

POLITECNICO DI MILANO

FACOLTÀ DI INGEGNERIA DEI SISTEMI

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN INGEGNERIA BIOMEDICA



**STENT CORONARICI IN BIFORCAZIONI:
MODELLI STRUTTURALI COMPUTAZIONALI
A PARTIRE DA μ -TAC**

Relatore: **prof. Francesco MIGLIAVACCA**

Correlatore: **ing. Stefano MORLACCHI**

Tesi di Laurea Specialistica di:

Pietro BADALUCCO

Enoc VERGARI

Anno Accademico 2009 - 2010

Vogliamo porgere un sincero ringraziamento al Professor Francesco Migliavacca per tutti i consigli dispensatici e per le piacevoli ore trascorse durante tutto il periodo di tesi. Infiniti ringraziamenti vanno all'ing. Stefano Morlacchi che più di tutti ci è stato vicino, dedicandoci tanto, tantissimo tempo e aiutandoci costantemente nella ricerca della cosa giusta da fare, con pazienza e competenza. Ringraziamo, inoltre, tutti i ragazzi del LABS, tesisti e dottorandi, che con la loro simpatia hanno addolcito le lunghe ore trascorse lavorando per riempire le pagine di seguito.

Indice

Sommario.....	I
Summary.....	XVI
Introduzione	1
Capitolo 1 – Anatomia, fisiologia e patologie delle arterie coronarie	
1.1 Anatomia coronarie	4
1.2 Struttura dei vasi	7
1.3 Fisiologia del flusso coronarico	9
1.4 Aterosclerosi	9
1.4.1 Principali cause dell'aterosclerosi.....	15
1.4.2 Gli effetti dell'aterosclerosi coronarica: la cardiomiopatia ischemica e l'infarto miocardico	15
1.5 Tecniche di trattamento delle lesioni nelle coronarie	18
1.5.1 L'impianto di bypass aorto-coronarico	18
1.5.2 Angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)	20
1.5.3 Tecniche di stenting	21
1.5.4 Tecniche di rivascularizzazione con laser (TMR)	23
1.5.5 Enhanced external counter-pulsation (EECP)	24
1.6 Restenosi.....	25
1.7 Le lesioni delle biforcazioni coronariche	27
1.7.1 Definizione	27
1.7.2 Caratteristiche delle lesioni di biforcazione	27
1.8 Classificazione delle lesioni delle biforcazioni	30

Capitolo 2 – Strategie di trattamento delle biforcazioni coronariche

2.1 Introduzione	38
2.2 Approccio al termine della lesione.....	40
2.2.1 Valutazione iniziale della lesione	40
2.2.2 Selezione del catetere guida e dell’accesso vascolare	41
2.2.3 Preparazione della lesione	41
2.2.3.1 Predilatazione.....	42
2.2.3.2 Aterectomia.....	42
2.2.3.3 Cutting Balloon.....	44
2.3 Tecniche per il trattamento delle biforcazioni coronariche.....	45
2.3.1 Impianto di un solo stent come strategia iniziale (provisional stenting).....	46
2.3.2 Impianto di due stent come strategia iniziale	49
2.3.2.1 Tecnica “T”	49
2.3.2.2 Tecnica “Crush”	50
2.3.2.3 Tecnica “Reverse Crush”.....	51
2.3.2.4 Tecnica “Step Crush”	51
2.3.2.5 Tecnica “Inverted Crush”	51
2.3.2.6 Tecnica “V”	52
2.3.2.7 Tecnica “Culotte”.....	53
2.3.2.8 Tecnica “Y” e “Skirt”	53
2.3.3 Tecniche per il trattamento di lesioni isolate dell’ostio	55
2.3.3.1 Lesioni isolate dell’ostio del ramo principale.....	55
2.3.3.2 Lesioni isolate dell’ostio del ramo secondario	55
2.4 Studi clinici.....	58
2.5 Post-dilatazione: l’importanza fondamentale del Final KIssing Balloon (FKB) ...	61
2.6 Stent dedicati per il trattamento delle biforcazioni.....	63
2.7 Conclusioni.....	75

Capitolo 3 – Modelli matematici per lo studio degli stent coronarici: Stato dell’arte

3.1 Introduzione	78
3.2 Cenni al metodo degli elementi finiti.....	79
3.3 Analisi agli elementi finiti di prove di espansione libera di stent	

balloon-expandable	80
3.3.1 Modelli numerici senza palloncino	80
3.3.2 Modelli numerici con palloncino	83
3.4 Modelli computazionali per l'analisi delle proprietà meccaniche degli stent	89
3.5 Analisi agli elementi finiti per lo studio dell'interazione stent-arteria.....	91
3.6 Modelli computazionali in biforcazione.....	100
3.7 Conclusioni	107

Capitolo 4 – Materiali e metodi

4.1 Confronto tra modello CAD e modello da μ -TAC	110
4.1.1 Introduzione	110
4.1.2 Creazione della geometria da μ -TAC	111
4.1.3 Operazioni di smoothing	113
4.1.4 Materiali	115
4.1.5 Discretizzazione.....	115
4.1.6 Proprietà del cilindro utilizzato per l'espansione libera degli stent	115
4.2 Simulazione della meccanica di stenting di una biforcazione coronarica aterosclerotica	116
4.2.1 Introduzione	116
4.2.2 Modello computazionale della biforcazione coronarica con placca aterosclerotica.....	117
4.2.2.1 Geometria	117
4.2.2.2 Modello costitutivo del tessuto vascolare e della placca ateromatosa.....	120
4.2.2.3 Discretizzazione tramite elementi finiti del modello di biforcazione	124
4.2.3 Modelli computazionali degli stent.....	125
4.2.3.1 Geometrie	125
4.2.3.2 Materiali.....	127
4.2.3.3 Discretizzazione tramite elementi finiti degli stent.....	130
4.2.4 Modello computazionale di palloncini per angioplastica.....	131
4.2.4.1 Geometria	131
4.2.4.2 Materiali.....	132
4.2.4.3 Discretizzazione tramite elementi finiti dei palloncini	132
4.2.4.4 Geometria del palloncino per Final Kissing Balloon.....	132

4.3 Impostazioni delle analisi computazionali	134
4.3.1 Schema di integrazione scelto	134
4.3.2 Ipotesi di quasi staticità	136
4.3.3 Fattore di scala sulle densità	137
4.3.4 Modalità di applicazione del carico	137
4.3.5 Definizione dei contatti tra corpi	138
4.4 Simulazione di espansione libera degli stent	140
4.5 Simulazione di stenting della biforcazione coronarica	141
4.5.1 Simulazione di stenting della biforcazione con stent coronarico “non-dedicato”	141
4.5.2 Simulazione di stenting della biforcazione con stent “dedicato”	147
4.6 Parametri analizzati al termine delle simulazioni numeriche	150
4.6.1 Parametri utilizzati per il confronto tra il modello da μ -TAC e il modello CAD	151
4.6.2 Parametri estratti dalle simulazioni di stenting della biforcazione coronarica ..	151

Capitolo 5 – Confronto tra modello di stent creato da CAD e da immagini μ -TAC

5.1 Verifica della quasi-staticità	154
5.2 Valutazione degli stati di sforzo e deformazione	155
5.3 Considerazioni sulla geometria	158
5.4 Considerazioni sulla mesh	159
5.5 Valutazione degli effetti dello smoothing sulla simulazione	161

Capitolo 6 – Risultati della simulazione di stenting della biforcazione coronarica

6.1 Valutazione degli effetti della procedura di stenting della biforcazione coronarica ..	165
6.1.1 Effetti della fase di espansione dello stent nel ramo principale	165
6.1.2 Effetti della Final Kissing Balloon	168
6.1.3 Valutazione degli effetti della configurazione dei palloncini utilizzati nella FKB	170
6.1.4 Valutazione degli effetti del posizionamento del palloncino nel ramo secondario rispetto allo stent	181

6.1.5 Valutazione degli effetti del posizionamento dei palloncini nel ramo principale.....	186
6.2 Valutazione degli effetti della procedura di stenting con stent “dedicato”	192

Capitolo 7 – Conclusioni, limitazioni e sviluppi futuri

7.1 Conclusioni.....	197
7.2 Limitazioni e sviluppi futuri.....	200

Bibliografia	202
---------------------------	------------

Sommarior

Introduzione

La procedura di angioplastica con impianto di stent rappresenta ad oggi una tecnica efficace e consolidata nella cardiocirurgia vascolare, per il trattamento delle stenosi aterosclerotiche, una delle forme più frequenti di patologia cardiovascolare (Dimitrios et al., 2007). Queste lesioni tendono a formarsi in regioni specifiche dell'albero coronarico dove il flusso è disturbato, in particolare nelle aree di basso *shear stress* (Nakazawa et al., 2010). Per questo motivo, a causa del flusso complesso che si sviluppa nei punti di diramazione dell'albero circolatorio, le biforcazioni coronariche risultano fortemente suscettibili allo sviluppo di una placca. Il trattamento di queste lesioni rappresenta tuttora un'area importante (15-20% di tutti gli interventi percutanei), tuttavia i risultati che si riescono ad ottenere sono ancora inferiori rispetto a quelli raggiunti nel caso delle lesioni «non-biforcate» (Al Suwaidi et al., 2001; Lefevre et al, 2000). Il più comune approccio è il *provisional stenting*, che consiste nell'inserimento di uno stent nel ramo principale della biforcazione (*Main Branch, MB*) seguito possibilmente dalla dilatazione simultanea dei due rami attraverso due palloncini (*Final Kissing Balloon, FKB*). Quest'ultimo step consente di dilatare le maglie dello stent che ostacolano l'accesso al ramo laterale (*Side Branch, SB*), consentendo un eventuale posizionamento di un secondo stent nel caso in cui sia necessario. La FKB, inoltre, consente di minimizzare la distorsione sia dello stent nel MB, sia della carena della biforcazione e permette un'adeguata copertura delle pareti vasali da parte della struttura metallica, migliorando il rilascio di farmaco nel caso di DES. Le tecniche a due stent, invece, (crush technique, culotte technique, T-stenting, V-stenting, ecc.) richiedono tempi di intervento più elevati con conseguente aumento dell'esposizione del paziente alla radiazione. Per questi motivi l'utilizzo di stent su entrambi i rami di biforcazione continua a non dare risultati migliori rispetto al trattamento del solo MB. Negli ultimi anni, per facilitare il trattamento delle biforcazioni, sono stati sviluppati degli appositi stent dedicati, medicati e non, che prevedono un costante e più facile accesso al ramo secondario. Il perfezionamento delle tecniche attualmente disponibili e soprattutto l'impiego di ciascuna tecnica nelle situazioni più appropriate, possono garantire

un'ulteriore miglioramento del trattamento delle lesioni di biforcazione (Romagnoli et al., 2008). A tal proposito i modelli computazionali, unitamente agli studi *in vitro*, rappresentano un valido strumento da impiegare sia per la progettazione e lo sviluppo degli stent, che nell'analisi e l'ottimizzazione delle tecniche di trattamento. È ormai ampiamente consolidato l'utilizzo di tali modelli per la valutazione di molteplici aspetti legati alla meccanica di espansione degli stent e all'interazione con i sistemi biologici. Sono, invece, ancora limitati gli studi computazionali in cui si analizza l'impianto di uno stent in una biforcazione coronarica. Tra questi si possono citare i recenti lavori di Mortier e colleghi (2009 e 2010) e quello di Gastaldi e collaboratori (2010).

Il presente lavoro di tesi ha come obiettivo quello di creare un modello numerico a elementi finiti per lo studio di interventi percutanei, specificatamente per lesioni a carico delle biforcazioni, simulando la normale procedura di intervento (*provisional stenting*) ed analizzando gli effetti delle diverse componenti sulla buona riuscita dello stesso. In particolare, si è valutato l'utilizzo di diverse configurazioni di palloncino per la FKB e loro disposizione all'interno della biforcazione. Successivamente si è indagata la meccanica di stenting con un dispositivo "dedicato", progettato per il trattamento delle biforcazioni coronariche. Si è cercato, inoltre, di validare l'utilizzo dei modelli computazionali di stent, ricreati con software CAD, confrontandoli con quelli ottenuti direttamente da immagini μ -TAC dei dispositivi. L'obiettivo di questo confronto è stato quello di verificare gli stati di sforzo e deformazione sulla struttura in seguito ad una simulazione di espansione libera dei due stent.

Materiali e metodi

Confronto tra modello CAD e modello da μ -TAC

L'idea di base è stata quella di valutare il comportamento meccanico dei due modelli di stent, durante un'espansione libera, simulata attraverso il metodo agli elementi finiti. Per condurre le analisi si è utilizzato lo stent Multi-link Vision (MLV) del quale è stata considerata una singola maglia in modo da ridurre l'onere computazionale. Il MLV è costruito con una lega di Co-Cr L-605 il cui comportamento meccanico è stato descritto attraverso un modello costitutivo elasto-plastico (tabella 2). La griglia di calcolo è costituita da 277889 elementi tetraedrici C3D4 per il modello ricostruito da μ -TAC e 20128 elementi esaedrici C3D8R per quello ricostruito da CAD.

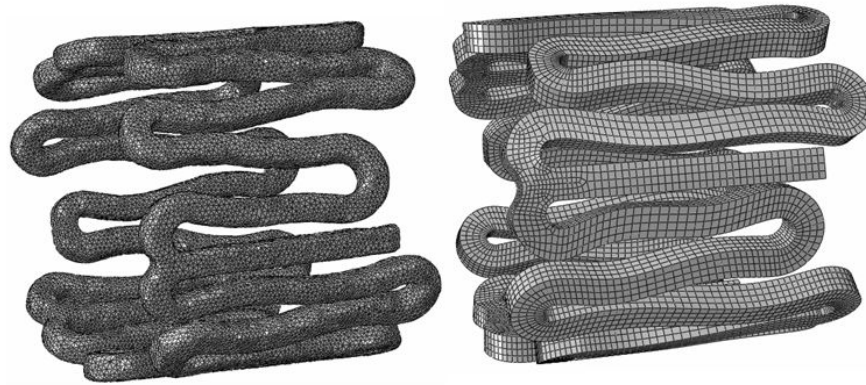


Figura 1: modelli computazionali di una maglia dello stent Multi-link Vision ottenuti in ABAQUS/CAE; modello da μ -TAC (sinistra) e da CAD (destra).

Simulazione della meccanica di stenting di una biforcazione coronarica aterosclerotica

Il modello proposto per la simulazione della tecnica di stenting della biforcazione coronarica comprende i dispositivi impiegati nella procedura (stent e palloncini) e il segmento di biforcazione coronarica con annesso le placche ateromatose. Le simulazioni sono state condotte tenendo conto delle interazioni tra tutti i dispositivi e le pareti dell'arteria, impostando per questa un opportuno legame costitutivo non lineare che ne caratterizza il comportamento meccanico.

Modello computazionale della biforcazione coronarica con placca aterosclerotica

La geometria del modello computazionale della biforcazione coronarica e delle placche ateromatose (Figura 2), utilizzate per condurre le analisi, sono state realizzate con il software Rhinoceros 4.0 Evaluation CAD (Robert McNeel & Associates). Le dimensioni assunte per la geometria sono: diametro interno di 2.78 mm e 2.44 mm per il ramo principale e secondario rispettivamente, spessore alla parete di 0.9 mm, lunghezza del ramo principale di 44 mm e di 21 mm per quello secondario e angolo di biforcazione di 45°. La parete è stata suddivisa in tre strati (tuniche *intima*, *media* ed *avventizia*) con uno spessore di 0.24 mm, 0.32 mm e 0.34 mm rispettivamente. Le placche sono state disposte in modo da replicare una lesione del tipo Medina (1,0,1), con una placca lungo il ramo principale (placca dx) e una in prossimità dell'imbocco del ramo secondario (placca sx).

stent. La parte iperelastica del modello è stata implementata utilizzando la funzione densità di energia di deformazione definita per la parete dell'arteria, assumendo come coefficienti C_{i0} quelli ottenuti dalle prove effettuate da Loree et al. (1994) per le placche cellulari.

La tabella 1 riporta i valori dei parametri C_{i0} per i tre strati della parete arteriosa e per la placca. La mesh del vaso è costituita da un numero complessivo di 174836 elementi di cui 100980 elementi esaedrici lineari C3D8R e 73856 elementi tetraedrici lineari C3D4. I modelli delle placche sono stati discretizzati, invece, mediante 65378 elementi tetraedrici C3D4.

Modelli computazionali degli stent

Per le simulazioni eseguite in questo lavoro di tesi sono stati utilizzati due diversi modelli di stent, il Multi-link Vision (MLV) (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, U.S.A.) e il Multi-link Frontier (MLF) (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, U.S.A.), specifico per il trattamento delle biforcazioni. I modelli di stent sono stati creati grazie al software Rhinoceros 4.0 Evaluation CAD (Robert McNeel & Associates), a partire dalle dimensioni calcolate attraverso i file stereolitografici ottenuti da μ -TAC e dalle immagini planari disponibili. Lo stent MLV è stato ricreato con le seguenti dimensioni nella configurazione non espansa: lunghezza di 15.5 mm, diametro interno di 0.92 mm e spessore nominale di 0.08 mm (Figura 3). Il MLF, invece, presenta una lunghezza di 18.0 mm, un diametro interno di 1.37 mm e uno spessore di 0,099 mm (Figura 4). I materiali con cui sono fabbricati i due stent sono: lega di Co-Cr per il MLV e acciaio inossidabile AISI 316L per il MLF. Per descrivere il comportamento meccanico dei materiali è stato adottato un modello di plasticità associato alla Von Mises-Hill utilizzando i dati disponibili in letteratura (Poncin et Proft, 2003) e riportati in tabella 2.

Il numero totale di elementi finiti generati per la discretizzazione dei due stent sono 211468 per il Vision e 199888 per il Frontier.

	C_{10} [MPa]	C_{20} [MPa]	C_{30} [MPa]	C_{40} [MPa]	C_{50} [MPa]	C_{60} [MPa]
intima	6.79E-03	5.40E-01	-1.11	10.65	-7.27	1.63
media	6.52E-03	4.89E-02	9.26E-03	7.60E-01	-4.30E-01	8.69E-02
avventizia	8.27E-03	1.20E-02	5.20E-01	-5.63	21.44	0
placca	2.38E-03	1.89E-01	-3.88E-01	3.73	-2.54	5.73E-01

Tabella 1: coefficienti della funzione densità dell'energia di deformazione assunti per il modello costitutivo della biforcazione coronarica aterosclerotica.

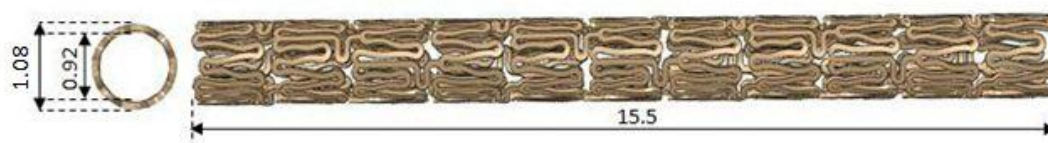


Figura 3: modello CAD dello stent Multi-link Vision. Le dimensioni, in millimetri, rappresentano la lunghezza, il diametro esterno e il diametro interno.

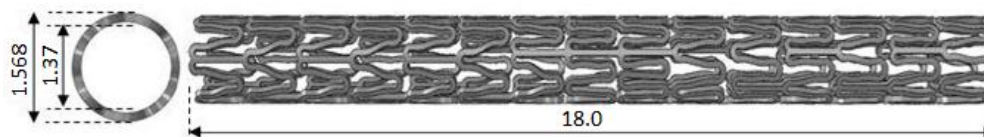


Figura 4: modello CAD dello stent Multi-link Frontier. Le dimensioni, in millimetri, rappresentano la lunghezza, il diametro esterno e il diametro interno.

materiale	modulo di Young [GPa]	coefficiente di Poisson	sforzo di snervamento [MPa]	sforzo di rottura [MPa]	deformazione e a rottura [%]
CoCr L-602	233	0.35	414	930	45
AISI 316L	193	0.30	205	515	60

Tabella 2: proprietà dei materiali impostate in Abaqus per i due stent.

Modelli dei palloncini

La geometria del palloncino sgonfio è stata ottenuta a partire dalla sua forma espansa, con diametro di 3 mm e spessore di 0.03 mm, sottoponendo lo stesso ad una pressione negativa sulla sua superficie interna di 0.01 MPa. Si è ottenuta quindi una geometria *multifolding* che è stata successivamente inserita all'interno dello stent non espanso (Figura 5). I palloncini che, invece, vengono introdotti nel ramo secondario per la FKB dello stent MLV e per la dilatazione del MLF sono stati creati con un diametro di 2.0 mm e 2.5 mm e dopo la chiusura, sono stati piegati in modo da permettere il loro inserimento nel ramo secondario tra le maglie degli stent. Il materiale polimerico di questi palloncini (PET) è stato descritto attraverso un modello isotropo elastico lineare con modulo di Young pari a 1.455 MPa e coefficiente di Poisson pari a 0.3. la densità del materiale è pari a 1256 kg/m³. La mesh è costituita da 17856 elementi lineari quadrati del tipo M3D4R.

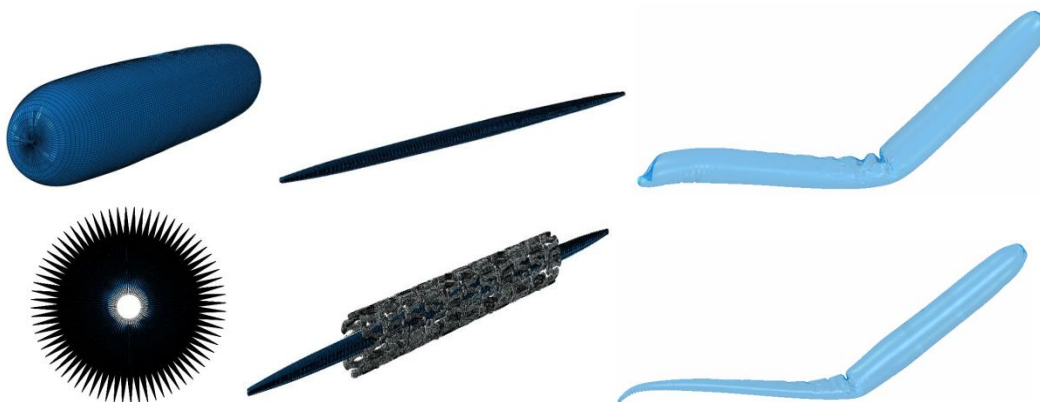


Figura 5: a destra procedura di ottenimento dei palloncini richiusi per il ramo principale. A sinistra modelli dei palloncini per FKB: (sopra) palloncino classico da 2.0 mm e (sotto) palloncino “tapered” da 2.0 mm.

Simulazioni

Le analisi numeriche sono state condotte in ABAQUS/Explicit (Dassault Systèmes Simulia Corp., RI, USA), ipotizzando la condizione di quasi staticità del fenomeno. Per verificare tale ipotesi è stato necessario impostare una dinamica di espansione in modo da mantenere il rapporto tra energia cinetica ed energia interna del sistema al di sotto del 5%.

Simulazione di espansione libera degli stent

La meccanica di espansione libera dei due modelli di stent è stata condotta in due step successivi:

1. Espansione attraverso lo spostamento in direzione radiale del cilindro posizionato all'interno, fino a raggiungere il diametro nominale di 3 mm (durata 0.15 s per il modello CAD e 0.30 s per quello da μ -TAC);
2. Recupero elastico della struttura in seguito a restringimento del cilindro (durata 0.05 s per il modello CAD e 0.30 s per quello da μ -TAC).

Nel caso dell'espansione libera del modello di stent ricostruito attraverso software CAD è stato necessario impostare due step preliminari in modo da crimpare lo stent fino ad ottenere la dimensione nominale di partenza dello stent ottenuto da μ -TAC.

I contatti tra cilindro e stent sono stati impostati utilizzando l'algoritmo general contact disponibile in ABAQUS/Explicit.

Simulazione di stenting della biforcazione coronaria

Le fasi implementate per la simulazione del *provisional stenting* della biforcazione sono state:

1. Crimpaggio dello stent attraverso un cilindro esterno in modo da ottenere un diametro esterno di 1.08 mm (durata 0.15 s).
2. Recupero elastico dello stent al termine del crimpaggio (durata 0.05 s).
3. Espansione dello stent nel ramo principale attraverso una pressione di 1.00 MPa imposta sulla superficie interna del pallone (durata 0.20 s).
4. Rilascio della pressione sul palloncino per consentire il recupero elastico sia dello stent che dell'arteria (durata 0.05 s).
5. Espansione con Final Kissing Balloon imponendo una pressione di 1.0 MPa sulla superficie interna dei due palloncini (durata 0.20 s).
6. Rilascio della pressione sui palloncini per permettere il ritorno elastico di stent e arteria (durata 0.05 s).

Al fine di studiare le implicazioni sulla meccanica di stenting della dimensione e del tipo di palloncini utilizzati e del loro posizionamento all'interno della biforcazione, sono stati simulati i seguenti casi:

- Caso 1: espansione del solo MB.
- Caso 2: *provisional stenting* con FKB con palloncino nel SB di 2.0 mm inserito tra le maglie dello stent in posizione centrale.
- Caso 3: *provisional stenting* con FKB con palloncino nel SB di 2.0 mm inserito tra le maglie dello stent in posizione prossimale.
- Caso 4: *provisional stenting* con FKB con palloncino nel SB "tapered" di 2.0 mm.
- Caso 5: *provisional stenting* con FKB con palloncino nel SB di 2.5 mm.
- Caso 6: *provisional stenting* con FKB con palloncino nel SB di 2.5 mm modificandone il posizionamento nel MB rispetto al caso precedente.

Simulazione di stenting della biforcazione con stent dedicato

Per simulare la tecnica di stenting con stent dedicato (MLF) si sono seguiti i seguenti step:

1. Crimpaggio dello stent fino al raggiungimento di 1.238 mm di diametro (durata 0.15 s).
2. Recupero elastico della struttura del dispositivo (durata 0.05 s).
3. Apertura del sito dedicato all'ingresso del ramo secondario per consentire il posizionamento del palloncino nel SB.
4. Espansione dello stent attraverso una pressione di 1.0 MPa sulla superficie interna dei due palloncini (durata 0.20 s).
5. Rilascio della pressione sui palloncini per consentire il recupero elastico delle strutture (durata 0.05 s).

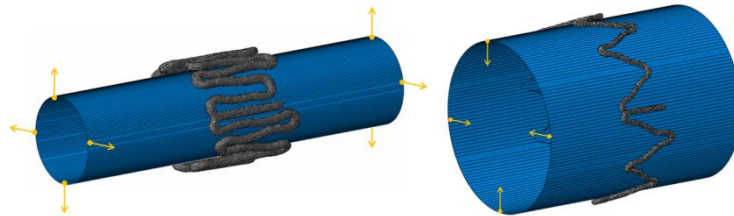


Figura 6: *schema della simulazione di espansione libera (sinistra) e recoil (destra) dello stent.*

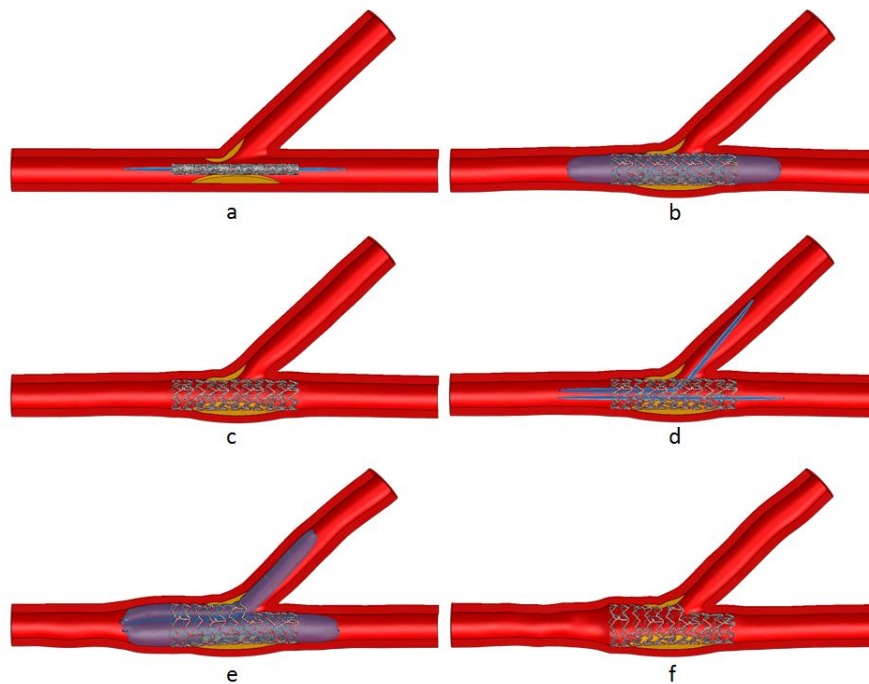


Figura 7: *fasi della procedura di stenting della biforcazione.*

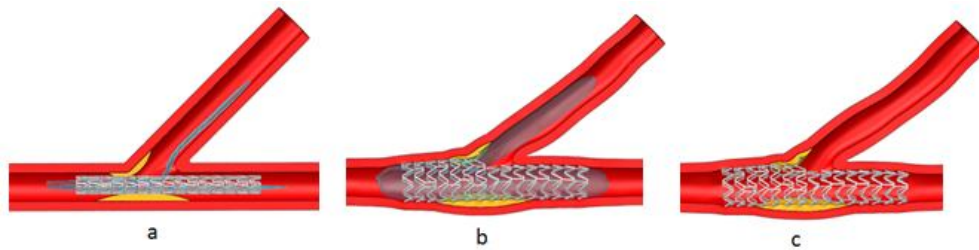


Figura 8: fasi della procedura di stenting della biforcazione con stent MLF.

Parametri analizzati al termine delle simulazioni numeriche

Per il confronto tra i modelli numerici di stent da μ -TAC e CAD sono state analizzate le distribuzioni degli sforzi di von Mises e le deformazioni sulla struttura e i corrispondenti valori massimi.

Dalle simulazioni di stenting della biforcazione, invece, sono stati estratti gli stati di sforzo principale massimo e le deformazioni dell'arteria e delle placche e calcolati i gradi di stenosi residui al termine della procedura. Per quanto riguarda, invece, la struttura dello stent sono stati analizzati gli sforzi di von Mises e le deformazioni plastiche e il grado di apertura della maglia che viene allargata attraverso la FKB.

Risultati

Confronto tra modello CAD e modello da μ -TAC

Le simulazioni di espansione libera condotte sui due modelli di stent hanno evidenziato delle differenze significative nello stato di sforzo e deformazione (Figura 9). Il valore massimo di sforzo calcolato è pari a 659.0 MPa per la maglia CAD, mentre ha un valore massimo pari a 626.0 MPa per la maglia da μ -TAC. La criticità non è dovuta al valore in sé, la differenza è del 5.0%, quanto alla localizzazione dello sforzo massimo. Le deformazioni massime invece differiscono del 12% (26.1% per il CAD e 29.25% per il modello da μ -TAC). Queste disuguaglianze sono riconducibili principalmente ad una differente configurazione iniziale nei due modelli indotta da tutti i processi di lavorazione, dal crimpaggio dello stent sul palloncino e dalle operazioni manuali, riprodotte dalle immagini μ -TAC, ma che nel caso del modello CAD non vengono prese in considerazione. Altri aspetti che concorrono a generare differenti risultati sono l'utilizzo di diversi elementi di discretizzazione con diverso grado di accuratezza (esaedri per il CAD e tetraedri per il modello da μ -TAC) e la disomogeneità della mesh tetraedrica.

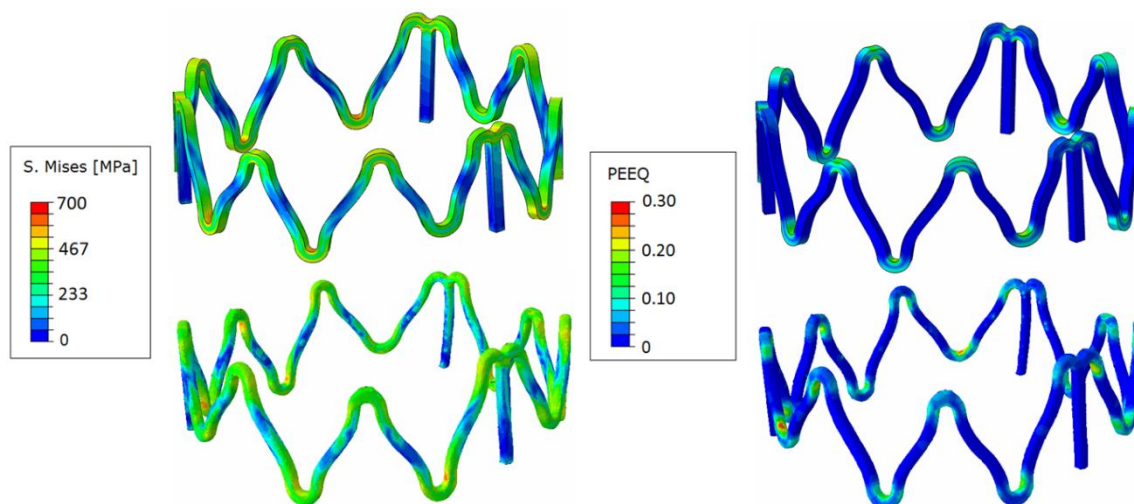


Figura 9: distribuzione degli sforzi di von Mises (sinistra) e delle deformazioni plastiche equivalenti (destra) per i due modelli di stent: CAD (in alto) e da μ -Tac (in basso).

Simulazione del provisional stenting della biforcazione coronarica

I risultati ottenuti dalle simulazioni di stenting della biforcazione evidenziano come il posizionamento dello stent nel MB consenta un recupero totale della pervietà del vaso. Tuttavia si sono riscontrate delle criticità a livello del SB in termini di riduzione della sezione di passaggio e presenza di strutture metalliche in corrispondenza dell'ostio, che potrebbero essere connesse ad alterazioni della fluidodinamica e problemi tromboemolitici. L'esecuzione della FKB al termine del *provisional stenting* permette di dilatare queste maglie, aumentando il lume di passaggio e riducendo il grado di stenosi nel SB. Gli effetti ottenuti comunque dipendono fortemente dalla configurazione di palloncini utilizzati. La figura 10 riporta gli sforzi in arteria ottenuti al termine del posizionamento dello stent nel MB e dopo la FKB con tre diversi palloncini nel SB (2.0 mm, 2.5 mm e "tapered" da 2.0 mm). Quello che si evidenzia è un aumento della sollecitazione alla parete con l'aumentare del diametro dei palloncini utilizzati. A tal proposito un eccessivo sforzo è da evitare perché connesso ad un maggiore rischio di danno vascolare e restenosi.

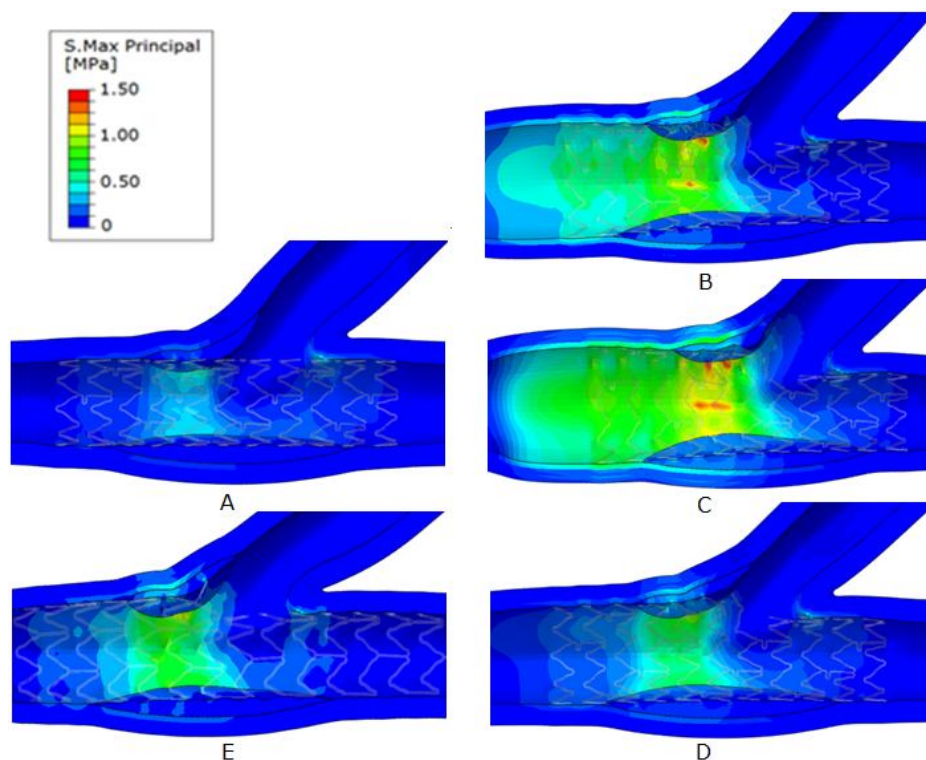


Figura 10: stati di sforzo principale in arteria valutati per: (A) posizionamento dello stent nel MB; (B) FKB con palloncino da 2.0 mm; (C) FKB con palloncino da 2.5 mm; (D) FKB con palloncino “tapered” da 2.0 mm; (E) posizionamento dello stent “dedicato”.

La zona maggiormente sollecitata risulta essere in tutti i casi quella prossimale alla biforcazione, al di sotto della placca SX. I valori massimi di sforzo ottenuti sono di 0.54 MPa nel caso in cui la FKB non è eseguita e di 1.37, 1.75 e 0.98 MPa rispettivamente con i palloncini da 2.0 mm, 2.5 mm e 2.0 mm “tapered”. La FKB influenza anche il livello di sollecitazione dello stent, determinando una maggiore criticità in termini di resistenza della struttura. Gli sforzi massimi di von Mises, infatti, risultano pari a 773.3, 927.2, 927.0 e 927.8 MPa per tutti i casi considerati, con uno sforzo prossimo al limite di rottura del materiale (930 MPa) per quelli in cui viene praticata la FKB. Per quanto riguarda le deformazioni plastiche, queste risultano concentrate nelle zone curve della struttura e sono pari al 33.5%, 59%, 56.7% e 48% rispettivamente.

Come evidenziato dalle simulazioni effettuate anche il tipo di disposizione dei palloncini nella FKB determina esiti diversi influenzando la buona riuscita o meno dell'intervento. In particolare, si è osservato che praticando l'ingresso nel SB attraverso la maglia prossimale dello stent si determina una maggiore sollecitazione (sforzo massimo di 930 MPa) e deformazione (72%) del dispositivo rispetto al caso in cui l'accesso viene praticato

centralmente, con un aumento quindi della probabilità di rottura del dispositivo (Figura 11). Se si varia, invece, la disposizione dei due palloncini nel MB allora l'effetto più significativo si osserva sulla deformazione dell'arteria e di conseguenza sulla fluidodinamica (Figura 12).

La simulazione condotta con stent dedicato (MLF) ha mostrato la capacità dello stesso di ridurre la stenosi nel SB del 92%, ad ogni modo rimangono ancora alcune strutture metalliche a livello dell'ostio. Dalla distribuzione degli sforzi principali in arteria (figura 10) si osserva che la parte maggiormente sollecitata risulta ancora essere quella in prossimità dell'ostio del ramo secondario, tuttavia il valore di picco della sollecitazione (1.095 MPa) è inferiore rispetto a quello ottenuto nella maggior parte dei casi in cui si è simulato il *provisional stenting* con FKB. Lo stent, invece, è sottoposto ad uno sforzo massimo di von Mises di 493.7 MPa ed una deformazione plastica equivalente del 36.5%, valori inferiori ai limiti di rottura dell'acciaio con cui è costruito il dispositivo.

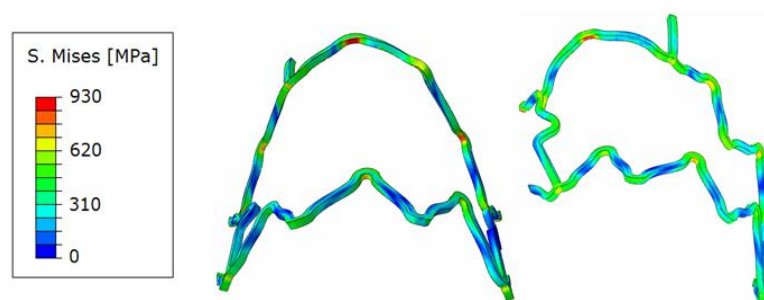


Figura 11: sforzi di von Mises sulla maglia dello stent dilatata attraverso il palloncino da 2.0 mm inserito nel SB in posizione centrale (sinistra) e prossimale (destra).

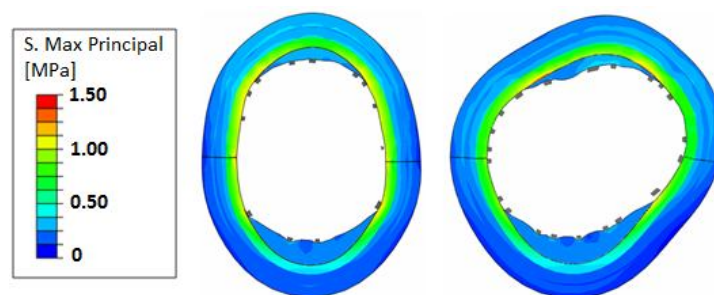


Figura 12: distribuzione degli sforzi principali nella sezione del ramo principale per il Caso 5 (sinistra) e per il Caso 6 (destra).

Conclusioni

I risultati ottenuti per il confronto tra i due modelli computazionali di stent (CAD e da μ -TAC) hanno evidenziato, a fronte di una prova simulata di espansione libera, delle differenze rilevanti in termini di stato di sforzo e deformazione. Queste sono indotte principalmente da disuguaglianze nel profilo e nella geometria. È difficile però trarre considerazioni definitive dai risultati ottenuti. I due modelli, infatti, sono risultati scarsamente confrontabili a causa di una diversa configurazione iniziale che porta ad avere due percorsi di espansione differenti. Per avere un confronto ottimale, quindi, sarebbe necessario acquisire le immagini degli stent non-crimpati senza alterazioni della forma e successivamente sottoporre entrambi i modelli ad una simulazione di crimpaggio. Un altro aspetto che incide sulle disuguaglianze osservate è legato alla minore accuratezza degli elementi tetraedrici utilizzati per la discretizzazione del modello da μ -TAC, rispetto a quelli esaedrici impiegati per il CAD. Dal confronto effettuato in conclusione, sebbene si sia dimostrato che i modelli CAD non riescono a replicare alcuni aspetti del profilo reale di uno stent, è impossibile imputare solo a questa limitazione una così significativa differenza nello stato di sforzo e deformazione.

Il modello agli elementi finiti implementato nella seconda parte di questo lavoro di tesi, si è dimostrato in grado di cogliere i principali aspetti strutturali legati alla procedura di stenting di una biforcazione coronarica. In generale questo si configura come un valido strumento di analisi che i clinici e i progettisti possono impiegare per decidere ed ottimizzare le modalità di intervento e i dispositivi. Le simulazioni numeriche, infatti, permettono di ottenere informazioni riguardo lo stato di sollecitazione della struttura dello stent, il recupero di pervietà dei vasi e lo stato di sforzo in arteria, connesso, come noto, ai fenomeni di neoplasia dell'intima che può portare alla restenosi del vaso. I risultati ottenuti hanno evidenziato che gli effetti del posizionamento dello stent in biforcazione sono condizionati dal tipo di dispositivo impiegato, dalla scelta della configurazione dei palloncini e dalla loro disposizione in arteria. Dalle analisi condotte è emerso, inoltre, come l'utilizzo di uno stent dedicato sia associato a sforzi e deformazioni inferiori sia a carico del dispositivo che della parete vascolare. La non ottimale configurazione raggiunta dal dispositivo al termine dell'espansione segnala ad ogni modo la necessità di indagare ulteriormente, attraverso studi clinici ed analisi numeriche, il comportamento di questo tipo di stent.

La principale limitazione di questo modello riguarda il legame costitutivo dei materiali della parete vascolare, di cui si è trascurato il comportamento anisotropo. Le geometrie utilizzate, inoltre, risultano idealizzate rispetto alla variabilità e complessità della morfologia reale delle biforcazioni coronariche e delle placche aterosclerotiche. A tal proposito si potrebbe pensare di ottenere i modelli a partire da immagini cliniche in modo specifico per ogni paziente. Ulteriori sviluppi del modello potrebbero includere delle geometrie parametriche di stent e arteria e la valutazione di altre tecniche di stenting. Infine, sarà necessario, in futuro, integrare lo studio strutturale della procedura di stenting con le valutazioni fluidodinamiche.

Summary

Introduction

Nowadays angioplasty with stent implantation is considered an effective and reliable technique for the treatment of atherosclerotic stenosis, which represents one of the more frequent cardiovascular diseases (Dimitrios et al., 2007). These lesions tend to form at specific regions of the coronary vasculature where flow is disturbed, particularly in areas of low shear stress (Nakazawa et al., 2010). For this reason, coronary bifurcations represent critical locations for plaque development, because of the complex flow characterising the branch points of the circulatory tree. The treatment of this lesions is still now an important task and represents the 15-20% of all the percutaneous interventions, although the treatment of «non bifurcated» lesions still gives better results (Al Suwaidi et al., 2001; Lefevre et al, 2000). The most common approach is the *provisional stenting*, consisting in the insertion of a stent in the Main Branch (MB) of the bifurcation, followed by the simultaneous dilation of the two branches, using two balloons (*Final Kissing Balloons, FKB*). This second step allows to dilate the stent struts, which obstruct the access to the Side Branch (SB), facilitating so the insertion of a second stent, when it is necessary. Moreover, the FKB allows to minimize the distortion both of the stent and the MB. In addition, it assures an adequate covering of the vessel wall by the stent, helping so the drug release in case of DES. Instead, the techniques involving two stents (crush technique, culotte technique, T-stenting, V-stenting, etc.) require longer intervention times, with a consequent increase of the patient exposition to radiations. For these reasons, the stenting of both bifurcation branches continues to give less satisfactory results, in respect to the treatment involving the single MB. In the last years, dedicated bifurcation stents were developed expressly to facilitate the bifurcation treatment, letting a constant and easier access to the SB. The improvement of the already existing techniques and above all the appropriate use of new devices can assure a further enhancement of the treatment of bifurcation lesions (Romagnoli et al., 2008). To this purpose, computational models, together with *in-vitro* studies, represent a helpful instrument both for the stent research and development, and for the analysis and optimisation of the treatment procedures. Very well-

established is the use of these models for the evaluation of several aspects regarding the stent expansion mechanics and the interaction with biological systems. On the contrary, computational studies focused on the stent deployment in a coronary bifurcation are still limited. As to these works, the study of Mortier and colleagues (2009 and 2010), and the one of Gastaldi and co-workers (2010) can be mentioned.

The aim of this work of thesis is the implementation of a numerical finite element model for the study of percutaneous interventions, in particular for the bifurcation lesions, simulating the normal intervention procedure (*provisional stenting*) and analysing the effects of the different components on the positive result of the intervention. In particular, the effect of the use of different balloon configurations and different positioning inside the bifurcation for the implementation of the FKB was investigated. After that, a dedicated stent, specifically designed for coronary bifurcation lesions, was analyzed in order to compare the use of a different kind of devices.

Moreover, we aimed on validating the possibility to use stent computational models, created with software CAD, comparing them with the ones obtained directly from μ -CT images of the devices. The purpose of this comparison was to verify stresses and deformations on the structure, after a simulation of free expansion of the devices.

Materials and Methods

Comparison between CAD model and μ -CT model

The basic idea was to evaluate the mechanic behaviour of the two stent models, during a free expansion simulated with finite element method.

The Multi-link Vision (MLV) stent was used for the analysis. In order to decrease the computational load, a reduced model consisting of a single strut was considered. The MLV is constructed using a Co-Cr L-605 alloy, whose mechanic behaviour was described with an elasto-plastic constitutive model (Table 2). The mesh consists of 277889 C3D4 tetrahedral elements for the μ -CT model and 20128 C3D8R 8-node cubic element elements for the CAD model.

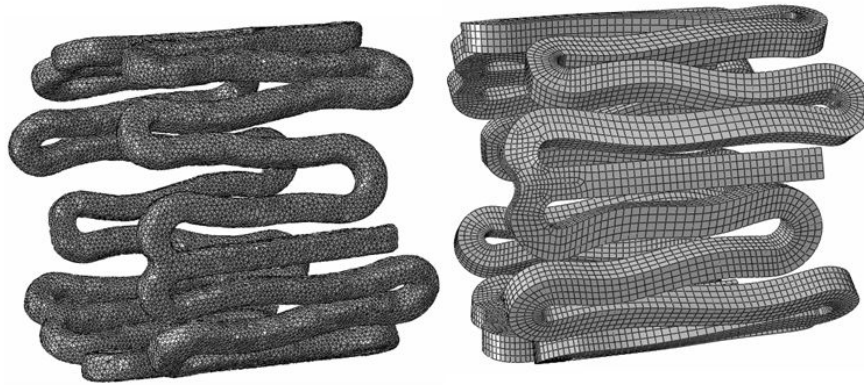


Figure 1: computational models of one Multi-link Vision stent strut obtained in ABAQUS/CAE; μ -CT model (left) and CAD model (right).

Mechanic simulation of a stenting procedure in an atherosclerotic coronary bifurcation

The model proposed for the simulation of the stenting of the coronary bifurcation comprehends the devices used in the procedure (stent and balloons) and the segment of coronary bifurcation with the atheromatous plaques. Simulations were performed considering the interactions between all the devices and the arterial walls, setting for this one an adequate non-linear constitutive law, which characterises its mechanic behaviour.

Computational model of the coronary bifurcation with atherosclerotic plaque

The geometry of the computational model of the coronary bifurcation and of the atheromatous plaques (Figure 2) used to perform the analysis was realised with the software Rhinoceros 4.0 Evaluation CAD (Robert McNeel & Associates). The adopted geometry dimensions are: internal diameter of 2.78 mm e 2.44 mm for the principal and secondary branch respectively, wall thickness of 0.9 mm, length of 44 mm and 21 mm for the principal and secondary branch respectively and bifurcation angle of 45° . The arterial wall was divided in three layers to represent the three layers: *intima*, *media* and *adventizia* with a thickness of 0.24 mm, 0.32 mm e 0.34 mm respectively. Plaques were positioned in order to replicate a Medina lesion (1,0,1), with a plaque along the principal branch (right plaque) and the other near the ostium of the secondary branch (left plaque).

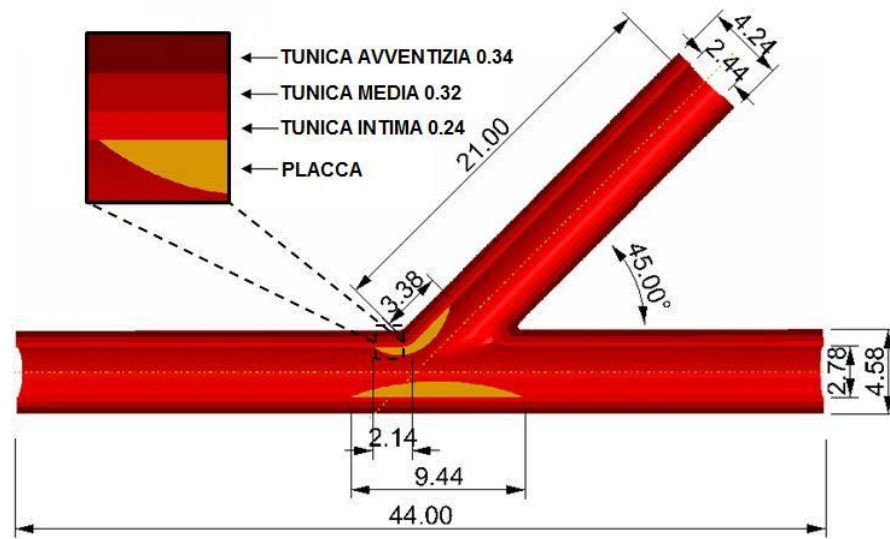


Figure 2: Geometric draw with respective dimensions of the model of atherosclerotic bifurcation. In the detail (top left), thickness of the three layers of the coronary boundary and of the atherosclerotic plaque.

The maximum thickness for the plaques was assumed to be 0.84 mm for the right plaque and 0.47 mm and 0.63 mm for the left one, along the principal and secondary branch respectively. Their length, instead, was assumed to be 9.44 mm for the right plaque and 2.14 mm and 3.38 mm for the left one. With these values, we obtained a maximum stenosis value of 35% in the principal branch and of 20% at the ostium of the secondary one.

An iperelastic and isotropic constitutive law was adopted to describe the mechanic behaviour of the arterial walls. The chosen model is based on a polynomial sixth degree energy density function of deformation, as follows:

$$U = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{20}(\bar{I}_1 - 3)^2 + C_{30}(\bar{I}_1 - 3)^3 + C_{40}(\bar{I}_1 - 3)^4 + C_{50}(\bar{I}_1 - 3)^5 + C_{60}(\bar{I}_1 - 3)^6$$

where C_{i0} are the parameters characterising the material and \bar{I}_1 is the first invariant of the deviatoric stress tensor, defined as:

$$\bar{I}_1 = \bar{\lambda}_1^2 + \bar{\lambda}_2^2 + \bar{\lambda}_3^2$$

Where $\bar{\lambda}_i$ represents the deviatoric stresses associated with the principal stresses λ_i and with the global volume variation J , through the relation:

$$\bar{\lambda}_i = J^{-1/3} \lambda_i$$

The plaque material was described with an iperelastic isotropic model coupled with a plasticity model. In this way, we were able to simulate the plaque mechanic failure generated during the stent expansion with balloon. The iperelastic part of the model was implemented using the deformation energy density function defined for the arterial wall, using as C_{i0} coefficients the ones obtained by the experiments performed by Loree et al.

(1994) for the cellular plaques. In Table 1, the C_{i0} values for the three artery boundary layers and for the plaque are observable. The vessel mesh is composed by a total number of 174836 elements, in particular 100980 linear 8-node cubic element C3D8R elements e 73856 linear tetrahedral C3D4 elements. The plaque models were instead discretized using 65378 tetrahedral C3D4 elements.

Stent computational models

In this work of thesis, two stent models were used for the simulations: Multi-link Vision (MLV) (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, U.S.A.) and Multi-link Frontier (MLF) (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, U.S.A.). The former was introduced in order to treat a generic coronary lesion, whereas the latter was created specifically for the bifurcation treatment. Stent models were created using the software Rhinoceros 4.0 Evaluation CAD (Robert McNeel & Associates), starting from the dimensions computed through the μ -CT stereolithographic files and from the available planar images. The MLV stent was recreated in non-expanded configuration with the following dimensions: 15.5 mm length, 0.92 mm internal diameter and 0.08 mm nominal thickness (Figure 3). The MLF, instead, is characterised by a length of 18.0 mm, an internal diameter of 1.37 mm and a thickness of 0,099 mm (Figure 4). The stent materials are: Co-Cr alloy for the MLV and stainless steel AISI 316L for the MLF. A plasticity model associated with Von Mises-Hill was used to describe the mechanic behaviour of materials, using data available in literature (Poncin et Proft, 2003) and reported in table 2. The number of finite element generated for the stent discretization is 211468 for the Vision and 199888 for the Frontier.

	C_{10} [MPa]	C_{20} [MPa]	C_{30} [MPa]	C_{40} [MPa]	C_{50} [MPa]	C_{60} [MPa]
intima	6.79E-03	5.40E-01	-1.11	10.65	-7.27	1.63
media	6.52E-03	4.89E-02	9.26E-03	7.60E-01	-4.30E-01	8.69E-02
avventizia	8.27E-03	1.20E-02	5.20E-01	-5.63	21.44	0
plaque	2.38E-03	1.89E-01	-3.88E-01	3.73	-2.54	5.73E-01

Table 1: *coefficients of the deformation energy density function assumed for the constitutive model of the atherosclerotic coronary bifurcation.*

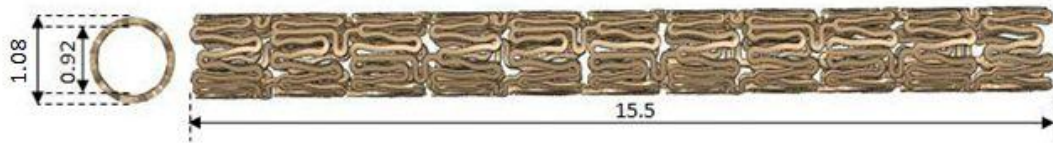


Figure 3: CAD model of the Multi-link Vision stent. Dimensions (mm) represent length, internal diameter and external diameter.

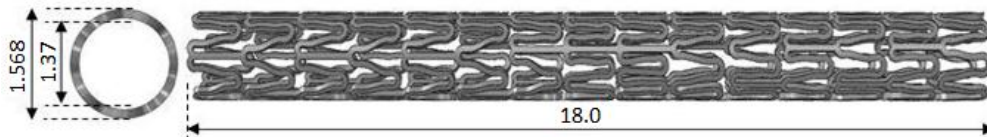


Figure 4: CAD model of the Multi-link Frontier stent. Dimensions (mm) represent length, internal diameter and external diameter.

materiale	modulo di Young [GPa]	coefficiente di Poisson	sforzo di snervamento [MPa]	sforzo di rottura [MPa]	deformazione a rottura [%]
CoCr L-602	233	0.35	414	930	45
AISI 316L	193	0.30	205	515	60

Table 2: material properties setted in Abaqus for the two stents.

Balloon models

The deflated balloon geometry was obtained starting from its expanded shape, with a diameter of 3 mm and a thickness of 0.03 mm, and acting on its internal surface with a negative pressure of 0.01 MPa. We obtained therefore a *multifolding* geometry, which was inserted in the non-expanded stent (Figure 5). Instead, balloons which have to be inserted in the side branch for the FKB of the MLV stent and for the dilation of the MLF were created with a diameter of 2.0 mm e 2.5 mm respectively, and they were bended after the closure, in order to allow their insertion through the stent struts in the SB.

The polymeric material of these balloons (PET) was described using an elastic linear isotropic model with Young module of 1.455 MPa and Poisson coefficient of 0.3. The material density corresponds to 1256 kg/m³.

The mesh is composed by 17856 linear square M3D4R elements.

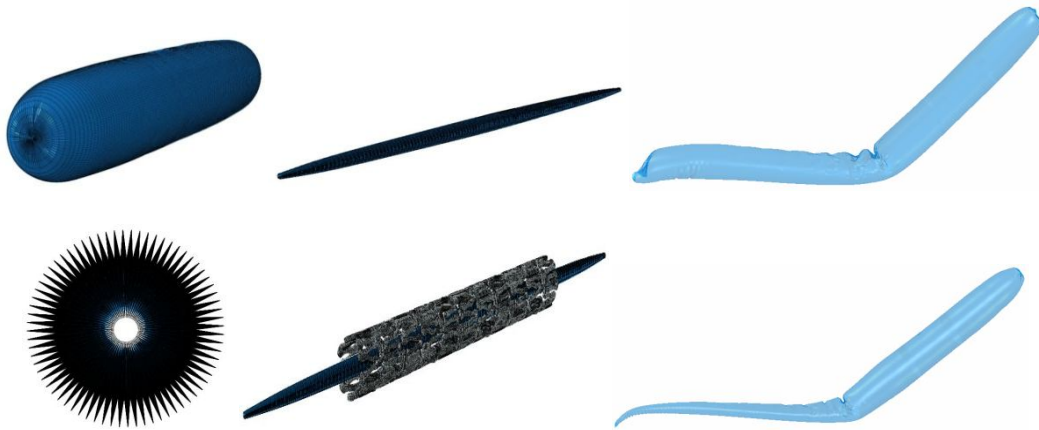


Figure 5: *on the right, procedure of creation of balloons, closed for the principal branch. On the left, balloon models for FKB: classical balloon of 2.0 mm (top) and “tapered” balloon of 2.0 mm (bottom).*

Simulations

The numerical analyses were conducted using ABAQUS/Explicit (Dassault Systèmes Simulia Corp., RI, USA), assuming the condition of quasi-staticity of the phenomenon. To verify this hypothesis, it was necessary to implement an expansion dynamics which allows the ratio between kinetic energy and internal energy of the system to remain under 5%.

Simulation of stent free expansion

The free expansion mechanics of the two stent models comprehended two steps:

1. Expansion through radial displacement of the internal cylinder, until the nominal diameter reaches 3 mm (duration of 0.15 s for the CAD model, 0.30 s for the μ -CT);
2. Elastic recoil of the structure after cylinder shrinkage (duration of 0.15 s for the CAD model, 0.30 s for the μ -CT).

In the case of free expansion of the stent using the CAD model, two preliminary steps were necessary, in order to crimp the stent and obtain the initial nominal dimension of the stent created with μ -CT model. Contacts between cylinder and stent were set using the general contact algorithm available in ABAQUS/Explicit.

Simulation of coronary bifurcation stenting

The implemented phases for the simulation of the bifurcation provisional stenting were as follows:

1. Stent crimping through an external cylinder, in order to obtain an external diameter of 1.08 mm (duration of 0.15 s).
2. Elastic recoil of the stent after crimping (duration of 0.05 s).
3. Stent expansion in the principal branch through the application of a pressure of 1.00 MPa on the internal surface of the balloon (duration of 0.20 s).
4. Pressure release and consequent elastic recover of both the stent and the artery (duration of 0.05 s).
5. Expansion with FKB acting on the internal surface of the two balloons with a pressure of 1.0 MPa (duration of 0.20 s).
6. Pressure release and consequent recoil of both the stent and the artery (duration of 0.05 s).

With the aim of observing the influence on the stenting mechanics of the chosen balloon type and dimension, and of its positioning inside the bifurcation, the following cases were simulated:

- Case 1: expansion of the single MB.
- Case 2: *provisional stenting* with FKB, with balloon in the SB of 2.0 mm, inserted in the stent struts in central position .
- Case 3: *provisional stenting* with FKB, with balloon in the SB of 2.0 mm, inserted in the stent struts in proximal position. Case 4: *provisional stenting* with FKB, with balloon in the SB “*tapered*” of 2.0 mm.
- Case 5: *provisional stenting* with FKB, with balloon in the SB of 2.5 mm.
- Case 6: *provisional stenting* with FKB, with balloon in the SB of 2.5 mm, with different positioning in the MB in respect to case 5.

Simulation of bifurcation stenting with dedicated stent

For the simulation of bifurcation stenting with dedicated stent (MLF) the following steps were implemented:

1. Stent crimping, in order to obtain an external diameter of 1.238 mm (duration of 0.15 s).
2. Elastic recoil of the device structure (duration of 0.05 s).
3. Opening of the location for the access to the secondary branch, in order to allow the positioning of the balloon in the SB.
4. Stent expansion acting on the internal surface of the two balloons with a pressure of 1.0 MPa (duration of 0.20 s).
5. Pressure release and consequent elastic recover of both the structures (duration of 0.05 s).

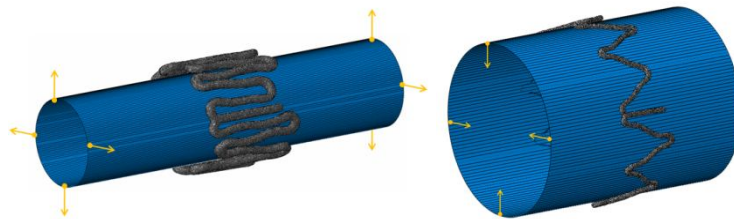


Figure 6: Scheme for the simulation of free expansion (left) and stent recoil (right).

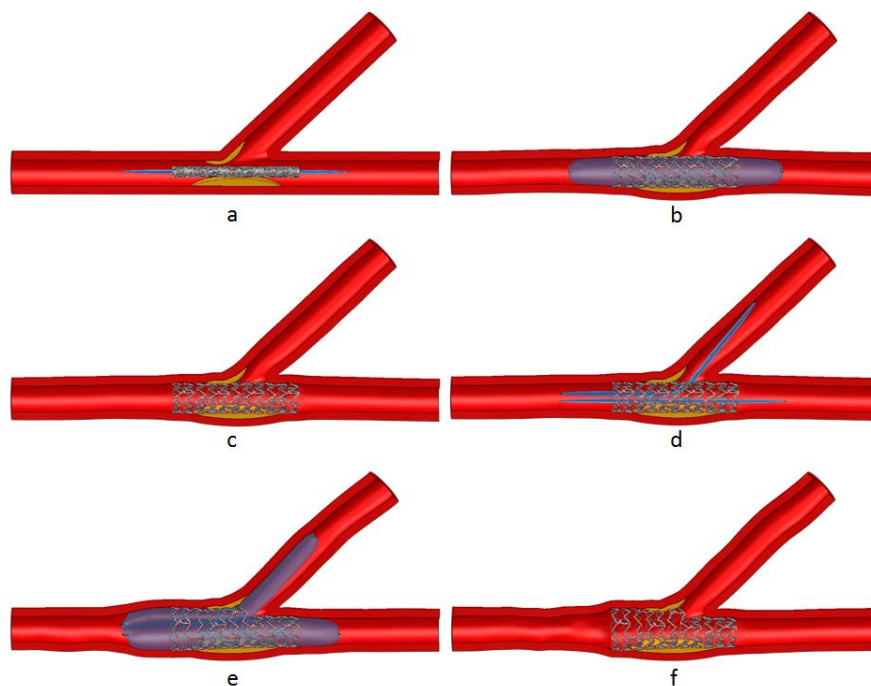


Figure 7: Phases of the bifurcation stenting procedure.

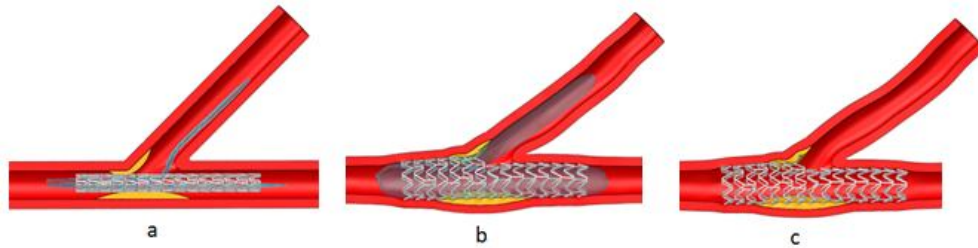


Figure 8: *Phases of the bifurcation stenting procedure with MLF stent.*

Analysed parameters after the numerical simulations

In order to compare the stent numerical models from μ -CT and CAD, the Von Mises stress distributions, the structure deformations and their respective maximum values were analysed.

Instead, from the simulations of bifurcation stenting, the principal maximum stresses and the artery and plaque deformations were extracted, and the residual stenosis degrees after the procedure were computed. Regarding the stent structure, Von Mises stresses, plastic deformations and the opening degree of the strut, which is enlarged through the FKB, were analysed.

Results

Comparison between CAD model and μ -CT model

The simulations of free expansion performed on the two stent models reported significant differences in stress and deformation distributions (Figure 9). The maximum computed stress corresponds to 659.0 MPa for the CAD model, whereas it results 626.0 MPa for the stent from μ -CT. The critical point does not reside in its absolute value, (5.0%), but in the localization of the maximum stress. The maximum deformations, instead, differ of the 12% (26.1% for CAD and 29.25% for μ -CT model). These differences have to be attributed mainly to a different initial configuration in the two models, induced by all the working processes, by the stent crimping on the balloon and by the manual operations. In fact they are reproduced by the μ -CT images, but they were not considered in the CAD model. Other aspects which may be responsible for the differences are the different accuracy of the used discretization elements (hexahedral for CAD, tetrahedral for μ -CT) and the non homogeneous tetrahedral mesh.

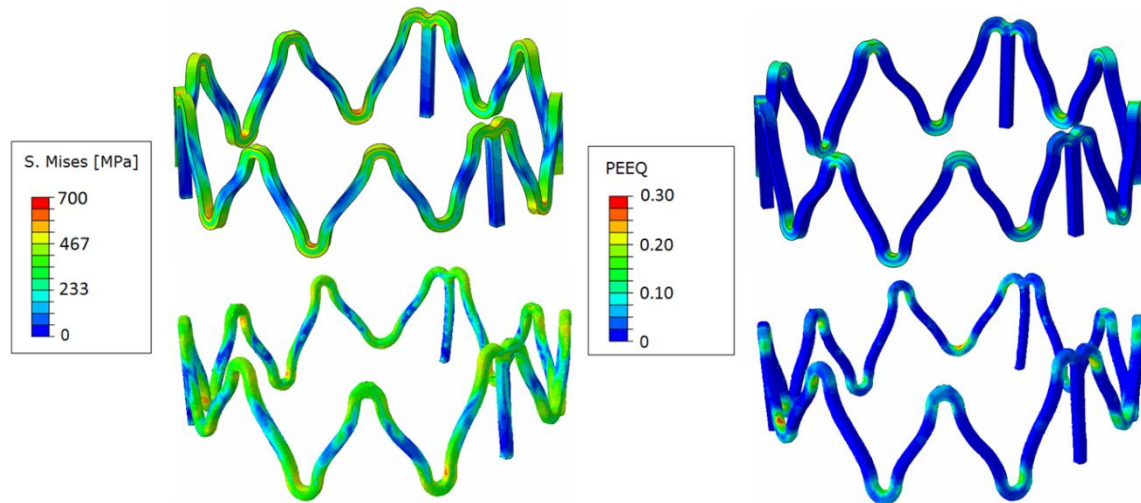


Figure 9: von Mises stress distribution (left) and equivalent plastic deformation distribution (right) for the two stent models: CAD (top) and μ -CT (bottom).

Simulation of the coronary bifurcation provisional stenting

The results obtained from the bifurcation stenting simulations highlight that the stent implantation in the MB permits the total recover of the vessel lumen. However, some critical situations regarding the SB have been encountered, in terms of reduction of the crossing section and presence of metallic structures in the ostium, which may be connected to fluidodynamics alterations and trombo-hemolytic problems. Performing the FKB after the provisional stenting allows to dilate these struts, increasing the dimensions of the crossing section and reducing the stenosis degree in the SB. By the way, the obtained results depend strongly on the balloon configuration. In Figure 10, the artery stresses after the stent positioning in the MB and after the FKB with three different balloons in the SB are observable (2.0 mm, 2.5 mm and “tapered” of 2.0 mm). To note is an increase of the boundary strain in correspondence with the increase of the balloon diameter. To this purpose, an excessive stress should be avoided, since it is related to a higher risk of vascular damages and restenosis.

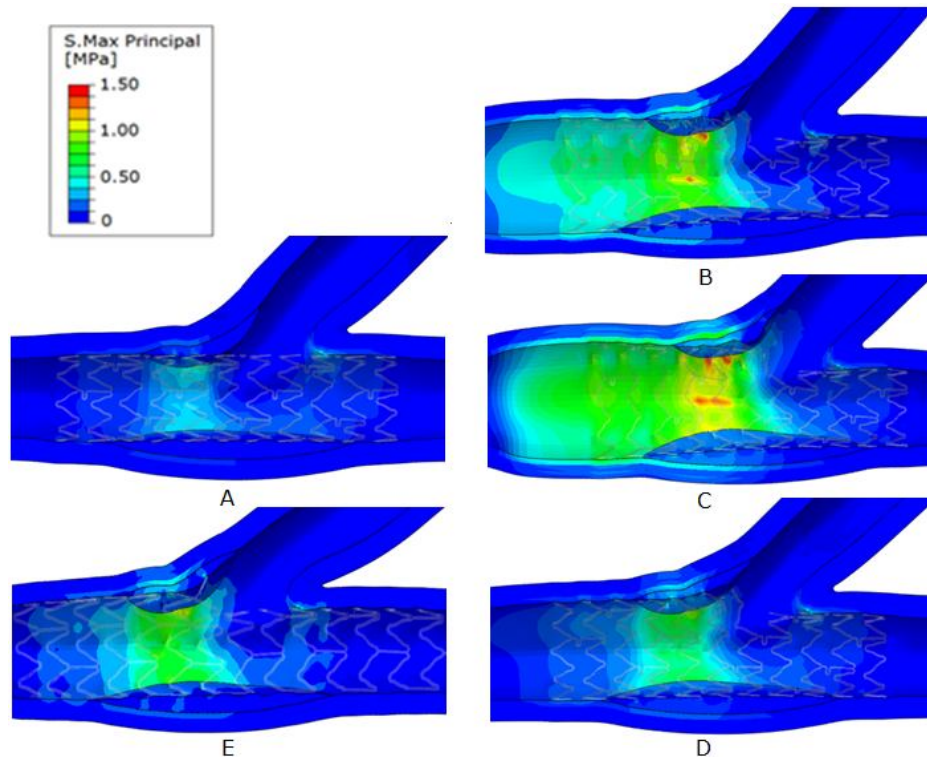


Figure 10: artery principal stresses in: (A) stent positioning in the MB; (B) FKB with balloon of 2.0 mm; (C) FKB with balloon of 2.5 mm; (D) FKB with “tapered” balloon of 2.0 mm; (E) dedicated stent positioning.

The position characterised by maximum stress results in all cases the one which is proximal to the bifurcation, under the left plaque. The highest obtained stress values are 0.54 MPa without FKB and 1.37, 1.75 and 0.98 MPa using balloons of 2.0 mm, 2.5 mm and 2.0 mm “tapered”, respectively. FKB influences also the stress level on the stent, determining an increase of the critical situation as to the structure resistance. The maximum von Mises stresses result in fact 773.3, 927.2, 927.0 and 927.8 MPa for all the considered cases, with a stress which reaches values near to the break of the material (930 MPa) when FKB is performed. As regards the plastic deformations, these are concentrated in the curve areas of the structure and corresponds to 33.5%, 59%, 56.7% and 48%, respectively. As highlighted in the performed simulations, also the positioning of the balloons in the FKB influences the results. In particular, performing the insertion in the SB through the stent proximal strut causes a higher stress (maximum stress of 930 MPa) and deformation (72%) of the device, in respect to the case of central access, increasing thus the probability of device break (Figure 11). Instead, when modifying the positioning of the balloons in the MB, the major effect is the artery deformation and consequently the fluid dynamics variations (Figure 12).

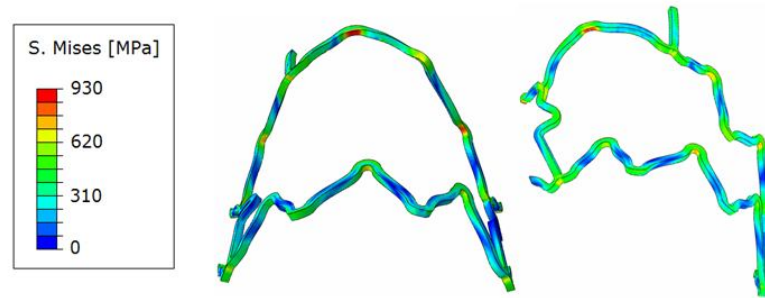


Figure 11: von Mises stresses on the stent dilated strut with the balloon of 2.0 mm in the SB in central (left) and proximal position (right).

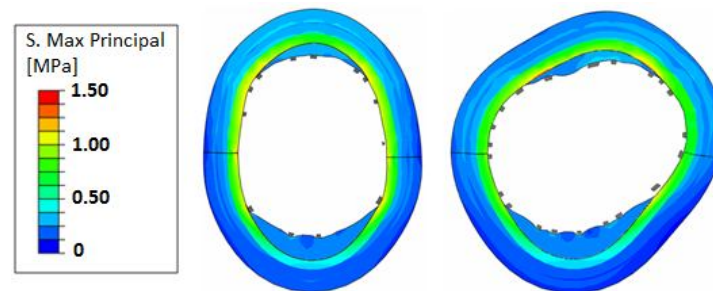


Figure 12: principal stress distribution in the principal branch section for case 5 (left) and case 6 (right).

The simulation with dedicated stent (MLF) showed its capability of reducing the stenosis in the SB of the 92%; however some metallic structures remain in the ostium. From the principal maximum stress distribution in artery (figure 10), one can note that the maximum stress still results in locations proximal to the ostium of the side branch; however, the stress peak value (1.095 MPa) is lower than the one usually obtained when performing the provisional stenting with FKB. The stent, instead, is characterised by a maximum stress of 493.7 MPa and an equivalent plastic deformation of the 36.5%, values lower than the ultimate tensile stress for the device.

Conclusions

The results obtained from the comparison between the stent computational models (CAD and μ -CT) in case of free expansion simulation suggested the existence of relevant differences between the two, in terms of stress and deformation. These are primarily caused by disparities in profile and geometry. Anyway it is difficult to draw definitive conclusions from these results. The models, in fact, appeared poorly comparable because of a different initial configuration, which determines two dissimilar expansions. In order to

allow an optimal comparison, therefore, the images of the non-crimped stents, without shape alterations, should be acquired and then a simulation of crimping for both models should be performed. Another aspect which contributes to the diversity between the models is related to the different accuracy between tetrahedral and hexahedral elements used in the μ -CT and CAD model, respectively.

In conclusion these results confirm that stent computational models by CAD are not able to reply some aspects of the real stent design, however it is impossible to attribute only at these limitations the significant differences observed in stress and strain distributions.

The finite element model implemented in the second part of this thesis proved to be able to replicate the principal structural aspects related to the coronary bifurcation stenting procedure. In general, this represents a valid instrument that clinicians and designers can utilize in order to decide and optimize treatment techniques and devices. Numerical analysis, in fact, provides information about the stress distribution on the stent structure, the vessel recovery patency, and the stress on the arterial wall, related to the phenomena of *neointimal hyperplasia*, which can cause restenosis. The obtained results revealed that the effects of the stent positioning in the bifurcation depend on the used device type, on the balloon configuration and their positioning in the artery.

Moreover, the computational analysis suggest that the use of a dedicated stent involves lower stress and strain distribution both in device structure and vascular wall. However, the stent reached suboptimal configuration at the end of expansion indicating the necessity of further clinical studies and numerical analysis in order to investigate the behaviour of this kind of devices.

The principal limitation of this work regards the constitutive model of materials and of the vessel wall, whose anisotropic behaviour was disregarded. The considered geometries, in addition, appear idealized in respect to the variable and complex actual morphology of coronary bifurcations and atherosclerotic plaques. A solution for this limitation could be the implementation of models from clinical images specifically for each patient. Further developments of this model could comprehend stent parametric geometries and evaluation of other stenting procedures. Lastly, in the future it would be necessary to integrate the structural analysis of the stenting procedure with fluid dynamic considerations.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di mortalità nei paesi occidentali e l'arteriosclerosi è uno dei principali fattori che inducono tali patologie. A tal proposito, gli impianti intravascolari, chiamati stent, sono tra le più importanti conquiste degli ultimi anni nell'area della cardiologia vascolare. Nonostante i progressi in questo campo, però, il trattamento percutaneo delle biforcazioni coronariche continua a essere associato a un ridotto tasso di successo procedurale e a una maggiore incidenza di complicanze e di restenosi. Per questo motivo, il trattamento delle biforcazioni rappresenta da sempre uno degli argomenti maggiormente dibattuti non solo per l'aspetto tecnico, ma soprattutto per la scelta della migliore strategia.

Il presente lavoro di tesi, svolto presso il Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche (LaBS) del Politecnico di Milano, ha come obiettivo quello di creare un modello numerico a elementi finiti per lo studio di interventi percutanei, specificatamente per lesioni a livello delle biforcazioni, simulando la normale procedura di intervento e analizzando gli effetti delle diverse componenti sulla buona riuscita dello stesso. Si cercherà, inoltre, di validare l'utilizzo dei modelli computazionali di stent, ricreati attraverso software CAD, confrontandoli con quelli ottenuti direttamente da immagini μ -Tac dei dispositivi.

I modelli computazionali, in modo complementare agli studi sperimentali, forniscono un eccellente strumento di ricerca per ottimizzare le proprietà meccaniche di uno stent, specialmente quando i test fisici sono difficili o impossibili da condurre a causa, ad esempio, delle ridotte dimensioni dell'impianto o del costo elevato. Inoltre, questi modelli numerici, affiancati alla ricerca clinica, permettono di confrontare diverse tipologie di intervento e possono rappresentare un valido strumento da impiegare per la decisione di quale sia la procedura interventistica più adatta caso per caso.

Il lavoro è stato organizzato riproducendo quello che è stato l'iter operativo, che va dalla comprensione delle possibili cause di lesione alla biforcazione, all'analisi delle attuali possibilità di trattamento, fino alla realizzazione delle simulazioni numeriche.

Nel primo capitolo viene descritto l'albero coronarico dal punto di vista anatomico e la patologia aterosclerotica con i relativi trattamenti. Vengono in seguito presentate le più importanti cause di insorgenza della patologia nelle biforcazioni e viene data una descrizione generale di alcune classificazioni che riguardano la disposizione delle placche ateromatose nelle intersezioni dei vasi.

Il secondo capitolo si focalizza sulla descrizione degli approcci clinici utilizzati per il trattamento di lesioni alle biforcazioni. In particolare sono presentate le principali tecniche di intervento, che coinvolgono uno o più stent, riportando lo schema del processo decisionale che guida gli operatori nella pianificazione dell'intervento. Il capitolo si conclude con una panoramica sui dispositivi dedicati specificamente all'applicazione in biforcazioni attualmente in commercio.

Il terzo capitolo riporta i principali modelli computazionali presenti in letteratura impiegati nello studio della meccanica degli stent durante l'espansione, per l'indagine delle caratteristiche meccaniche dei dispositivi e per l'analisi dell'interazione stent-placca-arteria.

