

# POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria dei Sistemi  
Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica



## EFFETTI DELLA DISCRETIZZAZIONE SPAZIO- TEMPORALE NELLA VALUTAZIONE COMPUTAZIONALE DELLA TROMBOGENICITÀ DI UNA VALVOLA CARDIACA BILEAFLET

**Relatore:**

Prof. Alberto REDAELLI

**Correlatore:**

Ing. Annalisa DIMASI

**Tesi di Laurea di:**

Giulia CAMPO Matr. 783234

Valentina ELIA Matr. 782067

# INDICE

Abstract .....	3
Sommario .....	15
INTRODUZIONE.....	27
1.1 Motivazione e obiettivo del lavoro.....	27
1.2 Organizzazione del lavoro.....	29
VALVOLE CARDIACHE.....	30
2.1 Valvole naturali.....	31
2.1.1 Anatomia valvolare .....	31
2.1.2 Dinamica valvolare .....	33
2.2 Patologie valvolari.....	35
2.2.1 Stenosi mitralica.....	37
2.2.2 Insufficienza mitralica.....	37
2.2.3 Prolasso della mitrale .....	38
2.2.4 Stenosi aortica .....	39
2.2.5 Insufficienza aortica .....	41
2.3 Protesi valvolari cardiache .....	41
2.3.1 Protesi valvolari meccaniche: storia e tipologie.....	42
2.4 Complicazioni associate alle protesi valvolari .....	48
VALUTAZIONE COMPUTAZIONALE DELLA FLUIDODINAMICA DI UNA VALVOLA MECCANICA: STATO DELL'ARTE.....	51
3.1 Effetti di un flusso non fisiologico sul sangue .....	52
3.2 Il problema della turbolenza.....	54
3.3 Analisi CFD del flusso attraverso una valvola meccanica: stato dell'arte .....	56
3.4 Approcci per la valutazione dell'attivazione piastrinica .....	58
3.4.1 Valutazione sperimentale dell'attivazione piastrinica.....	58
3.4.2 Il banco di prova: HSD.....	60
3.4.3 Modelli matematici per l'attivazione piastrinica a sforzi di taglio costanti .....	62
3.4.4 Modelli matematici per l'attivazione piastrinica con storia di carico .....	63
3.4.5 Stima numerica degli sforzi di taglio agenti sulle piastrine .....	68
3.5 Conclusioni .....	69

MATERIALI E METODI.....	71
4.1 Descrizione del dispositivo .....	72
4.2 Discretizzazione del dominio fluido.....	75
4.2.1 Discretizzazione del dominio fluido per le simulazioni URANS .....	76
4.2.2 Discretizzazione del dominio fluido per le simulazioni DNS .....	78
4.2.3 Discretizzazione del dominio per le simulazioni in condizione laminare con griglia rada .....	79
4.3 Simulazioni numeriche.....	80
4.3.1 Analisi degli spettri di energia .....	81
4.3.2 Analisi CFD del flusso attraverso la valvola.....	82
4.3.3 Analisi lagrangiana del flusso di particelle .....	84
4.3.4 Valutazione del rischio di trombogenicità del dispositivo .....	86
4.4 Conclusioni .....	88
RISULTATI.....	89
5.1 Analisi di sensitività.....	90
5.2 Risultati analisi CFD del flusso.....	93
5.3 Spettri di energia .....	101
5.4 Risultati dell'analisi lagrangiana del flusso di particelle.....	109
5.4.1 Sforzi di taglio.....	109
5.4.2 Accumulo degli sforzi e stato di attivazione piastrinica.....	113
5.4.3 Analisi traiettorie caratteristiche .....	118
CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI .....	123
Bibliografia .....	127
Allegati.....	133

## **Abstract**

### **Introduction**

This work describes the computational analysis of the flow through a bileaflet mechanical heart valve. Currently, bileaflet heart valves are widely used for the replacement of natural pathological ones. The implantation of prosthetic valves is associated to complications which are not negligible, such as the flow-induced thrombogenicity. The presence of a mechanical valve, in fact, establishes a non-physiological flow that can damage the cellular components of blood. Platelets activation is the major precursor of blood trauma in mechanical valves.

Currently, to reduce the risk of thrombus formation, patients are subjected to an anticoagulation therapy, but it can lead to further complications.

A solution to prevent the formation of thrombi is to optimize the geometry of the device to reduce or remove the flow conditions that cause platelet activation.

The use of an experimental approach to assess the interaction flow-valve would be expensive and require much time. For this reason, the use of computational fluid dynamics (CFD) to investigate heart valve mechanics has greatly developed in recent years. In this way it is possible to obtain a detailed prediction of flow through mechanical valves, to define the most critical geometrical aspects involved in platelet activation and to optimize them accordingly.

The present study focuses on the numerical simulation of the flow through a bileaflet mechanical heart valve Sorin Bicarbon LFA (fitline aortic).

In particular, for the analysis of macroscopic flow, three approaches are compared:

- method RANS (Reynolds-averaged Navier-Stokes equations) associated to a  $k-\omega$  turbulence model;
- simulation in laminar flow condition with low grid density;
- direct numerical simulation (DNS), in which the Navier-Stokes equations are solved directly.

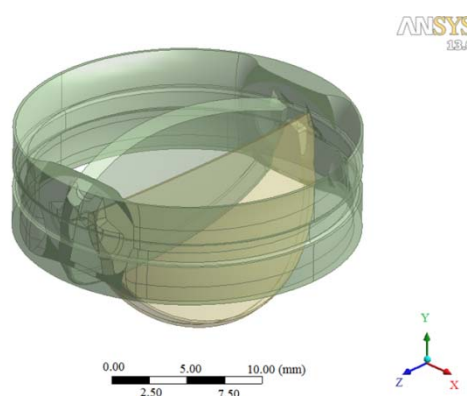
A DPM (Discrete Phase Model) approach has been used to simulate the presence of particles representing platelets and to quantify the loading history: in this way it is possible to assess platelet activation induced by non-physiological flow due to the prosthetic device.

## **Materials and methods**

### **Geometry**

The valve model considered in the present work resembles the 25 mm Sorin Bicarbon LFA.

The valve seat and leaflet geometries were constructed from data provided by Sorin Group Italia (SGI). The geometry of the valve closely mimics the real model (figure 1). The two leaflets are symmetric with respect to the valve centerline parallel to the pivot axes and have a curved profile. In this way, a balanced partition of the flow between the central orifice and the lateral ones is obtained.



**Figure 1.** Three-dimensional model of the mechanical heart valve Sorin Bicarbon LFA.

The geometry of the fluid domain was realized in order to be reproduced in a possible experimental set up: it consists of straight tubes upstream and downstream the valve with corresponding lengths of 5 valve diameters, to minimize the influence from boundary conditions. The Valsalva sinuses were modeled as three semispheres ( $120^\circ$  symmetry) placed downstream of the valve, that is mounted in an intra-annular configuration.

The geometric model was realized with the commercial software ANSYS Workbench v13.0.

The geometry was discretized in two different ways: the grid used for URANS simulations and laminar simulations consists of approximately  $3.5 \cdot 10^6$  tetrahedral elements; the grid used for direct numerical simulation (DNS) consists of approximately  $37 \cdot 10^6$  tetrahedral elements.

The dimension of the computational grid for DNS implementation was set in agreement with the Kolmogorov scale:  $\eta = D \cdot Re^{-3/4}$ .

### Numerical simulations

The numerical simulations were performed with the finite volume commercial software Ansys Fluent v13.0.

A macroscale CFD simulation was performed to assess pressure and velocity fields within the device and to determine shear stress distributions; three different approaches were compared: URANS simulation, conducted using the Wilcox  $k-\omega$  turbulence model; transient simulation with laminar flow conditions and low grid density; direct numerical simulation (DNS).

At the inlet an harmonic function that corresponds to the physiological velocity was applied. The peak blood flow rate was equal to 26.6 l/min.

The cardiac cycle was simulated until 0.282 s. For URANS and “laminar” simulations cardiac cycle was discretized with 282 time steps, corresponding to a physical time step of 1 ms. For DNS the size of the time step was equal to 0.2 ms (1410 time steps).

Blood was modeled as an incompressible Newtonian fluid with density equal to 1060 kg/m<sup>3</sup> and viscosity equal to 0.003 Pa·s.

Once convergence was reached for the macroscale CFD simulations, spherical particles (diameter=3 $\mu$ m) representing platelets were injected into the fluid domain. A transient two-phase simulation was performed to evaluate the time-dependent shear stress acting on platelets through a discrete phase modeling (DPM) approach, allowing for the identification of the trajectory and loading history of each particle flowing through the device in a Lagrangian reference frame.

A user-defined function (udf) was implemented to calculate the value of scalar stress. For laminar simulations with low grid density and direct numerical simulation the stress tensor included the laminar stress only:

$$\bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

For URANS simulation the stress tensor included both laminar and turbulent stress components [1]:

$$\bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) - \overline{\rho u_i' u_j'}$$

where  $\overline{u_i' u_j'}$  represents the turbulent Reynolds stress.

The components of the stress tensor were then rendered into a scalar stress value [2]:

$$\sigma = \frac{1}{\sqrt{3}} \sqrt{\bar{\tau}_{11}^2 + \bar{\tau}_{22}^2 + \bar{\tau}_{33}^2 - \bar{\tau}_{11}\bar{\tau}_{22} - \bar{\tau}_{22}\bar{\tau}_{33} - \bar{\tau}_{11}\bar{\tau}_{33} + 3(\bar{\tau}_{12}^2 + \bar{\tau}_{23}^2 + \bar{\tau}_{13}^2)}$$

The linear stress accumulation (SA) was calculated as the linear integral of the shear stress over time for each platelet trajectory. The SA distribution represents a synthetic description of the overall flow-related thrombogenic potential of the device, that is, its thrombogenic “footprint”.

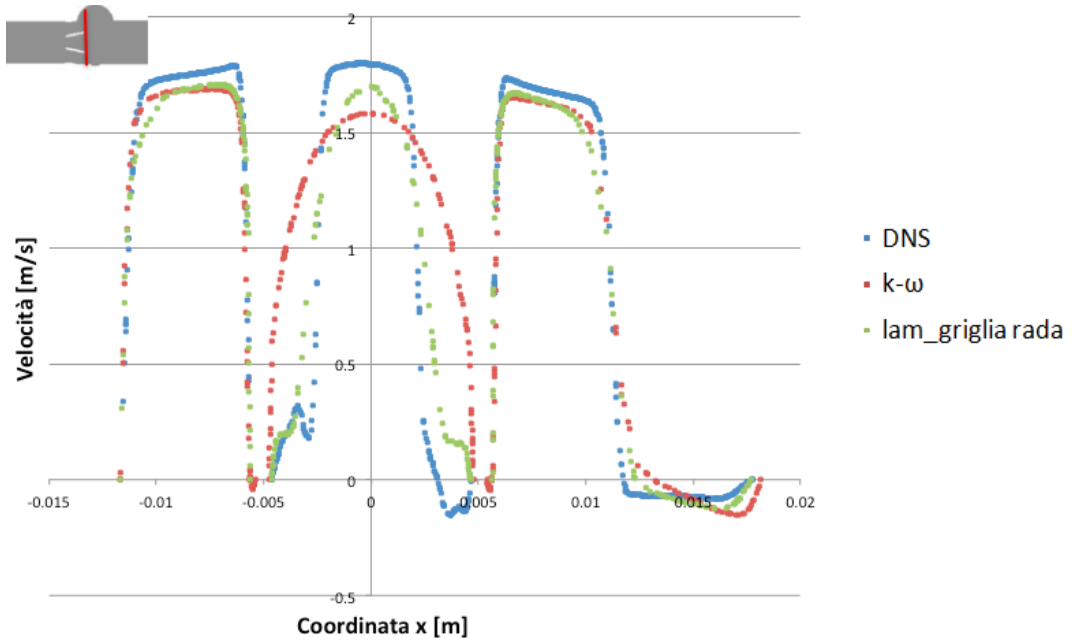
Furthermore three state-of-the art damage accumulation models were used to quantify the platelet activation state (PAS) deriving from the computed shear stress levels in the device. These damage accumulations models established the correlation between the loading history, the time and the phenomenological response of the platelets.

Finally the turbulence spectra were obtained from the numerical simulations to evaluate the scales that are represented in the different simulations (URANS, “laminar”, DNS) and to establish which one is the most accurate for the proposed problem.

## **Results**

The analysis of the flow through a mechanical heart valve Sorin Bicarbon LFA was performed by setting the CFD simulations, with the aim of identifying the macroscopic flow characteristics.

In particular, we compared the results obtained from the simulations using three approaches: laminar flow condition with low grid density, URANS with k- $\omega$  turbulence model and DNS.

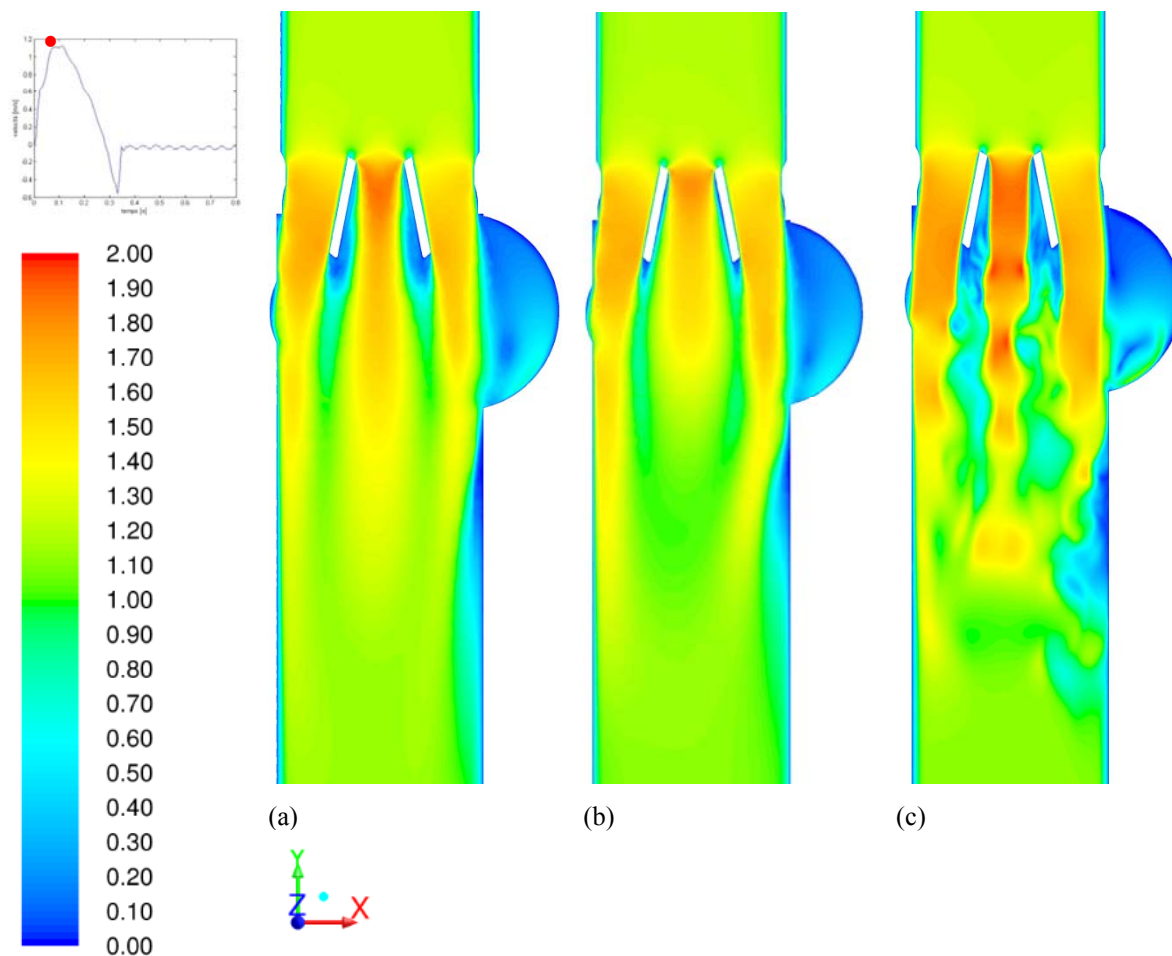


**Figure 2.** Velocity profiles on the pointed out axis obtained for DNS, for simulation with URANS turbulence model  $k-\omega$  and in laminar flow condition .

In Figure 2, the velocity profiles during systolic peak for the three simulations on the pointed out axis are compared.

The forward flow is characterized by a triple jet pattern and peak velocity for DNS and “laminar” simulations reach higher values than the simulation with turbulence model [3].





**Figure 3.** Velocity distribution of fluid domain during systolic peak for simulation in laminar condition (a), with the turbulence model (b) and DNS (c).

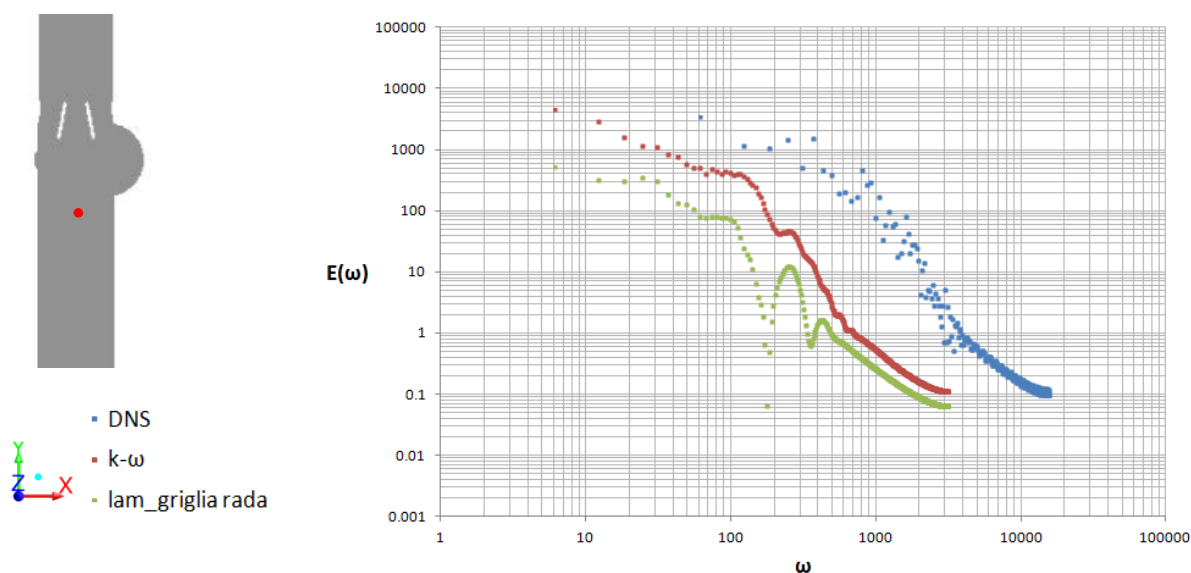
Figure 3 shows the velocity distribution on the longitudinal center plane  $xy$  for the three simulations during systolic peak.

It is clear that the direct numerical simulation (DNS) (c) replicates a more realistic behavior of the flow than the  $k-\omega$  turbulence model (b) and “laminar” model (a).

It’s also possible to notice vortical structures downstream of the valve and at the sinuses of Valsalva during the acceleration phase of the flow. From this point of view, contours obtained by the simulation in laminar flow condition with low grid density (a) and those obtained with the turbulence model  $k-\omega$  (b) are comparable. Instead, for the direct numerical simulation DNS (c) the presence of vortices is more evident: an higher grid discretization allows to capture even the small-scale vortices that are not provided by the other two conditions (a, b).

The increased accuracy of the results obtained by direct numerical simulation can also be shown from the energy spectra: the spatial and temporal discretization adopted in the

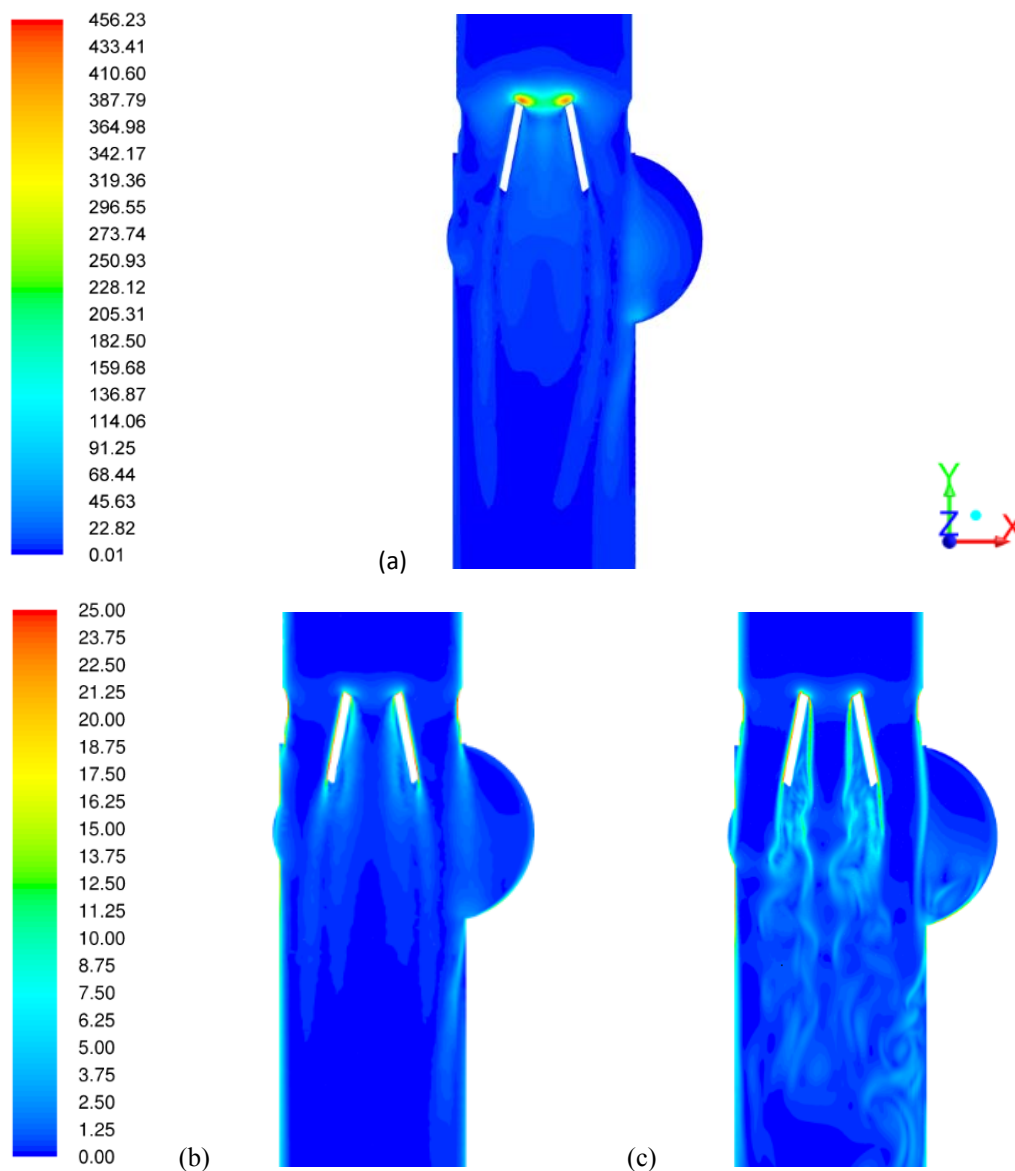
models (“laminar” and turbulent) causes a loss of informations at the highest frequencies, while the DNS gives a representation of fluid dynamics field at small scales too. Figure 4 shows the spectrum of one of the 9 points downstream of the valve seen in spectral analysis. The observed behavior is repeated for all the other considered points.



**Figure 4.** Energy spectrum that comparing DNS,  $k$ - $\omega$  turbulence model and “laminar” model.

Shear stresses acting on platelets has been evaluated using a DPM approach. Figure 5 shows the scalar stress distribution on the longitudinal center plane  $xy$  for the three simulations during systolic peak. The scalar stress upstream of valve leaflets is much higher for simulation with turbulence model than DNS and “laminar” ones.

The difference between turbulent and viscous stresses is summarized in table 1.



**Figure 5.** Scalar stress distribution during systolic peak for simulation in laminar condition (a), with the turbulence model (b) and DNS (c).

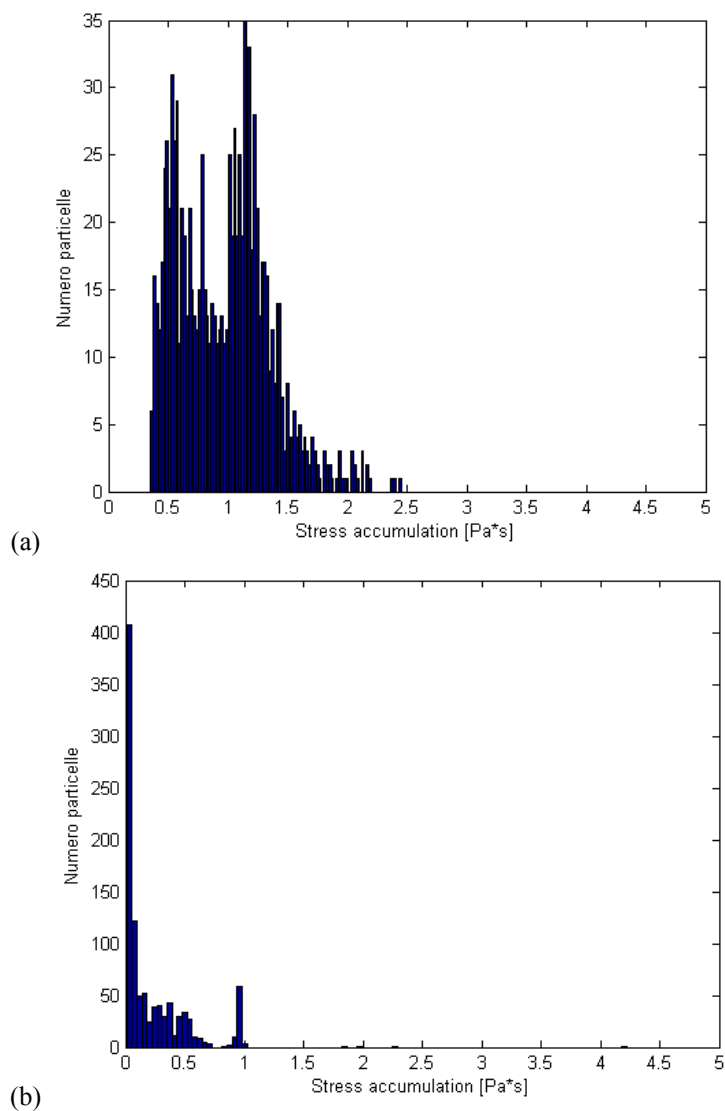
**Table 1.** Mean, median and 90<sup>th</sup> percentile values of maximum scalar stress for URANS, “laminar” and DNS simulations.

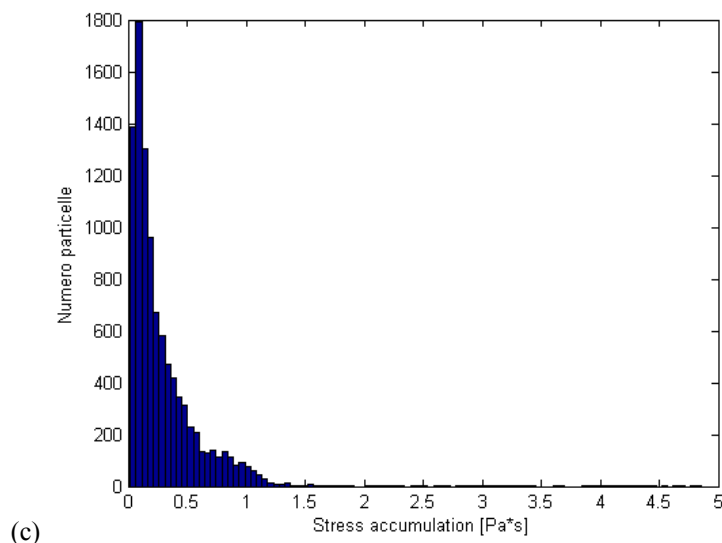
	Mean $\sigma_{max}$ [Pa]	Median $\sigma_{max}$ [Pa]	90 <sup>th</sup> percentile $\sigma_{max}$ [Pa]
URANS	89.20	35.56	276.85
“Laminar”	4.72	2.81	10.08
DNS	10.03	5.81	23.17

The results show a considerable discrepancy between viscous and turbulent stresses: the seconds are greater than the first ones.

For the evaluation of the thrombogenicity SA and PAS were calculated from the data obtained using DPM approach.

Figure 6 shows the probability density function (PDF) of SA obtained from URANS, “laminar” and DNS simulations and its characteristic values are reported in table 2.





**Figure 6.** PDF of SA obtained from URANS (a), “laminar” (b) and DNS (c) simulations.

**Table 2.** Mean, median and 90<sup>th</sup> percentile values of SA for URANS, “laminar” and DNS simulations.

	Mean SA [Pa·s]	Median SA [Pa·s]	90 <sup>th</sup> percentile SA [Pa·s]
URANS	0.97	0.99	1.43
“Laminar”	0.23	0.08	0.58
DNS	0.32	0.19	0.72

Three state-of-the-art damage accumulation models were used to quantify the platelet activation state (PAS) deriving from the computed shear stress levels in the device. For example table 3 shows the characteristic values of PAS calculated with one of these models (Nobili model).

**Table 3.** Mean, median and 90<sup>th</sup> percentile values of PAS for URANS, “laminar” and DNS simulations.

Nobili model	Mean PAS [-]	Median PAS [-]	90 <sup>th</sup> percentile PAS [-]
URANS	2.90e-06	2.61e-06	4.41e-06
“Laminar”	1.16e-06	6.19e-07	2.56e-06
DNS	1.36e-06	1.00e-06	2.86e-06

The difference between viscous stresses and turbulent stresses is reflected in the quantification of platelet activation, both in terms of Stress Accumulation (SA) and PAS

(state of platelet activation): using turbulence model values three times greater than direct numerical simulation (DNS) are obtained.

## **Conclusions**

The aim of this work was to analyze the hemodynamic performance and the thrombogenic potential of a bileaflet mechanical heart valve. Three different approaches were compared: URANS simulation, conducted using the Wilcox  $k-\omega$  turbulence model; transient simulation with laminar flow condition with low grid density; direct numerical simulation.

The macroscale analysis allowed for the identification of flow velocity patterns, thus determining the risk of vortex formation and blood stagnation, which is directly related to the onset of thrombogenic phenomena at the particle level.

The velocity fields are in satisfactory agreement with the theory: it's possible to observe the well known triple jet structure of the flow and the vortex formation downstream from the valve after peak systole. DNS shows these phenomena better than the URANS simulation and laminar simulation with low grid density.

From the analysis of turbulence spectra emerges that the numerical grid determines the scales that are represented in the simulation: low density grid used in the URANS and laminar simulations produces the lost of informations at the highest frequencies, or else at the smallest scales of the flow.

This aspect is very important for the evaluation of platelet activation; infact when the vortices are similar in size to the blood cells, they directly interact damaging the cell membranes [4].

Therefore DNS is the most accurate way of simulating turbulent flow, even though it is also the most expensive way.

The mechanical load imparted by the fluid flow on blood elements is typically quantified in terms of the components of the shear stress tensor. In laminar flow the term "shear stress" refers uniquely to the viscous stress tensor; in turbulent flows, however, the concept of shear stress needs to be defined more carefully as the term could refer to either the viscous stress or the turbulent Reynolds stress.

From the lagrangian analysis of the particles flow emerges large discrepancies between the magnitudes of the Reynolds and viscous stresses. This discrepancy brings to a different evaluation of platelet activation within the calculation of SA and PAS.

Following the standard argument in the literature that Reynolds stresses contribute toward cell damages, this finding could lead to the conclusion that the non-physiological flow is much more dangerous for blood cells.

Future developments will be oriented to investigate the effects of a much accurate discretization of the domain or to introduce the movement of the leaflets using a fluid-structure interaction.

Moreover, it is possible to experimentally validate the PAS results using the Hemodynamic Shearing Device (HSD), a viscometer that allows to replicate the stress histories on platelet samples [5].

## Sommario

### Introduzione

Nel presente lavoro viene effettuata un'analisi computazionale del flusso attraverso una valvola meccanica *bileaflet*. Le valvole bileaflet sono, attualmente, le più utilizzate per la sostituzione delle valvole naturali patologiche. Tuttavia l'impianto di protesi valvolari è associato, ancora oggi, a complicazioni non trascurabili quale, ad esempio, il rischio trombotico indotto dal flusso. In presenza di una valvola meccanica, infatti, si instaura un flusso non fisiologico che può provocare danni alla componente corpuscolata del sangue. L'attivazione cronica delle piastrine è l'aspetto saliente del trauma del sangue nelle valvole meccaniche.

Attualmente per ridurre il rischio di formazione di trombi, il paziente è sottoposto ad una terapia anticoagulante a vita, che può però indurre ad ulteriori complicazioni.

Una soluzione per prevenire la formazione di trombi potrebbe essere quella di ottimizzare la geometria del dispositivo in modo da ridurre o eliminare le condizioni di flusso che causano l'attivazione piastrinica.

L'utilizzo di un approccio sperimentale per valutare l'interazione flusso-valvola risulterebbe dispendioso e richiederebbe molto tempo. Per questo motivo, l'utilizzo della fluidodinamica computazionale (CFD) per lo studio della meccanica delle valvole cardiache ha conosciuto un forte sviluppo negli ultimi anni. In questo modo è possibile ottenere una predizione dettagliata del flusso attraverso una valvola meccanica, individuare gli aspetti geometrici più critici dal punto di vista dell'attivazione piastrinica e ottimizzarli di conseguenza.

Il presente lavoro è dedicato alla simulazione numerica del flusso attraverso una valvola meccanica *bileaflet* Sorin Bicarbon LFA (*fitline aortic*).

In particolare, per l'analisi macroscopica del flusso, vengono utilizzati due approcci:

- metodo RANS (*Reynolds-averaged Navier-Stokes*) associato ad un modello di turbolenza  $k-\omega$ ;
- simulazione in regime laminare con bassa densità della griglia;
- simulazione numerica diretta (DNS), in cui le equazioni di Navier-Stokes vengono risolte direttamente.



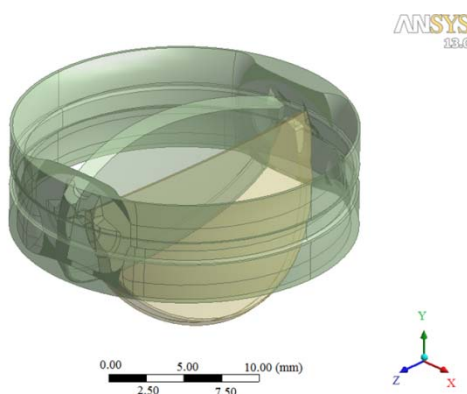
Inoltre è stato utilizzato un approccio DPM (*Discrete Phase Model*) per simulare la presenza di particelle rappresentanti le piastrine e per quantificarne la storia di carico: in questo modo è possibile valutare l'attivazione piastrinica indotta dal flusso non fisiologico in presenza del dispositivo protesico.

## **Materiali e metodi**

### **Geometria**

Il dispositivo oggetto del presente lavoro è una valvola cardiaca meccanica Sorin Bicarbon LFA con diametro nominale di 25 mm.

Il modello geometrico della valvola (vedi fig.1) riproduce accuratamente il modello reale ed è stato realizzato a partire dal disegno CAD 3D fornito dalla Sorin Group Italia (SGI). I due foglietti sono simmetrici rispetto al piano di mezzeria della valvola e hanno un profilo curvato. In questo modo è possibile avere una partizione equilibrata del flusso tra l'orifizio centrale e quelli laterali.



*Figura 1. Disegno CAD 3D valvola Sorin Bicarbon LFA 25 in vista isometrica*

Il modello geometrico del dominio fluido, in ingresso e in uscita alla valvola, è stato realizzato in modo da poter essere riprodotto in un eventuale set up sperimentale. La valvola è stata inserita tra due condotti cilindrici lunghi 5 volte il diametro della stessa, così da ridurre l'influenza delle condizioni al contorno imposte in ingresso e in uscita. I tre seni di Valsalva sono rappresentati da tre semisfere simmetriche di 120° poste a valle della valvola, il cui posizionamento è intra-anulare.

Il modello geometrico è stato realizzato utilizzando il software ANSYS Workbench v13.0.

Il dominio fluido è stato discretizzato in due modi differenti: la griglia utilizzata nelle simulazioni URANS e in quelle laminari è costituita da circa  $3.5 \cdot 10^6$  elementi tetraedici, mentre per la simulazione numerica diretta (DNS) è stata utilizzata una griglia composta da circa  $37 \cdot 10^6$  elementi tetraedici.

La dimensione degli elementi della griglia per la DNS è stata ricavata a partire dalla scala di Kolmogorov:  $\eta = D \cdot Re^{-3/4}$ .

### **Simulazioni numeriche**

Le simulazioni numeriche sono state eseguite con il software commerciale ANSYS FLUENT v13.0, che utilizza il metodo dei volumi finiti per risolvere le equazioni discrete di Navier-Stokes.

È stata effettuata un'analisi CFD macroscopica del flusso per determinare i campi di pressione e velocità nel dispositivo e per stimare la distribuzione degli sforzi di taglio; sono stati confrontati tre approcci: simulazioni URANS associate al modello di turbolenza  $k-\omega$  (o di Wilcox), simulazioni transienti in regime di flusso laminare con griglia rada, simulazione numerica diretta.

In ingresso è stata imposta una curva di velocità fisiologica, ottenuta attraverso una funzione armonica a partire dalla curva di portata trans-valvolare, con portata di picco pari a 26 l/min.

Il ciclo cardiaco è stato simulato fino a circa 0.282 secondi. Per le simulazioni URANS e quelle laminari il ciclo è stato discretizzato in 282 *time step* di durata pari a 1 ms. Per la DNS la durata del *time step* è stata imposta pari a 0.2 ms (per un totale di 1410 *time step*).

Il sangue è stato modellato come fluido newtoniano incomprimibile con densità  $\rho=1060$  Kg/m<sup>3</sup> e viscosità  $\mu=0.003$  Pa·s.

Una volta raggiunta la convergenza per le simulazioni CFD del flusso, particelle sferiche con diametro pari a 3 $\mu$ m rappresentanti le piastrine sono state iniettate nel dominio fluido. È stata quindi effettuata una simulazione a due fasi in regime transitorio, per valutare gli sforzi di taglio agenti sulle piastrine nel tempo, attraverso un approccio DPM che consente di identificare la traiettori e la storia di carico di ciascuna particella in un sistema di riferimento lagrangiano.

Attraverso l'implementazione di una udf (*user-defined function*) sono stati calcolati gli sforzi di taglio agenti sulle piastrine. Per la simulazione laminare con griglia rada e la DNS il tensore degli sforzi è costituito dai soli sforzi viscosi:

$$\bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

Al contrario per le simulazioni URANS il tensore degli sforzi include entrambi i componenti degli sforzi, laminare e turbolento [1]:

$$\bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) - \rho \overline{u'_i u'_j}$$

dove  $\overline{u'_i u'_j}$  rappresenta lo sforzo turbolento di Reynolds.

I componenti del tensore degli sforzi sono stati quindi combinati per ottenere il valore di scalar stress  $\sigma$ , secondo la formulazione di Apel [2]:

$$\sigma = \frac{1}{\sqrt{3}} \sqrt{\bar{\tau}_{11}^2 + \bar{\tau}_{22}^2 + \bar{\tau}_{33}^2 - \bar{\tau}_{11}\bar{\tau}_{22} - \bar{\tau}_{22}\bar{\tau}_{33} - \bar{\tau}_{11}\bar{\tau}_{33} + 3(\bar{\tau}_{12}^2 + \bar{\tau}_{23}^2 + \bar{\tau}_{13}^2)}$$

Per ciascuna particella è stato calcolato l'accumulo di stress lineare nel tempo (SA), come l'integrale tra l'istante iniziale e l'istante finale dello scalar stress nel tempo. La distribuzione dell'SA rappresenta una descrizione sintetica del potenziale trombogenico indotto dal flusso in presenza del dispositivo protesico, "l'impronta trombogenica" del dispositivo.

