

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria dei Sistemi

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



**TRASPORTO DI MASSA IN ARTERIE
CORONARIE TRATTATE CON STENT**
Analisi computazionale nella piattaforma ANSYS

Candidati

Marco Caputo *matr.766515*

Claudia Cianciolo *matr.771147*

Relatori

Prof. Francesco Migliavacca

Prof. Paolo Zunino

Correlatori

Ing. Claudio Chiastra

Ing. Elena Cutrì

Anno Accademico 2011-2012

Indice

Sommario	ii
Summary	xiv
Motivazioni e struttura del lavoro	xxv
1 Aterosclerosi e stent	1
1.1 Parete vascolare: struttura e proprietà	1
1.2 Descrizione della patologia aterosclerotica	2
1.3 Angioplastica e stent	6
1.4 Ristenosi e DES	8
2 Stato dell'arte dei modelli	11
2.1 Modelli per il trasporto di ossigeno nella parete vascolare	11
2.2 Modelli per il farmaco	25
2.2.1 Modelli per il trasporto	25
2.2.2 Modelli per il rilascio	34
3 Cenni sul metodo ai volumi finiti	37
3.1 Il codice ANSYS CFX	38
3.1.1 Termine transiente	42
3.1.2 Termini convettivi	43
3.1.3 Termini di pressione	45
3.1.4 Termini diffusivi	45
3.1.5 La strategia risolutiva	45
4 Modelli e ipotesi di lavoro	49
4.1 Modello computazionale per la fluidodinamica	50
4.2 Modello computazionale per il trasporto dell'ossigeno	53

4.3	Modello computazionale per il rilascio e il trasporto di farmaco	59
4.4	Risultati numerici per problemi idealizzati	63
5	Applicazioni a problemi realistici	74
5.1	Geometria e <i>mesh</i>	76
5.2	Modelli matematici e numerici	79
5.2.1	Modello per la fluidodinamica	81
5.2.2	Modello per il trasporto di ossigeno	82
5.2.3	Modello per il rilascio e il trasporto di farmaco	84
5.3	Risultati	86
5.3.1	Fluidodinamica	87
5.3.2	Trasporto di ossigeno	91
5.3.3	Rilascio e trasporto di farmaco	94
6	Conclusioni e sviluppi futuri	103
	Ringraziamenti	117

Sommario

Dalla letteratura scientifica è nota l'esistenza di una relazione tra alterazione del flusso ematico e abnorme risposta biologica del tessuto vascolare [16, 23]. In particolare, perturbazioni nel *pattern* del *Wall Shear Stress* (WSS) e nel trasporto di ossigeno possono condizionare lo stato fisiologico del tessuto [12]. L'iperplasia della neointima e la conseguente ristenosi (*In-Stent Restenosis*, ISR), ovvero il restringimento del lume vascolare in seguito all'impianto di uno stent, costituiscono i principali fattori limitanti degli interventi coronarici percutanei (*Percutaneous Coronary Interventions*, PCI), noti in ambito clinico quali principali trattamenti chirurgici per le patologie occlusive allo stadio avanzato a carico delle arterie coronarie.

Studi recenti hanno evidenziato una correlazione tra ISR e stati di ipossia nel tessuto [18, 80, 81]; in [18], aree del condotto soggette ad un minor apporto di ossigeno corrispondono altresì a regioni con alterata distribuzione di WSS [17]. Tuttavia, ad oggi, non sono presenti studi di letteratura che forniscano un confronto diretto tra indagini istologiche ed analisi computazionali sul trasporto di massa.

Nel presente lavoro si vuole indagare la fluidodinamica e il trasporto di massa (farmaco e ossigeno) in una geometria realistica di arteria coronaria porcina. In particolare, il modello geometrico dello stent è stato ricostruito tramite *micro-CT* ad alta risoluzione [69].

Lo scopo principale è quello di analizzare, con l'ausilio di metodi computazionali, diversi fattori che possono innescare il processo della ristenosi, come il WSS e la carenza di ossigeno nel tessuto vascolare. Confrontando i risultati numerici con i dati istologici, si è cercato di indagare in quale misura la combinazione di fattori biomeccanici e biochimici incidano sulla ricrescita neointimale.

Infine, nonostante il *device* utilizzato nel presente modello animale non sia un *Drug-Eluting Stent*, in questo studio si è analizzato anche il rilascio di

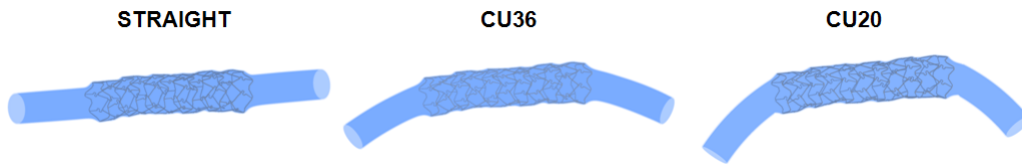


Figura 1. Configurazioni di arteria coronaria porcina esaminate nel presente lavoro. Da sinistra verso destra: *Straight model*, *CU36 model*, *CU20 model*.

Paclitaxel, un agente in grado di inibire la ricrescita cellulare.

Materiali e Metodi

In questa sede è stata presa in considerazione la geometria di uno stent metallico espandibile con palloncino (Biocompatibles Ltd., Farnham, UK) disponibile da un lavoro di letteratura precedente [69], cui si rimanda per una descrizione approfondita del protocollo sperimentale. In breve, lo stent è stato impiantato in un'arteria coronaria porcina, sovraespandendo il palloncino in modo da indurre un danno tessutale senza tuttavia provocare lacerazioni. A distanza di 14 giorni dall'intervento, lo stent è stato espantato, processato mediante *micro-CT* ad alta risoluzione (Skyscan, Kontich, Belgio) al fine di ottenere una ricostruzione 3D dell'intera geometria. Infine il vaso espantato è stato sezionato e sottoposto a valutazione istologica e istomorfometrica, durante la quale è stato misurato lo spessore della ricrescita neointimale per ogni sezione di interesse.

La configurazione deformata del condotto, invece, è stata ricostruita mediante il codice commerciale ABAQUS Explicit (v6.10, Dassault Systemes Simulia Corp., Providence, RI, USA), imponendo per la parete vascolare uno spessore uniforme pari a $100 \mu\text{m}$ [69]. Tale valore coincide con un rapporto tra spessore della parete (h) e diametro del condotto (d) pari a $h/d = 0,04$ [71].

Per valutare l'influenza della curvatura del vaso sulla fluidodinamica e sul trasporto di massa, nel presente lavoro, oltre alla configurazione rettilinea (*Straight model*) ricavata dall'analisi strutturale, sono state analizzate due geometrie aggiuntive (Figura 1) caratterizzate da raggi di curvatura di 36 mm (*CU36 model*) e 20 mm (*CU20 model*) rispettivamente. La scelta dei raggi di curvatura è in accordo, in maniera qualitativa, con indagini angiografiche bidimensionali condotte sul modello animale.

Ciascun dominio computazionale è stato discretizzato con elementi tetraedrici mediante il *software* ANSYS ICEM CFD v.13.0 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA); in particolare è stato adottato il cosiddetto *Octree mesh method*, il quale assicura un raffinamento della griglia computazionale laddove necessario (e.g. in prossimità dello stent) mantenendo elementi di dimensione maggiore al centro del condotto, in modo da diminuire i costi computazionali [1, 15].

Per il modello *Straight* è stata condotta un'analisi di sensitività della griglia computazionale, sulla base della quale è stato scelto il passo di discretizzazione spaziale da imporre per le altre due configurazioni.

Una volta definiti il dominio computazionale e la relativa discretizzazione, è stato possibile impostare il *set* di equazioni governanti il problema fluidodinamico e di trasporto di massa con le opportune condizioni al contorno.

Le equazioni di Navier-Stokes descrivono adeguatamente il campo di moto del sangue in arterie di medio/piccolo calibro [25]; quando l'analisi fluidodinamica viene accoppiata al trasporto di massa nella parete vascolare, la natura pulsatile del moto viene spesso trascurata [21, 102]. Pertanto, le equazioni governanti il problema fluidodinamico divengono:

$$\nabla \mathbf{u} = 0, \quad \rho(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p - \mu \Delta \mathbf{u} = 0, \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega_l$$

dove \mathbf{u} rappresenta il vettore velocità, p la pressione del fluido, ρ e μ la densità e la viscosità dinamica del sangue rispettivamente.

Il sangue è stato considerato un fluido omogeneo, con una densità di $1060 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$, e avente un comportamento non-newtoniano, secondo il modello di Bird-Carreau:

$$\mu_{app} = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \left(1 + (\lambda \gamma)^2\right)^{\frac{n-1}{2}}$$

in cui γ indica lo *shear rate* e $\mu_{\infty} = 0.0035 \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $\mu_0 = 0.25 \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $\lambda = 25 \text{ s}$, $n=0.25$ [82].

In ingresso al condotto, $\Gamma_{l,in}$, è stato imposto un profilo di velocità parabolico completamente sviluppato, una condizione di *no-slip* è stata applicata sulla parete endoteliale e sulla superficie dello stent, $\Gamma_{end} \cup \Gamma_{stent}$ e una pressione

nulla sulla sezione di uscita del condotto, $\Gamma_{l,out}$.

$$\begin{aligned} \mathbf{u}(r) &= V_{max} (1 - (r/R)^2) & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,in} \\ p &= 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,out} \\ \mathbf{u} &= \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \cup \Gamma_{stent} \end{aligned}$$

I valori di velocità massima sono stati calcolati estraendo i dati sperimentali riportati in Huo *et al.* [37] per un singolo ciclo cardiaco e calcolandone la portata massica media. Nello specifico, in base ai valori riportati nel lavoro di riferimento, è stato possibile calcolare una portata media entrante nel condotto pari a circa $8,298 \cdot 10^{-4} \text{ kg} \cdot \text{s}^{-1}$.

La parete vascolare è stata considerata indeformabile, trascurando la *compliance* del vaso. Tale scelta è giustificata dalla presenza dello stent che induce un “irrigidimento” del vaso coronarico.

L’assunzione di laminarità del moto risulta giustificata dai numeri di Reynolds caratteristici del problema, che, in questa sede, rientrano nei *range* fisiologici riscontrati in lavori precedenti [10, 37, 39, 40]:

$$Re = \frac{\rho V_{max} D}{\mu_{\infty}} \simeq 210$$

Ossigeno e farmaco sono stati modellizzati come variabili scalari passivamente trasportate dalla corrente ematica. Entrambi sono stati espressi in termini adimensionali, essendo stati normalizzati rispettivamente per una concentrazione di ossigeno di riferimento $c = 0,00225 \text{ ml}_{O_2} / \text{ml}_{solvente}$ (corrispondente ad una pressione parziale fisiologica $P_{O_2} = 90 \text{ mmHg}$ [65]) e per la concentrazione di saturazione del farmaco in acqua, $c_s = 3.5 \cdot 10^{-13} \text{ mol mm}^{-3}$.

Nel sangue l’ossigeno è presente in due diverse forme: ossigeno liberamente disciolto nel plasma e legato all’emoglobina all’interno degli eritrociti. In questa sede, si assume che la concentrazione di globuli rossi e la saturazione di emoglobina siano costanti. Inoltre si è scelto, in prima approssimazione, di trascurare i fenomeni che avvengono nel sangue, in particolare il rilascio dell’ossigeno legato da parte dei globuli rossi, volendo focalizzare l’attenzione sull’ossigeno disciolto nel plasma che viene trasferito al tessuto vascolare. Infatti, studi presenti in letteratura [65, 88] hanno evidenziato come la distribuzione dell’ossigeno nella parete vascolare sia solo marginalmente influenzata dai fenomeni locali - fluidodinamici e di trasporto di massa - che avvengono nel sangue.

Pertanto l'equazione governante il problema del trasporto dell'ossigeno nel lume diviene:

$$\nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega_l$$

in cui c_l rappresenta la concentrazione di ossigeno nel lume, $D_l = 1,2 \cdot 10^{-9} m^2/s$ è il coefficiente di diffusione dell'ossigeno nel lume [18, 65].

L'arteria è stata approssimata come un unico strato di materiale solido, trascurando la componente convettiva del trasporto all'interno del tessuto in quanto le velocità di filtrazione sono di diversi ordini di grandezza minori rispetto alle velocità di diffusione [65, 101]. Alla luce di ciò, il problema del trasporto di ossigeno nella parete vascolare diviene:

$$\nabla \cdot (D_w \nabla c_w) + \sigma c_w = 0 \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega_w$$

dove $D_w = 0,9 \cdot 10^{-9} m^2/s$ rappresenta la diffusività dell'ossigeno nella parete [65], c_w la concentrazione di ossigeno nella parete e $\sigma = 2,1 \cdot 10^{-5} ml_{O_2}/(ml_{tissue} \cdot s)$ il tasso di consumo volumetrico di ossigeno [65]. Il termine di reazione di Michaelis-Menten del primo ordine è stato introdotto per simulare il consumo dell'ossigeno da parte delle cellule presenti nel tessuto vascolare. Alle suddette equazioni sono state aggiunte opportune condizioni al bordo: in ingresso al condotto, $\Gamma_{l,in}$, è stata imposta una concentrazione unitaria di ossigeno, $c_l = 1$, mentre in *outlet*, $\Gamma_{l,out}$, è stata applicata una condizione di Neumann omogeneo $\nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0$. Sulla superficie esterna della parete vascolare, Γ_{adv} , il valore di concentrazione di ossigeno è stato considerato costante e pari a $c_w = 0,5$; studi sperimentali, infatti, hanno evidenziato che la tensione di ossigeno nella tunica avventizia è circa la metà di quella misurata al centro del condotto [11]. È ragionevole assumere che l'ossigeno non reagisca chimicamente con lo stent metallico, per cui sulla superficie Γ_{stent} è stata imposta la condizione $\nabla c_l \cdot \mathbf{n} = \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0$. Le condizioni di continuità della concentrazione e del flusso diffusivo all'interfaccia tra lume e parete vascolare

$$c_l = c_w \quad e \quad -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} \quad \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end}.$$

implicano che la membrana endoteliale non oppone resistenza al passaggio di soluti nella parete. Tale scelta è motivata dal fatto che il ruolo dell'endotelio in arterie sottoposte ad angioplastica non è del tutto chiaro; l'inserimento di un catetere, l'espansione di un palloncino e il posizionamento di uno stent possono

minacciare l'integrità dello strato endoteliale per cui è ragionevole trascurare tale barriera, per lo meno in riferimento ai primi giorni post-intervento.

Per quanto riguarda il rilascio e trasporto di farmaco nel lume vascolare, il modello implementato prevede l'equazione di diffusione-convezione:

$$\partial_t c_l - \nabla \cdot (D_l \nabla c_l) + \mathbf{u} \cdot \nabla c_l = 0, \quad \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_l, [0, T])$$

in cui c_l rappresenta la concentrazione adimensionale di farmaco nel fluido, $D_l = 1 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$ la diffusività del farmaco nel lume [70] e \mathbf{u} il campo di velocità ottenuto dalla risoluzione dell'equazione di Navier-Stokes.

Nella parete vascolare, invece, si è scelto di rappresentare il farmaco sotto due diverse forme: l'una che diffonde liberamente nel plasma che filtra negli spazi intercellulari e l'altra che si lega ad alcuni recettori della matrice extracellulare (ECM) [21, 22]. Pertanto il modello di trasporto di farmaco nella parete vascolare consiste nelle equazioni:

$$\begin{aligned} \partial_t c_w + \nabla \cdot (-D_w \nabla c_w) &= K_{on} c_w b - K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\ \partial_t b &= -K_{on} c_w b + K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \end{aligned}$$

dove c_w indica la concentrazione di farmaco che diffonde liberamente nel tessuto della parete arteriosa, b la densità dei siti di legame disponibili alla reazione con il farmaco, b_0 la concentrazione iniziale di *binding sites* pari a $127 \mu M$ prima della adimensionalizzazione, $D_w = 2,2 \cdot 10^{-13} m^2 s^{-1}$ il coefficiente di diffusione del farmaco libero nella parete [70]. Le costanti $K_{on} = 2,02 \cdot 10^{-6} s^{-1}$ e $K_{off} = 1,79 \cdot 10^{-5} s^{-1}$ indentificano rispettivamente i coefficienti di associazione e dissociazione per le reazioni reversibili tra farmaco e siti di legame [91].

Infine, il flusso di farmaco rilasciato dallo stent è stato descritto mediante l'equazione [9, 22]:

$$J_s(x, t) = -(1 - c(x, t)) \operatorname{erf}(\Gamma)^{-1} \sqrt{\frac{D_{coat}}{\pi t}}, \quad \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{stent}, [0, T])$$

in cui Γ rappresenta un fattore di correzione dipendente dalle proprietà fisiche del substrato, c denota la concentrazione di farmaco in $\Omega_w \cup \Omega_l$ e $D_{coat} = 5,7 \cdot 10^{-13} m^2 s^{-1}$ il coefficiente di diffusione del farmaco nel *coating* [63]. In ingresso al condotto, $\Gamma_{l,in}$, è stata imposta una concentrazione nulla di farmaco, $c_l = 0$, mentre sulle superfici $\Gamma_{l,out} \cup \Gamma_{adv} \cup \Gamma_{w,in} \cup \Gamma_{w,out}$ è stata

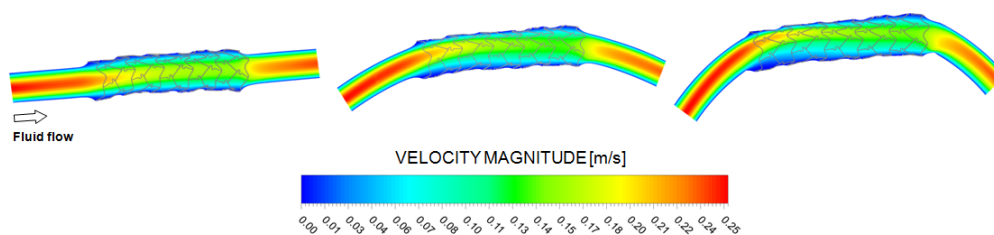


Figura 2. Mappe colorimetriche della velocità del sangue per ognuna delle tre configurazioni esaminate. Per ogni modello, il fluido scorre da sinistra verso destra.

applicata una condizione di Neumann omogeneo $\nabla c \cdot \mathbf{n} = 0$. All'interfaccia tra lume e parete vascolare sono state applicate condizioni di continuità della concentrazione e del flusso diffusivo di farmaco.

Le simulazioni al computer sono state condotte mediante il codice commerciale ANSYS CFX v.13 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA), basato sul Metodo ai Volumi Finiti.

Risultati

Il campo fluidodinamico, sia a livello macroscopico che a livello della microscala, è perturbato dalla presenza dello stent e di curvature del condotto. In Figura 2 viene riportato il campo di moto del sangue per le diverse configurazioni esaminate. Al diminuire del raggio di curvatura, il picco di velocità si sposta verso l'estradosso e si generano i cosiddetti flussi secondari. Tali perturbazioni influiscono direttamente sugli sforzi di taglio agenti sulla superficie endoteliale. In Figura 3 vengono mostrate le mappe colorimetriche di WSS all'interfaccia tra lume e parete per i tre modelli investigati. Differenze significative sono state osservate nelle sezioni prossime all'ingresso della regione caratterizzata dalla presenza dello stent confermando che situazioni fluidodinamiche alterate dalla curvatura dei condotti incidono sulle condizioni biomeccaniche della parete vascolare.

La presenza di una struttura altamente complessa come quella dello stent modifica non solo la fluidodinamica ma anche il trasporto dell'ossigeno. In prossimità dello stent, sia nel lume che nella parete vascolare, si riscontrano sistematicamente valori della concentrazione di ossigeno inferiori al valore di

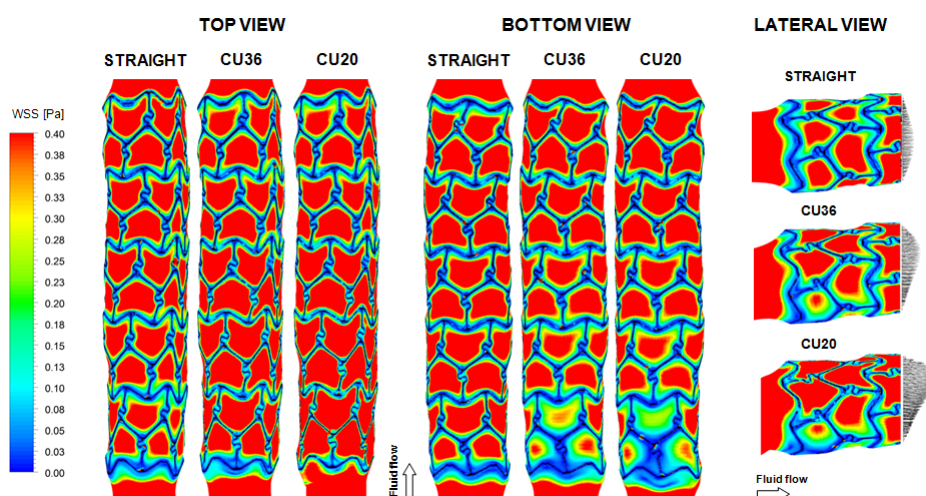


Figura 3. Analisi del Wall Shear Stress all'interfaccia lume/parete vascolare: vista dall'alto (pannello di sinistra), dal basso (pannello di centro) e laterale (pannello di destra). La scala di colori è stata appositamente ristretta all'intervallo $0-0,4 [Pa]$ per evidenziare le regioni con bassi valori di WSS.

riferimento. Oltre a ciò, all'aumentare della curvatura del condotto, è stata osservata una minore concentrazione di ossigeno sulla superficie inferiore dell'endotelio (intradosso), in particolar modo in prossimità dell'ingresso della regione caratterizzata dallo stent (Figura 4). Per analizzare meglio l'influenza della fluidodinamica sul trasporto di massa, in Figura 5 viene mostrata la mappa di concentrazione di ossigeno su tre differenti sezioni del condotto. Tali risultati confermano come la curvatura del condotto alteri profondamente la distribuzione dell'ossigeno nel lume vascolare, soprattutto per quanto riguarda le sezioni prossime all'*inflow*.

Per quanto riguarda il trasporto di farmaco, si osserva che, mentre nel lume viene rapidamente “lavato via” dalla corrente ematica, nella parete vascolare si lega ai *binding sites* distribuiti intorno alle maglie dello stent. In particolare, il farmaco si concentra in misura maggiore in corrispondenza delle giunzioni tra maglie adiacenti; da ciò si potrebbe dedurre che il *pattern* di distribuzione del farmaco sia fortemente dipendente dal design dello stent, confermando quanto riscontrato in lavori precedenti [10, 21].

Il flusso di farmaco dipende dalla modalità di rilascio del Paclitaxel da parte dello stent: la dinamica del rilascio, infatti, è influenzata dalla diffusività del farmaco nel rivestimento polimerico [21]. La concentrazione di farmaco residente nell'arteria varia nel tempo: aumenta nelle prime ore dall'inizio del

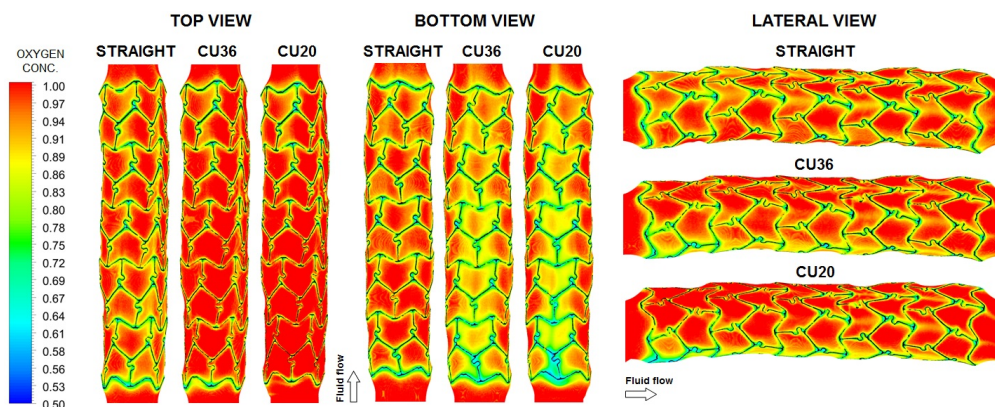


Figura 4. Mappa di concentrazione di ossigeno all'interfaccia endoteliale: vista dall'alto (pannello di sinistra), dal basso (pannello di centro), laterale (pannello di destra).

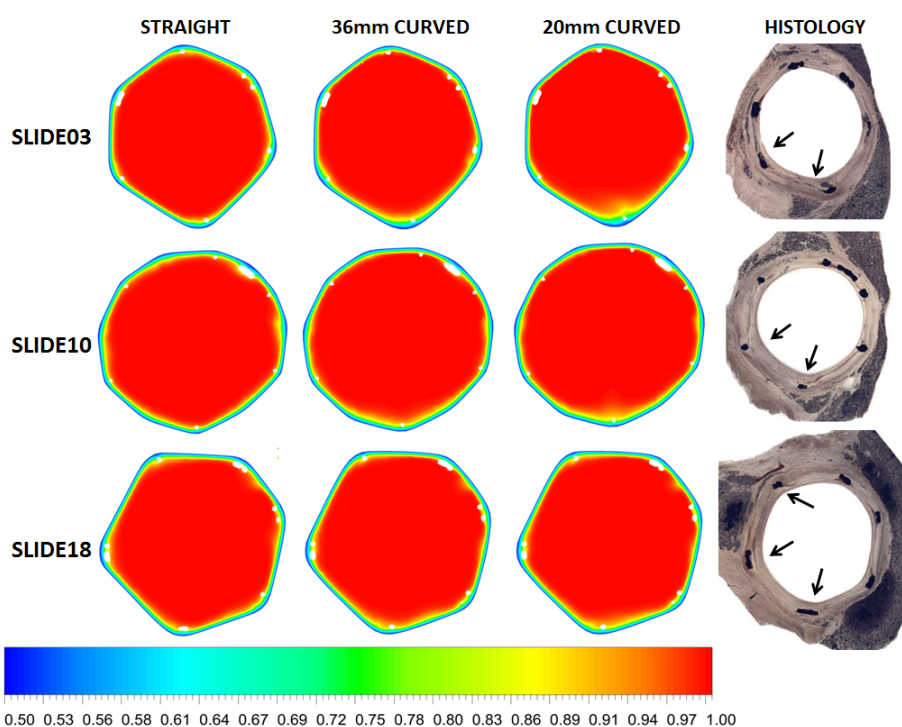


Figura 5. Mappe di concentrazione di ossigeno in tre differenti sezioni di interesse (dall'alto verso il basso), all'aumentare della curvatura del condotto (da sinistra verso destra). Le frecce indicano le aree con maggiore ricrescita di tessuto neointimale.

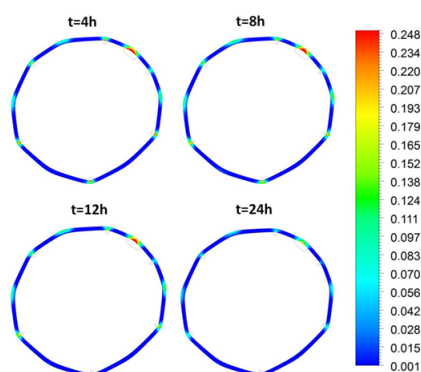


Figura 6. Mappa di concentrazione di farmaco per una sezione trasversale di riferimento, in diversi istanti di tempo. *Straight model*.

rilascio per poi diminuire gradualmente nelle ore successive. Dalla Figura 6 si potrebbe dedurre che il picco massimo di concentrazione di farmaco nell'arteria è stato registrato tra le 4 e le 8 ore dall'impianto. Infine, la presenza di curvature altera le modalità di trasporto di farmaco all'interno della parete vascolare: per la configurazione con una curvatura più pronunciata, in prossimità dell'intradosso, si verifica un accumulo di farmaco rilasciato dallo stent e, di conseguenza, un aumento della concentrazione locale di Paclitaxel.

Conclusioni

Iperplasia della neointima e ristenosi coinvolgono complessi fenomeni di rimodellamento del tessuto vascolare provocati dalla compresenza di diversi fattori quali valori di sforzi emodinamici e di sollecitazioni meccaniche non fisiologici agenti sull'endotelio, danni tessutali causati dall'impianto dello stent, scarso apporto di ossigeno alla parete arteriosa. Ad oggi, persino i più avanzati modelli computazionali non sono in grado di simulare e gestire una tale complessità di fenomeni. Pertanto, in questo contesto, si è deciso di restringere il campo d'indagine e focalizzare l'attenzione sulle possibili correlazioni tra configurazione geometrica del vaso coronarico, alterazioni nella fluidodinamica locale e nel trasporto di ossigeno e abnorme risposta biologica del tessuto osservabile mediante sezioni istologiche.

In particolare, nel presente lavoro sono state identificate due caratteristiche principali che contraddiscono il problema: in primo luogo la presenza di una

brusca variazione del diametro del vaso, in conseguenza dell'impianto dello stent, e in secondo luogo la curvatura delle porzioni prossimali e distali dei vasi.

Le differenze più significative sono state osservate nelle sezioni prossime all'ingresso della regione caratterizzata dalla presenza dello stent: nei condotti curvilinei, infatti, in corrispondenza dell'intradosso si hanno aree di ricircolo di sangue e gradienti di velocità notevolmente ridotti, cui corrispondono livelli di WSS estremamente bassi. Secondo quanto riportato in [59], valori di WSS dell'ordine di 4 dyne cm^{-2} costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie aterosclerotiche. Il presente lavoro, comparando i risultati delle simulazioni al calcolatore con le immagini istologiche, conferma che la maggiore crescita di neointima nella parte inferiore del condotto potrebbe essere dovuta alle perturbazioni del campo di moto dovute alle diverse curvature del vaso. Pertanto, le dirette correlazioni tra emodinamica e sviluppo di ISR evidenziate in studi precedenti [48, 49, 53, 66, 99], sono in pieno accordo con quanto riscontrato in questa sede.

È noto dalla letteratura scientifica che esiste una diretta correlazione tra elevata crescita di neointima e condizioni di ipossia ($P_{O_2} < 10 \text{ mmHg}$) nel tessuto [14, 81]. Benchè non siano state effettuate misure *in vivo* della concentrazione di ossigeno nel presente modello animale, in questo studio è stato riscontrato che, in corrispondenza dell'intradosso, si assiste ad un minor apporto di ossigeno nelle stesse aree in cui si osserva un maggior spessore di tessuto neointimale. Inoltre è stato osservato come esista una stretta corrispondenza tra posizione delle maglie dello stent e diminuzione del valore locale tanto dello sforzo di taglio quanto della concentrazione di ossigeno. In regioni ben circoscritte, ossia in corrispondenza della superficie inferiore del vaso coronarico (corrispondente all'intradosso per i modelli CU36 e CU20), estese aree con bassi valori di WSS e di concentrazione di ossigeno corrispondono, nelle istologie, ad uno spessore di neointima particolarmente accentuato. Alla luce di queste considerazioni, l'intradosso sembra essere l'area più esposta allo sviluppo di patologie aterosclerotiche, come peraltro riscontrato in [17, 18, 73].

Infine, dall'analisi del fenomeno di rilascio di farmaco dallo stent, è emerso che la distribuzione di Paclitaxel nel tessuto vascolare dipende da due fattori principali quali il *design* dello stent e il posizionamento dello stent stesso all'interno del vaso, confermando quanto già evidenziato in [10].

È auspicabile che la combinazione di simulazioni al calcolatore su geometrie estremamente realistiche e complesse con l'osservazione di ISR da immagini istologiche possa dare un importante contributo nel miglioramento dell'efficacia degli stent a rilascio di farmaco, sia a livello di prescrizione clinica sia a livello di progettazione dei dispositivi stessi.

Summary

The correlation of disturbed flow with abnormal biological responses is a well accepted theory [16, 23]. More specifically, low flow and reversal flow affects on the near-wall regions induce deleterious Wall Shear Stresses (WSS) which are hypothesized to aggravate the underlying tissue [12].

Neointimal Hyperplasia and In-Stent Restenosis (ISR), i.e. the re-narrowing of a blood vessel after stent implantation, remains the main limiting factor of Percutaneous Coronary Interventions (PCI), known as most popular clinical approach for the treatment of coronary artery diseases.

Recent studies have indicated a correlation between ISR and hypoxia [18, 80, 81]. In fact, the inner curvature regions of the stented model within the study by [18] were subject to a lower oxygen flux, that correspond to the geometry-modified distribution of WSS [17]. However, there is a lack of studies which show paired histology to the computational analysis of mass transfer phenomena.

In this study, the real stent geometry obtained from a porcine coronary model, using *micro-CT* technique [69], has been used in the construction of a fluid-wall model domain for Computational Fluid Dynamics (CFD) and mass transport analysis.

Aim of this work is to use computational methods to analyze and compare multiple factors that may affect the in-stent restenosis, such as Wall Shear Stresses (WSS) and the availability of oxygen into the wall of the artery. We would also compare these indicators with the observations of neointimal hyperplasia obtained from an animal model, trying to infer guidelines on how the combination of biomechanical and biochemical factors affect this post-operative pathology. Finally, even though only bare metal stents were used in the available animal studies, we address the model for simulating the release of Paclitaxel, an agent able to inhibit the vascular smooth cell migration and proliferation thus preventing neointima formation and restenosis.

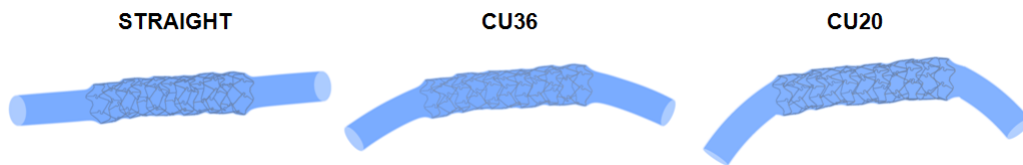


Figure 7. Lumen, arterial wall and stent geometry for the straight (left), 36 mm radius of curvature (middle) and 20 mm radius of curvature (right).

Materials and Methods

The volumetric geometry of a stainless steel, balloon-expandable stent (Bio-compatibles Ltd., Farnham, UK) that was implanted into a healthy porcine coronary artery was considered in this study. The experimental protocol has been previously reported [69]. In brief, the stent was deployed into the healthy right coronary artery (RCA), using a balloon-to-artery ratio of 1.4:1, to induce sufficient injury for neointimal growth, yet without causing tissue laceration. The stent under investigation was harvested at 14 days, imaged with high resolution micro-CT (Skyscan, Kontich, Belgium), and reconstructed into a 3D surface mesh. Following micro-CT, the stented vessel was embedded, sectioned and submitted for histology and histomorphometric evaluation through measurement of the neointimal thickness (NIT) at the strut locations.

To perform fluid dynamics simulations on the deformed state of the stented artery, the structural configuration of the stent and vessel surface was created using ABAQUS Explicit (v6.10, Dassault Systemes Simulia Corp., Providence, RI, USA), defining the wall thickness equal to $100 \mu\text{m}$ [69]. That value was justified based on the notion that the ratio of wall thickness (h) to vessel diameter ($2r$) is fairly consistent ($h/2r = 0.04$) amongst all vessels [71].

In order to evaluate the influence of vessel curvature on fluid-dynamics and on mass transfer patterns, two additional geometries were utilized which incorporated physiological radius of curvature for the three-dimensional flow domain (Figure 7); this included a 36 and 20 mm radius, values found reasonable within measurements taken from 2D qualitative coronary angiographic images of the similar porcine model.

For each computational domain a tetrahedral mesh was generated, using software ANSYS ICEM CFD v.13.0 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA). To

accomplish this task the Octree mesh method was used: it ensures refinement of the mesh where necessary, but maintains larger elements where possible, allowing for faster computation [1, 15].

As for the Straight model, a grid sensitivity test has been performed too. Element sizing parameters for the curved models were chosen considering the results of that spatial sensitivity analysis.

Once geometrical domains and their discretization have been identified, we were able to set governing equations for fluid-dynamics and mass transfer problems.

Navier-Stokes equations represent a well accepted model for blood flow in medium/small sized arteries [25]. When coupled with transfer and absorption of mass into the arterial walls, the pulsatile nature of blood flow is often neglected [21, 102]. As a result of that, we refer to the steady momentum and continuity equations, given as:

$$\nabla \mathbf{u} = 0, \quad \rho(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p - \mu \Delta \mathbf{u} = 0, \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega_l$$

where \mathbf{u} is the fluid velocity, p is the fluid pressure ρ and μ are the density and the dynamic viscosity of blood respectively.

In particular, blood has been considered as homogeneous fluid with $\rho = 1060 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ and it has been assumed to behave as shear thinning fluid, using Bird-Carreau constitutive law:

$$\mu_{app} = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \left(1 + (\lambda \gamma)^2\right)^{\frac{n-1}{2}}$$

where γ is the blood shear rate and $\mu_{\infty} = 0.0035 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, $\mu_0 = 0.25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, $\lambda = 25 \text{ s}$, $n=0.25$ [82].

Fully developed parabolic flow has been specified at the lumen inlet, $\Gamma_{l,in}$, no-slip condition has been applied at the vessel wall and on the stent $\Gamma_{end} \cup \Gamma_{stent}$ and zero traction force at the outlet $\Gamma_{l,out}$,

$$\begin{aligned} \mathbf{u}(r) &= V_{max} (1 - (r/R)^2) & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,in} \\ p &= 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,out} \\ \mathbf{u} &= \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \cup \Gamma_{stent} \end{aligned}$$

The velocity data utilized in this work were obtained from a prior study conducted on porcine coronary arteries [37]. The mean velocity values were calculated by first extracting the experimental data values from [37] of a single cardiac cycle for the porcine right coronary artery and using these values to calculate the blood volume flow rate ($8,298 \cdot 10^{-4} \text{ kg} \cdot \text{s}^{-1}$).

The arterial wall geometry and stent were considered to be a rigid body with no-slip condition applied between the viscous fluid and the solid. This boundary condition is justifiable due to the rigid nature that the stent imposes on the vascular wall.

The Reynolds numbers founded in this study fall in the physiological range [10, 37, 39, 40]:

$$Re = \frac{\rho V_{max} D}{\mu_{\infty}} \simeq 210$$

thus the assumption of laminar flow is completely justified.

Both oxygen and drug have been modeled as scalar variable passively transported by the blood flow. They have been formulated in terms of adimensional variables, taking as reference values $c = 0,00225 \text{ ml}_{\text{O}_2}/\text{ml}_{\text{blood}}$ (i.e. $P_{\text{O}_2} = 90 \text{ mmHg}$ [65]) for oxygen and $c_s = 3.5 \cdot 10^{-13} \text{ molmm}^{-3}$ (saturation level of the dissolved drug in the water) for drug.

Oxygen in the blood flow is carried as free oxygen dissolved in plasma and bounded to hemoglobin within red cells. We assume that the red blood cell concentration and the hemoglobin saturation can be considered constant. Furthermore, the transfer rate from free to bounded oxygen can be considered much faster than the oxygen to wall transfer [65, 88]. In other words, determining the dissolved oxygen concentration is sufficient to completely characterize the total level of oxygen in blood as well as the transfer of oxygen to the arterial wall. Hence, oxygen has been modeled as scalar variable following advection-diffusion equation in fluid flow:

$$\nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega_l$$

where $D_l = 1.2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ is the diffusivity of oxygen in blood [17, 65] and c_l is the adimensional oxygen concentration in lumen.

Artery wall has been assumed to be a single layer of solid material. Convective transport of oxygen within the wall tissue has been neglected since filtrate velocities are many orders of magnitude smaller than oxygen diffusion velocities

[65, 101]. Thus, wall-side oxygen transfer is given as:

$$\nabla \cdot (D_w \nabla c_w) + \sigma c_w = 0 \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega_w$$

where c_w is the adimensional oxygen concentration in wall, $D_w = 0.9 \cdot 10^{-9} m^2 s^{-1}$ is the diffusivity of oxygen in arterial wall [65] and $\sigma = 2.1 \cdot 10^{-5} ml_{O_2} / (ml_{tissue} \cdot s)$ represents a constant volumetric consumption rate of oxygen [65]. The first order Michaelis-Menten reaction term has been introduced in order to take in account oxygen consumption by cells within the arterial tissue.

These equations must be complemented by suitable boundary conditions. At the lumen inlet, $\Gamma_{l,in}$, has been imposed a uniform concentration value of oxygen $c_l = 1$, while at the outlet, $\Gamma_{l,out}$ has been applied an homogeneous Neumann condition $\nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0$. At the outer surface of the wall (adventitial surface, Γ_{adv}), the value of oxygen concentration was kept constant at $c_w = 0.5$. In fact, experimental studies showed that the level of adventitial oxygen tension is about one half of the oxygen tension in blood [11]. It is reasonable to assume that oxygen does not chemically interact with the stent, thus we set $\nabla c_l \cdot \mathbf{n} = \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0$ on Γ_{stent} . The matching conditions at the interface between fluid domain and artery wall enforce the continuity of both oxygen concentration and oxygen flux:

$$c_l = c_w \quad \text{and} \quad -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} \quad \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end}.$$

We observe that these conditions do not account for the endothelial barriers opposed to mass transfer to the wall. Our choice is motivated by the fact that the role of endothelium on arteries that were exposed to angioplastic procedures is unclear. Catheterization, balloon expansion and stenting can indeed severely injure the endothelial integrity. It seems thus reasonable to neglect the presence of the endothelial layer, at least in the first days after the intervention.

The drug release model accounts for the release of drug from the stent, diffusion and transport of drug into the fluid domain:

$$\partial_t c_l - \nabla \cdot (D_l \nabla c_l) + \mathbf{u} \cdot \nabla c_l = 0, \quad \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_l, [0, T])$$

where c_l is the adimensional concentration of drug in lumen, $D_l = 1 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$ the diffusion coefficient of the drug [70] and \mathbf{u} the velocity field obtained from the Navier-Stokes equation.

Within the arterial wall, our model accounts the interaction of the drug with binding sites uniformly distributed in the extracellular matrix [21, 22]. Hence, we distinguish between the drug free to diffuse within the tissue (c_w) and the drug which reacts with binding sites. The governing equations of the drug release and transport are then:

$$\begin{aligned} \partial_t c_w + \nabla \cdot (-D_w \nabla c_w) &= K_{on} c_w b - K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\ \partial_t b &= -K_{on} c_w b + K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \end{aligned}$$

where c_w is the concentration of free drug in the wall, b the non dimensional density of the free binding sites with an initial concentration b_0 equal to $127 \mu M$ before nondimensionalization, $D_w = 2, 2 \cdot 10^{-13} m^2 s^{-1}$ the diffusion coefficient of free drug in the wall [70]. $K_{on} = 2, 02 \cdot 10^{-6} s^{-1}$ and $K_{off} = 1, 79 \cdot 10^{-5} s^{-1}$ represent the association and dissociation constant, respectively, [91]. Finally, the drug release rate from the stent $J_s(x, t)$ is enforced by the following condition [9, 22]:

$$J_s(x, t) = -(1 - c(x, t)) \operatorname{erf}(\Gamma)^{-1} \sqrt{\frac{D_{coat}}{\pi t}}, \quad \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{stent}, [0, T])$$

where Γ is a correction coefficient depending on the substrate physical properties, $c(x, t)$ denotes the drug concentration in $\Omega_w \cup \Omega_l$ and $D_{coat} = 5.7 \cdot 10^{-13} m^2 s^{-1}$ the diffusion coefficient of the drug in the stent coating [63].