Nel quarto capitolo sono descritti i modelli numerici implementati per sviluppare i due argomenti di tesi. Il primo modello computazionale presentato è quello utilizzato per il confronto tra il modello di stent ottenuto a partire dalle immagini μ -TAC con il modello ricostruito attraverso CAD. Nella seconda parte del capitolo, invece, viene descritto il modello numerico realizzato per le simulazioni delle procedure di stenting di una biforcazione coronaria. Vengono mostrate in dettaglio le geometrie, i materiali e la discretizzazione delle parti che costituiscono il modello (stent, palloncini, arteria e placche).

Nel quinto capitolo sono riportati e analizzati i risultati, in termini di distribuzione degli sforzi di von Mises, ottenuti dalle simulazioni di espansione libera condotte sui due diversi modelli di stent (μ -TAC e CAD).

Nel sesto capitolo vengono presentati e discussi i risultati ottenuti dalle simulazioni numeriche delle procedure di stenting della biforcazione coronarica. In particolare sono confrontati gli stati di sforzo e deformazione sul dispositivo e sul tessuto biologico, utilizzando diverse configurazioni di palloncino e due diverse tipologie di stent.

Nel settimo e ultimo capitolo si riportano le conclusioni del lavoro svolto, rilevandone le limitazioni, i possibili miglioramenti e ipotizzando alcune linee guida per futuri studi.

Capitolo 1

Anatomia, fisiologia e patologie delle arterie coronarie

In questo primo capitolo vengono descritte l'anatomia e la fisiologia delle coronarie e viene illustrata la patologia aterosclerotica. Successivamente vengono evidenziate le principali tecniche impiegate per il trattamento delle lesioni coronariche, con particolare riferimento alla tecnica di angioplastica con stent. Al termine del capitolo vengono, invece, introdotte le problematiche connesse alle lesioni a carico delle biforcazioni coronariche delle quali viene fornita una panoramica sulla loro classificazione in ambito clinico.

1.1 Anatomia coronarie

Il cuore riceve per via diretta, attraverso le pareti delle camere cardiache, solo una piccola quantità dei nutrienti necessari per il suo funzionamento. Il sangue nelle camere, infatti, riesce ad irrorare efficacemente solo la superficie interna dell'endocardio per uno spessore di circa 70-100 nm (Guyton et Hall, 2006). Il sistema coronarico, dunque, è deputato al nutrimento dell'intero muscolo cardiaco. Sulla superficie esterna del cuore sono presenti dei solchi in cui decorrono i vasi principali, le cui diramazioni penetrano nel tessuto cardiaco per raggiungere le parti più interne (Figura 1.1).

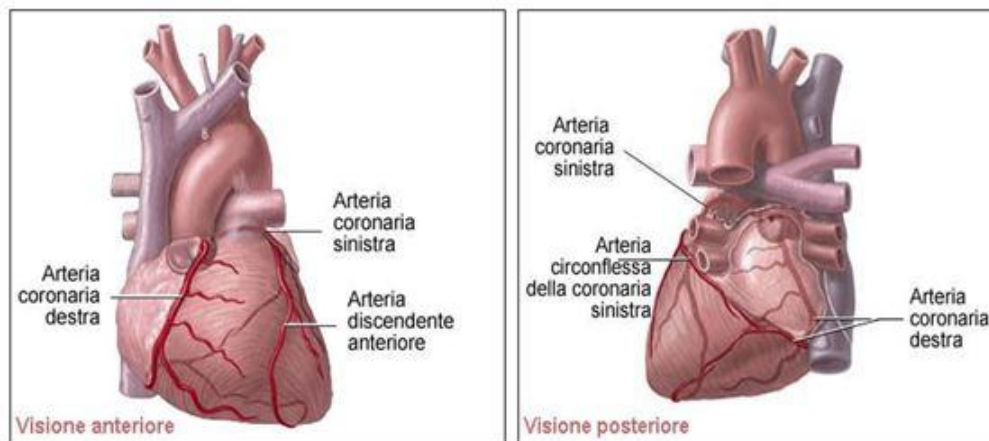


Figura 1.1: vista anteriore e posteriore del muscolo cardiaco. Fonte: <http://www.panvascular.com/pagine/info/pazienti/common/coronarie.htm.l>

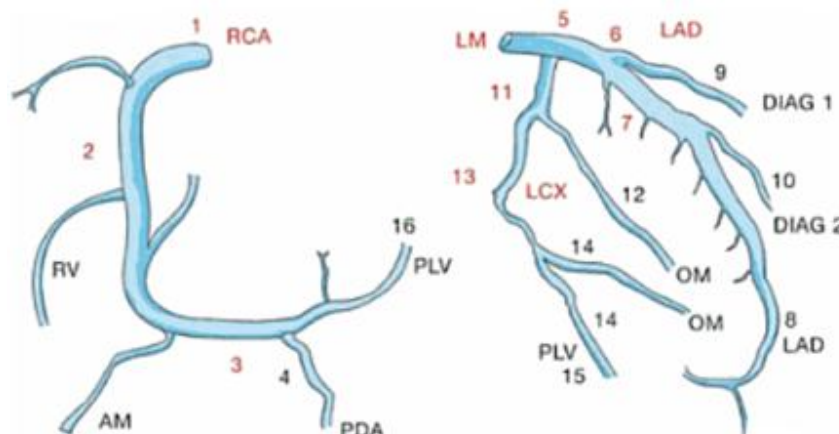


Figura 1.2: visione dei rami coronarici destro e sinistro, suddivisi secondo la classificazione dell'AHA. Fonte: Pavone e Fioranelli, 2008.

Le coronarie si sviluppano in modo tale da nutrire tutto il tessuto cardiaco, ogni arteria coronaria ha un suo distretto di vascolarizzazione esclusivo e soltanto alcune parti del cuore, come ad esempio il muscolo papillare posteriore del ventricolo sinistro, possono avere una doppia irrorazione. Nella descrizione delle coronarie si fa riferimento alla classificazione in 15-16 segmenti dell'*American Heart Association* (AHA), che include la maggior parte dei segmenti con diametro superiore a 1,5 mm (Figura 1.2).

Il sistema coronarico del cuore è formato da due arterie principali: l'*arteria coronaria destra* (RCA) e l'*arteria coronaria sinistra* (LAD) che hanno origine dall'ostio situato nel seno di Valsalva, rispettivamente destro e sinistro.

L'*arteria coronaria destra* è suddivisa in tre tratti. Il primo si estende dall'origine sino al primo *ramo ventricolare destro* (RV). Il secondo segue il primo fino al raggiungimento del margine acuto del cuore, che divide la parte anteriore da quella posteriore del ventricolo destro. Quest'ultimo è il ramo più costante della RCA e decorre lungo il ventricolo fino all'apice. Il terzo tratto inizia in corrispondenza del margine acuto del cuore e si estende sino all'origine dell'*arteria interventricolare posteriore* (PDA), a livello della *crux cordis*. In questo punto, l'*arteria coronaria destra* si divide nei suoi due rami terminali, *discendente posteriore* (PDA) e *rami postero-laterali* (PLV) (Pavone et Fioranelli, 2008).

Il ramo discendente posteriore con le sue branche perforanti è il più importante ramo della RCA; decorre nel solco omonimo, percorrendone circa i due terzi senza raggiungere l'apice del cuore, che di solito è irrorato dal ramo ricorrente posteriore dell'*arteria discendente anteriore* (LAD). Il *ramo postero-laterale destro* (PLV) ha origine subito dopo il PDA, decorre lungo il solco atrioventricolare posteriore sinistro, irrorando la porzione diaframmatica e infero-posteriore del ventricolo sinistro.

L'*arteria coronaria sinistra* (LCA) origina dal seno sinistro di Valsalva ad un livello più alto rispetto alla coronaria destra, ed è suddivisibile in tre tratti.

Il *tronco comune* dell'*arteria coronaria sinistra* (LM) si estende per una lunghezza variabile (generalmente 2 cm, con diametro di 3-6 mm) dall'ostio della coronaria sinistra al punto della sua biforcazione nelle arterie discendente anteriore e circonflessa. Ci possono essere casi in cui il tronco comune si divide in un terzo ramo, che decorre verso l'apice e si distribuisce alla parete antero-laterale del ventricolo sinistro (Guyton et Hall, 2006).

L'*arteria discendente anteriore*, o *interventricolare anteriore* (LAD), è la più costante, in termini di origine e distribuzione, tra tutti i vasi coronarici. Essa origina dal tronco comune

dell'arteria coronarica sinistra e decorre nel solco interventricolare anteriore sino alla punta del cuore. Il primo tratto della discendente anteriore si estende dalla biforcazione (triforcazione nel caso in cui il ramo comune dovesse avere un terzo ramo) sino all'origine del primo ramo settale di calibro rilevante. Il secondo tratto va dall'origine del primo ramo settale all'origine del terzo ramo settale o del secondo *ramo diagonale* (DIAG). Da qui inizia il terzo tratto che si estende sino all'apice. I *rami settali* (SP) sono solitamente tre ed originano ad angolo retto dall'arteria discendente anteriore, che irrorà il setto interventricolare anteriore e la parete antero-laterale del ventricolo sinistro. I rami diagonali sono generalmente tre, originano ad angolo acuto dall'arteria discendente anteriore e si distribuiscono alla parete antero-laterale del ventricolo sinistro. Il loro diametro, come spesso accade a livello delle coronarie, è inversamente proporzionale al loro numero.

L'*arteria circonflessa* (LCX) si sviluppa dal tronco comune e decorre nel *solco atrioventricolare posteriore*, dopo un breve tragitto al di sotto dell'*auricola sinistra*. L'arteria circonflessa è suddivisa in tre tratti. Il primo va dall'origine sino al *primo ramo marginale* (OM). Il secondo segue il primo sino all'origine del secondo ramo marginale. Il terzo ed ultimo tratto va dall'origine del secondo ramo marginale fino al punto in cui il vaso si estingue. L'anatomia vascolare coronarica può presentare grandi variazioni anatomiche, soprattutto per quel che riguarda i tratti terminali della coronaria destra e dell'arteria circonflessa. Nella classificazione riportata, si è seguito quello che è il modello più diffuso, ovvero quello della dominanza destra con una frequenza di circa l'85% sull'intera popolazione. Può succedere, caso di dominanza sinistra, che l'arteria circonflessa dia origine al ramo ventricolare sinistro, o postero-laterale sinistro (PLV), e successivamente all'arteria discendente posteriore sinistra (PDA), vale a dire che il nutrimento del ventricolo sinistro posteriore è carico dell'arteria coronarica sinistra.

A differenza di altri distretti vascolari arteriosi, caratterizzati da una morfologia pressoché costante e facilmente identificabile, nel caso delle coronarie si apprezza una notevole variabilità nella distribuzione dei vasi e nelle loro dimensioni. Questo rende il sistema coronarico di un soggetto diverso da quello di un altro individuo. Per questo motivo si ricorre a termini come vaso "fortemente sviluppato" o "ipoplastico" per indicare che un'arteria ha uno sviluppo maggiore o minore, ma non identifica una patologia a suo carico come per esempio una lesione. Il sistema coronarico si sviluppa, pur con notevoli

differenze, per garantire il nutrimento ottimale del tessuto miocardico. Questo vuol dire che in caso di *ipoplasia* di un vaso importante, come per esempio l'arteria circonflessa, il sistema risponde in modo compensatorio potenziando altri vasi.

Queste variazioni anatomiche sono normali e non comportano di per sé alcun evento ischemico (Pavone et Fioranelli, 2008).

1.2 Struttura dei vasi arteriosi

La parete dei vasi arteriosi è costituita da una serie di strati o tuniche. Dall'interno del lume del vaso verso l'esterno, si osservano: una tunica *intima*, una tunica *media* e una tunica *avventizia* (Figura 1.3). Nei capillari, invece, la parete è costituita soltanto da uno strato di cellule endoteliali appiattite. La struttura e la consistenza delle tre tuniche sono diverse in base al calibro delle arterie che ne determina le caratteristiche passive (elasticità e distensibilità) e attive (contrattilità) (Di Taranto, 2007).

La tunica *intima* è costituita da uno strato monocellulare, l'*endotelio*, supportato da uno strato di tessuto connettivo lasso, la *lamina basale*, e da uno strato elastico sub-endoteliale. Lo strato endoteliale è presente in tutto il sistema circolatorio e si trova a diretto contatto con il sangue dal quale trae le sostanze nutritive. L'endotelio è un epitelio pavimentoso, semplice, piuttosto fragile, ma con una grande capacità di rigenerazione e di crescita; si rigenera, infatti, continuamente e può formarsi su protesi naturali o artificiali inserite chirurgicamente.

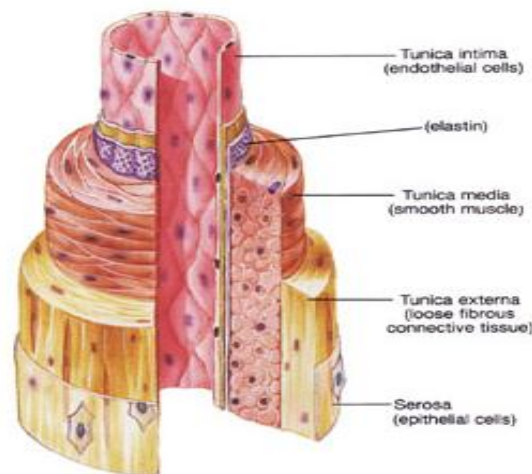


Figura 1.3: descrizione anatomica della composizione della parete del vaso. Fonte: <http://www.pforster.ch>

Variazioni nel diametro dell'arteria, nella forma del vaso (curvature e restringimenti) e nel moto pulsatile del sangue, possono far assumere alle cellule endoteliali una diversa forma. Le cellule endoteliali delle arterie, nelle quali il flusso sanguigno è uniforme e laminare, hanno forma allungata e sono allineate nella direzione del flusso, mentre quelle situate nelle regioni del vaso che presentano diramazioni o curvature, in cui il flusso è turbolento, presentano forma poligonale e non assumono particolari orientamenti. Lo strato sub-endoteliale è costituito da fibroblasti e dalle fibre di collagene da essi generate, infine, nella parte di *intima* che confina con la *media*, è presente la lamina elastica interna, che contribuisce all'elasticità del vaso. Tale lamina è fenestrata per favorire il passaggio delle sostanze nutritive dal sangue fino alla tunica *media*.

L'*intima* è la tunica nella quale si formano le lesioni aterosclerotiche. In alcuni casi, le lesioni si formano a partire da un ispessimento generalizzato o asimmetrico dell'*intima*, invadendo man mano il lume, con il risultato di una riduzione del flusso ematico. In altri casi, invece, l'aumento di spessore dell'*intima* si accompagna ad una continua dilatazione dell'arteria (aneurisma) cosicché il lume effettivo del vaso cambia poco di diametro. In questo secondo caso le lesioni aterosclerotiche appaiono più simmetriche e concentriche.

La *media* è lo strato più spesso della parete vasale, tipicamente costituita da strati concentrici di elastina, separati da sottili strati di tessuto connettivo, fibre di collagene e cellule muscolari lisce (*smooth muscle cells*, SMC) ed è responsabile del mantenimento della pressione sanguigna e del flusso continuo di sangue. Nelle grandi arterie, le SMC tendono ad essere allineate longitudinalmente, sono circondate da una comune lamina basale e si associano a fibre di collagene strettamente intrecciate. Le fibre elastiche, che si interpongono tra le SMC, sono relativamente estensibili e permettono la contrazione e la distensione della parete dell'arteria in relazione alla pressione del flusso sanguigno durante il ciclo cardiaco.

La tunica *avventizia*, lo strato più esterno, protegge le arterie e ne permette l'ancoraggio ai tessuti circostanti. È costituita da tessuto connettivo contenente fibre sparse di elastina e di collagene in cui, nel caso di grandi vasi, si possono trovare plessi nervosi e vasi linfatici. Grazie alla limitata elasticità delle fibre di collagene, questo strato pone un limite alla dilatazione dei vasi. In generale, nelle arterie di grosso calibro l'*avventizia* riceve le sostanze nutritive dai "vasa-vasorum", una rete di capillari che si sviluppa intorno al vaso.

1.3 Fisiologia del flusso coronarico

Il muscolo cardiaco richiede per la sua sopravvivenza circa 1,3 ml di ossigeno per 100 grammi di tessuto per minuto. Se si considera che la quantità di ossigeno inviata ogni minuto al miocardio di sinistra è di 8 ml per 100 grammi in condizioni di riposo, si deve concludere che con appena il 15-30% del flusso coronarico il muscolo sopravviverebbe solo in condizioni di riposo. A riposo il flusso coronarico nell'uomo è di circa 225 ml/min, cioè circa di 0,7-0,8 ml per grammo di muscolo cardiaco, corrispondente al 4-5% della gittata cardiaca totale. Durante l'esercizio intenso, il cuore di un giovane adulto aumenta la sua gittata cardiaca da 4 a 7 volte e pompa il sangue contro una pressione arteriosa più alta del normale. Di conseguenza, il lavoro del cuore, in queste condizioni, può aumentare da 6 a 8 volte, mentre il flusso coronarico aumenta da 3 a 4 volte per l'apporto nutritivo al cuore. Poiché questo aumento è inferiore a quello del lavoro cardiaco, il rapporto tra flusso coronarico e spesa energetica del cuore si riduce. Tuttavia, per compensare la deficienza relativa di sangue, aumenta il "rendimento" dell'utilizzazione dell'energia (Guyton et Hall, 2006).

1.4 Aterosclerosi

L'aterosclerosi rappresenta la principale causa di mortalità nei paesi sviluppati. Essa è una malattia delle grosse e delle medie arterie, caratterizzata da lesioni con infiltrazione di lipidi, definite *placche ateromatose*, che si sviluppano nella superficie interna dei vasi arteriosi (Guyton et Hall, 2006).

L'aterosclerosi delle arterie coronariche determina solitamente angina pectoris ed infarto miocardico. Se colpisce la circolazione periferica, invece, può determinare claudicatio intermittens, gangrena e danneggiare la funzionalità degli arti.

Questa patologia tende a colpire una zona localizzata, solitamente in particolari regioni predisposte (biforcazioni, curvature). Nel circolo coronarico, ad esempio, il segmento prossimale della coronaria sinistra discendente anteriore presenta una particolare predisposizione allo sviluppo di malattia occlusiva aterosclerotica (Figura 1.4).

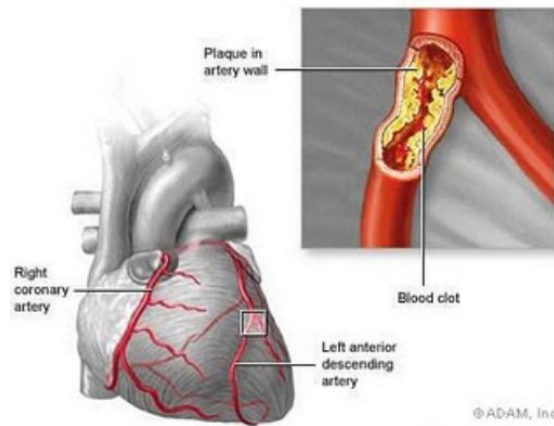


Figura 1.4: biforcazione coronarica colpita da aterosclerosi, in alto è messo in risalto la placca aterosclerotica che progressivamente occlude il lume del vaso. Fonte: <http://www.liquidarea.com/2009/06/1/%E2%80%99efficacia-di-ticagrelor-nella-prevenzione-degli-eventi-cardiovascolari-in-pazienti-affetti-da-sindrome-coronarica-acuta/>.

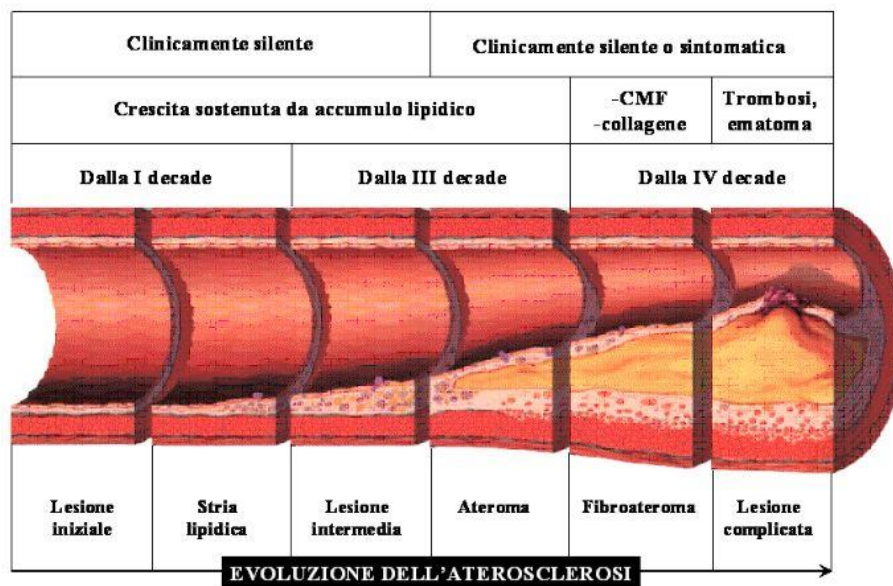


Figura 1.5: evoluzione della placca aterosclerotica, dall'istante iniziale a quello in cui genera un'occlusione severa del lume del vaso. Lo schema mostra sia la sua evoluzione strutturale che temporale. Fonte: <http://www.cuorevivo.it/malattie%20cardiovasculari%20e%20aterosclerosi.htm>.

Le lesioni aterosclerotiche spesso si formano in corrispondenza dei punti di ramificazione delle arterie, ovvero in regioni in cui il flusso ematico è turbolento.

Lo sviluppo della lesione aterosclerotica è focalizzato non solo nello spazio, ma anche nel tempo (Di Taranto, 2007). L'aterogenesi nell'uomo è un processo che può durare anni, tuttavia è un processo non lineare in cui si alternano periodi di quiescenza alternati a episodi di rapida evoluzione (Figura 1.5).

Si tratta di una patologia multifattoriale che, per diventare clinicamente manifesta, richiede la formazione di una placca fibro-lipidica all'interno della parete di un'arteria, riducendo così il flusso ematico. La formazione delle lesioni aterosclerotiche avanzate è la conseguenza di tre processi:

- 1- Accumulo di lipidi nello spazio sub-endoteliale delle arterie.
- 2- L'instaurarsi di uno stato infiammatorio con infiltrazione di linfociti e di macrofagi, che fagocitando i lipidi depositati diventano cellule schiumose (*foam cell*).
- 3- Migrazione e proliferazione di cellule muscolari lisce con produzione di matrice extracellulare.

È importante sottolineare che nelle lesioni, la variabilità di tessuto formatosi dipende dalla prevalenza di uno dei processi sopra descritti. Di conseguenza alcune lesioni aterosclerotiche appaiono prevalentemente dense e fibrose, altre possono contenere grandi quantità di lipidi e residui necrotici, mentre la maggior parte presenta combinazioni e variazioni di ciascuna di queste caratteristiche.

La formazione delle lesioni aterosclerotiche deriva molto spesso da accumuli locali di lipoproteine a bassa densità (LDL) in alcune regioni dell'*intima*. Queste lipoproteine possono accumularsi nell'*intima* dell'arteria in quanto si legano ai costituenti della matrice extracellulare, prolungando la permanenza delle particelle ricche di lipidi nella parete delle arterie. Le lipoproteine che si accumulano nello spazio extracellulare dell'*intima* arteriosa spesso si associano a molecole di proteoglicani, costituenti della matrice extracellulare dell'arteria. Questa integrazione può promuovere la ritenzione di lipoproteine poiché si creano legami che ne rallentano la fuoriuscita dalla lesione in evoluzione. Le strie lipidiche rappresentano la lesione iniziale dell'aterosclerosi. Dopo questo accumulo extracellulare dei lipidi si passa al reclutamento dei mononucleati, leucociti e monociti. Al reclutamento dei leucociti nella striscia lipidica partecipa verosimilmente un certo numero di molecole di adesione o di recettori per leucociti espressi sulla superficie di cellule endoteliali dell'arteria, inoltre, alcuni costituenti delle molecole di LDL modificate possono aumentare l'espressione delle molecole di adesione leucocitaria. La presenza di forze di taglio in regime laminare, come quelle presenti nella maggior parte delle arterie sane, possono inibire l'espressione delle molecole di adesione dei leucociti. Le zone in cui solitamente si formano le lesioni aterosclerotiche (ovvero i punti di ramificazione) spesso sono, invece, caratterizzate da flusso turbolento. Inoltre, le forze di taglio normalmente

presenti nel flusso ematico incrementano la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali; questa molecola, oltre ad avere un effetto vaso dilatante, può agire come antinfiammatorio locale limitando l'espressione delle molecole di adesione.

Dopo aver aderito alla superficie delle cellule endoteliali dell'arteria i monociti e i leucociti attraversano lo strato endoteliale e si insediano nella tonaca dell'intima, questo meccanismo è promosso dalla chemiotassi delle LDL. Una volta instaurati nella tonaca intima, i fagociti mononucleati si differenziano in macrofagi e in seguito in cellule schiumose ricche di lipidi. I fagociti mononucleati possono contribuire a liberare dalle lipoproteine la lesione in fase di sviluppo, infarcendosi di lipidi provenienti dallo spazio extracellulare e successivamente allontanandosi dalla parete arteriosa. L'accumulo di lipidi si verifica se nell'arteria entrano più lipidi di quanto non ne escano per mezzo dei fagociti mononucleati o per altre vie. I macrofagi, pertanto, svolgono un ruolo di vitale importanza nel metabolismo dei lipidi nella parete arteriosa durante il processo di aterogenesi. Durante l'espansione della lesione intimale alcune cellule schiumose muoiono, probabilmente per *apoptosi*; questo meccanismo porta alla formazione di un nucleo (*core*) necrotico ricco di lipidi all'interno della lesione, caratteristico delle placche aterosclerotiche più complesse. Tutto ciò porta alla produzione da parte dei macrofagi di citochinine e fattori di crescita che stimolano la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la produzione di matrice extracellulare, che si accumula nella placca aterosclerotica. All'evoluzione dell'ateroma contribuiscono anche fenomeni connessi alla coagulazione del sangue, infatti, nelle strie lipidiche nello stadio avanzato, possono avvenire delle rotture microscopiche dell'endotelio, in cui si possono formare dei microtrombi ricchi di piastrine, causati dall'esposizione della matrice fortemente trombogena presente nello strato sub-endoteliale (Figura 1.6). Durante le fasi iniziali dello sviluppo dell'ateroma, la placca solitamente cresce nella direzione opposta al lume. I vasi colpiti da aterogenesi tendono, dunque ad aumentare di diametro, un tipo di rimodellamento vasale noto come allargamento compensatorio. Fino a quando la placca non copre più del 40% circa della circonferenza della lamina elastica interna, essa non inizia a invadere il lume dell'arteria, quindi nello stato iniziale del suo sviluppo l'ateroma non determina una stenosi che possa limitare la perfusione tissutale. Solo quando la stenosi raggiunge uno sviluppo consistente, si hanno sue manifestazioni sotto forma di sintomi stabili come angina pectoris.

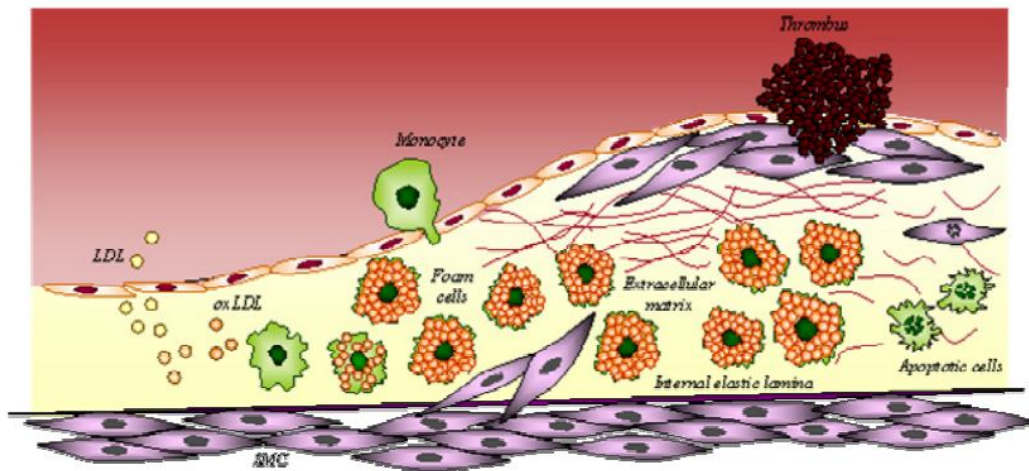


Figura 1.6: meccanica e fattori che maggiormente sembrano indurre lo sviluppo della placca aterosclerotica. Fonte: Di Taranto, 2007.

È altresì vero che anche in questi casi non si va necessariamente incontro a infarto, infatti, la presenza di continui effetti ischemici induce normalmente la formazione, nel miocardio, di vasi collaterali che consentono di mitigare gli effetti dell'occlusione.

L'*American Heart Association* ha elaborato una classificazione pratica delle lesioni aterosclerotiche basata sulla composizione istologica e sulla struttura.

Le lesioni I-III sono precursori silenti delle lesioni avanzate (IV-VI) da cui originano gli eventi clinici. Nelle prime tre decadi di vita la composizione delle lesioni è prevalentemente lipidica; dopo questo periodo la composizione diviene imprevedibile. La formazione di lesioni dell'*intima* dell'aorta e delle arterie coronariche tipicamente subisce un'accelerazione a 25-30 anni per gli uomini e 40-45 anni per le donne.

- Precursori silenti (I, II e III): l'accumulo di lipidi nell'*intima* promuove reazioni cellulari specifiche ed è l'evento fondamentale nell'iniziazione delle lesioni. Man mano che l'accumulo di lipidi procede le dimensioni e la complessità delle lesioni aumentano. Ogni stadio di progressione può stabilizzarsi temporaneamente o permanentemente, richiedendo o meno stimoli addizionali per progredire.
- Lesioni avanzate (IV, V e VI): le lesioni avanzate generalmente contengono depositi extracellulari di lipidi tali da influenzare la struttura dell'*intima* e, negli stadi avanzati, anche la *media* e l'*avventizia*. Sono legate all'insorgenza di eventi ischemici, possono o meno essere causa di assottigliamento del lume arterioso e talvolta non sono visibili tramite angiografia. Comunque l'assenza di restringimento del lume non preclude la

significatività clinica in quanto le complicazioni possono svilupparsi improvvisamente (Potì, 2007).

Di seguito è riportata la classificazione dell'AHA delle lesioni aterosclerotiche e le caratteristiche associate ad ogni categoria (Tabella 1).

Lesioni	Caratteristiche
<u>I tipo</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Deposito lipidico presente ma non visibile, rilevabile al microscopio e con mezzi chimici. • Tipiche di neonati e bambini. • Presenti negli adulti nelle porzioni di arterie meno suscettibili alle lesioni e negli individui senza lesioni avanzate.
<u>II tipo</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Macrofagi con inclusioni lipidiche, linfociti T e mastcellule. • Lipidi intracellulari disposti in strie di colore giallo grossolanamente individuabili sulla superficie dell'intima. • Correlazione tra quantità di lesioni e concentrazione plasmatica di colesterolo. • Tipiche della pubertà. • Alcune lesioni (IIa, prone alla progressione) sono localizzate in corrispondenza degli ispessimenti adattativi dell'intima.
<u>III tipo</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Dette lesioni intermedie, transizionali o preateromi. • Inclusioni lipidiche macroscopiche extracellulari. • Aggregati lipidici tra gli strati di cellule muscolari lisce nelle zone di ispessimento adattativo. • Tipiche degli adulti di giovane età nella stessa posizione delle lesioni di tipo IIa.
<u>IV tipo</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza dell'ateroma o core lipidico. • Ulteriore deposizione e confluenza dei lipidi extracellulari. • Accumuli di cellule con e senza inclusioni lipidiche • Quando compaiono per la prima volta in soggetti giovani sono localizzate in corrispondenza degli ispessimenti adattativi di tipo eccentrico.
<u>V tipo</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Formazione di tessuto fibroso. • Va, fibroateroma, core lipidico presente. • Vb, core lipidico ed altre parti della lesione calcificati. • Vc, core assente e lipidi ridotti.
<u>VI tipo</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni complicate. • VIa, sconvolgimento della superficie endoteliale. • VIb, ematoma o emorragia. • VIc, trombosi. • VIabc, in presenza di tutte le caratteristiche. • Frequenti a partire dalla quarta decade di vita.

Tabella 1.1: *Classificazione delle lesioni aterosclerotiche proposta dalla AHA. Fonte:*
<http://www.cardionet.it/scientifico/educazionali/colesterolo/cap2.html#2b>

1.4.1 Principali cause dell'aterosclerosi

Il fattore più importante, tra quelli che possono causare l'aterosclerosi, è un'alta concentrazione plasmatica di colesterolo, in forma di lipoproteine a bassa densità (LDL). La concentrazione di LDL nel sangue aumenta proporzionalmente al contenuto di grassi saturi nella dieta, mentre aumenta in misura minore all'aumentare del colesterolo nella dieta. Uno o entrambi questi fattori possono contribuire allo sviluppo dell'aterosclerosi. Un'altra causa è rappresentata dall'*ipercolesterolemia familiare*, una malattia ereditaria caratterizzata da un difetto nei geni che codificano la formazione dei recettori di membrana per le lipoproteine a bassa densità. In assenza di tali recettori le cellule epatiche non possono riassorbire le LDL e il mancato ritorno di colesterolo al fegato attiva il meccanismo di produzione di nuovo colesterolo, che non risponde più con una inibizione a feedback all'eccesso di colesterolo plasmatico. Il paziente affetto da ipercolesterolemia familiare conclamata presenta una concentrazione plasmatica di colesterolo di 600-1000 *mg/100 ml*, un livello da 4 a 6 volte superiore rispetto a quello normale. Tali soggetti vanno incontro a infarto del miocardio in età precoce o a blocco aterosclerotico di vasi sanguigni in qualche distretto dell'organismo e quasi tutti muoiono prima dei 20 anni di età. Infine, sono stati scoperti essere fattori predisponenti all'aterosclerosi il diabete mellito, l'ipotiroidismo e il fumo di tabacco. Tali fattori possono contribuire alla formazione di placche ateromatose anche in soggetti che presentano livelli perfettamente normali di LDL e di colesterolo nel plasma (Guyton et Hall, 2006).

1.4.2 Gli effetti dell'aterosclerosi coronaria: la cardiomiopatia ischemica e l'infarto del miocardio

Le malattie cardiovascolari, ed in particolar modo la malattia coronarica, l'infarto miocardico e l'ictus, sono la causa più comune di morbidità e mortalità nella popolazione dei paesi più industrializzati, ed un fenomeno in crescita nei paesi in via di sviluppo. In particolare, in Europa si contano più di 4.30 milioni di morti ogni anno per queste patologie (48% di tutte le morti). La coronaropatia da sola rappresenta la più comune causa di morte in Europa con un numero di decessi intorno a 1.92 milioni (22% nelle donne e 21% negli uomini), mentre l'infarto del miocardio rappresenta la seconda causa di morte con un numero di decessi superiore a 741,000 ogni anno (16% negli uomini e 15% nelle

donne). Negli Stati Uniti circa il 35% delle morti sono causate da cardiomiopatia ischemica e da insufficiente flusso coronarico, mentre in Italia ogni anno muoiono circa 240 mila persone a causa di queste malattie (Allender et al., 2008; http://www.cardiocommunity.org/malattiecario_fattoririschio.aspx).

Alcune morti avvengono improvvisamente in seguito ad un'occlusione coronarica acuta o a fibrillazione cardiaca, mentre altre avvengono in periodi più o meno lunghi, settimane o anni, per un progressivo indebolimento dell'azione propulsiva del cuore. La causa più frequente della diminuzione del flusso coronarico è appunto l'aterosclerosi che presenta una sede abituale di sviluppo della placca ateromatosa in una zona circoscritta ai primi centimetri delle arterie coronarie maggiori. L'entità del danno cardiaco, sia se provocato da un lento e progressivo restringimento aterosclerotico delle arterie coronarie che da una loro improvvisa occlusione, dipende in gran parte dall'entità del circolo collaterale che si è già sviluppato o che può svilupparsi nel periodo immediatamente successivo all'occlusione. Quando si verifica un'occlusione improvvisa in una grande arteria coronaria, queste piccole anastomosi tendono a dilatarsi in pochi secondi. Tuttavia il flusso sanguigno che vi passa è normalmente meno della metà di quello necessario a mantenere in vita il tessuto cardiaco che irrorava. Quando l'aterosclerosi restringe le arterie coronarie gradualmente, in un periodo di tempo di molti anni, il circolo collaterale si sviluppa insieme al processo aterosclerotico. Così il soggetto può non incorrere mai in episodi acuti di occlusione cardiaca. Alla fine tuttavia il processo aterosclerotico supera le capacità dell'azione di supporto del circolo collaterale e perfino le collaterali stesse vanno incontro alla formazione di placche ateromatose. Quando ciò avviene il muscolo cardiaco viene ad essere fortemente limitato nelle sue possibilità di lavoro fino al punto da non riuscire più a pompare la quantità di sangue richiesta in condizioni basali. Immediatamente dopo un'occlusione coronarica acuta, il sangue non fluisce più nei vasi a valle dell'occlusione, ad eccezione di quella piccola quantità proveniente dal circolo collaterale. L'area nella quale il flusso viene a mancare del tutto, oppure è così scarso da non poter mantenere le funzioni vitali delle cellule del miocardio, è detta zona *infartuata* e il processo nel suo insieme è chiamato *infarto del miocardio*. La zona infartuata assume un colore bluastro e le porzioni centrali di un infarto di vaste dimensioni che non sono raggiunte dal flusso di sangue dei vasi collaterali, vanno incontro a morte (Figura 1.7). È necessario, in questi casi, intervenire con tecniche di rivascolarizzazione per far in modo che il tessuto cardiaco

possa tornare a funzionare correttamente. Le principali conseguenze dell'infarto miocardico sono:

- Diminuzione della gittata cardiaca; questo fenomeno è dovuto sia ad una diminuzione del numero complessivo di fibre che effettivamente si contraggono, sia alla presenza di tessuto necrotico che ostacola il funzionamento delle altre fibre.
- Ristagno di sangue nelle vene polmonari e in quelle sistemiche dovuto alla minor capacità di pompaggio del cuore.
- Fibrillazione cardiaca, dovuta sia al rilascio da parte delle fibre infartuate di potassio, con il conseguente aumento della sua concentrazione nel liquido extracellulare che facilita l'insorgere di fibrillazione, sia alla produzione di correnti nella zona tra fibre infartuate e sane, dovuta a differenza di potenziale elettrico tra le due zone.
- Rottura dell'area infartuata, dovuta all'assottigliamento delle fibre muscolari necrotiche.

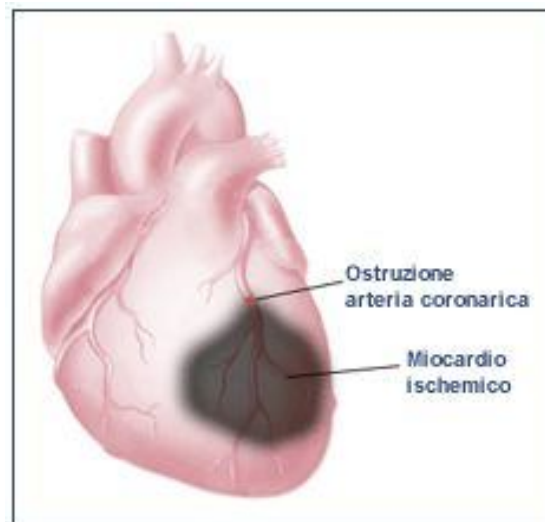


Figura 1.7: cuore infartuato, la zona scura rappresenta la zona ischemica. Fonte: http://www.cardiochirurgiasancamillo.it/sul_cuore/malattie_infarto.htm.

1.5 Tecniche di trattamento delle lesioni nelle coronarie

Nel tempo sono state sviluppate diverse tecniche per il trattamento dei vasi coronarici colpiti da aterosclerosi. Di seguito è mostrata una panoramica dello stato dell'arte per questo tipo di intervento.

1.5.1 L'innesto di bypass aorto-coronarico (CABG)

L'innesto di bypass aorto-coronarico ("Coronary Artery Bypass Graft", CABG) è un intervento chirurgico volto a ripristinare il corretto afflusso di ossigeno al cuore, permettendo al sangue di raggiungere parti del tessuto cardiaco che, a causa di una stenosi, non erano sufficientemente irrorate dai vasi coronarici. L'intervento permette di deviare il flusso di sangue attorno all'ostruzione, grazie all'innesto di un tratto di vaso, trapiantato da un'altra parte del corpo o di origine sintetica, attraverso il quale il sangue "aggira" la stenosi e raggiunge il cuore (Figura 1.8). Gli impianti vascolari possono essere sia di origine biologica, autograft o homograft (tessuto biologico di un altro soggetto umano), che sintetica (materiali polimerici).

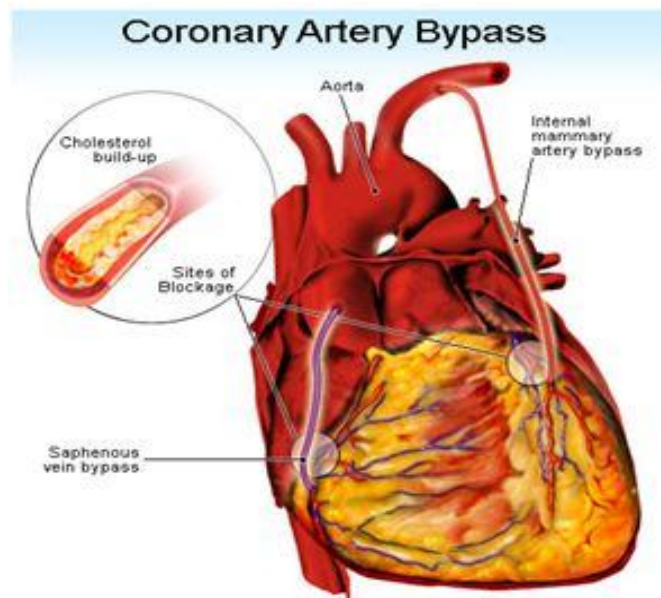


Figura 1.8: tipico posizionamento della safena e dell'arteria mammaria in una procedura di bypass aorto-coronarico. Fonte: http://www.medicinenet.com/coronary_artery_bypass_graft/page4.htm.

Le tecniche “*autograft*” prevedono l’uso di tratti vascolari sani prelevati da un'altra parte del corpo del paziente stesso.

A tale scopo si usano: l’arteria mammaria interna destra e sinistra, la vena safena, le arterie radiali destra e sinistra, arteria gastroepiploica, l’arteria epigastrica. Tra queste l’uso dell’arteria mammaria e della vena safena sono le più diffuse.

Normalmente se si utilizza l’arteria mammaria interna, che è vicina al cuore, un'estremità del vaso resta collegata al ramo originario, mentre l'altra è deviata e collegata all'arteria coronaria al di là della stenosi. In questo modo si usa un vaso che è ancora collegato alla rete dei vasa vasorum, che quindi non si degrada nel tempo, e richiede una sola anastomosi. Negli interventi realizzati con la vena safena, è asportato un segmento del vaso dalla gamba, che ha l'aspetto di un piccolo tratto di tubo, il diametro normalmente può variare dai 4 ai 6 mm. Un'estremità dell'innesto viene collegata all'aorta, mentre l'altra all'arteria coronaria al di là della stenosi, in modo da creare una deviazione che permette al sangue ossigenato di raggiungere il cuore. I vasi usati per gli innesti sono ridondanti; questo significa che il corpo è in grado di compensare la loro perdita. L’uso della vena safena presenta delle criticità, essendo appunto una vena essa non ha le stesse proprietà dell’arteria. In particolare, è necessario eliminare le valvole che normalmente impediscono il ritorno verso il piede del sangue venoso. Per far questo si possono usare due strategie, la prima prevede un posizionamento invertito della safena in modo tale che le valvola disturbino quanto meno possibile il flusso sanguigno, il secondo prevede l’eliminazione delle valvole cercando di mantenere intatta la parete del vaso. Resta comunque preferibile l’utilizzo dell’arteria mammaria; infatti ci sono delle controindicazioni dovute alla diversa risposta della parete venosa, meno spessa ed elastica di quella delle arterie, alle maggiori sollecitazioni imposte dal regime pressorio e dalla pulsatilità del distretto cardiaco.

I materiali polimerici più usati per questo trattamento sono: Dacron, Teflon e poliuretani.

Le principali specifiche che questi materiali devono soddisfare sono la *compliance*, la flessibilità e soprattutto la biocompatibilità (Pietrabissa, 1996). L’intervento di CABG prevede l’accesso al cuore ed all’aorta del paziente mediante sternotomia mediana, l’avvio della circolazione extracorporea e l’arresto del cuore con la cardioplegia ematica. L’innesto di bypass aorto-coronarico viene realizzato se qualsiasi altra opzione si rivela inefficace, in caso di presenza di molteplici ostruzioni o se la situazione è talmente avanzata da esporre il paziente al rischio imminente di infarto. Come qualsiasi altra operazione chirurgica, questo

tipo di intervento comporta dei rischi; tuttavia, si tratta ormai di una procedura molto diffusa. L'innesto di bypass aorto-coronarico è uno dei trattamenti più efficaci per curare la coronaropatia.

1.5.2 Angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)

L'angioplastica coronarica transluminale percutanea, o più semplicemente angioplastica, è una tecnica mini-invasiva capace di eliminare, o perlomeno ridurre, le ostruzioni nel lume dei vasi coronarici. L'angioplastica si propone come un'alternativa sicura ed efficace alla terapia chirurgica, perché si esegue in anestesia locale e senza bisogno di ricorrere alla toracotomia. La PTCA prevede l'uso di un catetere guida a monte dell'arteria ostruita, generalmente il sito d'accesso arterioso è rappresentato dall'arteria femorale comune o dall'arteria radiale, perché costituiscono dei facili accessi date le loro dimensioni e la vicinanza alla superficie cutanea. Segue l'introduzione lungo il filo guida di un catetere a palloncino che naviga controcorrente lungo il letto vascolare per raggiungere il distretto coronarico interessato da occlusione. Raggiunta la stenosi, si opera un rigonfiamento del palloncino a pressione controllata, fino a 15 atm, che ripristina in modo più o meno completo la pervietà del vaso ostruito, schiacciando la placca verso le pareti del vaso, rendendolo quindi più ampio e riducendone il restringimento (Figura 1.9). Si esegue successivamente una serie di gonfiamenti e sgonfiamenti in modo tale da assicurare lo schiacciamento della placca. Il diametro del palloncino è scelto in modo che rifletta il calibro del lume dell'arteria a monte della stenosi, mentre la sua lunghezza è leggermente superiore a quella del restringimento. La visione endoscopica e il controllo radiografico mediante un colorante radiopaco, permettono la corretta scelta e il giusto posizionamento del palloncino. Al termine dell'angioplastica è importante procedere con l'emostasi dell'arteria d'accesso, per evitare che l'elevata pressione arteriosa produca un'emorragia. Durante il trattamento il paziente potrebbe avvertire un dolore toracico nel momento in cui il palloncino viene gonfiato, a causa della momentanea occlusione dell'arteria.

Questa tecnica presenta alcuni rischi, molti dei quali sono limitati somministrando, prima e dopo l'intervento, medicinali come aspirina e calcio-eparina per prevenire fenomeni trombotici. Risulta concreto anche il rischio che l'angioplastica provochi dei danni a carico

della parete del vaso (dissecazione) o inneschi meccanismi ostruttivi acuti o subacuti del vaso. Comune è anche una restenosi vasale nei mesi successivi alla dilatazione.

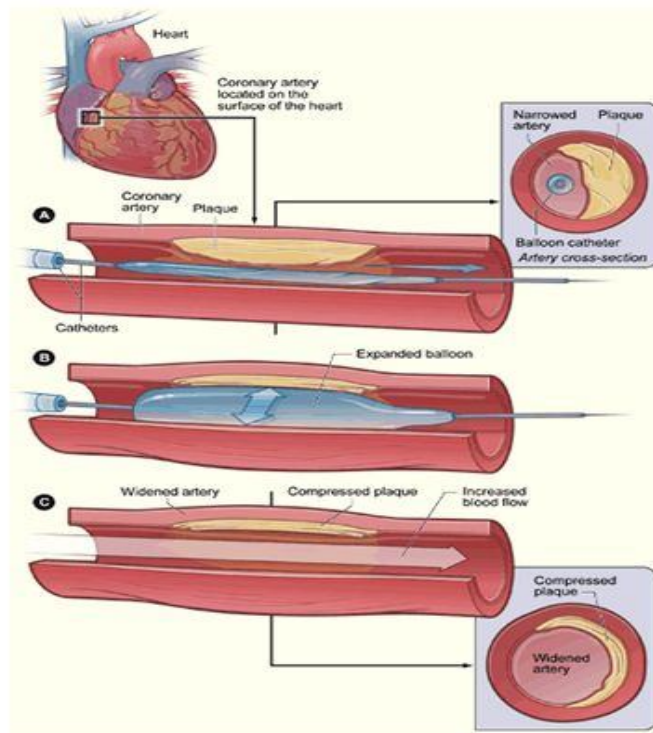


Figura 1.9: A) il palloncino è guidato fino al sito di lesione, B) il palloncino è espanso per schiacciare la placca, C) il palloncino è sgonfiato ed il catetere è recuperato lasciando libero il vaso sanguigno.

Fonte: <http://www.healthy-mind.com/angioplasty.gif>.

1.5.3 Tecniche di stenting

Molti dei limiti dell'angioplastica standard sono stati superati mediante l'introduzione di uno stent a livello della zona interessata da una placca sclerotica. Lo stent è una struttura metallica che viene inserita in un vaso ostruito per ripristinare la corretta circolazione sanguigna (Pietrabissa, appunti del corso di Endoprotesi). L'adesione alla parete vascolare può essere spontanea (stent autoespandibili), favorita dalla pressione esercitata dal palloncino o sfruttando le proprietà termiche del materiale (leghe a memoria di forma).

Nel corso degli anni sono stati introdotti nuovi modelli di stent che differiscono dai precedenti per forma, dimensioni e materiali di costruzione.

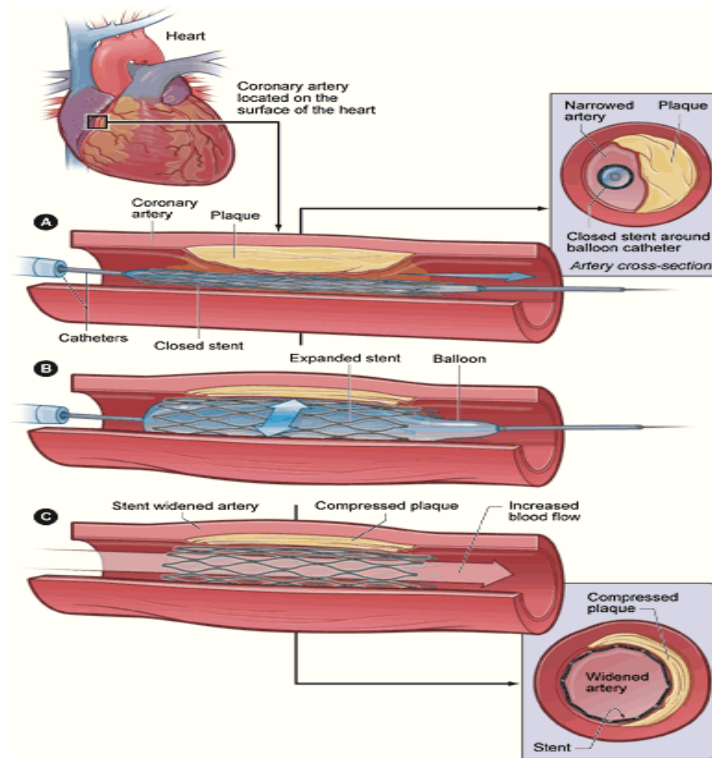


Figura 1.10: A) il catetere con lo stent raggiunge il sito della lesione, B) lo stent viene espanso attraverso palloncino, C) il catetere e il palloncino vengono ritirati mentre lo stent resta nel sito anatomico per supportare la parete vasale. Fonte: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/images/stent_lowres.gif

È possibile distinguere tra stent elasto-plastici “*balloon-expandable*” e stent elastici “*self-expandable*” (Dottori et al., 2006). I primi, inseriti nel lume vasale in configurazione indeformata (configurazione chiusa) mediante un catetere e posizionati sul sito della lesione, vengono aperti, subendo una deformazione plastica, attraverso il gonfiaggio di un palloncino solidale al catetere ed interno allo stent (Figura 1.10).

Nel caso di stent autoespandibili, invece, una guaina vincola il dispositivo nella sua configurazione deformata (quella “*crimpata*” al catetere) fino al posizionamento nel sito della lesione vasale. Qui, attraverso un sistema di rilascio, la guaina è retratta e lo stent si espande elasticamente fino a entrare in contatto con i tessuti biologici che lo accolgono. Molto spesso in quest’ultimo tipo di trattamento è necessaria una procedura aggiuntiva di angioplastica, una post dilatazione che, attraverso la spinta del palloncino, consente uno schiacciamento ottimale della placca aterosclerotica ed una completa apertura del dispositivo. Gli stent autoespandibili sono generalmente realizzati mediante una lega superelastica in nickel-titanio (Nitinol) o in lega di acciaio-cobalto (Figura 1.11).

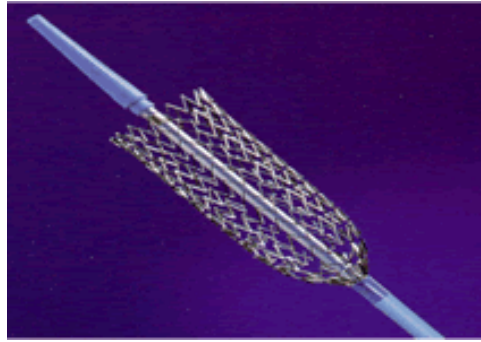


Figura 1.11: modello di stent *self-expandable* in nitinol. Nella figura è mostrata la prima fase di ritiro della guaina di contenimento. Fonte: http://www.ion.ucl.ac.uk/cavatas_icss/stenting.htm.

La struttura metallica di questi dispositivi, sia che essi siano *balloon-expandable* che *self-expandable*, deve rispettare precisi requisiti di biocompatibilità e di comportamento meccanico: elevata radiopacità, per consentire il preciso posizionamento dello stent nel vaso; minimo accorciamento d'estremità (*foreshortening*) in apertura per evitare che lo stent assuma una configurazione non desiderata; elevata flessibilità longitudinale in configurazione chiusa, per poter essere guidato lungo il sistema circolatorio ricco di curve e restringimenti; elevata rigidità radiale e elevata flessibilità longitudinale anche in configurazione aperta, per minimizzare il ritorno elastico dell'arteria e consentire la mobilità del vaso; inoltre la forma ed i materiali devono essere sviluppati al fine di aumentare la resistenza alla corrosione e ridurre la possibilità di insorgenza di trombi, il rischio di restenosi e la dissezione delle tonache arteriose.

1.5.4 Tecniche di rivascularizzazione con laser (TMR)

Questa tecnica prevede l'utilizzo di un laser computerizzato, al diossido di carbonio (CO₂) per creare 20-40 piccoli canali, ognuno di circa 1 mm di diametro, nel muscolo cardiaco a livello del ventricolo tra l'epicardio e l'endocardio, in modo da accrescere l'irrorazione sanguigna dell'organo, in aree che non possono più essere trattate con bypass e stent. Il laser è controllato da un computer, che lo sincronizza con il battito cardiaco. I canali sono realizzati quando il ciclo cardiaco è a fine della diastole ed inizio sistole, il che significa che il ventricolo è pieno di sangue e la parete del cuore raggiunge il massimo spessore (Figura 1.12). I canali potrebbero sanguinare ma comunque nel giro di pochissimo tempo coagulano e restano chiusi.

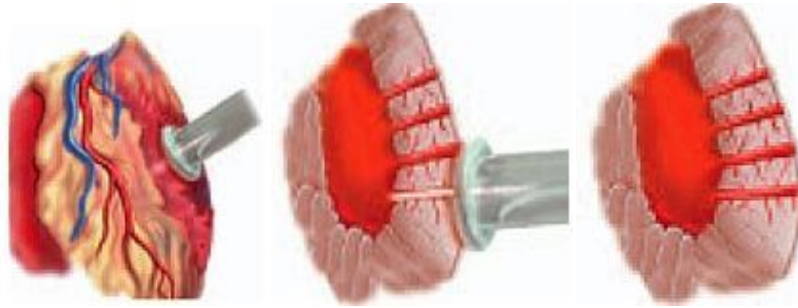


Figura 1.12: *illustrazione della tecnica di rivascolarizzazione con laser o TMR; da sinistra a destra si può notare il posizionamento del laser, la formazione dei canali e l'aumento di perfusione miocardica. Fonte <http://www.uwhealth.org/heart-cardiovascular/the-tmr-procedure/10848>.*

1.5.5 Enhanced external counter-pulsation (EECP)

La EECP è un trattamento non invasivo, sicuro e indolore che è clinicamente dimostrato (Erdling et al., 2008) essere efficace nell'invertire gli effetti della malattia, migliorando la circolazione sanguigna e il potenziamento del sistema cardiovascolare. Dei polsini pneumatici sono applicate agli arti inferiori e sono programmati per gonfiarsi in sequenza durante la diastole e sgonfiarsi prima dell'inizio della sistole. Questo causa un aumento della pressione diastolica con conseguente aumento del flusso coronarico, nonché un maggiore ritorno venoso e un miglioramento della gittata cardiaca (Figura 1.13). La EECP promuove lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni per bypassare i blocchi a livello delle coronarie, migliorando il flusso di sangue ossigenato al cuore. Come risultato, la EECP riduce o elimina i sintomi, come dolore toracico, affaticamento e mancanza di respiro. La tecnica ha il grande vantaggio di essere totalmente non invasiva, non ha quindi nessuno dei potenziali rischi che si riscontrano nella chirurgia invasiva.

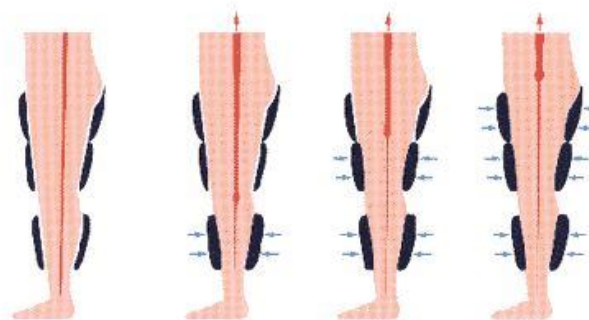


Figura 1.13: *riproduzione schematica della contro pulsazione, che porta ad un aumento del volume sanguigno di ritorno al cuore. Fonte cardiology.ucsf.edu.*

1.6 Restenosi

La restenosi è un processo meccano-biologico caratterizzato da una iperplasia di neointima indotta da uno stato di sforzo non fisiologico, che si genera in seguito al posizionamento e all'espansione di uno stent. Essa rappresenta la più importante limitazione a lungo termine della procedura di stenting di un'arteria stenotica. Più nel dettaglio, il trauma subito dalla parete del vaso in seguito al rilascio dello stent, lo sforzo e la deformazione nell'intorno del dispositivo e la presenza di un materiale non biologico a contatto con un'arteria lesionata sono tutti fattori che possono innescare dei meccanismi molecolari che attivano il processo infiammatorio, la granulazione e la produzione di matrice extracellulare. Tali processi possono portare nuovamente all'occlusione del vaso con la necessità di un nuovo intervento. Per limitare il rischio di restenosi sono stati introdotti stent a rilascio di farmaco (Drug Eluting Stent, DES), in grado di inibire il processo infiammatorio. È importante notare, comunque, che i danni meccanici alle pareti dell'arteria non vengono eliminati attraverso i DES. Ad esempio, alcune caratteristiche della meccanica di espansione di uno stent come l'effetto *dog-boning* (espansione non uniforme) e un'eccessiva contrazione della struttura in direzione assiale (*foreshortening*), sono state indicate in diversi studi come causa di piccole lesioni e danni all'endotelio che possono innescare la restenosi (Kiousis et al., 2008). Particolare attenzione, quindi, deve essere prestata all'ottimizzazione della geometria degli stent e alle tecniche di posizionamento, per ridurre il rischio di una nuova occlusione del vaso trattato.

La restenosi può essere suddivisa in 4 fasi temporali: la trombosi, il processo infiammatorio, la proliferazione e il rimodellamento.

1. Trombosi: consiste in una rapida formazione di trombo, durante la quale vi è un'esplosiva attivazione, aggregazione e deposizione di piastrine, che in breve tempo vanno a creare un trombo ricco di fibrina. Questo fenomeno è osservabile entro i primi tre giorni dall'impianto. Si tratta di una normale reazione dovuta alla presenza di materiale estraneo e al danneggiamento che lo stent provoca all'endotelio.
2. Processo infiammatorio: parallelamente alla formazione di trombo, presso la zona danneggiata vengono reclutate le cellule infiammatorie, in particolare cellule di tipo SAM (*surface-adherent monocytes*) che aderiscono alla superficie interna sia in corrispondenza delle strutture dello stent che tra di esse. Tra il terzo e il settimo giorno

queste cellule lasciano spazio a cellule TIM (*tissue-infiltrating monocytes*) che migrano dalla superficie del lume danneggiato verso la zona sottoendoteliale per sviluppare neointima formando cellule giganti polimorfonucleate, macrofagi e linfociti.

3. Proliferazione: questa terza fase coincide con l'afflusso delle cellule infiammatorie verso gli strati più interni. Sia le cellule muscolari lisce che i monociti sono coinvolti nella fase proliferativa ed entrambi contribuiscono alla ricostruzione della zona lesionata. Si assiste ad un notevole ispessimento della parete del vaso definito iperplasia dell'intima.
4. Rimodellamento: in seguito alle variazioni dal punto di vista meccanico indotte dall'impianto dello stent o da una semplice angioplastica, il tessuto si adatta alla nuova condizione in modo che sforzi e deformazioni tendano a tornare il più vicino possibile a quelle fisiologiche. Quest'ultima fase inizia tendenzialmente dopo 3 settimane ed è caratterizzata da un cambiamento dimensionale dell'arteria. Dapprima si assiste ad un ritorno elastico seguito poi dal vero rimodellamento geometrico, durante il quale il vaso si restringe in seguito alla deposizione di collagene nell'intima e nella media.

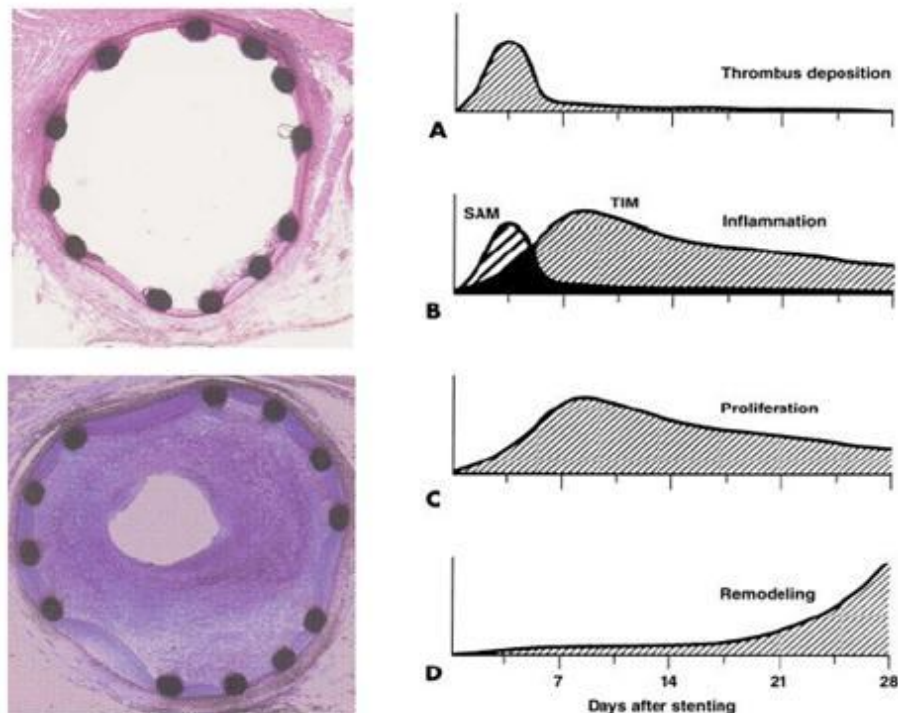


Figura 1.14: Deposizione di neointima in una sezione di un vaso sottoposto a stenting (sinistra) e fasi che caratterizzano il processo di restenosi (destra): A) trombosi; B) processo infiammatorio; C) proliferazione; D) rimodellamento. Fonte Edelman e Rogers, 1998.

1.7 Le lesioni delle biforcazioni coronariche.

Le biforcazioni coronariche sono molto sensibili allo sviluppo di una placca aterosclerotica e si stima che circa il 15-20% del numero totale di interventi percutanei alle coronarie sia mirato al trattamento delle lesioni di biforcazione (Sharma et al., 2010).

1.7.1 Definizione

La definizione di lesione in biforcazione dovrebbe essere riservata alle lesioni che coinvolgono l'origine di due rami coronarici, entrambi importanti: uno principale, in genere più grande e uno secondario. L'importanza di tali rami non è esclusivamente legata alle dimensioni, ma anche al loro significato funzionale e all'estensione del distretto anatomico che perfondono (Romagnoli et al., 2008). Nella pratica si definisce angioplastica di biforcazione il trattamento di una lesione che coinvolge un ramo secondario che deve essere preservato.

Le lesioni a carico delle biforcazioni possono essere suddivise in lesioni “*vere*” o “*false*”.

- Lesioni “*vere*”: consistono in lesioni che presentano un tasso di stenosi di più del 50% del diametro del ramo principale e di quello secondario (Sharma et al., 2010).
- Lesioni “*false*”: consistono in lesioni con un'ostruzione pari a più del 50% del diametro del vaso principale, senza alcun interessamento o significativa stenosi del ramo secondario.

Gli interventi percutanei di entrambi i tipi di lesioni delle biforcazioni sono tecnicamente complessi e i risultati dipendono dal sito della lesione, dalla severità e dalla lunghezza della placca aterosclerotica, dalla sua posizione all'interno della biforcazione (contro laterale o ipsilaterale), dal grado di calcificazione, dal calibro dei rami di biforcazione e dal loro angolo (Romagnoli et al., 2008).

1.7.2 Caratteristiche delle lesioni di biforcazione.

Lo sviluppo delle placche aterosclerotiche a carico dell'albero coronarico si localizza preferenzialmente a livello delle zone con flusso ematico non laminare o turbolento, con una predilezione per le regioni con ridotto stress di parete (Friedman et al., 1986; Glagov et

al., 1988; Nerem et al., 1992). È ampiamente riconosciuto, infatti, che esiste una forte correlazione tra le disfunzioni endoteliali da cui origina la placca ateromatosa e bassi valori di *shear stress* e flusso pulsatile, osservati a livello delle biforcazioni o di brusche curvature (Nakazawa et al., 2010). In particolare, a livello delle biforcazioni le aree di flusso alterato e ridotto stress di parete (*shear stress*) sono localizzate nel segmento prossimale alla biforcazione stessa e lungo il lato miocardico della parete vasale del ramo principale, mentre le aree a maggior stress sono localizzate a livello della parete da cui origina il ramo secondario. In generale, gli aspetti fluidodinamici osservabili alle diramazioni vascolari sono i seguenti:

1. Flussi secondari. Ogni vaso figlio si comporta come un vaso curvo; ad una certa distanza dalla biforcazione, pari alla lunghezza d'imbocco nella quale si ricrea lo strato limite, si generano i flussi secondari: il fluido si sposta prima verso la parete interna (che corrisponde all'estradosso) lungo l'asse della sezione e poi verso la parete esterna (che è l'intradosso) lungo le pareti della sezione. Questi flussi rappresentano moti a bassa velocità che hanno luogo in piani perpendicolari alla direzione di avanzamento del sangue nel vaso (flusso primario). Le zone interessate da questi flussi presentano bassi valori di *shear rate* e possono essere maggiormente interessate dallo sviluppo di una placca aterosclerotica.
2. Distacco di vena (in condizioni patologiche). Se l'angolo tra il vaso genitore ed il vaso figlio è elevato, si può verificare un distacco di vena: il fluido vicino alla parete esterna presenta aree di ricircolo o ristagno. Tale fenomeno può causare anomalie quali depositi di sostanze trasportate dal flusso ematico sulla parete, oppure può determinare un apporto insufficiente di sostanze nutritive alle cellule della parete del vaso.
3. Elevati sforzi di taglio sul divisore di flusso (in condizioni patologiche). Il divisore di flusso è la zona di connessione tra i vasi figli e può risultare sottoposta ad uno sforzo di taglio elevato. Questo fenomeno può essere la causa di un danno meccanico a carico dell'endotelio e generare una lesione (Dubini, Appunti del corso di Biofluidodinamica, a.a. 2007-2008).

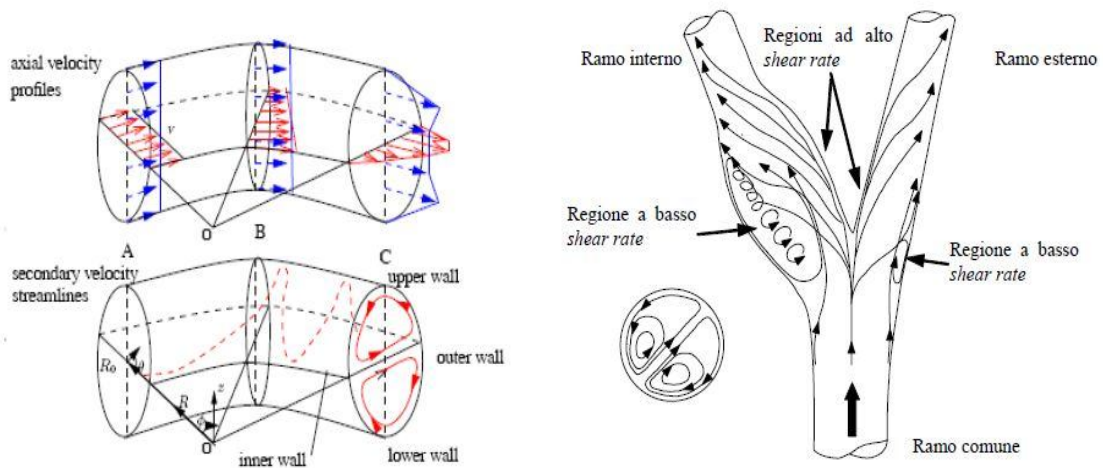


Figura 1.15: A sinistra, flussi secondari in un vaso curvo in stato stazionario. A destra, rappresentazione dei flussi nella biforcazione carotidea con in evidenza i flussi secondari che si sviluppano a valle della biforcazione.
 Fonte: Dubini (Appunti del corso di Biofluidodinamica, a.a. 2007-2008).

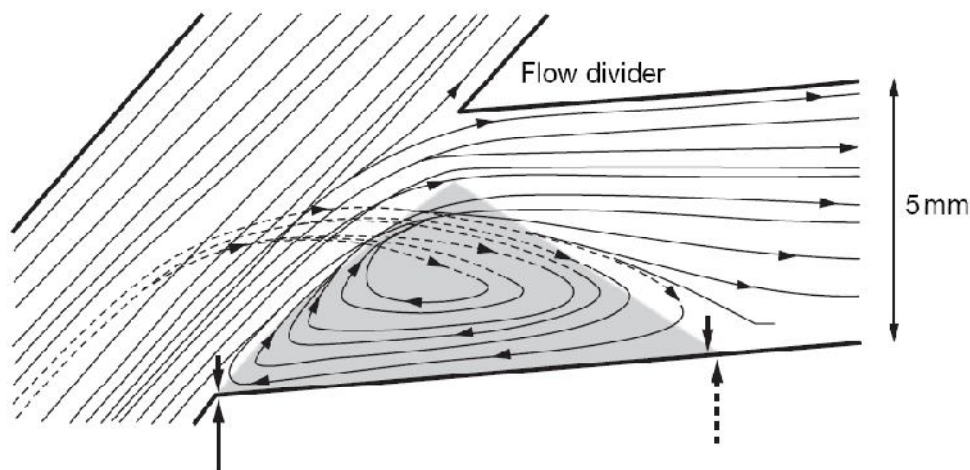


Figura 1.16: Rappresentazione schematica dei flussi in una biforcazione. In evidenza in grigio la zona di ristagno e di ricircolo. Fonte: Davies (2008).

Studi autoptici e in vivo, condotti attraverso ecografia intravascolare, hanno confermato come le placche aterosclerotiche a livello delle biforcazioni coronariche si localizzino quasi esclusivamente a livello delle pareti non coinvolte nella divisione del flusso ematico (Svindland et al., 1983; Kimura et al., 1996; Ding et al., 1997). Cheng et al. (2006) hanno mostrato, in diversi studi *in vivo*, che le aree a basso shear stress sono interessate da un'elevata espressione genica di interleuchine-6, proteina C-reattiva, molecole di adesione per le cellule vascolari e fattore di crescita delle cellule endoteliali. Questo dimostra che

bassi valori di sforzo di taglio alla parete giocano un ruolo importante non soltanto nell'innescare la formazione di una placca aterosclerotica, ma sono anche connessi al loro sviluppo e progressione. La distribuzione delle placche coronariche a livello delle biforcazioni è quindi complessa e influenzata da diversi fattori: l'orientamento della biforcazione, la vicinanza e la posizione della placca rispetto alla biforcazione, l'angolo di origine del ramo secondario rispetto al principale, la differenza di calibro tra il segmento prossimale e distale alla biforcazione.

1.8 Classificazione delle lesioni delle biforcazioni

Nel tempo sono state introdotte diverse classificazioni che presentano notevoli criticità principalmente legate ad una non completa descrizione della situazione patologica, trascurando ad esempio aspetti fondamentali come la lunghezza della placca o l'angolo di biforcazione. In base all'angolo tra ramo principale (*Main Branch*, MB) e ramo laterale (*Side Branch*, SB) le biforcazioni sono classificate:

- a "Y": quando l'angolo di biforcazione è inferiore a 70°. In questi casi, benché sia più facile l'accesso alla branca secondaria la possibilità che si verifichi uno scivolamento ("*shift*") della placca è più alta.
- a "T": quando l'angolo di biforcazione è superiore a 70°. In questi casi l'accesso alla branca secondaria risulta più difficile, ma lo "*shift*" della placca è meno probabile (Aranzulla et al., 2006).

Di seguito si riportano alcuni esempi di classificazione e la loro descrizione:

1) **Classificazione di Duke** (Figura 1.17):

Come è possibile vedere dalla figura sotto riportata, questo tipo di classificazione identifica sei differenti categorie per descrivere le lesioni alla biforcazione:

- Tipo A: stenosi a monte della ramificazione, che non coinvolge l'ostio della branca secondaria
- Tipo B: stenosi della branca principale a valle della ramificazione, che non coinvolge l'ostio della branca secondaria
- Tipo C: stenosi della branca principale che non coinvolge l'ostio della branca secondaria
- Tipo D: stenosi che coinvolge la branca principale e l'ostio di quella secondaria

- Tipo E: stenosi che coinvolge solo l'*ostium* della branca secondaria
- Tipo F: stenosi che coinvolge separatamente la branca principale e l'*ostium* della secondaria

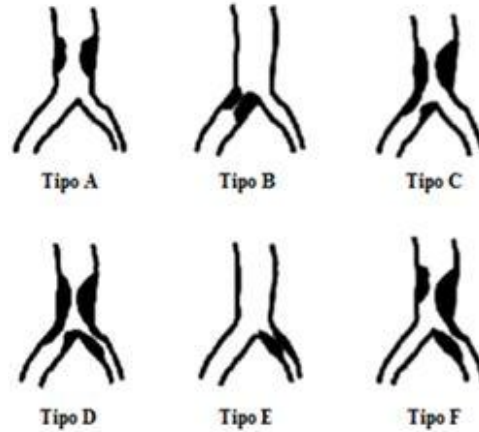


Figura 1.17: *Classificazione Duke.*

2) **Classificazione di Sarbon** (Figura 1.18):

Questa seconda tipologia evidenzia invece cinque tipi di categorie. In particolare:

- Tipo I: biforcazione vera
- Tipo II: lesione asimmetrica unilaterale in cui è malata solo una branca
- Tipo III: lesione in cui il vaso madre è primo di malattia ed entrambe le branche presentano malattia ostiale
- Tipo IV: lesione nel vaso secondario, che a sua volta può presentare malattia ostiale o meno
- Tipo V: lesione ostiale a livello del punto di biforcazione

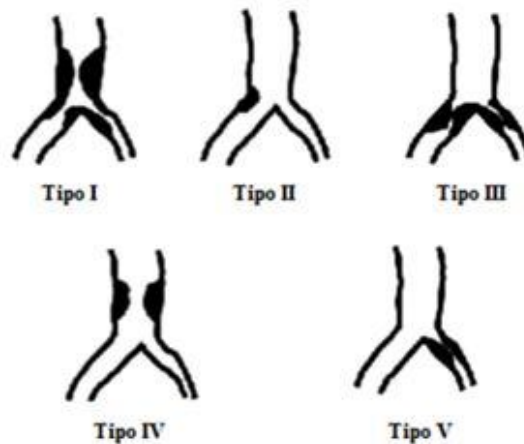


Figura 1.18 *Classificazione Sarbon.*

3) **Classificazione di Safian** (Figura 1.19):

In questo caso le tipologie di lesioni alla biforcazione identificate sono quattro:

- Tipo I: stenosi del vaso principale prossimale e distale alla sede di biforcazione
- Tipo II: stenosi del vaso principale prossimale alla sede di biforcazione
- Tipo III: stenosi del vaso principale distale alla sede di biforcazione
- Tipo IV: vaso principale privo di malattia; lesione ostiale della branca secondaria.

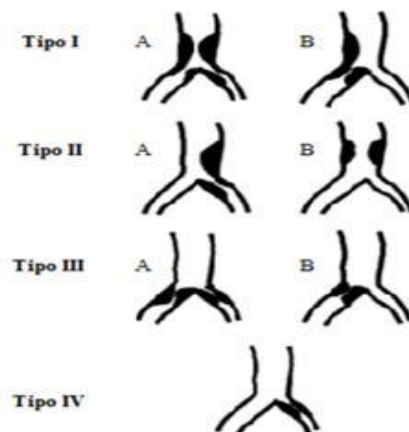


Figura 1.19: *Classificazione Safian.*

4) **Classificazione Lefevre** (Figura 1.20):

La classificazione Lefevre identifica cinque differenti casistiche:

- Tipo 1: lesioni localizzate nella branca principale, in sede prossimale e distale alla biforcazione, e all'ostio della branca secondaria;

- Tipo 2: lesioni localizzate solo nella branca principale in sede prossimale e distale alla biforcazione, e non all'ostio della branca secondaria;
- Tipo 3: lesioni localizzate nella branca principale, in sede prossimale alla biforcazione;
- Tipo 4: presenza di malattia solo all'ostio di ciascuna branca di biforcazione, con il segmento prossimale sano;
- Tipo 4a: lesione localizzata solo all'ostio della branca principale.

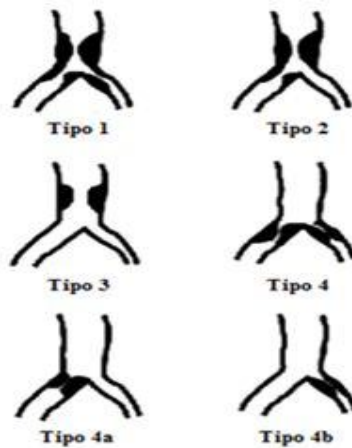


Figura 1.20: Classificazione Lefevre.

5) **Classificazione SYNTAX** (Figura 1.21):

Il numero di categorie in quest'ultimo caso di classificazione è pari a sette. Si distinguono infatti:

- Tipo A: stenosi del caso principale prima della ramificazione;
- Tipo B: stenosi della branca principale a valle della ramificazione;
- Tipo C: stenosi del solo vaso principale;
- Tipo D: stenosi del vaso principale e dell'ostio del secondario;
- Tipo E: stenosi dell'ostio della branca secondaria;
- Tipo F: stenosi del vaso principale a monte della ramificazione e dell'ostio di quello secondario;
- Tipo G: stenosi del vaso principale a valle della ramificazione e dell'ostio di quello secondario.

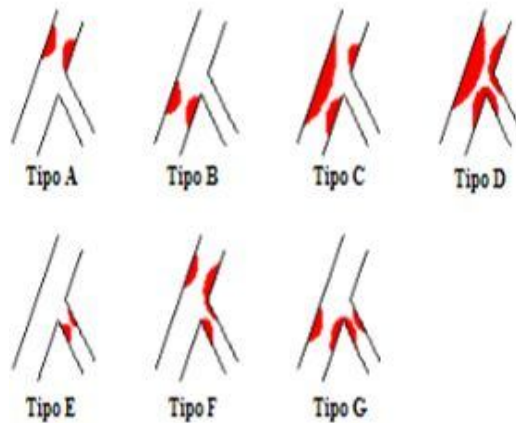


Figura 1.21: Classificazione Syntax.