Inoltre sono stati applicati tre modelli matematici di accumulo del danno presenti in letteratura per la quantificazione dello stato di attivazione piastrinica (PAS). Questi modelli tengono conto della relazione tra storia di carico, tempo di esposizione agli sforzi di taglio e numero di passaggi attraverso il dispositivo.

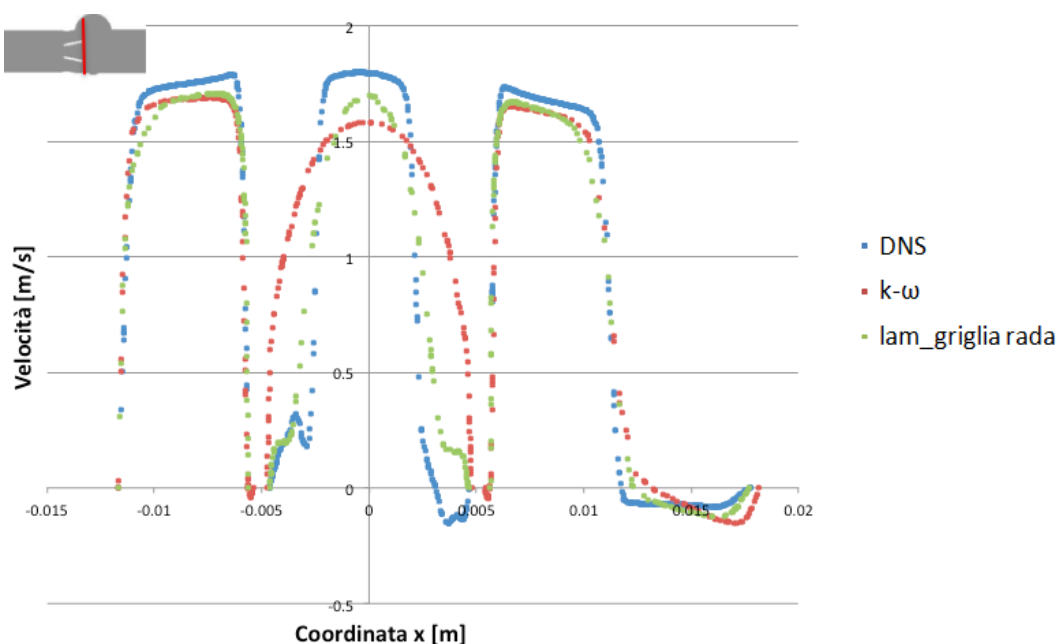
Infine è stata effettuata un'analisi degli spettri di energia ottenuti dalle simulazioni numeriche, in modo da poter valutare quali sono le scale di flusso rappresentate nelle

simulazioni (URANS, “laminare” e DNS) e per stabilire quale di queste risulta essere la più accurata per la risoluzione del problema in questione.

## **Risultati**

Come già precisato l’analisi del flusso attraverso una valvola meccanica Sorin Bicarbon LFA in posizione aortica è stata effettuata impostando delle simulazioni CFD, con lo scopo di individuare le caratteristiche macroscopiche del flusso.

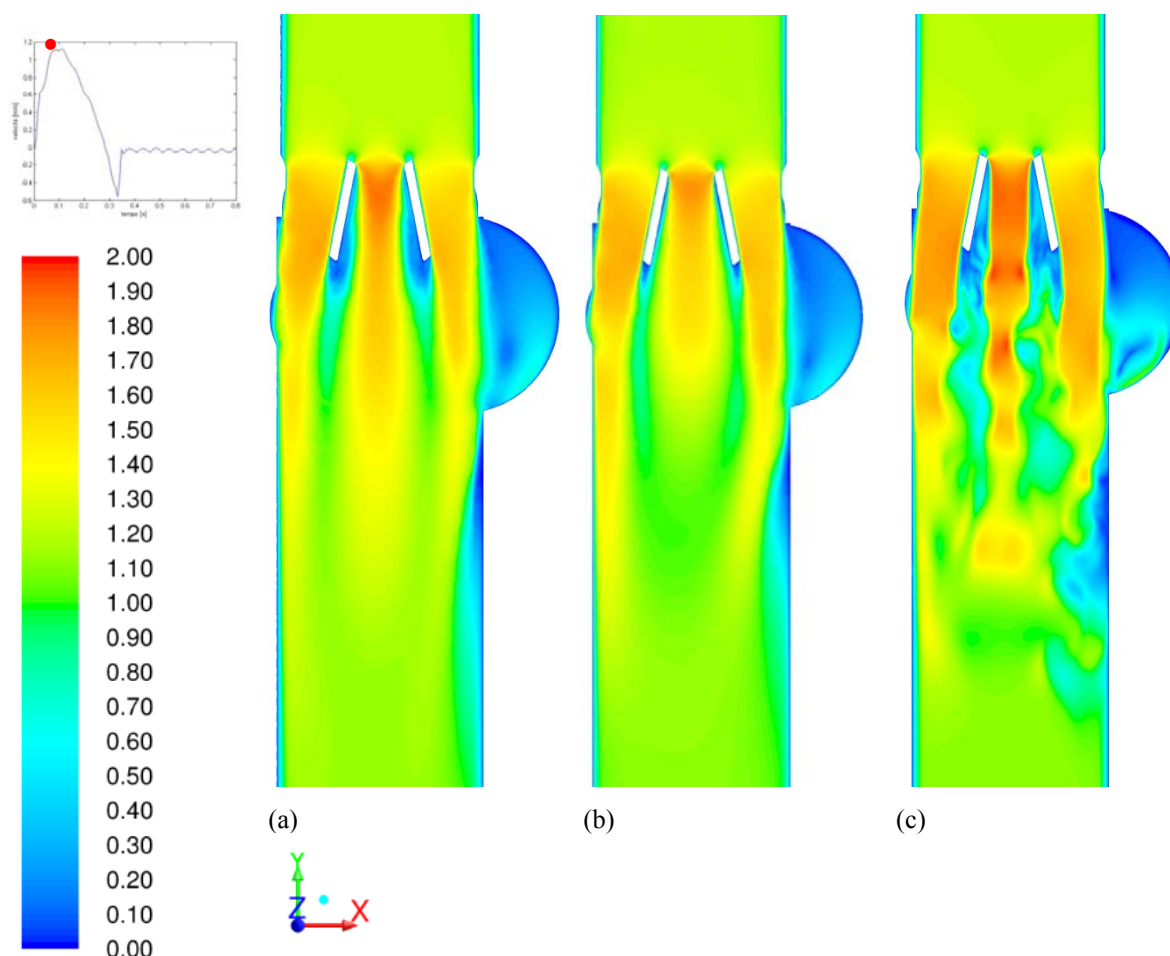
In particolare vengono messi a confronto i risultati ottenuti dalle simulazioni attraverso i tre approcci: in regime laminare con griglia rada, URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  e DNS.



**Figura 2.** Profili di velocità ottenuti per la DNS, per la simulazione URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  e in condizione laminare lungo un asse a valle dei foglietti.

In figura 2 vengono messi a confronto i profili di velocità all’istante di picco per le tre simulazioni lungo un asse a valle dei foglietti valvolari.

È possibile notare come l’andamento del profilo di velocità rispecchi la struttura a triplo getto del flusso [3] e che i picchi di velocità per la simulazione DNS e laminare con griglia rada raggiungano valori più elevati rispetto alla simulazione con modello di turbolenza.



**Figura 3.** Distribuzione della velocità all'interno del dominio fluido all'istante di picco per la simulazione in condizione laminare (a), con il modello di turbolenza  $k-\omega$  (b) e per la DNS (c).

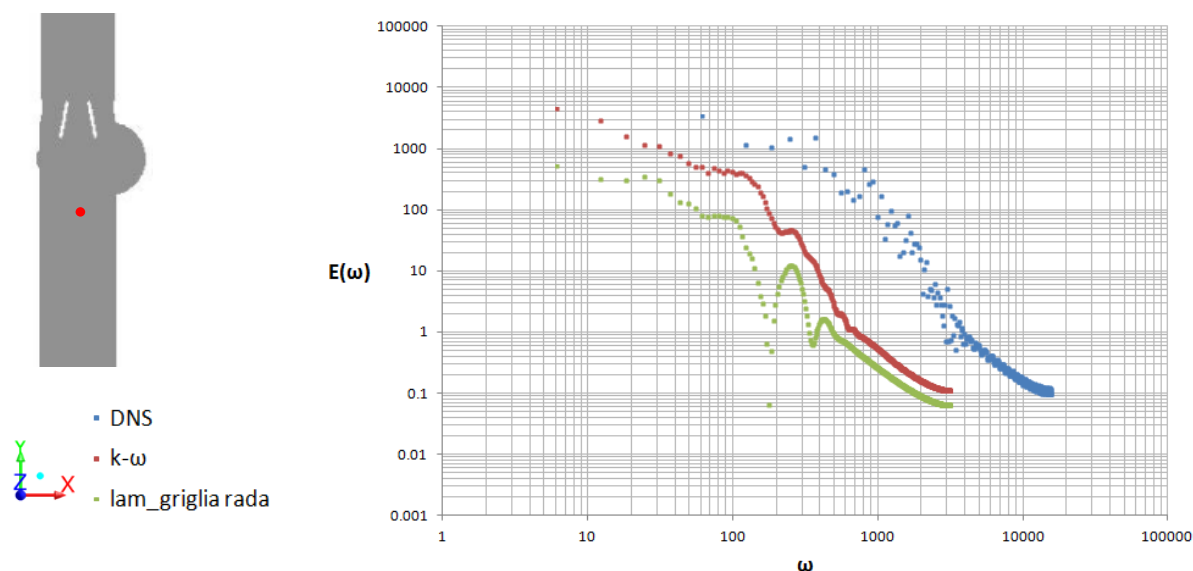
La figura 3 mostra il *contour* di velocità sul piano centrale longitudinale xy per le tre simulazioni all'istante di picco sistolico.

Dai *contour* di velocità ottenuti, all'istante di picco così come negli altri istanti del ciclo, si evince che la simulazione numerica diretta (DNS) (c) replica un comportamento maggiormente realistico rispetto al modello di turbolenza  $k-\omega$  (b) e a quello laminare con griglia rada (a).

Inoltre è possibile notare come si sviluppino strutture vorticosi a valle della valvola e in corrispondenza dei seni di Valsalva durante la fase di accelerazione del flusso. Sotto questo aspetto, i *contour* di velocità ottenuti dalla simulazione in condizione laminare con griglia rada (a) e quelli ottenuti con modello di turbolenza  $k-\omega$  (b) sono confrontabili. Invece, per la simulazione numerica diretta DNS (c), è maggiormente accentuata la presenza di vortici,

consentita da una maggiore discretizzazione della griglia che permette di cogliere anche i vortici di piccola scala non apprezzabili nelle altre due condizioni (a, b).

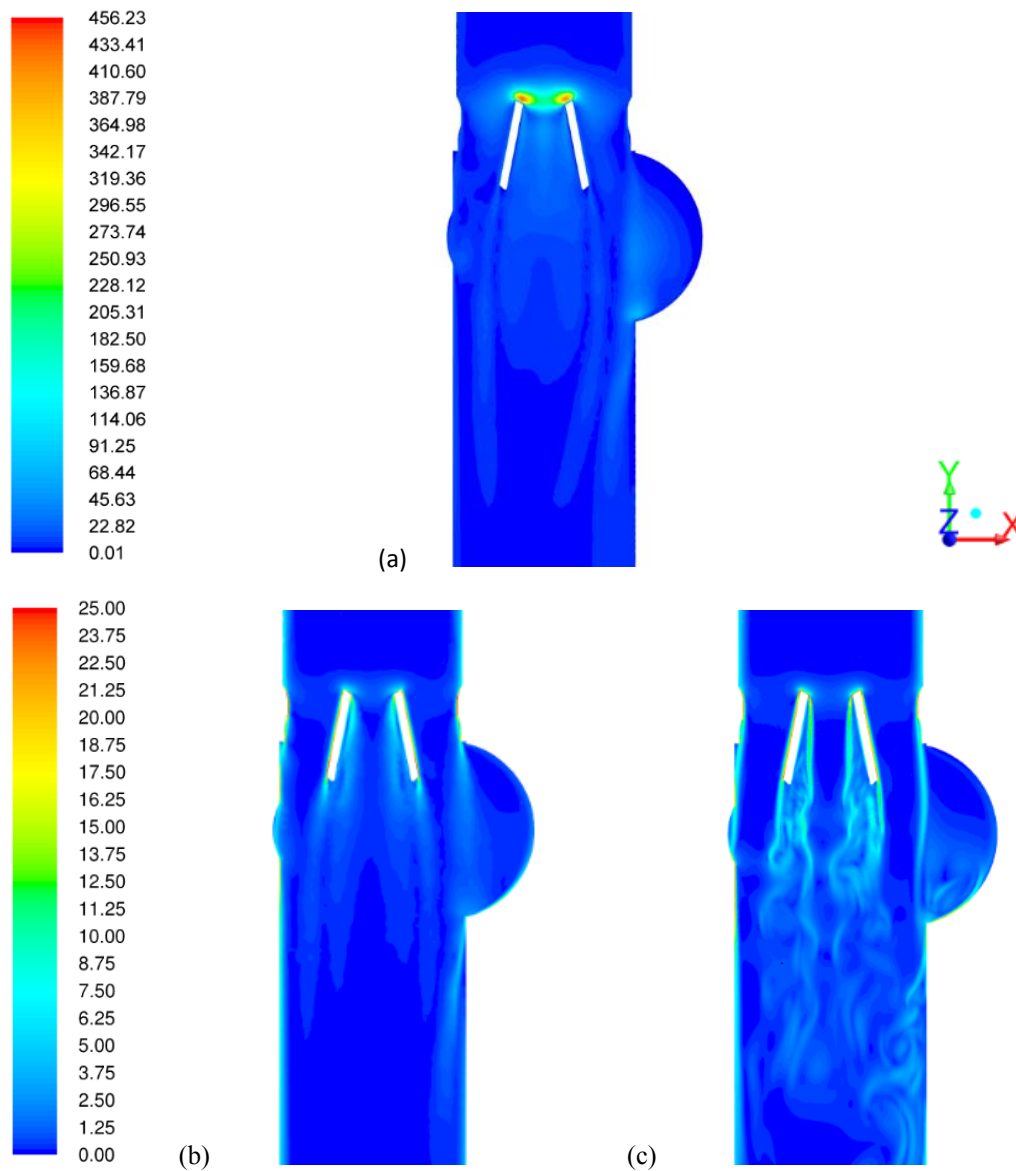
La maggiore accuratezza dei risultati ottenuti dalla simulazione numerica diretta è riscontrabile anche dagli spettri di energia: la discretizzazione spaziale e temporale adottata nei modelli (“laminare” e turbolento) provoca un troncamento delle informazioni relative alle alte frequenze, mentre con la DNS si ha una rappresentazione ragionevole del campo fluidodinamico alle piccole scale. In figura 4 viene mostrato lo spettro relativo ad uno dei 9 punti a valle della valvola considerati nell’analisi spettrale. Il comportamento osservato si ripete per tutti gli altri punti considerati.



**Figura 4.** Spettro di energia per uno dei punti considerati mettendo a confronto DNS, modello di turbolenza  $k\text{-}\omega$  e modello laminare.

Gli *shear stress* agenti sulle particelle sono stati calcolati utilizzando l’approccio DPM. Nella figura 5 è mostrata la distribuzione dello *scalar stress* sul piano longitudinale centrale  $xy$  per le tre simulazioni durante il picco sistolico. Si può osservare una sovrastima dello *scalar stress* a monte dei foglietti nel caso di utilizzo del modello di turbolenza.

La differenza tra gli sforzi viscosi e turbolenti, evidenziata dai *contour*, è riassunta nella tabella 1.



**Figura 5.** Contour dello scalar stress nel dominio fluido sul piano longitudinale ( $xy$ ) all'istante di picco ottenuti dalle simulazioni URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  (a), dalle simulazioni "laminari" (b) e dalle DNS (c).

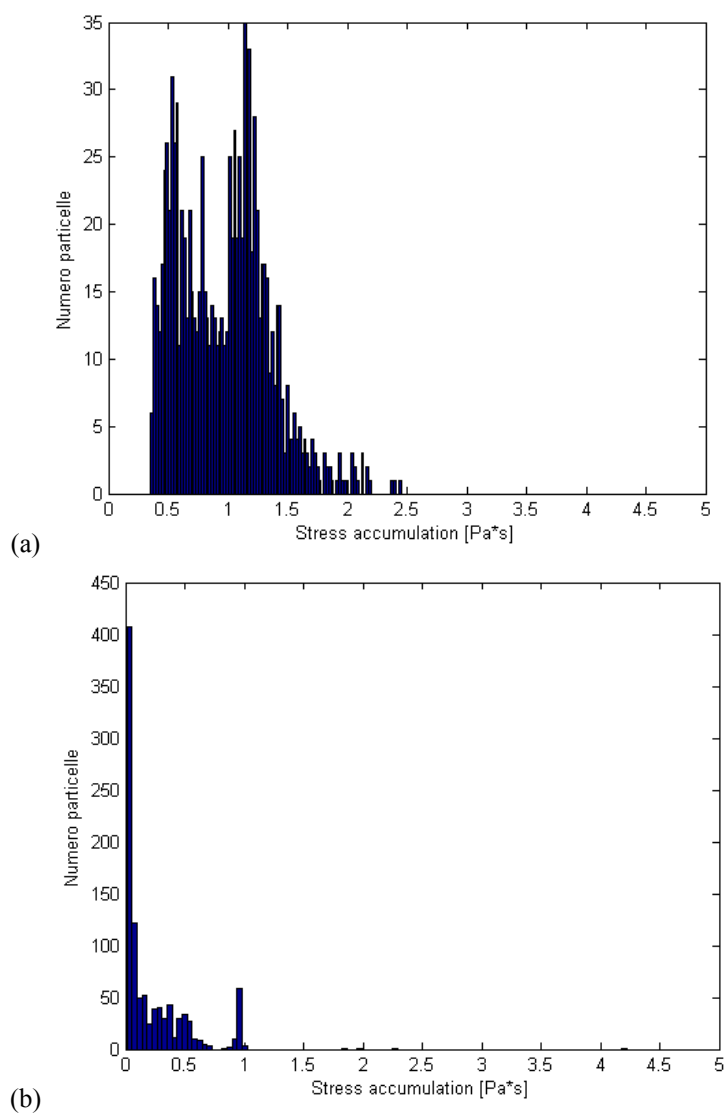
**Tabella 1.** Valori di media, mediana e 90° percentile dello scalar stress ( $\sigma_{max}$ ) massimo calcolato per le particelle presenti nel dominio fluido nei casi di simulazione URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$ , simulazione "laminare" e simulazione DNS.

	Media $\sigma_{max}$ [Pa]	Mediana $\sigma_{max}$ [Pa]	90° percentile $\sigma_{max}$ [Pa]
k- $\omega$	89.20	35.56	276.85
"Laminare"	4.72	2.81	10.08
DNS	10.03	5.81	23.17

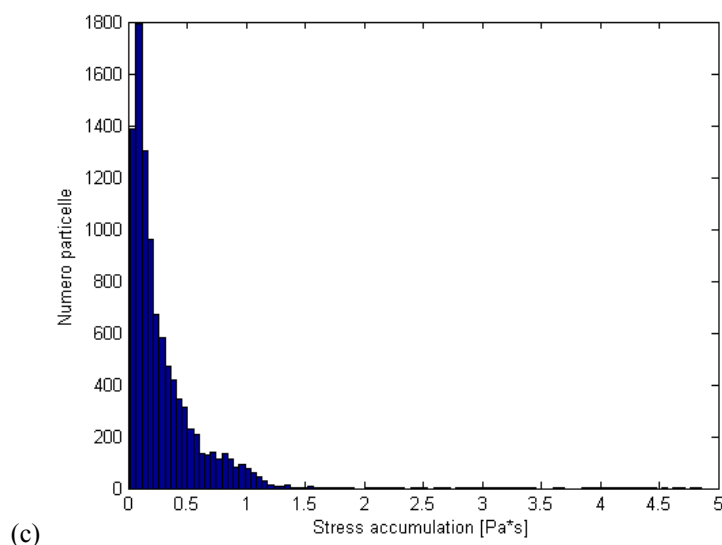
Dai risultati ottenuti emerge una notevole discrepanza tra sforzi viscosi e turbolenti: i secondi risultano maggiori di un ordine di grandezza.

Per la valutazione della trombogenicit  indotta dal dispositivo sono stati calcolati SA e PAS a partire dai dati ottenuti con approccio DPM.

La figura 6 mostra la PDF (*Probability Density Function*) dell'SA ottenuta dalle simulazioni URANS, "laminare" e DNS, e i valori caratteristici sono riportati in tabella 2.







**Figura 6.** PDF (Probability Density Function) rappresentante la distribuzione dell'SA per le particelle nel dominio fluido, ottenuta a partire dalla simulazione URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  (a), da quella "laminare" (b) e dalla DNS (c).

**Tabella 2.** Valori di media, mediana e 90° percentile dello Stress Accumulation (SA) calcolato per le simulazioni URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$ , "laminare" e DNS.

	Media SA [Pa·s]	Mediana SA [Pa·s]	90° percentile SA [Pa·s]
$k-\omega$	0.97	0.99	1.43
"Laminare"	0.23	0.08	0.58
DNS	0.32	0.19	0.72

Sono stati utilizzati tre modelli matematici presenti in letteratura per quantificare lo stato di attivazione piastrinica (PAS) a partire dai valori di shear stress agenti sulle piastrine. In tabella 3 sono mostrati, a titolo esemplificativo, i valori di PAS calcolati col modello di Nobili.

**Tabella 3.** Valori di media, mediana e 90° percentile del PAS calcolato per le simulazioni URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$ , "laminare" e DNS con i modelli matematici di Nobili, Sheriff e Soares.

Modello Nobili	Media PAS [-]	Mediana PAS [-]	90° percentile PAS [-]
$k-\omega$	2.90e-06	2.61e-06	4.41e-06
"Laminare"	1.16e-06	6.19e-07	2.56e-06
DNS	1.36e-06	1.00e-06	2.86e-06

---

La differenza tra sforzi viscosi e turbolenti si rispecchia nella quantificazione dell'attivazione piastrinica, sia in termini di *Stress Accumulation* (SA) che di PAS (stato di attivazione piastrinica): si ottengono, in media, dei valori tre volte maggiori nel caso di utilizzo di modello di turbolenza rispetto alla simulazione numerica diretta (DNS).

## **Conclusioni**

Il presente studio è dedicato all'analisi computazionale della fluidodinamica e del potenziale trombogenico di una valvola meccanica *bileaflet*. Sono stati messi a confronto tre approcci differenti: simulazioni URANS associate al modello di turbolenza  $k-\omega$  (o di Wilcox); simulazioni transienti in regime di flusso laminare con griglia rada; simulazione numerica diretta.

L'analisi macroscopica del flusso ha consentito l'identificazione dei campi di velocità e quindi l'individuazione di formazione di vortici o di zone di stagno del flusso, fenomeni direttamente connessi all'attivazione piastrinica.

I risultati ottenuti da questo studio sono in accordo con la teoria: si evidenzia la formazione del triplo getto, tipica delle valvole *bileaflet*, e si può osservare la formazione di vortici a valle della valvola nella fase che segue il picco sistolico. Tali fenomeni sono maggiormente evidenti dai risultati ottenuti con la simulazione numerica diretta (DNS), che risulta essere più realistica rispetto agli altri due approcci.

Dall'analisi degli spettri di energia si evince che la discretizzazione spazio-temporale determina le scale di flusso rappresentate nella simulazione: la griglia utilizzata per le simulazioni URANS e quelle laminari, non conforme alle microscale di Kolmogorov, produce la perdita di informazioni alle alte frequenze, ovvero alle scale fluidodinamiche più piccole.

Questo aspetto è molto importante nella valutazione dell'attivazione piastrinica; infatti è proprio quando la dimensione dei vortici è simile a quelle delle piastrine che questi interagiscono causando attivazione piastrinica [4].

Dallo studio risulta quindi che la simulazione numerica diretta è il mezzo più accurato per risolvere i flussi turbolenti, anche se molto costoso dal punto di vista computazionale.

La valutazione del carico indotto dal flusso sulle piastrine è tipicamente basata sulla quantificazione dei componenti del tensore degli sforzi. Tuttavia in flussi turbolenti il concetto di sforzo di taglio deve essere definito più attentamente rispetto al caso di flusso

laminare. In presenza di turbolenza, infatti, ed in particolare con l'utilizzo di modelli di turbolenza, lo sforzo di taglio non si riferisce unicamente allo sforzo viscoso ma anche a quello turbolento (componente degli sforzi di Reynolds).

Dall'analisi lagrangiana del flusso di particelle emerge una notevole discrepanza tra sforzi turbolenti e viscosi: i primi risultano maggiori di un ordine di grandezza. Tale differenza si rispecchia nella quantificazione dell'attivazione piastrinica, sia in termini di *Stress Accumulation* (SA) che di PAS (stato di attivazione piastrinica): si ottengono, in media, dei valori tre volte maggiori nel caso di utilizzo di modello di turbolenza rispetto alla DNS.

Quindi se si considerassero gli sforzi turbolenti di Reynolds si dovrebbe concludere che il flusso non fisiologico in presenza della valvola meccanica induce sforzi di taglio più dannosi per le cellule del sangue rispetto al contributo dei soli sforzi viscosi.

Sulla base dei risultati ottenuti si possono individuare delle possibili direzioni di ricerca per gli sviluppi futuri: si potrebbero valutare gli effetti di una discretizzazione spazio-temporale ancora più accurata di quella proposta o anche integrare l'analisi effettuata introducendo il movimento dei foglietti valvolari attraverso l'applicazione di un algoritmo di interazione fluido-struttura.

Inoltre i risultati ottenuti in termini di PAS potrebbero essere validati sperimentalmente attraverso il dispositivo che prende il nome di *Hemodynamic Shearing Device* (HSD), che consente di replicare le storie di carico su campioni di piastrine e di quantificare il livello di attivazione piastrinica [5].

## **Capitolo 1**

### **INTRODUZIONE**

#### **1.1 Motivazione e obiettivo del lavoro**

Le valvole meccaniche sono attualmente le più utilizzate per la sostituzione delle valvole naturali patologiche. I modelli progettati negli ultimi anni forniscono complessivamente una buona prestazione dal punto di vista emodinamico. Tuttavia l'impianto di protesi valvolari è associato ancora oggi a complicazioni non trascurabili, quale la trombogenicità indotta dal flusso.

In presenza di una valvola meccanica, infatti, si instaura un flusso non fisiologico, caratterizzato da sforzi elevati, zone di separazione del flusso, zone di ricircolo e formazione di vortici, che provocano danni alla componente cellulare del sangue. È stato riconosciuto che l'attivazione cronica delle piastrine indotta dal flusso è l'aspetto saliente del trauma del sangue nelle valvole meccaniche.

I principali fattori che governano il fenomeno della trombosi sono stati identificati dal patologo tedesco Rudolf Virchow, che per primo ha descritto i tre elementi coinvolti: il sangue, la superficie e il flusso (la "triade di Virchow"). Questi fattori sono complementari nella definizione del problema dell'interazione tra il sangue e il dispositivo artificiale.

L'effetto del flusso locale sulla reazione di coagulazione e sull'aggregazione piastrinica gioca un ruolo fondamentale nel determinare non solo dove il trombo si forma, ma anche la sua composizione e dimensione [6].

Attualmente per ridurre il rischio di formazione di trombi, il paziente è sottoposto ad una terapia anticoagulante a vita. Tuttavia gli anticoagulanti possono indurre ulteriori complicazioni, come ad esempio possibili emorragie. Per prevenire la formazione di trombi bisognerebbe piuttosto ottimizzare la geometria del dispositivo in modo da ridurre o eliminare le condizioni di flusso che causano l'attivazione piastrinica cronica.

L'utilizzo di un approccio sperimentale, basato sulla valutazione della performance del dispositivo attraverso test su prototipi dello stesso, risulterebbe complesso, costoso e richiederebbe molto tempo.

L'avvento di metodi computazionali, come i software CFD (*Computational Fluid Dynamics*), rappresenta un punto di svolta decisivo nel processo di sviluppo del design del dispositivo. In questo modo è, infatti, possibile ottenere una predizione dettagliata del flusso attraverso una valvola meccanica, individuare gli aspetti più critici della geometria dal punto di vista dell'attivazione piastrinica e ottimizzarli di conseguenza.

Attraverso gli studi CFD è possibile indagare gli effetti della turbolenza, riconosciuta come una delle cause del danneggiamento delle cellule del sangue [7].

Il carico indotto dal flusso sugli elementi del sangue viene tipicamente quantificato in termini di componenti del tensore degli sforzi. Tuttavia in flussi turbolenti il concetto di *shear stress* deve essere definito più attentamente rispetto al caso di flusso laminare. In presenza di turbolenza infatti, ed in particolare con l'utilizzo di modelli di turbolenza, lo *shear stress* non si riferisce unicamente allo sforzo viscoso, ma anche a quello conosciuto come componente degli sforzi di Reynolds (sforzo turbolento).

Questa dualità nel concetto di sforzo nei flussi turbolenti è spesso fonte di confusione negli studi relativi alla valutazione del danneggiamento delle cellule del sangue.

Nel presente lavoro viene effettuata un'analisi computazionale del flusso attraverso una valvola meccanica bileaflet.

In particolare vengono utilizzati tre approcci:

- metodo RANS (*Reynolds-averaged Navier-Stokes*) per la risoluzione delle equazioni 3D di Navier-Stokes, associato all'utilizzo di un modello di turbolenza;
- simulazioni "laminari" con griglia rada, senza utilizzo di modelli di turbolenza;
- simulazione numerica diretta (DNS), in cui le equazioni di Navier-Stokes vengono risolte direttamente, senza ricorrere a modelli di turbolenza.

Nel dominio fluido vengono iniettate delle particelle rappresentanti le piastrine: si utilizza un approccio DPM (*Discrete Phase Model*), che consente di identificare le traiettorie e la storia di carico di ciascuna particella che fluisce attraverso il dispositivo.

I risultati ottenuti in termini di sforzi viscosi e turbolenti agenti sulle particelle vengono quindi confrontati allo scopo di valutare quanto la presenza degli sforzi di Reynolds influisca sulla quantificazione dell'attivazione piastrinica.

## 1.2 Organizzazione del lavoro

Il presente lavoro di tesi è stato suddiviso nelle seguenti sezioni:

- il secondo capitolo è dedicato alla descrizione dell'anatomia e del funzionamento delle valvole cardiache, ed all'esposizione delle principali patologie che possono portare alla sostituzione valvolare. Vengono inoltre descritte le protesi valvolari cardiache, le loro caratteristiche e il funzionamento;
- nel terzo capitolo vengono proposti i diversi modelli CFD utilizzati in letteratura per l'analisi del flusso attraverso una valvola meccanica. Viene inoltre descritto l'approccio DPM e i modelli matematici utilizzati fino ad ora per il calcolo dello stato di attivazione piastrinica (PAS);
- nel quarto capitolo vengono descritti nel dettaglio il modello geometrico, le modalità con cui è stato discretizzato il volume fluido e le condizioni utilizzate per le simulazioni fluidodinamiche;
- infine vengono mostrati e confrontati i risultati ottenuti dalle simulazioni effettuate: vengono analizzati il campo fluidodinamico in diversi istanti temporali e la storia di carico cui sono soggette le piastrine.

## **Capitolo 2**

### **VALVOLE CARDIACHE**

La prima parte del capitolo è dedicata alla descrizione dell'anatomia e del funzionamento delle valvole cardiache.

Vengono quindi descritte le principali patologie che colpiscono le valvole, con particolare attenzione per le valvole aortica e mitralica, che sono più soggette a deterioramento e sostituzione.

Nell'ultima parte vengono descritte le protesi valvolari cardiache, ed in particolare vengono riportate le caratteristiche delle protesi meccaniche, oggetto di analisi di questo lavoro.

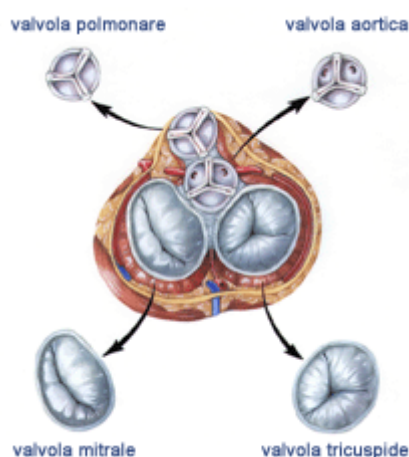
## 2.1 Valvole naturali

### 2.1.1 Anatomia valvolare

Il cuore umano comprende quattro camere, l'atrio destro, l'atrio sinistro, il ventricolo destro e il ventricolo sinistro.

Il flusso all'interno di tali camere è regolato dalla presenza di valvole: la valvola tricuspide, situata tra atrio destro e ventricolo destro; la valvola polmonare, situata tra ventricolo destro e arteria polmonare; la valvola mitrale, situata tra atrio sinistro e ventricolo sinistro; la valvola aortica, situata tra ventricolo sinistro e aorta (vedi fig. 2.1).

Per la loro collocazione anatomica, tra atrio e ventricolo, le valvole tricuspide e mitrale sono anche dette atrioventricolari.



*Figura 2.1. Sezione trasversale del cuore con in evidenza le valvole cardiache.*

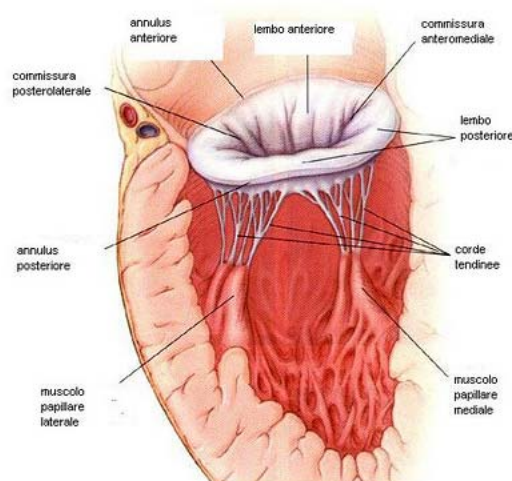
La valvola tricuspide è una valvola di forma ovale, costituita da tre lembi: l'anteriore, il posteriore e il settale (vedi fig. 2.2). L'annulus valvolare congiunge i lembi al cuore.





**Figura 2.2.** La valvola tricuspide, con i tre lembi anteriore, posteriore e settale.

La valvola mitrale ha una struttura analoga a quella della tricuspide, ma a differenza di questa presenta due lembi di dimensione maggiore, più spessi e più resistenti, essendo soggetta a gradienti di pressione maggiori. Il lembo mitralico più grande, quello anteriore (detto anche aortico per vicinanza e continuità fibrosa con la valvola aortica), è composto da una singola unità, mentre il lembo posteriore (detto anche parietale essendo più vicino alla parete atrioventricolare) è suddivisibile in tre unità. Le fenditure fra le subunità agevolano la corretta coaptazione dei lembi valvolari. Le commissure forniscono compensazione in caso di patologia (vedi fig. 2.3).



**Figura 2.3.** La valvola mitrale, con in evidenza le zone commissurali, dei lembi e dei muscoli papillari e delle corde tendinee che impediscono il prollasso della valvola.

Le valvole atrioventricolari sono attaccate al miocardio attraverso muscoli papillari e corde tendinee, che impediscono ai lembi valvolari di prollassare durante la sistole ventricolare. Da ogni muscolo papillare hanno origine diverse corde tendinee che si ramificano in vari punti d'inserzione sui lembi. Le corde che vanno ad attaccarsi all'apice del lembo sono

chiamate corde marginali e sono in genere più sottili rispetto alle corde basali, che si inseriscono vicino all'annulus.

La valvola aortica è costituita da tre lembi semilunari sottili, traslucidi e flessibili denominati coronarico destro, coronarico sinistro e non coronarico, contenuti in una sottile custodia di tessuto connettivo (vedi fig. 2.4). I tre lembi presentano un ispessimento fibroso, detto nodulo di Aranzio, che rende migliore la chiusura della valvola.



*Figura 2.4. La valvola aortica, costituita da tre lembi semilunari sottili.*

Al contrario della valvola mitrale, a livello della valvola aortica non si trova un vero e proprio annulus fibroso, ma una struttura complessa che comprende la radice aortica, i seni coronarici, la porzione miocardica del ventricolo sinistro e i trigoni fibrosi posti tra i lembi. Al di sopra dei lembi è situato il seno aortico che comprende tre rigonfiamenti della radice aortica, detti seni di Valsalva, da cui originano le coronarie e che separano anatomicamente i lembi valvolari dell'aorta.

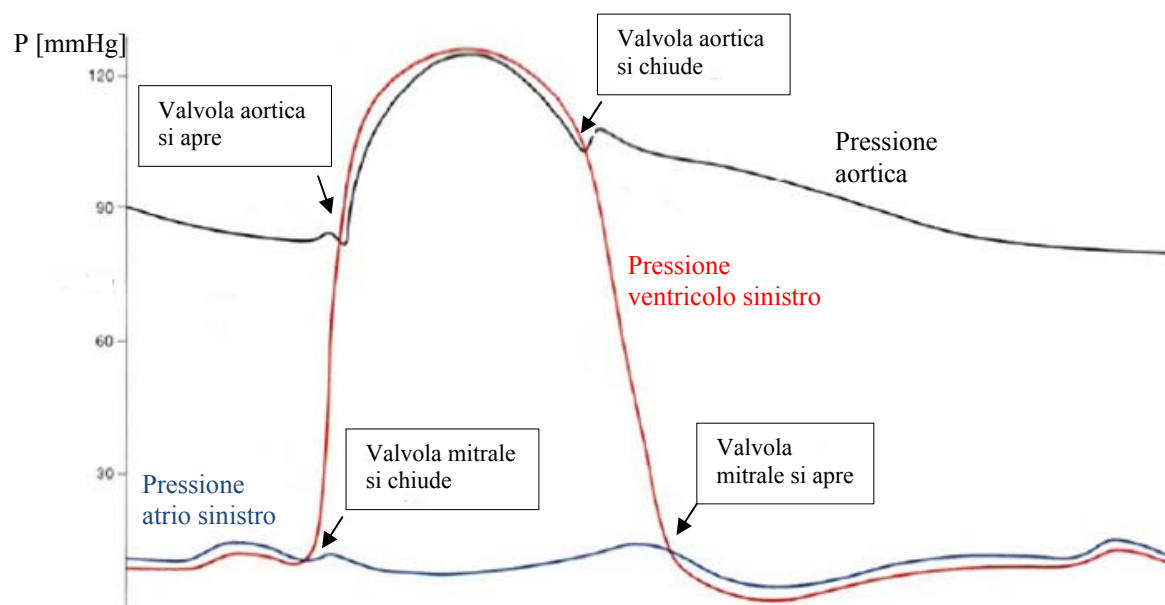
La valvola polmonare è anatomicamente simile a quella aortica, ed è inserita direttamente sul muscolo della parte più distale del ventricolo destro.

### **2.1.2 Dinamica valvolare**

Il ruolo fondamentale delle valvole cardiache è quello di garantire l'efficacia della funzione pompante del cuore e l'unidirezionalità del flusso sanguigno, offrendo una resistenza adeguata al riflusso del sangue verso gli atri durante la fase sistolica, contrazione ventricolare (valvole atrioventricolari), o verso i ventricoli durante la fase diastolica, rilasciamento ventricolare (valvole semilunari).

L'apertura e la chiusura delle valvole è interamente legata alle variazioni pressorie intracardiache, dunque, al flusso stesso del sangue.

In figura 2.5 è mostrata l'evoluzione, durante il ciclo cardiaco, delle pressioni all'interno dell'atrio sinistro, del ventricolo sinistro e in aorta, e la conseguente dinamica di apertura e chiusura delle valvole mitrale e aortica.



**Figura 2.5.** Evoluzione, durante il ciclo cardiaco, della pressione all'interno dell'atrio sinistro (in blu), del ventricolo sinistro (in rosso) e in aorta (in nero).

La valvola aortica si apre all'inizio della sistole mentre il ventricolo si contrae e la pressione al suo interno risulta essere superiore rispetto alla pressione in aorta. Durante la sistole la differenza di pressione che guida il sangue attraverso la valvola è dell'ordine di pochi millimetri di mercurio. La sistole si protrae per circa un terzo del ciclo cardiaco.

L'apertura della valvola aortica tipicamente dura 20-30 ms [8].

