

POLITECNICO DI MILANO

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione



**STUDIO AGLI ELEMENTI FINITI DI UN
IMPIANTO VALVOLARE AORTICO
TRANSCATETERE ESPANDIBILE MEDIANTE
PALLONCINO**

Relatore: Prof. Alberto REDAELLI

Correlatore: Ing. Alessandro CAIMI

Autore:

Luca MELONI

Matr. 837482

Anno Accademico 2016-2017

SOMMARIO	1
ABSTRACT	13
1.FISIOPATOLOGIA DELLA RADICE AORTICA	24
1.1 ANATOMIA DELLA RADICE AORTICA	24
<i>1.1.1 Cuore</i>	24
<i>1.1.2 Aorta</i>	27
<i>1.1.3 Radice aortica</i>	28
1.2 DINAMICA DELLA RADICE AORTICA	30
<i>1.2.1 Il ciclo cardiaco</i>	30
<i>1.2.2 Dinamica della valvola aortica</i>	32
1.3 PATOLOGIE VALVOLARI	33
<i>1.3.1 Insufficienza valvolare aortica</i>	35
<i>1.3.2 Stenosi valvolare aortica</i>	37
<i>1.3.3 Tecnica tradizionale per il trattamento della stenosi valvolare aortica</i>	40
<i>1.3.4 La tecnica TAVI</i>	42
2. STATO DELL'ARTE	51
2.1 STUDI COMPUTAZIONALI	53
3. MATERIALI E METODI	71
3.1 OBIETTIVI DEL LAVORO	71
3.2 MODELLO GEOMETRICO DI RIFERIMENTO	73
3.3 DISPOSITIVO TAV.....	76
<i>3.3.1 Stent</i>	76
<i>3.3.2 Palloncino</i>	78
3.4 IMPIANTO TAV	86
<i>3.4.1 Crimping</i>	86
<i>3.4.2 Gonfiaggio Palloncino</i>	89
<i>3.4.3 Espansione libera e deployment in anatomia</i>	94
4. RISULTATI	97
4.1 CRIMPING	97

4.2 GONFIAGGIO PALLONCINO	98
4.3 ESPANSIONE LIBERA DELLO STENT	101
4.4 DEPLOYMENT IN ANATOMIA	104
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	107
5.1 LIMITI E SVILUPPI FUTURI.....	109
BIBLIOGRAFIA	111

SOMMARIO

INTRODUZIONE E OBIETTIVI DEL LAVORO

La stenosi valvolare aortica (AS) è una delle tante patologie del sistema cardiovascolare, che colpiscono gran parte della popolazione mondiale. È caratterizzata da un lungo periodo asintomatico, seguito poi da un rapido peggioramento una volta presentati i primi sintomi, che tuttavia iniziano a manifestarsi solamente intorno ai sessanta o settanta anni di età [1].

La terapia convenzionale, per stenosi severe, consiste nella sostituzione valvolare chirurgica (AVR) a cuore aperto, che però, in pazienti a rischio operatorio, porta ad una mortalità chirurgica significativa, tra il 7% e il 10% [2]. Proprio grazie a queste problematiche nasce, tra il 1993 e il 1994, una terapia rivoluzionaria, che in anni di sperimentazioni e studi si è ritagliata un ruolo molto importante nel trattamento di questo tipo di malattie, ossia l'impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI) [3].

La TAVI è una terapia mininvasiva di sostituzione valvolare, indicata appunto per pazienti, che a causa di comorbidità ed età avanzata, non sono in grado di sostenere un intervento chirurgico tradizionale. Tale tecnica prevede l'inserimento di una protesi valvolare biologica supportata da uno stent espandibile, che fornisce stabilità e ancoraggio al dispositivo inserito nel sito anatomico, come rappresentato in **Figura I**. L'inserimento avviene tramite catetere, per mezzo di un vaso periferico, in cui la guida entra per poi raggiungere la posizione desiderata all'interno della valvola naturale.

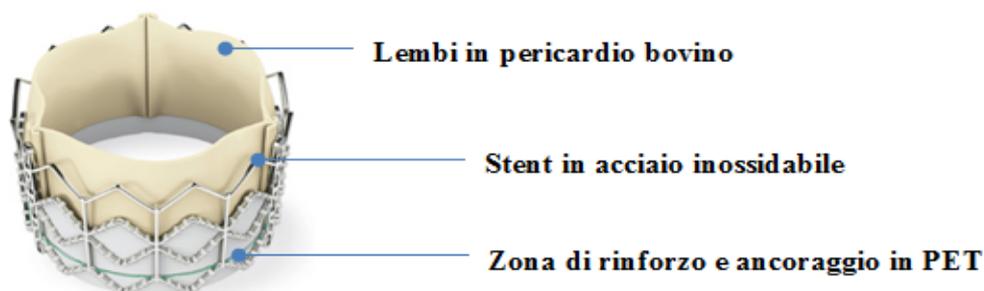


Figura I. Dispositivo SAPIEN della Edwards Lifescience

Lo stent può essere auto espandibile o espandibile tramite un palloncino, che viene sgonfiato, inserito tramite la guida e gonfiato in situ tramite soluzione fisiologica o acqua,

in quanto qualsiasi tipo di gas comporterebbe seri problemi in caso di rottura. In **Figura II** il dispositivo al termine della fase di espansione.

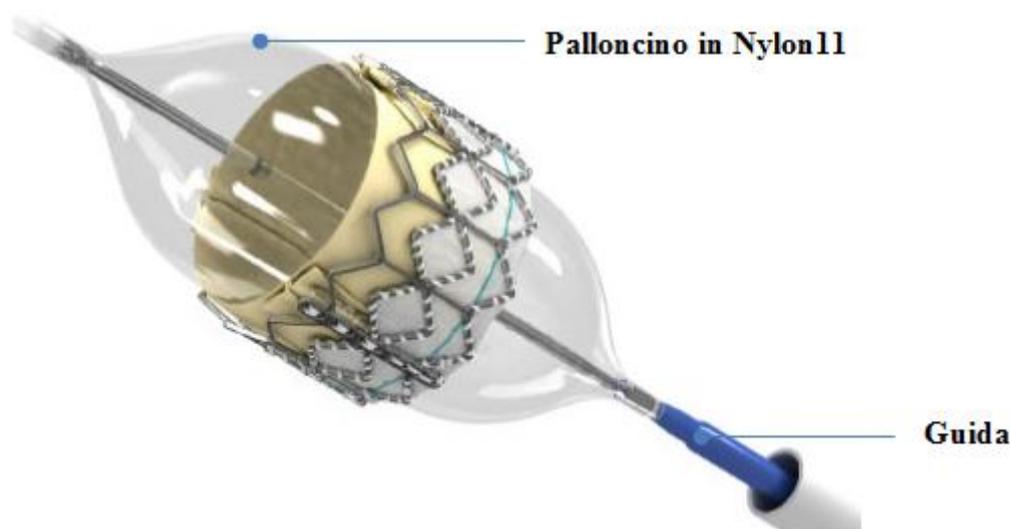


Figura II. Guida, stent e pallone alla fine del processo di deployment

In un recente studio è stato dimostrato che l'impianto transcateretere mostra nel lungo periodo risultati simili all'intervento chirurgico tradizionale, la TAVI offre risultati migliori nel breve periodo, nei primi trenta giorni dopo l'intervento, benefici che però si allineano con quelli dell'intervento classico in tempi di circa un anno. Si possono quindi mettere le due procedure sullo stesso piano, se consideriamo il tasso di sopravvivenza o di complicanze post intervento, ma si deve tener presente comunque una forte differenza in termini di rischi durante le due diverse procedure [4].

L'impianto transcateretere è quindi un intervento miniminvasivo, non esente tuttavia da casi di fallimento, tra questi si possono citare episodi di trombosi, embolizzazione, compressione, fallimento strutturale e endocarditi. Proprio quest'ultimo, quindi un processo infiammatorio ai danni dell'endocardio, risulta avere un'incidenza molto significativa. Tra le tante cause si trovano errori nella somministrazione di farmaci antibiotici prima dell'intervento, ma soprattutto un posizionamento del dispositivo valvolare non ottimale, con danneggiamento dei tessuti circostanti [5].

Negli ultimi dieci anni, proprio per cercare di valutare le conseguenze e i principali problemi di vari interventi in ambito cardiovascolare, si sono affiancati, ai metodi classici di clinica e diagnostica, metodi di simulazione numerica.

Questi ultimi permettono di replicare, in maniera spesso molto accurata, un intervento e di valutarne i suoi possibili esiti, rappresentando uno strumento molto utile per chirurghi e ricercatori, ma anche per gli ingegneri. L'analisi ad elementi finiti può infatti fornire indicazioni importanti sia in ambito progettuale, quindi con attenzione ai materiali e al design dei componenti, sia in ambito clinico, se si va ad analizzare ad esempio la complessa interazione tra stent e radice aortica. Nel contesto di ottimizzazione delle proprietà meccaniche dello stent ad esempio, i modelli computazionali presentano un mezzo complementare ai test sperimentali, specialmente quando questi ultimi sono complessi o addirittura impossibili da implementare [6].

In questo filone si colloca il presente lavoro di tesi, che si propone di analizzare diverse strategie per modellizzare appunto i vari step di un impianto. In quest'ottica verranno esaminati approcci più o meno realistici, in modo da valutare quanto un modello più o meno semplificato incida sul corretto comportamento del dispositivo. Questa scelta è motivata dal fatto che tutte le analisi che si possono effettuare sull'impianto dipendono dal corretto deployment dello stent, influenzato chiaramente dalle scelte fatte in ambito di modellazione computazionale.

MATERIALI E METODI

Con riferimento a quanto scritto in precedenza, sono state analizzate due vie per il crimping dello stent, due possibili design per il palloncino e due metodi per il suo gonfiaggio. Sono stati analizzati i processi di gonfiaggio del solo pallone, l'espansione libera dello stent e l'espansione all'interno di un'anatomia parametrica, con lo scopo di valutare quanto le varie scelte modellistiche portino a modifiche sulla corretta dinamica del dispositivo. I diversi approcci sono inoltre stati confrontati dal punto di vista dei costi computazionali.

L'anatomia parametrica di riferimento è stata ricavata da una delle 3 presentate da Sturla et al.[7], così come lo stent, che nello specifico ha cercato di riprodurre le caratteristiche del dispositivo SAPIEN della Edwards Lifescience. Le parti costituenti l'anatomia patologica, per semplicità, sono state modellizzate secondo un legame lineare elastico [8][9], con un $E=2\text{MPa}$ per seni di Valsalva, aorta ascendente, triangoli interleaflets e lembi stessi,

mentre per le calcificazioni, è stato scelto un $E=10\text{MPa}$, secondo quanto riportato in letteratura [8][10].

Per simulare il processo di crimping dello stent, sono state sperimentate due strategie, ossia l'uso di 12 piani rigidi e l'uso di un semplice cilindro posizionati intorno allo stent stesso, entrambi sottoposti a un controllo di spostamento radiale. Al termine di questo passaggio, per simulare il recupero elastico del dispositivo, sono stati eliminati i contatti col relativo crimper. I risultati ottenuti nei 2 casi sono poi stati confrontati in termini di conformazione dello stent, stati di sforzo e tempi delle simulazioni.

La modellazione del pallone ha provato a replicare le caratteristiche principali del dispositivo RetroFlex3, con specifiche progettuali fornite dalla casa produttrice in termini di diametro nominale e lunghezza di lavoro. Anche in questo caso sono state percorse due vie. In una il pallone è stato disegnato in Abaqus stesso, in conformazione gonfia, basandosi su foto e dati presenti in letteratura, con l'arrivo alla conformazione sgonfia mediante un cilindro in controllo di spostamento, analogamente a quanto fatto per lo stent (Pallone A). Nell'altra si è optato per una geometria più semplificata, ottenuta tramite l'estrusione di un'ipotetica sezione centrale del pallone, sgonfio e caratterizzato da una trilobatura [6] tramite un'elaborazione che ha visto l'utilizzo di Abaqus, Matlab e Gambit (Pallone B). Il gonfiaggio del pallone è stato riprodotto prima simulando l'inserimento di un determinato volume di fluido, poi imponendo una curva di pressione sulla parete interna del pallone stesso. Il primo approccio è stato possibile grazie all'utilizzo della keyword *Fluid Cavity, presente nella libreria di Abaqus, quest'ultima permette di riprodurre fedelmente l'inserimento di un fluido all'interno di una cavità chiusa, e quindi di replicare quanto realmente avviene in fase di deployment del dispositivo. La curva di pressione cerca invece di riprodurre la pressione generata appunto dal suddetto fluido sulla parete interna ed è un metodo largamente diffuso in letteratura [7][9][10][11].

Per ottenere una precisa corrispondenza con quanto descritto dalla casa produttrice, in termini di volume, pressione, diametro e lunghezza di lavoro nominali, ne è stato simulato il gonfiaggio senza la presenza dello stent.

Una volta raggiunto il corretto set up computazionale è stata simulata l'espansione libera dello stent, con entrambi i design di pallone ed entrambi i metodi di gonfiaggio. In questa fase si è cercato di riprodurre la giusta dinamica di deployment e di arrivare alla conformazione finale corretta del dispositivo.

Al termine di questa fase si è passati alla simulazione dell'impianto nell'anatomia, con l'ipotesi di un inserimento transapicale, con l'obiettivo di valutare la risposta dei vari modelli all'interno di un distretto anatomico patologico, con quindi presenza di lembi calcifici.

Tutte le simulazioni sono state condotte mediante l'uso del software Abaqus Explicit 6.10.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Crimping

I due metodi presentati, l'uso di piani rigidi e di un cilindro in controllo di spostamento, sono stati confrontati in termini di costo computazionale, sforzi e diametri raggiunti al termine di crimping e recoil. La modellazione mediante piani rigidi ha visto la simulazione terminare in 33 ore, mentre quella mediante cilindro si è conclusa in 44 ore.

Al termine della fase di crimping, si sono raggiunti valori di sforzi medi di von Mises di 484 MPa per i piani, e 478 MPa per il cilindro, con diametro imposto di 9.5 mm per entrambi. Le zone più sollecitate sono risultate le cerniere plastiche. Nella fase di recoil si è arrivati ad un recupero elastico del 5.3%, con un diametro finale di circa 10 mm sia in un caso che nell'altro. Per quanto riguarda gli sforzi medi, rappresentati in **Figura III**, si è evidenziata una diminuzione del 30% nell'approccio coi piani, e del 24% nell'approccio col cilindro, con valori massimi di 340 MPa e 363 MPa rispettivamente.

