilizzate tutti gli stent in tutte le angolazioni (Fig.18).



**Figura 17** - Stent graft con curvatura asimmetrica. A sinistra curvatura in corrispondenza dell'estremità prossimale (1:3); a destra curvatura in corrispondenza dell'estremità distale (3:1).



*Figura 18* - *Stent graft con curvatura simmetrica: A) a sezione costante, B) affusolato, C) con rigonfiamento all'estremità distale.* 

Le simulazioni del flusso sanguigno attraverso gli stent sono state eseguite, le DF calcolate e sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- 1. Curvatura simmetrica al centro dello stent (Tabella 3)
- Stent non affusolato (Non-tapered) A 0° forze trascurabili. Le DF aumentano con pressione e angolazione. L'intensità è simile ad entrambe le estremità. L'intensità maggiore (1.7 N) si ha in corrispondenza di un angolo di 90° e pressione di perfusione di 195/100 mmHg.
- Stent affusolato (Tapered) Le DF sono maggiori dello stent non affusolato in entrambe le estremità a qualsiasi condizione di pressione e angolazione.
- Stent con rigonfiamento (Bell-bottom) Le DF sono maggiori all'estremità distale per tutte le condizioni di curvatura e pressione. Picco delle forze sempre a 90°.

	Proximal end			Distal end		
Angle	<b>0</b> °	45°	90	<b>0</b> °	45°	90
Non-tapered						
145/80	$0.22\pm0.02$	$0.57\pm0.01$	$0.84\pm0.02$	$0.09\pm0.04$	$0.55\pm0.01$	$0.87\pm0.01$
170/90	$0.31\pm0.02$	$0.76\pm0.02$	$1.31\pm0.04$	$0.13\pm0.03$	$0.74\pm0.01$	$1.30\pm0.03$
190/100	$0.38\pm0.02$	$1.03\pm0.03$	$1.72\pm0.08$	$0.19\pm0.01$	$0.98\pm0.04$	$1.64\pm0.08$
Tapered						
145/80	$0.57\pm0.00$	$1.20\pm0.01$	$1.35\pm0.01$	$0.43\pm0.00$	$1.15\pm0.01$	$1.42\pm0.01$
170/90	$0.77\pm0.01$	$1.60\pm0.03$	$1.81\pm0.02$	$0.59\pm0.01$	$1.55\pm0.01$	$1.90\pm0.01$
190/100	$0.97\pm0.05$	$1.90\pm0.04$	$2.30\pm0.02$	$0.76\pm0.03$	$1.86\pm0.03$	$2.40\pm0.01$
Bell-bottom						
145/80	$0.00\pm0.01$	$0.65\pm0.02$	$1.48\pm0.04$	$2.72\pm0.01$	$3.59\pm0.02$	$4.08\pm0.05$
170/90	$-0.02\pm0.01$	$0.69\pm0.03$	$1.80\pm0.06$	$3.62\pm0.01$	$4.54\pm0.02$	$5.50\pm0.04$
190/100	$-0.06\pm0.01$	$0.95\pm004$	$2.32\pm0.06$	$4.58\pm0.01$	$5.80\pm0.03$	$6.85\pm0.05$

Tabella 3 - DF indotte dal flusso (N) all'estremità prossimale (Proximal End) e distale (Distal End) dell'innesto di stentper diverse configurazioni (Non-tapered, Tapered, Bell-bottom), pressioni di perfusione (145/80mmHg, 170/90 mmHg,<br/>190/100mmHg) e angolazioni dello stent (0°,45°,90°).

- 2. Curvatura asimmetrica, posizionata vicino alla zona di ancoraggio dello stent, sia distale che prossimale (Tabella 4)
- DF maggiori vicino alla curvatura e diminuiscono all'estremità opposta.
|         | Proximal |      |      |      |      | Distal |      |      |      |      |
|---------|----------|------|------|------|------|--------|------|------|------|------|
|         | 3:1      | 2:1  | 1:1  | 1:2  | 1:3  | 3:1    | 2:1  | 1:1  | 1:2  | 1:3  |
| 145/80  | 0.94     | 1.12 | 1.19 | 1.17 | 1.23 | 1.23   | 1.19 | 1.18 | 0.95 | 0.94 |
| 170/90  | 1.28     | 1.41 | 1.55 | 1.61 | 1.68 | 1.63   | 1.50 | 1.52 | 1.45 | 1.25 |
| 185/100 | 1.56     | 1.70 | 1.90 | 1.94 | 2.10 | 1.97   | 1.77 | 1.85 | 1.83 | 1.56 |

 Tabella 4 - DF indotte dal flusso (N) all'estremità prossimale (3:1 più prossimale, 1:3 più distale) e distale (3:1 più distale, 1:3 più prossimale) dell'innesto di stent non affusolato, ad un'angolazione di 90° a diverse pressioni di perfusione. Sono mostrati i valori medi.

Per quanto riguarda lo spostamento, il valore massimo è registrato in corrispondenza del massimo valore delle forze (90° con pressione di 190/100mmHg). In particolare, il valore più elevato lo presenta lo stent con il rigonfiamento. Nella curvatura asimmetrica il movimento risulta sempre minore nell'estremità più lontana dalla curvatura. (Tabella 5)

Bend	Stent graft proximal and distal diameter	Displacement at 195/100 mmHg (mm)
1:1	16-27	$0.36 \pm 0.023$
1:1	16-16	$0.24 \pm 0.012$
1:1	16-12	$0.24 \pm 0.007$
1:2	16-16	$0.23 \pm 0.009$
1:3	16-16	$0.19 \pm 0.011$
2:1	16-16	$0.12 \pm 0.012$
3:1	16-16	$0.17 \pm 0.018$

**Tabella 5** - Movimento dello stantgraft (media e deviazione standard) in mm per un'angolazione di 90° a pressione di perfusione di 195/100 mmHg in configurazione simmetrica (prime tre righe) per tutti gli stent e asimmetrica per lo stent non affusolato(1:3 estremità prossimale, 3:1 estremità distale)

C'è una forte correlazione tra il grado del movimento laterale dello stent e l'intensità delle DF. Le forze che agiscono sullo stent sono causate dalla pressione interna che agisce normalmente sulla superficie dello stent e dallo sforzo di taglio che agisce tangenzialmente. C'è anche una forza di reazione che nasce dall'angolazione dello stent o dalla variazione del diametro, tale forza deriva dal cambiamento di direzione, accelerazione e decelerazione del flusso. La pressione e le forze di reazione aumentano con l'aumentare della curvatura del graft. L'esperimento è stato creato per calcolare la forza risultante e la sua direzione ad entrambe le estremità dello stent e non considera le singole componenti. L'asimmetria della curvatura risulta essere causa di un modesto aumento delle DF nell'estremità più vicina alla curvatura. Le forze verticali sono trasferite alla zona prossimale come sforzo e le forze orizzontali come carico all'estremità distale.

# 2.8 "The modified arch landing areas nomenclature (malan) improves prediction of stent graft displacement forces: proof of concept by computational fluid dynamics modelling" [Marrocco-Trischitta et al. 2018]

In questo studio Marrocco-Trischitta et al. si propongono di studiare e analizzare intensità e verso delle DF agenti nelle diverse zone dell'arco aortico considerando diverse tipologie di arco (Fig. 19), al fine di individuare specifiche aree con condizioni emodinamiche particolarmente ostili.



*Figura 19 - The Modified Arch Landing Areas Nomenclature (MALAN). Zone di atterraggio secondo la classificazione di Ishimaru per i diversi archi aortici.* 

Sono stati reclutati quindici pazienti, cinque per ogni tipo di arco, è stata ricostruita l'anatomia vascolare paziente-specifica da CT e definite le condizioni al contorno a partire da immagini di PC-MRI. È stato impostato un flusso di 4.88 L/min per la superficie di inlet e le superfici di outlet sono state modellizzate in accordo con il circuito a tre elementi di Windkessel. I valori di pressione media diastolica e sistolica dei pazienti sono stati rispettivamente di 117mmHg e 71 mmHg. Alle pareti è stata impostata una velocità nulla. Sono stati simulati sei battiti cardiaci per raggiungere la convergenza dei campi di velocità e pressione.

Le simulazioni CFD hanno permesso di conoscere i valori di pressione, velocità e WSS in ogni nodo della mesh di volume. Le DF sono state calcolate in ogni zona dell'arco aortico secondo la classificazione di Ishimaru in corrispondenza del picco sistolico. Le DF sono state normalizzate attraverso il calcolo della trazione superficiale equivalente (EST) data dal rapporto tra modulo della DF e area della zona considerata. Questo ha permesso di effettuare un confronto diretto tra le zone delle diverse tipologie di arco.

I risultati ottenuti sono presentati nelle Tabelle 6 e 7. La Figura 20 rappresenta in maniera schematica come sono orientate le DF nelle diverse zone dell'arco aortico.

	Type I	Type II	Type III	р
Zone 0	0/1	0/11	0/111	.090
	13.2 (8.7–17.7) N	14.1 (9.9-18.2) N	9.5 (6.4-12.6) N	
Zone 1	1/I	1/11	1/111	.211
	1.7 (1.0-2.3) N	2.4 (1.6-3.1) N	2.3 (1.3-3.2) N	
Zone 2	2/I	2/11	2/111	.937
	3.4 (1.4-5.3) N	3.3 (2.2-4.3) N	3.1 (1.1-5.0) N	
Zone 3	3/1	3/11	3/111	.007
	2.6 (1.6-3.7) N	6.1 (4.2-8.0) N	5.8 (3.2-8.3) N	
р	<.001	<.001	<.001	

Results are reported as mean with 95% CI in parentheses. 3/I vs. 3/II p = .010; 3/I vs. 3/III p = .019.

 Tabella 6 - Confronto tra l'intensità della DF tra Zone dei diversi archi. Sono mostrati i valori medi relativi ai cinque pazienti con la stessa tipologia di arco aortico e i relativi intervalli di confidenza. L'ultima colonna rappresenta il p-value dei confronti tra zone.

	Type I	Type II	Type III	p
Zone 0	0/I 2265 (179—2739) N/m <sup>2</sup>	0/II 2393 (2096–2691) N/m <sup>2</sup>	0/III 1807 (1286–2328) N/m <sup>2</sup>	.054
Zone 1	1/I 2389 (1514—3264) N/m <sup>2</sup>	1/II 3134 (1792-4475) N/m <sup>2</sup>	1/III 2765 (1624—3906) N/m <sup>2</sup>	.460
Zone 2	2/I 2195 (1632—2757) N/m <sup>2</sup>	2/II 1953 (1141-2766) N/m <sup>2</sup>	2/III 2138 (1006-3271) N/m <sup>2</sup>	.851
Zone 3	3/I 1725 (929-2521) N/m <sup>2</sup>	3/II 3357 (2092-4622) N/m <sup>2</sup>	3/III 3442 (2557—4327) N/m <sup>2</sup>	.009
p	.297	.054	.019	

Results are reported as mean with 95% CI between parentheses.

**Tabella** 7 - Confronto tra i valori di EST tra Zone dei diversi archi. Sono mostrati i valori medi relativi ai cinque pazienti con la stessa tipologia di arco aortico e i relativi intervalli di confidenza. L'ultima colonna rappresenta il p-value dei confronti tra zone.



Figura 20 - Rappresentazione schematica dell'orientamento delle DF

I risultati mostrano che la EST non varia molto tra le zone degli archi di *tipo I*, ma i cambiamenti sono molto più evidenti per archi di *tipo II e III*, soprattutto per quanto riguarda la zona distale dell'arco.

I risultati mostrano che in *Zona 0* sono registrati i valori più alti delle DF e che queste sono orientate perpendicolarmente alla direzione del flusso ematico. Nonostante queste condizioni sfavorevoli a questa zona sono associati meno fenomeni di complicazioni postoperatori quali, endoleak e migrazione dello stent. DF ortogonali al flusso ematico e di maggior intensità sono registrate anche nelle *Zone 3* degli *archi II* e *III* se si confrontano con le zone adiacenti. Se si considerano i valori di EST, le differenze sono ancora più evidenti. Inoltre, si evidenzia una relazione tra aumento della EST e variazioni della componente craniale della DF.

In conclusione, le Zone che si dimostrano essere un ambiente biomeccanico meno favorevole a TEVAR sono le *Zone 3* degli archi di tipo II e III. Conseguentemente nella pianificazione operatoria di TEVAR sarà opportuno prediligere zone più prossimali.

# 2.9 "The modified arch landing areas nomenclature identifies hostile zones for endograft deployment: a confirmatory biomechanical study in patients treated by thoracic endovascular aortic repair" [Marrocco-Trischitta et al. 2018 II]

Nello studio sopra descritto Marrocco-Trischitta et al. hanno analizzato le DF agenti in archi aortici sani con l'obiettivo di individuare le zone di atterraggio emodinamicamente più ostili. L'obiettivo del presente studio è confermare i risultati ottenuti estendendoli ad archi aortici patologici.

Sono stati estratti da un database di 106 pazienti dieci soggetti trattati con TEVAR, cinque con aneurisma in *Zona 2/III* e cinque in *Zona 3/III*, secondo la classificazione MALAN. (Fig.19) Il modello 3D della geometria aortica è stato ricostruito segmentando le relative CT. Non avendo a disposizione i dati di flusso sono state utilizzate per tutti i pazienti le medesime condizioni al contorno: per la superficie di inlet è stata impostata una portata 4.88 L/min, mentre per le superfici di outlet sono stati utilizzati parametri di studi precedenti. Le pareti sono state considerate rigide e la velocità del fluido in corrispondenza di queste nulla. Le simulazioni sono state eseguite e per ogni paziente è stata calcolata la DF corrispondente ad ogni zona d'atterraggio.

Il confronto tra pazienti aneurismatici e gruppo di controllo ha evidenziato una differenza nel valore delle DF per la *Zona 3*, che risulta superiore nei soggetti patologici. Le DF in *Zona 3/III* risultano inoltre superiori alle adiacenti *Zone 2*, come per i pazienti sani. Le DF delle *Zone 2/III* hanno modulo maggiore rispetto a quelle calcolate sui pazienti sani e presentano verso opposto, ciò potrebbe suggerire l'insorgenza di endoleak di tipo I. I valori di EST confermano che l'intensità delle DF in *Zona 0* sono legate all'area della superficie e permettono di confermare i risultati del precedente studio. La zona 3/III risulta quella emodinamicamente più ostile per l'atterraggio di dispositivi TEVAR.

# 2.10 "Blood flow after endovascular repair in the aortic arch: a computational analysis" [van Bakel et al. 2018]

L'obiettivo di questo studio è utilizzare l'analisi CFD paziente-specifica per comprendere l'impatto dell'inserimento di un'endoprotesi in *Zona 2* sul flusso ematico in aorta e nei vasi sovraortici.

Sono stati inclusi nello studio 4 pazienti che hanno subito un intervento di TEVAR con atterraggio in *Zona 2* e bypass dell'arteria succlavia sinistra con la stessa procedura. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a CT e PC-MRI a 30 giorni e a un anno dall'intervento. È stata ricostruita l'anatomia

vascolare paziente-specifica da CT e sono state definite le condizioni al contorno a partire da immagini di PC-MRI. Le superfici di outlet sono state modellizzate in accordo con il circuito a tre elementi di Windkessel. Sono stati simulati sei battiti cardiaci per raggiungere la convergenza dei campi di velocità e pressione.

Le simulazioni CFD sono state eseguite utilizzando immagini preoperatorio e postoperatorie. Sono state calcolate le DF agenti sulla superficie del graft.