Il sangue accelera attraverso la valvola raggiungendo il picco di velocità dopo che i foglietti si sono completamente aperti. Il profilo di velocità sul piano dell'orifizio valvolare si presenta quasi piatto con il flusso debolmente deviato verso la parete settale [9].

Circa dopo il primo terzo della sistole, il flusso inizia a decelerare. Durante questa fase il gradiente di pressione inverso che si sviluppa influisce maggiormente sulla bassa quantità di moto del fluido vicino alla parete dell'aorta rispetto che al centro, causando un flusso inverso nella regione del seno di Valsalva.

La valvola si chiude all'inizio della diastole, quando il ventricolo si rilassa e si riempie di sangue, e la pressione al suo interno diminuisce rispetto alla pressione in aorta.

La differenza di pressione diastolica, a differenza di quella sistolica, raggiunge gli 80 mmHg.

Durante il rilassamento isovolumico la pressione nell'atrio sinistro supera quella nel ventricolo sinistro causando l'apertura dei lembi delle valvola mitrale. Il flusso di sangue attraverso la valvola durante la diastole è bifasico: il primo picco, chiamato onda E, è causato dal rilassamento ventricolare mentre il secondo picco, chiamato onda A, è causato dalla contrazione dell'atrio.

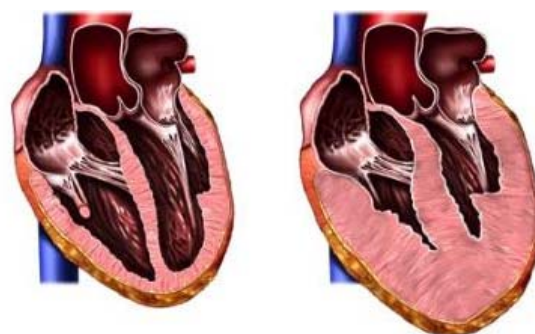
Il flusso attraverso la valvola polmonare ha un comportamento simile a quello attraverso la valvola aortica, pur raggiungendo velocità minori, mentre il flusso attraverso la valvola tricuspide è simile a quello attraverso la valvola mitralica. Inoltre la valvola tricuspide si apre prima e si chiude dopo rispetto a quella mitrale.

## 2.2 Patologie valvolari

Le malattie a carico delle valvole cardiache si definiscono valvulopatie le quali si manifestano nella maggior parte dei casi in due forme: *stenosi*, ossia incompleta apertura della valvola, e *insufficienze*, ossia incompleta chiusura della stessa. Molto spesso tuttavia stenosi e insufficienza coesistono, in diversa misura, nella stessa valvola, determinando la cosiddetta stenoinsufficienza.

Una valvola si definisce stenotica quando al suo massimo grado di apertura presenta un orifizio di dimensioni minori di quelle fisiologiche. Ciò si verifica tipicamente in seguito ad un processo infiammatorio che colpisce i lembi valvolari o il loro apparato di sostegno; talora invece in seguito a processi degenerativi, come la calcificazione dell'annulus. In presenza di una stenosi valvolare, affinché possa circolare la portata di sangue necessaria per il benessere fisiologico, il cuore deve fornire un'energia maggiore di quella richiesta in assenza di stenosi, e quindi deve produrre maggior lavoro. A tale scopo, le pareti cardiache subiscono modifiche strutturali tali da consentire alle fibre che le compongono di aumentare opportunamente la pressione sistolica ventricolare. In particolare si verificano: un ispessimento delle pareti cardiache, ipertrofia (figura 2.6), e una sfericizzazione del

ventricolo. Superato un certo limite, la capacità del cuore di produrre maggior lavoro viene meno, subentrano lo scompenso cardiaco ed infine l'insufficienza cardiaca che causa il decesso in tempi brevi.



*Figura 2.6. Sezione di un cuore normale (a sinistra) e di un cuore ipertrofico (a destra).*

Una valvola cardiaca si definisce insufficiente quando i suoi lembi non si chiudono completamente; si verifica quindi la presenza di un orifizio residuo che provoca un reflusso ematico dalle arterie nei ventricoli (insufficienza delle valvole semilunari), o dai ventricoli negli atri (insufficienza delle valvole atrio-ventricolari).

Le valvulopatie possono essere congenite, presenti cioè dalla nascita, o acquisite se compaiono nel corso della vita. Queste ultime possono essere di origine degenerativa dovuta, in sostanza, all'usura delle valvole cardiache, infettiva, ischemica, traumatica o secondaria dovuta ad una cospicua dilatazione del ventricolo e/o dei grandi vasi.

Al giorno d'oggi la causa più frequente di patologie valvolari acute è la degenerazione dei tessuti, dovuta soprattutto all'invecchiamento della popolazione. I sintomi sono in genere caratteristici della specifica valvulopatia e compaiono tardivamente: il paziente rimane a lungo asintomatico e quando l'organismo evidenzia la presenza di disfunzioni, la situazione risulta già compromessa.

Le malattie delle valvole del settore destro del cuore (tricuspide e polmonare), ove vige un regime pressorio più basso, sono rare e in genere dovute a problemi congeniti. Le malattie della valvola mitrale e aortica sono, invece, molto più frequenti perché queste valvole sono soggette ad un regime pressorio più elevato e a maggiori sollecitazioni meccaniche. Per questa ragione, in questo contesto, si è deciso di porre maggiore attenzione sui malfunzionamenti della valvola mitrale e di quella aortica.

### **2.2.1 Stenosi mitralica**

L'apparato valvolare mitralico è composto dall'annulus mitralico, dai lembi valvolari, dalle corde tendinee e dai muscoli papillari.

La stenosi mitralica è causata a volte da un processo infiammatorio che colpisce i lembi valvolari od il loro apparato di sostegno, talora invece da processi degenerativi, come la calcificazione dell'annulus legata all'età. Questo determina un ostacolo al passaggio di sangue dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro. Può essere, sebbene in pochi casi, anche di origine congenita. La stenosi mitralica si manifesta con la formazione di numerosi piccoli noduli fibrotici sui lembi valvolari, che con il tempo vanno incontro a calcificazione e retrazione. Il processo può estendersi alle corde tendinee, che rappresentano il supporto meccanico delle valvole, provocandone il loro irrigidimento fibrotico, con conseguente arresto del movimento dei lembi valvolari [10]. La conseguenza del restringimento valvolare è un aumento di pressione nell'atrio sinistro, che con il tempo si trasmette per via retrograda a tutto il sistema circolatorio polmonare.

L'indice clinico di valutazione del grado di stenosi è l'EOA (effective orifice area), ovvero l'area effettiva dell'orifizio. L'EOA mitralica è in genere di 4-6 cm<sup>2</sup>; la patologia viene definita lieve se l'EOA è di circa 2 cm<sup>2</sup>, moderata se è compresa tra 1.5 e 1.1 cm<sup>2</sup>, grave se è minore di 1 cm<sup>2</sup>.

Secondo la gravità della malattia si interviene per riparare o sostituire la valvola.

### **2.2.2 Insufficienza mitralica**

L'insufficienza mitralica è una condizione dovuta a patologie dei lembi valvolari, dell'anello, delle corde tendinee o dei muscoli papillari. Essa provoca un reflusso sanguigno nell'atrio sinistro a causa della mancata chiusura totale della valvola. Le cause possono essere molteplici: malattie reumatiche, endocarditi infettive, miocardiopatia dilatativa, rimodellamento ventricolare, cardiopatia ischemica e degenerazione dei tessuti. Quest'ultima è al giorno d'oggi la causa più frequente; il tessuto connettivo che costituisce le strutture valvolari subisce modificazioni strutturali che ne aumentano la lassità, con conseguente allungamento delle corde tendinee e prolasso dei lembi valvolari nella cavità atriale.

L'insufficienza può essere cronica o acuta. Nel primo caso si nota un allargamento dell'atrio, un aumento della pressione e della gittata cardiaca ma il sistema cardiovascolare riesce in genere a compensare queste situazioni e il paziente rimane asintomatico, salvo che non subentri lo scompenso del ventricolo. Se l'insufficienza è acuta si ha un'immediata comparsa dei sintomi, quali facile affaticamento e ridotta capacità di sforzo fisico; anche in questo caso l'atrio si allarga e la pressione aumenta, così come la gittata ma il sistema cardiovascolare non è più in grado di compensare tali variazioni. Per questa patologia in genere si tenta di riparare la valvola e la chirurgia sostitutiva rimane l'ultima soluzione praticabile.

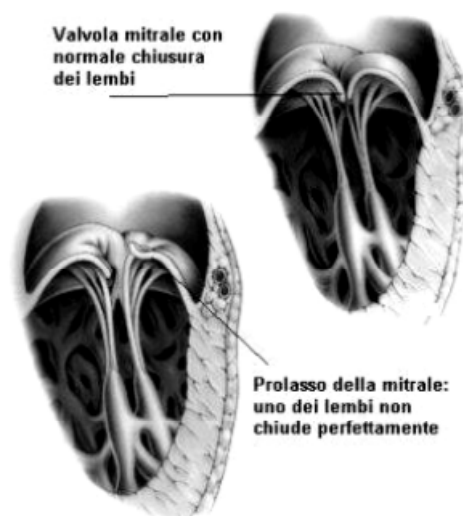
Nel caso dell'insufficienza mitralica si ha un coinvolgimento tanto della camera a valle quanto di quella a monte della valvola lesa e questa è la differenza sostanziale rispetto alla stenosi mitralica.

Una forma particolare di disfunzione dell'apparato mitralico, spesso associata ad insufficienza, è il prolasso che, data la sua rilevanza, verrà trattato di seguito.

### **2.2.3 Prolasso della mitrale**

Per prolasso s'intende lo slittamento di una parte della struttura dalla sua normale posizione in relazione ad un'altra parte della struttura.

Il prolasso della mitrale (vedi fig. 2.7) rimane una delle malattie più diffuse fra le anomalie valvolari. Colpisce entrambi i sessi e non si distinguono differenze in base all'età [11].



*Figura 2.7. Valvola mitrale sana e prolassata (in basso).*

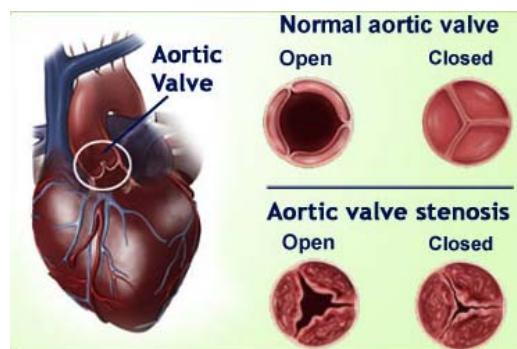
Il prolasso deriva da diversi meccanismi patogenetici che interferiscono con la normale funzione dell'apparato valvolare mitralico. Il fattore unificante è rappresentato dal fatto che durante la sistole uno o entrambi i lembi valvolari, comunemente il lembo posteriore, prolassano all'interno dell'atrio sinistro.

Le cause del prolasso sono molteplici. In alcuni casi si riscontra una degenerazione di alcuni componenti del collagene che provoca l'ispessimento dei foglietti valvolari e lo stiramento delle corde tendinee. In altri casi il prolasso dipende da alterazioni di contrazione o allineamento dei muscoli papillari o da anomalie segmentarie di contrazione della parete del ventricolo sinistro.

#### **2.2.4 Stenosi aortica**

La stenosi aortica (vedi fig. 2.8) è caratterizzata da un'ostruzione nell'efflusso del sangue dal ventricolo sinistro verso l'aorta; essa può essere di natura congenita o acquisita.





*Figura 2.8. Valvola aortica sana (in alto) e stenotica (in basso).*

La più frequente stenosi aortica congenita è rappresentata dalla valvola aortica bicuspidale [12], in cui i lembi valvolari sono due e non tre; in questo caso l'ostruzione non è subito significativa ma si sviluppa col tempo a causa della turbolenza del flusso attorno alla struttura valvolare che genera fibrosi con conseguente restringimento dell'orifizio.

Un altro tipo di stenosi congenita è la valvola monocuspide, la quale presenta un piccolo orifizio eccentrico.

La patologia acquisita è di origine degenerativa o reumatica. Nel caso di stenosi degenerativa la patologia evolve in un processo fibrocalcifico durante il quale viene depositato calcio sulle cuspidi sotto forma di cristalli di idrossiapatite; questa patologia è frequente negli anziani.

La stenosi reumatica è invece la conseguenza della febbre reumatica, una malattia infiammatoria acuta; in questo caso la stenosi si presenta in genere con la fusione delle commissure, riducendo così l'orifizio valvolare, ispessimento e retrazione delle cuspidi.

L'EOA è in genere di 2-3 cm<sup>2</sup>; la stenosi è lieve se l'EOA è maggiore di 1.5 cm<sup>2</sup>, moderata se è compresa tra 1 e 1.5 cm<sup>2</sup>, grave se è minore di 1 cm<sup>2</sup> e critica se scende sotto gli 0.8 cm<sup>2</sup>. La riduzione dell'area valvolare porta all'innalzamento del gradiente pressorio tra ventricolo sinistro e aorta in fase sistolica, dovuto all'aumento della pressione ventricolare. Come conseguenza il ventricolo va incontro ad ipertrofia concentrica. In questo caso la portata cardiaca è in genere normale a riposo, ma non riesce ad aumentare in caso di sforzo fisico. A lungo andare l'ipertrofia del ventricolo provoca una sollecitazione eccessiva sulle pareti della camera cardiaca che sfocia in una limitata contrattilità.

Il trattamento principe della stenosi aortica è la sostituzione valvolare chirurgica con protesi meccanica o biologica. In alcuni casi, negli anziani ad alto rischio e nei bambini, si tenta una riparazione della struttura valvolare.

### **2.2.5 Insufficienza aortica**

L'insufficienza aortica si manifesta con l'incapacità di completa chiusura della valvola, creando un passaggio tra ventricolo e aorta anche quando queste strutture dovrebbero essere completamente separate, precisamente in diastole. Questo permette l'instaurarsi di un flusso retrogrado, non fisiologico, diretto dall'aorta al ventricolo.

L'insufficienza è causata da un'anomalia delle strutture valvolari o da malattie della radice aortica. Nel primo caso il difetto può essere di origine degenerativa, causato da febbri reumatiche, endocarditi infettive o da malformazioni congenite.

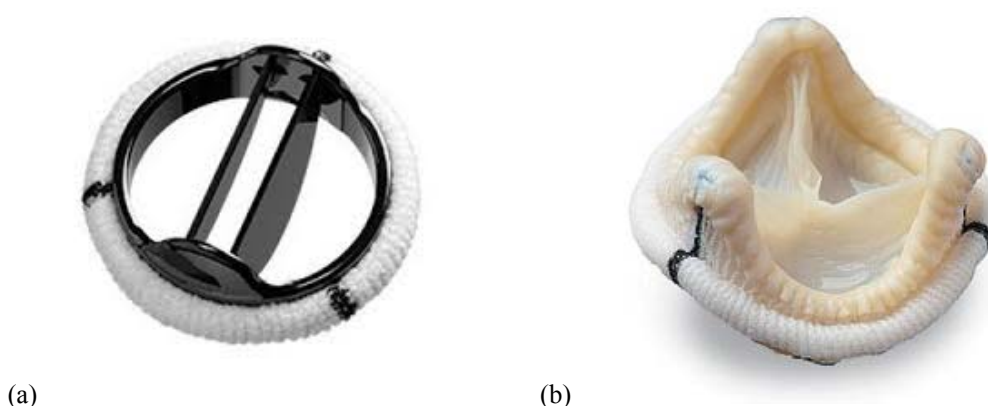
La patologia prevede in genere due momenti: una fase di compenso e una fase scompensata.

Nella fase di compenso si ha un'ipertrofia eccentrica del ventricolo dovuta al sovraccarico di volume diastolico. Nella fase di scompenso l'aumento di pressione ventricolare provoca la sfericizzazione del ventricolo e ad un processo di fibrosi del tessuto miocardico che conduce ad una riduzione della contrattilità e della gittata sistolica effettiva.

Il trattamento di questa patologia dipende da ciò che l'ha causata; in caso di malattia valvolare in genere si procede con la sostituzione chirurgica della valvola con una protesi meccanica o biologica.

### **2.3 Protesi valvolari cardiache**

Al giorno d'oggi le tecniche chirurgiche si sono evolute notevolmente e spesso, in caso di valvulopatie, risulta possibile riparare la valvola senza doverla sostituire. Quando però non è più possibile rinviare l'intervento di sostituzione della valvola nativa, si procede con l'impianto di una protesi, che può essere meccanica o biologica (vedi fig. 2.9).



**Figura 2.9.** *Protesi valvolare meccanica (a) e protesi valvolare biologica (b).*

Le valvole biologiche sono caratterizzate dalla presenza di lembi flessibili, costituiti da materiali biologici che possono avere origine umana o animale. Hanno il grande vantaggio di non alterare notevolmente la fluidodinamica del sangue rispetto a quella che si ha in presenza della valvola naturale, ma vanno incontro a possibile degenerazione nell'arco di 10-15 anni.

Le valvole meccaniche sono caratterizzate da sistemi di chiusura rigidi, costituiti da materiali sintetici prodotti dall'industria. A differenza delle valvole biologiche sono più durevoli (dai 20 ai 30 anni), tuttavia la forte incidenza di complicanze trombotiche obbliga il paziente a sottoporsi ad una terapia anticoagulante.

### **2.3.1 Protesi valvolari meccaniche: storia e tipologie**

Le valvole meccaniche sono costituite da tre componenti principali: occlusore, alloggiamento (*housing*) e anello di sutura (*sewing ring*).

L'occlusore costituisce la parte mobile della protesi, deve essere in grado di aprirsi e chiudersi senza interferenze e di adattarsi alle differenze di pressione del flusso ematico.

L'alloggiamento è la struttura che guida e limita il movimento dell'occlusore.

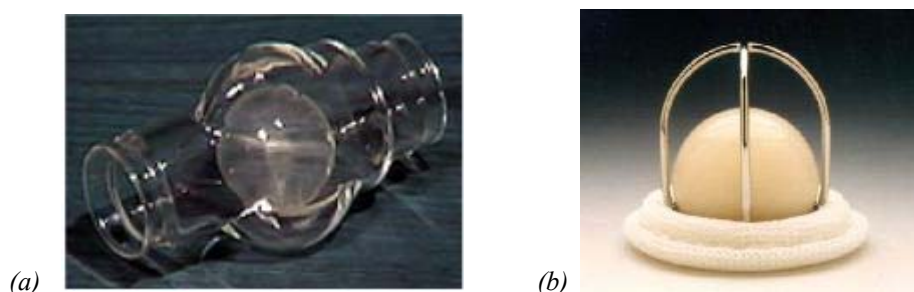
L'anello di sutura è fissato all'alloggiamento e rappresenta il punto di congiunzione della protesi con i tessuti cardiaci.

I componenti della protesi devono essere progettati in modo da alterare il meno possibile la fluidodinamica fisiologica e da minimizzare la probabilità di formazione di trombi e la comparsa di fenomeni emolitici.

Lo sviluppo delle valvole meccaniche negli ultimi cinquant'anni ha portato notevoli miglioramenti dal punto di vista del profilo emodinamico e della biocompatibilità [13, 14, 15].

***Protesi valvolari a palla: protesi di Hufnagel e protesi Starr-Edwards***

L'era delle valvole meccaniche ha avuto inizio col tentativo riuscito del dottor Charles Hufnagel, che nel 1952 impiantò la prima valvola totalmente meccanica. Una gabbia in plexiglas con un occlusore a palla (vedi fig. 2.10 a) fu inserito nell'aorta toracica discendente di un paziente con valvola stenotica.



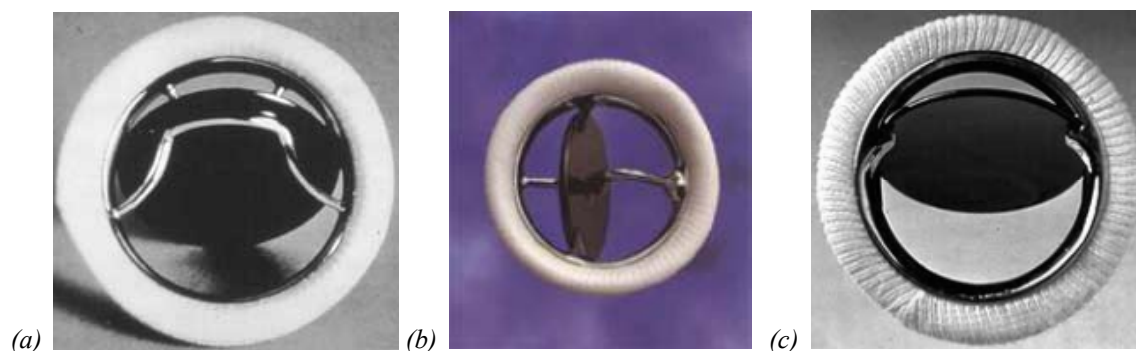
**Figura 2.10.** Valvole meccaniche a palla: la valvola di Hufnagel (a), costituita da una gabbia in plexiglas e un occlusore a palla, e la valvola Starr-Edwards (b), in cui l'occlusore a palla è contenuto in una gabbia metallica.

Nel 1960 avvenne l'impianto della prima valvola mitrale nella corretta posizione anatomica. La protesi, commercializzata dalla Starr-Edwards<sup>®</sup> (Santa Ana, California), era costituita da una gabbia, inizialmente in acciaio inossidabile, poi sostituito da una lega di cobalto, cromo, molibdeno e nichel (Stellite), con occlusore a palla e anello di sutura in Teflon (vedi fig. 2.10 b).

Questa protesi provoca turbolenza del flusso sanguigno, incremento della differenza di pressione transvalvolare e le sue dimensioni causano importanti interferenze con le strutture anatomiche circostanti.

***Protesi valvolari a disco oscillante: protesi Bjork-Shiley, protesi Medtronic-Hall, protesi Omnicarbon***

Nel 1967 fece la comparsa sul mercato la prima valvola a singolo disco oscillante, ideata da Bjork-Shiley (vedi fig. 2.11 a).



**Figura 2.11.** Valvole meccaniche a disco oscillante: la valvola Bjork-Shiley (a), la valvola Medtronic-Hall (b) e la valvola Omnicarbon (c).

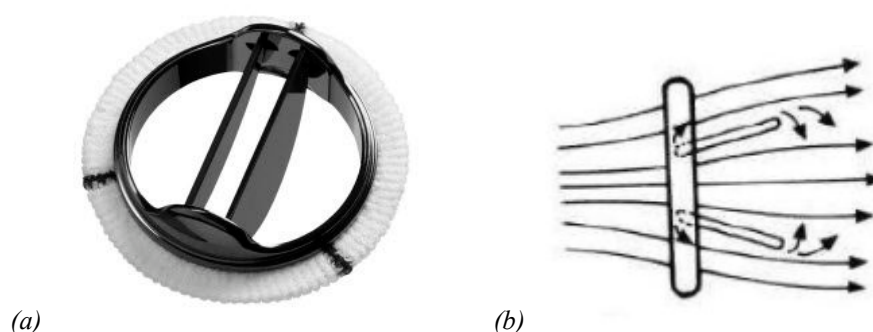
La presenza dell'occlusore a disco permette una riduzione dell'alterazione del flusso ematico rispetto alla protesi a palla: il disco ruota grazie alla pressione sanguigna, garantendo un angolo di apertura di  $60^\circ$ . Il disco, in Delrin, è trattenuto in sede da due archetti saldati a un anello, in Stellite. Tale modalità di connessione ha provocato numerosi casi di rottura che si sono verificati in corrispondenza del punto di saldatura. L'elevato tasso di mortalità legato al distacco del disco dalla sede [16] ha portato alla costruzione di una valvola realizzata in un unico pezzo, senza saldature, chiamata Monostrut.

Un ulteriore passo avanti nella protesica valvolare fu fatto nel 1977, quando la Medtronic-Hall<sup>®</sup> (Minneapolis, Minnesota) commercializzò una valvola con alloggiamento valvolare in titanio e disco, piatto e sottile, in carbonio pirolitico con una guida centrale su cui si inserisce il perno (vedi fig. 2.11 b). L'anello è ricoperto da un collare in Teflon e l'utilizzo di materiali radiopachi consente la valutazione della funzione valvolare con mezzi non invasivi.

L'angolo di apertura della protesi è di  $75^\circ$  in posizione aortica e di  $70^\circ$  in quella mitralica. Nel 1978 fu impiantata per la prima volta la protesi Omnicarbon (vedi fig. 2.11 c), costituita da un anello in titanio da cui si distaccano due brevi montanti la cui funzione è quella di limitare il movimento del disco oscillante. Il disco è costituito da un'anima di grafite rivestita da carbonio pirolitico (con spessore di circa 0.2-0.3 mm); la superficie è inoltre lucidata a mano per ridurre la trombogenicità e la resistenza all'usura. Il disco inoltre è reso radiopaco grazie all'aggiunta di polvere di tungsteno alla grafite.

**Protesi valvolari a due emidischi: protesi Saint Jude Medical, protesi Carbomedics, protesi Sorin Bicarbon, protesi Medtronic ATS open pivot**

L'avvento delle prime valvole bileaflet risale al 1977, grazie alla St. Jude Medical Inc.<sup>©</sup> (SJM, St. Paul, Minnesota), ancora oggi produttrice delle valvole più impiantate al mondo. La valvola (vedi fig. 2.12 a) è costituita da un occlusore formato da due emidischi in grafite ricoperta da carbonio pirolitico, con l'aggiunta di polvere di tungsteno al fine di rendere i foglietti radiopachi e poterne valutare la funzionalità attraverso esame radiografico.



**Figura 2.12.** La protesi valvolare St. Jude Medical (a). A destra sono raffigurate le linee di flusso per una valvola bileaflet.

L'angolo massimo di apertura è di  $85^\circ$  rispetto al piano orizzontale, fattore che facilita l'instaurarsi di un moto di tipo quasi laminare nel canale centrale. Si ha la formazione di un triplo getto (vedi fig. 2.12 b), con un flusso che attraversa principalmente i canali laterali.

Le caratteristiche emodinamiche sono significativamente migliorate rispetto ai modelli precedenti, così come le dimensioni della valvola.

La valvola è disponibile con diametri da 19 a 33 mm per la posizione mitrale e da 19 a 31 mm per quella aortica, dove il suo utilizzo è particolarmente indicato quando l'annulus del paziente è piccolo. A parità di dimensioni, infatti, questo tipo di protesi determina gradienti di pressione più bassi rispetto a quelli delle altre protesi attualmente in commercio.

Mentre il modello della valvola in posizione mitrale è rimasto sostanzialmente invariato per quasi trent'anni, per la posizione aortica sono stati proposti tre diversi modelli, con lo scopo di ottenere una maggiore area orificiale.

Per il modello SJM HP (*High Performance*) si ha un diverso anello di sutura, mentre il modello SJM Regent prevede una modifica al profilo esterno senza però variare il meccanismo del perno o la superficie a contatto col sangue. La trombogenicità di questa

valvola e il conseguente trattamento anticoagulante resta il problema maggiore della protesi [17].

La valvola bileaflet Carbomedics realizzata dalla Sorin (Mirandola, Italia) (vedi fig. 2.13), introdotta nel 1986, è costituita da una sede valvolare in carbonio pirolitico e da due emidischi che hanno un'anima in grafite a cui è stata aggiunta della polvere di tungsteno in modo da rendere i dischi radiopachi. I dischi sono poi ricoperti con un sottile strato di carbonio pirolitico.

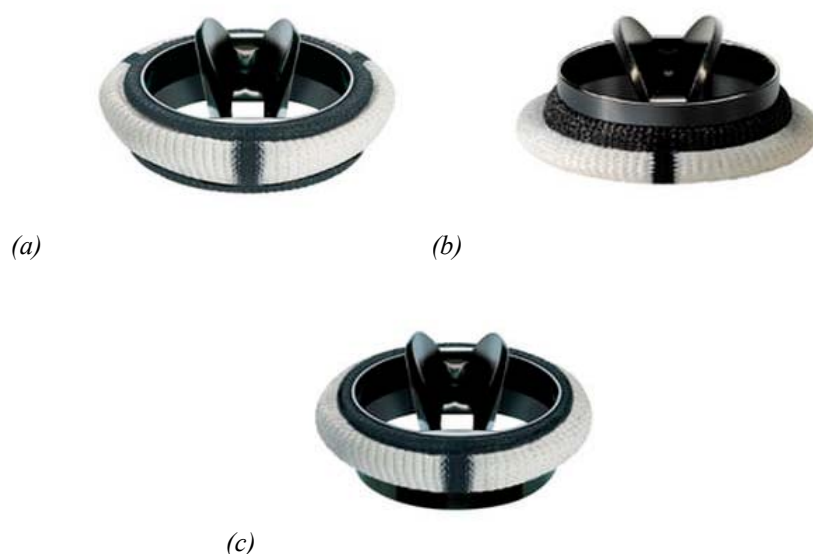


*Figura 2.13. La valvola bileaflet Carbomedics.*

La sede valvolare è rinforzata da un anello esterno in titanio che irrigidisce la struttura. L'anello di sutura è in Dacron Knit tessuto e la superficie di contatto con il sangue è ricoperta con Biotite, un materiale bioattivo utilizzato per ridurre il rischio d'infezione protesica. L'angolo di apertura è di 78° e il design del sistema di perni è tale da ridurre la potenziale stasi ematica in virtù dell'assenza dei proteggi-perni.

L'utilizzo della sede valvolare costituita da due anelli ha la controindicazione di ridurre la superficie orificiale. Per limitare questo problema è stata sviluppata una protesi che viene impiantata in posizione sopra-anulare che prende il nome di Top Hat. Grazie a questo artificio si ha la possibilità di impiantare una valvola di due taglie superiori [18].

Le valvole Sorin Bicarbone sono presenti sul mercato dal 1990. Attualmente esistono tre modelli della Sorin Bicarbone: la valvola Sorin Fitline (vedi fig. 2.14 a), la valvola Sorin Overline (vedi fig. 2.14 b) e la valvola Sorin Slimline (vedi fig. 2.14 c).



**Figura 2.14.** Modelli di protesi valvolari aortiche Sorin Bicarbon: Fitline (a), Overlin (b) e Slim line (c).

L'anello della protesi è costituito da una lega di titanio, che assicura elevata rigidezza e resistenza alle deformazioni, e ricoperto da un sottile film di carbone turbostratico, che rende l'anello stesso di spessore migliore e ne migliora le caratteristiche emodinamiche.

Il materiale di cui sono costituiti gli emidischi è il medesimo delle protesi Carbomedics; essi si inseriscono nell'alloggiamento attraverso perni che, al contrario di altre valvole, compiono solo un movimento rotatorio, riducendo significativamente l'attrito e minimizzando l'usura.

Questa protesi è disponibile con un diametro che varia tra 19 e 31 mm e tra 19 e 33 mm per la posizione aortica e mitralica rispettivamente.

La differenza più significativa rispetto alle altre valvole è il design dei foglietti, che non hanno un profilo piatto ma curvo. Questa caratteristica, insieme ad un angolo di apertura di  $80^\circ$ , fanno in modo che l'orifizio venga suddiviso in tre sezioni di uguale superficie che presentano la medesima resistenza al flusso, generando minori gradienti di pressione e minore turbolenza.

I modelli Fitline e Overline differiscono principalmente per la posizione di impianto: la prima viene impiantata in posizione intra-anulare, mentre la seconda è stata progettata per una posizione sopra-anulare. Il modello Slimline invece è stato ideato per pazienti con l'annulus aortico ridotto; la struttura ha un'area orifiziale maggiore e migliori prestazioni emodinamiche rispetto ai modelli precedenti.



La protesi ATS open pivot della Medtronic (vedi fig. 2.15), in carbonio pirolitico, si distingue dalle altre valvole bileaflet per il meccanismo che limita la rotazione dei due emidischi. Il movimento del foglietto valvolare infatti è controllato da strutture sferiche e convesse posizionate sulla circonferenza interna dell'anello orifiziale e non ci sono perni sporgenti dagli emidischi.



*Figura 2.15. La valvola Medtronic ATS open pivot.*

L'angolo di apertura è di  $85^\circ$  e il meccanismo delle cerniere permette una chiusura rapida con un minimo rigurgito ed un rumore molto basso. La protesi ha inoltre buone caratteristiche emodinamiche e una bassa trombogenicità [19].

## **2.4 Complicazioni associate alle protesi valvolari**

Dal primo impianto di una valvola meccanica, più di 50 modelli differenti sono stati sviluppati tra valvole meccaniche e biologiche. Al giorno d'oggi le valvole meccaniche bileaflet sono quelle più utilizzate, con più di 170.000 impianti nel mondo ogni anno [20].

La maggior parte delle valvole meccaniche odierne, come già specificato nel paragrafo precedente, ha caratteristiche che permettono di ottenere una buona emodinamica del flusso, con perdite di carico più basse, area orifiziale effettiva più grande e minori zone di stasi del flusso rispetto alle valvole della generazione precedente, come le valvole a palla o quelle a singolo disco.

Tuttavia, l'impianto delle protesi valvolari meccaniche è associato ancora oggi a delle complicazioni. Il flusso attraverso una valvola meccanica infatti presenta caratteristiche molto differenti rispetto alla valvola naturale: sono presenti zone con alta velocità ed

elevati shear stress, potenzialmente dannosi per la componente corpuscolata del sangue, nonché zone di ricircolo con elevati tempi di residenza delle particelle.

Le problematiche associate alla fluidodinamica portano a una serie di complicazioni cliniche che hanno un impatto negativo dal punto di vista economico e per la salute dei pazienti. Circa il 2-3% dei pazienti all'anno sottoposti ad impianto di una protesi valvolare sono soggetti a complicazioni quali il deterioramento strutturale della valvola (che porta alla sostituzione), emolisi per il contatto del sangue con superfici non fisiologiche, tromboembolia, endocarditi valvolari e trombosi [21].

Tra questi, il problema principale resta il potenziale trombogenico delle valvole, dovuto all'attivazione piastrinica indotta dal flusso non fisiologico; in confronto all'emolisi, infatti, l'attivazione piastrinica è responsabile dell'insorgenza di fenomeni trombogenici che si verificano a sforzi di taglio circa dieci volte inferiori rispetto a quelli responsabili dei danni ai globuli rossi [22].

Gli studi sperimentali delle valvole, in vivo e in vitro, hanno dato già in passato informazioni sulla relazione tra sforzi emodinamici e problemi associati all'impianto. Più di recente l'utilizzo dei software CFD (Computational Fluid Dynamics) è diventato rilevante strumento di analisi, che può fornire dettagli per comprendere meglio le dinamiche del flusso attraverso le valvole meccaniche. I software CFD utilizzano strumenti informatici per fornire una soluzione numerica, quindi approssimata, delle equazioni che governano il moto dei fluidi (equazioni di Navier-Stokes) all'interno di domini fluidodinamici anche molto complessi.

Le simulazioni numeriche consentono di superare i limiti che possiedono le tecniche sperimentali attualmente disponibili nel fornire caratteristiche quantitative del flusso locale; è infatti possibile ottenere informazioni relative a zone inaccessibili alla misura, come nelle vicinanze dei foglietti, dove lo strumento di misura richiederebbe di influenzare la fluidodinamica locale o di alterare la perdita di carico dovuta alla valvola stessa, alterando i risultati dello studio sperimentale.

Lo studio del flusso attraverso una valvola meccanica è molto complesso, a causa di una geometria non semplice dei componenti delle valvole e delle caratteristiche del flusso stesso, pulsatile e ai limiti della turbolenza. Per questi motivi, l'utilizzo delle simulazioni numeriche può essere uno strumento efficace in grado di predire la fluidodinamica delle valvole cardiache, e in grado di fornire ai progettisti un supporto capace di anticipare la

performance della protesi e di conseguenza migliorare il processo di sviluppo produttivo diminuendone i costi.

Per i motivi citati, in questo lavoro si è scelto di indagare la fluidodinamica associata ad una protesi valvolare meccanica: strumenti computazionali e modelli matematici vengono utilizzati per analizzare le caratteristiche e le criticità del flusso non fisiologico che si sviluppa attraverso la valvola. Inoltre lo studio si propone di stimare gli effetti associati a tale flusso, con particolare interesse per l'attivazione piastrinica indotta, principale precursore delle complicazioni tromboemboliche associate alle valvole meccaniche.

## Capitolo 3

# **VALUTAZIONE COMPUTAZIONALE DELLA FLUIDODINAMICA DI UNA VALVOLA MECCANICA: STATO DELL'ARTE**

Il presente capitolo introduce gli effetti legati alla presenza di un flusso non fisiologico attraverso una valvola meccanica e i metodi adottati per valutare, attraverso simulazioni computazionali, l'attivazione piastrinica indotta.

Vengono descritti i modelli CFD (*Computational Fluid Dynamics*) utilizzati in letteratura per l'analisi del flusso attraverso una valvola meccanica e gli approcci che consentono di identificare la traiettoria e la storia di carico delle particelle presenti nel sangue.

Sono inoltre presentati i modelli matematici utilizzati fino ad ora per descrivere l'attivazione piastrinica.

### 3.1 Effetti di un flusso non fisiologico sul sangue

Il principale problema legato all'utilizzo di protesi valvolari meccaniche è la presenza di geometrie non fisiologiche, e quindi di un flusso non fisiologico, associato a sforzi di taglio più elevati di quelli che si hanno nella valvola naturale. Tali sforzi risultano potenzialmente dannosi per il sangue: le sollecitazioni sulla membrana dei globuli rossi possono indurre emolisi, e quindi distruzione dei globuli stessi. Ma gli sforzi elevati contribuiscono anche ad incrementare la risposta emostatica: negli ultimi anni è stato dimostrato che la trombogenicità causata dall'attivazione piastrinica in presenza di sforzi non fisiologici è l'aspetto saliente del danneggiamento del sangue dei pazienti portatori di valvole meccaniche [23].

In confronto all'emolisi, l'attivazione piastrinica è responsabile di fenomeni trombogenici che si verificano a sforzi di taglio dieci volte inferiori di quelli responsabili della distruzione dei globuli rossi [24].

Le piastrine sono dischi di forma ellissoidale con diametro di 2-4  $\mu\text{m}$ . Quando si attivano iniziano a secernere procoagulante e sostanze stimolanti, aderiscono alle superfici e si aggregano, iniziando il processo di coagulazione (vedi fig. 3.1). L'aggregazione è favorita dalla reazione di liberazione di sostanze attive ed è amplificata dalla trombina (fattore IIa). La trombina si forma dalla protrombina per azione del fattore X attivato (per via estrinseca o per via intrinseca), coadiuvato dai fosfolipidi esposti sulla superficie delle piastrine, dal fattore Va e dal  $\text{Ca}^{++}$ . La trombina opera la trasformazione del fibrinogeno, proteina solubile e costituente normale del sangue, in fibrina, molecola insolubile che stabilizza l'aggregato che può portare a complicazioni tromboemboliche.

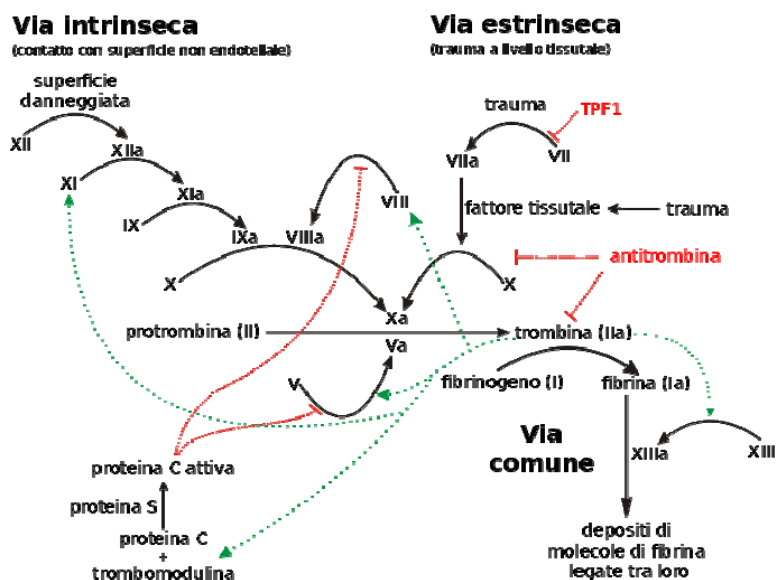


Figura 3.1. La cascata della coagulazione.