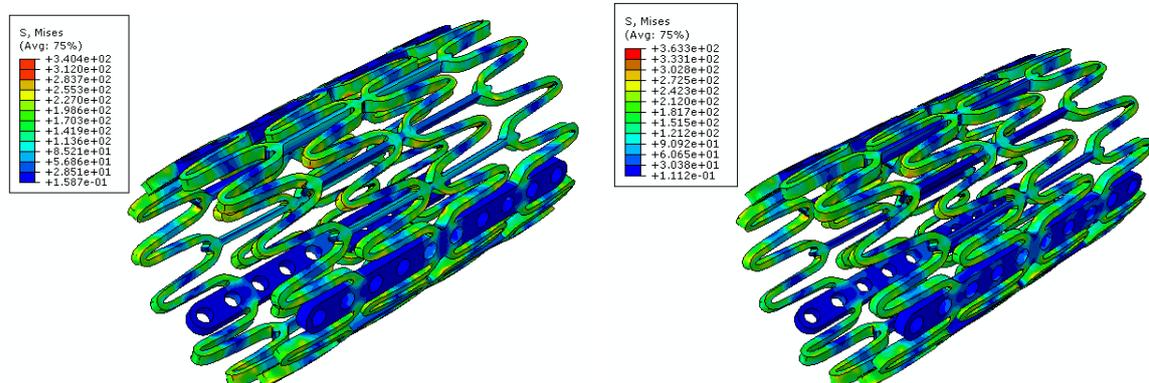


Figura III Sforzi medi di von Mises dopo il recoil con Piani (sinistra) e cilindro (destra)

Gonfiaggio Palloncino

Simulando il gonfiaggio del Pallone A e del Pallone B, con fluid cavity e pressione, si è cercato di raggiungere i parametri nominali di progetto, quindi diametro e lunghezza di lavoro. Nello specifico, il Pallone A ha risposto all'ingresso di 16 ml di fluido e all'imposizione di una pressione sigmoideale fino a 4 atm, con i grafici Pressione-Diametro in **Figura IV**, in entrambi i casi si è andati vicino a un diametro di 25 mm, la lunghezza di lavoro si è mantenuta di 30 mm. Le simulazioni sono terminate in 17 ore e 15 ore rispettivamente.

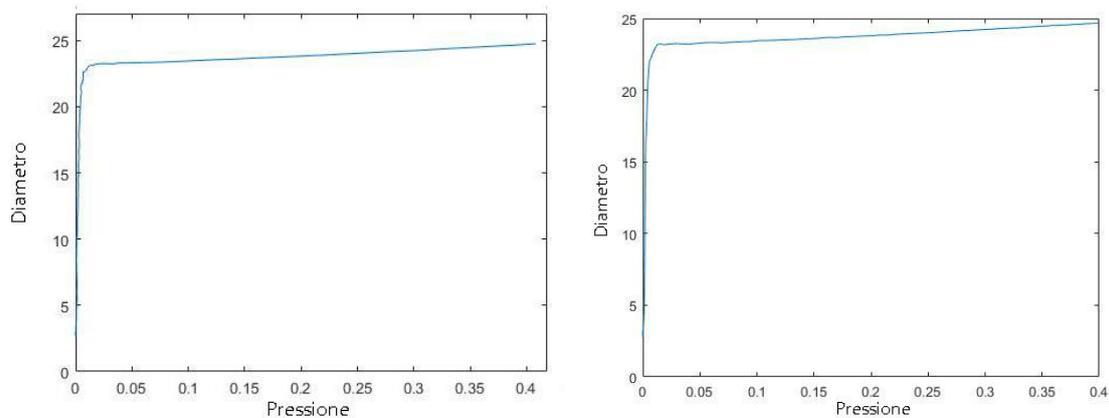


Figura IV Grafici Pressione-Diametro per Pallone A gonfiato con Fluid Cavity (sinistra) e Pressione sigmoideale (destra)

Per il Pallone B si sono invece ottenute le relazioni Pressione-Diametro descritte in **Figura V**, con, anche in questo caso, un diametro di circa 25 mm e una lunghezza di lavoro di 30 mm. La simulazione del gonfiaggio col Fluid Cavity è terminata in 35 ore, quella con la pressione in 20 ore.

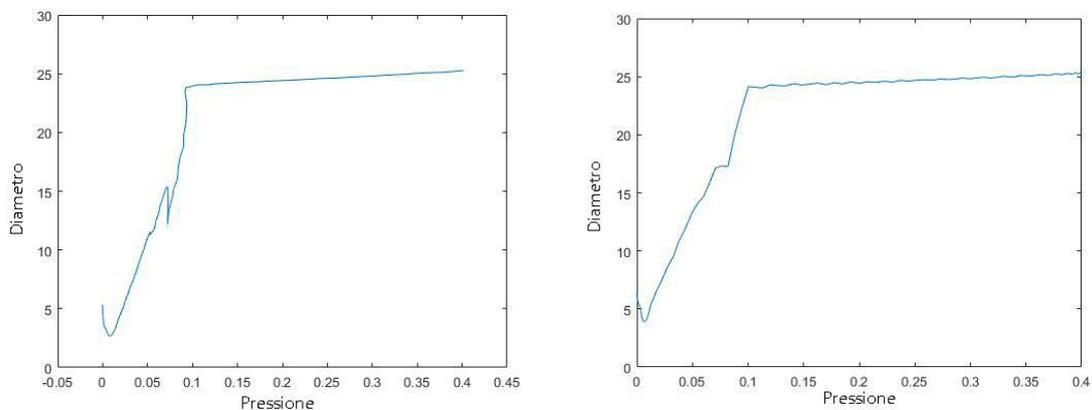


Figura V Grafici Pressione-Diametro per Pallone B gonfiato con Fluid Cavity (sinistra) e Pressione sigmoideale (destra)

Per entrambi i design si è quindi riusciti ad avere un'ottima corrispondenza con i parametri di progetto, di volume, pressione, diametro e lunghezza di lavoro, con una differenza di pendenza iniziale delle curve Pressione-Diametro che si spiega appunto con la diversa geometria dei due palloni, uno con trilobatura e uno senza. Analizzando i tempi di simulazione è emerso che il fluid cavity risponde meglio con geometrie più regolari, con un costo computazionale che per il Pallone B è stato esattamente doppio rispetto al Pallone A. In questo senso non si può dire lo stesso per la pressione, che ha mantenuto tempi di simulazione più vicini per i due design, 15 e 20 ore.

Espansione libera dello stent

Per quanto riguarda il Pallone A, sia col fluid cavity che con la pressione, si è arrivati al diametro nominale di 26 mm, con una corretta dinamica di espansione e un foreshortening del 13.7% e 13.48% rispettivamente. Lo stent ha mantenuto la sua cilindricità. Gli stati di sforzo raggiunti con i due approcci sono descritti in **Figura VI**, con valori massimi di 595 MPa e 563 MPa rispettivamente. In entrambi i casi le zone più sollecitate si sono rivelate le cerniere plastiche. Le simulazioni sono terminate in 30 ore e 25 ore rispettivamente.

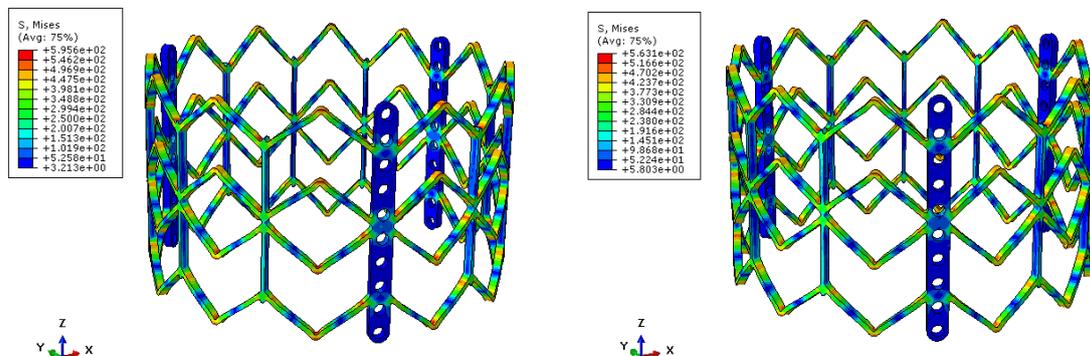


Figura VI Sforzi medi di von Mises con Pallone A gonfiato con fluid cavity (sinistra) e pressione (destra)

Anche il Pallone B ha permesso di ottenere un diametro corretto di 26 mm, con un foreshortening del 12% col fluid cavity e del 14% con la pressione. Il pallone, in questo caso, non ha assunto la classica forma ad osso di cane che si registra in genere fino all'80% della fase di gonfiaggio [6]. Gli sforzi medi di von Mises, rappresentati in **Figura VII**, hanno raggiunto valori di 579 MPa e 587 MPa rispettivamente.

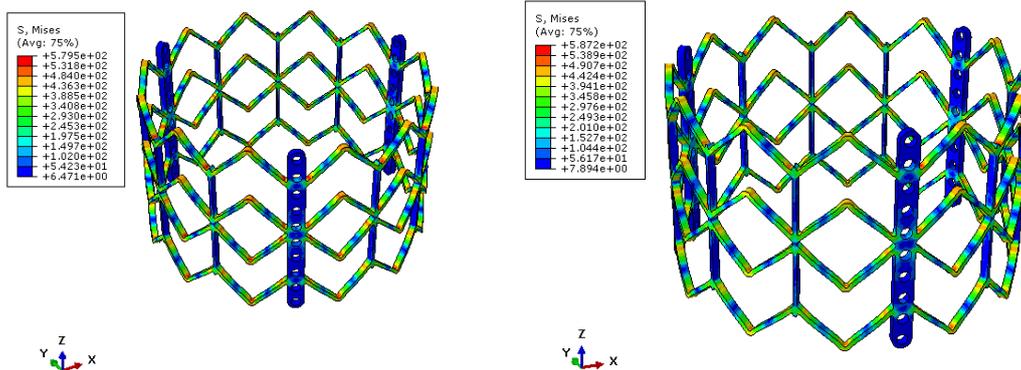


Figura VII Sforzi medi di von Mises con Pallone B gonfiato con fluid cavity (sinistra) e pressione (destra)

Le simulazioni sono terminate in 35 ore per il fluid cavity e in 25 ore per la pressione.

In tutte le simulazioni si sono quindi mantenuti valori di sforzo simili, con differenze massime del solo 5% (tra Fluid Cavity e pressione per il Pallone A). Le differenze dal punto di vista computazionale si sono invece ridotte rispetto al gonfiaggio del solo pallone.

Deployment in anatomia

Con entrambi i design di palloncino (Pallone A e Pallone B) si è riusciti a raggiungere il valore nominale di diametro, con uno stent che per tutte le simulazioni non ha però mantenuto una perfetta cilindricità finale, a causa delle calcificazioni presenti nei lembi patologici (**Figura VIII**).

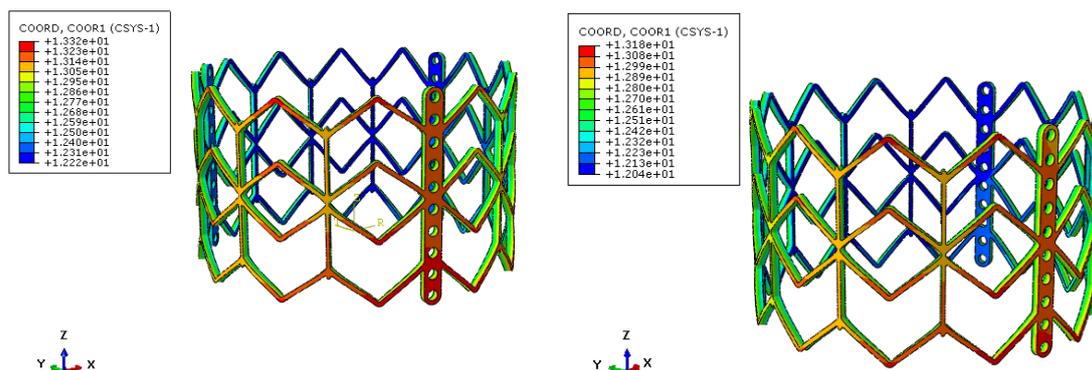


Figura VIII Coordinata radiale dello stent espanso con Pallone A, con Fluid Cavity (sinistra) e Pressione (destra)

L'espansione col Pallone A mediante Fluid Cavity e Pressione ha fatto registrare, nello stent, sforzi medi di von Mises fino a 522 MPa e 488 MPa rispettivamente. Le

calcificazioni sono state le zone più sollecitate dell'anatomia, con sforzi fino a 3.8 MPa per il Fluid Cavity e 4.2 MPa per la Pressione. I tempi di simulazione sono stati invece di 52 ore e 50 ore rispettivamente.

Passando al Pallone B, per Fluid Cavity e Pressione si è arrivati a sforzi medi di von Mises pari a 504 MPa e 502 MPa per lo stent (**Figura IX**), mentre per le calcificazioni si sono registrati sforzi di 5 MPa e 5.3 MPa rispettivamente. La simulazione mediante Fluid Cavity è terminata in 65 ore, quella mediante Pressione in 51 ore.

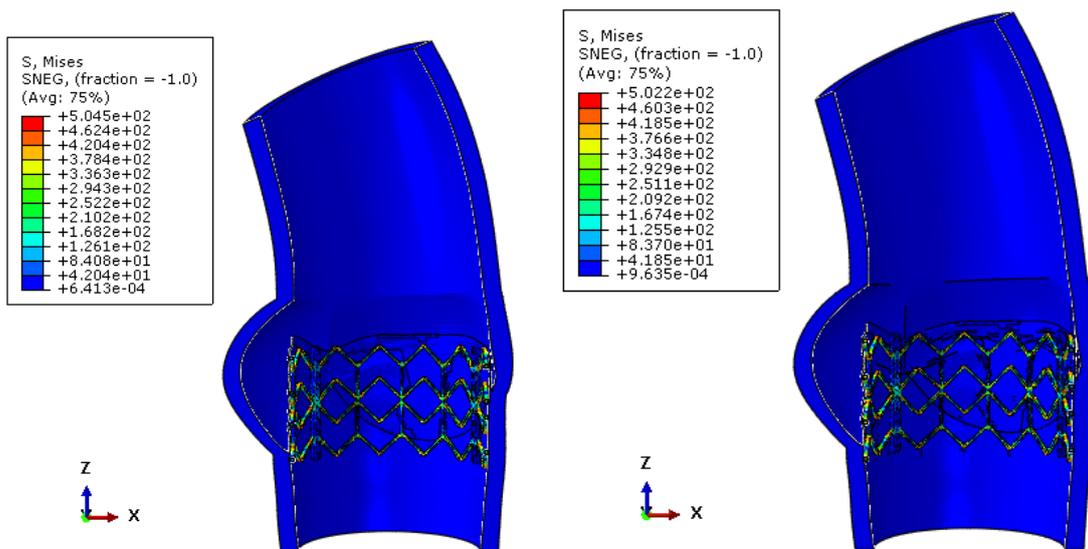


Figura IX Stress medi di von Mises con Pallone B gonfiato mediante Fluid Cavity (sinistra) e Pressione (destra)

Si sono evidenziati quindi valori di sforzo molto simili nelle varie simulazioni, con massima discrepanza del solo 4.7%. Il Fluid Cavity ha confermato un costo computazionale maggiore nella geometria del Pallone B, quella più irregolare.

CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Il crimping mediante cilindro, il più diffuso in letteratura [9][10], ha mostrato alcune differenze con quello mediante piani, risulta quindi fondamentale affiancare alle prove computazionali dei test sperimentali, per individuare l'approccio che più si avvicina al comportamento reale del dispositivo. Il Pallone B ha mostrato di essere un'ottima alternativa al Pallone A, permettendo una più semplice gestione della fase di sgonfiaggio e la possibilità di raggiungere una lobatura. Tra i due design non sono emerse differenze

marcate durante le fasi di espansione libera e in anatomia. Tra le due tecniche di gonfiaggio, il Fluid Cavity si è evidenziato come l'approccio più robusto e stabile, permettendo una costante corrispondenza con i parametri di datasheet, mentre per la pressione si sono riscontrate più difficoltà in questo senso. Tuttavia, a patto di individuare la corretta curva pressoria da applicare per il gonfiaggio, nel presente caso è stato fondamentale il Fluid Cavity anche in questo senso, non sono emerse sostanziali differenze tra i due approcci, sia per quanto riguarda la conformazione finale del dispositivo, sia per gli stati di sforzo generati su stent e anatomia, ma anche per i costi computazionali. In futuro si ritiene opportuno procedere con una validazione dei metodi proposti, col superamento di alcuni limiti nella modellazione, soprattutto riguardante il materiale costituente l'anatomia e il livello di rigidità delle calcificazioni. Per completare l'analisi si potrebbe inoltre includere all'interno la valvola protesica, con seguenti valutazioni fluido strutturali.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Aaron Horne, Elizabeth A. Reineck, Rani K. Hasan, Jon R. Resar, Matthews Chacko, “Transcatheter aortic valve replacement: Historical perspectives, current evidence, and future directions”, *American Heart Journal*, vol. 168, No. 4, pp. 414-423, 2014.
- [2] Rasha Al-Lamee, Cosmo Godino, Antonio Colombo, “Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current Principles of Patient and Technique Selection and Future Perspectives”, *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 4, pp. 387-395, 2011.
- [3] Alain Cribier, Helene Eltchaninoff, Assaf Bash, Nicolas Borenstein, Christophe Tron, Fabrice Bauer, Genevieve Derumeaux, Frederic Anselme, François Laborde, Martin B. Leon, “Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description”, *Circulation*, vol. 106, pp. 3006-3008, 2002.
- [4] Craig R. Smith, Martin B. Leon, Michael J. Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, John G. Webb, Gregory P. Fontana, Raj R. Makkar, Mathew Williams, Todd Dewey, Samir Kapadia, Vasilis Babaliaros, Vinod H. Thourani, Paul Corso, Augusto D. Pichard, Joseph E. Bavaria, Howard C. Herrmann, Jodi J. Akin, William N. Anderson, Duolao Wang, Stuart J. Pocock, “Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients”, *The new England journal of medicine*, vol. 364, no. 23, pp. 2187-2198, 2011.
- [5] Darren Mylotte, Ali Andalib, Pascal Thériault-Lauzier, Magdalena Dorfmeister, Mina Girgis, Waleed Alharbi, Michael Chetrit, Christos Galatas, Samuel Mamane, Igal Sebag, Jean Buithieu, Luc Bilodeau, Benoit de Varennes, Kevin Lachapelle, Ruediger Lange, Giuseppe Martucci, Renu Virmani, Nicolo Piazza, “Transcatheter heart valve failure: a systematic review”, *European Heart Journal*, vol. 36, pp. 1306–1327, 2015.
- [6] Matthieu De Beule, Peter Mortier, Stéphane G. Carlier, Benedict Verhegghe, Rudy Van Impe, Pascal Verdonck, “Realistic finite element-based stent design: The impact of balloon folding”, *Journal of Biomechanics*, vol. 41, pp. 383–389, 2008.
- [7] Francesco Sturla, MattiaRonzoni, MattiaVitali, AnnalisaDimasi, RiccardoVismara, Georgia Preston-Maher, GaetanoBurriesci, EmilianoVotta, AlbertoRedaelli, “Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study”, *Journal of Biomechanics*, 2016.
- [8] S.Morganti, M.Conti, M.Aiello, A.Valentini, A.Mazzola, A.Reali, F.Auricchio, “Simulation of transcatheter aortic valve implantation through patient-specific finite element analysis: Two clinical cases”, *Journal of Biomechanics*, vol. 47, pp. 2547–2555, 2014.

[9] C. Capelli, G. M. Bosi, E. Cerri, J. Nordmeyer , T. Odenwald, P. Bonhoeffer, F. Migliavacca, A. M. Taylor, S. Schievano, “Patient-specific simulations of transcatheter aortic valve stent implantation”, *Medical and Biological Engineering Computing*, vol. 50, pp. 183–192, 2012.

[10] Matteo Bianchi, Gil Marom, Ram P. Ghosh, Harold A. Fernandez, James R. Taylor, Marvin J. Slepian, Danny Bluestein, “Effect of Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Positioning: A Patient-Specific Numerical Model”, *Artificial Organs*, vol. 40, no. 12, pp. E292-E304, 2016.

[11] Wei Sun , Qian Wang, Eric Sirois, “Patient-specific modelling of biomechanical interaction in transcatheter aortic valve deployment”, *Journal of Biomechanics*, 2012.

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVES OF THE STUDY

Aortic stenosis (AS) is one of the many diseases of the cardiovascular system, pathologies that affect most of the world's population. It is characterized by a long asymptomatic period, followed then by a rapid worsening once the first symptoms occur, which however begin to manifest only in aged people, around sixty or seventy years old [1]. The conventional therapy, for severe stenosis, is the aortic valve replacement (AVR) at opened heart, which, in patients at risk of surgery, causes a significative surgery mortality between the 7% and the 10% [2]. Thanks to this issues a new technique is born between 1993 and 1994, a revolutionary therapy, which in years of sperimentations has played an important role in this field, namely the transcatheter aortic valve implant (TAVI) [3].

The TAVI is a mininvasive therapy of valvular substitution, indicated exactly for patients, who due to comorbidity and old age, cannot sustain a traditional surgery. This technique allows the insertion of a biologic valve prosthesis supported by an expandable stent, which provide stablity and anchorage to the device inserted in the native anatomy, as represented in **Figure I**. The insertion take places through catheter, via peripheral vases, in which the guide enter, in order to reach the correct position into the pathologic valve.

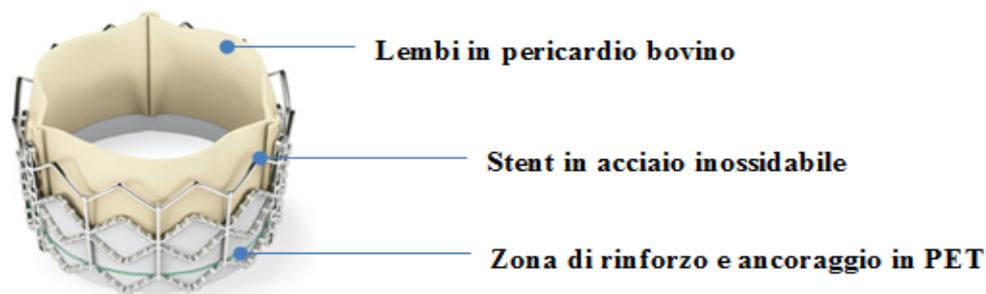


Figura I. SAPIEN device, Edwards Lifescience

The stent can be self-expandable or balloon expandable, balloon that is deflated, inserted with a guide and inflated in situ through water or physiological solution, because a gas would cause significant problems in case of rupture. In **Figure II** a balloon expandable device at the end of its inflation phase.

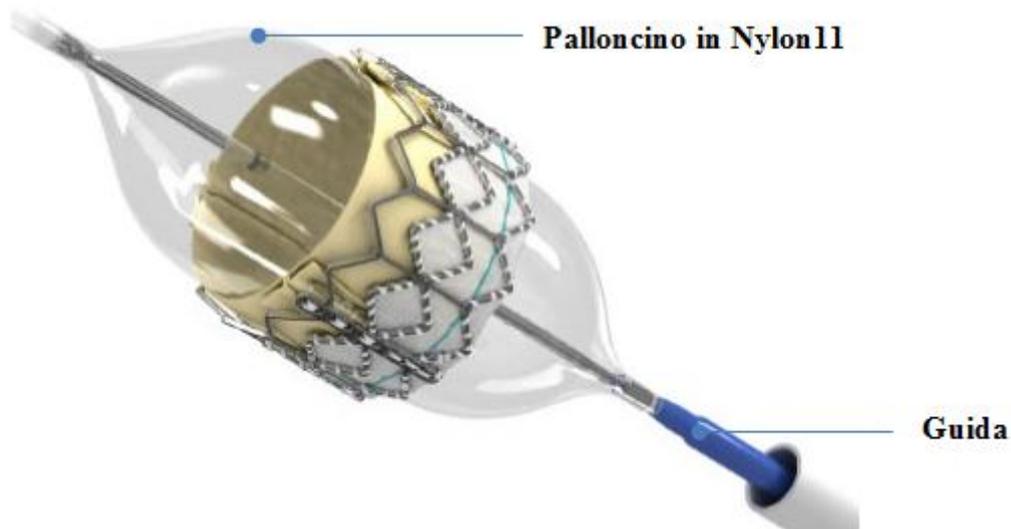


Figure II. Guide, stent and balloon at the end of its deployment

In a recent study it was shown that the transcatheter implant proves, in the long period, similar results to the traditional surgery, the TAVI show instead better outcome in the short period, namely during the first thirty days after the operation, benefits that however align with those of the classic surgery in around one year. So the two procedures can be considered at the same level, if we refer to the survival rate or the complications after surgery, but we have to underline the difference in terms of risks during the two different procedures [4].

The transcatheter implant is then an mininvasive intervention, not exempt however from cases of failure, between these we can mention episodes of thrombosis, embolization, compression, structural failure and endocarditis. Just the latter, an inflammatory process against the endocardium, appears to have a very significant impact. Among the many causes we can find errors in the pharmacological administration before the operation, but above all an suboptimal placement of the valvular device, with damaging of the surrounding tissues [5].

In the last ten years, in order to better understand and evaluate the principal problems of this kind of cardiovascular intervention, computational methods were added to the classic clinical tools.

The computational methods permit to replicate, often in a very accurate way, an intervention or an implant, in order to evaluate its outcomes, representing a very useful tool for surgeons, researchers and engineers. Finite element analysis can provide important indications in the planning field but also in the clinic field, if we look to the best device's

materials or the optimization of the interaction between stent and aortic root. If we want to improve the mechanical property of the stent, for example, computational models represent a complementary tool to the experimental tests, especially when these ones are very complex to implement [6].

In this field is placed this thesis work, which aims to analyze different strategies to model the various steps of a TAV implant. To do this, more and less realistic approaches have been examined, in order to evaluate how much a more or less simplified model affects the right behaviour of the device. This choice is motivated by the fact that all the analysis that can be done on the implant depend on the correct deployment of the stent, affected clearly by the computational choices about the model.

MATERIALS AND METHODS

Two crimping strategies, two balloon designs and two methods for its inflation were implemented. It was evaluated the only balloon inflation, the stent's free expansion and the deployment into the anatomy, with the goal to assess how different computational model's choices affect the correct dynamic of the device. The various approaches were also compared with respect to the computational cost of the different simulations.

The reference parametric anatomy was obtained from one of the three presented by Sturla et al.[7], as well the stent, which tried to reproduce the features of the SAPIEN device of the Edwards Lifescience. The first one was modelled, for sake of simplicity, as linear elastic, the stent instead was modelled as a stainless steel.

To simulate the crimping and the recoil process of the stent, two strategies have been tested, namely the use of 12 rigid planes and the use of a cylinder, placed around the stent itself and subjected to a radial displacement. The outcomes of the two cases were then compared in terms of stent configuration, stress state and computational cost.

The modeling of the balloon tried to replicate the principal features of the RetroFlex3 device, with design parameters provided by the manufacturer as nominal diameter and working length. As well as for the crimping, we have analyzed two possible designs. In the first one the balloon was drawn in Abaqus/CAE in the inflated configuration, based on photos and literature data, with the reaching of the deflated state through a cylinder in

displacement control (Balloon A). In the second one we have chosen a simplified geometry (Balloon B), obtained with the use of Abaqus, Matlab and Gambit, which have permitted the extrusion of an hypothetical central section of the balloon characterized by a trifolded shape [6].

Even the balloon inflation was simulated with two strategies, in the first case we have inserted a volume of fluid into the balloon, in the second case we have applied a pressure on the internal balloon surface. The first approaches was possible thanks to the use of the keyword *Fluid Cavity, present in the Abaqus' library, which permit to replicate the injection of fluid into a closed cavity, and then to copy the real deployment of the device.

The pressure curve tries to reproduce the pressure generated exactly by the fluid to the internal surface of the balloon, this is a tool widely diffused in literature [7][9][10][11]. To obtain a good relationship with what declared by the manufacturer, in terms of volume, pressure, diameter and working length, it has been simulated the balloon's inflation without the stent.

Once obtained the right computational set up, it has been simulated the free expansion of the stent, with both balloon's designs and inflation methods. In this phase we tried to replicate the correct deployment's dynamic, reaching the right final device's conformation. At the end of this process it has been simulated the deployment of the device into a parametric aortic root, with the hypothesis of a transapical approach, in order to evaluate the device's behaviour in a pathological district, so with the presence of calcific leaflets.

All the simulations were performed using the commercial software Abaqus\Explicit 6.10.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Crimping

The two presented methods, namely the use of rigid planes and of a cylinder in displacement control, have been compared in terms of computational cost and implant's outcome, such as stress and nominal diameter at the end of the crimping and recoil phases. The simulation with the rigid planes ended in 33 hours, the one with the cylinder in 44 hours.

At the end of the crimping phase, it has been reached von Mises stresses of 484 MPa for the planes, and 478 MPa for the cylinder, with a diameter of 9.5 mm for each one. The

most stressed zones have been the plastic hinges. In the recoil phase it has been an elastic recovery of the 5.3%, with a final diameter of 10 mm in the two cases. About the average stresses, in **Figure III**, it has been showed a decrease of 30% for the planes, and of 24% for the cylinder, with maximum values of 340 MPa and 363 MPa respectively.

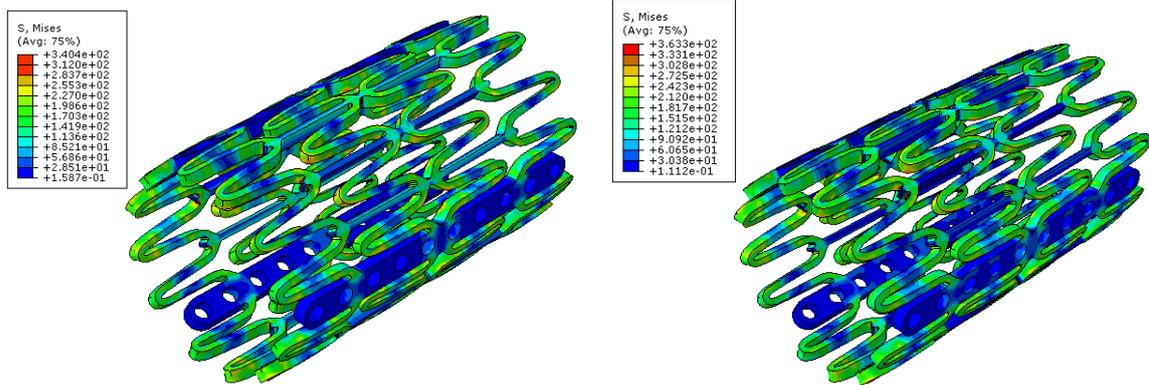


Figure III Average von Mises stresses after the recoil with planes (left) and cylinder (right)

Balloon's inflation

Simulating the balloon's inflation of the Balloon A and the Balloon B, with fluid cavity and pressure, it has been tried to obtain the nominal parameters of the device, like diameter and working length. In particular, the Balloon A, with an inflation volume of 16 ml and a pressure of 4 atm, has replied with the graphs Pressure-Diameter in **Figure VI**, in the two cases we have obtained a diameter of 25 mm and a working length of 30 mm. The simulations have ended in 17 hours for the fluid cavity, and 15 hours for the pressure.