Le simulazioni dopo 30 giorni non hanno mostrato criticità postoperatorie. Un anno dopo l'intervento solo un paziente presentava fenomeno di endoleak di tipo I.

Rispetto alle simulazioni CFD preoperatorie, i risultati postoperatori hanno mostrano un aumento di flusso nella carotide comune sinistra (LCCA) del 294% e una simultanea diminuzione a livello dell'aorta ascendente e discendete rispettivamente dell'11% e del 20%.

La superficie della LCCA è aumentata del 9%, la velocità di flusso è aumentata del 62%.

I valori delle DF calcolati variano da 12.2N a 32.1N e sono dirette sempre dorsocranialmente (Fig.21). L'intensità delle DF mostra una relazione lineare con l'area del graft. Un valore simile di DF associato ad una differenza di area del graft è dovuto a valori maggiori di pressione.



Figura 21 - DF agenti sull'endograft dei quattro pazienti.

I risultati mostrano come l'inserimento di un'endoprotesi in *Zona 2* generi una variazione di flusso in corrispondenza nella zona prossimale della LCCA. Impedendo il flusso in LSA e reindirizzandolo verso la LCCA la velocità del flusso ematico aumenta provocando un rimodellamento nella zona

prossimale della carotide. Inoltre, questo genera un conseguente aumento dello sforzo di taglio alle pareti che innesca però fenomeni di arteriosclerosi e processi infiammatori.

Confrontata con l'aorta addominale, l'intensità delle DF in aorta toracica risulta maggiore e uno dei principali motivi è l'area dello stent. Inoltre, il valore più grande di DF è associato a un fenomeno di endoleak di tipo I comparso dopo un anno dall'intervento. Questo suggerisce che un'intensa DF diretta perpendicolarmente alla direzione del flusso ematico e quindi alla direzione longitudinale del condotto, possa provocare uno spostamento dell'endograft.

# 2.11 "Computational fluid dynamics modeling of proximal landing zones for thoracic endovascular aortic repair in the bovine arch variant" [Marrocco-Trischitta et al. 2020]

Lo studio si propone di studiare e analizzare intensità, direzione e verso delle forze emodinamiche nelle zone di atterraggio dell'arco aortico bovino, una particolare conformazione morfologica in cui tronco brachiocefalico e carotide comune sinistra hanno origine dal medesimo ostio. Tale conformazione è presente nel 13,6% della popolazione e risulta la più comune, dopo la configurazione standard dell'arco aortico. Lo studio permetterà di identificare le zone dell'arco emodinamicamente più ostili per l'inserimento di un'endoprotesi.

Sono stati estratti casualmente da un gruppo di 100 soggetti 30 pazienti sani con arco bovino, 10 per ogni tipo di arco. È stato poi selezionato un gruppo di controllo costituito da 15 soggetti sani con arco aortico standard. Sono stati utilizzati i seguenti criteri di esclusione per entrambi i casi: età inferiore a 60 anni, diametro aortico >40mm, raggio di curvatura <20mm, precedente chirurgia aortica e presenza di patologie aortiche.

È stata ricostruita l'anatomia vascolare paziente-specifica da CT e le superfici di outlet sono state modellizzate in accordo con il circuito a tre elementi di Windkessel. Sono stati simulati sei battiti cardiaci per raggiungere la convergenza dei campi di velocità e pressione. Non avendo a disposizione informazioni sull'emodinamica di ogni paziente, le BC sono state in tutti i casi le medesime: portata di ingresso di 4.88 L/min e per le superfici di outlet sono state utilizzate onde di flusso estratte da PC-MRI di studi precedenti.

Le simulazioni CFD hanno permesso di poter calcolare le DF e di normalizzarle attraverso il calcolo di EST. Sono state confrontate così zone e tipi di arco distinti. I risultati dei 30 pazienti sono stati comparati a quelli del gruppo di controllo.

I risultati mostrano che le DF nelle varie zone di atterraggio sono significativamente diverse, i valori maggiori si registrano in *Zona 0*. Le DF della *Zona 3* sono maggiori se confrontate con l'adiacente *Zona 2*. Nel gruppo di controllo si evidenziano sempre DF maggiori in *Zona 0* ma non si evidenziano differenze tra le altre zone. L'analisi delle componenti delle DF sottolineano che la differenza tra *Zona 2* e 3 è da attribuire alla componente craniale (asse z).

Analizzando i valori di EST questi aumentano spostandosi distalmente dalla *Zona 0* alla *Zona 3*. I risultati in Tabella 8 mostrano che EST in *Zona 3* è sempre maggiore rispetto alla *Zona 2* in tutti i tipi di arco. Nei controlli tale differenza è presente solo per gli archi di *tipo III*.

		CILCA			E
	All CILCA $(n = 30)$	Type I $(n = 10)$	Type II $(n = 10)$	Type III $(n = 10)$	$P^{a}$
Zone 0	1,679 (1,546-1,811)	0/I	0/11	0/III	0.368
		1,805 (1,703-1,907)	1,650 (1,395-1,906)	1,581 (1,239-1,924)	
Zone 2	2,221 (1,961-481)	2/I	2/II	2/111	0.956
		2,212 (1,667-2,757)	2,274 (1,718-2,830)	2,178 (1,741-2,615)	
Zone 3	3,719 (3,322-117)	3/I	3/II	3/ПП	0.163
		3,267 (2,608-3,925)	3,716 (2,946-4,485)	4,175 (3,396-4,955)	
$P^{\mathbf{b}}$	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	

Results are presented as N/m<sup>2</sup> and mean (95% confidence interval).

<sup>a</sup>Comparison between the same PLZ in different type of arch (I-III).

<sup>b</sup>Comparison within the same type of arch in different PLZ.

 Tabella 8 - Valori di EST calcolati sui 30 pazienti con arco bovino, prima colonna considera tutti i pazienti, le colonne successive presentano i risultati stratificati per tipologia di arco aortico. L'ultima colonna presenta il p-value dei confronti tra zone.

In conclusione, nei pazienti con arco bovino la *Zona 3* rappresenta un ambiente biomeccanico ostile all'inserimento di un'endoprotesi in quanto non solo è presente una DF con intensità maggiore ma quest'ultima è altresì orientata normalmente all'asse longitudinale del vaso. È quindi consigliabile selezionare la *Zona 2* come zona di atterraggio per l'endograft.

#### 2.12 Conclusioni

È possibile affermare che le DF dipendono principalmente dalla pressione ma che la componente morfologica dell'aorta toracica e/o la geometria dello stent contribuiscono in maniera altrettanto determinante alla definizione dell'intensità e della direzione delle DF.

La DF è strettamente influenzata dal diametro interno del vaso o dello stent e dalle variazioni della curvatura di quest'ultime. In particolare, un aumento del diametro del lume determina un aumento dell'intensità della DF, spostandosi dalla zona prossimale dell'aorta toracica a quella distale è quindi possibile osservare una diminuzione di questa quantità. L'aumento della curvatura invece, oltre a provocare un aumento dell'intensità, genera una variazione nella direzione di azione della forza che passa da essere perpendicolare alla direzione del flusso nel punto di massima curvatura, ad allinearvisi man mano che la curvatura si riduce.

Per quanto riguarda le zone di atterraggio prossimali dell'arco aortico, la *Zona 3* sembra essere sempre associata a valori di EST più elevati e sembra quindi essere la zona di atterraggio più ostile. Solo per archi di tipo I non sono evidenziate differenze significative tra *Zona 3* e *Zona 2*. In presenza di un arco bovino però la *Zona 3* risulta più ostile anche per archi di *tipo I*.

# **CAPITOLO 3 – Displacement forces: studio analitico e simulazioni numeriche**

#### **3.1 Displacement forces**

Il carico esercitato dal flusso sanguigno nel tempo sul vaso aortico, espresso tramite la quantità matematica di DF, è ottenuto integrando la pressione e lo sforzo di taglio lungo la superficie della parete aortica o dell'endograft.

La formula per il calcolo delle DF è la seguente [Marrocco-Trischitta et al. 2018]:

$$\overline{DF} = \int p\bar{n} \, dA + \int \bar{\tau} \, dA \qquad (3.1)$$

dove  $\overline{DF}$  è la *Displacement force* espressa in Newton, p è la pressione idrostatica esercitata dal flusso sanguigno pulsatile sulle pareti del vaso o sull'endoprotesi,  $\overline{n}$  è il vettore normale alla porzione di area dA del segmento aortico considerato e  $\overline{\tau}$  è il vettore wall shear stress, lo sforzo di taglio alle pareti, tangente alla parete in ogni punto e diretto come la direzione di scorrimento del flusso sanguigno. Tale vettore è definito come segue:

$$\bar{\tau} = \mu \frac{dv}{dn} \qquad (3.2)$$

dove  $\mu$  è la viscosità dinamica del sangue e  $\frac{dv}{dn}$  è il gradiente della velocità in direzione normale alla parete.

La pressione sanguigna media all'interno dell'aorta toracica è superiore allo sforzo di taglio esercitato dal flusso sanguigno sulla parete delle arterie. Nello specifico risulta una differenza di 5 ordini di grandezza (Fig.22) che permette di poter trascurare il contributo del WSS nel calcolo della DF.



Figura 22 - I valori di WSS(A) e pressione(B) in corrispondenza della porzione distale del medesimo arco aortico [Figueroa et al. 2009 II]

#### 3.2 Trattazione analitica e casi di studio

La review della letteratura ha permesso di evidenziare un legame tra la DF e alcune caratteristiche morfologiche dell'aorta. Per comprendere ancora meglio il problema fisico in questione di seguito è proposto uno studio analitico.

Verranno considerate delle semplici geometrie esemplificative, le forze emodinamiche agenti sul condotto per effetto del flusso sanguigno saranno calcolate in seguito a simulazione CFD e verranno invece calcolate analiticamente le forze di ancoraggio necessarie a mantenere in equilibrio il sistema, seguendo l'approccio proposto da Sutalo et al. [Sutalo et al. 2005]. In questo modo sarà possibile confrontare le due forze, ci si aspetta che risultino uguali in direzione e modulo ed opposte in verso. I dati a disposizione riguardano le dimensioni dei condotti, la velocità del fluido in ingresso e la pressione relativa. A tali grandezze sono stati assegnati valori coerenti a quelli dell'aorta toracica. Il fluido considerato è il sangue.

Nel calcolo analitico delle forze di ancoraggio, per semplicità, verrà considerato un flusso sanguigno costante, non pulsatile.

Le equazioni considerate per il calcolo delle forze di ancoraggio sono le seguenti:

1. Equazione di conservazione della massa [Munson et al. 2013]

Il principio di conservazione della massa afferma che la variazione della massa del sistema  $(M_{sys})$  nel tempo è nulla:

$$\frac{DM_{sys}}{Dt} = 0 \ (3.3)$$

La massa del sistema è definita come l'integrale su tutto il volume occupato dal sistema della densità volumica ( $\rho$ ) :

$$M_{sys} = \int_{sys} \rho \ d\Psi (3.4)$$

L'equazione della conservazione della massa può quindi essere espressa con la seguente formulazione:

$$\frac{D}{Dt} \int_{sys} \rho \, d\Psi = 0 \quad (3.5)$$

La variazione nel tempo della massa del sistema può essere espressa come somma della variazione della massa contenuta nel volume di controllo (CV) e la portata massica netta che attraversa la superficie del volume di controllo (CS):

$$\frac{D}{Dt} \int_{sys} \rho \, d\Psi = \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \rho \, d\Psi + \int_{CS} \rho \, \boldsymbol{V} \cdot \hat{\boldsymbol{n}} \, dA \quad (3.6)$$

dove V è la velocità del fluido e  $\hat{n}$  la normale alla superficie di controllo. Considerando un flusso costante la variazione della massa del volume di controllo è nulla.

L'equazione di conservazione della massa può quindi essere espressa in termini di portata massica:

$$\int_{CS} \rho \, \boldsymbol{V} \cdot \hat{\boldsymbol{n}} \, d\mathbf{A} = \dot{m}_{out} - \dot{m}_{in} = 0 \ (3.7)$$
$$\dot{m}_{in} = \dot{m}_{out} \ (3.8)$$

dove  $\dot{m}_{out}$  rappresenta la portata massica in uscita dalla superficie del CV e  $\dot{m}_{in}$  quella entrante nella superficie del CV.

La portata massica attraverso una superficie di controllo di area A è così definita:

$$\dot{m} = \rho Q = \rho A V \quad (3.9)$$

Dove Q è la portata che attraversa la superficie ed è equivalente al prodotto tra area della superficie e velocità del fluido che la attraversa (V).

Sostituendo l'equazione 3.9 nella 3.8 si ottiene:

$$\rho V_{in} A_{in} = \rho V_{out} A_{out} (3.10)$$

In conclusione, poiché la densità del fluido è costante, l'equazione di conservazione della massa risulta:

$$V_{in}A_{in} = V_{out}A_{out} (3.11)$$

2. Equazione di conservazione della quantità di moto [Munson et al. 2013]

Il principio di conservazione della quantità di moto postula che la variazione nel tempo della quantità di moto associata a un volume di fluido è uguale alla risultante delle forze esterne agenti sul volume stesso.

Poiché la quantità di moto è definita come il prodotto tra massa (Eq. 3.4) e velocità (*V*), considerando l'intero sistema si ottiene:

$$\frac{D}{Dt} \int_{sys} \boldsymbol{V} \, \rho \, d\boldsymbol{\Psi} = \sum F_{sys} \, (3.12)$$

La variazione della quantità di moto può essere espressa come somma della variazione della quantità di moto del volume di controllo e del momento massico del flusso attraverso la superficie del volume di controllo:

$$\frac{D}{Dt} \int_{sys} \boldsymbol{V} \,\rho \, d\boldsymbol{\Psi} = \frac{\partial}{\partial t} \int_{CV} \boldsymbol{V} \,\rho \, d\boldsymbol{\Psi} + \int_{CS} \boldsymbol{V} \,\rho \, \boldsymbol{V} \cdot \hat{\boldsymbol{n}} \, dA \quad (3.13)$$

Considerando un flusso costante la variazione della quantità di moto del CV è nulla.

In conclusione, la conservazione della quantità di moto può essere espressa nel seguente modo:

$$\int_{CS} \boldsymbol{V} \,\rho \, \boldsymbol{V} \cdot \boldsymbol{\hat{n}} \, d\mathbf{A} = \sum F_{sys} \, (3.14)$$

Le forze esterne che agiscono sulla superficie del CV sono rappresentate dalla pressione esercitata sulla superficie del CV e della forza di ancoraggio.

L'equazione 3.14 può quindi essere definita nel seguente modo:

$$\int_{CS} \boldsymbol{V} \,\rho \, \boldsymbol{V} \cdot \boldsymbol{\hat{n}} \, d\mathbf{A} = F_{ancoraggio} + p_{in} A_{in} + p_{out} A_{out} \, (3.15)$$

dove  $p_{in}$  e  $A_{in}$  rappresentano rispettivamente pressione e area della superficie in ingresso al CV mentre  $p_{out}$  e  $A_{out}$  quelle in uscita.

Nella trattazione verranno calcolate le forze di ancoraggio considerando le componenti in un sistema bidimensionale x-y.