Diversi gruppi di ricerca hanno utilizzato metodi reologici per studiare gli effetti dei diversi sforzi di taglio sulle piastrine, dimostrando che sforzi elevati causano attivazione piastrinica [24]. L'esposizione a sforzi elevati fa sì che le piastrine si aggregino irreversibilmente seppur in assenza di agenti aggreganti esogeni (quali l'ADP, la serotonina, l'acido arachidonico), mostrando caratteristiche dipendenti, oltre che dall'entità dello sforzo, anche dal tempo di esposizione a tale sforzo. In particolare i fattori meccanici coinvolti nell'attivazione e aggregazione piastrinica includono gli sforzi elevati, la turbolenza, la presenza di aree di stagno e ricircolo caratterizzate da sforzi bassi ma per lunghi tempi [25].

Già in passato è stata studiata l'attivazione piastrinica che si ha in presenza di sforzi di taglio controllati: sono stati effettuati esperimenti per stabilire una relazione tra gli sforzi cui sono sottoposte le piastrine e il tempo di esposizione agli stessi, fornendo una soglia di attivazione piastrinica ( $35 \text{ dyne}\cdot\text{s}/\text{cm}^2$ ) [26]. Questa soglia è stata ottenuta sottoponendo le piastrine a sforzi costanti e misurando il tempo necessario all'attivazione. Tuttavia le caratteristiche del flusso che si sviluppano nei dispositivi protesici sono molto più complicate: bisogna tenere conto delle variabili reologiche legate alla pulsatilità, alla formazione di vortici e alla turbolenza.

Attualmente la formazione di trombi è controllata sottoponendo il paziente ad una terapia anticoagulante, che però introduce elevati rischi di emorragia, risultando in molti casi fatale per il paziente. La possibilità di stimare attraverso metodi sperimentali e computazionali il rischio di trombogenicità introdotto dal flusso attraverso una valvola meccanica consentirebbe di individuare e migliorare alcuni aspetti del design della protesi che possono risultare critici.

Tuttavia, nonostante i continui progressi, sviluppare modelli numerici di protesi valvolari che riescano a riprodurre adeguatamente le condizioni di flusso attraverso la valvola risulta problematico. Le difficoltà nascono dal fatto che lo studio della fluidodinamica delle valvole cardiache richiede di affrontare diversi fenomeni intrinsecamente complessi.

Di seguito viene descritto nel dettaglio uno di questi fenomeni, quello della turbolenza, che gioca un ruolo importante nell'attivazione piastrinica e la formazione di trombi ed emboli.

### **3.2 Il problema della turbolenza**

Il flusso attraverso una valvola meccanica può diventare turbolento in corrispondenza del picco sistolico e tale turbolenza, come detto, risulta essere una delle principali cause dell'attivazione piastrinica.

Con il termine turbolenza si indica uno stato di moto del fluido che presenta un alto livello di complessità rispetto al moto laminare. Il problema è determinare la descrizione più opportuna di questo stato sia per la comprensione dei fenomeni fisici, sia per la modellizzazione necessaria a una loro predizione qualitativa.

I flussi turbolenti sono caratterizzati da:

- irregolarità e fluttuazioni delle variabili del flusso (velocità, pressione, ...);
- formazione di *eddies*, zone ad elevata vorticità, che evolvono nel tempo rompendosi continuamente in altri *eddies* di dimensione minore;
- dissipazione: la turbolenza consiste nel trasferimento dell'energia cinetica dalle strutture vorticosi più grandi verso quelle più piccole, dove viene dissipata in calore. Il concetto della "cascata" di Kolmogorov (1914) viene utilizzato per rappresentare proprio questo trasferimento di energia;

- diffusività, che consiste nella capacità dei flussi turbolenti di trasportare e miscelare quantità di moto, energia cinetica, energia interna, nonché specie chimiche diverse; nei flussi turbolenti si ha propagazione delle fluttuazioni di velocità;
- tridimensionalità dei vortici.

È accettato da molto tempo che le equazioni di Navier-Stokes e quella di conservazione dell'energia, con le appropriate condizioni al contorno, descrivano in modo esatto il comportamento di un fluido in condizioni sia laminari che turbolente. In pratica è però necessario ricorrere ad una scala spazio-temporale ridotta. È questo l'approccio della simulazione numerica diretta (DNS) della turbolenza, attraverso cui si procede direttamente all'integrazione numerica delle equazioni di Navier-Stokes.

Tuttavia tale approccio richiede risorse di calcolo molto potenti e costi computazionali elevati, proprio per la necessità di utilizzare griglie spaziali raffinate ed intervalli di tempo molto piccoli nelle simulazioni numeriche. Per poter risolvere le equazioni di Navier-Stokes a livello della scala dei piccoli vortici, infatti, è necessario definire i parametri che governano il moto di piccola scala, e costruire scale di lunghezza e tempo adeguate, note come "microscale di Kolmogorov".

L'alternativa alla DNS è rappresentata dall'utilizzo delle equazioni di Navier-Stokes filtrate nel tempo (*Reynolds Averaged Navier-Stokes*, RANS).

Questo approccio si basa essenzialmente su due passaggi:

- 1) si scompongono tutte le grandezze che compaiono nelle equazioni nella somma di due termini, un valore medio e un valore fluttuante (quest'ultimo a media nulla in un opportuno intervallo di tempo);
- 2) si riscrivono le equazioni di Navier-Stokes con le nuove variabili e si esegue l'operazione di media nel tempo.

Mentre la DNS risolve l'intera scala di vortici, l'approccio RANS ricorre a modelli fenomenologici che legano il dettaglio microscopico alla più piccola scala che essi possono risolvere.

Per un approccio RANS le equazioni di Navier-Stokes sono mediate nel tempo e presentano termini aggiuntivi che si originano dalle componenti fluttuanti della velocità. In particolare questi termini rappresentano il trasporto delle quantità di moto fluttuante e sono equivalenti ad uno sforzo, per questo prendono il nome di sforzi turbolenti di Reynolds.



La comparsa di nuove incognite implica la necessità dell'utilizzo di modelli di turbolenza per la risoluzione delle RANS; tali modelli formulano una relazione tra gli sforzi di Reynolds e le grandezze fisiche del problema, introducendo la viscosità turbolenta quale proprietà del moto.

Si distinguono due classi di modelli di turbolenza:

- modelli algebrici (o “zero equation”), che definiscono la viscosità turbolenta in funzione di una o più costanti sperimentali;
- modelli a una o due equazioni, che definiscono la viscosità turbolenta in funzione di una o più grandezze di campo.

In molte applicazioni biomediche viene utilizzato il modello di turbolenza  $k-\omega$  (o di Wilcox) a due equazioni, in cui vengono introdotte due grandezze scalari: l'energia cinetica turbolenta ( $k$ ) e la frequenza di turbolenza ( $\omega$ ). Questo modello risulta funzionare adeguatamente anche per problemi con moto turbolento a numero di Reynolds minore di 10000.

Nel paragrafo successivo vengono riportati alcuni dei lavori presenti in letteratura in cui sono state effettuate analisi numeriche del flusso attraverso valvole meccaniche: si mostra come il problema della turbolenza viene affrontato risolvendo le RANS oppure, in alcuni casi, attraverso simulazione numerica diretta.

### **3.3 Analisi CFD del flusso attraverso una valvola meccanica: stato dell'arte**

Lo sviluppo di modelli computazionali in grado di predire la fluidodinamica delle valvole cardiache è motivato da interessi clinici ed economici; modelli sufficientemente accurati e descrittivi sarebbero uno strumento potente ed economico per la ricerca scientifica e medica. Tuttavia lo studio della fluidodinamica delle protesi valvolari è caratterizzato da fattori complessi, come precisato nei paragrafi precedenti. I fenomeni coinvolti nel flusso attraverso una valvola sono stati e continuano ad essere oggetto di intensa ricerca nell'ambito della fluidodinamica.

L'applicazione di modelli computazionali per lo studio della fluidodinamica delle valvole cardiache meccaniche ha inizio negli anni '70. In questi primi studi la geometria della

protesi valvolare è estremamente semplificata, essendo i metodi numerici limitati alle griglie Cartesiane, e i modelli utilizzati sono bidimensionali: nel lavoro di Au [27] viene analizzato il flusso stazionario attraverso una valvola a singolo disco; nel loro modello il flusso è laminare, con valori del numero di Reynolds molto inferiori a quelli fisiologici. Un modello simile viene utilizzato da Underwood [28] per confrontare una valvola a palla e una a singolo disco.

Successivamente nel lavoro di Stevenson [29] viene utilizzato per la prima volta il modello di turbolenza  $k-\varepsilon$  per cogliere gli effetti della turbolenza nel flusso attraverso valvola aortica. Negli studi di Huang [30], che studiano il meccanismo di distacco dei vortici in una valvola a singolo disco, viene utilizzato un numero di elementi per la griglia maggiore rispetto ai lavori precedenti. Tuttavia il modello utilizzato è ancora una volta relativo a un flusso bidimensionale e assialsimmetrico.

Le simulazioni tridimensionali iniziano ad apparire negli anni '90, con il lavoro di Shim [31] che effettua un'analisi tridimensionale del flusso laminare attraverso una valvola a singolo disco in condizioni stazionarie. Assumono però un flusso simmetrico rispetto al piano verticale, considerando quindi solo metà della geometria della valvola. La griglia è discretizzata in 32.000 nodi. I risultati dimostrano la presenza di vortici longitudinali a valle della valvola.

Anche King [32] estende le simulazioni bidimensionali a quelle tridimensionali: utilizza il codice commerciale FIDAP per studiare il flusso non stazionario attraverso un quarto di una valvola bileaflet.

Lavori successivi [33] sviluppano un metodo numerico dei volumi finiti per risolvere le equazioni RANS, associato all'utilizzo di un modello di turbolenza, per analizzare il flusso attraverso dispositivi cardiaci artificiali.

Sono pochi invece i lavori in cui si ha l'utilizzo della DNS: nel lavoro di Ge [34] ad esempio la DNS viene utilizzata per analizzare il flusso attraverso una valvola meccanica bileaflet in posizione aperta, escludendo assunzioni semplificative di simmetria. I risultati mettono in evidenza la struttura altamente tridimensionale del flusso e mettono per altro in discussione la validità delle assunzioni della simmetria del flusso, dimostrando la necessità di effettuare simulazioni completamente in 3D per predire accuratamente il flusso attraverso le valvole meccaniche.

Anche gli studi di Dasi [35] e De Tullio [3] utilizzano la DNS: nel primo caso per valutare le dinamiche di vorticità del flusso attraverso una valvola bileaflet in posizione aperta, posta in un dominio fluido assialsimmetrico; nel secondo caso per analizzare le caratteristiche del flusso durante il movimento dei foglietti di una valvola bileaflet, posta in un modello di aorta analogo al caso fisiologico.

Come emerge dalla letteratura la maggior parte dei lavori relativi all'analisi del flusso attraverso valvole meccaniche, anche i più recenti, è basato sull'utilizzo dei modelli di turbolenza, che evitano la simulazione esplicita delle scale più piccole [36, 37, 38]. Ciò consente di ridurre i nodi della mesh e consente di avere una discretizzazione temporale con intervalli di tempo più grandi, e quindi, in definitiva, di ridurre i costi computazionali.

Tuttavia questo provoca anche una perdita di informazioni riguardo le dinamiche del flusso a scale spaziali più piccole, la cui descrizione sarebbe invece obbligatoria per la comprensione di fenomeni clinici quali l'emolisi e l'attivazione piastrinica. Infatti è proprio quando la dimensione degli *eddies* è simile a quella delle cellule del sangue che questi interagiscono danneggiando le membrane cellulari [4]. Da questo punto di vista l'approccio della simulazione numerica diretta sembrerebbe essere l'alternativa più valida.

Nei paragrafi successivi sono riportati gli studi sviluppati per stimare il potenziale trombogenico di un dispositivo protesico. Vengono proposti i metodi sperimentali e i modelli matematici che consentono una predizione dell'attivazione piastrinica. Entrambi vengono utilizzati congiuntamente agli studi CFD per la stima degli sforzi di taglio agenti sulle piastrine.

### **3.4 Approcci per la valutazione dell'attivazione piastrinica**

#### **3.4.1 Valutazione sperimentale dell'attivazione piastrinica**

Gli approcci CFD tradizionali non risolvono i complessi fenomeni d'interazione tra flusso e parte corpuscolata del sangue e non tengono conto della storia di stress di carico subita dalle piastrine lungo le traiettorie di flusso corrispondenti [39].

Per affrontare queste limitazioni è stata sviluppata da Bluestein [40] una metodologia che prende il nome di *Device Thrombogenicity Emulator* (DTE). Tale dispositivo combina

modelli numerici con tecniche sperimentali per misurare il rischio trombogenico indotto dagli sforzi di taglio associato a dispositivi di ricircolo del sangue.

Il DTE ha dimostrato con successo la sua applicabilità per migliorare il rendimento di dispositivi cardiovascolari caratterizzati dalla presenza di un'elevata trombogenicità indotta dal flusso, cioè dovuta agli sforzi di taglio associati alla fluidodinamica locale, e quindi da un'attivazione piastrinica cronica [41].

In particolare, l'approccio DTE consente di prevedere gli effetti di eventuali modifiche al progetto di un dato dispositivo, limitando in questo modo la necessità di costosi studi preclinici e clinici su prototipi reali.

La svolta della metodologia DTE è l'accoppiamento di modelli in vitro e numerici accoppiati a modelli matematici per la quantificazione dell'attivazione piastrinica.

L'approccio composito alla base del DTE viene perseguito mediante due attività complementari:

1. i risultati numerici ottenuti dalle simulazioni di calcolo fluidodinamico (CFD) sono utilizzati per raccogliere i dati relativi alla storia di carico di ogni particella che attraversa il dispositivo ripetute volte. La soglia di attivazione piastrinica può essere calcolata in funzione della densità di probabilità (PDF), una variabile che misura l'accumulo di sforzo lungo traiettorie di flusso della particella. La densità di probabilità rappresenta "l'impronta trombogenica" di un dispositivo [39].

I risultati CFD vengono successivamente accoppiati con i modelli matematici per prevedere l'attivazione piastrinica indotta dagli sforzi agenti sulle piastrine.

2. le traiettorie rappresentative di stress sono utilizzate come ingresso per un dispositivo che permette di replicare le storie di stress sui campioni di piastrine (*Hemodynamic Shearing Device*, HSD) [5]. Il livello di attivazione piastrinica derivante dall'applicazione di carichi meccanici è quantificato utilizzando protrombina acetilata come substrato per la misurazione della quantità di trombina rilasciata dalle piastrine attivate [42].

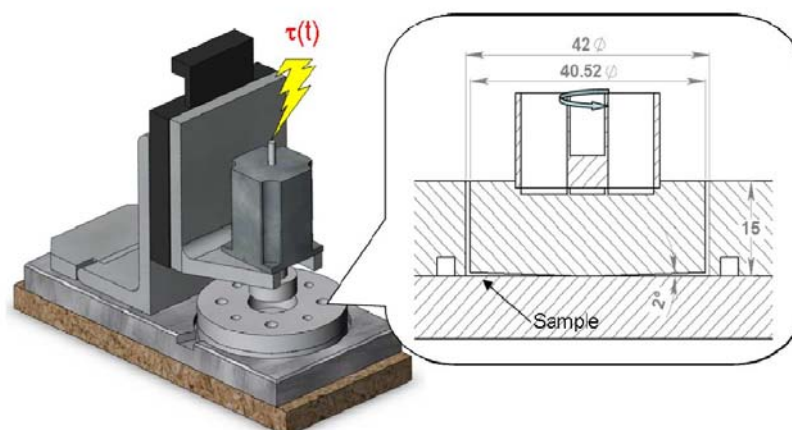
Nel lavoro di Xenos [43], per esempio, è stata adottata la metodologia DTE per confrontare il rischio trombogenico di due valvole cardiache meccaniche bileaflet studiando l'effetto del flusso sull'attivazione piastrinica.

Più di recente è stata dimostrata l'utilità della DTE anche nel confronto di due dispositivi di assistenza ventricolare (VAD) [39]. Il flusso attraverso il VAD è stato modellato con

elevata fedeltà utilizzando simulazioni con interazione fluido-struttura per risolvere tutti i componenti del tensore degli sforzi e conseguentemente la storia di carico delle piastrine, identificando traiettorie che possono guidare le piastrine al di là della soglia di attivazione. Questi studi hanno stabilito l'utilità della metodologia DTE come banco di prova per valutare modifiche progettuali dei dispositivi di ricircolo del sangue al fine di ottenere migliori prestazioni del dispositivo. Tuttavia, data la complessità delle procedure sperimentali del sangue e dei suoi componenti, sarebbe conveniente avere predizioni ragionevoli sulla trombogenicità utilizzando un approccio completamente computazionale. Per questo scopo è necessaria una formulazione matematica solida che descriva l'attivazione piastrinica indotta dagli sforzi di taglio per essere utilizzata in combinazione con i modelli CFD.

### 3.4.2 Il banco di prova: HSD

Il banco di prova per lo sviluppo del modello e la validazione sperimentale è costituito da un dispositivo che sottopone le piastrine a *shear-stress* fisiologici: *hemodynamic shearing device* (HSD) (vedi fig. 3.2).



**Figura 3.2.** Rappresentazione schematica del HSD, costituito da un anello montato su una piastra stazionaria. Le sollecitazioni di taglio sono indotte da un cono montato su un motore collegato ad un computer. Immagine adattata da (Girdhar e Bluestein 2008).

Tale dispositivo combina la geometria di un viscosimetro piatto-cono e un viscosimetro coassiale cilindrico di Couette. L'angolo del cono e il divario tra il cilindro e il dispositivo sono scelti in modo tale da sottoporre il liquido ad una sollecitazione uniforme.

Il dispositivo è stato realizzato in modo tale che le sollecitazioni siano uniformi nella regione di Couette e al di sotto del cono e in particolare risultano pari a:

$$\tau_{cone-plate} = \tau_{couette} \rightarrow \mu \frac{\omega}{\alpha} = 2\mu \frac{R_0^2 R_i^2}{R_0^2 - R_i^2} \left( \frac{1}{r^2} \right) \Big|_{r=R_i} \quad (3.1)$$

dove:

$\mu$  è la viscosità dei campioni di piastrine caricate nella HSD misurata a 37° C;

$\alpha$  è l'angolo del cono pari a 1°;

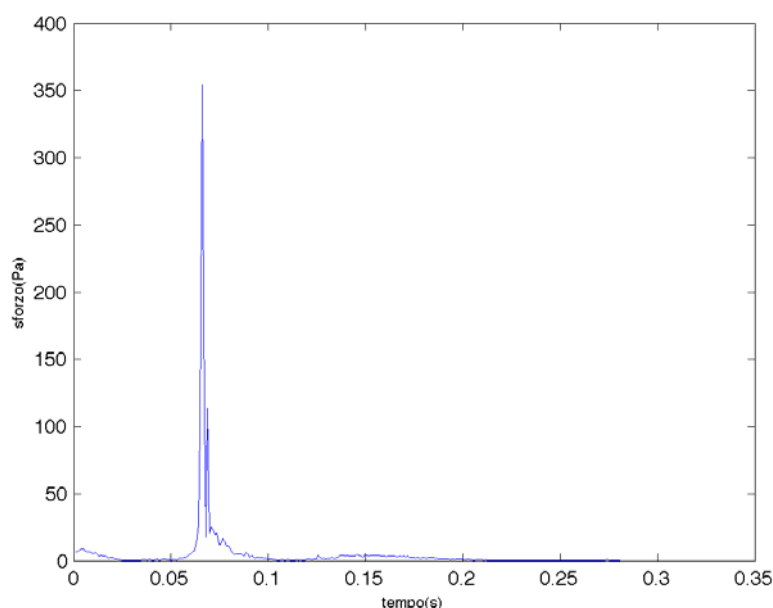
$\omega$  è la velocità angolare del cono che varia in base alle specifiche forme d'onda dello *shear-stress*;

$R_0$  è il raggio interno dell'anello;

$R_i$  è il raggio esterno del cono.

Quindi, note la viscosità dei campioni ( $\mu$ ) e l'angolo del cono ( $\alpha$ ), è possibile imporre specifiche forme d'onda dello *shear-stress* imponendo una determinata velocità angolare del cono ( $\omega$ ). La presenza di un motore controllato da un computer permette di applicare forme d'onda dello *shear-stress* tempo-dipendenti e altamente dinamiche.

Nella figura 3.3 è riportato, a titolo esemplificativo, il grafico di una traiettoria di *stress* imposta alle piastrine tramite l'HSD.



**Figura 3.3.** Curva rappresentante lo sforzo di taglio cui è sottoposta una piastrina nel tempo di attraversamento di una valvola meccanica.

La durata di un esperimento con l’HSD corrisponde ad un determinato numero di passaggi ripetuti delle piastrine all’interno del dispositivo nelle simulazioni CFD.

### 3.4.3 Modelli matematici per l’attivazione piastrinica a sforzi di taglio costanti

L’utilizzo di un modello matematico realistico per l’attivazione piastrinica, insieme con una descrizione computazionale accurata del complesso flusso di sangue attraverso una protesi valvolare, sono fondamentali per ottenere uno strumento efficiente per valutare, e di conseguenza minimizzare, il rischio trombotico dei dispositivi.

Nel primo studio che prova a descrivere matematicamente il comportamento delle piastrine esposte a determinati sforzi di taglio [44], è stata utilizzata una sezione tubulare per applicare sforzi di taglio controllati (da 300 a 1000 dyne/cm<sup>2</sup>) in condizioni di flusso alla Poiseuille. La “stimolazione” delle piastrine ( $s$ ) viene considerata in funzione del valore locale di *shear-rate*  $\gamma$  e il tempo di esposizione  $t$ :

$$s = 1 - ae^{-bK\gamma t} \quad (3.2)$$

dove  $K$  è la costante di decadimento per una particolare funzione piastrinica, e  $a$  e  $b$  sono parametri del modello.

Tuttavia questo approccio non è adeguato per dispositivi con importanti variazioni spaziali nella distribuzione degli sforzi di taglio, e gli esperimenti sono eseguiti in condizioni di sforzo costante, senza tener conto degli effetti del flusso in regime transitorio.

I modelli successivi sono stati formulati a partire da esperimenti originariamente utilizzati per quantificare l'emolisi. In particolare il modello "power-law" [45] utilizzato per descrivere l'emolisi dovuta a sforzi di taglio turbolenti a valle di una protesi valvolare aortica è stato adattato per riprodurre la dipendenza della lisi delle piastrine dal tempo  $t$  e dagli sforzi  $\tau$ . Questa formulazione descrive il rilascio di lattato deidrogenasi (LDH), nella forma:

$$\frac{\Delta LDH}{LDH} (\%) = L_{pt} = C t^a \tau^b \quad (3.3)$$

dove i parametri  $a$ ,  $b$  e  $C$  sono stati fittati da esperimenti precedenti [46], che hanno esposto plasma ricco di piastrine a elevati sforzi di taglio per tempi brevi nel viscosimetro di Couette. La caratteristica di questo modello è la presenza delle costanti di potenza  $a$  e  $b$ , che mostrano la dipendenza non lineare della lisi rispetto al tempo di esposizione ( $a < 1$ ) e la dipendenza più che quadratica ( $b > 2$ ) rispetto allo sforzo di taglio. Tuttavia i risultati ottenuti sono validi solo per elevati sforzi di taglio e brevi tempi di esposizione.

Un approccio simile è seguito nel lavoro di Boreda [47], in cui viene sviluppata una funzione della stimolazione delle piastrine (PSF), in cui la stimolazione piastrinica deriva dalla combinazione tra sforzo e tempo di esposizione secondo la formula:

$$PSF = \tau t^{0.452} \quad (3.4)$$

In questo lavoro la soglia per l'attivazione indotta dagli sforzi risulta essere  $PSF \geq 1000$ .

#### 3.4.4 Modelli matematici per l'attivazione piastrinica con storia di carico

I modelli matematici precedenti non affrontano né le condizioni di *stress* di taglio dinamico, cioè accelerazione e decelerazione del flusso, né gli effetti dell'accumulo di



danno, cioè il progressivo e irreversibile deterioramento delle proprietà e delle funzioni delle particelle.

Queste limitazioni sono state affrontate nel lavoro di Yeleswarapu [48], la cui teoria si basa sull'esistenza di un indice di danno ( $D$ ) associato a ciascuna particella. Tale indice inizialmente ha valore nullo, quando la particella entra in circolazione l'indice di danno aumenta in maniera monotona, riflettendo l'esposizione delle particelle a sollecitazione di taglio variabile nel tempo.

Si ha danneggiamento delle particelle quando viene raggiunto un indice di danno critico ( $D_{cr}$ ). Poiché molti fattori influenzano l'indice di danno come, per esempio, l'età della particella, in questa formulazione i fattori che dipendono dall'età sono incorporati nel danno cellulare.

La dipendenza non lineare dell'indice di danno dalla sollecitazione di taglio è espressa come:

$$\dot{D}(t) = \left(\frac{\sigma(t)}{\sigma_0}\right)^r \frac{1}{[1 - D(t)]^k} \quad (3.5)$$

dove:

$\sigma_0$ ,  $r$  e  $k$  sono parametri caratteristici non negativi.

Tuttavia, data la natura cumulativa del danno e la dipendenza intrinseca del danno iniziale  $D(0)$  dall'età media del campione, la derivazione di tali parametri si è rivelata non banale.

Una versione modificata di tale modello, originariamente concepito per descrivere i danni sui globuli rossi, è stato utilizzato per descrivere l'accumulo di danni sulle piastrine che attraversano ripetutamente una valvola cardiaca meccanica [38]. Tuttavia, i risultati non sono stati verificati sperimentalmente per convalidare l'uso del modello per valutare i danni sulle piastrine.

In un altro lavoro basato sulla previsione dei trauma subiti dal sangue in termini di emolisi in presenza di sforzi di taglio variabili nel tempo [36], sono stati evidenziati tre requisiti che la formulazione deve soddisfare:

1. deve essere coerente con il principio di causalità, in modo da impedire un risultato paradossale di una riduzione di danneggiamento, dovuto al carico meccanico, in presenza di una sollecitazione di taglio decrescente;

2. deve essere in grado di riprodurre il danno ottenuto in seguito ad un carico meccanico uniforme agente sulle cellule del sangue, come descritto nell'equazione (3.3) estrapolata dai dati sperimentali in condizioni di sollecitazione di taglio uniforme e quindi ha validità rigorosa solo in questa condizione;
3. deve essere in grado di rappresentare la storia di carico subita dalle cellule del sangue.

In questo lavoro è stato proposto un indice di danno del sangue (BDI):

$$BDI = \int_{t_0}^t Ca \left[ \int_{t_0}^{\phi} \tau(\xi)^{\frac{b}{a}} d\xi + \left( \frac{BDI(t_0)}{C} \right)^{\frac{1}{a}} \right]^{a-1} \tau(\phi)^{\frac{b}{a}} d\phi \quad (3.6)$$

L'integrale all'interno della funzione rappresenta il danno totale sostenuto dal globulo rosso in condizioni di flusso generico, costituito dalla sommatoria dei contributi elementari agenti ad ogni intervallo di tempo infinitesimo.

Il BDI può essere numericamente calcolato utilizzando la forma discreta dell'equazione (3.6):

$$BDI = \sum_{i=1}^N Ca \left[ \sum_{j=1}^i \tau(t_j)^{\frac{b}{a}} \Delta t_j + \left( \frac{PAS(t_0)}{C} \right)^{\frac{1}{a}} \right]^{a-1} \tau(t_i)^{\frac{b}{a}} \Delta t_i \quad (3.7)$$

Il termine tra parentesi quadre rappresenta il contributo totale agente sul globulo rosso, cioè dal tempo iniziale all'istante esimo. Mentre  $\tau(t_i)^{\frac{b}{a}} \Delta t_i$  rappresenta il contributo meccanico elementare agente su una cellula dall'istante  $t_{i-1}$  fino all'istante  $t_i$ , in cui gli sforzi di taglio vengono considerati costanti.

La sommatoria è ponderata sugli intervalli di tempo di osservazione ( $\Delta t_j$ ), l'indice  $j$  rappresenta il valore dello sforzo di taglio sostenuto durante il  $j$ -esimo intervallo di tempo. Questa formulazione permette di includere la variabilità temporale della storia di carico registrata su ciascun globulo.

I modelli successivi tengono conto della natura del campo di moto e valutano il livello di attivazione piastrinica (PAS) tenendo conto della storia di carico precedentemente vissuta [49, 50] oppure della dinamica delle curve di *stress* [51].

Il modello proposto da Nobili [49] è una modifica del modello precedentemente citato per il calcolo del BDI. La modifica è avvenuta adattando i coefficienti del modello sulla base dei dati sperimentali ottenuti per l'attivazione piastrinica utilizzando forme d'onda rettangolari o triangolari dello *shear-stress*. Tale modello, quindi, ha lo scopo di calcolare lo stato di attivazione piastrinica (PAS) per effettuare previsioni sul potenziale trombogenico.

Tale modello assume la forma:

$$PAS = \int_{t_0}^t Ca \left[ \int_{t_0}^{\phi} \tau(\xi)^{b/a} d\xi + \left( \frac{PAS(t_0)}{C} \right)^{\frac{1}{a}} \right]^{a-1} \tau(\phi)^{b/a} d\phi \quad (3.8)$$

dove:

$a=1.3198$ ,  $b=0.6256$  e  $C=10^{-5}$ .

L'integrale tra parentesi quadre rappresenta la storia di carico precedentemente vissuta, mentre, l'altro integrale calcola il PAS ad ogni *time step*.

Questo modello, però, trascura le fasi di accelerazione e decelerazione dello sforzo di taglio che può avere un ruolo significativo sull'attivazione piastrinica.

Il modello di Sheriff [50] tiene invece conto di questo contributo introducendo un ulteriore

integrale:  $\frac{b}{a} \int_{\tau(t_0)}^{\tau(t_{tot})} \xi \tau(\xi)^{\frac{b}{a}-1} d\tau$ .

Il PAS viene calcolato come:

$$PAS = \int_{t_0}^{t_{tot}} Ca \left[ \int_{t_0}^{t_{tot}} \tau(\xi)^{\frac{b}{a}} d\xi + \frac{b}{a} \int_{\tau(t_0)}^{\tau(t_{tot})} \xi \tau(\xi)^{\frac{b}{a}-1} d\tau + \left( \frac{PAS(t_0)}{C} \right)^{\frac{1}{a}} \right]^{a-1} \tau(\phi)^{b/a} d\phi \quad (3.9)$$

dove:

$a = 1.26$ ,  $b=1.22$  e  $C=8.3*10^{-7}$ .

Questi due modelli sono basati sostanzialmente sulla legge di potenza.

Un'alternativa alla legge di potenza è rappresentata dal modello fenomenologico basato sull'utilizzo di un'equazione differenziale ordinaria (ODE) per il calcolo dell'attivazione

piastrinica [51]. Tale modello assume la forma di un'equazione differenziale che può essere integrata per il calcolo del PAS:

$$\frac{dPAS(t)}{dt} = K_0[PAS, \tau^t(s)](1 - PAS) \quad (3.10)$$

dove:

$K_0$  rappresenta il tasso di attivazione piastrinica quando il PAS=0.

Questo modello include tre differenti contributi additivi:

$$K_0[PAS, \tau^{(t)}(s)] = S(PAS, H_\tau) + F(PAS, \tau) + G(PAS, \dot{\tau}) \quad (3.11)$$

Il primo termine  $S(PAS, H_\tau)$  rappresenta la sensibilizzazione piastrinica che dipende dal livello corrente di attivazione piastrinica e dalla storia di carico calcolata in questo modo:

$$H_\tau = \int_0^t \tau(s) ds \quad (3.12)$$

Il secondo e il terzo termine includono, invece, i contributi non lineari di attivazione piastrinica che dipendono dai livelli correnti di *stress*. Questi termini non sono lineari a causa della loro dipendenza esplicita dallo sforzo e dalla derivata di quest'ultimo.

In particolare S, F e G assumono le seguenti forme:

$$S(PAS, H_\tau) = S_r PAS H_\tau \quad (3.13)$$

dove  $S_r$  è una costante che caratterizza la sensibilità di risposta.

$$F(PAS, \tau) = C^{\frac{1}{\beta}} \beta PAS^{\frac{\beta-1}{\beta}} \tau^{\frac{\alpha}{\beta}} \quad (3.14)$$

dove C,  $\beta$ ,  $\alpha$ , sono delle costanti.

$$G(PAS, \dot{\tau}) = C_r \frac{1}{\delta} \delta PAS^{\frac{\delta-1}{\delta}} |\dot{\tau}|^{\frac{\gamma}{\delta}} \quad (3.15)$$

dove  $C_r$ ,  $\delta$  e  $\gamma$  sono delle costanti.

È necessaria una condizione iniziale di PAS ( $PAS_0$ ) che rappresenti il valore iniziale di attivazione piastrinica, tale valore viene misurato prima di ogni esperimento.

Questi modelli fenomenologici sono stati utilizzati in questo studio e l'implementazione matematica è stata realizzata utilizzando il linguaggio di programmazione MATLAB (Math-Works, Natick, MA).

### 3.4.5 Stima numerica degli sforzi di taglio agenti sulle piastrine

Per stimare l'attivazione piastrinica di una protesi valvolare meccanica, sia nel caso sperimentale che con l'utilizzo dei modelli matematici, è necessario identificare la traiettoria e la storia di carico di ciascuna particella che fluisce attraverso il dispositivo.

Accanto ai tradizionali metodi CFD, è possibile effettuare simulazioni bifase che tengono conto dell'influenza reciproca tra fluido e piastrine e di ottenere gli sforzi di taglio in funzione del tempo agenti sulle piastrine.

In alcuni studi presenti in letteratura [52] viene utilizzato il metodo numerico LBM-EBF (*lattice-Boltzmann with external boundary force method*), in cui il movimento e l'orientazione delle particelle solide viene risolto utilizzando le equazioni della dinamica di Newton.

Un'altra possibilità è rappresentata dall'utilizzo dell'approccio DPM (*Discrete Phase Model*), utilizzato in altri studi per la valutazione dell'attivazione piastrinica in dispositivi biomedici [43, 53]. Oltre a risolvere le equazioni di trasporto per la fase continua, questo approccio consente di simulare la presenza di una fase discreta in un sistema di riferimento lagrangiano. Quindi vengono risolte le equazioni sia della fase discreta che della fase continua in maniera alternata fino a quando le soluzioni non convergono per entrambe le fasi.

L'approccio DPM è molto vantaggioso poiché utilizza scale di riferimento separate per la fase fluida e la fase solida, riducendo significativamente i costi computazionali e fornendo risultati accurati. Inoltre, questo approccio, consente di modellare particelle reali con

superficie e volume: ciò permette di ottenere un calcolo preciso degli sforzi di taglio, elemento essenziale nella valutazione dell'attivazione piastrinica.

### 3.5 Conclusioni

Come spiegato in questo capitolo, l'impianto di protesi valvolari è associato a gravi complicazioni tromboemboliche, per via del flusso non fisiologico che si ha attraverso il dispositivo, che porta ad attivazione piastrinica. La possibilità di stimare il potenziale trombogenico della valvola meccanica attraverso metodi computazionali potrebbe portare ad un miglioramento del design della stessa, ad una riduzione della trombogenicità e quindi alla riduzione o all'eliminazione della necessità di una terapia anticoagulante, a cui attualmente sono sottoposti i pazienti che ricevono una protesi valvolare.

Tuttavia si è anche discusso circa la complessità dell'impostazione di un modello computazionale adeguato per valutare correttamente i fenomeni d'interesse del flusso attraverso una valvola.

Molti sono gli studi che si concentrano sugli effetti della turbolenza, relativamente al danneggiamento delle cellule del sangue, che viene quantificato in termini di sforzi agenti sulle cellule stesse. Ma nei flussi turbolenti il concetto di sforzo deve essere definito più attentamente rispetto al caso di flusso laminare: bisogna valutare se è necessario tener conto oltre che degli sforzi viscosi, anche degli sforzi turbolenti di Reynolds, presenti nel caso di risoluzione numerica delle RANS associate a un modello di turbolenza.

Questa dualità nel concetto di sforzo nei flussi turbolenti è spesso fonte di confusione negli studi presenti in letteratura. Ad esempio ci sono studi che si occupano della valutazione dell'emolisi in cui gli sforzi vengono quantificati in termini di sforzi di Reynolds [54, 55] altri in cui gli sforzi considerati sono quelli viscosi [56].

Lo stesso discorso vale per l'attivazione piastrinica: alcuni studi effettuano la DNS e considerano quindi solo gli sforzi viscosi nella valutazione della trombogenicità [43, 57]; altri studi, in cui viene utilizzato il modello di turbolenza  $k-\omega$  per le simulazioni computazionali, stimano anche gli sforzi di Reynolds [38, 53, 58, 59].

Per questi motivi il presente lavoro si propone di effettuare un confronto tra due approcci: la risoluzione delle equazioni URANS, associata all'utilizzo di un modello di turbolenza  $k-\omega$ , e la simulazione numerica diretta. Il confronto viene effettuato relativamente

all'attivazione piastrinica: viene quantificata la storia di carico delle piastrine in termini di sforzi viscosi (nel caso della DNS) e di sforzi di Reynolds (per le URANS).

Sarà dunque possibile valutare quanto la presenza della componente turbolenta del tensore degli sforzi influisca nella valutazione del danno subito dalle piastrine e quindi del potenziale trombogenico del dispositivo.

In particolare il confronto viene effettuato in tre condizioni:

- simulazioni URANS associate all'utilizzo del modello di turbolenza  $k-\omega$ ;
- simulazioni DNS con discretizzazione spaziale e temporale ricavata dalle microscale di Kolmogorov;
- simulazioni in condizioni laminari con discretizzazione spaziale e temporale uguale a quella utilizzata per le URANS.

Nel capitolo successivo viene specificato come gli strumenti fino ad ora descritti sono stati utilizzati per raggiungere il suddetto obiettivo.

## Capitolo 4

### MATERIALI E METODI

In questo capitolo vengono descritti nel dettaglio il modello geometrico e gli strumenti utilizzati nel presente lavoro per valutare il potenziale trombogenico di una valvola meccanica Sorin Bicarbon LFA (*Fitline aortic*) con diametro nominale di 25 mm.

È stata adottata una strategia basata sull'analisi macroscopica del flusso attraverso CFD (*Computational Fluid Dynamics*), in combinazione con un'analisi delle traiettorie e della storia di carico delle particelle rappresentanti le piastrine, secondo un approccio Lagrangiano.

Sono state effettuate simulazioni URANS (*Unsteady Reynolds-averaged Navier-Stokes*) associate a modello di turbolenza, simulazioni DNS (*Direct Numerical Simulation*), per la diretta risoluzione dei fenomeni turbolenti e simulazioni "laminari" con griglia rada senza modello di turbolenza.

I risultati ottenuti in termini di sforzi viscosi e turbolenti agenti sulle particelle sono stati confrontati per valutare quanto la scelta del metodo di risoluzione delle equazioni di Navier-Stokes (URANS o DNS) influisca sulla quantificazione dell'attivazione piastrinica: è possibile valutare quanto la presenza della componente turbolenta del tensore degli sforzi influisca nella valutazione del danno subito dalle piastrine e quindi del potenziale trombogenico del dispositivo.

Oltre a ciò si vuole valutare quanto la differente discretizzazione spazio-temporale, impiegata nelle simulazioni DNS o nelle laminari, influisca nella valutazione degli sforzi di taglio.



## 4.1 Descrizione del dispositivo

Il dispositivo oggetto di studio è una valvola cardiaca meccanica Sorin Bicarbon LFA con diametro nominale di 25 mm (vedi fig.4.1).

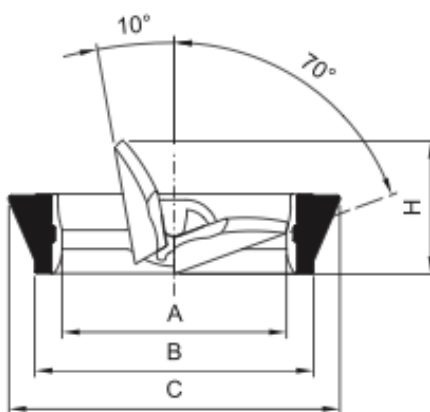


*Figura 4.1. Valvola meccanica Sorin Bicarbon LFA 25.*

I parametri geometrici della valvola presenti nel manuale della Sorin Group Italia (SGI) sono riportati nella tabella 4.1 e visibili nella figura 4.2.