La classificazione SYNTAX integra le classificazioni di Duke e Lefevre, giacché il tipo G non è incluso nella prima mentre il tipo D non è presente nella seconda.

Come si può notare queste prime cinque classificazioni riportate sono difficili da memorizzare e di scarsa utilità nella pratica clinica, sia per la mancanza di correlazione tra il nome indicato e la disposizione delle placche nella biforcazione che per la ridondanza di tipologie che si riscontra. Per esempio, i tipi I e III di Sarbon descrivono due diverse lesioni alla biforcazione che avrebbero lo stesso trattamento terapeutico.

Il primo tentativo di semplificare queste classificazioni è stato proposto con successo dalla classificazione Medina (Medina et al., 2006), che è attualmente quella più utilizzata. Essa registra ogni riduzione della sezione del vaso superiore al 50%. Ad ogni segmento è associato un valore che può essere “1” o “0” a seconda che vi sia o no una stenosi. In particolare, il primo valore si riferisce al tratto prossimale del ramo principale, il secondo si riferisce invece al tratto distale del ramo principale mentre il terzo fa riferimento al ramo laterale. Questa classificazione ha il grande vantaggio di essere facile da ricordare, per questo motivo l’*European Bifurcation Club* (EBC) l’ha approvata nelle sue pubblicazioni dal 2006. Recentemente è stata apportata una variante (Figura 1.22) dovuta al fatto che non si trovano, nella realtà clinica, casi di lesione a carico della carena (Stankovic et al., 2008).

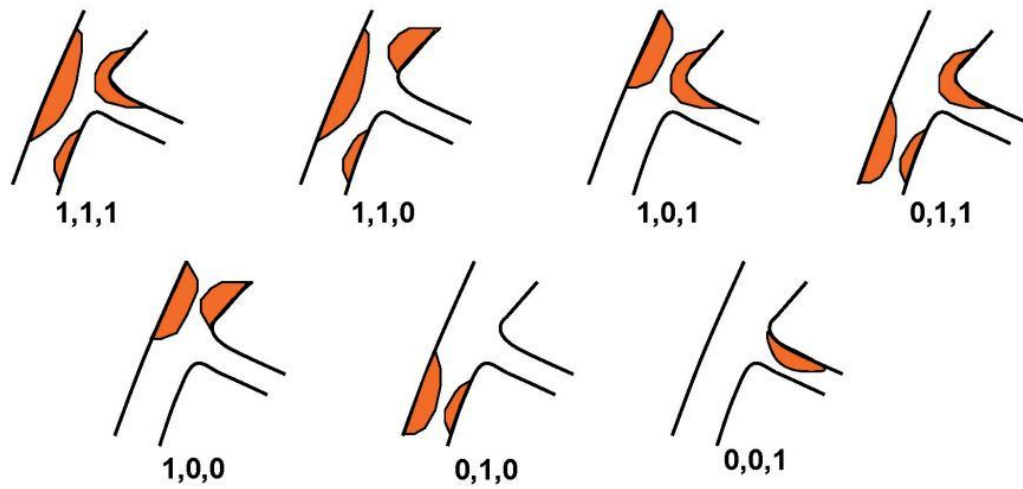


Figura 1.22: Nuova classificazione Medina. Fonte: Stankovic et al, 2008.

Anche questa classificazione non è riuscita a dare una risposta alle altre problematiche riguardanti lesioni alla biforcazione, l'angolo d'inclinazione e la dimensione della sezione del tratto prossimale. È nota l'importanza dell'angolo di biforcazione per capire lo stato della lesione alla biforcazione. Con lo scopo di superare queste limitazioni una nuova classificazione è stata recentemente pubblicata da Movahed et al. (2006). Tale variante oltre ad eliminare le ridondanze, introduce altri parametri utili per il processo di classificazione. Essa si basa su un singolo prefisso e quattro diversi suffissi. La classificazione inizia con il prefisso B (lesione alla biforcazione), a cui possono essere aggiunti quattro diversi suffissi per ottenere la descrizione della lesione. Ogni suffisso dà un'importante indicazione tecnica che descrive lo stato della lesione alla biforcazione e il possibile trattamento con una tecnica di PCI (Figura 1.23). L'uso di suffissi che direttamente descrivono le importanti caratteristiche anatomiche rende questa classificazione molto facile da ricordare, inoltre dà utili indicazioni sull'angolo di biforcazione e sulla dimensione della placca aterosclerotica.

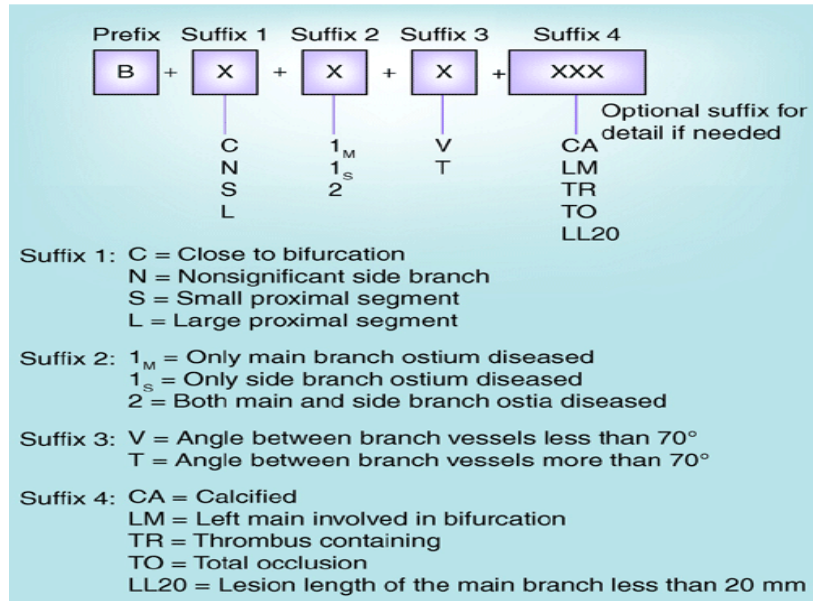


Figura 1.23: *Classificazione Movahed. Fonte: Mohaved et Stinis (2006).*

Capitolo 2

Strategie di trattamento delle biforcazioni coronariche

In questo capitolo sono descritte le principali strategie impiegate per il trattamento delle lesioni a carico delle biforcazioni coronariche.

Nella prima parte del capitolo viene fornita un'illustrazione del processo decisionale seguito dai clinici, quindi sono elencate le tecniche di angioplastica con stent ad oggi più utilizzate con particolare riferimento ai dati clinici ottenuti. Nell'ultima parte del capitolo è riportata un'ampia panoramica degli stent dedicati alle lesioni di biforcazione presenti attualmente sul mercato.

2.1 Introduzione

I considerevoli progressi compiuti nel campo della cardiologia interventistica, con la disponibilità di tecnologie e materiali sempre più avanzati, hanno consentito il trattamento percutaneo di lesioni complesse quali le biforcazioni coronariche, le occlusioni totali o la patologia del tronco comune, un tempo giudicate di stretta competenza cardochirurgica (Colombo et al., 2004; Kastrati et al., 2004).

Il trattamento delle biforcazioni coronariche costituisce, ad oggi, il 15%-20% circa di tutti gli interventi percutanei e presenta diverse difficoltà tecniche per il cardiologo interventista. Anche dopo l'introduzione degli stent, infatti, il successo procedurale e l'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori (*major adverse cardiac events*, MACE) da una parte e la restenosi del tratto coronarico dall'altra, rimangono rispettivamente inferiore e superiore in confronto al trattamento di lesioni «non-biforcate» (Lefevre et al., 2000; Al Suwaidi et al., 2001).

Nel corso degli anni, sono stati introdotti diversi approcci al trattamento delle lesioni a carico delle biforcazioni coronariche e tuttora il dibattito su quale sia la migliore strategia da seguire è acceso e controverso.

Intorno alla metà degli anni '80, quando l'angioplastica rappresentava l'approccio percutaneo standard, il trattamento delle lesioni a carico delle biforcazioni coronariche era considerata una procedura di eccezione a causa del rischio elevato di complicazioni ischemiche acute, trombosi e restenosi connesse (Abizaid et al., 2007). I primi trattamenti percutanei delle stenosi delle biforcazioni, eseguiti con angioplastica convenzionale del ramo secondario, presentavano, infatti, un tasso di occlusione residuo tra il 14% e il 27% (Meier et al., 1984; Vetrovec et al., 1985), con una maggiore pervietà del vaso garantita dal gonfiaggio simultaneo di due palloni in entrambi i rami di biforcazione (*Final Kissing Balloon, FKB*) (Weinstein et al., 1991). L'impiego degli stent metallici non-medicati (*bare metal stents*, BMS) nella seconda metà degli anni '90, seppur risolvendo alcuni dei limiti del pallone per angioplastica, non ha, di fatto, risolto la questione a causa dei problemi procedurali e all'elevato tasso di complicanze. In particolare, gli studi clinici condotti, hanno evidenziato un'incidenza di restenosi dopo impianto di BMS del 40%-50%, in particolare all'ostio della branca secondaria (Sheiban et al., 2000; Al Suwaidi et al., 2000). Un'altra problematica emersa è stata quella relativa alla scelta della procedura migliore da

seguire, tra il posizionamento di un singolo stent nel ramo principale, oppure l'impianto di stent in entrambi i rami di biforcazione. Studi non-randomizzati, condotti in merito, hanno comunque indicato che l'impianto di uno stent anche nel ramo secondario non sembra presentare vantaggi rispetto al posizionamento di un solo stent nel tratto principale, in termini di restenosi e re-interventi, anzi sembra essere connesso a una maggiore incidenza di MACE intra-ospedalieri (13% vs 0% per le due tecniche rispettivamente, nello studio di Yamashita) (Yamashita et al., 2000; Sheiban et al., 2000). Il maggiore progresso si è avuto con l'introduzione degli stent a rilascio di farmaco (DES), che ha permesso di ridurre l'incidenza della restenosi a livello della branca principale e il verificarsi di una restenosi, in genere focale e clinicamente silente, a livello della branca secondaria (Thuesen et al., 2006). Conseguentemente sono stati introdotti nuovi approcci al trattamento delle biforcazioni coronariche ("Crush") e reintrodotti degli altri ("V", "T", "Culotte"), che prevedono il posizionamento di uno stent anche nel ramo secondario, benché la tecnica di trattamento con un solo stent nel ramo principale ("*provisional stenting*") rimanga l'approccio più comune. Da studi clinici effettuati sul trattamento percutaneo delle biforcazioni con DES, infatti, emerge che l'utilizzo di stent su entrambi i rami di biforcazione continua a non dare risultati migliori rispetto al trattamento del solo ramo principale (Colombo et al., 2004; Pan et al., 2004; Steigen et al., 2006; Tsuchida et al., 2007).

Negli ultimi anni, per facilitare il trattamento delle biforcazioni, sono stati inoltre sviluppati e immessi sul mercato appositi stent "dedicati", che grazie a una particolare geometria permettono il trattamento dell'ostio del ramo secondario in contemporanea con quello del ramo principale e preservano un accesso permanente al ramo secondario durante la procedura. Il razionale è quello di facilitare il posizionamento dello stent a livello dell'ostio del ramo secondario e garantire una maggiore velocità e precisione della procedura, diminuendo l'esposizione al mezzo di contrasto e alla radiazione angiografica e riducendo i costi.

2.2 Approccio al trattamento della lesione

2.2.1 Valutazione iniziale della lesione di biforcazione

Il principale problema legato al trattamento con angioplastica del ramo principale di una biforcazione è rappresentato dall'occlusione del ramo secondario (Meier et al., 1984; Boxt et al., 1986; Al Sawaidi et al., 2001). I risultati finali dipendono da un'attenta valutazione della strategia ottimale da perseguire, in funzione del tipo di lesione e dell'anatomia della biforcazione, che come detto varia da paziente a paziente. Nel valutare la possibilità o meno di dover impiantare uno stent anche nel ramo secondario occorre tenere in considerazione non soltanto il calibro del vaso, ma anche la sua importanza funzionale, cioè la quantità di tessuto miocardico perfuso. In generale, per vasi secondari con diametro inferiore a 2.0 mm la strategia maggiormente consigliata è quella di ignorare o al più proteggere con una guida il vaso (*"keep it open"*). Se il ramo secondario, invece, presenta un ampio calibro, o comunque l'area perfusa è vasta, allora è indicato il suo trattamento con stent. In ogni caso la decisione di trattare o meno il ramo secondario dovrebbe sempre essere presa all'inizio della procedura in modo da ridurre i tempi e i rischi di complicanze associati (Romagnoli et al., 2008). In figura 2.1 è riassunto un possibile algoritmo per la selezione della strategia nel trattamento delle biforcazioni coronariche.

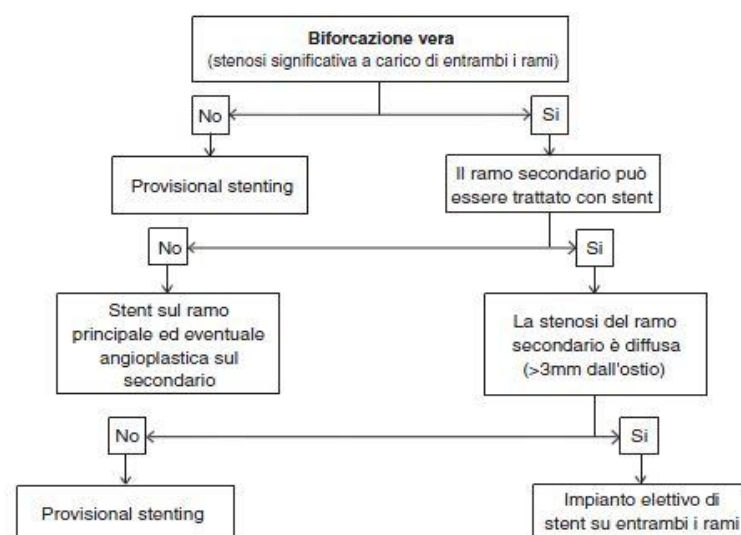


Figura 2.4: algoritmo di valutazione e per il trattamento delle biforcazioni con uno o due stent (Romagnoli et al., 2008).

2.2.2 Selezione del catetere guida e dell'accesso vascolare

La scelta della curva e del calibro del catetere guida dipendono dal tipo di strategia che si è deciso di attuare per il trattamento della biforcazione. Tecniche quali “*provisional T-stenting*” con o senza protusione, “*inverted crush*”, “*step crush*” e “*culotte*” possono essere effettuate con i più comuni cateteri guida da 6 F con un lume interno di 1.75 mm di diametro. Le tecniche che prevedono, invece, l'utilizzo simultaneo dei due stent, quali “*Y-stenting*” o “*simultaneous kissing stent*” richiedono necessariamente l'utilizzo di un catetere guida di almeno 7 F con un lume interno di 2.06 mm di diametro. Nel caso si decida poi di eseguire tecniche di aterectomia il diametro del catetere guida deve essere ancora più grande: almeno 8 F per l'aterectomia direzionale e 10 F per quella rotazionale. Oltre al catetere guida, il tipo di strategia che si vuole attuare condiziona anche la scelta dell'accesso vascolare. Infatti, il ridotto calibro dell'arteria radiale rispetto a quella femorale fa sì che la prima possa essere utilizzata solo nel caso in cui si utilizzi un catetere guida inferiore a 7 F. In linea di massima, dovendo affrontare una biforcazione complessa, in cui il rischio di dover trattare con stent anche il ramo secondario è alto, è preferibile utilizzare l'approccio femorale e un catetere guida più ampio (almeno 7 F), più compatibili con eventuali cambi di strategia durante la procedura (Romagnoli et al., 2008). Normalmente si procede avanzando una guida su entrambi i rami di biforcazione, iniziando con quello che presenta un accesso più complesso, che normalmente è il ramo secondario. Il posizionamento della guida nel ramo secondario, anche nel caso di un approccio a singolo stent nel ramo principale, oltre a prevenirne l'occlusione può facilitarne il successivo trattamento.

2.2.3 Preparazione della lesione

Con l'introduzione dei DES per il trattamento delle lesioni coronariche, un'adeguata preparazione della lesione assume particolare importanza poiché favorisce un'espansione simmetrica dello stent e quindi un rilascio omogeneo di farmaco. Oltre alla predilatazione classica, esistono tecniche di “*nicchia*” che tuttavia possono rivelarsi utili in alcuni specifici scenari anatomici.

2.2.3.1 Predilatazione

In linea generale, la predilatazione del ramo principale è indicata in presenza di lesioni distali, segmenti coronarici tortuosi, calcificazioni vasali e lesioni lunghe; condizioni in cui vi è il rischio di non riuscire a posizionare ed espandere correttamente lo stent. Negli altri casi la procedura di stenting diretta del ramo principale può essere utile per evitare il formarsi di dissezioni che estendendosi all'ostio della branca secondaria ne complicano il trattamento. L'utilità della predilatazione del ramo secondario è invece controversa, anche se viene da alcuni indicata come parte integrante della tecnica "*provisional stenting*" (Pan et al., 1999). La predilatazione del ramo secondario non sembra influire sul suo rischio di occlusione durante il trattamento del ramo principale, mentre nel caso di una sua dissezione l'operatore è costretto a cambiare strategia trattando il ramo secondario prima di quello principale. Al contrario, la predilatazione è ragionevole nel caso l'operatore abbia già deciso di trattare con stent entrambi i rami; soprattutto in presenza di una malattia diffusa con grande quantità di placca, in modo da agevolare il successivo posizionamento degli stent.

2.2.3.2 Aterectomia

Il più importante predittore di restenosi è sicuramente la quantità di placca residua dopo un'angioplastica (Mintz et al., 1996; Prati et al., 1999). A tal proposito l'aterectomia si è dimostrata in grado di ridurre il tasso di recidiva in diversi tipi di lesione (Moussa et al., 1998; Kiesz et al., 1998). Per questo motivo, le direttive guida indicano la rimozione della placca prima del posizionamento dello stent come una strategia che deve essere considerata nel trattamento delle biforcazioni spesso caratterizzate da un'elevata quantità di placca.

Il razionale di queste metodiche consiste nell'incrementare la riduzione percentuale della stenosi residua e aumentare il guadagno angiografico acuto in termini di diametro vasale, facilitando la corretta espansione dello stent. Allo stesso tempo l'aterectomia a livello della biforcazione riduce la probabilità dello scivolamento di placca (*shift di placca*) e quindi di occlusione del ramo secondario.

Esistono due differenti tecniche di aterectomia perseguibili: l'aterectomia coronaria direzionale (DCA) e l'aterectomia coronaria rotazionale o Rotablator.

- Aterectomia coronaria direzionale (DCA)

Con la DCA vengono trattati certi tipi di lesioni coronariche (lesioni non eccessivamente calcifiche, con assenza di trombi) che sono poco adatte alla terapia con sola angioplastica e/o impianto di stent: si tratta delle lesioni ostiali alle biforcazioni, spesso eccentriche, presenti in vasi di medio-grosso calibro.

Su un lato della superficie dell'aterotomo direzionale vi è un palloncino. Quando il palloncino viene gonfiato a bassa pressione consente di spingere la finestra dell'aterotomo contro la placca in modo che questa cada all'interno dell'aterotomo stesso (Figura 2.2). E' importante che questo venga fatto prima che lama circolare (a forma di scodella) dell'aterotomo venga fatta avanzare per eseguire il taglio. Il pezzetto di placca tagliata viene quindi spinto meccanicamente in un serbatoio situato alla punta dell'aterotomo. Generalmente vengono eseguiti 4-6 tagli prima di rimuovere il dispositivo per svuotare il serbatoio e verificare il risultato angiograficamente.

Nonostante la mancanza di evidenza scientifica fornita dagli studi randomizzati a supporto dell'utilità del *debulking* di placca con l'aterectomia direzionale ci sono condizioni, come i casi di stenosi del tronco comune con grande quantità di placca, dimostrata all'ecografia intravascolare, in cui l'utilizzo di essa, seguita dall'impianto di DES, può essere indicata (Bramucci et al., 1998).

- Aterectomia coronaria rotazionale (Rotablator)

L'aterectomia rotazionale (Rotablator) è una procedura con la quale si cerca di disostruire l'arteria coronaria ristretta mediante il passaggio di una piccolissima fresa rotante a forma ovale, montata sulla punta di un catetere che ruota ad alta velocità (Figura 2.3). Il Rotablator è in grado di asportare la placca aterosclerotica frantumandola in microscopici frammenti che verranno riassorbiti dai vasi capillari a valle della lesione. L'utilizzo dell'aterectomia rotazionale può talora rappresentare l'unica procedura in grado di consentire la dilatazione ed il successivo impianto di stent, in particolare in caso di lesioni molto calcificate (Moussa et al., 1998).

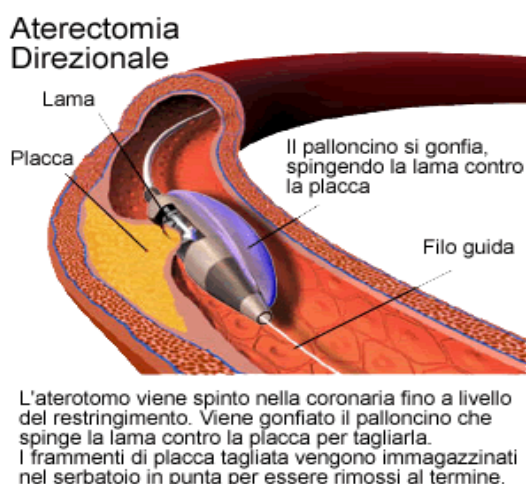


Figura 2.5: aterectomia direzionale (DCA). Fonte <http://www.panvascular.com>

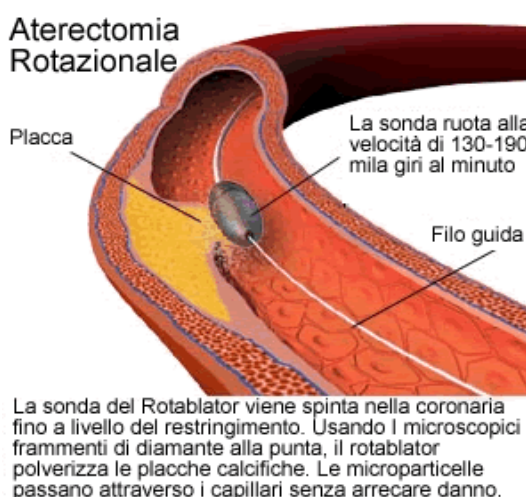


Figura 2.6: aterectomia rotazionale o Rotablator. Fonte <http://www.panvascular.com>

2.2.3.3 Cutting balloon

Il cutting balloon è un pallone semi-compiante con delle microlame longitudinali sulla superficie esterna in grado di incidere la placca aterosclerotica (Figura 2.4). L'uso di questo dispositivo, durante la predilatazione, è indicato nel caso di lesioni moderatamente fibrotiche e calcifiche, in particolare di quelle localizzate all'ostio della branca secondaria (Muramatsu et al., 1999). A tal proposito, lo studio REDUCE III (Restenosis Reduction by Cutting Balloon Evaluation) ha dimostrato come il suo utilizzo sia in grado di determinare una maggior espansione dello stent e un minor tasso di restenosi rispetto ai palloni convenzionali.

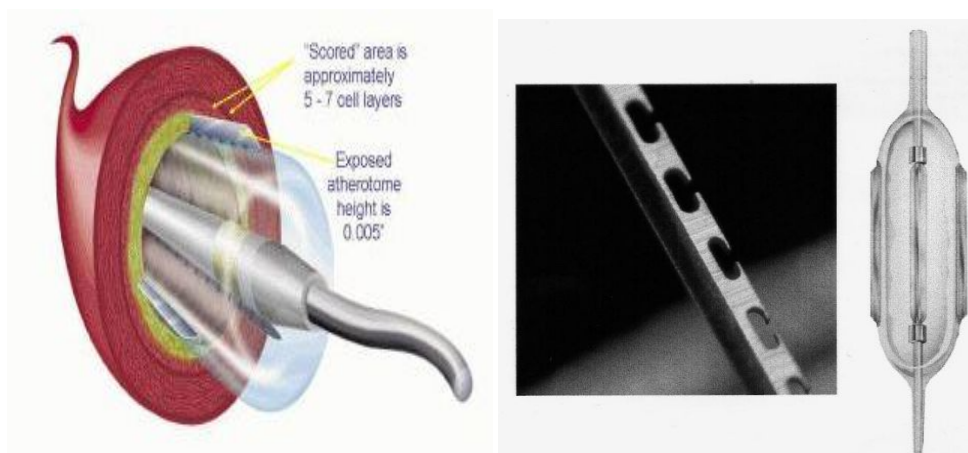


Figura 2.7: a) cutting balloon; b) particolare della lama del cutting balloon. Fonte <http://www.invasivecardiology.com/article/1488>.

La disposizione delle lame del cutting balloon è in grado di organizzare in maniera più omogenea la redistribuzione della placca, riducendo potenzialmente il ritorno elastico del vaso e lo scivolamento massivo di placca (Inoue et al., 1998). Tuttavia la rigidità conferita dalle lame al pallone fa sì che il cutting balloon non possa essere sempre utilizzato con successo, specie nelle lesioni distali, tortuose o estremamente calcifiche (Dahm et al., 2008).

2.3 Tecniche per il trattamento delle biforcazioni coronariche

Riguardo l'impianto dello stent, le diverse tecniche con cui vengono oggi trattate le lesioni di biforcazione possono essere raggruppate in due principali strategie:

- 1) il trattamento intenzionale con stent del ramo principale ed eventualmente di quello secondario (*provisional stenting*);
- 2) il trattamento intenzionale di entrambi i rami utilizzando due stent, distinguendo tra a) il posizionamento contemporaneo dei due stent, b) il posizionamento separato dei due stent.

Il processo di selezione della strategia più appropriata per il trattamento delle biforcazioni non può essere generalizzato, ma deve essere adattato di volta in volta alla situazione della specifica anatomia coronarica; infatti, non tutte le biforcazioni possono essere trattate con un solo stent nel ramo principale e non sempre il posizionamento dello stent nel ramo secondario si associa a un miglior risultato a lungo termine. In generale, le indicazioni

disponibili in letteratura, sulla tipologia di trattamento più indicata al posizionamento dello/degli stent, considerano come aspetti condizionanti: la localizzazione della biforcazione nell'ambito coronarico, la geometria di distribuzione della placca aterosclerotica, l'eventuale interessamento di segmenti vascolari a monte e a valle della biforcazione, l'importanza funzionale della branca secondaria definita in funzione del suo calibro e del territorio di perfusione e i cambiamenti del ramo secondario dopo predilatazione di quello principale. Un ultimo aspetto da considerare nella scelta della strategia è infine l'esperienza dell'operatore (Romagnoli et al., 2008). Normalmente la scelta di impiantare un solo stent nel ramo principale lascia comunque la possibilità di impiantarne un altro in quella secondaria qualora il risultato non fosse ottimale, per questa ragione la tecnica *provisional stenting* ad oggi rimane la più utilizzata, soprattutto nel caso in cui il ramo secondario non sia di grosso calibro (Aranzulla et al., 2006).

2.3.1 Impianto di un solo stent come strategia iniziale (provisional stenting)

La tecnica *provisional stenting* consiste nel posizionamento di un singolo stent nel ramo principale della biforcazione coronarica interessata dalla lesione ateromatica, seguito se necessario, dal rilascio di un secondo stent nel ramo secondario qualora i risultati angiografici non fossero soddisfacenti. Questa tecnica, come detto in precedenza, rappresenta ad oggi l'approccio più comune al trattamento di tali lesioni. La procedura viene attuata secondo i seguenti passaggi:

- Valutazione sul possibile inserimento di una guida di controllo anche nel ramo secondario;
- Predilatazione o meno (a discrezione dell'operatore) della branca principale e/o secondaria;
- Posizionamento dello stent nella branca principale e suo rilascio, preferibilmente a basse pressioni;
- Posizionamento di una guida all'interno del ramo secondario attraverso le maglie laterali dello stent;
- Eventuale post-dilatazione dello stent nel ramo principale a elevate pressioni;
- Valutazione del risultato angiografico a livello di entrambe le branche;

- Postdilatazione con *Final Kissing Balloon* a livello della biforcazione; si posizionano due nuovi palloni nel ramo principale e in quello secondario passando attraverso le maglie metalliche dello stent e si procede alla loro espansione simultanea ad alte pressioni.

Se il risultato a livello del ramo secondario è soddisfacente (anche con un livello di ostruzione residua pari al 50-70%, ma senza dissezione) allora la procedura di stenting è completa. Se invece l'angiografia rivela un risultato sub-ottimale è necessario provvedere al posizionamento di un secondo stent nel ramo secondario, avanzando lo stesso tra le maglie laterali di quello già impiantato e *kissing balloon* finale (Sharma et al., 2010).

Il primo passo della procedura consiste nel decidere se è necessario introdurre una guida anche nel ramo secondario. Vi sono due vantaggi in questo senso. Primo si ha un accesso più facile al ramo secondario, poiché introducendo una guida si altera l'angolo di biforcazione trasformando una biforcazione a T in una a Y con un angolo più favorevole. Secondo si riesce a prevenire un'occlusione totale del ramo secondario che può verificarsi durante il posizionamento dello stent nel ramo principale (strategia *keep it open*). Uno svantaggio, invece, può essere rappresentato da un danneggiamento dell'endotelio nel momento in cui questa guida viene ritratta dal vaso, per questo motivo l'utilizzo di questa tecnica è ancora motivo di dibattito (Mortier et al., 2010). In ogni caso l'impiego di tale guida è raccomandato nel trattamento di lesioni complesse. Iakovou e colleghi (2005) in questo senso hanno indicato come il posizionamento della guida nel ramo secondario sia da perseguire nel caso di: indecisione dell'operatore sul posizionamento o meno della guida, presenza di un restringimento a livello dell'ostio del ramo secondario, stenosi severa del ramo principale con una placca larga e con angolo di biforcazione inferiore a 45°, deterioramento dell'ostio del ramo secondario dopo predilatazione di quello principale. Nel momento in cui si utilizza la guida nel ramo secondario, lo stent in quello principale dovrebbe essere dilatato a basse pressioni (8 atm) in modo tale da minimizzare i danni alle pareti del vaso causati da un movimento della guida. Dopo che questa è stata rimossa, lo stent può essere espanso nuovamente a elevate pressioni (10 atm). In base al risultato angiografico, alla complessità della lesione e all'esperienza personale dell'operatore può essere eseguita al termine una post-dilatazione con *FKB*. Il risultato principale di questo passaggio è quello di ottimizzare il posizionamento della struttura dello stent e recuperare l'accesso al ramo secondario. L'ultimo step è rappresentato dal posizionamento di uno stent anche nel ramo secondario nel caso in cui il risultato raggiunto non fosse soddisfacente.

Anche se raro, vi sono alcuni casi in cui l'accesso al ramo secondario risulta impossibile a causa o di una particolare e complessa posizione della placca o per un'angolazione parecchio sfavorevole, che rendono il vaso laterale inaccessibile alla guida. Normalmente una dilatazione a pressioni elevate del ramo principale consente una migliore apertura della struttura dello stent con conseguente miglioramento del sito di accesso al ramo secondario. Inoltre, esistono differenti tipi di guide con angoli e curvature diversi che possono essere utilizzati per raggiungere il ramo secondario. Nonostante ciò se l'avanzamento della guida dovesse rimanere impossibile l'operatore può scegliere fra tre opzioni: 1) fermare la procedura a causa di un elevato rischio di perdere il ramo laterale, tenendo conto del suo calibro e del territorio perfuso a valle; 2) eseguire un'aterectomia direzionale del ramo principale così da rimuovere in parte la placca che blocca l'accesso all'ostio del ramo secondario; 3) dilatare il ramo principale con un pallone per cercare di ottenere uno scivolamento di placca favorevole (Iakovou et al., 2005; Sharma et al., 2010).

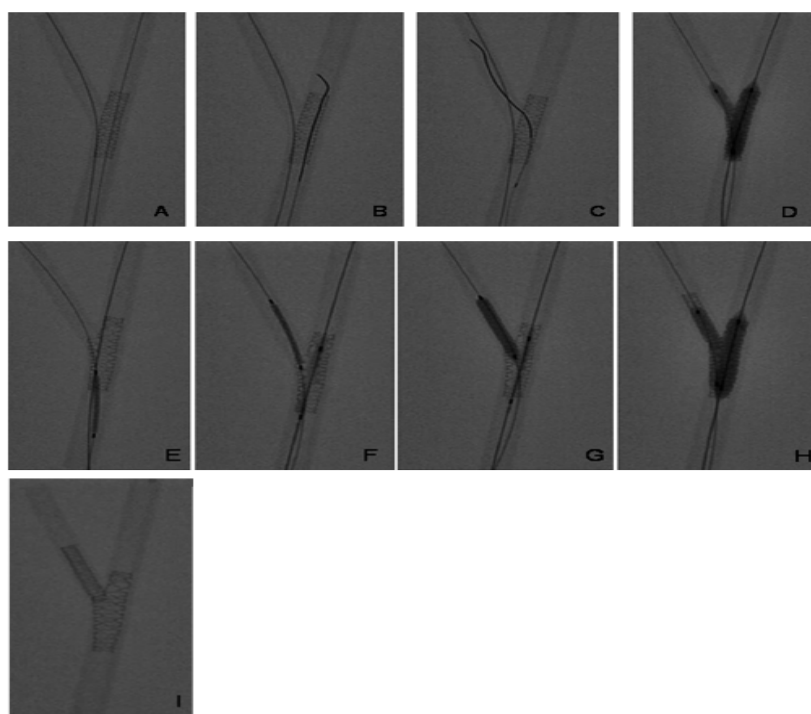


Figura 2.8: tecnica provisional stenting. (A) rilascio dello stent nel ramo principale; (B e C) posizionamento delle guide per la FKB; (D) FKB; (E e F) posizionamento di uno stent nel ramo secondario se necessario; (G) viene rilasciato lo stent nel ramo laterale; (H) FKB; (I) risultato finale. Fonte <http://www.invasivecardiology.com/.../46/content?page=3>

2.3.2 Impianto di due stent come strategia iniziale

La scelta di impiantare due stent come approccio iniziale è particolarmente appropriata quando entrambe le branche di biforcazione sono criticamente malate, ovvero presentano un tasso di stenosi superiore al 50%, e risultano idonee al trattamento con impianto di stent (Aranzulla et al., 2006).

2.3.2.1 Tecnica "T"

La tecnica "T-classica" consiste nel posizionamento di uno stent a livello dell'ostio della branca secondaria in modo che esso non protruda nel ramo principale dove viene successivamente impiantato un secondo stent. Al termine della procedura si riposizionano, attraverso due guide, altrettanti palloni in entrambi i rami di biforcazione e si attua la *FKB* (Figura 2.6). Esistono anche alcune varianti della tecnica ("T-modificata") in cui i due stent vengono posizionati contemporaneamente nelle due branche (Figura 2.7).

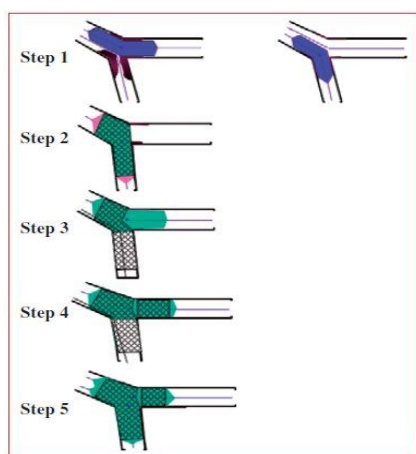


Figura 2.9: Tecnica "T". Step 1: posizionamento della guida in entrambi i rami di biforcazione e loro dilatazione successiva. Step 2: rimozione della guida dal ramo secondario e impianto dello stent in quello principale. Step 3: introduzione di una nuova guida nel ramo secondario passando attraverso le maglie dello stent e successiva dilatazione dello stesso. Step 4: impianto di un secondo stent all'ostio del ramo secondario. Step 5: kissing balloon finale.

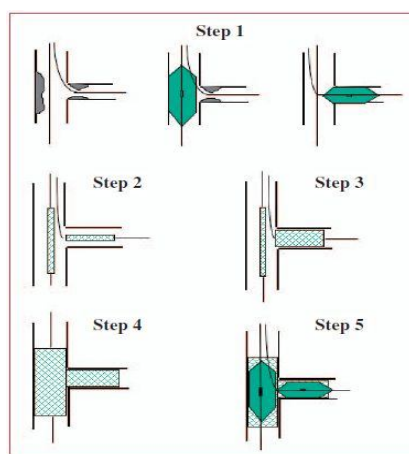


Figura 2.10: Tecnica "T modificata". Step 1: posizionamento delle guide in entrambi i rami di biforcazione e dilatazione. Step 2: posizionamento dei due stent. Step 3: impianto dello stent all'ostio del ramo secondario. Step 4: rimozione della guida dal ramo secondario e impianto dello stent nel ramo principale. Step 5: riposizionamento di una guida nel ramo secondario e kissing balloon finale.

I vantaggi della tecnica a T sono legati alla possibilità di trattamento di lesioni prossimali alla biforcazione, a differenza della tecnica a V. Tuttavia un limite notevole è rappresentato dalla copertura incompleta dell'ostio della branca secondaria, specialmente nel caso di biforcazioni ad angolo stretto, a causa del gap che si viene a creare tra i due stent.

2.3.2.2 Tecnica "Crush"

La tecnica "crush" prevede il posizionamento di due stent in modo tale che il lato prossimale del dispositivo nel ramo secondario protruda di 3-4 mm in quello principale (Figura 2.8). Dopo l'impianto dello stent nel ramo secondario e la rimozione della guida da esso, il secondo dispositivo viene espanso in modo da schiacciare le maglie protrudenti del primo stent. I passaggi successivi sono rappresentati dal ri-atteveramento con guide delle due branche, la dilatazione del ramo secondario ad alte pressioni e la *Final Kissing Balloon*. Quest'ultimo passaggio consente di migliorare il contatto della struttura con l'ostio del ramo secondario, garantendo un rilascio di farmaco più idoneo nel caso di impiego di DES. Il vantaggio di tale tecnica è proprio quello di avere una copertura ottimale dell'ostio della branca secondaria.

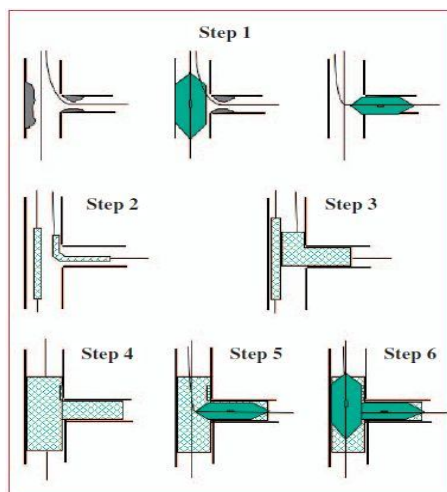


Figura 2.11: Tecnica "Crush". Step 1: posizionamento delle guide in entrambi i rami di biforcazione e loro dilatazione. Step 2: posizionamento dei due stent con quello nel ramo principale in sede più prossimale. Step 3: rilascio dello stent nel ramo secondario. Step 4: rimozione guida dal ramo secondario e rilascio dello stent nel ramo principale. Step 5: riposizionamento della guida nel ramo secondario e sua dilatazione. Step 6: kissing balloon finale.

Uno studio clinico ha mostrato che non vi sono relative differenze per quanto riguarda i risultati clinici e il successo procedurale della tecnica Crush rispetto a quella provisional stenting (studio CACTUS, Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus Eluting Stents).

2.3.2.3 Tecnica "Reverse Crush"

Il "reverse crush" viene attuato nei casi in cui la strategia iniziale sia stata di "provisional stenting" con risultato finale non ottimale, per cui si rende necessario il posizionamento di un secondo stent nel ramo secondario. Dopo predilatazione delle maglie del dispositivo posizionato per primo, viene quindi avanzato un secondo stent nella branca secondaria in modo da sporgere di 2-3 mm nella branca principale. Gli altri passaggi sono simili a quelli della tecnica "Crush" ed includono il ri-atteveramento del ramo secondario, la sua dilatazione e la *FKB*. Vantaggi principali di questa tecnica sono la garanzia di pervietà immediata delle due branche e la possibilità di essere attuata con un catetere guida 6 F; gli svantaggi sono analoghi a quelli della tecnica "Crush" standard.

2.3.2.4 Tecnica "Step Crush"

L'unica differenza della tecnica "Step Crush" con la "Crush" standard è costituita dal fatto che ciascuno stent viene avanzato e rilasciato separatamente: ciò consente l'utilizzo di un catetere guida di 6 F per cui può essere impiegata nei casi di approccio radiale.

2.3.2.5 Tecnica "Inverted Crush"

Dopo posizionamento delle guide in entrambe le branche di biforcazione e predilatazione di esse, entrambi gli stent vengono posti simultaneamente nei due rami, con l'accortezza di posizionare quello nella branca secondaria più prossimalmente all'interno del vaso principale. Lo stent nella branca principale andrà posizionato quindi più distalmente a livello della biforcazione. I passaggi successivi sono analoghi alla tecnica "Crush" standard. Il vantaggio di questa strategia è quello di utilizzare in totale solo due stent per il

trattamento di una biforcazione in cui si abbia una lesione lunga nella branca principale, che non verrebbe ad essere coperta con un singolo stent.

2.3.2.6 Tecnica “V”

La tecnica a “V” consiste nell’impianto simultaneo di due stent, posizionati nei due rami di biforcazione, in modo tale da toccarsi tra loro e dar luogo a una carena prossimale (Figura 2.9). Se la carena si estende nel vaso principale per una lunghezza ≥ 5 mm, la tecnica viene denominata “Simultaneous Kissing Stents” (SKS) (Figura 2.10). Le lesioni per cui il trattamento con questa tecnica è più appropriato sono quelle situate in prossimità del tronco comune, con un angolo di biforcazione inferiore a 90° , ed in cui la porzione del vaso prossimale alla biforcazione non richieda l’impianto di stent. Il principale vantaggio di questa tecnica consiste nel costante mantenimento dell’accesso alle due branche e nella rimozione del vincolo di attraversamento delle maglie dello stent per attuare la *FKB*.

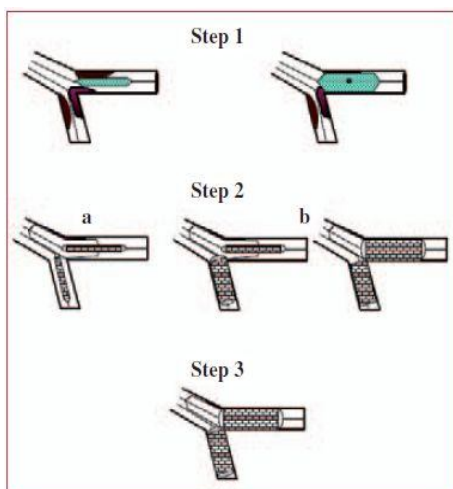


Figura 2.12: Tecnica “V”. Step 1: posizionamento delle guide e dilatazione di entrambi i rami di biforcazione. Step 2: posizionamento degli stent paralleli che coprono entrambi i rami e rilascio degli stessi in sequenza. Step 3: kissing balloon finale.

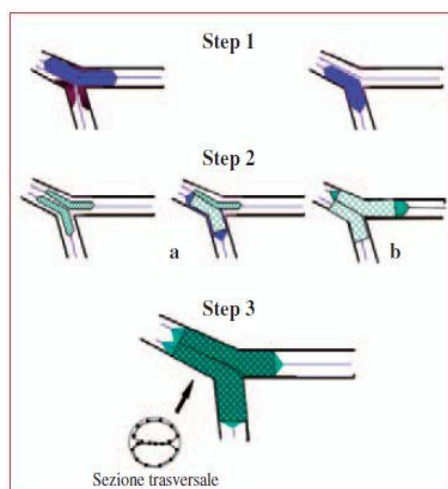


Figura 2.13. Tecnica “Simultaneous Kissing Stents”. Step 1: posizionamento delle guide in entrambi i rami di biforcazione e loro dilatazione. Step 2: posizionamento di 2 stent paralleli che si estendono nel vaso principale e impianto successivo degli stent. Step 3: kissing balloon finale.

Lo svantaggio principale deriva dal fatto che il doppio binario rende problematico il posizionamento di uno stent prossimalmente alla carena, poiché ciò causerebbe inevitabilmente la distorsione di una delle due branche ed avrebbe un'elevata probabilità di lasciare uno spazio libero. Occorre quindi selezionare in modo opportuno le lesioni per le quali sia indicata la tecnica a "V" in modo da minimizzare il rischio di dover impiantare uno stent prossimale.

2.3.2.7 Tecnica "Culotte"

Questa tecnica utilizza due stent: dopo la pre-dilatazione di entrambi i rami, si procede all'impianto di uno stent in quello più angolato, che in genere è quello secondario. La branca non trattata viene, quindi, riattraversata tra le maglie dello stent e dilatata, successivamente si impianta il secondo stent e si esegue la *FKB* (Figura 2.11). Tale tecnica è adatta per tutti gli angoli di biforcazione e fornisce una copertura pressoché perfetta dell'ostio della branca secondaria. Analogamente alla tecnica Crush, tuttavia, la "Culotte" prevede la presenza di un doppio strato metallico a livello della carena e della porzione prossimale della biforcazione, aumentando il rischio di trombosi. Il principale svantaggio è legato alla necessità di attraversare più volte con il filo guida e pallone entrambe le branche attraverso le maglie dello stent, che può risultare difficile e richiedere diverso tempo. L'altro svantaggio è che tale tecnica limita l'apertura dello stent verso una branca a 3 mm o meno nel caso si utilizzi uno stent a celle chiuse.

2.3.2.8 Tecnica "Y" e "Skirt"

La tecnica "Y" prevede una dilatazione iniziale seguita dall'impianto di stent in ciascuna branca (Figura 2.12). Se i risultati non sono adeguati, ne può essere impiantato un terzo nel ramo principale. Al fine di far combaciare lo stent prossimale con quelli già impiantati diviene necessario modificare il sistema di rilascio dello stent, montando uno stent su due palloni, senza perdere così l'accesso ai due rami di biforcazione. Questa tecnica attualmente non viene impiegata comunemente e rappresenta un'ultima risorsa per il trattamento di biforcazioni coronariche complesse, in cui sia necessario mantenere guide ed accesso ad entrambe le branche. Il principale limite sta nella necessità di montare manualmente lo stent prossimale su due palloni, manovra che nel caso di DES

potrebbe alterare il polimero. Inoltre, avvicinare lo stent prossimale a quelli distali non risulta sempre fattibile.

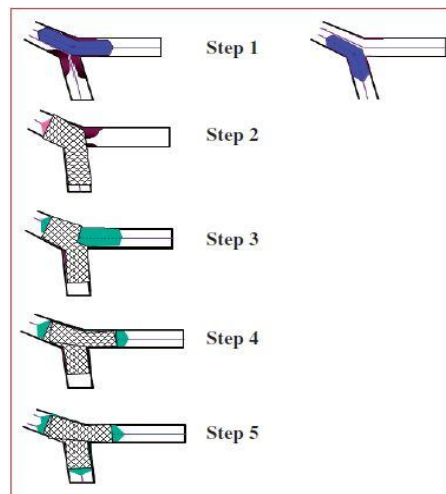


Figura 2.14: *Tecnica “Culotte”. Step 1: posizionamento delle guide in entrambi i rami di biforcazione e loro dilatazione. Step 2: rimozione della guida dalla branca più rettilinea e impianto dello stent in quella più angolata. Step 3: rimozione della guida dal ramo stentato e introduzione attraverso le maglie dello stent di una nuova guida e dilatazione del ramo non stentato. Step 4: posizionamento del secondo stent e impianto con overlap prossimale tra i due stent. Step 5: riposizionamento della guida nel ramo stentato per primo e kissing balloon finale.*

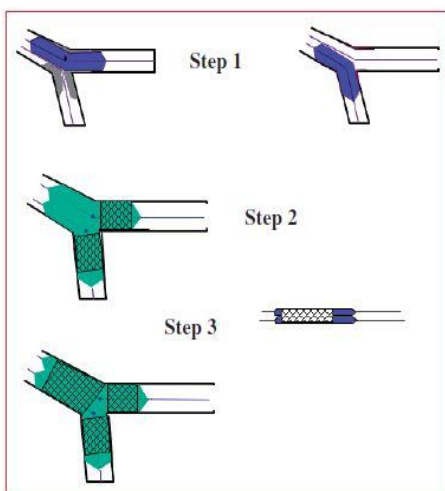


Figura 2.15: *tecnica “Y”. Step 1: posizionamento delle guide in entrambi i vasi di biforcazione e loro dilatazione. Step 2: impianto di 2 stent in ciascun ostio. Step 3: crimpaggio dello stent prossimale su 2 palloni; avanzamento di questo nella carena ed impianto con gonfiaggio simultaneo dei 2 palloni.*

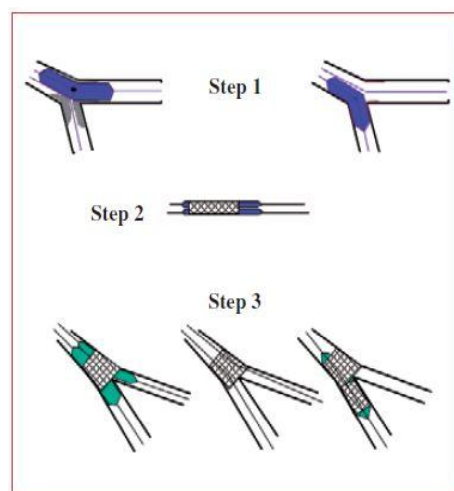


Figura 2.16: *Tecnica “Skirt”. Step 1: posizionamento delle guide in entrambi i rami e loro dilatazione. Step 2: crimpaggio di uno stent su 2 palloni. Step 3: avanzamento dei palloni su entrambe le guide fino alla carena; impianto dello stent con gonfiaggio simultaneo di entrambi i palloni. Se necessario si procede all’impianto di uno stent nel ramo principale in posizione distale sovrapponendolo a quello prossimale.*

2.3.3 Tecniche per il trattamento di lesioni isolate dell'ostio

Nel caso di lesioni isolate a carico dell'ostio, è importante posizionare in modo accurato lo stent in modo da coprire interamente la lesione senza protrudere nell'altro ramo della biforcazione. Alcuni operatori utilizzano gli ultrasuoni a livello intravascolare per rendere più agevole il posizionamento dello stent.

2.3.3.1 Lesioni isolate dell'ostio del ramo principale

Sono stati indicati due approcci per il trattamento di queste lesioni:

- 1) posizionamento di uno stent nell'ostio del ramo principale con un pallone a protezione di quello secondario. Solo nel caso di *shift di placca* è necessario attuare un gonfiaggio del pallone nel ramo secondario e successiva espansione con *Final Kissing Balloon*;
- 2) posizionamento di uno stent nel ramo principale coprendo l'origine di quello secondario e successivamente introduzione di una guida all'interno della branca secondaria con *FKB* nel caso in cui l'ostio si deteriori.

2.3.3.2 Lesioni isolate dell'ostio del ramo secondario

L'approccio più comune al trattamento di queste lesioni consiste nel posizionamento di uno stent nell'ostio del ramo secondario, spesso accompagnato dal gonfiaggio di un pallone a basse pressioni nel ramo principale (tecnica pull-back). Se dopo il posizionamento dello stent vi è un deterioramento del ramo principale dal lato della biforcazione, viene gonfiato il pallone nel ramo principale, proteggendo lo stent con un gonfiaggio simultaneo del pallone che lo rilascia. Nel caso di risultato angiografico subottimale nella branca principale, si procede *finale alla FKB*.

La tabella 2.1 riassume le caratteristiche di tutte le tecniche di trattamento delle lesioni alle biforcazioni coronariche descritte.

Tabella 2.1 Caratteristiche delle principali tecniche di posizionamento di stent per il trattamento delle lesioni di biforcazione. Fonte Romagnoli et al. (2008).

Tecnica	Compatibilità French	Rilascio degli stent	Indicazioni	Controindicazioni	Vantaggi	Svantaggi
Provisional	6	Separato, non appaiato	Tutte le biforcazioni senza malattia diffusa del ramo secondario	Malattia diffusa e/o calcifica del ramo secondario	Tecnicamente semplice; compatibile con catetere guida 6F; compatibile con la maggior parte delle altre tecniche in caso di necessità di uno stent sul RS	Risultato spesso non ottimale a livello dell'ostio del RS
T-stenting standard	7	Sequenziale, non appaiato	Biforcazioni con angolo a 90°; utile per le biforcazioni con malattia a carico del segmento coronarico prossimale	Biforcazioni con angoli molto acuti	Tecnicamente semplice	Non assicura una buona copertura dell'ostio del RS
T-stenting modificato	6	Separato, non appaiato	Biforcazioni con angolo <90°; biforcazioni in cui è prioritaria una buona copertura dell'ostio del RS	Utilizzo di stent a celle chiuse con limitata apertura delle celle laterali nei rami di grosso calibro (>3 mm)	Tecnicamente semplice; ottima copertura dell'ostio del RS; compatibile con catetere guida 6F	Necessità di evitare l'eccessiva protrusione delle maglie dello stent nel RS in quello principale
V-stenting	7-8	Simultaneo, appaiato	Biforcazioni prossimali o con angolo <90°	Biforcazioni distali o con malattia a carico del segmento coronarico prossimale	Tecnicamente semplice; costante accesso ad entrambi i rami senza necessità di riattraversare le maglie dello stent	Problematica copertura del tratto prossimale alla biforcazione con ulteriore stent in caso di necessità
Simultaneous kissing stent (SKS)	7-8	Simultaneo, appaiato	Biforcazioni prossimali o con angolo <90°; biforcazioni in cui si vuole avere costante accesso ad entrambi i rami	Biforcazioni distali o con malattia a carico del segmento coronarico prossimale	Tecnicamente semplice; costante accesso ad entrambi i rami senza necessità di riattraversare le maglie dello stent	Eccessiva quantità di metallo a livello della carena; problematica copertura del tratto prossimale della biforcazione con ulteriore stent in caso di necessità; possibile non uniforme espansione dei due stent
Tecnica Y e Skirt	7-8	Simultaneo, appaiato	Biforcazioni complesse prossimali o con angolo <90°; biforcazioni in cui si vuole avere costante accesso ad entrambi i rami; biforcazioni con malattia a carico del segmento coronarico prossimale	Biforcazioni distali	Costante accesso ad entrambi i rami di biforcazione senza necessità di riattraversare le maglie dello stent	Tecnica estremamente complessa; necessità di montare a mano lo stent prossimale su due palloni con il rischio di danneggiare il polimero in caso di DES
Crush e	7	Sequenziale,	Biforcazioni con angolo <90°;	Utilizzo di stent a celle chiuse	Teorica maggior probabilità di	Tecnicamente complessa;

CAPITOLO 2 – Strategie di trattamento delle biforcazioni coronariche

inverted crush		non appaiato	biforcazioni in cui è prioritaria una buona copertura dell'ostio del RS; lesioni con malattia lunga del RP (inverted crush)	con limitata apertura delle celle laterali nei rami di grosso calibro (>3mm)	pervietà dei rami di biforcazione; ottima copertura dell'ostio del RS	eccessiva quantità di metallo nel tratto prossimale della biforcazione; perdita dell'accesso al RS durante il crush; possibile difficoltà nell'attraversare sia con la guida sia con il pallone le maglie schiacciate degli stent per riguadagnare l'accesso al RS
Step crush e reverse crush	6	Separato, non appaiato	Biforcazioni con angolo <90°; biforcazioni in cui è prioritaria una buona copertura dell'ostio del RS	(Vedi sopra)	Teorica maggior probabilità di pervietà dei rami di biforcazione; ottima copertura dell'ostio del RS; compatibilità con catetere guida 6F	(Vedi sopra)
Culotte	6	Separato, non appaiato	Utilizzabile con tutti i tipi di angolo di biforcazione	Utilizzo di stent a celle chiuse con limitata apertura delle celle laterali nei rami di grosso calibro (>3mm)	Ottima copertura dell'ostio del RS; compatibilità con catetere guida 6F	Tecnicamente complessa; eccessiva quantità di metallo nel tratto prossimale e a livello della carena

RP = ramo principale; RS = ramo secondario.

2.4 Studi clinici

In letteratura non ci sono ampi studi che attestano i risultati clinici a lungo termine dopo impianto di BMS rispetto alle tecniche chirurgiche di bypass aorto-coronarico o all'uso dell'angioplastica convenzionale. La maggior parte delle informazioni relative si basa su rapporti provenienti da registri e studi retrospettivi. In questi emerge che il tasso di successo connesso all'apertura del ramo principale e di quello secondario si attesta a un valore superiore all'87%, nella maggior parte dei casi (Sukhija et al., 2008). I risultati clinici, però, restano variabili. Confrontando l'approccio semplice ad uno stent (*provisional stenting*) con quelli più complessi, che prevedono il posizionamento di due stent in entrambi i rami, è emerso che i pazienti trattati con quest'ultimo approccio sono soggetti ad un maggiore tasso di incidenza di eventi cardiaci avversi (major cardiac adverse events, MACE). In particolare, Yamashita et al. (2000), segnalano un'incidenza di MACE nel periodo intra-ospedaliero del 13% nei pazienti in cui sono stati impiantati due stent rispetto allo 0% nel caso di pazienti trattati con *provisional stenting*. Nei risultati riportati nello studio di Sukhija et al. inoltre emerge un tasso di restenosi per il gruppo di pazienti con due stent tra il 25% e il 62% contro il 12.5-48% relativo al gruppo di pazienti con un solo stent impiantato nel ramo principale, mentre i valori relativi all'incidenza della rivascolarizzazione della lesione target (TLR) sono del 24-43% per il gruppo con doppio stent e 8-36% per il gruppo con singolo stent. Romagnoli et al. (2008) hanno interpretato queste differenze ipotizzando che i risultati, provenienti da studi non-randomizzati, potessero in parte essere condizionati da una maggiore complessità delle lesioni trattate con due stent. In generale, però la tecnica *provisional stenting* è stata indicata da tutti come la strategia ottimale da seguire nel trattamento delle stenosi delle biforcazioni coronariche con stent non-medicati.

L'introduzione degli stent medicati, come detto in precedenza, ha portato ad un netto miglioramento in termini di restenosi rispetto ai BMS, con una riduzione di questa del 20-30% (Babapulle et al., 2004). Tuttavia, il dibattito su quale sia la tecnica più adatta per il trattamento di queste lesioni è ancora attuale nella comunità medica. Athappan et al. (2010), hanno pubblicato di recente una meta-analisi di 5 studi clinici randomizzati effettuati tra il 2000 e il 2009, in cui vengono confrontati i risultati ottenuti per i pazienti

con stenosi delle biforcazioni trattati con DES, adottando la strategia *provisional stenting* rispetto a quelli in cui sono stati impiantati due stent (Assali et al., 2006; Colombo et al., 2004; Gao et al., 2008; Colombo et al., 2009; Pan et al. 2004). I parametri presi in considerazione in questi studi sono stati il tasso di restenosi di entrambi i rami, l'incidenza di mortalità per tutte le cause, di infarto miocardico e di TLR, valutati durante il periodo di follow-up successivo all'operazione. Altri parametri, definiti secondari, che sono stati presi in esame sono: il diametro minimo del lume di entrambi i rami di biforcazione valutato sia dopo la procedura, che dopo follow-up e il tasso di trombosi dovuta alla presenza dello stent. In tutto sono stati impiegati 1145 pazienti, di cui 616 sono stati trattati con *provisional stenting* e 529 con tecniche complesse che prevedono l'impiego di due stent. Il tasso di restenosi di entrambi i vasi è simile per entrambi i gruppi di pazienti così come l'incidenza di mortalità, di infarto del miocardio e di TLR. Il diametro minimo del lume del ramo secondario, subito dopo l'intervento, era significativamente più piccolo nei pazienti trattati con un solo stent nel ramo principale, rispetto agli altri. Ciò è ovvio se si considera che nell'approccio *provisional stenting*, nonostante in tutti i casi il ramo secondario sia stato dilatato con *FKB*, mancando la maglia metallica che sostiene le pareti arteriose, vi è un maggior recupero elastico delle stesse e una riduzione maggiore del lume rispetto al caso in cui viene applicato lo stent. Nonostante ciò, si è riscontrato come tale diametro minimo del lume del ramo secondario torni a non mostrare differenze significative tra i due gruppi durante il follow-up. Infine, sono stati riportati i seguenti tassi di trombosi, 0.7% e 2.4% nei gruppi trattati con stent singolo e con due stent rispettivamente. Altri studi riportati in letteratura (Hildich-Smith et al., 2009; Zhang et al., 2009) hanno, invece, evidenziato un elevato rischio di MACE e di infarti miocardici nei pazienti trattati con tecniche a due stent. In generale, comunque, tutti gli studi clinici disponibili fino ad ora hanno mostrato che il trattamento con due stent in entrambi i rami di biforcazione non aggiunge vantaggi rispetto alla strategia ad un solo stent nel ramo principale. Inoltre, l'impianto di due stent è associato ad un aumento del tempo della procedura e dell'esposizione al mezzo di contrasto usato nella fluoroscopia (Nordic Bifurcation Study, Steigen et al., 2006). In aggiunta, l'impianto di due stent ovviamente comporta un aumento dei costi e quindi, la maggior parte degli autori raccomandano, in assenza di differenze significative tra i due approcci, la tecnica *provisional stenting* come pratica di routine per il trattamento delle biforcazioni. La strategia di posizionamento di

uno stent medicato in entrambi i rami dovrebbe, invece, essere confinata ai casi in cui il ramo secondario sia diffusamente malato e di grosse dimensioni o con vasto territorio di perfusione a valle (Romagnoli et al., 2008). Sharma et al. (2010) affermano a tal proposito, che nel caso di diametro del ramo secondario inferiore a 1.5 mm e piccola area di miocardio irrorata, è sufficiente posizionare uno stent nel solo ramo principale. Nel caso intermedio con diametro compreso tra 2 e 2.75 mm è necessario adottare una dilatazione della branca secondaria attraverso *cutting balloon* o pallone non-compiante, seguita dall’impianto di un solo stent nel ramo principale ed eventualmente anche in quello secondario, nel caso in cui questo sia severamente compromesso. Infine, per diametri maggiori di 2.75 mm gli autori indicano di preferire la strategia a due stent soprattutto se l’angolo di biforcazione è maggiore a 50°, se la lesione è estesa lungo l’ostio e se si osserva una dissezione significativa dopo la predilatazione.

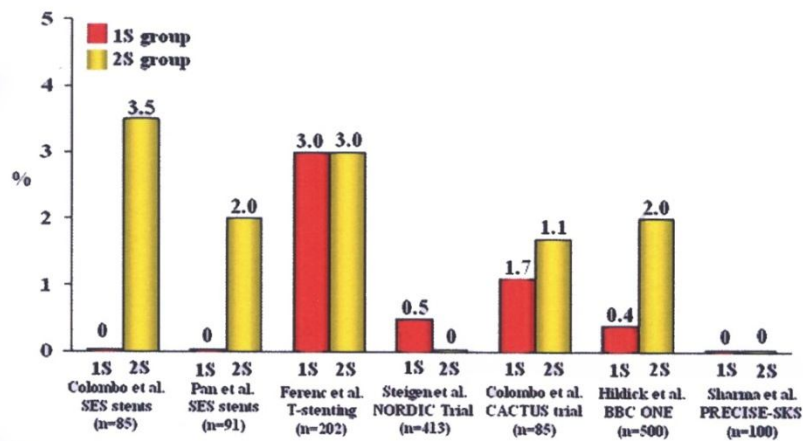


Figura 2.17: *incidenza di trombosi nei test clinici in cui si confrontano la tecnica ad uno stent con quella a due stent per il trattamento delle lesioni in biforcazioni coronariche. Fonte Sharma et al. (2010).*

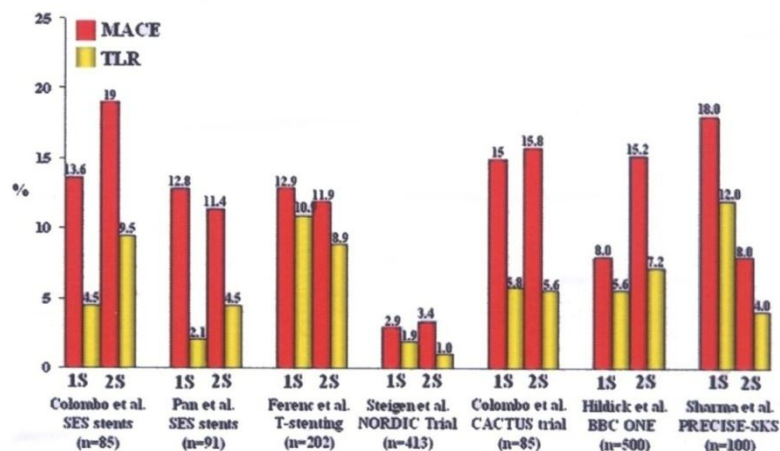


Figura 2.18: *incidenza di MACE e TLR riportati in studi randomizzati in cui si confrontano la tecnica ad uno stent con quella a due stent. Fonte Sharma et al. (2010).*

2.5 Postdilatazione: l'importanza fondamentale della *Final Kissing Balloon (FKB)*

Un'adeguata espansione dello stent ha un ruolo cruciale sul risultato a breve e lungo termine dell'angioplastica coronarica. In particolare, un'incompleta o comunque sottodimensionata espansione dello stent si associa ad un aumentato rischio di restenosi e, soprattutto con gli stent medicati, può predisporre alla trombosi (Romagnoli et al., 2008). Vi sono poi diversi fattori concomitanti che aumentano il rischio di posizionamenti non ottimali degli stent a livello delle biforcazioni coronariche. Nello specifico, l'apertura delle maglie laterali verso l'ostio del ramo secondario determina una significativa distorsione dello stent nel ramo principale con possibile mal posizionamento delle maglie a livello della parete vasale contro-laterale (Ormiston et al., 1999). La presenza di una placca prevalentemente fibrotica a livello dell'ostio del ramo secondario e la presenza di un angolo tra i due rami, favoriscono, inoltre, la non completa espansione dello stent eventualmente posizionato a questo livello. Durante il rilascio degli stent, inoltre, la carena della biforcazione va incontro a dei significativi cambiamenti; questo è dovuto al fatto che lo stent essendo un elemento rigido rispetto le pareti dell'arteria, causa con la sua espansione una deformazione dell'angolo di biforcazione e dei corretti rapporti anatomici. Ciò che accade durante il rilascio dello stent nel ramo principale è lo spostamento della carena della biforcazione verso l'ostio del ramo secondario con conseguente compressione e riduzione del diametro; lo stesso avviene nei confronti del ramo principale distale quando si dilata lo stent nel ramo secondario (Vassilev et al., 2008). La maggior parte di questi fenomeni può essere adeguatamente prevenuta o corretta mediante una post-dilatazione simultanea dei due rami di biforcazione con tecnica *Final Kissing Balloon*. La *FKB* consente di ottenere una geometria ottimale dello o degli stent posizionati e permette un'adeguata copertura delle pareti vasali da parte della struttura metallica, migliorando il rilascio di farmaco nel caso di DES. Al tempo stesso la dilatazione simultanea di due palloncini nei due rami riduce il rischio di uno scivolamento massivo di placca e ottimizza l'apertura dello stent nel ramo principale prossimale, spesso di dimensioni maggiori rispetto al tratto distale in base al quale viene scelto il diametro dello stent.

Diversi studi hanno mostrato che nelle biforcazioni coronariche, soprattutto nel caso di approcci a due stent, la post-dilatazione con *FKB* migliora il risultato a lungo termine

riducendo il tasso di restenosi del ramo secondario (Figura 2.16) e la necessità di re-intervento (Ge et al., 2005; Costa et al., 2005; Di Mario et al., 2007).

Di recente Choo (2009) ha posto l'attenzione sull'importanza di effettuare addirittura una doppia espansione con *FKB* per migliorare i risultati ottenuti con la tecnica Crush. La singola post-dilatazione simultanea dei due vasi, infatti, lascia delle strutture residue a livello dell'ostio del ramo laterale che possono alterare la corretta emodinamica a livello della biforcazione (Figura 2.17).

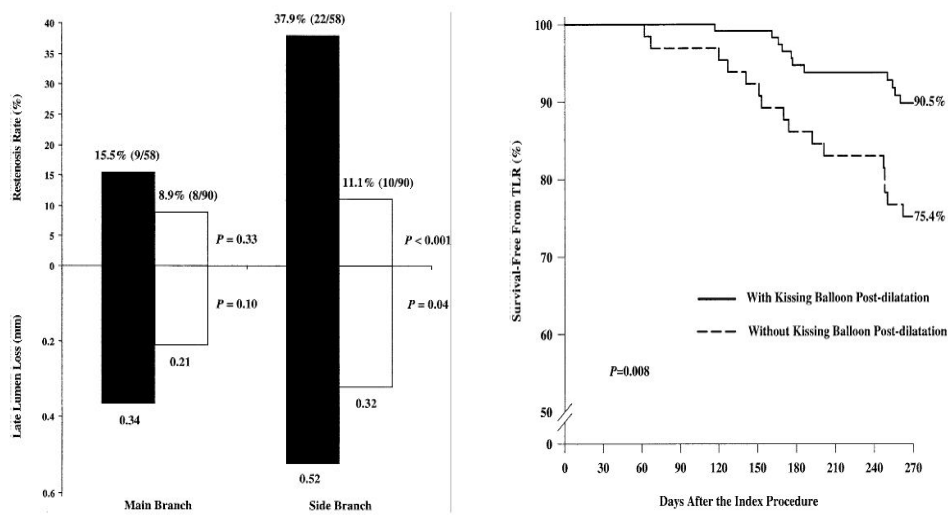


Figura 2.19: tasso di restenosi e perdita di lume e incidenza di TLR nel caso di trattamento con tecnica Crush con e senza kissing balloon finale. Fonte Ge et al (2005).

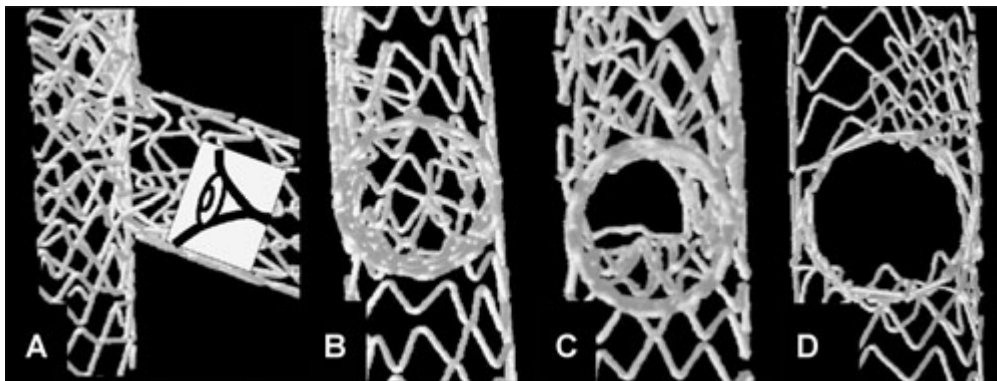


Figura 2.20: (A) vista dal ramo secondario; (B) applicazione di due stent con tecnica Crush senza FKB; (C) deformazione delle strutture dopo un singolo step di FKB; (D) doppio step di FKB. Fonte: Choo (2009).

2.6 Stent dedicati per il trattamento delle biforcazioni

L'introduzione dei DES e il miglioramento delle varie tecniche, come detto, ha determinato un calo sensibile del tasso di restenosi associato al trattamento delle lesioni alle biforcazioni coronariche. Nonostante ciò i risultati che si riescono ad ottenere non sono ancora ottimali se confrontati con quelli che si raggiungono per i vasi «non-biforcati». Il posizionamento complicato di questi stent rappresenta uno dei motivi principali per cui gli esiti possono non essere pienamente soddisfacenti. L'angolo di biforcazione tra il ramo principale e quello secondario gioca un ruolo fondamentale, non solo per quel che riguarda i limiti di successo della procedura, ma anche per l'influenza sui risultati a medio-lungo termine. Altri fattori potenziali che possono causare un aumento della durata e della complessità della procedura e che possono incidere negativamente sui risultati, sono:

1. utilizzo di due fili guida: ciò richiede maggiore attenzione da parte dell'operatore per quanto riguarda la relazione tra le due guide nei rami principale e secondario, in modo tale da evitare di confonderle tra loro e causare un ritardo o una perdita della posizione durante la procedura;
2. posizionamento della guida attraverso il ramo secondario: è un problema frequente, soprattutto nelle biforcazioni a T, dove l'ostio è molto ristretto (diametro del ramo secondario inferiore a 2.0 mm) o in presenza di tortuosità o lesioni dell'ostio sub-occlusive;
3. effetto “palla di neve” (“snow-plow effect”): è stato osservato frequentemente che dopo il trattamento di biforcazioni a Y o di “false” lesioni biforcate, si può verificare un'occlusione e quindi la perdita del ramo secondario non protetto, a causa di una redistribuzione assiale della placca durante la dilatazione con pallone del vaso principale;
4. fallimento del ri-atteveramento della guida, del pallone o di un secondo stent attraverso la struttura del primo stent posizionato nel ramo principale.

Per limitare questi fattori sono state introdotte le diverse tecniche di trattamento descritte nel paragrafo precedente. Tuttavia i limiti di queste tecniche rimangono ancora elevati. In particolare, i maggiori rischi connessi sono: intrappolamento dell'ostio del ramo secondario, impossibilità di riattraversare la struttura dello stent per posizionare la guida nel ramo secondario, inabilità a passare il palloncino attraverso le strutture dello stent,

deformazione o incapacità della struttura dello stent di resistere alla dilatazione del palloncino nel ramo secondario e la non sempre completa copertura dell'ostio del ramo secondario con le maglie dello stent (Abizaid et al., 2007). Diversi studi, ad esempio, hanno evidenziato come la deformazione della struttura dello stent a livello della biforcazione possa essere marcatamente differente a seconda di come questo viene posizionato. Ciò comporta delle alterazioni in parte rilevanti del flusso ematico che possono incidere sul livello di restenosi del ramo laterale. Non ultima l'esperienza dell'operatore rimane un elemento critico per la piena riuscita dell'intervento e ciò comporta un esiguo numero di centri in cui sono disponibili le conoscenze e le risorse adeguate al trattamento delle biforcazioni coronariche (Latib et al., 2009).

I limiti di questi approcci hanno incentivato la ricerca di un trattamento ideale delle lesioni a carico delle biforcazioni coronariche. A tal proposito l'introduzione di stent più semplici da posizionare e specifici per l'utilizzo nelle lesioni a carico delle biforcazioni rappresenta la linea guida per il progresso futuro e la riduzione delle difficoltà delle tecniche di trattamento.

Attualmente vi sono due diverse tipologie di stent dedicati alle biforcazioni:

1. Stent utilizzati nell'approccio *provisional stenting*, che facilitano o mantengono l'accesso al ramo secondario dopo il posizionamento del dispositivo nel ramo principale senza richiedere un attraversamento laterale della struttura. Tra questi vi sono: Petal (Boston Scientific, USA), Twin-Rail (Invatec S.r.l., Italia), Antares (Tirreme Medical Inc, USA), Sidekick (Y-med Inc, USA), Nile CroCo (Minvasys, Francia), Multi-link Frontier (Abbott Vascular Devices, USA). Questi stent permettono, inoltre, l'eventuale posizionamento di un secondo stent nel ramo secondario qualora sia necessario;
2. Stent che normalmente richiedono la presenza di un secondo stent impiantato in biforcazione. Questi dispositivi sono: Sideguard (Cappella Inc, USA), Tryton (Tryton Medical, USA), Axxess Plus (Devax, USA). In particolare, gli stent Tryton e Sideguard sono progettati per trattare per primo il ramo secondario e richiedono il riattraversamento del ramo secondario dopo il posizionamento dello stent in quello principale per attuare la post-dilatazione con *Final Kissing Balloon*. L'Axxess Plus, invece, viene impiantato nel ramo principale in posizione prossimale a livello della carena e richiede il posizionamento successivo di due stent per trattare alcuni tipi di

lesione.

Di seguito vengono riportate alcune caratteristiche di tali stent e le evidenze cliniche finora raggiunte, ampiamente descritte in alcuni lavori di ricerca presenti in letteratura (Labit et al., 2009; Morlacchi et Nichetti, 2008; Mortier, 2010).

Sidekick (Y-med Inc, USA)

Si tratta di uno stent espandibile con palloncino, compatibile con un catetere a basso profilo (6 F) che integra una guida fissa per il ramo principale con una guida manovrabile disegnata per preservare l'accesso al ramo secondario. Vi sono tre modelli con differenti siti di uscita (prossimale, mediano e distale) che vengono scelti in base alla localizzazione della placca nella biforcazione (Figura 2.18). Quando lo stent viene avanzato in prossimità della carena, una guida viene passata nel ramo secondario attraverso il sito dedicato per l'uscita del ramo laterale. Uno studio clinico su 17 pazienti con 20 lesioni ha mostrato un tasso di successo del dispositivo dell'80% e un solo evento cardiaco avverso causato da una trombosi da stent (Solar 2007).

Multi-link Frontier (Abbott Vascular Devices, USA)

Il Multi-link Frontier è uno stent espandibile con palloncino in acciaio inossidabile 316L, che viene montato su un sistema di rilascio dedicato con due palloni e due guide, compatibile con catetere di 7F. Lo stent è costituito da 15 maglie di cui le 6 prossimali formate da 7 creste, in modo da adeguarsi ad un maggiore diametro del ramo principale, le 8 distali formate da 6 creste e la nona maglia con 8 creste per garantire il sito di accesso al ramo secondario. Il pallone del ramo principale contiene nella punta distale una tasca che permette di unirlo attraverso un mandrino al pallone del ramo secondario; in questo modo si rende più semplice l'avanzamento del dispositivo e si impedisce l'incrocio tra i due palloni. Lo stent viene avanzato all'interno del ramo principale attraverso una guida e dopo la rimozione del mandrino viene avanzata una seconda guida di 300 cm all'interno del lume del pallone e del ramo secondario. Il sistema quindi viene avanzato sulle due guide a livello della carena fino a quando non si incontra una resistenza e successivamente vengono gonfiati simultaneamente i due palloni con tecnica *kissing balloon*, così da espandere lo stent in entrambi i rami di biforcazione (Figura 2.19). Nel registro FRONTIER stent (Lefèvre et al., 2005) sono riportati i risultati relativi alla sicurezza e al

rendimento del dispositivo, valutati su 105 pazienti. Nello specifico, viene riportato un tasso di successo pari al 91%. Il tasso di restenosi riscontrato è del 44.8%, mentre l'incidenza di TLR e MACE a 6 mesi dall'impianto è stata di 13.3% e 17.1% rispettivamente. Infine, non sono stati riscontrati casi di trombosi durante il periodo di follow-up. I principali limiti di questo stent sono l'elevato spessore della struttura (0.099 mm), che lo rende poco flessibile e l'assenza di modelli a rilascio di farmaco. Per queste ragioni la Abbott sta studiando una nuova generazione di stent Frontier, basati su tecnologia Xience V, a rilascio di farmaco e in lega di cromo-cobalto per diminuirne il profilo e rendere il dispositivo più adatto al posizionamento in vasi tortuosi e con placche calcificate.

Invatec Twin-Rail (Invatec S.r.l., Italia)

Si tratta di uno stent in acciaio inossidabile 316L, compatibile con catetere 6F, premontato su due palloni nella sua parte prossimale e un solo pallone in quella distale. Il dispositivo è costituito da una struttura a celle chiuse con geometria variabile (Figura 2.20). Il rilascio viene effettuato con gonfiaggio simultaneo dei due palloni con tecnica *kissing balloon*. Il Twin-Rail è simile al Multi-link Frontier eccetto per il fatto che nell'ultimo il pallone per il ramo secondario è molto stretto e corto mentre nel primo viene utilizzato un pallone ad ampio gonfiaggio. L'efficacia di questo stent è stata valutata nello studio DESIRE (Lefèvre et al., 2005) condotto su 15 pazienti. I risultati hanno evidenziato un successo del dispositivo solo nel 75% dei casi, con un elevato tasso di incrocio delle due guide, mentre l'incidenza di TLR in 7 mesi è stata del 14.3%.

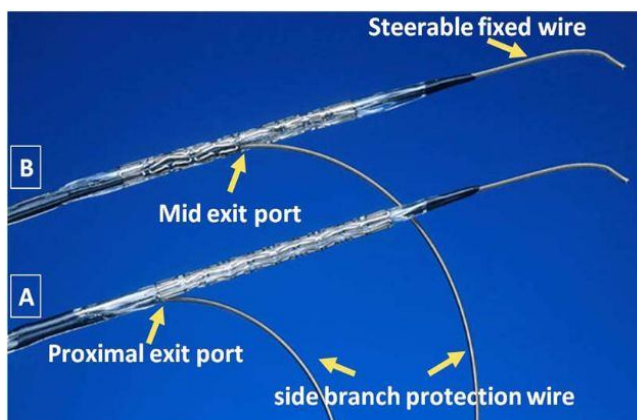


Figura 2.21: *Y-med Sidekick*, con due diverse aperture per il ramo secondario: nella zona prossimale (A) e in quella mediana (B). Fonte Latib et al. (2009).