3. Equazione di conservazione dell'energia (Teorema di Bernoulli) [Munson et al. 2013]

Il teorema di Bernoulli afferma che nel moto permanente di un fluido ideale, incomprimibile e non viscoso l'energia meccanica posseduta dall'unità di peso del fluido si mantiene costante lungo la traiettoria. Conseguentemente considerati due punti distinti del condotto in cui il fluido scorre otteniamo la seguente relazione:

$$\frac{p_1}{\gamma} + \frac{v_1^2}{2g} + z_1 = \frac{p_2}{\gamma} + \frac{v_2^2}{2g} + z_2 \quad (3.16)$$

dove  $v_1 e p_1$  sono rispettivamente i valori di velocità e pressione in corrispondenza della superficie di inlet,  $v_2 e p_2$  sono i valori di velocità e pressione relativi alle superficie di outlet,  $\rho$  è la densità del fluido, g è l'accelerazione gravitazionale,  $\gamma = \rho g$ ,  $z_1 e z_2$  sono le quote in corrispondenza delle superfici di inlet e outlet.

I fluidi reali sono però caratterizzati da una viscosità propria conseguentemente un fluido per scorrere all'interno di un condotto deve contrastare l'attrito che si genera tra le particelle di fluido e sulle pareti del condotto per effetto della viscosità. Tale fenomeno dissipa energia, per questo l'equazione di Bernoulli viene corretta inserendo una quantità  $h_L$ , che rappresenta proprio la perdita di energia dovuta allo scorrimento del fluido sulle pareti del condotto. Inoltre, è possibile inserire un fattore di correzione dell'energia cinetica che assume diversi valori in base al tipo di flusso. L'equazione di Bernoulli assumerà quindi la seguente forma [Sutalo et al. 2005]:

$$\frac{p_1}{\gamma} + \frac{\alpha_1 v_1^2}{2g} + z_1 = \frac{p_2}{\gamma} + \frac{\alpha_2 v_2^2}{2g} + z_2 + h_L \quad (3.17)$$

dove  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  sono fattori di correzione dell'energia cinetica (2 flusso laminare, ~1 flusso turbolento, 1 flusso uniforme) e  $h_L$  rappresenta la perdita energetica. Quest'ultima quantità è legata proporzionalmente al quadrato della velocità che il fluido raggiunge in uscita dal condotto, secondo la seguente formula:

$$h_L = K_L \frac{v_2^2}{2g}$$
 (3.18)

dove  $K_L$ è un valore costante che dipende dalla forma, dalla lunghezza e dal diametro del condotto.

Combinando le equazioni 3.11, 3.17 e 3.18 otteniamo [Sutalo et al. 2005]:

$$p_2 = p_1 + \frac{\gamma v_1^2}{2g} \left( \alpha_1 - (\alpha_2 + K_L) \left( \frac{A_1}{A_2} \right)^2 \right) + \gamma (z_1 - z_2) \quad (3.19)$$

Quindi utilizzando l'equazione 3.19 e 3.11 sarà possibile calcolare la forza di ancoraggio con l'equazione 3.15.

Di seguito sono descritte le geometrie studiate.

#### 3.2.1 Geometria cilindrica



Figura 23 - Condotto cilindrico a sezione costante.

Dati:

- $Diametro_1 = 3 cm$
- $Diametro_2 = 3 cm$
- $v_1 = 30 \frac{cm}{s}$   $p_1 = 100 \text{ mmHg}$
- $\rho = 1.06 \ g/_{cm^3}$
- $\alpha_1 = \alpha_2 = 2$   $K_L = 0.5$

Nella geometria cilindrica mostrata in Figura 23(ID 1) l'area della superficie di ingresso ed uscita è la medesima, dall'equazione 3.11 si ricava che la velocità del flusso lungo il condotto rimane costante.

$$A_1 = A_2 \rightarrow v_1 = v_2$$
 (3.20)

Utilizzando la formula 3.19, è possibile calcolare il valore di  $p_2$ (~100mmHg).

Noti  $v_2$  e  $p_2$  utilizzando l'equazione 3.15 è possibile ricavare le componenti della forza di ancoraggio:

$$F_x + p_1 A_1 - p_2 A_2 = -\rho v_1^2 A_1 + \rho v_2^2 A_2 \rightarrow F_x = (p_2 - p_1) A_1 \quad (3.21)$$
$$F_y = 0 \quad (3.22)$$

Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

$$F_x \sim 0 N$$
$$F_y = 0 N$$
$$|F| = 0 N$$

La forza di ancoraggio necessaria a mantenere in equilibrio il sistema risulta nulla.

Considerando la formulazione integrale della DF (Eq. 3.1), poiché la geometria esaminata è simmetrica, il contributo della pressione agente sulle pareti del condotto sarà nullo. Seguirà una simulazione numerica a conferma di tale esito.

#### 3.2.2 Geometria cilindrica rastremata



*Figura 24 -* Condotto cilindrico rastremato, la sezione prossimale risulta avere un diametro maggiore della sezione distale

Dati:

- $Diametro_1 = 3 cm$
- $Diametro_2 = 2 cm$
- $v_1 = 30 \ cm/s$
- $p_1 = 100 \, mmHg$

• 
$$\rho = 1.06 \ g/_{cm^3}$$

• 
$$\alpha_1 = \alpha_2 = 2$$

• 
$$K_L = 0.5$$

Nel caso di una geometria cilindrica rastremata (ID 2) (Fig.24) la sezione trasversale del condotto si restringe, dall'equazione 3.11 si evince che la velocità in uscita è superiore a quella in ingresso.

$$A_1 > A_2 \rightarrow v_1 < v_2 \ (3.23)$$

Utilizzando la formula 3.19, è possibile calcolare il valore di  $p_2$ (~100mmHg).

Note  $v_2$  e  $p_2$  utilizzando l'equazione 3.15 è possibile ricavare le componenti della forza di ancoraggio:

$$F_x + p_1 A_1 - p_2 A_2 = -\rho v_1^2 A_1 + \rho v_2^2 A_2 \rightarrow F_x = -\rho v_1^2 A_1 + \rho v_2^2 A_2 - p_1 A_1 + p_2 A_2 \quad (3.24)$$
$$F_y = 0 \quad (3.25)$$

I risultati ottenuti sono i seguenti:

$$F_x = -5.23 N$$
$$F_y = 0 N$$
$$|F| = 5.23 N$$

La forza di ancoraggio presenta solo la componente lungo l'asse x, il verso è rivolto verso la superficie di area maggiore. Rispetto al caso precedente sarà necessaria una forza superiore per mantenere il sistema in equilibrio.

Considerando l'equazione 3.1 che consente il calcolo della DF, è possibile constatare che rispetto al caso precedente, il restringimento del condotto comporterà un aumento della forza esercitata dal flusso. La forza normale alle pareti laterali del condotto, esercitata dalla pressione, avrà una componente lungo l'asse y che, per questioni di simmetria, darà un contributo nullo. La componente lungo x avrà invece verso positivo rispetto al sistema di riferimento mostrato in Figura 24. Nel complesso si otterrà quindi una DF che agirà in direzione parallela all'asse del condotto e verso la superficie di uscita. La simulazione numerica permetterà di confermare tale risultato e di confrontare il modulo della DF con quello della forza di ancoraggio calcolata analiticamente.

#### 3.2.3 Geometria curva



Figura 25 - Geometria curva, la sezione è costante lungo tutto il condotto che segue una curvatura a "C"

Dati utilizzati:

- ٠  $Diametro_1 = 3 cm$
- $DDiametro_2 = 3 cm$ •
- $v_1 = 30 \frac{cm'}{s}$   $p_1 = 100 mmHg$
- $\rho = 1.06 \ g/_{cm^3}$
- $\alpha_1 = \alpha_2 = 2$
- $K_{L} = 0.2$

Considerando la geometria mostrata in Figura 25 (ID 3), questa presenta superfici di ingresso e uscita equivalenti pertanto la velocità rimarrà costante.

$$A_1 = A_2 \rightarrow v_1 = v_2$$
 (3.26)

Dall'equazione 3.19 sarà possibile ricavare  $p_2$  e successivamente l'equazione 3.15 permetterà di ottenere le componenti della forza di ancoraggio:

$$F_x + p_1 A_1 + p_2 A_2 = -\rho v_1^2 A_1 - \rho v_2^2 A_2 \rightarrow F_x = -\rho v_1^2 A_1 - \rho v_2^2 A_2 - p_1 A_1 - p_2 A_2 \quad (3.27)$$
$$F_y = 0 \quad (3.28)$$

I risultati calcolati sono i seguenti:

$$R_x = -18.84 N$$
$$R_y = 0 N$$
$$|R| = 18.84 N$$

In questo caso la geometria presenta una curvatura molto accentuata, è necessaria una forza di ancoraggio diretta orizzontalmente verso le superfici di ingresso e uscita, superiore alle precedenti.

Considerando l'equazione 3.1, come per la precedente geometria, la componente verticale della forza normale alle pareti del condotto dovuta alla pressione risulta nel complesso nulla. La componente orizzontale ha verso positivo, rispetto al sistema di riferimento in Figura 25; la simulazione permetterà di conoscere il modulo della DF e confrontarlo con quello della forza di ancoraggio.

#### 3.2.4 Geometria curva rastremata



Figura 26 - Geometria curva rastremata, la sezione prossimale ha diametro maggiore di quello distale ed è inoltre presente una curvatura. Questa geometria seppur semplice ricorda la morfologia dell'aorta toracica

#### Dati:

- Diametro inlet = 3 cm
- Diametro outlet = 2 cm
- $\theta_1 = 71.58^{\circ}$
- $\theta_2 = 6.26^{\circ}$
- $v_1 = 30 \ cm/s$
- $p_1 = 100 \, mmHg$
- $\rho = 1.06 \ {}^{g}/_{cm^{3}}$
- $\alpha_1 = \alpha_2 = 2$
- $K_L = 0.3$

Infine, è stata considerata una geometria (ID 4) (Fig.26) che ben rappresenta il sito di nostro interesse: l'aorta toracica.

In questo caso la superficie di ingresso presenta un'area maggiore rispetto a quella di uscita, anche in aorta toracica infatti il diametro dell'aorta ascendente supera quello dell'aorta discendente. Sono presenti inoltre delle curvature simili a quelle della morfologia dell'aorta toracica.

In corrispondenza della superficie di uscita si ha un valore di velocità superiore rispetto a quello della superficie di ingresso secondo l'equazione 3.11.

Dopo aver calcolato con l'equazione 3.19 la pressione in uscita dal condotto, utilizzando l'equazione 3.15 si ottengono le seguenti equazioni:

$$F_{x} + p_{1}A_{1}sen\theta_{1} + p_{2}A_{2}sen\theta_{2} = -\rho v_{1}^{2}A_{1}sen\theta_{1} - \rho v_{2}^{2}A_{2}sen\theta_{2} \quad (3.29)$$
$$F_{y} + p_{1}A_{1}cos\theta_{1} + p_{2}A_{2}cos\theta_{2} = -\rho v_{1}^{2}A_{1}cos\theta_{1} - \rho v_{2}^{2}A_{2}cos\theta_{2} \quad (3.30)$$

Da cui le componenti della forza di ancoraggio risultano:

$$F_{x} = -\rho v_{1}^{2} A_{1} sen \theta_{1} - \rho v_{2}^{2} A_{2} sen \theta_{2} - p_{1} A_{1} sen \theta_{1} - p_{2} A_{2} sen \theta_{2} \quad (3.31)$$
$$F_{y} = -\rho v_{1}^{2} A_{1} cos \theta_{1} - \rho v_{2}^{2} A_{2} cos \theta_{2} - p_{1} A_{1} cos \theta_{1} - p_{2} A_{2} cos \theta_{2} \quad (3.32)$$

I risultati ottenuti sono:

$$R_x = -9.40 N$$
  
 $R_y = -7.14 N$   
 $|R| = 11.80 N$ 

In questo caso la forza di ancoraggio presenta entrambe le componenti negative ed un valore in modulo maggiore rispetto alle prime due geometrie considerate.

Si attende un aumento del valore della DF dovuto non solo ad un restringimento della sezione trasversale del condotto ma anche alla sua curvatura. La simulazione numerica permetterà di verificare se DF e forza di ancoraggio risultano uguali in modulo ed opposte in verso.

#### 3.3 Risultati analitici vs risultati numerici

Utilizzando le equazioni precedentemente presentate e considerando le geometrie descritte con i relativi dati è stato possibile calcolare analiticamente le forze di ancoraggio di ciascun condotto. Per validare i risultati ottenuti sono state eseguite delle simulazioni CFD con il software *SimVascular*, applicazione open source in grado di simulare e analizzare il flusso ematico. Poiché l'obiettivo del presente lavoro di tesi consiste nel calcolo delle DF in aorta, i calcoli analitici sono stati eseguiti considerando come fluido il sangue, le dimensioni dei condotti sono coerenti con quelle dell'aorta toracica e le simulazioni CFD verranno sviluppate con lo stesso software.

Una volta ricostruite le geometrie di interesse e definite le relative mesh di volume, è possibile inserire le impostazioni per la simulazione. Nello specifico è stato simulato un flusso costante e sono state utilizzate le seguenti condizioni al contorno:

- portata in ingresso di 212.06  $cm^3/_s$ , corrispondente ad una velocità media di 30  $cm/_s$  in ingresso ad un condotto di diametro 3 cm

- resistenza di 1333  $\frac{dyn \cdot s}{cm^5}$  in outlet

I risultati ottenuti sono mostrati in Tabella 9 e confrontati con risultati analitici delle forze di ancoraggio.

ID	1		2		3		4	
Forza	F[N]	DF[N]	F[N]	DF[N]	F[N]	DF[N]	F[N]	DF[N]
Componente x	0	0	-5.23	0.003	-18.84	18.99	-9.40	9.43
Componente y	0	0	0	0.0006	0	-0.008	-7.14	7.34
Componente z	-	0	-	-5.2	-	-0.0004	-	0.2
Modulo	0	0	5.23	5.20	18.84	18.99	11.80	11.95

 Tabella 9 - Valori delle componenti della DF e delle forze di ancoraggio(F) relativi alle diverse geometrie: ID 1

 condotto cilindrico a sezione costante, ID 2 condotto cilindrico a sezione variabile, ID 3 condotto curvo a sezione

 costante, ID 4 condotto curvo a sezione variabile. Per ogni ID è possibile confrontare i valori delle componenti e del

 modulo delle DF ottenute con la simulazione CFD e delle forze di ancoraggio calcolate analiticamente

Per quanto riguarda la prima geometria la simulazione CFD conferma il risultato analitico, i valori di tutte le componenti sono infinitesimi e quindi approssimabili a zero.

La geometria cilindrica rastremata presenta un valore della DF superiore al caso precedente, la forza è diretta verso la superficie di uscita e risulta parallela all'asse del condotto (Fig.27 C). La forza di ancoraggio calcolata presenta verso opposto alla DF e intensità quasi identica.

Per quanto riguarda la geometria curva a sezione costante l'accentuata curvatura causa un brusco aumento del valore della DF, essa risulta perpendicolare all'asse del condotto nel punto di massima curvatura con verso positivo rispetto al sistema di riferimento (Fig.27 B). Il risultato analitico della forza di ancoraggio conferma il risultato atteso: ha stesso modulo e verso opposto alla DF a cui deve resistere per mantenere il sistema in equilibrio.

L'ultima geometria presenta un restringimento della sezione trasversale del condotto e una curvatura, meno accentuata della precedente. Anche in questo caso è calcolato un valore di DF superiore ai primi due casi. Questa volta la DF presenta due valori delle componenti non nulle, che ne variano l'orientamento come mostrato in Figura 27(D). Anche in questo caso il risultato analitico è coerente con il risultato atteso, presentando valori delle componenti circa uguali in modulo ed opposti in verso.

La Figura 27 mostra i risultati delle simulazioni CFD, i relativi valori di pressione e il vettore della DF corrispondente, posizionato nel centro di massa della geometria. È inoltre possibile prendere visione del sistema di riferimento relativo in modo da comprendere le relazioni con i risultati analitici anche per quando riguarda le singole componenti.