*Tabella 4.1. Parametri geometrici valvola Sorin Bicarbon LFA 25*

REF	SIZE	A [mm]	B [mm]	C [mm]	H [mm]	Orifice Area [mm]
ART25LFA	25	21.30	25.60	30.50	12.30	3.45

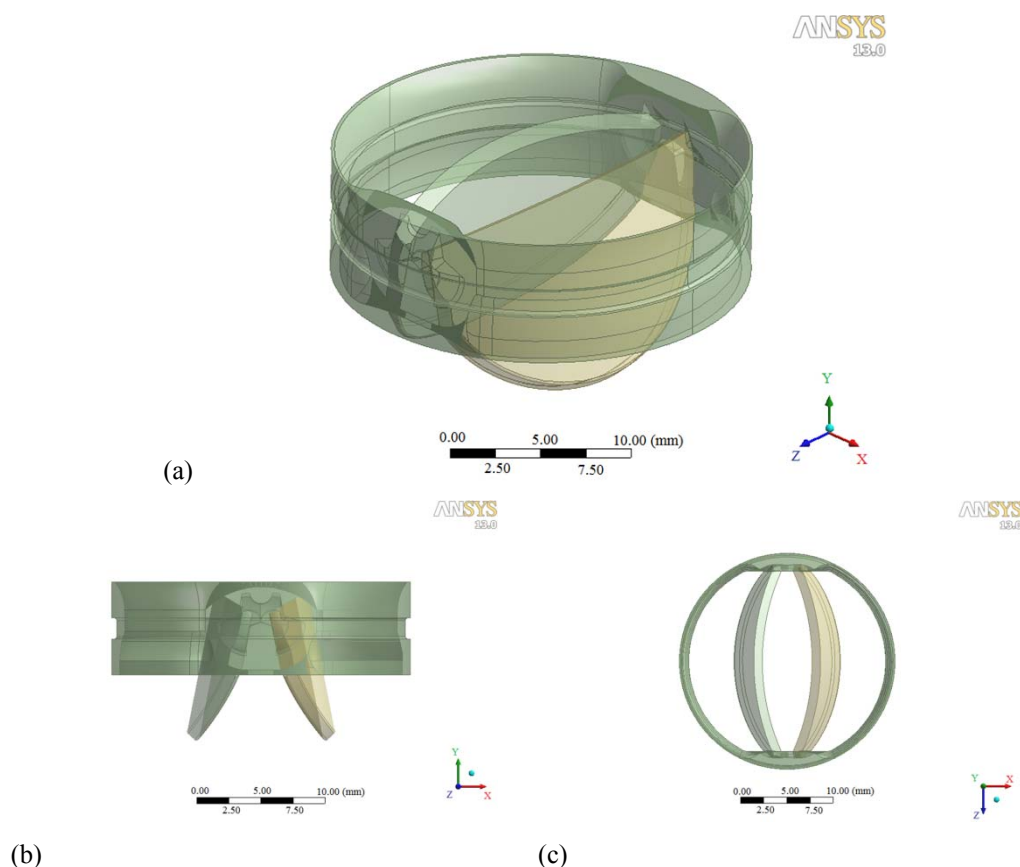


*Figura 4.2. Sezione con quote della valvola Sorin Bicarbon LFA 25.*

I due foglietti sono simmetrici rispetto al piano di mezzeria della valvola e hanno un profilo curvato. In questo modo è possibile avere una partizione equilibrata del flusso tra l'orificio centrale e quelli laterali. L'alloggiamento valvolare ha un profilo che diminuisce

leggermente in larghezza verso il lato di efflusso, garantendo la continuità della superficie con l'anello di sutura e minimizzando la stasi del sangue in prossimità dell'annulus del paziente.

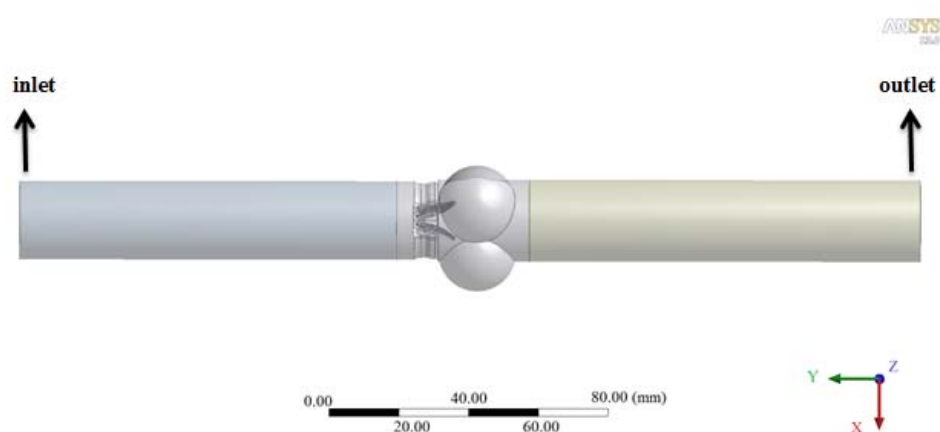
Il modello geometrico della valvola riproduce accuratamente il modello reale (vedi fig. 4.3), ed è stato realizzato a partire dal disegno CAD 3D fornito dalla SGI.



**Figura 4.3.** Disegno CAD 3D valvola Sorin Bicarbon LFA 25 in vista isometrica (a), laterale (b) e dall'alto (c).

Il modello geometrico del dominio fluido, in ingresso e in uscita alla valvola, è stato realizzato in modo da poter essere riprodotto in un eventuale set up sperimentale.

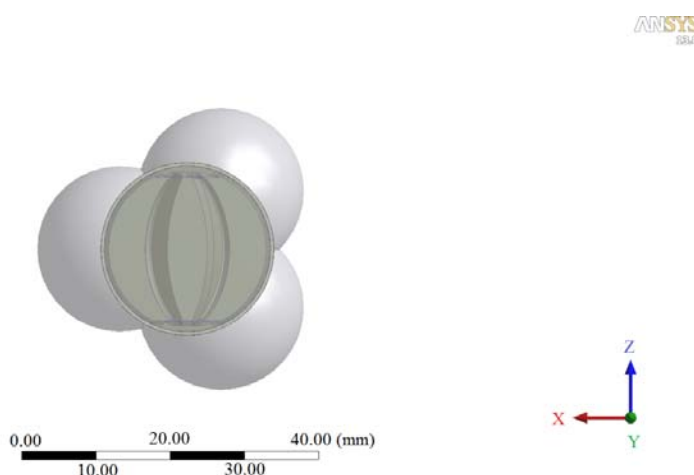
La valvola è stata inserita tra due condotti cilindrici lunghi cinque volte il diametro della stessa, così da ridurre l'influenza delle condizioni al contorno imposte in ingresso e in uscita [43] (vedi fig. 4.4). Il diametro dei condotti è di 22.4 mm, pari al diametro interno dell'alloggiamento valvolare in ingresso.



**Figura 4.4.** Modello geometrico del dominio fluido, sono evidenziate le sezioni di ingresso (inlet) e di uscita (outlet).

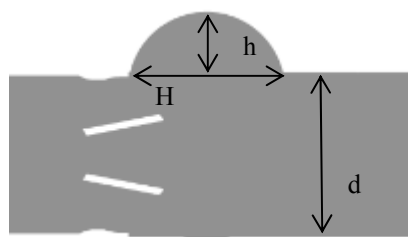
I tre seni di Valsalva sono in posizione radiale equispaziati e sono rappresentati da tre semisfere simmetriche di  $120^\circ$  (vedi fig. 4.5) con raggio pari circa a 11 mm.

Il posizionamento della valvola è intra-anulare, ovvero l'alloggiamento valvolare non si estende all'interno dei seni di Valsalva, ed ha un orientamento asimmetrico rispetto ai seni.



**Figura 4.5.** Rappresentazione dei seni di Valsalva e orientazione dei foglietti rispetto agli stessi.

Uno schema della collocazione della valvola rispetto alla radice aortica è riportato in figura 4.6 e le relative dimensioni in tabella 4.2.



**Figura 4.6.** Schema del posizionamento della valvola rispetto alla radice aortica, con le dimensioni principali del problema:  $d=22.4\text{mm}$ ;  $H=1.14d$ ;  $h=0.26d$ .

**Tabella 4.2.** Dimensioni del diametro del condotto ( $d$ ) e dei parametri ( $H$ ,  $h$ ) utilizzati per la costruzione dei seni di Valsalva.

$d$ [mm]	$H$ [mm]	$h$ [mm]
22.4	25.5	5.8

Tale geometria è stata realizzata utilizzando ANSYS Workbench v13.0.

Questo modello è stato utilizzato per effettuare le simulazioni URANS, DNS e laminare con griglia rada, sia per l'analisi del flusso che per l'analisi delle traiettorie delle particelle rappresentanti le piastrine.

Il dominio fluido è stato ottenuto mediante una sottrazione booleana delle parti solide del dispositivo valvolare dal cilindro che è stato costruito.

## 4.2 Discretizzazione del dominio fluido

Il dominio fluido è stato discretizzato in modo differente per le tre simulazioni effettuate: URANS associate a modello di turbolenza  $k-\omega$ , laminare con griglia rada e DNS.

L'analisi DNS, infatti, è basata sull'utilizzo di una scala spaziale ridotta, ricavata dalla teoria di Kolmogorov. Per le altre due simulazioni invece è stata utilizzata una dimensione degli elementi maggiore.

Il dominio fluido è stato discretizzato utilizzando il modulo "mesh" di ANSYS Workbench v13.0.

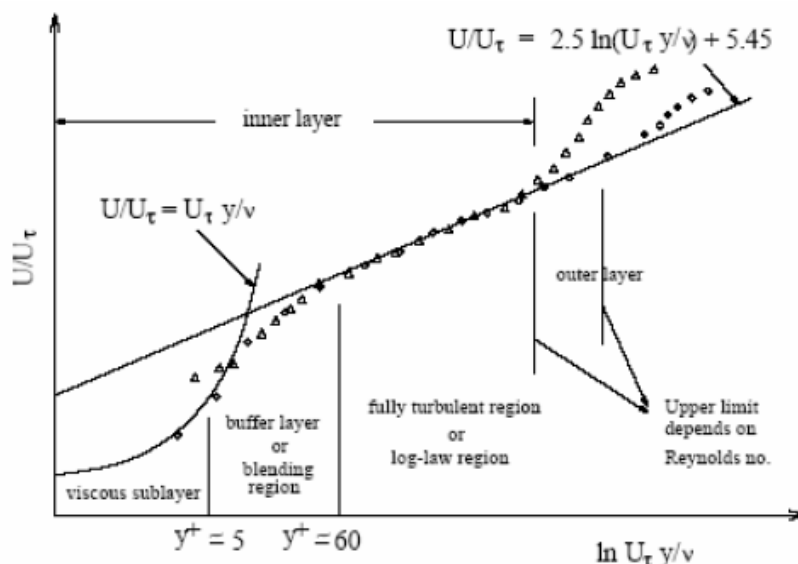
#### 4.2.1 Discretizzazione del dominio fluido per le simulazioni URANS

I modelli di turbolenza sono efficaci nelle zone del dominio fluido in cui si ha effettivamente moto turbolento, ma i risultati non risulterebbero soddisfacenti all'interno del sottostrato laminare fino alle pareti, dove la velocità è nulla. È in prossimità della parete che si passa da un moto laminare ad un moto turbolento, ed è importante che in questa zona si abbia una mesh adeguata per ottenere delle caratteristiche attendibili del flusso.

Questa zona critica può essere suddivisa in tre strati:

- il substrato viscoso, adiacente alla parete, in cui il flusso è laminare e la viscosità gioca un ruolo fondamentale;
- la “blending region”, zona intermedia;
- la regione in cui il flusso è totalmente turbolento.

In figura 4.7 è rappresentato in coordinate semi-logaritmiche il generico profilo di velocità turbolento in funzione delle varie zone.



**Figura 4.7.** Profilo universale di velocità: viene rappresentato in coordinate semi-logaritmiche il generico profilo di velocità turbolento in funzione delle varie zone. Per  $y^+ < 5$  si ha il substrato viscoso (sottostrato laminare); per  $5 < y^+ < 60$  si ha una regione intermedia; per  $y^+ > 60$  si ha la regione turbolenta.

Per i motivi citati l'utilizzo del modello di turbolenza è associato ad una legge di parete (*near wall treatment*), in grado di raccordare il modello turbolento alla parete del condotto.

Usando tale approccio, si tiene conto della viscosità effettuando una mesh adeguata nei primi due strati (substrato viscoso e *blending region*).

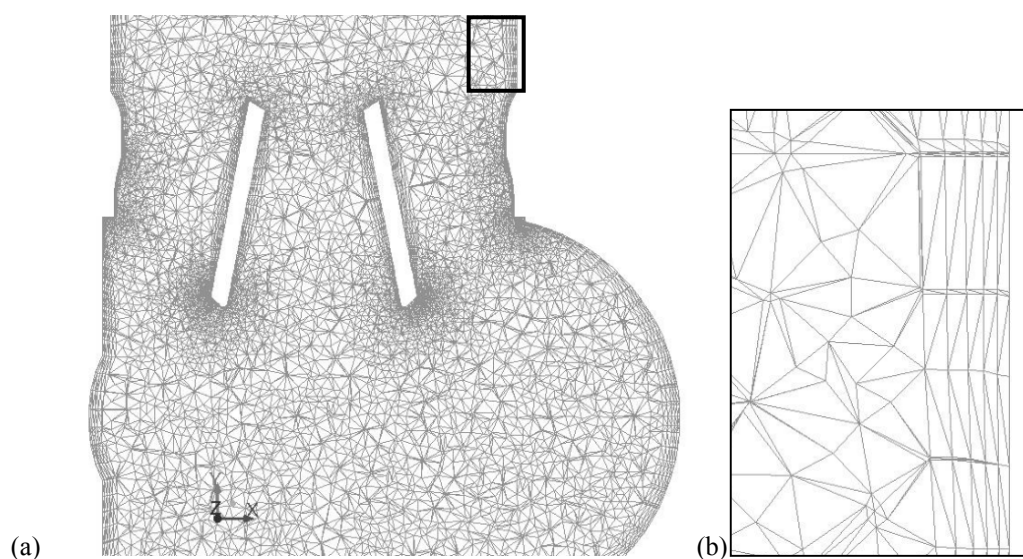
È necessario introdurre una grandezza, la distanza dalla parete adimensionalizzata,  $y^+$ , che viene definita nel seguente modo:

$$y^+ = \frac{\rho u_t y}{\mu} \quad (4.1)$$

dove  $u_t$  è la velocità tangenziale,  $y$  è la distanza normale dalla parete al centro delle celle,  $\rho$  e  $\mu$  sono rispettivamente la densità e la viscosità del sangue.

Per ottenere una soluzione corretta in prossimità della parete il valore di  $y^+$  deve essere inferiore a 5. Imponendo questa condizione è stata ottenuta la dimensione della griglia in prossimità della parete.

In figura 4.8 è riportata una sezione longitudinale del dispositivo che mostra la mesh ottenuta nella zona valvolare e un dettaglio della griglia infittita in prossimità della parete.



**Figura 4.8.** Sezione longitudinale del dispositivo che mostra la griglia ottenuta nella zona valvolare (a) e dettaglio dell'infittimento alla parete (b).

Il modello geometrico del dominio è stato discretizzato con un reticolo costituito da elementi solidi tetraedrici.

Per poter verificare l'indipendenza dei risultati dalla griglia utilizzata sono state realizzate tre mesh con densità degli elementi crescente.

Il numero e la dimensione degli elementi sono riportati nella tabella 4.3.

**Tabella 4.3.** Numero di elementi e parametri importanti nei tre tipi di mesh.

Modello	Numero di elementi	Body size [mm]	Minimum size [mm]
Coarse	1.673.904	1.7	0.075
Medium	3.438.249	1	0.065
Fine	5.133.872	0.65	0.04

Una volta verificata l'indipendenza dei risultati dalla griglia attraverso un'analisi di sensitività, quella intermedia (3.438.249 elementi) è stata utilizzata nelle simulazioni URANS associate all'utilizzo di un modello di turbolenza ( $k-\omega$ ).

La qualità della mesh è stata testata controllando i parametri di griglia quale ad esempio la *skewness*, che rappresenta la deformazione degli elementi. Il 99% degli elementi ha una *skewness* inferiore a 0.9.

#### 4.2.2 Discretizzazione del dominio fluido per le simulazioni DNS

La mesh è stata ridefinita per l'analisi DNS: tale approccio è basato infatti sull'utilizzo di una scala spazio-temporale ridotta. È quindi necessario utilizzare per le simulazioni numeriche una griglia spaziale raffinata e con dimensione degli elementi molto piccola. In questo modo la DNS può risolvere l'intera scala di vortici.

Per rappresentare il trasferimento di energia dalla scala macroscopica a quella microscopica in regime di moto turbolento viene comunemente usato il concetto della "cascata" di Kolmogorov: l'energia viene progressivamente trasferita alle strutture più piccole presenti nel campo di moto (*dissipating eddies*) fino alla completa degradazione in energia termica. Per cogliere questi fenomeni in modo corretto è necessario definire dei parametri che governano i moti di piccola scala, ed in particolare si definisce la scala di lunghezza di Kolmogorov come:

$$\eta = \left(\frac{\nu^3}{\varepsilon}\right)^{1/4} \quad (4.2)$$

dove  $\nu$  è la viscosità cinematica ( $\text{m}^2/\text{s}$ ) e  $\varepsilon$  è la velocità di dissipazione dell'energia cinetica turbolenta per unità di massa ( $\text{m}^2/\text{s}^3$ ).

In funzione del diametro idraulico ( $D$ ) di un condotto e del numero di Reynolds ( $Re$ ) l'equazione 4.2 può anche essere scritta come:

$$\eta = D \cdot Re^{-3/4} \quad (4.3)$$

In questo lavoro si ottiene  $\eta=24 \mu\text{m}$ , avendo un diametro del condotto  $D=22.4 \text{ mm}$  e un numero di Reynolds massimo  $Re=8903.84$ , che si ha in corrispondenza del picco di flusso. Il parametro  $\eta$  rappresenta la dimensione minima degli elementi per la mesh da utilizzare nelle simulazioni DNS. Tuttavia tale dimensione sottostima la dimensione della scala dissipativa ed è stato provato che è possibile cogliere più del 90% dell'energia cinetica turbolenta anche utilizzando una dimensione della griglia fino ad 8 volte superiore ad  $\eta$  [60].

Per questi motivi, allo scopo di ridurre il dispendio di risorse di calcolo, si è scelto di realizzare la mesh imponendo nella zona valvolare un *sizing* pari circa a  $8\eta$ , ovvero  $200 \mu\text{m}$ . Con queste condizioni si è ottenuta una griglia composta da 36.845.564 elementi, di cui circa 23 milioni solo nella zona comprendente la valvola e i seni di Valsalva.

Anche in questo caso il 99% degli elementi presenta una *skewness* inferiore a 0.9.

### **4.2.3 Discretizzazione del dominio per le simulazioni in condizione laminare con griglia rada**

Le simulazioni URANS associate a modello di turbolenza e le simulazioni DNS sono state affiancate a delle simulazioni in regime laminare con una griglia meno accurata rispetto alla DNS. Queste sono state effettuate per valutare quanto influisca la presenza del modello di turbolenza nelle URANS, nonché la differente discretizzazione spazio-temporale nelle DNS.

Quindi, mentre le simulazioni numeriche dirette sono state effettuate con una griglia composta da 36.845.564 elementi, quelle con modello "laminare" sono state effettuate con una griglia più rada. In particolare il dominio è stato discretizzato in 3.438.249 elementi tetraedrici come per le URANS.



### 4.3 Simulazioni numeriche

Per raggiungere gli obiettivi del lavoro, ed in particolare per confrontare i risultati che si ottengono in termini di attivazione piastrinica utilizzando un modello di turbolenza piuttosto che la DNS o le simulazioni laminari, sono state effettuate simulazioni numeriche in diverse condizioni:

- simulazioni numeriche in regime transitorio con condizioni in ingresso costanti, per valutare gli spettri di energia;
- simulazioni numeriche in regime transitorio con curva di velocità fisiologica in ingresso, per l'analisi macroscopica del flusso;
- simulazioni numeriche in regime transitorio a due fasi, con curva di velocità fisiologica in ingresso, per l'analisi lagrangiana della traiettoria delle particelle rappresentanti le piastrine.

In tutti e tre i casi l'analisi in questione è stata effettuata sia per le URANS che per la DNS che per le simulazioni laminari con griglia rada.

Tutte le simulazioni numeriche sono state effettuate ponendo la valvola in configurazione aperta con i foglietti fermi. Tale configurazione corrisponde alla fase del ciclo cardiaco in cui si formano vortici e si hanno sforzi turbolenti elevati, e quindi contribuisce maggiormente all'attivazione e aggregazione piastrinica [61].

Il sangue è stato modellato come fluido newtoniano incomprimibile con densità  $\rho=1060 \text{ Kg/m}^3$  e viscosità  $\mu=0.003 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ .

Nelle simulazioni per l'analisi macroscopica del flusso e in quelle per l'analisi lagrangiana delle particelle, si ha un numero di Reynolds pari a 8903.84 all'istante di picco, in corrispondenza di una portata pari a 26.6 l/min.

Le simulazioni CFD sono state eseguite con il software commerciale ANSYS FLUENT v13.0. Il software utilizza il metodo dei volumi finiti per risolvere le equazioni discrete di Navier-Stokes per la massa, la quantità di moto e la conservazione dell'energia.

Nei paragrafi successivi vengono riportate in dettaglio le condizioni e i parametri utilizzati rispettivamente nei tre tipi di simulazioni.

### 4.3.1 Analisi degli spettri di energia

Il flusso turbolento è caratterizzato da fluttuazioni di grandezze quali, per esempio, la velocità. La variazione temporale di tali grandezze può essere decomposta, tramite la trasformata di Fourier, nel suo spettro di energia. Lo spettro di energia indica la distribuzione dell'energia in funzione della frequenza delle fluttuazioni o del numero d'onda.

Per l'analisi degli spettri di energia sono state effettuate simulazioni numeriche in regime transitorio con condizioni in ingresso costanti. In particolare è stata imposta una velocità in ingresso pari alla velocità massima ricavata dalla portata sopracitata,  $v_i=1.12\text{m/s}$ .

Nelle simulazioni con modello di turbolenza e in quelle laminari con griglia rada la durata di ogni *time step* è stata posta pari a 1 ms.

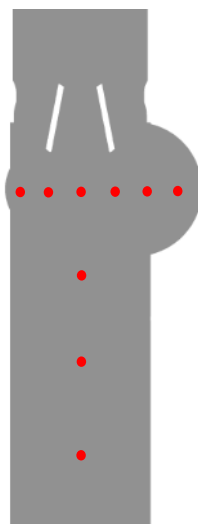
Per la DNS la discretizzazione temporale è stata ricavata a partire dalla scala temporale di Kolmogorov:

$$\theta = \frac{d^2 \rho Re^{-7/4}}{\mu} \quad (4.4)$$

In particolare si è scelto di utilizzare *time step* di durata pari ad  $8\theta=0.2$  ms, che come per la scala spaziale è sufficiente a cogliere più del 90% dell'energia cinetica turbolenta [60].

Il passaggio da un *time step* all'altro avviene appena la soluzione giunge a convergenza per il *time step* corrente. La convergenza numerica della soluzione è stata controllata imponendo il massimo valore dei residui a  $10^{-4}$ .

Dalle simulazioni numeriche sono state ricavate le componenti della velocità in 9 punti a valle della valvola (vedi fig. 4.9).



**Figura 4.9.** Punti a valle della valvola considerati per l'analisi spettrale.

Attraverso la trasformata di Fourier sono stati ricavati gli spettri di energia nel dominio delle frequenze.

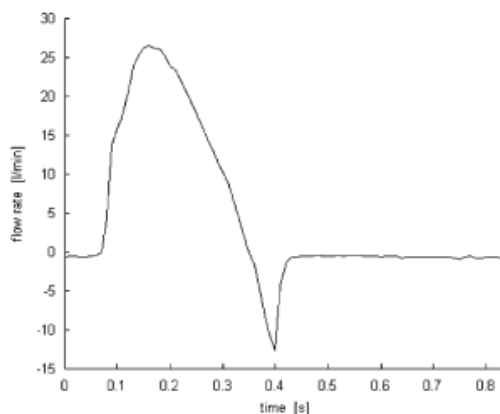
L'energia è stata ricavata come:

$$E = \frac{1}{2} |V_x(\omega)^2 + V_y(\omega)^2 + V_z(\omega)^2| \quad (4.5)$$

### 4.3.2 Analisi CFD del flusso attraverso la valvola

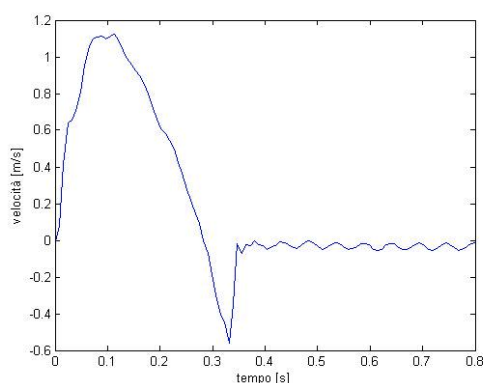
Le simulazioni per l'analisi CFD del flusso sono state effettuate in regime transitorio.

Una *user defined function* (UDF) è stata implementata in linguaggio C per la definizione della curva di velocità in ingresso (vedi allegato 1). Tale profilo è stato ottenuto sfruttando una funzione armonica a partire dalla curva di portata trans-valvolare fisiologica (vedi fig. 4.10) con portata di picco pari a 26.6 l/min.



**Figura 4.10.** Portata fisiologica, in ascisse è riportato il tempo in secondi, in ordinate la portata in litri al minuto.

Quindi la curva di velocità ricavata è riportato in figura 4.11.



**Figura 4.11.** Profilo di velocità, in ascisse è riportato il tempo in secondi e in ordinate la velocità in metri al secondo.

Il ciclo cardiaco è stato simulato fino a circa 0.282 secondi.

Per la risoluzione delle URANS e quelle laminari il ciclo è stato suddiviso in 282 *time step* da 1 ms ciascuno, mentre per la DNS sono stati simulati 1410 *time step* da 0.2 ms.

Anche in questo caso la convergenza numerica della soluzione è stata controllata imponendo il massimo valore dei residui a  $10^{-4}$ .

Per l'accoppiamento pressione-velocità è stato utilizzato un metodo SIMPLE con uno schema *upwinding* del secondo ordine.

La risoluzione delle URANS è stata associata all'utilizzo del modello di turbolenza  $k-\omega$ . In ingresso è stata quindi imposta un'intensità di turbolenza (TI) pari a 5.1336% ricavata dall'eq. (4.6):

$$TI = 0.16Re^{-1/8} \quad (4.6)$$

### 4.3.3 Analisi lagrangiana del flusso di particelle

Una volta raggiunta la convergenza per le simulazioni macroscopiche CFD, per determinare i campi di pressione e velocità nel dispositivo, sono state iniettate nel dominio fluido delle particelle sferiche con diametro pari a 3  $\mu\text{m}$  e densità pari a 1000  $\text{kg/m}^3$  rappresentanti le piastrine. Per garantire il passaggio attraverso il dispositivo durante il tempo di durata della simulazione, le particelle sono state iniettate non in corrispondenza della sezione di ingresso, ma di una sezione più vicina alla valvola.

È stata quindi effettuata una simulazione a due fasi in regime transitorio per valutare gli sforzi di taglio agenti sulle piastrine, utilizzando il codice commerciale ANSYS FLUENT v.13.0.

Le condizioni al contorno imposte nelle simulazioni sono analoghe a quelle utilizzate per l'analisi macroscopica del flusso (si veda il paragrafo 4.2.3).

Anche in questo caso sono state effettuate simulazioni URANS associate al modello di turbolenza  $k-\omega$ , simulazione DNS e simulazione laminare con griglia meno accurata.

È stato utilizzato un approccio DPM (*Discrete Phase Model*) presente nel software FLUENT v.13.0. Tale approccio consente di simulare la presenza di una fase discreta in un sistema di riferimento lagrangiano. In questo modo è possibile identificare le traiettorie e la storia di carico di ciascuna particella che fluisce attraverso il dispositivo. Questo approccio risolve le equazioni per la fase discreta e per la fase continua alternativamente, fino a quando le soluzioni convergono per entrambe le fasi.

In particolare l'approccio DPM stima la traiettoria delle particelle, la cui equazione di moto è data da:

$$\frac{du_p}{dt} = F_D(\bar{u} - \bar{u}_p) + \frac{\bar{g}(\rho_p - \rho)}{\rho_p} + \bar{F} \quad (4.7)$$

dove:

$\bar{u}$  è la velocità della fase fluida,  $\bar{u}_p$  è la velocità della particella,  $\rho$  è la densità del fluido,  $\rho_p$  è la densità della particella,  $\bar{F}$  è il termine di accelerazione addizionale (forza per unità di massa della particella),  $F_D(\bar{u} - \bar{u}_p)$  è la forza di trascinamento per unità di massa della particella e  $F_D$  è pari a:

$$F_D = \frac{18\mu C_D Re}{24\rho_p d_p^2} \quad (4.8)$$

dove:

$\mu$  è la viscosità del fluido,  $d_p$  è il diametro della particella e  $Re$  è il numero di Reynolds definito come:

$$Re = \frac{\rho d_p |\bar{u}_p - \bar{u}|}{\mu} \quad (4.9)$$

### ***Calcolo degli sforzi agenti sulle piastrine***

Per calcolare gli sforzi agenti sulle piastrine è stata implementata in linguaggio C una UDF (vedi allegato 2).

In particolare viene calcolato il tensore degli sforzi  $\tau_{ij}$  che in caso di regime laminare è pari a:

$$\bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (4.10)$$

dove  $\mu$  è la viscosità e  $u$  è il vettore velocità.

Per le simulazioni URANS con modello di turbolenza il tensore degli sforzi include entrambi i componenti dello sforzo, laminare e turbolento, ed è stato calcolato tramite la formula [1]:

$$\bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) - \rho \overline{u'_i u'_j} \quad (4.11)$$

Dove  $\overline{u'_i u'_j}$  rappresenta lo sforzo turbolento di Reynolds.

Viene utilizzata l'approssimazione di Boussinesq per il componente di sforzo di Reynolds del tensore degli sforzi:

$$\bar{\tau}_{ij} \approx \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) + \frac{2}{3} \rho k \delta_{ij} - \mu^t \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (4.12)$$

Dove  $k$  è l'energia cinetica turbolenta e  $\mu^t$  è la viscosità turbolenta, i cui valori sono estratti dalle simulazioni CFD, mentre  $\delta_{ij}$  è il delta di Kronecker.

I componenti del tensore degli sforzi sono stati quindi combinati per ottenere il valore di scalar stress  $\sigma$ , secondo la formulazione di Apel [2]:

$$\sigma = \frac{1}{\sqrt{3}} \sqrt{\bar{\tau}_{11}^2 + \bar{\tau}_{22}^2 + \bar{\tau}_{33}^2 - \bar{\tau}_{11}\bar{\tau}_{22} - \bar{\tau}_{22}\bar{\tau}_{33} - \bar{\tau}_{11}\bar{\tau}_{33} + 3(\bar{\tau}_{12}^2 + \bar{\tau}_{23}^2 + \bar{\tau}_{13}^2)} \quad (4.13)$$

L'accumulo di stress lineare nel tempo (SA) viene calcolato come l'integrale tra l'istante iniziale e l'istante finale dello scalar stress nel tempo:

$$SA = \int_{t_i}^{t_f} \sigma dt \quad (4.14)$$

#### 4.3.4 Valutazione del rischio di trombogenicità del dispositivo

I dati ottenuti dalle simulazioni con approccio DPM sono stati analizzati attraverso il software ANSYS CFD-post v.13.0 per ottenere lo scalar stress agente su ciascuna particella, la posizione e il tempo di residenza delle particelle. In questo modo è possibile ricavare la traiettoria e la storia di carico per ciascuna particella nel dispositivo: ciò permette di identificare le aree dove le piastrine presentano maggiore probabilità di attivazione [53].

Quindi è stato calcolato l'SA per la traiettoria di ciascuna particella attraverso l'equazione 4.13 ed è stata ricavata la distribuzione dell'SA attraverso la *probability density function* (PDF), diagramma che riporta in ascisse il valore di SA di ogni particella presente nel dominio fluido e in ordinata il numero di particelle che hanno lo stesso valore di SA.

La PDF rappresenta una descrizione sintetica della trombogenicità complessiva indotta dal flusso del dispositivo, “l’impronta trombogenica” della valvola meccanica [39].

Gli stress agenti sulle piastrine ottenuti attraverso l’analisi computazionale sono stati utilizzati per quantificare lo stato di attivazione piastrinica (PAS) attraverso modelli fenomenologici predittivi. Questi modelli sono basati sul concetto che il danno interno si accumula fino ad un valore critico; l’accumulo di danno è funzione del livello di stress istantaneo, della precedente storia del danno e del numero di passaggi attraverso il dispositivo.

In particolare in questo lavoro si è scelto di utilizzare i modelli di Nobili, di Sheriff e di Soares, descritti approfonditamente nel capitolo 3, che si basano sulla natura transitoria del flusso e affrontano la storia di danno delle piastrine per valutare il livello di attivazione piastrinica.

Nel modello proposto da Nobili [49] lo stato di attivazione piastrinica viene calcolato come:

$$PAS = \int_{t_0}^t Ca \left[ \int_{t_0}^{\phi} \tau(\xi)^{b/a} d\xi + \left( \frac{PAS(t_0)}{C} \right)^{\frac{1}{a}} \right]^{a-1} \tau(\phi)^{b/a} d\phi \quad (4.15)$$

dove  $a=1.3198$ ,  $b=0.6256$ ,  $C=10^{-5}$ .

L’integrale tra parentesi quadre rappresenta la storia di carico precedentemente vissuta, mentre, l’altro integrale calcola il PAS ad ogni *time step*.

Questo modello, però, trascura le fasi di accelerazione e decelerazione dello sforzo di taglio che può avere un ruolo significativo sull’attivazione piastrinica.

Il modello di Sheriff [50] tiene invece conto di questo contributo introducendo un ulteriore

integrale:  $\frac{b}{a} \int_{\tau(t_0)}^{\tau(t_{tot})} \xi \tau(\xi)^{\frac{b}{a}-1} d\tau$ .

Tale modello è espresso dalla formula:

$$PAS = \int_{t_0}^{t_{tot}} Ca \left[ \int_{t_0}^{t_{tot}} \tau(\xi)^{b/a} d\xi + \frac{b}{a} \int_{\tau(t_0)}^{\tau(t_{tot})} \xi \tau(\xi)^{\frac{b}{a}-1} d\tau + \left( \frac{PAS(t_0)}{C} \right)^{\frac{1}{a}} \right]^{a-1} \tau(\phi)^{b/a} d\phi \quad (4.16)$$

dove  $a = 1.26$ ,  $b = 1.22$ ,  $C = 8.3 \cdot 10^{-7}$ .



Il modello di Soares [51] a differenza degli altri due assume la forma di un'equazione differenziale che può essere integrata per il calcolo del PAS:

$$\frac{dPAS(t)}{dt} = K_0[PAS, \tau^t(s)](1 - PAS) \quad (4.17)$$

dove  $K_0$  rappresenta il tasso di attivazione piastrinica quando il PAS=0.

## 4.4 Conclusioni

Nel presente capitolo sono stati mostrati i metodi utilizzati per la realizzazione delle simulazioni URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$ , simulazioni “laminari” con griglia rada e DNS; sono state messe in evidenza le differenze tra le simulazioni, su cui è basato il confronto effettuato in termini di attivazione piastrinica indotta dal flusso attraverso il dispositivo valvolare.

Vengono messi in risalto i punti su cui è fondato tale confronto:

- l'influenza dell'applicazione di un modello di turbolenza, come avviene nella risoluzione delle URANS, piuttosto che l'applicazione di un modello laminare;
- la differente discretizzazione spazio-temporale, che solo nella DNS è conforme alle microscale di Kolmogorov;
- la presenza della componente turbolenta del tensore degli sforzi, che compare nella risoluzione delle URANS influenzando la quantificazione della storia di carico delle particelle.

Tenendo in considerazione quanto appena detto, nel capitolo successivo vengono mostrati i risultati relativi all'analisi dei campi fluidodinamici, all'analisi spettrale e all'analisi lagrangiana del flusso di particelle.

## Capitolo 5

### RISULTATI

Nella prima parte del capitolo si procede al raffronto tra i campi fluidodinamici ottenuti con le simulazioni URANS associate al modello di turbolenza  $k-\omega$ , “laminari” con griglia rada e DNS.

In seguito viene illustrato il confronto tra gli spettri di energia ottenuti dalle simulazioni, analizzando le differenze tra i risultati.

Nell’ultima parte vengono presentati i risultati relativi all’analisi lagrangiana del flusso di particelle rappresentanti le piastrine.

## 5.1 Analisi di sensitività

Per poter stabilire l'indipendenza dalla griglia dei risultati ottenuti dalla risoluzione delle URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$ , il dominio fluido è stato discretizzato in un numero di elementi progressivamente crescente. Sono state realizzate tre mesh con circa  $1.7 \cdot 10^6$ ,  $3,5 \cdot 10^6$  e  $5,1 \cdot 10^6$  di elementi rispettivamente, come già riportato nel capitolo 4.

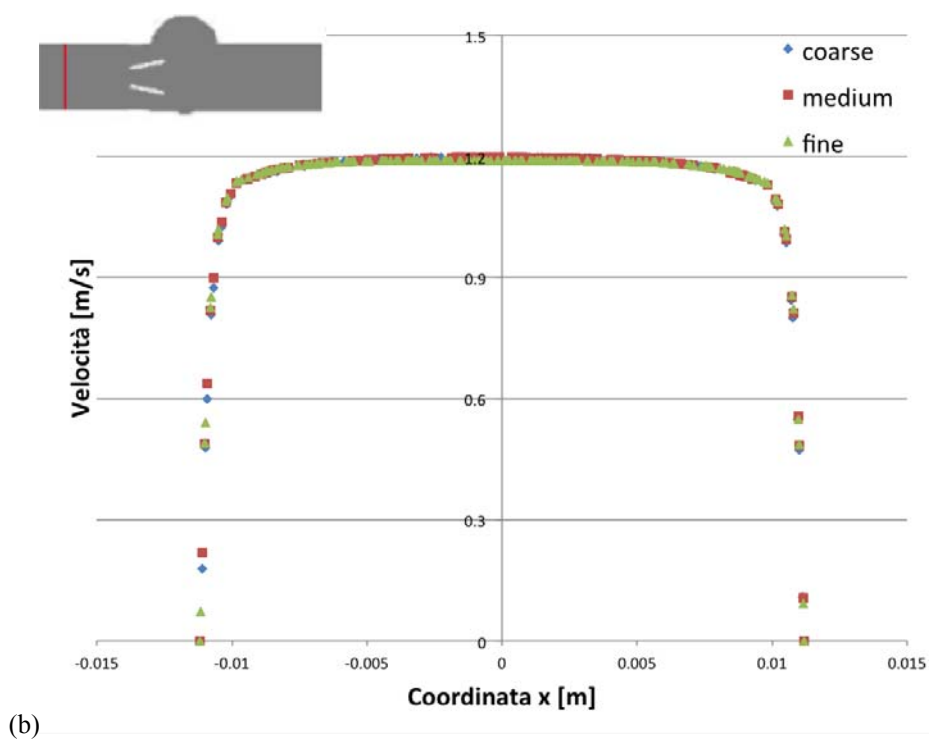
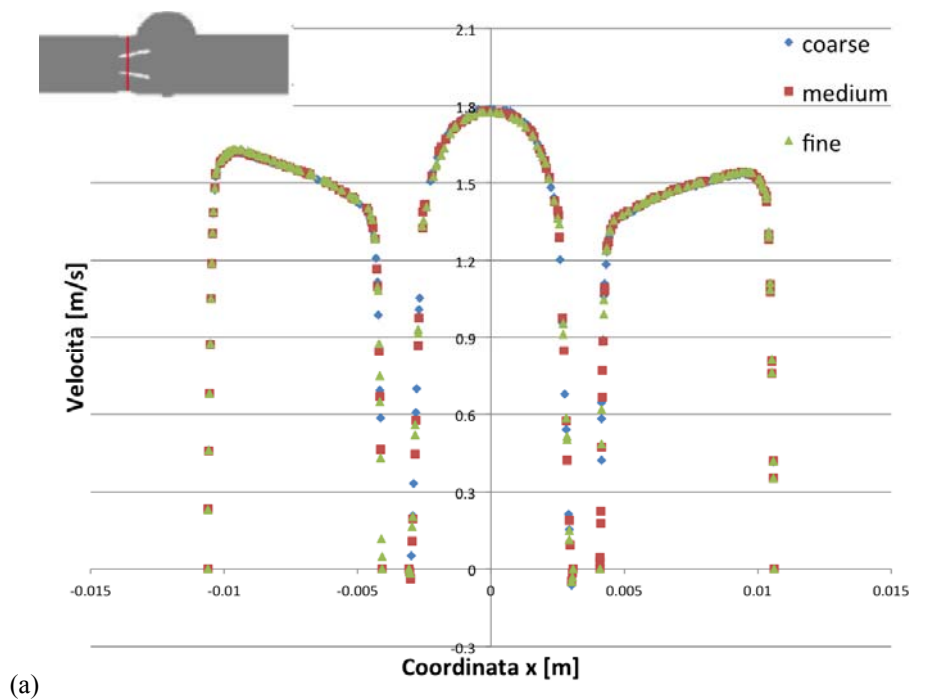
Sono state analizzate variabili di flusso significative ottenute dalle simulazioni CFD per verificare che la differenza tra i risultati ottenuti con le tre mesh sia trascurabile.