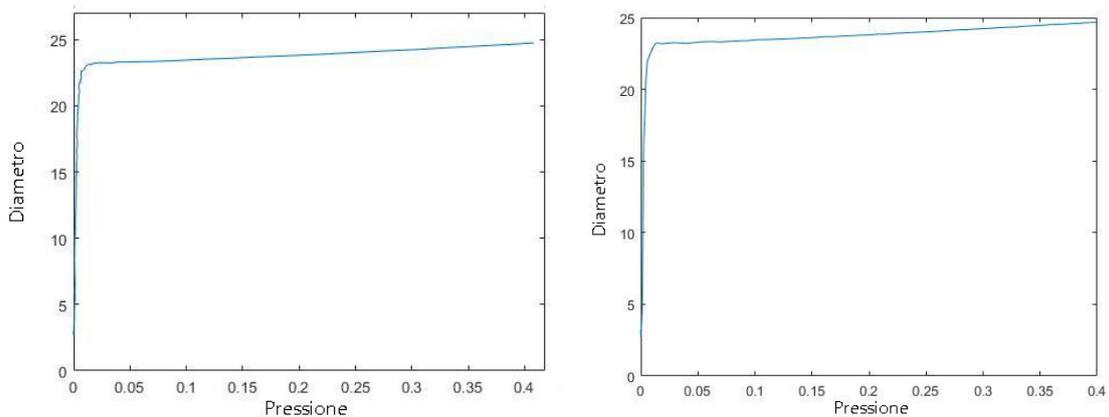


Figure VI Pressure-Diameter chart for Balloon A inflated with Fluid Cavity (left) and Pressure (right)

For the Balloon B, it has been obtained, instead, the Pressure-Diameter charts described in **Figure V**, with a diameter of about 25 mm and a working length of 30 mm. The simulation with the fluid cavity ended in 35 hours, the one with the pressure ended in 20 hours.

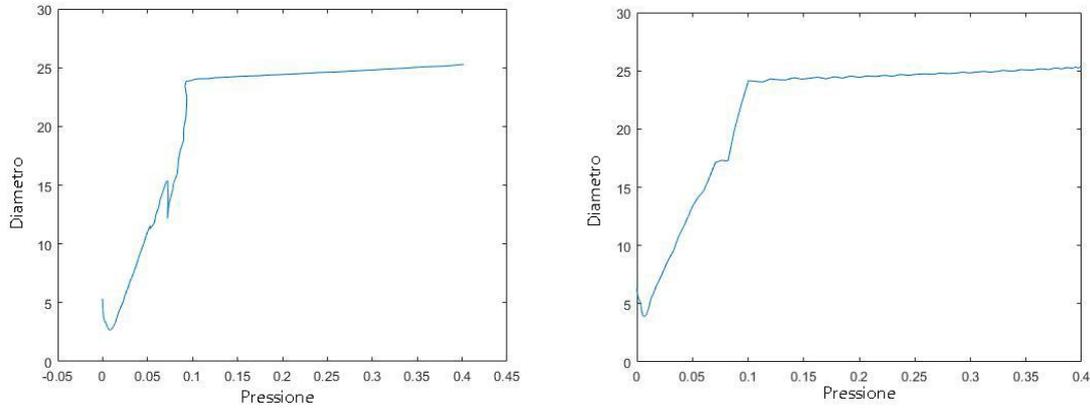


Figure V Pressiure-Diameter chart for Balloon B inflated with Fluid Cavity (left) and Pressure (right)

For each ones design it has been achieved a good agreement with the project’s parameters, like volume, pressure, diameter and working length, with a different slope in the Pressure-Diameter curves caused by the different balloon’s geometry.

Free Stent Deployment

About the Balloon A, with both fluid cavity and pressure, it has been reached the nominla diameter of 26 mm, with a good deployment’s dynamic and a foreshortening of 13.7% and 13.48% respectively. The stent has maintained its cylindricity. In **Figure VI** it has been described the device’s stress state, with maximum values of 595 MPa and 563 MPa respectively. In the both cases the plastic hinges have emerged as the most stressed zones. The simulations ended in 30 hours for the fluid cavity, and 25 hours for the pressure.

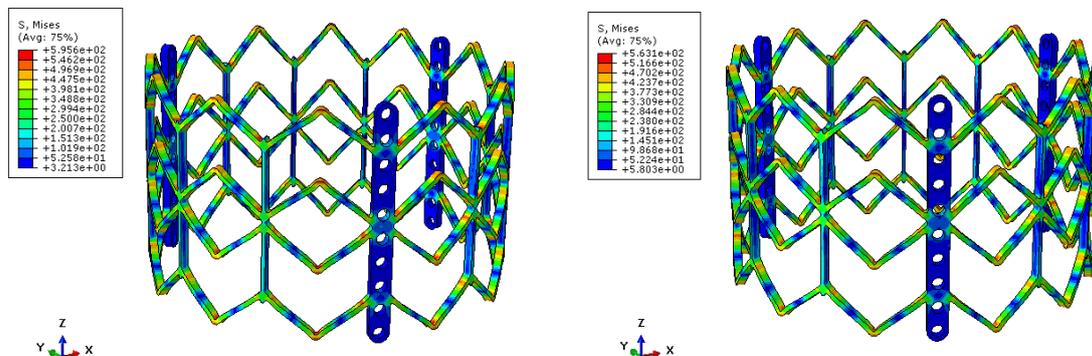


Figure VI Average von Mises stress with Balloon A inflated with fluid cavity (left) and pressure (right)

Even the Pallone B has allowed a correct diameter of 26 mm, with a foreshortening of 12% with the fluid cavity and of 14% with the pressure. This balloon, unlike the Pallone A, has not reached the dog bone configuration during its inflation [6]. The average von Mises stress, described in **Figure VII**, have reached values of 579 MPa and 587 MPa respectively.

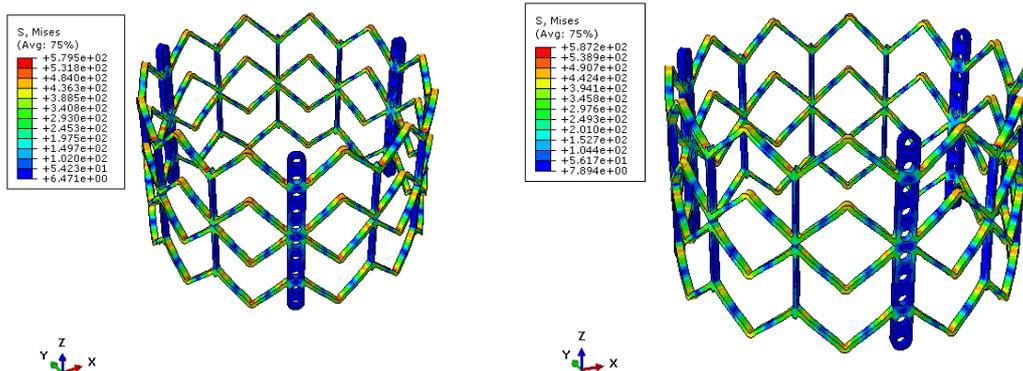


Figure VII Average von Mises stress with Pallone B inflated with fluid cavity (left) and pressure (right)

The simulations ended in 35 hours for the fluid cavity, and in 25 hours for the pressure.

Deployment in Anatomy

With both balloon's design (Balloon A and Balloon B) the nominal diameter has been reached, but without a perfect stent's cylindricity, caused by the calcifications of the phatological leaflets (**Figure VIII**).

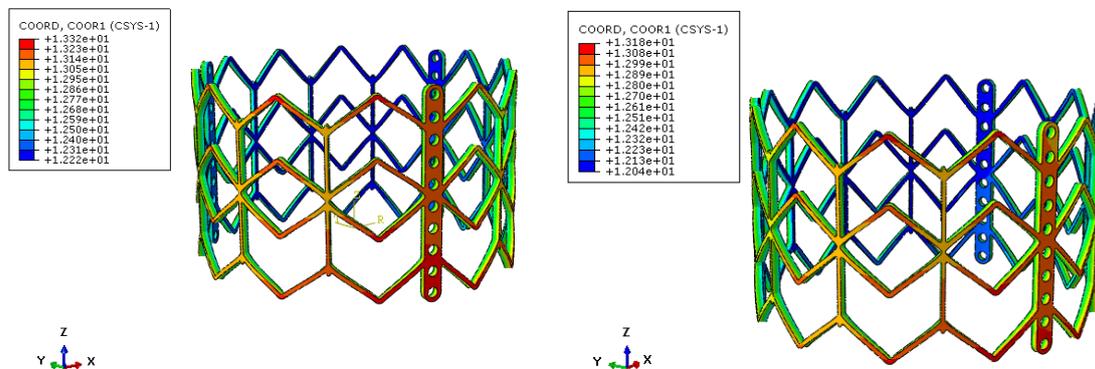


Figure VIII Radial Coordinate of the deployed stent, with Balloon A inflated by Fluid Cavity (left) and Pressure (right)

The deployment through the Balloon A, inflated with Fluid Cavity and Pressure, has showed, in the stent, average von Mises stress until 522 MPa and 488 MPa respectively. The calcifications have been the most stressed zone about the anatomy, with values of for the Fluid Cavity and 4.2 MPa for the Pressure. The simulations time have been of 52 hours and 50 hours respectively.

For the Balloon B, with Fluid Cavity and Pressure, von Mises stresses of 504 MPa and 502 MPa were achieved by the stent (**Figura IX**), while, for the calcifications, have been reached values of 5 MPa and 5.3 MPa respectively. The simulation through Fluid Cavity ended in 65 hours, the one through Pressure in 51 hours.

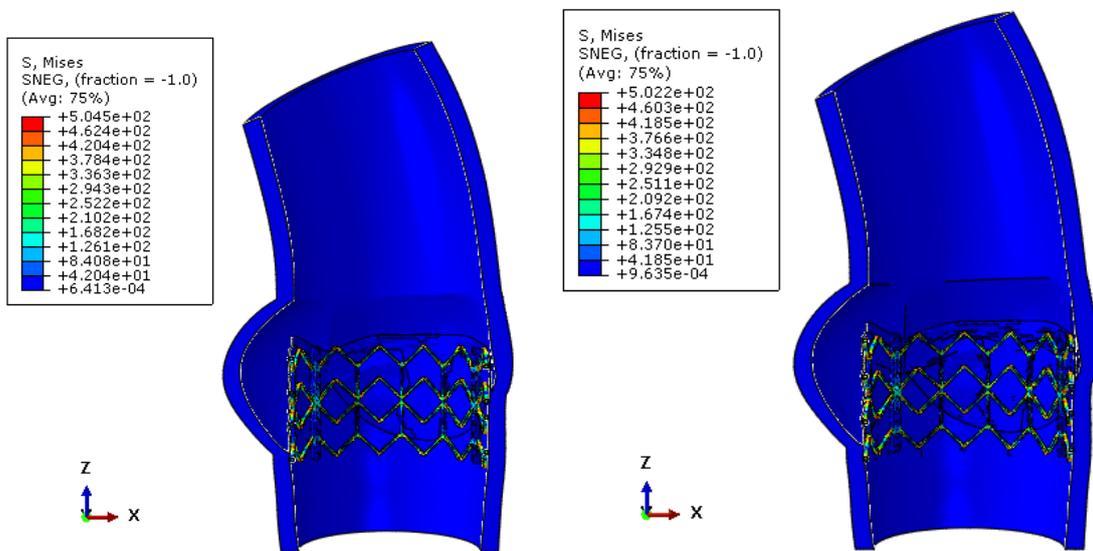


Figura IX Stress state of the stent, with Balloon B inflated by Fluid Cavity (left) and Pressure (right)

CONCLUSIONS AND FUTURE DEVELOPMENTS

The crimping through the cylinder, the most used in literature [9][10], has showed some differences with the one with the rigid planes, so it will be good to help this computational results with experimental tests, in order to evaluate the most accurate approach. The Balloon B has been a valid alternative to the Balloon A, with a simpler management of the deflation phase and the possibility to introduce a trifolded shape. Between the two designs has not emerged differences during the inflation and the deployment in the anatomy. About the two inflation's technique, the Fluid Cavity has been the most secure and stable approach, with a constant agreement with the datasheet, while for the pressure some

difficulties emerged. However, between the Fluid Cavity and a correct pressure curve (identified with the Fluid Cavity in this case) there is no important differences in terms of stresses, device's final configuration and computational costs. In the future would be necessary a sperimental validation of the proposed methods, and also the improvement of the modeling of anatomy's and leaflet's anisotropic iperelastic behavior. To complete the analysis, it would be a good thing the inclusion of the prosthetic valve, with following fluid structural evaluation of the valve's dynamic.

BIBLIOGRAPHY

- [1] Aaron Horne, Elizabeth A. Reineck, Rani K. Hasan, Jon R. Resar, Matthews Chacko, “Transcatheter aortic valve replacement: Historical perspectives, current evidence, and future directions”, *American Heart Journal*, vol. 168, No. 4, pp. 414-423, 2014.
- [2] Rasha Al-Lamee, Cosmo Godino, Antonio Colombo, “Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current Principles of Patient and Technique Selection and Future Perspectives”, *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 4, pp. 387-395, 2011.
- [3] Alain Cribier, Helene Eltchaninoff, Assaf Bash, Nicolas Borenstein, Christophe Tron, Fabrice Bauer, Genevieve Derumeaux, Frederic Anselme, François Laborde, Martin B. Leon, “Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description”, *Circulation*, vol. 106, pp. 3006-3008, 2002.
- [4] Craig R. Smith, Martin B. Leon, Michael J. Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, John G. Webb, Gregory P. Fontana, Raj R. Makkar, Mathew Williams, Todd Dewey, Samir Kapadia, Vasilis Babaliaros, Vinod H. Thourani, Paul Corso, Augusto D. Pichard, Joseph E. Bavaria, Howard C. Herrmann, Jodi J. Akin, William N. Anderson, Duolao Wang, Stuart J. Pocock, “Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients”, *The new England journal of medicine*, vol. 364, no. 23, pp. 2187-2198, 2011.
- [5] Darren Mylotte, Ali Andalib, Pascal Thériault-Lauzier, Magdalena Dorfmeister, Mina Girgis, Waleed Alharbi, Michael Chetrit, Christos Galatas, Samuel Mamane, Igal Sebag, Jean Buithieu, Luc Bilodeau, Benoit de Varennes, Kevin Lachapelle, Ruediger Lange, Giuseppe Martucci, Renu Virmani, Nicolo Piazza, “Transcatheter heart valve failure: a systematic review”, *European Heart Journal*, vol. 36, pp. 1306–1327, 2015.
- [6] Matthieu De Beule, Peter Mortier, Stéphane G. Carlier, Benedict Verhegghe, Rudy Van Impe, Pascal Verdonck, “Realistic finite element-based stent design: The impact of balloon folding”, *Journal of Biomechanics*, vol. 41, pp. 383–389, 2008.
- [7] Francesco Sturla, Mattia Ronzoni, Mattia Vitali, Annalisa Dimasi, Riccardo Vismara, Georgia Preston-Maher, Gaetano Burriesci, Emiliano Votta, Alberto Redaelli, “Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study”, *Journal of Biomechanics*, 2016.
- [8] S. Morganti, M. Conti, M. Aiello, A. Valentini, A. Mazzola, A. Reali, F. Auricchio, “Simulation of transcatheter aortic valve implantation through patient-specific finite element analysis: Two clinical cases”, *Journal of Biomechanics*, vol. 47, pp. 2547–2555, 2014.