Nel complesso tutti i risultati ottenuti con le simulazioni CFD in termini di intensità della forza risultano molto simili a quelli ottenuti analiticamente. Le differenze sono inferiori all'1% per tutte le geometrie considerate ed è possibile attribuire tale valore ad un errore di approssimazione. Per eseguire la simulazione il dominio di interesse viene infatti discretizzato conseguentemente i risultati ottenuti risulteranno essere un'approssimazione dei valori reali.



**Figura 27** - Risultati delle simulazioni CFD eseguite sulle quattro geometrie: A) geometria cilindrica, B) geometria cilindrica rastremata, c) geometria curva, d) geometria curva rastremata. È riportata la scala di colore associata ai valori di pressione in mmHg. Il vettore DF è posizionato nel centro di massa di ogni condotto.

# CAPITOLO 4 – Metodi

# 4.1 Definizione del workflow

La quantificazione emodinamica dell'arco aortico dei pazienti reclutati nello studio del progetto MALAN segue una serie di step che permettono di eseguire simulazioni CFD paziente-specifiche con l'obiettivo di calcolare le DF che agiscono nelle differenti zone di atterraggio prima e dopo l'intervento di TEVAR, laddove questo sia già stata eseguito. Il workflow da seguire per ottenere i risultati desiderati è riassunto nel diagramma nella Figura 28.



**Figura 28** - I cerchi in azzurro rappresentano i dati di partenza: CT, PC-MRI e parametri del paziente. I rettangoli verdi identificano le attività svolte. Per ognuna, in blu è definita l'attività e in rosso il software utilizzato per svolgerla

Gli esami medici a cui il paziente deve sottoporsi sono essenzialmente due: una CT con liquido di contrasto e una PC-MRI. La prima permette la ricostruzione 3D del modello dell'aorta toracica su cui verranno eseguite le simulazioni, la seconda permette di ricavare informazioni sul flusso ematico del paziente in aorta toracica per poter quantificare l'emodinamica del flusso sanguigno e ricavare informazioni che saranno utili nel calcolo delle condizioni al contorno per le impostazioni della simulazione CFD paziente-specifica. Inoltre, sarà necessario conoscere alcuni dati del paziente quali, età e pressione al momento dell'esame di RMI.

Di seguito saranno illustrati dettagliatamente le attività eseguite e i software utilizzati, dalla definizione della geometria tramite segmentazione da CT al calcolo delle DF.

## 4.2 Attività 1: segmentazione dell'aorta toracica da CT

Al fine di poter effettuare una simulazione CFD paziente-specifica è necessario ricostruire il modello 3D dell'aorta toracica del paziente. Ciò è possibile grazie ad una procedura di segmentazione a partire da una CT con liquido di contrasto, quest'ultimo è necessario al fine di poter distinguere con facilità

i vasi sanguigni e di conseguenza il sito anatomico di nostro interesse. La segmentazione consente di ricostruire fedelmente il lume del vaso aortico di cui sarà studiata la dinamica del flusso sanguigno; nel caso preoperatorio sarà possibile individuare la posizione dell'aneurisma o la presenza di dissezione, nel caso postoperatorio sarà evidente quale parte dell'arco aortico è stata trattata con endoprotesi.

La segmentazione è eseguita tramite il software *Vmtk* (The Vascular Modeling Toolkit, <u>http://www.vmtk.org/</u>), esso contiene una serie di librerie e tools per eseguire ricostruzioni 3D, analisi geometriche, generare mesh e dati di superficie per modelli di vasi sanguigni basati su imaging medica.

L'interfaccia si presenta come mostrato in Figura 29, è necessario definire il modulo *Vmtk* che si vuole utilizzare, il file di input su cui eseguire la funzione *–ifile*, è possibile inoltre definire eventuali opzioni che la funzione presenta e un file di output *–ofile* in cui salvare i risultati. Quest'ultimo non è obbligatorio, ogni modulo può essere infatti eseguito in coda ad un altro, prendendo come input il risultato del comando precedente. Se si desidera conoscere i risultati intermedi è necessario inserire il file di output. *Vmtk* è in grado di leggere diversi formati di file di superficie, di volume e anche immagini DICOM.



Figura 29 - Finestra di interfaccia di Vmtk, che permette di eseguire la funzione desiderata, il file di input che si intende utilizzare e l'eventuale file di output in cui si desidera salvare il risultato. Simultaneamente all'esecuzione dei comandi la finestra che compare in basso mostra informazioni relative all'esecuzione della funzione lanciata, eventuali errori o criticità.

Per la definizione del modello 3D dell'aorta toracica dei pazienti sono stati utilizzati diversi moduli che ora verranno descritti più nel dettaglio [Antiga et al. 2008]:

#### 1. vmtklevelsetsegmentation

Prima di tutto è necessario definire il tipo di inizializzazione, in questo caso viene utilizzata la *Colliding Fronts*. Essa consiste nel posizionamento di due punti all'interno dell'immagine che si desidera segmentare, due fronti si propagano a partire dai punti selezionati fino alla loro collisione

(Fig. 30). Verrà quindi selezionata come parte del modello la regione di spazio compresa tra gli estremi. È inoltre possibile definire un range di intensità da considerare per la costruzione del modello, per cui verranno considerati solo i punti con intensità all'interno del range prestabilito. Una volta ricostruita tutta la regione di interesse sarà necessario stabilire i parametri per la definizione del modello, in questo caso sono stati selezionati i seguenti valori: *number iterations 100, propagation scaling 0.3, curvature 1, advection scaling 1.* 

L'immagine 3D così generata sarà il livello zero, per estrarre una superficie poligonale sarà necessario eseguire un secondo modulo.

#### 2. vmtkmarchingcubes

Il modulo *vmtkmarchingcubes* prende in input l'immagine 3D ottenuta dalla segmentazione e ne genera l'isosuperficie corrispondente tramite l'algoritmo marching cubes [Lorensen et al. 1987], in output si avrà un *file.vtp*.

### 3. vmtksurfaceclipper

Una volta definito il modello di superficie sarà necessario tagliare l'estremità dei vasi (Fig.30).

### 4. vmtksurfaceremeshing

Al fine di poter eseguire una simulazione CFD la superficie di interesse deve essere discretizzata, in particolare con questo modulo viene effettuata una mesh di superficie triangolata, è possibile definire la dimensioni dell'elemento della mesh tramite l'area.

#### 5. vmtkflowextensions

Il modello creato sarà utilizzato per eseguire simulazioni CFD, per far sì che la soluzione non dipenda dal tratto iniziale e che il flusso abbia la possibilità di svilupparsi prima di arrivare nella regione di nostro interesse, viene inserita una flow extension in corrispondenza dell'aorta ascendente. Questo permetterà infatti lo sviluppo di un profilo di velocità parabolico. Dovranno essere definite alcune opzioni per ottenere una flow extension delle dimensioni e con le caratteristiche desiderate. Le opzioni settate sono le seguenti: *-extensionmode boundary normal, - extensionratio 5, -adaptivelength 1, -normalestimationratio 1.* 

Una seconda flow extension verrà inserita in presenza di un arco bovino: particolare conformazione dell'arco aortico in cui tronco brachiocefalico e carotide comune sinistra hanno origine dal medesimo ostio. Il modello 3D verrà tagliato a livello dei primi due vasi sovraortici e in corrispondenza dell'ostio commune, inserita una flow extension.

## 6. vmtksurfacescaling

Per le simulazioni CFD verrà utilizzato il software *SimVascular*, le unità di misura utilizzate saranno concordi al sistema CGS e per questo è necessario convertire le dimensioni da *mm* a *cm*.

Tutti gli step descritti permettono di ricostruire il modello 3D paziente-specifico che verrà importato all'interno del software per la simulazione CFD. È importante però che la mesh di superficie sia conforme e non presenti buchi. La sistemazione della mesh è uno dei passaggi fondamentali ed è descritta nel paragrafo successivo.



**Figura 30** - A sinistra l'esecuzione della funzione vmtklevelsetsegmentation, i due punti in rosso e la ricostruzione del vaso compreso tra essi. A destra l'esecuzione della funzione vmtksurfaceclipper attraverso la quale è possibile tagliare il modello come si desidera.

#### 4.3 Attività 2: sistemazione della mesh di superficie

La segmentazione da CT permette di ottenere un modello di superficie dell'aorta toracica del paziente. Una prima discretizzazione della superficie viene eseguita con il software *Vmtk* ma non è detto che il risultato ottenuto sia del tutto corretto. La mesh di superficie infatti deve rispettare alcune caratteristiche: non devono esserci sovrapposizioni, buchi e sporgenze anomale e le normali uscenti da ogni elemento di superficie devono essere coerentemente orientate. Ogni lato di ogni triangolo deve coincidere solo con i lati dei triangoli circostanti e mai con un vertice o un punto all'interno della superficie di un altro elemento della mesh. Qualora la superficie non rispettasse queste caratteristiche, deve essere corretta manualmente, viene eliminata la parte di mesh che presenta delle non conformità e ricreata.

software che di eseguire queste operazioni Un permette correttive è MeshLab (https://www.meshlab.net/; Cignoni et al. 2008), in combinazione con il software Paraview (https://www.paraview.org/), un'applicazione open-source multipiattaforma per la visualizzazione e l'analisi di dati. Quest'ultimo infatti permette la visualizzazione della mesh, l'individualizzazione di criticità e la conversione dei file da *vtp* a *stl* consentendo di modificare i file di superficie generati da *Vmtk* su *MeshLab*.

La correzione della mesh di superficie è più spesso necessaria quando si segmenta l'aorta toracica dopo un intervento di TEVAR. La presenza delle maglie dello stent si manifesta nell'immagini di CT come dei salti in termini di livello di grigio, non avendo quindi una scala di grigi continua, ci saranno delle irregolarità più accentuate sulla superficie del modello. È infatti di nostro interesse la sola ricostruzione del volume del lume, anche se a volte il modello 3D ingloba nella ricostruzione della geometria le maglie dello stent, che dovranno essere eliminate. In Figura 31 è mostrato un caso postoperatorio in cui è stato necessario eliminare una sporgenza che creava problemi nella definizione della mesh e una griglia dell'endoprotesi.



**Figura 31** - A sinistra una porzione della maglia dell'endograft. Prima viene eliminata la mesh in corrispondenza del punto di contatto tra maglia e superficie del vaso, successivamente viene ricreata., è possibile eliminare la porzione di maglia restante estraendo la superficie più estesa. Al centro il modello 3D di un paziente postoperatorio. A destra una sporgenza anomala, questa viene eliminata e la mesh rigenerata.

#### 4.4 Attività 3: estrazione dei dati di flusso da PC-MRI

Una volta definito e concluso il modello 3D dell'aorta toracica del paziente, poiché l'obiettivo è eseguire simulazioni CFD paziente-specifiche, sarà necessario ricavare dal paziente anche informazioni riguardanti il flusso ematico nel sito anatomico di interesse. Questo è possibile grazie all'utilizzo di un software commerciale chiamato *Medis* (https://medisimaging.com/), esso permette di effettuare un post-processing delle immagini mediche consentendone una quantificazione estremamente accurata. In questo caso è stato utilizzato per effettuare un'analisi del flusso ematico attraverso il post-processing di immagini di PC-MRI.

La PC-MRI è un particolare esame di risonanza che permette di codificare la velocità di spostamento del sangue nella fase del segnale di risonanza magnetica. Consente in particolare di recuperare lo schema di flusso e velocità all'interno di una sezione definita da un operatore. Grazie ad una sincronizzazione con il monitor elettrocardiografico un certo numero di immagini viene registrato lungo diversi cicli cardiaci e mediato per ottenere, in un'unica immagine 2D, il campo di velocità relativa ad ogni slice. Essa si presenta come un'immagine in cui ogni pixel contiene informazioni sulla velocità relativa al punto corrispondente nella sezione trasversale dell'aorta in cui l'operatore si è posizionato. [Markl et al. 2012]

La PC-MRI non è una tecnica di imaging ad alta risoluzione, risulta quindi molto sensibile al diametro del vaso. In questo caso è necessario conoscere il flusso uscente dai vasi sovraortici, che presentano un diametro inferiore rispetto all'arco aortico. Per avere un guadagno in termini di risoluzione si è deciso di estrarre le onde di flusso in corrispondenza di alcune sezioni dell'arco aortico. In particolare, viene estratto il flusso in aorta ascendente (AA), tra tronco brachiocefalico (BCT) e carotide sinistra (LCCA), tra carotide sinistra e succlavia sinistra (LSA) e in corrispondenza dell'aorta discendente (DA), come mostrato in Figura 32. Sfruttando il principio di conservazione della massa è possibile ottenere il flusso uscente da ogni vaso di interesse calcolando la differenza tra il flusso estratto prima del vaso e immediatamente dopo. [Gallo et al. 2012]



**Figura 32** - Geometria dell'aorta toracica e etichette dei vasi che saranno coinvolti nella simulazione: aorta ascendente (AA), tronco brachiocefalico (BCT), arteria carotide comune sinistra (LCCA), arteria succlavia sinistra (LSA), aorta discendente (DA). Le linee rosse rappresentano le sezioni aortiche di cui è necessario estrarre l'onda di flusso.

Per comprendere quali immagini corrispondono alle sezioni di interesse viene utilizzato il software *Radiant* (<u>https://www.radiantviewer.com/it/</u>) che permette la visualizzazione di immagini DICOM. Come mostra la Figura 33, visualizzando contemporaneamente due immagini di PC-MRI è possibile evidenziare la sezione lungo la quale una delle due immagine è stata ricavata.



*Figura 33 -* A sinistra visualizzazione coronale del torace del paziente, la linea gialla definisce il taglio assiale visualizzato a destra

Comprese quali sono le immagini corrispondenti alle slices di interesse, caricandole sul software *Medis* è possibile ricavare l'onda di flusso del vaso interessato. Tale software permette di evidenziare una regione di interesse (ROI) e replicarla automaticamente su tutti i frame temporali. Eventuali imprecisioni possono essere corrette manualmente. Successivamente, selezionando l'icona *Graphs* è

possibile visualizzare il grafico della quantità di interesse relativa alla ROI (Fig. 34). È possibile esportare il grafico in formato .png.



Figura 34 - Interfaccia grafica del software Medis, nella parte centrale viene visualizzata l'immagine da cui si vuole estrarre il flusso, sono disponibili 4 label per selezionare fino a 4 regioni. Più in basso sono mostrati i vari frame temporali associati ad ogni sezione, utilizzando le informazioni di velocità contenute nei pixel dell'immagine di ogni frame è possibile ricavare l'onda di flusso, relativa ad un battito, della sezione evidenziata. (Fonte: https://medisimaging.com/).