In particolare sono state confrontate le seguenti grandezze, calcolate all'istante di picco (0.08 s):

- il profilo di velocità in corrispondenza delle alette;
- la velocità massima;
- la differenza di pressione a cavallo della valvola;
- la potenza dissipata, calcolata secondo la formula:

$$P = 2 \left[ \left( \frac{\partial u}{\partial x} \right)^2 + \left( \frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 + \left( \frac{\partial w}{\partial z} \right)^2 \right] + \left( \frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right)^2 + \left( \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x} \right)^2 + \left( \frac{\partial v}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial y} \right)^2 \quad (5.1)$$

In figura 5.1 sono riportati i profili di velocità ottenuti utilizzando le tre mesh, lungo un asse in corrispondenza delle alette (vedi fig. 5.1a) e in corrispondenza del condotto (vedi fig. 5.1b).



**Figura 5.1.** Profili di velocità ottenuti per tre mesh con numero di elementi progressivamente crescente, lungo un asse in corrispondenza delle alette (a) e lungo un asse in corrispondenza del condotto (b) all'istante di picco (0.08 s).

È possibile notare che i profili di velocità ottenuti per le tre mesh non presentano notevoli differenze sia in corrispondenza delle alette che in corrispondenza del condotto.

Nella tabella 5.1 vengono invece riportati i valori di velocità massima ( $v_{max}$ ) all'interno del dominio fluido, differenza di pressione a cavallo della valvola ( $\Delta p$ ) e potenza dissipata ( $P$ ) all'istante di picco.

Sono inoltre riportati gli errori tra i risultati ottenuti con la mesh *coarse* e quella *medium* ( $\varepsilon_{c/m}$ ), e tra i risultati ottenuti con la mesh *medium* e quella *fine* ( $\varepsilon_{m/f}$ ), calcolati come:

$$\varepsilon_{c/m} = \frac{|f_{coarse} - f_{medium}|}{f_{medium}} \cdot 100 \quad (5.2)$$

$$\varepsilon_{m/f} = \frac{|f_{medium} - f_{fine}|}{f_{fine}} \cdot 100 \quad (5.3)$$

dove  $f_{coarse}$ ,  $f_{medium}$  e  $f_{fine}$  sono rispettivamente i valori del parametro considerato ottenuti utilizzando la mesh coarse, medium e fine.

**Tabella 5.1.** Valori di velocità massima ( $v_{max}$ ), differenza di pressione a cavallo della valvola ( $\Delta p$ ), potenza dissipata ( $P$ ) ed errori tra mesh coarse e medium ( $\varepsilon_{c/m}$ ) e mesh medium e fine ( $\varepsilon_{m/f}$ ).

	coarse	medium	fine	$\varepsilon_{c/m}[\%]$	$\varepsilon_{m/f}[\%]$
$v_{max}$ [m/s]	1.779	1.769	1.765	0.56	0.19
$\Delta p$ [mmHg]	6.657	6.605	6.478	0.79	1.96
$P$ [W]	0.133	0.131	0.136	1.95	4.02

Gli errori ottenuti sono in tutti i casi inferiori al 5%, dimostrando l'indipendenza dei risultati ottenuti dalla mesh utilizzata.

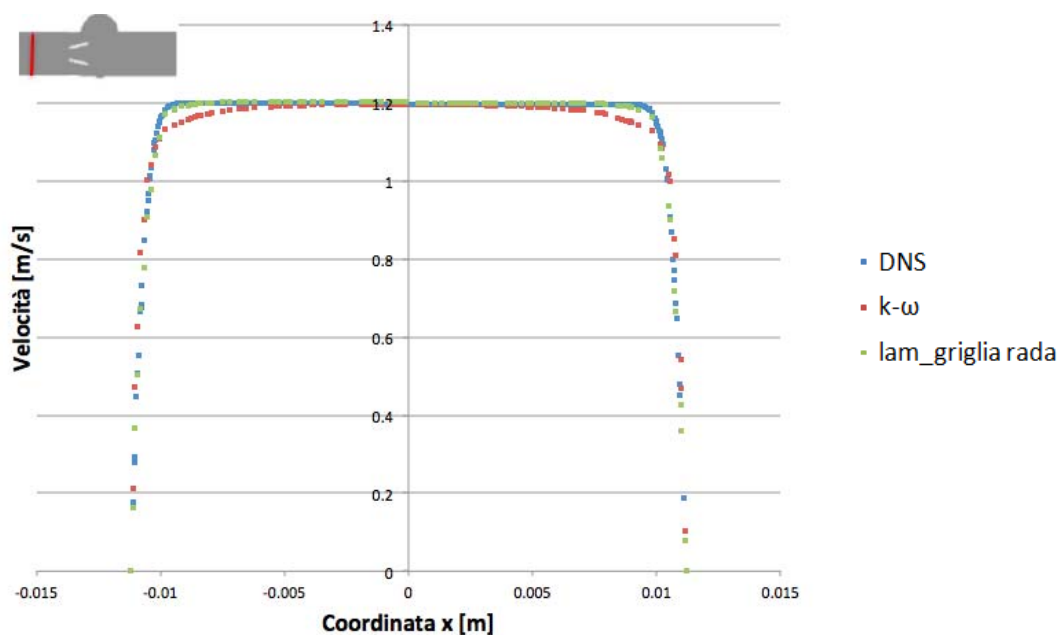
In seguito all'analisi effettuata si è scelto di utilizzare la mesh medium sia per le simulazioni URANS che per quelle in regime laminare con griglia rada.

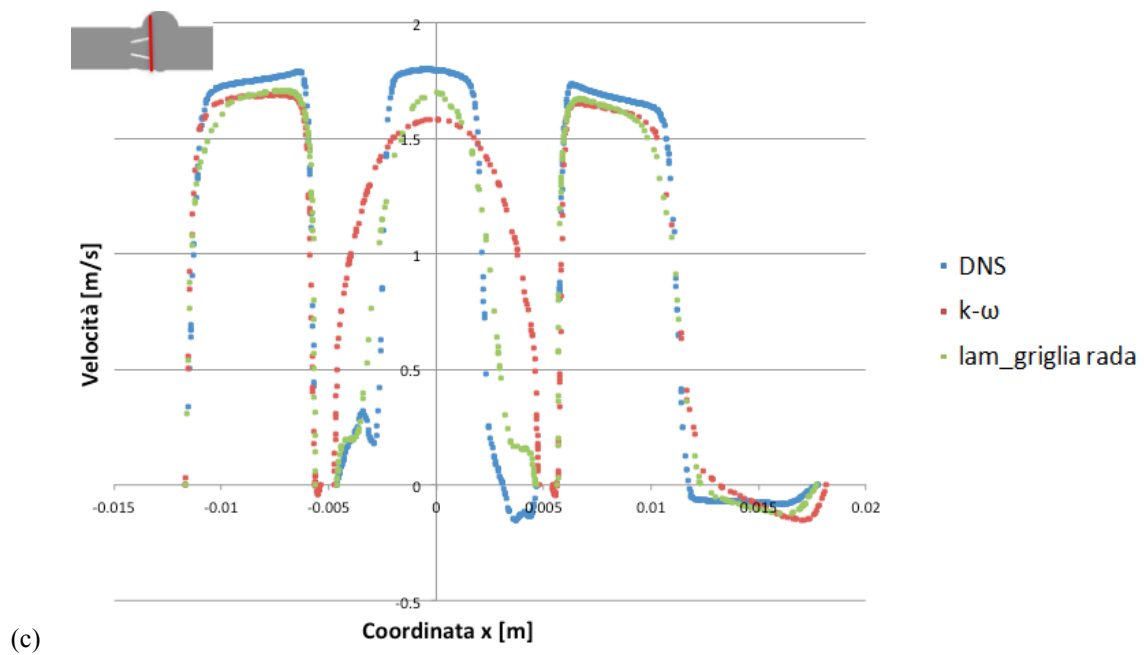
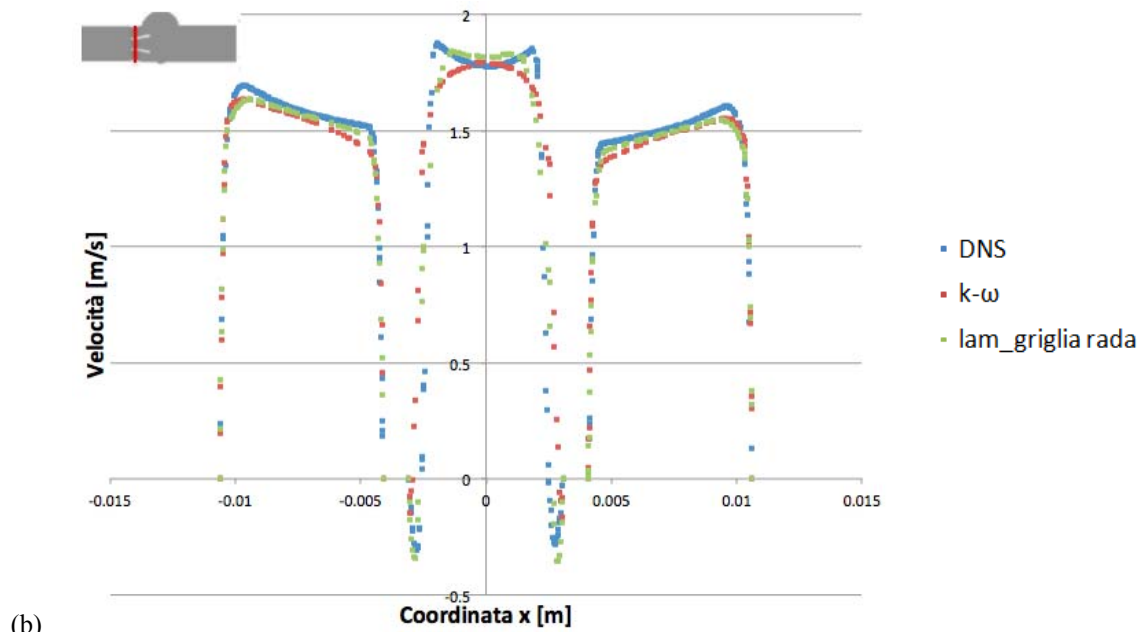
## 5.2 Risultati analisi CFD del flusso

L'analisi del flusso attraverso una valvola meccanica Sorin Bicarbon in posizione aortica è stata effettuata impostando delle simulazioni CFD, con lo scopo di individuare le caratteristiche macroscopiche del flusso.

Di seguito vengono riportati i risultati relativi ai campi fluidodinamici ottenuti dalle simulazioni effettuate in condizione laminare con griglia rada, con modello di turbolenza  $k-\omega$  e quelli relativi alla simulazione numerica diretta (DNS).

In particolare, vengono messi a confronto i profili di velocità all'istante di picco (0.08s) per le tre simulazioni in tre diversi piani (vedi fig. 5.2): in corrispondenza del condotto cilindrico, in corrispondenza dei foglietti valvolari e, infine, a valle della valvola in corrispondenza dei seni di Valsalva.





**Figura 5.2.** Profili di velocità ottenuti per la DNS, per la simulazione URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  e in condizione laminare con griglia rada, lungo un asse in corrispondenza del condotto (a), lungo un asse in corrispondenza dei foglietti (b) e lungo un asse a valle della valvola in corrispondenza dei seni, all'istante di picco (0.08 s).

È possibile notare come, in accordo con la teoria, il profilo di velocità in corrispondenza del condotto abbia un andamento pressoché piatto con un elevato gradiente in corrispondenza della parete, aspetto maggiormente evidente nei profili ottenuti dalle simulazioni laminare con griglia rada e DNS.

In corrispondenza degli altri due piani si può notare come i picchi di velocità per la DNS e la laminare con griglia rada raggiungono valori più elevati rispetto alla simulazione con modello di turbolenza.

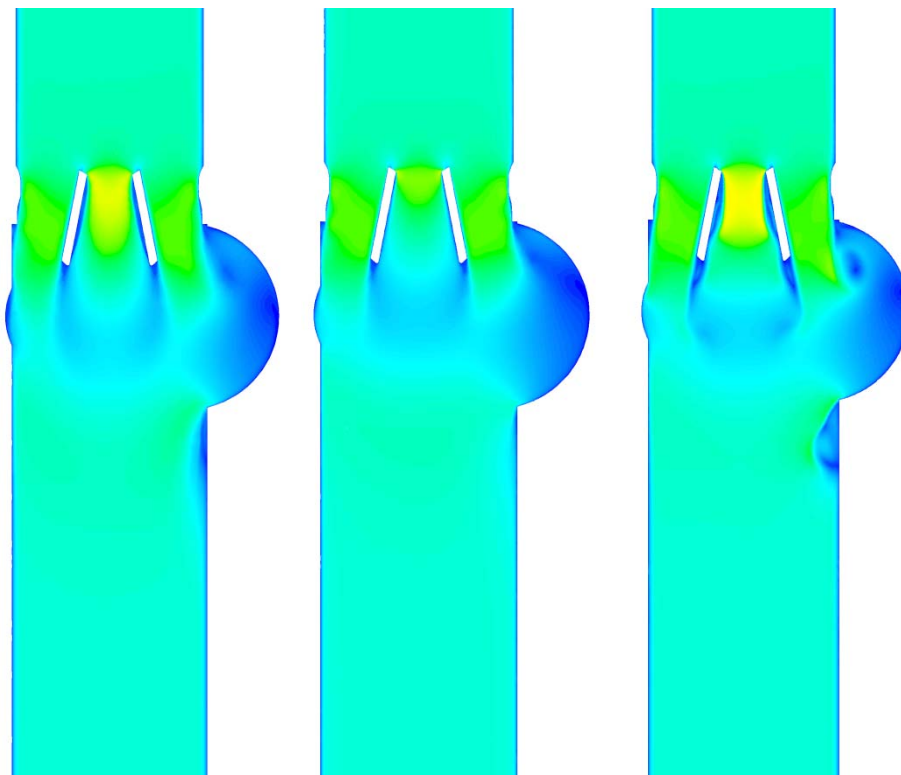
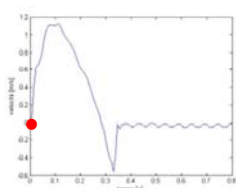
È possibile notare, inoltre, come l'andamento del profilo di velocità rispecchi la struttura a triplo getto del flusso sia in corrispondenza della valvola sia a valle della stessa (b, c) in tutte e tre le simulazioni.

Considerando quattro istanti temporali rappresentativi del ciclo cardiaco,  $t=0.04s$ ,  $t=0.08s$ ,  $t=0.16s$ ,  $t=0.22s$  (un istante ad inizio ciclo, l'istante di picco, uno intermedio tra il picco e la fine del ciclo e, infine, un istante in prossimità della fine del ciclo) è possibile valutare l'evoluzione temporale della velocità assiale attraverso la valvola (vedi fig. 5.3). Per ciascun istante temporale è riportata la distribuzione della velocità sul piano centrale longitudinale  $xy$ .

Sono messi a confronto i *contour* di velocità della simulazione in condizione laminare con griglia rada (a), con il modello di turbolenza  $k-\omega$  (b) e DNS (c) in ciascun istante temporale considerato.



$t=0.04s$



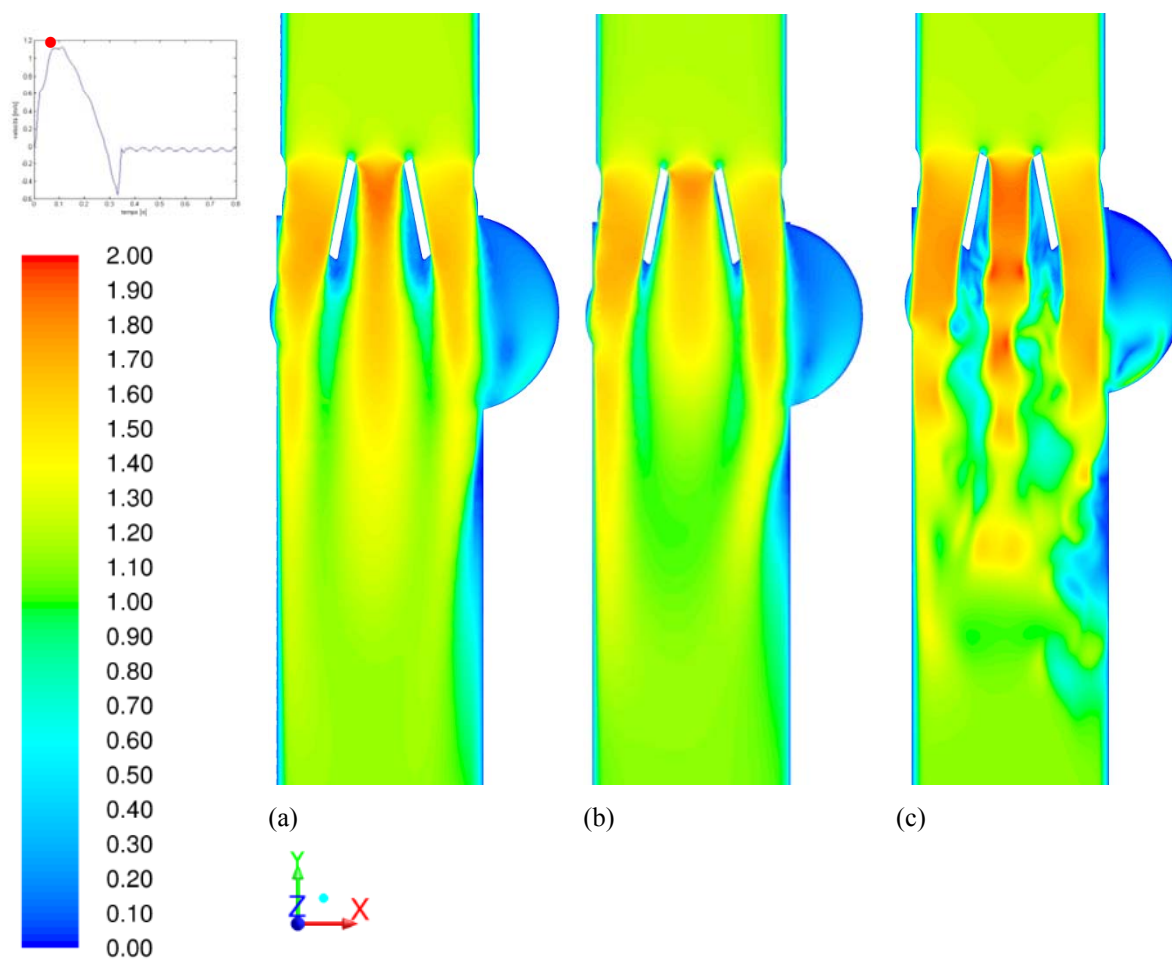
(a)

(b)

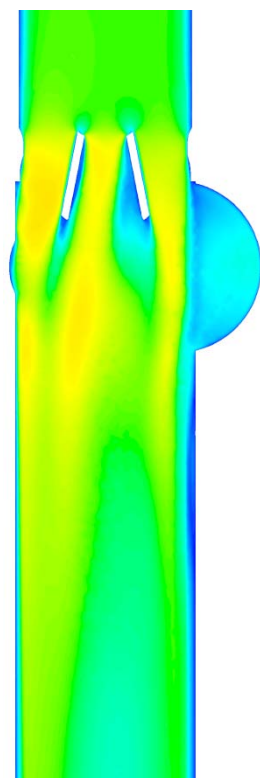
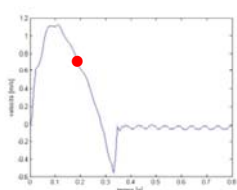
(c)



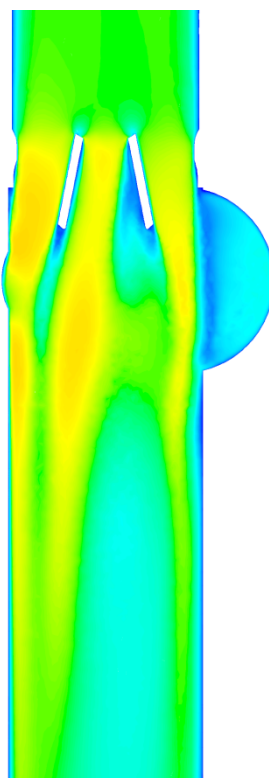
t=0.08s



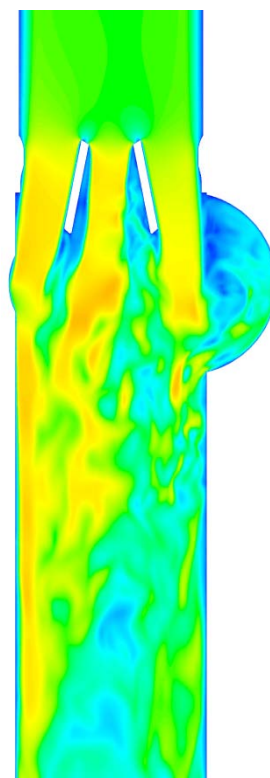
t=0.16s



(a)



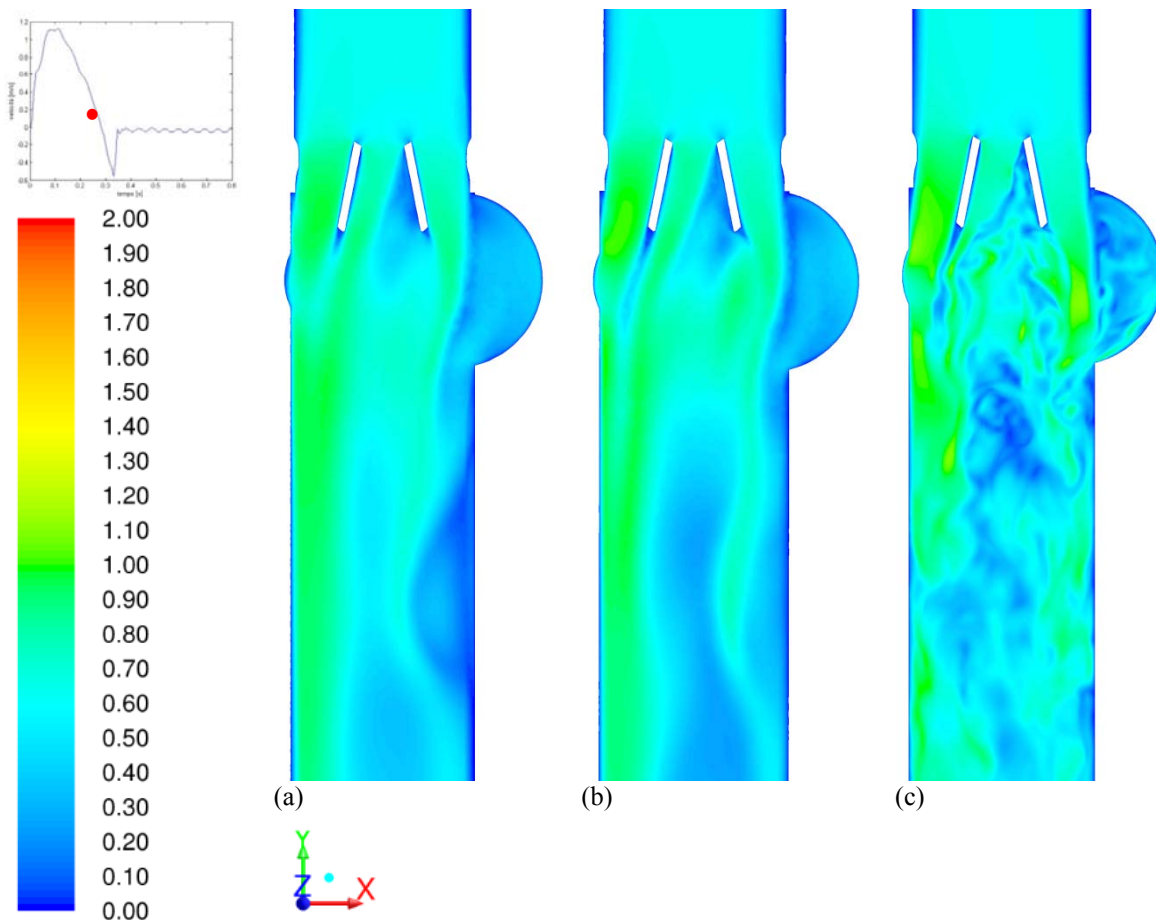
(b)



(c)



t=0.22s



**Figura 5.3.** Distribuzione della velocità all'interno del dominio fluido a diversi istanti temporali del ciclo cardiaco:  $t=0.02s$ ,  $t=0.08s$ ,  $t=0.16s$  e  $t=0.22s$  per la simulazione in condizione laminare con griglia rada (a), per il modello  $k-\omega$  (b) e per la DNS (c).

In accordo con i risultati presenti in letteratura nell'analisi computazionale del flusso in protesi valvolari bileaflet, è possibile visualizzare la tipica struttura a triplo getto del flusso attraverso l'orifizio centrale e i due laterali [3].

All'inizio del ciclo il flusso è sostanzialmente stagnante. Successivamente, invece, la portata continua ad aumentare fino a raggiungere il valore di picco all'istante  $t=0.08s$ .

Durante la fase di accelerazione si ha un aumento del valore di velocità riscontrabile dalla presenza di zone rosse nei *contour* di velocità.

In particolare nel caso della simulazione numerica diretta viene raggiunto un valore massimo di velocità pari circa a 2 m/s (c), nel caso in cui viene applicato un modello di

turbolenza si ottiene un valore pari a 1.8 m/s (b) e nel caso di modello laminare con griglia rada 1.9 m/s (a).

Nel caso di utilizzo del modello di turbolenza la velocità massima è ridotta a causa della presenza di viscosità turbolenta [62].

Per quanto riguarda la caduta di pressione a cavallo della valvola durante l'istante di picco si ottengono i valori riportati in tabella 5.2:

**Tabella 5.2.** Valori della caduta di pressione a cavallo della valvola durante l'istante di picco per le tre condizioni.

	Laminare con griglia rada	Modello k- $\omega$	DNS
$\Delta P$ [mmHg]	5.21	5.56	4.35

I valori ottenuti per il modello di turbolenza e quelli ottenuti con il modello laminare con griglia rada sono confrontabili, quello ottenuto con la DNS risulta essere leggermente inferiore rispetto ad entrambi.

Anche se non è possibile stabilire con esattezza l'istante in cui si ha la transizione da flusso laminare a turbolento, è possibile notare come si sviluppino strutture vorticosi a valle della valvola e in corrispondenza dei seni di Valsalva durante la fase di accelerazione del flusso. Sotto questo aspetto, i *contour* di velocità ottenuti dalla simulazione in condizione laminare con griglia rada (a) e quelli ottenuti con modello di turbolenza k- $\omega$  (b) sono confrontabili. Invece, per la simulazione numerica diretta DNS (c) è più evidente la presenza di vortici, consentita da una maggiore discretizzazione della griglia che permette di cogliere anche i vortici di piccola scala non apprezzabili nelle altre due condizioni (a, b). I *contour* di velocità della DNS quindi replicano un comportamento del flusso maggiormente realistico rispetto al modello turbolento e a quello laminare con griglia rada. È possibile, inoltre, osservare la presenza di ricircolo del flusso nei seni e un distacco delle linee di flusso dai foglietti valvolari, anche in questo caso tali fenomeni sono meglio evidenziati da una maggiore discretizzazione spaziale (c).

Durante la fase di decelerazione, infine, si osserva una perdita dell'organizzazione del campo di flusso dovuta ad effetti inerziali, tipico comportamento del flusso in regime di transizione da laminare a turbolento [63].

### 5.3 Spettri di energia

Come già visto nel paragrafo precedente, dai *contour* di velocità emerge la formazione di vortici a valle della valvola e in corrispondenza dei seni all'aumentare della velocità del flusso.

I vortici sono elementi caratterizzanti il flusso turbolento, considerato una delle principali cause dell'attivazione piastrinica. Nei flussi turbolenti si ha formazione di *eddies*, zone ad elevata vorticità, che evolvono nel tempo rompendosi continuamente in altri *eddies* di dimensione minore.

Nella turbolenza si ha trasferimento dell'energia cinetica dalle strutture vorticosi più grandi verso quelle più piccole, dove viene dissipata in calore.

Per poter risolvere le equazioni di Navier-Stokes a livello della scala dei piccoli vortici è necessario definire i parametri che governano il moto di piccola scala e costruire scale spaziali e temporali adeguate, note come "microscale di Kolmogorov".

Il moto alla scala dei piccoli vortici è governato dalla dissipazione dell'energia cinetica turbolenta per unità di massa (vedi eq. 5.1) e dalla viscosità cinematica (vedi eq. 5.2):

$$\varepsilon = -\frac{dk}{dt} \quad (5.1)$$

$$\nu = \frac{\mu}{\rho} \quad (5.2)$$

Combinando queste due grandezze si possono ricavare le scale di tempo e lunghezza di Kolmogorov per i piccoli vortici; queste scale spaziali e temporali sono adottate nella simulazione numerica diretta (DNS) che mira a risolvere l'intera scala dei vortici.

Il flusso turbolento è caratterizzato dalla fluttuazione di grandezze fluidodinamiche quali, per esempio, la velocità.

La variazione temporale delle fluttuazioni turbolente può essere decomposta tramite la trasformata di Fourier nel suo spettro di energia (vedi fig. 5.4), che indica la distribuzione dell'energia in funzione della frequenza delle fluttuazioni ( $\omega$ ) o del numero d'onda ( $k$ ).

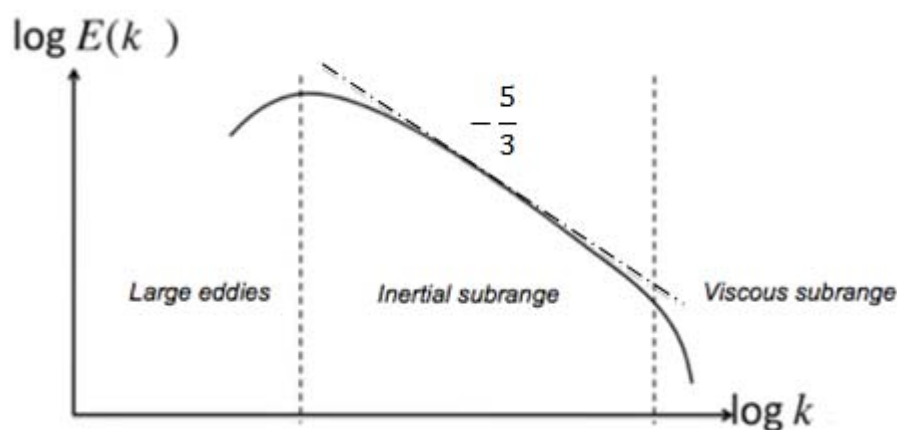


Figura 5.4. Spettro di energia in funzione del numero d'onda ( $k$ ).

Nello spettro di energia bilogarithmico (vedi fig. 5.4) si possono identificare tre regioni:

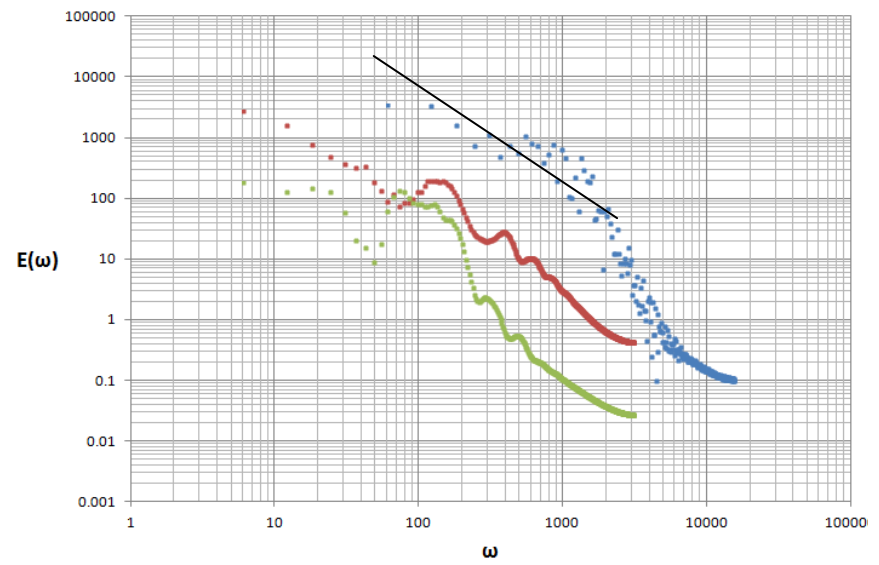
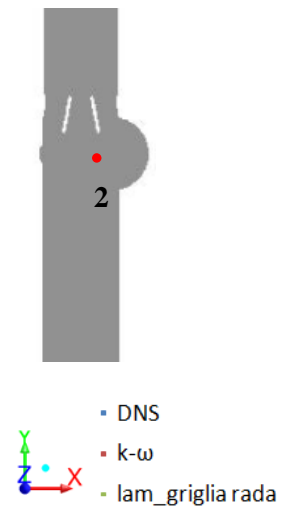
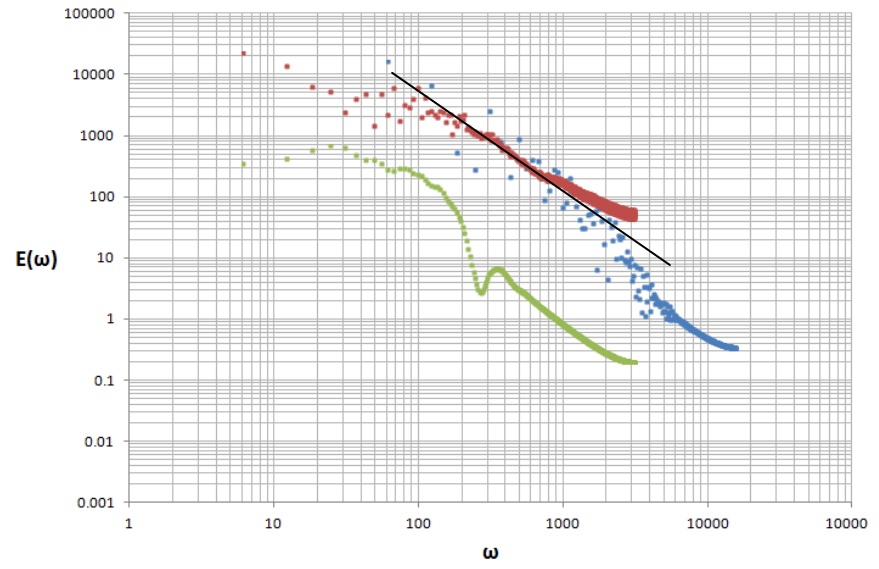
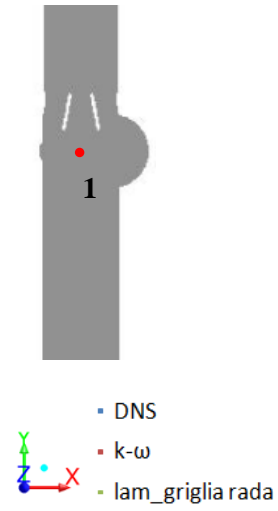
- la regione dei grandi vortici (*large eddies*);
- la regione in cui predomina il trasferimento di energia (*inertial subrange*), tratto caratterizzato da una pendenza pari a  $-5/3$ ;
- la regione di dissipazione viscosa (*viscous subrange*), caratterizzata dalla presenza di vortici e strutture più piccole rispetto alle altre due zone.

Nel caso di utilizzo del modello di turbolenza  $k-\omega$  una grandezza viene suddivisa nelle sue componenti media e fluttuante con conseguente perdita di informazioni nello spettro in corrispondenza della regione dissipativa, al contrario di quanto avviene per una simulazione numerica diretta (DNS).

Per verificare quanto appena detto sono stati realizzati degli spettri di energia che mettono a confronto la DNS, la simulazione con modello di turbolenza e la simulazione con modello laminare, cioè senza modello di turbolenza e con scala spaziale e temporale non conforme alle “microscale di Kolmogorov”.

Per ottenere una visione più ampia dei risultati, indipendentemente dalla posizione considerata, sono stati identificati nove punti del dominio fluido a valle della valvola (vedi fig. 5.5).

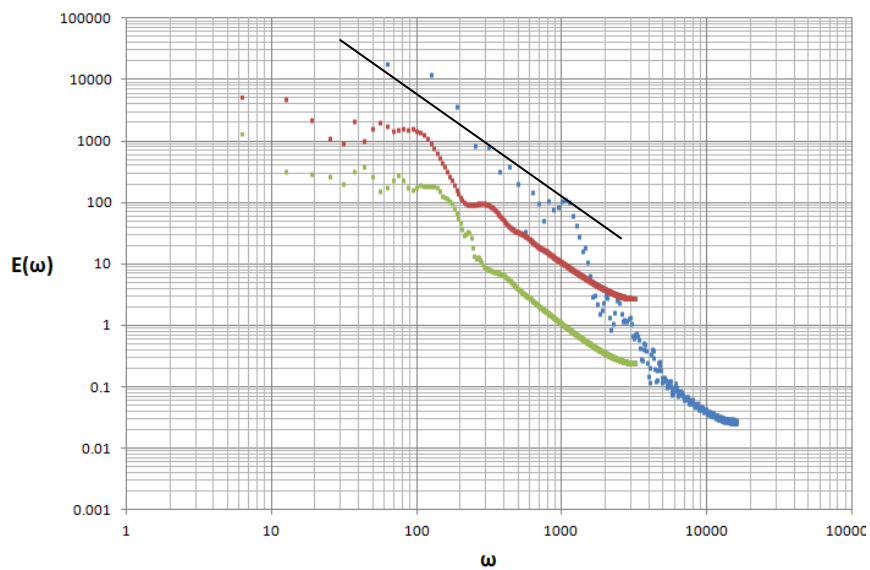
In particolare è possibile distinguere tra: punti nella zona centrale del condotto lontano dalle pareti (1, 7, 8, 9) a diverse distanze dalla valvola, punti lungo la scia a valle dei foglietti (2, 5) e punti in prossimità delle pareti (3, 4, 6).