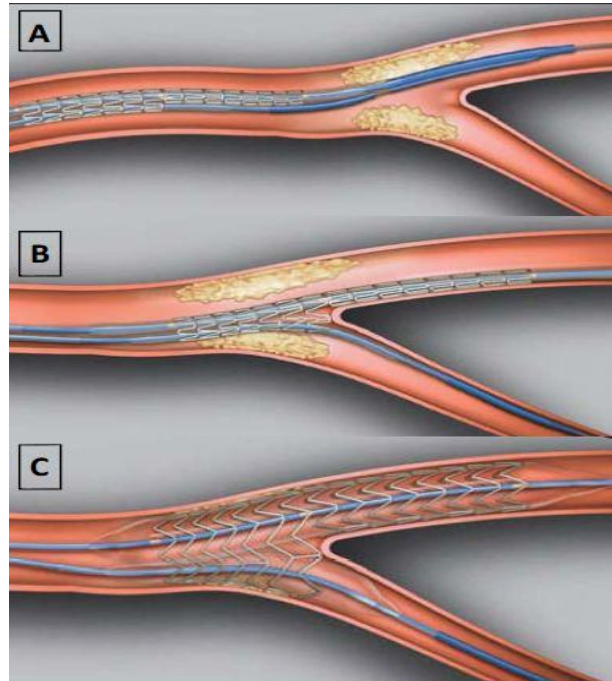


Figura 2.22: schema di inserimento del Multilink Frontier. (A) il dispositivo viene avanzato nel ramo principale attraverso una guida; (B) viene ritratto il mandrino che tiene uniti i due palloni, quindi viene introdotta una seconda guida nel ramo secondario e lo stent viene avanzato fino al contatto con la carena; (C) lo stent viene impiantato attraverso un gonfiaggio simultaneo dei due palloni con tecnica kissing. Fonte <http://www.abbottvascular.com>



Figura 2.23: disegno illustrativo dello stent Twin-Rail. Fonte Latib et al. (2008).

Nile CroCo (Minvasys, Francia)

Il Nile CroCo è uno stent in cromo-cobalto montato su un sistema a due palloni, simile sia al Frontier che al Twin-Rail, ma a differenza di questi che presentano un singolo catetere e un solo sistema di gonfiaggio, il Nile CroCo possiede due cateteri distinti, ciascuno con un proprio sistema di manovra e di controllo della pressione (Figura 2.21).



Figura 2.24: *schema di inserimento del Nile CroCo. Fonte Mortier (2010).*

Il pallone del ramo principale contiene tre markers dei quali quello centrale indica l'apertura del ramo secondario. Dopo il posizionamento dello stent nel vaso principale viene avanzato il secondo pallone in quello laterale, quindi entrambi vengono gonfiati simultaneamente con tecnica *kissing balloon*. Un registro multicentrico (Lefèvre et al., 2005), condotto su 75 pazienti, ha mostrato un successo procedurale del 94.7% e un'incidenza di MACE del 10.7% durante i 7 mesi seguiti di follow-up.

Stentys (Stentys S.A.S., Francia)

Lo stent Stentys è il primo della nuova generazione di stent a rilascio di farmaco dedicati per biforcazioni coronariche. Si tratta di uno stent auto-espandibile in nitinol, con un design delle maglie formato da strutture a forma di Z connesse tra loro da piccole interconnessioni (Figura 2.22). La particolarità di questo dispositivo sta nella possibilità di disconnettere tra loro queste strutture attraverso un pallone per angioplastica, così da consentire l'accesso al ramo secondario. L'apertura per l'ostio del ramo secondario può essere creata in ogni posizione dello stent dopo il suo rilascio nel ramo principale. Questo consente un ampio margine di tolleranza nel posizionamento dello stent all'interno della biforcazione rispetto agli altri stent dedicati.

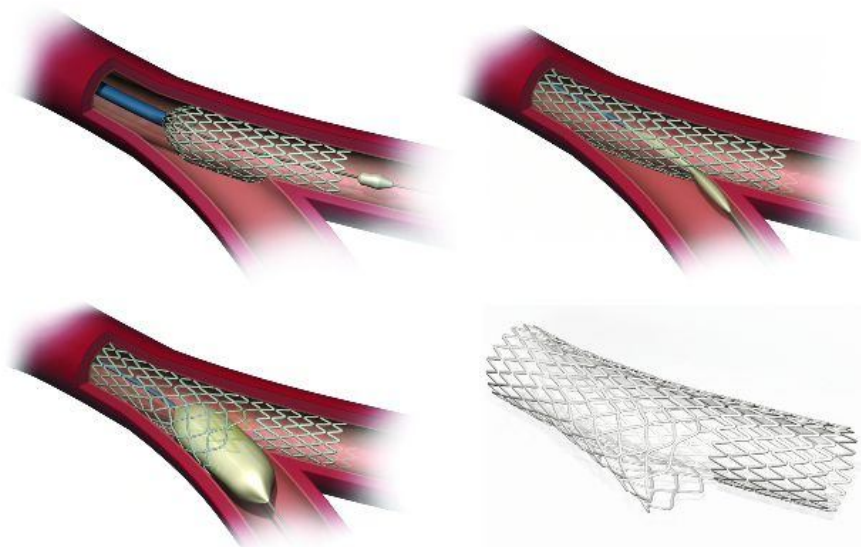


Figura 2.25: *schema di inserimento dello stent Stentys. Fonte Mortier (2010).*

La procedura di impianto prevede tre passaggi: 1) rilascio nel vaso principale in una posizione standard; 2) localizzazione ottimale per l'accesso al ramo secondario inserendo un pallone per angioplastica tra le maglie dello stent; 3) il gonfiaggio del pallone permette la disconnessione delle strutture creando l'apertura. Uno studio pilota ha mostrato un successo del 97.5% sui primi 40 pazienti trattati con lo Stentys, senza riscontro di eventi cardiaci avversi nei primi 30 giorni dall'impianto (Verheye et al., 2009).

Petal (Boston Scientific, USA)

Il Petal è un BMS in acciaio inossidabile 316L, anche se la casa produttrice sta già progettando una seconda versione in cromo-cobalto e a rilascio di farmaco (Taxus Petal). Lo stent è caratterizzato da una apertura centrale, progettata in modo tale che la struttura possa dispiegarsi all'esterno così da ricoprire l'ostio del ramo secondario (Figura 2.23). Il Petal è crimpato su due palloni, quello cilindrico del ramo principale e un secondo pallone ellittico necessario ad aprire gli elementi laterali. Entrambi i palloni sono connessi a un singolo sistema di gonfiaggio che permette di rilasciare lo stent all'interno della biforcazione. La caratteristica apertura del Petal permette di mantenere l'accesso al ramo secondario sia prima sia dopo il posizionamento della stent e rappresenta una soluzione adatta a prevenire un eventuale scivolamento di placca causato dal rilascio nel ramo principale.

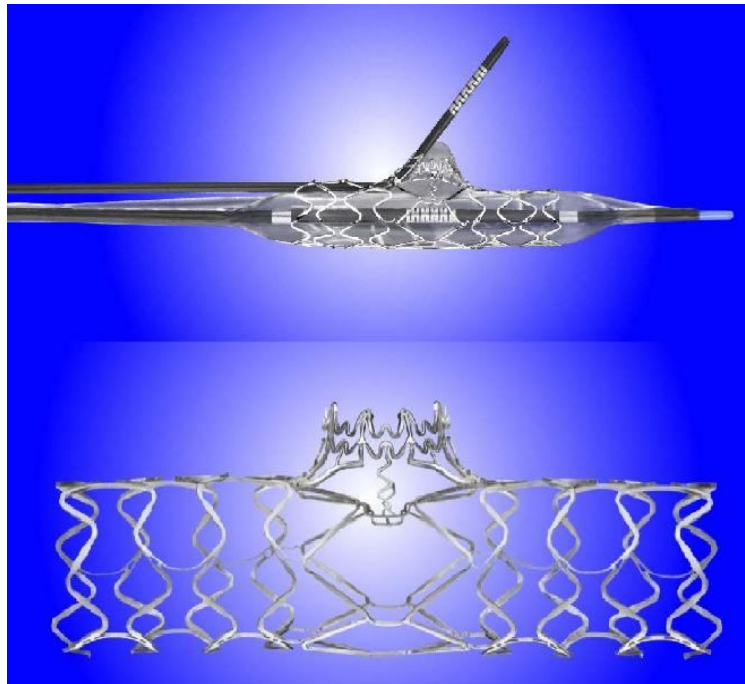


Figura 2.26: disegno illustrativo dello stent Petal. Fonte Latib et al. (2008).

La prima generazione di Petal è stata valutata su 13 pazienti con un solo caso di insuccesso causato da una dissezione del vaso dopo predilatazione che ha reso impossibile l'avanzamento dello stent. In tre casi si è registrato un attorcigliamento delle guide, mentre in un caso si è verificata una rotazione incompleta del dispositivo che ha impedito l'allineamento dell'apertura con l'ostio (Ormiston et al., 2007). Recentemente la Boston Scientific ha annunciato la disponibilità dei primi risultati provenienti da uno studio sul Taxus Petal, anche se questi non sono ancora stati pubblicati.

Antares SAS (Trireme Medical Inc, USA)

L'Antares è uno stent espandibile con palloncino in acciaio 316L. Il dispositivo presenta al centro una struttura di supporto del ramo secondario, con dei markers in tantalio per consentirne il corretto posizionamento all'interno della biforcazione (Figura 2.24). Lo stent viene avanzato attraverso una guida centrale, mentre una guida stabilizzante permette di allineare l'apertura al centro con l'ostio del ramo secondario. Dopo l'espansione del dispositivo nel vaso principale, il sito di apertura in prossimità dell'ostio viene dispiegato automaticamente in modo tale che gli elementi protrudano per circa 2 mm all'interno del ramo secondario, ricoprendolo.

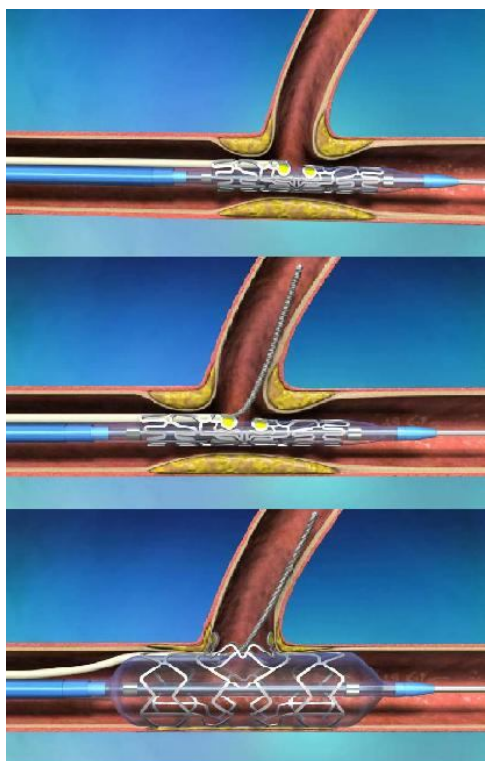


Figura 2.27: *schema di posizionamento e espansione dello stent Antares. Fonte Latib et al. (2009).*

L'Antares è molto simile al Petal anche se presenta il vantaggio di richiedere un solo pallone per la sua espansione completa. Gli unici risultati clinici disponibili riguardano uno studio pilota condotto su 11 pazienti che ha mostrato un successo procedurale del 100% e nessun evento cardiaco avverso connesso a 30 giorni dall'intervento (Costa et al., 2008).

Sideguard (Cappella Inc, USA)

Si tratta di uno stent auto-espandibile in nitinol, a forma di imbuto e con un basso profilo (3.5 F) (Figura 2.25). Il Sideguard è indicato per la protezione dell'ostio in quanto la forma particolare consente una copertura ottimale dello stesso, inoltre, grazie alla sua elevata flessibilità può facilmente essere avanzato anche nei vasi molto tortuosi e in presenza di placche calcifiche. Nella parte terminale, distale e prossimale, del dispositivo sono presenti dei markers che ne rendono più semplice il posizionamento all'interno del vaso. Il Sideguard viene indicato nel caso di biforcazioni con angoli compresi tra 45° e 135° e consente di trattare per primo il ramo secondario rispetto all'approccio convenzionale in cui viene per primo trattato il vaso principale. Lo stent viene posizionato utilizzando un pallone a pressione nominale, che aiuta a strappare la guaina protettiva che tiene il Sideguard crimpato prima del rilascio.

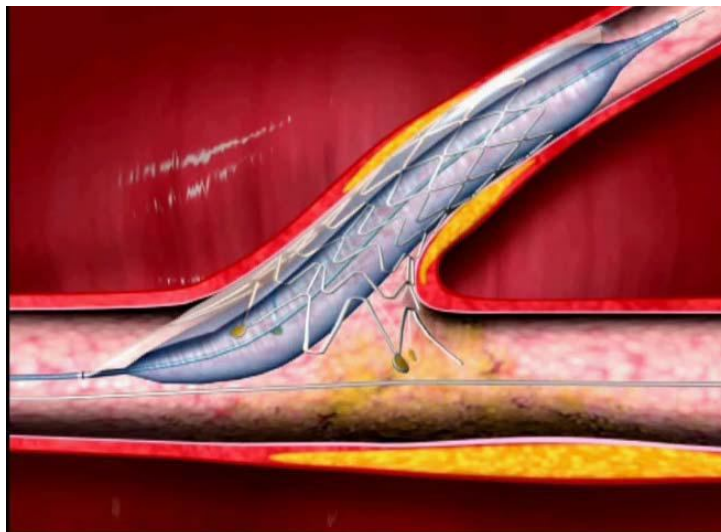


Figura 2.28: disegno illustrativo dello stent Sideguard. Fonte Latib et al. (2008).

Successivamente deve essere posizionato un secondo stent convenzionale all'interno del ramo principale, dopo aver tolto la guida da quello secondario. Al termine occorre riposizionare una guida in entrambi i vasi e procedere ad un'espansione simultanea con due palloncini con *FKB*. I risultati, a 6 mesi dall'impianto, su 20 pazienti hanno evidenziato una percentuale di successo dell'80%, un'incidenza di TLR del 12.5% e nessun caso di trombosi (Grube et al., 2007).

Tryton (Tryton Medical, USA)

Il Tryton è uno stent espandibile con palloncino in lega di cromo-cobalto, progettato per essere posizionato all'interno del ramo laterale di una biforcazione coronarica, con angolo compreso tra 15° e 90°. La sua struttura è spessa 0.084 mm e può essere suddivisa in tre zone: una distale, che tratta la lesione a livello del ramo secondario, una di transizione a livello dell'ostio e una prossimale a livello del ramo principale (Figura 2.26). La parte centrale presenta una geometria specifica, con tre pannelli che possono essere deformati indipendentemente. La zona prossimale è costituita da un solo anello circolare congiunto da tre lunghi elementi assiali di connessione alla struttura della zona di transizione. La zona distale infine presenta le caratteristiche di uno stent standard. Il trattamento di una biforcazione con il Tryton generalmente impone il rilascio di un secondo stent nel ramo principale, con una tecnica praticamente uguale a quella Culotte.

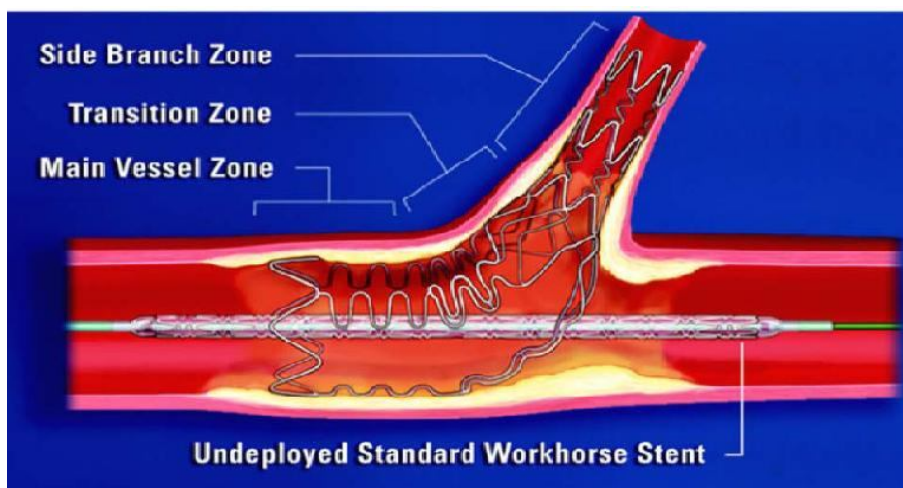


Figura 2.29: disegno illustrativo dello stent Tryton. Fonte Latib et al. (2008).

A differenza degli altri stent, però, la presenza del Tryton riduce l'area con un doppio strato di struttura metallica nella parte prossimale del ramo principale. Al termine è necessario effettuare una dilatazione di entrambi i vasi con due palloni, con FKB. Uno studio pilota (Kaplan et al., 2007) condotto su 30 pazienti, ha mostrato il 96.7% di successo angiografico, un'incidenza di MACE durante follow-up di 6 mesi pari a 9.9% e un tasso di restenosi nella parte prossimale del ramo principale nel 4.3% dei casi.

Axxess Plus (Devax, USA)

L'Axxess Plus è uno stent a rilascio di farmaco, auto-espandibile in nitinol. La struttura ha una forma conica che si adatta al posizionamento a livello della carena (Figura 2.27). La procedura di impianto comincia con l'inserimento di una guida in entrambi i vasi, seguita da una predilatazione del ramo principale. L'Axxess viene poi avanzato su una guida e parzialmente rilasciato in modo da esporre i tre markers distali che ne consentono il corretto posizionamento. In molti casi la procedura richiede l'utilizzo di un secondo stent per trattare completamente la lesione. Grube et al. (2007) hanno pubblicato i risultati di uno studio multicentrico condotto su 139 pazienti. La percentuale di successo registrata è stata del 93.5%. Nella maggior parte dei pazienti (80%), comunque, è stato necessario impiantare più di uno stent per trattare in modo ottimale la lesione. In 6 casi, invece, lo stent è stato posizionato in modo errato. A 6 mesi dall'intervento, il tasso di restenosi è stato del 4.8% con un'incidenza di TLR del 7.5%.

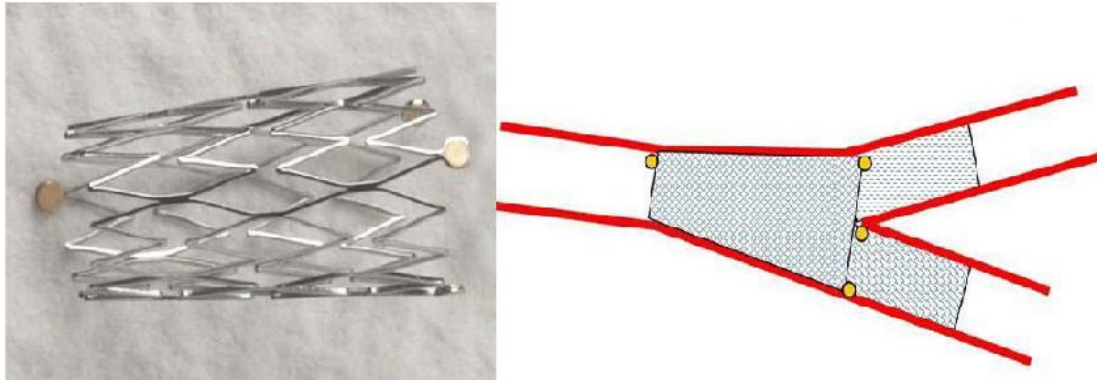


Figura 2.30: *stent Axxess e schema di inserimento. Fonte Latib et al. (2008).*

Biguard (Lepu Medical Ltd, Cina)

Si tratta di un nuovo stent a rilascio di farmaco in acciaio inossidabile, progettato per il trattamento delle stenosi a livello dell'ostio del ramo secondario. La sua struttura lascia un ampio spazio a livello del ramo principale e rende più semplice il posizionamento di un qualunque altro stent nel caso si proceda seguendo un approccio a due stent. In particolare, il dispositivo può essere facilmente impiegato nelle tecniche "provisional", "Culotte" e "double-kissing crush". Il Biguard (Figura 2.28) è costituito da tre parti: prossimale, mediana e distale. La parte intermedia (lunghezza 3 mm) è costituita da tre strutture assiali dislocate tra loro di un angolo di 120° , con un ampio spazio libero per poter avanzare un secondo stent, una guida o un palloncino. Tre markers in oro permettono il corretto posizionamento dello stent a livello dell'ostio. Il diametro finale del dispositivo dipende dalla dimensione del pallone utilizzato. I risultati clinici sono stati valutati su un gruppo di 47 pazienti, seguendo un follow-up di 12 mesi (- 74 -he net Sheiban, 2009). L'incidenza di TLR e di MACE registrate sono state 8.6% e 10.6% rispettivamente. Durante il periodo di osservazione non si sono riscontrati casi di morti per infarto cardiaco o eventi di trombotici. Il tasso di restenosi al ramo principale e all'ostio di quello secondario sono stati invece 9.4% e 2.1% rispettivamente.



Figura 2.31: disegno illustrativo dello stent Biguard, la freccia indica uno dei tre marker in oro. Fonte Chen e Sheiban (2009).

2.7 Conclusioni

Le lesioni a carico delle biforcazioni coronariche rappresentano un'area di continua sfida per la cardiologia interventista, principalmente a causa dell'elevato tasso di stenosi residua e di restenosi che si sviluppano all'ostio del ramo secondario. Nel tempo sono state introdotte diverse tecniche di trattamento che prevedono l'impianto di uno stent in ciascuno dei vasi di biforcazione, tra le quali *T-stenting*, *V-stenting*, *simultaneous kissing stent*, *culotte*, *crush* e sue varianti. Nonostante ciò i risultati hanno evidenziato come non vi siano effettivi vantaggi nell'utilizzo di routine di tali approcci rispetto all'impianto di un solo stent nel ramo principale. Per questa ragione la tecnica *provisional stenting* rimane la più consigliata e seguita dai cardiologi interventisti, quando il ramo secondario non necessita in maniera evidente di un trattamento specifico. Il progresso in ambito tecnologico ha garantito l'affermazione di stent medicati a rilascio di farmaco in grado di ridurre sensibilmente il tasso di restenosi del ramo principale, a scapito della prima generazione di stent bare-metallic. Il problema della restenosi del ramo secondario è rimasto però ancora non pienamente risolto e i risultati clinici raggiunti sono ancora lontani da quelli che si riscontrano nel trattamento delle lesioni a carico dei vasi «non-biforcati». Per questa ragione e per facilitare le procedure di intervento le aziende produttrici hanno mosso i primi passi nella progettazione di nuovi dispositivi dedicati esclusivamente al trattamento delle biforcazioni coronariche. La prima generazione di stent dedicati alle biforcazioni coronariche è stata valutata attraverso i pochi studi pilota e registri multicentro disponibili. I risultati hanno mostrato, nella maggior parte dei casi, un'elevata percentuale

di successo, sebbene siano emersi alcuni problemi tecnici che possono influire negativamente sui risultati clinici. Il tasso di restenosi registrato con la prima generazione di dispositivi è stato simile a quello riscontrato per gli stent metallici non medicati, con un range variabile tra il 28% e il 54% e un'elevata incidenza di TLR e MACE. La seconda generazione di stent dedicati al rilascio di farmaco è stata introdotta di recente ed è tuttora oggetto di studio. I primi risultati disponibili per l'Axxess però suggeriscono che questi dispositivi presenteranno un minor tasso di restenosi per entrambi i vasi. A tal proposito, comunque, sarà necessario eseguire un maggior numero di studi e cercare di sviluppare e migliorare questi dispositivi, affinché diventino in futuro la prima scelta nel trattamento delle lesioni a carico delle biforcazioni coronariche.

Capitolo 3

Modelli matematici per lo studio degli stent coronarici: Stato dell'arte

Nel seguente capitolo, dopo una breve descrizione del metodo agli elementi finiti, sono presentati i lavori più recenti trovati in letteratura riguardo lo studio, attraverso FEM, della meccanica di espansione degli stent e delle interazioni con il tessuto vascolare in seguito al loro posizionamento all'interno di un'arteria aterosclerotica.

3.1 Introduzione

Il comportamento meccanico degli stent vascolari e la loro influenza sul campo fluidodinamico sono stati ampiamente indagati in numerosi studi disponibili in letteratura. Le prove condotte possono essere distinte in test sperimentali *in vitro*, analisi computazionali, attraverso codici numerici strutturali o di tipo fluidodinamico, e studi clinici.

I modelli computazionali, in particolare, da quando sono stati introdotti, hanno assunto un importante rilievo nell'ambito della progettazione e della verifica del funzionamento dei dispositivi. Il successo di queste tecniche, infatti, sta nel vantaggio di poter studiare il comportamento di un qualunque impianto in fase di progettazione, attraverso dei modelli virtuali che simulano le condizioni reali di utilizzo, senza la necessità di dover costruire dei prototipi per condurre le prove *in vitro*. Ciò evidentemente comporta una riduzione dei costi di progettazione e di tempo. Se si considera l'elevato costo dei dispositivi biomedicali e nello specifico degli stent, principalmente di quelli a rilascio di farmaco, è chiaro che la possibilità di indagare il comportamento meccanico e fluidodinamico mediante dei modelli non reali, ha reso assolutamente indispensabili questi studi, almeno durante la fase di progettazione. Ovviamente, trattandosi pur sempre di approssimazioni della realtà fisica, questi modelli numerici devono essere comunque supportati da una base teorica e da prove sperimentali che attestino la validità e l'accuratezza dei risultati ottenuti (De Beule et al., 2008). La principale difficoltà che, però, ne ha limitato ad oggi l'impiego per lo studio di dispositivi biomedicali, è legata alla complessità di riprodurre fedelmente l'anatomia e le caratteristiche meccaniche dei sistemi biologici e di replicare le condizioni fisiologiche di utilizzo dei dispositivi impiantati (Taylor et al., 1998; 2004).

Gli studi computazionali sugli stent, disponibili in letteratura, si dividono in studi fluidodinamici e studi strutturali condotti attraverso dei modelli agli elementi finiti (*Finite Element Model*, FEM). A questi vanno aggiunti anche gli studi numerici per l'analisi della meccanica di rilascio di farmaco dei DES. Le analisi strutturali, nello specifico, sono indicate per confrontare i comportamenti meccanici di diversi tipi di stent, così da poter individuare il profilo più adatto alle diverse esigenze. Queste garantiscono, inoltre, informazioni aggiuntive rispetto agli studi sperimentali, ad esempio permettono di valutare l'entità degli sforzi sia sulla struttura del dispositivo, sia sulla parete vascolare, in seguito

all'impianto. In questo modo si può studiare la meccanica di rilascio e determinare la presenza di eventuali sollecitazioni residue al di sopra di quelle fisiologiche, che possono generare danni all'epitelio ed innescare il fenomeno della restenosi (Edelman et Rogers, 1998). A tal proposito, la pratica attuale è evoluta al punto che un'analisi dettagliata dello stato di sforzo, mediante FEM, è richiesta dalle organizzazioni che dettano le normative in ambito biomedicale, come la *Food and Drug Administration* (FDA), prima di approvare un nuovo design di stent (Guidance for Industry and FDA Staff, 2005).

Le analisi agli elementi finiti sono state impiegate, quindi, per studiare le proprietà degli stent in differenti condizioni: espansione libera con e senza il modello del palloncino, flessione longitudinale, fatica e interazione con i tessuti biologici.

3.2 Cenni al metodo degli elementi finiti

Un problema di meccanica dei continui (solidi o fluidi) o delle strutture, in generale consiste in un sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali con opportune condizioni al contorno e condizioni iniziali. Lo scopo degli approcci numerici alla soluzione di tali problemi è quello di trasformare le relazioni differenziali in un sistema algebrico risolvibile con una sequenza delle quattro operazioni fondamentali e implementabili in un calcolatore elettronico.

Il metodo degli elementi finiti consiste nella suddivisione del dominio strutturale in tanti sottodomini detti appunto *elementi finiti*.

L'insieme di tutti gli elementi finiti, è chiamata *griglia* o *mesh*, e ricostruisce l'intera struttura del continuo solido. Ognuno di questi elementi costituisce il dominio sul quale sono definite le funzioni interpolanti delle funzioni incognite. Tipicamente le incognite primarie approssimate sono le tre componenti di spostamento definite in ogni punto del dominio strutturale (*formulazione agli spostamenti*). Le incognite secondarie, invece, sono rappresentate dalle deformazioni e dagli sforzi, calcolate a posteriori dopo aver determinato le incognite primarie, sulla base di opportune relazioni cinematiche e del legame costitutivo del materiale. Ognuno degli elementi finiti è definito da un insieme di punti, detti *nodi* in corrispondenza dei quali sono definiti gli spostamenti incogniti. Ogni elemento è quindi contraddistinto dalla lista di nodi che gli appartengono. Lo scopo del metodo è quindi quello di determinare il valore delle componenti degli spostamenti in

corrispondenza dei punti nodali. Attraverso le equazioni di congruenza si calcolano le deformazioni a partire dagli spostamenti. Successivamente, l'applicazione del principio dei lavori virtuali ad ogni elemento e l'introduzione di opportune relazioni costitutive, che mettono in relazione gli sforzi con gli spostamenti, permettono di calcolare le forze esterne ed interne che agiscono sui punti nodali e quindi gli sforzi.

3.3 Analisi agli elementi finiti di prove di espansione libera su stent balloon-expandable

Sono diversi gli studi presenti in letteratura in cui viene riprodotta l'espansione libera di uno stent *balloon-expandable*. In questi, le analisi statiche e dinamiche condotte permettono di valutare principalmente le prestazioni meccaniche dei dispositivi in termini di variazione radiale, flessibilità, *foreshortening* (accorciamento longitudinale) e *dog-boning* (espansione asimmetrica tra gli estremi e la zona mediana). Le simulazioni numeriche di espansione libera di uno stent, in generale, sono state condotte in due modi differenti: 1) trascurando la presenza del palloncino nel modello numerico; 2) utilizzando un modello di palloncino ed un opportuno legame costitutivo per descrivere il comportamento del materiale polimerico. Nel primo caso la dilatazione dello stent è stata raggiunta impostando una pressione uniforme sulla superficie interna dello stent, o uno spostamento in direzione radiale ai nodi del dispositivo. Nel secondo caso la presenza del palloncino è stata simulata attraverso un cilindro dilatato in direzione radiale in modo da entrare in contatto con lo stent. Negli studi FEM più recenti ed accurati, invece, il palloncino viene modellizzato in configurazione richiusa, replicando il reale sistema catetere-palloncino.

3.3.1 Modelli numerici senza palloncino

Dumoulin e Cochelin (2000) hanno proposto un'analisi attraverso FEM per indagare alcune proprietà meccaniche (*foreshortening*, recoil radiale e longitudinale, resistenza alla pressione esterna e a fatica) legate all'espansione dello stent P308 Palmaz (Johnson&Johnson). Nell'analisi numerica è stata trascurata la presenza del pallone e l'espansione di una parte dello stent viene effettuata impostando una pressione uniforme

sulla superficie interna del dispositivo. Il modello computazionale infine è stato validato confrontando i risultati ottenuti, in termini di diametro rispetto alla pressione interna, con i dati forniti dal produttore, con i quali è stato riscontrato un buon accordo.

Etave et al. (2001) hanno utilizzato un modello agli elementi finiti per studiare le caratteristiche meccaniche degli stent Palmaz-Schatz (Johnson&Johnson) e Freedom (Global Therapeutics Inc.), durante un'espansione libera ottenuta applicando uno spostamento radiale ai nodi degli stent. I parametri analizzati sono stati: la pressione esercitata dallo stent, il recupero elastico del materiale (recoil), la resistenza degli stent ad una forza di compressione esterna, il *foreshortening*, l'area di copertura, la flessibilità e la distribuzione degli sforzi.

Migliavacca e colleghi nel 2002 hanno condotto uno studio FEM, indagando gli effetti di alcuni parametri geometrici dello stent Palmaz-Schatz sulle proprietà meccaniche del dispositivo; gli autori, inoltre, hanno confrontato questi valori con quelli ottenuti per altri design di stent commerciali (Multilink Tetra, Guidant e Carbostent). In entrambi i casi è stata simulata un'espansione del device imponendo una pressione uniforme sulla superficie interna.

McGarry et al. (2004) hanno effettuato un lavoro in cui un modello 2D di uno stent viene espanso attraverso uno spostamento imposto ai punti nodali. Gli autori hanno indagato in particolare il recoil e il *foreshortening* legati all'espansione di una cella unitaria dello stent.

Nel 2005 Migliavacca et al. hanno analizzato, attraverso un'analisi FEM, il comportamento meccanico dello stent coronarico BX Velocity. Il modello prevedeva l'espansione libera dello stent mediante una pressione uniforme imposta all'interno. I risultati ottenuti, in termini di espansione radiale e recoil, sono stati confrontati con quelli ottenuti in una prova sperimentale. Gli autori sono stati i primi a confrontare la compliance ottenuta per lo stent, da loro utilizzato, con quella indicata dal produttore (Figura 3.1). I risultati estratti dalle simulazioni numeriche hanno mostrato, comunque, una discrepanza con quelli ottenuti per le prove sperimentali, indicando nell'assenza del palloncino la causa di una meccanica di espansione simulata poco vicina alla realtà.

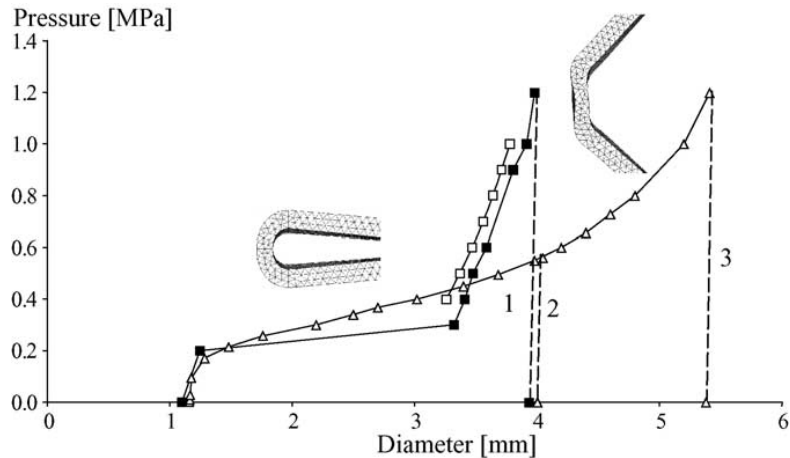


Figura 3.32: risultati ottenuti da analisi FEM (triangoli), da test sperimentali (quadrati pieni) da produttore (quadrati vuoti). Fonte: Migliavacca et al. (2005).

De Beule et al. (2006), hanno utilizzato gli elementi finiti per individuare l'effetto di alcune variazioni asimmetriche nella geometria dello stent Palmaz-Schatz, sulla riduzione dell'effetto *dog-boning* che si verifica durante l'espansione di uno stent in arteria. Tale effetto consiste nell'apertura asimmetrica dello stent, con le parti iniziale e finale che si aprono prima di quella centrale. Il *dog-boning* viene misurato attraverso un coefficiente calcolato come:

$$\text{dogboning coefficient} = \frac{R_{\max(\text{distal, prox})} - R_{\text{central}}}{R_{\max(\text{distal, prox})}}$$

Nel modello, l'espansione libera dello stent, viene ottenuta applicando una pressione uniforme sulla superficie interna dello stent, trascurando così la rigidità del palloncino. Le modifiche condotte sul design dello stent hanno permesso di incrementare la rigidità radiale dello stesso nella zona distale e prossimale e di diminuire, invece, quella nella zona centrale. Le simulazioni hanno evidenziato un'effettiva riduzione dell'effetto *dog-boning* dal 27.24% per lo stent simmetrico a meno del 10% per quelli asimmetrici.

Donnelly et al. (2007) hanno confrontato le caratteristiche di cinque tipi di stent attraverso dei modelli bidimensionali di una singola cella periodica del dispositivo. L'espansione di queste unità ripetitive è stata ottenuta mediante degli spostamenti in direzione verticale dei nodi della struttura. In particolare, sono stati implementati quattro step: espansione, recoil, variazione del diametro durante la sistole e la diastole. Per il confronto tra gli stent sono stati indagati lo stato di sforzo, il recoil in direzione radiale e longitudinale,

l'accorciamento (“foreshortening”) e gli stress massimi e minimi dovuti alla variazione del diametro dell'arteria. Il modello proposto si è dimostrato in grado di apprezzare le differenze tra questi fattori, per i vari tipi di stent analizzati. In definitiva, però, nonostante il confronto con un modello 3D abbia mostrato un discreto accordo, il metodo proposto rimane piuttosto approssimato e non adatto a cogliere i particolari della meccanica di stenting di un'arteria e le interazioni con esso.

3.3.2 Modelli numerici con palloncino

Le analisi FEM in cui viene considerata l'interazione tra stent e palloncino, utilizzano dei modelli computazionali del palloncino polimerico o in forma cilindrica, o cercano di replicare il sistema reale catetere-pallone in configurazione ripiegata. I principali studi in cui viene introdotto un modello numerico di palloncino nella simulazione di espansione libera di uno stent sono riportati di seguito.

Narracott et al. (2007) si sono concentrati sull'analisi dell'influenza di due diverse configurazioni richiuse del palloncino (forme a “C” e ad “S”) sull'espansione di uno stent (Figura 3.2). Ad uno studio *in vitro* gli autori hanno affiancato un modello numerico di contatto per studiare nel dettaglio il carico trasferito tra stent e palloncino. I risultati ottenuti, sia per le prove *in vitro*, che per le simulazioni computazionali, hanno mostrato che si ottiene una deformazione più uniforme dello stent utilizzando un palloncino ad “S” piuttosto che a “C”. Non c'è nessuna differenza, invece, per quel che riguarda la pressione radiale.

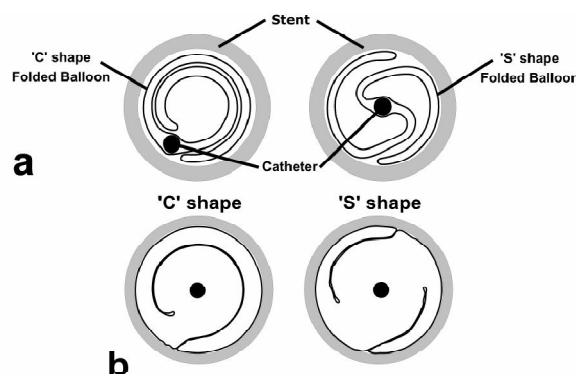


Figura 3.33: geometria del palloncino a) dopo chiusura e posizionamento dello stent b) durante il processo di espansione. Fonte: Narracott et al. (2007).

Lim et al. (2008) hanno condotto uno studio per indagare gli effetti del design degli stent sul *foreshortening* e sul *dog-boning*, utilizzando delle simulazioni numeriche di espansione di modelli 3D. Lo scopo del lavoro è quello di suggerire una geometria ottimale che riduca il rischio di restenosi legato ad un'espansione non uniforme del device. Nello specifico gli autori hanno analizzato il comportamento meccanico di sette stent commerciali, in acciaio 316L, utilizzando il software agli elementi finiti ABAQUS 6.3. Il materiale degli stent è stato descritto attraverso un modello costitutivo elasto-plastico, ottenuto da curve sperimentali sforzo-deformazione. Il palloncino per l'espansione è stato, invece, modellizzato nella sua configurazione iniziale richiusa, con un materiale elastico lineare isotropo (polipropilene ad alta densità). L'espansione del dispositivo è stata implementata in tre step: espansione fino al contatto tra palloncino e stent, espansione dello stent per verificare il *dog-boning*, recoil della struttura e analisi del *foreshortening*. I risultati ottenuti hanno dimostrato che l'utilizzo di stent composti da celle aperte, con le maglie collegate da strutture a forma curva prevengono il rischio di restenosi causato da *foreshortening* e *dog-boning*, in accordo con i lavori condotti da Wang et al. (2006) Migliavacca et al. (2002).

Kiouis et al. (2008) hanno pubblicato un lavoro in cui vengono integrati uno studio sperimentale, in cui si osserva il comportamento di sei diversi stent commerciali durante l'espansione con palloncino, con un modello numerico agli elementi finiti che riproduce i meccanismi di espansione. Nella parte sperimentale dello studio sono state valutate le deformazioni del sistema stent-palloncino, il *dog-boning* e il *foreshortening*. Il modello computazionale considera la non linearità e l'anisotropia del pallone e la deformazione elasto-plastica dello stent. I risultati delle analisi numeriche sono stati presentati in termini di diagrammi pressione-diametro e sono stati paragonati a quelli ottenuti dal setup sperimentale. Le geometrie degli stent sono state implementate utilizzando un algoritmo di parametrizzazione della struttura. Il palloncino, invece, è stato modellizzato con un cilindro, trascurandone la configurazione iniziale ripiegata (Figura 3.3). Il materiale del pallone è stato considerato incompressibile e anisotropo (più rigido in direzione assiale rispetto a quella circonferenziale) ed è stato descritto attraverso un legame costitutivo in grado di replicare il comportamento osservato sperimentalmente. La simulazione di espansione dello stent, invece, è stata condotta applicando una pressione interna al modello cilindrico del pallone.

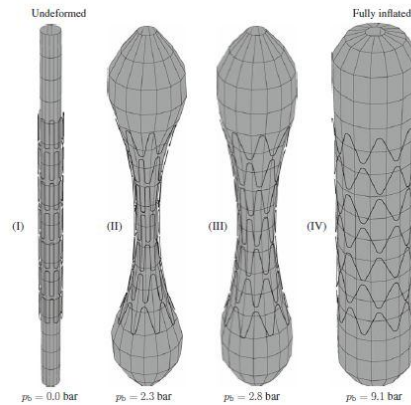


Figura 3.34: (I) modello agli elementi finite del sistema palloncino-stent Bridge Assurant. (II), (III), (IV) configurazioni deformate del sistema a differenti livelli di pressione. Fonte: Kioussis et al. (2008).

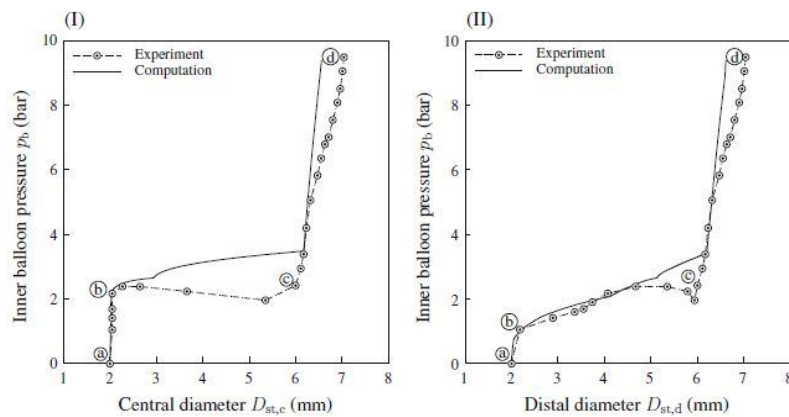


Figura 3.35: confronto dei risultati sperimentali e numerici per la dilatazione del sistema palloncino-stent; (I) variazione della pressione interna al palloncino p_b rispetto al diametro centrale $D_{st,c}$ e (II) diametro distale $D_{st,d}$. Fonte: Kioussis et al. (2008).

I risultati ottenuti dalle analisi numeriche, in termini di diagramma pressione-diametro, sono stati confrontati con quelli sperimentali, trovando tra questi un accordo soddisfacente (Figura 3.4). Nello specifico il modello numerico si è mostrato capace di catturare in modo preciso la fase iniziale dell'espansione e la fase intermedia, solo per il diametro della parte distale del sistema, mentre la fase finale ha evidenziato una maggiore rigidità rispetto al comportamento sperimentale.

Mortier e colleghi nel 2008 hanno eseguito un'analisi agli elementi finiti in cui si è stato considerato il modello del palloncino in configurazione richiusa. Simulando un'espansione libera sono stati valutati gli effetti di alcuni parametri sulla configurazione finale dello stent.

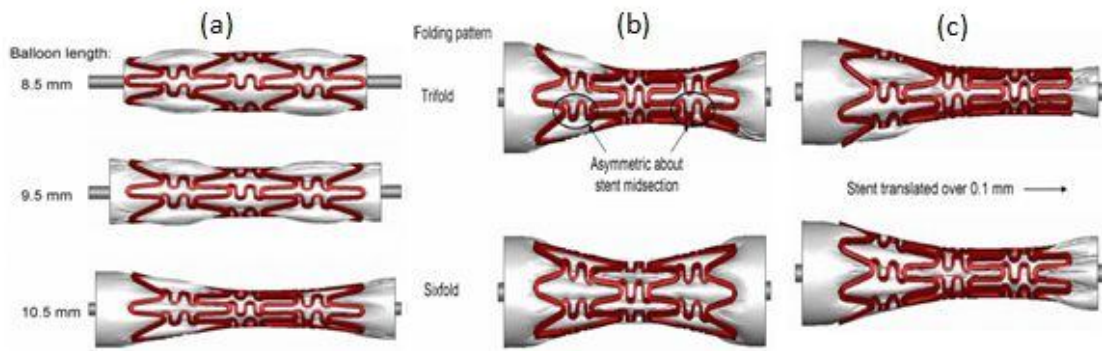


Figura 3.36: simulazioni delle espansioni di stent: (a) effetto della diversa lunghezza del palloncino, (b) effetto del numero di ripiegature del palloncino, (c) effetto del posizionamento del palloncino. Fonte: Mortier et al. (2008).

In particolare, sono stati analizzati la lunghezza e il numero di piegature del pallone e gli errori di posizionamento rispetto allo stent. Le simulazioni numeriche hanno mostrato una correlazione tra la lunghezza del pallone e il grado di *dog-boning* subito dallo stent (Figura 3.5a). Piccoli errori di posizionamento in direzione longitudinale, invece, sono causa di espansione totalmente differente e asimmetrica dello stent (Figura 3.5c), mentre aumentando il numero di piegature del modello del palloncino si è riscontrata un'espansione più simmetrica del dispositivo in direzione longitudinale, senza però effetti significativi sul *dog-boning* (Figura 3.5b).

Lo stesso gruppo di lavoro ha implementato un modello computazionale per lo studio dell'impatto del pallone ripiegato sulla meccanica di espansione libera dello stent (De Beule et al., 2008). Nello specifico gli autori hanno simulato tre scenari, utilizzando il software strutturale ABAQUS/Explicit:

- (i) Espansione attraverso una pressione uniforme applicata direttamente sulla superficie dello stent;
- (ii) Espansione attraverso un palloncino cilindrico;
- (iii) Espansione attraverso il modello di un palloncino in configurazione ripiegata.

I risultati ottenuti con questi tre metodi (Figura 3.7) hanno evidenziato che la fase di transizione dell'espansione è fortemente influenzata dal tipo di strategia utilizzata per simulare l'espansione libera.

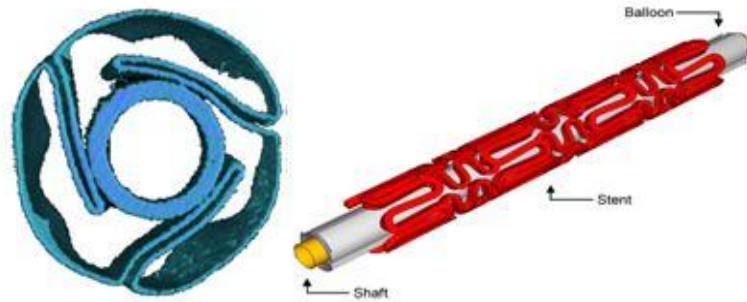


Figura 3.37: modello computazionale utilizzato per il sistema palloncino-stent nel lavoro di De Beule et al. (2008). Fonte De Beule et al. (2008).

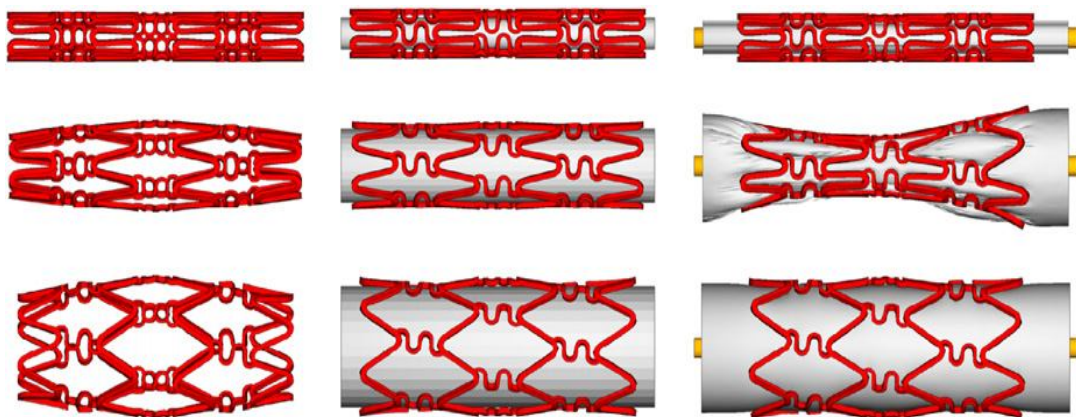


Figura 3.38: sequenza di espansione dello stent nei diversi scenari: (i) senza palloncino (sinistra), (ii) con palloncino cilindrico (centro) e (iii) con trifole-balloon (destra). Fonte De Beule et al. (2008).

In particolare, ignorando la presenza del palloncino è stata ottenuta una configurazione fusiforme dello stent espanso, con un maggiore diametro nella zona centrale, che si allontana da ciò che accade nella realtà. Il modello che include il palloncino ripiegato (Figura 3.6) ha condotto, invece, a risultati opposti: lo stent espanso, cioè, presentava un allargamento radiale nelle zone prossimali e distali maggiore rispetto al centro (effetto *dog-boning*). Inoltre, il modello ha mostrato anche una asimmetria longitudinale collegata alla configurazione ripiegata del palloncino. Simulando, invece, l'interazione tra stent e palloncino con un cilindro è stata raggiunta un'espansione simmetrica e regolare del dispositivo. In definitiva gli autori hanno indicato che i dati ottenuti nel terzo scenario sono maggiormente confrontabili con i dati indicati dal produttore e con gli esperimenti disponibili in letteratura riguardo l'espansione dello stesso tipo di stent utilizzato.

Mortier et al. (2008) hanno anche proposto un metodo alternativo per implementare dei modelli computazionali di stent a partire dalle immagini da μ -TAC dei dispositivi. Tutte le

analisi sono state condotte utilizzando degli elementi monodimensionali per discretizzare le geometrie degli stent. Il metodo consiste in due step: (1) creazione di una mesh di superficie triangolare della geometria dello stent ottenuta da immagini μ -TAC; (2) estrazione automatica di una linea di centro (“centerline”) e generazione di una mesh con elementi “*trave*”. Questo procedimento consente di ottenere una geometria di stent discretizzata in modo semiautomatizzato rispetto al metodo standard di creazione dei modelli CAD 3D. Simulando l’espansione libera dello stent il nuovo modello proposto ha mostrato un buon accordo con il modello tradizionale, con un accorciamento della struttura uguale nei due casi (2.5%). Il vantaggio del nuovo metodo è quello di giungere ad una mesh dello stent in modo semi-automatizzato a partire da una geometria reale fedelmente riprodotta, mentre nell’approccio tradizionale, la creazione di un modello CAD, può trascurare le deformazioni disomogenee che derivano dal processo di crimpaggio.

In uno studio di Li et al del 2009, viene utilizzato il metodo agli elementi finiti per migliorare le proprietà meccaniche di uno stent commerciale (MAC STENT, amg International GmbH), a partire dal modello parametrizzato della geometria. Le simulazioni, condotte in ANSYS, hanno permesso di studiare il comportamento meccanico degli stent durante tre diverse fasi di carico: espansione, scarico e compressione. Nella fase di espansione lo stent è stato sottoposto ad una pressione in direzione radiale uniforme utilizzando un cilindro che simula l’interazione stent/palloncino. La fase di scarico (recoil) corrisponde alla rimozione del carico e al recupero elastico della struttura del dispositivo. Infine, nella fase di compressione è stata applicata una pressione esterna allo stent per simulare la forza esercitata dall’arteria. I parametri estratti dalle simulazioni sono stati il guadagno di lume (RG), il recupero elastico intrinseco (IER), la perdita di raggio (RL), l’effetto *dog-boning* e il *foreshortening*. L’ottimizzazione del modello, quindi, è stata effettuata definendo una funzione che esprime la qualità di espansione:

$$QE = Dogboning * \frac{IER + RL}{RG} * 100\%$$

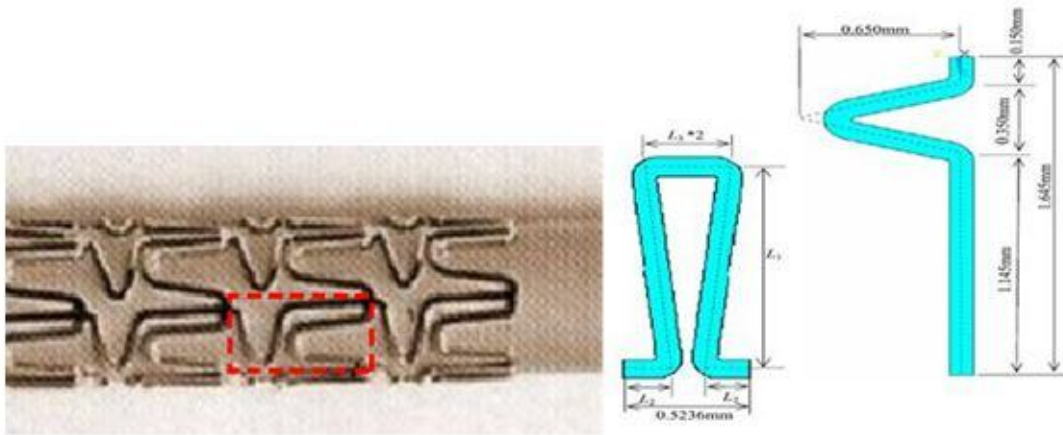


Figura 3.39: modello dello stent utilizzato (MAC-j09-3.0) e parametri geometrici variati durante le analisi FEM. Fonte Li et al. (2009).

Un algoritmo basato sui risultati delle simulazioni agli elementi finiti ha minimizzato la funzione variando ad ogni passo alcuni parametri geometrici dello stent, indicati in figura 3.8 (L1, L2, L3). I risultati hanno mostrato che RG e lo stato di sforzo raggiunto sono scarsamente influenzati dalle variazioni dei fattori geometrici proposti. Il principale effetto su QE è, invece, rappresentato dal *dog-boning*, che viene migliorato di gran lunga da un valore di 9.06 per il design originale, a 0.40 per quello ottimale, incrementando leggermente il valore di L1 ed L3.

3.4 Modelli computazionali per l'analisi delle proprietà meccaniche degli stent

Alcuni autori hanno condotto degli studi attraverso FEM per indagare le proprietà meccaniche degli stent, principalmente per quanto riguarda la flessione in direzione longitudinale (Etave et al., 2001; Petrini et al., 2004; Mori et al., 2005) e la rigidità radiale (Shen et al., 2008).

Il lavoro di Petrini e colleghi (2004) consiste in un modello in grado di calcolare la flessibilità di due stent (Cordis BX-Velocity, Johnson&Johnson; Sirius Carbostent, Sorin Biomedica) mediante una flessione applicata alla struttura 3D dei dispositivi, sia nella configurazione crimpata, sia in quella espansa. Tale flessione è stata raggiunta imponendo una rotazione degli estremi dello stent di un angolo fissato (20° per la configurazione crimpata, 10° per quella espansa). L'espansione dello stent, invece, è stata simulata

applicando uno spostamento di tutti i nodi esterni dello stent fino a raggiungere il diametro desiderato. I risultati sono stati espressi in termini di momento flettente agli estremi in funzione di un indice di curvatura, calcolato come:

$$\chi = \Delta\varphi/L$$

I risultati hanno mostrato che il modello computazionale proposto è effettivamente in grado di valutare l'indice di flessibilità di diversi tipi di stent, sia nel caso in cui il materiale viene deformato elasticamente (piccole rotazioni) sia nel caso di deformazione plastica (grandi deformazioni). Il maggior limite di questo lavoro è rappresentato dalla mancanza di un sistema di rilascio durante l'analisi di flessibilità in configurazione non espansa, trascurando in questo modo la presenza del catetere durante l'introduzione e la flessione del dispositivo all'interno dei vasi.

Mori et al. (2005) hanno condotto uno studio in cui, mediante FEM, è stata valutata l'influenza della struttura sulla flessibilità dello stent sottoposto a carichi di compressione. Gli autori hanno proposto un modello 2D semplificato dello stent sottoposto a flessione e i risultati, estratti dalle simulazioni numeriche, hanno trovato una correlazione con la rigidità flessionale dello stent calcolata attraverso una prova di flessione a 4 punti. Il maggior limite di questa analisi è rappresentato dal fatto che la flessibilità viene analizzata nella sola configurazione espansa, mentre i requisiti di flessibilità in direzione longitudinale sono richiesti soprattutto nella conformazione crimpata.

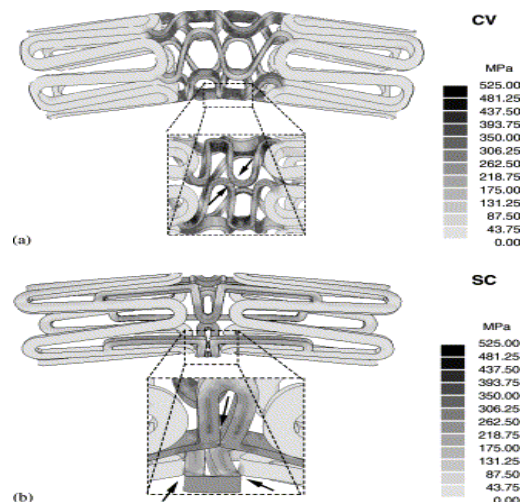


Figura 3.40: sforzi di von Mises valutati per un indice di curvatura $\chi = 0.06 \text{ rad mm}^{-1}$ per i due tipi di stent. Fonte Petrini et al. (2004).

Shen et al (2008) hanno utilizzato un modello computazionale per analizzare l'influenza della geometria di diversi stent su alcune specifiche proprietà come la forza radiale. I parametri indagati sono stati la lunghezza, lo spessore e il raggio di curvatura. Le simulazioni di espansione e compressione di una sola maglia, dei vari stent, hanno evidenziato che la lunghezza è il parametro dominante nel determinare la forza radiale. Comunque, aumentando o la larghezza della struttura o lo spessore generalmente aumenta la forza radiale dello stent, mentre aumentando la lunghezza o il raggio di curvatura generalmente questa diminuisce.

3.5 Analisi agli elementi finiti per lo studio delle interazioni stent-arteria

Nonostante il continuo perfezionamento delle moderne procedure di stenting, il problema della restenosi resta il principale limite degli stent, anche di quelli a rilascio di farmaco di ultima generazione. Come descritto nel paragrafo 1.6 il processo di restenosi può essere indotto da traumi alle pareti dei vasi causati dal posizionamento del dispositivo, dall'entità delle deformazioni e degli sforzi al confine con lo stent e dalla presenza di un materiale estraneo all'ambiente biologico (Kiousis et al., 2007). Tutti questi processi devono essere indagati in modo da sviluppare dei dispositivi con un più alto grado di biocompatibilità e migliorare i risultati clinici a lungo termine. Verso questa direzione le analisi agli elementi finiti sono state recentemente utilizzate per analizzare le implicazioni biomeccaniche legate al posizionamento e all'espansione di uno stent all'interno di un'arteria aterosclerotica e per sviluppare design ottimali dei dispositivi. Di seguito vengono riportati i principali lavori trovati in letteratura a riguardo.

Auricchio et al. (2001) hanno proposto un modello numerico che comprende un'arteria rettilinea (lunghezza 26 mm e diametro 3 mm) con una placca a profilo longitudinale parabolico (lunghezza 13 mm e spessore 0.7 mm) e uno stent (Palmaz-Schatz). Simulando il rilascio dello stent nell'arteria è stato riscontrato un accorciamento della struttura vicino al 7%, con un tasso di recupero elastico del 4% circa.

Berry et al. (2002) hanno mostrato che la concentrazione degli sforzi circonferenziali nelle pareti dell'arteria, nel caso di utilizzo di uno stent ad adattamento compliant, era

significativamente differente rispetto a quella osservata per uno stent ad adattamento non-compiante.

In uno studio (Prendergast et al., 2003) si analizza attraverso FEM il prolasso del tessuto tra le maglie di uno stent cardiovascolare. In questo lavoro sono stati condotti alcuni esperimenti assiali e biassiali su arteria femorale umana e aorta porcina per descrivere il comportamento iperelastico del modello computazionale del vaso. Per analizzare il prolasso sono state utilizzate quattro geometrie di stent (BeStent2, Medtronic AVE; NIROYAL, Boston Scientific; VELOCITY, Cordis; TETRA, Guidant). Questi sono stati espansi all'interno di un modello di arteria assialsimmetrica, imponendo gli spostamenti in direzione radiale dei nodi. I risultati ottenuti hanno evidenziato delle differenze biomeccaniche tra i vari tipi di stent ad uso clinico. Nello specifico si è visto che il prolasso del tessuto aumenta nei vari devices secondo questo ordine: BeStent2, Tetra, NIROYAL e VELOCITY.

Lally e colleghi (2005) hanno condotto uno studio computazionale per analizzare le proprietà meccaniche degli stent e determinarne le interazioni biomeccaniche con l'arteria in una procedura di stenting. Per le loro analisi, condotte su due modelli di stent (S7 Medtronic AVE e NIR Boston Scientific), gli autori hanno utilizzato il software agli elementi finiti Marc/Mentat. I due materiali dell'arteria, parete vascolare e placca stenotica, sono stati modellati utilizzando un'equazione costitutiva iperelastica sul modello di Moonley-Rivlin, mentre per il modello dei due stent è stato impiegato un materiale elastico lineare. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il modello proposto è stato in grado di cogliere le differenze tra i due diversi design. In particolare, gli autori hanno rilevato, dalle analisi degli sforzi generati alla parete dell'arteria, che lo stent S7 causa delle sollecitazioni inferiori nel vaso aterosclerotico rispetto al NIR. Questi risultati trovano riscontro con i livelli di restenosi osservati in alcuni studi clinici, dai quali si osserva una maggiore incidenza nei pazienti trattati con NIR rispetto a quelli trattati con S7 ((Rutsch et al., 2000; Baim et al., 2001; Medtronic DISTANCE trial).

Holzapfel et al. (2005) hanno implementato un modello computazionale che ha permesso di valutare le differenze meccaniche alle pareti di un'arteria prima e dopo angioplastica con stenting, in seguito alla variazione di alcuni parametri dello stent. La geometria tridimensionale del vaso è stata ricostruita sulla base di immagini di un campione di arteria

iliaca umana stenotica. I modelli 3D degli stent sono stati parametrizzati per poter variare la loro struttura geometrica. I parametri che sono stati modificati nel corso delle simulazioni sono: (i) il tipo di celle degli stent, (ii) la geometria delle strutture, (iii) il mismatch radiale tra il diametro più piccolo del lume nella stenosi e il diametro nominale dello stent dopo espansione. I fattori che, invece, sono stati valutati sono: (i) le variazioni di pressione sulle pareti del vaso causate dalla struttura dello stent, (ii) il cambiamento degli sforzi nelle pareti dell'arteria, (iii) la modifica del lume dovuto all'angioplastica. Nelle simulazioni numeriche è stata trascurata la presenza del palloncino e l'espansione è stata ottenuta mediante una pressione applicata alla superficie interna dello stent.

Bedoya et al. (2006), hanno riportato in un loro studio che i design degli stent con strutture ampiamente spaziate in direzione assiale ed elevati raggi di curvatura inducono bassi stati di sforzo, maggiore spostamento in direzione radiale, basso adattamento compliant alle estremità dello stent, risultati che sono connessi ad una risposta ottimale del sistema biologico.

Kiousis e colleghi (2007) hanno proposto un modello agli elementi finiti per indagare le interazioni fra tre diverse geometrie di stent e le pareti di un'arteria iliaca aterosclerotica umana. Nello studio vengono analizzati, in particolare, i cambiamenti meccanici nell'arteria durante e dopo la procedura di stenting per i tre dispositivi. Il modello dell'arteria (Figura 3.10) è stato implementato a partire da immagini ottenute attraverso MRI (magnetic resonance imaging) ed è costituito da 4 strati che riproducono i tessuti principali dell'arteria aterosclerotica (intima, media, avventizia e placca).

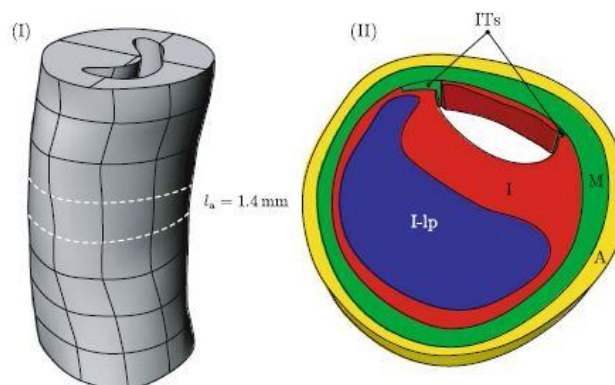


Figura 3.41: modello 3D di un'arteria iliaca stenotica umana ottenuta da MRI e opportunamente ricostruita mediante software CAD. Fonte Kiousis et al. (2007).

Le proprietà dei materiali, invece, sono state implementate attraverso il modello costitutivo anisotropo introdotto da Holzapfel (2002). Le geometrie degli stent sono state ottenute a partire da un modello parametrizzato di uno stent commerciale, opportunamente modificato secondo alcuni parametri per ottenere tre diversi design. Il pallone, infine, è stato modellizzato nella sua configurazione indeformata come un cilindro. I parametri di interesse, estratti dalle simulazioni numeriche, sono stati: la forza di contatto applicata dalla struttura dello stent sulla superficie dell'intima, le variazioni degli sforzi alle pareti (sforzi massimi principali di Cauchy) e il cambiamento del calibro del lume dopo lo stenting. I risultati hanno mostrato una forte correlazione tra il guadagno di lume e il valore di sforzi indotti alla parete. Nello specifico, gli autori hanno riportato una riduzione del 25% del lume guadagnato, delle forze di contatto e degli sforzi alla parete per lo stent con la struttura più sottile, rispetto agli altri due casi.

Timmins et al. (2008) hanno investigato il diverso stato di sforzo alle pareti di una arteria dopo l'espansione di diversi tipi di stent e con differenti modelli di placca. A queste sono state attribuite tre differenti proprietà meccaniche così da simulare il comportamento meccanico in diversi gradi di calcificazione della lesione aterosclerotica. Il modello include la geometria dell'arteria assialsimmetrica, la placca e la struttura 3D degli stent. I risultati ottenuti hanno mostrato una dipendenza dello stato di sforzo sia dalla geometria del dispositivo, che dalle proprietà elastiche della placca, con una maggiore influenza del primo. Le differenze riguardo il diametro finale raggiunto sono invece trascurabili dal punto di vista clinico. Un evidente limite del modello proposto è stato quello di aver considerato solo le deformazioni elastiche per tutte le strutture incluse, mentre i fenomeni plastici nella meccanica di stenting di un vaso sono tutt'altro che trascurabili.

Gijsen et al. (2008) hanno studiato attraverso FEM, il posizionamento di uno stent in un'arteria coronaria moderatamente stenotica, ricostruita tridimensionalmente a partire dalle immagini angiografiche e da ultrasuoni effettuate su paziente. Gli autori hanno indagato l'effetto del posizionamento dello stent in termini di sforzi e deformazioni sia a livello delle pareti del vaso, in relazione al rischio di restenosi, che della struttura dello stent, con riferimento al pericolo di rottura. In entrambi i casi è stata analizzata l'influenza dello spessore della struttura sui valori degli sforzi e delle deformazioni.

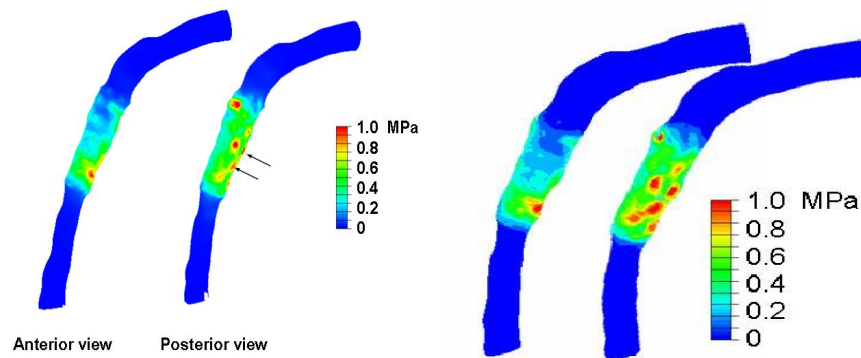


Figura 3.42: sforzi di von Mises alla massima pressione di gonfiaggio di 1.0 MPa per lo stent spesso 0.1 mm (sinistra) e 0.14 mm (destra). Fonte Gijsen et al. (2008).

Il modello dell'arteria è stato ricostruito posizionando un catetere intravascolare ad ultrasuoni all'interno del vaso, filmando il tutto con angiografia. Il comportamento meccanico dell'arteria è stato descritto attraverso un modello costitutivo isotropo iperelastico. Riproducendo l'espansione dello stent attraverso una pressione imposta sulla sua superficie interna di 1.0 MPa, si è riscontrata una deformazione esagonale del lume del vaso. I valori degli sforzi in direzione longitudinale hanno evidenziato un aumento in funzione alla diminuzione dello spessore del vaso, mentre in direzione radiale hanno mostrato dei picchi subito dietro lo stent che diminuivano procedendo verso gli strati esterni. Analizzando le differenze generate da un aumento dello spessore della struttura dello stent (da 0.10 mm a 0.14 mm), gli autori hanno riportato un aumento dello stato di sforzo generato sulle pareti del vaso ed una distribuzione più eterogenea (Figura 3.11). Questo è dovuto ad una maggiore pressione necessaria per espandere lo stent fino al raggiungimento di uno stesso diametro esterno (1.0 MPa e 1.25 MPa per i due casi, rispettivamente). Infine, lo sforzo raggiunto a livello dello stent è stato di 200 MPa, molto prossimo allo sforzo di rottura a fatica (208 MPa) riportato dagli autori, con una deformazione massima raggiunta nella zona prossimale della struttura.

Early et al (2009) hanno, invece, utilizzato gli elementi finiti per analizzare l'espansione di uno stent in un'arteria periferica. Lo studio riporta l'analisi degli sforzi generati dopo l'espansione dello stent, dopo il recoil e in seguito ad una flessione del vaso, che riproduce i piegamenti che le arterie periferiche subiscono a livello articolare. Dall'analisi del numero di elementi che indicano un determinato livello di sforzo, gli autori hanno riportato un range di sforzi tra 0 e 0.2 MPa nel primo caso, una riduzione degli sforzi a fine recoil

(98.6% degli elementi con sforzi tra 0 e 0.1 MPa) e un incremento sensibile degli stress quando viene simulata la flessione del vaso.

Sempre nel 2009 Early e Kelly hanno condotto uno studio in cui vengono analizzate le differenze in termini di sforzi che si generano tra arteria periferica e coronaria in seguito all'impianto di uno stent auto-espandibile (SES) e uno stent in acciaio espandibile con palloncino (BES), rispettivamente. Il modello agli elementi finiti proposto ha mostrato che l'espansione del BES in coronaria genera a livello dell'intima un picco degli sforzi marcatamente più alto rispetto quelli riportati nell'arteria periferica dopo impianto di un SES. In particolare, gli autori hanno riscontrato un livello di sforzo maggiore a 750 kPa per il 50% dell'intima dell'arteria coronaria, mentre lo stesso valore di sforzo è stato raggiunto soltanto nel 3% dell'arteria periferica. Impiantando, invece, un SES in entrambi i vasi, si è ottenuto uno stato di sforzo maggiore nell'arteria periferica rispetto a quella coronarica. La percentuale di lume guadagnato, invece, è stata maggiore nel caso di impianto di un BES.

Capelli et al. (2009) hanno condotto uno studio in cui sono stati analizzati gli effetti sulla parete generati dall'espansione di cinque diversi modelli di stent, in termini di stress e prolasso del tessuto. L'espansione dello stent all'interno di una coronaria sclerotica è stata simulata utilizzando il software agli elementi finiti ABAQUS/Explicit. Per simulare un'analisi quasi statica il rapporto tra energia cinetica ed interna è stato mantenuto al di sotto del 5%. L'arteria coronaria è stata ricostruita con un cilindro di diametro interno di 2.5 mm, spessore di 0.5 mm e lunghezza 10 mm ed è stata divisa in tre strati per riprodurre le tuniche *intima*, *media* ed *adventitia*. I modelli degli stent, sono stati implementati mediante il software CAD Rhinoceros 2.0, riproducendo le geometrie di 5 stent commerciali (PalmaZ-Schatz, Johnson & Johnson; Cordis BX-Velocity, Johnson & Johnson; Multi-Link, Guidant-Advanced Cardiovascular System; Jostent Flex, JOMED AB; Carbostent, Sorin Biomedica). Il pallone polimerico, invece, è stato modellizzato nella sua configurazione espansa (diametro 3 mm, lunghezza 8.05 mm) e poi richiuso attraverso un'analisi preliminare in cui viene sottoposto ad una pressione negativa. Per ridurre gli alti costi computazionali le simulazioni sono state condotte solo su due maglie per ognuno degli stent. I parametri presi in considerazione nelle analisi computazionali sono stati gli sforzi (assiali, radiali e circonferenziali) nell'arteria e il prolasso di tessuto (*TP*) tra le celle dello stent. Un alto valore di *TP* implica una riduzione del lume libero.

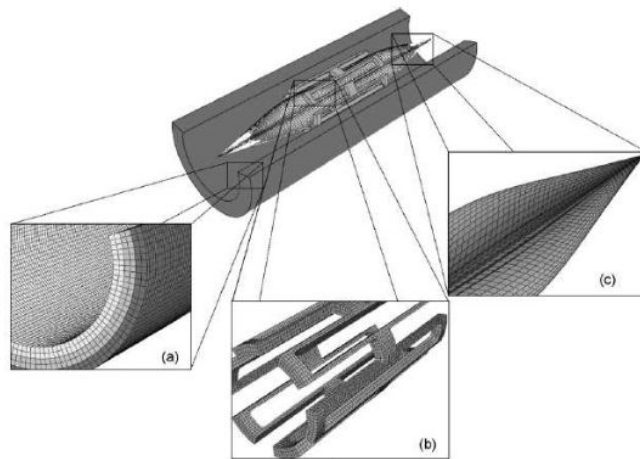


Figura 3.43: modello computazionale implementato da Capelli et al. (2009). (a) Suddivisione dello spessore dell'arteria in tre strati con diverse caratteristiche meccaniche (intima, media, avventizia); (b) geometria dello stent; (c) modello multifolding del palloncino. Fonte: Capelli et al. (2009).

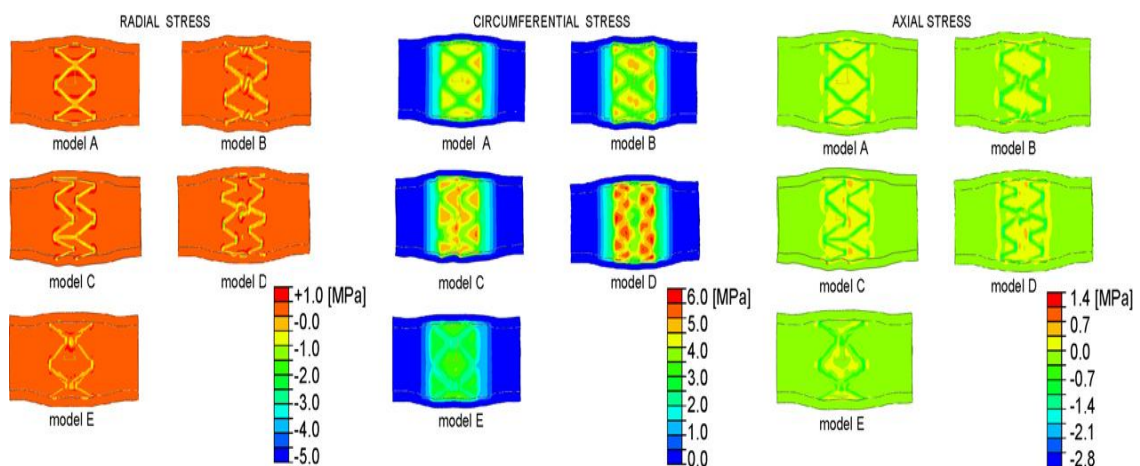


Figura 3.44: sforzi radiali, circonferenziali e assiali nell'arteria per tutti e 5 I modelli di stent. Fonte: Capelli et al. (2009).

I risultati hanno mostrato che non ci sono significative differenze in termini di valore assoluto dello sforzo circonferenziale e radiale, mentre qualche differenza è stata riscontrata in termini di sforzi assiali (Figura 3.13). Gli sforzi circonferenziali mostrano un considerevole gradiente tra l'interno e l'esterno della parete vascolare. Da studi come questo è difficile trovare una correlazione tra il prollasso, il livello di restenosi, la geometria dello stent e la lunghezza dei suoi links. Tali analisi potrebbero essere utili se correlate a trials clinici, per comparare l'efficacia dei vari stent. In generale, però, i risultati proposti

sottolineano l'importanza dei fattori geometrici nella meccanica di stenting e nelle interazioni con le pareti arteriose, come mostrato da Wu et al. (2008) e Timmins et al. (2007). Le principali limitazioni di questo studio sono l'assunzione di un comportamento isotropo dell'arteria, l'assenza di pretensionamento e di un modello di placca.

In uno studio condotto da Zahedmanesh e Lally (2009), le analisi agli elementi finiti sono state impiegate per confrontare lo stato di sforzo indotto alle pareti di un vaso dal posizionamento di uno stent, indagando in particolare l'influenza dello spessore della struttura. Quest'ultima, infatti, è stata indicata in alcuni studi clinici (Kastrati et al., 2001; Briguori et al., 2002; Pache et al., 2003) come predittore della restenosi, causata dall'entità del danno che lo stent genera sulle pareti arteriose. Nello specifico, sono stati confrontati due stent con design uguale (ACS RX MultiLink) per i quali è stato variato lo spessore della struttura ($Mlink_{thin}$ 50 μm e $Mlink_{thick}$ 140 μm). Il modello computazionale, implementato in ANSYS, è costituito dalla geometria 3D degli stent, dall'arteria stenotica e dalla placca, opportunamente discretizzate. Le simulazioni di espansione dello stent in arteria, invece, sono state condotte utilizzando il software ABAQUS/Explicit. Gli autori hanno definito le proprietà dei tessuti dell'arteria (intima, media e avventizia) attraverso l'equazione costitutiva iperelastica di Ogden del terzo ordine, sulla base dei dati riportati da Holzapfel et al. (2005), mentre per la placca è stata utilizzata l'equazione di Ogden del primo ordine. L'espansione degli stent è stata simulata impostando una pressione uniforme sulla superficie interna della struttura, fino a raggiungere il diametro di apertura desiderato. In particolare, sono stati analizzati due differenti casi: il primo in cui i due stent venivano aperti fino a raggiungere lo stesso diametro, facendo poi seguire il recoil, il secondo in cui gli stent venivano espansi con due differenti diametri, in modo tale che a fine recoil il loro calibro fosse uguale. I risultati, per il primo caso di studio, hanno mostrato uno stato di sforzo significativamente più basso per lo stent più sottile, sia al termine dell'espansione che dopo il recoil (15% e 64% più basso, rispettivamente), (Figura 3.14). Nel secondo caso di studio, invece, è stato riscontrato come al termine dell'espansione dello stent $Mlink_{thin}$ vi fosse un picco di sforzo superiore dovuto alla maggiore espansione dello stent rispetto al $Mlink_{thick}$. Al termine del recoil, invece, le situazioni si invertivano con uno sforzo maggiore del 23% per il secondo stent.

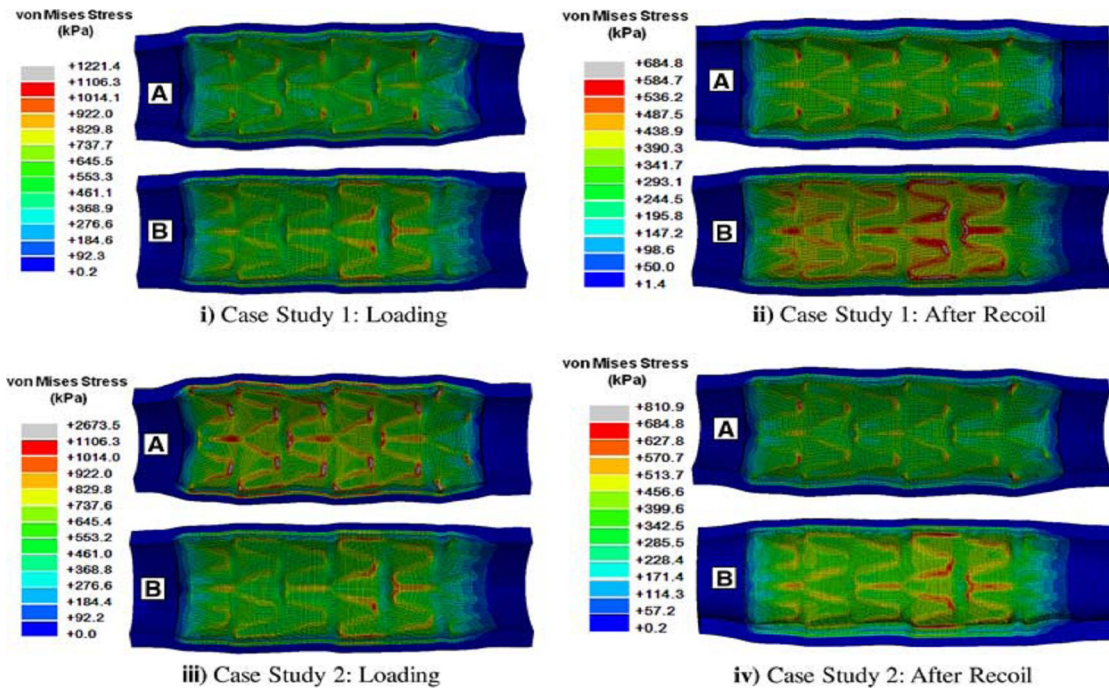


Figura 3.45: sforzi di von Mises nel vaso stenotico stentato con (A) Mlinkthin e (B) Mlinkthick. Fonte: Zahedmanesh et Lally (2009).