The model is complemented with boundary conditions prescribing that there are no drug fluxes at the inlet and at the outlet of the artery $\Gamma_{w,in} \cup \Gamma_{w,out}$, as well as at the outer surface of the arterial wall and at the outlet of lumen $\Gamma_{l,out} \cup \Gamma_{adv}$. Similarly, at the beginning of the drug release process, drug is only available into the stent coating. Finally continuity of both drug concentration and drug flux have been enforced at the interface between fluid domain and artery wall.

Simulations have been carried out with the commercial code ANSYS CFX v.13 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA), based on Finite Volume Method.

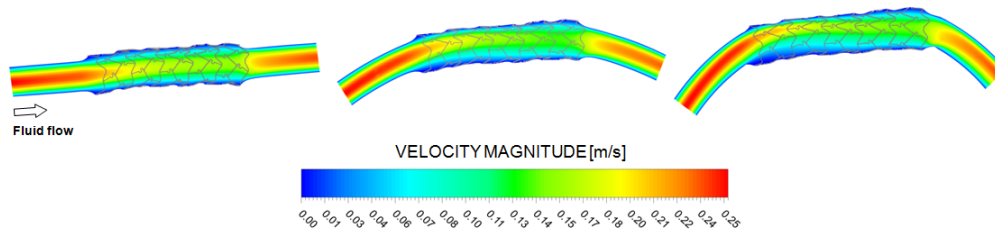


Figure 8. Velocity contour plot. For each model blood flows from left to right.

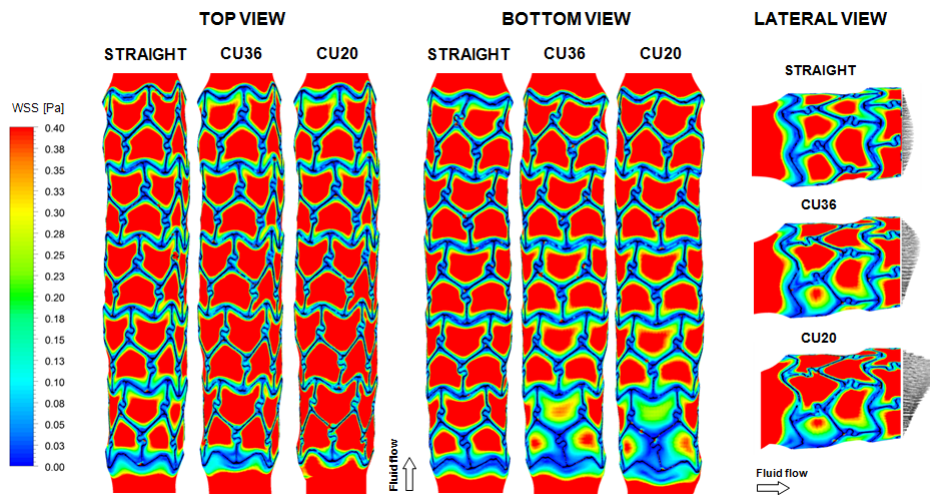


Figure 9. Analysis of the WSS (clipped to highlight the regions of lower Wall Shear Stress values) at the interface between the lumen and the wall for different geometrical models varying the curvature.

Results

Blood flow is significantly altered due to the presence of stents and to the vessel curvature. The flow patterns for different values of the vessel curvature are reported in Figure 8. For the curved vessels, as expected, the velocity peak is shifted towards the outer surface of the wall (with respect to the center of curvature) and secondary flows are generated too.

These flow perturbations directly affect the WSS profiles at the interface between the lumen and the wall. In Figure 9 we compare the WSS pattern observed from the *outer* side of the lumen, from the *inner* side and from the *lateral* viewpoint. Significant differences are observed, above all at the proximal region of the artery, confirming that the curvature induced flow perturbations significantly affect the bio-mechanical conditions of the artery.

In addition, stent struts significantly affect the oxygenation pattern. More precisely, oxygen concentration lower than the bulk value is systematically

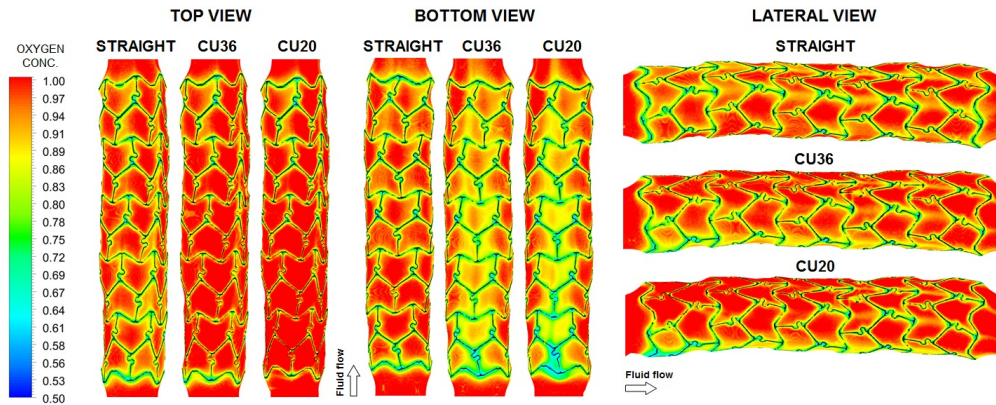


Figure 10. Oxygen concentration pattern on the luminal side of the artery.

observed in the vicinity of the stent. For the curved models, a greater area of lower oxygen concentration has been observed at the inner side of the endothelium, with particularly low values near the inlet of the stented region (Figure 10). To better analyze the combined effects of flow and transport, in Figure 11 we wish to compare the concentration contours on selected cross sections along the longitudinal axis of the vessel. Results showed here confirm that vessel curvature has an high influence on oxygenation patterns both in lumen and in arterial wall, with particular emphasis on the entrance of the stented region.

Regarding the transport of the drug, it can be observed that, whereas in the lumen is rapidly washed out by the blood stream, in the artery wall Paclitaxel binds to ECM receptors and diffuses around the stent struts. In particular, higher values of drug concentration can be seen in correspondence of struts links; hence it might be inferred that the pattern of drug distribution is strongly dependent on the design of the stent, as confirmed in [10, 21].

The drug flux depends on the release model of Paclitaxel from stent: the dynamics of the release, in fact, is influenced by the drug diffusivity in the polymeric coating [21]. The concentration of drug resident in the artery varies over time increasing in the earlier hours of release and gradually decreasing in the following ones.

Figure 12 shows that artery drug concentration may reach its maximum between 4 and 8 hours after implantation. Finally, curvatures modify drug transfer inside the artery wall: in the more curved model, on the inner surface of vessel, most of released drug accumulates and, consequently, the local concentration of Paclitaxel increases.

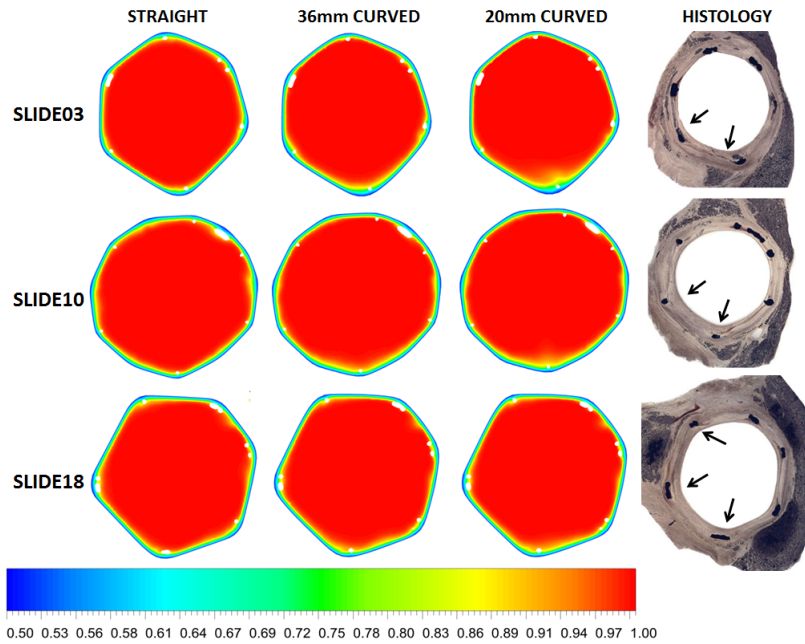


Figure 11. Comparison of oxygen concentration contours plotted on three different section (from top to bottom) for the geometrical models with increasing curvature (form left to right). Black arrows indicate a greater measured neointimal thickness at the strut

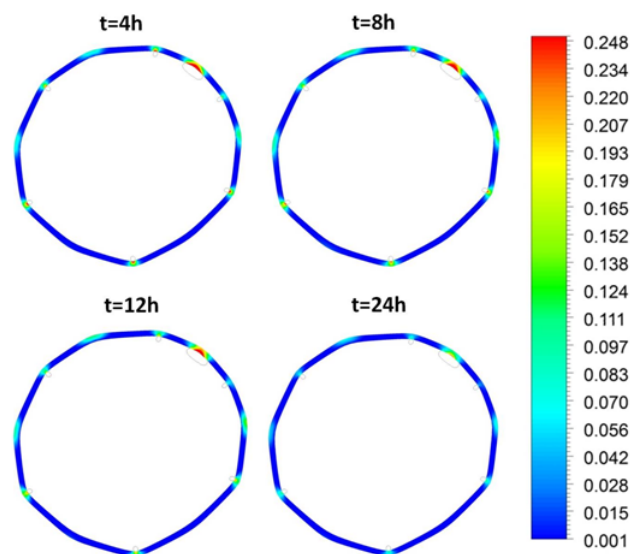


Figure 12. Drug concentration within artery wall at specific section plane. *Straight model.*

Conclusions

NIH and ISR involves complex remodeling phenomena caused by the superposition of multiple different factors such as hemodynamic forces on the endothelial layer, non physiological stresses in the arterial wall, injuries caused by stent deployment, hypoxic conditions. Even the most advanced computational models are not yet capable to simulate and manage such a complexity. For these reasons, we restrict our objective to establishing a correlation between the geometry of the vessel, the perturbations of biomechanical and biochemical factors, such as WSS and oxygen concentrations, and the observation of significant ISR.

Especially, two main features that characterize this model can be identified: first, the presence of an abrupt variation of the vessel diameter due to the implantation of the stent and, secondly, the curvature of the proximal and distal vessels.

The most significant differences between straight and curved model are located at the stented region; in particular, in the curved vessels, in proximity of the inner surface, fluid flow recirculation and stasis regions can be found, where lower WSS values can be recorded. According to [59] WSS values on the order of 4 dyne cm^{-2} are typical risk factor to develop atherosclerotic disease. Comparing numerical simulation results and histology, we infer that the significant stenosis at the proximal section of the artery may be related to the blood flow perturbations due to curvature.

Therefore, the direct correlation between hemodynamic and development of ISR, shown in earlier studies [48, 49, 53, 66, 99], is in agreement with the results of this work. Findings from literature identify a direct correlation among greater amounts of neointimal thickening and hypoxic conditions ($P_{O_2} < 10 \text{ mmHg}$) in arterial tissue [14, 81].

While the current oxygen measurement techniques were not performed in the present animal model, the inner curvature regions of the stented model were subject to lower oxygen flux at the similar locations indicated to have a greater measure of neointimal thickness.

In this study it has been found that there is a close correspondence between the position of the stent struts and decrease in local value both of shear stress and of oxygen concentration. Moreover, in a well-circumscribed region, i.e. in correspondence of the lower surface of the coronary vessel (CU36 and CU20

models), extended areas with low values of WSS and of oxygen concentration correspond, in histological images, to a greater thickness of neointimal tissue. The lower surface appears to be the area most exposed to development of atherosclerotic disease [17, 18, 73].

Finally, the analyses of drug release from stent show that the distribution of Paclitaxel in the vascular tissue depends on two main factors: the stent design and the stent positioning within the vessel, confirming what highlighted in [10].

It is desirable that the simultaneous use of Computational Fluid Dynamics analyses on very complex and realistic configuration and histology may prospectively inform on how to improve the design of Drug-Eluting Stents.

Motivazioni e struttura del lavoro

L'aterosclerosi è una patologia progressiva a carico delle pareti vascolari che porta ad un graduale sviluppo di placche fibrose o lipidiche con conseguente riduzione del lume [45].

Lesioni aterosclerotiche sono generalmente localizzate in specifici siti del sistema cardiocircolatorio, tipicamente in prossimità di biforcazioni, curvature e, più in generale, in regioni caratterizzate da una fluidodinamica complessa [12, 31, 41].

Diversi studi di letteratura [16, 23, 59] hanno evidenziato una correlazione tra alterate condizioni fluidodinamiche e abnorme risposta biologica del tessuto costituente la parete vascolare. L'introduzione in ambito clinico di stent a rilascio di farmaco ha, in parte, risolto alcune problematiche legate alla patologia aterosclerotica; ciò nonostante, il successo a lungo termine di tale trattamento risulta ancora da dimostrare, principalmente a causa dell'iperplasia della neointima e della In-Stent Ristenosi (ISR) [10, 53, 99].

Tali fenomeni sembrano essere legati agli sforzi di taglio fluidodinamici (*Wall Shear Stress*, WSS) agenti sulla parete vascolare [12, 53], nonché a stati di ipossia nel tessuto [35, 80, 81].

Recenti indagini sperimentali [17, 18] hanno evidenziato come la carenza di ossigeno nella parete vascolare possa costituire una con-causa del fenomeno della ISR. Tuttavia non sono ancora stati proposti studi che mostrano un confronto diretto tra immagini istologiche post-impianto e analisi computazionali sul trasporto di massa.

In questo contesto, si inserisce il presente lavoro di tesi che si prefigge come obiettivo l'analisi di diversi fattori che possono influenzare la ISR. In particolare, verrà investigato il trasporto di ossigeno e di farmaco in una geometria realistica di arteria coronaria porcina ottenuta mediante tecniche di ricostruzione di immagini tridimensionali (*micro-CT*).

Il lavoro è articolato in tre fasi: in primo luogo, si utilizzerà un codice commerciale di Fluidodinamica Computazionale per analizzare alcuni fattori legati alla ristenosi, quali *Wall Shear Stress* e concentrazione di ossigeno nel tessuto vascolare. In secondo luogo, si confronteranno i risultati delle simulazioni al calcolatore con immagini istologiche ottenute a 14 giorni dall'impianto dello stent nell'animale, cercando di individuare possibili correlazioni tra fattori biofluidodinamici/biochimici e le patologie post impianto. Infine, sebbene lo stent impiantato nel modello animale qui investigato non sia a rilascio di farmaco e benchè il fenomeno del rilascio e trasporto di farmaco da stent medicato sia ampiamente trattato in letteratura per geometrie semplificate [5, 6, 7, 21, 92, 102], nel presente lavoro si affronterà il problema su una geometria estremamente realistica e complessa, allo scopo di segnalare alcune linee guida per il *design* di tali dispositivi alla luce di una abnorme risposta biologica del tessuto osservabile dalle immagini istologiche.

Per meglio contestualizzare il presente lavoro di tesi, verrà fornita un'introduzione al problema, partendo da una breve descrizione della patologia aterosclerotica fino ad arrivare al fenomeno della ristenosi e ad una panoramica generale sugli stent medicati (**Capitolo 1**) e verranno presentati i principali lavori scientifici presenti in letteratura riguardanti il trasporto dell'ossigeno e il rilascio e trasporto di farmaco (**Capitolo 2**). In seguito verrà introdotto il principio di funzionamento di un Metodo Computazionale ai Volumi Finiti, facendo riferimento in particolare al codice commerciale ANSYS CFX (**Capitolo 3**). Verranno poi descritti i modelli computazionali implementati in questa sede (**Capitolo 4**) e ne verrà descritta l'applicazione al caso di interesse (**Capitolo 5**). I risultati ottenuti con le simulazioni al calcolatore verranno analizzati e discussi, confrontandoli con le immagini istologiche ricavate dal modello animale (**Capitolo 5**). Infine, nel capitolo conclusivo saranno evidenziate le implicazioni del presente lavoro sullo stato dell'arte, le principali limitazioni e possibili sviluppi futuri.

Il presente lavoro di tesi è stato svolto in collaborazione tra Politecnico di

Milano (LaBS¹, MOX²) e University of Pittsburgh³, presso cui i candidati, in qualità di *visiting students*, hanno trascorso il periodo Ottobre-Novembre 2012 sotto la diretta supervisione del prof. Paolo Zunino.

¹Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche (LaBS), Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica “Giulio Natta”, Politecnico di Milano, Milano

²MOX, Dipartimento di Matematica “Francesco Brioschi”, Politecnico di Milano

³Department of Mechanical Engineering and Materials Science, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

Capitolo 1

Aterosclerosi e stent

1.1 Parete vascolare: struttura e proprietà

Il tessuto connettivo che costituisce i vasi sanguigni si diversifica in base alla funzione richiesta. In generale, una parete vascolare è costituita da tre strati concentrici che, dall'interno verso l'esterno, sono:

- tunica intima;
- tunica media;
- tunica avventizia.

La tunica intima è caratterizzata da un monostrato di cellule endoteliali e da un altro, più sottile, di fibre di collagene. L'ammontare della muscolatura liscia e del tessuto elastico presente nella tunica intima varia a seconda dell'età: dopo la nascita, l'intima cresce fino a divenire più spessa della tunica media nell'adolescenza. È tipicamente durante l'età adulta che l'intima può divenire marcatamente spessa a causa dell'aterosclerosi. Lo spessore dell'intima non risulta essere uniforme: sono presenti ispessimenti in regioni soggette a particolari *stress* meccanici e tali aree, in presenza di stimoli aterogenici, risultano più suscettibili a lesioni.

La tunica media, generalmente lo strato più spesso del vaso, presenta caratteristiche morfologiche dipendenti dalla collocazione del vaso all'interno del circolo sistemico. Per la sua capacità di accumulare grosse quantità di sangue durante la fase sistolica e rilasciarlo durante quella diastolica, la media dell'arteria presenta un contenuto significativo di elastina. Diversamente, la media di una

vena è costituita prevalentemente da cellule muscolari lisce e da una piccola quantità di collagene ed elastina.

Fasci di fibre di collagene disposti longitudinalmente rappresentano i maggiori costituenti della tunica avventizia e hanno il compito di protezione del vaso e di ancoraggio alle strutture circostanti.

Dalla Figura 1.1 è possibile riconoscere la struttura tridimensionale di un vaso arterioso, ben diversa da quella di una vena, mentre in Figura 1.2 viene mostrata un'immagine istologica di una parete arteriosa.

Nel caso di vasi di grandi dimensioni, ovvero quando la distanza tra le cellule della parete e il sangue che scorre nel lume risulta superiore a $25\ \mu\text{m}$, la tunica avventizia è perfusa da un sistema di piccoli vasi detti *vasa vasorum* deputati al trasporto di ossigeno e sostanze nutritive ai tessuti della parete vascolare.

1.2 Descrizione della patologia aterosclerotica

L'aterosclerosi è un'ateropatia particolarmente diffusa tra la popolazione del Mondo Occidentale, dove il 50% delle morti è da ricondursi al mancato flusso sanguigno ad organi vitali causato da lesioni provocate da questa patologia [57]. Consiste nella formazione di placche fibroadipose (ateromi) a seguito di lesioni del tessuto nello spessore dell'intima e negli strati più interni della tunica media dei vasi di medio-grosso calibro.

L'American Heart Association (AHA) ha classificato le lesioni aterosclerotiche in funzione della composizione istologica e della struttura, individuando due grandi gruppi: i precursori silenti e le lesioni avanzate.

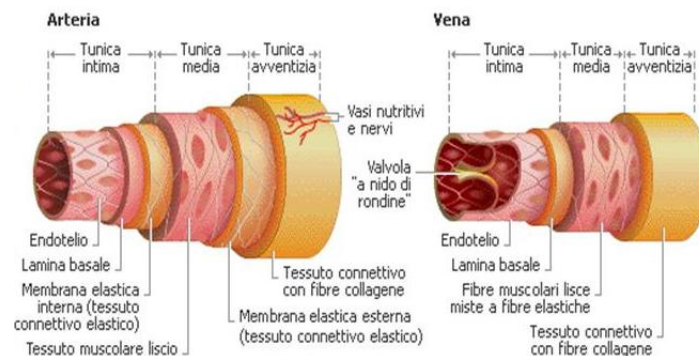


Figura 1.1. Schematizzazione della struttura di un'arteria e di una vena (immagine adattata da <http://www.delfo.fc.it>)

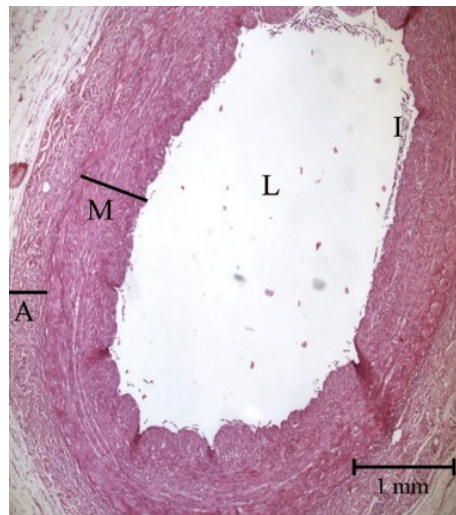


Figura 1.2. Immagine istologica di una parete arteriosa: lume (L), tunica intima (I), media (M) e avventizia (A). (Tratta da O.A. Meissner, Intravascular Optical Coherence Tomography: Comparison with Histopathology in Atherosclerotic Peripheral Artery Specimens, *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 17:343–349, 2006)

L'accumulo di lipidi nell'intima è l'evento principale nell'iniziazione delle lesioni e promuove reazioni cellulari specifiche. All'aumento delle quantità di lipidi accumulati corrisponde un aumento delle dimensioni e della complessità delle lesioni; ogni stadio di progressione può stabilizzarsi temporaneamente o permanentemente.

Le lesioni avanzate generalmente contengono depositi extracellulari di lipidi tali da influenzare la struttura dell'intima e, successivamente, anche quella della media e dell'avventizia.

Numerosi sono i fattori associati al danno tissutale: lo stile di vita (dieta, fumo, sedentarietà), il patrimonio genetico dell'individuo, ma anche quei fattori locali, quali discontinuità geometriche del condotto (e.g. biforcazioni) o particolari stress meccanici, che rendono alcuni vasi più suscettibili a sviluppare lesioni.

In condizioni fisiologiche, l'endotelio garantisce l'integrità vascolare, regolando la vasodilatazione e controllando l'adesione cellulare. Lesioni del tessuto causano migrazioni di cellule (monociti) attraverso la parete vascolare, quindi l'innescò del processo aterosclerotico. Stabilitisi nell'intima, i monociti si convertono in macrofagi, incamerando grandi quantità di lipidi e trasformandosi in cellule schiumose (*Foam Cells*); contemporaneamente, si ha il rilascio di fattori di crescita, sostanze citotossiche e procoagulanti. La placca fibrosa si sviluppa

in seguito alla migrazione e alla successiva proliferazione delle cellule muscolari lisce (*Smooth muscle cell*, SMC) nell'area lesionata. I lipidi presenti nelle lesioni aterosclerotiche, infatti, stimolano la produzione di fattori di crescita e di altre molecole che inducono la chemiotassi delle SMC. Si forma, quindi, una capsula fibrosa attraverso la deposizione di una matrice di nuovo tessuto connettivo e l'accumulo di lipidi intracellulari ed extracellulari.

L'ispessimento dell'intima durante il processo aterosclerotico è legato alla sua neovascolarizzazione: i microvasi nutrono la lesione nascente, trasportando fattori di crescita, molecole di adesione ed altre sostanze.

Tipicamente, la progressione della lesione è rapida e imprevedibile e si conclude con lo sviluppo di una protrusione (il trombo) sufficientemente grande da occludere parzialmente il lume del vaso e rallentare così il flusso del sangue (Figura 1.3).

Studi clinici hanno rivelato che la trombosi acuta è dovuta alla rottura della placca in seguito all'erosione della membrana endoteliale. Infatti, la perdita di piccole porzioni di endotelio espone il tessuto connettivo della placca a contatto diretto con il sangue; queste condizioni favoriscono l'adesione piastrinica con rilascio di fattori procoagulanti. La probabilità di incorrere in un evento ischemico a causa dell'occlusione di un vaso e la gravità del fenomeno sono generalmente dipendenti dall'estensione della lesione e dalla dimensione del tessuto asportato.

La formazione e la rottura di ateromi sono il risultato dell'interazione di forze locali emodinamiche e meccaniche: oltre ai fattori di rischio citati precedentemente, indagini cliniche hanno evidenziato come le forze emodinamiche agenti sulla parete vascolare durante il ciclo cardiaco sono correlate all'aterogenesi e alla crescita degli ateromi. In particolare è stato osservato come elevati valori di sforzo di taglio alla parete (WSS, *Wall Shear Stress*) mantengono le cellule endoteliali in uno stato quiescente e ateroprotettivo, mentre bassi valori di WSS inducono un fenotipo ateroproliferativo. In quest'ultima circostanza l'endotelio sembra essere più incline al reclutamento di monociti e all'assorbimento di LDL (*Low Density Lipoprotein*) [59, 69].

Inoltre, bassi tenori di ossigeno nella parete vascolare sono stati associati allo sviluppo della patologia aterosclerotica [8, 17, 20, 89]; ad oggi l'ipossia sembra poter influire sull'assorbimento di LDL e altre macromolecole attraverso diversi meccanismi:

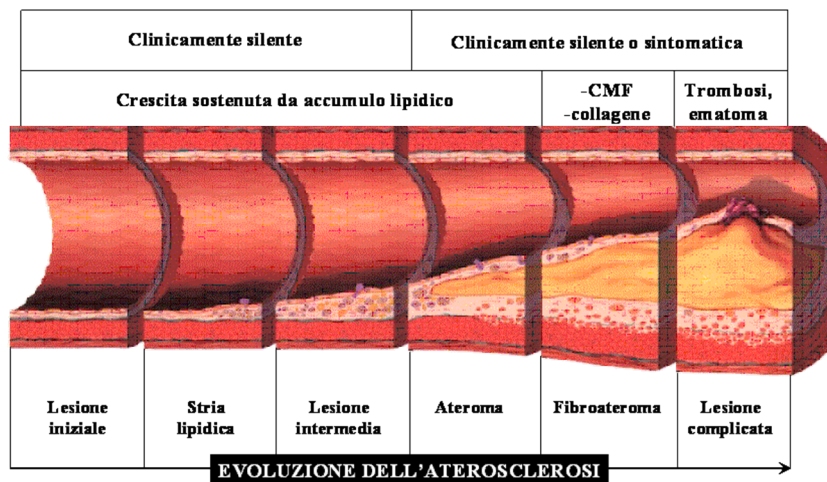


Figura 1.3. Evoluzione della patologia aterosclerotica (adattata da <http://scienzemediche.blogspot.com>)

- rottura della barriera endoteliale con conseguente formazione di *gaps* interendoteliali che portano ad un aumento di filtrazione macromolecolare dal lume verso la parete;
- induzione di apoptosi cellulare nell'endotelio, ovvero aumento del trasporto di LDL all'interno della parete vascolare;
- aumento della produzione di fattori di crescita da parte delle cellule del tessuto vascolare con conseguente incremento della permeabilità endoteliale.

Tarbell e collaboratori [90] hanno proposto un possibile scenario circa l'associazione tra ipossia e sviluppo di aterosclerosi: l'ipossia incrementa la produzione di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) da parte delle cellule aumentando, quindi, la permeabilità dell'endotelio nei confronti delle macromolecole lipidiche, le quali vanno ad accumularsi all'interno dell'intima avviando il processo dell'aterogenesi. Inoltre, tali fattori di crescita stimolano la migrazione e l'attivazione di macrofagi nonché l'adesione di proteine, alimentando ulteriormente la formazione di ateromi [84].

1.3 Angioplastica e stent

Le coronarie sono tra le arterie più soggette a depositi di lipidi e di colesterolo. Essendo esse direttamente responsabili del nutrimento e della perfusione del tessuto cardiaco, l'aterosclerosi a carico di tali arterie è particolarmente grave, in quanto la presenza di placche aterosclerotiche sulla superficie interna di un vaso coronarico comporta la riduzione del flusso di sangue al muscolo cardiaco. Quando tale diminuzione si sviluppa in tempi rapidi, il flusso sanguigno può essere interrotto e la mancata perfusione provoca la necrosi del tessuto per ischemia.

Il trattamento clinico di patologie coronariche prevede, negli stadi avanzati, un intervento chirurgico di esclusione del tratto occluso e l'inserimento di un *graft* naturale o sintetico (*Coronary Artery Bypass Graft*, CABG) oppure un intervento di angioplastica (*Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) con l'impianto di uno stent.

L'angioplastica coronarica è una tecnica meno invasiva rispetto all'impianto di un *bypass* e si pone lo scopo di dilatare un ramo coronarico occluso, o significativamente ristretto, da un ateroma. La procedura si effettua in anestesia locale tramite l'inserimento attraverso l'arteria femorale (o in alternativa attraverso l'arteria radiale) di un catetere che, raggiunte le arterie coronariche, permette la dilatazione del vaso interessato a seguito del gonfiaggio di un palloncino. Contestualmente, viene generalmente posizionato uno stent, ovvero una struttura cilindrica a maglie metalliche la cui funzione è quella di conservare la pervietà del vaso [28].

Gli stent, dunque, svolgono una funzione di sostegno meccanico volta a minimizzare il ritorno elastico e il rimodellamento del vaso nella fase seguente all'impianto, e, nel contempo, favoriscono la cicatrizzazione dell'arteria trattando frammenti di ateroma.

La Figura 1.4 mostra e chiarisce i principali passaggi della procedura di posizionamento di uno stent.

In base al meccanismo di apertura, al materiale e alle caratteristiche geometriche è possibile distinguere tre tipologie di dispositivi:

- stent *Shape Memory Alloy* (SMA): ad esempio stent a memoria termica in Nitinol (lega nichel-titanio), capaci di assumere e conservare la forma del vaso in cui sono posizionati se mantenuti alla temperatura corporea fisiologica (37°C circa);

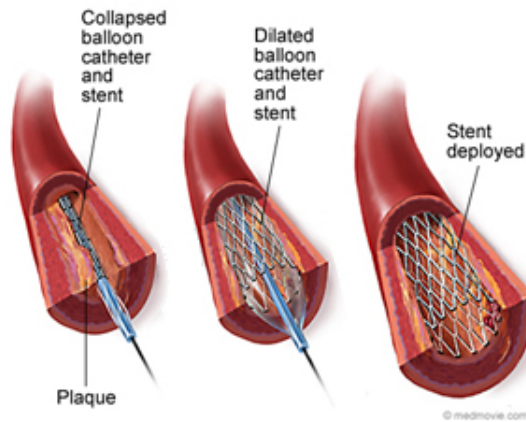


Figura 1.4. Procedimento di impianto di uno stent. Da sinistra verso destra: lo stent, con l'ausilio di un catetere guida, è posizionato in corrispondenza della stenosi; quindi è montato su un palloncino. Durante la fase di espansione il palloncino riapre l'arteria occlusa. Lo stent impiantato previene il collasso dell'arteria dopo la rimozione del palloncino stesso (adattata da <http://www.bostonscientific.com>).

- stent elasto-plastici *balloon-expandable*: stent espandibili con palloncino, secondo la procedura descritta precedentemente;
- stent elastici *self-expandable*: stent vincolati all'interno di una guaina fino al posizionamento nel sito della lesione vasale. Qui, attraverso un sistema di rilascio, la guaina viene retratta e lo stent si espande elasticamente fino ad entrare in contatto con la parete vascolare. Nella maggior parte dei casi, però, è necessaria una procedura aggiuntiva di angioplastica che, mediante il gonfiaggio di un palloncino, garantisce uno schiacciamento ottimale dell'ateroma e, quindi, l'apertura completa del dispositivo.

Gli stent rimangono permanentemente nel sito dove sono stati posizionati e pertanto devono soddisfare alcune specifiche: infatti, le caratteristiche del materiale costituente il dispositivo, i parametri geometrici, il comportamento meccanico e gli effetti di interazione biomeccanica vaso/stent rappresentano alcuni dei fattori che possono significativamente influenzare il recupero post-operatorio del paziente e dunque rivestono un ruolo determinante nelle scelte progettuali e cliniche degli stent [27].

Secondo quanto proposto da Lally e collaboratori [54], gli stent devono soddisfare i seguenti criteri di progetto:

- *High Radial Strength* e *Low Elastic Radial Recoil*, ovvero proprietà meccaniche (soprattutto in direzione radiale) sufficientemente adeguate per prevenire il ritorno elastico del tessuto vascolare;
- *Good Flexibility* e *Low Stent Profile*, ovvero una estrema flessibilità e ingombri geometrici contenuti in modo da poter essere trasportati agevolmente attraverso arterie di piccolo diametro fino al sito di impianto, senza disturbare eccessivamente il flusso di sangue;
- *Minimal Foreshortening* e *Minimal Elastic Longitudinal Recoil*, ovvero garantire un minimo ritorno elastico dello stent in direzione longitudinale in seguito alla rimozione del palloncino;
- *Stent material requirements*, ovvero il materiale costituente le maglie dello stent deve soddisfare fondamentali requisiti quali biocompatibilità, radiopacità, resistenza alla corrosione, resistenza a fatica.

1.4 Ristenosi e DES

Sebbene oggi gli stent siano largamente impiegati negli interventi di cardiocirurgia, il loro successo è ancora limitato da problemi principalmente legati ad una reazione incontrollata della parete vascolare (*NeoIntimal Hyperplasia*, NIH) che, in alcuni casi, conduce ad una marcata riduzione del lume nell'arco di poche settimane dall'impianto. Tale fenomeno è noto in ambito clinico con il nome di ristenosi (*In-Stent Restenosis*, ISR) [56, 69].

L'impianto di uno stent comporta delle modifiche importanti alla struttura del vaso in oggetto. L'alterazione delle proprietà elastiche e della rigidità della parete vascolare possono creare variazioni nella distribuzione della pressione sanguigna. In aggiunta, gli stent interagiscono con le cellule del tessuto con cui sono a contatto (in particolare intima e media) e possono scatenare una reazione infiammatoria che può portare alla proliferazione cellulare incontrollata e ad una nuova riduzione del lume vascolare.

Un ulteriore problema derivante dall'impianto di uno stent è la trombogenicità: spesso, coaguli di sangue si formano sulla superficie dello stent, in particolare nelle intercapedini tra le maglie.

Per tali motivi, la scelta dei materiali e delle caratteristiche geometriche è fondamentale per prevenire complicazioni.

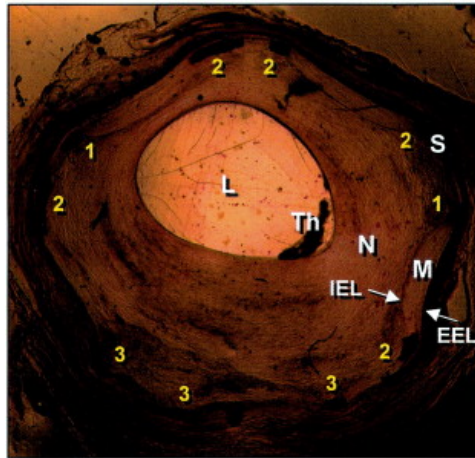


Figura 1.5. *In-stent restenosis* a 30 giorni dall’impianto dello stent in arteria coronaria porcina: L=Lume, Th=trombo, M=media, N=neointima, S=stent. I numeri in corrispondenza di ogni maglia dello stent quantificano l’entità del danno arrecato alla parete vascolare. (adattata da Lowe *et al.* [56]).

Studi sperimentali e clinici indicano che la proliferazione neointimale è un processo rapido che si manifesta a partire dai primi mesi dall’impianto dello stent ed è caratterizzato da una ricrescita cellulare intorno a tutta la sua superficie (Figura 1.5). L’intera struttura, infatti, viene ricoperta e inglobata in una capsula multistrato costituita prevalentemente da cellule muscolari lisce [29].

La risoluzione di questo problema è stato uno degli obiettivi della ricerca medica degli ultimi anni. L’introduzione di stent a rilascio di farmaco (DES, *Drug Eluting Stent*) ha permesso di trattare pazienti gravemente affetti da aterosclerosi con dispositivi in grado di rilasciare farmaco, tanto nel circolo sanguigno quanto soprattutto nel tessuto vascolare, al fine di bloccare il fenomeno trombotico e ritardare la proliferazione cellulare.

Nello specifico, un DES è un’endoprotesi rivestita da uno strato di materiale, generalmente di natura polimerica, capace di immagazzinare e rilasciare lentamente un farmaco, il cui scopo è quello di inibire la ricrescita del tessuto neointimale.

Si possono identificare alcune tipologie di DES in funzione della modalità di rilascio di farmaco [2, 28]:

- per diffusione: il controllo del rilascio del farmaco per pura diffusione può avvenire in due diverse formulazioni, con reservoir o con matrice polimerica. Nel primo caso il pozzetto di farmaco è rivestito di un sottile

strato polimerico che funziona come una membrana di controllo. Nel secondo caso il farmaco si trova disperso in una matrice polimerica e viene rilasciato senza una barriera di controllo e la sua concentrazione nella matrice decresce nel tempo.

- per dissoluzione o degradazione: questo meccanismo di rilascio è basato sulla dissoluzione o degradazione di una membrana polimerica che incapsula il farmaco o di una matrice che lo contenga. In questo caso la cinetica di rilascio può essere controllata variando opportunamente la composizione del rivestimento. Talvolta il farmaco può essere caricato direttamente sullo stent metallico senza ricorrere ad un rivestimento polimerico: diversi studi hanno però dimostrato che la maggior parte del farmaco viene rilasciata già prima dell'espansione dello stent [55].
- per scambio ionico: questo sistema può essere utilizzato molto efficacemente per il rilascio controllato di farmaci ionici che si legano alla matrice mediante interazione elettrostatica.
- per osmosi: l'assorbimento di fluido all'interno del rivestimento polimerico comporta un incremento della pressione osmotica, la quale determina la fuoriuscita del principio attivo nell'ambiente esterno attraverso un orifizio di dimensioni estremamente ridotte.

Negli ultimi anni, lo sviluppo tecnologico ha proposto nuove soluzioni: sono stati sviluppati, ad esempio, stent con maglie forate dove ciascun foro è riempito con polimero biodegradabile imbibito di farmaco oppure stent interamente biodegradabili, che vengono riassorbiti dal tessuto in 8/9 mesi dopo aver rilasciato completamente il principio attivo. Il vantaggio di quest'ultimo *device* è quello di rimanere in sede solo per il tempo necessario alla guarigione del vaso, quindi limitando gli effetti collaterali associati agli stent tradizionali, come la rottura dell'impianto stesso. La problematica principale è, invece, garantire una resistenza meccanica adeguata dello stent per tempi sufficientemente lunghi [28].

Capitolo 2

Stato dell'arte dei modelli

2.1 Modelli per il trasporto di ossigeno nella parete vascolare

I modelli di trasporto di massa nella parete vascolare vengono tradizionalmente suddivisi in tre grandi categorie in base al grado di accuratezza con cui si vuole descrivere la struttura anatomica, al tipo di sostanza trasportata e al campo di applicazione cui tali modelli sono indirizzati.

I cosiddetti *wall-free models* rappresentano i modelli più “semplici”: essi si focalizzano esclusivamente sullo studio del trasporto di massa nel lume vascolare, mentre la parete non è un dominio fisicamente presente ma viene “sostituita” da appropriate condizioni al contorno (Figura 2.1).

In questi modelli, l'equazione di continuità e quella di Navier–Stokes vengono utilizzate per descrivere il campo di moto del sangue nel lume vascolare e vengono accoppiate con l'equazione di conservazione della specie chimica

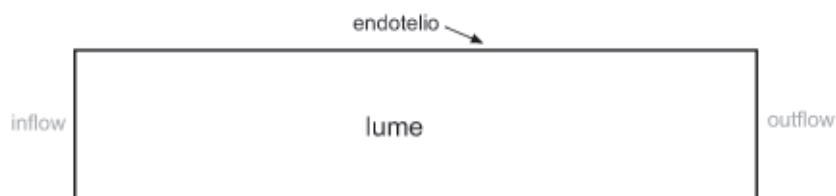


Figura 2.1. Rappresentazione schematica di un *wall-free model*.

trapiportata (*advection-diffusion equation*):

$$\begin{aligned}\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u}) &= 0 \\ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} - \mu \Delta \mathbf{u} + \nabla p &= 0 \\ \frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (-D \nabla c + \mathbf{u} c) &= 0\end{aligned}$$

Nonostante le semplificazioni adottate in questa classe di modelli, meritano particolare interesse gli studi del gruppo di ricerca di Rappitsch e Perktold [76, 77, 78] i quali, per primi, hanno investigato gli effetti del *wall shear stress* sul trasporto di massa. Nello studio, infatti, sulla superficie esterna del dominio fluido, viene imposto un flusso diffusivo variabile in funzione della permeabilità α della parete, a sua volta dipendente dallo sforzo di taglio, τ :

$$\begin{aligned}-D \frac{\partial c}{\partial n} &= \alpha c \\ \alpha &= \beta \|\tau\|\end{aligned}$$

Data la loro “semplicità”, i *wall-free models* richiedono un numero limitato di dati in input, generalmente ricavabili dalla letteratura o da dati sperimentali. Tuttavia è evidente come tale modelli non siano in grado di cogliere gli aspetti fondamentali del trasporto di massa nella parete vascolare in quanto la soluzione è indipendente dai processi che avvengono all’interno della parete stessa. Pertanto questi modelli sono stati utilizzati per studiare principalmente il ruolo degli effetti geometrici e/o emodinamici sul trasporto dell’ossigeno [4, 17, 18, 39, 40, 58, 73, 76, 78] o sul trasporto di soluti solidi come albumina [77] e lipoproteine LDL [95, 96, 97].

Una seconda classe di modelli di trasporto è costituita dai cosiddetti *fluid-wall models* (detti anche *homogeneous-wall models*), nei quali la parete vascolare è un dominio fisicamente presente. Tuttavia, data la complessità della struttura, la parete viene approssimata come un solo strato (*layer*) di materiale avente proprietà fisico-meccaniche omogenee (Figura 2.2).