## 4.5 Attività 4: Calcolo delle condizioni al contorno

Per poter eseguire una simulazione CFD paziente-specifica è necessario andare a definire le condizioni al contorno (BC). Queste si dividono in tre categorie che, per l'aorta toracica, trovano le seguenti corrispondenze [Romarowski et al. 2018]:

- 1. Wall  $\Gamma_w$ : corrisponde alle vere e proprie pareti dell'aorta (Fig.35)
- 2. Inlet  $\Gamma_{in}$ : rappresenta la sezione corrispondente all'ingresso del dominio, nell'aorta toracica è definito dall'aorta ascendete (AA) e indicata con il simbolo  $\Gamma_{AA}$  (Fig.35)
- 3. Outlet  $\Gamma_{out}$ : rappresenta l'insieme delle sezioni corrispondenti alle uscite del dominio, nel caso dell'aorta toracica ci sono quattro superfici di outlet BCT, LCCA, LSA e DA rispettivamente indicate indicate con i simboli  $\Gamma_{BCT}$ ,  $\Gamma_{LCCA}$ ,  $\Gamma_{LSA}$  e  $\Gamma_{DA}$  (Fig.35)



Figura 35 - Geometria dell'aorta toracica, nostro dominio di interesse  $\Omega$ . Le linee rosse evidenziano le superfici al contorno che si vogliono caratterizzare. La superficie di inlet è identificata dalla sezione corrispondente ad AA, le superfici di outlet sono definite dai vasi sovraortici e dalla DA, il wall è rappresentato dalla parete aortica. [Romarowski et al. 2018]

#### 4.5.1 Definizione delle condizioni al contorno

Una volta associata a ciascuna superficie al contorno la sua categoria, è possibile definire la relativa condizione in termini quantitativi.

Per quanto riguarda le pareti aortiche, esse vengono considerate rigide, questa è una semplificazione comunemente adottata per ridurre i costi computazionali che sarebbero decisamente più elevati se si decidesse di considerare un modello che includesse l'interazione tra il sangue e la parete del vaso. [Auricchio et al. 2014].

La condizione alla parete è quella di *no slip* [Romarowski et al. 2018], cioè velocità nulla alle pareti del condotto :

$$v(\Gamma_w, t) = 0 \quad (4.1)$$

Per quanto riguarda la superficie di *inlet* viene selezionato un profilo di velocità e assegnato ad ogni punto della mesh un valore di velocità ricavato dall'onda di flusso dell'aorta ascendete.

Per quanto riguarda le superfici di *outlet*, diversi sono gli algoritmi per la calibrazione delle BC presenti in letteratura. In questo caso è stato seguito l'approccio proposto da Romarowski et al. che definisce la circolazione distale seguendo il modello di 3 elementi di Winkessel (3WK) [Romarowski et al. 2018].

Per le superfici di outlet si dispone delle informazioni relative al flusso ricavato dalle immagini di PC-MRI. Non abbiamo però informazioni riguardanti il campo di pressione all'interno del dominio di interesse. Per superare tale problema è possibile convertire le informazioni a disposizione sulla

velocità di flusso in condizioni sulla pressione, attraverso il concetto di impedenza, seguendo il modello di Windkessel, il cui circuito è mostrato in Figura 36.



**Figura 36** - Circuito con cui viene definita la circolazione distale secondo il modello di Windkessel, l'uscita di ogni vaso è definita da un modello caratterizzato dai parametri  $R_1$ ,  $R_2$  e C. Q rappresenta il flusso nella sezione corrispondente al vaso, P la relativa pressione e  $P_p$  è la pressione periferica [Romarowski et al. 2018]

Il modello Windklessel [Westerhof et al. 2009] descrive l'emodinamica del sistema arterioso creando un parallelismo tra elementi di un circuito elettrico ed elementi del sistema circolatorio. La pressione nel sistema circolatorio non è costante, ma varia durante il battito cardiaco. Essa, così come il flusso sanguigno, diminuisce attraverso il sistema circolatorio a causa della resistenza dei vasi sanguigni. La legge di Poiseuille afferma infatti che la resistenza vascolare è inversamente proporzionale alla potenza quarta del raggio del condotto considerato, per cui una piccola variazione del raggio genera un brusco aumento della resistenza e una conseguente diminuzione di flusso. La resistenza al flusso arterioso è quindi principalmente generata dalle arteriole, che costituiscono di fatto la resistenza periferica della circolazione sistemica, rappresentata da  $R_2$  nel modello di Windkessel. Essa può essere calcolato come il rapporto tra la variazione di pressione media tra aorta ( $P_{ao media}$ ) e sistema venoso ( $P_{ven media}$ ) e flusso sistolico (CO, *cardiac output*):

$$R = \frac{(P_{ao \ media} - P_{ven \ media})}{CO} \approx \frac{P_{ao \ media}}{CO} \quad (4.2)$$

La componente capacitiva del circuito è principalmente legata alle proprietà elastiche dei grandi vasi arteriosi che consentono di immagazzinare il 50% del flusso sistolico in aorta, che verrà perfuso al resto della circolazione sistemica durante la diastole, grazie all'energia elastica immagazzinata. Il valore della capacità può essere calcolato come rapporto tra la variazione di volume ( $\Delta V$ ) e variazione di pressione ( $\Delta P$ ) a livello dei vasi arteriosi.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \ (4.3)$$

Infine, la resistenza  $R_1$  è associata al fenomeno oscillatorio di propagazione dell'onda pressoria nel sistema circolatorio.

L'impedenza del circuito nel dominio delle frequenze è equivalente al rapporto tra pressione e flusso in corrispondenza del vaso considerato.

Inizializzando il valore dei parametri del circuito e utilizzando le informazioni di flusso sarà possibile calcolare la pressione, che verrà poi confrontata con una pressione target  $P_T(t)$ . I valori dei parametri

 $R_1$ ,  $R_2$  e C ottimali saranno quelli che permetteranno di minimizzare la differenza tra la pressione calcolata con il modello di Windkessel e la curva target.

La pressione target è ottenuta modificando la curva di pressione proposta da Stergiopulos et al. del 1999 con l'obiettivo di far coincidere la pressione media e il picco pressorio con quelli del paziente considerato. Prima di tutto viene ricampionato il vettore dei tempi in modo da farlo coincidere con il battito del paziente, successivamente vengono calcolate la pressione media  $P_{media}$  e il picco pressorio  $PP_b$  brachiale in base ai valori di pressione sistolica  $P_s$  e diastolica  $P_d$  misurati sul paziente:

$$P_{media} = \frac{1}{3}P_s + \frac{2}{3}P_d (4.4)$$
$$PP_b = P_s - P_d (4.5)$$

Per conoscere il picco pressorio aortico è necessaria l'età del paziente in quanto tale valore è così definito:

$$PP_c = \frac{PP_b}{-0.012a + 1.97} \quad (4.6)$$

A questo punto l'onda pressoria ottenuta con i dati appena calcolati viene riscalata per renderla paziente-specifica (Fig.37).



Figura 37 - In blu la curva di pressione teorica [Stergiopulos et al. 1999]. In verde la curva adattata ai dati di un paziente

#### 4.5.2 Implementazione del calcolo delle BC in Python

Il calcolo delle BC è stato implementato in uno script di Python.

Come descritto nel paragrafo 4.4 si hanno a disposizione le onde di flusso relative ad alcune sezioni dell'arco aortico. Una volta caricate le onde di flusso, interpolati i valori tempo-flusso e ricampionati

i vettori in modo da renderli equispaziati e confrontabili (funzione py: *csv2np*), è stato possibile sfruttare la legge di conservazione della massa e ricavare i flussi dei vasi sovraortici.

Utilizzando la trasformata di Fourier, tutti i vettori dei flussi sono stati convertiti nel dominio delle frequenze. In questo modo, inizializzando i valori dei parametri del modello 3WK, utilizzando la funzione di trasferimento del circuito (Fig. 36) e il flusso di ogni vaso, è stato possibile calcolarne l'onda pressoria relativa (funzione py: *WK3*).

Lo script permette inoltre all'utente di inserire alcune informazioni del paziente: pressione diastolica, pressione sistolica ed età. Sfruttando le equazioni riportate nel paragrafo presedente, il codice calcola la curva di pressione target paziente-specifica. (funzione py: *Curva Pressione*)

A questo punto un processo iterativo permette di individuare i valori dei parametri  $R_1$ ,  $R_2$  e C che minimizzino la differenza tra l'onda pressoria calcolata con il modello 3WK e la pressione target. (funzione py: *RCR*, *residuals4*)

I valori dei parametri calcolati per ogni superficie di outlet sono mostrati a video.

L'onda di flusso relativa all'aorta ascendente è invece salvata in un *file.flow* e definirà la condizione di inlet. Il valore dei tempi relativo è creato mediando la durata delle onde di flusso dei vasi delle superfici di outlet.

Le funzioni Python che implementano ogni operazione sono riportate in appendice B.

#### 4.6 Attività 5: creazione della mesh di volume e impostazioni per simulazione CFD

Le attività descritte fino ad ora hanno permesso di definire gli ingredienti necessari al fine di poter impostare la simulazione CFD paziente-specifica e definire la mesh di volume del modello. Il software utilizzato per eseguire queste attività è *SimVascular* (http://simvascular.github.io/index.html), applicazione open source in grado di simulare e analizzare il flusso ematico.

La simulazione CFD consiste nel risolvere le equazioni di Navier–Stokes (NS) nella regione di interesse  $\Omega$  assimilando il sangue ad un fluido Newtoniano e quindi considerando la viscosità costante, approssimazione ritenuta corretta per vasi di medie /grandi dimensioni.

Definite  $u(x, y, z, t) \in p(x, y, z, t)$  rispettivamente velocità e pressione del sangue,  $\rho$  la sua densità e  $\mu$  la viscosità le equazioni di NS sono così formulate [Auricchio et al. 2014]:

$$\rho \frac{\partial v}{\partial t} + \rho(u \nabla)u - \nabla \left(\mu(\nabla u + \nabla^T u)\right) + \nabla p = 0 \quad (4.7)$$
$$\nabla u = 0 \quad (4.8)$$

dove  $x, y, z \in \Omega$  e  $0 < t \leq T_{max}$  dove  $T_{max}$  è la durata dell'intervallo di interesse. Tali equazioni necessitano la definizione di condizioni al contorno e condizioni iniziali. I valori iniziali di velocità e pressione vengono considerati nulli, equivalenti ad una condizione in cui il fluido è a riposo. Per le BC, come spiegato nel paragrafo precedente, si distinguono tre categorie i cui valori vengono opportunamente definiti (paragrafo 4.5).

La simulazione numerica si basa sul metodo degli elementi finiti, per questo il dominio di interesse  $\Omega$  deve essere discretizzato. Definita la mesh di volume, la simulazione CFD e quindi la soluzione delle equazioni di NS, permetterà di associare ad ogni nodo della mesh un valore di velocità e

pressione che successivamente permetteranno il calcolo delle DF nell'arco aortico in cui è stato simulato il flusso sanguigno.

Avendo già a disposizione il modello di superficie dell'aorta toracica, per importarlo in *SimVascular* viene utilizzato il modulo *Sv Modeling*. La funzione *fill holes* permette di chiudere la superficie in corrispondenza dell'aorta ascendente, discendete e dei vasi che hanno origine dall'arco aortico. Successivamente è possibile definire le superfici al contorno (*wall, inlet e outlet*) e assegnare loro delle etichette (Fig.38).



Figura 38 - Interfaccia di SimVascular, è selezionato il modulo SV Modeling, sono state definite le superfici di inlet, outlet e wall e sono state assegnate loro delle etichette.

Utilizzando il modulo *SV Meshing* è possibile creare la mesh di volume andando a definire la dimensione di un singolo elemento (Fig.39). Discretizzato il volume del modello, un popup mostra informazioni riguardanti il numero degli elementi, dei nodi, degli spigoli e delle facce che definiscono i tetraedri di cui la mesh di volume è costituita. Nello specifico per la precisione di risultato che si desidera ottenere definiamo la size dell'elemento in modo da avere una mesh di 1,5-3 milioni di elementi, permettendo altresì una discretizzazione di spazio e tempo bilanciata, necessaria alla convergenza.



*Figura 39 - Il modulo SV Meshing. Una volta definita la dimensione dell'elemento della mesh questa viene generata ed è possibile conoscerne le caratteristiche cliccando "Mesh Info"* 

Infine, utilizzando il modulo *SV Simulations* è possibile completare le impostazioni per la simulazione e generare i file che permetteranno di eseguirla. Le sezioni di questo modulo sono di seguito descritte.

- *Basic Parameters:* permette di definire le proprietà del fluido di cui si vuole simulare il flusso e i valori iniziali di velocità e pressione. In questo caso verranno utilizzati i valori impostati di dafault quindi viscosità 0.04 cP, densità 1.06 g/cm<sup>3</sup>, pressione iniziale nulla e velocità iniziale nulla.
- *Inlet and Outlet BCs:* permette di definire le condizioni al contorno relative alle superfici di inlet e outlet. Per la superficie di inlet è possibile caricare il *file.flow* prodotto dallo script di *Python* e contenente le informazioni sulla portata in ingresso in corrispondenza dell'aorta ascendente. Il solutore, grazie alla selezione del profilo di velocità che si intende utilizzare convertirà i valori di flusso in valori di velocità, attribuendoli a tutti i nodi della mesh in corrispondenza della superficie di inlet. È inoltre possibile definire il numero istanti temporali che si vogliono considerare in un ciclo (200). Per le superfici di outlet viene utilizzato il *BC Type* RCR e verranno quindi inseriti i valori calcolati con lo script di *Python*.
- *Wall Properties:* è possibile definire le proprietà della parete, in questo caso verrà selezionato *Type Rigid.*
- *Solver Parameters:* quest'ultima sezione presenta una serie di parametri che saranno utilizzati dal solutore durante la simulazione, ne saranno modificati solo alcuni. La Figura 40 riporta i parametri modificati e i valori ad essi assegnati, legati al criterio di convergenza per ottenere un

risultato affidabile. Si è interessati a simulare 6 battiti (6000 Number of Timesteps) per arrivare alla convergenza del campo di pressione ed a salvare il risultato ogni 20 timesteps. Per il calcolo delle DF verranno utilizzati i risultati relativi all'ultimo ciclo (5000 - 6000 timestep). Vengono inoltre impostati i valori delle tolleranze per il solutore.

	Parameter		/alue
1	Time Step Parameters		
2	Number of Timesteps	6000	•
3	Time Step Size	0.0009	-
4	Ourput Control		10
5	Number of Timesteps between Restarts	20	4
6	Output Surface Stress	True	
7	Force Calculation Method	Velocity	Based
1	Print Average Solution	True	
9	Print Error Indicators	False	
0	Step Construction		
1	Step Construction	5	
2	Advanced Parameters		
3	Pressure Coupling	Implicit	i.
4	Backflow Stabilization Coefficient	0.2	
5	Non-linear Iteration Control		
6	Residual Control	True	
17	Residual Criteria	0.0001	
18	Minimum Required Iterations	3	
19	Linear Solver		
20	svLS Type	NS	
21	Number of Krylov Vectors per GMRES Sweep	100	
22	Number of Solves per Left-hand-side Formation	τ	
23	Tolerance on Momentum Equations	0.0001	+
24	Tolerance on Continuity Equations	0.0001	+
25	Tolerance on svLS NS Solver	0.0001	+
26	Maximum Number of Iterations for svLS NS Solver	10	
27	Maximum Number of Iterations for svLS Moment	20	+
21	Maximum Number of Iterations for svLS Continuit	400	
25	Discretization Control		
R	Time Integration Rule	Second	Order
31	Time Integration Rho Infinity	0.5	
32	Flow Advection Form	Convect	ive
33	Quadrature Rule on Interior	2	
	Duadrature Rule on Boundary	3	

*Figura 40 -* Parametri che è possibile settare per impostare la simulazione, le frecce rosse indicano i valori che sono stati modificati, per tutti gli altri sono stati lasciati i valori di dafault.

#### 4.7 Attività 6: gestione HPC per simulazioni

*SimVascular* consente di creare una cartella contenete i file per eseguire la simulazione che può essere lanciata sul computer che si ritiene più opportuno. Le simulazioni CFD in questo caso richiedono tempi computazionali di circa 10 giorni, conseguentemente vengono eseguite sul server del gruppo CompMech messo a disposizione dall'Università di Pavia, utilizzando 64 processori.