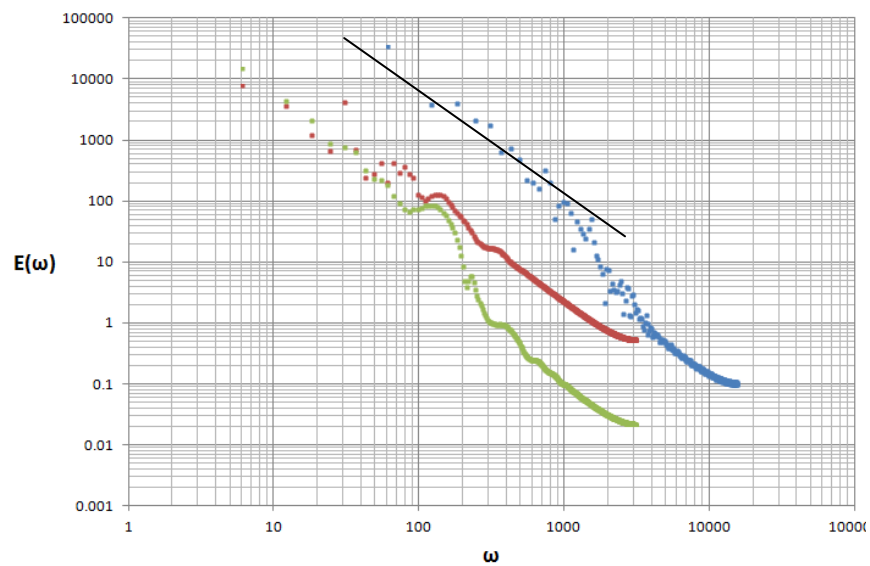




- DNS
- k- $\omega$
- lam\_griglia rada

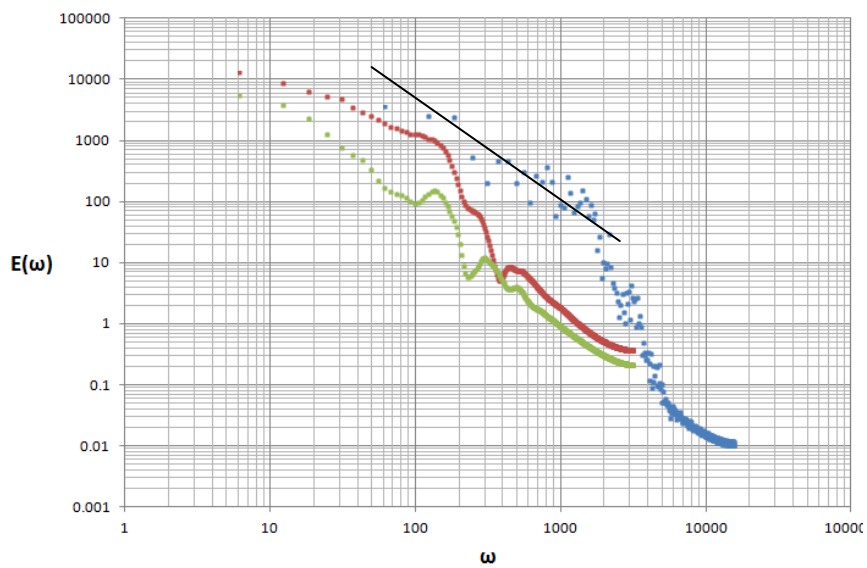


- DNS
- k- $\omega$
- lam\_griglia rada

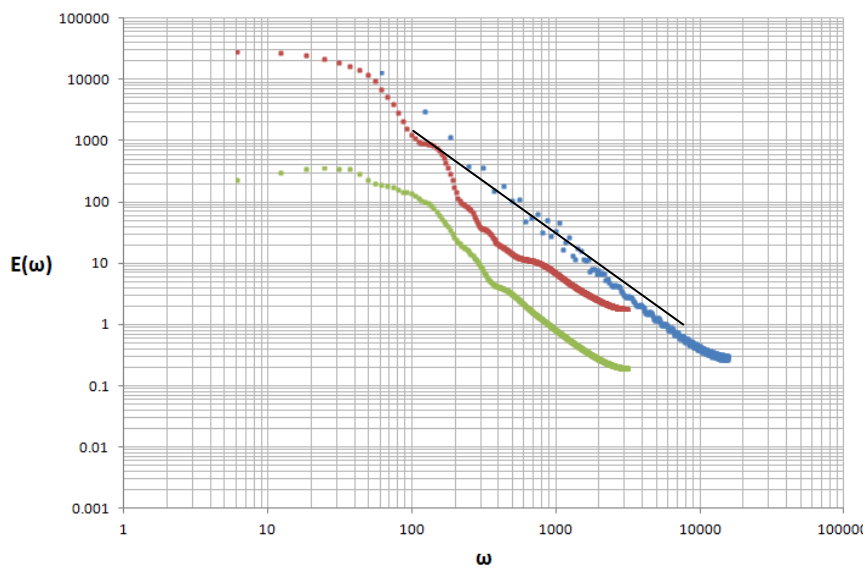




- DNS
- k- $\omega$
- lam\_griglia rada

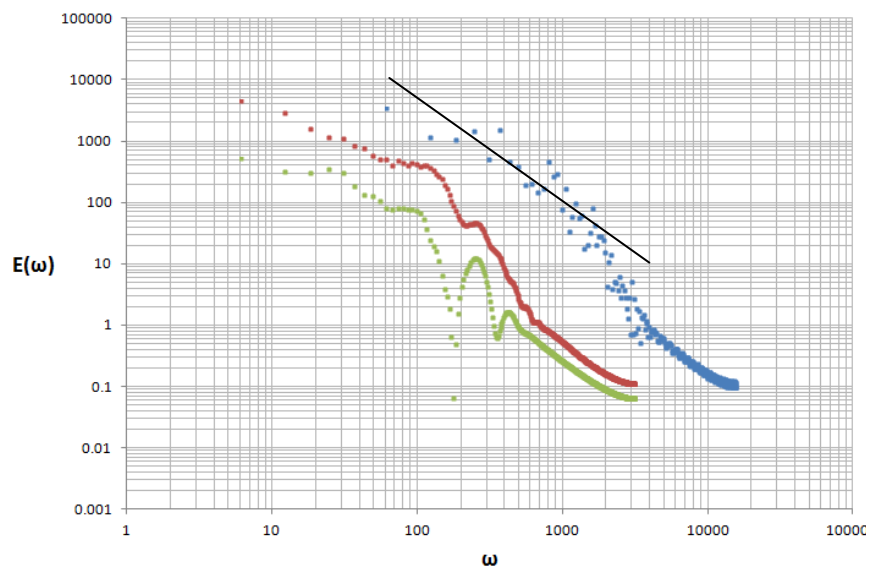


- DNS
- k- $\omega$
- lam\_griglia rada

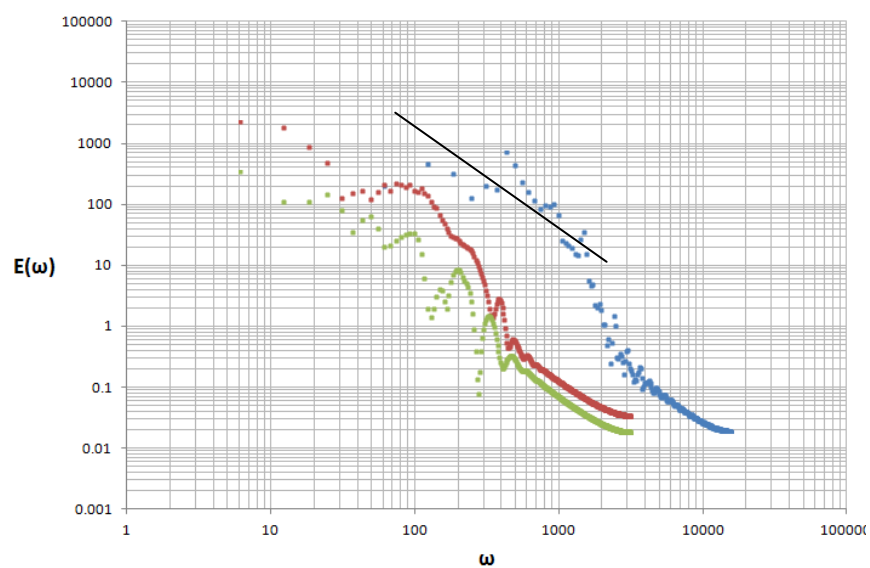


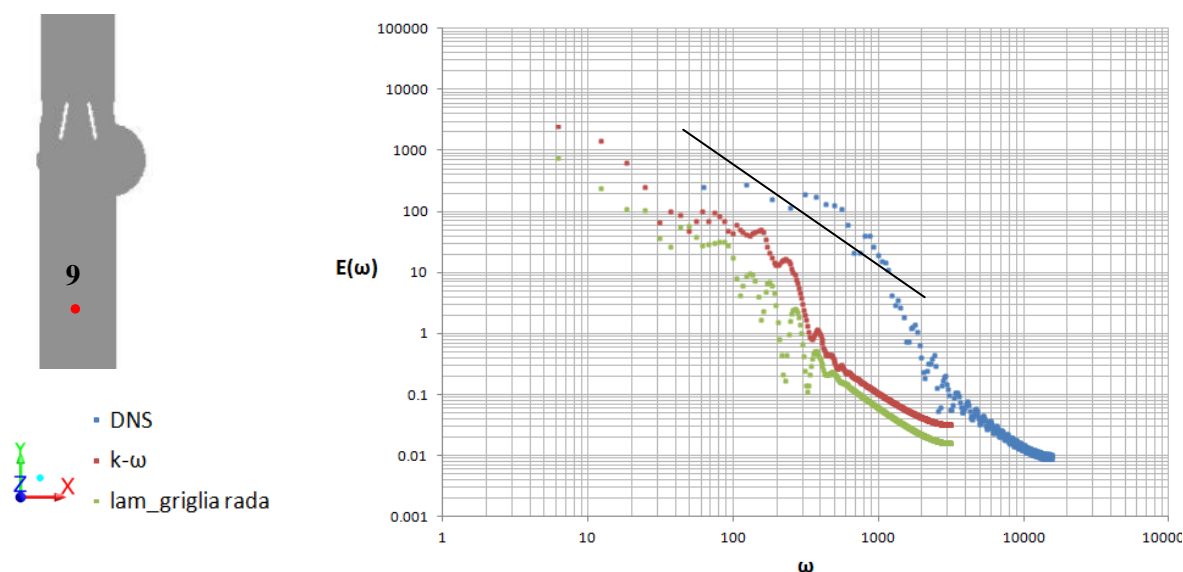


- DNS
- k- $\omega$
- lam\_griglia rada



- DNS
- k- $\omega$
- lam\_griglia rada





**Figura 5.5.** Spettri di energia per 9 punti a valle della valvola ottenuti dalle simulazioni DNS, dalle URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  e da quelle in regime. Nei grafici è riportata una retta con pendenza pari a  $-5/3$  per identificare la zona inerziale.

Nel punto 1, lontano dalle pareti immediatamente a valle della valvola, è possibile notare come lo spettro di energia ottenuto con il modello  $k-\omega$  si sovrappone a quello ottenuto con la DNS in corrispondenza della banda inerziale, individuata dalla retta con pendenza pari a  $-5/3$ . Tuttavia nello spettro ottenuto con il modello di turbolenza mancano le informazioni relative alle alte frequenze, ovvero la zona dissipativa.

Lo spettro di energia ottenuto con modello a griglia meno accurata rispetto alla DNS, invece, si discosta sia dal modello  $k-\omega$  che dalla DNS: la presenza di una griglia più rada ingenera viscosità numerica determinando una sottostima dell'energia. Questo fenomeno, relativo allo spettro ottenuto dalle simulazioni laminari con griglia rada, del resto si ripete anche in tutti gli altri punti.

Per i punti più a valle della valvola lungo il condotto (7, 8, 9), si può osservare che anche lo spettro di energia del modello  $k-\omega$ , oltre a quello laminare con griglia rada, si allontana dallo spettro della DNS. L'utilizzo del modello di turbolenza diventa, in questo caso, ininfluenza rispetto alla simulazione laminare con griglia rada.

La differenza tra gli spettri ottenuti con i modelli (laminare con griglia rada e turbolento) e quelli ottenuti con la DNS è evidente anche nei punti lungo la scia a valle dei foglietti (2, 5).

In questi punti si ha maggiore dissipazione con conseguente riduzione della banda inerziale; le scale spaziali coinvolte nei processi dissipativi sono quelle più piccole che i modelli di turbolenza non risolvono direttamente, al contrario della DNS. Inoltre la simulazione laminare con griglia rada diviene di fatto un modello di turbolenza a causa dell'inadeguata discretizzazione spaziale che ingenera viscosità numerica.

Un aspetto da non trascurare è, infatti, la proporzionalità inversa tra la frequenza e la dimensione spaziale:

$$\omega = \frac{kU}{2\pi} \quad (5.3)$$

dove:

$U$  è la velocità media e  $k$  è il numero d'onda la cui unità di misura è  $[m^{-1}]$ .

Il fatto che i modelli non colgano le informazioni relative alle alte frequenze vuol dire quindi che non si ha un'adeguata rappresentazione delle strutture fluidodinamiche più piccole. Con la DNS invece si ha una rappresentazione ragionevole del campo fluidodinamico anche alle piccole scale [64].

Nei punti vicino alla parete il comportamento del fluido è differente per la condizione di velocità nulla alla parete e per la presenza di attrito. Nonostante ciò, si nota ancora una volta come i modelli non riescano a cogliere adeguatamente le caratteristiche del flusso, in particolare ad alte frequenze (o a grandi numeri d'onda).

In definitiva, ciò che emerge dall'analisi degli spettri di energia è che la discretizzazione spaziale e temporale adottata nei modelli (laminare con griglia rada e turbolento) provoca un troncamento delle informazioni relative alle alte frequenze. Ciò è riscontrabile in tutti i punti considerati indipendentemente dalla loro ubicazione.

Quindi il principale limite dei modelli, rispetto alla DNS, è quello di anticipare la zona dissipativa causando uno spostamento delle curve verso sinistra (vedi fig. 5.5). Ciò è ancora più evidente dove la zona inerziale è ridotta, come si è visto per i punti in prossimità degli ostacoli. Al contrario dove la zona inerziale è più estesa il modello di turbolenza  $k-\omega$  rispecchia, in alcuni casi, maggiormente il comportamento rilevato nello spettro di energia della DNS.

Per quanto riguarda gli spettri ottenuti dalla DNS è necessario precisare che la dissipazione di energia, seppur presente, non è completa: la concavità della curva nella parte terminale è

infatti rivolta verso l'alto, indice di presenza di saturazione dell'energia. Per ottimizzare questo aspetto sarebbe opportuno ridurre ulteriormente la discretizzazione spaziale e temporale.

## 5.4 Risultati dell'analisi lagrangiana del flusso di particelle

### 5.4.1 Sforzi di taglio

Una volta effettuata l'analisi macroscopica del flusso attraverso la valvola meccanica aortica, sono state iniettate nel dominio fluido delle particelle sferiche con diametro pari a 3  $\mu\text{m}$  e densità pari a 1000  $\text{kg/m}^3$  rappresentanti le piastrine.

Utilizzando l'approccio DPM (*Discrete Phase Model*), presente nel software FLUENT v.13.0, è stato possibile simulare la presenza delle particelle in un sistema di riferimento lagrangiano e identificare la traiettoria delle stesse.

Le simulazioni bifase sono state effettuate, come per l'analisi macroscopica del flusso, in tre condizioni: URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$ , in regime laminare con griglia rada e DNS.

I dati ottenuti dalle simulazioni bifase sono stati analizzati nel software ANSYS CFD-post v.13.0, attraverso cui è possibile ottenere per ciascuna particella:

- posizione;
- ID della particella;
- tempo di residenza nel dominio fluido;
- valore dello *scalar stress* agente sulla particella.

Il valore di *scalar stress* ( $\sigma$ ) si ottiene dalla combinazione dei vettori degli sforzi di taglio agenti su una particella nelle tre direzioni dello spazio [2]:

$$\sigma = \frac{1}{\sqrt{3}} \sqrt{\bar{\tau}_{11}^2 + \bar{\tau}_{22}^2 + \bar{\tau}_{33}^2 - \bar{\tau}_{11}\bar{\tau}_{22} - \bar{\tau}_{22}\bar{\tau}_{33} - \bar{\tau}_{11}\bar{\tau}_{33} + 3(\bar{\tau}_{12}^2 + \bar{\tau}_{23}^2 + \bar{\tau}_{13}^2)} \quad (5.4)$$

Come già detto per le simulazioni URANS gli sforzi di taglio comprendono sforzi viscosi e sforzi turbolenti (di Reynolds), secondo la formula [1]:

$$\bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) - \overline{\rho u_i' u_j'} \quad (5.5)$$

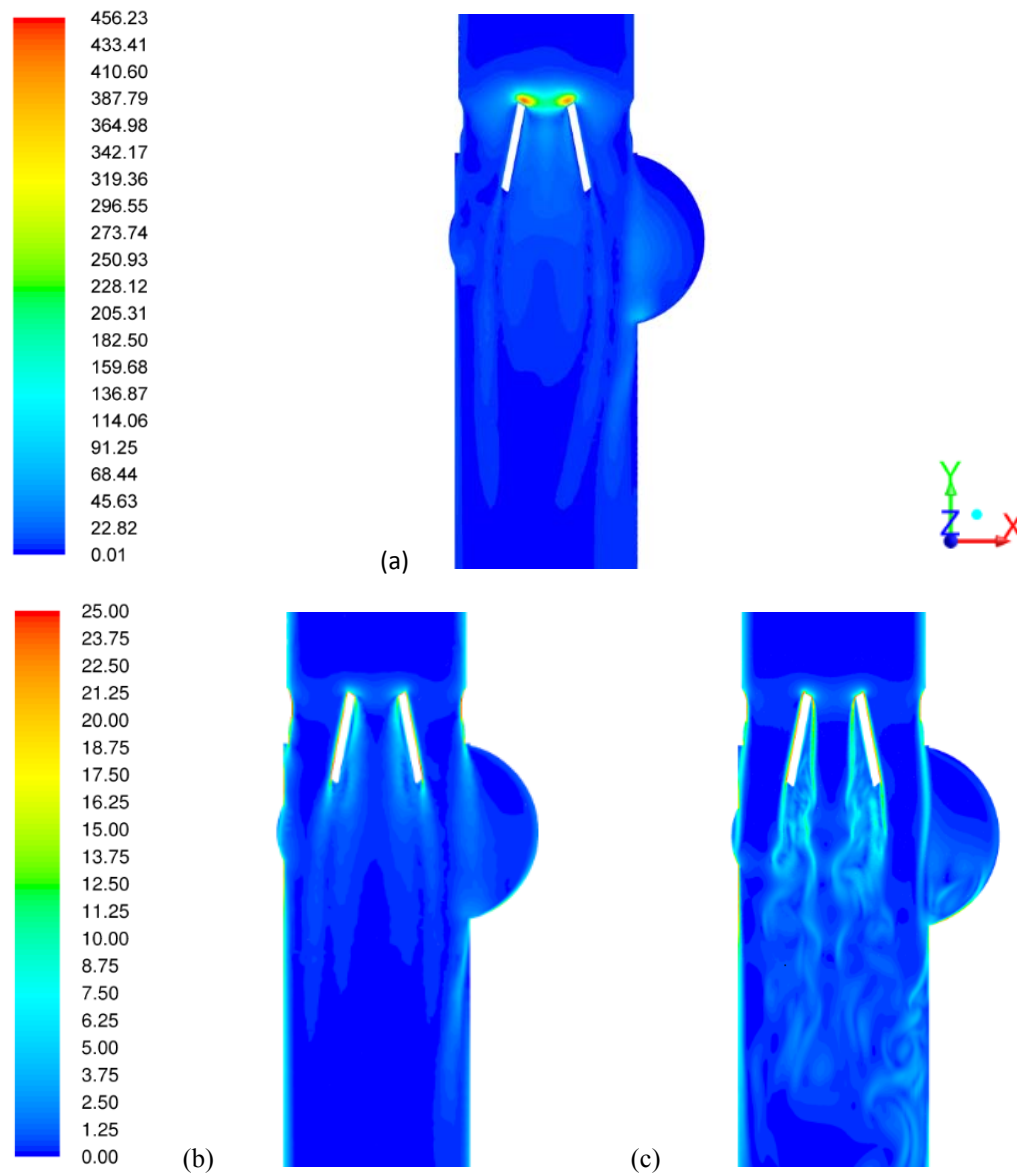
Per le simulazioni DNS e quelle laminari con griglia rada lo *scalar stress* coincide con la combinazione dei soli sforzi di taglio viscosi:

$$\bar{\tau}_{ij} = \mu \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (5.6)$$

In figura 5.6 vengono riportati i *contour* dello *scalar stress* nel dominio fluido all'istante di picco ( $t=0.08$  s) ottenuti dalle tre simulazioni: URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  (fig. 5.6 a), laminare con griglia rada (fig. 5.6 b) e DNS (fig. 5.6 c). La scala cromatica è differente per la URANS perché il valore massimo in questo caso, pari a 456 Pa, è maggiore di un ordine di grandezza rispetto a quello ottenuto negli altri due casi, in cui risulta pari a 25 Pa.

In particolare si può osservare una sovrastima dello *scalar stress* nel caso di modello turbolento, rispetto agli altri due, in testa ai foglietti valvolari, dove c'è stagnazione del flusso.

Nei *contour* ottenuti dalle simulazioni laminare con griglia rada e DNS si può osservare la presenza di *scalar stress* più elevati in prossimità delle pareti, dei foglietti valvolari e immediatamente a valle della valvola (nella DNS in misura maggiore), dove il flusso inizia a diventare caotico e turbolento in seguito al picco sistolico.



**Figura 5.6.** Contour dello scalar stress nel dominio fluido sul piano longitudinale ( $xy$ ) all'istante di picco ottenuti dalle simulazioni URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  (a), laminare con griglia rada (b) e dalla DNS (c).

Per ciascuna particella presente nel dominio fluido è stato calcolato il valore di *scalar stress* massimo ( $\sigma_{max}$ ) agente sulle stesse; tale procedimento è stato ripetuto per i dati ottenuti dalla simulazione URANS, da quella laminare con griglia rada e dalla DNS. Nella tabella 5.3 sono riportati media, mediana e 90° percentile dei  $\sigma_{max}$  ottenuti.



**Tabella 5.3.** Valori di media, mediana e 90° percentile dello scalar stress ( $\sigma_{max}$ ) massimo calcolato per le particelle presenti nel dominio fluido nei casi di simulazione URANS con modello di turbolenza k- $\omega$ , simulazione laminare con griglia rada e simulazione DNS.

	Media $\sigma_{max}$ [Pa]	Mediana $\sigma_{max}$ [Pa]	90° percentile $\sigma_{max}$ [Pa]
k- $\omega$	89.20	35.56	276.85
Laminare con griglia rada	4.72	2.81	10.08
DNS	10.03	5.81	23.17

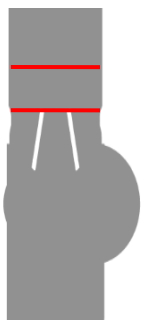
Si può osservare che i valori di *scalar stress* massimi ottenuti dalle simulazioni in regime laminare con griglia rada sono all'incirca dimezzati rispetto a quelli ottenuti nella DNS; quelli ottenuti dalle simulazioni URANS con modello di turbolenza k- $\omega$  sono invece notevolmente più alti rispetto a quelli ottenuti nella stessa DNS (circa 9 volte maggiori per la media).

Del resto, come si è visto nei *contour* di *scalar stress* (vedi fig. 5.6), per la simulazione URANS si ha una sovrastima dello *scalar stress* a monte dei foglietti valvolari (fig. 5.6 a): ciò potrebbe avere un'influenza rilevante nel confronto del valore di  $\sigma_{max}$ .

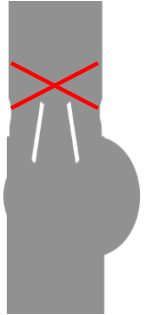
Per questo motivo si è scelto di ripetere il confronto dei valori di  $\sigma_{max}$  per due zone: una zona a monte dei foglietti e una zona comprendente la restante parte del dominio fluido.

I risultati di questo confronto per le due zone sono riportati rispettivamente nelle tabelle 5.4 e 5.5.

**Tabella 5.4.** Valori di media, mediana e 90° percentile dello scalar stress massimo ( $\sigma_{max}$ ) calcolato per le particelle nella zona a monte dei foglietti (evidenziata dalle linee in rosso), per le simulazioni URANS con modello di turbolenza k- $\omega$ , laminare con griglia rada e DNS.

		Media $\sigma_{max}$ [Pa]	Mediana $\sigma_{max}$ [Pa]	90° percentile $\sigma_{max}$ [Pa]
	k- $\omega$	84.82	29.38	285.29
	Laminare con griglia rada	2.40	1.21	5.37
	DNS	4.21	1.29	8.85

**Tabella 5.5.** Valori di media, mediana e 90° percentile dello scalar stress massimo ( $\sigma_{max}$ ) calcolato per le particelle presenti nel dominio fluido con esclusione della zona a monte dei foglietti (barrata dalle linee in rosso), per le simulazioni URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$ , laminare con griglia rada e DNS.

		Media $\sigma_{max}$ [Pa]	Mediana $\sigma_{max}$ [Pa]	90° percentile $\sigma_{max}$ [Pa]
	k- $\omega$	33.28	27.85	57.30
Laminare con griglia rada	4.45	2.65	9.80	
DNS	9.38	5.68	21.32	

Rispetto ai valori riscontrati nell'intero dominio fluido, si può notare come escludendo la zona a monte delle alette (vedi tab. 5.5) la differenza tra i valori di  $\sigma_{max}$  per la simulazione URANS e per la DNS risulta essere minore: la media dei valori della URANS è circa 3 volte superiore rispetto a quella della DNS (mentre per tutto il dominio era 9 volte più grande). Resta comunque una sovrastima nel valore di  $\sigma_{max}$  nelle simulazioni con modello di turbolenza, dovuta alla presenza della componente aggiuntiva degli sforzi di Reynolds nel calcolo degli sforzi di taglio.

Per quanto riguarda la simulazione laminare con griglia rada, i valori di  $\sigma_{max}$  restano in tutti i casi circa pari alla metà di quelli ottenuti con la DNS. Ciò non risulta sorprendente se si considera l'analisi degli spettri di energia che è stata effettuata: si è visto che le simulazioni laminari con griglia rada non riescono a cogliere adeguatamente le caratteristiche del campo fluidodinamico all'ordine di grandezza delle particelle, poiché negli spettri di energia relativi alla simulazione laminare con griglia rada mancano le informazioni relative alle alte frequenze.

La differente discretizzazione spaziale e temporale fa sì che i valori ottenuti dalla simulazione laminare con griglia rada si discostino da quelle ottenute nella DNS.

#### 5.4.2 Accumulo degli sforzi e stato di attivazione piastrinica

Per valutare la trombogenicità indotta dal flusso in presenza del dispositivo protesico è necessario considerare, oltre che l'entità degli sforzi, anche il tempo di esposizione a tali sforzi. Si tiene conto di ciò nel calcolo dello *Stress Accumulation* (SA), che rappresenta

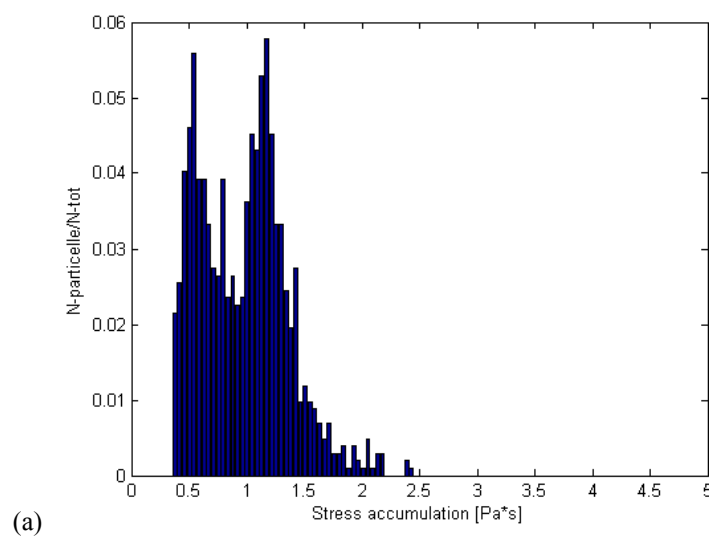
l'accumulo degli sforzi di taglio nel tempo ed è dato dall'integrale tra istante iniziale e istante finale dello *scalar stress* nel tempo:

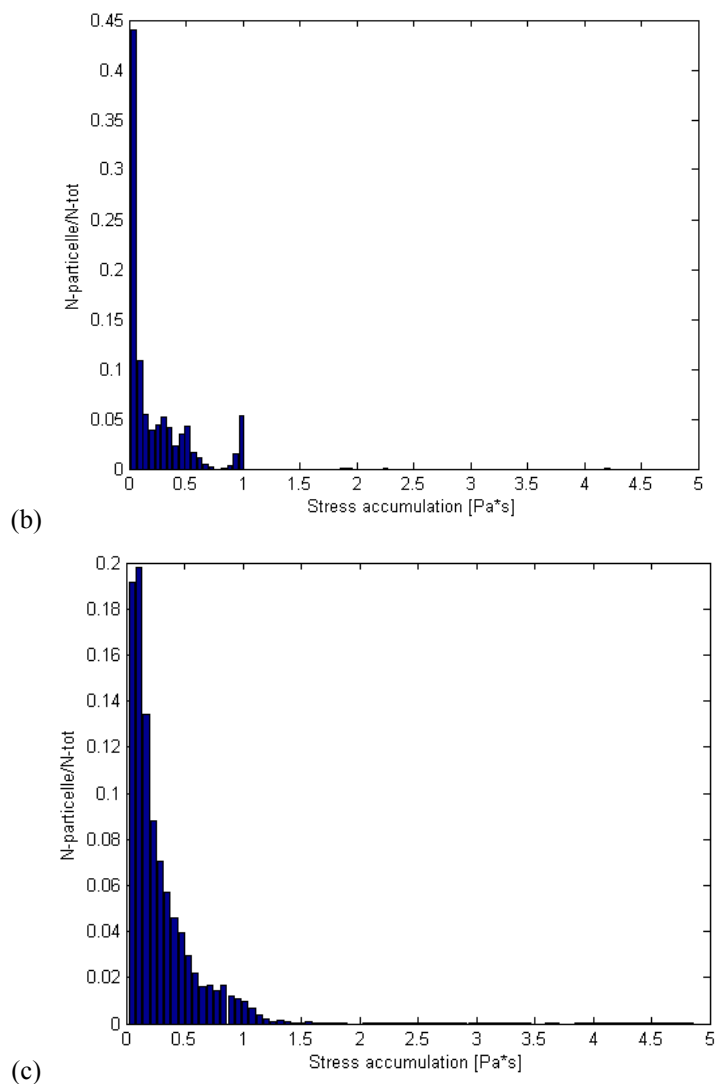
$$SA = \int_{t_i}^{t_f} \sigma dt \quad (5.7)$$

È stato calcolato l'SA per ciascuna particella presente nel dominio fluido.

La distribuzione dell'SA tra le particelle è rappresentata attraverso la *Probability Density Function* (PDF), diagramma che riporta in ascisse il valore di SA di ogni particella e in ordinate il numero di particelle che hanno lo stesso valore di SA. La PDF rappresenta "l'impronta trombogenica" del dispositivo [39].

In figura 5.7 è riportata la PDF ottenuta a partire dalle simulazioni URANS con modello di turbolenza k- $\omega$  (a), quella ottenuta dalla simulazione laminare con griglia rada (b) e quella ottenuta dalla DNS (c).





**Figura 5.7.** PDF (Probability Density Function) rappresentante la distribuzione dell'SA per le particelle nel dominio fluido, ottenuta a partire dalla simulazione URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$  (a), da quella laminare con griglia rada (b) e dalla DNS (c).

L'andamento, decrescente, della PDF ottenuta per la DNS (fig. 5.7 c) è maggiormente definito rispetto alle altre due. Nella DNS le particelle sono concentrate verso SA più bassi rispetto che in presenza del modello di turbolenza. Nel modello laminare con griglia rada invece i valori di SA sono complessivamente più bassi.

Queste differenze si possono osservare anche nella tabella 5.6, in cui sono riportati i valori di media, mediana e 90° percentile di SA ottenuti dalle tre simulazioni.

**Tabella 5.6.** Valori di media, mediana e 90° percentile dello Stress Accumulation (SA) calcolato per le simulazioni URANS con modello di turbolenza k- $\omega$ , in regime laminare con griglia rada e DNS.

	Media SA [Pa·s]	Mediana SA [Pa·s]	90° percentile SA [Pa·s]
k- $\omega$	0.97	0.99	1.43
Laminare con griglia rada	0.23	0.08	0.58
DNS	0.32	0.19	0.72

Si può notare che le differenze riscontrate nel calcolo degli sforzi di taglio per le tre simulazioni si riflettono nella valutazione dell'SA. Anche in questo caso infatti si osserva una sovrastima dell'SA nella simulazione con modello di turbolenza: il valore medio di SA è circa 3 volte quello ottenuto dalla DNS. Nella simulazione laminare con griglia rada si ottiene invece un SA più basso rispetto alla DNS.

In definitiva, se la valutazione numerica degli sforzi di taglio ai quali sono sottoposte le piastrine non è adeguata, si arriva a sovrastimare (con le URANS) o a sottostimare (con la simulazione laminare con griglia rada) l'accumulo degli sforzi stessi e quindi a valutare in maniera non accurata l'attivazione piastrinica indotta.

Per ciascuna particella è stato calcolato lo stato di attivazione piastrinica (PAS) con i tre modelli presenti in letteratura.

Nel modello proposto da Nobili [49] lo stato di attivazione piastrinica viene calcolato come:

$$PAS = \int_{t_0}^t Ca \left[ \int_{t_0}^{\phi} \tau(\xi)^{b/a} d\xi + \left( \frac{PAS(t_0)}{C} \right)^{\frac{1}{a}} \right]^{a-1} \tau(\phi)^{b/a} d\phi \quad (5.8)$$

dove  $a=1.3198$ ,  $b=0.6256$ ,  $C=10^{-5}$ .

Il modello di Sheriff [50] invece è espresso dalla formula:

$$PAS = \int_{t_0}^{t_{tot}} Ca \left[ \int_{t_0}^{t_{tot}} \tau(\xi)^{b/a} d\xi + \frac{b}{a} \int_{\tau(t_0)}^{\tau(t_{tot})} \xi \tau(\xi)^{\frac{b}{a}-1} d\tau + \left( \frac{PAS(t_0)}{C} \right)^{\frac{1}{a}} \right]^{a-1} \tau(\phi)^{b/a} d\phi \quad (5.9)$$

dove  $a = 1.26$ ,  $b = 1.22$ ,  $C = 8.3 \cdot 10^{-7}$ .

Il modello di Soares [51] assume la forma di un'equazione differenziale che può essere integrata per il calcolo del PAS:

$$\frac{dPAS(t)}{dt} = K_0[PAS, \tau^t(s)](1 - PAS) \quad (5.10)$$

dove  $K_0$  rappresenta il tasso di attivazione piastrinica quando il PAS=0.

Nella tabella 5.7 sono riportati i valori di media, mediana e 90° percentile per il PAS calcolato con i tre modelli; anche in questo caso sono messi a confronto i valori ottenuti nelle simulazioni URANS con modello k- $\omega$ , laminare con griglia rada e DNS, imponendo nei modelli matematici un passaggio attraverso il dispositivo.

**Tabella 5.7.** Valori di media, mediana e 90° percentile del PAS calcolato per le simulazioni URANS con modello di turbolenza k- $\omega$ , laminare con griglia rada e DNS con i modelli matematici di Nobili, Sheriff e Soares.

Modello Nobili	Media PAS [-]	Mediana PAS [-]	90° percentile PAS [-]
k- $\omega$	2.90e-06	2.61e-06	4.41e-06
Laminare con griglia rada	1.16e-06	6.19e-07	2.56e-06
DNS	1.36e-06	1.00e-06	2.86e-06

Modello Sheriff	Media PAS [-]	Mediana PAS [-]	90° percentile PAS [-]
k- $\omega$	1.54e-06	1.31e-06	2.61e-06
Laminare con griglia rada	2.79e-07	9.07e-08	7.00e-07
DNS	5.81e-07	2.94e-07	1.21e-06

Modello Soares	Media PAS [-]	Mediana PAS [-]	90° percentile PAS [-]
k- $\omega$	3.94e-03	3.19e-03	7.40e-03
Laminare con griglia rada	9.81e-04	8.60e-04	1.63e-03
DNS	2.20e-03	1.88e-03	4.10e-03

Il modello di Sheriff sottostima il calcolo del PAS rispetto a quello di Nobili; al contrario con il modello di Soares si ha una sovrastima dello stesso.

Si verifica, anche in questo caso, quanto detto per la valutazione dell'attivazione piastrinica con le simulazioni URANS, laminare con griglia rada e DNS: i valori di PAS calcolato con i tre modelli sono in ogni caso più bassi nella simulazione laminare con griglia rada e più alti nella simulazione con modello di turbolenza rispetto alla DNS, riscontrando ancora una volta quanto trovato anche per gli sforzi di taglio.

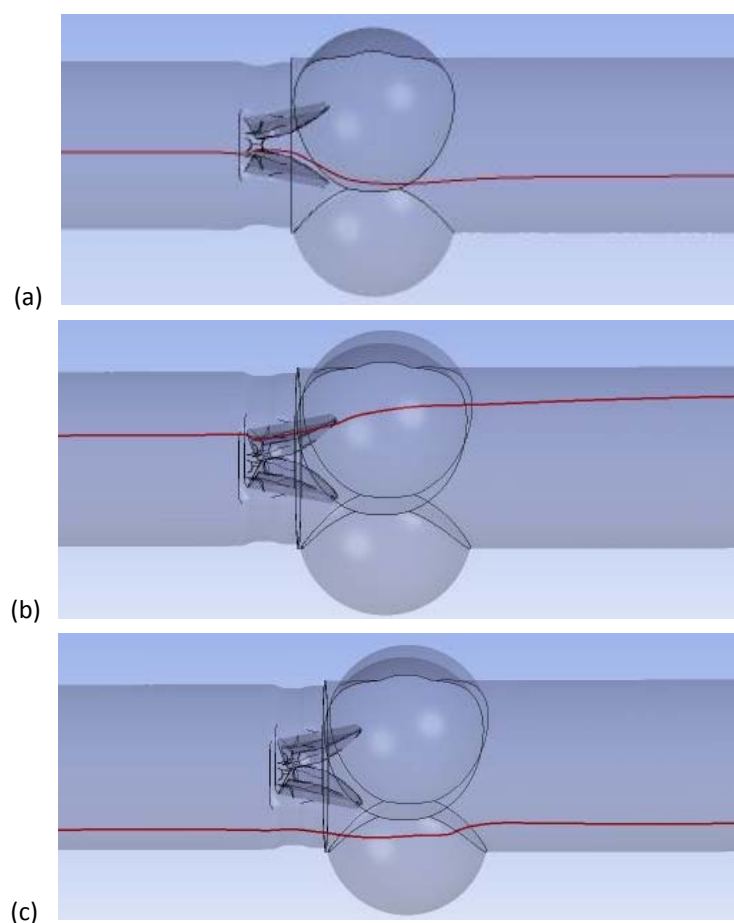
### **5.4.3 Analisi traiettorie caratteristiche**

Per concludere l'analisi relativa alla valutazione dell'attivazione piastrinica indotta in presenza della protesi valvolare, si è scelto di esaminare le traiettorie delle particelle nell'attraversamento del dispositivo. Questo tipo di analisi è stata effettuata per i dati ottenuti dalla simulazione DNS.

In particolare sono state individuate delle traiettorie caratteristiche: ogni traiettoria considerata è rappresentativa di un ampio numero di traiettorie che presentano gli stessi comportamenti tipici.

Tali traiettorie sono mostrate in figura 5.8. In particolare:

- le particelle come quella in figura 5.8 (a) attraversano il gap presente tra i foglietti e l'alloggio valvolare.
- le particelle come quella in figura 5.8 (b) durante il loro movimento sfiorano la superficie dei foglietti valvolari o la parete della radice aortica;
- le particelle come quella in figura 5.8 (c) risiedono in zone di flusso ad alta velocità, nel getto centrale o in quelli laterali, distanti dalle pareti;



**Figura 5.8.** Traiettorie rappresentanti le particelle che risiedono in zone di flusso ad alta velocità (a), che sfiorano i foglietti valvolari (b), che attraversano il gap tra foglietti e alloggio valvolare (c).