Alcune limitazioni del modello proposto hanno riguardato l'utilizzo delle sole proprietà di trazione circonferenziale dell'arteria, che è stata quindi modellizzata con un tessuto isotropo puramente elastico. Sono stati, inoltre, trascurati gli sforzi residui, la pressione del sangue esercitata sull'arteria e l'interazione con il palloncino, nella simulazione di stenting del vaso, che diversi studi computazionali hanno indicato influenzare la meccanica di espansione dello stent.

Di recente Wu et al. (2010) hanno implementato un modello agli elementi finiti per l'ottimizzazione della forma di stent biodegradabili in lega di magnesio. I design ottimali proposti sono stati confrontati con quelli di stent già esistenti, attraverso delle simulazioni numeriche di espansione all'interno di un'arteria stenotica. Il modello includeva anche la struttura 3D dello stent e il pallone per angioplastica ripiegato. I parametri studiati sono stati lo sforzo massimo e la distribuzione degli sforzi dopo espansione in arteria e recoil. La meccanica di degradazione di questi dispositivi, infatti, è fortemente correlata allo stato di sforzo presente sulla struttura, per cui le analisi mediante FEM possono essere utilizzate per predirne il comportamento di degradazione. La geometria ottimizzata proposta dagli autori ha mostrato, rispetto al design di stent esistenti in commercio, una riduzione del

recoil, dello sforzo principale massimo e della deformazione a fine simulazione pari al 24, 14 e 29% rispettivamente. Inoltre, il nuovo design ha evidenziato una distribuzione degli sforzi e delle deformazioni più uniforme, che può essere correlata ad una migliore meccanica di degradazione. Un limite di questo studio è stato quello di aver trascurato il processo di crimpaggio, il posizionamento attraverso guida metallica *in situ* e la meccanica di degradazione degli stent.

3.6 Modelli computazionali in biforcazioni

Gli studi computazionali riguardo l'impianto di uno stent a livello di una biforcazione coronarica sono ad oggi soltanto tre (Mortier et al., 2009; Mortier et al., 2010; Gastaldi et al., 2010), mentre uno studio riguarda l'analisi numerica del posizionamento di uno stent in corrispondenza della biforcazione carotidea (Wu et al., 2007).

I primi a indagare il posizionamento di uno stent in una geometria complessa, come la biforcazione carotidea, sono stati Wu et al. (2007). Nel modello proposto dagli autori è stato simulato il rilascio di due stent autoespandibili in nichel-titanio. La biforcazione carotidea e la placca sono state modellate con materiali iperelastici, omogenei e isotropi descritti con una funzione energia di deformazione di tipo Mooney-Rivlin a quattro e a sei coefficienti rispettivamente. La simulazione dell'impianto dello stent è stata suddivisa in tre step successivi: 1) introduzione dello stent all'interno di una guaina, modellata come un corpo rigido, che presenta la stessa conformazione del vaso considerato; 2) chiusura della guaina in modo da crimpare lo stent e permetterne il corretto posizionamento all'interno del vaso; 3) nuova dilatazione della guaina per permettere l'espansione dello stent fino al contatto con le pareti dell'arteria (Figura 3.15).

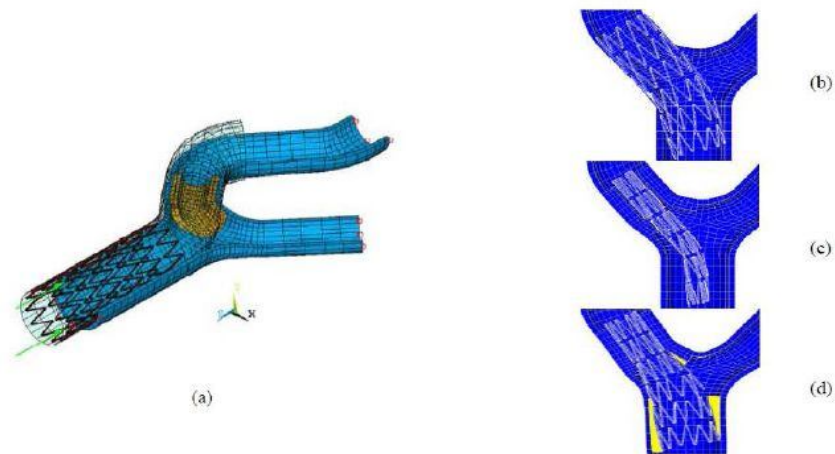


Figura 3.46: modello utilizzato nel lavoro di Wu et al. (2007) per l'espansione di uno stent in nitinol a livello di una biforcazione carotidea: (a) configurazione iniziale, (b) posizionamento dello stent in corrispondenza della stenosi, (c) compressione, (d) espansione. Fonte: Wu et al. (2007).

Nel primo studio di Mortier e colleghi è stata analizzata, attraverso FEM, la differente deformazione delle maglie laterali di due tipi di stent impiantati a livello di una biforcazione coronaria, dopo espansione con palloncino nel ramo secondario (Mortier et al., 2009). I parametri valutati sono stati la distorsione globale dello stent nel ramo principale e la deformazione delle celle in prossimità dell'ostio, utilizzando due palloni con diametro pari a 2.5 e 3.0 mm. La deformazione dello stent a livello dell'ostio è stata valutata calcolando l'area della proiezione della cella attraversata dal pallone. Gli autori hanno riscontrato, nello specifico, un aumento dell'area di apertura dello stent all'aumentare del diametro del pallone utilizzato, con un miglioramento dell'accesso al ramo secondario. Si è visto, inoltre, che l'utilizzo di un pallone con maggiore diametro induce uno stato di sforzo maggiore alla parete e può quindi essere connesso ad un aumento del rischio di restenosi. La dilatazione attraverso il ramo secondario dello stent ha causato una deformazione dello stesso nel ramo principale, dimostrando la necessità di effettuare una dilatazione con *kissing balloon* finale per ridurre tali distorsioni che possono essere fonte di alterazioni emodinamiche e aumentare il rischio di restenosi. I limiti del modello proposto sono state la semplificazione della geometria della biforcazione, l'assenza di "prestretch" e della pressione esercitata dal flusso sanguigno.

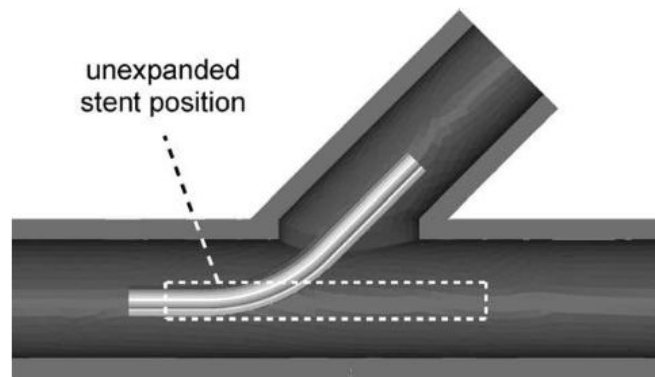


Figura 3.16: Modello di biforcazione coronarica utilizzato da Mortier et al. (2009). Il tratteggio rappresenta la posizione iniziale dello stent nel ramo principale della biforcazione. Fonte: Mortier et al. (2009).

Gli stessi autori, in un secondo lavoro hanno sviluppato un modello agli elementi finiti che simula il posizionamento di uno stent all'interno di una biforcazione coronarica curva attraverso una guida metallica (Mortier et al., 2010). La geometria 3D dell'arteria coronaria (Figura 3.17) è stata ricostruita facendo riferimento alle immagini angiografiche acquisite da pazienti, mentre le proprietà delle pareti arteriose sono state implementate in ABAQUS attraverso un modello costitutivo anisotropo. Tale modello, proposto da Holzapfel, assegna ad ogni elemento delle fibre di collagene di rinforzo, orientate secondo delle direzioni predefinite (Figura 3.18). Lo stent, invece, è stato realizzato ricostruendo una mesh strutturale a partire da immagini del dispositivo e del pallone ottenute con μ -TAC. Gli autori, quindi, hanno simulato il posizionamento dello stent a livello del vaso curvo avanzando il pallone e lo stent su di una guida metallica posizionata all'interno del vaso (Figura 3.19). Successivamente sono stati analizzati lo stato di sforzo circonferenziale, sia sulla struttura dello stent, che sulle pareti dell'arteria, in seguito all'espansione dello stent effettuata gonfiando il pallone ad una pressione di 12 bar. I risultati hanno mostrato una variazione significativa nella geometria del vaso a causa di un raddrizzamento che ne riduce la curvatura. Ciò è stato spiegato con l'elevata differenza di rigidità radiale e pieghevolezza tra lo stent e il vaso. Inoltre, è stata riportata una concentrazione degli sforzi circonferenziali alla parete dell'arteria, in prossimità dell'ostio del ramo laterale, per tutti i tipi di stent impiegati. Gli elevati gradienti di sforzo possono contribuire o iniziare il processo di restenosi che si osserva in questa zona. I limiti di questo studio sono stati l'assenza di un modello di placca aterosclerotica, della pressione del sangue, del prestretch e degli sforzi residui che agiscono sulle pareti dell'arteria.

Inoltre, è stato trascurato lo stato di sforzo iniziale sullo stent indotto dal processo di crimpaggio.

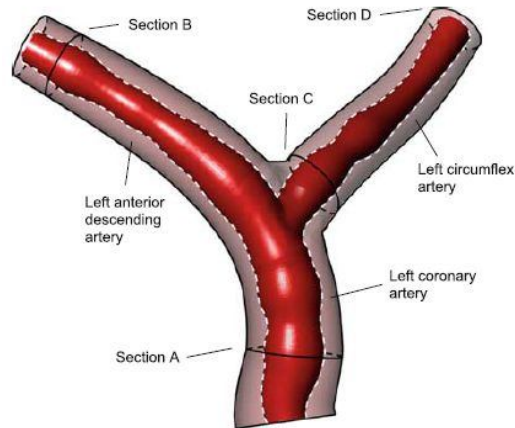


Figura 3.17: modello 3D della biforcazione coronaria sinistra ottenuto da angiografia rotazionale, nello studio di Mortier et al. (2008). Fonte: Mortier et al. (2009).

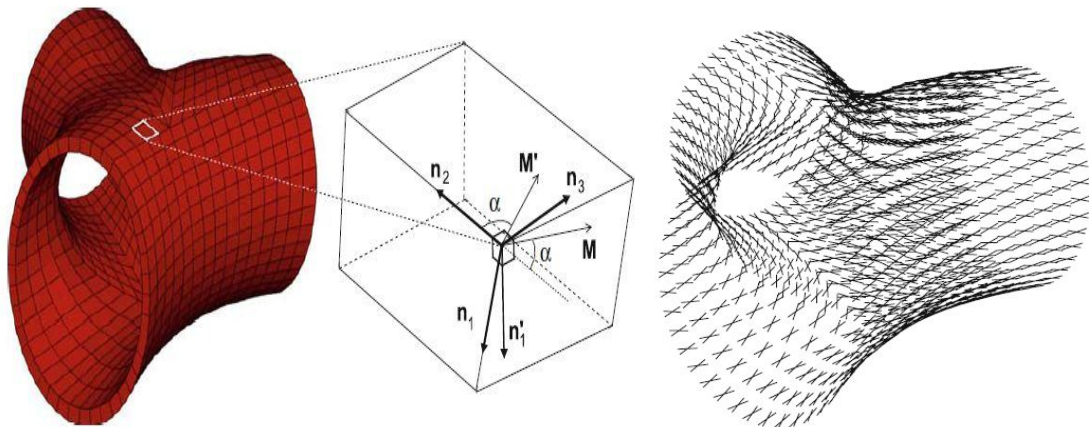


Figura 3.18: modello di Holzapfel adottato da Mortier et al. (2009). (n'_1, n_2, n_3) sono i vettori che definiscono l'orientamento locale delle fibre per ciascun elemento di discretizzazione. Fonte Mortier et al. (2009).

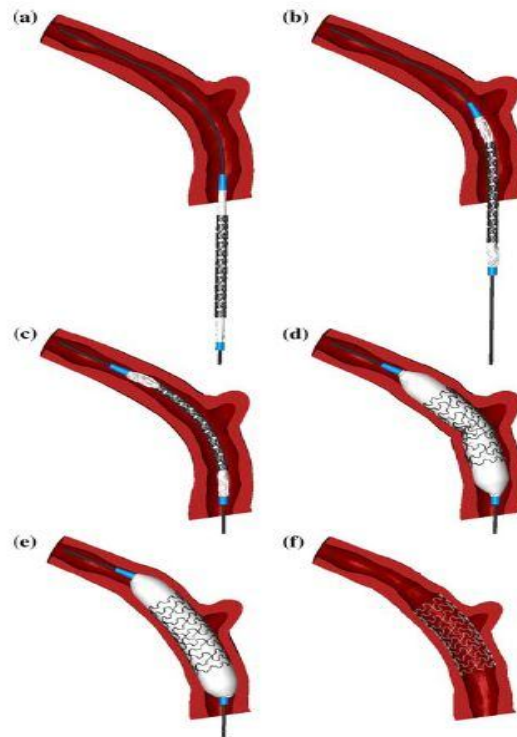


Figura 3.19: illustrazione della procedura di posizionamento dello stent simulata: (a) configurazione iniziale; (b) posizione intermedia durante inserzione; (c) posizione finale prima dell'espansione; (d) espansione parziale ad una pressione di 3 bar; (e) configurazione alla pressione massima di 12 bar; (f) stato finale dopo sgonfiaggio del palloncino. Fonte Mortier et al. (2009).

Gastaldi e colleghi (2010) hanno sviluppato un'analisi mediante FEM per simulare il posizionamento di uno stent (con tecnica *provisional side branch stenting*) in una biforcazione coronaria. Il modello (Figura 3.20) riproduce la struttura 3D dello stent, la geometria della biforcazione e le placche aterosclerotiche semplificate, ricostruiti mediante il software commerciale Rhinoceros. In particolare, sono stati analizzati gli effetti della post-dilatazione finale utilizzando la *FKB* rispetto la post-dilatazione con un solo palloncino nel ramo principale, dopo dilatazione del ramo secondario attraverso le maglie laterali dello stent. Sono stati analizzati anche gli effetti del differente posizionamento del dispositivo a livello dell'ostio del ramo laterale (cella posizionata centralmente, distalmente o prossimalmente rispetto al ramo secondario). I parametri estratti dalle simulazioni sono stati: il grado di stenosi residua, le deformazioni plastiche equivalenti, gli sforzi nello stent e nelle pareti dell'arteria (Figura 3.21); inoltre, sono stati valutati alcuni fattori geometrici per il confronto tra i tre accessi al ramo laterale e tra i due step finali di post-dilatazione del ramo principale. I risultati hanno confermato il ripristino di una

configurazione spaziale ottimale dello stent, con entrambi gli approcci. È stato riscontrato per di più come il posizionamento della cella nella zona centrale all'ostio sia da preferire per evitare la presenza di strutture all'ingresso del vaso che possano alterare il flusso ematico. I principali valori riportati, per i parametri analizzati, sono stati: grado di stenosi residua inferiore all'1% per tutti i casi considerati, deformazioni plastiche del 20% e del 34% dopo espansione dello stent nel ramo principale e dopo FKB, rispettivamente. Gli sforzi massimi riscontrati alla parete arteriosa sono stati 410 MPa dopo espansione dello stent e 490 MPa alla fine della procedura, con una maggiore concentrazione degli sforzi nella parte prossimale del ramo principale ed in prossimità della carena dopo FKB (Figura 3.22). I dati hanno dimostrato che la procedura con FKB è indicativa di un maggiore stato di sforzo alla parete rispetto la post-dilatazione del solo ramo principale. Infine, le soluzioni ottenute in termini di deformazioni dello stent sono state confrontate con gli studi sperimentali condotti da Ormiston et al., trovando una similitudine che garantisce una prima validazione del modello computazionale implementato.

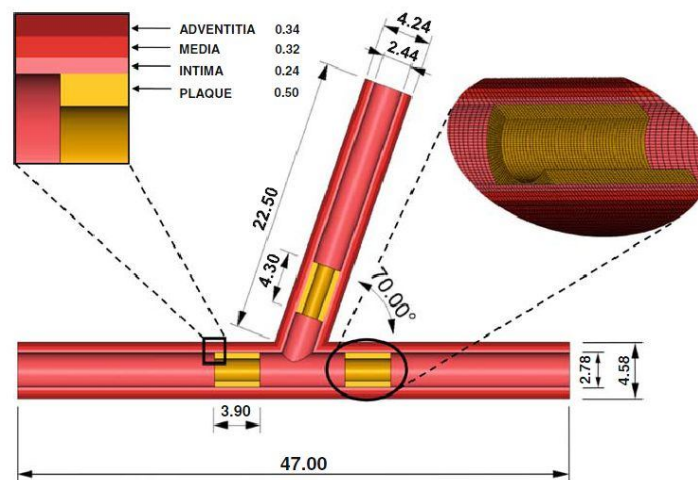


Figura 3.20: modello geometrico di biforcazione utilizzato nel lavoro di Gastaldi et al. (2009). Fonte Gastaldi et al. (2009).

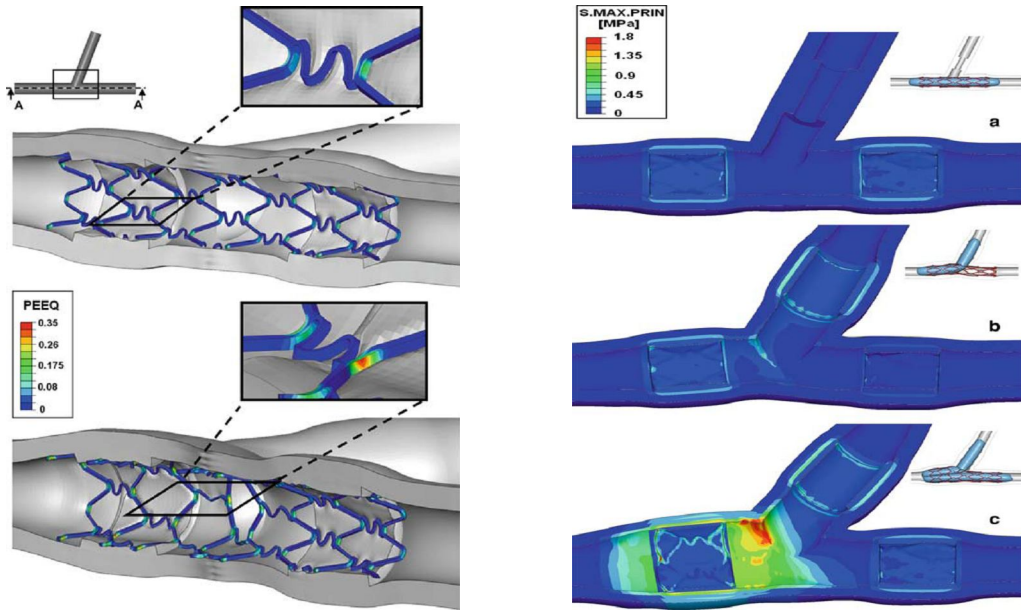


Figura 3.21: risultati riportati nello studio di Gastaldi et al. (2009): deformazioni plastiche indotte nello stent dopo posizionamento dello stent nel MB e dopo FKB (destra); sforzi massimi principali nelle pareti dell'arteria durante i tre step condotti nell'analisi (sinistra). Fonte Gastaldi et al. (2009).

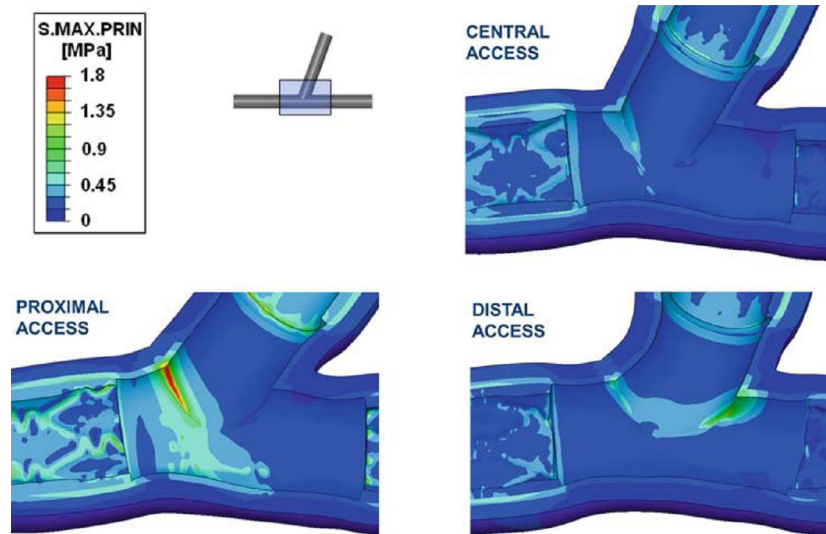


Figura 3.22: sforzi massimi principali valutati alle pareti dell'arteria durante l'accesso al SB in posizione centrale, prossimale e distale. Fonte Gastaldi et al. (2009).

3.7 Conclusioni

Gli studi presentati dimostrano la validità del metodo agli elementi finiti nella valutazione di molteplici aspetti legati alla meccanica di espansione degli stent e all'interazione con i sistemi biologici. Nel corso degli anni sono stati fatti considerevoli progressi per quanto riguarda l'accuratezza dei modelli computazionali implementati. In particolare, i maggiori contributi al livello attuale di sviluppo sono conseguenza di una più accurata definizione dei legami costitutivi, sempre più in grado di cogliere il comportamento anisotropo delle pareti arteriose. Un altro fattore è la realizzazione di geometrie dell'arteria più vicine alla reale anatomia e l'implementazione di modelli più accurati degli stent.

I risultati riportati confermano la capacità dei modelli computazionali di cogliere gli aspetti meccanici più significativi, offrendo numerose possibilità nell'ottimizzazione del design degli stent e nel miglioramento delle procedure di stenting.

Molti lavori, però, trascurano un aspetto fondamentale che è rappresentato dalla validazione del modello proposto attraverso delle prove sperimentali, generando in molti casi la perdita di collegamento con la realtà. Le semplificazioni introdotte, inoltre, spesso vengono ignorate durante l'interpretazione dei risultati causando un altro potenziale errore di valutazione dei dati estrapolati dalle simulazioni numeriche. Migliavacca et al. (2005) ad esempio hanno dimostrato che sussiste una discordanza rilevante tra la dinamica di espansione di uno stent osservata sperimentalmente e quella simulata, quando si trascura la presenza del modello di palloncino. Un'altra limitazione è rappresentata dalla scelta dei legami costitutivi utilizzati per descrivere il comportamento dei materiali di arteria, palloncino e stent. Spesso le pareti arteriose, vengono considerate omogenee e isotrope, trascurando la presenza di tre strati con differenti proprietà meccaniche, ad eccezione degli studi più recenti condotti da Mortier et al. in cui si utilizza il modello di Holzapfel, in grado di descrivere il comportamento anisotropo del tessuto arterioso. Nella maggior parte dei lavori, comunque, i principali legami costitutivi adottati descrivono il comportamento di un materiale iperelastico, omogeneo sulla base di equazioni polinomiali della energia di deformazione del modello Mooney-Rivlin. I coefficienti di queste equazioni, però, spesso vengono assunti sulla base di prove sperimentali condotte su provini di tessuto diverso da quello modellizzato nelle analisi agli elementi finiti. Ad esempio Prendergast et al. (2003) hanno determinato i valori dei coefficienti dai dati sperimentali ottenuti da prove condotte

su aorta porcina e arteria femorale umana. Auricchio et al. (2001) hanno invece utilizzato i dati ottenuti da prove su aorta di coniglio. Lally et al. (2005) utilizzano le prove *in vitro* condotte su aorta porcina e su placca di aorta umana (addominale e toracica) per descrivere il comportamento del tessuto arterioso e della placca stenotica, rispettivamente. Questi esempi avvalorano la tesi per cui è necessaria la verifica e la validazione dei modelli proposti e delle semplificazioni adottate, sia dal punto di vista teorico che da quello sperimentale, per poter migliorare la credibilità dei risultati ottenuti attraverso FEM.

Recentemente alcuni autori si sono rivolti verso l'analisi del posizionamento degli stent in geometrie complesse come le biforcazioni coronariche. I modelli adottati sono spesso semplificati a causa della notevole difficoltà di riprodurre l'anatomia di questi distretti vascolari, inoltre, un altro problema è rappresentato dall'elevato onere computazionale di queste simulazioni. I risultati ottenuti sono comunque confortanti e indicano in questi modelli computazionali un importante strumento per indagare i possibili miglioramenti delle principali tecniche di stenting oggi utilizzate, con l'obiettivo di raggiungere risultati migliori a lungo termine rispetto quelli attuali.

Il presente lavoro di tesi si inserisce in questo contesto come continuazione del precedente lavoro condotto da Gastaldi et al. (2010).

Capitolo 4

Materiali e metodi

Nel presente capitolo vengono descritti i modelli computazionali implementati in questo lavoro di tesi per condurre le analisi agli elementi finiti.

Nella prima parte del capitolo viene presentato il modello utilizzato per confrontare il comportamento meccanico, simulato attraverso una prova di espansione libera, di uno stent ottenuto a partire dalle immagini da μ -TAC, con uno stent, di geometria uguale al precedente, ricostruito con software CAD.

Nella seconda parte del capitolo, invece, viene descritto il modello computazionale generato per lo studio della meccanica di stenting di una biforcazione coronarica e delle implicazioni strutturali che coinvolgono diverse tecniche di approccio al posizionamento di uno stent in biforcazione.

La descrizione dei modelli computazionali include l'illustrazione, nei seguenti paragrafi, delle scelte fatte per quanto concerne le geometrie, le proprietà dei materiali, gli elementi utilizzati per costruire la griglia di discretizzazione, le condizioni al contorno e di carico e le scelte effettuate per le analisi computazionali in Abaqus/CAE.

4.1 Confronto tra modello CAD e modello da μ -TAC

4.1.1 Introduzione

Nel precedente capitolo è stato evidenziato come le simulazioni numeriche siano un utile strumento, ormai ampiamente utilizzato nell'ambito della progettazione, per investigare il comportamento meccanico degli stent vascolari. La procedura comunemente utilizzata per creare dei modelli computazionali agli elementi finiti richiede differenti step che vengono condotti manualmente dall'operatore: (1) determinazione delle dimensioni della geometria del dispositivo, (2) creazione dei modelli CAD tridimensionali e (3) generazione della griglia di discretizzazione attraverso gli elementi finiti. Tale procedimento può però generare dei modelli che non replicano accuratamente il design originale dello stent, poiché vengono trascurate le deformazioni non uniformi che sono generate dal processo di crimpaggio dello stent su palloncino per angioplastica. Sono, invece, pochi gli studi presenti in letteratura in cui i modelli computazionali degli stent, utilizzati per le simulazioni numeriche, sono stati creati in modo automatizzato a partire dalle geometrie reali dei dispositivi ottenute da μ -TAC (Mortier et al., 2008; Mortier et al., 2009). Non esistono comunque lavori allo stato dell'arte attuale in cui si analizzano le differenze in termini di comportamento meccanico tra i modelli computazionali di stent ottenuti con i due diversi procedimenti. A tal proposito nella prima parte di questo lavoro di tesi si è effettuato un confronto tra il modello di stent Multi-link Vision ricreato attraverso software CAD ed un modello dello stesso stent creato a partire da immagini da μ -TAC. L'idea di base è stata quella di valutare attraverso FEM il comportamento meccanico dei due modelli, durante una simulazione di espansione libera. In particolare, si è scelto di utilizzare un cilindro per dilatare in direzione radiale la struttura dei dispositivi. Inoltre, al fine di ridurre la spesa computazionale, si è considerata una sola maglia degli stent; l'utilizzo d'immagini da μ -TAC, infatti, comporta la creazione di mesh con un numero di elementi marcatamente superiore a quello che si ha con la stessa geometria creata dai CAD.

4.1.2 Creazione della geometria da μ -TAC

Si è deciso di utilizzare un'immagine di stent reale creata con μ -TAC perché questa tecnica garantisce un'alta risoluzione spaziale. Nello specifico, le immagini sono state acquisite con fascio ai raggi X con ingrandimento 67x a 100KV e 98 μ A. La μ -TAC è stata effettuata su uno stent in configurazione crimpata su palloncino, quindi, attraverso un algoritmo di ricostruzione si è ottenuto un file stereolitografico (STL) che riproduce la superficie esterna dell'oggetto attraverso una discretizzazione triangolare molto infittita (Figura 4.1). Il file STL utilizzato contiene l'unità ripetitiva dello stent Multi-link Vision estratta dalla struttura complessiva costituita da 15 maglie. La mesh di superficie, composta da 733058 triangoli, è stata scalata per poterla riportare alle corrette unità di misura. È stata necessaria, infatti, una conversione da pixel a millimetri per fare in modo che nelle successive analisi le dimensioni viste dal software fossero concordi con quelle reali. In particolare il valore per la conversione è stato di 4,6214 pixel/mm. A partire dal file STL è stata ricavata la singola maglia utilizzata per le analisi computazionali, mediante l'interruzione dei link di collegamento tra le maglie, nella parte finale del tratto rettilineo (Figura 4.2). Questa geometria, come detto, rappresenta solo la superficie esterna dello stent. Per creare una parte solida si è utilizzato il software commerciale *ANSYS ICEM CFD 12.0*. Il primo passo è stato quello di richiudere i *gap* che si sono creati nell'operazione precedente di estrazione della singola maglia, infatti, per creare una mesh di volume all'interno della superficie è necessario che questa sia completamente chiusa.

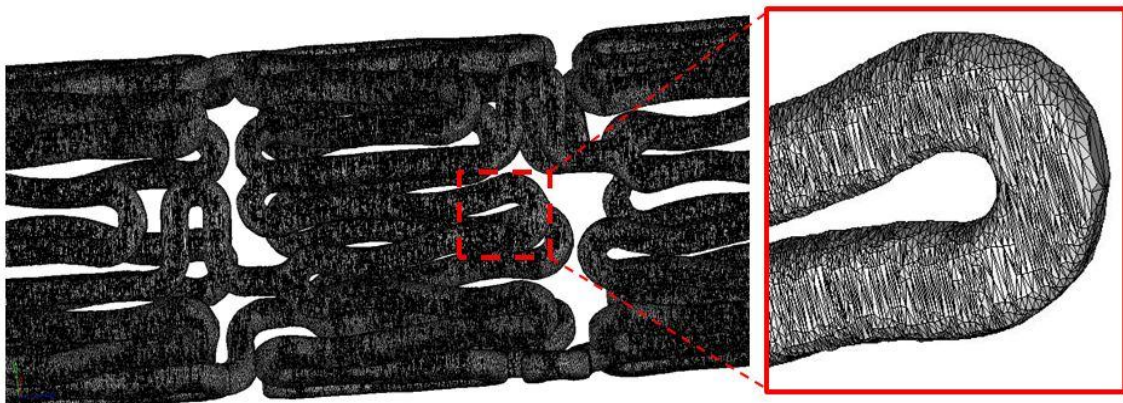


Figura 4.1: Mesh triangolare della superficie dello stent Multilink-Vision contenuta nel file stereolitografico ottenuto attraverso μ -TAC (sinistra) e particolare di una singola cresta della geometria del dispositivo dove è possibile notare i triangoli che generano la griglia di discretizzazione (destra).

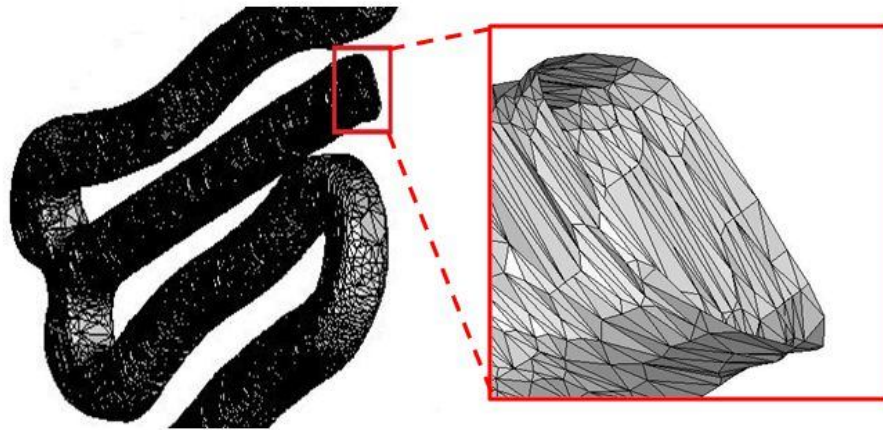


Figura 4.2: A sinistra tratto rettilineo di collegamento tra due maglie, a destra particolare ingrandimento del tratto rettilineo terminale.

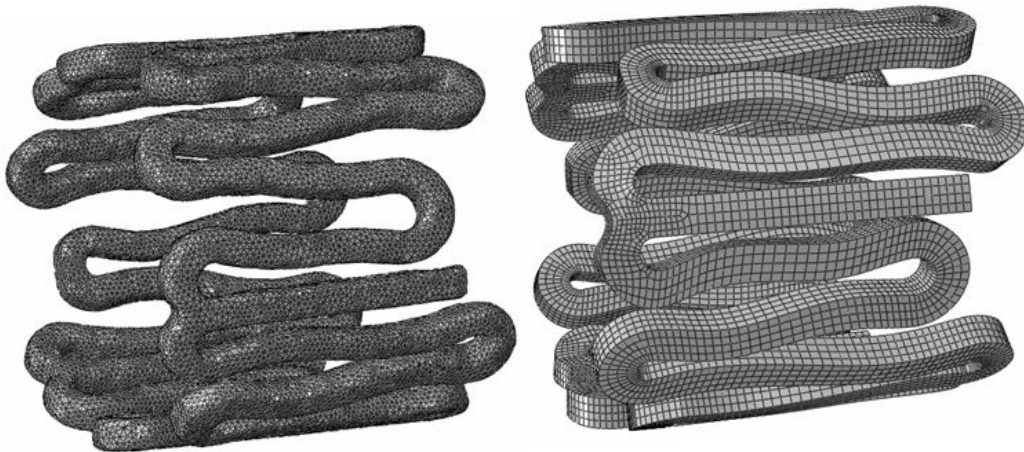


Figura 4.3: modelli computazionali di una maglia dello stent Multi-link Vision ottenuti in ABAQUS/CAE; modello da μ -TAC (sinistra) e da CAD (destra).

Dopo di che è stato possibile generare il volume solido del pezzo mediante la realizzazione di una griglia di elementi tetraedrici. Per evitare la creazione di elementi troppo piccoli si è usata un'opzione di *minimum size* di 0.02 mm. Al termine di questa procedura la mesh di volume creata è stata importata in ABAQUS/CAE 6.8-EF1 (Figura 4.3) per condurre le simulazioni agli elementi finiti di espansione libera.

Per la descrizione di come sia stato creato il modello CAD dello stent si rimanda al paragrafo successivo, nella figura 4.3, invece, vengono mostrati i due modelli computazionali completi importati in ABAQUS/CAE.

4.1.3 Operazioni di smoothing

La procedura di creazione di un file STL da un'immagine μ -TAC dello stent consiste nell'acquisizione di un numero sufficiente di punti per replicare la geometria reale, da questi si realizza una mesh di superficie grazie all'organizzazione di questa nube di punti con superfici triangolari. Questa operazione ricrea la geometria reale del dispositivo ma rende la superficie acquisita molto corrugata e ricca di triangoli anche di piccolissime dimensioni, facendo aumentare considerevolmente il numero di elementi sulla superficie e di conseguenza l'onere computazionale delle simulazioni. Un'altra caratteristica di questa griglia di discretizzazione è la presenza di considerevoli disomogeneità nelle diverse zone dello stent, che porta ad avere parti con una maggiore concentrazione di triangoli di piccole dimensioni anche in tratti rettilinei in cui è sufficiente una geometria più rada e regolare. Queste irregolarità possono essere causa di un comportamento meccanico differente rispetto a quello analizzato per i modelli più regolari ricostruiti con software CAD. Infatti, queste possono dare luogo ad esempio a degli effetti di intaglio dovuti alla creazione di creste e valli tra i triangoli che costituiscono la mesh di superficie del dispositivo, creando delle sovrasollecitazioni non reali.

Al fine di omogeneizzare la mesh superficiale dello stent si sono utilizzati diversi software appositi che consentono di condurre delle operazioni di modifica (*remesh*) della griglia di discretizzazione contenuta nel file STL. A tal proposito, si sono usati i seguenti programmi: il modulo di Mimics 10.01 Magic 9.9 (Mimics Remesh 9.9) e MeshLab v1.2.3b. Tra questi quello che ha portato i miglioramenti più significativi, grazie anche ad una maggior possibilità di controllo dei parametri, è stato Magic 9.9. Una volta importata la geometria, si è eseguita una riduzione del numero di triangoli tramite la funzione "*Collapse Triangle*", con cui si è riusciti a migliorare le zone di maggior concentrazione di piccoli elementi, diminuendone il numero e rendendoli di dimensioni maggiori. In questo modo è stato possibile ottenere una mesh più regolare. Successivamente, si è utilizzata la funzione "*Quality Preserving Triangle Reduction*" per ridurre in modo omogeneo su tutta la superficie della geometria il numero di elementi, infine, mediante l'uso di un algoritmo di *smoothing* si è ottenuta la geometria finale, con una superficie esterna più regolare e levigata (Figura 4.4).

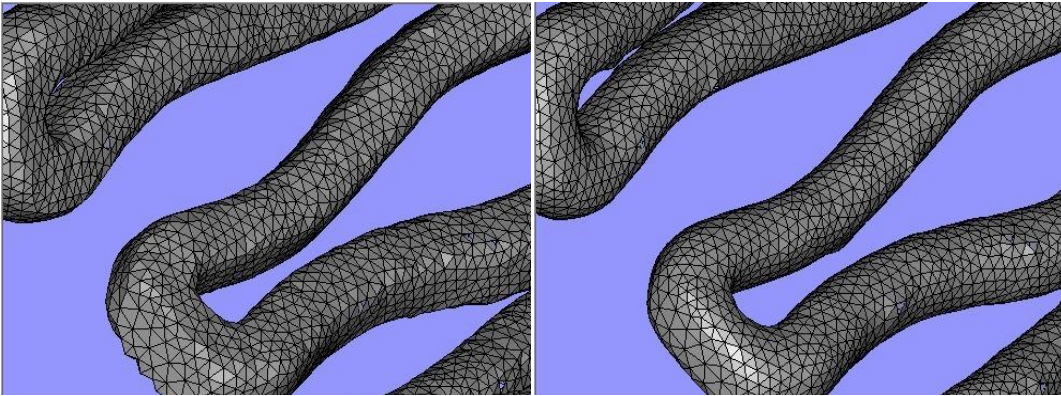


Figura 4.4: Effetto della funzione *smoothing*. A sinistra prima dell'operazione di *smoothing* a destra l'effetto prodotto.

L'algoritmo di *smoothing* utilizzato permette di impostare i seguenti parametri:

- *Global/Local*: consente di scegliere se eseguire operazioni di *smoothing* su tutta la superficie o solo su una parte.
- *Smooth Factor*: l'algoritmo cambia la posizione di ogni punto in funzione di quella degli altri ad esso collegati. Tanto più questo valore tende ad 1 maggiore è l'importanza che si dà alla posizione dei punti vicini, quanto più tende a 0,01 invece maggiore è l'importanza che è data alla posizione originaria del punto.
- *Shrinkage Compensation Factor*: la funzione di *smoothing* ha l'effetto di contrarre la struttura. Questo fattore apporta appunto delle compensazioni limitando la riduzione dello spessore della griglia. Tanto più questo valore è basso maggiore è il limite all'effetto di contrazione della funzione.

Per questo lavoro si è imposto lo *smooth factor* ad un valore intermedio per consentire all'algoritmo di spostare i punti fuori schema. In questo modo si è risolto il problema dell'eccessiva irregolarità della superficie. Non si è utilizzato un valore troppo elevato perché questo porta ad una modifica sempre più significativa della superficie stessa. Infatti, si è notato che aumentando troppo il valore del fattore di *smoothing* o aumentando il numero di iterazioni condotte, la struttura subisce dei marcati cambiamenti a livello geometrico, che causerebbero l'impossibilità di un qualsiasi confronto con i modelli CAD. Per tale ragione, inoltre, si è imposto uno *Shrinkage Compensation Factor* pari a 0,01 così da limitare il problema della contrazione della mesh.

4.1.4 Materiali

Il materiale con cui è costituito lo stent Multi-link Vision, utilizzato per il confronto, è una lega di Co-Cr le cui proprietà fisiche e meccaniche impostate nelle simulazioni numeriche sono descritte nel successivo paragrafo.

4.1.5 Discretizzazione

Il modello dello stent creato direttamente dal file STL del dispositivo è costituito da 277889 elementi tetraedrici del tipo C3D4, mentre per il modello ottenuto dopo le operazioni di *smoothing* della geometria sono stati impiegati 234102 elementi dello stesso tipo. Lo stent ricostruito con software CAD, invece, presenta 20128 elementi di discretizzazione esaedrici del tipo C3D8R.

4.1.6 Proprietà del cilindro utilizzato per l'espansione libera degli stent

Come già detto in precedenza per simulare una prova di espansione libera su una singola maglia dello stent si è utilizzato un cilindro che viene dilatato in direzione radiale attraverso uno spostamento imposto ai suoi punti nodali. Poiché si considera, infatti, soltanto una maglia dello stent, il comportamento del palloncino per angioplastica, utilizzato per espandere il dispositivo, può essere ben approssimato da un cilindro. Questo è stato definito in ABAQUS/CAE con proprietà di superficie che replicano il comportamento di una membrana con spessore nullo.

È stata, inoltre, assegnata una densità di massa per unità di area fittizia pari a 0.001.

Il cilindro, quindi, è stato discretizzato con 160 elementi del tipo SFM3DR.

4.2 Simulazione della meccanica di stenting di una biforcazione coronaria aterosclerotica

4.2.1 Introduzione

Recentemente diversi autori hanno proposto, in aggiunta alle consuete tecniche di riscontro clinico-sperimentali, l'impiego di modelli numerici basati sul metodo degli elementi finiti per valutare le procedure di stenting.

Inoltre, il continuo sviluppo di nuove tipologie di stent, sia in termini di geometrie sia di materiali, associato al costante tentativo di minimizzare gli effetti di interazione patologica con il tessuto biologico e di massimizzare i casi clinici trattabili per via endovascolare, lascia costantemente aperto il dibattito scientifico sulle prestazioni biomeccaniche di tali dispositivi.

Nel capitolo 3 è stata affrontata un'ampia descrizione dei più importanti lavori presenti in letteratura su questo argomento.

In questo paragrafo vengono descritti i materiali e metodi utilizzati per continuare lo studio biomeccanico delle procedure di stenting di una biforcazione coronarica aterosclerotica, proposto recentemente da alcuni autori (Gastaldi et al., 2010; Mortier et al., 2009).

Le lesioni a carico delle biforcazioni presentano, infatti, ad oggi maggiori difficoltà di trattamento e risultati clinici inferiori rispetto alle più consuete tecniche di trattamento delle lesioni «non-biforcate». Pertanto un'analisi approfondita del comportamento del dispositivo e della risposta biomeccanica dei tessuti vascolari in tali applicazioni, può essere di fondamentale interesse al fine di dare delle risposte a questi problemi.

In particolare, in questo lavoro si è proposto un modello 3D agli elementi finiti in grado di analizzare la biomeccanica di espansione attraverso palloncino di uno stent a livello di una biforcazione coronaria affetta da una lesione aterosclerotica. Si sono analizzati, nello specifico gli effetti sulla sollecitazione alla parete e sullo stato di sforzo e le deformazioni della struttura del dispositivo, dovuti all'utilizzo di diverse configurazioni di palloncino durante la post-dilatazione del ramo secondario con *Final Kissing Balloon*, infine si è effettuato un confronto tra l'utilizzo di uno stent lineare ed uno stent "dedicato" al trattamento delle lesioni di biforcazione.

Questi studi strutturali, oltre a fornire delle importanti valutazioni circa la risposta biomeccanica dei tessuti biologici alle tecniche di trattamento proposte, si pongono come punto di partenza per le future analisi fluidodinamiche, necessarie per avere un quadro generale sulla validità di tali tecniche.

Il modello proposto comprende, quindi, i dispositivi impiegati nella procedura (stent e palloncini) e il segmento di biforcazione coronarica con annesse le placche ateromatose. Le simulazioni sono state condotte tenendo conto delle interazioni tra tutti i dispositivi e le pareti dell'arteria, impostando per questa un opportuno legame costitutivo non lineare che ne caratterizza il comportamento meccanico.

4.2.2 Modello computazionale della biforcazione coronaria con placca aterosclerotica

4.2.2.1 Geometria

Le geometrie della biforcazione coronarica e delle placche ateromatose (Figura 4.5), utilizzate nel modello computazionale proposto, sono state realizzate mediante il software Rhinoceros 4.0 Evaluation CAD (Robert McNeel & Associates).

La definizione delle dimensioni del lume del ramo principale della biforcazione e dello spessore della parete vascolare si è basata sui dati sperimentali riportati nello studio di Holzapfel et al. (2005) sulle proprietà meccaniche degli strati della parete coronarica, riassunti in Tabella 4.1. Nello specifico si è assunto un diametro interno di 2.78 mm ed uno spessore totale della parete vascolare di 0.9 mm. L'arteria, quindi, è stata suddivisa in tre differenti strati concentrici in modo da riprodurre la composizione delle tre tuniche che costituiscono la struttura della parete. In particolare per ciascuno strato si è assunto uno spessore di 0.34 mm per la tunica avventizia, 0.32 per la media e 0.24 mm per l'intima.

La dimensione del ramo secondario, in genere, è inferiore a quella del ramo principale, per cui si è assunto un diametro interno di 2.44 mm, valore che è stato ripreso da uno studio di Lefèvre et al. del 2000, che propone un valore medio di 2.44 ± 0.43 mm. Gli spessori delle tre tuniche nel ramo secondario, invece, sono stati ritenuti uguali a quelli definiti per il ramo principale.

	dimensione media [mm]	deviazione standard [mm]
diametro esterno	4.5	0.3
spessore totale	0.87	0.23
spessore <i>avventizia</i>	0.34	0.08
spessore <i>media</i>	0.32	0.11
spessore <i>intima</i>	0.24	0.17

Tabella 4.2: *Caratteristiche geometriche (in millimetri) dell'arteria coronaria discendente anteriore sinistra (valori medi e deviazione standard calcolati da prelievi autoptici di 13 soggetti). Fonte: Holzapfel et al. 2005.*

L'angolo tra il ramo principale e quello secondario è stato impostato a 45°, così da poter studiare numericamente le tecniche di stenting applicate in una biforcazione ad "Y". Per la lunghezza dei rami coronarici si sono scelti come valori 44 mm e 21 mm, rispettivamente per il ramo principale e per quello secondario. La scelta di non considerare la sola zona di interesse per le analisi computazionali, cioè la parte di arteria in prossimità della biforcazione, ma di includere un tratto di arteria più esteso in direzione longitudinale, è stata fatta in modo tale da eliminare gli eventuali effetti di bordo dovuti alla presenza di condizioni al contorno imposte troppo vicino alla zona di applicazione dello stent.

I modelli delle placche ateromatose sono stati generati in modo da riprodurre una forma più vicina a quella reale, rispetto a quelli implementati in alcuni studi computazionali precedenti in cui si utilizzavano delle geometrie cilindriche. In particolare, si è fatto riferimento a delle immagini istologiche di lesioni a carico delle biforcazioni coronariche, disponibili in uno studio di Nakazawa et al. (2010). La disposizione, invece, è stata effettuata in modo da replicare una lesione aterosclerotica del tipo Medina (1,0,1), con la presenza di una placca lungo il ramo principale (placca DX) ed una in prossimità dell'imbocco del ramo secondario (placca SX), dove a causa degli bassi *shear rate* si ha una maggiore probabilità di sviluppare una lesione (paragrafo 1.7.2). Per l'estensione longitudinale delle placche si sono scelti dei valori di 9.44 mm per la placca lungo il ramo principale, 2.14 mm e 3.38 mm per la placca che si sviluppa lungo la zona di imbocco della biforcazione, rispettivamente lungo il ramo principale e quello secondario.

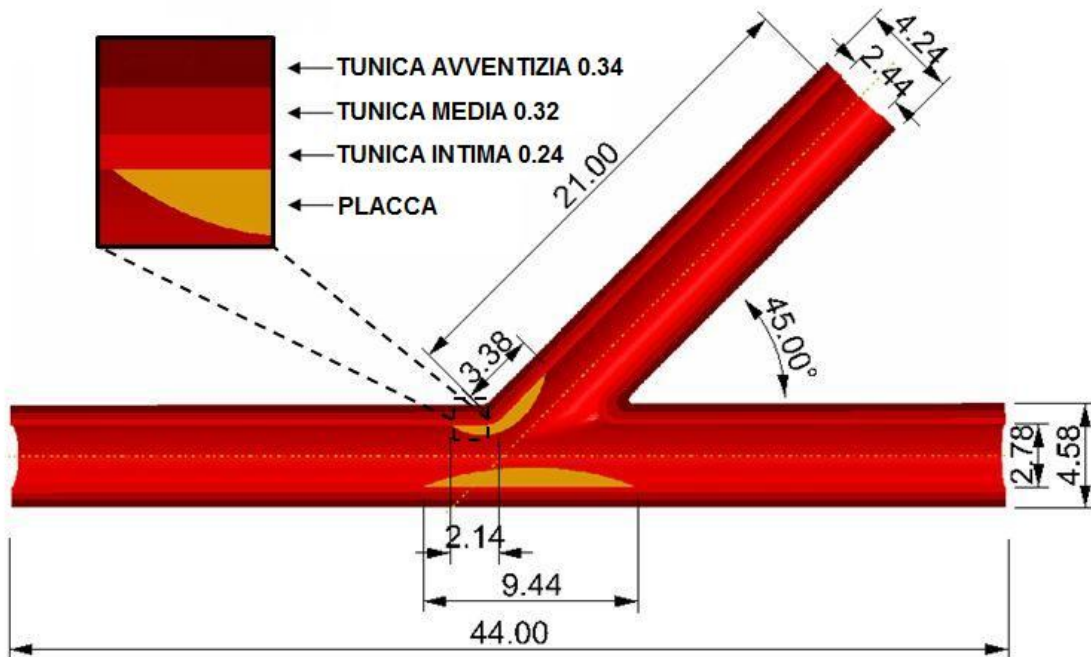


Figura 4.5: Disegno geometrico con relative quote del modello di biforcazione aterosclerotica. Nel particolare in alto a sinistra, spessori dei tre strati della parete coronarica e della placca aterosclerotica.

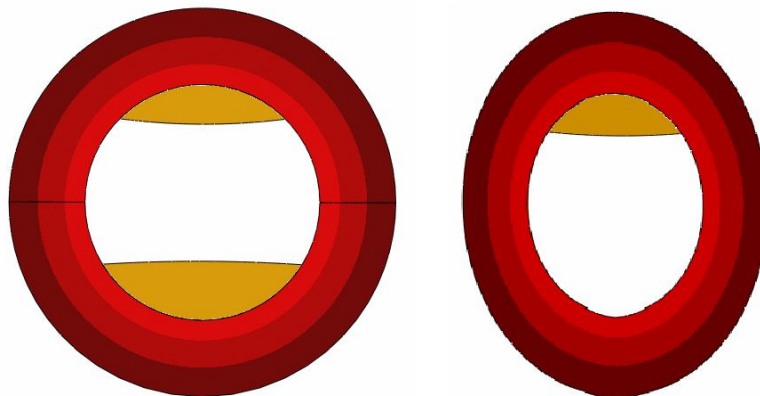


Figura 4.6: sezione trasversale del ramo principale (sinistra) e della zona di imbocco del ramo secondario (destra) con placche aterosclerotiche che determinano un grado di stenosi di circa il 35% e 20% rispettivamente.

Lo spessore massimo delle placche è, invece, di 0.84 mm per la placca lungo il ramo principale, 0.47 mm e 0.63 mm per la placca che ricopre l'imbocco del ramo secondario, rispettivamente lungo il ramo principale e quello secondario. Con questi valori si sono ottenuti dei gradi di stenosi massimali di circa il 35% nel ramo principale e 20% all'imbocco del ramo secondario.

4.2.2.2 Modello costitutivo del tessuto vascolare e della placca ateromatosa

La parete dell'arteria è costituita da tre strati distinti (intima, media e avventizia), ciascuno con proprietà meccaniche specifiche. Il comportamento meccanico del tessuto vascolare è caratterizzato da anisotropia, viscoelasticità, incomprimibilità e risposta elastica non lineare in presenza di grandi deformazioni. In letteratura sono disponibili diversi studi in cui si analizza il legame sforzo deformazione del tessuto di un'arteria, attraverso prove di trazione monoassiale o biassiale (Carew et al., 1968; Prendergast et al., 2003; Holzapfel et al., 2005).

La definizione di un legame costitutivo accurato, in grado di replicare il reale comportamento meccanico delle pareti dell'arteria, rappresenta comunque uno dei principali limiti degli studi computazionali agli elementi finiti sugli stent condotti fino ad oggi. Il problema, come già detto in precedenza, è rappresentato dalla difficoltà di replicare in modo accurato i comportamenti dei sistemi biologici a causa dell'elevato grado di eterogeneità dei tessuti e della molteplicità di variabili che entrano in gioco nel determinare il comportamento anisotropo. Inoltre, i dati disponibili in letteratura sono spesso contrastanti a causa di una mancanza di standardizzazione sulle prove condotte e di una diversa provenienza del tessuto utilizzato. Spesso, in analoghi studi FEM, si è considerata la parete dell'arteria omogenea e il materiale isotropo elastico lineare, trascurando la presenza delle tre tuniche. L'unico modello costitutivo, presente in letteratura, che è stato dimostrato essere in grado di descrivere pienamente il comportamento anisotropo del tessuto è quello introdotto da Holzapfel et al. (2005). In questo modello gli autori introducono per ciascun elemento di discretizzazione una direzione preferenziale del materiale definendo due vettori che descrivono la direzione delle fibre di collagene, responsabili del comportamento anisotropo del tessuto.

In questo lavoro di tesi, comunque si è adottata una semplificazione nella descrizione del comportamento biomeccanico della parete vascolare, riprendendo il modello costitutivo adottato nei precedenti studi di Capelli et al. (2009) e Gastaldi et al. (2009). La scelta è stata effettuata sulla base dei risultati raggiunti in questi studi in termini di accuratezza del comportamento meccanico simulato e ottimizzazione dell'onere computazionale delle simulazioni numeriche.

Nello specifico, è stata definita una legge costitutiva isotropa, iperelastica, adattabile ad un materiale quasi incomprimibile, in regime di grandi deformazioni. Il comportamento di un materiale iperelastico è descritto per mezzo di una funzione densità di energia di deformazione (*Strain Energy Density Function*), che definisce l'energia di deformazione accumulata nel materiale per unità di volume. ABAQUS consente di scegliere tra diversi modelli che approssimano il comportamento iperelastico del materiale.

La curva caratteristica di questo legame è stata interpolata con i valori medi dei dati sperimentali trovati da Holzapfel et al. (2005) in direzione circonferenziale (Figura 4.7), poiché il comportamento meccanico in questa direzione è predominante nella risposta all'espansione dello stent in concomitanza di elevate deformazioni.

Il modello costitutivo iperelastico utilizzato, si basa su una funzione densità di energia di deformazione polinomiale di sesto grado, del tipo:

$$U = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{20}(\bar{I}_1 - 3)^2 + C_{30}(\bar{I}_1 - 3)^3 + C_{40}(\bar{I}_1 - 3)^4 + C_{50}(\bar{I}_1 - 3)^5 + C_{60}(\bar{I}_1 - 3)^6$$

dove C_{i0} sono i parametri caratteristici del materiale e \bar{I}_1 è il primo invariante del tensore deviatorico degli sforzi, definito come:

$$\bar{I}_1 = \bar{\lambda}_1^2 + \bar{\lambda}_2^2 + \bar{\lambda}_3^2$$

dove $\bar{\lambda}_i$ rappresentano gli sforzi deviatori associati agli sforzi principali λ_i e alla variazione di volume complessiva J attraverso la relazione:

$$\bar{\lambda}_i = J^{-1/3} \lambda_i$$

I parametri C_{i0} sono stati calcolati nel lavoro di Gastaldi et al. (2009) attraverso l'interpolazione in ABAQUS delle curve sforzo deformazione ottenute dalle prove sperimentali condotte da Holzapfel et al. (2005).

Per quanto riguarda l'assunzione di incomprimibilità ABAQUS/Explicit non permette di assumere che il materiale sia completamente incomprimibile, poiché il programma non possiede i meccanismi per imporre questo vincolo in ciascun punto nodale. In questo caso, quindi, è stato necessario assumere comunque una minima comprimibilità del materiale.

Nell'utilizzare questo modello per il materiale si è consapevoli di effettuare una notevole approssimazione perché si trascura il comportamento anisotropo e viscoelastico del tessuto biologico, tuttavia l'incertezza della disposizione delle fibre di collagene nelle biforcazioni coronariche giustifica la scelta fatta.

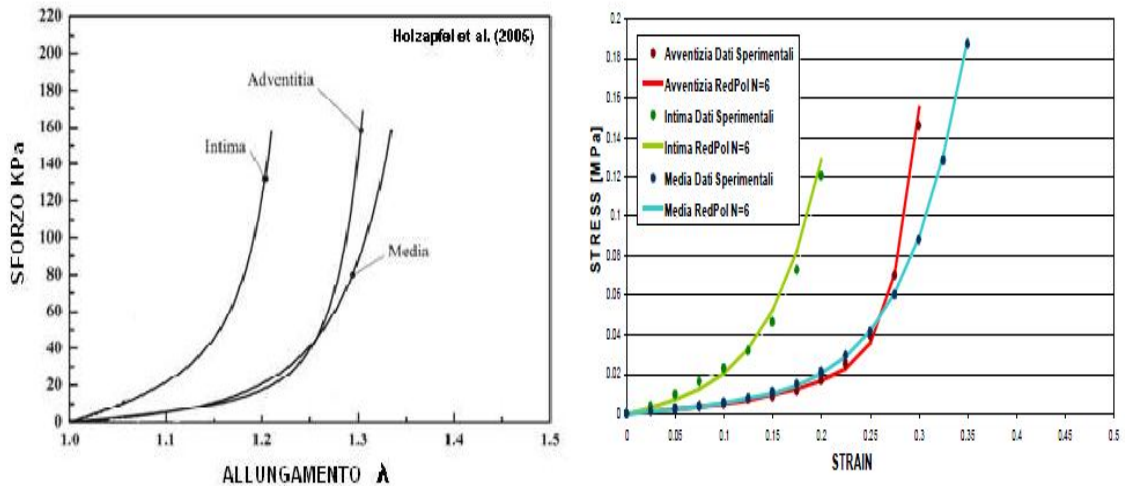


Figura 4.7: Curve caratteristiche dei componenti del vaso ottenute da Holzapfel (a sinistra). Fonte: Holzapfel et al. 2005. Confronto tra i dati sperimentali e l'interpolazione eseguita da ABAQUS con una strain energy function polinomiale ridotta di sesto grado per intima, media e avventizia (a destra) Fonte (Morlacchi e Nichetti, 2009).

Il principale problema legato alla caratterizzazione della placca è dovuto all'elevata variabilità delle caratteristiche meccaniche, che dipendono in misura principale dal suo contenuto, dall'evoluzione della lesione e dal grado di calcificazione (paragrafo 1.4).

Il materiale della placca è stato descritto attraverso un modello isotropo iperelastico accoppiato ad un modello di plasticità. In questo modo è stato possibile simulare il cedimento meccanico della placca, che si genera durante l'espansione con palloncino dello stent, o durante normale angioplastica. Ciò consente di considerare la riduzione della stenosi e il recupero elastico dell'arteria, in seguito alla procedura di stenting della biforcazione. La parte iperelastica del modello è stata implementata utilizzando la stessa funzione densità di energia di deformazione definita per la parete dell'arteria, assumendo come coefficienti C_{i0} quelli ottenuti dalle prove sperimentali effettuate da Loree et al. (1994) per le placche cellulari. Queste contengono un maggiore contenuto di cellule e lipidi e un basso contenuto di tessuto fibroso, per cui sono caratterizzate da un modulo di rigidità più basso rispetto a quello delle placche con elevato grado di calcificazione.

Il comportamento puramente plastico del materiale è stato impiegato oltre il valore del limite elastico rappresentato da un carico di snervamento pari a 0.40 MPa, cui corrisponde una deformazione del 34% della placca, in accordo con i dati estratti dalle prove di Loree et al. (1994).

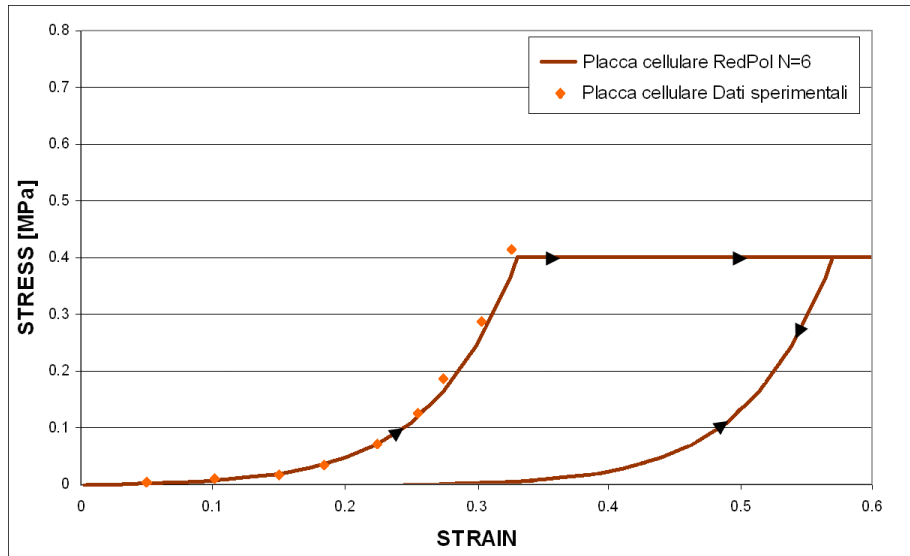


Figura 4.8: Curva iperelastoplastica utilizzata per descrivere il comportamento meccanico della placca aterosclerotica. I punti si riferiscono ai dati sperimentali utilizzati. Fonte Morlacchi e Nichetti (2009).

	C10 [MPa]	C20 [MPa]	C30 [MPa]	C40 [MPa]	C50 [MPa]	C60 [MPa]
intima	6.79E-03	5.40E-01	-1.11	10.65	-7.27	1.63
media	6.52E-03	4.89E-02	9.26E-03	7.60E-01	-4.30E-01	8.69E-02
avventizia	8.27E-03	1.20E-02	5.20E-01	-5.63	21.44	0
placca	2.38E-03	1.89E-01	-3.88E-01	3.73	-2.54	5.73E-01

Tabella 4.2: coefficienti della funzione densità dell'energia di deformazione assunti per il modello costitutivo della biforcazione coronarica aterosclerotica.

Sia i tessuti dell'arteria che la placca sono stati assunti con una densità di massa di 1120 kg/m³, valore di poco superiore a quello dell'acqua che è il principale costituente dei tessuti biologici. Nella Tabella 4.2 vengono riportati i valori dei coefficienti delle funzioni energia di deformazione per i 4 tessuti biologici considerati nella modellizzazione della biforcazione coronarica aterosclerotica.

4.2.2.3 Discretizzazione tramite elementi finiti del modello di biforcazione

La discretizzazione della biforcazione coronaria è stata realizzata con il software Gambit 2.4.6 (ANSYS, Lanzburg, USA). A causa dell'incompatibilità della numerazione degli elementi e dei nodi generata da Gambit e l'ambiente ABAQUS, utilizzato per le analisi, è stato necessario convertire la discretizzazione in una mesh compatibile. Per questo scopo si è utilizzato un programma implementato in C++ presso il LaBS (Laboratory of Biological Structure Mechanics) del Politecnico di Milano. La mesh del vaso è costituita da un numero complessivo di 174836 elementi di cui 100980 elementi esaedrici lineari del tipo C3D8R e 73856 elementi tetraedrici lineari del tipo C3D4. Lo spessore dell'arteria è stato suddiviso in sei elementi (due per ogni strato). In particolare, gli elementi tetraedrici sono stati utilizzati nella sola zona in prossimità dell'ostio del ramo secondario, in questo modo si è riusciti a discretizzare al meglio la parte più complessa della geometria rappresentata dall'unione dei due vasi. Gli elementi esaedrici utilizzati sono, invece, ad 8 nodi e integrazione ridotta, che sono il tipo di elementi consigliati dal manuale di ABAQUS per i problemi dinamici non lineari in integrazione esplicita.

I modelli delle placche sono stati discretizzati, invece, mediante 65378 elementi tetraedrici del tipo C3D4 complessivamente (Figura 4.9).

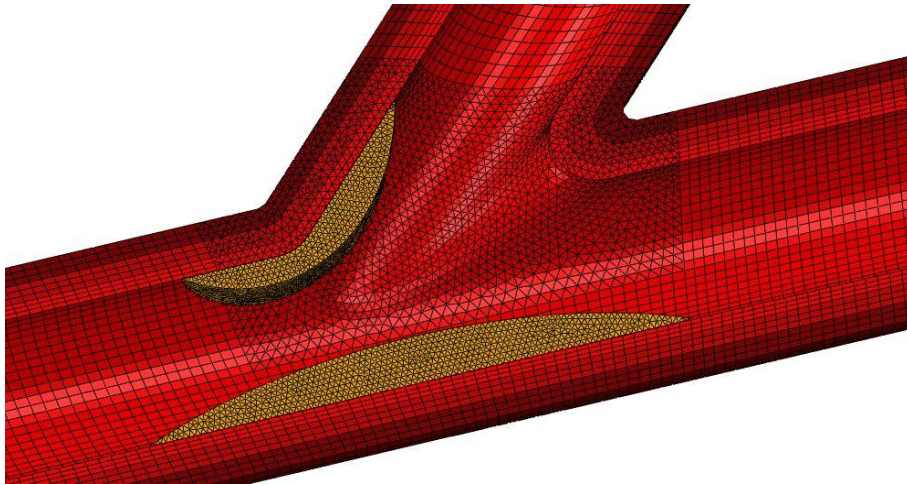


Figura 4.9: Discretizzazione del modello di biforcazione aterosclerotica. Particolare delle due placche e della zona di biforcazione.

4.2.3 Modelli computazionali degli stent

4.2.3.1 Geometrie

Per le simulazioni eseguite in questo lavoro di tesi sono stati utilizzati due diversi modelli di stent, il Multi-link Vision (MLV) (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, U.S.A.) e il Multi-link Frontier (MLF) (Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, U.S.A.). Il primo è uno stent in lega di Cobalto-Cromo progettato per il trattamento di una lesione coronarica generica, mentre il secondo dispositivo, in acciaio inossidabile, è stato ideato specificatamente per il trattamento delle stenosi a carico delle biforcazioni coronariche. I modelli di stent sono stati creati mediante il software Rhinoceros 4.0 Evaluation CAD (Robert McNeel & Associates). Per risalire alle dimensioni reali degli stent sono stati utilizzati i file stereolitografici, ottenuti attraverso μ -TAC, descritti nel precedente paragrafo. Nello specifico, si sono calcolati lo spessore della struttura, il diametro interno e la lunghezza di una maglia degli stent, necessari per poter ricostruire fedelmente la geometria reale dei due dispositivi. A partire da questi parametri e dalle immagini planari dei due diversi design si è ricostruita la geometria piana (Figure 4.10 e 4.11), quindi, sono stati creati i modelli bidimensionali cilindrici degli stent mediante un'opportuna operazione di piegatura effettuata in Rhinoceros.

Il MLV è stato il primo stent realizzato dalla Abbott in lega di Co-Cr. Questo ha consentito di creare una struttura a maglia sottile con ottima rigidità radiale e radiopacità, riducendo al minimo la quantità di metallo introdotta nell'arteria, si tratta infatti di uno tra gli stent disponibili sul mercato con il minore spessore della struttura. Grazie a questa proprietà e all'elevata flessibilità ha dimostrato grande efficacia nel trattamento delle lesioni coronariche. Lo stent nella configurazione non espansa ha una lunghezza di 15.5 mm, un diametro interno di 0.92 mm ed uno spessore nominale di 0.08 mm (Figura 4.12). La struttura è composta da 13 maglie ognuna delle quali è collegata alla successiva grazie a tre link lineari con la parte finale ripiegata a forma di ansa, che consente di ridurre l'effetto di *foreshortening* durante l'espansione.

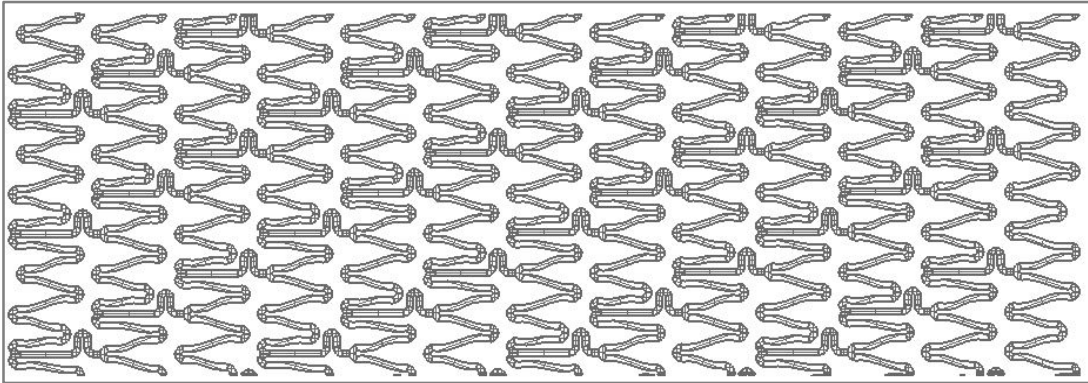


Figura 4.10: visione della geometria planare dello stent Multi-link Vision.

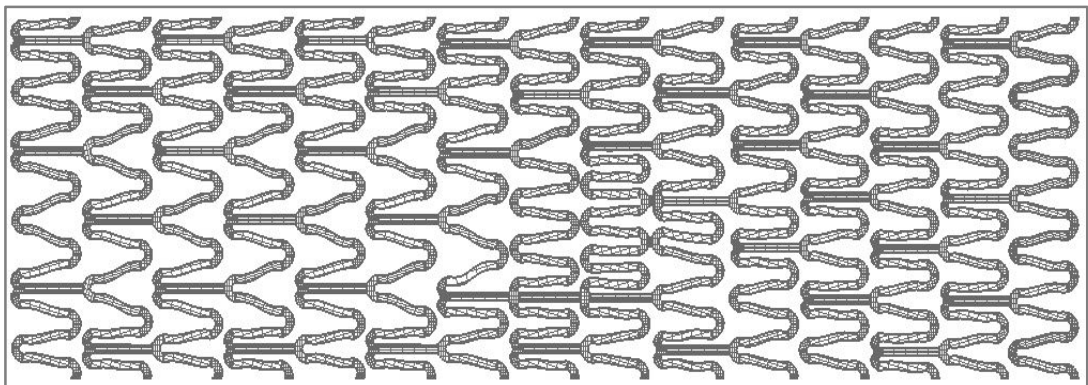


Figura 4.11: visione della geometria planare dello stent Multi-link Frontier.

Il Multi-link Frontier è stato sviluppato per rispondere ad una problematica di sempre maggior interesse che è il trattamento di lesioni a livello delle biforcazioni coronariche. Le caratteristiche di questo stent sono già state descritte nel paragrafo 2.6, brevemente si ricorda che grazie ad un sito di accesso dedicato il MLF consente di lasciare libero l'ostio del ramo secondario, con la possibilità di inserimento di un altro stent.

Lo stent presenta una lunghezza nominale di 18.0 mm ed un diametro interno di 1.37 mm in configurazione crimpata (Figura 4.13). Lo spessore della struttura è maggiore rispetto al MLV a causa dell'uso di una lega in acciaio AISI 316L, nello specifico lo spessore è pari a 0,099 mm. Come indicato dal costruttore (Abbott Vascular) ad ogni taglia dello stent nel ramo principale è associato un opportuno palloncino da utilizzare nel ramo laterale, in questo caso essendo il diametro massimo di espansione nel ramo principale pari a 3.0 mm il palloncino da usare deve essere di 2.0 mm.

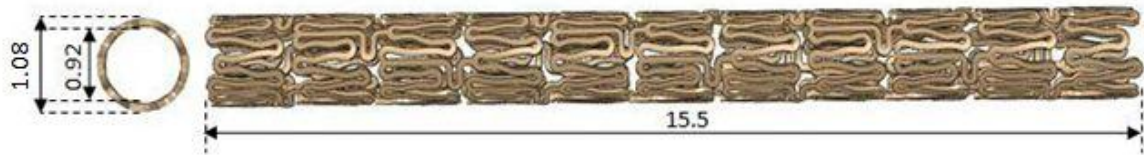


Figura 4.12: modello CAD dello stent Multi-link Vision. Le dimensioni, in millimetri, rappresentano la lunghezza, il diametro esterno e il diametro interno.

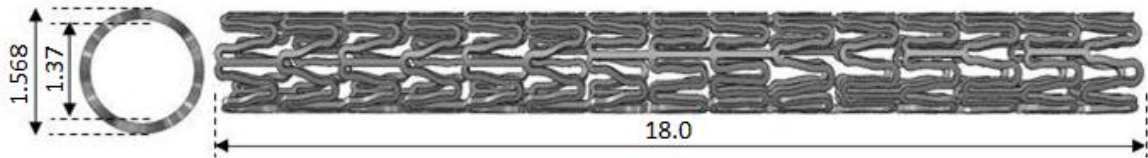


Figura 4.13: modello CAD dello stent Multi-link Frontier. Le dimensioni, in millimetri, rappresentano la lunghezza, il diametro esterno e il diametro interno.

Poiché lo stent MLF deve essere dilatato mediante gonfiaggio simultaneo dei due palloncini, si è reso necessario aprire leggermente la maglia dove si crea il passaggio nel ramo secondario, in modo tale da permettere il posizionamento del palloncino. Questo risultato è stato raggiunto attraverso una simulazione preliminare condotta sullo stent in configurazione già crimpata, utilizzando due piccoli cilindri, opportunamente disposti, che sono stati dilatati in direzione radiale in modo da generare il sito di accesso per il palloncino.

4.2.3.2 Materiali

Il materiale utilizzato per la realizzazione del MLV è una lega di Co-20Cr-15W-10Ni (L-605). Questo materiale grazie all'elevato modulo di elasticità, superiore a quello dei classici stent realizzati con AISI 316L, consente l'utilizzo di strutture metalliche con spessori più piccoli senza compromettere la rigidezza in direzione radiale.

Di seguito sono riportate le caratteristiche fisiche e meccaniche (Tabelle 4.3 e 4.4) del materiale, trovati in letteratura (Materials Coating for Medical Devices: Cardiovascular ASM Materials For Medical Devices Database Committee, 2009).

Componente	Percentuale in peso (%)
Carbonio (C)	0.05-0.15
Cromo (Cr)	19-21
Cobalto (Co)	46.4-53.5
Ferro (Fe)	3
Manganese (Mn)	1-2
Nichel (Ni)	9-11
Fosforo (P)	0.03
Silicio (Si)	0.4
Zolfo (S)	0.03
Tungsteno (W)	14-16

Tabella 4.3: *Composizione chimica della lega Co-20Cr-15W-10Ni. Fonte: Materials Coating for Medical Devices: Cardiovascular ASM Materials For Medical Devices Database Committee, 2009.*

Proprietà	Valore
modulo di elasticità	222-240 GPa
coefficiente di Poisson	0.29-0.35
carico di snervamento	254-819 MPa
carico di rottura	773-1180 MPa
durezza Rockwell	19.2-51.8
durezza Vickers	220-300
densità	9.12-9.24 g/cm ³

Tabella 4.4: *Proprietà meccaniche e fisiche della lega Co-20Cr-15W-10Ni. Fonte: Materials Coating for Medical Devices: Cardiovascular ASM Materials For Medical Devices Database Committee, 2009.*

Le prove di biocompatibilità condotte su questo materiale hanno dimostrato che esso non è trombogenico e non induce risposta negativa da parte dei tessuti molli.

Per descrivere il comportamento meccanico della lega Co-Cr L-605 è stato adottato un modello di plasticità associato alla Von Mises-Hill, utilizzando i dati disponibili in letteratura (Poncin et Proft, 2003). I parametri assunti sono riportati in tabella 4.7.

Il materiale utilizzato per la realizzazione dello stent MLF è un acciaio inossidabile austenitico, AISI 316L, lega metallica caratterizzata dal basso contenuto di carbonio. Si tratta probabilmente del materiale più usato nella realizzazione di dispositivi biomedici e il suo impiego in svariati modelli di stent testimonia la validità del materiale. Di seguito sono mostrate la composizione chimica e le proprietà del materiale (Tabelle 4.5 e 4.6) (Morlacchi e Nichetti, 2008). Anche in questo caso per descrivere il comportamento

meccanico del materiale è stato adottato un modello di plasticità associato alla Von Mises-Hill, e i parametri costitutivi sono stati presi dallo studio di Gastaldi et al. (2009) (Tabella 4.7).

Componente	Percentuale in peso (%)
Ferro (Fe)	65
Cromo (Cr)	17
Nichel (Ni)	12
Molibdeno (Mo)	2.5
Manganese (Mn)	2
Silicio (Si)	1
Fosforo (P)	0.045
Zolfo (S)	0.03
Carbonio (C)	0.03
Altro	0.395

Tabella 4.5: *Composizione chimica della lega AISI 316L.*

Proprietà	Valore
modulo di elasticità	193-200 GPa
coefficiente di Poisson	0.3
carico di snervamento	200 MPa
carico di rottura	500-700 MPa
durezza Rockwell	80
durezza Vickers	155
durezza Brinell	149
densità	8 g/cm ³

Tabella 4.6: *Proprietà meccaniche e fisiche dell'AISI 316L.*

materiale	modulo di Young [GPa]	coefficiente di Poisson	sforzo di snervamento [MPa]	sforzo di rottura [MPa]	deformazione a rottura [%]
CoCr L-602	233	0.35	414	930	45
AISI 316L	193	0.30	205	515	60

Tabella 4.7: *proprietà dei materiali impostate in Abaqus per i due stent.*

4.2.3.3 Discretizzazione tramite elementi finiti degli stent

Partendo dalla geometria piana degli stent, si è realizzata dapprima una mesh di superficie grazie al software commerciale Gambit 2.4.6 (ANSYS, Lanzburg, USA) ed in seguito una mesh di volume grazie al software ABAQUS/CAE 6.8-EF1. Per poter interfacciare i due software è stato necessario l'utilizzo di un programma implementato in C++, fornitoci dal LaBS (*Laboratory of Biological Structure Mechanics*), in grado di convertire la numerazione di nodi ed elementi generata da *Gambit* in una compatibile con l'ambiente ABAQUS.

Gli elementi utilizzati per la mesh degli stent sono esaedrici del tipo C3D8R.

In seguito ad un'analisi di sensitività, basata sul confronto dei valori massimi di sforzo ottenuti in seguito ad una prova di espansione libera condotta su tre diverse mesh dello stent MLV, si è scelto di utilizzare 4 elementi sullo spessore ed una maggiore rifinitura della mesh lungo le creste dove si ha una maggiore concentrazione degli sforzi. Il numero totale di elementi finiti generati per la discretizzazione dei due stent sono 211468 per il Vision e 199888 per il Frontier. La Figura 4.14 mostra i particolari della mesh ottenuta per il MLV.

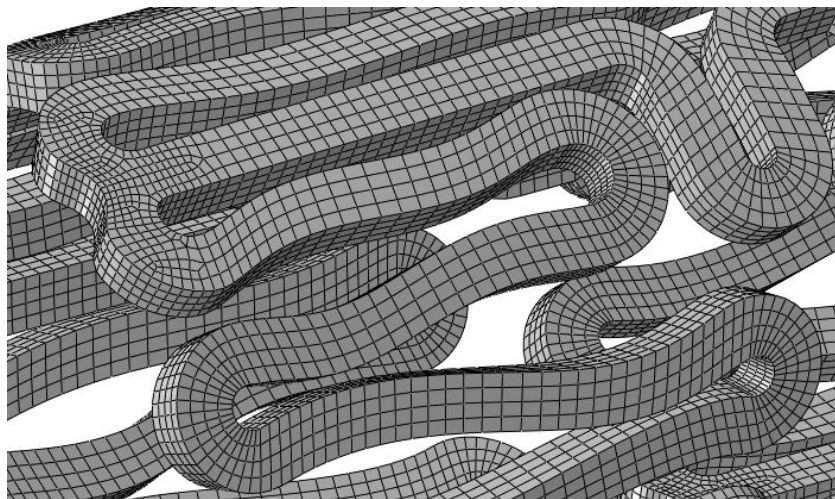


Figura 4.14: particolare della mesh ottenuta per lo stent MLV.