Per eseguire le simulazioni CFD sul server è necessario copiare i file creati con *SimVascular* sulla propria cartella (/home/ceserani), questo è reso facilmente possibile dal software MobaXterm (https://mobaxterm.mobatek.net/) che, disponendo di un'interfaccia molto intuitiva, consente un rapido ed efficiente accesso remoto al server. Una volta copiati i file per la simulazione, con il comando /*sbatch* è possibile lanciare la simulazione attraverso un file sbatch (*simV.slurm*) contenente le istruzioni per l'esecuzione della simulazione e il salvataggio dei relativi risultati (solo ultimo ciclo), come mostrato in Figura 41. Con il comando /*squeue* è possibile conoscere lo stato delle attività in corso o in coda.



*Figura 41 - Il file sbatch simV.slurm. Esso contiene i comandi per lanciare la simulazione e le informazioni riguardanti il salvataggio dei risultati. Durante l'esecuzione ciò che viene prodotto dal solutore è scritto nel file di testo log* 

Una volta lanciata la simulazione è possibile monitorarla accedendo alla cartella /scratch del nodo su cui è stata eseguita. Simultaneamente alla simulazione viene infatti prodotto un file di testo *log* in cui è possibile prendere visione delle impostazioni della simulazione e dei risultati che vengono continuamente aggiornati. È possibile infatti conoscere il timestep a cui la simulazione è arrivata e il relativo residuo che permette di avere un'idea sull'accuratezza della soluzione. Ci si augura di avere, all'ultimo time step un residuo non più grande di  $1 \times 10^{-3}$ .

Una volta conclusa la simulazione i risultati di velocità e pressione relativi all'ultimo ciclo simulato saranno temporaneamente salvati nella */scartch* del nodo su cui la simulazione è stata eseguita.

#### 4.8 Attività 7: post-processing dei risultati e calcolo delle DF

*SimVascular* possiede un modulo di post-processing in grado di gestire il salvataggio dei risultati di velocità e pressione in modo che siano compatibili con il software *Paraview*, che è stato infatti utilizzato per la visualizzazione dei risultati e l'attività di post-processing.

*Paraview* permette di visualizzare i valori di pressioni, velocità e WSS relativi ad uno specifico istante del ciclo cardiaco simulato e consente inoltre di poter isolare specifiche regioni dell'aorta toracica.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi consiste infatti nella quantificazione delle forze emodinamiche dell'arco aortico attraverso il calcolo della DF relativa ad ogni zona di atterraggio, secondo la classificazione proposta da Ishimaru (Fig.42 B), in corrispondenza del picco sistolico.

Nel momento in cui si considera un arco bovino, però, la zona 1 viene a mancare in quanto carotide sinistra e tronco brachiocefalico hanno origine dal medesimo ostio (Fig.42 A).



**Figura 42** - Zone di atterraggio del'arco aortico secondo la classificazione di Ishimaru. A sinistra (A) la classificazione per un arco bovino, a destra (B) le tradizionali 4 zone dell'arco[Marrocco-Trischitta et al. 2020]

Nei pazienti post-operatori invece alcuni vasi sovraortici vengono occlusi dopo l'inserimento dell'endograft, in questi casi è possibile che dalla *Zona 0* o dalla *Zona 1* si estenda per 2 cm direttamente la *Zona 3*.

Per ogni paziente utilizzando il filtro *clip* di *Paraview* è stato possibile isolare le zone di atterraggio di interesse, eliminando la flow extension in corrispondenza dell'aorta ascendete e i vasi dell'arco aortico (BCT, LCCA, LSA). Le regioni aortiche così ottenute sono state salvate in formato *.vtp* in modo che contenessero informazioni relative ai valori di pressione in corrispondenza del picco sistolico.

Uno script di *Python*(Appendice B) è in grado di calcolare il valore della DF relativa ad ogni zona posizionando il vettore risultante nel relativo centro di massa, a partire dai *file.vtp* precedentemente creati. Lo script permette di integrare i valori di pressioni di ogni zona lungo la parete della regione aortica di interesse per calcolarne la DF corrispondente (Eq. 3.1). Come già anticipato nel capitolo 3, nel calcolo delle DF il contributo del wall shear stress può essere ignorato.

Per integrare i valori di pressione lungo le pareti del vaso è necessario che, ad ogni elemento della mesh della superficie, sia associato un valore di pressione. Poiché sono noti i valori di pressione ai nodi, per ciascun triangolo della superficie della mesh viene calcolata una pressione media, considerando i valori dei vertici. Per ogni cella è quindi calcolato il valore della DF integrando il valore di pressione medio sulla superficie dell'i-esimo elemento. Tale operazione necessita la conoscenza del versore normale alla superficie di ogni triangolo della mesh, questi sono calcolati all'interno dello script grazie all'utilizzo della libreria di *vtk*.

Lo script restituisce quindi il valore della DF in Newton e le relative componenti, la superficie della zona considerata in  $cm^2$  e la trazione esercitata sulla superficie dalla DF (*EST- equivalent surface traction*), ottenuta dal rapporto tra il modulo della DF espresso in Newton e la superficie della zona relativa in  $m^2$  [Marrocco-Trischitta et al. 2018]. La EST permette di effettuare una normalizzazione dell'intensità della DF e quindi di confrontare direttamente le varie zone di atterraggio.

Lo script salva in un *file.vtp* il vettore DF relativo a ciascuna zona dell'arco aortico considerata. Il software *Paraview* permette la simultanea visualizzazione dei vettori DF e della geometria dell'arco aortico allo studio (Fig.43).



Figura 43 - L'arco aortico di un paziente MALAN e i vettori DF relativi ad ogni zona posizionati nel centro di massa corrispondente. La scala dei colori dell'arco è relativa ai valori di pressione lungo la parete del vaso
# CAPITOLO 5 – Applicazione delle attività su un paziente MALAN

# 5.1 Il paziente MALAN

Il Paziente in oggetto è uno dei soggetti reclutati per lo studio dell'emodinamica dell'arco aortico prima e dopo l'intervento di TEVAR.

Ha 64 anni, ha eseguito esami di CT e PC-MRI che hanno evidenziato la presenza di un aneurisma a livello dell'arteria succlavia sinistra. La riparazione di tale patologia è avvenuta tramite l'inserimento di un'endoprotesi con atterraggio in *Zona 2*. Il paziente presenta inoltre un arco bovino, il tronco brachiocefalico e l'arteria comune sinistra hanno origine dal medesimo ostio. Dopo l'intervento gli esami di CT e PC-MRI sono stati ripetuti.

Utilizzando alcune delle informazioni sopra riportate e gli esiti degli esami di imaging è stato possibile eseguire le attività descritte nel Capitolo 4 ed effettuare simulazioni CFD paziente-specifiche.

## 5.2 Analisi pre-operatoria

### 5.2.1 Definizione del modello e creazione della mesh di superficie

Le immagini di angio CT con liquido di contrasto del paziente in oggetto hanno permesso di ricostruire la geometria dell'aorta toracica, la cui rappresentazione è mostrata in Figura 44.



*Figura 44 - Modello 3D dell'aorta toracica del paziente nello stato preoperatorio ricostruito con il software Vmtk da CT, sono evidenziate delle aree della superficie che presentano criticità.* 

Il modello definisce fedelmente l'anatomia dell'aorta toracica del paziente e consente di distinguere con facilità l'aneurisma, esso si presenta come un rigonfiamento della porzione iniziale dell'arteria succlavia sinistra.

È inoltre possibile notare come la superficie presenti delle non conformità (Fig.41): una sporgenza nella porzione inferiore dell'arco aortico, delle rientranze nella prima parte della porzione dell'aorta discendete e una fessura sottostante l'aneurisma. Queste sono state eliminate con *MeshLab*. (Fig. 45).

In corrispondenza dell'aorta ascendente è stata inserita una flow extension (Fig. 45) in linea con quanto detto nel paragrafo 4.2.



**Figura 45** - A sinistra il modello 3D con flow extension in corrispondenza dell'aorta ascendente. A destra un dettaglio della mesh di superficie dopo la correzione delle non conformità

Il paziente presenta un arco bovino ed è stato necessario modificare ulteriormente il modello. Ai fini della simulazione, in cui si è interessati alla quantificazione emodinamica dell'arco aortico, si è deciso di tagliare il modello in corrispondenza dell'ostio comune a BCT e LCCA ed inserire una flow extension, trattando i primi due vasi sovraortici come uno solo. (Fig. 46)



*Figura 46 -* Modello 3D modificato per presenza di arco bovino, è eseguito un taglio che esclude tronco brachiocefalico e carotide sinistra, è inserita al loro posto una flow extension.

#### 5.2.2 Estrazione delle onde di flusso e definizione delle condizioni al contorno

Come anticipato il paziente in oggetto presenta un arco bovino, avendo deciso di simulare il flusso in uscita da BCT e LCCA con un unico vaso, sarà necessario selezionare le immagini di PC-MRI relative alle sezioni dell'aorta ascendete, discendente e tra LCCA e LSA.

Caricate le immagine di interesse in *Medis* è stato possibile estrarre le onde di flusso delle sezioni corrispondenti (Fig. 47).



Figura 47 - In rosso l'onda di flusso nella sezione corrispondente all'aorta ascendente, in blu della sezione dell'arco aortico compresa tra LCCA e LSA, in verde della sezione a livello dell'aorta discendente

Lo script di *Python* dedicato al calcolo delle BC permette di inserire delle informazioni riguardanti il paziente, in questo caso sono stati inseriti i seguenti valori (Fig.48):

```
ID PAZIENTE: 002
STATO: PREOPERATORIO
PRESSIONE SISTOLICA: 133
PRESSIONE DIASTOLICA: 78
ETÀ: 64
```

```
107 ##inserire ID del paziente MALAN di cui si vogliono calcolare le BC
108 ID_PAZ='002'
109
110 ##definire lo stato del paziente PRE-OP o POST-OP
111
12 STATO='PRE-OP'
113 #STATO='POST-OP'
114
115 ##Inserire i dati del paziente
116
117 SP=133. #pressione sistolica
118
119 DP=78. #pressione diastolica
120
121 eta=64. #eta paziente
```

Figura 48 - Script Python per il calcolo delle BC. Sezione dedicata all'inserimento dei dati del paziente

Lo script esegue le funzioni descritte nel paragrafo 4.5.2.

Viene creato il file *AscAo.flow* da assegnare alla superficie di inlet (Fig. 49), i valori dei parametri  $R_1$ , C e  $R_2$  relativi ad ogni superficie di outlet vengono stampati a monitor (Tabella 10). Si hanno così a disposizione tutte le informazioni per definire le condizioni al contorno.



Figura 49 - Onda di flusso dell'aorta ascendente ottenuta con lo script Python dedicato al calcolo delle BC

Vaso	$R_1[\frac{dyn \cdot s}{cm^5}]$	$C\left[\frac{dyn}{cm^5}\right]$	$R_2\left[\frac{dyn\cdot s}{cm^5}\right]$	
BCT + LCCA	322.34	2.33 e-04	8366.31	
LSA	203.25	2.55 e-04	78847.76	
DA	258.29	5.43 e-04	2236.83	

 Tabella 10 - Valori dei parametri del circuito del modello 3WK relativi alle superfici di outlet del paziente in oggetto nello stato preperatorio

#### 5.2.3 Mesh di volume e impostazioni simulazione

Definito il modello 3D della geometria del paziente, estratte le onde di flusso desiderate e calcolate le BC, è possibile iniziare ad utilizzare il software *SimVascular*.

Con il modoulo *SV Modeling* è possibile importare il modello 3D di interesse, è poi necessario definire le superfici al contorno, categorizzarle e associare loro delle etichette. L'aorta ascendente, i vasi sovraortici e l'aorta discendente sono definiti come "*cap*" (inlet/outlet) mentre alla parete aortica è associato il *type* "wall". La figura 50 mostra i passaggi descritti.



*Figura 50* - *Modello 3D del paziente in oggetto con le relative BC* 

Definito il dominio e le superfici al contorno, si crea la mesh di volume. In questo caso al parametro *Global Mesh Edge Size* è stato assegnato il valore di 0.14 cm. È stata così generata una mesh di volume costituita da circa 2.4 milioni di elementi (Fig.51).



Figura 51 - Mesh di volume del modello 3D e relative informazioni

Infine, utilizzando il modulo *SV Simulation* è possibile inserire tutte le impostazioni per la simulazione. Per quanto riguarda la definizione delle condizioni al contorno, alle superfici di outlet viene assegnato il *BC Type* RCR e vengono inseriti i valori calcolati con lo script *Python*. Alla superficie di inlet viene invece associato un profilo di velocità, dovrà essere caricato il *file.flow* generato dallo stesso script (Fig.52). Infine, il *wall* viene definito rigido e la velocità alle pareti del vaso sarà considerata nulla.



Figura 52 - Impostazione delle condizioni al contorno

Nella sezione *Create Files and Run Simulation*, è possibile creare i files per la simulazione, la cartella così generata conterrà tutte le informazioni per poterla eseguire. I risultati consentiranno di quantificare il flusso ematico del paziente e calcolare le DF corrispondenti alle varie zone di atterraggio dell'arco aortico.

### 5.2.4 Simulazione e post-processing dei risultati

Utilizzando 64 processori la simulazione è terminata nel giro di dieci giorni ed è stato possibile visualizzare i risultati attraverso l'utilizzo del software *Paraview*.

Dall'onda di flusso utilizzata per definire la condizione di inlet è possibile conoscere l'istante di tempo relativo al picco sistolico, in questo caso corrispondente a 0.1214 *s*. Avendo salvato i risultati ogni 20 timestep viene selezionato su *Paraview* il timestep più vicino. Utilizzando il filtro clip è possibile visualizzare l'informazione di pressione relativa alla superficie del solo arco aortico, come mostra la Figura 53.



Figura 53 - Valori di pressione in mmHg dell'arco aortico del paziente in oggetto

L'informazione di pressione in corrispondenza della superficie dell'arco aortico relativa al picco sistolico permetterà di calcolare la DF corrispondente ad ogni zona di atterraggio.

Quindi sono state isolate le diverse zone di atterraggio (Fig.54).



Figura 54 - Pressione in mmHg nelle diverse zone di atterraggio dell'arco aortico: A) Zona0, B) Zona2, C) Zona 3.

Per ciascuna zona di atterraggio sono state calcolate le DF, *Paraview* ne permette la visualizzazione posizionando il vettore corrispondente nel centro di massa di ogni zona (Fig. 55).



*Figura 55 - I vettori DF*[*N*] posizionati nei centri di massa delle relative zone di atterraggio: *A*) Zona 0, *B*) Zona2, *C*) Zona 3.

#### 5.3 Analisi post-operatoria

Tutte le attività sono state rieseguite sulle immagini di CT e PC-MRI acquisite dopo l'intervento di TEVAR.