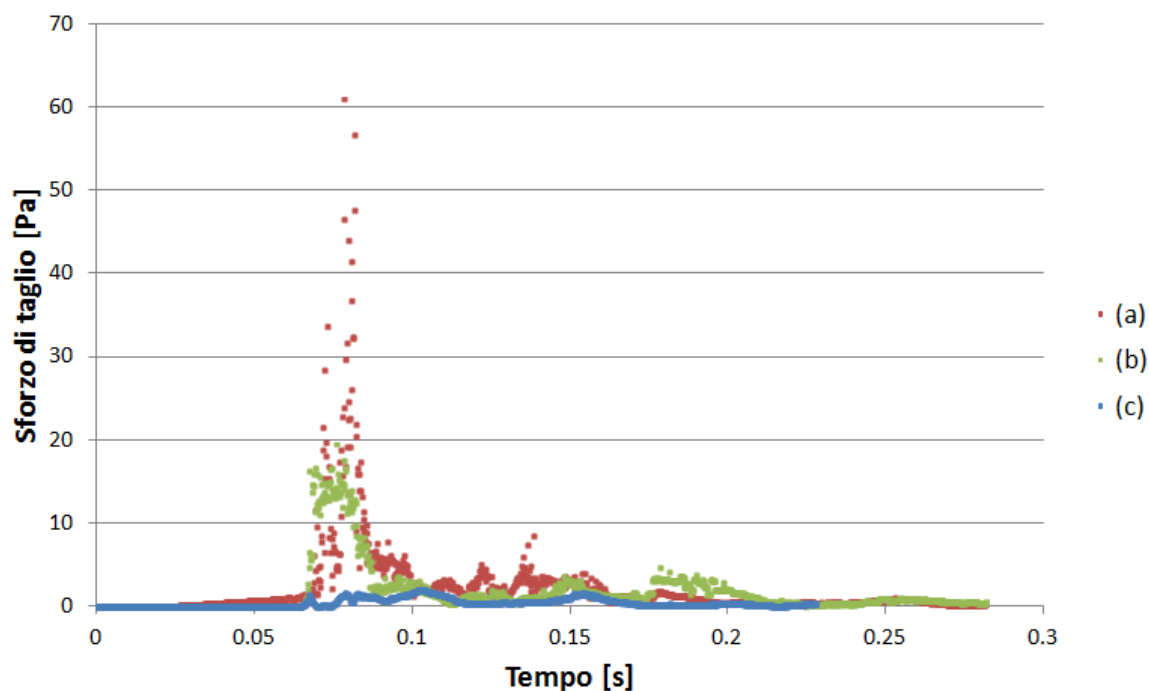
Per queste classi di traiettorie sono state ricavate le curve rappresentanti l'andamento dello sforzo di taglio nel tempo di attraversamento del dispositivo, riportate in figura 5.9.

Le particelle che passano nel gap tra foglietti e alloggio valvolare (a) sono sottoposte a sforzi di taglio rilevanti ed in particolare si può osservare un picco nello sforzo proprio nel momento di attraversamento del gap, che raggiunge i 60 Pa.

Anche per le particelle che sfiorano i foglietti (b) gli sforzi di taglio non sono trascurabili (intorno ai 20 Pa), seppur inferiori rispetto ai primi, e manca il picco che caratterizza le particelle che attraversano il gap.

Le particelle che risiedono nella regione di flusso ad alta velocità (c) attraversano il dispositivo in un tempo minore rispetto alle altre e sono sottoposte a sforzi trascurabili, dell'ordine di 3-4 Pa.

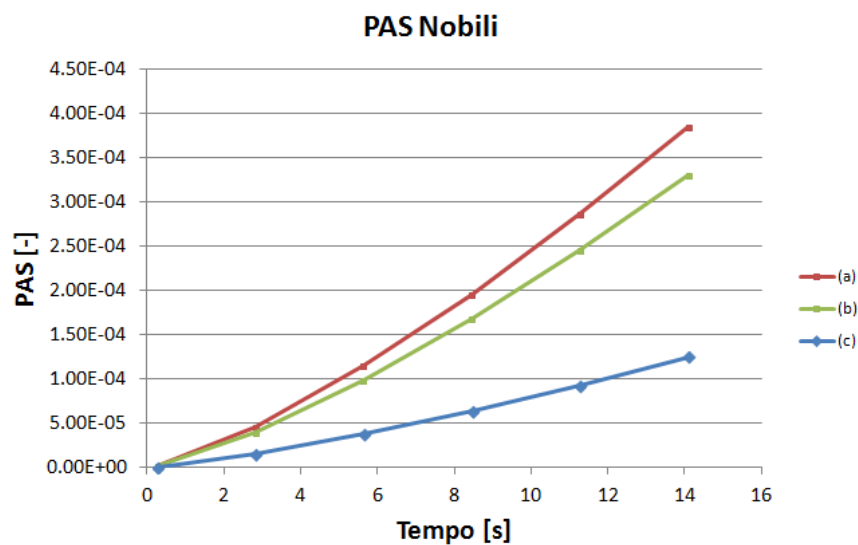


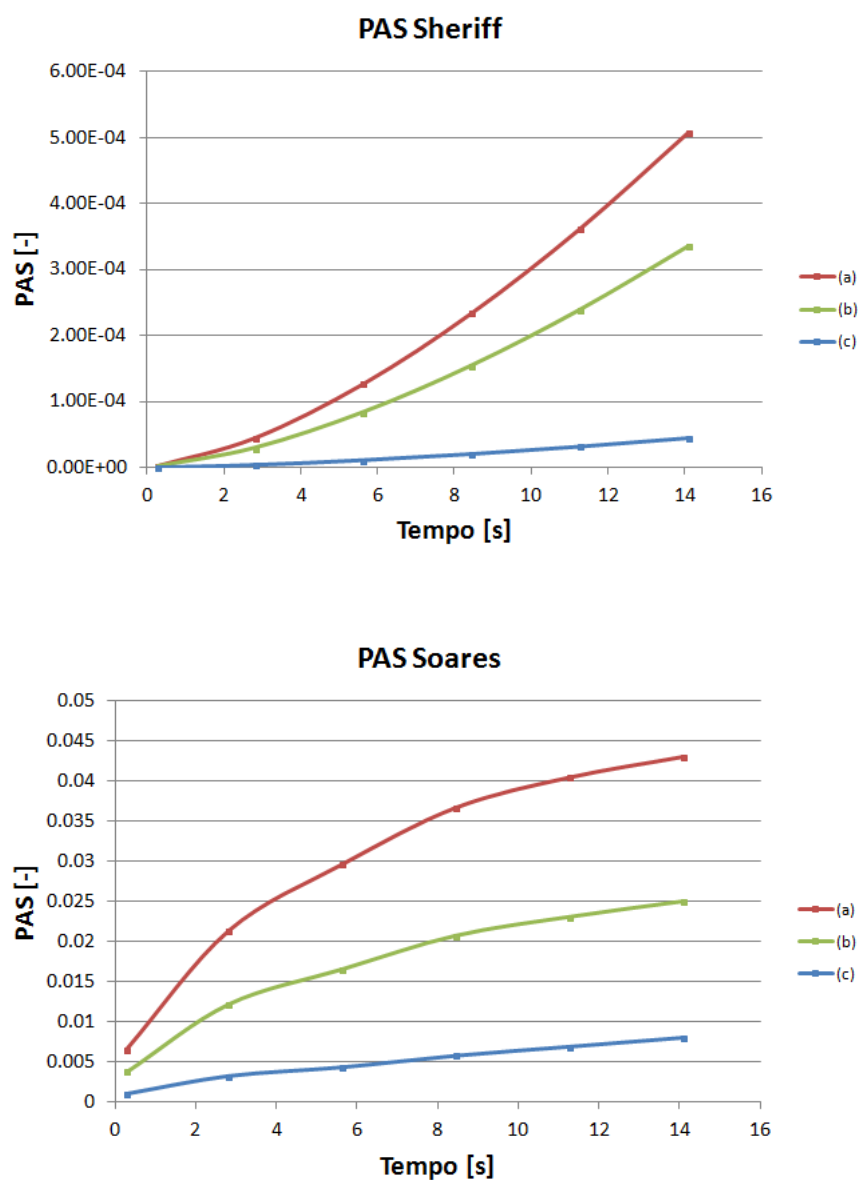


**Figura 5.9.** Evoluzione temporale degli sforzi di taglio per le traiettorie rappresentate in figura 5.8: (a) particella che attraversa il gap foglietti-alloggio valvolare; (b) particella che sfiora i foglietti; (c) particella che risiede in zona di flusso ad alta velocità.

Per verificare la criticità delle traiettorie dal punto di vista dell'attivazione piastrinica, è stato calcolato il PAS con i modelli sopra citati di Nobili, Sheriff e Soares.

In particolare è stato calcolato l'andamento dei valori di PAS all'aumentare del numero di passaggi attraverso il dispositivo (da 1 a 50 passaggi) per le traiettorie sopra proposte (a, b, c), riportato in figura 5.10.





**Figura 5.10.** Evoluzione temporale del PAS secondo i modelli di Nobili, Sheriff e Soares calcolato per le traiettorie rappresentate in figura 5.8: (a) particella che attraversa il gap foglietti-alloggio valvolare; (b) particella che sfiora i foglietti; (c) particella che risiede in zona di flusso ad alta velocità.

Nell'andamento del PAS si tiene conto degli effetti combinati di entità degli sforzi di taglio e tempo di esposizione agli stessi.

È evidente che l'entità degli sforzi di taglio nel tempo si riflette nei valori del PAS ottenuti per le tre particelle. Per tutti e tre i modelli considerati, il valore di PAS maggiore si ha per la traiettoria che attraversa il gap tra foglietti e alloggio valvolare, che risulta dunque essere quella più critica dal punto di vista dell'attivazione piastrinica. Altrettanto elevato è lo stato di attivazione piastrinica per la traiettoria che sfiora i foglietti valvolari (o le pareti).

Ma il danno subito dalle particelle che vengono a contatto con delle superfici (nell'attraversamento del gap o sfiorando i foglietti valvolari) è duplice: non solo lo sforzo cui sono soggette è elevato, ma è anche maggiore il tempo di esposizione, aspetto che incrementa il danno subito.

Dall'analisi effettuata si evince che la simulazione numerica diretta del flusso attraverso la valvola meccanica, associata all'approccio DPM per simulare la presenza delle piastrine in un sistema di riferimento lagrangiano, è un valido metodo per individuare le caratteristiche critiche nel flusso dal punto di vista dell'attivazione piastrinica.

Una simile distinzione tra le traiettorie non può essere effettuata invece per i dati ottenuti dalle simulazioni URANS con modello di turbolenza  $k-\omega$ . Come visto in precedenza infatti la presenza del modello di turbolenza provoca una sovrastima degli sforzi a monte dei foglietti valvolari. Le curve degli sforzi di taglio presenterebbero quindi dei picchi dell'ordine di centinaia di Pa, che non consentirebbero di valutare l'attivazione piastrinica in maniera realistica.

## Capitolo 6

### CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Il presente studio è dedicato alla simulazione numerica del flusso attraverso una valvola meccanica *bileaflet* Sorin Bicarbon LFA in posizione aortica.

È stata adottata una strategia basata sull'analisi macroscopica del flusso attraverso CFD (*Computational Fluid Dynamics*) per determinare i campi di velocità e pressione nel dispositivo. Inoltre è stato utilizzato un approccio DPM (*Discrete Phase Model*) per simulare la presenza di particelle rappresentanti le piastrine e per quantificarne la storia di carico: in questo modo è possibile valutare l'attivazione piastrinica indotta dal flusso non fisiologico in presenza del dispositivo protesico.

Per l'analisi del flusso sono stati messi a confronto tre approcci:

- metodo URANS (*Unsteady Reynolds-averaged Navier-Stokes*) per la risoluzione dell'equazioni 3D di Navier-Stokes, associato all'utilizzo del modello di turbolenza  $k-\omega$ ;
- simulazione "laminare" con griglia rada senza utilizzo del modello di turbolenza;
- simulazione numerica diretta (DNS), in cui le equazioni di Navier-Stokes vengono risolte direttamente.

Il modello geometrico 3D della valvola, così come quello del dominio fluido, riproduce accuratamente il modello reale. Il posizionamento della valvola è intra-anulare ed ha un orientamento asimmetrico rispetto ai seni di Valsalva, rappresentati da tre semisfere simmetriche di  $120^\circ$ .

Il modello altamente realistico e la sua tridimensionalità sono necessarie per avere informazioni adeguate sui campi di velocità e per una quantificazione adeguata degli sforzi. Inoltre la turbolenza, che si sviluppa nel flusso attraverso la valvola, è caratterizzata da strutture altamente tridimensionali e asimmetriche che non possono essere trascurate.

L'analisi macroscopica del flusso consente di identificare i campi di velocità, la formazione di vortici e la presenza di zone di ristagno del flusso, fenomeni coinvolti nell'attivazione piastrinica.

I risultati ottenuti da questo studio sono in accordo con la teoria: si evidenzia la formazione del triplo getto, tipica delle valvole *bileaflet*, e si può osservare la formazione di vortici a valle della valvola nella fase che segue il picco sistolico. Tali fenomeni sono maggiormente evidenti dai risultati ottenuti con la simulazione numerica diretta (DNS), che risulta essere più realistica rispetto agli altri due approcci.

Per valutare le differenze tra le simulazioni sopracitate è stata effettuata anche un'analisi degli spettri di turbolenza, che consente di mettere in evidenza gli effetti di una diversa discretizzazione spaziale e temporale. Infatti la discretizzazione spazio-tempo della DNS è conforme alle microscale di Kolmogorov ( $\Delta x = 200 \mu\text{m}$ ,  $\Delta t = 0.2 \text{ ms}$ ), al contrario di quanto si ha nelle simulazioni laminari con griglia rada e in quelle con modello di turbolenza ( $\Delta x = 1 \text{ mm}$ ,  $\Delta t = 1 \text{ ms}$ ).

Dall'analisi spettrale emerge l'elevata sensibilità alla discretizzazione spazio-temporale: passando da una griglia più fitta ad una meno accurata si ha una notevole perdita di informazioni relative alle alte frequenze.

Poiché la griglia determina le scale di flusso rappresentate nella simulazione, con la DNS si ottiene una valutazione più accurata del campo fluidodinamico alle piccole scale. Tale aspetto è molto importante, soprattutto, nell'identificare le caratteristiche del flusso turbolento che si sviluppa a valle della valvola. Inoltre la descrizione delle dinamiche del flusso a scale spaziali più piccole è necessaria per la comprensione di fenomeni clinici quali l'attivazione piastrinica. Infatti è proprio quando la dimensione dei vortici è simile a quelle delle piastrine che questi interagiscono causando attivazione piastrinica.

La DNS risulta essere l'approccio più accurato per la risoluzione dei flussi turbolenti, ma è anche la più costosa dal punto di vista computazionale (circa 150 ore, 64 processori, 2240 Gb RAM).

I modelli di turbolenza, invece, comunemente utilizzati nei lavori presenti in letteratura per la valutazione della trombogenicità indotta, pur riducendo i costi computazionali presentano dei limiti non trascurabili poiché evitano la simulazione esplicita delle scale più piccole.

La valutazione del carico indotto dal flusso sulle piastrine è tipicamente basata sulla quantificazione dei componenti del tensore degli sforzi. Tuttavia in flussi turbolenti il concetto di sforzo di taglio deve essere definito più attentamente rispetto al caso di flusso laminare. In presenza di turbolenza, infatti, ed in particolare con l'utilizzo di modelli di turbolenza, lo sforzo di taglio non si riferisce unicamente allo sforzo viscoso ma anche a quello turbolento (componente degli sforzi di Reynolds).

Dall'analisi lagrangiana del flusso di particelle emerge una notevole discrepanza tra sforzi turbolenti e viscosi: i primi risultano maggiori di un ordine di grandezza. Tale differenza si rispecchia nella quantificazione dell'attivazione piastrinica, sia in termini di *Stress Accumulation* (SA) che di PAS (stato di attivazione piastrinica): si ottengono, in media, dei valori tre volte maggiori nel caso di utilizzo di modello di turbolenza rispetto alla DNS.

Quindi se si considerassero gli sforzi turbolenti di Reynolds si dovrebbe concludere che il flusso non fisiologico in presenza della valvola meccanica induce sforzi di taglio più dannosi per le cellule del sangue rispetto al contributo dei soli sforzi viscosi.

D'altra parte gli sforzi di Reynolds, anche se considerati frequentemente nella valutazione del danno cellulare, non sono connessi direttamente alle forze meccaniche cui sono sottoposte le cellule. Tali sforzi sono, piuttosto, una componente fittizia che compare nelle RANS (Reynolds-averaged Navier-Stokes) per la decomposizione delle velocità nelle equazioni di Navier-Stokes [65]. Quindi sono i soli sforzi viscosi le forze meccaniche coinvolte nel danno cellulare.

Per quanto riguarda la valutazione della trombogenicità indotta dal dispositivo sono stati calcolati SA e PAS a partire dai dati ottenuti dalle simulazioni con approccio DPM. Tale metodo consente di dare un'indicazione complessiva della trombogenicità indotta attraverso la *probability density function* (PDF), diagramma che riporta in ascisse il valore di SA di ogni particella presente nel dominio fluido e in ordinata il numero di particelle che hanno lo stesso valore di SA.

La PDF rappresenta una descrizione sintetica della trombogenicità complessiva indotta dal flusso del dispositivo, "l'impronta trombogenica" della valvola meccanica [39] e, quindi, può essere utilizzata per un confronto immediato tra valvole differenti.

Nel presente lavoro non si tiene conto solo dell'accumulo lineare del danno quantificato con l'SA, ma anche dell'entità degli sforzi di taglio, del tempo di esposizione a tali sforzi e

dell'effetto di più passaggi delle piastrine attraverso il dispositivo con l'applicazione di modelli matematici per il calcolo del PAS.

Inoltre l'estrazione di traiettorie significative consente di individuare aspetti critici della geometria della valvola e di valutare in modo semplice ed economico eventuali modifiche della stessa, allo scopo di ridurre il rischio trombogenico.

Sulla base dei risultati ottenuti si possono individuare delle possibili direzioni di ricerca per gli sviluppi futuri.

Innanzitutto bisognerebbe effettuare ulteriori simulazioni DNS con diverse discretizzazioni spaziali e temporali per valutare come varino i risultati ottenuti riducendo il  $\Delta x$  e il  $\Delta t$ . In particolare sarebbe necessario verificare se è possibile ottenere informazioni del campo fluidodinamico a scale ancora più piccole di quelle attualmente raggiunte e valutarne il rapporto costo-benefici.

Nel presente lavoro le simulazioni sono state effettuate ponendo la valvola con i foglietti fermi in configurazione aperta: in questo modo si riescono a cogliere le dinamiche essenziali per l'attivazione piastrinica, considerando che le particelle si attivano nei vortici generati durante la fase di accelerazione del flusso. Quest'analisi può essere integrata simulando l'intero ciclo cardiaco tenendo conto del movimento dei foglietti attraverso l'applicazione di un algoritmo di interazione fluido-struttura. Tuttavia ciò comporterebbe un ulteriore aumento dei costi computazionali in aggiunta a quelli necessari per la simulazione DNS.

Infine, per una valutazione più accurata del rischio di trombogenicità indotta, è possibile verificare sperimentalmente la validità dei valori di PAS ottenuti con i modelli matematici.

Infatti le curve degli sforzi di taglio ottenute possono essere utilizzate come ingresso per un dispositivo che prende il nome di *Hemodynamic Shearing Device* (HSD). Tale dispositivo permette di replicare le storie di carico su campioni di piastrine e di quantificare il livello di attivazione piastrinica attraverso la misurazione della quantità di trombina rilasciata.

## Bibliografia

- [1] Bird R. B., Stewart W. E., Lightfoot E. N., *Transport Phenomena*, 2nd edition. John Wiley & Sons, 2002.
- [2] Apel J., Paul R., Klaus S., Siess T., Reul H., *Assessment of hemolysis related quantities in a microaxial blood pump by computational fluid dynamics*. *Artif Organs* 2001; 25 (5): 341-347.
- [3] De Tullio M.D., Cristallo A., Balaras E., Verzicco R., *Direct numerical simulation of pulsatile flow through an aortic bileaflet mechanical heart valve*. *J. Fluid Mech.* 2008; 622: 259-290.
- [4] Liu J. S., Lu P. C., Chu S. H. *Turbulence characteristics downstream of bileaflet aortic valve prostheses*. *J. Biomech. Engng* 2000; 122: 118-124.
- [5] Girdhar G., Bluestein D., *Biological effects of dynamic shear stress in cardiovascular pathologies and devices*. *Expert Rev Med Devic* 2008; 5 (2): 167-181.
- [6] Sorensen E. N., Burgreen G. W., Wagner W. R., Antaki J. F. *Computational simulation of platelet deposition and activation: I. Model development and properties*. *Ann Biomed Eng* 1999; 27 (4): 436-448.
- [7] Stein P.D. Sabbah H.N. *Measured turbulence and its effect on thrombus formation*. *Circ. Res* 1999; 35 (4): 608-614.
- [8] Bellhouse B. J., Bellhouse E. *Fluid mechanics of model normal and stenosed aortic valve*. *Circ. Res.* 1969; 25: 693-704.
- [9] Rossvoll O., Samstad S., Torp H. G., Linker D. T., Skjaerpe T. *The velocity distribution in the aortic annulus in normal subjects: a quantitative analysis of two-dimensional Doppler flow maps*. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1991; 4: 367-78.
- [10] Carabello B. A., Crawford F. A. *Valvular heart disease*. *N. England J. Med.* 1997; 337 (1): 32.
- [11] Poothirikovil V, *Mitral valve prolapse*, 2004.
- [12] Schoen F. J. *Cardiac valves and valvular pathology: update on function, disease, repair, and replacement*. *Cardiovascular Pathology* 2005; 14: 189-194.



- 
- [13] Kalyani N., Muraleedharan C. V., Bhuvaneshwar G. S., *Developments in mechanical heart valve prosthesis*. *Sadhana* 2003; 28 (3): 575-587.
- [14] Gott V. L., Alejo D. E., Cameron D. E., *Mechanical Heart Valves: 50 years of Evolution*. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2230-2239.
- [15] Butany J., Ahluwalia M. S., Munroe C., Fayet C., Ahn C., Blit P., Kepron C., Cusimano R. J., Leask R. L., *Mechanical Heart Valve prostheses identification and evaluation*. *Cardiovascular Pathology* 2003; 12: 1-22.
- [16] Nair K., Muraleedharan C.V., Bhuvaneshwar G.S., *Developments in mechanical heart valve prosthesis*. *Sadhana* 2003; 28: 575-587.
- [17] Emery R. W., Krogh C. C., Arom K. V., Emery A. M., Benyo-Albrecht K., Joice L. D., Nicoloff D. M. *The St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: a 25-year experience with single valve replacement*. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 776-83.
- [18] Aagaard J. *The Carbomedics aortic heart valve prosthesis: a review*. *The Journal of Cardiovascular Surgery* 2004; 45:531-4.
- [19] Westaby S., Van Nooten G., Sharif H., Pillai R., Caes F. *Valve replacement with the ATS open pivot bileaflet prosthesis*. *Ann Thorac Surg* 1996; 10: 660-665.
- [20] Yoganathan A. P. , Chandran K. B. , Sotiropoulos F., *Flow in Prosthetic Heart Valves: state-of-the-art and future directions*. *Annals of Biomedical Engineering* 2005; 33 (12): 1689-1694.
- [21] Vesey J. M., *Complications of prosthetic heart valves*. *Current Cardiology Reports* 2004; 6 (2): 106-111 .
- [22] Hellums J. D. *Whitaker Lecture: biorheology in thrombosis research*. *Ann Biomed Eng* 1993; 22 (5): 445-455.
- [23] Bluestein D., *Research approaches for studying flow induced thromboembolic complications in blood recirculating devices*. *Expert Rev Med Devices* 2004; 1: 65–80.
- [24] Hellums J. R., Frensley W. R., *Non-Markovian open-system boundary conditions for the time-dependent Schrodinger equation*. *Physical Rev. B. Condensed Matter* 1994; 49 (4): 2904–2906.
- [25] Slack S., *Fluid dynamic and hemorheologic considerations*. *Cardiovasc. Pathol.* 1993; 2 (3): 11–21.
-

- [26] Kroll M. H., Hellums J. D., McIntire L. V., Schafer A. L., Moake J. L., *Platelets and shear stress*. Blood 1996; 88 (5): 1525–1541.
- [27] Au A. D., Greenfield H. S., *Computer prediction of thrombogenic sites for a tilting-disc prosthetic heart valve*. Comput. Biomed. Res. 1977; 10: 165–82.
- [28] Underwood F. N., Mueller T. J. *Numerical study of the steady axisymmetric flow through a disk-type prosthetic heart valve in a constant diameter chamber*. J. Biomech. Eng. 1977; 99: 91–97.
- [29] Stevenson D. M., Yoganathan A. P.. 1985. *Numerical simulation of steady turbulent flow through aortic heart valves*. J. Biomech. 1985; 18: 899–907.
- [30] Huang Z. J., Merkle C. L., Abdallah S., Tarbell J. M., *Numerical simulation of unsteady laminar flow through a tilting disk heart valve: prediction of vortex shedding*. J. Biomech. 1994; 27: 391–402.
- [31] Shim E. B., Chang K. S., *Numerical analysis of three-dimensional Bjork-Shiley valvular flow in an aorta*. J Biomech. Eng. 1997; 119: 45–51.
- [32] King M. J., Corden J., David T., Fisher J., *A three-dimensional, time-dependent analysis of flow through a bileaflet mechanical heart valve: comparison of experimental and numerical results*. J. Biomech. 1996; 29: 609–18.
- [33] Kiris C., Kwak D., Rogers S. E., Chang I. D., *Computational approach for probing the flow through artificial heart devices*. J. Biomech. Eng. 1997; 119: 452–60.
- [34] Ge L., Jones S. C., Sotiropoulos F., Healy T. M., Yoganathan A. P., *Numerical simulation of flow in mechanical heart valves: Grid resolution and the assumption of flow symmetry*. J. Biomech. Eng. 2003; 125: 709–2003.
- [35] Dasi L. P., Ge L., Simon H. A., Sotiropoulos F., Yoganathan A. P., *Vorticity dynamics of a bileaflet mechanical heart valve in an axisymmetric aorta*. Phys. Fluids 2007; 19: 1–17.
- [36] Grigioni M., Morbiducci U., D’Avenio G., Di Benedetto G., Del Gaudio C., *A novel formulation for blood trauma prediction by a modified power-law mathematical model*. Biomech. Model Mechanobiol. 2005; 4: 249–260.
- [37] Yokoyama Y., Medart D., Hormes M., Schmitz C., Hamilton K., Kwant P. B., Takatani S., Schmitz-Rode T., Steinseifer U., *CFD simulation of a novel bileaflet*

---

*mechanical heart valve prosthesis – an estimation of the Venturi passage formed by the leaflets.* Intl J. Artif. Organs 2006; 29 (12): 1132-1139.

[38] Alemu Y., Bluestein D., *Flow-induced platelet activation and damage accumulation in a mechanical heart valve: numerical studies.* Artif. Organs 2007; 31 (9): 677–688.

[39] Girdhar G., Xenos M., Alemu Y., Chiu W. C., Lynch B. E., Jesty J., Einav S., Slepian M. J., Bluestein D., *Device thrombogenicity emulation: a novel method for optimizing mechanical circulatory support device thromboresistance.* PLoS One 2012; 7 (3): e32463.

[40] Bluestein D., Einav S., Slepian M. J., *Device thrombogenicity emulation: A novel methodology for optimizing the thromboresistance of cardiovascular devices.* Journal of Biomechanics 2013; 46 (2): 338-344.

[41] Bluestein D., *Towards optimization of the thrombogenic potential of blood recirculating cardiovascular devices using modeling approaches.* Expert Rev Med Devic 2006; 3 (3): 267-270.

[42] Jesty J., Bluestein D., *Acetylated prothrombin as a substrate in the measurement of the procoagulant activity of platelets: elimination of the feedback activation of platelets by thrombin.* Anal Biochem 1999; 272 (1): 64-70.

[43] Xenos M., Girdhar G., Alemu Y., Jesty J., Slepian M., Einav S., Bluestein D., *Device Thrombogenicity Emulator (DTE)--design optimization methodology for cardiovascular devices: a study in two bileaflet MHV designs.* J Biomech 2010; 43 (12): 2400-2409.

[44] Ramstack J. M., Zuckerman L., Mockros L. F., *Shear-induced activation of platelets.* J Biomech 1979; 12 (2): 113-125.

[45] Giersiepen M., Wurzinger L. J., Opitz R., Reul H., *Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses--in vitro comparison of 25 aortic valves.* Int J Artif Organs 1990; 13 (5): 300-306.

[46] Wurzinger L. J., Opitz R., Blasberg P., Schmid-Schonbein H., *Platelet and coagulation parameters following millisecond exposure to laminar shear stress.* Thromb Haemost 1985; 54 (2): 381-386.

[47] Boreda R., Fatemi R. S., Rittgers S. E., *Potential for platelet stimulation in critically stenoses carotid and coronary arteries.* J Vasc Investig 1995; 1: 26-37.

[48] Yeleswarapu K. K., Antaki J. F., Kameneva M. V., Rajagopal K. R., *A mathematical model for shear-induced hemolysis.* Artif Organs 1995; 19 (7): 576-582.

- [49] Nobili M., Sheriff J., Morbiducci U., Redaelli A., Bluestein D., *Platelet activation due to hemodynamic shear stresses: damage accumulation model and comparison to in vitro measurements*. ASAIO J 2008; 54 (1): 64-72.
- [50] Sheriff J., Soares J. S., Xenos M., Jesty J., Bluestein D., *Evaluation of shear-induced platelet activation models under constant and dynamic shear stress loading conditions relevant to devices*. Annals of Biomedical Engineering 2013; 41 (6): 1279-96.
- [51] Soares J. S., Sheriff J., Bluestein D., *A novel mathematical model of activation and sensitization of platelets subjected to dynamic stress histories*. Biomech Model Mechan 2013; 12 (6): 1127-41.
- [52] Wu J., Min Yun B., Fallon A. M., Hanson S. R., Aidun C. K., Yoganathan A. P. *Numerical investigation of the effects of channel geometry on platelet activation and blood damage*. Ann Biomed Eng. 2011; 39 (2): 897-910.
- [53] Pelosi A., Sheriff J., Stevanella M., Fiore G. B., Bluestein D., Redaelli A., *Computational evaluation of the thrombogenic potential of a hollow-fiber oxygenator with integrated heat exchanger during extracorporeal circulation*. Biomech Model Mechanobiol 2012.
- [54] Forstrom R. J. *A new measure of erythrocyte membrane strength: the jet fragility test*. PhD thesis, University of Minnesota, 1969.
- [55] Sallam A., N. Hwang. *Human red blood cell hemolysis in a turbulent shear flow: contribution of Reynolds shear stresses*. Biorheology 1984; 21: 783-797.
- [56] Suter S. P. *Flow-induced trauma to blood cells*. Circ. Res. 1977; 41 (1): 2-8.
- [57] Alemu Y., Girdhar G., Xenos M., Sheriff J., Jesty J., Einav S., Bluestein D. *Design optimization of a mechanical heart valve for reducing valve thrombogenicity - a case study with ATS valve*. ASAIO Journal 2010; 56 (5): 389-396.
- [58] Dumont K., Vierendeels J., Kaminsky R., van Nooten G., Verdonck P., Bluestein D. *Comparison of the hemodynamic and thrombogenic performance of two bileaflet mechanical heart valves using a CFD/FSI model*. J Biomech Eng 2007; 129 (4): 558-565.
- [59] Bluestein D., Chandran K. B., Manning K. B. *Towards non-thrombogenic performance of blood recirculating devices*. Ann Biomed Eng 2010; 38 (3): 1236-1256.
- [60] Pope S. B., *Turbulent flows*. Cambridge university press, 2000.

- [61] Bluestein D., Rambod E., Gharib M., *Vortex shedding as a mechanism for free emboli formation in mechanical heart valves*. Journal of Biomechanical Engineering 2000; 122 (2): 125-134.
- [62] Huang C., Chen J. H., *A comparison study of cavitation flow in a ventricular assist device using laminar and turbulent model*. Journal of Flow Control, Measurement & Visualization 2013; 1: 33-48.
- [63] Yin W., Alemu Y., Affeld K., *Flow-induced platelet activation in bileaflet and monoleaflet mechanical heart valves*. Ann Biomed Eng 2004; 32: 1058–1066.
- [64] Frisch U. *Turbulence: the legacy of A. N. Kolmogorov*. Cambridge università press, 1995.
- [65] Ge L., Dasi L. P., Sotiropoulos F., Yoganathan A. P. *Characterization of Hemodynamic Forces Induced by Mechanical Heart Valves: Reynolds vs. Viscous stresses*. Annals of Biomedical Engineering 2007; 36: 276-297.

## Allegati

### 1 Udf per la curva di velocità

Mediante questa *subroutine* viene imposta sulla sezione di ingresso una funzione armonica che approssima la curva di velocità ricavata dal tracciato della portata fisiologica.

```
#include "udf.h"
#include "dynamesh_tools.h"
DEFINE_PROFILE(velocity_profile, thread, position)
{
    real tt;
    real vel;
    face_t f;
    tt=RP_Get_Real("flow-time");
    tt=tt+0.003247;
    vel=3.377514918*(0.058592+0.13047*cos(2*M_PI*1.2*tt-
0.85791)+0.10203*cos(2*2*M_PI*1.2*tt-1.8238)+0.045194*cos(3*2*M_PI*1.2*tt-
2.8554)+0.012387*cos(4*2*M_PI*1.2*tt-1.8254)+0.027775*cos(5*2*M_PI*1.2*tt-
2.5893)+0.011976*cos(6*2*M_PI*1.2*tt+2.3201)+0.009602*cos(7*2*M_PI*1.2*tt-
1.7273)+0.012674*cos(8*2*M_PI*1.2*tt+3.0146)+0.002974*cos(9*2*M_PI*1.2*tt+0.29283)+0.0
08688*cos(10*2*M_PI*1.2*tt-
2.471)+0.004542*cos(11*2*M_PI*1.2*tt+1.9873)+0.006099*cos(12*2*M_PI*1.2*tt-
1.614)+0.007293*cos(13*2*M_PI*1.2*tt+2.9896)+0.001746*cos(14*2*M_PI*1.2*tt+0.062117)+
0.006627*cos(15*2*M_PI*1.2*tt-2.5404)+0.004228*cos(16*2*M_PI*1.2*tt-
2.5404)+0.003445*cos(17*2*M_PI*1.2*tt-
1.9527)+0.005672*cos(18*2*M_PI*1.2*tt+2.8613)+0.001164*cos(19*2*M_PI*1.2*tt+1.5366)+0.
003967*cos(20*2*M_PI*1.2*tt+3.129)+0.003502*cos(21*2*M_PI*1.2*tt+1.8113)+0.001166*cos
(22*2*M_PI*1.2*tt-
2.8066)+0.003734*cos(23*2*M_PI*1.2*tt+2.259)+0.001356*cos(24*2*M_PI*1.2*tt+0.62488)+0.
002575*cos(25*2*M_PI*1.2*tt+2.7356)+0.003089*cos(26*2*M_PI*1.2*tt+1.3136)+0.000378*co
s(27*2*M_PI*1.2*tt-
2.7122)+0.002791*cos(28*2*M_PI*1.2*tt+1.668)+0.001667*cos(29*2*M_PI*1.2*tt+-
0.030707)+0.001558*cos(30*2*M_PI*1.2*tt+2.5205)+0.002394*cos(31*2*M_PI*1.2*tt+0.78636
)+0.000985*cos(32*2*M_PI*1.2*tt-
```

---

2.0366)+0.002373\*cos(33\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+1.7172)+0.001374\*cos(34\*2\*M\_PI\*1.2\*tt-  
0.14547)+0.001221\*cos(35\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+2.3927)+0.002044\*cos(36\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+0.61805)  
+0.000704\*cos(37\*2\*M\_PI\*1.2\*tt-  
1.5523)+0.001595\*cos(38\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+1.3116)+0.001321\*cos(39\*2\*M\_PI\*1.2\*tt-  
0.59516)+0.000721\*cos(40\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+2.4315)+0.001447\*cos(41\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+0.20821)  
+0.000607\*cos(42\*2\*M\_PI\*1.2\*tt-  
2.0959)+0.001041\*cos(43\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+0.9208)+0.000861\*cos(44\*2\*M\_PI\*1.2\*tt-  
1.0015)+0.000753\*cos(45\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+2.1934)+0.001152\*cos(46\*2\*M\_PI\*1.2\*tt-  
0.077627)+0.000714\*cos(47\*2\*M\_PI\*1.2\*tt-  
2.6746)+0.001035\*cos(48\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+0.61939)+0.001054\*cos(49\*2\*M\_PI\*1.2\*tt-  
1.4637)+0.000817\*cos(50\*2\*M\_PI\*1.2\*tt+1.9771));

```
begin_f_loop(f,thread)
{
    F_PROFILE(f,thread,position)=vel;
}
end_f_loop(f,thread)
}
```

## 2 Udf per il calcolo degli sforzi di taglio

Mediante questa *subroutine* gli sforzi di taglio, viscosi o turbolenti, agenti sulle particelle vengono calcolati come variabili delle particelle stesse.

```
#include "udf.h"
DEFINE_INIT(stress_setup, domain)
{
    if (NULLP(user_particle_vars)) Init_User_Particle_Vars();
    strcpy(user_particle_vars[0].name, "stress");
    strcpy(user_particle_vars[0].label, "Stress");
}
DEFINE_DPM_SCALAR_UPDATE(stress, cell, thread, initialize, p)
{
    cphase_state_t *c = &(p->cphase);
    cell=P_CELL(p);
    thread=P_CELL_THREAD(p);

    if (initialize)
    {
        P_USER_STRESS_visc(p,0) = 0;
        P_USER_STRESS_turb(p,0) = 0;
    }
    else
    {
        double udx, udy, udz, vdx, vdy, vdz, wdx, wdy, wdz;
        udx=C_DUDX(cell, thread);
        udy=C_DUDY(cell, thread);
        udz=C_DUDZ(cell, thread);
        vdx=C_DVDX(cell, thread);
        vdy=C_DVDY(cell, thread);
        vdz=C_DVDZ(cell, thread);
        wdx=C_DWDX(cell, thread);
        wdy=C_DWDY(cell, thread);
        wdz=C_DWDZ(cell, thread);
        tke=C_K(cell, thread);
    }
}
```



```

omega=C_O(cell,thread);
P_USER_STRESS_visc(p,0)=(sqrt((2*0.003*udx)*(2*0.003*udx)+(2*0.003*vdy)
*(2*0.003*vdy)+(2*0.003*wdz)*(2*0.003*wdz)-(2*0.003*udx)*(2*0.003*vdy)-
(2*0.003*vdy)*(2*0.003*wdz)-
(2*0.003*udx)*(2*0.003*wdz)+3*((0.003*(udy+vdx))*(0.003*(udy+vdx))+(0.003
*(vdz+wdy))*(0.003*(vdz+wdy))+(0.003*(udz+wdx))*(0.003*(udz+wdx)))))/sqrt(
3);
P_USER_STRESS_turb(p,0)=
((sqrt((2*0.003*udx)*(2*0.003*udx)+(2*0.003*vdy)*(2*0.003*vdy)+(2*0.003*w
dz)*(2*0.003*wdz)-(2*0.003*udx)*(2*0.003*vdy)-
(2*0.003*vdy)*(2*0.003*wdz)-
(2*0.003*udx)*(2*0.003*wdz)+3*((0.003*(udy+vdx))*(0.003*(udy+vdx))+(0.003
*(vdz+wdy))*(0.003*(vdz+wdy))+(0.003*(udz+wdx))*(0.003*(udz+wdx)))))/sqrt(
3))+((sqrt(abs((2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*udx)*(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*udx)+(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*vdy)*(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*vdy)+(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*wdz)*(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*wdz)-(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*udx)*(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*vdy)-(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*vdy)*(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))
*tke/omega)*wdz)-(2*tke*1060/3-
2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*omega)))

```

$$\begin{aligned}
 & *tke/\omega)*wdz)*(2*tke*1060/3- \\
 & 2*(1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))) \\
 & *tke/\omega)*udx)+3*((- \\
 & (1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))) *t \\
 & ke/\omega)*(udy+vdx))*(- \\
 & (1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))) *t \\
 & ke/\omega)*(udy+vdx))+(- \\
 & (1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))) *t \\
 & ke/\omega)*(vdz+wdy))*(- \\
 & (1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))) *t \\
 & ke/\omega)*(vdz+wdy))+(- \\
 & (1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))) *t \\
 & ke/\omega)*(wdx+udz))*(- \\
 & (1060*((0.024+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))/(1+(1060*tke)/(6*0.003*\omega))) *t \\
 & ke/\omega)*(wdx+udz))))/(\sqrt{3})); \\
 & \} \\
 & \}
 \end{aligned}$$

*Un caloroso ringraziamento al prof. Alberto Redaelli e all'ing. Annalisa Dimasi per la guida e il supporto datoci durante il lavoro di preparazione e di stesura della tesi.*

*Ringraziamo inoltre il prof. Giuseppe Passoni per gli utili consigli.*

*Infine vogliamo ringraziare tutti coloro che ci hanno accompagnate e sostenute durante l'impegnativo percorso universitario.*