Il processo di trasporto di massa nella parete vascolare è fortemente influenzato dal tipo di sostanza trasportata; pertanto in letteratura [72, 75, 101] si è soliti distinguere il comportamento di piccoli soluti (e.g. ossigeno) da quello delle macromolecole (e.g. LDL). Infatti, a causa dei moti browniani delle

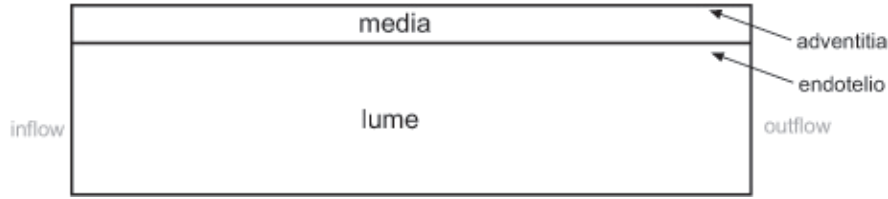


Figura 2.2. Rappresentazione schematica di un *fluid-wall model*.

molecole e dell'elevato coefficiente di diffusione, la velocità di diffusione dei piccoli soluti negli spazi intercellulari del tessuto è molto più elevata (circa due ordini di grandezza) della velocità di filtrazione all'interno della parete stessa [65, 85, 101], per cui è ragionevole trascurare il contributo di trasporto convettivo delle piccole molecole nella parete vascolare.

Ethier e Moore [65] hanno utilizzato un *fluid-wall model* per investigare il trasporto di ossigeno nel lume e nella parete arteriosa; dall'accoppiamento dell'equazione di Navier-Stokes con le equazioni di diffusione-trasporto per la specie chimica è stato possibile calcolare numericamente il profilo di concentrazione di ossigeno nel lume e nella parete vascolare. In particolare, considerando sia l'ossigeno disciolto nel plasma sia quello legato all'ossiemoglobina, l'equazione di conservazione dell'ossigeno nel sangue diviene:

$$\left(1 + \frac{[Hb]}{\alpha} \frac{dS}{dPO_2}\right) \frac{DPO_2}{Dt} = \nabla \cdot \left[D_b \left(1 + \frac{[Hb]}{\alpha} \frac{D_c}{D_b} \frac{dS}{dPO_2}\right) \nabla PO_2 \right]$$

in cui $[Hb]$ rappresenta la capacità dell'emoglobina di legare ossigeno, α la solubilità dell'ossigeno nel plasma, $\frac{D}{Dt}$ la derivata sostanziale, S il grado di saturazione dell'ossiemoglobina, PO_2 la pressione parziale dell'ossigeno, D_b e D_c i coefficienti di diffusione nel sangue dell'ossigeno disciolto e dell'ossiemoglobina rispettivamente.

Nella parete vascolare, invece, trascurando il trasporto convettivo delle molecole gassose all'interno del tessuto, si ottiene:

$$\alpha_t \frac{dPO_2}{dt} = \alpha_t \nabla \cdot (D_t PO_2) + q$$

dove q rappresenta la velocità di consumo di ossigeno per unità di volume.

All'interfaccia lume-parete vascolare è stata imposta la continuità del flusso di ossigeno e della PO_2 , mentre sulla superficie esterna della parete è stato applicato un valore di PO_2 costante.

Il grado di saturazione dell'ossiemoglobina, S , è stato approssimato con la funzione di Hill:

$$S = \frac{(PO_2)^n}{(PO_2)^n + (P_{50})^n}$$

dove $n = 2, 7$ e $P_{50} = 26, 6 \text{ mmHg}$.

Per semplificare lo schema numerico di risoluzione del problema, l'equazione di conservazione dell'ossigeno è stata linearizzata sostituendo:

$$\frac{dS}{dPO_2} \cong \frac{dS^*}{dPO_2} = \frac{nS^*}{PO_2^*} (1 - S^*)$$

in cui PO_2^* rappresenta un valore di riferimento di PO_2 e S^* il valore di S in corrispondenza di $(PO_2)^*$.

Secondo gli autori, tale approccio fornisce risultati molto soddisfacenti per quanto riguarda il flusso locale di ossigeno dal lume verso la parete, ma non garantisce risultati altrettanto accurati circa il campo di concentrazione nel lume vascolare. I risultati di tale lavoro mostrano come, in arterie di grande diametro, il trasporto di ossigeno è principalmente determinato dal contributo di consumo delle cellule nella parete vascolare e dalla resistenza offerta dal tessuto al trasporto di massa nella parete stessa, mentre gli effetti emodinamici svolgono un ruolo secondario.

Nei lavori di Quarteroni [75] e Zunino [101] si è voluto studiare lo stato di ossigenazione della parete vascolare utilizzando sia un metodo *wall-free* sia un modello *fluid-wall* e mettendo a confronto i risultati ottenuti. Per il caso *wall-free model*, all'equazione di Navier-Stokes è stata accoppiata l'equazione di diffusione-trasporto nel dominio fluido imponendo sul bordo corrispondente alla parete vascolare una condizione di tipo "Robin":

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_f}{\partial t} - \nabla \cdot (\mu_f \nabla C_f) + \mathbf{u} \cdot \nabla C_f &= 0 \\ \mu_f \frac{\partial C_f}{\partial n} + \zeta (C_f - C_w) &= 0 \\ K_1 + K_2 |\tau| &= \zeta \end{aligned}$$

Tali equazioni affermano che il flusso di ossigeno entrante (o uscente) nel (dal) lume vascolare attraverso l'endotelio è dipendente dalla differenza di concentrazione mediante la permeabilità ζ della membrana, che a sua volta è legata al *wall shear stress* τ attraverso le costanti K_1 e K_2 [77, 78].

Nel *fluid-wall model*, invece, il dominio computazionale include anche la parete vascolare: nel lume, l'equazione governante il trasporto di massa è identica a quella del caso precedente, mentre nella parete vascolare è stata risolta una equazione di diffusione-reazione:

$$\frac{\partial C_w}{\partial t} - \nabla \cdot (\mu_f \nabla C_w) = r$$

Sulla superficie d'interfaccia (endotelio) è stata applicata la condizione con una sostanziale differenza: mentre nel caso *wall-free* il valore C_w era una costante del problema, nel modello *fluid-wall* essa rappresenta esattamente la concentrazione locale di ossigeno in parete, ovvero è anch'essa un'incognita:

$$\begin{aligned} \mu_f \frac{\partial C_f}{\partial n} + \zeta(C_f - C_w) &= 0 \\ \mu_w \frac{\partial C_w}{\partial n} + \mu_f \frac{\partial C_f}{\partial n} &= 0 \end{aligned}$$

Applicando entrambi i modelli per risolvere un problema (bidimensionale) relativamente semplice (trasporto di massa in un vaso arterioso stenotico, assialsimmetrico), gli autori hanno verificato che il *wall-free model* è inadatto per valutare il grado di ossigenazione nel tessuto vascolare e anche nel caso *fluid-wall* la soluzione ottenuta è fortemente influenzata dalle condizioni al contorno adottate nonché dalla relazione esistente tra permeabilità della membrana e *wall shear stress*.

Stangeby ed Ethier [85] hanno indagato il trasporto di macromolecole (LDL) dal lume verso la parete di un vaso arterioso stenotico, rappresentativo della patologia aterosclerotica. Per specie chimiche di “grandi” dimensioni, il trasporto di massa nella parete vascolare avviene sia per diffusione che per convezione in quanto la velocità di filtrazione transmurale non può più essere trascurata. Nel lavoro in esame, la parete arteriosa è stata approssimata con un unico strato di materiale poroso e per calcolare il campo di moto del fluido (nel lume e nella parete) è stato implementato il modello di Brinkman, che può essere scritto (in forma adimensionale) come:

$$\text{Wo}^2 \frac{\partial \underline{u}}{\partial t} + \text{Re} \cdot \underline{u} \cdot \nabla \underline{u} + \nabla p - \nabla^2 \underline{u} + \frac{R^2}{K} \underline{u} = 0$$

in cui \underline{u} rappresenta il vettore velocità del fluido, Wo il numero di Womersley, Re il numero di Reynolds, p la pressione del fluido, R una lunghezza caratteristica

del sistema e K la permeabilità di Darcy del mezzo (il rapporto $\frac{R^2}{K}$ tende a 0 nel lume mentre assume un valore finito nella parete vascolare).

Il campo di concentrazione della specie chimica, invece, è stato determinato risolvendo la *advection-diffusion equation* (di seguito in forma adimensionale):

$$\text{Wo}^2 \frac{\partial c}{\partial t} + \text{Re} \cdot \underline{u} \cdot \nabla c - \frac{1}{Sc} \nabla^2 c = 0$$

dove c indica la concentrazione (quantità scalare) e Sc il numero di Schmidt. All'interfaccia tra lume e parete, la quantità di specie chimica entrante nella parete è stata determinata come differenza tra quantità trasportata dal moto convettivo di filtrazione transmurale e quantità di sostanza diffusa in direzione opposta, ovvero dalla parete verso il lume vascolare:

$$\frac{u_w}{U} c_w - \frac{D}{UR} \left(\frac{\partial c}{\partial n} \right)_w = \frac{M}{U} c_w$$

in cui u_w e c_w rappresentano, rispettivamente, la velocità di filtrazione transmurale e la concentrazione di soluto all'interfaccia, n la coordinata normale alla superficie e M il coefficiente di trasporto di massa globale (permeabilità) del mezzo poroso. Quest'ultimo è un parametro fondamentale nel determinare il processo di trasporto di massa nella parete vascolare; infatti, diversi fattori sono in grado di alterare la permeabilità locale dell'endotelio nei confronti delle macromolecole, quali la concentrazione di LDL in parete, lo sforzo di taglio (τ) sulla superficie endoteliale, effetti emodinamici (e.g. pulsatilità del moto). Nel lavoro in esame, la permeabilità endoteliale, M , è stata espressa in funzione del *wall shear stress* e della concentrazione locale (c_w) di LDL :

$$M = M^* \cdot (0,037 e^{2,75 c_w C_0}) \cdot (0,537 |\tau|^{0,27})$$

dove M^* e C_0 rappresentano valori (costanti) di permeabilità e di concentrazione di riferimento.

I risultati ottenuti mostrano un'elevata concentrazione di soluti a valle della stenosi: secondo gli autori, in prossimità di placche aterosclerotiche la permeabilità endoteliale aumenta e ciò conduce ad un maggior flusso transmurale a valle dell'ostruzione. Ciò contribuisce ad aumentare la concentrazione locale di LDL in parete ovvero incrementa ulteriormente la permeabilità della membrana.

Sun e collaboratori [87] hanno sviluppato un *fluid-wall model* per investigare

gli effetti del *wall shear stress* sul trasporto di LDL ed ossigeno dal lume verso la parete vascolare (approssimata come mezzo poroso omogeneo) e all'interno della stessa in un modello idealizzato di vaso arterioso aterosclerotico. Tale modello include uno studio fluidodinamico per la risoluzione del campo di velocità nel lume (equazioni di continuità e Navier-Stokes) e nella parete (legge di Darcy) e uno studio del trasporto di massa per determinare la concentrazione dei soluti nei due domini. Di seguito vengono riassunte le equazioni governanti utilizzate, per il lume e per la parete vascolare:

$$\begin{aligned}
\nabla \mathbf{u} &= 0 \\
-\mu \nabla^2 \mathbf{u}_l + \rho(\mathbf{u}_l \cdot \nabla) \mathbf{u}_l + \nabla p_l &= 0 \\
\nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + c_l \mathbf{u}_l) &= 0 \\
\mathbf{u}_w - \nabla \cdot \left(\frac{k}{\mu_p} p_w \right) &= 0 \\
\nabla \cdot (-D_w \nabla c_w + K c_w \mathbf{u}_w) &= r_w c_w
\end{aligned}$$

All'interfaccia lume-parete, per determinare il flusso transmurale di solvente J_v e il flusso specifico di soluti J_s , sono state introdotte le equazioni di Kedem-Katchalsky [44]:

$$\begin{aligned}
J_v &= L_p(\Delta p - \sigma_d \Delta \pi) \\
J_s &= P \Delta c + (1 - \sigma_f) J_v c^*
\end{aligned}$$

in cui L_p indica la conduttività idraulica dell'endotelio, $\Delta \pi$ la differenza di pressione oncotica tra lume e parete alla relativa interfaccia, σ_d e σ_f il coefficiente di riflessione osmotica e di riflessione del solvente rispettivamente (noti anche come coefficienti di Staverman), P la permeabilità al soluto dell'endotelio e c^* la concentrazione media del soluto nella membrana endoteliale.

Per tenere in considerazione gli effetti del *wall shear stress* (τ) sul trasporto di massa, gli autori hanno assunto una dipendenza dallo sforzo di taglio della conduttività idraulica (per le molecole LDL) e della permeabilità (per l'ossigeno):

$$\begin{aligned}
L_p &= 0,392 \cdot 10^{-12} \ln(|\tau| + 0,015) + 2,7931 \cdot 10^{-12} \\
P &= 1,1667 \cdot 10^{-4} |\tau|
\end{aligned}$$

Dai risultati ottenuti, Sun e collaboratori hanno confermato che il trasporto di macromolecole (LDL) - ovvero il loro accumulo nella parete vascolare - è principalmente regolato da fenomeni di tipo convettivo mentre il trasporto di piccoli soluti (ossigeno) è diffusivo dominante e pertanto in regioni a bassa permeabilità della membrana endoteliale si verifica una carenza di ossigeno nella parete. La simultanea presenza di ridotti valori di *wall shear stress*, elevate quantità di LDL e basso tenore di ossigeno nella parete vascolare sembrano confermare che tutti questi fattori predispongono allo sviluppo della patologia aterosclerotica.

In un lavoro successivo [86], gli stessi autori hanno investigato l'effetto della pulsatilità del moto sul trasporto di albumina e LDL in un'arteria coronaria umana la cui geometria è stata realizzata a partire da immagini tomografiche. Per determinare i campi di moto e di concentrazione dei soluti è stato implementato il *set* di equazioni governanti già descritto nel lavoro precedente [87]. Nello studio in esame, il problema del trasporto di massa è stato affrontato in condizioni non stazionarie, applicando in *inflow* una forma d'onda di velocità pseudo-fisiologica, ricavata a partire da misurazioni *in-vivo*.

I risultati ottenuti hanno consentito agli autori di confermare la dipendenza della concentrazione di soluti in parete dall'entità dello sforzo di taglio sulla superficie endoteliale; inoltre sono stati rilevati differenti *pattern* di concentrazione delle molecole a seconda che si studi il problema in condizioni stazionarie o transienti. Secondo gli autori questa discrepanza sarebbe da imputare alla differente dinamica del sangue in moti pulsatili, ovvero ad una differente distribuzione di *wall shear stress* il quale è strettamente correlato allo scambio transmurale, in particolare alla conduttività idraulica e alla permeabilità della membrana endoteliale.

Koshiha e collaboratori [46] hanno sviluppato un'analisi fluido-struttura per indagare l'effetto della natura viscoelastica della parete vascolare sul trasporto di massa (LDL) in un vaso arterioso con curvature multiple in sequenza.

Basandosi sulla teoria dei mezzi porosi, l'arteria è stata modellizzata attraverso un modello poro-iperelastico (*Poro-HyperElasti Model*, PHEM) in modo da esprimere sia il flusso transmurale sia il comportamento viscoelastico del tessuto. In primo luogo, mediante un'analisi fluido-strutturale, sono stati ricavati i campi di velocità e di spostamento e successivamente, a partire da questi, è stata analizzata la concentrazione dei soluti nel lume e nella parete (composta

da un unico *layer*). Ipotizzando che il campo di concentrazione nel lume non sia particolarmente influenzato da quello nella parete vascolare, gli autori hanno studiato il trasporto di massa nei due domini in modo “disaccoppiato”: dapprima è stata risolta l’equazione di diffusione-trasporto nel lume:

$$\begin{cases} \frac{\partial C}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla C - D_f \Delta C = 0 & \text{nel volume} \\ u_w C - D_f \left(\frac{\partial C}{\partial n} \right)_w = K_f C & \text{all'interfaccia lume-parete} \end{cases}$$

e solo in un secondo momento è stata investigato il trasporto di soluti in parete (media) utilizzando il campo di concentrazione nel lume come condizione al contorno del problema:

$$\begin{cases} \frac{\partial C}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla C - D_w \Delta C + HC = 0 & \text{nel volume} \\ u_w C - D_w \left(\frac{\partial C}{\partial n} \right)_w = -K_w \left(\frac{1}{\varepsilon} C - C_p \right) & \text{all'interfaccia lume-media} \\ u_w C - D_w \left(\frac{\partial C}{\partial n} \right)_w = -K_a \left(\frac{1}{\varepsilon} C - C_a \right) & \text{all'interfaccia media-adventitia} \end{cases}$$

in cui C_p è la concentrazione calcolata all’interfaccia con l’equazione del trasporto nel lume e C_a il valore (noto) di C all’interfaccia media-adventitia.

Dai risultati ottenuti, gli autori hanno mostrato come il campo di concentrazione di LDL sia influenzato dalla fluidodinamica del sangue e dai flussi di filtrazione transmurale ma anche dalla deformazione della parete vascolare, rendendo particolarmente interessante un’analisi fluido-struttura accoppiata al trasporto di massa.

Tada [88] ha investigato il trasporto di ossigeno (non legato all’emoglobina) nella biforcazione carotidea, ricostruendo la geometria tridimensionale a partire da dati clinici medi presenti in letteratura e applicando in *inflow* una forma d’onda di velocità ricavata a partire da misure sperimentali *in-vivo*. La parete arteriosa è stata approssimata con un unico strato di materiale omogeneo.

Il campo di moto nel lume vascolare è stato calcolato mediante la risoluzione delle equazioni di Navier-Stokes, mentre per ricavare la pressione parziale di ossigeno sono state risolte le equazioni di diffusione-trasporto nel lume e di diffusione-reazione nella parete:

$$\begin{aligned} \frac{\partial PO_{2b}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla (PO_{2b}) - D_b \Delta (PO_{2b}) &= 0 \\ \frac{\partial PO_{2w}}{\partial t} - D_w \Delta (PO_{2w}) - \frac{Q}{\alpha} &= 0 \end{aligned}$$

Sulla interfaccia lume-parete è stata imposta la continuità della pressione parziale di ossigeno e del flusso diffusivo:

$$\begin{aligned} PO_{2b} &= PO_{2w} \\ D_b \frac{\partial PO_{2b}}{\partial n} &= D_w \frac{\partial PO_{2w}}{\partial n} \end{aligned}$$

I risultati hanno rivelato che le alterazioni fluidodinamiche dovute alla complessa struttura geometrica della biforcazione carotidea hanno una notevole influenza sul trasporto di ossigeno; in particolare i valori minori di PO_2 stati riscontrati in corrispondenza del seno carotideo, laddove i ricircoli di sangue ostacolano il flusso di soluti verso la parete arteriosa. Tuttavia, per quanto riguarda il trasporto di massa nella parete, la componente fluidodinamica svolge un ruolo secondario rispetto alle proprietà fisiche intrinseche (e.g. diffusività) del tessuto e al termine di reazione (consumo). Inoltre, la pulsatilità del moto sembra non influire particolarmente sulla distribuzione di ossigeno nella parete vascolare.

I *fluid-wall models*, quindi, costituiscono un ragionevole compromesso tra la complessità dei dati richiesti in input e l'accuratezza dei risultati e pertanto trovano particolare applicazione nei casi in cui la parete vascolare può essere ben approssimata da un unico *layer* di materiale omogeneo (e.g. nel caso di trasporto di piccoli soluti) o nei casi in cui il campo di concentrazione nel tessuto vascolare non sia di primaria importanza (e.g. quando si vogliono indagare principalmente gli aspetti legati agli scambi lume-parete attraverso l'endotelio).

I modelli più "avanzati" nel caratterizzare il trasporto di massa nella parete vascolare sono costituiti dai cosiddetti *multi-layer models*. Introdotti per la prima volta da Karner e Perktold [42, 43], essi vengono utilizzati soprattutto per investigare il trasporto di macromolecole, le quali si muovono dal lume verso la parete trasportate dal moto di filtrazione convettiva del plasma; per comprendere appieno questi fenomeni è necessario prendere in considerazione la natura fortemente eterogenea della parete vascolare. Generalmente, in questa classe di modelli, la parete arteriosa viene suddivisa in due strati (intima e media) eterogenei tra loro e separati da membrane selettivamente permeabili ai soluti: l'endotelio, separante il lume dall'intima e la lamina elastica (IEL) tra intima e media (Figura 2.3).

Karner e Perktold [42] hanno investigato l'influenza di un danno endoteliale e della pressione arteriosa sulla distribuzione di albumina nella parete vascolare. Ipotizzando un flusso di sangue stazionario, completamente sviluppato, gli autori hanno determinato il campo di velocità nei vari strati della parete (endotelio, intima, lamina elastica e media) attraverso la legge di Darcy per mezzi porosi, mentre il campo di concentrazione è stato calcolato mediante l'equazione di diffusione-trasporto (con aggiunta di termini di reazione in parete). I flussi di solvente e di soluto attraverso la membrana endoteliale e la lamina elastica sono stati determinati utilizzando le equazioni di Staverman–Kedem–Katchalsky (pagina 17).

Nel lavoro in esame, è stato mostrato come la membrana endoteliale costituisca la principale resistenza al passaggio di macromolecole dal lume verso la parete vascolare. In caso di danneggiamento della membrana, tale resistenza diminuisce e di conseguenza un numero maggiore di molecole si accumulano nella parete. Anche l'effetto della pressione arteriosa sulla distribuzione di molecole in parete risulta significativamente diverso a seconda dello stato di integrità dell'endotelio: in caso di ingiuria, si è riscontrato una concentrazione maggiore di albumina nella parete vascolare.

Zunino [101] ha investigato come il trasporto di massa sia influenzato dalla fluidodinamica, dalle caratteristiche geometriche del condotto vascolare e dalle proprietà fisiche della parete. In particolare l'autore ha implementato un *multilayer model* per studiare il trasporto di macromolecole (LDL) nella parete di un vaso arterioso stenotico (in una geometria assialsimmetrica bidimensionale). Per quanto riguarda la fluidodinamica, sono state risolte numericamente le equazioni di Navier-Stokes nel lume e l'equazione di Darcy nella parete vascolare; riguardo al trasporto di massa, invece, sono state risolte le equazioni di diffusione-trasporto (con aggiunta di un termine di reazione nella parete); sulle superfici d'interfaccia (endotelio e lamina elastica), per determinare il

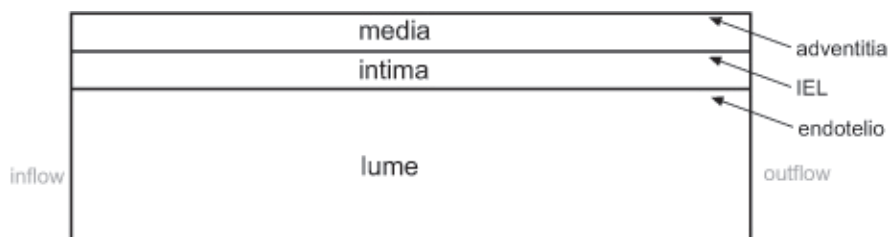


Figura 2.3. Rappresentazione schematica di un *multilayer model*.

flusso di solvente e il flusso di soluti, sono state applicate le equazioni di Kadem-Katchalsky. Per la formulazione matematica delle equazioni governanti e delle relative condizioni al contorno si invita alla consultazione della relativa fonte bibliografica [101].

I risultati ottenuti hanno confermato come tale modello sia in grado di descrivere il moto del fluido e delle macromolecole in modo più dettagliato rispetto al *fluid-wall model*. Tuttavia, essendo modelli più complessi, è necessario fornire un numero elevato di parametri in ingresso i quali spesso sono difficili da misurare sperimentalmente e/o da calcolare attraverso metodi matematici.

A questo proposito, Prosi e collaboratori [72] hanno proposto una metodologia per determinare i parametri necessari per il *set-up* di un metodo *multi-layer*. In particolare è stata formulata un'analogia (formale) tra il fenomeno di trasporto di massa di soluti nella parete arteriosa e il flusso di corrente in un circuito elettrico: secondo questo approccio, la parete può essere rappresentata da quattro resistenze in serie, corrispondenti rispettivamente a endotelio, intima, lamina elastica e media.

Ipotizzando che la parete arteriosa si comporti come un mezzo poroso, il *set* di equazioni governanti risulta composto dalle equazioni di Navier-Stokes e dalla legge di Darcy per la parte fluidodinamica e dalle equazioni di diffusione-trasporto-reazione per quanto riguarda il trasporto di massa; sulle superfici di interfaccia (endotelio e lamina elastica) vengono imposte le condizioni di Kadem-Katchalsky. Ogni componente del circuito, pertanto, costituisce una "barriera" al passaggio del solvente e del soluto e la resistenza offerta dipende principalmente dalla conduttività idraulica dalla permeabilità e dai coefficienti di riflessione. Basandosi su pochi dati sperimentali e sfruttando l'analogia elettrica è quindi possibile stimare il valore di tali parametri fisici "semplicemente" risolvendo un sistema di equazioni algebriche.

Tale metodo è stato validato dagli autori investigando la concentrazione di LDL nel lume e nella parete di arterie di medio calibro. Secondo gli autori, i risultati concordano (sia qualitativamente che quantitativamente) con quanto già presente in letteratura. In particolare è stato osservato come la distribuzione di LDL nella parete vascolare sia fortemente influenzata dalle caratteristiche geometriche del sistema (e.g. presenza di curvature, stenosi).

Sulla base della metodologia di Prosi, Yang e Vafai [100] hanno sviluppato un *multi-layer model* per studiare gli effetti della pulsatilità del moto e di

diverse condizioni al bordo media-adventitia sul trasporto di macromolecole (LDL) nella parete arteriosa in una geometria idealizzata (vaso stenotico assialsimmetrico, bidimensionale). Secondo gli autori, l'endotelio e la lamina elastica hanno generalmente uno spessore non trascurabile (circa $2 \mu\text{m}$), per cui non vengono approssimati come membrane sottili bensì come mezzi porosi omogenei, al pari dell'intima e della media. Pertanto, nei vari strati della parete vascolare, il campo di moto del plasma e la concentrazione dei soluti vengono determinati mediante le equazioni:

$$\begin{aligned} \frac{\rho}{\varepsilon} \frac{\partial \langle V \rangle}{\partial t} + \frac{\mu}{K} \langle V \rangle + \nabla \langle p \rangle - RT \sigma_d \nabla c - \mu \Delta \langle V \rangle &= 0 \\ \frac{\partial \langle c \rangle}{\partial t} + (1 - \sigma_f) \langle V \rangle \cdot \nabla \langle c \rangle - D \Delta c &= 0 \end{aligned}$$

in cui il simbolo $\langle \rangle$ denota una quantità mediata sul volume. Sulle superfici d'interfaccia tra i vari *layer* sono stati imposte condizioni di continuità dei flussi:

$$\left[(1 - \sigma_f) V c - D \frac{\partial c}{\partial n} \right]_+ = \left[(1 - \sigma_f) V c - D \frac{\partial c}{\partial n} \right]_-$$

Dai risultati ottenuti, gli autori hanno mostrato come la soluzione ottenuta all'interno della parete vascolare sia dipendente dalle condizioni al contorno adottate a livello della superficie esterna della parete esterna, come già emerso in lavori precedenti [101]; la pulsatilità del moto, invece, sembra avere un effetto trascurabile sul trasporto di massa.

In un altro studio, Ai e Vafai [3] hanno implementato un modello a quattro *layer* analogo al precedente per indagare il trasporto di macromolecole nella parete di un vaso arterioso stenotico. I parametri fisici del problema sono stati determinati in gran parte da dati sperimentali e in misura minore da modelli matematici sviluppati a partire dalla letteratura [72].

Gli autori hanno mostrato come l'ipertensione aumenti il flusso convettivo transmurale favorendo l'effetto di polarizzazione delle lipoproteine LDL all'interfaccia tra lume ed endotelio. Inoltre gli effetti geometrici (stenosi) influenzano in modo significativo il campo di velocità e di concentrazione, confermando quanto riscontrato in lavori precedenti [72, 75, 101].

Tabella 2.1. Equazioni governanti per i modelli *wall-free*

	Fluidodinamica	Trasporto di massa
Lume	<i>Navier-Stokes eqs.</i> $\partial_t \mathbf{u} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} - \mu \Delta \mathbf{u} + \nabla p = 0$ $\Delta \mathbf{u} = 0$	<i>Advection-diffusion eqs.</i> $\partial_t c + \nabla \cdot (-D \nabla c + \mathbf{u}) c = 0$
Endotelio	<i>Filtration velocity</i> $\mathbf{u}_{filtr} = const$	<i>Net transmural flux</i> $\mathbf{u}_w c_w - D \partial_n c = J_s$ $-D \partial_n c = \beta \ \tau\ c$ [77] $\mu_f \frac{\partial C_f}{\partial n} + \zeta(C_f - k) = 0$ [75, 101]

Tabella 2.2. Equazioni governanti per i modelli *fluid-wall*

	Fluidodinamica	Trasporto di massa
Lume	<i>Navier-Stokes eqs.</i> $\partial_t \mathbf{u} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} - \mu \Delta \mathbf{u} + \nabla p = 0$ $\Delta \mathbf{u} = 0$	<i>Advection-diffusion eqs.</i> $\partial_t c + \nabla \cdot (-D \nabla c + \mathbf{u}) c = 0$ $\partial_t PO_{2b} + \mathbf{u} \cdot \nabla (PO_{2b}) - D_b \Delta (PO_{2b}) = 0$
Endotelio	<i>Filtration velocity</i> $\mathbf{u}_{filtr} = const$ <i>Kedem-Katchalsky eqs.</i> [87] $J_v = L_p(\Delta p - \sigma_d \Delta \pi)$	<i>Net transmural flux</i> $\mu_f \partial_n C_f + \zeta(C_f - C_w) = 0$ [75, 101] $\frac{u_w}{U} c_w - \frac{D}{U R} (\partial_n c)_w = \frac{M}{U} c_w$ [85] $u_w C - D_f \partial_n c = K_f C$ [46] <i>Kedem-Katchalsky eqs.</i> [87] $J_s = P \Delta c + (1 - \sigma_f) J_v c^*$ Conservation of species [65, 88] $PO_{2b} = PO_{2w}$ $D_b \partial_n PO_{2b} = D_w \partial_n PO_{2w}$
Media	<i>Solid continuum medium</i> [65, 75, 88, 101] $\mathbf{u} = 0$ <i>Brinkman-Darcy eq.</i> [85] $\omega^2 \partial_t \mathbf{u} + \text{Re} \cdot \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} + \nabla p - \nabla^2 \mathbf{u} + \frac{\mu}{K} \mathbf{u} = 0$ <i>Darcy eq.</i> [87] $\mathbf{u}_w - \nabla \cdot \left(\frac{k}{\mu_p} p_w \right) = 0$	<i>Diffusion-reaction equation</i> $\partial_t PO_{2w} - D_w \Delta (PO_{2w}) - \frac{Q}{\omega} = 0$ [65, 88] $\partial_t C_w - \nabla \cdot (\mu_f \nabla C_w) = r$ [75, 101] <i>Advection-diffusion eq.</i> [85] $\omega^2 \partial_t c + \text{Re} \cdot \mathbf{u} \cdot \nabla c - \frac{1}{\omega c} \nabla^2 c = 0$ <i>Advection-diffusion-reaction eq.</i> [87] $\nabla \cdot (-D_w \nabla c_w + K c_w \mathbf{u}_w) = r_w c_w$
Media-Avventizia	<i>Neumann condition</i> $\partial_n V = 0$	<i>Dirichlet condition</i> $\frac{c}{c_0} = const.$ <i>Neumann condition</i> $\partial_n c = 0$

Tabella 2.3. Equazioni governanti per i modelli *multilayer*

	Fluidodinamica	Trasporto di massa
Lume	<i>Navier-Stokes eqs.</i> $\partial_t \mathbf{u} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} - \mu \Delta \mathbf{u} + \nabla p = 0$ $\Delta \mathbf{u} = 0$	<i>Advection-diffusion eqs.</i> $\partial_t c + \nabla \cdot (-D \nabla c + \mathbf{u}) c = 0$ $\partial_t PO_{2b} + \mathbf{u} \cdot \nabla (PO_{2b}) - D_b \Delta (PO_{2b}) = 0$
Endotelio, IEL	<i>Kedem-Katchalsky eqs.</i> $J_v = L_p(\Delta p - \sigma_d \Delta \pi)$ <i>Filtration flux</i> $\mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = J_v$ <i>Volume-averaged eq.</i> [3, 100] $\frac{\rho}{\varepsilon} \partial_t \langle V \rangle + \frac{\mu}{K} \langle V \rangle + \nabla \cdot \langle p \rangle - RT \sigma_d \nabla c - \mu \Delta \langle V \rangle = 0$	<i>Kedem-Katchalsky eqs.</i> $J_s = P \Delta c + (1 - \sigma_f) J_v c^*$ <i>Net transmural flux</i> $[(1 - \sigma_f) V c - D \partial_n c]_+ = [(1 - \sigma_f) V c - D \partial_n c]_-$ <i>Volume-averaged eq.</i> [3, 100] $\partial_t \langle c \rangle + (1 - \sigma_f) \langle V \rangle \cdot \nabla \langle c \rangle - D \Delta c = 0$
Intima	<i>Darcy eq.</i> $\mathbf{u}_w - \nabla \cdot \left(\frac{k}{\mu_p} p_w \right) = 0$	<i>Advection-diffusion eq.</i> $\nabla \cdot (-D_w \nabla c_w + K c_w \mathbf{u}_w) = 0$ $\partial_t \langle c \rangle + \nabla \cdot (-D \nabla \langle c \rangle + \frac{\gamma}{\varepsilon} \langle V \rangle \langle c \rangle) = 0$ [72]
Media	<i>Darcy eq.</i> $\mathbf{u}_w - \nabla \cdot \left(\frac{k}{\mu_p} p_w \right) = 0$	<i>Advection-diffusion-reaction eq.</i> $\nabla \cdot (-D_w \nabla c_w + K c_w \mathbf{u}_w) = r c_w$ $\partial_t \langle c \rangle + \nabla \cdot (-D \nabla \langle c \rangle + \frac{\gamma}{\varepsilon} \langle V \rangle \langle c \rangle) + k \langle c \rangle = 0$ [72]
Media-Avventizia	<i>Neumann condition</i> $\partial_n \mathbf{u} = 0$	<i>Dirichlet condition</i> $\frac{c}{c_0} = const.$ <i>Neumann condition</i> $\partial_n c = 0$

2.2 Modelli per il farmaco

2.2.1 Modelli per il trasporto

Considerata la complessità del fenomeno del rilascio di farmaco da uno stent medicato, in questo paragrafo verranno presentati modelli che descrivono tale processo, caratterizzati da diversi gradi di complessità: per primo verrà analizzato il rilascio da uno stent metallico, successivamente da uno stent con *coating* polimerico, infine si introdurranno le equazioni di diffusione del farmaco attraverso un trombo (che riveste lo stent) e una placca aterosclerotica.

Nel loro primo studio, Balakrishnan e collaboratori [7] hanno modellizzato il fenomeno del rilascio di farmaco da uno stent medicato focalizzando l'attenzione sul trasporto e la diffusione del farmaco nel flusso sanguigno e nella parete vascolare.

Il modello presentato rappresenta una situazione semplificata: è, infatti, un modello bidimensionale, assialsimmetrico. Lo stent è modellizzato come uno o più anelli, di sezione quadrata, coassiali al vaso (Figura 2.4).

Le equazioni stazionarie di Navier-Stokes, di diffusione e trasporto e quella di continuità, riportate in Figura 2.5, descrivono il comportamento del farmaco nel lume e nell'arteria.

A queste, si aggiungono le condizioni al contorno per il farmaco (concentrazione nulla sulla sezione di ingresso; condizione di flusso diffusivo nullo sulla sezione distale) e per la fluidodinamica (profilo parabolico alla Poiseuille sulla sezione di ingresso e pressione nulla in uscita).

Il trasporto di farmaco all'interno del tessuto vascolare è modellizzato come

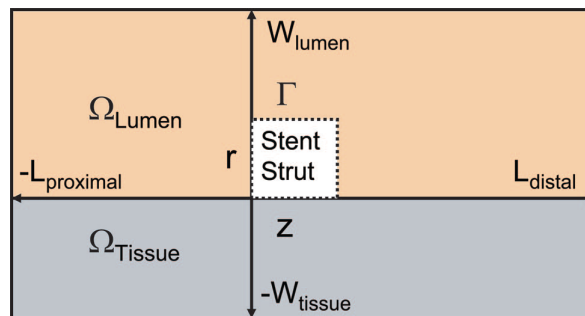


Figura 2.4. Dominio computazionale. Γ rappresenta la superficie dello stent ricoperta dal farmaco; Ω_{Tissue} e Ω_{Lumen} i sub-domini della parete vascolare e del lume vasale rispettivamente [7]

Governing Equations and Boundary Conditions	
Eq1	$\frac{\partial v_z}{\partial z} + \frac{\partial v_r}{\partial r} = 0$
Eq2	$\frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial r^2} = \frac{\partial P}{\partial z}$
Eq3	$\frac{\partial^2 v_r}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial r^2} = \frac{\partial P}{\partial r}$
Eq4	$v_z(r, -L_p) = 1 - r^2, \quad v_r(r, -L_p) = 0$
Eq5	$P(L_d, r) = 0$
Eq6	$\text{Pe} \left(\frac{\partial C_f}{\partial z} + \phi \frac{\partial C_f}{\partial r} \right) = \frac{\partial^2 C_f}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_f}{\partial r^2}$
Eq7	$0 = \frac{\partial^2 C_t}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_t}{\partial r^2}$
Eq8	$C_f(-L_p, r) = 0$
Eq9	$\left. \frac{\partial C_f}{\partial z} \right _{z=L_d/R} = 0$
Eq10	$\left. \frac{\partial C_t}{\partial r} \right _{r=W_i/R} = 0$
Eq11	$\tilde{D}_{f/t} \left. \frac{\partial C_f}{\partial r} \right _{r=0^+} = \left. \frac{\partial C_t}{\partial r} \right _{r=0^-}$
Eq12	$\left. \frac{\partial C_t}{\partial z} \right _{z=-L_p/R, L_d/R} = 0$
Eq13	$C_f = 1 \quad \text{on} \quad \Gamma \cap \Omega_{\text{Lumen}}$
Eq14	$C_t = 1 \quad \text{on} \quad \Gamma \cap \Omega_{\text{Tissue}}$

Figura 2.5. Set di equazioni governanti [7]

un semplice processo di diffusione con una condizione di impermeabilità sulla parete perivascolare, continuità del flusso all'interfaccia tessuto-sangue e condizioni di simmetria alle pareti prossimale e distale.

Il rilascio dallo stent è simulato attraverso una condizione di Dirichlet sulla superficie Γ della maglia con una concentrazione unitaria di farmaco per unità di superficie dello stent.

Per validare il modello, i risultati computazionali sono stati confrontati con i dati ricavati da test sperimentali su DES impiantati in arterie porcine.

Le simulazioni, per il caso di singola maglia, hanno rilevato la presenza di due zone di ricircolo, a monte e a valle (la più estesa) dello stent. In queste zone tende ad accumularsi il farmaco che, con maggior facilità, penetra nella parete. Si è notato che la diffusione di farmaco nel tessuto è facilitata se tutte

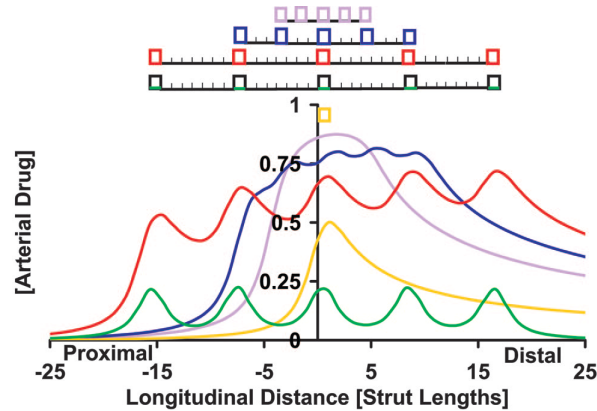


Figura 2.6. Concentrazione del farmaco nella parete vascolare in funzione della distanza tra le maglie dello stent. Le maglie sono poste a distanza variabile, da 1 a 7 volte il lato dello stent [7].

le superfici dello stent rilasciano farmaco, è minore se a rilasciare è solo la superficie di contatto tra stent e vaso ed è decisamente ridotta se non si prevede alcun contatto tra maglia e arteria.

Per quanto riguarda le simulazioni in cui lo stent è modellizzato con una serie di anelli, è stato dimostrato che l'andamento della concentrazione in Ω_{Tissue} è funzione della distanza tra una maglia e la successiva.

Si nota, infatti, che, distanziando gli anelli dello stent, il picco della concentrazione di farmaco diminuisce e si creano dei picchi di entità minore in corrispondenza di ogni maglia (Figura 2.6).

Infine, si è visto che la configurazione delle maglie (e.g. maglie sovrapposte) modifica il comportamento del farmaco nella parete vasale: ne aumenta la concentrazione e, nel contempo, altera la fluidodinamica nel lume.

In uno studio successivo, Balakrishnan e collaboratori [5] hanno proposto un modello di rilascio di farmaco più complesso, introducendo nel dominio il rivestimento polimerico dello stent (Figura 2.7).

Le equazioni che descrivono il problema, analoghe a quelle precedenti, vengono presentate in Figura 2.8: si considera, in questo caso, anche l'equazione di diffusione libera all'interno del coating e le relative condizioni al contorno di continuità del flusso tra rivestimento e lume nonché tra rivestimento e parete vascolare. Nel sangue, il trasporto di farmaco è esplicitato dall'equazione transiente di diffusione e convezione (eq.8), nella parete dall'equazione transiente di diffusione libera.