#### 5.3.1 Definizione del modello e creazione della mesh di superficie

La segmentazione da CT con *Vmtk* ha permesso di ricostruire la geometria dell'aorta toracica del paziente. Nello stato postoperatorio è possibile distinguere la porzione di arco che è stata riparata attraverso l'inserimento di un'endoprotesi. (Fig.56)



Figura 56 - Modello 3D dell'aorta toracica del paziente in oggetto nello stato postoperatorio

Anche in questo caso sono stati eseguiti dei tagli per creare delle sezioni piatte alle estremità della geometria, è stata aggiunta una flow extension in aorta ascendete ed eseguito un taglio per accorpare

tronco brachiocefalico e carotide sinistra in un unico condotto, sempre utilizzando una flow extension. (Fig.57)



*Figura 57 - A sinistra il modello 3D dell'aorta toracica del paziente dopo l'intervento di TEVAR, modificato con l'inserimento di una flow extension. A destra la mesh di superficie dello stesso.* 

### 5.3.2 Estrazione delle onde di flusso e definizione delle condizioni al contorno

Come è possibile notare dal modello 3D (Fig.56), con l'intervento di TEVAR l'arteria succlavia sinistra è stata esclusa dalla circolazione. Per definire le condizioni al contorno in questo caso sarà necessario conoscere solo due onde di flusso, una in corrispondenza dell'aorta ascendente e una in corrispondenza dell'aorta discendente. È necessario ricordare che il paziente ha un arco bovino e conseguentemente, ai fine della simulazione, BCT e LCCA potranno essere entrambe rappresentate da un singolo vaso.

Individuate le immagini di PC-MRI relative alle sezioni di nostro interesse, con *Medis* vengono estratte le relative onde di flusso (Fig.58)



Figura 58 - In rosso l'onda di flusso relativa alla sezione dell'aorta ascendente, in verde dell'aorta discendente

Lo script di Python permette di modificare lo "stato" a cui verrà assegnato il valore POST-OP.

A questo punto lo script mostra i valori dei parametri  $R_1$ , C e  $R_2$  relativi ad ogni superficie di outlet (Tabella 11) e salva un file *AscAo.flow* che conterrà l'onda di flusso da assegnare alla superficie di inlet (Fig.59).

Vaso	$R_1\left[\frac{dyn\cdot s}{cm^5}\right]$	$C\left[\frac{dyn}{cm^5}\right]$	$R_2\left[\frac{dyn\cdot s}{cm^5}\right]$	
BCT + LCCA	284.36	4.56 e-04	6401.32	
DA	316.86	4.44 e-04	3163.61	

Tabella 11 - Valori dei parametri del circuito del modello 3WK relativi alle superfici di outlet del paziente nello statopostoperatorio



Figura 59 - Onda di flusso dell'aorta ascendente ottenuta con lo script Python dedicato al calcolo delle BC

### 5.3.3 Mesh di volume e impostazioni simulazione

Il modello 3D del paziente dopo l'intervento di TEVAR è stato importato in *SimVascular* e sono state assegnate alle superfici al contorno le relative categorie (Fig. 60).



Figura 60 - Modello 3D dopo l'intervento di TEVAR del paziente in oggetto e relative BC

La mesh di volume è stata creata assegnando al parametro *Global Mesh Edge Size* un valore di 0.13 cm, che ha permesso di ottenere una mesh di circa 3 milioni di elementi. (Fig.61)



Figura 61 - Mesh di volume del paziente in oggetto nello stato postoperatorio

Completate le impostazioni per la simulazione e creati i file per lanciarla, questa è stata eseguita tramite il software *MobaXterm* sul server dell'università.

## 5.3.4 Simulazione e post-processing dei risultati

Anche per lo stato postoperatorio è possibile prendere visione dei risultati della simulazione su *Paraview* (Fig.62).



Figura 62 - Pressione sulla superficie dell'arco aortico del paziente in oggetto dopo l'intervento di TEVAR

Vengono poi definite le zone di atterraggio ed estrarre le regioni corrispondenti contenenti i valori di pressioni sulla superficie durante il picco sistolico. (Fig.63)



*Figura 63* - *Pressione delle zone di atterraggio estratte dall'arco aortico: A) Zona0, B) Zona 3.* 

Lo script *Python* calcola i valori delle DF corrispondenti ad ogni zona, successivamente visualizzabili con *Paraview*. (Fig.64)



*Figura 64 - Vettori* DF[N] relativi ad ogni zona di atterraggio dell'arco aortico del paziente in oggetto: A) zona 0, B) zona 3

## 5.4 Confronto dei risultati

I risultati delle simulazioni permettono infine di quantificare la dinamica del flusso ematico in termini di velocità, WSS e DF.

La figura 65 mostra le streamlines della velocità di flusso relative ai risultati delle simulazioni prima e dopo l'intervento di TEVAR.

Per il caso preoperatorio (A) si possono notare dei valori di velocità superiori in corrispondenza di un restringimento del vaso a livello della zona prossimale dell'arco aortico e dell'arteria succlavia sinistra, che presenta un aneurisma.

L'inserimento di un'endoprotesi sovradimensionata causa un naturale aumento del diametro interno del vaso e quindi una conseguente diminuzione di velocità. Inoltre, l'endograft avendo sezione costante rende più omogeneo il diametro dell'aorta a livello dell'arco per cui non si notano evidenti cambiamenti di velocità lungo il condotto arterioso. (B)

I risultati confermano lo sviluppo di un profilo di velocità parabolico, si hanno infatti valori di velocità nulli alle pareti che aumentano progressivamente spostandosi normalmente verso il centro del vaso.



Figura 65 - Linee di flusso, la scala di colori è relativa alla velocità. Sono riportati i risultati per il caso preoperatorio (A) e postoperatorio (B) del paziente in oggetto

#### I valori di WSS sono mostrati in Figura 66.

Nel caso preoperatorio è possibile notare un amento del valore di WSS nelle zone dell'arco comprese tra i vasi sopraortici e in corrispondenza di curvature più accentuate (A). L'inserimento dell'endoprotesi provoca una diminuzione del WSS legata alla diminuzione di velocità.



Figura 66 - WSS. A sinistra i risultati preoperatori, a destra dopo l'inserimento dell'endoprotesi.

Sfruttando i risultati della simulazione è stato quindi possibile calcolare i valori delle DF relative alle varie zone di atterraggio. La Figura 67 mostra una rappresentazione grafica dei vettori DF posizionati nel centro di massa di ogni zona, la Tabella 12 riporta invece i valori delle componenti di ogni vettore DF, il modulo, l'area di ogni zona e la EST.



Figura 67 - Vettore DF relativo a ciascuna zona di atterraggio, posizionato nel relativo centro di massa. A) Risultati preoperatori. B) Risultati postoperatori.

ZONA	DF	x [N]	DF	y [N]	DF	z [N]	DF	F  [N]	Area	[cm <sup>2</sup> ]	EST [	N/m <sup>2</sup> ]
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
Zona 0	-5.18	-6.86	-4.12	-3.95	7.45	8.04	9.97	11.28	72.48	74.07	1375.52	1522.76
Zona 2	3.24	-	0.10	-	-4.24	-	5.34	-	22.04	-	2381.94	-
Zona 3	0.8	2.49	-2.22	1.57	1.23	0.49	2.66	2.99	24.47	24.08	1088.69	1237.94

 Tabella 12 - Risultati relativi alle varie zone di atterraggio del paziente nel caso pre- e post-operatorio

L'inserimento di un'endoprotesi sovradimensionata ha provocato un aumento del diametro interno del vaso e quasi per nulla modificato la sua naturale curvatura. Si nota quindi solo un lieve aumento dell'intensità del modulo della DF e della EST.

Per quanto riguarda le zone di atterraggio in entrambi i casi l'intensità della DF diminuisce progressivamente passando dalla *Zona 0* alla *Zona 3*. Tale fenomeno è legato sia ad una variazione delle dimensioni del condotto sia ad una variazione della curvatura. Quest'ultima incide inoltre sulla direzione di azione della DF.

# **CAPITOLO 6 – Conclusioni**

Il presente lavoro di tesi ha permesso di quantificare l'emodinamica degli archi aortici dei pazienti reclutati allo studio attraverso simulazioni CFD paziente-specifiche. Per ogni arco aortico sono state isolate le zone di atterraggio e calcolate le DF relative.

I risultati ottenuti confermano come le DF siano legate alla morfologia dell'aorta toracica.

I risultati della simulazione preoperatoria mostrano una progressiva diminuzione del modulo della DF percorrendo l'arco dalla *Zona 0* alla Zona 3, in linea con i risultati attesi. Poiché la DF è legata alla dimensione del condotto, in questo caso espressa in termini di area della superficie, la quantità EST permette un confronto diretto tra le zone, considerando il rapporto tra il modulo della DF e l'area della superficie della zona relativa. In questo caso la zona più ostile risulta la *Zona 2*. Il soggetto presenta un aneurisma a livello dell'arteria succlavia sinistra. Il posizionamento dell'endoprotesi in *Zona 3* non consentirebbe la riparazione della patologia, mentre l'atterraggio in *Zona 1* comporterebbe un intervento molto più invasivo e complesso. Nonostante la *Zona 2* sia quindi quella più ostile è stata ugualmente selezionata come zona di atterraggio per l'endoprotesi.

I risultati postoperatori mostrano una netta differenza tra il modulo della DF della *Zona 0* e della *Zona 3*, considerando però che esse agiscono su superfici con aree altrettanto diverse, passando a confrontare i valori di EST. È possibile notare come l'inserimento di un'endoprotesi abbia in realtà consentito una ridistribuzione più omogenea delle forze a cui la superficie dell'arco aortico è sottoposta.

In tutti i casi il modulo della DF e il valore di EST relativi ad ogni zona sono allineati ai risultati presenti in letteratura. La Zona 3 risulta solitamente essere quella più ostile ma in questo caso valori così bassi di DF sono giustificati dalla particolare conformazione dell'arco, che non presenta una curvatura particolarmente accentuata in corrispondenza dell'ultima zona. [Marrocco-Trischitta et al. 2018]

I risultati presentati rappresentano solamente un esempio di applicazione del flusso di lavoro. La procedura può essere quindi ripetuta su diversi pazienti. L'analisi dei risultati e le relative valutazioni cliniche potranno essere eseguite quando si avrà una numerosità di soggetti tale da consentire un confronto statistico.

La pianificazione di un intervento di TEVAR basata su analisi CFD e la conseguente quantificazione emodinamica dell'arco aortico può quindi consentire di organizzare una strategia preoperatoria in grado di ottenere buoni risultati postoperatori. I tempi computazionali ad asse associate ne sottolineano, però, l'impossibilità di poter essere inserite nella pratica clinica tradizionale. Un intervento urgente infatti non è compatibile con le tempistiche necessarie alla preparazione del materiale per l'esecuzione di un'analisi CFD paziente-specifica.

La preparazione del materiale per eseguire simulazioni CFD paziente-specifiche a partire da immagini della pratica clinica oltre a richiedere tempo, è particolarmente complessa e numerosi possono essere gli ostacoli e le difficoltà. I pazienti non possono essere sottoposti innumerevoli volte al medesimo esame, di conseguenza un dato mancante deve essere in qualche modo compensato. Non sempre la soluzione è immediata.

In questo caso la coorte di pazienti reclutati allo studio era composta da quattro soggetti, solo per un paziente è stato però possibile effettuare le simulazioni CFD prima e dopo l'intervento di TEVAR.

Per il Paziente 1 è stata effettuata la simulazione preoperatorio ma non è stato possibile realizzare quella postoperatorio in quanto non ancora eseguito l'esame di PC-MRI. I risultati relativi al Paziente

2 sono stati presentati nel capitolo 5. Per il Paziente 3 è stata eseguita solo la simulazione postoperatorio, il caso preoperatorio presentava dati mancanti. Per il Paziente 4, non ancora operato, la simulazione preoperatoria non è stata eseguita a causa di dati mancanti.

Per i pazienti 3 e 4 la simulazione non è stata eseguita per la medesima motivazione: la mancanza di immagini di PC-MRI in corrispondenza della sezione dell'arco aortico tra i primi due vasi sovraortici. Per il radiologo, il posizionamento dello strumento per l'acquisizione di informazioni relative ad una specifica sezione può infatti essere complicato, le difficoltà possono essere dovute ad una particolare morfologia dell'arco e/o alla posizione dell'aneurisma.

La mancanza di alcune onde di flusso può quindi impedire il calcolo delle condizioni al contorno paziente-specifiche e, come in questo caso, non consentire di eseguire le simulazioni.

Nonostante le difficoltà sono state eseguite complessivamente quattro simulazioni, il capitolo 5 riporta i risultati relativi al Paziente 2, i risultati relativi al Paziente 1 e al Paziente 3 sono presentati in appendice A.

L'assenza delle stesse informazioni per due pazienti su quattro suggerisce la necessità dello sviluppo di un metodo per superare tale problematica, che potrebbe in futuro ripresentarsi.

Lavori futuri potrebbero inoltre comprendere lo sviluppo di metodologie in grado di accelerare i tempi computazionale consentendo ad esempio la segmentazione da CT, l'estrazione delle onde di flusso da PC-MRI e il calcolo delle BC automatici.

Infine, le attività che hanno permesso si eseguire le analisi CFD paziente-specifiche hanno richiesto l'utilizzo in combinazione di diversi software. Al fine di rendere la procedura più veloce potrebbe essere proposto l'utilizzo di un software in grado di effettuare tutte le operazioni necessarie allo sviluppo di una simulazione CFD paziente-specifica. Attualmente uno dei software in fase di sviluppo in grado di svolgere la quasi totalità delle attività descritte nel capitolo 4 è *Crimson (CardiovasculaR Integrated Modelling & SimulatiON - http://www.crimson.software/*).

# Ringraziamenti

A conclusione di questo elaborato desidero dedicare questo spazio a tutti coloro che lo hanno reso possibile.

Un sentito ringraziamento va al mio relatore, il Prof. Michele Conti che mi ha seguito nel percorso e mi ha permesso di contribuire, in piccola parte, ad un progetto di ricerca che ho trovato estremamente interessante e stimolante.

Ringrazio infinitamente il mio correlatore, l'ing. Rodrigo Romarowski per l'aiuto, il tempo e l'attenzione che in questi mesi mi ha dedicato.

Un ringraziamento doveroso va al Prof. Ferdinando Auricchio grazie al quale è stata possibile la collaborazione tra l'Università di Pavia e l'IRCCS di San Donato.

Ringrazio inoltre il dott. M. Marrocco-Trischitta della chirurgia vascolare e il Prof. F. Secchi della radiologia di San Donato per la loro importante e fondamentale collaborazione.

Un infinito grazie alla mia famiglia per essere stata sempre presente, per avermi supportata e consigliata in questo lungo percorso universitario.

# Appendice A – Risultati simulazioni

# Paziente 1

Il paziente ha un aneurisma a livello della *Zona 3* dell'arco aortico, presenta un arco bovino e ha 77 anni. Al momento dell'esame di PC-MRI presentava una pressione sistolica di 140 mmHg e una pressione diastolica di 77 mmHg. Sono state eseguite le attività presentate nel capitolo 4 e di seguito sono mostrati il modello 3D (Fig.68), le onde di flusso estratte dalla PC-MRI (Fig.69), le condizioni al contorno con cui è stata impostata la simulazione (Tabella 13) e i relativi risultati (Fig.70,71,72). Tramite il post-processing dei risultati è stato possibile ricavare DF, area ed EST relative ad ogni zona d'atterraggio (Tabella 14 e Fig.73).

Il paziente ha inoltre subito un intervento di TEVAR con atterraggio in *Zona 2*, avendo a disposizione solo le immagini di CT è stato possibile definire il modello 3D (Fig.68) dell'aorta, ma non eseguire la simulazione paziente-specifica.