[9] C. Capelli, G. M. Bosi, E. Cerri, J. Nordmeyer , T. Odenwald, P. Bonhoeffer, F. Migliavacca, A. M. Taylor, S. Schievano, “Patient-specific simulations of transcatheter aortic valve stent implantation”, *Medical and Biological Engineering Computing*, vol. 50, pp. 183–192, 2012.

[10] Matteo Bianchi, Gil Marom, Ram P. Ghosh, Harold A. Fernandez, James R. Taylor, Marvin J. Slepian, Danny Bluestein, “Effect of Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Positioning: A Patient-Specific Numerical Model”, *Artificial Organs*, vol. 40, no. 12, pp. E292-E304, 2016.

[11] Wei Sun , Qian Wang, Eric Sirois, “Patient-specific modelling of biomechanical interaction in transcatheter aortic valve deployment”, *Journal of Biomechanics*, 2012.

1.FISIOPATOLOGIA DELLA RADICE AORTICA

1.1 ANATOMIA DELLA RADICE AORTICA

1.1.1 Cuore

Il cuore umano è un organo muscolare (**Figura 1.1**), che per dimensioni può essere paragonato ad un pugno chiuso, con un peso di circa 300 g negli uomini e 250 g nelle donne. La sua funzione è quella di pompare sangue nel corpo, portando ossigeno ai tessuti e rimuovendo diossido di carbonio e altre sostanze di scarto.

Il cuore si trova tra i due polmoni, dietro lo sterno e leggermente spostato verso sinistra, risulta circondato da un sacco fibroso, ossia la cavità pericardica, le cui pareti sono costituite da una membrana speciale chiamata pericardio. Questa è un tipo di membrana, di origine mesodermica, che produce fluido per lubrificare il cuore e prevenire l'attrito tra il cuore sempre battente e gli organi che lo circondano. Oltre alla lubrificazione, il pericardio serve a tenere il cuore in posizione e a mantenere uno spazio vuoto che poi il cuore occuperà quando sarà pieno e quindi al massimo del suo volume. Si riconoscono due strati in questa membrana, quello esterno, chiamato fibroso, e quello interno, chiamato sieroso. Il pericardio sieroso è a sua volta costituito da due foglietti, il foglietto parietale e il foglietto viscerale, separati dal cosiddetto liquido pericardico, il cui volume può variare dai 20 ai 50 ml.

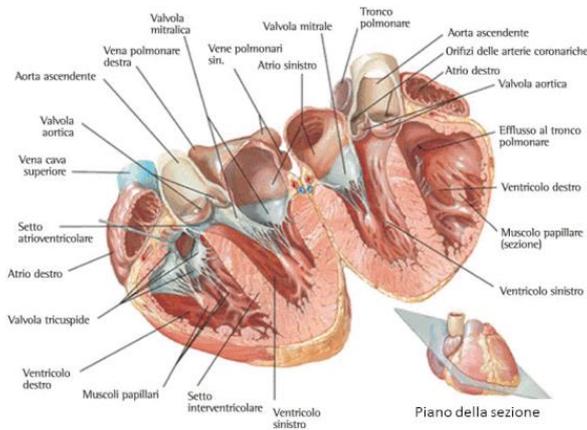


Figura 1.1 Rappresentazione delle componenti anatomiche viste in sezione

La parete cardiaca è invece formata da tre strati : l'epicardio, il miocardio e l'endocardio. L'epicardio è lo strato più esterno e non è altro che lo strato viscerale del pericardio. Il miocardio è lo strato intermedio contenente il tessuto muscolare cardiaco, che conferisce spessore alla parete ed è responsabile della contrazione e del pompaggio del sangue. L'endocardio è una membrana molto sottile, liscia e traslucida, che forma la parte più interna della parete del cuore, responsabile anche della copertura delle pareti valvolari.

Dal punto di vista strutturale si ha la presenza di quattro camere, due superiori, atrio destro e sinistro, e due inferiori, ventricolo destro e sinistro. La parte di destra è separata da quella di sinistra da una parete chiamata setto, che quindi impedisce che ci sia alcun tipo di comunicazione. Gli atri sono più piccoli e hanno una parete più sottile e più povera di cellule muscolari rispetto ai ventricoli, agiscono come vere e proprie camere di raccolta. I ventricoli sono invece più grandi, con maggior potere muscolare e quindi pompante, dovendo spingere il sangue in tutto il corpo. La fase di rilassamento è detta diastole, mentre quella di contrazione è detta sistole. Durante queste due fasi è fondamentale che ci sia un corretto flusso di sangue, nelle direzioni e nelle quantità fisiologiche. Proprio per questo il cuore è dotato di valvole. La valvola tricuspide collega atrio e ventricolo destro, mentre la valvola bicuspide (o mitrale) collega atrio e ventricolo sinistro (**Figura 1.2**).

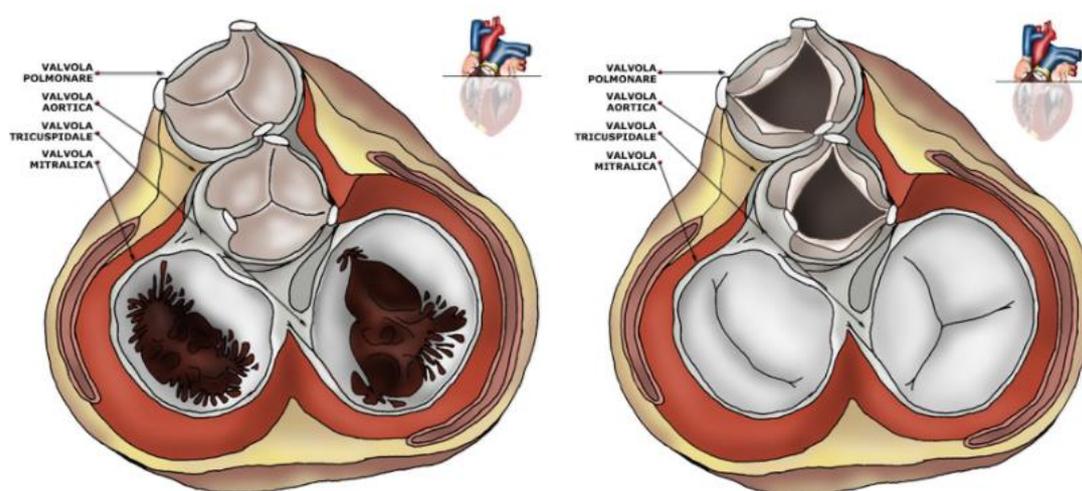


Figura 1.2 Vista in sezione delle valvole polmonare, aortica, tricuspide e mitralica in fase di diastole (a sinistra) e in fase di sistole (a destra).

Queste due sono note come valvole atrio-ventricolari e sono fondamentali, avendo il compito di impedire il flusso retrogrado del sangue dal ventricolo all'atrio durante la fase di contrazione cardiaca, ossia di sistole. Per quanto riguarda invece la diastole, ossia la fase di riempimento, entrano in gioco le valvole semilunari, e cioè la valvola polmonare, che collega ventricolo destro e arteria polmonare, e la valvola aortica, che collega ventricolo sinistro e aorta. Queste due valvole impediscono che ci sia un reflusso di sangue verso i ventricoli proprio durante il rilassamento delle pareti.

Il cuore è in grado di impostare il proprio ritmo e di condurre autonomamente i segnali necessari a mantenere e coordinare questo ritmo attraverso le sue strutture. Circa l'1% delle cellule muscolari cardiache sono responsabili di gestire le tempistiche di riposo delle cellule muscolari cardiache. Il sistema conduttivo inizia con il pacemaker naturale del cuore, un piccolo ammasso di cellule conosciuto come nodo seno-atriale o nodo di Keith-Flack, nomi dei due scopritori. Il segnale, dal nodo seno-atriale, è catturato da un'altra massa di tessuto conduttivo chiamato nodo atrio-ventricolare. Il nodo atrio-ventricolare è collocato nell'atrio destro, nella porzione inferiore del setto interatriale. Da qui il segnale è trasmesso al fascio seno-atriale, un fascio di tessuto connettivo che corre lungo il setto interatriale e dentro il setto interventricolare. In quest'ultimo, il fascio atrio-ventricolare si divide in due rami, destro e sinistro, e continua a correre nel setto finché non raggiunge l'apice del cuore. Da questi fasci, destro e sinistro, escono poi fuori un gran numero di fibre del Purkinje, che portano il segnale alle pareti ventricolari, stimolando le cellule muscolari cardiache a contrarsi in maniera coordinata e funzionale al corretto pompaggio del sangue fuori dal cuore stesso (**Figura 1.3**).

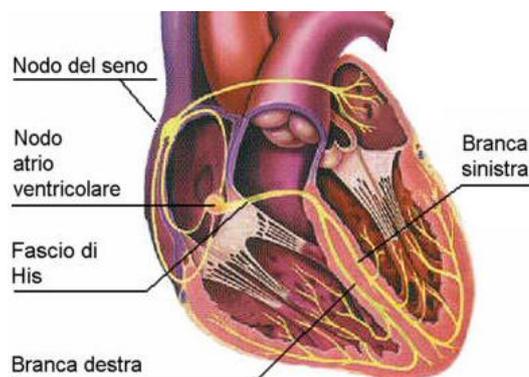


Figura 1.3 Sistema di conduzione del cuore

1.1.2 L'aorta

L'aorta è l'arteria più grande presente nel corpo umano, inizia nella parte superiore del ventricolo sinistro, ossia la camera pompante del cuore. Il cuore pompa sangue dal ventricolo sinistro all'aorta tramite la valvola aortica, che in fase di sistole risulta aperta, mentre in diastole risulta chiusa per impedire flussi retrogradi e garantire unidirezionalità al sangue. Questa grossa arteria può raggiungere una lunghezza di circa 30-40 cm, con un diametro che può essere stimato intorno ai 3 cm. Si divide in quattro sezioni: l'aorta ascendente, l'arco aortico, l'aorta discendente toracica e l'aorta addominale. L'aorta ascendente parte dal cuore e si sviluppa verso l'alto per 5-7 cm, da questa si diramano le arterie coronariche che vanno a rifornire di sangue il cuore. L'arco aortico, invece, curva poco sopra il cuore, dando origine a vasi che portano sangue a capo, collo e arti superiori. L'aorta discendente toracica scende lungo il petto e tramite le sue piccole diramazioni irrori polmoni, pericardio, esofago e mediastino. L'aorta addominale inizia allo iato aortico del diaframma, per poi dividersi nella coppia di arterie iliache a livello del basso addome. La maggior parte degli organi più importanti riceve sangue dalle diramazioni dell'aorta addominale. Come tutte le arterie, la parete aortica è composta da vari strati : l'intima, la media e l'avventizia (**Figura 1.4**). La prima rappresenta lo strato più interno, dotata di una superficie liscia che favorisce il flusso sanguigno. La seconda, ossia lo strato intermedio, è composta da fibre muscolari e elastiche, che permettono di espandersi e contrarsi seguendo il battito cardiaco. L'ultima, che non è altro che lo strato più esterno, ha il compito di dare supporto addizionale e strutturale a tutto il complesso.

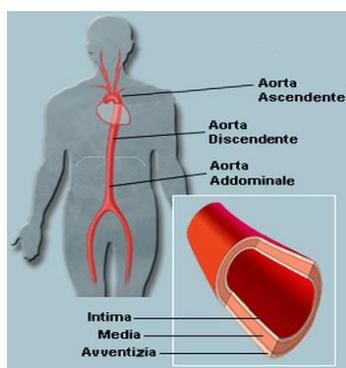


Figura 1.4 Rappresentazione dei vari tratti del vaso aortico e delle sue pareti costitutive

1.1.3 Radice aortica

La radice aortica, con la sua struttura complessa e sofisticata, ha il compito di mettere in comunicazione il cuore con la circolazione sistemica. Ogni suo componente, per quanto semplice nella sua conformazione macroscopica, ha una perfetta organizzazione sia a livello strutturale (macroscopico e microscopico) che a livello anatomico. Questi fattori permettono di veicolare, in maniera intermittente, grandi volumi di fluido in maniera unidirezionale, mantenendo condizioni di laminarità, minima resistenza e minori stress possibili, minimizzando quindi i danni a cui può essere soggetta la parete. Per il corretto funzionamento è chiaramente necessario che tutte le componenti agiscano in maniera coordinata. Il complesso è formato dalle seguenti entità (**Figura 1.5**):

- I tre foglietti valvolari, che formano la valvola aortica e si aprono e chiudono in funzione della pressione transvalvolare. Anatomicamente possono essere divisi in tre parti: un margine libero, con uno spesso nodo circolare, che fornisce l'area di coaptazione al foglietto vicino; una parte centrale; una parte basale che rappresenta l'attaccatura del foglietto. La valvola aortica rappresenta la congiunzione emodinamica e fisica tra il ventricolo sinistro e l'aorta. Tutte le parti distali da questo complesso sono soggette alla pressione arteriosa, mentre le parti prossimali dipendono dall'emodinamica ventricolare. Questo design a tre foglietti rappresenta la soluzione ottimale per un'apertura valvolare caratterizzata da una bassa resistenza, peculiarità di questo tipo di valvola;
- I seni di Valsalva, che sono sostanzialmente i tre rigonfiamenti della parete aortica. Questi sono delimitati prossimalmente dalle attaccature dei foglietti, e distalmente dalla giunzione sino-tubulare. La funzione precisa dei seni di Valsalva non è ancora ben chiara, è evidente che i vortici che si creano nei seni stessi portano una diminuzione di sollecitazione nei foglietti valvolari, con supporto del flusso delle due arterie coronariche che proprio da due dei tre seni trovano origine.
- I triangoli interleaflets, ognuno dei quali è posizionato sotto le commessure. Sebbene istologicamente siano costituiti da una sottile parete aortica, emodinamicamente sono delle estensioni del tratto di uscita ventricolare, terminando a livello della giunzione sino-tubulare nella zona delle commessure. Il triangolo tra il seno destro e il seno non coronarico si affaccia verso l'atrio destro ed

è in diretta continuità prossimalmente col setto membranoso, che contiene il fascio di His. Quest'area è fondamentale durante l'attività della valvola aortica, infatti lesioni in questi fasci possono portare anomalie conduttive temporanee o addirittura permanenti. Sotto il triangolo tra il seno sinistro e il seno non coronarico, la tendina aorto-mitralica porta al foglietto valvolare mitralico anteriore.