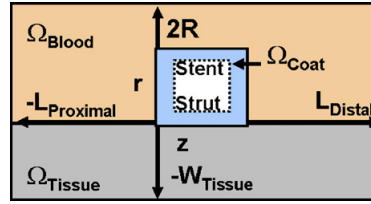


Figura 2.7. Dominio computazionale [5]

Governing Equations, Boundary & Initial Conditions	
<p>Navier-Stokes Equations & Boundary Conditions</p> <p>Eq 1. $\frac{\partial v_z}{\partial z} + \frac{\partial v_r}{\partial r} = 0$</p> <p>Eq 2. $\mu \left(\frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial r^2} \right) = \frac{\partial P}{\partial z} + \rho \left(v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right)$</p> <p>Eq 3. $\mu \left(\frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial r^2} \right) = \frac{\partial P}{\partial r} + \rho \left(v_z \frac{\partial v_r}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_r}{\partial r} \right)$</p> <p>Eq 4. $v_z(r, -L_{proximal}) = V_c \left(1 - \frac{(r-R)^2}{R^2} \right)$, $v_r(r, -L_{proximal}) = 0$</p> <p>Eq 5. $v_z(\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood} \text{ \& \ } \Omega_{tissue} \cap \Omega_{blood}) = v_z(2R, z) = 0$, $v_r(\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood} \text{ \& \ } \Omega_{tissue} \cap \Omega_{blood}) = v_r(2R, z) = 0$</p> <p>Eq 6. $P(r, L_{distal}) = 0$</p> <p>Drug Transport Equations</p> <p>Eq 7. $\frac{\partial C_c}{\partial t} = D_c \left(\frac{\partial^2 C_c}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_c}{\partial r^2} \right)$</p> <p>Eq 8. $\frac{\partial C_b}{\partial t} + v_z \frac{\partial C_b}{\partial z} + v_r \frac{\partial C_b}{\partial r} = D_b \left(\frac{\partial^2 C_b}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_b}{\partial r^2} \right)$</p> <p>Eq 9. $\frac{\partial C_t}{\partial t} = D_t \left(\frac{\partial^2 C_t}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_t}{\partial r^2} \right)$</p>	<p>Drug Transport Boundary Conditions</p> <p>Eq 10. $C_b(r, -L_{proximal}) = 0$</p> <p>Eq 11. $\frac{\partial C_b}{\partial z} \Big _{r, z=L_{distal}} = 0$</p> <p>Eq 12. $\frac{\partial C_b}{\partial r} \Big _{r=2R, z} = 0$</p> <p>Eq 13. $D_b \frac{\partial C_b}{\partial r} \Big _{r=0^+, z} = D_t \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big _{r=0^-, z}$</p> <p>Eq 14. $\frac{\partial C_t}{\partial z} \Big _{r, z=-L_{proximal}, L_{distal}} = 0$</p> <p>Eq 15. $\frac{\partial C_t}{\partial r} \Big _{r=-W_{tissue}, z} = 0$</p> <p>Eq 16. $D_c \frac{\partial C_c}{\partial r} \Big _{r=0^+, z} = D_t \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big _{r=0^-, z}$</p> <p>Eq 17. $D_c \frac{\partial C_c}{\partial r} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood}} = D_b \frac{\partial C_b}{\partial r} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood}}$, $D_c \frac{\partial C_c}{\partial z} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood}} = D_b \frac{\partial C_b}{\partial z} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood}}$</p> <p>Drug Transport Initial Conditions</p> <p>Eq 18. $C_c _{\Omega_{coat}} = 1 @ t = 0$</p> <p>Eq 19. $C_t _{\Omega_{tissue}} = C_b _{\Omega_{blood}} = 0 @ t = 0$</p>

Figura 2.8. Equazioni governanti [5]

In questo studio, il gruppo di Balakrishnan ha dimostrato che l'equazione di diffusione semplice del farmaco nel rivestimento polimerico può approssimare bene il fenomeno. I risultati delle simulazioni sono stati confrontati con risultati dei test *in vivo*, ottenuti dall'analisi di DES espantati da vasi coronarici porcini (Figura 2.9).

La velocità di rilascio dipende non solo dalla quantità di farmaco caricato nella matrice del *coating* e dal suo spessore, ma anche dalla diffusività del farmaco nel rivestimento. Ad esempio, se la velocità di diffusione del farmaco nel *coating* è elevata, questo si esaurirà molto rapidamente. Tuttavia, diminuendo la costante di diffusione, da un lato il tempo di permanenza del farmaco nel tessuto aumenta, dall'altro nei primi giorni dopo l'impianto si accumula nell'arteria una quantità di farmaco esigua, aumentando il rischio di ristenosi.

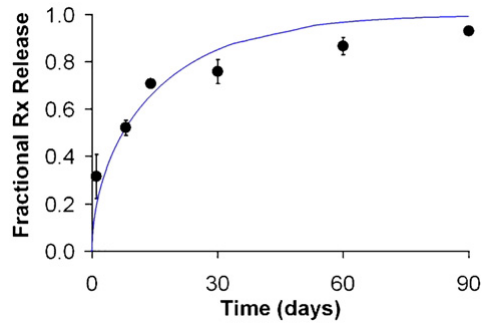


Figura 2.9. Validazione sperimentale delle simulazioni computazionali sul rilascio di farmaco da stent medicato. I dati *in vivo* sono stati ottenuti a distanza di 1, 8, 14, 30 e 60 giorni post-impianto [5].

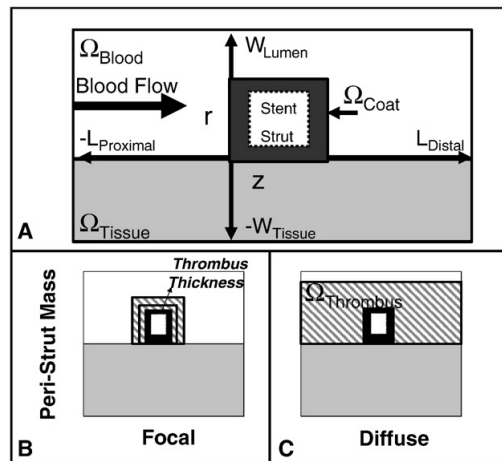


Figura 2.10. Dominio computazionale [6]

Un'ulteriore analisi del processo di diffusione e trasporto del farmaco rilasciato dallo stent è stata proposta dagli stessi ricercatori in un lavoro successivo [6].

In questo studio, il modello geometrico è analogo ai precedenti, tranne per l'introduzione del trombo: questo è stato approssimato creando un ulteriore rivestimento di spessore variabile attorno alla maglia dello stent (Figura 2.10). Le dimensioni del trombo (focale e diffuso) si riferiscono a valori medi, che sono stati ricavati da immagini istologiche di arterie coronariche porcine a 14 e 30 giorni dall'impianto dello stent.

In Figura 2.11, sono riportate le equazioni che regolano il problema.

Il sangue è assunto come fluido newtoniano; le equazioni di pura diffusione descrivono il comportamento del farmaco all'interno del tessuto, quelle di diffusione-trasporto regolano lo scambio di massa nel fluido. La costante di

diffusione del farmaco attraverso il trombo, così come quella relativa all'attraversamento del *coating* polimerico, sono state ricavate sperimentalmente.

Lo scopo del lavoro era quello di valutare come la presenza del trombo influenzi il rilascio di farmaco e la diffusione di questo nel tessuto.

Lo studio mostra che la dinamica del rilascio del farmaco non è alterata in maniera significativa dalla presenza di un ulteriore "rivestimento" intorno allo stent, in quanto la resistenza alla diffusione all'interno del *coating* è maggiore di quella che il farmaco incontra nell'attraversare la parete del trombo. Inoltre, la struttura del trombo si comporta come un'estensione della maglia dello stent, aumentando l'impronta del complesso trombo-stent nella parete arteriosa: la sua presenza incrementa il deposito di farmaco nel tessuto vascolare in modo proporzionale alla dimensione del trombo, diminuendo la percentuale di farmaco "lavato via" dalla corrente sanguigna. Quindi, la presenza del trombo aumenta il tempo di permanenza e la superficie di contatto del farmaco con il tessuto vascolare: di conseguenza è maggiore la quantità di farmaco all'interfaccia che può essere "assorbito" dalla parete vascolare.

Inoltre, è stato dimostrato che la concentrazione di farmaco nella parete vasale tende a diminuire se il trombo si sviluppa tra le maglie dello stent e l'endotelio. In questo caso, il trombo costituisce una barriera per lo scambio di massa [38].

Governing Equations, Boundary & Initial Conditions	
Navier-Stokes Equations & Boundary Conditions	Drug Transport Equations
<p>Eq 1 $\frac{\partial v_z}{\partial z} + \frac{\partial v_r}{\partial r} = 0$</p> <p>Eq 2 $\mu \left(\frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial r^2} \right) = \frac{\partial P}{\partial z} + \rho \left(v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right)$</p> <p>Eq 3 $\mu \left(\frac{\partial^2 v_r}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v_r}{\partial r^2} \right) = \frac{\partial P}{\partial r} + \rho \left(v_z \frac{\partial v_r}{\partial z} + v_r \frac{\partial v_r}{\partial r} \right)$</p> <p>Eq 4 $v_z(r, -L_p) = V_c \left(1 - \frac{(r-R)^2}{R^2} \right), \quad v_r(r, -L_p) = 0$</p> <p>Eq 5 $v_z(\Omega_{solid(tissue, coating, thrombus)} \cap \Omega_{blood}) = v_z(2R, z) = 0,$ $v_r(\Omega_{solid(tissue, coating, thrombus)} \cap \Omega_{blood}) = v_r(2R, z) = 0$</p> <p>Eq 6 $P(r, L_{distal}) = 0$</p>	<p>Eq 7 $\frac{\partial C_c}{\partial t} = D_c \left(\frac{\partial^2 C_c}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_c}{\partial r^2} \right)$</p> <p>Eq 8 $\frac{\partial C_b}{\partial t} + v_z \frac{\partial C_b}{\partial z} + v_r \frac{\partial C_b}{\partial r} = D_b \left(\frac{\partial^2 C_b}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_b}{\partial r^2} \right)$</p> <p>Eq 9 $\frac{\partial C_t}{\partial t} = D_{t,z} \frac{\partial^2 C_t}{\partial z^2} + D_{t,r} \frac{\partial^2 C_t}{\partial r^2}$</p> <p>Eq 10 $\frac{\partial C_{th}}{\partial t} = D_{th} \left(\frac{\partial^2 C_{th}}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 C_{th}}{\partial r^2} \right)$</p>
Drug Transport Boundary Conditions	
<p>Eq 11 $C_b(r, -L_{proximal}) = 0$</p> <p>Eq 12 $\frac{\partial C_b}{\partial z} \Big _{r,z=L_{distal}} = 0$</p> <p>Eq 13 $\frac{\partial C_b}{\partial r} \Big _{r=2R,z} = 0$</p> <p>Eq 14 $\frac{\partial C_t}{\partial z} \Big _{r,z=-L_{proximal}, -L_{distal}} = 0$</p> <p>Eq 15 $\frac{\partial C_t}{\partial r} \Big _{r=-W_{tissue}, z} = 0$</p>	<p>Eq 16 $D_b \frac{\partial C_b}{\partial r} \Big _{\Omega_{blood} \cap \Omega_{tissue}} = D_{t,r} \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big _{\Omega_{blood} \cap \Omega_{tissue}},$ $D_{t,r} \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big _{\Omega_{tissue} \cap \Omega_{thrombus}} = D_{th} \frac{\partial C_{th}}{\partial r} \Big _{\Omega_{tissue} \cap \Omega_{thrombus}}$ $D_b \frac{\partial C_b}{\partial r} \Big _{\Omega_{blood} \cap \Omega_{thrombus}} = D_{th} \frac{\partial C_{th}}{\partial r} \Big _{\Omega_{blood} \cap \Omega_{thrombus}}$ $D_b \frac{\partial C_b}{\partial z} \Big _{\Omega_{blood} \cap \Omega_{thrombus}} = D_{th} \frac{\partial C_{th}}{\partial z} \Big _{\Omega_{blood} \cap \Omega_{thrombus}}$</p> <p>Eq 17 $D_c \frac{\partial C_c}{\partial r} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{tissue}} = D_{t,r} \frac{\partial C_t}{\partial r} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{tissue}}$</p> <p>Eq 18 $D_c \frac{\partial C_c}{\partial r} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood} / thrombus} = D_b \frac{\partial C_b}{\partial r} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood} / thrombus},$ $D_c \frac{\partial C_c}{\partial z} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood} / thrombus} = D_b \frac{\partial C_b}{\partial z} \Big _{\Omega_{coat} \cap \Omega_{blood} / thrombus}$</p>
Drug Transport Initial Conditions	
<p>Eq 19 $C_c \Big _{\Omega_{coat}} = 1 @ t = 0$</p>	<p>Eq 20 $C_t \Big _{\Omega_{tissue}} = C_b \Big _{\Omega_{blood}} = C_{th} \Big _{\Omega_{thrombus}} = 0 @ t = 0$</p>

Figura 2.11. Equazioni governanti [6]

Nel lavoro di Vairo e collaboratori [92] si considera la presenza di una placca aterosclerotica tra lo stent e la parete interna dell'arteria.

La placca è modellizzata come un mezzo poroso isotropico, con caratteristiche simili a quelle della parete. Nel volume individuato dalla placca è stata risolta l'equazione transiente di diffusione e all'interfaccia tra endotelio e placca è stata applicata la continuità del flusso di farmaco. Nel processo di rilascio del principio attivo nella parete viene introdotto un *time-shift* la cui entità dipende dalla costante di diffusività nella placca.

I risultati delle simulazioni numeriche suggeriscono che la presenza dell'ateroma modifica l'andamento della concentrazione di farmaco nella parete: il valore di concentrazione di farmaco risulta minore ma più uniforme nel tempo rispetto al caso in cui la placca è assente (Figura 2.12).

In ultimo, gli stessi ricercatori hanno dimostrato che la forma e la posizione della maglia dello stent rispetto alla parete e la velocità del fluido nel vaso inducono degli effetti non trascurabili sul moto del sangue e sul trasporto di massa nel tessuto. Ad esempio, nel caso di stent completamente "emerso", si registra una diminuzione del 25% del valore di concentrazione di farmaco nel tessuto in corrispondenza della maglia rispetto al caso di stent completamente "immerso" nella parete (Figura 2.13).

D'Angelo e collaboratori [22] hanno messo a punto un modello multiscala tridimensionale per il trasporto di farmaco nella parete vascolare.

Al fine di comprendere la distribuzione del farmaco nell'arteria, è importante osservare che questo può assumere due diversi stati: il primo in cui diffonde

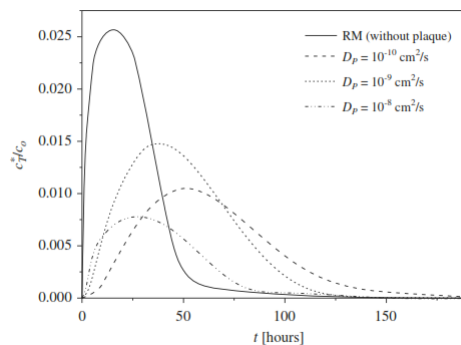


Figura 2.12. Influenza della placca sulla dinamica di rilascio di farmaco. Distribuzione temporale della concentrazione media di farmaco (normalizzata) nel tessuto per differenti valori di diffusività del farmaco all'interno della placca [92].

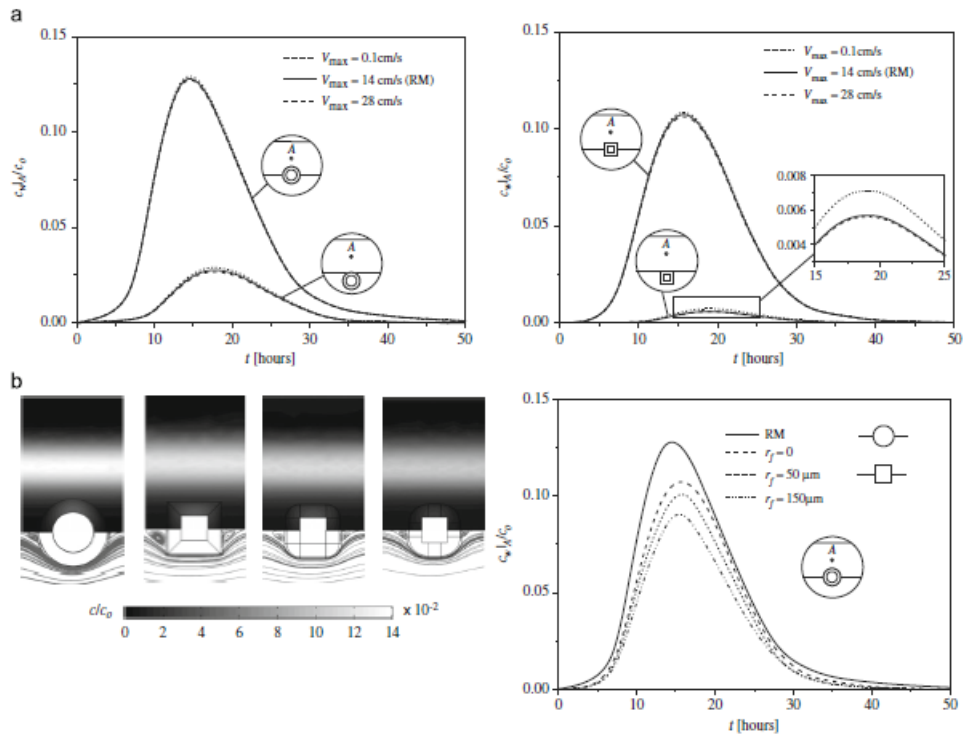
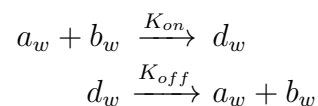


Figura 2.13. Influenza della fluidodinamica locale, del *design* dello stent e del livello di penetrazione dello stent nella parete [92].

liberamente nel plasma che filtra negli spazi intercellulari e il secondo in cui si lega ad alcuni recettori della matrice extracellulare (ECM). Si considerino, quindi, i seguenti parametri adimensionali:

- $a_w(x, t)$: concentrazione del farmaco che diffonde liberamente nel tessuto;
- $b_w(x, t)$: densità dei siti di legame disponibili alla reazione;
- $b_{w0}(x, 0)$: densità iniziale dei siti di legame;
- $d_w(x, t) = b_{w0}(x, 0) - b_w(x, t)$: concentrazione del farmaco che ha reagito con ECM e che quindi non è più soggetto a diffusione o trasporto da parte del plasma.

Le reazioni chimiche reversibili che avvengono tra farmaco e siti di legame vengono rappresentate dalle seguenti equazioni:



dove K_{on} e K_{off} sono rispettivamente le costanti di associazione e dissociazione. Nel lume, invece, non avviene alcuna reazione chimica tra farmaco e sangue. Il modello che descrive il fenomeno del trasporto del farmaco nell'arteria è riassunto dal seguente sistema di equazioni:

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t a - \nabla(D_a \nabla a) + \mathbf{u} \nabla a = K_{on} \cdot ab + K_{off} \cdot (b - b_0) \\ \partial_t b = -K_{on} \cdot ab - K_{off} \cdot (b - b_0) \\ a = 0 \\ \nabla a \cdot \mathbf{n} = 0 \\ b = b_0(x) \\ a = a_0(x) \end{array} \right. \begin{array}{l} \text{sulla parete esterna} \\ \text{sulle sezioni laterali} \\ \text{per } t=0 \\ \text{per } t=0 \end{array}$$

in cui D_a è la costante di diffusività del farmaco nel tessuto, \mathbf{u} si riferisce al campo di velocità di filtrazione del plasma all'interno della parete.

Il profilo di concentrazione totale del farmaco nella parete vascolare $c_w(x, t)$ dipende dai due parametri $a_w(x, t)$ e $b_w(x, t)$ secondo la relazione:

$$c_w(x, t) = a_w(x, t) + b_w(x, 0) - b_w(x, t)$$

2.2.2 Modelli per il rilascio

I modelli proposti da Balakrishnan descritti in precedenza prevedono l'imposizione di un flusso di farmaco costante dallo stent, indipendente dal tempo e dalla concentrazione nell'ambiente circostante. Quindi, la quantità di farmaco rilasciata risulta costante per tutta la durata dell'impianto, il che non è rappresentativo di una situazione reale.

Il modello presentato da Higuchi [36], invece, approssima meglio la dinamica del rilascio. Tale fenomeno è un processo transiente che prevede una fase di rilascio iniziale molto rapida che progressivamente rallenta finché la maggior parte del farmaco è stata rilasciata nell'ambiente.

Se si considerano le seguenti ipotesi:

- concentrazione iniziale di farmaco nel dispositivo maggiore della concentrazione dello stesso nell'ambiente circostante
- diffusività del farmaco costante
- ruolo dell'ambiente circostante come pozzo perfetto (*perfect sink*)

allora il rilascio può essere rappresentato dall'equazione seguente, conosciuta come "formula di Higuchi":

$$J(t) = \sqrt{\frac{D c_0}{\pi t}}$$

dove $J(t)$ è il flusso di farmaco rilasciato dallo stent, c_0 (parametro adimensionale e unitario) è la concentrazione iniziale del farmaco all'interno del *coating* e D è il coefficiente di diffusione del farmaco nel *coating*.

Si può notare come J sia funzione solamente del tempo e non della concentrazione di farmaco nel lume o nella parete vascolare.

Inoltre, bisogna ricordare che questo modello descrive correttamente il rilascio di farmaco nei primi istanti di tempo ($t \rightarrow 0$), ma risulta impreciso nei lunghi periodi, quando lo spessore del *coating* influenza il processo di rilascio.

In ultimo, tale modello prevede che la quantità di farmaco caricata sul dispositivo sia infinita, cioè sia sempre disponibile al rilascio.

Un modello più accurato del rilascio di farmaco è stato proposto da Vergara e collaboratori [93]. Si deve considerare, infatti, che il flusso di farmaco dallo stent dipende dalla concentrazione del farmaco stesso nella parete o nel lume, non solo dal suo valore iniziale c_0 .

Quindi per il flusso vale l'equazione:

$$J(x, t) = \rho(t) [c_0 - c(x, t)]$$

dove

$$\rho(t) = \frac{2D}{\Delta L} \sum_{n=0}^{\infty} \exp \left[- \left(\frac{n+1}{2} \right)^2 kt \right]$$

e ΔL indica lo spessore del rivestimento polimerico.

Questo modello risulta più accurato per lo studio del rilascio di farmaco dallo stent per lunghi periodi di tempo e tanto affidabile quanto il modello proposto da Higuchi per ciò che riguarda gli istanti di tempo iniziali. Di conseguenza, risulta uno strumento completo per studiare il fenomeno di rilascio di farmaco da DES in casi realistici. Infatti, dalla Figura 2.14, se si confronta la quantità relativa di farmaco rilasciata ($\frac{q(t)}{q_{\infty}}$) al tempo $T = \frac{\pi \Delta L^2}{4D}$, il modello di Vergara *et al* risulta più accurato di quello di Higuchi.

Il precedente modello è stato ripreso da Cutrì e collaboratori [21] per valutare l'efficacia di diversi protocolli chirurgici nel trattamento dell'aterosclerosi nelle

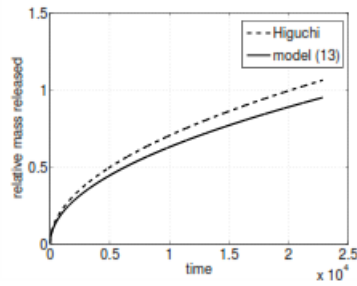


Figura 2.14. Confronto tra andamenti della quantità relativa di farmaco rilasciata nell'intervallo di tempo. La linea continua si riferisce al modello di Vergara e collaboratori, quella tratteggiata al modello di Higuchi [22].

biforcazioni delle arterie coronariche. In particolare, gli autori hanno scelto di sostituire il modello di Vergara *et al.*:

$$\rho(t) = \frac{2D}{\Delta L} \sum_{n=0}^{\infty} \exp \left[- \left(\frac{n+1}{2} \right)^2 kt \right]$$

con una versione “semplificata”:

$$\rho(t) = \operatorname{erf}(\Gamma)^{-1} \cdot \sqrt{\frac{D}{\pi t}}$$

$$\Gamma = 0,23$$

Capitolo 3

Cenni sul metodo ai volumi finiti

Con il termine *Computational Fluid Dynamics* (CFD) si è soliti indicare un insieme di strumenti computazionali utilizzati per simulare il comportamento di sistemi inerenti la fluidodinamica, il trasporto del calore e altre fisiche associate [74, 94]. Sviluppati agli inizi degli anni '80 del secolo scorso, i codici CFD, a causa della loro complessità e delle scarse risorse a disposizione, venivano utilizzati quasi esclusivamente in ambito accademico; successivamente, con l'aumentare delle potenze di calcolo e dell'avanzamento tecnologico in generale, i metodi CFD si sono diffusi sempre più in ambito industriale e oggi rappresentano uno strumento estremamente utile per progettare e sviluppare nuovi prodotti, macchine e sistemi complessi, soprattutto in ambito ingegneristico [74, 94].

Esistono diversi metodi numerici alla base dei moderni codici CFD; il più diffuso è il cosiddetto metodo ai volumi finiti (*Finite Volume Method*). In generale, esso si struttura nei seguenti passaggi:

- suddivisione del dominio computazionale in N sotto-domini, detti volumi (o celle) di controllo;
- integrazione (formale) delle equazioni governanti su ogni volume di controllo;
- discretizzazione delle equazioni governanti, ovvero “trasformazione” di equazioni in forma integrale in un sistema di equazioni algebriche;
- risoluzione delle equazioni algebriche attraverso metodi iterativi.

Il secondo *step*, ovvero l'integrazione delle equazioni su ogni sotto-dominio, costituisce la principale differenza tra il metodo ai volumi finiti e qualsiasi altra tecnica CFD. In un metodo ai volumi finiti esiste una chiara corrispondenza tra l'algoritmo numerico e la fisica che sta alla base del problema fluidodinamico, il principio di conservazione di una generica variabile fisica. In altri termini, per una generica variabile φ (massa, velocità, energia, ecc.), in ogni volume di controllo avremo che il termine di accumulo di φ nel tempo sarà uguale alla differenza tra il flusso di φ entrante e il flusso di φ uscente (più un eventuale termine di produzione/consumo).

3.1 Il codice ANSYS CFX

Tra i codici CFD commerciali più diffusi vi è ANSYS CFX (ANSYS Inc., Canonsburg, PA).

Esso è costituito da quattro *software* che, dati in ingresso una geometria e la relativa *mesh*, consentono di impostare il problema oggetto di studio, risolvere per via numerica il sistema di equazioni governanti e visualizzare su schermo i risultati:

CFX-Pre è il *software* di *pre-processing* in cui vengono definite tutte le “caratteristiche” del problema: domini di interesse (materiali, proprietà fisiche, ecc.), tipo di analisi (stazionaria/transiente, analisi fluido-struttura, ecc.), condizioni al contorno, valori di inizializzazione, algoritmi di risoluzione, parametri in *output*.

CFX-Solver è il modulo deputato alla risoluzione delle equazioni governanti secondo le impostazioni fissate in CFX-Pre.

CFX-Solver Manager consente di specificare i file in *input* al risolutore (CFX-Solver), monitorare la “storia” della soluzione, specificare le impostazioni per il calcolo parallelo.

CFD-Post è il *software* con cui è possibile visualizzare ed elaborare i risultati ottenuti, generare *report*, esportare dati.

In Figura 3.1 viene rappresentato uno schema di funzionamento del codice ANSYS CFX. ANSYS CFX utilizza un *element-based finite volume method*, di

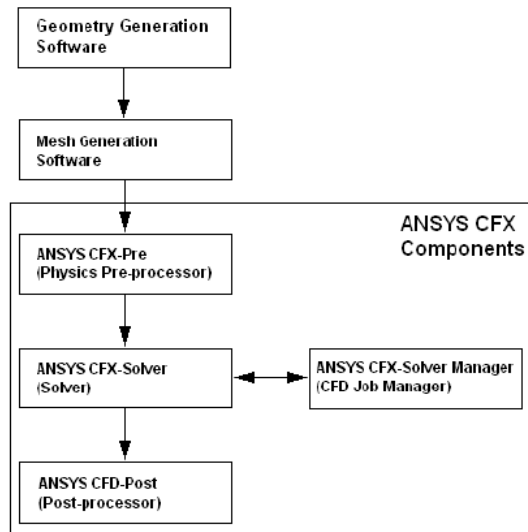


Figura 3.1. Schema di funzionamento del codice ANSYS CFX (tratto da [1]).

cui verrà brevemente illustrato il principio di funzionamento [1]. Per semplicità verrà presentato un problema bidimensionale, tuttavia i concetti rimangono validi anche per casi tridimensionali.

La Figura 3.2 mostra una *mesh* 2-D costituita da 4 elementi di forma quadrata: tutte le variabili e le proprietà dei materiali vengono “memorizzate” in corrispondenza dei nodi e il singolo volume di controllo viene definito (intorno ad ogni nodo) dalle linee congiungenti il baricentro di ogni elemento con i punti medi dei lati adiacenti.

Si considerino ora le equazioni di conservazione della massa e della quantità di moto per un fluido incomprimibile e newtoniano, espresse in coordinate

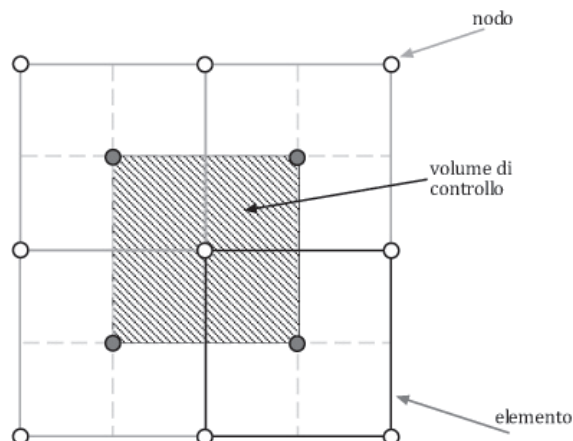


Figura 3.2. Definizione del volume di controllo.

cartesiane (x, y) :

$$\begin{aligned} \rho \frac{\partial u}{\partial x} + \rho \frac{\partial v}{\partial y} &= 0 \\ \rho \left(\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} \right) + \frac{\partial p}{\partial x} - \mu \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) &= 0 \\ \rho \frac{\partial v}{\partial t} + \left(u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} \right) + \frac{\partial p}{\partial y} - \mu \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right) &= 0 \end{aligned}$$

Tali equazioni vengono integrate su ogni volume di controllo e attraverso il teorema della divergenza di Gauss

$$\int_V \operatorname{div} \mathbf{F} \, dV = \int_S \mathbf{F} \cdot \mathbf{n} \, dS$$

gli integrali contenenti operatori divergenza e/o gradiente vengono convertiti in integrali di superficie. Se il volume di controllo non si deforma nel tempo, la derivata temporale $\frac{\partial}{\partial t}$ può essere estratta dall'operatore integrale e le equazioni governanti divengono:

$$\begin{aligned} & \rho \int_S u \mathbf{i} \cdot \mathbf{n} \, dS + \rho \int_S v \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} \, dS = 0 \\ \underbrace{\rho \frac{\partial}{\partial t} \int_V u \, dV}_{\text{termine transiente}} + \underbrace{\int_S \rho u u \mathbf{i} \cdot \mathbf{n} \, dS + \int_S \rho v u \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} \, dS}_{\text{termini convettivi}} + \underbrace{\int_S p \mathbf{i} \cdot \mathbf{n}}_{\text{termine di pressione}} + \\ & \underbrace{- \mu \int_S \frac{\partial u}{\partial x} (\mathbf{i} \cdot \mathbf{n}) \, dS - \mu \int_S \frac{\partial u}{\partial y} (\mathbf{j} \cdot \mathbf{n}) \, dS}_{\text{termini diffusivi}} = 0 \\ \rho \frac{\partial}{\partial t} \int_V v \, dV + \int_S \rho v v \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} \, dS + \int_S \rho u v \mathbf{i} \cdot \mathbf{n} \, dS + \int_S p \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} + \\ & - \mu \int_S \frac{\partial v}{\partial x} (\mathbf{i} \cdot \mathbf{n}) \, dS - \mu \int_S \frac{\partial v}{\partial y} (\mathbf{j} \cdot \mathbf{n}) \, dS = 0 \end{aligned}$$

in cui V e S denotano rispettivamente volumi e superfici di integrazione, u e v le componenti del vettore velocità in direzione x e y rispettivamente, \mathbf{i} e \mathbf{j} i versori in direzione x e y , \mathbf{n} il versore normale uscente alla superficie S .

Si noti che gli integrali di volume rappresentano i termini di accumulo mentre

gli integrali di superficie rappresentano i flussi entranti/uscenti nel/dal volume di controllo.

Il passo successivo consiste nella discretizzazione degli integrali; si consideri un singolo elemento come quello rappresentato in Figura 3.3: gli integrali di volume vengono discretizzati su ogni volume di controllo, mentre gli integrali di superficie vengono valutati in corrispondenza dei punti di integrazione (*ip*). Per approssimare la soluzione in ogni punto del dominio a partire dal valore calcolato ai nodi, vengono utilizzate opportune funzioni interpolanti N_i (in genere polinomiali) dette “funzioni di forma”:

$$\varphi(x, y) = \sum_i^{N_{nodi}} N_i \varphi_i$$

dove $\varphi(x, y)$ rappresenta il valore della variabile φ in un generico punto (x, y) interno all'elemento, N_i la funzione di forma per il nodo i –esimo e φ_i il valore di φ nel nodo i –esimo. Di seguito vengono riportati alcuni tra i requisiti fondamentali delle funzioni di forma N_i :

- assumono valore unitario in corrispondenza del nodo i –esimo e valore nullo in tutti gli altri nodi;
- assicurano isotropia geometrica di comportamento (e.g. sono polinomi dello stesso grado in x e y).

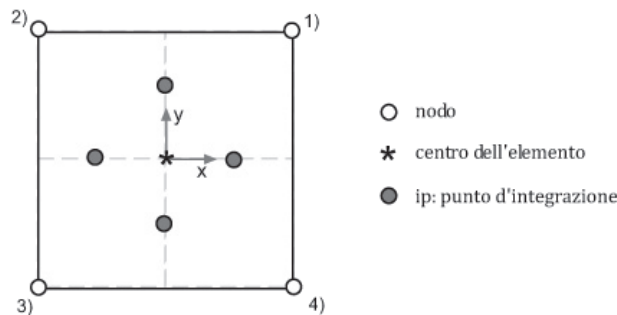


Figura 3.3. Definizione dei punti di integrazione.

Per un elemento quadratico a 4 nodi di lato h , come rappresentato in Figura 3.3 le funzioni interpolanti sono:

$$\begin{aligned} N_1 &= \frac{1}{h^2} \left(y + \frac{h}{2} \right) \left(x + \frac{h}{2} \right) \\ N_2 &= -\frac{1}{h^2} \left(y + \frac{h}{2} \right) \left(x - \frac{h}{2} \right) \\ N_3 &= \frac{1}{h^2} \left(y - \frac{h}{2} \right) \left(x - \frac{h}{2} \right) \\ N_4 &= -\frac{1}{h^2} \left(y - \frac{h}{2} \right) \left(x + \frac{h}{2} \right) \end{aligned}$$

Di seguito verrà descritta brevemente, termine a termine, la discretizzazione delle equazioni integrali.

3.1.1 Termine transiente

Per volumi di controllo che non si deformano nel tempo, il termine transiente viene genericamente discretizzato nel seguente modo:

$$\rho \frac{\partial}{\partial t} \int_V u dV \approx V \rho \frac{u^{n+\frac{1}{2}} + u^{n-\frac{1}{2}}}{\Delta t}$$

in cui n denota il generico *time step* e Δt l'intervallo di discretizzazione temporale.

In ANSYS CFX esistono due schemi di discretizzazione temporale [1]:

- Metodo di Eulero all'indietro del Primo Ordine:

$$\begin{aligned} u^{n+\frac{1}{2}} &= u^n \\ u^{n-\frac{1}{2}} &= u^{n-1} \end{aligned}$$

esso è robusto, implicito, incondizionatamente stabile; tuttavia presenta un'accuratezza in tempo del primo ordine.

- Metodo di Eulero all'indietro del Secondo Ordine:

$$\begin{aligned} u^{n+\frac{1}{2}} &= u^n + \frac{1}{2} (u^n - u^{n-1}) \\ u^{n-\frac{1}{2}} &= u^{n-1} + \frac{1}{2} (u^{n-1} - u^{n-2}) \end{aligned}$$

tale schema è robusto, implicito, incondizionatamente stabile, accurato al secondo ordine in tempo; tuttavia può introdurre errori di oscillazione numerica.

3.1.2 Termini convettivi

I termini convettivi vengono approssimati nel seguente modo:

$$\int_S \rho u u \mathbf{i} \cdot \mathbf{n} dS \approx \sum_{ip} (\dot{m}_u)_{ip} u_{ip} = \sum_{ip} (\rho u \Delta S)_{ip} u_{ip}$$

$$\int_S \rho v u \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} dS \approx \sum_{ip} (\dot{m}_v)_{ip} v_{ip} = \sum_{ip} (\rho v \Delta S)_{ip} v_{ip}$$

in cui il pedice ip implica la valutazione della variabile in corrispondenza dei punti di integrazione. Si osservi che i termini \dot{m} rappresentano esattamente le portate in massa fluenti attraverso il volume di controllo.

Per approssimare il valore delle variabili nei punti di integrazione (ip), in ANSYS CFX, viene formulato il seguente schema [1]:

$$\varphi_{ip} = \varphi_{up} + \beta \nabla \varphi \cdot \Delta \vec{r}$$

dove φ_{up} è il valore di φ nel nodo di *upwind* (ovvero il nodo a monte nella direzione del moto di φ) e \vec{r} il vettore che va dal nodo di *upwind* al punto ip . A seconda di come vengano scelti β e $\nabla \varphi$ si ottengono differenti schemi convettivi [1]:

- Upwind del Primo ordine:

$$\beta = 0$$

tale schema è estremamente robusto, ma può introdurre errori di diffusione numerica come mostrato in Figura 3.4.

- Central Difference Scheme:

$$\nabla \varphi = \frac{1}{V} \sum_{ip} (\varphi \Delta S \vec{n})_{ip}$$

$$\beta = 1$$

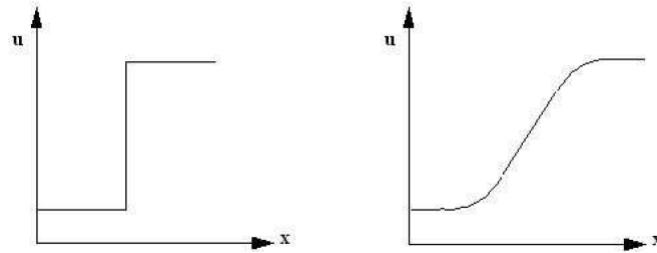


Figura 3.4. Applicazione del metodo Upwind del Primo ordine: a sinistra soluzione esatta, a destra soluzione numerica ([1]).

dove ΔS rappresenta la misura della superficie in corrispondenza del punto ip e \vec{n} il versore normale uscente a tale superficie. Il valore di φ in corrispondenza dei punti di integrazione viene calcolato mediante le funzioni di forma.

Lo schema alle Differenze Centrate è di ordine di accuratezza 2 in spazio, ma introduce errori di dispersione numerica che provocano oscillazioni non fisiche in regioni con elevanti gradienti spaziali della soluzione (Figura 3.5).

- High Resolution Scheme:

$$\nabla\varphi = \frac{1}{V} \sum_{ip} (\varphi \Delta S \vec{n})_{ip}$$

$$0 < \beta < 1$$

Il valore di β viene valutato nodo per nodo, basandosi sul valore di β nei punti di integrazione adiacenti, in modo che assuma un valore il più possibile prossimo all'unità.

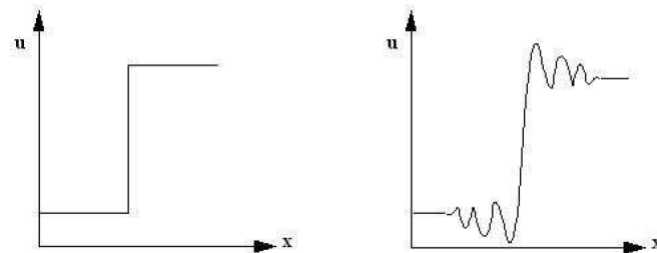


Figura 3.5. Applicazione del *Central Difference Scheme*: a sinistra soluzione esatta, a destra soluzione numerica ([1]).

3.1.3 Termini di pressione

Il termine di pressione è:

$$\int_S P \mathbf{i} \cdot \mathbf{n} \approx \sum_{ip} (P \Delta S \mathbf{i} \cdot \mathbf{n})_{ip}$$

in cui il valore di P nei punti di integrazione viene valutato attraverso le funzioni di forma:

$$P_{ip} = \sum_k^{N_{nodi}} N_k P_k$$

3.1.4 Termini diffusivi

I termini diffusivi sono:

$$\begin{aligned} \mu \int_S \frac{\partial u}{\partial x} (\mathbf{i} \cdot \mathbf{n}) dS &\approx \mu \sum_{ip} \left(\frac{\partial u}{\partial x} \Delta S \mathbf{i} \cdot \mathbf{n} \right)_{ip} \\ \mu \int_S \frac{\partial u}{\partial y} (\mathbf{j} \cdot \mathbf{n}) dS &\approx \mu \sum_{ip} \left(\frac{\partial u}{\partial y} \Delta S \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} \right)_{ip} \end{aligned}$$

in cui le derivate spaziali vengono approssimate mediante le funzioni di forma, secondo il classico approccio del metodo agli elementi finiti:

$$\left(\frac{\partial u}{\partial x} \right)_{ip} = \sum_k^{N_{nodi}} \left(\frac{\partial N_k}{\partial x} \right)_{ip} P_k$$

3.1.5 La strategia risolutiva

Al termine della fase di discretizzazione delle equazioni governanti si ottiene un sistema di equazioni algebriche lineari, per cui è necessario individuare una strategia risolutiva che consenta di ricavarne la soluzione. A tal fine, per i metodi ai volumi finiti, si distinguono due grandi categorie di algoritmi:

- nei metodi *segregated* si risolvono dapprima le equazioni di conservazione della quantità di moto (utilizzando un valore di pressione “di tentativo”) da cui si ricava una *pressure-correction equation* che consente di determinare il campo di pressione. Le equazioni governanti vengono quindi risolte in sequenza, in maniera disaccoppiata l’una dalle altre (da qui “*segregated*”);

tale metodo richiede un modesto impegno di memoria computazionale, tuttavia la convergenza della soluzione è relativamente lenta.

- Nei metodi *coupled* le equazioni governanti vengono risolte simultaneamente in unico sistema. Pertanto si ottiene un metodo più robusto ed efficiente, a patto di poter disporre di una memoria sufficiente a contenere tutti i coefficienti del sistema risolvibile.

ANSYS CFX utilizza uno schema di risoluzione di tipo *coupled*: il sistema di equazioni governanti, algebriche e lineari, può essere scritto nella forma:

$$\sum_n^{N_{celle}} a_n \varphi_n = b_n$$

in cui a indica i coefficienti delle equazioni, φ la variabile incognita e b i termini noti. Per problemi 2-D, essi corrisponderanno a matrici (3x3), (3x1) e (3x1), rispettivamente:

$$\sum_n \begin{bmatrix} a_{uu} & a_{uv} & a_{up} \\ a_{vu} & a_{vv} & a_{vp} \\ a_{pu} & a_{pv} & a_{pp} \end{bmatrix}_n \begin{bmatrix} u \\ v \\ p \end{bmatrix}_n = \begin{bmatrix} b_u \\ b_v \\ b_p \end{bmatrix}_n$$

La sommatoria implica la procedura di “assemblaggio” su tutte le celle costituenti il dominio computazionale.