*Figura 68 - A sinistra ricostruzione 3D dell'aorta toracica del paziente prima dell'intervento, a destra dopo l'inserimento dell'endoprotesi* 



*Figura 69 - Onde di flusso estratte da PC-MRI. Curva rossa: sezione aorta ascendente. Curva blu: sezione arco aortico compresa tra LCCA e LSA. Curva verde: sezione aorta discendente* 

Vaso	$R_1[\frac{dyn \cdot s}{cm^5}]$	$C\left[\frac{dyn}{cm^5}\right]$	$R_2\left[\frac{dyn\cdot s}{cm^5}\right]$	
BCT + LCCA	352.71	1.05e -04	8837.29	
LSA	582.18	8.06e-05	16648.08	
DA	295.11	2.87e-04	3811.31	

Tabella 13 - BC del paziente calcolate con lo script di Python



Figura 70 - Pressione sulla superficie dell'arco aortico in corrispondenza del picco sistolico



Figura 71 - Streamlines relative ai valori di velocità



Figura 72 - Mappa dei valori di WSS



Figura 73 - Vettori DF relativi ad ogni zona di atterraggio posizionati nel relativo centro di massa

ZONA	DF <sub>x</sub> [N]	DF <sub>y</sub> [N]	DF <sub>z</sub> [N]  DF  [N]		Area [cm <sup>2</sup> ]	EST [N/m <sup>2</sup> ]				
	PAZIENTE 1 PREOP									
Zona 0	-5.48	-4.92	9.53	12.05	70.43	1710.33				
Zona 2	0.97	1.02	-0.86	1.65	17.05	969.39				
Zona 3	2.81	-0.8	0.61	2.99	23.42	1276.16				

Tabella 14 - Post-processing dei risultati della simulazione

### Paziente 3

Il paziente ha 75 anni e presenta uno pseudoaneurisma a livello dell'arco aortico. Al momento dell'esame di PC-MRI presentava una pressione sistolica di 125 mmHg e una pressione diastolica di 65 mmHg. Ha subito un intervento di TEVAR con atterraggio in *Zona 0*. La mancanza di un'onda di flusso non ha permesso di eseguire l'analisi CFD preoperatoria. Sulle immagini postoperatorie sono state invece eseguite le attività presentate nel capitolo 4. Di seguito sono presentati il modello 3D (Fig.74), le onde di flusso estratte dalla PC-MRI (Fig.75), le condizioni al contorno con cui è stata impostata la simulazione (Tabella 15) e i relativi risultati (Fig.76,77,78). Tramite il post-processing dei risultati è stato possibile ricavare DF, area ed EST relative ad ogni zona d'atterraggio (Tabella 16 e Fig.79).



Figura 74 - A sinistra ricostruzione 3D dell'aorta toracica del paziente prima dell'intervento, a destra dopo l'inserimento dell'endoprotesi



Figura 75 - Onde di flusso estratte da PC-MRI. Curva rossa: sezione aorta ascendente. Curva verde: sezione aorta discendente

Vaso	$R_1[\frac{dyn \cdot s}{cm^5}]$	$C\left[\frac{dyn}{cm^5}\right]$	$R_2\left[\frac{dyn\cdot s}{cm^5}\right]$
ВСТ	203.91	2.55 e-04	4640.02
DA	181.31	3.88 e-04	3207.43

Tabella 15 – BC del paziente calcolate con lo script di Python



Figura 76 - Pressione sulla superficie dell'arco aortico in corrispondenza del picco sistolico



Figura 77 - Streamlines relative ai valori di velocità



Figura 78 - Mappa dei valori di WSS



Figura 79 - Vettori DF relativi ad ogni zona di atterraggio posizionati nel relativo centro di massa

ZONA	DF <sub>x</sub> [N]	DF <sub>y</sub> [N]	DF <sub>z</sub> [N]	DF  [N]	Area [cm <sup>2</sup> ]	EST [N/m <sup>2</sup> ]			
PAZIENTE 3 POSTOP									
Zona 0	-7.93	2.44	-0.39	8.3	17.69	4696.87			
Zona 3	-1.35	-0.05	-1.57	1.83	19.23	953.51			

Tabella 16 - Post-processing dei risultati della simulazione

# **Appendice B – Script Python**

#### **Calcolo BC**

#definisco la funzione che legge i dati da un file di testo, fa l'interpolazione e ricampiona def csv2np(fname): #carico i dati da un file di testo dummy= np.genfromtxt(fname, delimiter=',') #interpolazione dei valori tempo-flusso interp\_dummy=interpld(dummy[:,0],dummy[:,1],kind='slinear') #ricampiono il vettore dei tempi, 1000 campioni equispaziati new\_t=np.linspace(dummy[0,0],dummy[-1,0],1000) #la funzione ritorna i nuovi vettori tempo-flusso return (new\_t,interp\_dummy(new\_t))

Figura 80 - funzione csv2np, legge file.csv, interpola i valori tempo-flusso e restituisce vettori equispaziati di 1000 campioni

#definisco la funzione che calcola la pressione con la funzione di trasferimento del circuito 3WK
def WK3(R1,R,C,QQ,t\_beat): # H(s)=(R1+R+s\*R1\*R\*C)/(1+s\*R\*C)
#definisco i coefficienti
b=[R1\*R\*C,R1+R] #numeratore
a=[R\*C,1] #denominatore
#bilinear transform:restituisce zeri e poli della funzione di traferimento
#input: coef numeratore, coef denominatore, freq campionamento
z\_b,z\_a=bilinear(b,a,1000/t\_beat)
#calcolo la curva di pressione
pwave=lfilter(z\_b,z\_a,np.tile(QQ,10))
return pwave[-1000:]

# Figura 81 - Funzione WK3 calcola onda di pressione attraverso la funzione di trasferimento del circuito 3WK a partire da onda di flusso e valori iniziali di RCR

def Curva\_Pressione(P,centralP,PulseP,Pmean): #sotraggo ad ogni valore di pressione l'ultimo valore per spostare tutto nell'origine originP= P-P[-1] #differenza tra pressione max e min(ultimo valore)/cPP del paziente coef1=(np.max(P)'-P[-1])/centralP #riscalo la pressione con il coefficiente appena calcolato Pscaled=originP/coef1 #calcolo la media della pressione riscalata meanPscaled=np.mean(Pscaled) #trovo il secondo coef calcolato con la Pmedia del paziente coef2=meanPscaled-Pmean #onda di flusso adattata ai dati del paziente PP=Pscaled-coef2 *#passo al dominio delle frequenze* Pw=np.fft.fft(PP) return(PP,Pw)

Figura 82 - La funzione calcola la curva target paziente-specifica adattando quella teorica [Stergiopulos et al. 1999] ai dati del paziente

```
def RCR(0,0_w,PP,Pw):
    def residuals4(x): #where x=[R1,R,C]7
        return WK3(x[0],x[1],x[2],0,1.)-PP
    optimP=least_squares(residuals4,Valori_iniziali(Pw,0_w),bounds=[[1,1,1e-9],[500000,5000000,1e-2]])
    print ("R1 =%.2f" % (optimP.x[0]))
    print ("C =%9.2e" % (optimP.x[0]))
    print ("C =%9.2e" % (optimP.x[2]))
    print ("R2 =%.2f" % (optimP.x[1]),'\n')
    return(optimP.x[0],optimP.x[2],optimP.x[1])
```

Figura 83 - Calcola i valori RCR che minimizzano la differenza tra la curva di pressione calcolata con la funzione di trasferimento del circuito 3WK e la curva target paziente-specifica

```
##AORTA ASCENDENTE
#salva in un file.flow i valori di flusso della aorta ascendente
#prima colonna:tempo
#seconda colonna: flusso
#INLET
simv = np.empty([2,1000])
simv[0,:] = np.linspace(0,t_mean_end,1000)/1000.
simv[1,:] = -Q_AA
```

np.savetxt('AscAo.flow',np.transpose(simv),fmt='%3.4f')

Figura 84 - Viene creato il file.flow che definisci la BC della superficie di inlet

## **Calcolo DF**



#### Figura 85 - Script Python per calcolo DF delle zone dell'arco aortico

# **BIBLIOGRAFIA**

- 1. Taylor, C. A., & Figueroa, C. A. (2009). Patient-specific modeling of cardiovascular mechanics. *Annual review of biomedical engineering*, 11, 109-134.
- 2. Kassab, G. S. (2006). Biomechanics of the cardiovascular system: the aorta as an illustratory example. *Journal of the Royal Society Interface*, *3*(11), 719-740.
- Corbett, T. J., Callanan, A., Morris, L. G., Doyle, B. J., Grace, P. A., Kavanagh, E. G., & McGloughlin, T. M. (2008). A review of the in vivo and in vitro biomechanical behavior and performance of postoperative abdominal aortic aneurysms and implanted stent-grafts. *Journal of Endovascular Therapy*, 15(4), 468-484.
- Böckler, D., Brunkwall, J., Taylor, P. R., Mangialardi, N., Hüsing, J., Larzon, T., ... & Örman, L. (2016). Thoracic endovascular aortic repair of aortic arch pathologies with the conformable thoracic aortic graft: early and 2 year results from a European multicentre registry. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 51(6), 791-800.
- 5. Shahoud, J. S. & Bolla, S. R. *Anatomy, Thorax, Heart Aorta*. StatPearls [internet] <u>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538140/</u>
- 6. Belz, G. G. (1995). Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, *9*(1), 73-83.
- Authors/Task Force members, Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C., Bossone, E., Bartolomeo, R. D., ... & Gaemperli, O. (2014). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 35(41), 2873-2926.
- 8. (2013) Structure and Function of blood vassels. In *Anatomy and Physiology* (Chapter 20) [Internet] <u>https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/20-1-structure-and-function-of-blood-vessels/</u>
- 9. Gasser, T. C. (2017). Aorta. In Biomechanics of Living Organs (pp. 169-191). Academic Press.
- 10. GUO, D. C., Papke, C. L., He, R., & Milewicz, D. M. (2006). Pathogenesis of thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1085(1), 339-352.
- Johnston, K. W., Rutherford, R. B., Tilson, M. D., Shah, D. M., Hollier, L., & Stanley, J. C. (1991). Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *Journal of vascular* surgery, 13(3), 452-458.
- 12. Criado, F. J. (2011). Aortic dissection: a 250-year perspective. *Texas Heart Institute Journal*, 38(6), 694.

- 13. Figueroa, C. A., & Zarins, C. K. (2011). Computational analysis of displacement forces acting on endografts used to treat aortic aneurysms. In *Biomechanics and mechanobiology of aneurysms* (pp. 221-246). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Lam, S. K., Fung, G. S., Cheng, S. W., & Chow, K. W. (2008). A computational study on the biomechanical factors related to stent-graft models in the thoracic aorta. *Medical & biological engineering & computing*, 46(11), 1129-1138.
- Liffman, K., Lawrence-Brown, M. M., Semmens, J. B., Bui, A., Rudman, M., & Hartley, D. E. (2001). Analytical modeling and numerical simulation of forces in an endoluminal graft. *Journal* of Endovascular Therapy, 8(4), 358-371.
- Figueroa, C. A., Taylor, C. A., Yeh, V., Chiou, A. J., & Zarins, C. K. (2009). Effect of curvature on displacement forces acting on aortic endografts: a 3-dimensional computational analysis. *Journal of Endovascular Therapy*, 16(3), 284-294.
- Figueroa, C. A., Taylor, C. A., Chiou, A. J., Yeh, V., & Zarins, C. K. (2009). Magnitude and direction of pulsatile displacement forces acting on thoracic aortic endografts. *Journal of Endovascular Therapy*, 16(3), 350-358.
- Figueroa, C. A., Taylor, C. A., Yeh, V., Chiou, A. J., Gorrepati, M. L., & Zarins, C. K. (2010). Preliminary 3D computational analysis of the relationship between aortic displacement force and direction of endograft movement. *Journal of vascular surgery*, 51(6), 1488-1497.
- Roos, H., Tokarev, M., Chernoray, V., Ghaffari, M., Falkenberg, M., Jeppsson, A., & Nilsson, H. (2016). Displacement forces in stent grafts: influence of diameter variation and curvature asymmetry. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 52(2), 150-156.
- Marrocco-Trischitta, M. M., van Bakel, T. M., Romarowski, R. M., de Beaufort, H. W., Conti, M., van Herwaarden, J. A., ... & Trimarchi, S. (2018). The Modified Arch Landing Areas Nomenclature (MALAN) improves prediction of stent graft displacement forces: proof of concept by computational fluid dynamics modelling. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 55(4), 584-592.
- Marrocco-Trischitta, M. M., Romarowski, R. M., De Beaufort, H. W., Conti, M., Vitale, R., Secchi, F., ... & Trimarchi, S. (2019). The Modified Arch Landing Areas Nomenclature identifies hostile zones for endograft deployment: a confirmatory biomechanical study in patients treated by thoracic endovascular aortic repair. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 55(5), 990-997.
- 22. van Bakel, T. M., Romarowski, R. M., Morganti, S., van Herwaarden, J. A., Moll, F. L., de Beaufort, H. W., ... & Trimarchi, S. (2018). Blood flow after endovascular repair in the aortic arch: a computational analysis. *AORTA Journal*, *6*(3), 81.
- Marrocco-Trischitta, M. M., Romarowski, R. M., Alaidroos, M., Sturla, F., Glauber, M., & Nano, G. (2020). Computational Fluid Dynamics Modeling of Proximal Landing Zones for Thoracic Endovascular Aortic Repair in the Bovine Arch Variant. *Annals of Vascular Surgery*.

- 24. Šutalo, I. D., Liffman, K., Lawrence-Brown, M. M., & Semmens, J. B. (2005). Experimental force measurements on a bifurcated endoluminal stent graft model: comparison with theory. *Vascular*, *13*(2), 98-106.
- 25. Munson, B. R., Okiishi, T. H., Huebsch, W. W., & Rothmayer, A. P. (2013). Fluid mechanics (p.199-219). Singapore: Wiley.
- 26. Antiga, L., Piccinelli, M., Botti, L., Ene-Iordache, B., Remuzzi, A., & Steinman, D. A. (2008). An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Medical & biological engineering & computing*, 46(11), 1097.
- 27. Lorensen, W. E., & Cline, H. E. (1987). Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *ACM siggraph computer graphics*, *21*(4), 163-169.
- Cignoni, P., Callieri, M., Corsini, M., Dellepiane, M., Ganovelli, F., & Ranzuglia, G. (2008, July). Meshlab: an open-source mesh processing tool. In *Eurographics Italian chapter conference* (Vol. 2008, pp. 129-136).
- 29. Markl, M., Frydrychowicz, A., Kozerke, S., Hope, M., & Wieben, O. (2012). 4D flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *36*(5), 1015-1036.
- 30. Gallo, D., Santis, G., Negri, F., Tresoldi, D., Ponzini, R., Massai, D., Deriu, M., Segers, P., Verhegghe, B., Rizzo, G., & Morbiducci, U. (2011). On the Use of In Vivo Measured Flow Rates as Boundary Conditions for Image-Based Hemodynamic Models of the Human Aorta: Implications for Indicators of Abnormal Flow. *Annals of Biomedical Engineering*, 40, 729-741.
- Romarowski, R. M., Lefieux, A., Morganti, S., Veneziani, A., & Auricchio, F. (2018). Patient-specific CFD modelling in the thoracic aorta with PC-MRI–based boundary conditions: A least-square three-element Windkessel approach. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 34(11), e3134.
- Auricchio, F., Conti, M., Lefieux, A., Morganti, S., Reali, A., Sardanelli, F., ... & Veneziani, A. (2014). Patient-specific analysis of post-operative aortic hemodynamics: a focus on thoracic endovascular repair (TEVAR). *Computational Mechanics*, 54(4), 943-953.
- 33. Westerhof, N., Lankhaar, J. W., & Westerhof, B. E. (2009). The arterial windkessel. *Medical & biological engineering & computing*, 47(2), 131-141.
- 34. Stergiopulos, N., Westerhof, B. E., & Westerhof, N. (1999). Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 276(1), H81-H88.