- La giunzione sino-tubulare, una struttura appunto tubulare formata dalla parte distale dei seni (verso l'aorta ascendente) e dalle commessure, che separa la radice aortica dall'aorta ascendente.
- L'anulus, che è la struttura di giunzione ventricolo arteriosa, considerata come quella regione subaortica costituita dai triangoli intercuspидali; quest'ultimi sono delimitati, in alto, dal punto di contatto tra le commessure valvolari e, in basso, dal punto di unione della cuspidè alla parete. Qui prende forma l'anulus fibroso, che più che un anello, assomiglia ad una corona a tre punte.

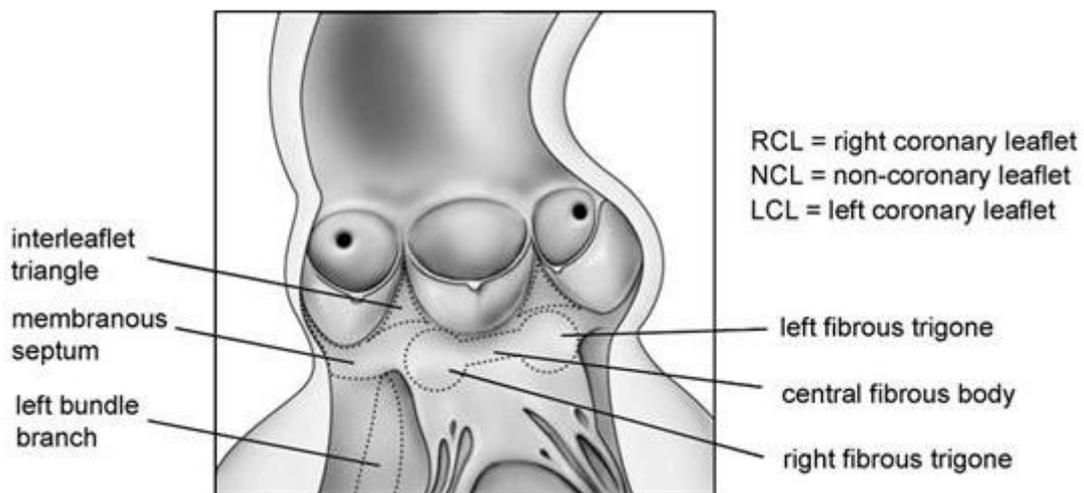


Figura 1.5 Elementi formanti il complesso della radice aortica

1.2 DINAMICA DELLA RADICE AORTICA

1.2.1 Il ciclo cardiaco

Come già scritto in precedenza, il cuore non è altro che una centrale di pompaggio, dal punto di vista funzionale lo possiamo considerare come un insieme di due pompe, che per ragioni di facilità costruttiva sono state poste una accanto all'altra. Da queste partono due grandi sistemi di distribuzione, che prendono il nome di circolo polmonare e circolo sistemico (**Figura 1.6**). Dalla pompa di destra parte il sangue che va ai polmoni, mentre dalla pompa di sinistra parte il sangue che va in circolo in tutto il corpo.

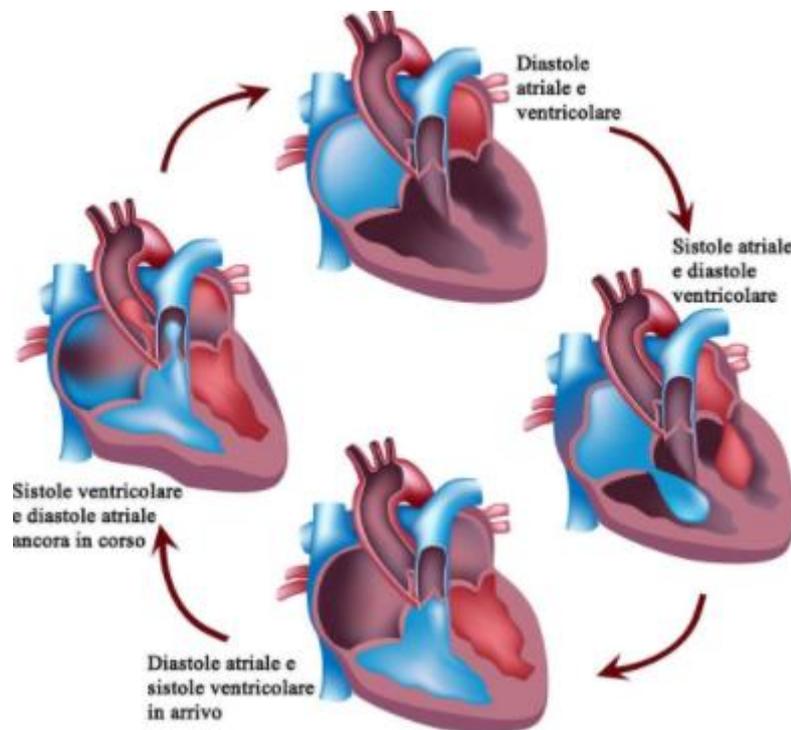


Figura 1.6 Le fasi di riempimento e svuotamento durante il ciclo cardiaco

Distinguiamo quindi una fase di riempimento, che si chiama diastole, e una fase di eiezione, che prende il nome di sistole. Durante la fase diastolica le valvole di ingresso saranno aperte, mentre quelle di uscita saranno chiaramente chiuse. Successivamente si passa al fenomeno di contrazione, alla cui base c'è semplicemente un segnale elettrico che fa depolarizzare le cellule cardiache, agendo in pratica come starter. In questo segnale non

è condotta tutta l'energia necessaria alla contrazione, ma solo l'innesco. Questo innesco ha origine nel nodo seno atriale, una zona di tessuto specializzato che si trova sulla cupola dell'atrio destro e che è collegato al sistema nervoso, in grado quindi di dare segnali con la frequenza che vuole e di ricevere segnali dal sistema nervoso stesso. Andando ad analizzare il ciclo dal punto di vista delle pressioni e dei volumi in gioco, si può notare come la diastole abbia inizio con l'apertura della valvola mitrale, a cui segue la fase di riempimento con un leggero aumento di pressione e un considerevole aumento di volume. Quando il ventricolo è pieno, la valvola mitrale si chiude, dando inizio alla fase di contrazione isovolumetrica, caratterizzata da un notevole incremento della pressione in gioco. Appena si raggiunge un valore di circa 80 mmHg, in condizioni fisiologiche, la valvola aortica si apre, dando il via alla fase di eiezione, in cui si nota una considerevole diminuzione del volume ventricolare e un aumento della pressione aortica. Dal grafico in **Figura 1.7** si nota come l'eiezione si possa dividere in due fasi, inizialmente c'è una curva più pendente, quindi sintomo di un'eiezione rapida, che diventa poi eiezione lenta col diminuire della pendenza della curva stessa. Al termine della sistole la valvola aortica si chiude, permettendo il rilassamento isovolumetrico, con un progressivo abbassamento della pressione ventricolare, che, dopo esser scesa al di sotto di quella atriale, provoca la riapertura della valvola mitrale con un nuovo inizio del ciclo appena descritto.

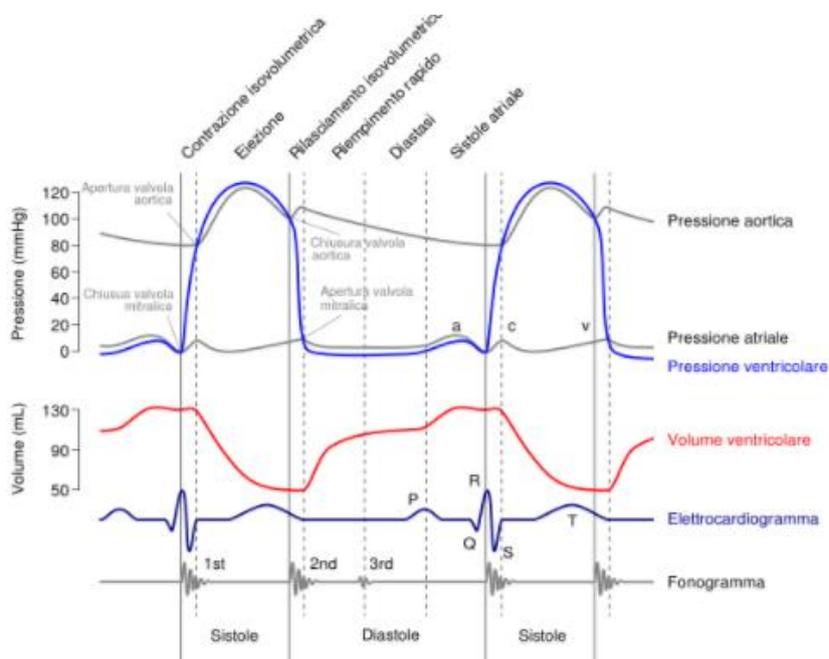


Figura 1.7 Variazione di pressione (aortica, atriale e ventricolare) e volume (ventricolare) durante il ciclo cardiaco.

1.2.2 Dinamica della valvola aortica

La valvola aortica è l'elemento anatomico che separa il ventricolo sinistro dall'aorta ascendente. I movimenti di apertura e chiusura della valvola sono regolati da un meccanismo passivo dipendente dalle differenze di pressione, che si generano tra aorta e ventricolo durante il ciclo cardiaco. Da un punto di vista funzionale la valvola aortica deve essere considerata come parte integrante di una struttura anatomica più estesa, ossia la radice aortica. Ogni singola componente della radice aortica ha un ruolo essenziale nel far aprire e chiudere la valvola, affinché il sangue fluisca senza gradienti e sia contenuto senza rigurgiti [1]. Durante la sistole si assiste ad un importante aumento pressorio a livello ventricolare, che si ripercuote sull'intera radice aortica. Quest'ultima va incontro ad una progressiva espansione che raggiunge il suo apice al termine del primo terzo della fase sistolica, assumendo una forma cilindrica e coinvolgendo, in questo, base, commessure e giunzione senotubulare. La dilatazione delle commessure provoca l'apertura valvolare prima che la pressione si positivizzi e quindi prima che vi sia la presenza di un flusso anterogrado. Durante la fase espulsiva, l'espansione dei seni di Valsalva consente di mantenere le cuspidi valvolari distese e di evitare l'impatto delle stesse contro la parete aortica. L'orifizio valvolare continua il suo movimento di apertura grazie anche all'aumento della velocità del sangue (**Figura 1.8**). Il movimento di inerzia di quest'ultimo ne consente il suo ingresso in aorta, anche quando la pressione del vaso supera quella del ventricolo, anche detto Fenomeno di Nobile.

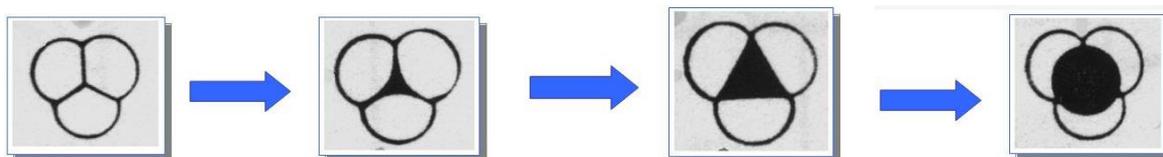


Figura 1.8 Passaggio da una fase di chiusura ad una di completa apertura con un flusso sanguigno ottimale.

Poco prima che la fase sistolica si concluda, inizia la chiusura della valvola, nel cui meccanismo, il ruolo centrale viene svolto dai Seni di Valsalva, che contribuiscono a creare un moto vorticoso, che determina uno spostamento delle cuspidi verso il centro dell'aorta [2]. L'inizio della diastole porta la colonna di sangue sovrastante il piano valvolare a refluire verso il ventricolo, in virtù della differenza pressoria tra il vaso e la camera cardiaca. Questo fattore è determinante per la chiusura della valvola, infatti le

cuspidi, che già si trovano al centro dell'aorta, completano la loro chiusura in virtù del peso imposto dal sangue refluo. Anche durante la fase diastolica la Radice subisce alcune modifiche dinamiche, arrivando ad assumere una forma più conica. L'anulus invece si espande nuovamente e le commessure si contraggono, ritornando alla posizione di equilibrio che garantisce la perfetta chiusura valvolare.

1.3 PATOLOGIE VALVOLARI

Si definiscono patologie cardiovascolari una serie di disordini del cuore e dei vasi che comprendono danni coronarici e cerebrovascolari, danni arteriosi periferici, danni cardiaci sia reumatici che congeniti. Questo tipo di patologie rappresentano la causa primaria di decessi in tutto il mondo (**Figura 1.9**). Uno studio della WHO stima che nel 2015 circa 17.7 milioni di persone siano morte a causa di malattie dell'apparato cardiovascolare, coprendo il 31% delle morti totali, con patologie coronariche e infarti a recitare la parte più influente, rispettivamente con 7.4 e 6.7 milioni di decessi. Le cause sono da ricercare in uno stile di vita che privilegia una dieta non sana, inattività fisica, consumo di tabacco e alcohol, e soprattutto in un'età media che negli anni si sta alzando sempre di più.

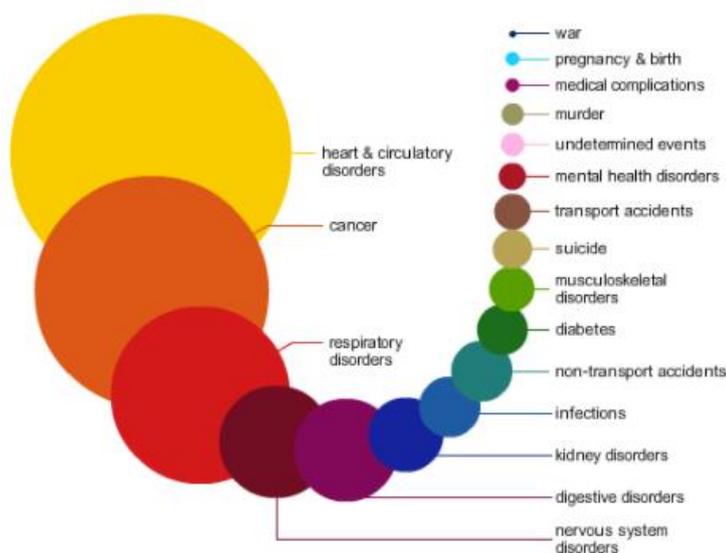


Figura 1.9 Rappresentazione qualitativa delle principali cause di morte nel mondo

Andando più nello specifico e ponendo l'attenzione sulle patologie valvolari, si ha che proprio quest'ultimo fattore ha fatto sì che le queste patologie, che prima erano causate principalmente da problemi reumatici, siano ora provocate in primo luogo da danni degenerativi (**Figura 1.10**), quindi dovuti al tempo [3]. In genere tutte le valvole cardiache possono diventare insufficienti o stenotiche, con problemi emodinamici che si manifestano molto prima dell'insorgenza dei primi sintomi. Queste due alterazioni possono manifestarsi in modo isolato nelle singole valvole, ma possono anche finire col coesistere, portando a valvole con problemi sia in chiusura che in apertura. In termini numerici abbiamo un'incidenza molto più elevata nelle valvole della parte sinistra del cuore, questo a causa delle maggiori pressioni in gioco [4][5].