Il diagramma di flusso in Figura 3.6 mostra il procedimento messo in atto nel modulo CFX-Solver per generare la soluzione di un problema; ad ogni *time step* vengono svolte due operazioni fondamentali:

- generazione dei coefficienti: le equazioni non-lineari in forma integrale vengono discretizzate, linearizzate e assemblate in opportune matrici;
- risoluzione delle equazioni: il sistema di equazioni lineari algebriche viene risolto attraverso un *Algebraic Multigrid method* (AMG)

Per simulazioni stazionarie viene utilizzato un *time step* “fittizio” (detto *physical time scale*), ricavato da parametri fisico-geometrici del problema (e.g. lunghezza caratteristica, numero di Reynolds), che si comporta come fosse un “fattore di sottorilassamento” allo scopo di guidare la soluzione numerica verso la convergenza riducendo il più possibile il numero di iterazioni.

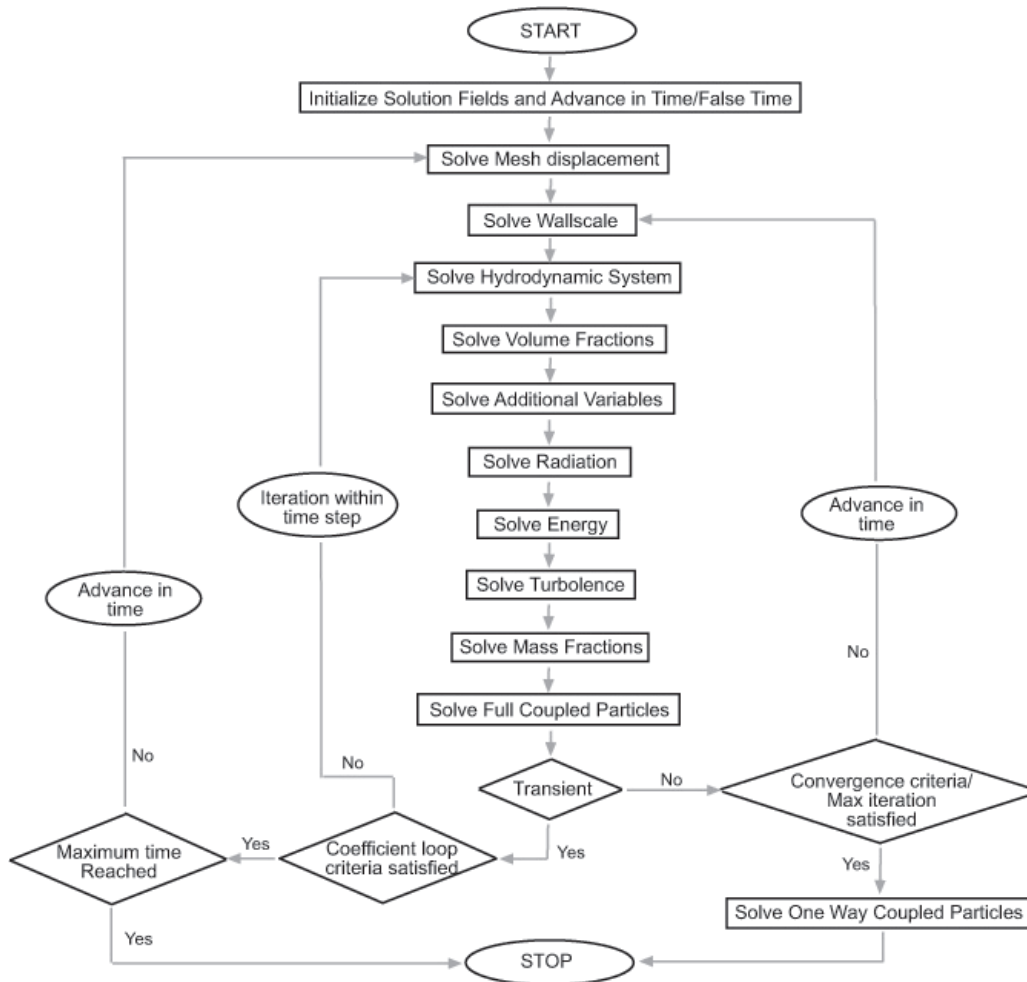


Figura 3.6. CFX-Solver: schema di funzionamento (adattato da [1]).

Un metodo *multigrid* insieme ad una fattorizzazione LU (più propriamente un *Algebraic Multigrid accelerated Incomplete Lower Upper factorization*) vengono implementati per risolvere il sistema di equazioni algebriche lineari. Si tratta di un metodo iterativo in cui si giunge alla convergenza della soluzione numerica con quella esatta dopo un numero N di iterazioni.

Il sistema governante può essere espresso in forma matriciale (di cui sopra):

$$[A][\varphi] = [b]$$

La soluzione all'iterazione corrente φ^{n+1} viene calcolata a partire dalla soluzione all'iterazione precedente φ^n , con l'aggiunta di un termine correttivo φ^* ,

$$\varphi^{n+1} = \varphi^n + \varphi^*$$

in cui il valore φ^* viene ricavato risolvendo l'equazione

$$A\varphi^* = r^n$$

dove r^n indica il residuo all'iterazione n – *esima*:

$$r^n = b - A\varphi^n$$

Tale procedimento viene ripetuto per N iterazioni, fino a raggiungere la convergenza della soluzione dato un valore del residuo fissato a priori. Il termine *multigrid* si riferisce al fatto che nel corso delle iterazioni vengono utilizzate *mesh* con *spacing* differenti in modo da accelerare la convergenza della soluzione [1].

In realtà, per monitorare la soluzione e stabilire un criterio di convergenza, si fa riferimento ad un residuo normalizzato

$$\bar{r} = \frac{r}{a_{ref}\Delta\varphi}$$

in cui a_{ref} rappresenta un coefficiente di riferimento e $\Delta\varphi$ un intervallo di variazione della soluzione nel dominio computazionale.

Capitolo 4

Modelli e ipotesi di lavoro

Nel presente lavoro di tesi si vuole investigare come una configurazione realistica di vaso coronarico con stent, caratterizzata da asimmetrie e non-uniformità geometriche, possa influenzare il trasporto di massa di soluti (ossigeno e farmaco).

A tale scopo è stato implementato un modello di tipo *fluid-wall*: il dominio fisico oggetto di studio è stato suddiviso in due compartimenti, il lume e la parete vascolare. Quest'ultima, in particolare, è stata considerata come un unico mezzo solido avente proprietà fisiche omogenee nello spazio.

Entrambi i soluti sono stati modellizzati come variabili scalari passivamente trasportate dal flusso di sangue: infatti, nelle ipotesi di molecole di piccole dimensioni e di concentrazioni cosiddette diluite, è ragionevole assumere che le caratteristiche reologiche del sangue non siano influenzate dalla presenza di specie chimiche.

Di seguito verranno esaminate in dettaglio le equazioni governanti la fluidodinamica e il trasporto di massa; a tal fine si farà ricorso ad una configurazione geometrica di riferimento (mostrata in figura 4.1) utilizzando le seguenti notazioni:

Ω_l : lume, volume

Ω_w : parete, volume

$\Gamma_{l,in}$: lume, superficie di ingresso (*inlet*)

$\Gamma_{l,out}$: lume, superficie di uscita (*outlet*)

Γ_{end} : endotelio, superficie di separazione lume/parete

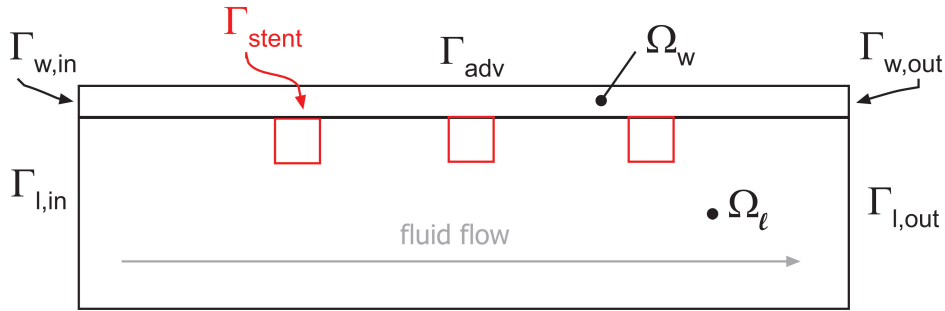


Figura 4.1. Dominio computazionale: rappresentazione schematica

Γ_{stent} : stent, superficie

$\Gamma_{w,in}$: parete, superficie di ingresso

$\Gamma_{w,out}$: parete, superficie di uscita

Γ_{adv} : parete, superficie di separazione media/avventizia

\vec{n} : versore normale uscente dalla superficie

4.1 Modello computazionale per la reologia del sangue e per la fluidodinamica

Per determinare il campo di moto nel lume vascolare, in questa sede sono state risolte per via numerica le cosiddette equazioni di continuità e di Navier-Stokes stazionarie:

$$\begin{cases} \nabla \mathbf{u} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ \rho(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p - \mu \Delta \mathbf{u} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ \mathbf{u}(r) = V_{max} \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^2\right) & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,in} \\ p = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,out} \\ \mathbf{u} = \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \cup \Gamma_{stent} \end{cases}$$

in cui ρ indica la densità del fluido, \mathbf{u} il vettore velocità, p il campo di pressione, τ lo sforzo di taglio agente sul fluido.

Di seguito si forniscono brevemente le motivazioni delle scelte adottate:

- sulla sezione di ingresso al dominio fluido ($\Gamma_{l,in}$), nelle ipotesi di flusso di sangue completamente sviluppato, è stato imposto un profilo di velocità

parabolico. Tale assunto consente di ridurre notevolmente il dominio computazionale che, altrimenti, avrebbe dovuto presentare una lunghezza di imbocco sufficientemente estesa per permettere lo sviluppo del flusso. Per il calcolo di tale profilo è stata ipotizzata una condizione di *no slip* del sangue in corrispondenza della superficie endoteliale (Γ_{end}).

- Sulla sezione di uscita del condotto ($\Gamma_{l,out}$) è stata applicata una pressione relativa pari a $0 Pa$ (*stress-free condition*).
- La superficie di interfaccia tra lume e parete vascolare (Γ_{end}) e la superficie dello stent (Γ_{stent}) sono state approssimate come pareti rigide, non complianti. In altri termini è stata imposta una condizione di *no-slip* (velocità nulla). Sebbene siano note le proprietà viscoelastiche delle pareti vascolari, in continuo movimento (espansione/collasso) durante il ciclo cardiaco, la condizione al contorno di non scivolamento risulta giustificabile a causa della presenza dello stent, la cui rigidità impone una scarsa motilità alla parete arteriosa.

Si ricorda, inoltre, che la parete vascolare (Ω_w) è stata approssimata come un unico *layer* di materiale solido continuo e, pertanto, in tale dominio non è presente alcun campo fluidodinamico.

La risoluzione delle suddette equazioni richiede necessariamente l'espressione del legame costitutivo del fluido, ovvero della relazione tra lo sforzo di taglio e il campo di velocità; genericamente tale funzione assume la forma:

$$\tau_{ij} = D_{ijhk} \cdot S_{hk}$$

dove:

τ_{ij} è il tensore (doppio, simmetrico) degli sforzi viscosi

D_{ijhk} il tensore (quadruplo, simmetrico) di viscosità

$S_{hk} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_h}{\partial x_k} + \frac{\partial u_k}{\partial x_h} \right)$ il tensore (doppio, simmetrico) delle velocità di deformazione (*Strain Rate Tensor*).

La definizione delle componenti della matrice D_{ijhk} dipende dalla natura del fluido, newtoniano o non-newtoniano.

Il sangue può essere considerato una sospensione densa di particelle solide (le

cellule) in un fluido newtoniano (il plasma); la percentuale in volume occupata dalla parte corpuscolata viene detta ematocrito (Ht), il quale, nell'uomo adulto sano, risulta essere compreso tra il 38% e il 52% [64].

Le cellule del sangue sono rappresentate essenzialmente dagli eritrociti (o globuli rossi) e in misura minore dai leucociti (globuli bianchi) e dalle piastrine. Il plasma, invece, è un fluido leggermente alcalino, costituito al 90% da acqua, in cui sono disciolte sostanze organiche (glucosio, colesterolo, trigliceridi, globuline, albumine, ...) e minerali.

A causa della sua natura particolata, il sangue, a rigore, non può essere considerato un fluido omogeneo né newtoniano (si ricorda che un fluido si dice newtoniano se la viscosità è indipendente dal gradiente di velocità). Infatti, in presenza di bassi valori di *shear rate* il sangue tende a comportarsi come i fluidi cosiddetti pseudoplastici (*shear thinning*). Ciò è principalmente dovuto alla presenza di macromolecole, in particolare fibrinogeno, che determinano l'aggregazione di globuli rossi in *rouleaux* che, essendo di dimensioni maggiori, causano dal punto di vista macroscopico un aumento della viscosità. Tale fenomeno è generalmente ritenuto trascurabile per *shear rate* superiori a 100 s^{-1} [64].

È evidente che per cogliere appieno il comportamento non newtoniano del sangue è necessario ricorrere a modelli reologici più complessi, nei quali la viscosità dinamica non è più un parametro indipendente dal campo di moto ma dipende anch'essa dal gradiente di velocità ($\dot{\gamma}$).

Uno dei modelli reologici utilizzati per simulare il comportamento dei fluidi biologici è il cosiddetto modello di Bird-Carreau, in cui il legame costitutivo è espresso nella forma:

$$\tau_{ij} = \mu_{app} \dot{\gamma}$$

dove

$$\mu_{app} = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \left[1 + (\lambda \dot{\gamma})^2 \right]^{\frac{n-1}{2}}$$

In questa sede, sulla base di lavori scientifici presenti in letteratura [82], verranno adottati i seguenti valori:

- High Shear Viscosity: $\mu_{\infty} = 0,0035 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
- Low Shear Viscosity: $\mu_0 = 0,25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
- Time Constant: $\lambda = 25 \text{ s}$

- Power Law Index: $n = 0,25$

Infine, nel presente lavoro, si considererà il sangue come un mezzo omogeneo assumendo un valore di densità (ρ) costante, funzione dell'ematocrito e, in prima approssimazione, indipendente dalla temperatura e dalla pressione del fluido; il legame tra massa volumica del sangue e percentuale di parte corpuscolata è fornito dalla media ponderale [64]:

$$\rho = \rho_{pl}(1 - Ht) + \rho_{gb} \cdot Ht$$

dove ρ_{pl} è la densità del plasma e ρ_{gr} quella dei globuli rossi. Per valori medi di $\rho_{pl} = 1028 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$, $\rho_{gr} = 1100 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$, $Ht = 45\%$ si ottiene una densità del sangue intero di $\rho = 1060 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$.

4.2 Modello computazionale per il trasporto dell'ossigeno

All'interno dei vasi sanguigni le molecole di ossigeno vengono trasportate sotto due diverse forme: ossigeno liberamente disciolto nel plasma e ossigeno chimicamente legato all'emoglobina, una proteina ad elevato peso molecolare presente all'interno dei globuli rossi. Questa seconda modalità di trasporto è quella preponderante, essendo la capacità dell'emoglobina di legare ossigeno oltre 50 volte maggiore della capacità del sangue di contenere ossigeno in forma disciolta [33]. In ogni molecola di emoglobina si trovano quattro gruppi funzionali detti eme, ciascuno dei quali può legarsi con una molecola di ossigeno per dare origine a ossiemoglobina (Hb_4O_8); tali legami, cosiddetti "di coordinazione", sono estremamente deboli per cui la combinazione ossigeno-emoglobina è facilmente reversibile. Quando la pressione parziale di ossigeno disciolto nel plasma (PO_2) è elevata, l'ossigeno si lega all'emoglobina (fino a raggiungere un limite di saturazione dell'ossiemoglobina), ma quando la PO_2 si abbassa, l'ossigeno viene rilasciato. In particolare, la relazione esistente tra percentuale di gruppi eme ossigenati e PO_2 è espressa dalla cosiddetta curva di saturazione (o di dissociazione) dell'ossiemoglobina, di cui in letteratura sono presenti diverse formulazioni matematiche [60, 65, 83].

Si definisce "capacità per l'ossigeno dell'emoglobina" la quantità massima di

ossigeno che l'emoglobina contenuta nel sangue intero è in grado di legare per unità di volume.

Si ricordi, inoltre, che per un gas ideale sussiste la cosiddetta legge di Henry, secondo la quale, ad una data temperatura, la concentrazione di un gas disciolto in un mezzo è proporzionale alla pressione parziale di tale gas:

$$C = \alpha \cdot P_{gas}$$

dove C è la concentrazione del gas (in condizioni standard di temperatura e di pressione) disciolto in una unità di volume di liquido, P_{gas} è la pressione parziale del gas; α rappresenta il coefficiente di solubilità e dipende dalla temperatura e dal tipo di mezzo.

Alla luce di queste considerazioni, la concentrazione totale di ossigeno (C) presente nel sangue può essere espressa come:

$$C = C_{libero} + C_{legato} = C_{libero} + N \cdot s$$

in cui C_{libero} rappresenta la quotaparte di ossigeno gassoso liberamente disciolto nel plasma e C_{legato} la concentrazione di ossigeno legato all'emoglobina, a sua volta dato dal prodotto tra la capacità per l'ossigeno dell'emoglobina (N) e la saturazione dell'ossi-emoglobina (s).

A rigore, per determinare il campo di concentrazione dell'ossigeno, andrebbero risolte due equazioni di continuità, l'una in termini di C_{libero} l'altra per C_{legato} [65]. In questa sede si è scelto, in prima approssimazione, di trascurare i fenomeni che avvengono realmente nel sangue, in particolare il rilascio dell'ossigeno legato da parte dei globuli rossi, volendo focalizzare l'attenzione sull'ossigeno disciolto nel plasma che viene trasferito ai tessuti circostanti, in particolare alla parete vascolare. Infatti, studi presenti in letteratura [65, 88] hanno evidenziato come la distribuzione dell'ossigeno nella parete vascolare sia solo marginalmente influenzata dai fenomeni - fluidodinamici e di trasporto di massa - che avvengono nel sangue.

Pertanto nel presente lavoro, seguendo l'approccio adottato in [17, 18, 73, 75, 88, 101], si risolverà l'equazione di conservazione del solo ossigeno disciolto nel plasma.

Di seguito vengono brevemente riassunte le ipotesi di lavoro:

- regime di moto permanente;

- consumo di ossigeno consumato solamente da parte delle cellule presenti nella parete vascolare, mentre nel lume vascolare le cellule ematiche comportano un consumo metabolico trascurabile;
- contributo trascurabile dei fenomeni locali lato sangue (e.g. rilascio dell'ossigeno legato all'emoglobina);
- valori costanti per l'ematocrito e per la saturazione dell'ossiemoglobina
- trasporto di massa di tipo puramente diffusivo nella parete vascolare.

Alla luce delle presenti considerazioni, le equazioni governanti il problema del trasporto di massa divengono:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ c_l = 1 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,in} \\ \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,out} \\ \nabla c \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{stent} \\ c_l = c_w & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \\ -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \\ \nabla \cdot (D_w \nabla c_w) + r c_w = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_w \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{w,in} \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{w,out} \\ c_w = 0,5 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{adv} \end{array} \right.$$

in cui i pedici “l” e “w” si riferiscono ai domini lume e parete rispettivamente. Inoltre D indica il coefficiente di diffusione dell'ossigeno, c la concentrazione di ossigeno, \mathbf{u} il vettore velocità del sangue (ricavato dalle equazioni di Navier-Stokes) e r il tasso di consumo di ossigeno da parte delle cellule.

La diffusività di un soluto in un mezzo omogeneo è generalmente funzione della temperatura e delle proprietà del soluto e del solvente [19]. Per soluti di basso peso molecolare, come nel caso dell'ossigeno, il coefficiente di diffusione risulta con buona approssimazione indipendente dalla concentrazione del soluto stesso e può essere considerato un valore costante nello spazio. In termini rigorosi, nel caso della diffusione dell'ossigeno nel sangue, la natura particolata del mezzo comporta alcune implicazioni: infatti, la presenza di elevate concentrazioni di emoglobina ha un effetto inibitore sulla diffusione dell'ossigeno e sperimentalmente è stato osservato che il movimento rotatorio

dei globuli rossi induce un aumento della diffusività dell'ossigeno disciolto nel plasma [24, 98]. Tuttavia, nel presente lavoro, vista l'incertezza nel tradurre tali fenomeni in termini matematici e dato che i condotti in esame sono di dimensioni molto maggiori del diametro caratteristico di un globulo rosso, si è ritenuto ragionevole assumere che gli eritrociti siano statisticamente distribuiti in maniera uniforme e con orientazione casuale nello spazio, ovvero che gli effetti fluidodinamici locali diano un contributo trascurabile nei confronti della diffusione delle molecole gassose.

Le condizioni di continuità della concentrazione e del flusso diffusivo all'interfaccia tra lume e parete vascolare implicano che la membrana endoteliale non oppone resistenza al passaggio di soluti nella parete. Tale scelta è motivata dal fatto che il ruolo dell'endotelio in arterie sottoposte ad angioplastica non è del tutto chiaro; l'inserimento di un catetere, l'espansione di un palloncino e il posizionamento di uno stent possono minacciare l'integrità dello strato endoteliale per cui è ragionevole trascurare la barriera endoteliale, per lo meno in riferimento ai primi giorni post-intervento.

Il tasso di consumo di ossigeno da parte delle cellule costituisce un parametro fondamentale nel regolare il flusso di ossigeno dal lume verso la parete vascolare nonché la distribuzione di ossigeno all'interno della parete stessa [65]; in particolare, è ragionevole ipotizzare che tale contributo sia dipendente dalle condizioni di salute del tessuto vascolare, soprattutto dalla composizione cellulare e dalle richieste metaboliche nelle regioni patologiche.

In studi sperimentali [11, 20] sono stati misurati consumi volumetrici di ossigeno dell'ordine di $10 - 230 \text{ nl}_{O_2} \text{ s}^{-1}$ per ogni ml di tessuto; Qiu e Tarbell [73] hanno espresso il termine di consumo cellulare attraverso un parametro adimensionale, il numero di Damkholer (Da), che comprende in sé la diffusività del soluto nel mezzo considerato (D), la concentrazione locale di soluto (c), lo spessore del mezzo da attraversare (T), il consumo volumetrico di ossigeno (r) e il diametro del condotto (d):

$$Da = \frac{r T d}{D c}$$

A partire da misure sperimentali di letteratura, gli autori hanno calcolato numeri di Damkholer nell'intervallo di $10.8 \div 49.0$ per aorte toraciche canine e di $29.3 \div 39.1$ per arterie femorali canine.

Nel presente lavoro, vista la notevole variabilità di dati presenti in letteratura

Tabella 4.1. Valori di consumo volumetrico di ossigeno presenti in studi di letteratura

Fonte	Parametro	Valore
Buerk <i>et al</i> [11]	consumo volumetrico	$10 \div 230 \text{ nl}_{0_2} \text{ ml}_t^{-1} \text{ s}^{-1}$
Crawford <i>et al</i> [20]	consumo volumetrico	$56 \div 142 \text{ nl}_{0_2} \text{ ml}_t^{-1} \text{ s}^{-1}$
Moore <i>et al</i> [65]	consumo volumetrico	$2,1 \cdot 10^{-5} \text{ ml}_{0_2} \text{ ml}_t^{-1} \text{ s}^{-1}$
Qiu <i>et al</i> [73]	numero Damkohler	$10.8 \div 49.0$
Zunino [101]	consumo volumetrico	$8,14 \cdot 10^{-4} \text{ ml}_{0_2} \text{ ml}_t^{-1} \text{ s}^{-1}$
Tada [88]	consumo volumetrico	$5,3 \cdot 10^{-5} \text{ ml}_{0_2} \text{ ml}_t^{-1} \text{ s}^{-1}$

(tabella 4.1) e l'indeterminatezza nell'associare un valore esatto al termine di consumo cellulare, si è scelto di introdurre un termine di reazione (*sink*) di Michaelis-Menten del primo ordine, imponendo un tasso di consumo (r) costante pari a $2,1 \cdot 10^{-5} \text{ ml}_{0_2}/(\text{ml}_t \cdot \text{s})$ per ml di tessuto [65]. Si osservi, infine, che nel presente lavoro la concentrazione di ossigeno viene espressa in termini adimensionali. Genericamente la concentrazione di un soluto viene rappresentata come quantità di sostanza (in moli o in grammi) per unità di massa (o di volume) del solvente. Ad esempio, per quanto riguarda l'ossigeno disciolto nel sangue in un vaso arterioso, ad una pressione parziale fisiologica di 90 mmHg [11, 33, 65] e per $\alpha = 2,5 \cdot 10^{-5} \text{ ml}_{0_2}/(\text{ml}_{\text{solvente}} \cdot \text{mmHg})$ [65], corrisponde una concentrazione di $C = 0,00225 \text{ ml}_{0_2}/\text{ml}_{\text{solvente}}$.

Tuttavia, come di consuetudine in ambito clinico, esso è solo un valore medio utilizzato per rappresentare in maniera approssimativa ciò che avviene all'interno dell'organismo umano.

Pertanto in questa sede, per astrarre le considerazioni ad un livello il più generale possibile e per rendere più immediata l'interpretazione dei risultati, si è scelto di normalizzare il valore della concentrazione incognita per un valore di riferimento, ad esempio il valore di concentrazione in ingresso al condotto. Secondo questo approccio, la concentrazione di ossigeno libero assumerà un valore compreso nell'intervallo tra 0 e 1, corrispondenti rispettivamente alla totale assenza di ossigeno libero nel sangue (condizione non realistica) e alla concentrazione di ossigeno in *inflow*.

Le equazioni governanti il trasporto di massa sono state accompagnate da adeguate condizioni al contorno. Di seguito si forniscono brevemente le motivazioni delle scelte adottate:

- su tutta la sezione di ingresso ($\Gamma_{l,in}$) è stata imposta una concentrazione di ossigeno unitaria (uniforme) in quanto si è ipotizzato che il sangue

entri nel condotto con un contenuto di ossigeno pari alla concentrazione di riferimento.

- Sulla sezione di uscita del condotto ($\Gamma_{l,out}$) è stata applicata una cosiddetta condizione di Neumann omogeneo, vale a dire è stato imposto un valore nullo al flusso di ossigeno in direzione normale alla superficie:

$$\nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0$$

Tale ragionamento è valido nel caso di interesse in quanto si ritiene la sezione di uscita sufficientemente lontana dallo stent, trascurando l'effetto dovuto al trasporto diffusivo.

- Seguendo l'approccio utilizzato in precedenti lavori di letteratura [65, 88], sulla superficie di interfaccia tra lume e parete vascolare (Γ_{end}) è stata imposta la continuità della concentrazione dell'ossigeno e del flusso di ossigeno in direzione normale:

$$\begin{aligned} c_l &= c_w \\ D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n}_l &= D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n}_w \end{aligned}$$

- Essendo lo stent impermeabile alle molecole gassose, sulla sua superficie (Γ_{stent}) è stata imposta una condizione di Neumann omogeneo, secondo quanto espresso nell'equazione 4.2.
- La stessa condizione di gradiente di concentrazione nullo in direzione normale (eq. 4.2) è stata applicata sulle superfici di ingresso e di uscita della parete arteriosa, $\Gamma_{w,in}$ e $\Gamma_{w,out}$ rispettivamente.
- L'imposizione di una condizione al bordo sulla superficie esterna della parete vascolare (Γ_{adv}) richiede un'attenzione particolare; nel modello implementato nel presente lavoro, tale superficie rappresenta l'interfaccia tra la tunica media e l'avventizia.

È noto come, in vasi di medio-grande calibro, la tunica avventizia sia attraversata da un sistema di piccoli capillari (*vasa vasorum*) la cui funzione principale è quella di portare ossigeno e nutrimenti alle cellule della tunica media.

Sulla base di studi presenti in letteratura, sia di tipo sperimentale [11, 81]

Tabella 4.2. Condizioni al bordo Γ_{adv} presenti in studi di letteratura

Fonte	$\Gamma_{l,in}$	Γ_{adv}
Buerk <i>et al</i> [11]	$PO_2 = 90 Torr$	$PO_2 = 51,7 \pm 0,6 Torr$
Santilli <i>et al</i> [81]	$PO_2 = 90,7 \pm 8,2 mmHg$	$PO_2 = 50,0 \pm 3,4 mmHg$
Moore <i>et al</i> [65]	$PO_2 = 85 mmHg$	$PO_2 = 45 mmHg$
Zunino [101]	$c = 1$	$c = 0,5$

che computazionale [65, 101], non è possibile estrarre un valore univoco di concentrazione (o pressione parziale) di ossigeno a livello della tunica avventizia (Tabella 4.2); pertanto in questa sede si è scelto di imporre un valore di concentrazione normalizzata pari a 0,5.

4.3 Modello computazionale per il rilascio e il trasporto di farmaco

Nel presente lavoro si è scelto di investigare il comportamento del farmaco Paclitaxel. Esso viene impiegato come agente antiproliferativo nella prevenzione della ristenosi: rilasciato nella parete arteriosa dal rivestimento polimerico dello stent, inibisce la migrazione e la proliferazione di cellule muscolari lisce, prevenendo così la ricrescita neointimale e la ristenosi [34, 79]. Tuttavia, in elevate concentrazioni il Paclitaxel può risultare tossico per le cellule, in particolare per i neutrofilii (globuli bianchi). La neutropenia è, infatti, il principale effetto tossico di una somministrazione ad alto dosaggio di Paclitaxel [79].

Il trasporto delle particelle di farmaco rilasciate dallo stent segue leggi analoghe a quelle enunciate per l'ossigeno. Anche in questo caso si assume che i parametri introdotti si comportino come delle variabili scalari passive. Inoltre, si assume l'ipotesi di interazione nulla tra farmaco e fluido: le molecole di farmaco sono di dimensioni sufficientemente piccole da non perturbare il campo di moto del sangue e vengono trasportate passivamente dalla corrente sanguigna. Si fa, quindi, riferimento alle *advection-diffusion equations* utilizzate per descrivere il trasporto dell'ossigeno. Essendo il rilascio di farmaco un fenomeno intrinsecamente transiente, in questa circostanza verrà presa in considerazione la dipendenza dalla variabile temporale. Pertanto, le equazioni governanti il

Tabella 4.3. Parametri relativi al Paclitaxel utilizzati nel presente lavoro

Parametro	Valore	Fonte
D_w	$2, 2 \cdot 10^{-13} m^2 s^{-1}$	[70]
D_l	$1 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$	[70]
K_{on}	$2, 02 \cdot 10^{-6} s^{-1}$	[91]
K_{off}	$1, 79 \cdot 10^{-5} s^{-1}$	[91]

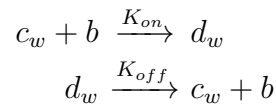
trasporto di farmaco si esprimono nella forma:

$$\begin{cases} \partial_t c_l + \nabla \cdot (-D_l \nabla_l c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_l, [0, T]) \\ \partial_t c_w + \nabla \cdot (-D_w \nabla_w c_w) = K_{on} c_w b - K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\ \partial_t b = -K_{on} c_w b + K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \end{cases}$$

dove c_l indica la concentrazione di farmaco nel lume vascolare, c_w la concentrazione di farmaco che diffonde liberamente nel tessuto della parete arteriosa, b la densità dei siti di legame disponibili alla reazione con il farmaco, D_l e D_w i coefficienti di diffusione del farmaco (per semplicità considerati costanti) rispettivamente nel sangue e nel tessuto vascolare, \mathbf{u} il vettore velocità del sangue (ricavato dalle equazioni di Navier-Stokes), K_{on} e K_{off} indentificano rispettivamente i coefficienti di associazione e dissociazione per il farmaco, T la durata totale della simulazione.

In tabella 4.3, sono elencati i coefficienti relativi al Paclitaxel.

I termini di reazione K_{on} e K_{off} sono stati introdotti per tenere in considerazione quelle reazioni chimiche reversibili che avvengono tra le molecole di farmaco e i siti recettoriali della ECM:



in cui d_w rappresenta la concentrazione del farmaco che ha reagito con la matrice extra-cellulare e che quindi non è più soggetto a diffusione o trasporto da parte del plasma.

Le equazioni governanti il trasporto di massa sono accompagnate da adeguate

condizioni iniziali e condizioni al contorno:

$$\left\{ \begin{array}{ll} c_l = 0 & \forall(\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_l, t = 0) \\ c_w = 0 & \forall(\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_w, t = 0) \\ b = b_0 & \forall(\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_w, t = 0) \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall(\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{adv}, [0, T]) \\ c_l = c_w & \forall \mathbf{x} \in (\Gamma_{end}, [0, T]) \\ -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} & \forall(\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{end}, [0, T]) \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall(\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{w,in}, [0, T]) \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall(\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{w,out}, [0, T]) \\ c_l = 0 & \forall(\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{l,in}, [0, T]) \\ \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall(\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{l,out}, [0, T]) \\ J = \rho(t)[c_0 - c(x, t)] & \forall(\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{stent}, [0, T]) \end{array} \right.$$

Di seguito si forniscono brevemente le motivazioni delle scelte adottate:

- nell'istante iniziale ($t = 0$) la concentrazione di farmaco è nulla nell'intero dominio ($\Omega_l \cup \Omega_w$), la densità di siti di legame $b(x, t)$ è posta invece uguale a $127\mu M$ [91] nella parete (Ω_w) e considerata nulla nel lume (Ω_l), in quanto si presuppone che non avvenga nessuna reazione chimica tra farmaco e sangue;
- la concentrazione di farmaco sulla sezione di ingresso del dominio fluido ($\Gamma_{l,in}$) è nulla: a monte dello stent il sangue non contiene farmaco ed è ragionevole ipotizzare che questo non diffonda in direzione retrograda al flusso;
- il flusso di farmaco è nullo sulla sezione di uscita del lume ($\Gamma_{l,out}$): si prevede, cioè, che la sezione di uscita sia sufficientemente lontana dallo stent;
- il flusso di farmaco è nullo anche sulle sezioni di ingresso e uscita della parete vascolare ($\Gamma_{w,in}$ e $\Gamma_{w,out}$ rispettivamente);
- sulla parete esterna dell'arteria (Γ_{adv}) si impone una condizione di Neumann omogeneo, $\nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0$;
- all'interfaccia tra lume e parete arteriosa (Γ_{end}) si impone la continuità del flusso di farmaco e della concentrazione del farmaco stesso;

Per esprimere in termini matematici il fenomeno del rilascio di farmaco da parte dello stent, si è deciso di utilizzare il modello proposto in Vergara *et al.* [93] e in Cutrì *et al.* [21], da cui si ricava l'equazione per il flusso da imporre su (Γ_{stent}). Ipotizzando uno spessore del *coating* polimerico

$$\Delta L = 5 \cdot 10^{-6} m$$

e conoscendo la costante di diffusione del farmaco nel *coating* [63]

$$D_{coat} = 5,7 \cdot 10^{-13} m^2 s^{-1}$$

l'equazione per il rilascio di farmaco diviene:

$$J = \rho(t)[c_0 - c(x, t)]$$

dove $c(x, t)$ si riferisce alla concentrazione del farmaco nei due sub-domini (Ω_l e Ω_w) e c_0 è la concentrazione iniziale sullo stent, parametro adimensionale e di valore unitario. Infine [21]:

$$\rho(t) = erf(\Gamma)^{-1} \cdot \sqrt{\frac{D_{coat}}{\pi t}}$$

$$\Gamma = 0,000759$$

in cui Γ rappresenta un coefficiente di correzione dipendente dalle proprietà fisiche del substrato polimerico [21].

Tale modello è in grado di descrivere con accuratezza il fenomeno del rilascio di farmaco sia durante la fase iniziale che nel lungo periodo. È facile notare che la maggior parte del farmaco viene rilasciata nei primi istanti della simulazione. Perciò, per descrivere adeguatamente il processo di rilascio, è necessario individuare una strategia temporale adattiva. In particolare, bisogna identificare una sequenza di *time-step* (ΔT) in maniera tale che, per ogni intervallo di tempo, sia rilasciata una frazione costante di farmaco.

A tale proposito, ispirandosi al modello proposto in Vergara *et al.* [93], nel presente lavoro è stata implementata una funzione che metta in relazione la

durata del *time-step* ΔT con la quantità di principio attivo rilasciata η :

$$\Delta T^n = \frac{\pi \Delta L^2}{2 D_{coat}} \eta^2 (n + 1)$$

$$\text{con } n \in [0, N]$$

in cui n indica il *time-step* corrente e N il *time-step* in corrispondenza del tempo finale della simulazione T .

Si osservi, infine, che nel presente lavoro la concentrazione di farmaco viene espressa in termini adimensionali, normalizzando il valore della concentrazione incognita per un valore di riferimento, pari alla concentrazione di saturazione del farmaco in acqua, $c_s = 3.5 \cdot 10^{-13} \text{mol mm}^{-3}$.

4.4 Risultati numerici per problemi idealizzati

Per attestare la “validità” del codice commerciale ANSYS CFX nel risolvere problemi di trasporto di massa, nel presente lavoro è stato investigato il trasporto di ossigeno e di farmaco in una geometria idealizzata di vaso coronarico con stent. In particolare si è scelto di approssimare il condotto con un cilindro tridimensionale in configurazione assialsimmetrica nel quale sono stati rappresentati tre toroidi - di sezione quadrata, coassiali al vaso e ad uguale distanza l'uno dall'altro - come fossero tre maglie adiacenti di uno stent a rilascio di farmaco (Figura 4.2).

La parete vascolare è stata approssimata con un unico strato continuo di materiale solido, secondo un approccio di tipo *fluid-wall*.

Data l'assialsimmetria del problema, si è scelto di studiare solo un quarto dell'intero condotto cilindrico in modo da ridurre i costi computazionali.

Le caratteristiche geometriche del problema in esame sono state riportate in Figura 4.2, in Figura 4.3 e in Tabella 4.4.

Il dominio computazionale è stato quindi discretizzato mediante una *mesh* cosiddetta “ibrida”: per la parete vascolare sono stati utilizzati elementi esaedrici mentre il volume fluido è stato discretizzato con elementi tetraedrici, tranne in prossimità dell'endotelio dove è stato creato un *boundary layer* costituito da elementi esaedrici, in modo da poter cogliere meglio gli elevati gradienti delle variabili incognite. Inoltre è stato adottato un *sizing* non uniforme della

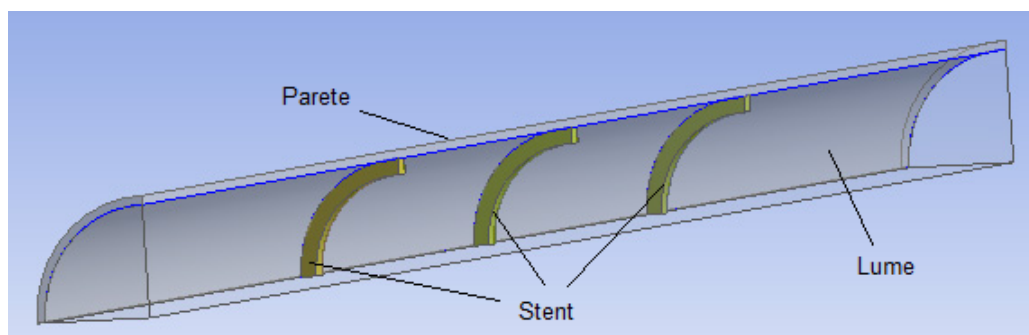


Figura 4.2. Dominio computazionale: geometria idealizzata di un vaso coronarico con stent.

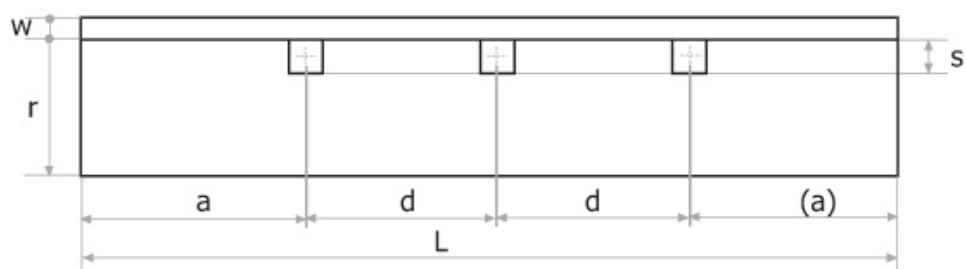


Figura 4.3. Rappresentazione 2-D del dominio computazionale.

Tabella 4.4. Dimensioni del dominio computazionale.

Legenda	Dimensioni [mm]
(L) Lunghezza condotto	20,00
(r) Raggio interno (lume)	1,00
(w) Spessore parete	0,08
(s) Spessore maglia stent	0,14
(d) Distanza maglie adiacenti	4,00
(a) Distanze inlet/outlet	6,00

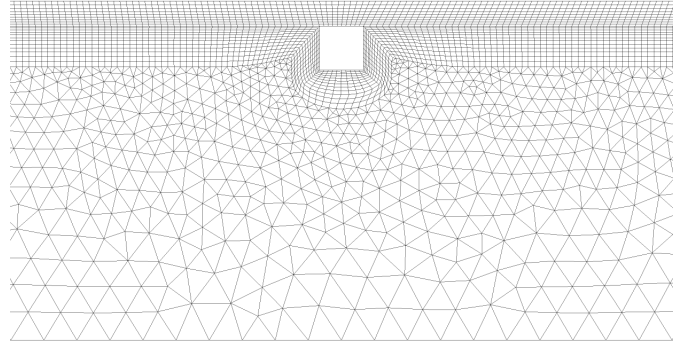


Figura 4.4. Discretizzazione del dominio computazionale.

griglia computazionale, infittendo la discretizzazione laddove è lecito attendersi elevate variazioni locali delle grandezze in esame (e.g. in prossimità delle maglie dello stent e all'interfaccia endoteliale).

Un'analisi di sensitività è stata condotta per determinare l'indipendenza della soluzione dal passo di discretizzazione spaziale del dominio: in particolare, sono stati confrontati i risultati ottenuti con tre *mesh* differenti, una prima da 461690 elementi, una seconda da 738455 elementi (Figura 4.4) e una terza 975089 elementi.

Facendo riferimento alle notazioni riportate in Figura 4.1 (pag. 50), di seguito vengono brevemente riassunte le equazioni governanti la fluidodinamica e il trasporto di massa implementate nel codice commerciale con le relative condizioni al bordo/iniziali (per una descrizione più approfondita dei parametri utilizzati si faccia riferimento ai paragrafi precedenti).