4.2.4 Modello computazionale dei palloncini per angioplastica

4.2.4.1 Geometria

Le simulazioni di espansione dello stent all'interno della biforcazione sono state condotte utilizzando un modello di palloncino sgonfio posizionato precedentemente all'interno dello stent in configurazione crimpata. La geometria adottata rappresenta una semplificazione della reale geometria del palloncino che presenta una configurazione *trifolding*. La scelta di adottare questa semplificazione è scaturita dalla necessità di ridurre la complessità dell'analisi senza peraltro perdere la dinamica di srotolamento tipica della prima fase di gonfiaggio del palloncino polimerico. La geometria del palloncino sgonfio è stata ottenuta a partire dalla sua forma espansa, con diametro di 3 mm e spessore di 0.03 mm, sottoponendo lo stesso ad una pressione negativa sulla sua superficie interna di 0.01 MPa. Si è ottenuta quindi una geometria *multifolding* che è stata successivamente inserita all'interno dello stent non espanso (Figura 4.15).

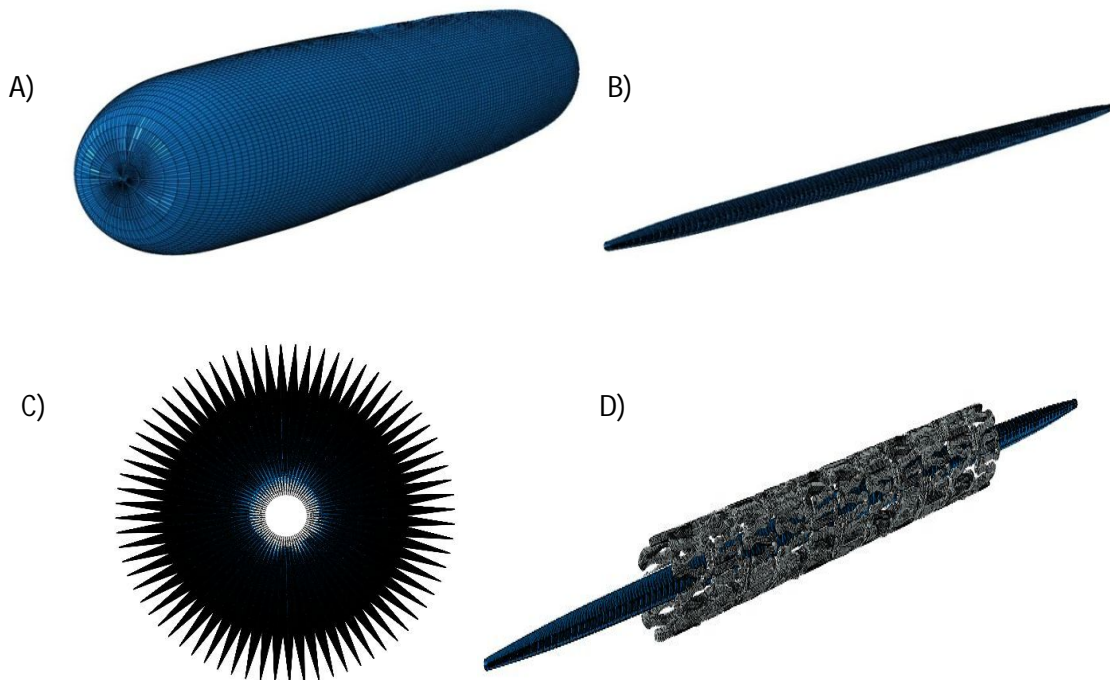


Figura 4.15: A) modello del palloncino per angioplastica gonfio; B) modello richiuso dopo applicazione di una depressione di 0.01 MPa all'interno del palloncino; C) particolare della configurazione multifolding ottenuta per il palloncino chiuso; D) modello del palloncino posizionato all'interno dello stent.

4.2.4.2 Materiale

Le caratteristiche del materiale e il legame costitutivo per il modello del palloncino sono state riprese dallo studio di Gastaldi et al. (2009). Gli autori nello specifico si riferiscono a dispositivi attualmente in commercio in PET, semi-cedevoli. Il materiale è stato considerato isotropo elastico lineare con modulo di Young pari a 1.455 MPa e coefficiente di Poisson pari a 0.3. La densità del materiale è pari a 1256 kg/m³.

4.2.4.3 Discretizzazione tramite elementi finiti dei palloncini

La geometria del palloncino è stata discretizzata attraverso degli elementi membrana a 4 nodi; questi presentano spessore trascurabile, rigidità flessionale nulla e le forze vengono trasmesse solo nel piano considerato. Tali caratteristiche si adattano perfettamente alle caratteristiche di superficie sottile del palloncino e al suo comportamento semi-compiante durante l'espansione dello stent. La mesh è costituita da 17856 elementi lineari quadrati del tipo M3D4R.

4.2.4.4 Geometria del palloncino per la Final Kissing Balloon

Sia per la simulazione della tecnica di stenting della biforcazione con stent lineare Multi-link VISION, che con stent dedicato Multi-link FRONTIER, è stato necessario utilizzare un modello di palloncino differente per simulare la procedura della *Final Kissing Balloon* cioè la dilatazione contemporanea dei due rami di biforcazione. Questa tecnica, infatti, è consigliata nella quasi totalità dei vari tipi di trattamento delle lesioni alle biforcazioni, come ampiamente discusso nel paragrafo 2.5.

La simulazione della FKB è stata implementata attraverso l'uso di due palloncini, con le stesse proprietà dei materiali impostate per il modello precedente, di cui uno viene posizionato nel ramo principale l'altro viene inserito tra le maglie dello stent per raggiungere il ramo secondario. A questo proposito è stato necessario modificare la configurazione del palloncino lineare descritto nel paragrafo precedente, in modo da creare una geometria opportunamente piegata per consentire l'ingresso nel ramo secondario. L'operazione di piegatura del pallone è stata effettuata impostando un'opportuna simulazione in ABAQUS/Explicit, in cui il palloncino chiuso viene fatto scorrere lungo

una guida rigida fino ad entrare in un cilindro curvato secondo l'angolazione desiderata, così da deformare la geometria. I palloncini utilizzati per la *FKB* dello stent MLV sono stati costruiti con diametro di 2.0 e 2.5 mm, per valutare le differenze legate al dimensionamento del pallone sugli sforzi in arteria e la deformazione della cella dello stent in corrispondenza dell'ostio del ramo secondario. Inoltre, si è utilizzato un particolare tipo di palloncino specifico per l'impiego in biforcazione. Questo modello "tapered" (2.0 mm di diametro massimo) presenta una forma affusolata con un diametro che si allarga procedendo dalla parte prossimale a quella distale. In entrambi i casi i palloncini sono stati piegati di un angolo di 55°, per consentire il corretto posizionamento all'interno della biforcazione senza che gli elementi di discretizzazione dello stesso si compenetrino con quelli delle altre parti.

Il palloncino utilizzato per l'espansione attraverso il sito di accesso al ramo secondario dello stent MLF è stato creato con un diametro di 2.0 mm e un angolo di piegatura di 60° (Figura 4.16).

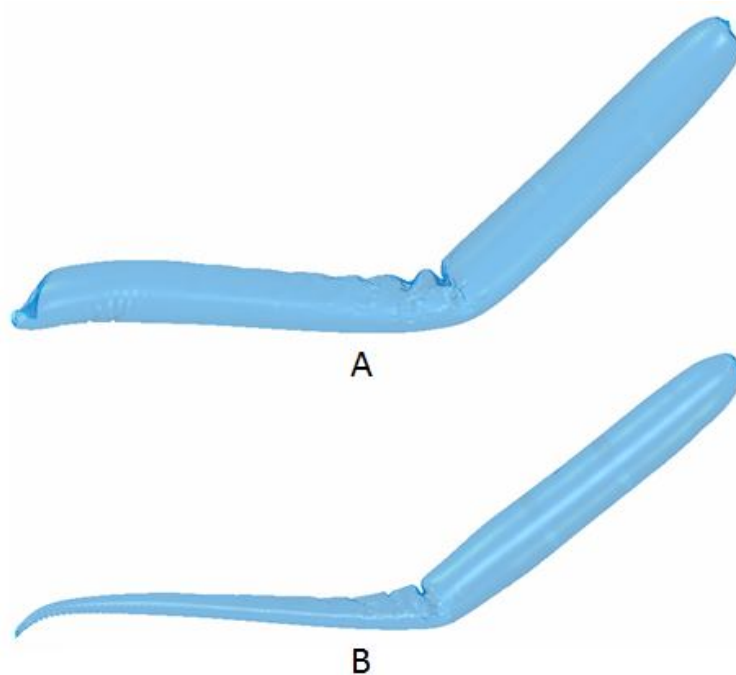


Figura 4.16: modelli dei palloncini per l'accesso al ramo secondario di biforcazione impiegati per la *FKB*: (A) palloncino da 2.0 mm classico; (B) palloncino da 2.0 mm "tapered". Si noti il profilo differente tra i due modelli nella parte prossimale che agisce a livello del ramo principale.

4.3 Impostazioni delle analisi computazionali

4.3.1 Schema di integrazione scelto

Tutte le simulazioni condotte in questo lavoro di tesi sono state effettuate mediante il software ABAQUS/Explicit. Questo utilizza uno schema di integrazione di tipo esplicito, in cui i valori delle variabili dinamiche al tempo $t+\Delta t$ sono ottenuti a partire dai valori calcolati al tempo t . Lo schema di integrazione si basa sulle differenze finite centrate, secondo queste relazioni:

$$\ddot{\mathbf{u}}^{(i)} = \mathbf{M}^{-1} \cdot (\mathbf{F}^{(i)} - \mathbf{I}^{(i)}) \quad (1)$$

$$\dot{\mathbf{u}}^{(i+\frac{1}{2})} = \dot{\mathbf{u}}^{(i-\frac{1}{2})} + \frac{\Delta t^{(i+1)} + \Delta t^{(i)}}{2} \ddot{\mathbf{u}}^{(i)} \quad (2)$$

$$\mathbf{u}^{(i+1)} = \mathbf{u}^{(i)} + \Delta t^{(i+1)} \dot{\mathbf{u}}^{(i+\frac{1}{2})} \quad (3)$$

dove $\dot{\mathbf{u}}$ e $\ddot{\mathbf{u}}$ rappresentano il campo di velocità e le accelerazioni rispettivamente, (i) indica l'incremento temporale corrente, \mathbf{M} è la matrice di massa diagonale, \mathbf{F} è il vettore dei carichi applicati e \mathbf{I} è il vettore delle forze interne. Lo schema di integrazione esplicito presenta il vantaggio, rispetto ad un metodo implicito definito su ABAQUS/Standard, di un minor costo computazionale. Il metodo però gode di stabilità condizionata a differenza dello schema implicito che è incondizionatamente stabile. Ciò significa che la convergenza della soluzione è subordinata ad un valore limite per l'incremento temporale, che né garantisca la stabilità. In particolare il passo di integrazione sarà:

$$\Delta t_{stabile} = \frac{L^e}{c_d}$$

con L^e la più piccola distanza caratteristica presente nella griglia di calcolo e c_d la velocità di propagazione dell'onda elastica del materiale. Per un materiale elastico lineare isotropo con modulo di Poisson nullo essa può essere espressa come:

$$c_d = \sqrt{\frac{E}{\rho}}$$

dove E è il modulo di Young e ρ la densità del materiale. In generale, nel caso di materiali costitutivi non lineari, l'espressione di c_d è determinata facendo una stima del modulo

elastico a partire dalla risposta meccanica caratteristica del materiale, secondo la seguente relazione:

$$c_d = \sqrt{\frac{\hat{\lambda} + 2\hat{\mu}}{\rho}}$$

dove $\hat{\lambda}$ e $\hat{\mu}$ sono una stima delle costanti di Lamè del materiale calcolate ad ogni incremento di carico, considerando la parte volumetrica e deviatorica delle variazioni nello stato di sforzo e deformazione. Il limite di stabilità dipende quindi, sia dalle proprietà del materiale, che dalla dimensione della griglia di discretizzazione e sotto certe condizioni può arrivare ad assumere valori molto piccoli (griglia molto fitta, o elevata velocità di propagazione elastica nel materiale). La scelta di utilizzo del sistema di integrazione esplicito è stata effettuata sulla base delle caratteristiche dei problemi meccanici considerati in relazione alla facilità con cui si raggiunge la convergenza della soluzione attraverso i due solutori. Tutte le simulazioni considerate rappresentano dei problemi dinamici non lineari, che interessano grandi spostamenti e deformazioni. La non linearità nello specifico è determinata sia dai tipi di legami costitutivi impiegati, che dalle condizioni al contorno (contatti multipli tra diverse parti). In tali condizioni si è verificato che lo schema implicito può avere notevoli problemi di convergenza per cui la scelta è maturata verso l'utilizzo del metodo esplicito. Riassumendo le caratteristiche principali del solutore ABAQUS/Explicit sono:

- Minor costo computazionale rispetto a ABAQUS/Standard;
- Maggiore efficienza del metodo esplicito nella risoluzione di interazioni caratterizzate da discontinuità e migliore possibilità di gestione di contatti complicati tra i solidi.
- Utilizza una teoria consolidata per modelli in grandi deformazioni e grandi spostamenti.

4.3.2 Ipotesi di quasi staticità delle simulazioni

A causa della non linearità dei problemi meccanici considerati (complesse condizioni di contatto e legami costitutivi non lineari per le analisi condotte in arteria), tutte le simulazioni sono state condotte assumendo l'ipotesi di quasi staticità dei fenomeni studiati. Seguendo questa assunzione si è reso necessario verificare di volta in volta il bilancio energetico del sistema, in modo tale da mantenere trascurabili gli effetti legati alle forze inerziali. Questa ipotesi è verificata se il rapporto tra energia cinetica (EK) del sistema ed energia interna (EI) si mantiene al di sotto del 5%. Nel caso in cui i fenomeni analizzati presentino delle implicazioni strutturali in campo plastico, il controllo delle energie risulta un fattore ancor più critico affinché i risultati ottenuti non siano affetti da deformazioni permanenti non reali, dovute esclusivamente alla dinamica simulata. In particolare, occorre verificare che eventuali fenomeni cinetico-inerziali si esauriscano prima dell'insorgenza di plasticizzazione del materiale (EP). La strategia dunque è stata quella di scegliere una dinamica di carico abbastanza lenta per tutti i fenomeni considerati in modo tale da indurre la plasticizzazione delle strutture solo dopo l'esaurimento dei fenomeni cinetico-inerziali. Il grafico in Figura 4.17 evidenzia l'analisi condotta sulle energie al termine delle simulazioni.

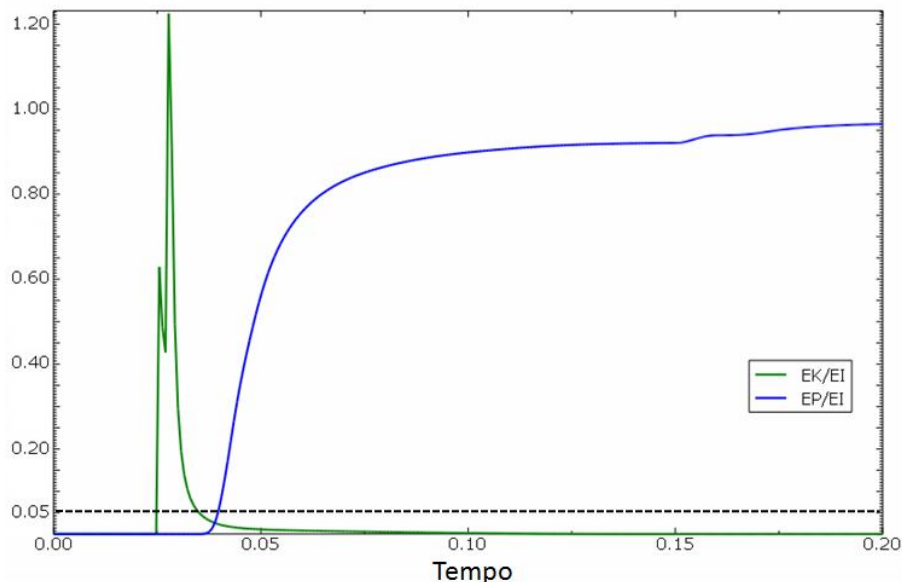


Figura 4.17: grafico delle energie per la verifica della condizione di quasi staticità eseguita al termine delle simulazioni condotte. Perché l'ipotesi sia verificata è necessario che il rapporto tra l'energia cinetica e quella interna si mantenga al di sotto del 5% quando compaiono i fenomeni plastici definiti dal rapporto tra energia plastica e energia interna.

4.3.3 Fattore di scala sulle densità

Si è visto in precedenza come il $\Delta t_{stabile}$ sia influenzato dalle proprietà meccaniche dei materiali impostati nelle simulazioni. In queste condizioni il valore di incremento temporale può essere molto piccolo e aumentare il peso computazionale delle analisi. Infatti, il valore di $\Delta t_{stabile}$ è legato al numero di incrementi di carico secondo la seguente relazione:

$$n = T / \Delta t, \quad \text{con } \Delta t \leq \Delta t_{stabile}.$$

Al fine di diminuire l'onere computazionale delle simulazioni si è adottata la strategia del *mass-scaling* disponibile in ABAQUS/Explicit, cioè si sono imposti dei fattori di scala sulle densità in modo da velocizzare le analisi. L'aumento delle densità deve essere però controllato in modo tale che i fenomeni cinetico-inerziali rimangano trascurabili. Tale controllo è stato effettuato ancora una volta verificando che il rapporto tra energia cinetica ed energia interna del sistema si mantenga al di sotto del 5%. In tutte le simulazioni condotte si è impostato un valore per il *mass-scaling* pari a $5 \cdot 10^{-7}$.

4.3.4 Modalità di applicazione del carico

Le simulazioni di espansione libera degli stent per il confronto tra i modelli CAD e da μ -TAC, sono state effettuate imponendo uno spostamento in direzione radiale dei nodi di un cilindro posizionato all'interno dei dispositivi. Nel secondo caso di studio, invece, l'espansione dello stent all'interno della biforcazione coronaria è stato simulato applicando un carico pressorio all'interno del palloncino per angioplastica. In entrambi i casi, comunque, è necessario in ABAQUS/Explicit definire la dinamica temporale con cui vengono applicati i carichi o gli spostamenti nodali. Tale andamento è stato scelto in modo opportuno così da evitare l'insorgere di possibili fenomeni cinetico-inerziali che alterino la condizione di quasi staticità. Per l'accuratezza e l'efficienza delle analisi esplicite è richiesto, infatti, che il carico sia applicato lentamente così da limitare le variazioni di accelerazione tra uno step e il successivo. Per tenere conto di questi problemi, nelle analisi condotte si è scelta una curva di tipo “*smooth-step*” per descrivere l'andamento temporale dei carichi o degli spostamenti (Figura 4.18).

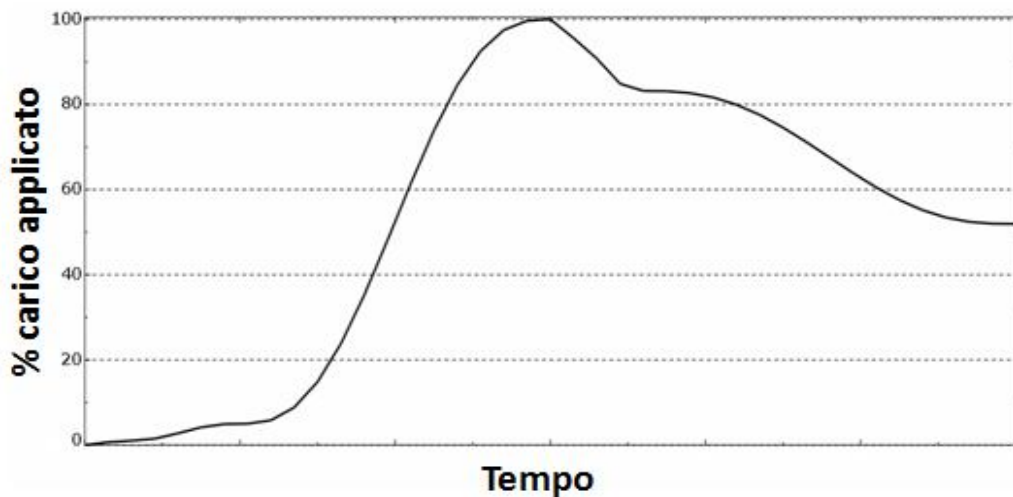


Figura 4.18: curva carico-tempo applicata durante il processo di espansione e recupero elastico dello stent.

Questa funzione, disponibile in ABAQUS, raccorda automaticamente ognuna delle coppie di dati carico-tempo assegnate in modo che le derivate prime e seconde assumano valore nullo nei punti di cambiamento della pendenza. La dinamica di espansione impostata nelle analisi è stata scelta, quindi, sulla base di queste considerazioni, in modo tale da mantenere le condizioni di quasi staticità diminuendo contemporaneamente l'onere computazionale.

4.3.5 Definizione dei contatti tra i corpi

Tutti i fenomeni presi in esame sono dei problemi strutturali di contatto tra i corpi per cui la definizione delle opportune interazioni tra le parti rappresenta un punto cruciale delle analisi agli elementi finiti. In questo lavoro di tesi si è scelto di utilizzare come algoritmo di gestione dei contatti tra i corpi il “*General Contact Algorithm*”, disponibile solo su ABAQUS/Explicit. Questo tipo di algoritmo, infatti, presenta il vantaggio di poter gestire senza problemi le interazioni reciproche anche tra le geometrie più complesse, inoltre, può essere utilizzato nel caso di contatti simultanei tra più superfici. Lo svantaggio è, invece, quello di disporre di un numero ridotto di proprietà di contatto impostabili. La scelta di utilizzo di questo algoritmo è stata dettata dalle irregolarità delle superfici dello stent che interagiscono con la superficie del cilindro durante la simulazione di espansione libera nel primo caso considerato. Nella simulazione della meccanica di stenting della biforcazione coronarica, inoltre, questo tipo di algoritmo consente di gestire in modo ottimale le

interazioni simultanee che coinvolgono le superfici del dispositivo impiantato con le pareti vascolari, le placche ateromatose e le superfici dei palloncini per angioplastica utilizzati per l'espansione.

L'algoritmo di contatto utilizzato effettua il calcolo delle pressioni generate tra le aree di contatto dei corpi attraverso un approccio di tipo *penalty* in cui, ad ogni incremento, viene analizzato lo stato di penetrazione dei nodi di una superficie, detta *slave*, nell'altra superficie, detta *master* (Figura 4.19). Le forze di contatto, funzioni della distanza di penetrazione, sono applicate ai nodi della superficie *slave* per opporsi alla penetrazione, mentre forze uguali e opposte agiscono sulla superficie *master* nei punti di penetrazione. Il comportamento meccanico delle superfici coinvolte nel contatto sono, invece, definite attraverso delle proprietà che descrivono la relazione tra pressione e penetrazione (*overclosure*) in direzione perpendicolare alle superfici e il coefficiente di attrito tra i due corpi in direzione trasversale. In particolare, si è scelta un'interazione in direzione normale del tipo "*hard contact*" così da minimizzare la penetrazione della superficie *master* nella superficie *slave* nei punti di contatto e impedire il trasferimento degli sforzi a trazione attraverso l'interfaccia. Il comportamento tangenziale tra i corpi, invece, è stato definito attraverso un modello alla Coulomb isotropo, impostando un coefficiente di attrito di 0.2 sia per il contatto fra stent e palloncino, sia per il contatto tra i diversi palloncini (<http://engineershandbook.com>) e di 0.06 per i contatti con i tessuti biologici (Dunn et al., 2007).

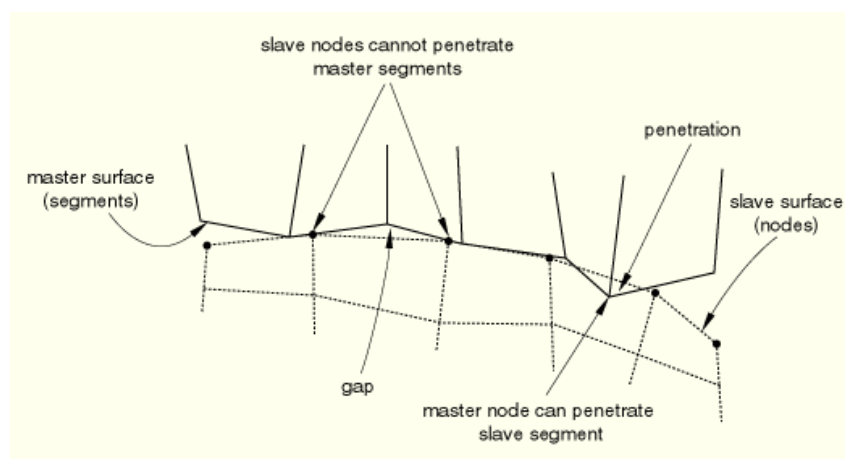


Figura 4.19: Contatto e discretizzazione dell'interazione tra superficie master e slave.

4.4 Simulazione di espansione libera degli stent

La simulazione numerica di una prova di espansione libera dello stent creato a partire dal file STL è stata suddivisa in 2 step: espansione e recupero elastico (*recoil*) di seguito descritti (Figura 4.20).

1. **Espansione:** il cilindro posizionato all'interno del dispositivo viene espanso applicando uno spostamento in direzione radiale dei suoi punti nodali, fino al raggiungimento di un diametro nominale interno dello stent pari a 3.0 mm. I nodi del cilindro sono vincolati in direzione circonferenziale e assiale in modo da impedirne gli spostamenti longitudinali e le rotazioni rigide. Lo stent, invece, viene vincolato in direzione assiale e circonferenziale attraverso 3 punti posizionati nel punto centrale delle sezioni dei link rettilinei. Durante questo step la superficie esterna del cilindro viene in contatto con quella interna dello stent. La durata complessiva dell'espansione è stata fissata a 0.30 s.
2. **Recupero elastico (*recoil*):** il cilindro viene sgonfiato imponendo uno spostamento in direzione opposta alla precedente. In questo modo si consente alla struttura di recuperare parte delle deformazioni elastiche generate dallo step precedente. In questa fase non vi è contatto tra nessuna superficie. La durata del recoil è stata anch'essa fissata a 0.3 s.

Nel caso dell'espansione libera del modello di stent ricostruito attraverso software CAD è stato necessario impostare due step preliminari in modo da crimpare lo stent fino ad ottenere la dimensione nominale di partenza dello stent ottenuto da μ -TAC. Infatti, il dispositivo è stato ricostruito nella sua configurazione espansa. La riduzione del diametro dello stent è stata effettuata attraverso un cilindro più grande cui è stato imposto uno spostamento dei punti nodali fino a raggiungere la dimensione opportuna. Quindi si è eseguito un secondo step per il recupero delle deformazioni elastiche e infine il modello è stato scaricato dagli sforzi residui in modo da poter eseguire l'espansione libera nelle stesse condizioni dell'altro modello. In questo caso la durata dei due step è stata imposta a 0.15 s e 0.05 s rispettivamente.

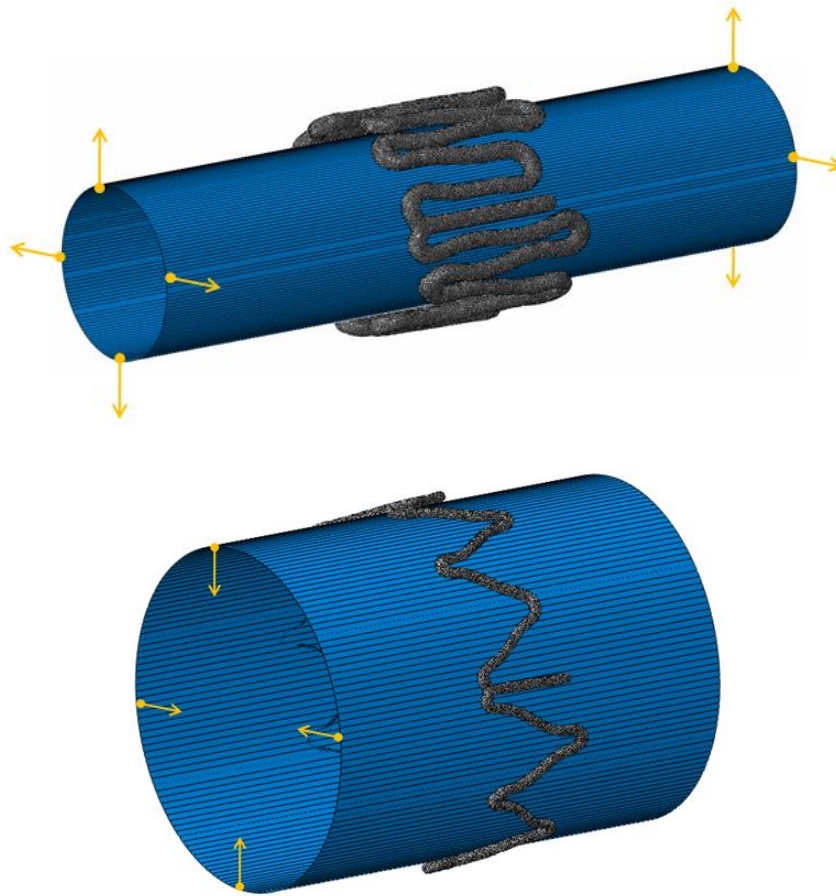


Figura 4.20: *schema della simulazione di espansione libera (sopra) e recoil (sotto) dello stent.*

4.5 Simulazione di stenting della biforcazione coronaria

4.5.1 Simulazione di stenting della biforcazione con stent coronarico “non-dedicato”

Per l’analisi della meccanica di stenting di una biforcazione coronarica aterosclerotica si è voluto simulare la tecnica più diffusa nella pratica interventistica cioè il *provisional stenting* del ramo principale. La procedura consiste nell’entrare attraverso un catetere con all’estremità un palloncino per angioplastica su cui è montato uno stent, nella zona stenotica, quindi attraverso una pressione di alcune atmosfere il palloncino viene gonfiato in modo da allargare la zona occlusa e nello stesso tempo rilasciare la struttura metallica che previene il ritorno elastico della parete vascolare. Durante la seconda fase del processo vengono inseriti due palloncini (*FKB*), uno nel ramo principale e l’altro in quello secondario attraverso le maglie dello stent. Questi vengono gonfiati simultaneamente così

da aumentare l'area di ingresso al ramo secondario e ridurre la zona ostruita dalla presenza di strutture metalliche che possono alterare il flusso ematico aumentando il rischio di restenosi. Questa pratica è stata infine confrontata con l'utilizzo di uno stent dedicato progettato esclusivamente per il trattamento delle lesioni delle biforcazioni coronariche.

Le simulazioni condotte sono state suddivise in diversi *step* che riproducono attraverso delle opportune condizioni al contorno, con alcune semplificazioni, le diverse fasi della procedura interventistica (Figura 4.21). Di seguito vengono descritti gli step implementati, facendo riferimento alle condizioni di carico, i vincoli e le interazioni imposte.

7. **Crimpaggio dello stent:** questo primo step consente di ridurre il diametro nominale del dispositivo così da poter essere inserito all'interno dell'arteria. Questo effetto è stato raggiunto attraverso un cilindro esterno al quale è stato imposto uno spostamento dei punti nodali in direzione radiale in modo da ottenere un diametro esterno di 1.08 mm. In questa fase i nodi del cilindro sono vincolati in direzione circonferenziale e assiale per evitare degli spostamenti e delle rotazioni rigide durante il crimpaggio. Durante questo step le superfici a contatto sono quella interna del cilindro e quella esterna dello stent, mentre si è imposto un "*Self Contact*" per la superficie laterale del dispositivo in modo da evitare che durante la riduzione del diametro le strutture delle maglie venissero in contatto tra di loro penetrandosi. La durata dello step è stata fissata a 0.15 s.
8. **Recoil:** il cilindro viene ritratto attraverso uno spostamento dei punti nodali in direzione opposta alla precedente in modo tale da consentire il recupero delle deformazioni elastiche. La struttura deformata dello stent è stata quindi importata all'interno del modello numerico della biforcazione coronarica conservando la distribuzione di sforzi residui dal processo di crimpaggio dello stent.
9. **Espansione dello stent nel ramo principale:** lo stent viene posizionato all'interno del ramo principale inserito su un palloncino per angioplastica. Viene quindi imposta una pressione di 1.00 MPa (circa 10 atm) sulla superficie interna del pallone in modo da consentirne la graduale espansione e il rilascio dello stent nel vaso. La dinamica temporale è stata definita secondo una funzione del tipo "*smooth step*". Durante questa fase il palloncino è stato vincolato alle due estremità in direzione radiale e circonferenziale e in direzione assiale nella sola estremità prossimale, così da simulare

la presenza del catetere. I nodi centrali sulla superficie del palloncino, invece, sono stati vincolati in direzione circonferenziale e assiale per impedirne le rotazioni e le traslazioni rigide. I nodi delle sezioni terminali dell'arteria sono stati vincolati in direzione longitudinale così da riprodurre la presenza dell'intero albero coronarico. Durante questo step le superfici a contatto sono quella del palloncino con quella interna dello stent e con le strutture biologiche, la superficie esterna dello stent con la parete vascolare interna e con le placche. La durata complessiva dello step è stata fissata a 0.20 s.

10. **Rilascio della pressione sul palloncino:** la pressione imposta sulla superficie interna del palloncino viene gradualmente riportata a zero consentendo il recupero elastico sia dello stent che dell'arteria. In questo secondo step le condizioni al contorno e le interazioni restano invariate rispetto alla fase precedente e il tempo è di 0.05 s.

A questo punto, nel primo caso di simulazione di espansione dello stent nel solo ramo principale, si passa direttamente allo *step 7*, mentre nel caso di espansione con FKB si procede per gli step successivi.

11. **Espansione con Final Kissing Balloon:** dopo aver espanso lo stent all'interno del ramo principale della biforcazione ed aver estratto il palloncino si procede posizionando i due palloncini utilizzati per il FKB, facendo attenzione a non sovrapporre gli elementi dei palloncini con quelli della struttura dello stent soprattutto nella zona di ingresso al ramo secondario. In questa fase si trascura l'effetto di avanzamento attraverso il catetere dei due palloncini, assumendo l'istante di tempo in cui questi sono già perfettamente posizionati all'interno della biforcazione. Si è imposta quindi una pressione positiva di 1.0 MPa sulla superficie interna dei due palloncini in modo da gonfiarli simultaneamente. Le due estremità prossimali dei palloni sono state vincolate nelle direzioni radiale, circonferenziale e longitudinale per simulare la presenza del catetere. La parte distale del pallone nel ramo principale è stata vincolata nelle direzioni radiale e circonferenziale, mentre quella del pallone che entra nel ramo secondario è stata vincolata nella sola direzione radiale. Questi vincoli consentono i movimenti rigidi dei due palloni dovuti alla loro interazione reciproca. Le estremità dell'arteria sono vincolate come nei precedenti step. Le interazioni in questa fase includono, rispetto alle precedenti, il contatto tra le superfici dei palloncini, tra

queste e la superficie dello stent, le pareti vascolari e le placche. La durata di questa fase è di 0.20 s.

12. **Rilascio della pressione sui palloncini:** viene riportata a zero la pressione che agisce all'interno dei due palloncini seguendo la curva di tipo *smooth step* definita per tutti i carichi imposti, permettendo così il ritorno elastico dello stent e dell'arteria. I vincoli e le interazioni restano invariati rispetto allo step precedente, mentre il periodo temporale è di 0.05 s.

13. **Variatione delle proprietà di contatto:** quest'ultimo step implementato non ha alcuna valenza biologica, ma soltanto computazionale. In quest'ultima fase vengono variate le proprietà di contatto tra lo stent e la parete vascolare dell'arteria e delle placche in modo tale che la struttura del dispositivo penetri leggermente all'interno di queste. Questo procedimento servirà per le future analisi fluidodinamiche che potranno essere condotte per studiare implicazioni gli effetti sul flusso sanguigno all'interno del ramo principale e tra le maglie dello stent nel ramo secondario. In questo modo infatti si crea una struttura unica e compatta che può essere importata nei codici numerici fluidodinamici.

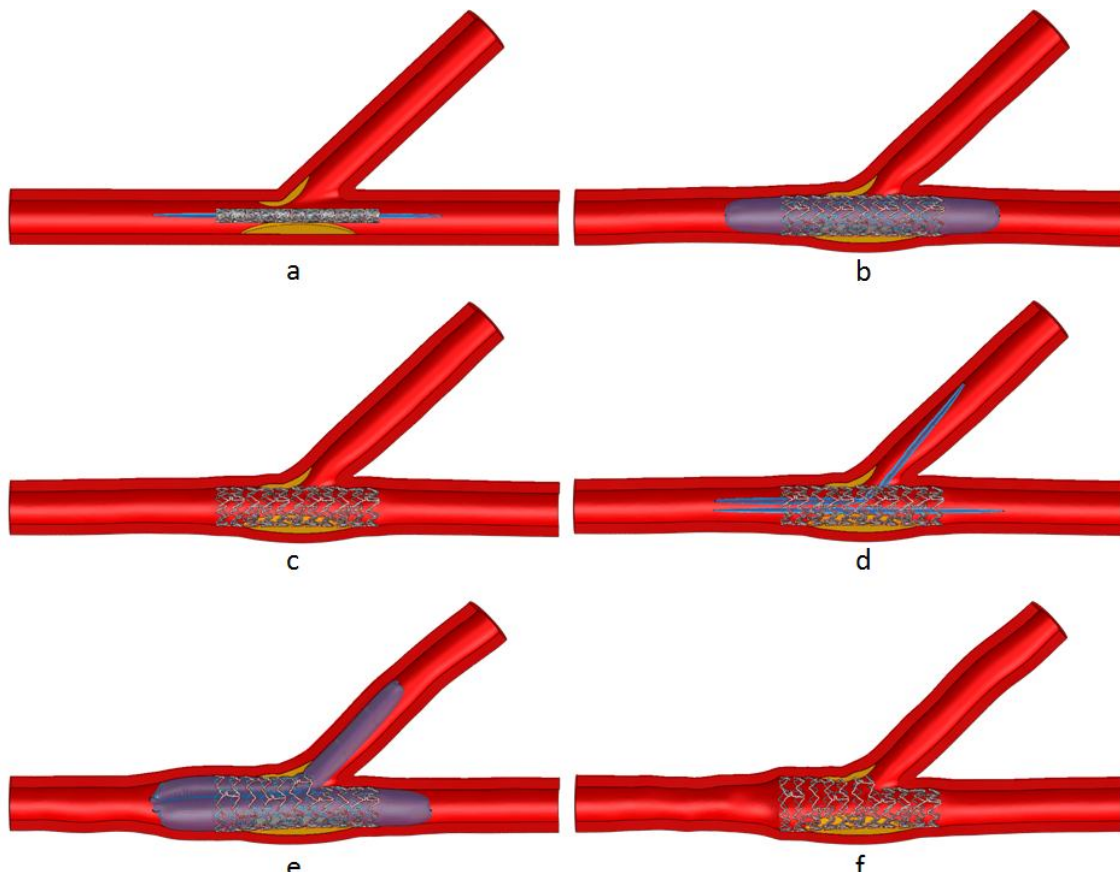


Figura 4.21: fasi della procedura di stenting della biforcazione: (a) posizionamento dello stent montato sul palloncino nel ramo principale; (b) espansione del palloncino nel ramo principale con una pressione di 1.0 MPa; (c) recupero elastico della struttura dello stent e dell'arteria dopo lo sgonfiaggio del palloncino; (d) posizionamento dei due palloncini nei rami di biforcazione per il FKB; (e) espansione simultanea dei due palloncini con una pressione di 1.0 MPa; (f) recupero elastico dello stent e dell'arteria al termine della procedura.

Al fine di studiare le implicazioni sulla meccanica di stenting della dimensione e del tipo di palloncini utilizzati e del loro posizionamento all'interno della biforcazione, sono stati simulati i seguenti casi:

Caso 1: espansione del solo ramo principale. Questo primo caso è stato simulato per poter effettuare un confronto con gli effetti della FKB che è indicata, secondo le linee guida, come fase finale necessaria della tecnica *provisional stenting*.

Caso 2: è stato simulato il *provisional stenting* con FKB eseguita con palloncino nel ramo secondario dal diametro nominale di 2.0 mm in configurazione espansa. In questo caso il palloncino è stato inserito tra le maglie dello stent in posizione centrale (Figura 4.25 sinistra).

Caso 3: a differenza del caso precedente la procedura di FKB è stata replicata inserendo il palloncino da 2.0 mm nel ramo secondario in posizione prossimale attraverso le maglie laterali del dispositivo (Figura 4.22 destra).

Caso 4: per effettuare la FKB si è utilizzato un palloncino “tapered” nel ramo secondario (Figura 4.23). Questo tipo di palloncino è lo stesso utilizzato per l’espansione dello stent dedicato e dovrebbe limitare il *foreshortening* dello stent nella zona prossimale dove agiscono i due palloni e limitare l’entità degli sforzi sulla parete dell’intima.

Caso 5: è stato effettuato il *provisional stenting* con FKB attraverso un palloncino nel ramo secondario con diametro di 2.5 mm (Figura 4.26 sinistra).

Caso 6: è stato utilizzato un palloncino uguale a quello del caso precedente per eseguire la FKB, modificando però il posizionamento dei due palloncini nel ramo principale (Figura 4.24 destra) in modo da studiare il diverso effetto in termini di deformazione e sforzi alla parete vascolare.

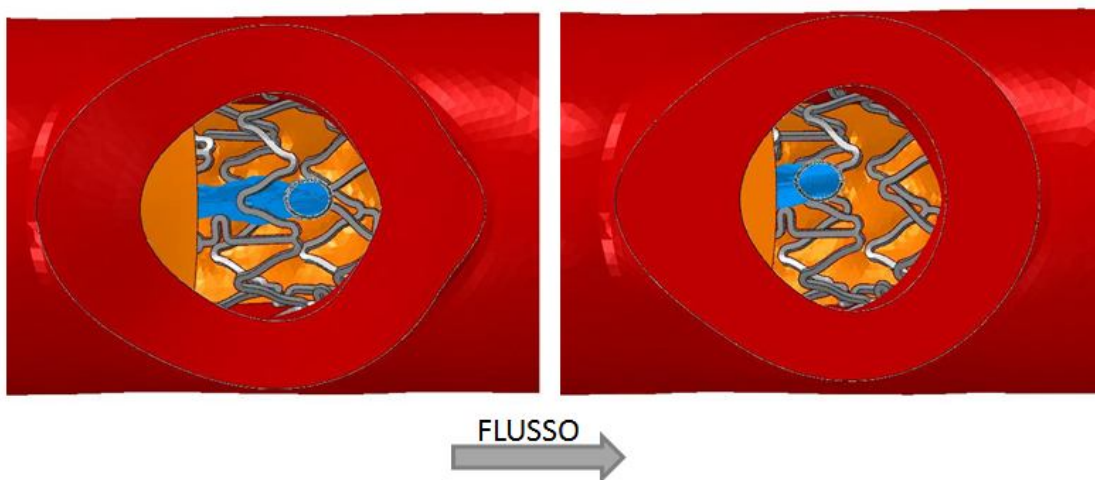


Figura 4.22: simulazione della FKB con accesso al ramo secondario attraverso palloncino (azzurro) in posizione prossimale (sinistra) e distale (destra).

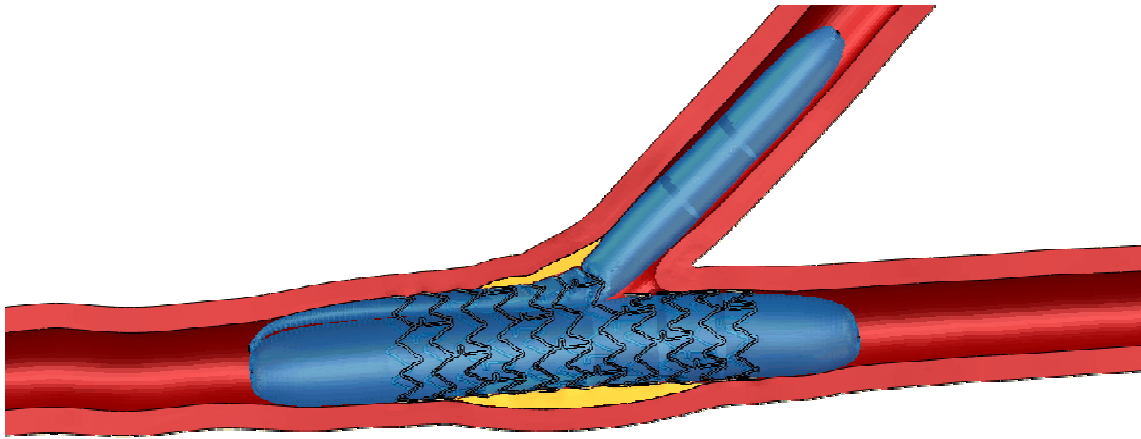


Figura 4.23: FKB con palloncino tapered da 2.0 mm nel ramo secondario. Si può notare rispetto al caso 2 e 3 come la zona prossimale della biforcazione, dove agiscono i due palloncini, sia meno deformata grazie alla forma affusolata del palloncino.

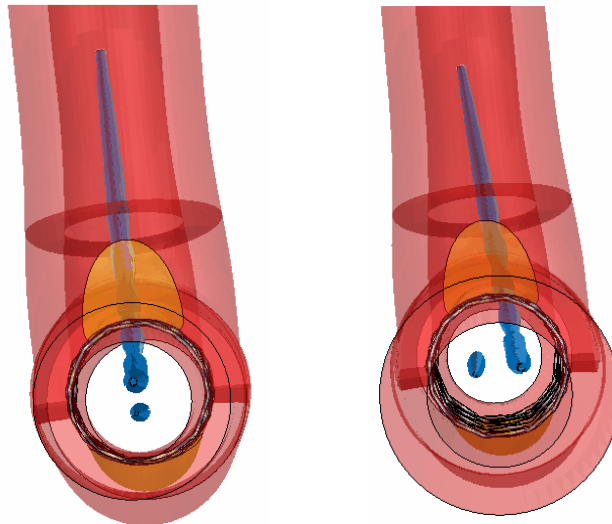


Figura 4.24: configurazioni con cui sono stati posizionati i due palloncini per la FKB dello stent MLV: caso 5 (sinistra) e caso 6 (destra).

4.5.2 Simulazione di stenting della biforcazione con stent “dedicato”

Al termine di questo lavoro di tesi è stato simulato il trattamento delle lesioni di biforcazione attraverso uno stent dedicato (MLF) per evidenziare le differenze con uno stent generico e gli eventuali miglioramenti che derivano dall’impiego di un dispositivo progettato esclusivamente per le biforcazioni coronariche. Gli step implementati per questa analisi numerica sono descritti di seguito (Figura 4.26).

1. **Crimpaggio dello stent:** viene ridotto il diametro nominale del dispositivo attraverso un cilindro esterno cui è imposto uno spostamento radiale dei punti nodali fino al raggiungimento di un valore di 1.238 mm. I vincoli, le interazioni di contatto e la durata dello step sono stati impostati uguali a quelli definiti per lo step iniziale della simulazione di stenting con MLV, descritta nel paragrafo precedente.
2. **Recoil:** aumentando il diametro del cilindro si è consentito il recupero elastico della struttura del dispositivo, mantenendo la distribuzione degli sforzi residui derivanti dal processo di crimpaggio.
3. **Apertura del sito dedicato all'ingresso del ramo secondario:** il MLF presenta, come descritto in precedenza, un sito di accesso che permette l'ingresso del palloncino all'interno del ramo secondario. Questo permette di eseguire in modo facile la procedura di posizionamento del dispositivo all'interno della biforcazione e poter eventualmente introdurre un secondo stent nel ramo secondario. Per consentire l'ingresso del pallone attraverso le maglie dello stent è stato necessario, quindi, implementare uno step in cui viene aperta leggermente la zona dedicata, così da evitare che i nodi del pallone si sovrapponevano a quelli dello stent. Questo risultato è stato ottenuto utilizzando due piccoli cilindri, posizionati in modo opportuno tra le strutture del dispositivo, ai quali è stato imposto uno spostamento in direzione radiale dei nodi così da aumentarne il diametro fino ad una dimensione tale da generare lo spazio per il palloncino utilizzato. Al termine di questo step si è consentito il recupero elastico della struttura e si è importata la configurazione deformata con gli sforzi residui all'interno della biforcazione (Figura 4.25).
4. **Espansione dello stent:** viene imposta una pressione di 1.0 MPa sulla superficie interna dei due palloncini seguendo una curva del tipo *smooth step*. Ciò consente il gonfiaggio simultaneo dei due palloni e il rilascio del dispositivo nel ramo principale della biforcazione. I vincoli e le interazioni di contatto sono analoghi a quelli impostati nello step 5 che riproduce il FKB eseguito per lo stent MLV. La durata del fenomeno è di 0.30 s.

5. **Rilascio della pressione sui palloncini:** i palloni vengono sgonfiati riducendo gradualmente la pressione che agisce sui due palloncini permettendo il recupero elastico della struttura e dell'arteria. Questo step ha un tempo di durata di 0.05 s.
6. **Variazione delle proprietà di contatto:** come nel caso precedente questo step ha l'unico scopo di permettere l'utilizzo delle simulazioni strutturali condotte per le future indagini numeriche fluidodinamiche.

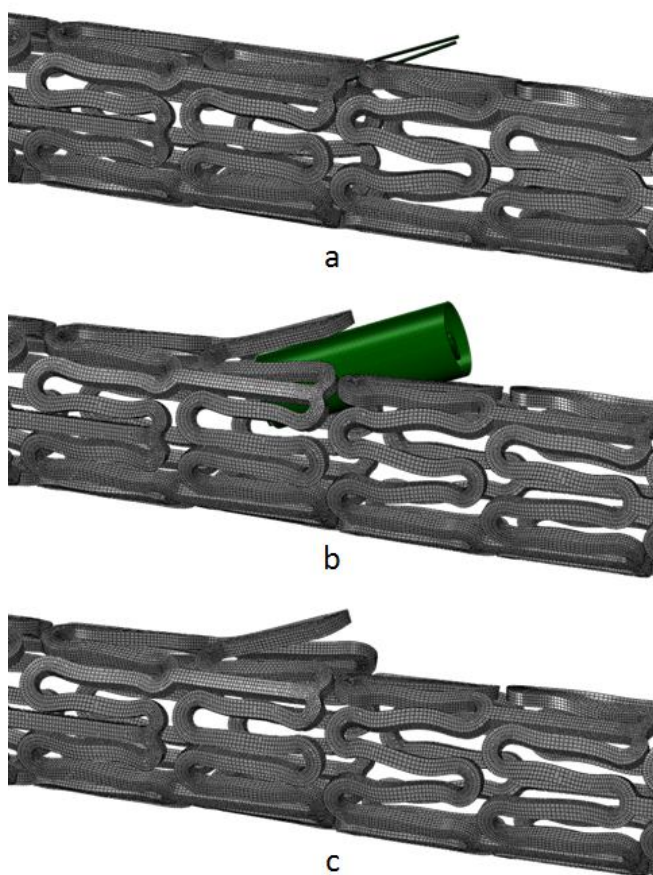


Figura 4.25: fasi della procedura di apertura del sito di accesso dedicato al ramo secondario dello stent MLF stenting della biforcazione con stent MLF: (a) posizionamento di due cilindri; (b) espansione dei cilindri attraverso uno spostamento imposto in direzione radiale; (c) recupero elastico della struttura dello stent.

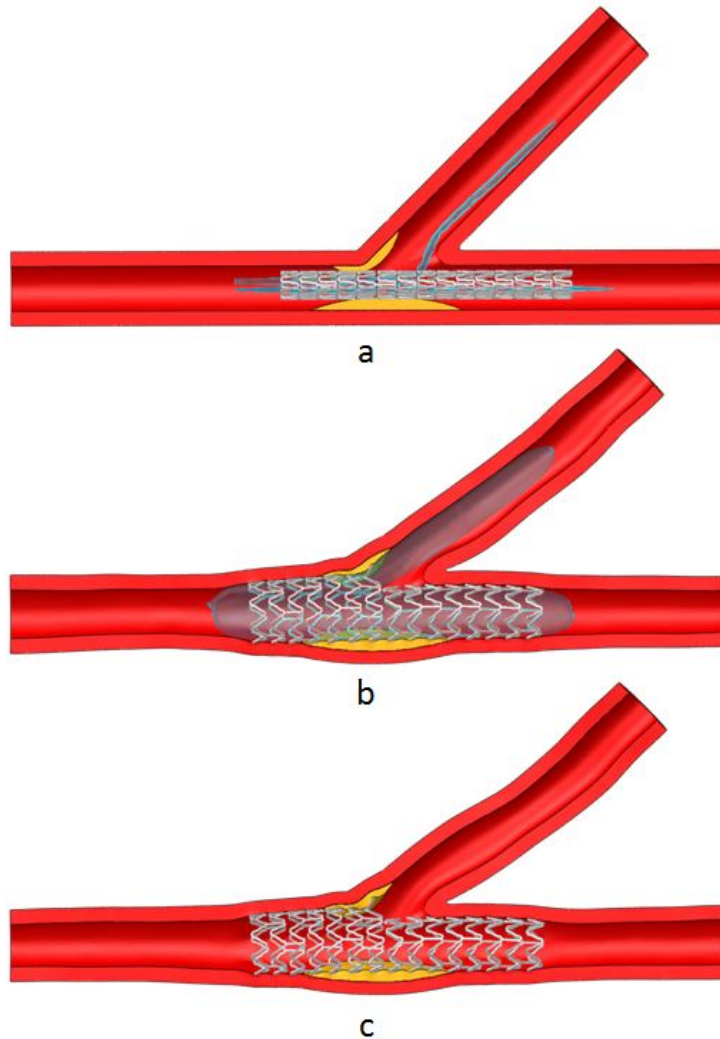


Figura 4.26: fasi della procedura di stenting della biforcazione con stent MLF: (a) posizionamento dello stent nel ramo principale; (b) espansione dei due palloncini nei rami di biforcazione con una pressione di 1.0 MPa; (c) recupero elastico della struttura dello stent e dell'arteria dopo il rilascio della pressione si palloncini.

4.6 Parametri analizzati al termine delle simulazioni numeriche

Al termine delle simulazioni numeriche effettuate sono stati estratti una serie di parametri di interesse per i diversi casi di studio proposti in questo lavoro di tesi. In particolare ci si è soffermati sullo stato di sollecitazione e deformazione dello stent durante la procedura di espansione libera o in arteria e sull'impatto della tecnica di stenting sulle pareti vascolari e sulla riduzione effettiva del grado di stenosi.

4.6.1 Parametri utilizzati per il confronto tra modello da μ -TAC e modello CAD

Per il confronto tra il modello numerico di stent ottenuto da μ -TAC e quello ricostruito con software CAD, in una prova di espansione libera, sono stati analizzati i seguenti parametri:

- il volume complessivo della struttura dello stent ottenuto con le due diverse procedure;
- la distribuzione degli sforzi di von Mises sulla struttura dello stent;
- il valore degli sforzi massimi di von Mises sullo stent e le parti della struttura in cui si concentrano;
- le deformazioni plastiche equivalenti (PEEQ) sullo stent.

In particolare questi valori sono stati confrontati tra loro in modo da osservare se la meccanica di espansione ottenuta per una geometria ricostruita manualmente attraverso un codice CAD sia analoga a quella che si ottiene per un modello che riproduce la reale struttura dello stent.

4.6.2 Parametri estratti dalle simulazioni di stenting della biforcazione coronarica

Nel secondo caso di studio proposto, le simulazioni strutturali condotte hanno permesso di estrarre alcuni parametri di interesse per valutare le implicazioni riguardo la meccanica di stenting di una biforcazione coronarica. In particolare, è stato possibile analizzare l'effetto del posizionamento di uno stent sulle pareti arteriose e indagare le variazioni dovute all'utilizzo di diverse strategie e differenti tipi di palloncino. Queste simulazioni consentono anche di valutare lo stato del dispositivo durante le fasi del rilascio e danno utili indicazioni per l'ottimizzazione delle procedure interventistiche di trattamento delle lesioni a carico delle biforcazioni coronariche e il miglioramento del design degli stent.

I parametri estratti per analizzare l'impatto del posizionamento dello stent sulla biforcazione coronarica sono stati:

- lo stato di sollecitazione sulla parete vascolare e sulle placche valutato in termini di sforzi Principali Massimi;
- la deformazione complessiva della biforcazione;
- l'area delle sezioni del ramo principale e dell'ingresso del ramo secondario, dove sono presenti le placche, per valutare il grado di stenosi residuo.

I parametri estratti, invece, per valutare lo stato del dispositivo al termine di ogni fase della procedura simulata sono stati:

- la distribuzione degli sforzi di von Mises sulla struttura dello stent;
- l'entità degli sforzi massimi di von Mises e la zona in cui questi vengono raggiunti;
- le deformazioni plastiche equivalenti (PEEQ) sullo stent ottenute al termine della procedura;
- le aree della maglia dello stent nella zona di ingresso al ramo secondario dopo l'allargamento di questa attraverso la FKB.

I risultati ottenuti dalle simulazioni sono stati utilizzati per eseguire alcuni confronti tra i casi di studio proposti. Nello specifico, si è analizzata la differenza tra l'espansione del solo ramo principale (Caso 1) con la tecnica della FKB eseguita con palloncino da 2.0 mm inserito nel ramo secondario tra le maglie laterali dello stent in posizione centrale (Caso 2). Successivamente, si è eseguito un confronto tra il Caso 2 e il Caso 3 per analizzare l'impatto sull'arteria e sul dispositivo, indotto da un differente ingresso del palloncino nel ramo secondario. Per analizzare, invece, le variazioni che derivano dall'utilizzo di diversi tipi di palloncino si è eseguito un raffronto tra i Casi 2, 4 e 5. I Casi 5 e 6, invece, hanno permesso di esaminare le differenze legate ad un differente posizionamento dei due palloncini nel ramo principale durante la FKB. Infine, si sono valutate le variazioni in termini di sforzi in arteria e valore delle aree di passaggio all'ingresso del ramo secondario che derivano dall'utilizzo di uno stent dedicato (MLF) rispetto ad un dispositivo tradizionale (MLV).

Capitolo 5

Confronto tra modello di stent creato da CAD o da immagini μ -Tac

Nel seguente capitolo sono riportati e discussi i principali risultati ottenuti dal confronto tra l'espansione di una singola maglia di stent creata con software CAD, Rhinoceros 4.0, e quella della corrispondente maglia estrapolata da immagini di μ -Tac. Nella prima parte si analizzano le differenze tra i risultati a fine espansione, mentre nella seconda parte si analizzerà l'effetto della procedura di smoothing sul modello da μ -Tac.

5.1 Verifica della quasi-staticità

Con lo scopo di verificare l'ipotesi di quasi-staticità è stato condotto un controllo sulla dinamica dell'espansione libera simulata per i due modelli di stent. Come illustrato nel precedente capitolo perché sia soddisfatto questo requisito è necessario che il rapporto tra energia cinetica ed energia interna si mantenga prossimo allo zero. Poiché nel caso considerato si instaurano dei fenomeni di natura plastica, occorre verificare che questo rapporto si mantenga al di sotto del 5% rispetto a quello tra energia di dissipazione plastica ed energia interna. I grafici riportati in figura 5.1 mostrano l'andamento di questi due indici valutati per lo stent durante tutta la simulazione.

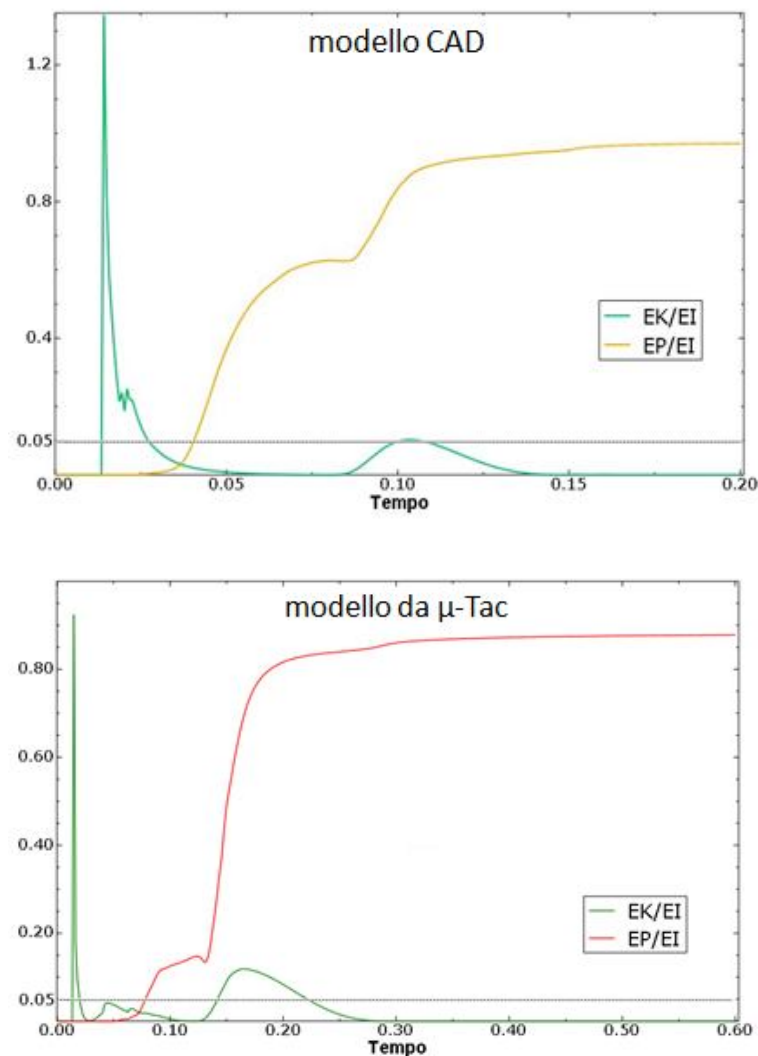


Figura 5.1: andamenti temporali dei rapporti tra energia cinetica ed energia interna (EK/EI) e tra energia di dissipazione plastica ed energia interna (EP/EI) per i due modelli di stent. L'intersezione delle due curve al di sotto del 5% attesta la validità dell'ipotesi di quasi-staticità del fenomeno simulato.

In entrambi i modelli, la presenza dei picchi iniziali relativi al contributo cinetico non compromette l'ipotesi di quasi-staticità, poiché si instaurano in regime elastico. Quando si instaurano deformazioni permanenti, invece, la curva relativa alla dissipazione plastica è sempre superiore a quelle dell'energia cinetica. Si può osservare inoltre che l'intersezione tra le due curve avviene ad un valore inferiore al 5%, per cui l'ipotesi risulta verificata.

5.2 Valutazione degli stati di sforzo e deformazione

In figura 5.2 si possono osservare i risultati ottenuti a fine espansione in termini di sollecitazione sullo stent. Questa viene valutata sulla base degli sforzi di von Mises calcolati al centro di ogni cella.

Il valore massimo di sforzo registrato è pari a 659.0 MPa per la maglia CAD, mentre ha un valore massimo pari a 626.0 MPa per la maglia da μ -TAC. La criticità non è dovuta al valore in sé, la differenza è del 5.0%, quanto alla localizzazione dello sforzo massimo.

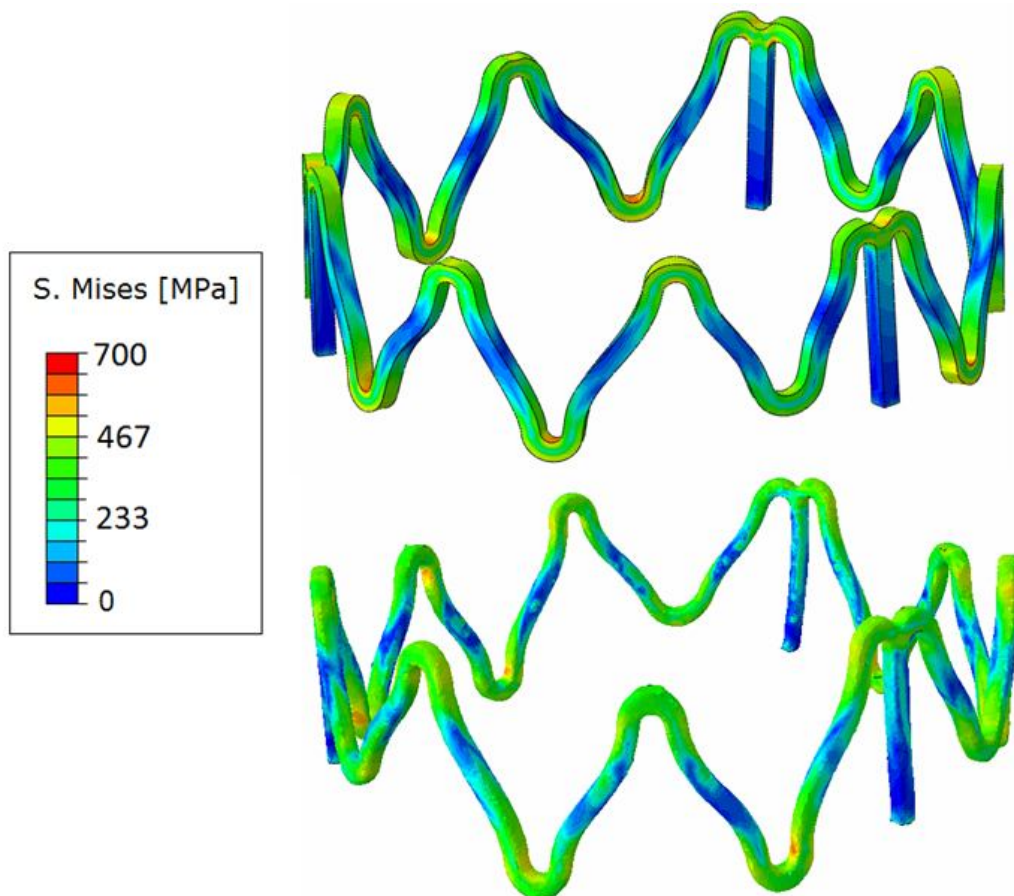


Figura 5.2: distribuzione degli sforzi di von Mises nella singola maglia. In alto la distribuzione ottenuta per il modello CAD in basso quella ottenuta da immagine di μ -TAC.

Come si può osservare meglio dalle immagini seguenti, infatti, la distribuzione degli sforzi non è uguale nelle due configurazioni e questo si ripercuote anche nell'analisi dello sforzo massimo, che si concentra in punti distinti nei due modelli (Figura 5.3). Come appare chiaro dalla figura 5.4, le zone in cui si è registrata la maggiore differenza tra i due modelli sono le creste della maglia, cioè i punti di maggiore sollecitazione. In particolare, nella geometria ottenuta con CAD lo sforzo si concentra all'interno della curvatura, mentre nel modello da μ -TAC tende a concentrarsi nella parte laterale che precede l'ansa della struttura.

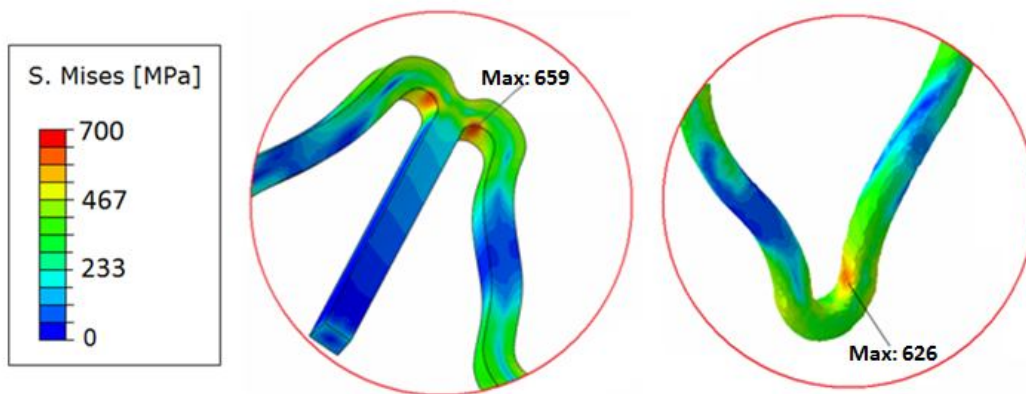


Figura 5.3: localizzazione dello sforzo massimo di Von Mises nelle due configurazioni, a sinistra per la maglia CAD a destra per la maglia da μ -TAC.

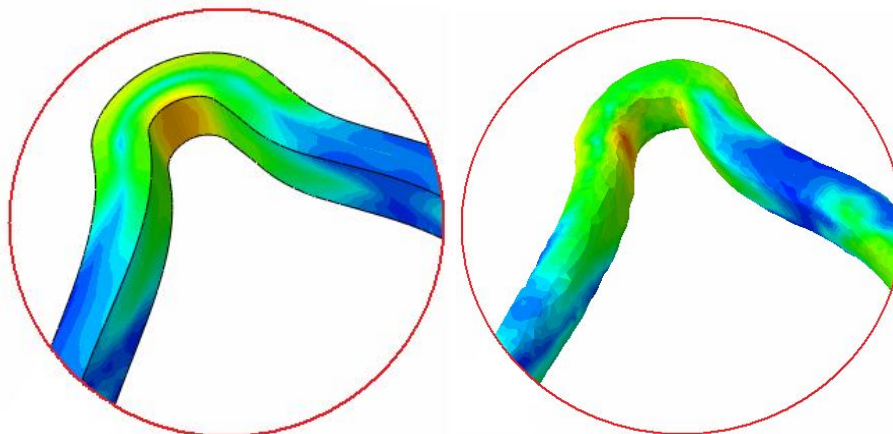


Figura 5.4: distribuzione degli sforzi di von Mises lungo una cresta della maglia nelle due configurazioni; a sinistra per la maglia CAD, a destra per la maglia da μ -TAC.

Le differenze riguardano anche l'aspetto della configurazione deformata della maglia al termine dell'espansione, come mostrato dal fatto che i tratti rettilinei subiscono una flessione nel modello da μ -TAC assente in quello CAD. In figura 5.5 viene riportata la distribuzione delle deformazioni plastiche equivalenti calcolate per i due modelli. Anche in questo caso emergono alcune differenze tra le due geometrie, in particolare i massimi valori di deformazione sono stati del 26.1% per il modello CAD e 29.25% per quello da μ -TAC, localizzati in prossimità delle creste della struttura.

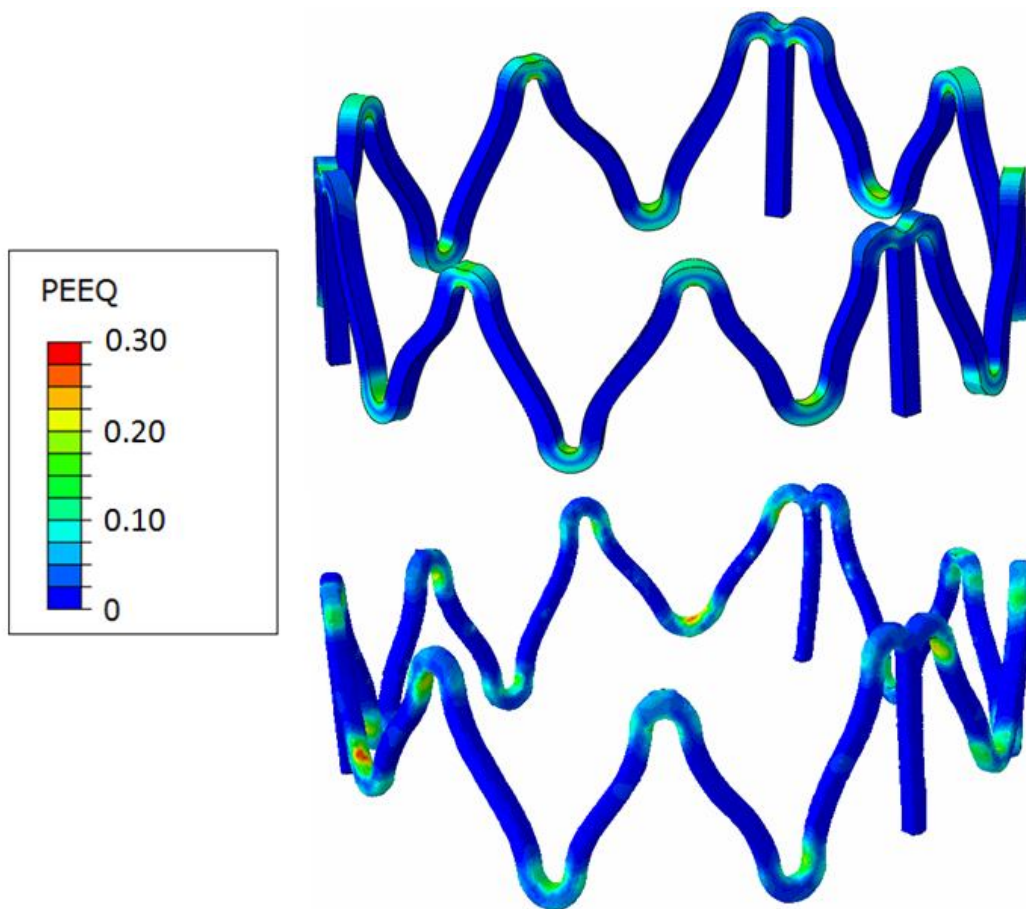


Figura 5.5: distribuzione delle deformazioni plastiche equivalenti nella singola maglia. In alto la distribuzione ottenuta per il modello CAD in basso quella ottenuta da immagine di μ -TAC.

5.3 Considerazioni sulla geometria

La causa principale delle differenze riscontrate nelle distribuzioni delle sollecitazioni e delle deformazioni, al termine delle simulazioni di espansione, è da attribuire alla diversa configurazione iniziale dei due modelli. Come mostrato in figura 5.6 la geometria dello stent ottenuta da immagine stereolitografica risulta essere asimmetrica. Questa presenta, infatti, una storia di deformazioni residue dovuta a tutti i processi di lavorazione, al crimpaggio dello stent sul palloncino e alle operazioni manuali, che nel caso del modello CAD non vengono prese in considerazione. A tali deformazioni, riprodotte dalle immagini μ -TAC, non corrispondono però le rispettive sollecitazioni residue, perché è impossibile ricostruirne la storia di carico, per cui la configurazione iniziale del modello risulta scarica. Nel modello CAD, invece, simulando il crimpaggio con un cilindro, si è ottenuta una configurazione di partenza regolare. Nel modello da μ -TAC, inoltre, a causa di queste irregolarità, alcune parti del dispositivo entrano per prime in contatto con il cilindro rispetto ad altre, al contrario di quello che avviene nel modello CAD in cui tutte le parti dello stent entrano in contatto simultaneamente con il cilindro.

Un altro aspetto esaminato è rappresentato dalla differenza nella geometria dei due stent. L'analisi dei volumi delle maglie ha evidenziato tra questi una variazione del 9.03%; nello specifico il volume del modello CAD è pari a 0.166 mm^3 , mentre quello da μ -TAC è pari a $0,151 \text{ mm}^3$.

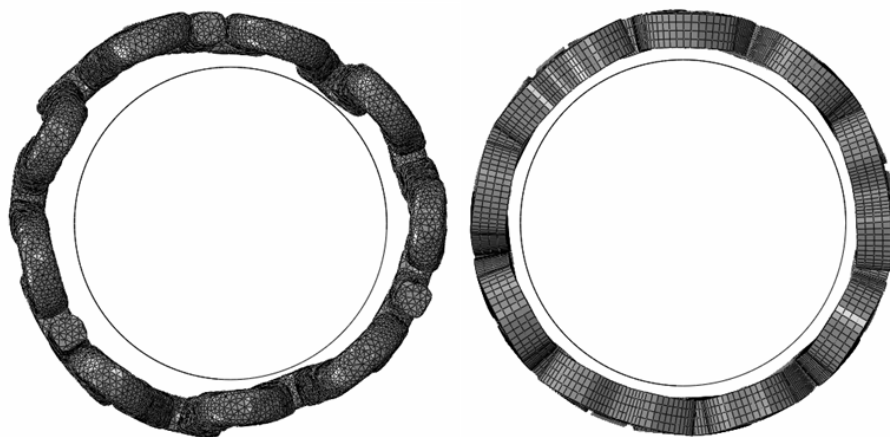


Figura 5.6: confronto tra le configurazioni iniziali dei due modelli di stent: modello da μ -TAC (sinistra) e modello CAD (destra).

Focalizzandosi sul profilo delle due maglie si osserva che il modello ottenuto da μ -TAC presenta un profilo smussato con variazioni di sezione lungo tutta la struttura, mentre quello CAD ha un design ad angolo retto e sezione costante. Queste disuguaglianze sono principalmente localizzate a livello delle creste dello stent dove la struttura si allarga in modo irregolare rispetto alle altre parti della maglia. Ciò può indurre la localizzazione degli sforzi massimi nella parte laterale delle anse dove si ha una variazione di sezione resistente (figura 5.4). Inoltre, è possibile notare anche delle differenze tra le varie parti curve, indice di assenza di simmetria nella forma del dispositivo.

Questa differenza nel profilo della struttura può essere indotta dai trattamenti di superficie, cui è stato sottoposto il dispositivo reale prima dell'acquisizione delle immagini, oppure da errori nel processo di acquisizione delle stesse.

5.4 Considerazioni sulla mesh

Un'altra ragione che concorre allo sviluppo di queste differenze nello stato di sforzo e deformazione potrebbe essere la regolarità della mesh con cui è suddivisa l'intera struttura dello stent. Nel modello CAD, infatti, la griglia esaedrica risulta regolare e strutturata, mentre nel modello da μ -TAC la mesh tetraedrica è composta da un numero significativamente maggiore di elementi che ricreano una superficie corrugata e non omogenea, dipendente dal processo di acquisizione dell'immagine e dalla risoluzione dello strumento utilizzato. Queste irregolarità determinano una differenza nelle dimensioni microscopiche tra i due modelli e possono contribuire alla variazione dei valori degli sforzi calcolati dal software. Inoltre, gli elementi di mesh tetraedrici a 4 nodi risultano essere meno accurati rispetto agli esaedri a 8 nodi, aumentando la probabilità di errori nel calcolo degli sforzi e delle deformazioni nel caso della geometria da μ -TAC. A tal proposito si è analizzato il risultato ottenuto, in termini di sforzi e deformazioni (figure 5.7 e 5.8), variando nel modello CAD il tipo di elementi di discretizzazione da esaedri a tetraedri. I valori massimi calcolati per lo sforzo di von Mises e per la deformazione plastica equivalente sono stati di 791.7 MPa e 71.5% rispettivamente. Le differenze con la mesh ad esaedri sono significative con variazioni nel valore di picco superiori al 20% nel caso dello sforzo e del 174% per le deformazioni.

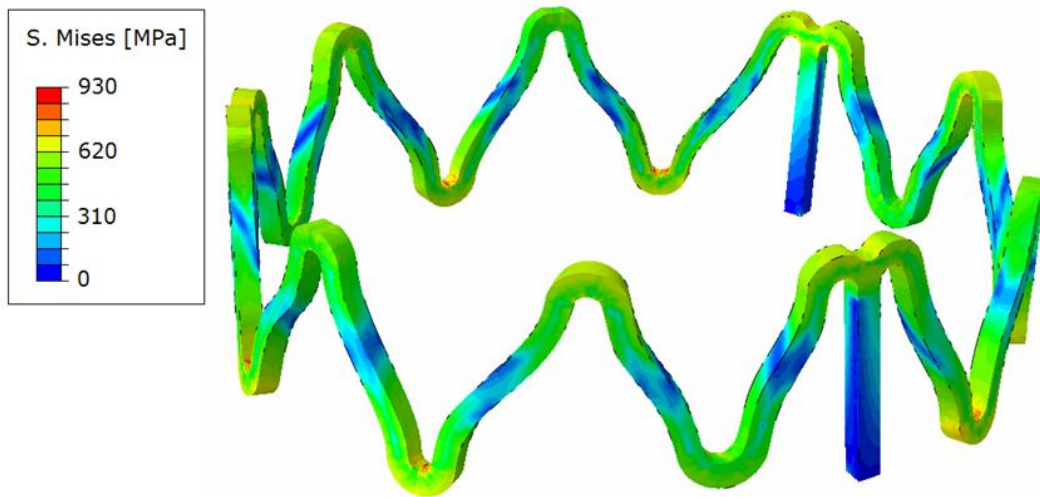


Figura 5.7: distribuzione degli sforzi di von Mises per la maglia CAD discretizzata con elementi tetraedrici.