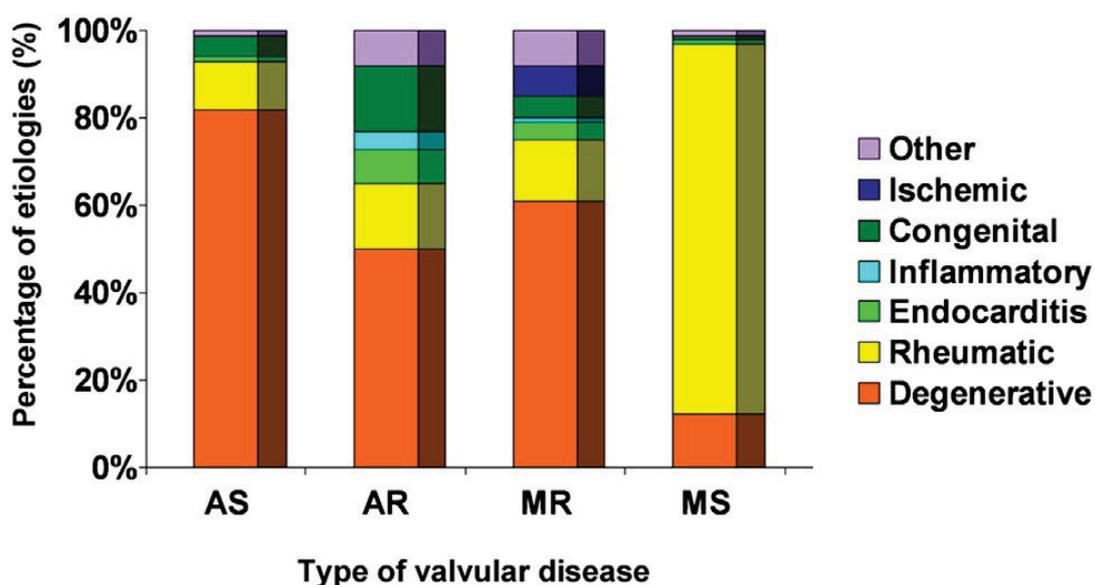


Figura 1.10 Principali cause delle quattro patologie valvolari

1.3.1 Insufficienza valvolare aortica

L'insufficienza aortica consiste in un'anomalia valvolare nella fase di chiusura, che prevede una non perfetta coaptazione dei lembi, con la presenza di un flusso sanguigno retrogrado dall'aorta verso il ventricolo sinistro. Quest'ultimo, ritrovandosi un volume di sangue maggiore in fase diastolica, reagisce stirando di più le sue fibre muscolari per raggiungere una forza di eiezione in grado di pompare anche il sangue in eccesso. Il comportamento appena citato è descritto bene dalla legge di Starling, che ci dice sostanzialmente che il cuore, più sangue riceve e più ne butta fuori. Nell'insufficienza aortica cronica, il volume del ventricolo sinistro e la gittata sistolica aumentano gradualmente, poiché il ventricolo sinistro riceve il sangue rigurgitato dall'aorta in diastole insieme al sangue proveniente dalle vene polmonari e dall'atrio sinistro. L'ipertrofia del ventricolo sinistro e l'aumento del volume della camera compensano il sovraccarico di volume nel corso degli anni ma, con il passare del tempo, il quadro evolve infine verso lo scompenso cardiaco [6]. Si ha quindi un'assenza quasi totale di sintomi fino al raggiungimento dello scompenso, che porta ortopnea, dispnea e palpitazioni. La diagnosi viene stabilita in base all'anamnesi e all'esame obiettivo, con la conferma poi data dall'esame ecocardiografico. L'ecodoppler è l'esame di scelta per individuare e quantificare l'entità del flusso da rigurgito, mentre l'ecocardiografia bi-dimensionale può quantificare la dimensione della radice aortica, la sua anatomia e la funzione del ventricolo sinistro. Generalmente una grave insufficienza aortica può essere suggerita da una qualsiasi delle seguenti misure:

- Larghezza del jet al Color Doppler > 65% del diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro
- Vena contracta > 6 mm (il diametro più stretto della corrente di fluido a valle dell'orifizio della valvola anormale)
- Inversione del flusso olo-diastolico nell'aorta addominale
- Volume di rigurgito > 60 mL/battito
- Frazione di rigurgito > 50%

In presenza di AR grave, lo scompenso del ventricolo sinistro (e quindi la necessità di intervento chirurgico) è suggerito da una delle seguenti:

- Volume telesistolico del ventricolo sinistro $> 60 \text{ mL/m}^2$
- Diametro telesistolico del ventricolo sinistro $> 50 \text{ m}$
- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro $< 50\%$

L'ecocardiografia può anche valutare la gravità dell'ipertensione polmonare secondaria a insufficienza del ventricolo sinistro, identificare la presenza di vegetazioni o di versamento pericardico e fornire indicazioni riguardo la prognosi. L'insufficienza valvolare aortica, così come la stenosi, genera spesso complicanze anche a livello mitrale (**Figura 1.11**).

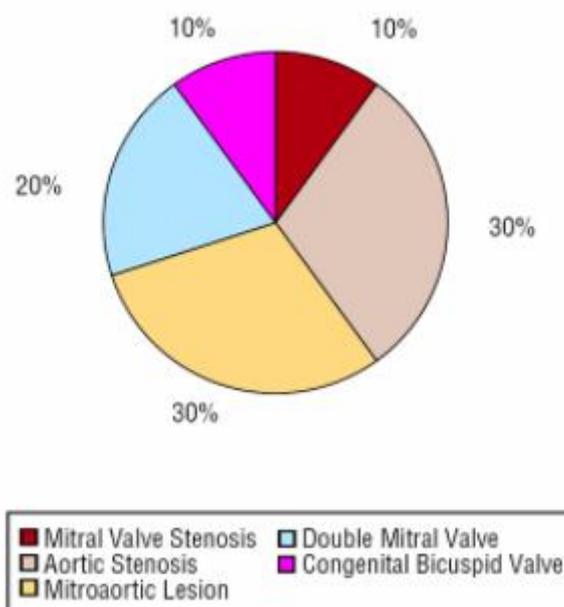


Figura 1.11 Incidenza percentuale delle varie patologie valvolari

1.3.2 Stenosi valvolare aortica

Per stenosi aortica si intende un restringimento e quindi una non totale apertura della valvola in fase di sistole, con un disturbo e un'ostruzione al flusso sanguigno, che incontra un'area effettiva dell'orifizio minore rispetto a una valvola non patologica (**Figura 1.12**). Il sovraccarico pressorio imposto dalla stenosi aortica causa un'ipertrofia compensatoria del ventricolo sinistro, senza però un allargamento della cavità (ipertrofia concentrica). Con il tempo, il ventricolo non riesce più a compensare, e va incontro quindi a dilatazione, riduzione della frazione di eiezione, diminuzione della gittata cardiaca, e un fuorviante basso gradiente attraverso la valvola aortica (stenosi aortica grave con basso gradiente). I pazienti affetti da altri disturbi che causano anche l'aumento di volume del ventricolo sinistro e la riduzione della frazione di eiezione, come infarto del miocardio o cardiomiopatia intrinseca, possono generare un flusso insufficiente ad aprire completamente la valvola stenotica, e hanno quindi un'apparentemente piccola area valvolare anche quando la loro stenosi aortica non è particolarmente grave (stenosi aortica pseudosevera). La stenosi aortica pseudosevera deve essere differenziata dalla stenosi aortica grave con basso gradiente, perché solo questi ultimi pazienti beneficiano della sostituzione della valvola. Le cause della stenosi aortica e la loro conoscenza hanno subito forti cambiamenti negli ultimi quarant'anni [7], se prima i disturbi reumatici erano considerati i maggiori responsabili, ora è chiaro che sono le patologie calcifiche a generare la maggior parte delle stenosi. In precedenza, inoltre, si credeva che la patologia fosse di tipo degenerativo, mentre ora è appurato che il processo segue più la falsariga di quello aterosclerotico. La placca iniziale della stenosi aortica assomiglia infatti molto a quella che si può trovare in arterie coronariche aterosclerotiche.

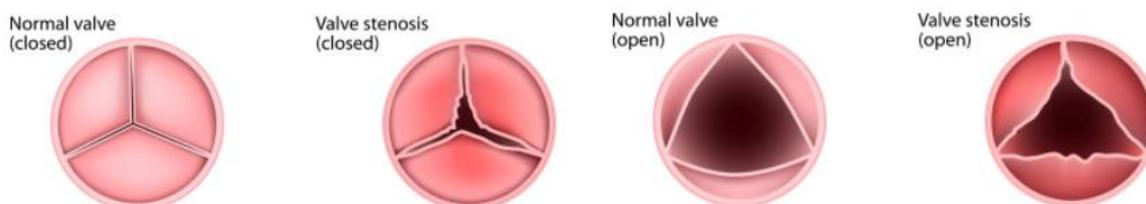


Figura 1.12 Chiusura e apertura di una valvola sana e una valvola stenotica

Alcune ricerche [8][9] dimostrano inoltre che alcuni agenti usati per limitare l'aterosclerosi coronarica, come l'HMG CoA, riescano a rallentare la progressione della stenosi aortica. È invece consolidato che diversi fattori di rischio, come iperlipidemia, ipertensione e evidenze di infiammazioni sistemiche, siano in comune proprio tra stenosi aortica e patologie coronariche. La stenosi aortica congenita è di solito asintomatica fino ai 10-20 anni, quando i sintomi evolvono in maniera insidiosa. In tutte le forme, la stenosi aortica progressiva non trattata provoca alla fine sincope da sforzo, angor e dispnea [7]. Gli altri sintomi possono comprendere quelli dell'insufficienza cardiaca e le aritmie, tra cui la fibrillazione ventricolare che porta a morte improvvisa. La sincope da sforzo si verifica poiché la gittata cardiaca non è in grado di aumentare a sufficienza per soddisfare le richieste dell'attività fisica. La sincope non da sforzo può essere causata da un'alterata risposta barorecettoriale o dalla tachicardia ventricolare. L'angina da sforzo colpisce circa due terzi dei pazienti; circa la metà ha un'aterosclerosi coronarica significativa e l'altra metà ha coronarie sane ma presenta ischemia indotta dall'ipertrofia del ventricolo sinistro e alterazioni dinamiche del flusso coronarico.

Come discusso in precedenza, lo sviluppo dei classici sintomi della stenosi aortica rappresenta un punto cruciale nella storia naturale della malattia, con un piccolo rischio di morte improvvisa anche in soggetti asintomatici. Quindi possiamo dire che è opportuno capire quanto prima i sintomi che iniziano a manifestarsi col decorrere della malattia.

Se si prende in considerazione una valvola non patologica, si ha una pressione virtualmente uguale a monte e a valle della valvola, con una resistenza al flusso veramente minima. Questa uguaglianza di pressioni tra aorta e ventricolo sinistro si mantiene finché l'area dell'orifizio valvolare diventa meno della metà dei 3-4 cm² fisiologici, con un ΔP che si fa maggiore col crescere della stenosi. Questo gradiente rappresenta quindi un lavoro in più che il cuore si deve sobbarcare per cercare di pompare un adeguato volume sanguigno. Come accennato in precedenza, parte da qui il meccanismo di compensazione attuato dal cuore, che consiste in uno sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. La capacità di eiezione del ventricolo è infatti determinata da pre carico, post carico e contrattilità.

Un'espressione che descrive questo comportamento è la legge di Laplace, che descrive il post carico come stress agente sulla parete :

$$\sigma = \frac{p \cdot r}{2th} \quad (1.1)$$

dove p, r e th sono rispettivamente la pressione, il raggio e lo spessore del ventricolo sinistro. È chiaro come un aumento della pressione possa essere bilanciato da un aumento dello spessore, permesso appunto dall'ipertrofia della cellule della parete ventricolare.

L'elettrocardiogramma e la radiografia toracica possono dare segni di stenosi aortica, ma sono usate abbastanza raramente [10]. L'ECG tipicamente permette di individuare l'ipertrofia del ventricolo sinistro, tuttavia ci potrebbe essere comunque una stenosi severa anche in assenza di ipertrofia. I raggi X al torace possono evidenziare invece il cosiddetto "cuore a scarpa", coerentemente con l'ipertrofia concentrica ventricolare. Occasionalmente la valvola calcifica è esaminata dalla vista laterale. Lo strumento di diagnosi più utilizzato risulta invece l'ecocardiogramma con esame Doppler per la valvola aortica. Mentre in patologie severe l'Eco 2D mostra solo una valvola calcifica, immobile e più spessa, è proprio il Doppler che può precisamente quantificare il grado di severità stenotica. Dato il flusso pari ad area per velocità, si ha che la velocità del sangue subisce un aumento, conseguente alla diminuzione dell'area dell'orifizio, generando un'accelerazione. Le onde sonore trasmesse tramite un trasduttore ultrasonico collidono proprio con i globuli rossi accelerati, che le comprimono, aumentando la loro frequenza.

Questo aumento è catturato dallo stesso trasduttore che ora agisce come ricevente, convertendo la differenza tra frequenza inviata e frequenza ricevuta in una velocità, che può essere a sua volta convertita in gradiente di pressione o in area valvolare.

Siccome la maggior parte dei pazienti con stenosi aortica è abbastanza vecchia per essere a rischio di malattie coronariche e siccome queste due patologie condividono molti fattori di rischio, un gran numero di pazienti con AS va incontro a cateterizzazione cardiaca, per effettuare un'angiografia coronarica che permetta di individuare una coronaropatia. E mentre molti studi hanno dimostrato che l'utilizzo dell'imaging nucleare può individuare in modo non invasivo la presenza di patologie coronariche, non si può dire lo stesso nel caso di AS, obbligando i medici ad effettuare l'angiografia prima di ogni sostituzione valvolare.

1.3.3 Tecnica tradizionale per il trattamento della stenosi valvolare aortica

Per pazienti asintomatici con stenosi aortica, non è indicata alcuna terapia eccetto una terapia antibiotica [6]. Una volta che insorgono i primi sintomi, l'intervento risulta necessario per prevenire una possibile morte. Se non è possibile un intervento, a causa di comorbidità, si utilizzano in genere dei diuretici o dei nitrati, che contribuiscono a prevenire infarti e angina, ma anche vasodilatatori, che possono essere utili se usati con attenzione, in quanto potrebbero causare ipotensione [11]. L'insorgenza dei primi sintomi rappresenta una linea di demarcazione netta nello sviluppo naturale della malattia, obbligando ad una sostituzione valvolare, con l'intervento che non rappresenta più un rischio maggiore rispetto alla patologia. La tecnica tradizionale prevede un intervento a cuore aperto, e quindi con la necessità di un bypass aorto-coronarico, con tutte le conseguenze del caso. La valvola malata si espunta e si sostituisce con una valvola artificiale, che ovviamente non raggiungerà mai le prestazioni di una valvola naturale, soprattutto in termini di tempo, e che presenterà una serie di problematiche che, in fase progettuale, dovranno portare ad accettare dei compromessi. Storicamente si hanno due tipologie di valvole artificiali, quelle biologiche e quelle meccaniche.