- Fluidodinamica:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \nabla \mathbf{u} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ \rho(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p - \mu \Delta \mathbf{u} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ \mathbf{u}(r) = 0,265 \text{ m s}^{-1} \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^2\right) & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,in} \\ p = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,out} \\ \mathbf{u} = \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \cup \Gamma_{stent} \end{array} \right.$$

- Trasporto di ossigeno:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ c_l = 1 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,in} \\ \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,out} \\ \nabla c \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{stent} \\ c_l = c_w & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \\ -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \\ \nabla \cdot (D_w \nabla c_w) + r c_w = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_w \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{w,in} \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{w,out} \\ c_w = 0,5 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{adv} \end{array} \right.$$

- Rilascio e trasporto di farmaco:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t c_l + \nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_l, [0, T]) \\ \partial_t c_w + \nabla \cdot (-D_w \nabla c_w) = K_{on} c_w b - K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\ \partial_t b = -K_{on} c_w b + K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\ c_l = 0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_l, t = 0) \\ c_w = 0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_w, t = 0) \\ b = b_0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_w, t = 0) \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{adv}, [0, T]) \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{w,in}, [0, T]) \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{w,out}, [0, T]) \\ c_l = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{l,in}, [0, T]) \\ \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{l,out}, [0, T]) \\ c_l = c_w & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{end}, [0, T]) \\ -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{end}, [0, T]) \\ J = \rho(t) [c_0 - c(x, t)] & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{stent}, [0, T]) \\ \rho(t) = \text{erf}(0, 000759)^{-1} \cdot \sqrt{\frac{D_{coat}}{\pi t}} & \end{array} \right.$$

In aggiunta, si è voluto indagare il trasporto di farmaco attraverso un coagulo di sangue che riveste lo stent (Figura 4.5), secondo quanto proposto in [6]. Lo spessore del trombo è stato assunto costante e pari a 0,07 mm. È stato infine ipotizzato che il coagulo sia costituito da materiale solido avente una massa volumica pari a quella del sangue intero [61].

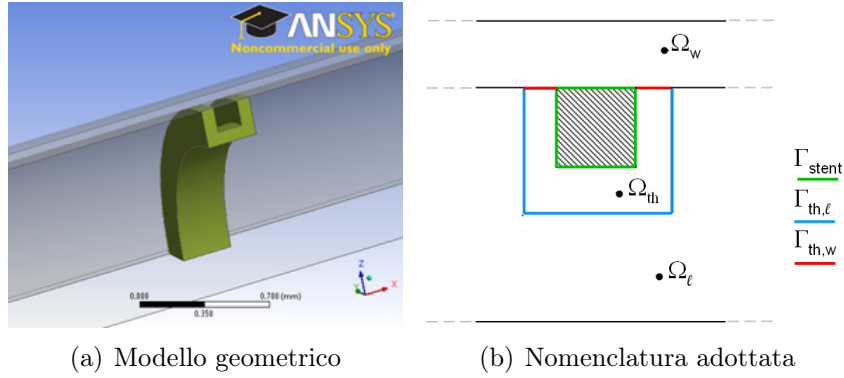


Figura 4.5. Dominio computazionale in presenza di un coagulo di sangue intorno allo stent.

Le equazioni governanti il problema rimangono inalterate rispetto al caso precedente, eccetto l'aggiunta delle equazioni che descrivono il trasporto di farmaco all'interno del trombo (di seguito indicato con il pedice "th").

Con riferimento alle notazioni riportate in Figura 4.5(b), il problema di trasporto di massa in questa configurazione diviene:

$$\left\{ \begin{array}{ll}
 \partial_t c_l + \nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_l, [0, T]) \\
 \partial_t c_w + \nabla \cdot (-D_w \nabla c_w) = K_{on} c_w b - K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\
 \partial_t b = -K_{on} c_w b + K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\
 \partial_t c_{th} + \nabla \cdot (-D_{th} \nabla c_{th}) = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_{th}, [0, T]) \\
 c_l = 0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_l, t = 0) \\
 c_w = 0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_w, t = 0) \\
 b = b_0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_w, t = 0) \\
 \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{adv}, [0, T]) \\
 \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{w,in}, [0, T]) \\
 \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{w,out}, [0, T]) \\
 c_l = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{l,in}, [0, T]) \\
 \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{l,out}, [0, T]) \\
 c_l = c_{th} & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{th,l}, [0, T]) \\
 -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_{th} \nabla c_{th} \cdot \mathbf{n} & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{th,l}, [0, T]) \\
 c_w = c_{th} & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{th,w}, [0, T]) \\
 -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = -D_{th} \nabla c_{th} \cdot \mathbf{n} & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{th,w}, [0, T]) \\
 c_l = c_w & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{end}, [0, T]) \\
 -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{end}, [0, T]) \\
 J = \rho(t) [c_0 - c(x, t)] & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{stent}, [0, T])
 \end{array} \right.$$

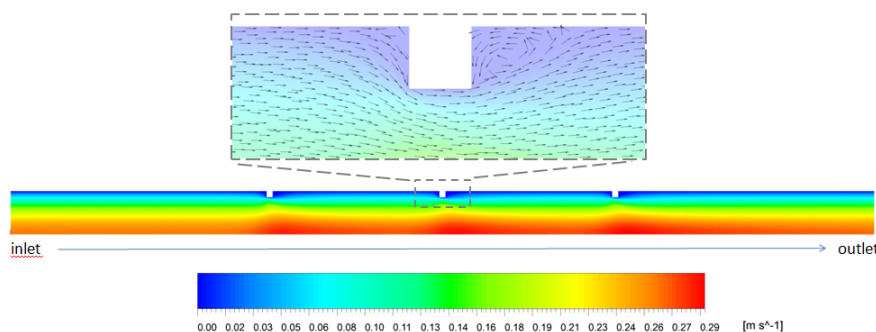


Figura 4.6. Mappa di velocità del fluido nel condotto.

con

$$\rho(t) = \operatorname{erf}(0,000759)^{-1} \cdot \sqrt{\frac{D_{coat}}{\pi t}}$$

La costante di diffusione del farmaco nel trombo D_{th} è stata assunta pari a $3,55 \cdot 10^{-12} m^2 s^{-1}$ [38]. Per quanto riguarda i valori imposti agli altri parametri si faccia riferimento a quanto illustrato nei paragrafi precedenti.

Le simulazioni sono state eseguite con il *software* ANSYS CFX v.13 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) mediante calcolatore *Pentium Dual-core* CPU T4400, 2.20 GHz, 2 GB RAM.

Per la risoluzione delle equazioni governanti la fluidodinamica e il trasporto dell'ossigeno è stato utilizzato un *High Resolution Scheme* per il trattamento delle componenti convettive, mentre per il trasporto di farmaco si è ricorso ad un metodo *Upwind* e ad un Metodo di Eulero all'indietro del Primo Ordine per i termini transienti. Come criterio di convergenza è stato stabilito un residuo normalizzato (RMS) pari a 10^{-6} per tutte le equazioni governanti.

Di seguito vengono brevemente illustrati i risultati ottenuti per la fluidodinamica e il trasporto di massa.

In Figura 4.6 viene mostrato il profilo di velocità del sangue lungo il condotto: la presenza dello stent perturba la fluidodinamica locale del sangue, tanto da avere ricircoli di sangue in corrispondenza delle maglie.

In Figura 4.7 viene rappresentata la mappa di concentrazione di ossigeno nel lume vascolare e nella parete rispettivamente. In prossimità dello stent è riscontrabile una diminuzione della concentrazione di ossigeno nel lume vascolare, facendo supporre che il trasporto di massa venga rallentato nelle aree di ricircolo e ristagno di sangue, ossia a monte e a valle delle maglie. Ciò si ripercuote nel trasporto di massa all'interno della parete vascolare, in quanto

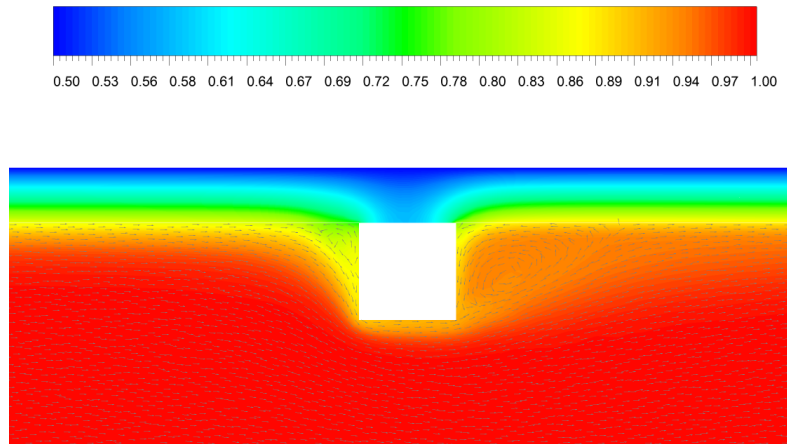


Figura 4.7. Mappa colorimetrica della concentrazione di ossigeno. I vettori sullo sfondo rappresentano il campo di velocità locale del sangue.

le zone di minor concentrazione di ossigeno si trovano in corrispondenza dello stent.

In Figura 4.8 viene riportato il profilo di concentrazione di ossigeno all'interfaccia endoteliale separante il volume fluido dalla parete vascolare. Ad ulteriore conferma del legame tra campo fluidodinamico e trasporto di massa, è possibile notare come i minimi locali della concentrazione si trovano in prossimità delle maglie dello stent, dove il campo di moto risulta maggiormente perturbato.

In Figura 4.9 viene mostrata la mappa di concentrazione di farmaco, per il lume e per la parete arteriosa, in diversi istanti di tempo.

È possibile notare che la concentrazione di farmaco nella parete vascolare è maggiore di quella registrata nel lume, dove la maggior parte del Paclitaxel viene trasportata via dalla corrente ematica. Nel lume vascolare, il trasporto di farmaco sembra essere influenzato dalla fluidodinamica locale del sangue: maggiori quantità di Paclitaxel sono rilevabili intorno alle maglie dello stent, laddove sono presenti ricircoli di sangue e vorticosità. In queste aree, venendo a mancare la componente convettiva del trasporto da parte del fluido, il farmaco sembrerebbe accumularsi in misura maggiore. La concentrazione di farmaco è maggiore a monte della maglia, rispetto al flusso di sangue: questo potrebbe essere dovuto al fatto che parte del farmaco rilasciato dalla maglia precedente e trasportato via dalla corrente ematica si deposita in corrispondenza delle maglie successive, aumentando il valore locale della concentrazione.

Il flusso di farmaco dipende dalla modalità di rilascio del Paclitaxel da parte dello stent: la dinamica del rilascio, infatti, è influenzata dalla diffusività del

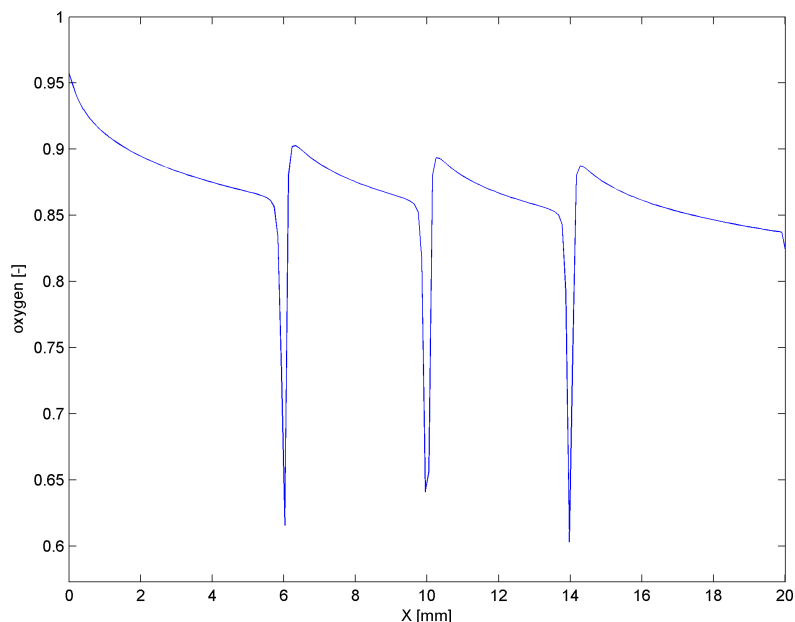


Figura 4.8. Profilo di concentrazione di ossigeno all'interfaccia endoteliale: la coordinata $X=0$ mm corrisponde alla sezione di ingresso, ad $X=20$ mm corrisponde la sezione di uscita del condotto.

farmaco nel rivestimento polimerico. La concentrazione di farmaco residente nell'arteria varia nel tempo (Figura 4.10): aumenta nelle prime ore dall'inizio del rilascio (a 8 ore si registra il picco massimo) per poi diminuire gradualmente nelle ore successive.

In presenza di un coagulo di sangue intorno allo stent, il farmaco rilasciato dallo stent diffonde più facilmente nel trombo che nell'arteria, in quanto quest'ultima possiede un coefficiente di diffusione minore. Tali risultati concordano con quanto riscontrato in precedenti lavori di letteratura [6, 38].

In Figura 4.11 è possibile osservare la mappa colorimetrica della concentrazione di farmaco in successivi istanti di tempo, nell'intorno di una maglia dello stent. Da un lato, il trombo si comporta effettivamente da serbatoio per il farmaco, garantendo un maggiore tempo di permanenza del farmaco nel tessuto, quindi una maggiore possibilità di penetrazione nella parete vascolare. Dall'altro, i recettori nella parete vascolare attraggono le molecole di farmaco e le trattengono, impedendo al farmaco di diffondere e distribuirsi in maniera omogenea. Infine, è interessante notare che la concentrazione di farmaco nel lume, ad ogni istante di tempo, è trascurabile rispetto alla quantità presente negli altri

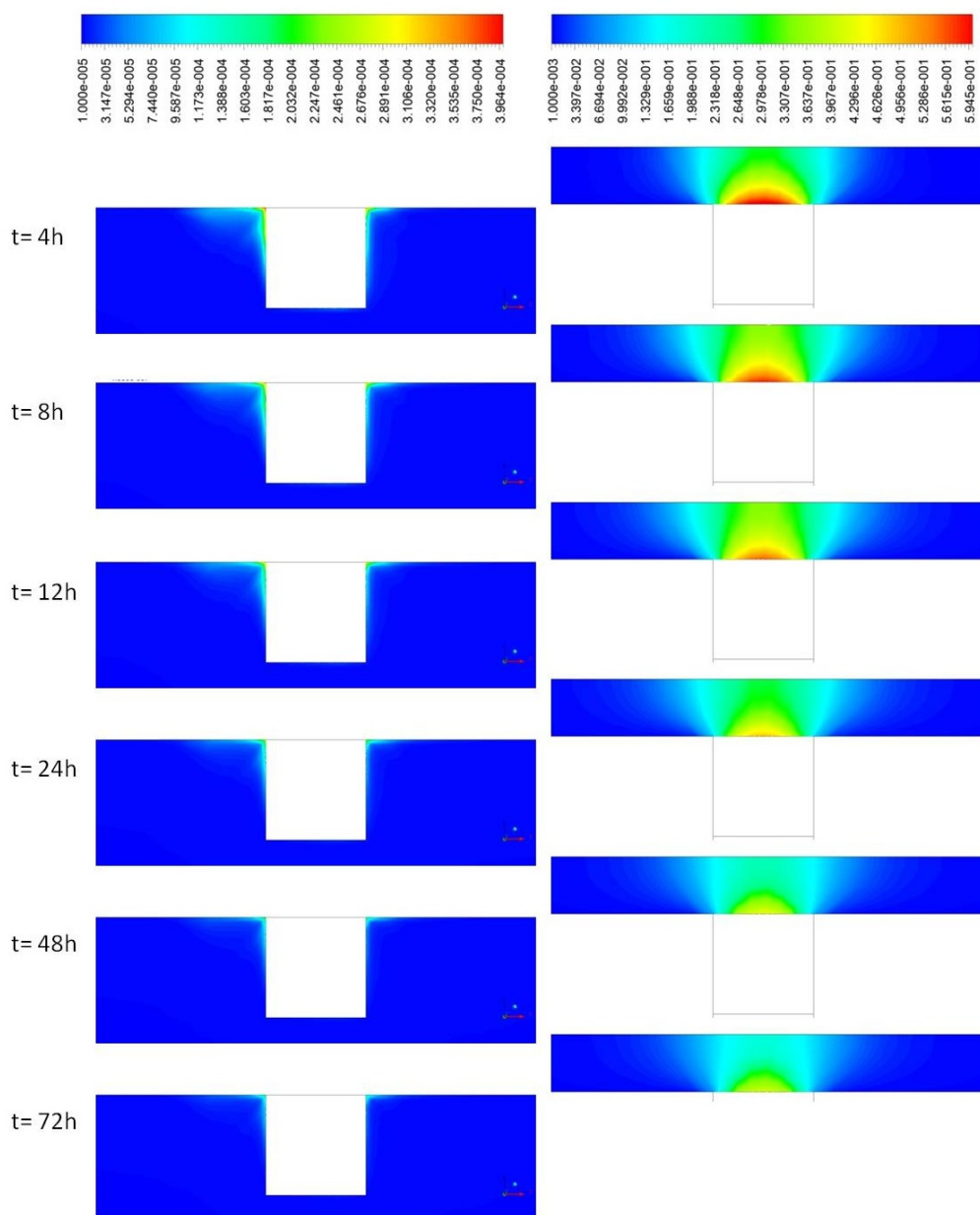


Figura 4.9. Concentrazione di farmaco nell'intorno della maglia centrale dello stent: lume (colonna di sinistra) e parete vascolare (colonna di destra).

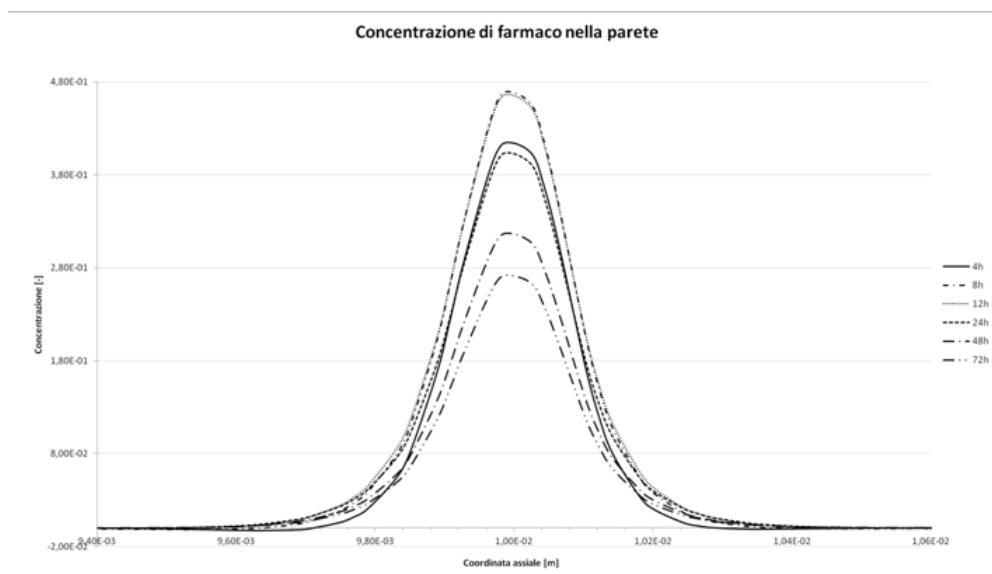


Figura 4.10. Andamento della concentrazione del farmaco in funzione della coordinata assiale, nell'intorno della seconda maglia. I valori sono stati calcolati lungo una linea parallela all'asse longitudinale del condotto ad una distanza radiale pari a 1,05 mm.

domini, a conferma del fatto che il trombo funge da “riserva” per il farmaco e, quelle (poche) molecole che si trovano nel lume vengono trasportate via immediatamente dalla corrente ematica.

I risultati appena mostrati, pur concordando con lavori di letteratura precedenti, a causa della elevata semplificazione geometrica del modello oggetto di studio non sono in grado di descrivere la complessità dei fenomeni che avvengono *in vivo*. Pertanto, per un'analisi più approfondita del problema, è indispensabile prendere in considerazione configurazioni geometriche più realistiche.

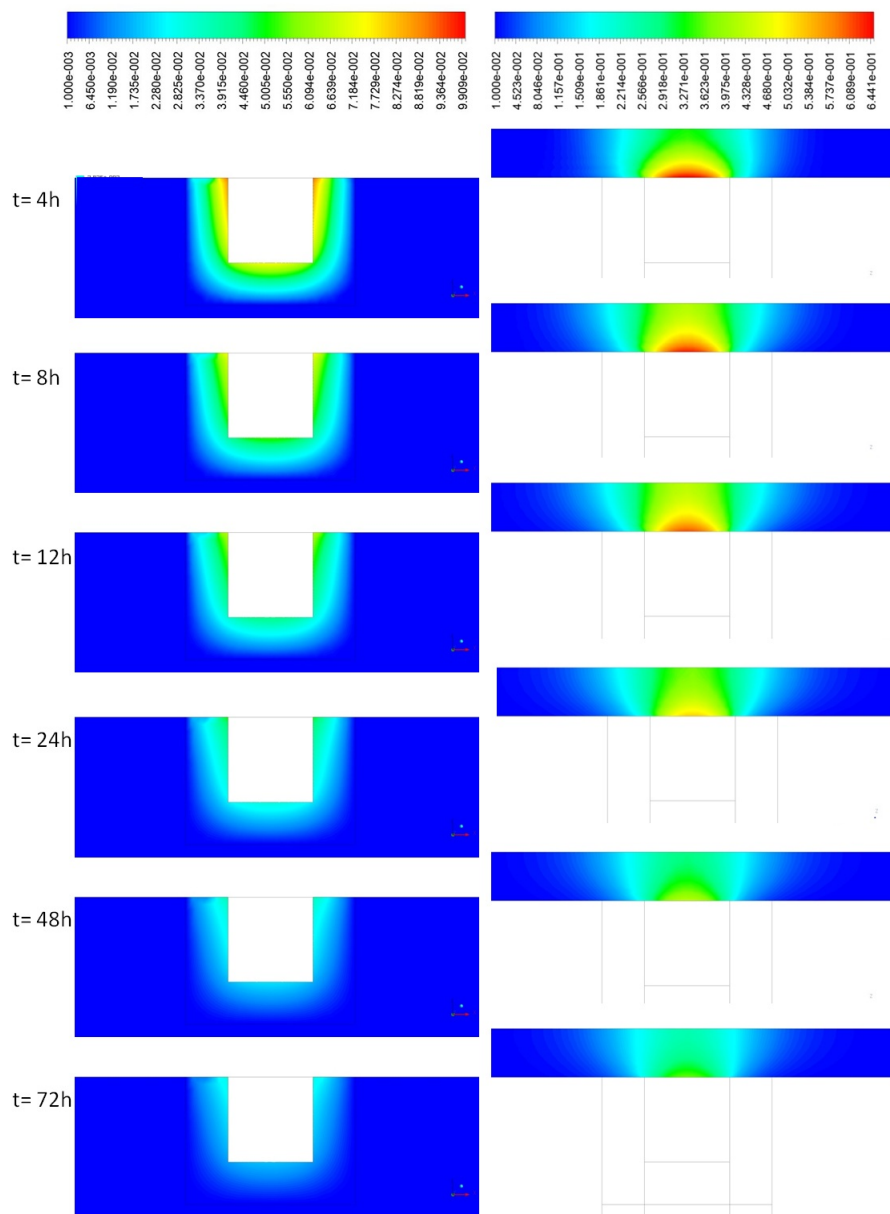


Figura 4.11. Concentrazione di farmaco nell'intorno della maglia centrale dello stent in presenza di un coagulo di sangue: lume e trombo (colonna di sinistra) e parete vascolare (colonna di destra).

Capitolo 5

Applicazioni a problemi realistici

Recentemente in letteratura sono stati proposti studi sperimentali e computazionali per investigare sempre più in dettaglio le cause e i fattori di rischio associati alla patologia aterosclerotica. Tra gli aspetti che destano maggior attenzione vi sono indubbiamente quelli legati alla fluidodinamica e agli stati di sforzo locale agenti sulla parete vascolare, essendo strettamente correlati allo sviluppo della patologia [30, 53, 59, 67]. In particolare, è stato dimostrato che il *Wall Shear Stress* svolge un ruolo importante non solo nella localizzazione e nella crescita delle placche aterosclerotiche, ma anche nella risposta del tessuto vascolare ai trattamenti farmacologici e/o chirurgici come angioplastica e stent [52, 53, 59, 62]. Infatti, benchè gli stent siano ormai ampiamente utilizzati in ambito cardiocirurgico, il loro successo clinico è tuttora limitato da problemi irrisolti quali l'iperplasia dell'intima (NIH) e la cosiddetta ristenosi (ISR), i quali sembrano essere fortemente influenzati dal *design* dello stent stesso e dai fenomeni fluidodinamici [10, 53, 99].

A tal riguardo, numerosi studi computazionali hanno indagato gli effetti del posizionamento di stent coronarici sullo sviluppo di NIH e ISR, tuttavia si sono limitati a configurazioni geometriche idealizzate, con un alto grado di simmetria e uniformità [47, 50, 51, 52, 62]. Nella realtà, però, la procedura chirurgica induce inevitabilmente irregolarità e asimmetrie nella collocazione della struttura metallica che possono alterare in modo significativo la fluidodinamica locale.

Morlacchi e collaboratori [69] hanno messo a punto un modello che combina sperimentazioni in vivo, tecniche di ricostruzione di immagini 3D (*micro-CT*) e simulazioni di fluidodinamica computazionale allo scopo di sviluppare un'a-

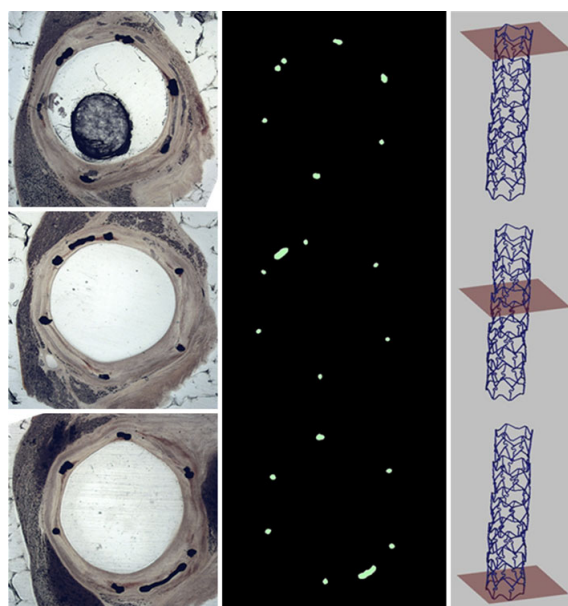


Figura 5.1. Accoppiamento tra immagini istologiche (a sinistra), sezioni ottenute da *micro-CT* (al centro) e relativa posizione nello stent post-espianto (a destra) [69].

analisi CFD in una geometria realistica di arteria coronarica porcina e correlare i parametri emodinamici alla risposta biologica del tessuto. In particolare, con un intervento di angioplastica sono stati impiantati dodici stent (Biocompatibles Ltd., Farnham, UK) in altrettanti animali, sovra-espandendo il palloncino in modo da indurre artificialmente un certo grado di iperplasia della parete vascolare, senza tuttavia provocare lacerazioni del tessuto. In diversi periodi di tempo successivi all’impianto, è stato eseguito l’espianto dei dispositivi metallici [69], i quali sono stati poi processati attraverso *micro-CT* ad elevata risoluzione (Skyscan, Kontich, Belgium) al fine di ottenere sezioni del materiale di spessore micrometrico da utilizzare nella ricostruzione della geometria dello stent *in-vivo* (Figura 5.1) nonché nello studio della risposta biologica del tessuto attraverso indagini istomorfometriche (Figura 5.2). Attraverso le immagini 3D non è stato possibile risalire alla geometria della parete vascolare, che pertanto è stata modellizzata mediante una simulazione agli elementi finiti (ABAQUS Explicit v6.10, Dassault Systemes Simulia Corp., Providence, RI, USA), secondo il metodo descritto in [69].

Una volta ottenuta la configurazione dell’intero dominio, è stata eseguita un’analisi fluidodinamica, assumendo per il sangue un comportamento pseudo-plastico secondo il modello di Bird-Carreau.

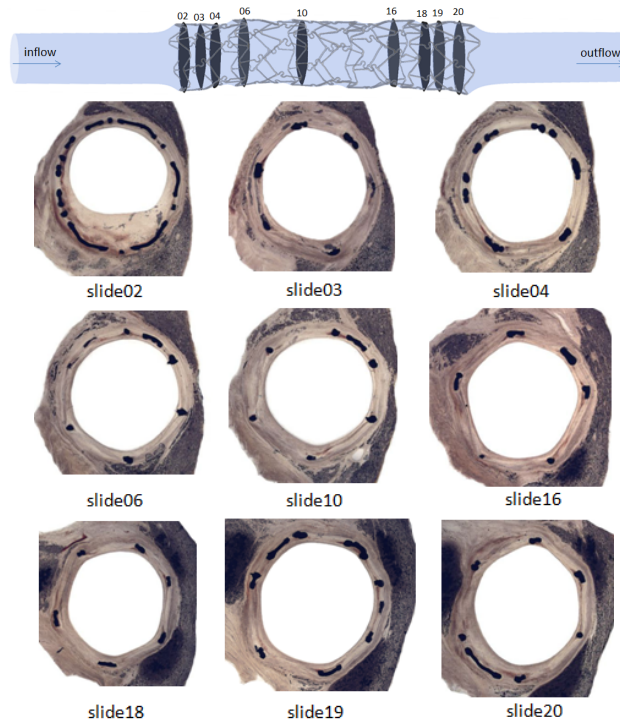


Figura 5.2. Immagini istologiche per l'arteria coronaria espantata dal modello animale [69].

Dalle analisi istomorfometriche gli autori hanno individuato una iperplasia della neointima più accentuata intorno alle maglie prossimali dello stent, laddove la sovra-espansione del palloncino comporta maggiori danni al tessuto vascolare. Dalle simulazioni al computer, invece, è emerso come l'asimmetria della struttura implichi profonde modificazioni sulla fluidodinamica, alterando il campo di velocità del sangue e inducendo una distribuzione spaziale non uniforme del *wall shear stress*; in particolare, valori dello sforzo di taglio inferiori alla soglia di rischio per la NIH (circa 0,4 Pa [59]) sono stati rilevati nelle zone prossimali dello stent, confermando l'ipotesi secondo cui il processo di crescita e sviluppo della ristenosi dipenda fortemente da parametri emodinamici.

5.1 Geometria e *mesh*

Nel presente lavoro di tesi si vuole investigare il trasporto di massa in una configurazione realistica di vaso coronarico con stent, caratterizzata da asimmetrie e non-uniformità geometriche.

A tal fine è stato analizzato un ramo di un'arteria coronarica porcina, la cui geometria *in-vivo* è stata ricostruita mediante la combinazione di dati provenienti da *micro-CT* (per lo stent) e da analisi agli elementi finiti (per la parete vascolare), secondo il protocollo descritto in [69]. La parete vascolare è stata approssimata con un unico *layer* di spessore $100 \mu\text{m}$, costante nello spazio, secondo un approccio di tipo *fluid-wall*. Tale valore coincide con un rapporto tra spessore della parete (h) e diametro del condotto (d) pari a $h/d = 0,04$ [71].

Le coronarie sono arterie di piccolo-medio diametro deputate all'irrorazione e al nutrimento del cuore, a cui forniscono una quantità di sangue adeguata alle richieste metaboliche. Il nome di questi vasi deriva dalla loro particolare distribuzione intorno al muscolo cardiaco, che circondano componendo una sorta di corona arteriosa [33]. Le arterie coronarie sono due e prendono il nome di arteria coronaria sinistra ed arteria coronaria destra; esse originano a livello del bulbo aortico, rispettivamente dai seni aortici destro e sinistro del Valsalva, sopra l'inserzione della valvola semilunare, e ben presto si ramificano in molteplici vasi collaterali di dimensioni via via inferiori (da cui il nome di "albero coronarico") [33, 64]. Le caratteristiche morfologiche dei vasi coronarici mostrano una forte variabilità inter- e intra-individuale; inoltre, essendo solidali al muscolo cardiaco, i vasi coronarici seguono i "movimenti" del muscolo stesso durante le fasi di contrazione e dilatazione nel corso del ciclo cardiaco.

Poichè i dati geometrici a disposizione non hanno consentito di determinare in maniera quantitativa il raggio di curvatura del vaso coronarico *in vivo*, nel presente lavoro si è scelto di affrontare un'analisi parametrica rispetto a tale parametro, andando ad investigare l'influenza di diverse curvature del condotto sui fenomeni fluidodinamici e di trasporto di massa.

In particolare, sono state prese in considerazione tre diverse configurazioni di arteria coronaria destra porcina (Figura 5.3):

- *Straight model*: condotto rettilineo (raggio di curvatura tendente a infinito);
- *CU36 model*: raggio di curvatura del condotto pari a 36 mm;
- *CU20 model*: raggio di curvatura del condotto pari a 20 mm;

La scelta dei raggi di curvatura è in accordo, seppur in maniera qualitativa, con indagini angiografiche bidimensionali condotte sul modello animale della

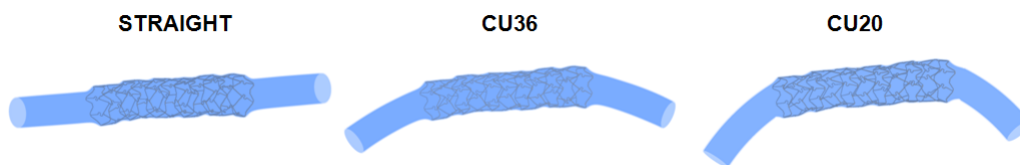


Figura 5.3. Configurazioni di arteria coronaria porcina esaminate nel presente lavoro. Da sinistra verso destra: *Straight model*, *CU36 model*, *CU20 model*.

stessa razza (*Yorkshire White pig*) di quello esaminato nel presente lavoro (Figura 5.4). La posizione nello spazio del piano di curvatura dei condotti è stata determinata in accordo con una curvatura residua del vaso espiantato, osservata mediante *micro-CT*.

Ciascun dominio computazionale è stato discretizzato con elementi tetraedrici mediante il *software* ANSYS ICEM CFD v.13.0 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA); in particolare è stato adottato il cosiddetto *Octree mesh method*, il quale assicura un affinamento della griglia computazionale laddove necessario (e.g. in prossimità dello stent) mantenendo elementi di dimensione maggiore al centro del condotto, in modo da diminuire i costi computazionali [1, 15].

Per il modello *Straight* è stata condotta un'analisi di sensitività della griglia computazionale (Tabella 5.1), assumendo i valori massimi e minimi della concentrazione di ossigeno nella parete vascolare come indicatori dell'indipendenza della soluzione dalla risoluzione della griglia e calcolandone la differenza

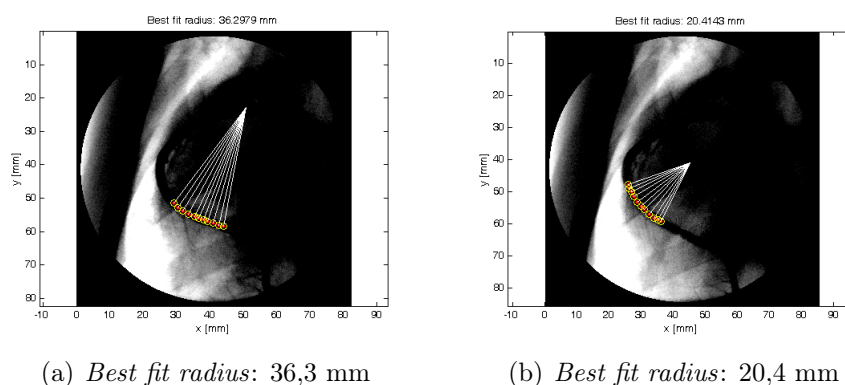


Figura 5.4. Misura del raggio di curvatura dell'arteria coronaria porcina *Yorkshire White* (immagini DICOM)

Tabella 5.1. Analisi di sensitività della griglia computazionale per il modello *Straight*

Mesh	1	2	3
Elementi	3'810'591	16'139'357	24'293'214
O_2 max	1,094	0,938	0,993
<i>diff</i> %	14,3%	5,8%	
O_2 min	0,477	0,490	0,491
<i>diff</i> %	2,7%	0,2%	
<i>Wall clock time</i>	04h19m03s	10h01m04s	17h38m35s

Tabella 5.2. Numero di elementi/nodi per ognuna delle tre configurazioni esaminate nel presente lavoro

Modello	Numero elementi	Numero nodi
<i>Straight</i>	16'139'357	2'668'336
<i>CU36</i>	15'909'987	2'631'468
<i>CU20</i>	22'875'422	3'782'312

percentuale tra un livello di raffinamento (i) e il successivo (i+1):

$$diff \% = \frac{\|O_{2|mesh(i+1)} - O_{2|mesh(i)}\|}{O_{2|mesh(i)}} \cdot 100$$

Alla luce delle differenze relative tra le diverse soluzioni e dei tempi di calcolo richiesti, la *mesh* con un livello di raffinamento intermedio è stata ritenuta soddisfacente per cogliere le caratteristiche del trasporto di massa nel tessuto vascolare. Di conseguenza, per i casi CU36 e CU20 si è scelto di impostare lo stesso passo di discretizzazione spaziale utilizzato per la *mesh* “intermedia” nel caso *Straight*. In Tabella 5.2 vengono riassunti il numero di elementi e di nodi per ognuna delle tre configurazioni esaminate.

In Figura 5.5 viene mostrata a titolo esemplificativo la griglia computazionale utilizzata per discretizzare il cosiddetto *CU20 model*.

5.2 Modelli matematici e numerici

Una volta definiti il dominio computazionale e la relativa discretizzazione, è stato possibile impostare il *set* di equazioni governanti il problema fluidodinamico e di trasporto di massa con le opportune condizioni al contorno. Nella

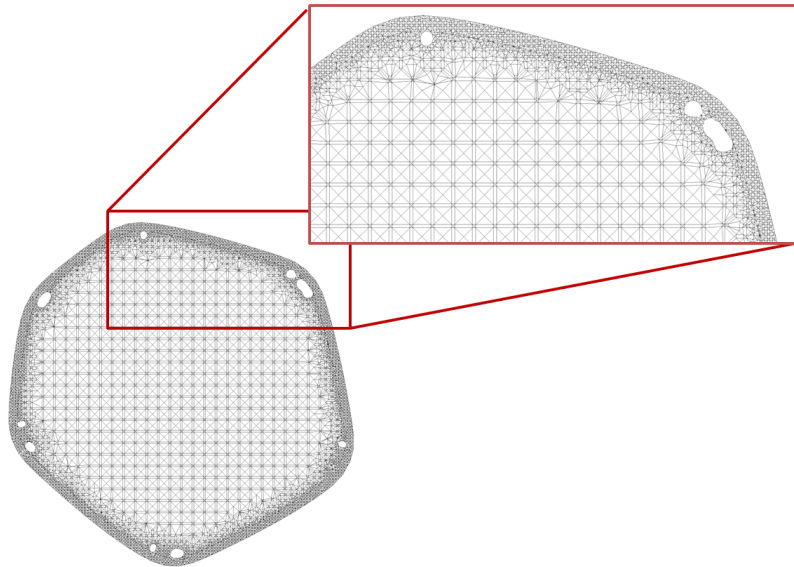


Figura 5.5. Griglia computazionale per il cosiddetto *CU20 model*.

formulazione delle equazioni governanti rimangono valide le considerazioni discusse nel capitolo precedente (par. 4.4) cui si rimanda per approfondimenti. Di seguito vengono presentati sistemi di equazioni implementati nel codice commerciale; a tal fine, si faccia riferimento al dominio computazionale mostrato in Figura 5.6, per il quale sono state adottate le seguenti notazioni:

Ω_l : lume, volume

Ω_w : parete, volume

$\Gamma_{l,in}$: lume, superficie di ingresso (*inlet*)

$\Gamma_{l,out}$: lume, superficie di uscita (*outlet*)

Γ_{end} : endotelio, superficie di separazione lume/parete

Γ_{stent} : stent, superficie esterna

$\Gamma_{w,in}$: parete, superficie di ingresso

$\Gamma_{w,out}$: parete, superficie di uscita

Γ_{adv} : parete, superficie di separazione media/avventizia

\vec{n} : versore normale uscente dalla superficie

5.2.1 Modello per la fluidodinamica

In studi precedenti [21, 102] è stato evidenziato come la pulsatilità del moto ha effetti trascurabili sul trasporto di massa nella parete vascolare; pertanto nel presente lavoro sono state risolte le cosiddette equazioni di Navier-Stokes stazionarie:

$$\begin{cases} \nabla \mathbf{u} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ \rho(\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p - \mu \Delta \mathbf{u} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ \mathbf{u}(r) = V_{max} \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^2\right) & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,in} \\ p = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,out} \\ \mathbf{u} = \mathbf{0} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \cup \Gamma_{stent} \end{cases}$$

dove \mathbf{u} rappresenta il vettore velocità, ρ la densità del sangue e μ la viscosità dinamica del fluido.

Il sangue è stato considerato un fluido omogeneo, con una densità di $1060 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$, e avente un comportamento non-newtoniano, secondo il modello di Bird-Carreau. In particolare, sulla base di lavori scientifici presenti in letteratura [82], sono stati adottati i seguenti parametri:

- High Shear Viscosity: $\mu_\infty = 0,0035 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
- Low Shear Viscosity: $\mu_0 = 0,25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
- Time Constant: $\lambda = 25 \text{ s}$
- Power Law Index: $n = 0,25$

Il modello di Bird-Carreau è ritenuto sufficientemente accurato per approssimare il comportamento del sangue in configurazioni geometriche complesse come quella oggetto di studio in questa sede [69].

In ingresso ai condotti è stato imposto un profilo di velocità parabolico, in

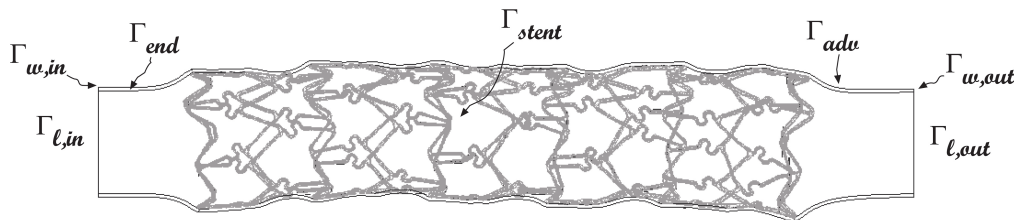


Figura 5.6. Dominio computazionale: rappresentazione schematica

Tabella 5.3. Valori di velocità massima in ingresso al condotto per ognuno dei tre modelli geometrici esaminati

Modello	Raggio <i>inlet</i>	Velocità media	Velocità massima
<i>Straight</i>	1,43 [mm]	122 [mm s ⁻¹]	244 [mm s ⁻¹]
<i>CU36</i>	1,40 [mm]	127 [mm s ⁻¹]	254 [mm s ⁻¹]
<i>CU20</i>	1,40 [mm]	127 [mm s ⁻¹]	254 [mm s ⁻¹]

quanto si è ipotizzato che il vaso si trovi ad una distanza sufficientemente elevata dalla valvola aortica in modo da poter trascurare la lunghezza di sviluppo dello strato limite fluidodinamico.