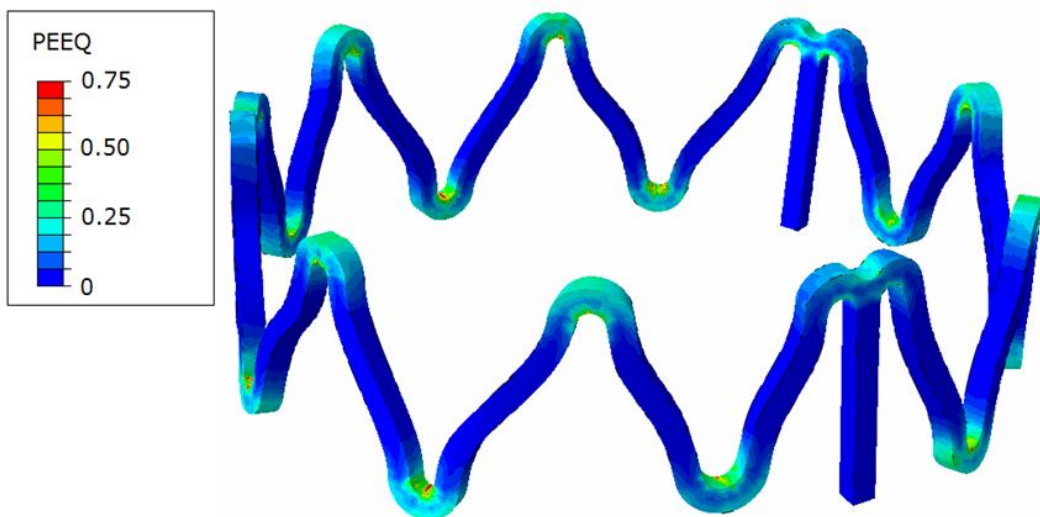


Figura 5.8: distribuzione delle deformazioni plastiche equivalenti per la maglia CAD discretizzata con elementi tetraedrici.

I risultati ottenuti confermano, quindi, come gli elementi a 4 nodi non siano in grado di cogliere pienamente i fenomeni della dinamica di espansione dello stent e ciò rende necessario l'impiego di elementi più accurati compatibilmente con la geometria discretizzata e i tempi di calcolo.

5.5 Valutazione degli effetti dello smoothing sulla simulazione

Come precedentemente illustrato, una delle problematiche connesse all'utilizzo dei modelli creati direttamente da immagini di μ -TAC è l'elevato numero di elementi della mesh, che comporta un maggiore onere computazionale e una disomogeneità degli elementi che ricreano la superficie del dispositivo. Al fine di ridurre il numero di elementi superficiali e rendere più omogenea e regolare la superficie dello stent, si sono eseguite delle operazioni di smoothing, come descritto nel precedente capitolo. Gli algoritmi utilizzati hanno consentito di ridurre il numero di elementi tetraedrici complessivamente del 15.7%, passando da 277889 a 234102. Questa è una scelta del tutto arbitraria influenzata notevolmente dall'algoritmo utilizzato e dai parametri impostati. In figura 5.9 sono mostrati gli andamenti degli sforzi di Von Mises registrati a fine espansione per la maglia con e senza operazioni di smoothing. La distribuzione degli sforzi resta molto simile alla precedente. Il valore di sforzo massimo per la prima maglia, quella senza smoothing, è pari a 626.0 MPa mentre risulta di 608.3 MPa nel secondo caso, con una discrepanza del 2.8%. Se si confronta il valore di picco dello sforzo ottenuto per il modello con smoothing, con quello del modello CAD (659.0 MPa), si nota che lo scostamento continua a crescere arrivando a una variazione del 7.7%. L'andamento degli sforzi nei tratti curvilinei è tuttavia più regolare rispetto a quello che si ottiene per il modello senza smoothing, anche se risulta ancora molto distante da quello osservato nel modello CAD. E' evidente, inoltre, che lo smoothing ha portato dei miglioramenti superficiali, che si traducono in una diminuzione degli elementi caratterizzati da una brusca variazione del valore di sforzo rispetto a quelli adiacenti. In figura 5.10 è mostrata la localizzazione dello sforzo massimo nelle due configurazioni.

La figura 5.11 riporta, invece, la distribuzione delle deformazioni plastiche nei due casi considerati. I valori massimi di deformazione raggiunti nel modello sottoposto allo smoothing sono del 28% concentrati anche in questo caso nella parte laterale che precede le curvature dello stent. Questo valore differisce del 4% rispetto alla configurazione iniziale (29.2%).

Il volume che si ricava dopo lo smoothing è pari a 0.133 mm³, quindi questa operazione ha avuto l'effetto di appianare la superficie esterna che non presenta più le irregolarità che si osservavano in precedenza con lo svantaggio di diminuire leggermente le dimensioni dello stent.

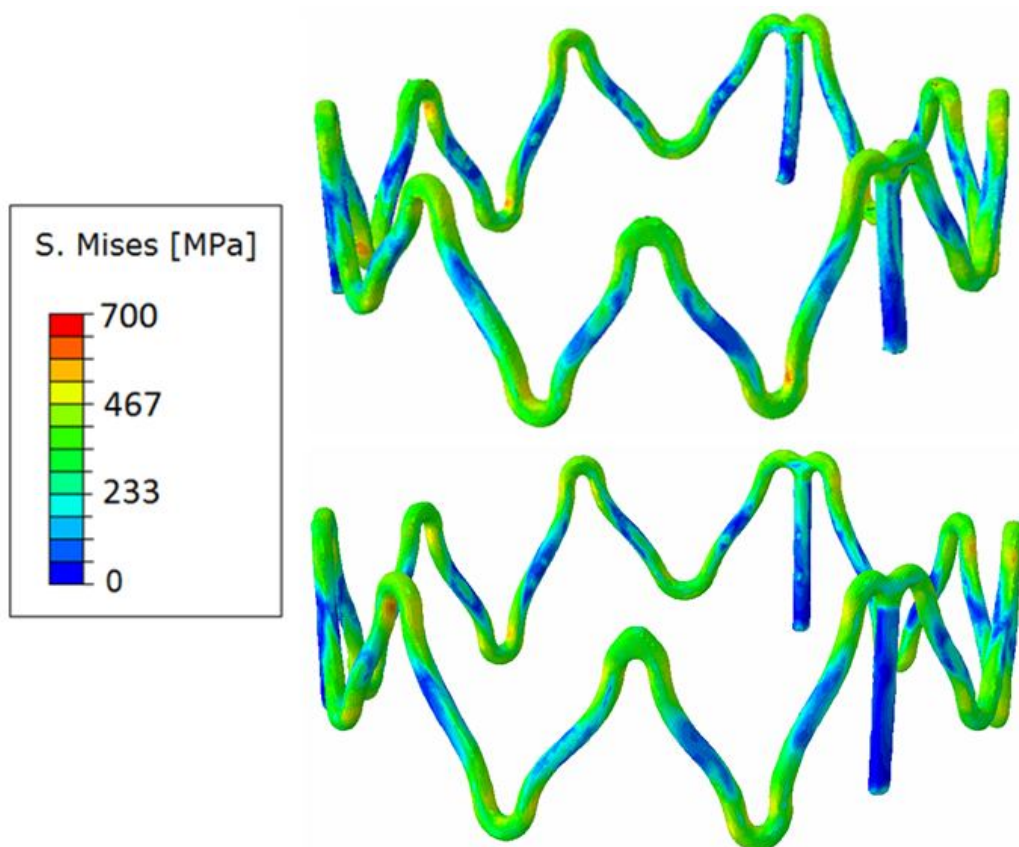


Figura 5.9: distribuzione degli sforzi di Von Mises nella singola maglia. In alto la distribuzione ottenuta senza operazioni di smoothing in basso quella ottenuta sulla maglia su cui si è eseguito lo smoothing.

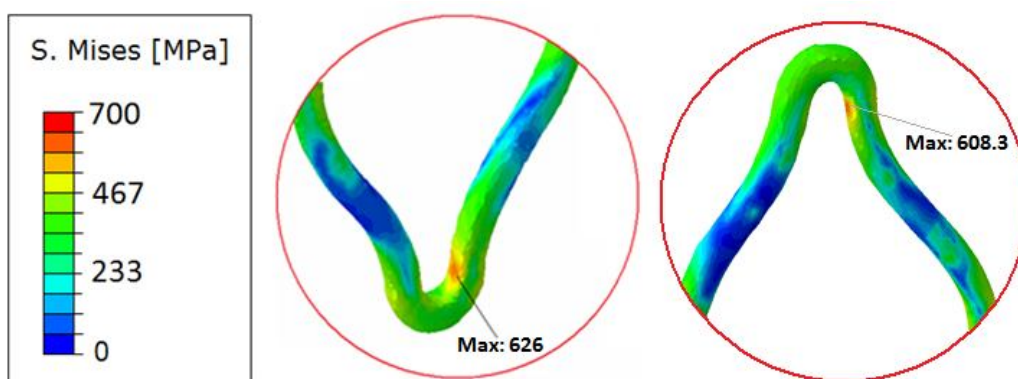


Figura 5.10: localizzazione dello sforzo massimo di Von Mises, a sinistra maglia senza smoothing a destra maglia con smoothing

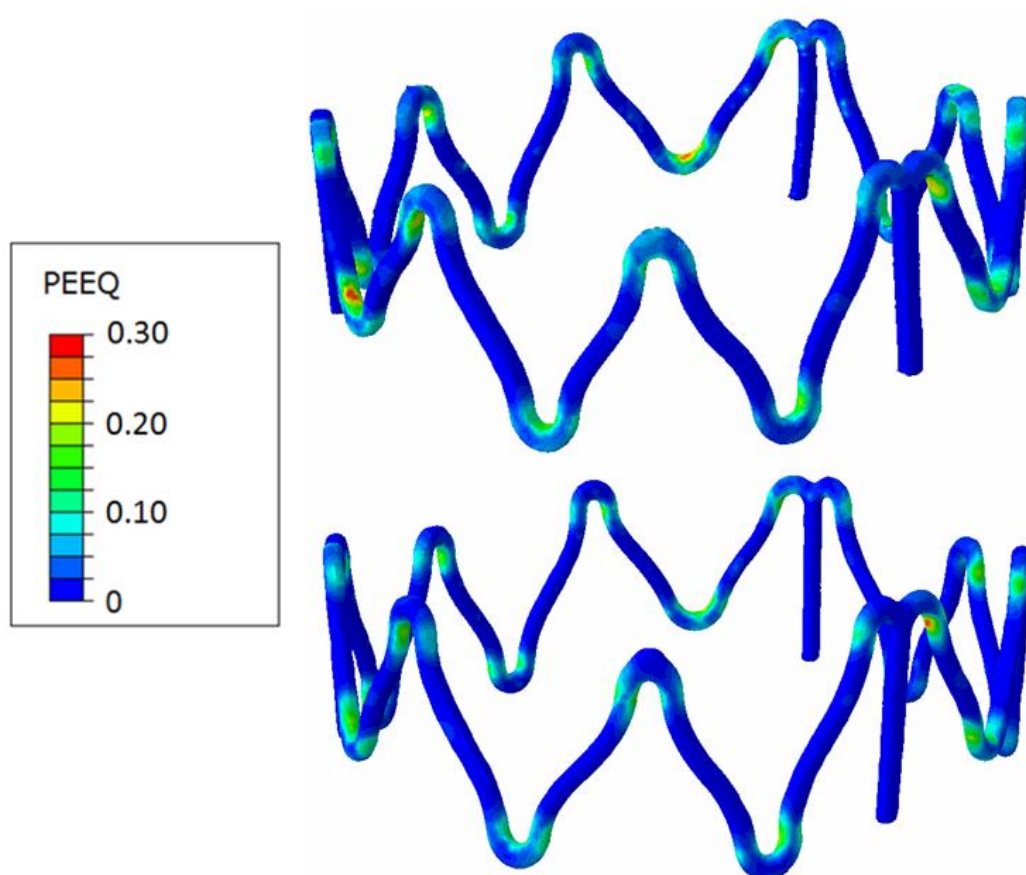


Figura 5.11: distribuzione delle deformazioni plastiche equivalenti nella singola maglia. In alto la distribuzione ottenuta senza operazioni di smoothing in basso quella ottenuta sulla maglia su cui si è eseguito lo smoothing.

Capitolo 6

Risultati della simulazione di stenting della biforcazione coronarica

Nel seguente capitolo sono riportati e discussi i principali risultati ottenuti dalle simulazioni di stenting della biforcazione coronarica. Nella prima parte vengono descritti gli effetti della procedura di espansione dello stent nel ramo principale, in termini di sforzi e deformazioni sulle pareti vascolari e sul dispositivo. Successivamente sono analizzati i risultati ottenuti a seguito della Final Kissing Balloon eseguita sullo stent. In particolare, vengono valutate le principali differenze con la sola espansione dello stent nel ramo principale e le implicazioni della configurazione e del posizionamento dei palloncini sugli effetti finali della procedura. Al termine del capitolo, invece, vengono descritti i risultati ottenuti eseguendo la simulazione di stenting con stent “dedicato”.

6.1 Valutazione degli effetti della procedura di stenting della biforcazione coronarica

6.1.1 Effetti della fase di espansione dello stent nel ramo principale

L'espansione dello stent con palloncino nel ramo principale consente un recupero totale del grado di stenosi a livello del ramo principale. In corrispondenza della zona in cui viene applicato il dispositivo, infatti, si ottiene un allargamento della sezione del vaso ed uno schiacciamento delle placche che comportano complessivamente un aumento del lume disponibile da circa 3.94 mm^2 a 6.12 mm^2 , pari ad un guadagno del 155% circa. Nel ramo secondario, invece, si riscontra una leggera riduzione della sezione di ingresso a causa della deformazione del vaso e il grado di stenosi risulta pari al 20% circa. Nella parte di arteria a confine con il dispositivo si verifica una leggera contrazione della sezione a causa della deformazione che subisce il vaso durante la procedura.

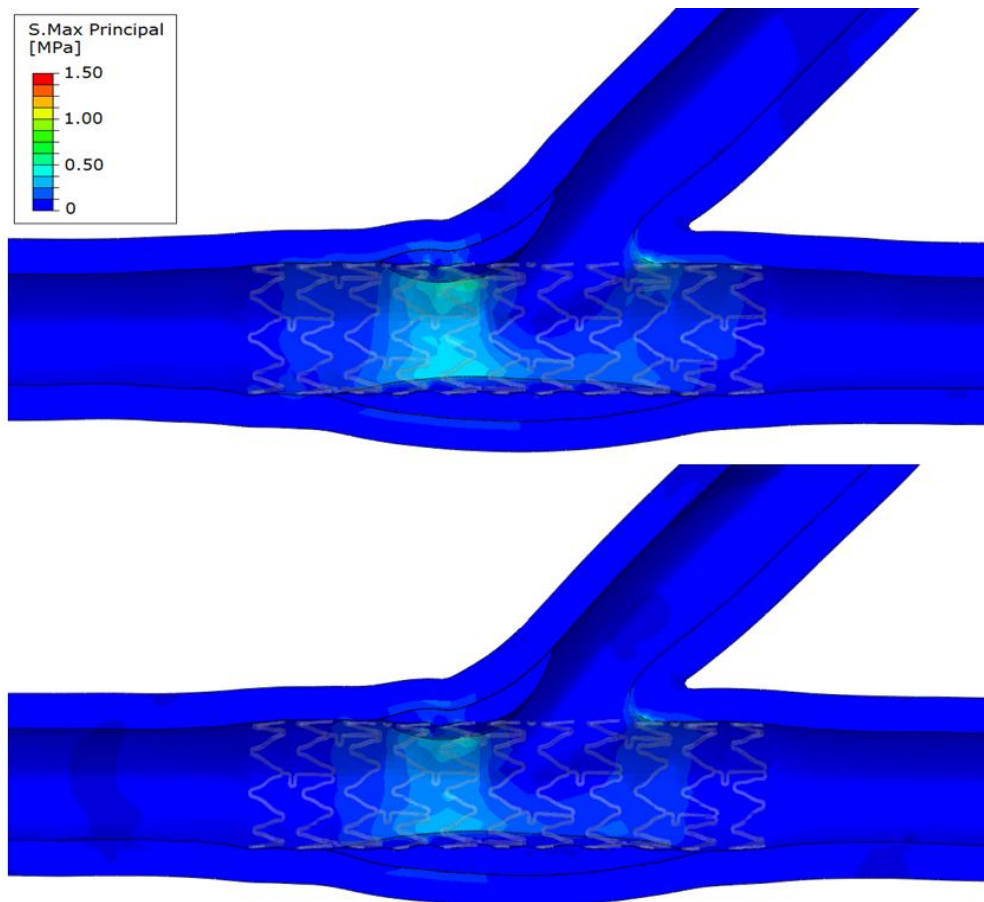


Figura 6.1: distribuzione degli sforzi principali all'interno della biforcazione al termine dell'espansione del ramo principale con palloncino da 3.0 mm (sopra) e dopo il recupero elastico dell'arteria (sotto).

La figura 6.1 riporta la distribuzione degli sforzi principali calcolati sulle pareti vascolari al momento di massima espansione del palloncino e al termine del recupero elastico della struttura. Il risultato ottenuto evidenzia una maggiore concentrazione di sforzi nella zona prossimale in corrispondenza dell'ingresso al ramo secondario e a livello della carena dove vi è la divisione del flusso. I valori massimi di sforzo riportati sono di 0.54 e 0.41 MPa per le due fasi rispettivamente.

Nelle Figure 6.2 e 6.3 viene riportata, invece, la distribuzione degli sforzi di von Mises calcolati sullo stent al termine dell'espansione con palloncino nel ramo principale e dopo il recupero elastico. Le parti del dispositivo maggiormente sollecitate risultano essere le anse delle maglie. Queste zone, infatti, rappresentano i punti più critici dell'intera struttura poiché sono quelli che ne permettono l'espansione e sono maggiormente soggetti a plasticizzazione. Gli sforzi massimi raggiunti in questi punti sono stati di 773.3 e 696.4 MPa, rispettivamente al termine dell'espansione e dopo il recupero elastico. Questi valori sono inferiori rispetto al limite a rottura (930 MPa) definito per la lega di Cr-Co con cui è costruito il dispositivo. Le deformazioni plastiche equivalenti, invece, arrivano al 33.5% (Figura 6.4).

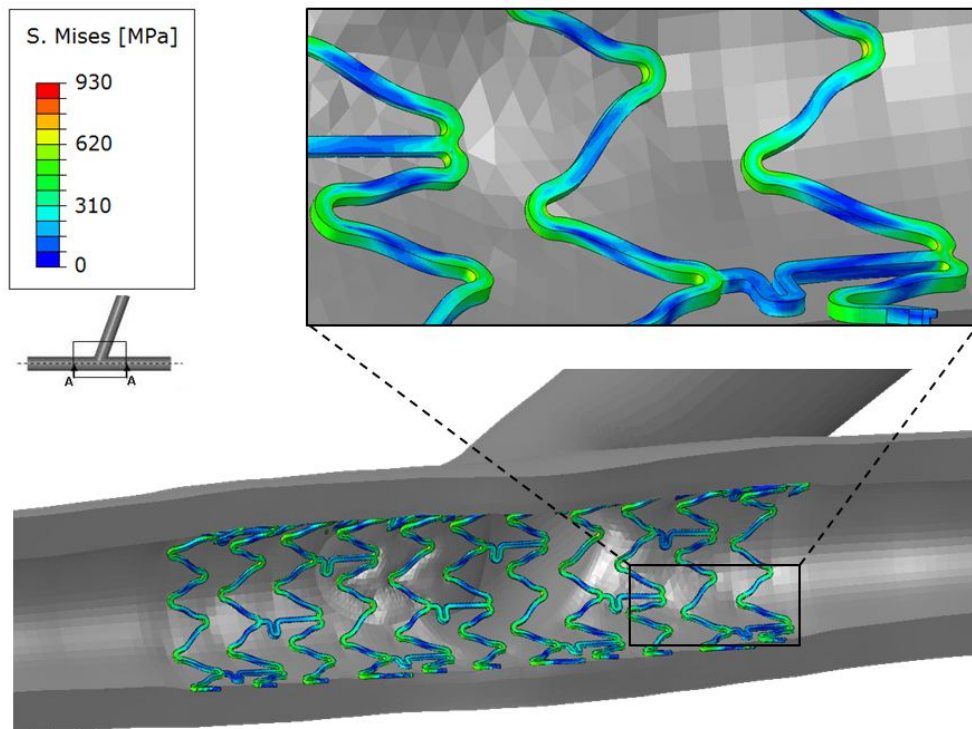


Figura 6.2: sforzi di von Mises valutati sullo stent al termine dell'espansione nel ramo principale.

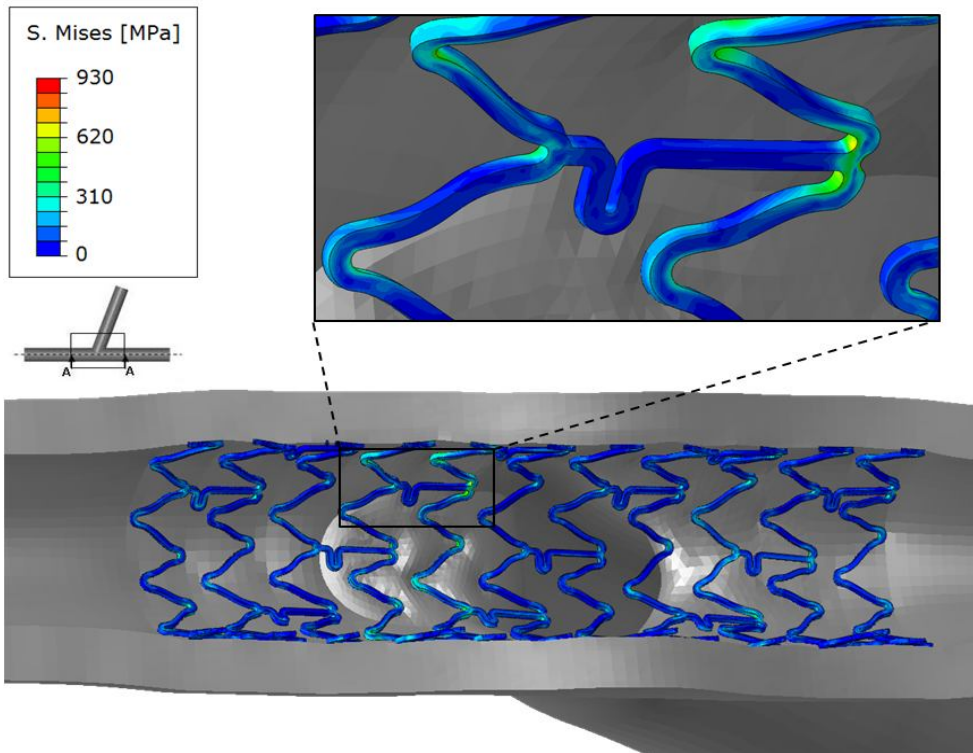


Figura 6.3: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo recupero elastico della struttura.

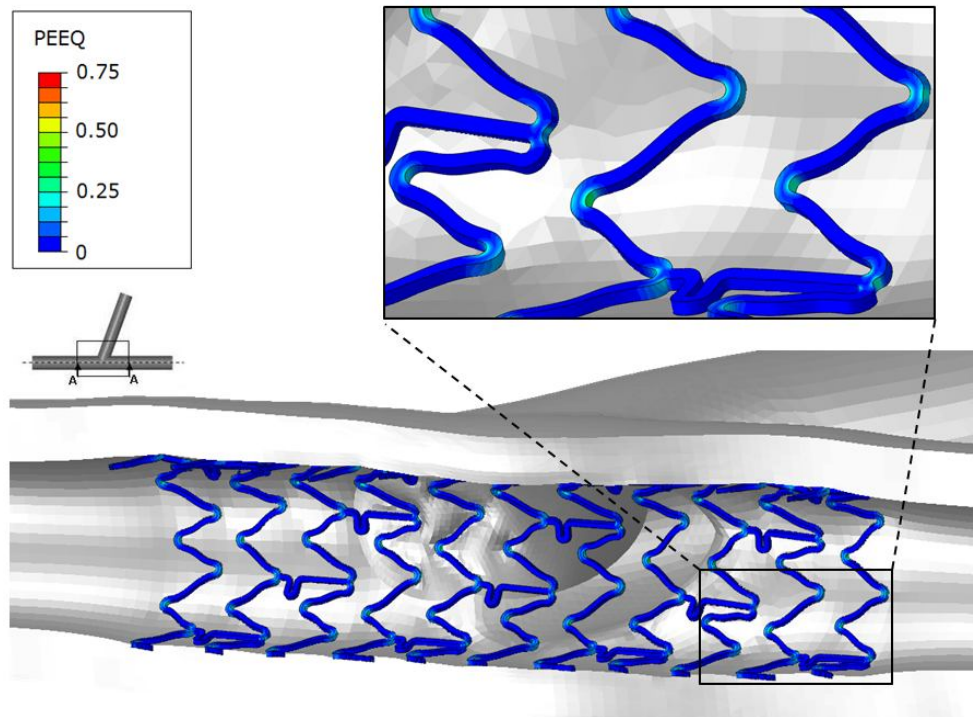


Figura 6.4: deformazioni plastiche equivalenti valutate sullo stent dopo espansione nel ramo principale e recupero elastico.

6.1.2 Effetti della Final Kissing Balloon

La Figura 6.5 mostra le due configurazioni deformate dello stent, dell'arteria e della placca SX in seguito all'espansione del dispositivo nel ramo principale e dopo l'esecuzione della FKB. Come si può osservare il posizionamento dello stent nel ramo principale comporta un'eccessiva presenza di parti metalliche nell'ostio del ramo secondario, che possono causare un ostacolo al flusso ematico, collegabile ad un aumento del rischio tromboemolitico ed alterazioni della fluidodinamica. Queste strutture, inoltre, impediscono l'eventuale posizionamento di un secondo stent anche nel ramo laterale, nel caso in cui questo si renda necessario per il risultato angiografico non soddisfacente. Per queste ragioni è ormai indicata, nelle direttive mediche, come fase conclusiva della procedura di *provisional stenting*, l'espansione simultanea dei due rami di biforcazione eseguita con FKB.

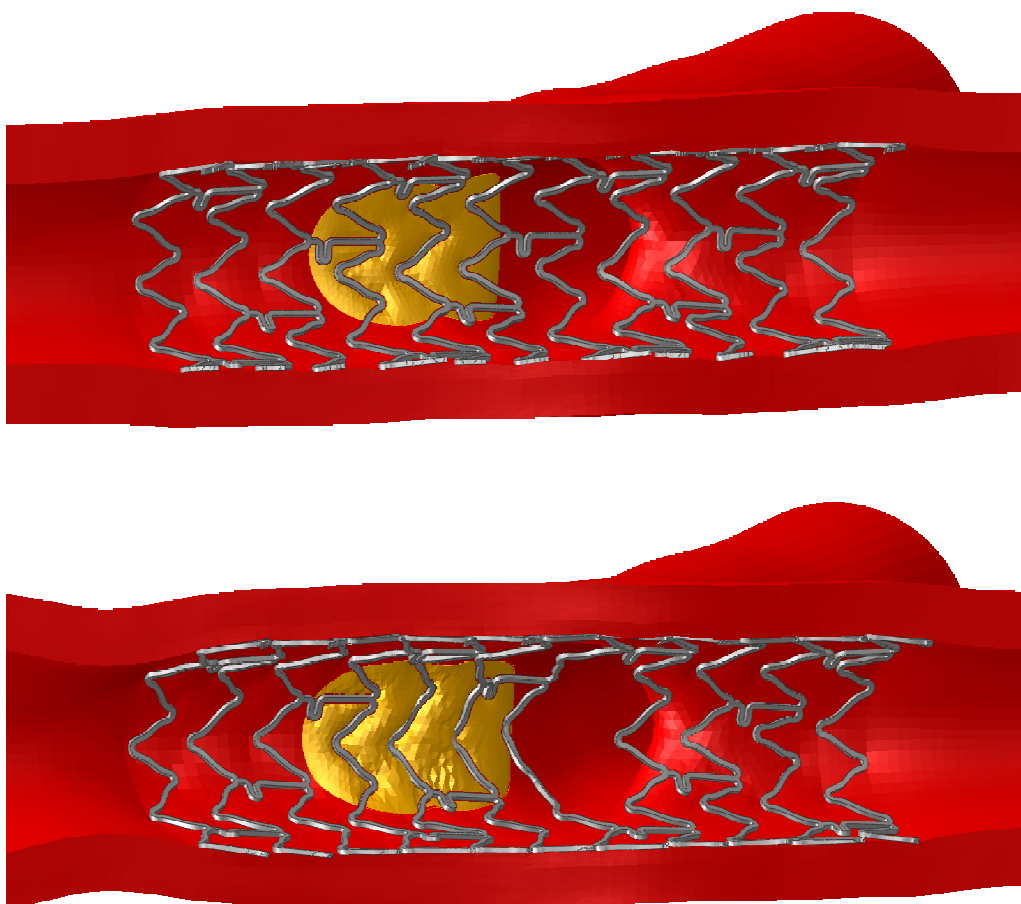


Figura 6.5: configurazione deformata dello stent e della biforcazione al termine del recupero elastico dopo espansione del dispositivo nel ramo principale (sopra) e dopo FKB (sotto).

Da una valutazione dell'area di passaggio totale disponibile, in seguito al recupero elastico del dispositivo dopo il suo impianto nel ramo principale, si ottiene un valore pari a 2.97 mm² che corrisponde a circa il 66% dell'intera sezione di ingresso del ramo secondario (Figura 6.6).

Posizionando, invece, due palloncini, uno tra le maglie laterali dello stent e l'altro nel ramo principale, si ottiene un allargamento della maglia che ricopre l'ostio, consentendo l'accesso al ramo secondario. Questa tecnica, quindi, dovrebbe consentire da un lato un miglioramento della fluidodinamica, ripristinando in parte l'area di accesso al vaso laterale e riducendo ulteriormente il grado di stenosi dell'ostio, dall'altro permette l'eventuale posizionamento di un secondo stent nel ramo secondario, nel caso in cui questo si renda necessario. Di contro la presenza nel ramo principale di due palloncini comporta una maggiore dilatazione della sezione rispetto al caso in cui la FKB non viene eseguita. Ciò potrebbe essere connesso ad alterazioni eccessive della fluidodinamica nel vaso principale. Il risultato finale ottenuto con la FKB dipende dalla dimensione dei palloncini impiegati, in relazione al diametro nominale dei due vasi, al loro posizionamento nel ramo principale e al tipo di accesso praticato nel ramo secondario attraverso lo stent. In seguito vengono presentati i risultati ottenuti per tutti questi casi.

L'utilizzo di un palloncino da 2.0 mm per dilatare il ramo secondario, praticando un accesso tra le maglie laterali dello stent in posizione centrale, ad esempio, ha determinato una sezione di passaggio complessiva di 3.83 mm² (Figura 6.7), con un aumento di circa il 29% rispetto al caso in cui la FKB non è eseguita.

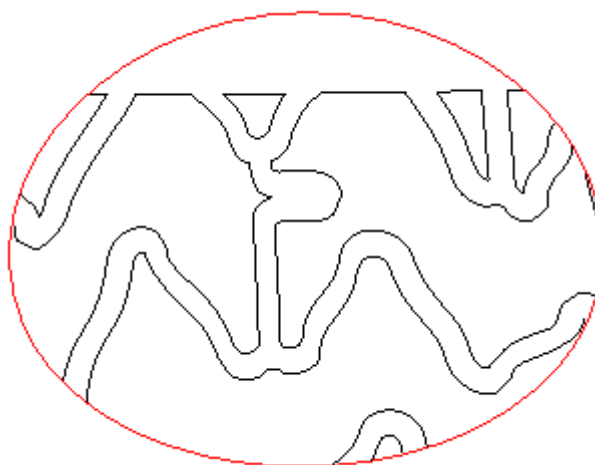


Figura 6.6: sezione di ingresso del ramo secondario (rosso) e proiezione della maglia dello stent e della placca sulla stessa (nero) calcolate dopo espansione del dispositivo nel ramo principale e recupero elastico della struttura.

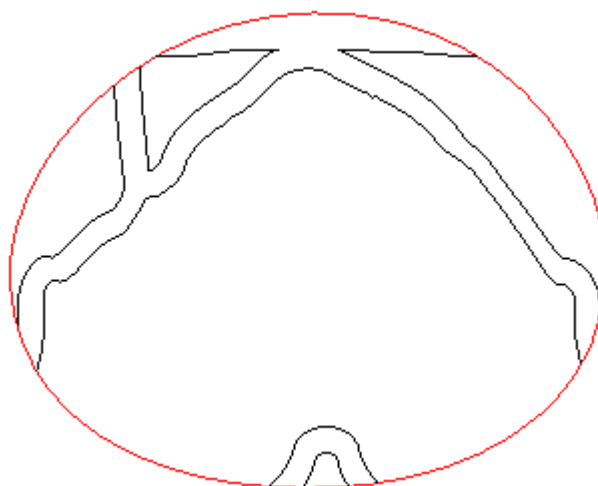


Figura 6.7: sezione di ingresso del ramo secondario (rosso) e proiezione della maglia dello stent e della placca sulla stessa (nero) calcolate dopo FKB con palloncino da 2.0 mm inserito nel ramo secondario in posizione centrale e recupero elastico della struttura.

6.1.3 Valutazione degli effetti della configurazione dei palloncini utilizzati nella FKB

La scelta del tipo e delle dimensioni dei palloncini impiegati nella FKB influenza il risultato finale della procedura, sia dal punto di vista della riduzione del grado di stenosi, sia per quanto riguarda lo stato di sforzo cui sono sottoposti i tessuti biologici e il dispositivo.

L'esecuzione della FKB con palloncino di 2.0 mm di diametro, inserito nel ramo secondario attraverso la struttura del dispositivo in posizione centrale, comporta un aumento del 48% del lume libero del ramo principale dove i palloncini vengono dilatati contemporaneamente, mentre il grado di stenosi residuo del ramo secondario risulta essere pari al 3.1% circa.

La sollecitazione cui è sottoposta l'arteria presenta uno sforzo principale massimo di 1.37 MPa al termine dell'espansione, mentre alla fine del recupero elastico, quando la pressione nei palloncini torna a zero, si registra uno sforzo massimo di 0.99 MPa con una riduzione del 29.2%. La distribuzione degli sforzi, riportata in Figura 6.8, evidenzia una concentrazione della sollecitazione nella zona prossimale che precede l'ingresso del ramo secondario dove agiscono entrambi i palloncini e al di sotto della placca sinistra.

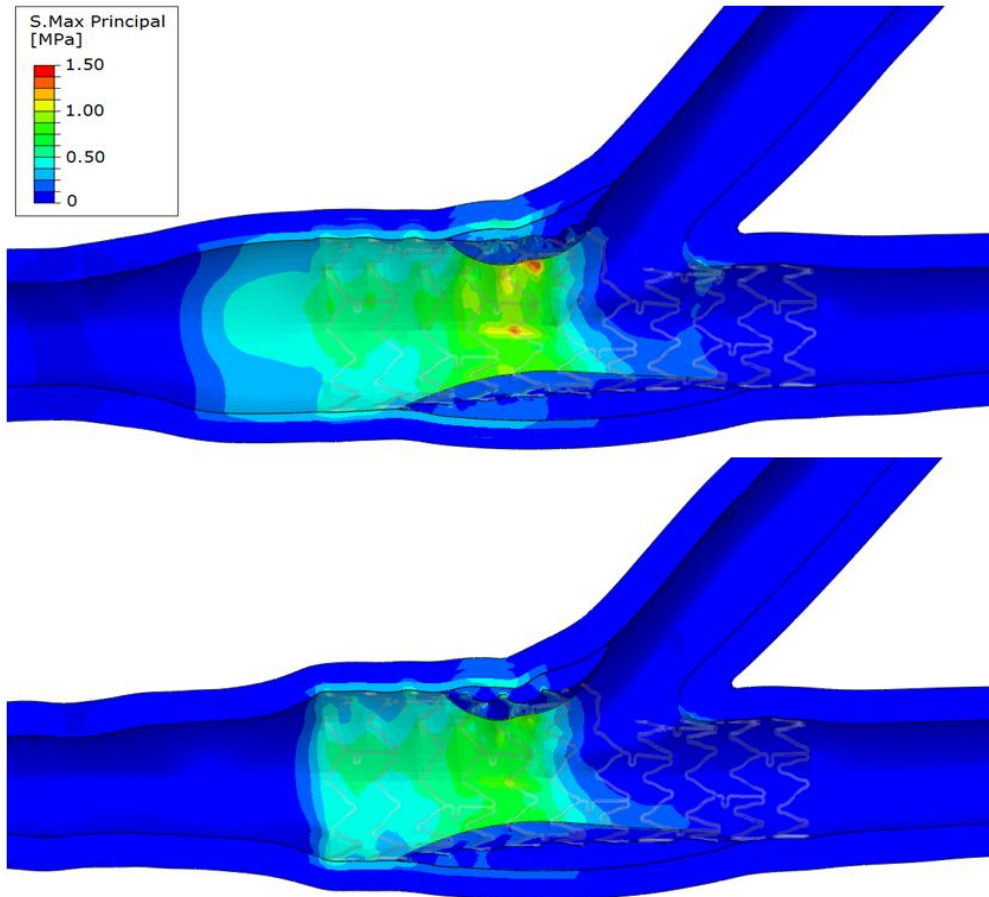


Figura 6.8: distribuzione degli sforzi principali all'interno della biforcazione durante la procedura di stenting con FKB condotta con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm inserito in posizione centrale; al termine della FKB (sopra), dopo il recupero elastico dell'arteria (sotto).

Con l'aumento di diametro del palloncino impiegato nel ramo secondario, da 2.0 a 2.5 mm, si ottiene, come è logico attendersi, una riduzione del grado di stenosi ed un allargamento maggiore della maglia attraversata. In termini di recupero del grado di stenosi si è ottenuto un aumento del lume del ramo principale superiore al 74% rispetto alla dilatazione dello stent senza FKB ed un grado di stenosi residuo nel ramo secondario pari al 1.5%, corrispondente ad un'area di passaggio pari a 4.00 mm² (Figura 6.9).

Da un'analisi degli sforzi generati sulle pareti vascolari della biforcazione (Figura 6.10) si possono osservare delle sollecitazioni massime al termine della FKB e dopo il ritorno elastico della struttura di 1.75 e 1.17 MPa, rispettivamente. Se da un lato, quindi, si ottiene un miglioramento per quanto riguarda la riduzione della stenosi nel ramo secondario, dall'altro l'impiego di un pallone più grande comporta un aumento della sollecitazione cui è sottoposta l'arteria, con un aumento del rischio di danno vascolare e rimodellamento.

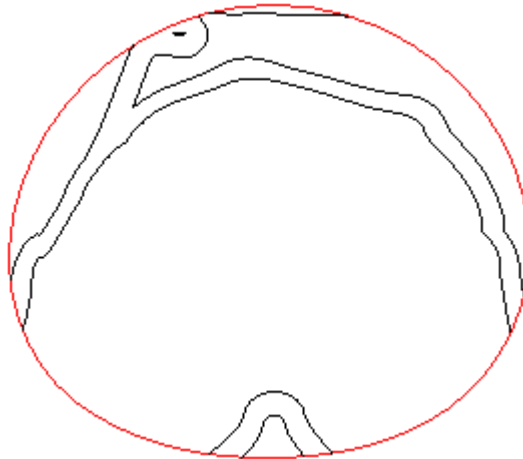


Figura 6.9: sezione di ingresso del ramo secondario (rosso) e proiezione della maglia dello stent e della placca sulla stessa (nero) calcolate dopo FKB con palloncino da 2.5 mm nel ramo secondario e recupero elastico della struttura.

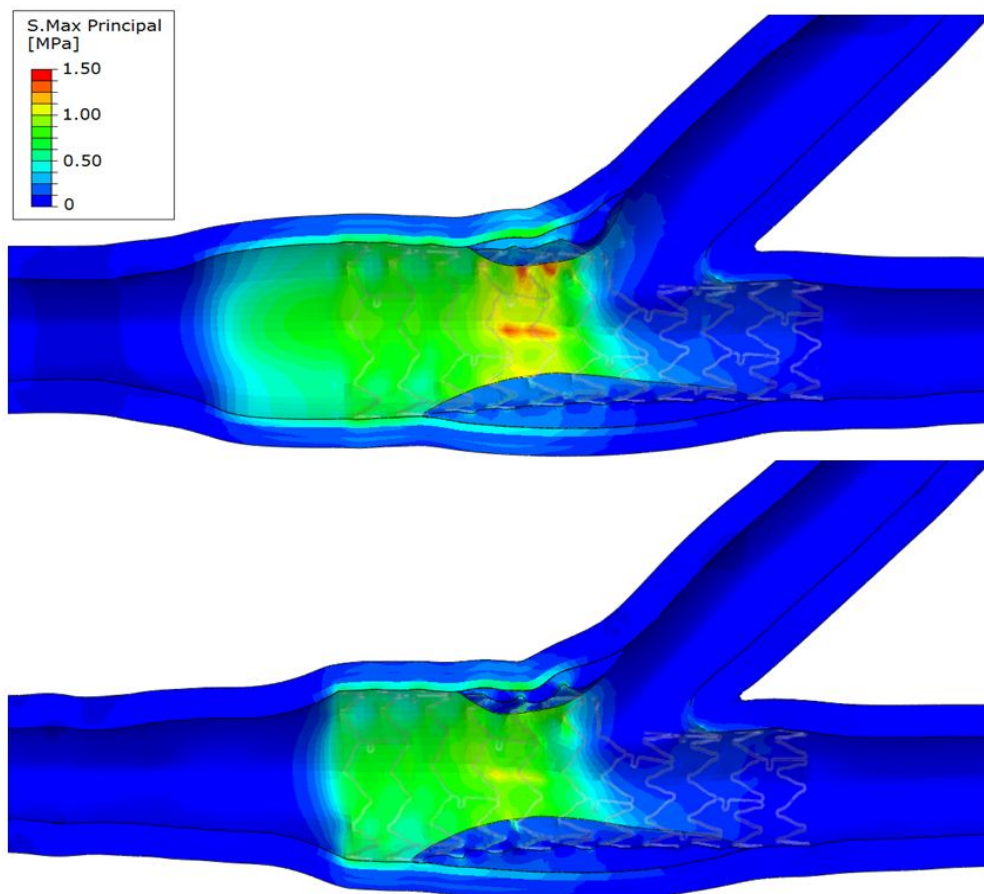


Figura 6.10: distribuzione degli sforzi principali all'interno della biforcazione durante la procedura di stenting con FKB condotta con palloncino nel ramo secondario da 2.5 mm; al termine della FKB (sopra), dopo il recupero elastico dell'arteria (sotto).

Utilizzando, invece, un palloncino “*tapered*” con diametro massimo di 2.0 mm per il ramo secondario durante la FKB, si ottiene un aumento della sezione del ramo principale dell’11% rispetto al caso in cui la FKB non viene eseguita. In corrispondenza del ramo secondario, invece, il grado di stenosi residuo risulta essere pari al 6.7%, con un’area di passaggio di 3.40 mm² (Figura 6.11), che corrisponde ad un aumento del 14% rispetto al caso in cui la FKB non viene eseguita. Il risultato è comunque inferiore a quello ottenuto con il palloncino da 2.0 mm classico.

Con questa configurazione di palloncino si è registrata una minore sollecitazione dell’arteria rispetto ai casi precedenti. Nella zona prossimale del ramo principale dove agiscono entrambi i palloncini, infatti, grazie alla forma più sottile del palloncino si ha una dilatazione minore con un abbassamento del valore degli sforzi principali. Questo consente di ridurre il danno alla parete vascolare e conseguentemente il rischio di restenosi del vaso. I valori di picco degli sforzi, indicati in Figura 6.12, sono stati di 0.98 e 0.73 MPa, rispettivamente.

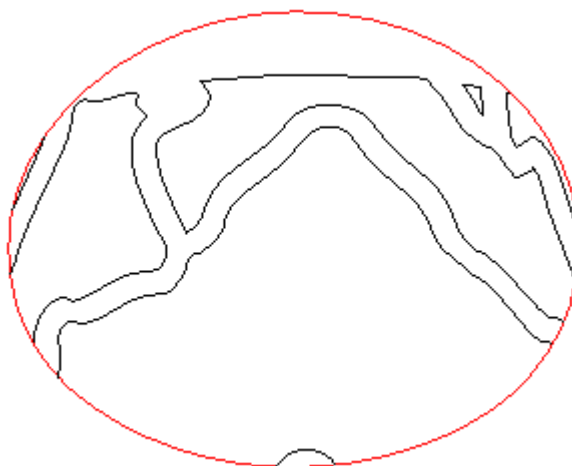


Figura 6.11: sezione di ingresso del ramo secondario (rosso) e proiezione della maglia dello stent e della placca sulla stessa (nero) calcolate dopo FKB con palloncino da 2.0 mm “*Tapered*” nel ramo secondario e recupero elastico della struttura.

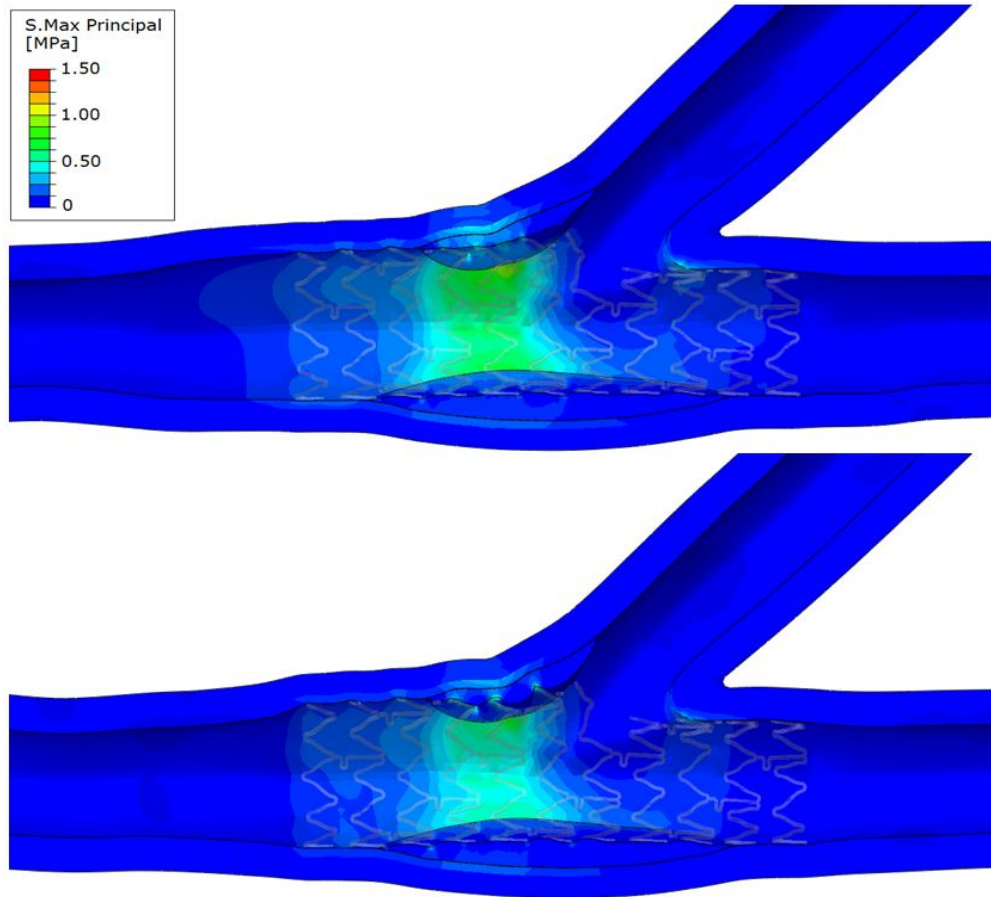


Figura 6.12: distribuzione degli sforzi principali all'interno della biforcazione durante la procedura di stenting con FKB condotta con palloncino "tapered" da 2.0 mm nel ramo secondario; al termine della FKB (sopra), dopo il recupero elastico dell'arteria (sotto).

La Figura 6.13 riporta gli istogrammi degli sforzi principali sulla tunica intima valutati alla massima espansione dei palloncini, utilizzati per la FKB, nei 3 diversi casi di studio proposti. In definitiva, si può osservare come effettivamente l'utilizzo di un palloncino più grande con cui praticare l'espansione del ramo laterale comporta un aumento dell'intensità degli sforzi cui è sottoposto il tessuto vascolare. Il palloncino "tapered", invece, permette di ridurre sensibilmente la percentuale di *intima* sottoposta a livelli di sforzo elevati, diminuendo il rischio di danno alla biforcazione a scapito però di un maggiore grado di stenosi residuo del ramo laterale.

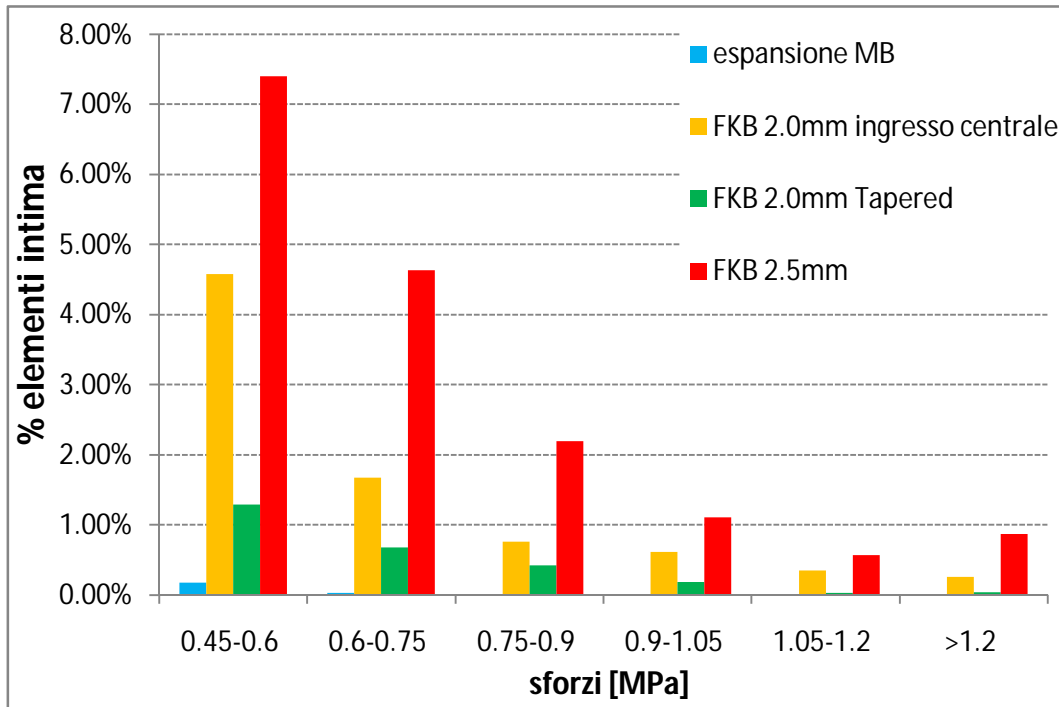


Figura 6.13: istogrammi degli sforzi principali valutati sulla tunica intima in seguito alle diverse procedure di FKB eseguite al termine del processo di stenting della biforcazione. Sono riportati gli sforzi superiori a 0.45 MPa.

L'esecuzione della FKB causa un aumento delle sollecitazioni e delle deformazioni anche a carico del dispositivo, principalmente a livello della maglia deformata dal palloncino inserito nel ramo secondario.

Praticando l'ingresso con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm gli sforzi massimi ottenuti al termine della FKB sono nell'ordine di 927.2 MPa, prossimi al valore di sforzo a rottura per il materiale considerato (930 MPa). Come si può evincere dalle distribuzioni degli sforzi, riportate nelle Figure 6.14 e 6.15, la FKB eseguita al termine della procedura di stenting genera una forte sollecitazione della struttura a livello delle anse della maglia dilatata nella zona di ingresso al ramo secondario. Quando la pressione nei palloncini viene rilasciata, il recupero elastico della struttura determina una diminuzione degli sforzi di von Mises di circa l'8%, fino a raggiungere il valore massimo di 856.2 MPa.

Le deformazioni plastiche equivalenti della struttura, riportate in figura 6.16, sono anch'esse concentrate nelle parti curve della maglia dilatata durante la FKB, con un valore massimo raggiunto pari al 59%.

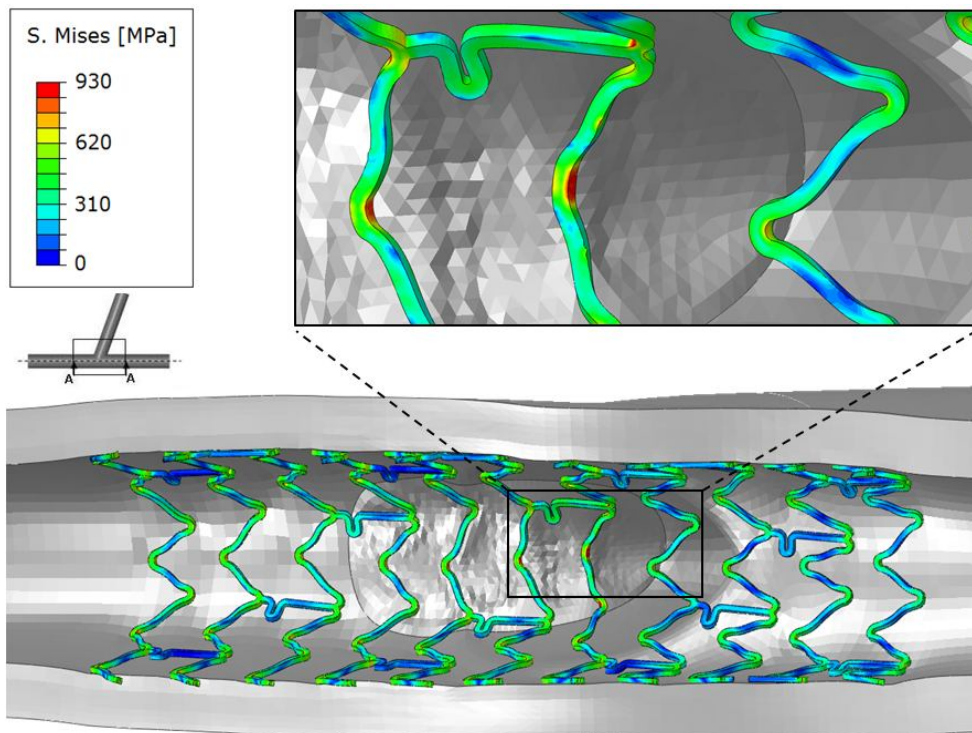


Figura 6.14: sforzi di von Mises valutati sullo stent al termine della FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm inserito in posizione centrale.

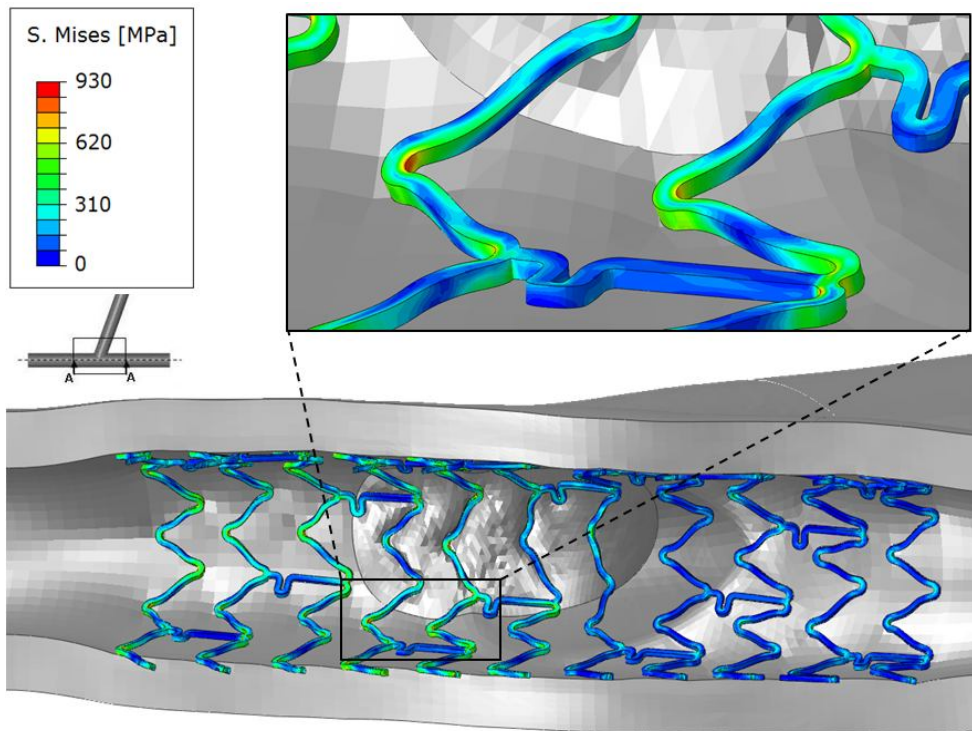


Figura 6.15: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm inserito in posizione centrale e dopo recupero elastico della struttura.

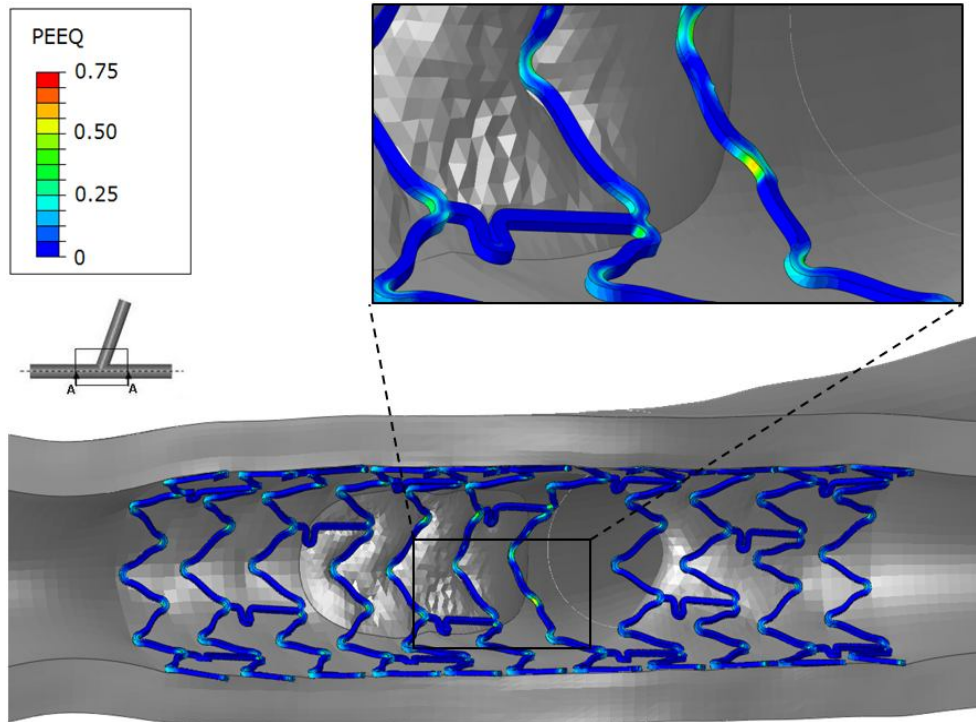


Figura 6.16: deformazioni plastiche equivalenti valutate sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm inserito in posizione centrale.

Con il palloncino da 2.5 mm gli sforzi massimi di von Mises calcolati sulla struttura dello stent sono stati di 927.0 e 926.5 MPa, al termine della FKB e dopo recoil rispettivamente. Rispetto al caso precedente l'aumento del diametro del palloncino con cui viene dilatata la maglia non comporta un valore differente nello sforzo massimo al momento di massima espansione. La differenza maggiore, invece, riguarda il valore massimo al termine del recupero elastico che in questo caso si mantiene elevato. La distribuzione degli sforzi rappresentata nelle Figura 6.17 e 6.18, conferma che le parti maggiormente sollecitate sono le curvature della maglia dilatata dal palloncino che accede al ramo secondario, dove si ha una maggiore criticità per la resistenza della struttura.

La deformazione plastica dello stent, invece, raggiunge un valore massimo del 56.7% localizzata nella zona curva della maglia che viene dilatata durante la FKB (Figura 6.19).

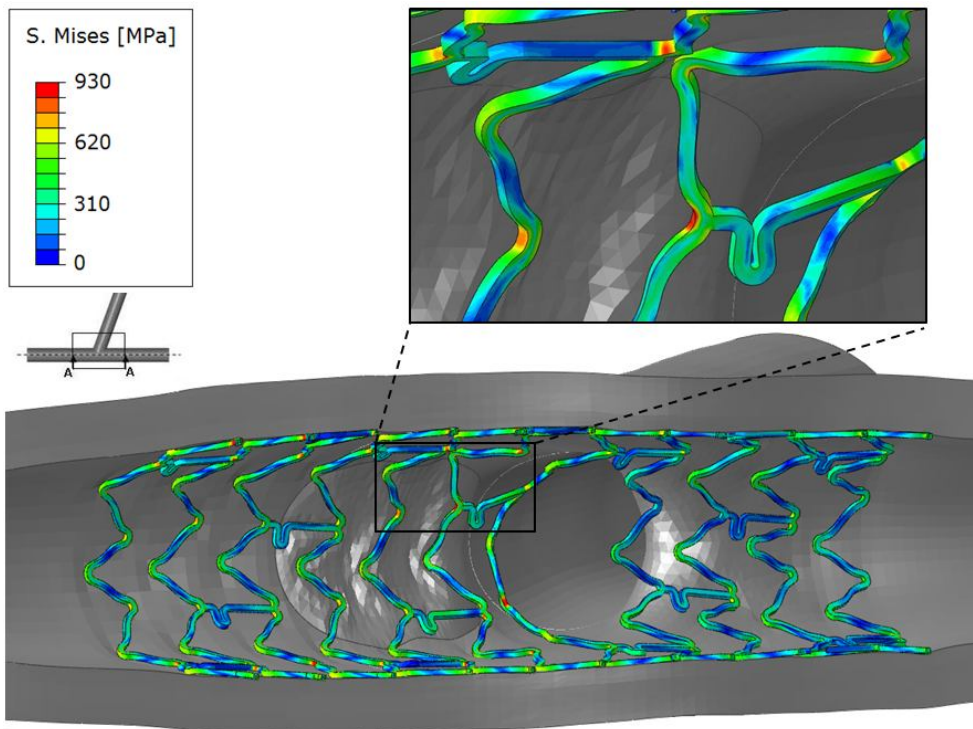


Figura 6.17: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.5 mm.

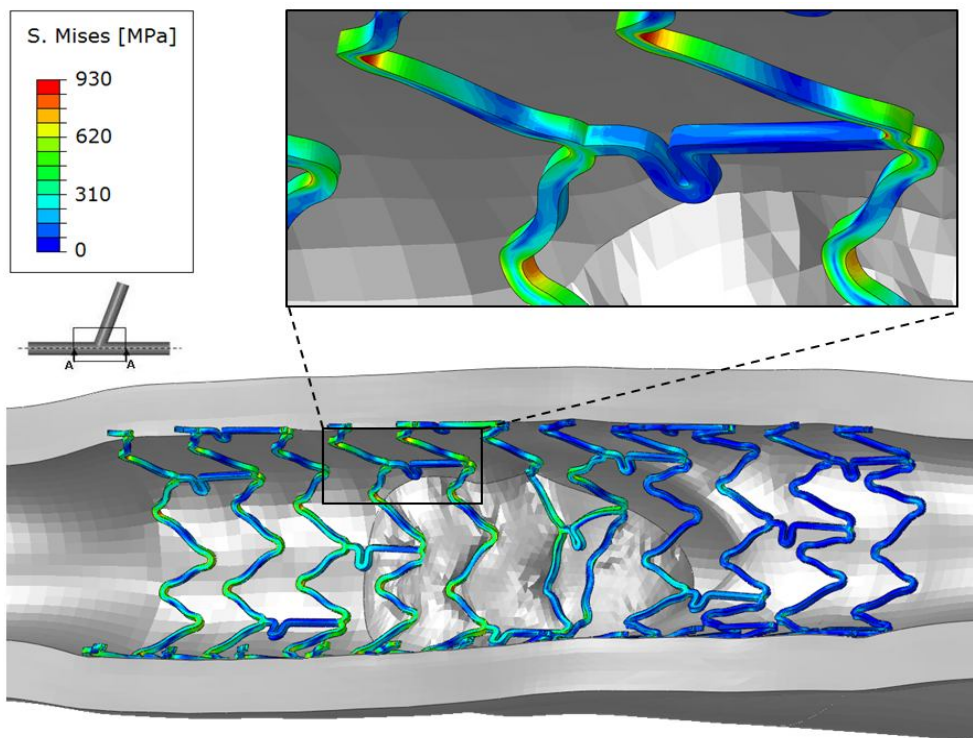


Figura 6.18: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.5 mm e dopo recupero elastico.

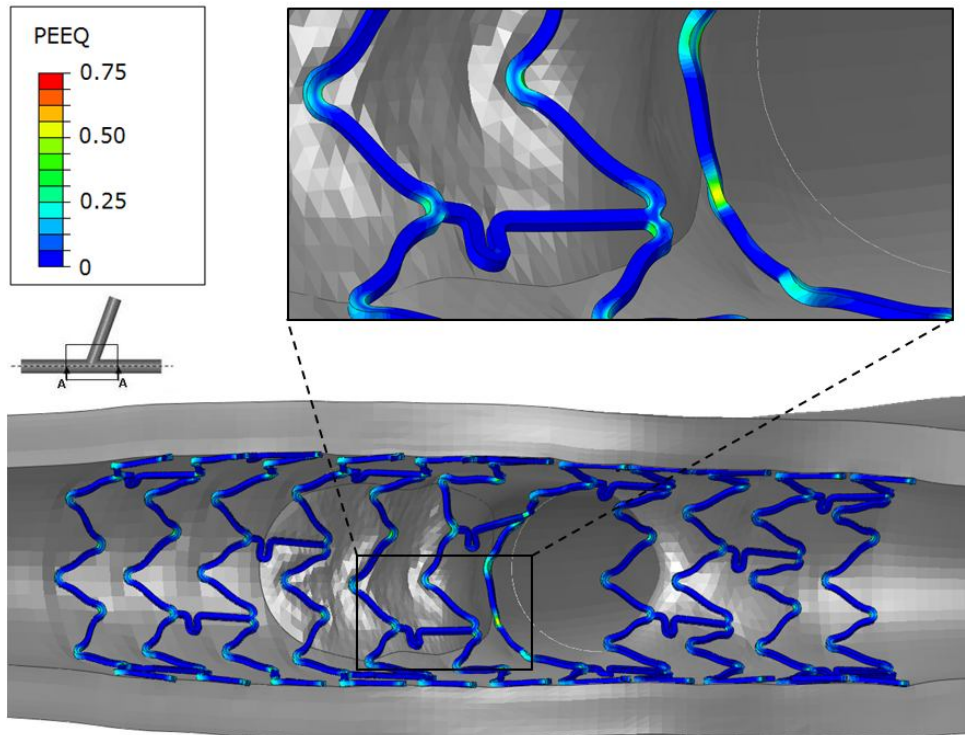


Figura 6.19: deformazioni plastiche equivalenti valutate sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.5 mm.

Le Figure 6.20, 6.21 e 6.22, riportano gli sforzi e le deformazioni plastiche calcolate sullo stent in seguito all'utilizzo del palloncino "tapered" da 2.0 mm per la FKB. Gli sforzi di picco riportati sulla struttura sono pari a 927.8 e 830 MPa, rispettivamente al termine dell'espansione e dopo il recupero elastico. Le deformazioni plastiche raggiungono, invece, un valore massimo del 48%. Complessivamente, quindi, adottando un palloncino con una configurazione più ristretta nel ramo principale si diminuisce la sollecitazione e la deformazione a cui è sottoposto lo stent, riducendo la criticità della procedura dal punto di vista della resistenza della struttura.

In definitiva, la valutazione di quale sia la configurazione di palloncino più adatta da utilizzare può rivelarsi fondamentale per la riuscita dell'intervento e ciò deve nascere dal giusto compromesso tra l'ottimizzazione del risultato angiografico e la riduzione della sollecitazione, sia in arteria, che nella struttura dello stent.

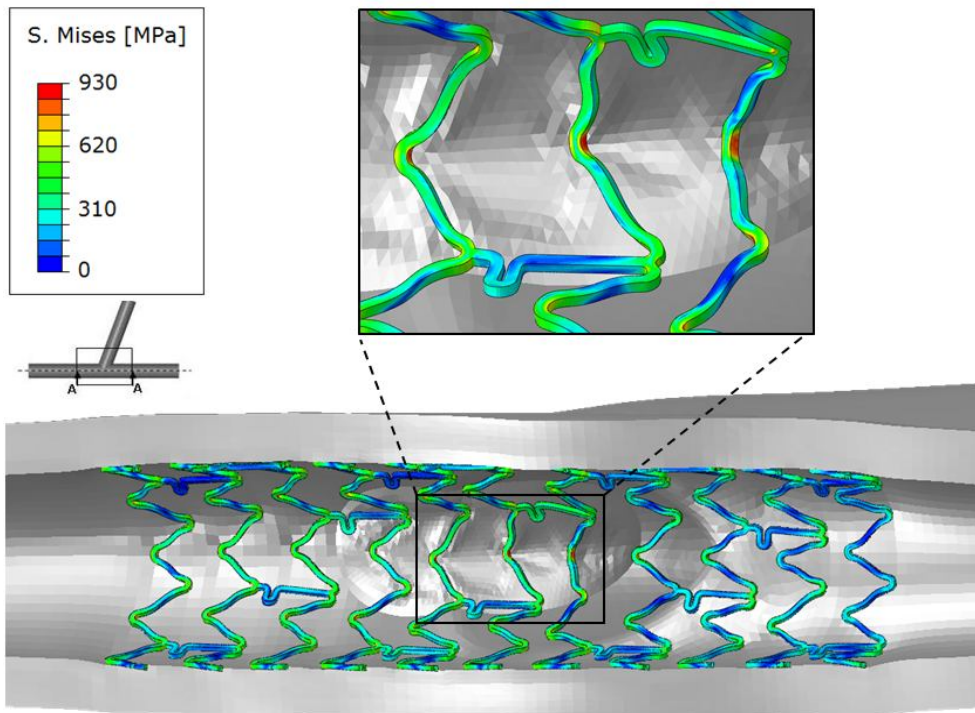


Figura 6.20: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo FKB con palloncino “tapered” da 2.0 mm nel ramo secondario.

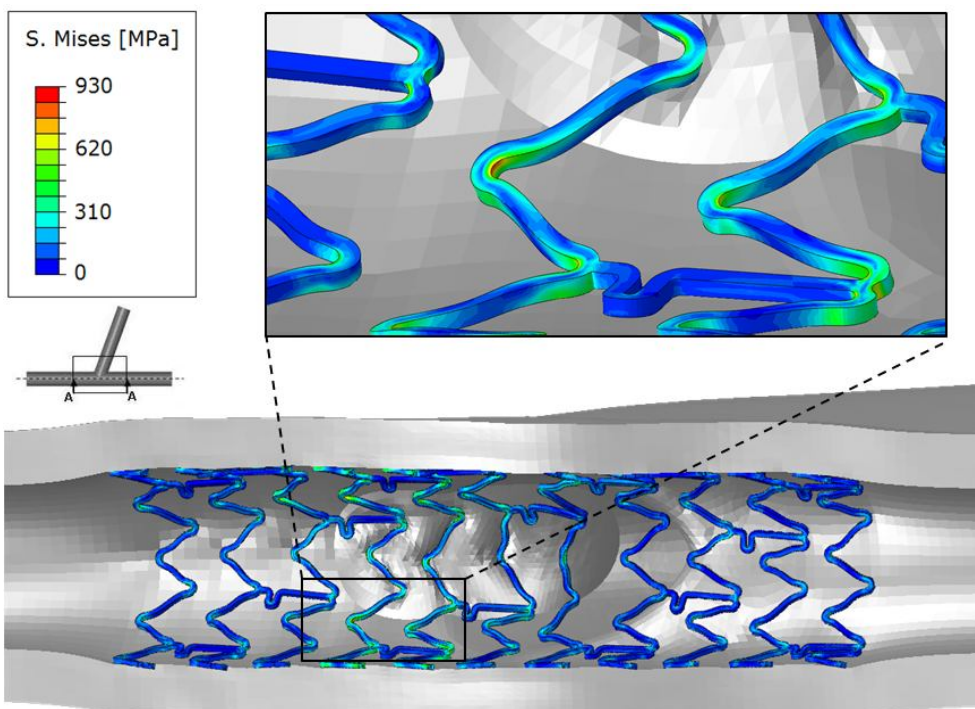


Figura 6.21: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo FKB con palloncino “tapered” da 2.0 mm nel ramo secondario e dopo recupero elastico.

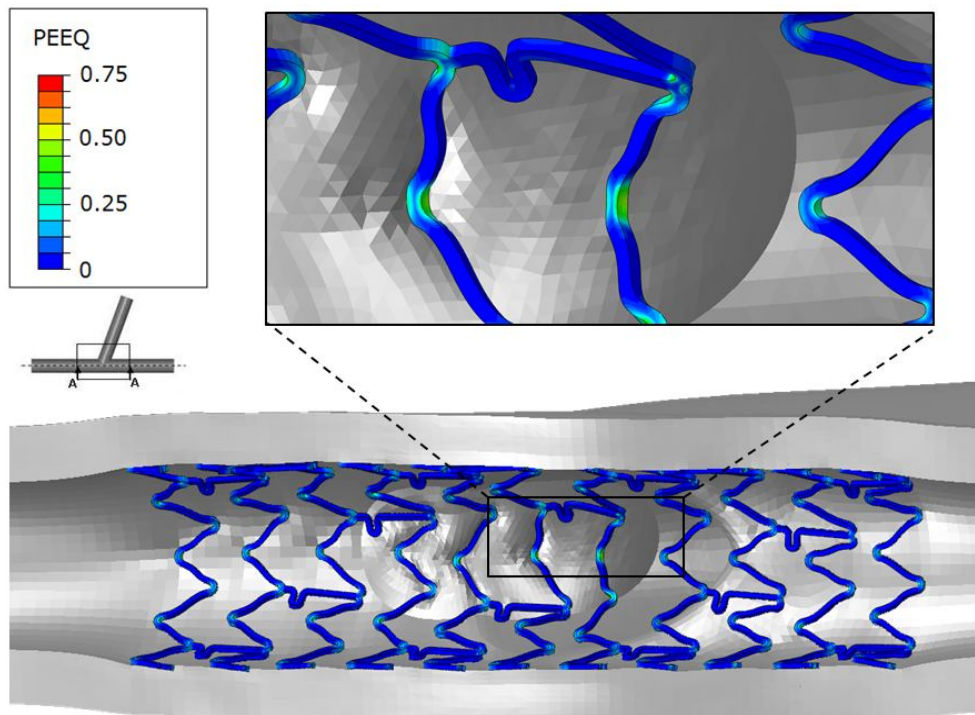


Figura 6.22: deformazioni plastiche equivalenti valutate sullo stent dopo FKB con palloncino “tapered” da 2.0 mm nel ramo secondario.

6.1.4 Valutazione degli effetti del posizionamento del palloncino nel ramo secondario rispetto allo stent

Gli effetti della FKB sull'arteria e sullo stent possono dipendere anche dalla posizione in cui viene inserito il palloncino nel ramo secondario attraverso la maglia del dispositivo. In questo caso si sono confrontati i risultati ottenuti praticando l'accesso del ramo laterale con il palloncino da 2.0 mm in posizione centrale, già riportati nel precedente paragrafo, con quelli raggiunti inserendo lo stesso pallone prossimalmente rispetto allo stent.

Se si inserisce il palloncino da 2.0 mm nel ramo laterale durante la FKB, attraverso la maglia dello stent in posizione prossimale, si ottiene un aumento del lume nel ramo principale pari al 34.5% circa e un grado di stenosi residuo in corrispondenza dell'ingresso del ramo laterale del 6%.

Per quanto riguarda gli sforzi principali registrati a carico del tessuto vascolare si è ottenuto un picco di 1.35 MPa, localizzato sempre al di sotto della placca sinistra, mentre al termine del recupero elastico lo sforzo massimo è sceso ad un valore di 0.98 MPa.

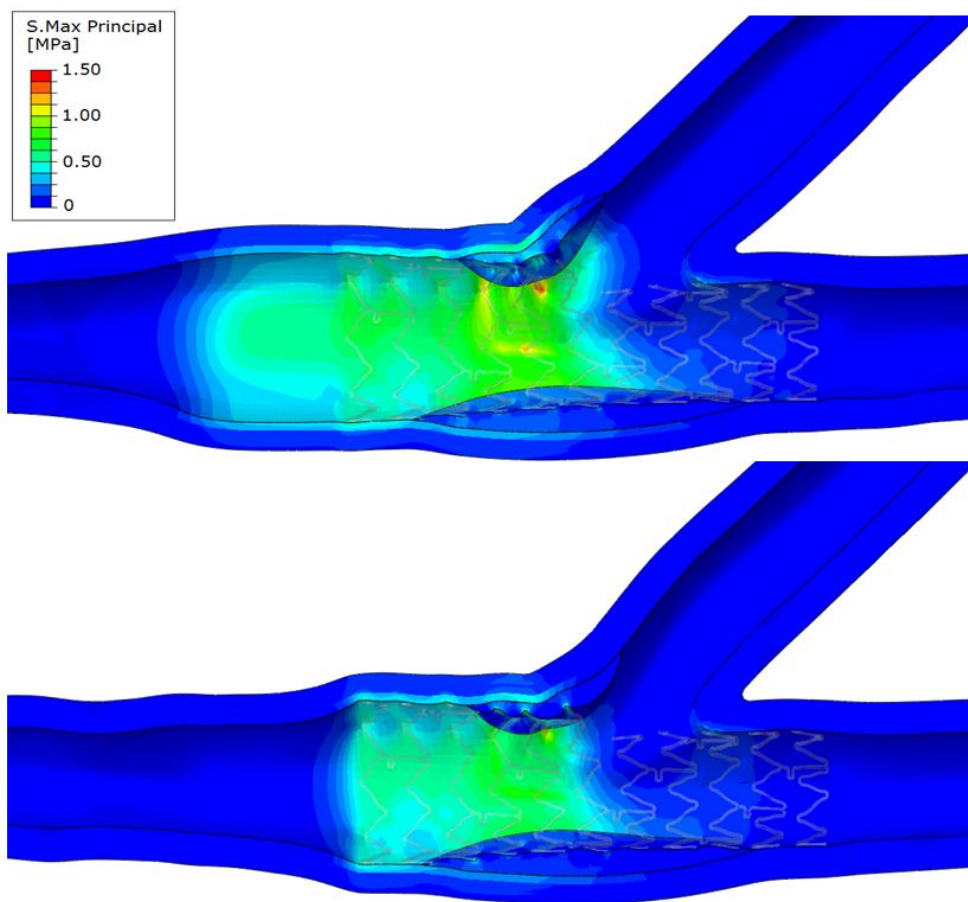


Figura 6.23: distribuzione degli sforzi principali all'interno della biforcazione durante la procedura di stenting con FKB condotta con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm inserito in posizione prossimale; al termine della FKB (sopra), dopo il recupero elastico dell'arteria (sotto).

Questi valori sono praticamente uguali a quelli ottenuti con l'ingresso centrale del palloncino (1.37 e 0.99 MPa). In Figura 6.23 si può osservare come anche in questo caso la sollecitazione sia concentrata nel ramo principale nella zona che precede l'ingresso del ramo secondario, in corrispondenza del massimo grado di stenosi del vaso.

Rispetto al caso in cui viene inserito il palloncino attraverso la struttura in posizione centrale, si può osservare una maggiore sollecitazione al livello dell'ostio del ramo secondario in posizione prossimale, al termine dell'espansione dei due palloncini. L'entità di questi sforzi può generare un aumento del rischio di restenosi della biforcazione perché la zona prossimale di ingresso al ramo secondario è associata ad una maggiore percentuale di incidenza di neoplasia dell'intima in seguito alla procedura di stenting.

Se si osservano gli sforzi riportati sullo stent, la FKB eseguita con il palloncino in posizione prossimale aumenta la criticità rispetto alla resistenza della struttura. In questo

caso, infatti, si registra uno sforzo massimo di von Mises di 930.0 MPa, pari al limite a rottura del materiale. Tale sforzo è raggiunto in una zona, che precede la maglia attraverso cui viene passato il palloncino, particolarmente sottoposta alla flessione causata dall'azione dello stesso (Figura 6.24). Al termine del recupero elastico, invece, il valore di picco diminuisce a 868.5 MPa (Figura 6.25), ancora maggiore rispetto a quello che si ottiene con il palloncino in posizione centrale (856.2 MPa). La massima deformazione plastica, riportata in figura 6.26, è pari al 72%.

Nelle figure 6.27, 6.28 e 6.29 sono riportate, invece, le sollecitazioni e le deformazioni calcolate sulla maglia che viene allargata.