I valori di velocità media sono stati calcolati estraendo i dati sperimentali riportati in Huo *et al.* [37] per un singolo ciclo cardiaco e calcolandone la portata massica media. Nello specifico, in base ai valori riportati nel lavoro di riferimento, è stato possibile calcolare una portata media entrante nel condotto (\bar{Q}) pari a circa $8,298 \cdot 10^{-4} \text{ kg} \cdot \text{s}^{-1}$.

Da qui, il valore di velocità media sulla sezione di ingresso:

$$\bar{v} = \frac{\bar{Q}}{\pi R^2 \rho}$$

dove R rappresenta il raggio della sezione e ρ la densità del sangue.

Come noto, per regimi di moto laminare, la velocità media corrisponde alla metà della velocità massima, che si ha in corrispondenza dell'asse del condotto. Pertanto, una volta noti i valori di velocità media, è stato possibile definire il profilo di velocità in ingresso per ogni configurazione (Tabella 5.3). Tale approccio consente di confrontare i risultati relativi alla fluidodinamica per le tre diverse configurazioni pur avendo esse caratteristiche geometriche differenti.

L'assunzione di laminarità del moto risulta giustificata dai numeri di Reynolds caratteristici del problema, che, in questa sede, rientrano nei *range* fisiologici riscontrati in lavori precedenti [10, 37, 39, 40]:

$$Re = \frac{\rho V_{max} D}{\mu_{\infty}} \simeq 210$$

5.2.2 Modello per il trasporto di ossigeno

Per quanto riguarda il trasporto di massa, sia l'ossigeno che il farmaco rilasciato dallo stent sono stati approssimati come variabili scalari passivamente traspor-

tate dal flusso di sangue; pertanto, per risolvere il campo di concentrazione sono state implementate equazioni di diffusione-trasporto-reazione. La parete vascolare è stata modellizzata come un unico strato di materiale solido, secondo un approccio di tipo *fluid-wall*.

Secondo quanto discusso nel capitolo precedente, le equazioni governanti il problema del trasporto dell'ossigeno divengono:

$$\left\{ \begin{array}{ll} \nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_l \\ c_l = 1 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,in} \\ \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{l,out} \\ \nabla c \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{stent} \\ c_l = c_w & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \\ -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{end} \\ \nabla \cdot (D_w \nabla c_w) + r c_w = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Omega_w \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{w,in} \\ \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{w,out} \\ c_w = 0,5 & \forall \mathbf{x} \in \Gamma_{adv} \end{array} \right.$$

in cui

- $D_l = 1,2 \cdot 10^{-9} m^2 s^{-1}$: coefficiente di diffusione dell'ossigeno nel lume [18, 65]
- $D_w = 9 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$: coefficiente di diffusione dell'ossigeno nella parete vascolare [65]
- $r = 2,1 \cdot 10^{-5} ml_{0_2} ml_t^{-1} s^{-1}$: tasso di consumo di ossigeno da parte delle cellule della parete vascolare [65].

Si ricorda che in questa sede si è scelto, in prima approssimazione, di trascurare i fenomeni che avvengono realmente nel sangue, in particolare il rilascio dell'ossigeno legato da parte dell'emoglobina, volendo focalizzare l'attenzione sull'ossigeno disciolto nel plasma che viene trasferito al tessuto vascolare. Infatti, studi presenti in letteratura [65, 88] hanno evidenziato come la distribuzione dell'ossigeno nella parete vascolare sia solo marginalmente influenzata dai fenomeni locali - fluidodinamici e di trasporto di massa - che avvengono nel sangue.

5.2.3 Modello per il rilascio e il trasporto di farmaco

Di seguito le equazioni governanti implementate per il trasporto di farmaco:

$$\left\{ \begin{array}{ll}
 \partial_t c_l + \nabla \cdot (-D_l \nabla c_l + \mathbf{u} c_l) = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_l, [0, T]) \\
 \partial_t c_w + \nabla \cdot (-D_w \nabla c_w) = K_{on} c_w b - K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\
 \partial_t b = -K_{on} c_w b + K_{off} (b_0 - b) & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Omega_w, [0, T]) \\
 c_l = 0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_l, t = 0) \\
 c_w = 0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_w, t = 0) \\
 b = b_0 & \forall (\mathbf{x}, 0) \in (\Omega_w, t = 0) \\
 \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{adv}, [0, T]) \\
 \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{w,in}, [0, T]) \\
 \nabla c_w \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{w,out}, [0, T]) \\
 c_l = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{l,in}, [0, T]) \\
 \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = 0 & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{l,out}, [0, T]) \\
 c_l = c_w & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{end}, [0, T]) \\
 -D_l \nabla c_l \cdot \mathbf{n} = -D_w \nabla c_w \cdot \mathbf{n} & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{end}, [0, T]) \\
 J = \rho(t)[c_0 - c(x, t)] & \forall (\mathbf{x}, t) \in (\Gamma_{stent}, [0, T])
 \end{array} \right.$$

dove

- c_l indica la concentrazione di farmaco nel lume vascolare, c_w la concentrazione di farmaco che diffonde liberamente nel tessuto della parete arteriosa, b la densità dei siti di legame disponibili alla reazione con il farmaco;
- D_l e D_w i coefficienti di diffusione del farmaco (per semplicità considerati costanti) rispettivamente nel sangue e nel tessuto vascolare;
- K_{on} e K_{off} indentificano rispettivamente i coefficienti di associazione e dissociazione per il farmaco;
- T la durata totale del periodo di osservazione (24 ore).

In particolare, si è scelto di studiare il comportamento del farmaco Paclitaxel, di cui in Tabella 5.4 sono state riportate le proprietà fisico-chimiche tratte dalla letteratura.

In breve, l'effetto farmacologico del Paclitaxel è quello di inibire la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, prevenendo così la ricrescita

Tabella 5.4. Parametri relativi al Paclitaxel utilizzati nel presente lavoro

Parametro	Valore	Fonte
D_w	$2,2 \cdot 10^{-13} m^2 s^{-1}$	[70]
D_l	$1 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$	[70]
K_{on}	$2,02 \cdot 10^{-6} s^{-1}$	[91]
K_{off}	$1,79 \cdot 10^{-5} s^{-1}$	[91]

neointimale conseguente il danneggiamento vascolare causato dall'impianto dello stent. A causa della sua natura idrofobica, il farmaco garantisce un'azione anti-proliferativa di lunga durata e, rispetto alle preparazioni idrofiliche (e.g. eparina) che diffondono velocemente nel tessuto, è in grado di legarsi a specifici recettori della matrice extracellulare, aumentando il tempo di permanenza nel tessuto [34].

Per esprimere in termini matematici il fenomeno del rilascio di farmaco da parte dello stent, si è deciso di utilizzare il modello proposto in Vergara *et al.* [93] e in Cutrì *et al.* [21], da cui si ricava l'equazione per il flusso da imporre sulla superficie Γ_{stent} . Ipotizzando uno spessore del *coating* polimerico

$$\Delta L = 5 \cdot 10^{-6} m$$

e conoscendo la costante di diffusione del farmaco nel *coating* [63]

$$D_{coat} = 5,7 \cdot 10^{-13} m^2 s^{-1}$$

l'equazione per il rilascio di farmaco diviene:

$$J = \rho(t)[c_0 - c(x, t)]$$

dove $c(x, t)$ si riferisce alla concentrazione del farmaco nei due sub-domini (Ω_l e Ω_w) e c_0 è la concentrazione iniziale sullo stent, parametro adimensionale e di valore unitario. Infine [21]:

$$\rho(t) = \operatorname{erf}(\Gamma)^{-1} \cdot \sqrt{\frac{D_{coat}}{\pi t}}$$

$$\Gamma = 0,000759$$

in cui Γ rappresenta un coefficiente di correzione dipendente dalle proprietà fisiche del substrato polimerico [21].

Per garantire che in ogni intervallo di tempo sia rilasciata una frazione costante di farmaco, nel presente lavoro è stata implementata una funzione che metta in relazione la durata del *time-step* ΔT con la quantità di principio attivo rilasciata η :

$$\Delta T^n = \frac{\pi \Delta L^2}{2 D_{coat}} \eta^2 (n + 1)$$

$$\text{con } n \in [0, N]$$

in cui n indica il *time-step* corrente e N il *time-step* in corrispondenza del tempo finale della simulazione T .

Le simulazioni sono state condotte con il *software* ANSYS CFX v.13 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) mediante calcolo parallelo presso il Laboratorio delle Strutture Biologiche del Politecnico di Milano¹ (1 nodo, 8 Quad-Core Intel Xeon CPU, 8 GB RAM, 73 GB 15k rpm SAS disk) e presso l'Università di Pittsburgh² (1 nodo, 16 quad-socket 12-Core AMD Magny Cours CPU, 128 GB RAM, 1 TB local disk).

Per la risoluzione delle equazioni governanti la fluidodinamica e il trasporto dell'ossigeno è stato utilizzato un *High Resolution Scheme* per il trattamento delle componenti convettive, mentre per il trasporto di farmaco si è ricorso ad un metodo *Upwind* e ad un Metodo di Eulero all'indietro del Primo Ordine per i termini transienti. Come criterio di convergenza è stato stabilito un residuo normalizzato (RMS) pari a 10^{-6} per tutte le equazioni governanti.

5.3 Risultati

Per il *post-processing* dei risultati si è fatto ricorso al *software* ANSYS CFD-Post v.13.0 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA).

¹Laboratorio di Meccanica delle Strutture Biologiche (LaBS), Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta", Politecnico di Milano, Milano

²Department of Mechanical Engineering and Materials Science, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

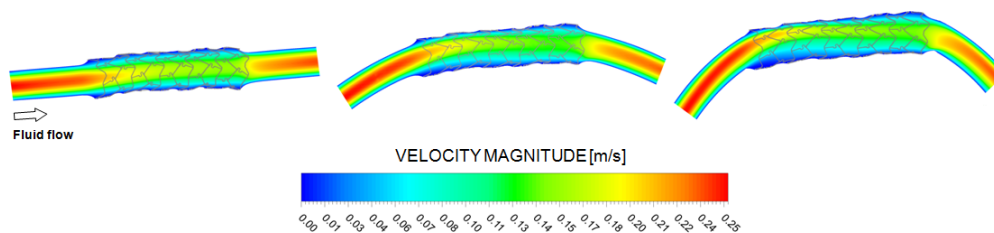


Figura 5.7. Mappe colorimetriche della velocità del sangue per ognuna delle tre configurazioni esaminate: Da sinistra verso destra: *Straight model*, *CU36 model*, *CU20 model*. Per ogni modello il fluido scorre da sinistra verso destra. All’aumentare della curvatura il profilo di velocità si “sposta” verso l’estradosso.

5.3.1 Fluidodinamica

In Figura 5.7 viene riportato il campo di moto del sangue per le diverse configurazioni esaminate. Il campo fluidodinamico, sia a livello macroscopico che a livello della microscala, è perturbato dalla presenza dello stent e di curvature del condotto.

Per i modelli CU36 e CU20 è possibile notare come il profilo di velocità del fluido risulta asimmetrico rispetto all’asse del condotto, “spostandosi” verso l’estradosso, essenzialmente a causa della forza centripeta agente sul fluido. Questo fatto, a sua volta, comporta che, per la conservazione della massa su ogni sezione, la quantità di fluido che si è spostata verso l’estradosso ritorni verso l’intradosso lungo le pareti del vaso, generando i cosiddetti flussi secondari; questi flussi si esauriscono quando l’asse del vaso torna ad essere rettilineo. Essi sono moti a bassa velocità che si manifestano nei piani perpendicolari alla direzione di avanzamento del sangue nel vaso (flusso primario).

Per descrivere l’intensità dei flussi secondari si definisce il cosiddetto numero di Dean [13]:

$$De = Re\sqrt{\frac{d}{2R}}$$

in cui Re rappresenta il numero di Reynolds, d il diametro del condotto ed R il raggio di curvatura dell’asse.

Nel presente lavoro sono stati calcolati numeri di Dean pari a 21,24 e 28,49 per i modelli con CU36 e CU20 rispettivamente.

In Figura 5.8 viene mostrata la mappa colorimetrica dell’elicità del fluido in alcune sezioni di interesse; tale grandezza, oltre a rappresentare in maniera qualitativa e immediata i flussi secondari, permette di descrivere in maniera quantitativa il cosiddetto *bulk flow*. Nello specifico, l’elicità è una proprietà fisica

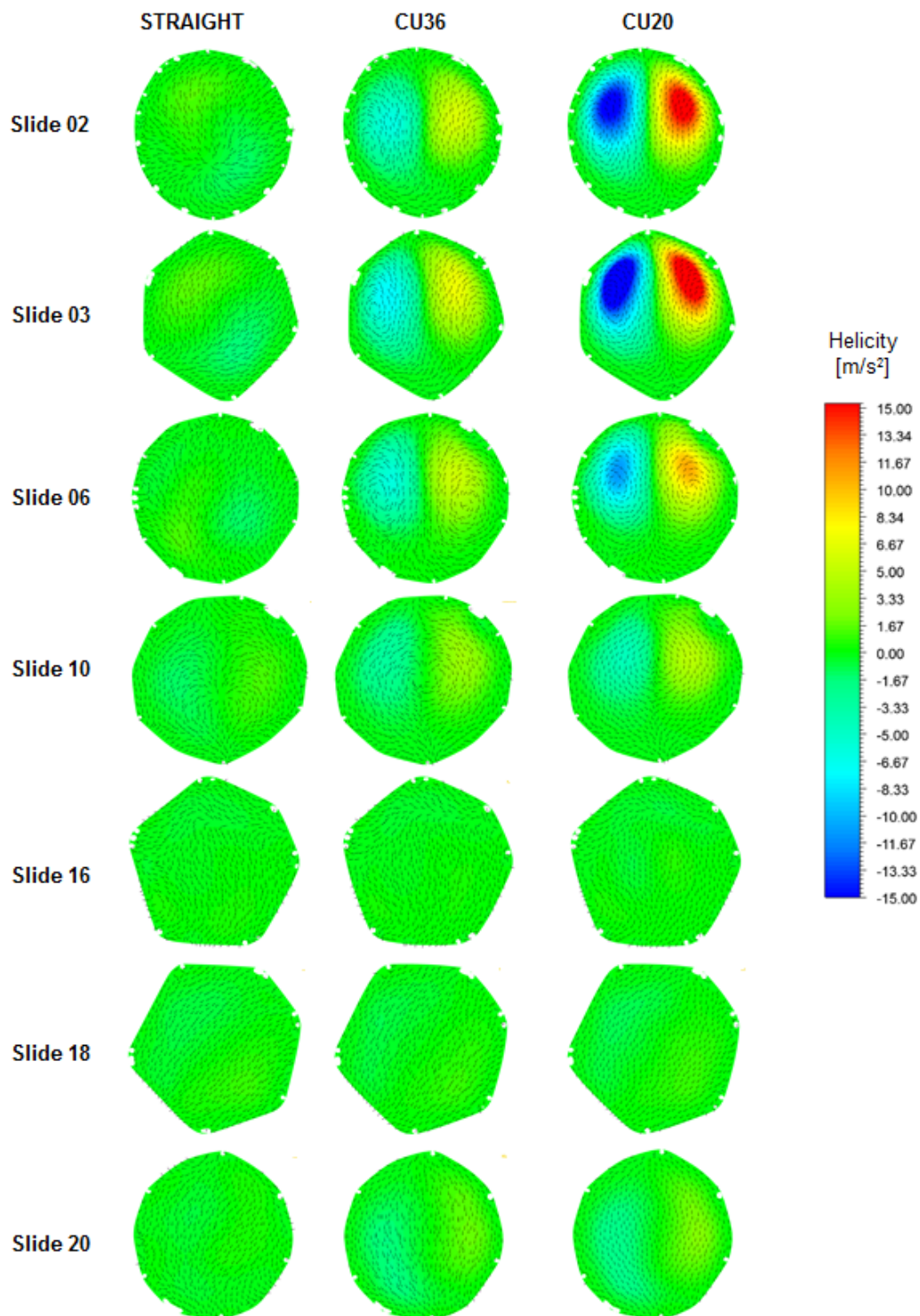


Figura 5.8. Mappe colorimetriche dell'elicità del sangue in differenti sezioni trasversali. Valori di elicità positivi corrispondono a rotazioni del fluido in senso orario, viceversa valori negativi si riferiscono a rotazioni antiorarie. I vettori sullo sfondo descrivono la direzione e il verso della velocità del fluido.

Tabella 5.5. Valori massimi e minimi dell'elicità del sangue riscontrati nel presente lavoro

Modello	Valore minimo [$m s^{-2}$]	Valore massimo [$m s^{-2}$]
<i>Straight</i>	-1,65	1,62
<i>CU36</i>	-7,65	7,2
<i>CU20</i>	-21,54	20,11

che descrive l'evoluzione del moto del fluido in strutture elicoidali all'interno del condotto [15, 68]. Essa è definita dal prodotto scalare tra il rotore del vettore velocità del fluido e il vettore velocità medesimo [15, 30]:

$$H = (\nabla \times \mathbf{u}) \cdot \mathbf{u}$$

Valori di elicità positivi corrispondono a rotazioni del fluido in senso orario, viceversa valori negativi si riferiscono a rotazioni antiorarie.

Anche se i flussi secondari sono presenti in tutti e tre i modelli esaminati, essi diventano significativi solo per le configurazioni CU36 e CU20, con valori di elicità superiori a $10 m s^{-2}$.

Nello specifico, nel presente lavoro sono stati rilevati valori di elicità variabili in funzione della curvatura del condotto, maggiori (in modulo) quanto più il raggio di curvatura diminuisce (Tabella 5.5).

Secondo studi recenti [30, 67, 68] l'elicità svolgerebbe un ruolo importante nella mecano-trasduzione a livello delle cellule del tessuto vascolare, confermando l'esistenza di uno stretto legame tra i moti elicoidali del fluido al centro del condotto e fenomeni di trasporto attraverso la parete.

I risultati ottenuti in questa sede sembrano concordare con quanto riscontrato in studi precedenti [30, 68], pur nella consapevolezza che l'analisi dei rapporti tra *bulk flow* e risposta del tessuto richiederebbe una trattazione specifica e più approfondita che esula dagli scopi del presente lavoro.

La presenza dello stent, qualunque sia la configurazione geometrica del condotto, altera la fluidodinamica locale del sangue, determinando la generazione di vorticosità (laminari) in prossimità delle maglie dello stent stesso (Figura 5.9).

Tali perturbazioni nel campo di moto del fluido influenzano gli sforzi fluidodinamici sulla superficie endoteliale. In Figura 5.10 vengono mostrate le mappe colorimetriche del *Wall Shear Stress* (WSS). Le differenze più significative sono state osservate nelle sezioni prossime all'ingresso della regione caratterizzata

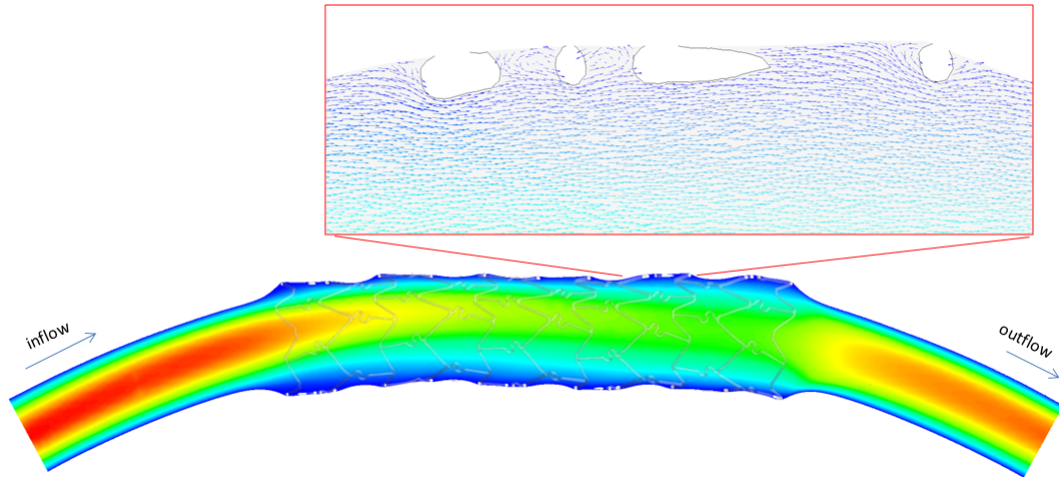


Figura 5.9. Mappa colorimetrica della velocità del sangue per il modello CU36, con particolare riferimento ai ricircoli di fluido in prossimità delle maglie dello stent.

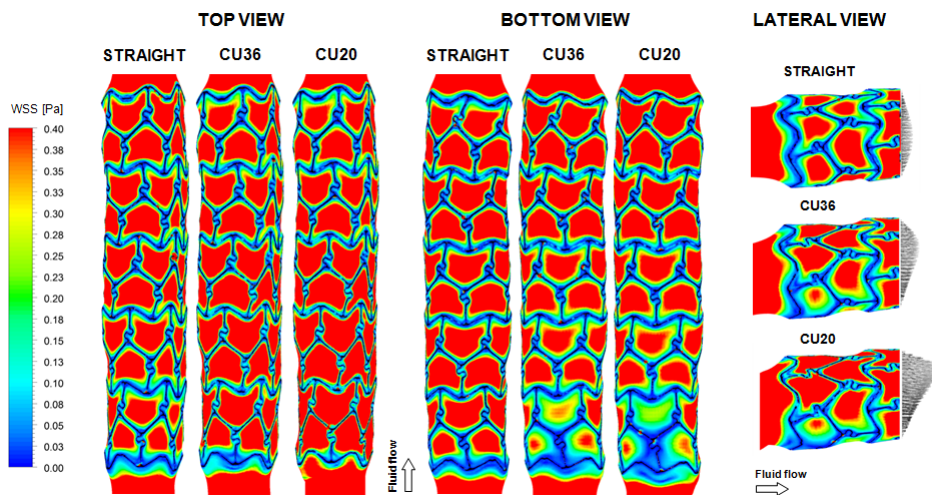


Figura 5.10. Analisi del Wall Shear Stress all'interfaccia lume/parete vascolare: vista dall'alto (pannello di sinistra), dal basso (pannello di centro) e laterale (pannello di destra). La scala di colori è stata appositamente ristretta all'intervallo 0 – 0,4 Pa per evidenziare le regioni con bassi valori di WSS.

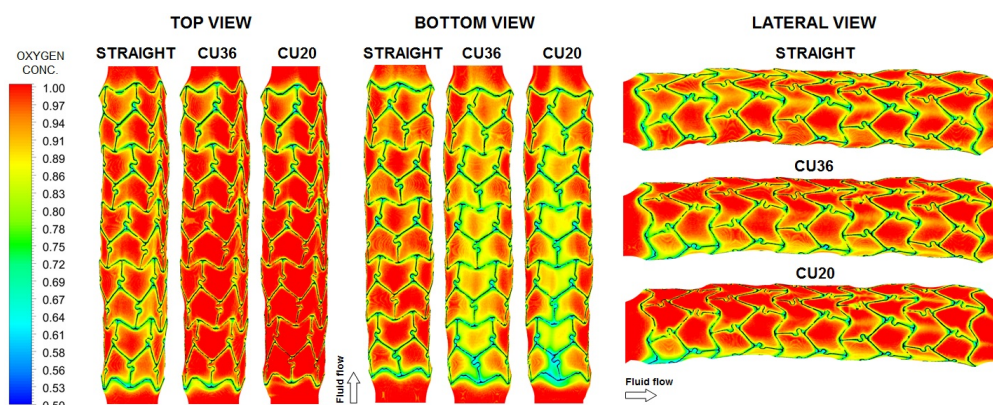


Figura 5.11. Mappa di concentrazione di ossigeno all'interfaccia endoteliale per le tre configurazioni esaminate. Valori minimi di concentrazione di ossigeno si riscontrano in prossimità dello stent. In aggiunta, la curvatura del condotto influenza la distribuzione dell'ossigeno.

dalla presenza dello stent: nei condotti curvilinei, infatti, in corrispondenza dell'intradosso si hanno aree di ricircolo di sangue e gradienti di velocità notevolmente ridotti, cui corrispondono livelli di WSS estremamente bassi. Secondo quanto riportato in [59], WSS dell'ordine di 4 dyne cm^{-2} costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie aterosclerotiche.

Il presente lavoro, comparando i risultati delle simulazioni al computer con le immagini istologiche, conferma che la maggiore crescita di neointima nella parte inferiore del condotto potrebbe essere dovuta alle perturbazioni del campo di moto dovute alle diverse curvature del vaso. Pertanto, le dirette correlazioni tra emodinamica e sviluppo di ISR evidenziate in studi precedenti [48, 49, 53, 66, 99], sono in pieno accordo con quanto riscontrato in questa sede.

5.3.2 Trasporto di ossigeno

La presenza di una struttura altamente complessa come quella dello stent modifica il trasporto dell'ossigeno nel lume e nella parete vascolare. In particolare, in Figura 5.11 viene rappresentata la mappa di concentrazione di ossigeno sulla superficie endoteliale.

In primo luogo, è possibile notare che i valori minimi si hanno in prossimità delle maglie dello stent, dove il flusso ematico in direzione anterograda è fortemente rallentato o è addirittura retrogrado (vorticosità laminari). Inoltre si osservano maggiori carenze di ossigeno laddove la geometria dello stent è

particolarmente complessa (e.g. nelle zone di *link* tra maglie adiacenti).

I valori minimi della concentrazione di ossigeno registrati nel presente lavoro corrispondono al 47,6% - 48,2% - 44,3% del valore di riferimento per i modelli *Straight-CU36-CU20* rispettivamente.

In secondo luogo, al variare del raggio di curvatura del condotto, si riscontrano minori concentrazioni di ossigeno nelle sezioni prossime all'ingresso nella regione caratterizzata dallo stent.

Ciò concorda con l'ipotesi secondo cui l'ossigeno venga trasportato essenzialmente per trasporto convettivo nel lume vascolare [65]: laddove tale forma di trasporto sia fortemente ostacolata (aree a bassa velocità), la concentrazione locale di ossigeno diminuisce in modo significativo.

Per analizzare meglio l'influenza della fluidodinamica sul trasporto di massa, in Figura 5.12 viene mostrata la mappa di concentrazione di ossigeno su differenti sezioni del condotto (per il posizionamento di tali sezioni si faccia riferimento alla Figura 5.2): le frecce indicano le aree con maggiore ricrescita di tessuto neointimale intorno alla maglia dello stent. I risultati evidenziano come la curvatura del condotto alteri profondamente la distribuzione dell'ossigeno nel lume vascolare, soprattutto per quanto riguarda le sezioni prossime all'*inflow*. Sebbene la misura *in vivo* della tensione di ossigeno non sia stata effettuata per il presente modello animale, dalle simulazioni al computer è emerso che le aree soggette ad un minore apporto di ossigeno corrispondono alle regioni con maggiore spessore del tessuto neointimale osservabili dalle immagini istologiche. Ciò è risultato particolarmente valido per le configurazioni con una curvatura del condotto più accentuata, confermando uno stretto rapporto tra la geometria del vaso e il trasporto di massa [65, 73]. Benchè i valori riscontrati nel presente lavoro non consentano di parlare di ipossia del tessuto vascolare, è comunque evidente che lo sviluppo di patologie a carico della parete arteriosa, quali NIH e ISR, si manifesti preferenzialmente in aree soggette a basse concentrazioni di ossigeno [17, 18].

Al fine di approfondire le possibili correlazioni tra configurazione geometrica del condotto, alterazioni nella fluidodinamica locale e nel trasporto di ossigeno e abnorme risposta biologica del tessuto, nelle Figure 5.13, 5.14, 5.15 sono stati rappresentati gli andamenti del *Wall Shear Stress* e della concentrazione di ossigeno lungo il perimetro di tre differenti sezioni trasversali al fine di confrontare la variazione di tali quantità con la ricrescita del tessuto neointimale.

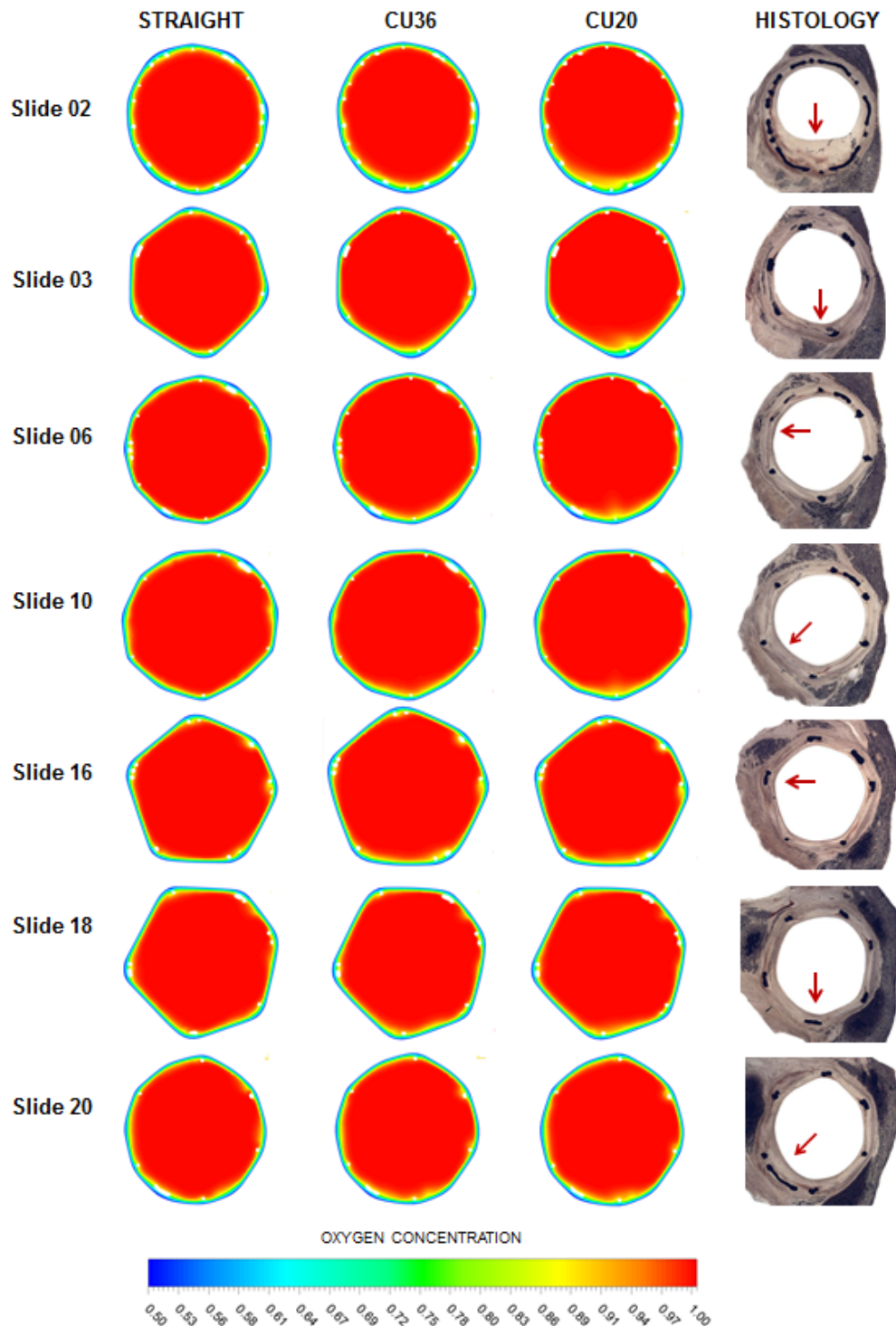


Figura 5.12. Mappe di concentrazione di ossigeno in tre differenti sezioni di interesse (dall'alto verso il basso), all'aumentare della curvatura del condotto (da sinistra verso destra). Le frecce indicano le aree con maggiore ricrescita di tessuto neointimale.

In primo luogo è possibile notare come esista una stretta corrispondenza tra posizione delle maglie dello stent e diminuzione del valore locale tanto dello sforzo di taglio quanto della concentrazione di ossigeno. Ciò sembra suggerire che l'impianto di una struttura altamente complessa come quella di uno stent induca profonde modifiche sulla fluidodinamica e sul trasporto di massa, con possibili ripercussioni sullo stato di salute del tessuto.

In secondo luogo, in regioni ben circoscritte, ossia per $-150^\circ < \theta < -100^\circ$ nella slide 3, $-120^\circ < \theta < -90^\circ$ nella slide 10 e $-100^\circ < \theta < -80^\circ$ nella slide 18, estese aree con bassi valori di WSS e di concentrazione di ossigeno corrispondono, nelle istologie, ad uno spessore di neointima particolarmente accentuato. Tali regioni corrispondono alla superficie inferiore del vaso coronarico (corrispondente all'intradosso per i modelli CU36 e CU20) laddove gli effetti della curvatura del condotto sulla fluidodinamica locale sono più evidenti. Alla luce di queste considerazioni, l'intradosso sembra essere l'area più esposta allo sviluppo di patologie aterosclerotiche, come peraltro riscontrato in [17, 18, 73].

5.3.3 Rilascio e trasporto di farmaco

Benchè lo stent impiantato nel modello animale qui investigato non rilasci alcun tipo di farmaco, nel presente lavoro è stato simulato il rilascio di Paclitaxel allo scopo di segnalare alcune linee guida per il *design* di tali dispositivi alla luce di una abnorme risposta biologica del tessuto osservabile dalle immagini istologiche.

In particolare, il rilascio di farmaco dallo stent è stato descritto da una funzione decrescente nel tempo, mediante l'implementazione di un flusso proporzionale all'inverso della radice quadrata nel tempo (par.4.3).

Alcuni fattori, come, ad esempio, la costante di diffusione del farmaco nel rivestimento polimerico, il gradiente di concentrazione tra coating e ambiente esterno, le proprietà fisiche caratteristiche del substrato su cui è caricato il farmaco, possono influenzare la dinamica del rilascio [21, 93].

I risultati ottenuti in questa sede mostrano che il farmaco rilasciato nel lume viene, per la maggior parte, "lavato via" dalla corrente ematica.

Inoltre, nel lume, il farmaco tende ad accumularsi laddove la velocità del sangue è quasi nulla (e.g. zone a valle delle maglie dove si creano vortici a bassa velocità), aumentando così la concentrazione locale.

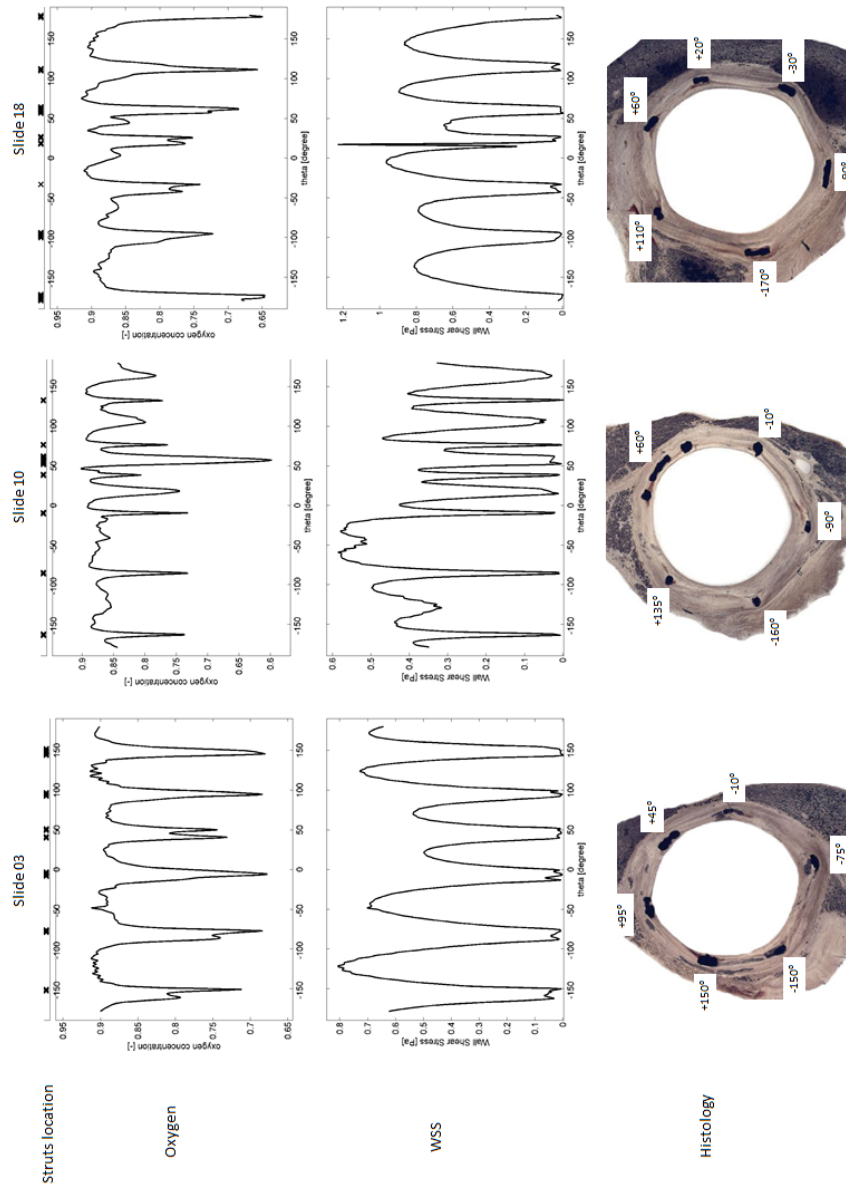


Figura 5.13. Confronto quantitativo tra WSS, concentrazione di ossigeno e ISR. *Straight model.*

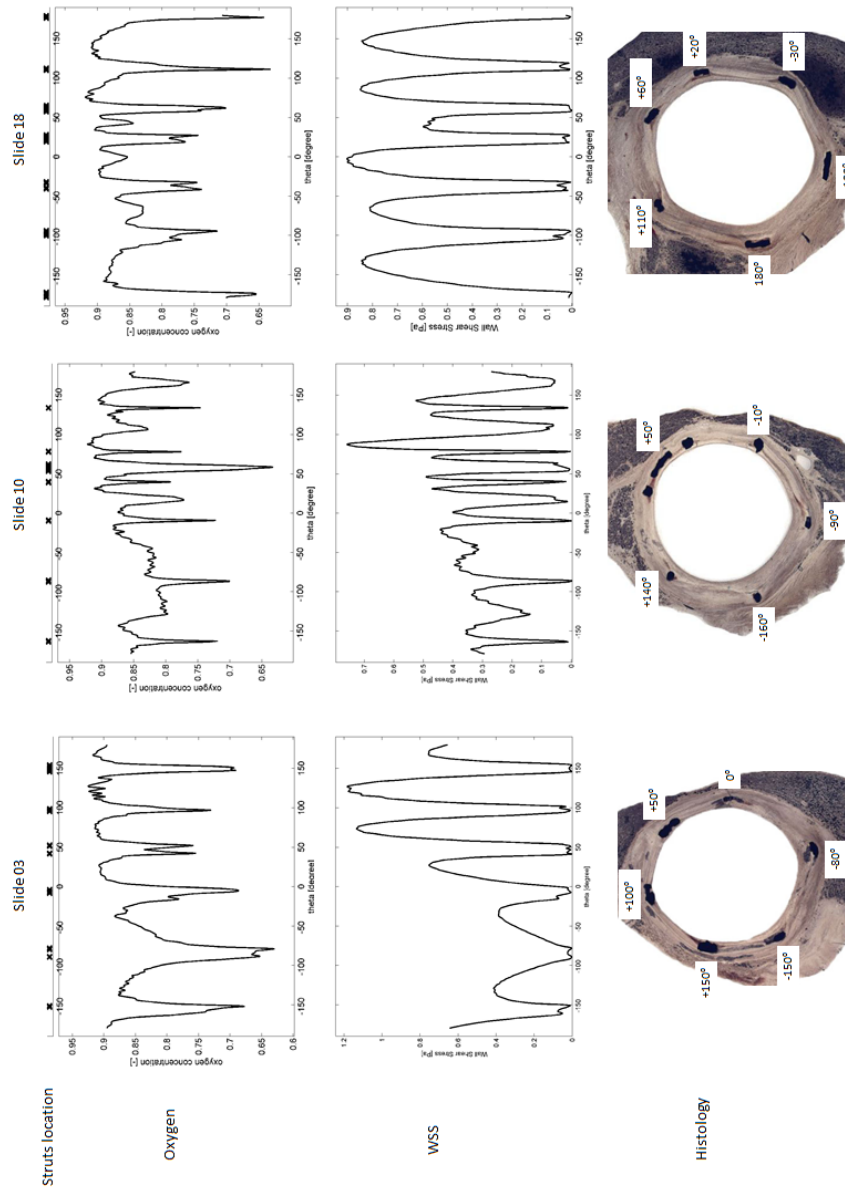


Figura 5.14. Confronto quantitativo tra WSS, concentrazione di ossigeno e ISR. *CU36 model.*

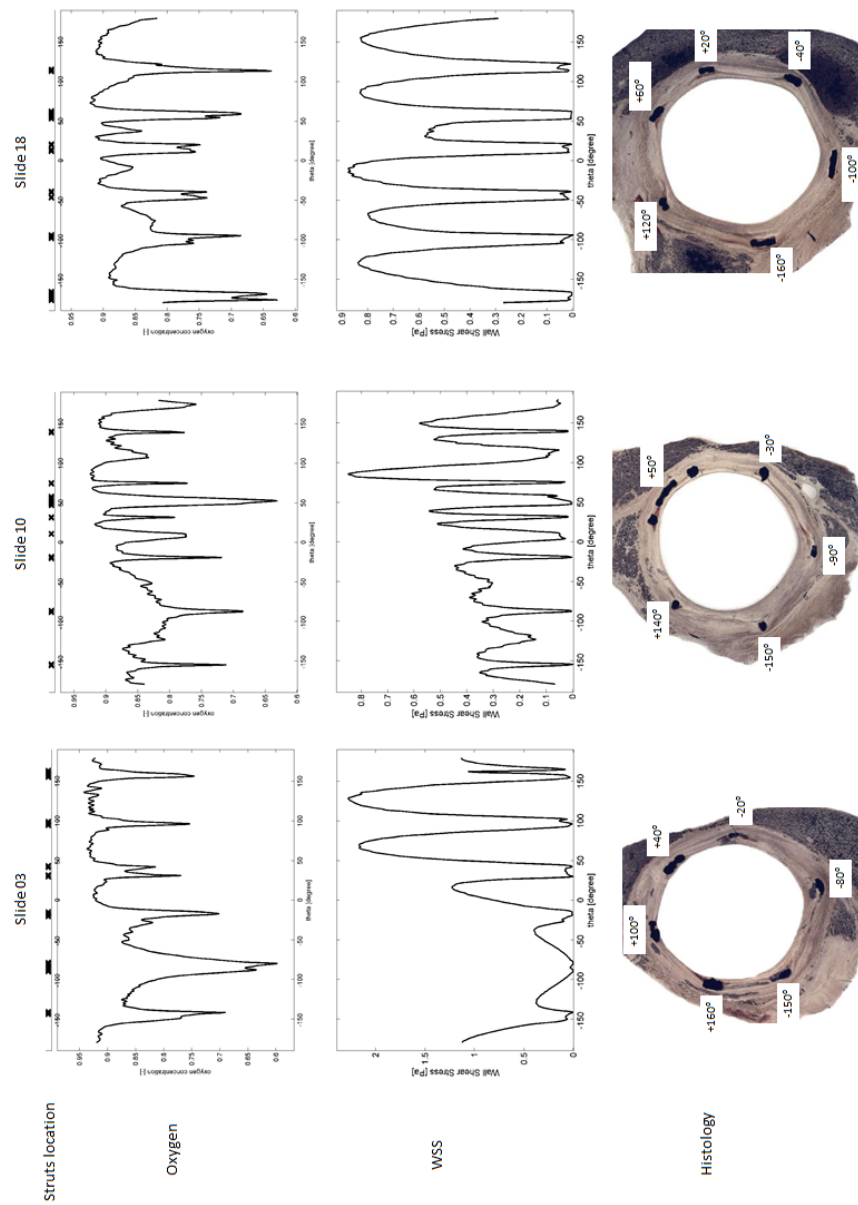


Figure 5.15. Confronto quantitativo tra WSS, concentrazione di ossigeno e ISR. *CU20 model.*

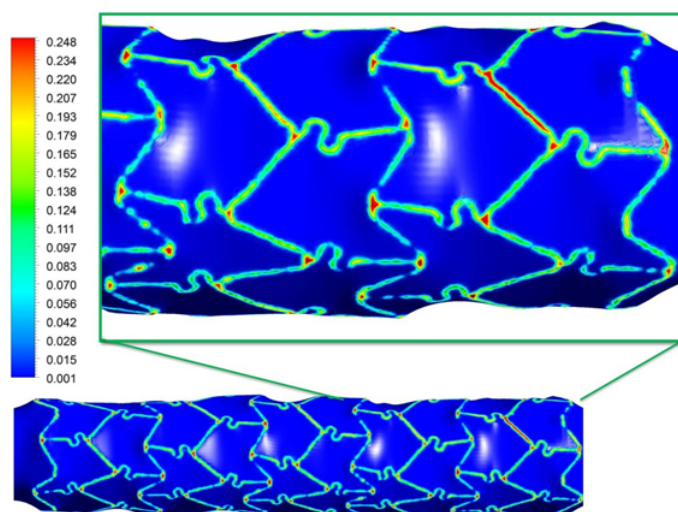


Figura 5.16. Concentrazione totale di farmaco sulla superficie endoteliale, con vista particolare in vicinanza della sezione di uscita.