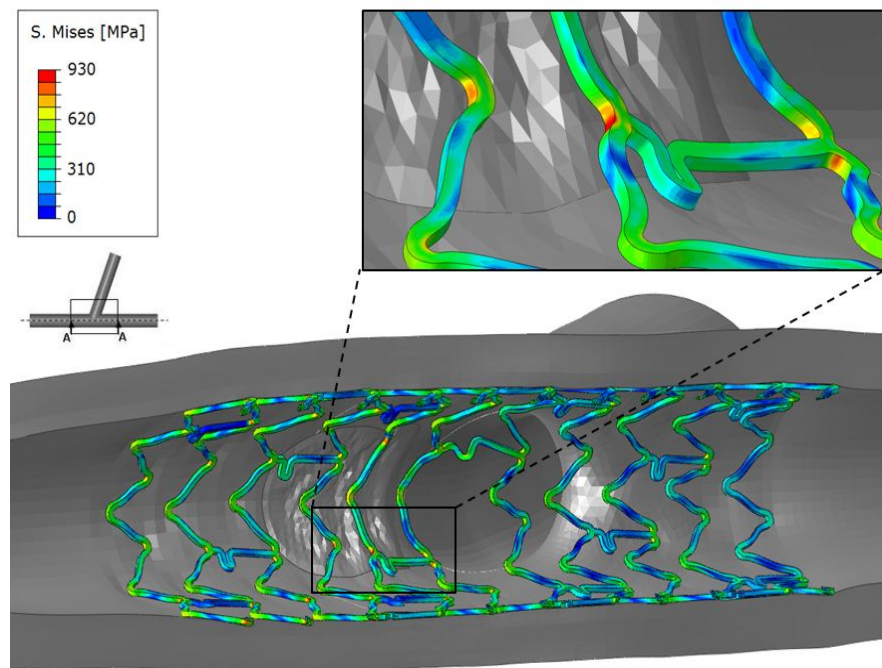


Figura 6.24: sforzi di von Mises valutati sullo stent al termine della FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm inserito in posizione prossimale.

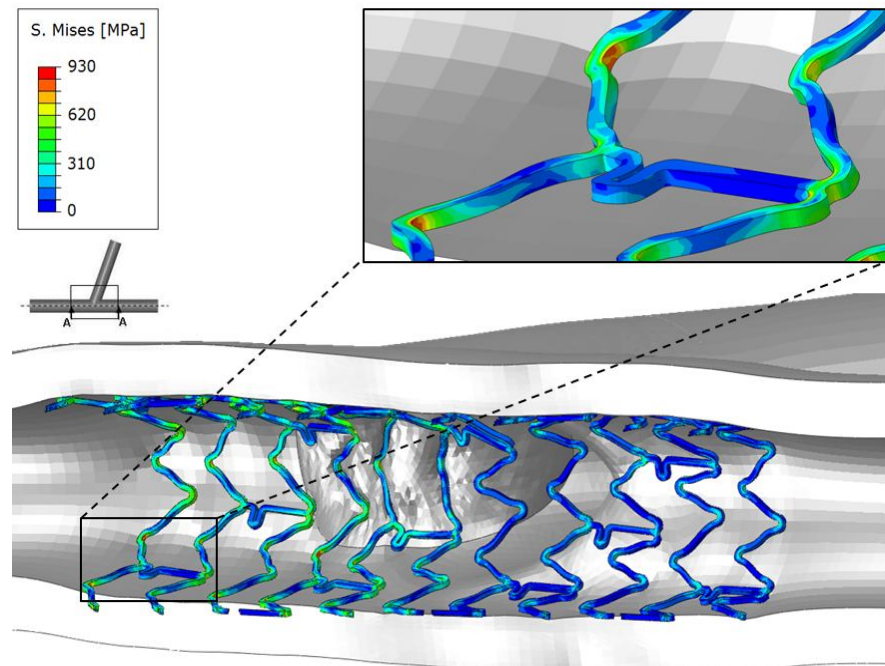


Figura 6.25: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm inserito in posizione prossimale e dopo recupero elastico della struttura.

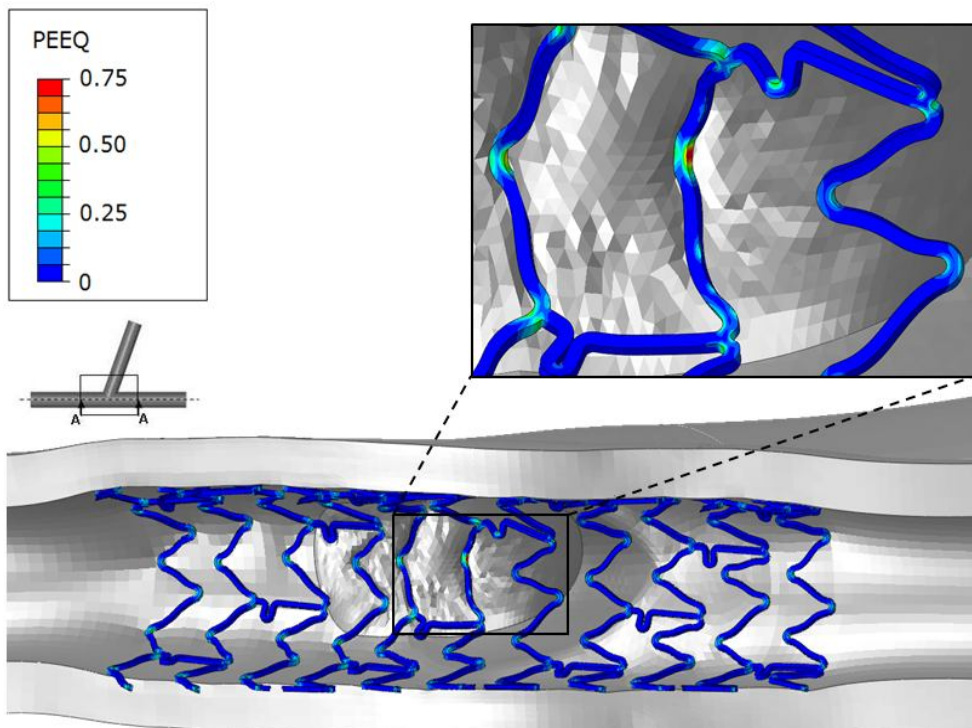


Figura 6.26: deformazioni plastiche equivalenti valutate sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.0 mm inserito in posizione prossimale.

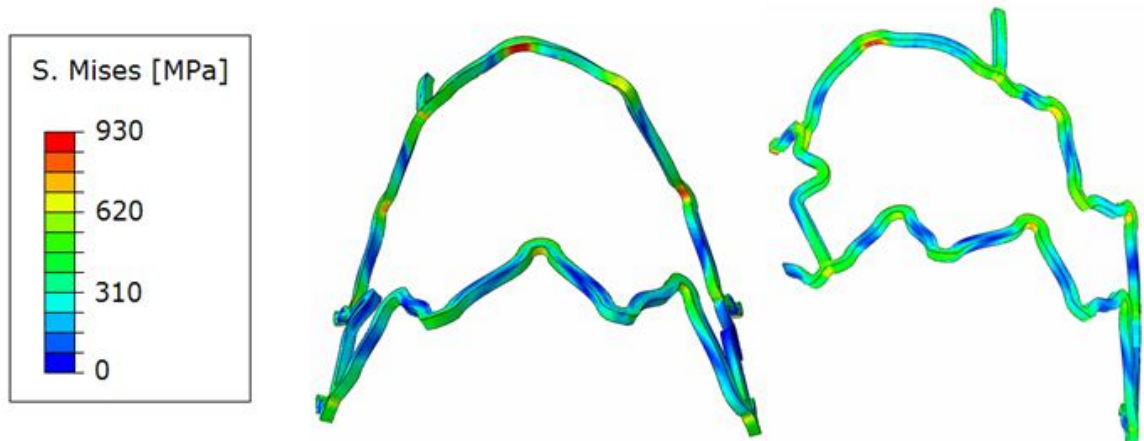


Figura 6.27: sforzi di von Mises calcolati al termine della FKB sulla maglia dello stent dilatata attraverso il palloncino da 2.0 mm inserito nel ramo secondario in posizione centrale (sinistra) e prossimale (destra).

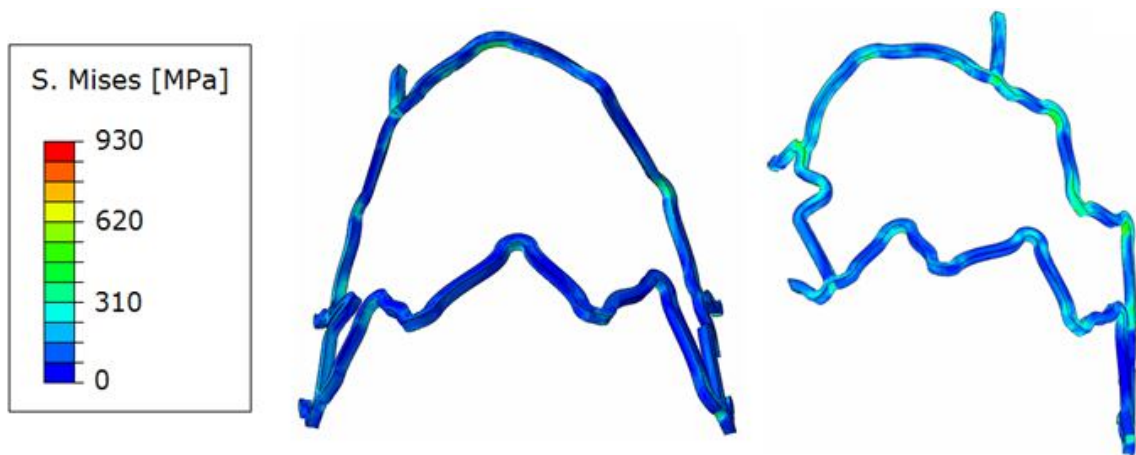


Figura 6.28: sforzi di von Mises calcolati dopo il recupero elastico sulla maglia dello stent dilatata attraverso il palloncino da 2.0 mm inserito nel ramo secondario in posizione centrale (sinistra) e prossimale (destra).

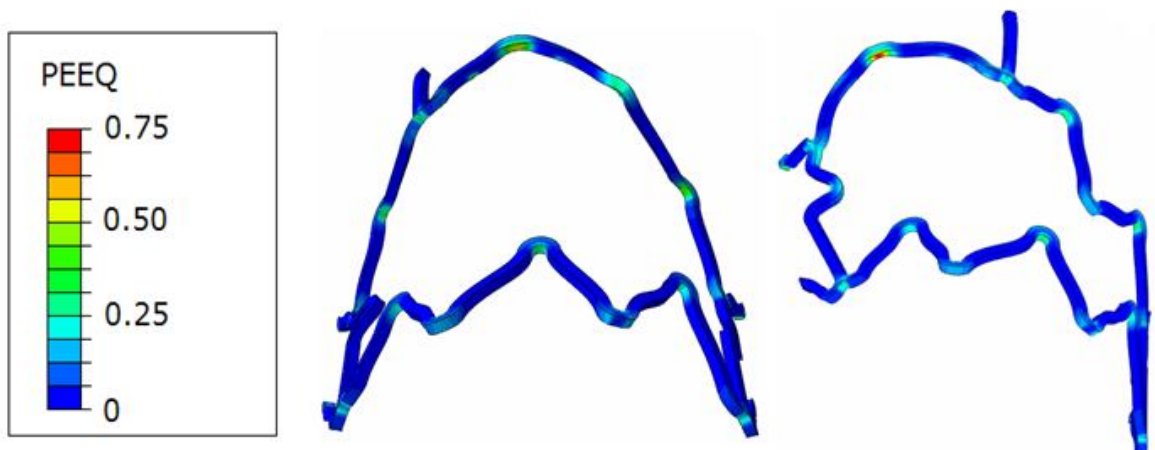


Figura 6.29: deformazioni plastiche equivalenti calcolate dopo FKB sulla maglia dello stent dilatata attraverso il palloncino da 2.0 mm inserito nel ramo secondario in posizione centrale (sinistra) e prossimale (destra).

Complessivamente dunque con un inserimento del palloncino nel ramo secondario attraverso la maglia dello stent in posizione prossimale si ottiene una maggiore sollecitazione del dispositivo arrivando alla possibile rottura dello stesso in corrispondenza della maglia che viene allargata.

6.1.5 Valutazione degli effetti del posizionamento dei palloncini nel ramo principale

Un ulteriore aspetto, che può essere associato ad un esito considerevolmente diverso della procedura di stenting, è il differente posizionamento dei palloncini della FKB nel ramo principale.

Come si può osservare dalla Figura 6.30, in cui viene riportata la configurazione finale dell'arteria e dello stent al termine della procedura, il posizionamento dei palloncini nel ramo principale, durante la FKB, determina una dilatazione della maglia del dispositivo e del ramo secondario differenti e, inoltre, anche la deformazione finale della biforcazione risulta marcatamente diversa. In particolare, con un posizionamento dei due palloncini allineati con l'asse del ramo secondario (*Caso 5*) la deformazione della struttura e dell'arteria risultano simmetriche, mentre nel caso di inserimento sovrapposto dei due palloni (*Caso 6*) la configurazione finale, sia dello stent, che dell'arteria risultano fortemente asimmetriche. Si può osservare anche che nel secondo caso si ha una maggiore presenza di componenti strutturali che al termine della procedura rimangono all'interno dell'ostio del ramo secondario, rappresentando un ostacolo al flusso ematico, per cui la FKB risulta poco efficiente.

Nel *Caso 6* la riduzione della stenosi nella zona di ingresso del vaso laterale è risultata inferiore rispetto al *Caso 5*, con un grado di stenosi residuo superiore al 3% (inferiore al 1.5% nel *Caso 5*), mentre il valore calcolato per l'area della sezione del ramo principale risulta essere uguale in entrambi.

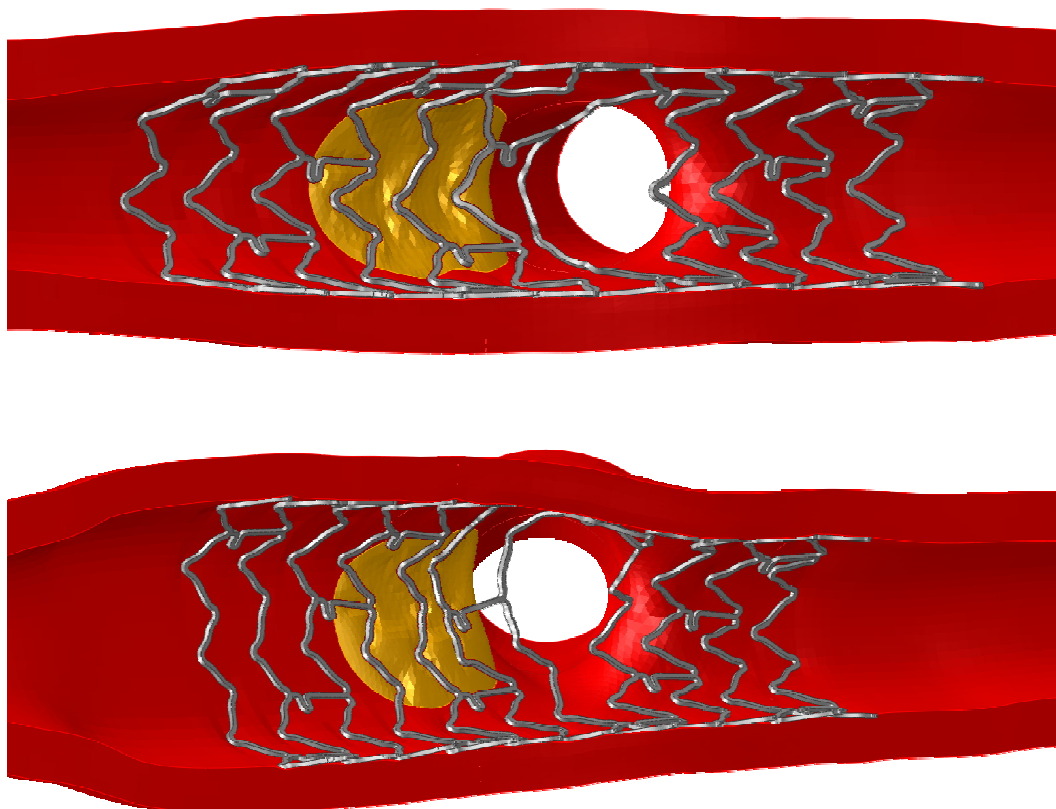


Figura 6.30: configurazione deformata di arteria, placca SX e stent in seguito alla FKB con palloncino da 2.5 mm nel ramo secondario; Caso 5 (sopra) e Caso 6 (sotto).

In figura 6.31 viene riportata la distribuzione degli sforzi in arteria per il *Caso 6*. Il valore di picco per lo sforzo ottenuto nella massima fase di espansione dei palloncini è pari a 1.45 MPa, mentre al termine del recupero elastico è pari a 1.22 MPa. La zona in cui si concentra lo sforzo massimo è localizzata al di sotto della placca sinistra e risulta essere meno estesa rispetto al *Caso 5* dove, inoltre, questa si estende anche alla parte centrale del ramo principale in corrispondenza della porzione in cui i due palloncini vengono a contatto incrementando così il rischio potenziale di danno alla parete e di restenosi del vaso.

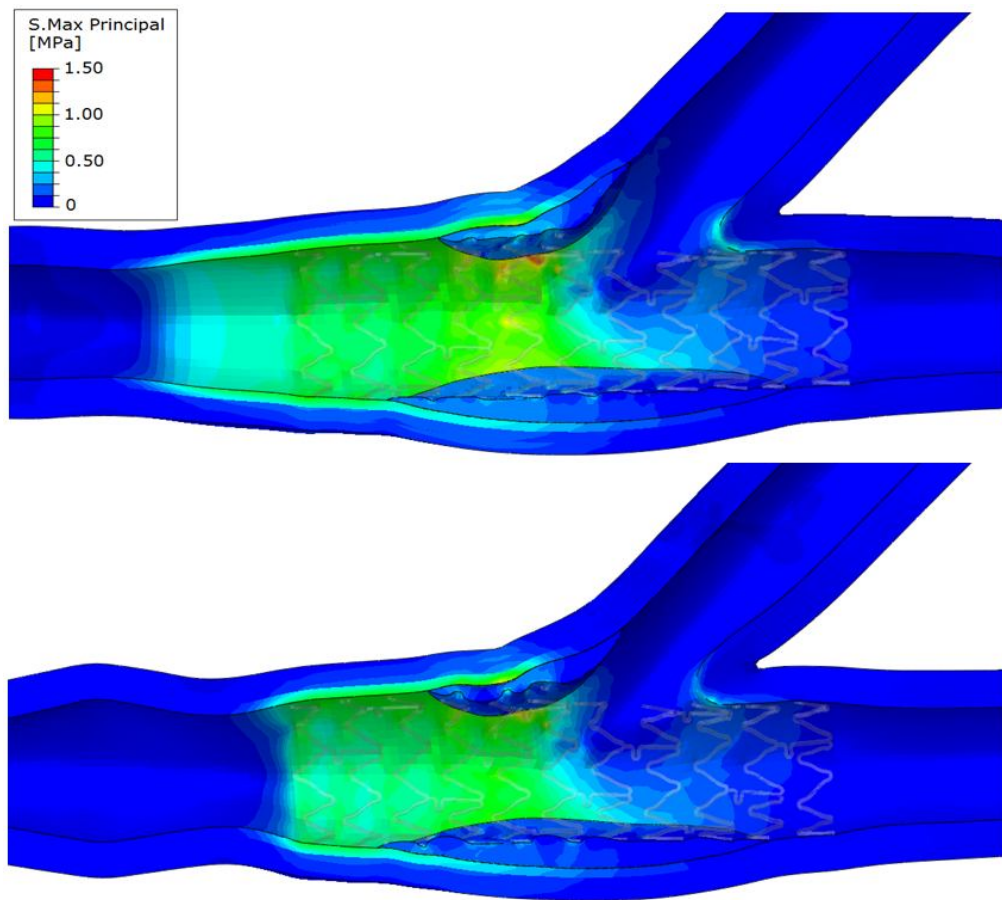


Figura 6.31: distribuzione degli sforzi principali all'interno della biforcazione durante la procedura di stenting con FKB condotta con palloncino nel ramo secondario da 2.5 mm e con i palloncini inseriti in configurazione invertita nel ramo principale; al termine della FKB (sopra), dopo il recupero elastico dell'arteria (sotto).

La principale differenza tra i due casi è, però, rappresentata dalla deformazione della biforcazione al termine della FKB. Mentre nel *Caso 5* la configurazione deformata dell'arteria rispecchia quella dei casi precedentemente analizzati, nel *Caso 6* il diverso posizionamento dei palloncini nel ramo principale determina una deformazione dell'arteria completamente diversa ed asimmetrica che presumibilmente potrebbe comportare una maggiore alterazione della fluidodinamica all'interno del vaso aumentando il rischio di restenosi. Queste valutazioni, però, dovranno essere confermate in futuro dalle analisi fluidodinamiche. Le Figure 6.32 e 6.33 mostrano gli sforzi principali calcolati per la sezione frontale del ramo principale in corrispondenza della biforcazione. Come si può osservare la sezione del vaso al termine della procedura nel *Caso 6* risulta fortemente asimmetrica rispetto al caso precedente, inoltre permane una maggiore sollecitazione a

carico della parete al termine del recupero elastico, con una zona al di sotto della placca SX che presenta degli sforzi superiori a 1.00 MPa.

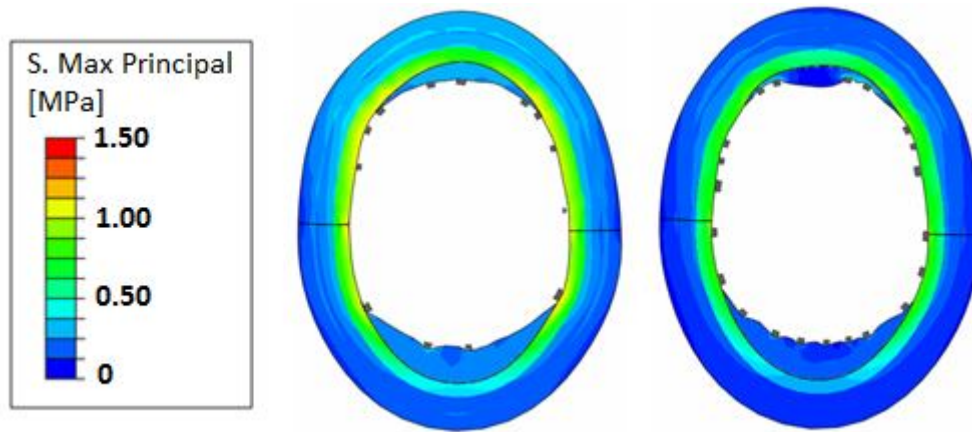


Figura 6.32: distribuzione degli sforzi principali nella sezione del ramo principale per il Caso 5; al termine della FKB (sinistra), dopo il recupero elastico dell'arteria (destra).

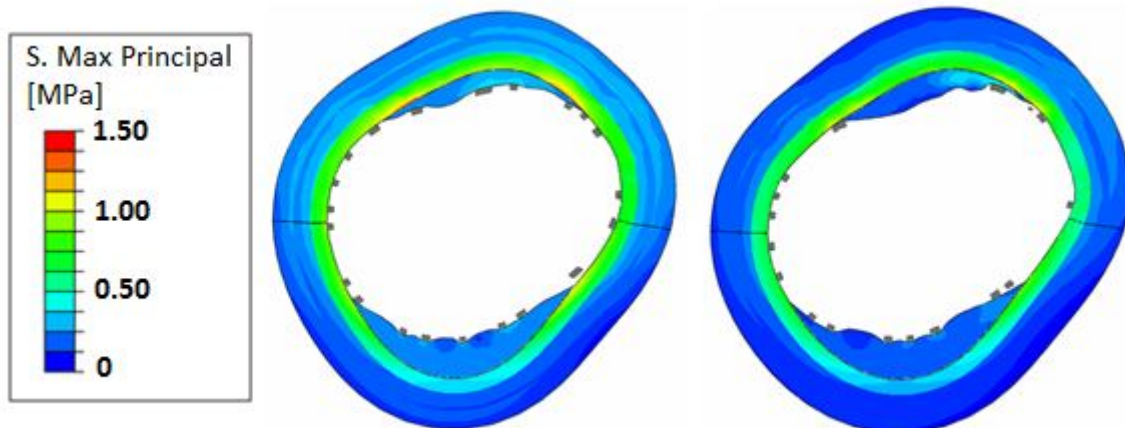


Figura 6.33: distribuzione degli sforzi principali nella sezione del ramo principale Caso 6; al termine della FKB (sinistra), dopo il recupero elastico dell'arteria (destra).

Nel *Caso 6* i picchi degli sforzi von Mises sullo stent sono stati di 928.2 e 928.6 MPa, al termine della FKB e dopo recoil rispettivamente, maggiori rispetto a quelli ottenuti nel *Caso 5* (927 e 926.5 MPa). In questo caso, però, nella fase di massima espansione dei due palloncini, lo sforzo massimo viene raggiunto nella parte distale della maglia allargata dal palloncino che accede al ramo secondario. Dopo il recupero elastico, invece, lo sforzo massimo aumenta leggermente, nonostante complessivamente gli sforzi sulla struttura diminuiscono. Questo sforzo è concentrato nella parte prossimale della stessa maglia (Figure 6.34 e 6.35).

La deformazione plastica dello stent, invece, raggiunge un valore massimo del 60.2% (Figura 6.36).

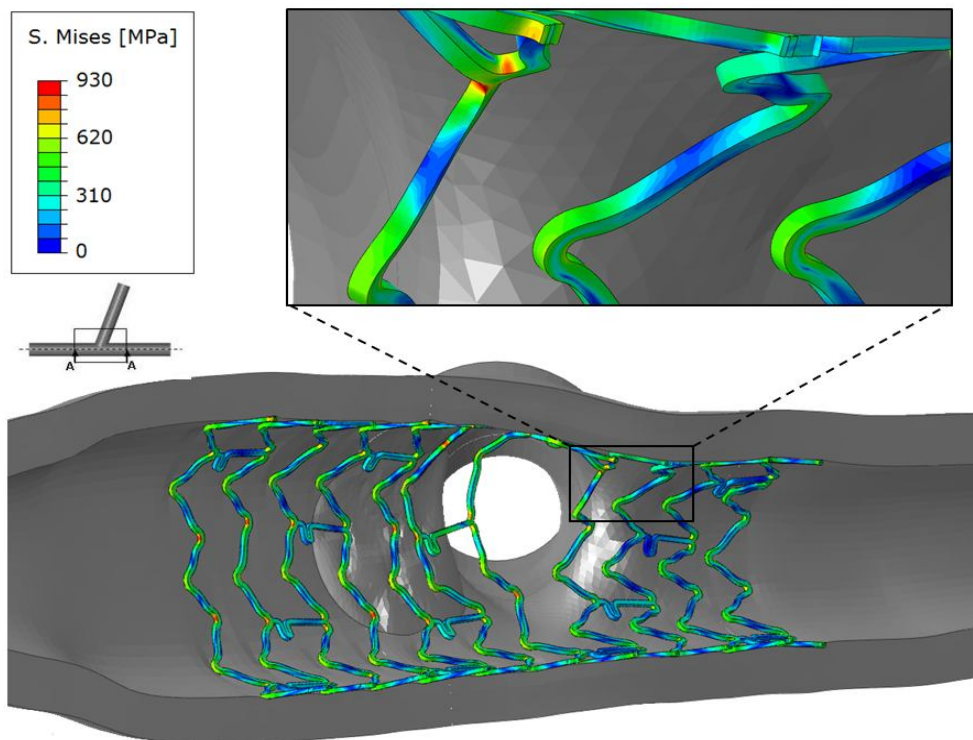


Figura 6.34: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.5 mm inserito in posizione invertita nel ramo principale.

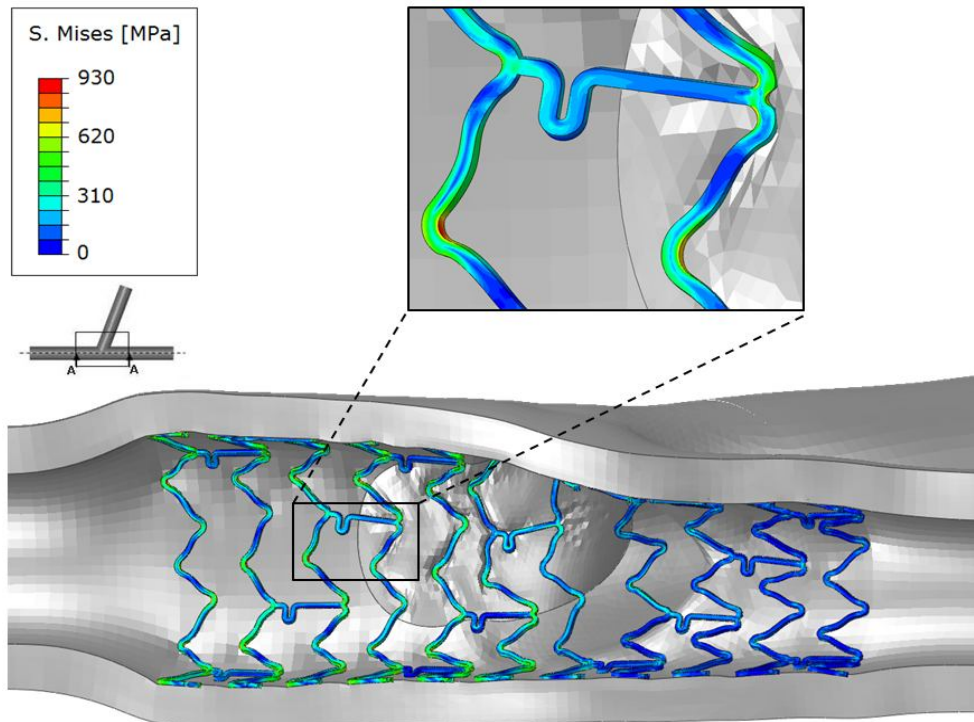


Figura 6.35: sforzi di von Mises valutati sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.5 mm inserito in posizione invertita nel ramo principale e dopo recupero elastico.

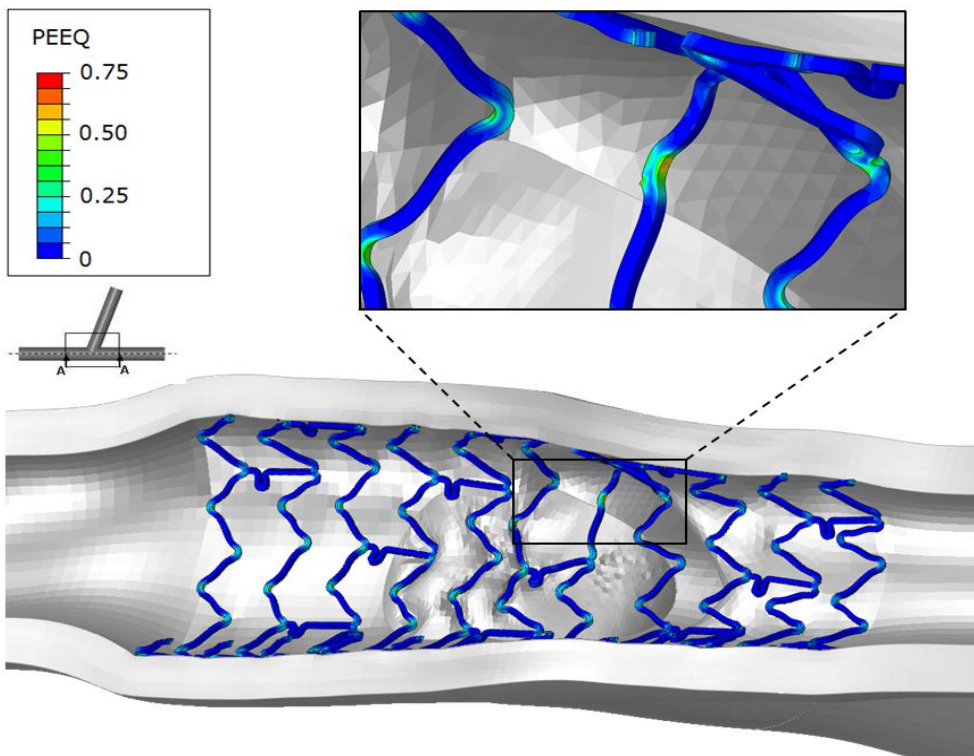


Figura 6.36: deformazioni plastiche equivalenti valutate sullo stent dopo FKB con palloncino nel ramo secondario da 2.5 mm inserito in posizione invertita nel ramo principale.

6.2 Valutazione degli effetti della procedura di stenting con stent “dedicato”

In Figura 6.37 è riportata la configurazione finale dello stent “dedicato” (MLF) impiantato in biforcazione. Come si può osservare l’espansione del pallone nel ramo secondario consente di aprire il portale dedicato riducendo del 92% il grado di stenosi al livello dell’ostio (stenosi residua dell’1.6%). Rimangono, però, una serie di strutture metalliche nella sezione di ingresso che ostacolano il flusso di sangue che scorre nel ramo laterale. Ciò probabilmente è dovuto al fatto che il tipo di stent utilizzato poco si adatta, al diametro del ramo laterale utilizzato in questo studio, ma andrebbe inserito in vasi più piccoli. Ad ogni modo la zona libera attraverso le maglie dello stent (circa 2.6 mm^2) risulta sufficiente all’inserimento di un palloncino o di un secondo stent all’interno del ramo secondario senza la necessità di praticare la FKB, come nel caso di utilizzo di uno stent generico. Tuttavia la presenza di queste maglie metalliche nell’ostio della biforcazione consiglierebbe di effettuare comunque la FKB.

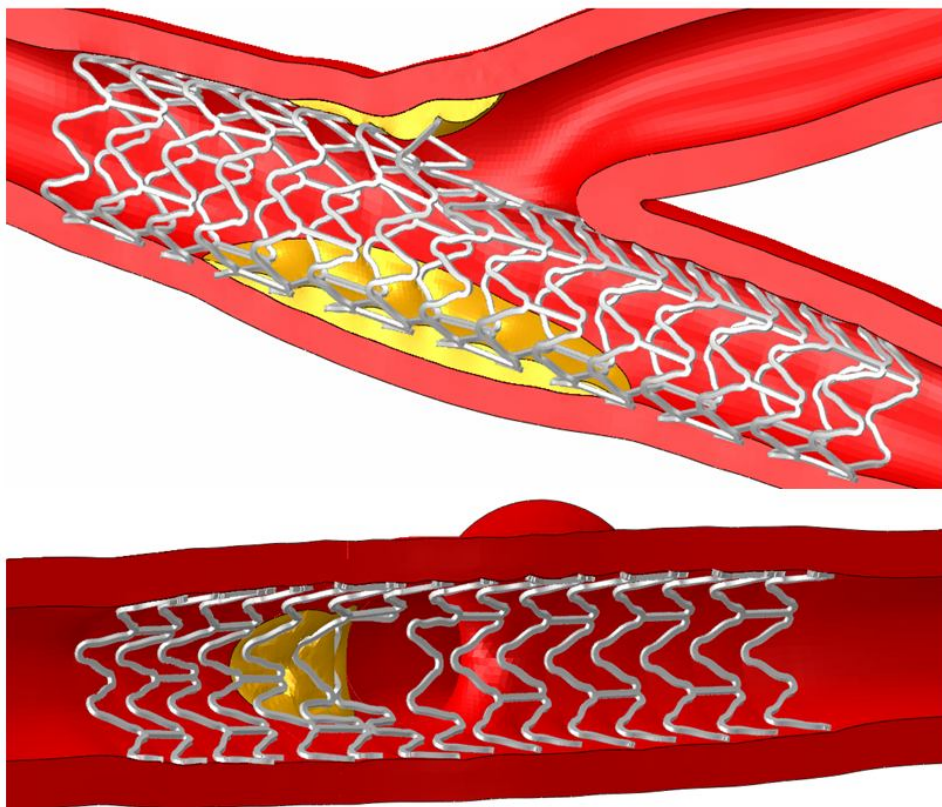


Figura 6.37: configurazione deformata dello stent Multilink Frontier e della biforcazione al termine del recupero elastico dopo la procedura di stenting.

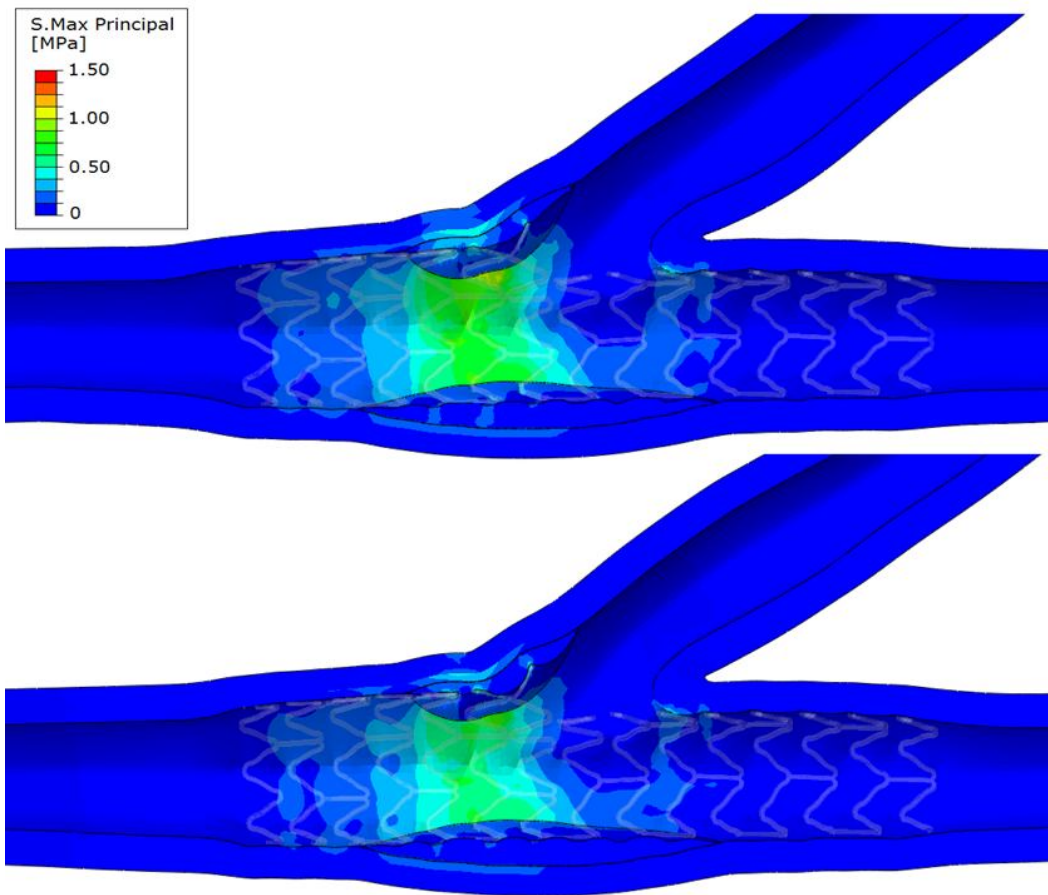


Figura 6.38: distribuzione degli sforzi principali all'interno della biforcazione durante la procedura di stenting con Multilink Frontier; al termine della massima espansione dei palloncini (sopra), dopo il recupero elastico dell'arteria (sotto).

La figura 6.38 mostra la distribuzione degli sforzi in arteria generati a seguito del posizionamento dello stent “dedicato”. La parte maggiormente sollecitata risulta ancora essere quella in prossimità dell'ostio del ramo secondario, tuttavia l'entità della sollecitazione è inferiore rispetto a quella ottenuta per la maggior parte dei casi in cui si è simulato il *provisional stenting* con FKB della biforcazione mediante lo stent generico. I valori massimi ottenuti per gli sforzi principali al momento di massima espansione dei due palloni e al termine del recupero elastico sono rispettivamente di 1.095 MPa e 0.88 MPa. Le figure 6.39 e 6.40 riportano, invece, la distribuzione degli sforzi sullo stent alla massima espansione dei palloni e dopo recupero elastico. Le parti dello stent maggiormente sollecitate sono sempre le anse della struttura che vanno incontro a plasticizzazione, principalmente in prossimità della parte dedicata all'accesso al ramo secondario, che viene dilatata dal palloncino “*tapered*”. Gli sforzi massimi di von Mises

ottenuti nei due istanti temporali risultano pari a 485.2 MPa e 493.7 MPa. Le deformazioni plastiche equivalenti, esibite in figura 6.41, raggiungono invece un valore di picco del 36.5%. Questi valori risultano inferiori rispetto i limiti a rottura della lega di acciaio con cui è costruito il dispositivo.

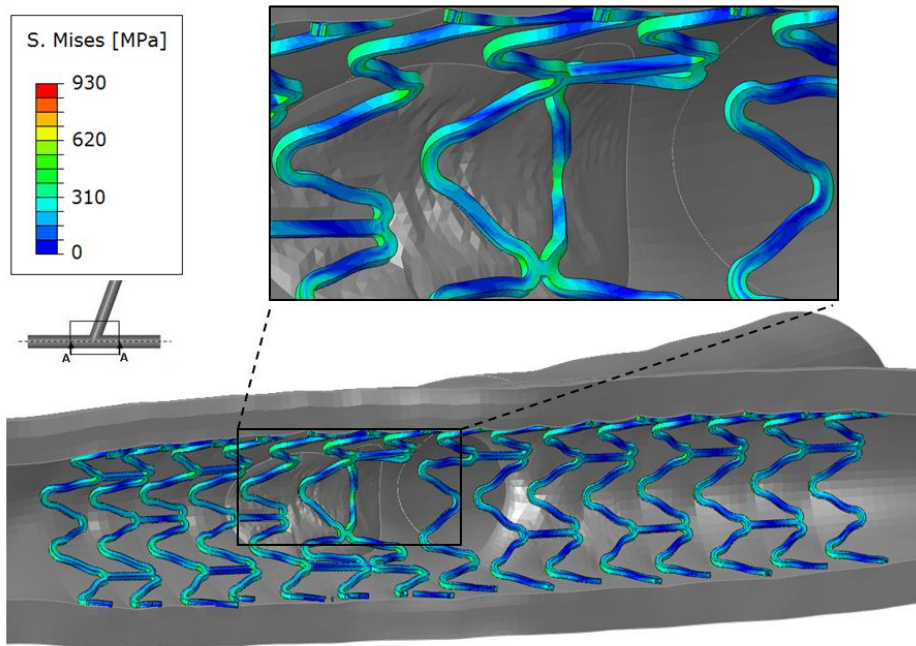


Figura 6.39: sforzi di von Mises valutati sullo stent Multilink Frontier alla massima espansione dei palloncini.

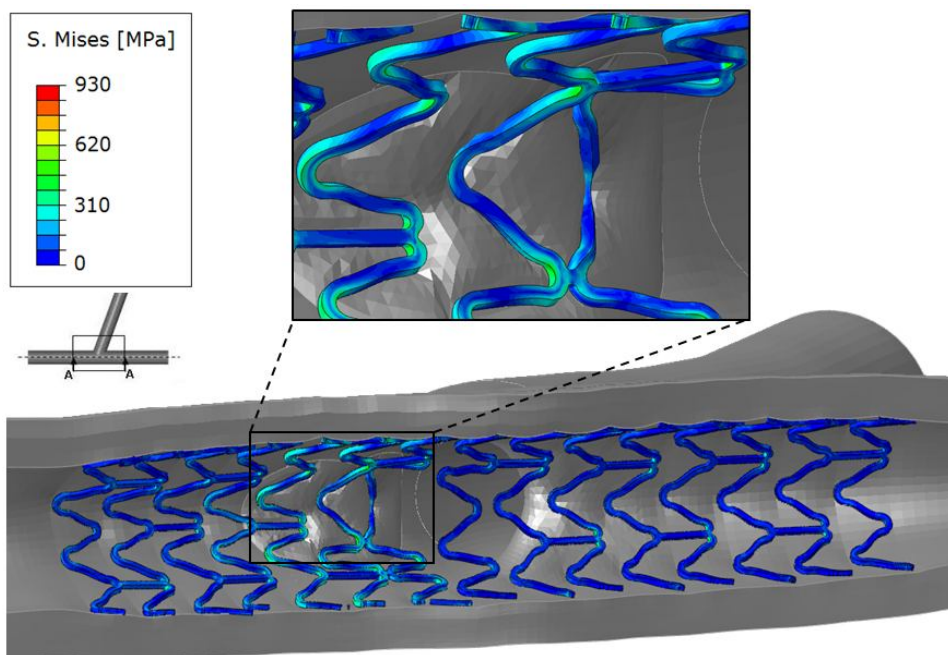


Figura 6.40: sforzi di von Mises valutati sullo stent Multilink Frontier al termine del recupero elastico della struttura.

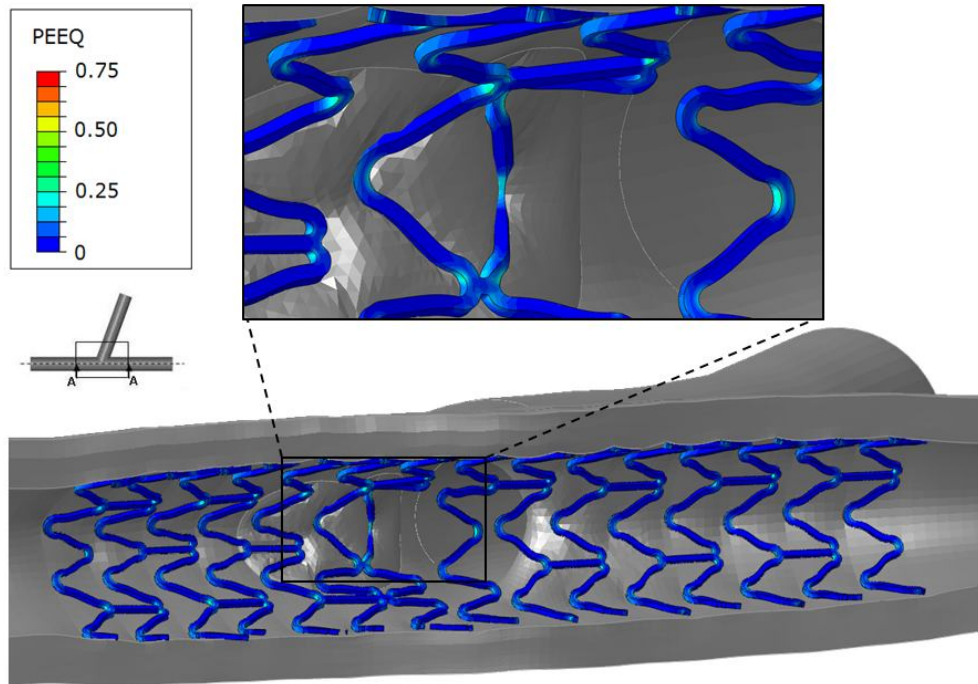


Figura 6.41: deformazioni plastiche equivalenti valutate sullo stent Multilink Frontier dopo recupero elastico della struttura.

In conclusione i risultati ottenuti dimostrano che l'utilizzo di questo stent dedicato garantisce una sollecitazione delle pareti vascolari complessivamente minore di quella che si ottiene nel caso di posizionamento di uno stent generico con FKB. Inoltre la possibilità di ultimare il trattamento senza quest'ultima fase permette di ridurre i tempi di intervento e di semplificare la procedura. In ogni caso andrebbe verificata dal punto di vista fluidodinamico l'eventuale interferenza delle strutture metalliche che restano a livello dell'ingresso del ramo secondario.

Capitolo 7

Conclusioni, limitazioni e sviluppi futuri

Nel seguente capitolo vengono riportate le conclusioni del lavoro di tesi. Si evidenziano, inoltre, le limitazioni del modello implementato e si descrivono possibili sviluppi futuri dello studio svolto.

7.1 Conclusioni

Il trattamento delle biforcazioni coronariche costituisce un settore della cardiocirurgia interventistica in cui è ancora forte il dibattito su quale sia la migliore strategia da impiegare. L'estrema variabilità delle caratteristiche anatomiche e la distribuzione della malattia aterosclerotica a livello delle biforcazioni, infatti, rendono impossibile l'individuazione di un unico trattamento o scelta strategica. Il perfezionamento delle tecniche attualmente disponibili e soprattutto l'impiego di ciascuna tecnica nelle situazioni più appropriate possono garantire un ulteriore miglioramento del trattamento delle lesioni di biforcazione, sia per il risultato immediato, sia a distanza. A tal proposito lo sviluppo di modelli computazionali può fornire un valido supporto nell'individuazione della strategia di trattamento ottimale e nello sviluppo di nuovi dispositivi. Il loro utilizzo, infatti, unitamente alle prove sperimentali *in vitro*, è ormai ampiamente consolidato grazie alla flessibilità ed ai bassi costi che caratterizzano questi modelli. Nella pratica corrente, relativamente alle analisi numeriche delle procedure di stenting, è predominante l'impiego di modelli generati attraverso software CAD. Non esistono però in letteratura lavori in cui si sia cercato di validare il loro utilizzo.

A questo scopo, nella prima parte di questo lavoro di tesi si è tentato di confrontare l'utilizzo dei modelli computazionali di stent, ricreati attraverso software CAD, con quelli ottenuti direttamente da immagini μ -TAC dei dispositivi. Questi ultimi in particolare consentono di ricreare il reale profilo degli stent, tenendo conto delle deformazioni residue dei processi di lavorazione, di crimpaggio e delle operazioni manuali eseguite in fase preliminare, che normalmente non si riescono ad ottenere con i modelli CAD. I risultati ottenuti per le simulazioni di espansione libera, condotte su una singola maglia, hanno evidenziato che tra i due modelli sussistono delle differenze rilevanti in termini di stato di sforzo e deformazione. Queste differenze sono dovute principalmente a disuguaglianze nel profilo e nella geometria. È difficile però trarre considerazioni definitive dai risultati ottenuti. I due modelli, infatti, sono risultati scarsamente confrontabili a causa di una diversa configurazione iniziale che porta ad avere due percorsi di espansione differenti. Il modello da μ -TAC presenta una forma asimmetrica, probabilmente generata da operazioni manuali effettuate durante il crimpaggio, che porta ad avere un contatto disomogeneo con il cilindro con cui viene simulata l'espansione. Vi sono dunque parti caricate in modo

diverso rispetto alle corrispondenti del modello CAD. Le deformazioni residue presenti, inoltre, non sono associate al corrispettivo stato di sforzo, per cui le distribuzioni di sollecitazione ottenute risultano alterate rispetto alla realtà, dove ad ogni deformazione è sempre associato uno sforzo corrispondente. A tal proposito per poter avere un confronto ottimale sarebbe necessario acquisire le immagini degli stent non-crimpati senza alterazioni della forma e successivamente sottoporre entrambi i modelli ad una simulazione di crimpaggio. Un altro aspetto che incide sulle disuguaglianze osservate è legato alla minore accuratezza degli elementi tetraedrici utilizzati per la discretizzazione del modello da μ -TAC, rispetto a quelli esaedrici impiegati per il CAD. Dal confronto effettuato in conclusione, sebbene si sia dimostrato che i modelli CAD non riescono a replicare alcuni aspetti del profilo reale di uno stent, è impossibile imputare solo a questa limitazione una così significativa differenza nello stato di sforzo e deformazione. Un'ultima considerazione, non meno importante, riguarda il numero elevato di elementi che costituiscono la mesh dei modelli da μ -TAC, che rendono allo stato attuale praticamente impossibile un loro qualunque utilizzo in analisi numeriche per lo studio delle interazioni con i tessuti biologici.

La seconda parte di questo lavoro di tesi ha avuto come obiettivo la definizione di un modello agli elementi finiti per lo studio della procedura di stenting di una biforcazione coronarica aterosclerotica. In particolare il modello include la geometria idealizzata dell'arteria, le placche e la suddivisione in strati della parete vascolare. Sono state, quindi, analizzate le procedure di *provisional stenting* della biforcazione con stent generico e stent dedicato al trattamento specifico di queste lesioni, focalizzando l'attenzione sull'influenza di alcune variabili sugli effetti dell'intervento.

Il modello computazionale implementato si è dimostrato in grado di cogliere i principali aspetti strutturali legati alla procedura di stenting di una biforcazione coronarica. In generale questo si configura come un valido strumento di analisi che i clinici e i progettisti possono impiegare per decidere ed ottimizzare le modalità di intervento e i dispositivi. Le simulazioni ad elementi finiti, infatti, permettono di ottenere informazioni riguardo allo stato di sollecitazione della struttura dello stent, il recupero di pervietà dei vasi e lo stato di sforzo in arteria, connesso, come noto, ai fenomeni di neoplasia dell'intima che può portare alla restenosi del vaso. I risultati ottenuti hanno evidenziato che gli effetti del posizionamento di uno stent in biforcazione sono condizionati dal tipo di dispositivo

impiegato, dalla scelta della configurazione dei palloncini e dalla loro disposizione in arteria. Nello specifico, si è osservato che un aumento del diametro dei palloncini impiegati nella *Final Kissing Balloon* determina da un lato il miglioramento della pervietà dei vasi, dall'altro un aumento significativo degli sforzi alla parete e di conseguenza del rischio di danno vascolare e restenosi. In questo senso l'impiego di un palloncino "tapered" dedicato ha conseguito il miglior compromesso tra efficacia di espansione e contenimento degli sforzi indotti alla parete. Inoltre, anche il modo in cui questi palloncini vengono posizionati conduce a risultati differenti in termini di sollecitazioni e deformazioni e ciò può influenzare la corretta riuscita dell'intervento. In tutti i casi considerati la FKB determina una sollecitazione critica della struttura dello stent generico, utilizzato per queste analisi numeriche. I valori calcolati di sforzo e deformazione, infatti, segnalano un'elevata probabilità di rottura a livello della maglia che viene allargata dall'azione del palloncino, impiegato per ripristinare l'accesso al ramo laterale.

La simulazione di stenting con stent dedicato, invece, ha condotto a risultati migliori dal punto di vista della sollecitazione e deformazione della struttura, che risultano inferiori rispetto ai limiti a rottura definiti per il materiale. Anche le pareti vascolari vengono caricate con valori di sforzo complessivamente più bassi rispetto al caso di utilizzo di stent generico e il grado di stenosi residuo a livello del ramo laterale presenta dei valori accettabili, assicurando la capacità di recupero della pervietà del vaso da parte del dispositivo. Un ulteriore vantaggio è rappresentato dalla possibilità di eseguire l'intervento in un unico step senza la necessità di praticare la FKB. Ciò rende più semplice la procedura e riduce i tempi di esposizione del paziente al mezzo di contrasto. Tuttavia la configurazione espansa dello stent presenta degli elementi strutturali a parziale ostruzione dell'ingresso al ramo laterale che, secondo le specifiche di progetto, dovrebbero essere assenti. La presenza di queste maglie si è stimato non compromettere l'accesso alla diramazione attraverso una guida o un catetere per l'impianto di un nuovo stent, nel caso in cui questo sia ritenuto necessario. Ad ogni modo saranno necessari dei riscontri clinici, unitamente a ulteriori analisi numeriche, principalmente fluidodinamiche, per valutare più accuratamente l'efficacia di questo tipo di stent nel trattamento di lesioni a carico delle biforcazioni.

Tutte queste indicazioni segnalano l'utilità del modello computazionale nella fase di pianificazione di un intervento percutaneo per il trattamento delle biforcazioni, poiché

possono fornire importanti indicazioni al clinico sulla dimensione dei palloncini, sulla tecnica e il tipo di stent da impiegare per ogni caso specifico. Le simulazioni ad elementi finiti, inoltre, possono essere utilizzate come punti di partenza per l'ottimizzazione dei dispositivi, in termini di design, materiali e dimensioni, da adoperare in queste situazioni. A questo proposito, i risultati ottenuti, fanno pendere l'ago della bilancia verso l'uso in biforcazione di stent dedicati, il cui ulteriore sviluppo sarà necessario per migliorare, in futuro, il trattamento delle lesioni a carico delle biforcazioni coronariche.

7.2 Limitazioni e sviluppi futuri

I modelli numerici implementati in questo lavoro di tesi presentano alcune limitazioni. Nel primo caso di studio il modello dello stent ottenuto attraverso le immagini da μ -TAC presenta irregolarità di superficie indotte dalla risoluzione dello strumento utilizzato per l'acquisizione dell'immagine e dall'algoritmo per la sua ricostruzione. Per questa ragione sarà necessario, in futuro, migliorare l'acquisizione delle immagini definendo opportuni standard. Si ritiene utile, inoltre, estrarre le immagini da μ -TAC dei dispositivi prima del loro crimpaggio, così da includere nelle simulazioni anche questa fase, ovviando così al problema citato della non corrispondenza tra deformazioni residue e stato di sforzo. Per quanto riguarda, invece, il modello implementato per lo studio della procedura di stenting di una biforcazione coronarica le principali limitazioni riguardano le proprietà meccaniche utilizzate per simulare il comportamento del tessuto biologico. I tessuti vascolari con cui è stata ricostruita l'arteria sono stati modellizzati con materiali isotropi trascurandone l'anisotropia determinata dall'orientamento delle fibre di collagene all'interno della matrice extracellulare. Le proprietà meccaniche della placca, inoltre, sono molto approssimative a causa di una mancanza di riferimenti precisi in letteratura. Le geometrie utilizzate risultano idealizzate rispetto alla variabilità e complessità della morfologia reale delle biforcazioni coronariche e delle placche aterosclerotiche. La modellizzazione del pallone per angioplastica, effettuata per le analisi numeriche condotte, prevede che l'operazione di montaggio dello stesso attorno al catetere guida venga realizzata tramite una pressione distribuita sulla superficie esterna al palloncino. Tale operazione conduce ad un diametro finale del dispositivo che risulta maggiore rispetto alle reali dimensioni che lo stesso assume quando è montato sul catetere. Gli effetti di

questa situazione si potrebbero tradurre in difficoltà nelle fasi di attraversamento e dilatazione del pallone attraverso le maglie dello stent causate da possibili intersezioni tra gli elementi dei due dispositivi. Nelle simulazioni condotte questa eventualità è stata superata, ma potrebbe diventare un problema in analisi che riguardino tecniche di stenting più complesse caratterizzate da zone di passaggio del catetere molto piccole.

Dal punto di vista delle condizioni di carico utilizzate non è stato considerato il pretensionamento del tessuto vascolare (6-10 kPa) e si è trascurata la presenza della pressione sanguigna (in media 100 mmHg) all'interno dell'arteria. Inoltre, nella procedura di stenting non si è tenuto conto dell'effetto di avanzamento del catetere guida all'interno del vaso che può altresì aumentare la sollecitazione e la deformazione del tessuto vascolare.

A partire da queste considerazioni si possono indicare alcuni ulteriori sviluppi al modello numerico proposto, in modo da fornire uno strumento completo per la valutazione clinica e la progettazione degli stent. In particolare, per quanto riguarda la caratterizzazione dei materiali, sarà utile introdurre un modello costitutivo che tenga conto dell'anisotropia del tessuto vascolare. A questo scopo è possibile impiegare il modello proposto da Holzapfel che considera la presenza delle fibre di collagene e il loro orientamento (Mortier et al., 2009). Potrebbe essere interessante implementare dei modelli parametrizzati degli stent e dell'arteria biforcata così da poter variare in modo automatico le dimensioni e i parametri geometrici. In questo modo, si potrebbero eseguire più facilmente i confronti tra diversi casi clinici o valutare gli effetti dovuti alla variazione di uno o più parametri del design di uno stent. Si potrebbe allargare la valutazione clinica condotta in questo studio ad altre tecniche di stenting che includono l'impiego di due stent anche nel ramo secondario, oppure valutare gli esiti del posizionamento di diverse tipologie di stent, sia generici, che dedicati alle lesioni di biforcazione. Inoltre, si potrebbero ottenere i modelli geometrici della biforcazione aterosclerotica a partire da bioimmagini (angiografia, micro-CT, ultrasuoni intra-vascolari, risonanza magnetica), così da riprodurre la reale anatomia dello specifico paziente e poter essere impiegate dai clinici nella fase di pianificazione dell'intervento. Sarà necessario, in futuro, integrare lo studio strutturale della procedura di stenting con le valutazioni fluidodinamiche che permetteranno di analizzare le eventuali alterazioni al flusso sanguigno causate dall'intervento o dai diversi tipi di stent impiegati.

Bibliografia

ABAQUS 6.8-EF1 Documentation. Abaqus Inc., RI, USA.

Abizaid A, Costa JDR jr., Alfaro VJ, et al. Bifurcated stents: living to Caesar what is Caesar's. *EuroInterv.* 2007; 2: 518-525.

Al Suwaidi J, Berger PB, Rihal CS, et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 926-936.

Al Sawaidi J, Yeh W, Cohen HA, Detre KM, Williams DO, Holmes DR jr. Immediate and one-year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era (NHLBI dynamic registry). *Am J Cardiol.* 2001; 87 (10): 1139-1144.

Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics 2008. <http://www.ehnheart.org/cdv-statistics.html>.

Aranzulla TC, Colombo A, Sangiorgi GM. Strategie di trattamento delle biforcazioni coronariche nell'era degli stent medicati. *G Ital Cardiol.* 2006; 4:7-20.

Assali AR, Assa HV, Ben-Dor I, et al. Drug-eluting stents in bifurcation lesions: to stent one branch or both? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 68: 891-896.

Athappan G, Ponniah T, Jeyasselan L. True coronary bifurcation lesions: meta-analysis and review of literature. *J Cardiovasc Med.* 2010; 11: 103-110.

Auricchio F, Di Loreto M, e Sacco E. Finite-element Analysis of a Stenotic Artery Revascularization Through a Stent Insertion. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2001; 4:249-263.

- Babapulle MN, Joseph L, B elisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004; 364: 583-591.
- Bedoya J, Meyer CA, Timmins LH, Moreno MR, Moore JE jr. Effect of stent design parameters on normal artery wall mechanics. *ASME J Biomech Eng*. 2006; 128:757-765.
- Berry JL, Manoach E, Mekkaoui C, Rolland PH, Moore JE jr, Rachev A. Hemodynamics and wall mechanics of a compliance matching stent: in vitro and in vivo analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13:97-105.
- Boxt LM, Meyerovitz MF, Taus RH, Ganz P, Friedman PL, Levin DC. Side branch occlusion complicating percutaneous transluminale coronary angioplasty. *Radiology*. 1986; 161: 681-683
- Bramucci E, Angoli L, Merlini PA, et al. adjunctive stent implantation following directional coronary atherectomy in patients with coronary artery diseases. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1855-1860.
- Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, et al. In-stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:403-409.
- Capelli C, Gervaso F, Petrini L, Dubini G, Migliavacca F. Assessment of tissue prolapse after balloon-expandable stenting: influence of stent cell geometry. *Med Eng Phys*. 2009; 31:441-447.
- Carew TE, Ramesh NV e Dali JP. Compressibility of the arterial wall. *Circ. Res*. 1968; 23,61-68.
- Chen SL, Zhang JJ and Ye F. Novel side branch ostial stent (BIGUARD): first-in-man study. *Chin Med J*. 2009;122(18):2092-2096.
- Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. atherosclerotic lesion size and vulnerabilit  are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*. 2006; 113:2744-2753.
- Choo GH. Importance of kissing balloon inflation in bifurcation stenting. *J Interven Cardiol*. 2009; 22: 117-120.

- Colombo A, Iakovou I. Ten years of advancements in International cardiology. *J Endovasc Ther.* 2004; 11 Suppl 2:10-18.
- Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation.* 2004; 109:1244-1249.
- Colombo A, Bramucci E, Sacca S, et al. Randomized study of the crush technique versus side branch stenting in true coronary bifurcations. The (Coronary bifurcations: application of the crushing technique using sirolimus-eluting stents) CACTUS study. *Circulation.* 2009; 119:71-78.
- Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the crush technique: an intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:599-605.
- Costa RA, Abizaid A, Abizaid A, et al. Preliminary results of the novel TMI (Trireme Medical Inc.) Antares side branch adaptive system (Antares SAS stent) for the treatment of De Novo coronary bifurcation lesions – SCAI-ACCi2 Interventional E-Abstract 2900-123. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:B51.
- Dahm JB, Dörr M, Scholz E, et al. NICECUT Multicenter Registry. Cutting-balloon angioplasty effectively facilitates the interventional procedure and leads to a low rate of recurrent stenosis in ostial bifurcation coronary lesions: A subgroup analysis of the NICECUT multicenter registry. *Int J Cardiol.* 2008; 124:345-350.
- De Beule M, Van Impe R, Verhegghe B, Segers P, Verdonck P. finite element analysis and stent design: reduction of dogboning. *Technol Health Care* 2006; 14:233-241.
- De Beule M, Mortier P, Carlier S, Verhegghe B, Van Impe R, Verdonck P. Realistic finite element-based stent design: the impact of balloon folding. *J Biomech.* 2008; 41:383-389.
- Di Mario C, Morici N, Godino C, et al. predictors of restenosis after treatment of bifurcational lesions with paclitaxel eluting stents: a multi center prospective registry of 150 consecutive patients. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2007; 69:416-424.
- Di Taranto. *Espressione e regolazione di geni candidati in placche aterosclerotiche umane.* Tesi di dottorato in Genetica e Medicina Molecolare, Università degli Studi di Napoli “Federico II”, 2007.

- Ding Z, Biggs T, Seed WA, Friedman MH. Influence of the geometry of the left main coronary artery bifurcation on the distribution of sudanophilia in the daughter vessels. *Arterioscler Thromb vasc Biol.* 1997; 17:1356-1360.
- Donnelly EW, Bruzzi MS, Connolley T, McHugh PE. Finite element comparison of performance related characteristics of balloon expandable stents. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2007; 10(2):103-110.
- Dottori S, Flamini V, Maceri F, Vairo G. Analisi del comportamento biomeccanico di stent: un approccio agli elementi finiti. *AIAS, XXXV Convegno Nazionale*, Università Politecnica delle Marche, 2006.
- Dubini G. Appunti del corso di Biofluidodinamica. Politecnico di Milano, a.a. 2007-2008.
- Dumoulin C e B Cochelin. Mechanical behaviour modelling of balloon-expandable stents. *J Biomech* 2000; 33(11):1461–1470.
- Early M, Lally C, Prendergast PJ, Kelly DJ. Stresses in peripheral arteries following stent placement: a finite element analysis. *Comput Meth Biomech Biomed Eng.* 2009; 12(1):25-33.
- Early M e Kelly DJ. The role of vessel geometry and material properties on the mechanics of stenting in the coronary and peripheral arteries. *Proc Inst Mech Eng H.* 2010; 224(3):465-76.
- Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol.* 1998;81(7A):4E-6E.
- Erdling A, Bondersson S, Pettersson T, Edvinsson L. Enhanced external counter pulsation in treatment of refractory angina pectoris: two year outcome and baseline factors associated with treatment failure. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008; 8:39.
- Etave F, Finet G, Boivin M, Boyer JC, Rioufol G, Thollet G. Mechanical properties of coronary stents determined by using finite element analysis. *J Biomech* 2001; 34(8):1065–1075.

FDA Center for Devices and Radiological Health, Non Clinical Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems - Guidance for Industry and FDA Staff. pages 1–48, Jan 2005.

Friedman MH, deters OJ, Bargeron CB, Hutchins GM, Mark FF. Shear-dependent thinckening of human arterial intima. *Atherosclerosis*. 1986; 60:161-71.

Gao Z, Yang YJ, Gao RL. Comparative study of simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions in daily practice in Chinese patients. *Clin Cardiol*. 2008; 31:317-322.

Gastaldi D, Morlacchi S, Nichetti R, Capelli C, Dubini G, Petrini L, Migliavacca F. modelling of the provisional side-branch approach for the treatment of atherosclerotic coronary bifurcations: effects of stent positioning. *Biomech Model Mechanobiol*. 2010; DOI 10.1007/s10237-010-0196-8.

Ge L, Airoidi F, Iakovou I, et al. Clinical and angiographic out come after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilatation. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:613-620.

Gijsen FJH, Migliavacca F, Shievano S, et al. Simulation of stent deployment in a realistic human coronary artery. *BioMedical engineering OnLine*. 2008; 7:23 doi:10.1186/1475-925X-7-23.

Glagov S, Zarin C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis, *Arch Pathol Lab Med*. 1988; 112:1018-1031.

Grube E, Buellesfeld L, Neumann FJ, et al. Six-month clinical and angiographic results of a dedicated drug-eluting stent for the treatment of coronary bifurcation narrowings. *Am J Cardiol*. 2007; 99:1691-1697.

Grube E, Wijns W, Schofer J, et al. FIM results of Cappella Sideguard for treatment of coronary bifurcations. *Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2007 in Washington DC on 21 October 2007*.

Guyton AC e Hall JE. *Fisiologia Medica, Seconda Edizione*. EdiSES, Napoli 2006.

Hildich-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, et al. randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions. The British bifurcation coronary study: old, new, and evolving strategies. *Circulation*. 2010; 121:1235-1243.

Holzapfel GA, Sommer G, Gasser CT et Regitnig P. Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H2048–H2058.

Holzapfel GA, Stadler M, Gasser TC. Changes in the mechanical environment of stenotic arteries during interaction with stents: computational assessment of parametric stent design. *J Biomech Eng*. 2005; 127:166-180.

Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1446-1455.

Inoue T, Sakai Y, Hoshi K, Yaguchi I, Fujito T, Morooka S. Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. *Circulation*. 1998; 97:2511-2518.

K. Mori e T. Saito. Effects of stent structure on stent flexibility measurements. *Ann Biomed Eng*. 2005; 33(6):733–742.

Kaplan AV, Ramcharitar S, Louvard Y, et al. Tryton I, first-in-man (FIM) study: acute and 30 day outcome. A preliminary report. *EuroInt*. 2007; 3:54-59.

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001; 103:2816-2821.

Kastrati A, Mehili J, Schuhlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004; 350 (3):232-238.

Kiesz RS, Rozek MM, Mego DM, Patel V, Ebersole DG, Chilton RJ. Acute directional coronary atherectomy prior to stenting in complex coronary lesions: ADAPTS study. *Chatet Cardiovasc Diagn*. 1998; 45:105-112.

- Kimura BJ, Russo RJ, Bhargava V, McDaniel MB, Peterson KL, De Maria AN. Atheroma morphology and distribution in proximal left anterior descending coronary artery: in vivo observations. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:825-831.
- Kiousis DE, Gasser TC, Holzapfel GA. A numerical model to study the interaction of vascular stents with human atherosclerotic lesions. *Ann Biomed Eng.* 2007; 35(1):1857-1869.
- Kiousis DE, Wulff AR, Holzapfel GA. Experimental studies and numerical analysis of the inflation and interaction of vascular balloon catheter-stent system. *Ann Biomed Eng.* 2008; 37(2):315-330.
- Lally C, Dolan F, Prendergast PJ. Cardiovascular stent design and vessel stresses: a finite element analysis. *J Biomech.* 2005; 38:1574-1581.
- Latib A, Colombo A, Sangiorgi G. Bifurcation stenting: current strategies and new devices. *Heart.* 2009; 95 (6):495-504.
- Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000; 49(3):274-283.
- Lefèvre T, on behalf of the Desire investigators. Invatec Twin Rail bifurcation stent. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2005 in Washington DC. Available at <http://www.tctmd.com/Show.aspx?id=68990>.
- Lefèvre T, Ormiston J, Guagliumi G, et al. The frontier stent registry. Safety and feasibility of a novel dedicated stent for the treatment of bifurcation coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:592-598.
- Lefèvre T, Pavlides G, on behalf of the Nile Registry investigators. Main results of the Nile registry. Available at <http://www.tctmd.com/Show.aspx?id=68990>.
- Li N, Zhang H, Ouyang H. Shape optimization of coronary artery stent based on a parametric model. *Finite Elem Anal Des.* 2009; 45:468-475.

- Lim D, Cho SK, Park WP, et al. Suggestion of potential stent design parameters to reduce restenosis risk driven by foreshortening or dogboning due to non-uniform balloon-stent expansion. *Ann Biomed Eng.* 2008; 36(7):1118-1129.
- Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, et al. Mechanical Properties of model atherosclerotic lesion lipid pool. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 1994; 14:230-234.
- Materials Coating for Medical Devices: Cardiovascular ASM Materials For Medical Devices Database Committee, 2009).
- McGarry JP, O'Donnell BP, McHugh PE, McGarry J.G. Analysis of the mechanical performance of a cardiovascular stent design based on micromechanical modelling. *Comput Mater Sci* 2004; 31:421–438.
- Medina A, Suarez JdL, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59(2):183.
- Meier B, Gruentzig AR, King SB, et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1984; 53:10-14.
- Migliavacca F, Petrini L, Colombo M, et al. Mechanical behavior of coronary stents investigated through the finite element method", *J Biomech* 2002; 35:803–811.
- Migliavacca F, Petrini L, Montanari V et al. A predictive study of the mechanical behaviour of coronary stents by computer modeling. *Med Eng Phys.* 2005; 27:13-18.
- Mintz G, Popma J, Pichard A, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:1678-1687.
- Morlacchi S e Nichetti R. *Modellazione numerica di procedure di stenting in biforcazioni coronariche.* Tesi di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica, Politecnico di Milano, Italia a.a. 2007-2008.
- Mortier P, De Beule M, Carlier SG, Van Impe R, Verheghe B, Verdonck P. Numerical study of the uniformity of balloon-expandable stent deployment. *J Biomech Eng.* 2008; 130(2): doi 10.1115/1.2904467.

- Mortier P, De Beule M, Van Loo D, Masschaele B, Verdonck P, Verhegghe B. Automated generation of a finite element stent model. *Med Biol Eng Comput.* 2008; 46:1169-1173.
- Mortier P, De Beule M, Van Loo D, Verhegghe B, Verdonck P. Finite element analysis of side branch access during bifurcation stenting. *Med Eng Phys.* 2009; 31:434-440.
- Mortier P, Holzapfel GA, De Beule M, et al. A novel simulation strategy for stent insertion and deployment in curved coronary bifurcations: comparison of three drug-eluting stents. *Ann Biomed Eng.* 2010; 38(1): 88-99.
- Mortier P. Computer Modelling of Coronary Bifurcation Stenting. *PhD Thesis in Biomedical Engineering, Ghent University, Belgium* 2009-2010.
- Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Stenting after Optimal Lesion Debulking (SOLD) registry. *Circulation.* 1998; 98:1604-1609.
- Movahed MR, Stinis CT. A new proposed simplified classification of coronary artery bifurcation lesions and bifurcation interventional techniques. *J Invasive Cardiol.* 2006; 18(5): disponibile sul sito internet <http://www.invasivecardiology.com/article/5619>.
- Movahed MR, Kern K, Thai H, Ebraimi R, Friedman M, Slepian M. Coronary artery bifurcation lesions: a review and update on classification and interventional techniques. *Cardiovasc Revasc Med.* 2008; 9:263-268.
- Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, et al. Efficacy of cutting balloon angioplasty for lesions at the ostium of the coronary arteries. *J Invasive Cardiol.* 1999; 11(4):201-206.
- Nakazawa G, Saami KY, Finn AV, Vorpahl M, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological Findings at Bifurcation Lesions: The impact of flow distribution on Atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1679-1687.
- Narracott AJ, Lawford PV, Gunn JPG, Hose DR. Balloon folding affects the symmetry of stent deployment: experimental and computational evidence. *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS* 2007:3069-3073.
- Nerem RM. Vascular fluid mechanics, the arterial wall, and atherosclerosis. *J Biomech Eng.* 1992; 114:274-282.

- Ormiston JA, Webster MWI, Ruygrok PN, Stewart JT, White HD, Scott DS. Stent deformation following simulated side-branch dilatation: a comparison of five stent designs. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 1999; 47:258-264.
- Ormiston JA, Webster MWI, El-Jack S, et al. the AST Petal dedicated bifurcation stent: first-in-human experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70:335-340.
- Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis out come (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1283-1288.
- Pan M, De Lezo JS, Medina A, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Hearth J.* 2004; 148:857-864.
- Pan M, de Lezo JS, Medina A, et al. Simple and complex stent strategies for bifurcated coronary arterial stenosis involving the side branch origin. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1320-1325.
- Pavone P, Fioranelli M. *Malattia Coronarica: Fisiopatologia e Diagnostica Non Invasiva con Tc.* Springen-Verlag, Italia 2008.
- Petrini L, Migliavacca F, Auricchio F, Dubini G. Numerical investigation of the intravascular coronary stent flexibility. *J Biomech.* 2004; 37:495-501.
- Pietrabissa R. *Biomateriali per protesi ed organi artificiali.* Pàtron 1996.
- Pietrabissa R. Appunti del corso di Endoprotesi. Politecnico di Milano, a.a. 2007-2008.
- Poncin P, Millet C, Chevy J, Proft JL. Comparing and optimizing Co-Cr tubing for stent applications. Materials & Processes for Medical Devices Conference 2004.
- Potì F. *Approcci farmacologici per la modulazione del trasporto inverso del colesterolo.* Tesi di dottorato Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimiche Applicate, Università di Parma 2008.

- Prati F, Di Mario C, Moussa I, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with amount plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1999; 99:1011-1014.
- Prendergast PJ, Lally C, Daly S, Reid AJ, Lee TC, Quinn D, Dolan F. Analysis of prolapsed in cardiovascular stents: a constitutive equation for vascular tissue and finite-element modeling. *J Biomech Eng*. 2003; 125:692-699.
- Previtali I. *Analisi osservazionale e numerico-computazionale del comportamento degli stent coronarici nelle lesioni complesse*. Tesi di Laurea in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano, a.a. 2008-2009.
- Romagnoli E, Clementi F, Biondi-Zoccai GG, Sangiorgi GM. Treatment of coronary bifurcation lesions. *G Ital Cardiol*. 2008; 9(10):690-705.
- Sharma SK, Sweeny J, Kini AS. Coronary Bifurcation Lesions: A Current Update. *Cardiology Clinics*. 2010; 28(1):55-70.
- Sheiban I, Albiero R, Marsico F, et al. Immediate and long-term results of “T” stenting for bifurcation coronary lesions. *Am J Cardiol*. 2000; 85:1141-1144.
- Shen X, Yi H, Ni Z. Effects of stent design parameters on radial force of stent. *ICBBE* 2008; 1712 – 1716.
- Solar RJ. The Y-Med SideKick stent delivery system for the treatment of coronary bifurcation and ostial lesions. Presented at Cardiovascular Revascularization Therapies (CRT) 2007 in Washington DC. Available at http://www.crtonline.org/flash.aspx?PAGE_ID=4328.
- Stankovic G, Darremont O, Ferenc M et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions. Consensus document from the fourth meeting of the European Bifurcation Club, 2008.
- Steigen Tk, Maeng M, Wiseth R, et al. Nordic PCI study group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006; 114:1955-1961.

- Sukhija R, Mehta JL, Sachdeva R. present status of coronary bifurcation stenting. *Clin Cardiol.* 2008; 31:63-66.
- Svindland A. The localization of sudanophilic and fibrous plaques in the left main coronary bifurcation. *Atherosclerosis.* 1983; 48:139-145.
- Taylor CA, Hughes TJ, Zarins CK. Finite element modeling of three-dimensional pulsatile flow in the abdominal aorta: relevance to atherosclerosis. *Ann Biomed Eng.* 1998; 26:975–987.
- Taylor CA, Draney MT. Experimental and computational methods in cardiovascular fluid mechanics. *Ann Rev Fluid Mech.* 2004; 36:197–231.
- Thuesen L, Kelbaek H, Klovgaard L, et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Diseases Trial (SCAND-STENT). *Am Hearth J.* 2006; 152:1140-1145.
- Timmins LH, Moreno MR, Meyer CA, Criscione JC, Rachev A, Moore jr JE. Stented artery biomechanics and device design optimization. *Med Biol Eng Comput.* 2007; 45:505-513.
- Timmins LH, Meyer CA, Moreno MR, Moore JE. Effects of stent design and atherosclerotic plaque composition on arterial wall biomechanics. *J Endovasc Ther.* 2008; 15:643-654.
- Tsuchida K, Colombo A, Lefevre T, et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *Eur Hearth J.* 2007; 28:433-442.
- Vassilev D, Gil RJ. Relative dependance of diameters of branches in coronary bifurcations after stent implantation in main vessel – importance of carina position. *Kardiol Pol.* 2008; 66:325-330.
- Vena P. Appunti del corso di biomeccanica computazionale. Politecnico di Milano, a.a. 2008-2009.

Verheye S, Grube E, Ramcharitar S, et al. First-in-man (FIM) study of the Stentys bifurcation stent - 30 days results. *EuroInt.* 2009; 4:566-571.

Vetrovec GW, Cowley Mj, Wolfgang TC, Ducey KC. Effects of percutaneous transluminale coronary angioplasty in lesion-associated branches. *Am Heart J.* 1985; 109 (5 Pt 1):921-925.

Wang WQ, et al. Analysis of the transient expansion behavior and design optimization of coronary stents by finite element method. *J Biomech.* 2006; 39:21-32.

Weinstein JS, Baim DS, Sipperly ME, McCabe CH, Lorell BH. Salvage of branch vessel during bifurcation lesion angioplasty: acute and long-term follow-up. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991; 22:1-6.

Wu W, Qi M, Liu XP, et al. Delivery and release of nitinol stent in carotid artery and their interactions: a finite element analysis, *J Biomech.* 2007; 40(13):3034-3040.

Wu W, Yang DZ, Huang YY, Qi M, WangWQ. Topology optimization of a novel stent platform with drug reservoirs. *Med Eng Phys.* 2008; 30(9):1177-1185.

Wu W, Petrini L, Gastaldi D, et al. Finite element shape optimization for biodegradable magnesium alloy stents. *Ann Biomed Eng.* 2010; DOI: 10.1007/s10439-010-0057-8.

Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:1145-1151.

Zahedmanesh H e Lally C. determination of the influence of stent strut thickness using the finite element method: implications for vascular injury and in-stent restenosis. *Med Biol Eng Comput.* 2009; 47:285-293.

Zhang F, Dong L, Ge J. Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta analysis of randomized trials. *Heart.* 2009; 95:1676-1681.