In Figura 5.16, si nota che, nella parete vascolare, il farmaco si concentra principalmente nelle vicinanze delle maglie dello stent, in misura maggiore in corrispondenza delle giunzioni tra maglie adiacenti. Da ciò si potrebbe dedurre che il *pattern* di distribuzione del farmaco sia fortemente dipendente dal design dello stent, confermando quanto riscontrato in lavori precedenti [10, 21].

In alcune aree sembra che il farmaco rilasciato non venga assorbito dalla parete vascolare. In realtà, questo dipende dal posizionamento dello stent: quando le maglie non sono in contatto con l'endotelio, il farmaco rilasciato si disperde immediatamente nel lume ed è trasportato a valle dalla corrente ematica senza penetrare nel tessuto.

La concentrazione di farmaco residente nell'arteria varia nel tempo: aumenta nelle prime ore dall'inizio del rilascio per poi diminuire gradualmente nelle ore successive.

In Figura 5.17 è proposta una visualizzazione intuitiva del processo di diffusione del Paclitaxel nella parete vascolare: le isosuperfici rappresentano il luogo dei punti appartenenti al dominio solido aventi concentrazione costante di farmaco pari a 0,02. Da un'analisi più quantitativa del fenomeno (Figura 5.18) si potrebbe dedurre che il picco massimo di concentrazione di farmaco nell'arteria si verifica tra le 4 e le 8 ore dall'impianto. Inoltre, mentre nel lume vascolare il trasporto è dominato dalla componente convettiva, per cui il farmaco viene rapidamente trasportato via dalla corrente ematica, nel dominio solido il processo è governato dalla sola diffusione per cui il Paclitaxel si distribuisce

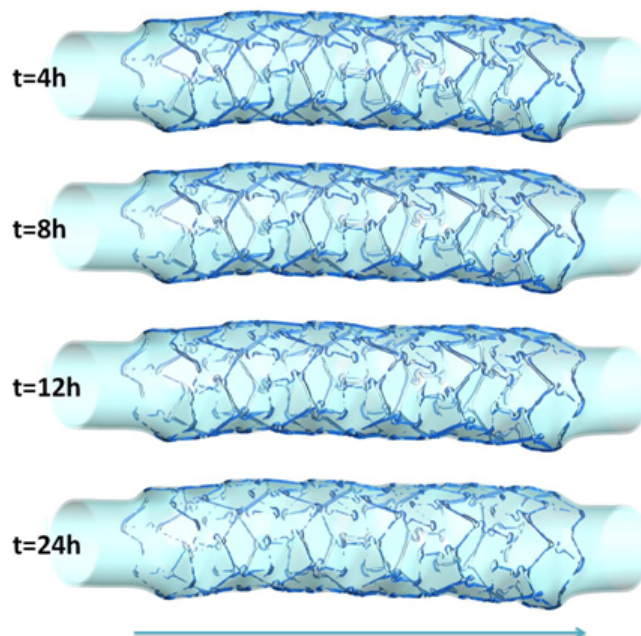


Figura 5.17. Isosuperfici costituite dal luogo dei punti appartenenti al dominio solido aventi concentrazione costante di farmaco pari a 0,02. Dall'alto verso il basso: immagini registrate a 4, 8, 12, 24 ore dall'inizio del rilascio.

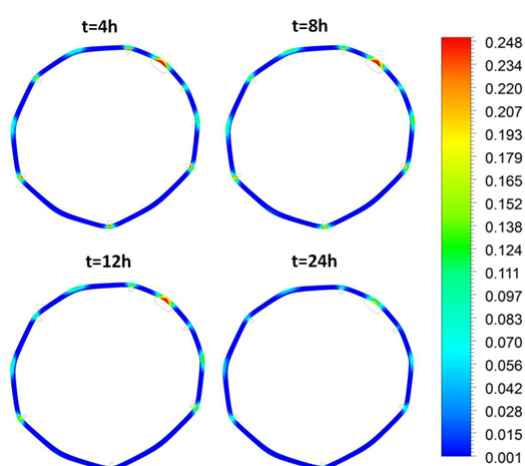


Figura 5.18. Mappa di concentrazione di farmaco registrata in diversi istanti di tempo. Per la localizzazione della sezione trasversale lungo il condotto si faccia riferimento alla Figura 5.2

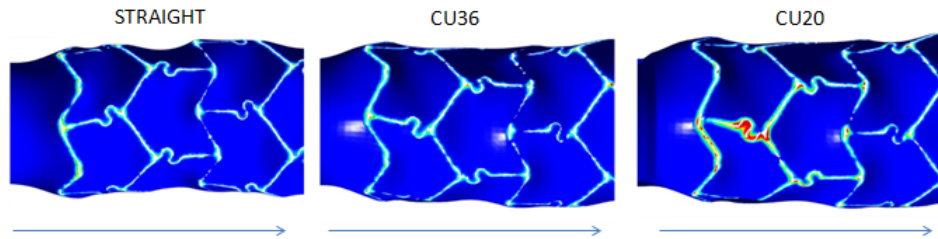


Figura 5.19. Effetto della curvatura del condotto sulla distribuzione di farmaco all'interfaccia endoteliale, con particolare riferimento alla superficie inferiore del vaso (intradosso)

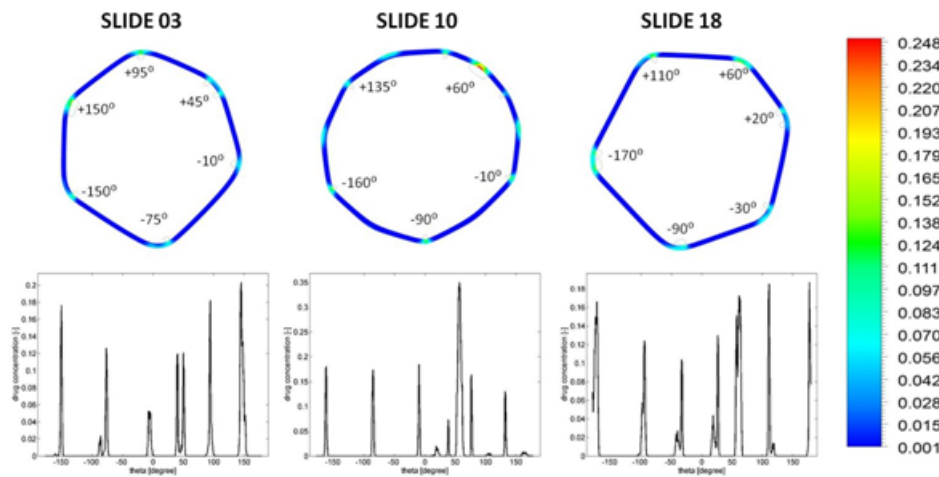


Figura 5.20. Mappa colorimetrica della concentrazione di farmaco e profilo di concentrazione lungo il perimetro di tre sezioni trasversali. *Straight model*.

omogeneamente nello spazio intorno allo stent.

La presenza di curvature influenza in maniera significativa le modalità di trasporto delle specie chimiche all'interno della parete vascolare. In particolare, nelle regioni in cui la velocità del fluido è estremamente ridotta (e.g. in prossimità dell'intradosso all'ingresso della regione caratterizzata dallo stent) si verifica un accumulo di farmaco rilasciato dallo stent e, di conseguenza, un aumento della concentrazione locale di Paclitaxel (Figura 5.19). Tale fenomeno è particolarmente evidente nel modello CU20, essendo la curvatura del condotto un fattore fondamentale nell'alterare la fluidodinamica locale del sangue.

Nelle Figure 5.20, 5.21, 5.22 è possibile osservare che, a 24 ore dall'impianto, il farmaco è sostanzialmente confinato nelle immediate vicinanze dello stent da cui è rilasciato, diffondendo solo in parte nel tessuto circostante. Questo fatto sembra dimostrare, seppur in maniera molto superficiale e qualitativa, l'efficacia degli stent a rilascio di farmaco: essi vanno ad intervenire specificatamente

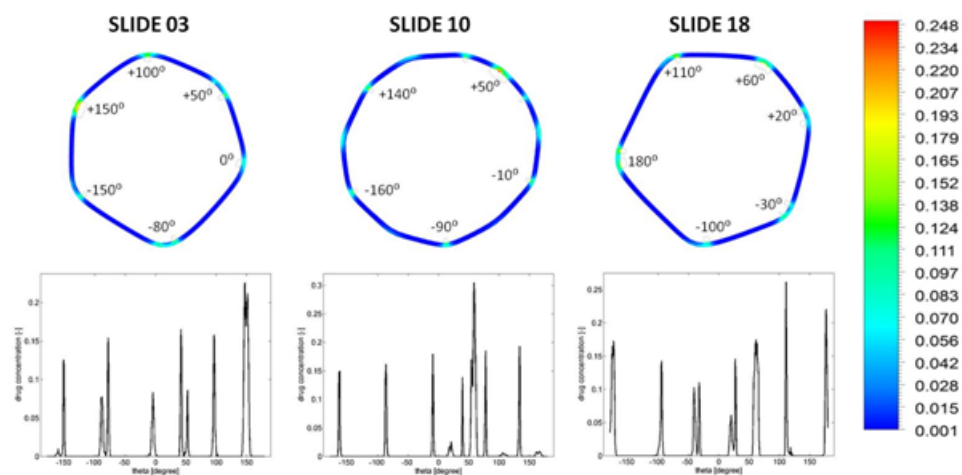


Figura 5.21. Mappa colorimetrica della concentrazione di farmaco e profilo di concentrazione lungo il perimetro di tre sezioni trasversali. *CU36 model*.

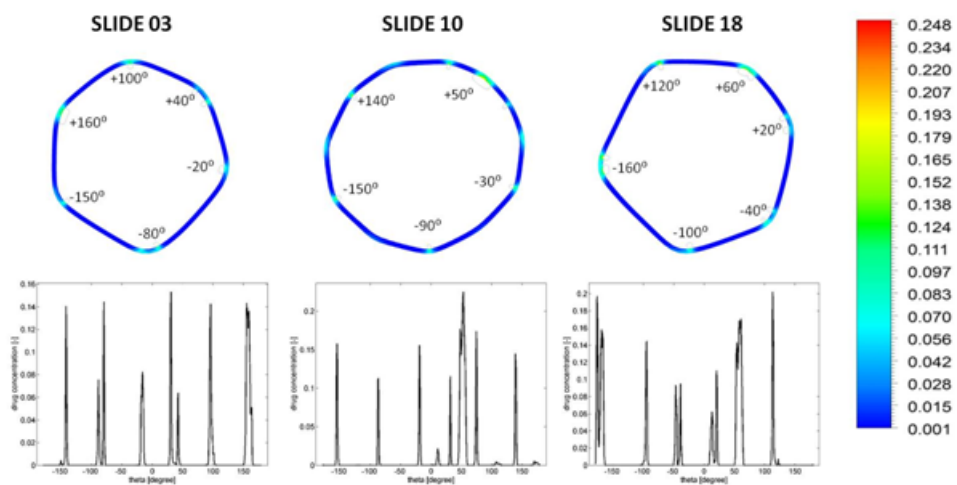


Figura 5.22. Mappa colorimetrica della concentrazione di farmaco e profilo di concentrazione lungo il perimetro di tre sezioni trasversali. *CU20 model*.

sulle aree in prossimità delle maglie, ovvero quelle più esposte al rischio per lo sviluppo di NIH e ISR.

Capitolo 6

Conclusioni e sviluppi futuri

Il successo clinico degli stent è tuttora messo in discussione da notevoli complicanze post-impianto quali l'iperplasia della neointima (NIH) e la conseguente in-stent ristenosi (ISR), due fenomeni altamente complessi le cui cause non sono ancora del tutto chiare.

In questa sede, si è deciso di focalizzare l'attenzione sulle possibili correlazioni tra configurazione geometrica del vaso coronarico, alterazioni nella fluidodinamica locale e nel trasporto di ossigeno e abnorme risposta biologica del tessuto osservabile mediante sezioni istologiche.

In particolare, l'uso di tecniche avanzate di ricostruzione di immagini 3D (*micro-CT*) ha consentito di approfondire le interazioni tra fluidodinamica e trasporto di massa in configurazioni il più possibile "vicine" a quelle riscontrabili *in vivo* nelle immediate condizioni post-impianto.

Nonostante il *device* utilizzato nel presente modello animale non sia un *Drug-Eluting Stent*, in questo studio si è analizzato anche il rilascio di Paclitaxel, un agente in grado di inibire la ricrescita cellulare.

I risultati ottenuti dalle simulazioni al calcolatore hanno evidenziato che la porzione prossimale del condotto caratterizzata dalla presenza dello stent è quella più esposta al rischio di sviluppare ristenosi, confermando quanto riportato in [69]. Infatti, da una parte l'impianto dello stent comporta una brusca variazione del diametro del condotto, dall'altra le curvature del vaso inducono significative perturbazioni del campo di moto del sangue. Nello specifico, un'estesa regione soggetta a bassi valori di WSS è stata rilevata in prossimità dell'intradosso della superficie endoteliale. In accordo con [59], tali aree sembrerebbero quelle più predisposte allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche. Alla luce delle immagini

istologiche è plausibile sostenere che l'asimmetrica distribuzione di ISR lungo il condotto potrebbe essere dovuta alle alterazioni fluidodinamiche indotte dalle curvature del vaso coronarico.

La parte di endotelio situata nell'intradosso risulta altresì soggetta ad un minor apporto di ossigeno; in particolare, all'aumentare della curvatura del condotto, in queste regioni è possibile notare una stretta corrispondenza tra elevato spessore di tessuto neointimale (istologie) e bassa concentrazione di ossigeno (simulazioni computazionali).

È noto dalla letteratura scientifica che esiste una diretta correlazione tra elevata crescita di neointima e condizioni di ipossia ($P_{O_2} < 10mmHg$) nel tessuto [14, 81]. Sebbene i valori minimi di concentrazione riscontrati nel presente lavoro (dell'ordine del 45% rispetto alla concentrazione di riferimento) non siano sufficientemente ridotti per far pensare ad uno stato di ipossia della parete vascolare, è ragionevole ipotizzare che una condizione persistente di scarsa ossigenazione potrebbe influire negativamente, soprattutto nel lungo periodo, sull'omeostasi del tessuto. Tali osservazioni, peraltro, concordano con quanto riscontrato in recenti studi sperimentali [17, 18].

Infine, dall'analisi del fenomeno di rilascio di farmaco dallo stent, è emerso che la distribuzione di Paclitaxel nel tessuto vascolare dipende da due fattori principali quali il *design* dello stent e il posizionamento dello stent stesso all'interno del vaso. Maggiori concentrazioni locali di farmaco, infatti, sono state riscontrate laddove la geometria dello stent è particolarmente complessa (e.g. in corrispondenza delle giunzioni tra maglie adiacenti), in pieno accordo con lavori di letteratura precedenti [10]. Inoltre, nelle aree in cui la struttura metallica non entra in contatto con la superficie endoteliale (e.g. per imperfezioni nella procedura chirurgica), la concentrazione di Paclitaxel nel circostante tessuto vascolare risulta minore. In aggiunta, la distribuzione di farmaco nella parete vascolare sembra dipendere, seppur in ridotta misura, dalla curvatura del condotto: essendo questa un fattore fondamentale nel determinare il campo di moto del sangue, laddove la velocità del fluido è estremamente ridotta (e.g. in prossimità dell'intradosso all'ingresso della regione caratterizzata dallo stent) si verifica un accumulo di farmaco e, di conseguenza, un aumento della concentrazione locale di Paclitaxel.

Benchè lo stent impiantato nel modello animale qui investigato non rilasci alcun tipo di farmaco, il presente lavoro conferma l'importanza della Fluidodinamica

Computazionale (CFD) nell'affrontare problemi di trasporto di massa su una geometria estremamente realistica e complessa, sia in ambito industriale per migliorare il *design* di tali dispositivi sia in ambito clinico per perfezionare la procedura chirurgica e diminuire il rischio di malapposizione dello stent stesso.

Il presente lavoro di tesi non è esente da importanti limitazioni. In primo luogo, la parete vascolare è stata approssimata mediante un unico strato di materiale solido, continuo; se questa ipotesi risulta ragionevole per indagare il trasporto puramente diffusivo di molecole di piccole dimensioni (e.g. ossigeno) [65, 101], non è altrettanto efficace per studiare il trasporto di farmaco, per il quale sarebbe opportuno considerare la componente di filtrazione convettiva all'interno della struttura porosa del tessuto [102]. In secondo luogo, in questa sede si è scelto di imporre un regime di moto stazionario, sia per la fluidodinamica sia per il trasporto di ossigeno: mentre per quest'ultimo studi precedenti hanno dimostrato la scarsa influenza della pulsatilità del moto sulla trasporto di massa nella parete vascolare [88], non è altrettanto vero per il campo fluidodinamico. Il flusso di sangue imposto dal muscolo cardiaco *in vivo*, infatti, è evidentemente pulsatile e tale caratteristica potrebbe notevolmente influenzare lo stato di sforzo fluidodinamico agente sulla membrana endoteliale. Tuttavia, l'analisi dei rapporti tra *bulk flow* e risposta del tessuto richiederebbe una trattazione specifica e più approfondita che esula dagli scopi prefissati per il presente lavoro.

Inoltre, i modelli implementati non hanno preso in considerazione la *compliance* delle pareti vascolari e i movimenti del condotto durante il ciclo cardiaco. L'assunzione di pareti rigide, non complianti, è stata dettata dal fatto che l'impianto di uno stent provoca un "irrigidimento" del vaso coronarico. Tale ipotesi potrebbe perdere validità per le porzioni prossimali e distali del condotto, pertanto un'analisi fluido-struttura potrebbe essere utile nel determinare tali variazioni sul campo fluidodinamico.

Da un punto di vista biologico, l'utilizzo complementare di altre tecniche di *imaging* quali Tomografia a Coerenza Ottica (OCT), Tomografia a Proiezioni Ottiche (OPT) o Ultrasuoni Intravascolari (IVUS), potrebbe fornire ricostruzioni più dettagliate non solo della geometria dello stent *in situ* ma anche della struttura della parete, nonché, se del caso, della dimensione e della distribuzione della placca aterosclerotica.

Bibliografia

- [1] *ANSYS CFX-Solver Theory Guide*. ANSYS Inc., 2010.
- [2] G. Acharyab and K. Park. Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58:387–401, 2006.
- [3] L. Ai and K. Vafai. A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall. *Int. J. Heat Mass Transfer*, 49:1568–1591, 2006.
- [4] L. Back, J. Radbill, and D. Crawford. Analysis of oxygen transport from pulsatile, viscous blood flow to diseased coronary artery of man. *Journal of Biomechanics*, 10:763–774, 1977.
- [5] B. Balakrishnan, J.F. Dooley, G. Kopia, and E.R. Edelman. Intravascular drug release kinetics dictate arterial drug deposition, retention, and distribution. *Journal of Controlled Release*, 123:100–108, 2007.
- [6] B. Balakrishnan, J.F. Dooley, G. Kopia, and E.R. Edelman. Thrombus causes fluctuations in arterial drug delivery from intravascular stents. *Journal of Controlled Release*, 131:173–180, 2008.
- [7] B. Balakrishnan, A.R. Tzafiriri, P. Seifert, A. Groothuis, C. Rogers, and E.R. Edelman. Strut position, blood flow, and drug deposition implications for single and overlapping drug-eluting stents. *Circulation*, 111:2958–2965, 2005.
- [8] S.G. Barker, A. Talbert, S. Cottam, P.A. Baskerville, and J.F. Martin. Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasa vasorum in the pig. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 13:70–77, 1993.
- [9] P. Biscari, S. Minisini, D. Pierotti, G. Verzini, and P. Zunino. Controlled release with finite dissolution rate. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 71(3):731–752, 2011. cited By (since 1996) 1.

- [10] A. Borghi, E. Foa, R. Balossino, F. Migliavacca, and G. Dubini. Modelling drug elution from stents: effects of reversible binding in the vascular wall and degradable polymeric matrix. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 11:367–377, 2008.
- [11] D.G. Buerk and T.K. Goldstick. Arterial wall oxygen consumption rate varies spatially. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, 243:948–958, 1982.
- [12] C.G. Caro, J.M. Fitz-Gerald, and R.C. Schroter. Atheroma and arterial wall shear observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 177, 1971.
- [13] R.C. Schroter C.G. Caro, T.J. Pedley and W.A.Seed. *The Mechanics of the Circulation*. Cambridge University Press, 2012.
- [14] A.N. Cheema, T. Hong, N. Nili, A. Segev, J.G. Moffat, K.E. Lipson, A.R. Howlett, D.W. Holdsworth, M.J. Cole, B. Qiang, F.Kolodgie, R. Virmani, D.J. Stewart, and B.H. Strauss. Adventitial microvessel formation after coronary stenting and the effects of su11218, a tyrosine kinase inhibitor. *Journal of American College of Cardiology*, 47:1067–1075, 2006.
- [15] C. Chiastra, S. Morlacchi, S. Pereira, G. Dubini, and F. Migliavacca. Computational fluid dynamics of stented coronary bifurcations studied with a hybrid discretization method. *European Journal of Mechanics B/Fluids*, 35:76–84, 2012.
- [16] J.J. Chiu and S. Chien. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiological Reviews*, 91:327–387, 2011.
- [17] G. Coppola and C. Caro. Oxygen mass transfer in a model three-dimensional artery. *J. R. Soc. Interface*, 5:1067–1075, 2008.
- [18] G. Coppola and C. Caro. Arterial geometry, flow pattern, wall shear and mass transport: potential physiological significance. *J. R. Soc. Interface*, 6:519–528, 2009.
- [19] M.L. Costantino. Dispense del corso di *Progettazione di Sistemi di Supporto alla Vita*. Politecnico di Milano.

- [20] D.W. Crawford and D.H. Blankenhorn. Arterial wall oxygenation, oxyradicals, and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 89:97–108, 1991.
- [21] E. Cutrì, P. Zunino, S. Morlacchi, C. Chiastra, and F. Migliavacca. Drug delivery patterns for different stenting techniques in coronary bifurcations: a comparative computational study. *Biomech Model Mechanobiol*, DOI 10.1007/s10237-012-0432-5, 2012.
- [22] C. D’Angelo, P. Zunino, A. Porpora, S. Morlacchi, and F. Migliavacca. Model reduction strategies enable computational analysis of controlled drug release from cardiovascular stents. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 71:2312–2333, 2011.
- [23] P.F. Davies. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiological Reviews*, 75:519–560, 1995.
- [24] T.E. Diller, B.B. Mikic, and P.A. Drinker. Shear-induced augmentation of oxygen transfer in blood. *Journal of Biomechanical Engineering*, 102:67–72, 1980.
- [25] Denis Doorly and Spencer Sherwin. Geometry and flow. In *Cardiovascular mathematics*, volume 1 of *MS&A. Model. Simul. Appl.*, pages 177–209. Springer Italia, Milan, 2009.
- [26] G. Dubini. Appunti del corso di *Biofluidodinamica*. Politecnico di Milano.
- [27] J.F. Dyet, W.G. Watts, D.F. Ettles, and A.A. Nicholson. Mechanical properties of metallic stents: How do these properties influence the choice of stent for specific lesions? *CardioVascular and Interventional Radiology*, 23:47–54, 2000.
- [28] L. Formaggia, S. Minisini, and P. Zunino. Stent a rilascio di farmaco: una storia di successo per la matematica applicata. Technical Report 11, MOX, Politecnico di Milano, 2011.
- [29] J.S. Forrester, M. Fishbein, R. Helfant, and J. Fagin. A paradigm for restenosis based on cell biology: Clues for the development of new preventive therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 17:758–769, 1991.

- [30] D. Gallo, D.A. Steinman, P.B. Bijari, and U. Morbiducci. Helical flow in carotid bifurcation as surrogate marker of exposure to disturbed shear. *Journal of Biomechanics*, 45:2398–2404, 2012.
- [31] S. Glagov, C. Zarins, D.P. Giddens, and D.N. Ku. Hemodynamics and atherosclerosis, insights and perspective gained from studies of human arteries. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 112:1018–1029, 1988.
- [32] G. Guagliumi, M.A. Costa, and V. Sirbu. Strut coverage and late malapposition with paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction. *Circulation*, 123:274–281, 2011.
- [33] A. Guyton and J.E. Hall. *Fisiologia medica*. EdiSES, 1999.
- [34] A.W. Heldman, L. Cheng, G.M. Jenkins, P.F. Heller, Dong-Woon Kim, M. Ware Jr, C. Nater, R.H. Hruban, B. Rezai, B.S. Abella, K.E. Bunge, J.L. Kinsella, S.J. Sollott, E.G. Lakatta, J.A. Brinker, W.L. Hunter, and J.P. Froehlich. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation*, 103:2289–2295, 2001.
- [35] W.C. Heuper. Arteriosclerosis. the anoxemia theory. *Archives of Pathology*, 39:245–350, 1944.
- [36] T. Higuchi. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci*, 50:874–875, 1961.
- [37] Y. Huo, J.S. Choy, M. Svendsen, A.K. Sinha, and G.S. Kassab. Effects of vessel compliance on flow pattern in porcine epicardial right coronary arterial tree. *Journal of Biomechanics*, 42:594–602, 2009.
- [38] C.W. Hwang, A.D. Levin, M. Jonas, P.H. Li, and E.R. Edelman. Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents. *Circulation*, 111:1619–1626, 2005.
- [39] M.R. Kaazempur-Mofrad and C.R. Ethier. Mass transport in an anatomically realistic human right coronary artery. *Ann. Biomed. Eng.*, 29:121–127, 2001.

- [40] M.R. Kaazempur-Mofrad, S. Wada, J. G. Myers, and C.R. Ethier. Mass transport and fluid flow in stenotic arteries: Axisymmetric and asymmetric models. *Int. J. Heat. Mass. Tran.*, 48:4510–4517, 2005.
- [41] T. Karino. Microscopic structure of disturbed flows in the arterial and venous systems, and its implication in the localization of vascular diseases. *International Angiology*, 5:297–313, 1986.
- [42] G. Karner and K. Perktold. Effect of endothelial injury and increased blood pressure on albumin accumulation in the arterial wall: a numerical study. *J. Biomech.*, 33:709–715, 2000.
- [43] G. Karner, K. Perktold, and H.P. Zehentner. *Intra and Extracorporeal Cardiovascular Fluid Dynamics*, chapter 7. WIT-Press - Computational Mechanics Publications, 2000.
- [44] O. Kedem and A. Katchalsky. Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. *Biochem. Biophys. Acta.*, 27:229–246, 1958.
- [45] M. Khakpour and K. Vafai. Critical assessment of arterial transport models. *Int. J. Heat Mass Transfer*, 51:807–822, 2008.
- [46] N. Koshiha, J. Ando, X. Chen, and T. Hisada. Multiphysics simulation of blood flow and ldl transport in a porohyperelastic arterial wall model. *Journal of Biomechanical engineering*, 129:374–385, 2007.
- [47] D.N. Ku. Blood flow in arteries. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 29:399–434, 1997.
- [48] D.N. Ku, D.P. Giddens, C.K. Zarins, and S. Glagov. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*, 5:293–302, 1985.
- [49] J.F.Jr. LaDisa, I. Guler, L.E. Olson, D.A. Hettrick, J.R. Kersten, D.C. Warltier, and P.S. Pagel. Three-dimensional computational fluid dynamics modeling of alterations in coronary wall shear stress produced by stent implantation. *Ann Biomed Eng*, 31:972–980, 2003.

- [50] J.F.Jr. LaDisa, L.E. Olson, I. Guler, D.A. Hettrick, S.H. Audi, J.R. Kersten, D.C. Warltier, and P.S. Pagel. Stent design properties and deployment ratio influence indexes of wall shear stress: a three-dimensional computational fluid dynamics investigation within a normal artery. *J. Appl. Physiol.*, 97:424–430, 2004.
- [51] J.F.Jr. LaDisa, L.E. Olson, I. Guler, D.A. Hettrick, S.H. Audi, J.R. Kersten, D.C. Warltier, and P.S. Pagel. Circumferential vascular deformation after stent implantation alters wall shear stress evacuate with time-dependent 3d computational fluid dynamics models. *J. Appl. Physiol.*, 98:947–957, 2005.
- [52] J.F.Jr. LaDisa, L.E. Olson, I. Guler, D.A. Hettrick, J.R. Kersten, D.C. Warltier, and P.S. Pagel. Axial stent strut angle influences wall shear stress after stent implantation: analysis using 3d computational fluid dynamics models of stent foreshortening. *Biomed. Eng. Online*, 4:59–68, 2005.
- [53] J.F.Jr. LaDisa, L.E. Olson, R.C. Molthen, D.A. Hettrick, P.F. Pratt, M.D. Hardel, J.R. Kersten, D.C. Warltier, and P.S. Pagel. Alterations in wall shear stress predict sites of neointimal hyperplasia after stent implantation in rabbit iliac arteries. *Am J. Physiol. Heart Circ Physiol*, 288:2465–2475, 2005.
- [54] C. Lally, D.J. Kelly, and P.J. Prendergast. *Stents*. Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering, 2006.
- [55] A.J. Lansky, R.A. Costa, and G.S. Mintz. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions. *Circulation*, 109:1948–1954, 2004.
- [56] H.C. Lowe, S.N. Oesterle, and L.M. Khachigian. Coronary in-stent restenosis: Current status and future strategies. *Journal of the American College of Cardiology*, 39:183–193, 2002.
- [57] A.J. Lusis. Atherosclerosis. *Nature*, 407:233–241, 2000.
- [58] P. Ma, X.Li, and D.N. Ku. Convective mass transfer at the carotid bifurcation. *J. Biomech.*, 30:565–571, 1997.

- [59] A.M. Malek, S.L. Alper, and S. Izumo. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *J.Am.Med.Assoc.*, 282:2035–2042, 1999.
- [60] R. Margaria. A mathematical treatment of the blood dissociation curve for oxygen. *Clinical Chemistry*, 9:745–762, 1963.
- [61] M.J. Martin, E.M.L. Chung, K.V. Ramnarine, A.H. Goodall, A. Ross Naylor, and D.H. Evans. Thrombus size and doppler embolic signal intensity. *Cerebrovascular Diseases*, 28:397–405, 2009.
- [62] J. Mejia, B. Ruzzeh, R. Mongrain, R. Leask, and O.F. Bertrand. Evaluation of the effects of stent strut profile on shear stress distribution using statistical moments. *Biomed. Eng. Online*, 8:8–17, 2009.
- [63] Rosaire Mongrain, Isam Faik, Richard L. Leask, Josep Rodes-Cabau, Eric Larose, and Olivier F. Bertrand. Effects of diffusion coefficients and struts apposition using numerical simulations for drug eluting coronary stents. *Journal of Biomechanical Engineering*, 129(5):733–742, 2007.
- [64] F. Montecocchi and A. Redaelli. *Biomeccanica. Analisi multiscala di tessuti biologici*. Pàtron editore, 2007.
- [65] J.A. Moore and C.R. Ethier. Oxygen mass transfer calculations in large arteries. *Journal of Biomechanical Engineering*, 119:469–475, 1997.
- [66] J.E.Jr. Moore, C. Xu, S. Glagov, C.K. Zarins, and D.N. Ku. Lfluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 110, 1994.
- [67] U. Morbiducci, D. Gallo, D. Massai, R. Ponzini, M.A. Deriu, L. Antiga, A. Redaelli, and F.M. Montecocchi. On the importance of blood rheology for bulk flow in hemodynamic models of the carotid bifurcation. *Journal of Biomechanics*, 44:2427–2438, 2011.
- [68] U. Morbiducci, R. Ponzini, M. Grigioni, and A. Redaelli. Helical flow as fluid dynamic signature for atherogenesis risk in aortocoronary bypass. a numeric study. *Journal of Biomechanics*, 40:519–534, 2007.

- [69] S. Morlacchi, B. Keller, P. Arcangeli, M. Balzan, F. Migliavacca, G. Dubini, J. Gunn, N. Arnold, A. Narracott, D. Evans, and P. Lawford. Hemodynamics and in-stent restenosis: Micro-ct images, histology, and computer simulations. *Annals of Biomedical Engineering*, 2011. DOI: 10.1007/s10439-011-0355-9.
- [70] P. Mortier, M. De Beule, P. Segers, P. Verdonck, and B. Verhegghe. Virtual bench testing of new generation coronary stents. *EuroIntervention*, 7(3):369–376, 2011. cited By (since 1996) 5.
- [71] W.W. Nichols and M.F. O'Rourke. *McDonald's Blood Flow in Arteries*. Lea and Febiger, 1990.
- [72] M. Prosi, P. Zunino, K. Perktold, and A. Quarteroni. Mathematical and numerical models for transfer of low-density lipoproteins through the arterial walls: a new methodology for the model set up with applications to the study of disturbed lumenal flow. *Journal of Biomechanics*, 38:903–917, 2005.
- [73] Y. Qiu and J.M. Tarbell. Numerical simulation of oxygen mass transfer in a compliant curved tube model of a coronary artery. *Ann. Biomed. Eng.*, 28:26–38, 2000.
- [74] A. Quarteroni. *Modellistica numerica per problemi differenziali*. Springer, 2006.
- [75] A. Quarteroni, A. Veneziani, and P. Zunino. Mathematical and numerical modeling of solute dynamics in blood flow and arterial walls. *SIAM J. Numer. Anal.*, 39(5), 2001.
- [76] G. Rappitsch and K. Perktold. Computer simulation of convective diffusion processes in large arteries. *J. Biomech.*, 29:207–215, 1996.
- [77] G. Rappitsch and K. Perktold. Pulsatile albumin transport in large arteries: a numerical simulation study. *J. Biomech. Eng.*, 118:511–519, 1996.
- [78] G. Rappitsch, K. Perktold, and E. Pernkopf. Numerical modeling of shear-dependent mass transfer in large arteries. *Int. J. Numer. Meth. Fluids*, 25:847–857, 1997.

- [79] E.K. Rowinsky and R.C. Donehower. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*, 332:1004–1014, 1995.
- [80] J.I. Sanada, O. Matsui, J. Yoshikawa, and T. Matsuoka. An experimental study of endovascular stenting with special reference to the effects on the aortic vasa vasorum. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 21:45–49, 1998.
- [81] S.M. Santilli, A.S. Tretinyak, and E.S. Lee. Transarterial wall oxygen gradients at the deployment site of an intra-arterial stent in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279:1518–1525, 2000.
- [82] T. Seo, L.G. Schachter, and A.I. Barakat. Computational study of fluid mechanical disturbance induced by endovascular stents. *Ann. Biomed. Eng.*, 33, 2005.
- [83] O. Siggaard-Andersen, P.D. Wimberley, I. Gothgen, and M. Siggaard-Andersen. A mathematical model of the hemoglobin-oxygen dissociation curve of human blood and of the oxygen partial pressure as a function of temperature. *Clinical Chemistry*, 30:1646–1651, 1984.
- [84] J.P. Simanonok. Non-Ischemic hypoxia of the arterial wall is a primary cause of atherosclerosis. *Medical Hypotheses*, 46:155–161, 1996.
- [85] D.K. Stangeby and C.R. Ethier. Computational analysis of coupled blood-wall arterial ldl transport. *Journal of Biomechanical Engineering*, 124:1–8, 2002.
- [86] N. Sun, R. Torii, N.B. Wood, A.D. Hughes, S.A.M. Thom, and X.Y. Xu. Computational modeling of ldl and albumin transport in an in vivo ct image-based human right coronary artery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 131:1–9, 2009.
- [87] N. Sun, N.B. Wood, A.D. Hughes, S.A.M. Thom, and X.Y. Xu. Fluid-wall modelling of mass transfer in an axisymmetric stenosis: effects of shear-dependent transport properties. *Ann. Biomed. Eng.*, 34:1119–1128, 2006.
- [88] S. Tada. Numerical study of oxygen transport in a carotid bifurcation. *Phys. Med. Biol.*, 55:3993–4010, 2010.

- [89] S. Tada and J.M. Tarbell. Oxygen mass transport in a compliant carotid bifurcation model. *Annals of Biomedical Engineering*, 34:1389–1399, 2006.
- [90] J.M. Tarbell. Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 5:79–118, 2003.
- [91] A.R. Tzafiriri, A.D. Levin, and E.R. Edelman. Diffusion-limited binding explains binary dose response for local arterial and tumour drug delivery. *Cell Proliferation*, 42(3):348–363, 2009. cited By (since 1996) 11.
- [92] G. Vairo, M. Cioffi, R. Cottone, G. Dubini, and F. Migliavacca. Drug release from coronary eluting stents: a multidomain approach. *Journal of Biomechanics*, 43:1580–1589, 2010.
- [93] C. Vergara and P. Zunino. Multiscale boundary conditions for drug release from cardiovascular stents. *Multiscale Model Simul*, 7:565–588, 2008.
- [94] H.K Versteeg and W. Malalasekera. *An introduction to computational fluid dynamics - The Finite Volume Method*. Longman Scientific and Technical, 1995.
- [95] S. Wada and T. Karino. Theoretical study on flow-dependent concentration polarization of low density lipoproteins at the luminal surface of a straight artery. *Biorheology*, 36:207–223, 1999.
- [96] S. Wada, M. Koujiya, and T. Karino. Theoretical study of the effect of local flow disturbances on the concentration of lowdensity lipoproteins at the luminal surface of end-to-end anastomosed vessels. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 40:576–587, 2002.
- [97] T. Wada and T. Karino. Theoretical prediction of low-density lipoproteins concentration at the luminal surface of an artery with a multiple bend. *Annu. Biomed. Eng.*, 30:778–791, 2002.
- [98] N.L. Wang and K.H. Keller. Augmented transport of extracellular solutes in concentrated erythrocyte suspensions in couette flow. *J. Colloid Int. Sci.*, 103:210–225, 1985.

-
- [99] A.R. Williams, Bon-Kwon Koo, T.J. Gundert, P.J. Fitzgerald, and J.F.Jr. LaDisa. Local hemodynamic changes caused by main branch stent implantation and subsequent virtual side branch balloon angioplasty in a representative coronary bifurcation. *J Appl Physiol*, 109:532–540, 2010.
- [100] N. Yang and K. Vafai. Modeling of low-density lipoprotein (ldl) transport in the artery-effects of hypertension. *Int. J. Heat Mass Transfer*, 49:850–867, 2006.
- [101] P. Zunino. *Mathematical and numerical modeling of mass transfer in the vascular system*. PhD thesis, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, 2002.
- [102] P. Zunino, C. D’Angelo, L. Petrini, C. Vergara, C. Capelli, and F. Migliavacca. Numerical simulation of drug eluting coronary stents: Mechanics, fluid dynamics and drug release. *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.*, 198:3633–3644, 2009.

Ringraziamenti

Vorremmo innanzitutto ringraziare i professori Francesco Migliavacca e Paolo Zunino per averci dato l'opportunità di intraprendere questa avventura estremamente affascinante e formativa.

Un ringraziamento speciale va a Brandis, Claudio ed Elena per la grande disponibilità dimostrata nei nostri confronti. Il vostro impegno, la vostra collaborazione e i vostri consigli hanno contribuito in maniera determinante nello svolgimento di questa tesi. In bocca al lupo per la vostra carriera futura!

Un pensiero particolare è riservato ad Alba, Paolo e Renata per l'accoglienza riservataci in questi ultimi due mesi negli Stati Uniti, facendoci vivere questa esperienza nelle migliori condizioni possibili, con grande serenità e passione.

Infine, un doveroso ringraziamento alle nostre rispettive famiglie per il costante supporto che ci hanno fornito durante tutti questi cinque anni.

Pittsburgh, 28 Novembre 2012

Claudia

Marco