Le valvole biologiche sono costituite da materiali di origine biologica, quindi naturali. Presentano una struttura metallica o polimerica che sostiene una valvola di forma simile a quella naturale, è quindi una valvola biomorfa. Essendo costituita da tessuto biologico di origine animale, mantiene un comportamento deformabile rispetto alle sollecitazioni a cui è sottoposta, con i lembi che si comportano quasi come una valvola naturale. Il principale vantaggio di queste valvole è il basso livello di coagulazione del sangue, non presentando quindi la necessità di un trattamento farmacologico. Tuttavia, prima di impiantare una valvola di questo tipo, si è costretti a trattarla per eliminare qualsiasi traccia dell'organismo donatore, che agli occhi dell'organismo ricevente è visto come un estraneo, creando un rigetto immunitario. Tutto ciò non fa altro che avvicinare il materiale biologico ad un materiale artificiale, i lembi infatti, privati della loro capillarità, si trovano disarmati di fronte a fenomeni di degradazione, di calcificazione e di cedimento meccanico, riportando la valvola in una situazione di stenoticità. Questo è un tipo di valvola che dura quindi poco nel tempo, e che è indicata per pazienti anziani o per pazienti in età pediatrica, che a causa

della crescita anatomica si trovano comunque costretti a un nuovo intervento entro i dieci anni dall'impianto.

Tuttavia, al giorno d'oggi, le protesi più affidabili sono proprio quelle meccaniche. Queste ultime sono valvole di materiale artificiale costituite da uno o più organi mobili, differentemente vincolati a una struttura fissata al cuore. I materiali impiegati sono metalli, polimeri e ceramiche, comunque tutti materiali non deformabili dalle sollecitazioni meccaniche a cui sono sottoposti. Grazie all'evoluzione tecnologica dei processi di ottenimento delle valvole e delle loro parti, e grazie ai controlli di produzione sempre più severi, la valvola meccanica non ha più problemi di affidabilità nel tempo, a patto che sia progettata bene. Un problema è invece quello della fluidodinamica alterata, che con questo tipo di materiali tende a far coagulare il sangue, si è costretti dunque a somministrare al paziente farmaci che inibiscano appunto la coagulazione e l'aggregazione piastrinica, come ad esempio l'eparina. Questo tipo di valvola non è biomorfa, cioè non replica la conformazione naturale.

La sostituzione valvolare chirurgica è associata ad una mortalità operatoria molto bassa, che si può stimare poco maggiore dell'1% per pazienti al di sotto dei 70 anni, e tra il 3% e il 5% per pazienti al di sopra dei 70 anni [12]. Chiaramente dipende tutto dalla singola condizione del paziente, che, in assenza di comorbidità e complicanze post operatorie, riesce a migliorare il suo stile di vita e limitare i sintomi dovuti appunto alla stenosi. Si parla di comorbidità ed età avanzata perché questi sono due fattori fondamentali, che portano ad escludere una gran porzione di individui da coloro che possono essere soggetti a un intervento di sostituzione chirurgica valvolare. Coloro che infatti soffrono di patologie renali, diabete, hanno già subito interventi coronarici o ventricolari e superano gli 80 anni sono a forte rischio operatorio, perciò impossibilitati a sostenere un intervento a cuore aperto [6]. Per questi individui l'alternativa è la valvuloplastica con palloncino, un intervento che consiste nell'inserimento percutaneo, tramite catetere, di un palloncino, che viene gonfiato per riaprire parzialmente la valvola stenotica. È un intervento riservato anche a bambini e a giovani adulti con stenosi aortica congenita, mentre nei pazienti più anziani è usata principalmente come ponte verso l'impianto percutaneo (TAVI), in quanto da sola segna un alto tasso di complicanze, nonché un'elevata probabilità di riformazione della stenosi stessa [6].

1.3.4 La tecnica TAVI

Proprio a causa delle complicazioni e delle controindicazioni dell'intervento chirurgico tradizionale, soprattutto su determinate categorie di pazienti, recentemente è stata introdotta una nuova terapia, chiamata TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implant). Questa prevede un approccio mininvasivo, che consiste nell'inserimento tramite catetere, per via percutanea, di uno stent espandibile che funge da supporto a una valvola artificiale biologica. In questo modo, percorrendo l'aorta, è possibile quindi raggiungere il sito valvolare, per poi posizionare la valvola artificiale su quella nativa. Il pioniere di questa tecnica è il Dott. Alain Cribier, che il 16 Aprile del 2002, col suo team, è riuscito a portare a termine con successo un impianto TAV a Rouen [13]. Le linee guida infatti raccomandano un approccio che prevede la collaborazione tra chirurghi cardiaci, cardiologi interventisti, anestesisti, infermieri e perfusionisti.

A supporto di questo gruppo di professionisti, ricoprono un ruolo molto importante diverse tecniche di imaging [10], fondamentali sia per le valutazioni pre impianto, sia durante l'intervento vero e proprio. Prima di tutto si verifica la severità della Stenosi Aortica (AS), in questo senso è obbligatoria una ecocardiografia transtoracica (TTE), che in assenza di dati evidenti può essere supportata da una ecocardiografia transesofagea (TEE). Per classificare la stenosi aortica come severa, devono essere rispettati i seguenti criteri:

- Area della valvola aortica $<1 \text{ cm}^2$
- Indice della valvola aortica $<0.6 \frac{\text{cm}^2}{\text{m}^2}$

In più, se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è $>50\%$:

- Velocità del getto aortico $>4 \frac{\text{m}}{\text{s}}$
- Gradiente medio di pressione aortica $>40 \text{ mmHg}$

La compresenza di patologie coronariche è una forte fonte di rischio per la TAVI, in più, se non trattata, tende a compromettere il successo dell'impianto.

Risultano quindi necessari i seguenti esami:

- Angiografia coronarica, che rappresenta il gold standard ed è effettuata sulla quasi totalità dei pazienti
- Tomografia computerizzata coronarica multislice (MSCT), utilizzata quando si vuole portare avanti un processo di accertamento meno invasivo e rischioso

A questo punto, se tutti gli esami hanno rispettato i valori desiderati, il paziente si considera clinicamente stabile ed in grado di poter sostenere l'impianto. Si procede in questa direzione valutando le dimensioni dell'annulus aortico naturale, importante per la corretta scelta del dispositivo, per minimizzare il rischio di perdita paravalvolare e di migrazione del dispositivo. Sebbene non esista un gold standard per questo tipo di accertamenti, si ha comunque un buon numero di esami da effettuare, nello specifico:

- TTE, in genere è il primo test, che però può portare a errori di misura e deve perciò essere supportato da altre investigazioni
- TEE, grazie alla qualità e alla chiarezza delle sue immagini, che spesso non si ritrova nella TTE, risulta utile in casi complessi o incerti
- MSCT, può essere usata per valutare le dimensioni dell'annulus aortico e nel mentre effettuare delle indagini sull'anatomia cardiaca e le arterie periferiche. Studi tramite l'utilizzo di MSCT hanno dimostrato che l'annulus risulta essere ovale, con anche significative differenze tra diametro minimo e diametro massimo [14].

Altre investigazioni che non rientrano nell'uso abituale, ma sono parte dei test aggiuntivi raramente svolti, sono l'angiografia rotazionale, l'MRI cardiaco, la TEE tridimensionale.

Nella pratica clinica sono presenti quattro approcci (**Figura 1.13**) per l'inserimento della TAVI, ossia transapicale, transfemorale, transaortico e transascellare [13]. Il transapicale prevede una mini toracotomia anteriore, attraverso la quale la procedura viene svolta. Si effettua prima una sutura a borsa di tabacco nell'apice, seguita dalla perforazione del ventricolo, con l'ottenimento dell'accesso per la guida giù fino alle arterie renali. Successivamente si inserisce la guida stessa, si effettua una valvuloplastica con palloncino e si inserisce il dispositivo con la nuova valvola. A questo punto il palloncino viene

gonfiato per fissare la protesi nell'annulus naturale. Per valutare il corretto posizionamento e funzionamento si utilizza la TEE.

L'approccio transfemorale è in genere il primo che viene sondato, solo se ci sono controindicazioni a questo accesso si prendono in considerazione gli altri tre. Questo è in qualche modo simile a quello appena descritto, con la valvuloplastica con palloncino seguita dall'inserimento e dal posizionamento del dispositivo, cambia soltanto il sito anatomico in cui viene inserita la guida e non è necessaria alcuna sutura.

L'approccio transaortico necessita invece di un'incisione mininvasiva a "J", con la sutura a borsa di tabacco effettuata nell'aorta distale ascendente, seguita dall'inserimento del catetere e dagli step descritti sopra.

L'approccio transascellare (o transsuscclavia) è simile al transfemorale, con in aggiunta un graft cucito sull'arteria succlavia al fine di inserire la guida, posizionare e fissare il dispositivo [15].

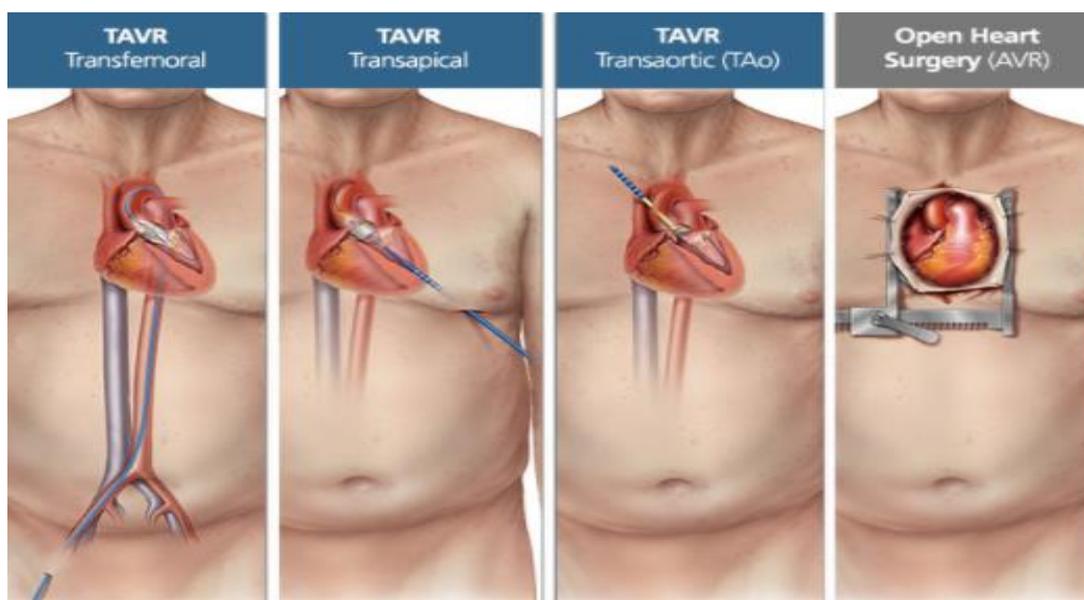


Figura 1.13 Rappresentazione grafica delle varie tecniche di inserimento e dell'operazione chirurgica tradizionale

Al giorno d'oggi si trovano in commercio due tipologie di valvole, la Edwards SAPIEN, con le sue evoluzioni SAPIEN XT e SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, California), tutte e tre espandibili con palloncino, e la CoreValve ReValving System (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota), con le sue evoluzioni CoreValve Evolut e

CoreValve Engager, che sono invece autoespandibili. Mentre la prima tipologia prevede tutti e quattro i possibili accessi, la CoreValve non include l'accesso transapicale.

In genere si può comunque affermare che, per questi due tipi di dispositivi (**Figura 1.14**), sono più le cose in comune che le differenze. Entrambe le protesi sono progettate per funzionare in modo molto simile alla valvola aortica nativa, con tre lembi valvolari montati sulla struttura di supporto, anche il sistema di inserimento risulta essere molto simile. Le differenze più marcate riguardano invece la geometria, l'espansione e l'ancoraggio.

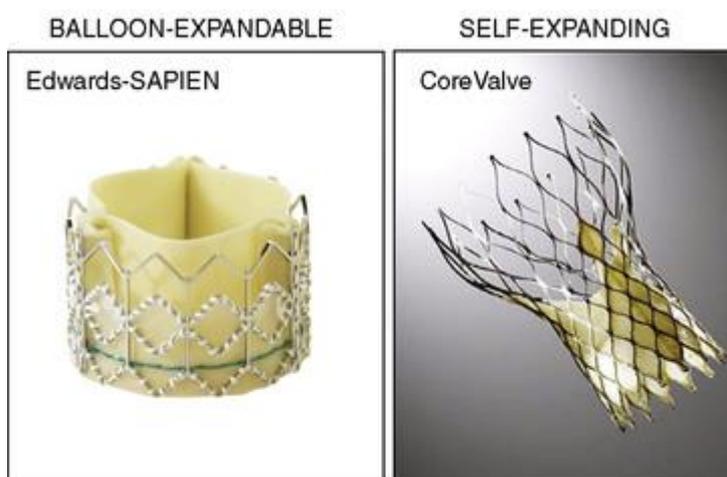


Figura 1.14 Dispositivo espandibile con palloncino (sinistra) e autoespandibile (destra)

Le valvole della Edwards sono costituite da tre lembi di pericardio bovino suturate su un tessuto in polietilene tereftalato, che viene montato su uno stent in acciaio inossidabile per la SAPIEN, e in cromo-cobalto per la SAPIEN XT e per la SAPIEN 3. Con l'evoluzione si è quindi optato per un materiale più resistente alla corrosione e più rigido. Oltre questa miglioria, si segnala anche una riduzione della dimensione della guaina di inserimento, che con la SAPIEN era di 22-25 Fr, con la SAPIEN XT di 16-19 Fr e con la SAPIEN 3 è di 14-16 Fr. Essendo dispositivi espandibili mediante palloncino, la procedura prevede prima dell'intervento una compressione (crimping) dello stent attorno a un palloncino sgonfio (NovaFlex, Edwards Lifesciences) posto all'estremità del catetere. Successivamente, dopo la consueta valvuloplastica pre impianto, si procede con l'inserimento del dispositivo secondo l'approccio più adatto, fino al raggiungimento del sito anatomico patologico (**Figura 1.15**). A questo punto si immette un volume prefissato di fluido in modo che il

palloncino si gonfi e permetta una corretta espansione dello stent, che viene quindi ancorato alle zone anatomiche circostanti.

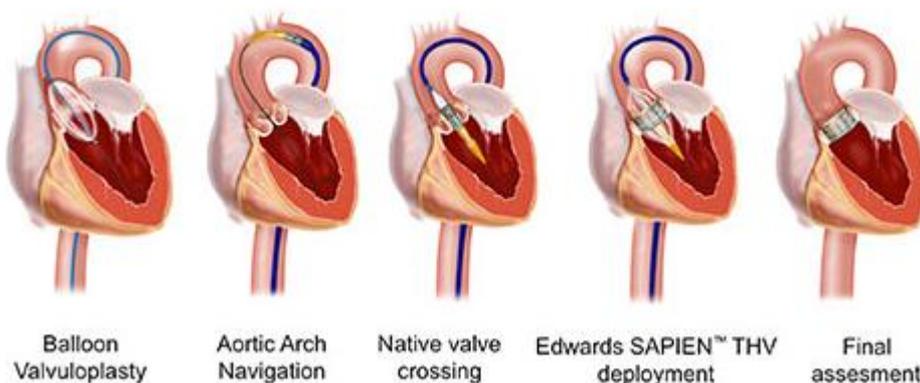


Figura 1.15 Fasi di inserimento ed espansione del dispositivo

Il CoreValve ReValving System è invece composto da Nitinol, una lega di titanio e nickel autoespandibile, malleabile a basse temperature ma sufficientemente rigida a temperatura corporea. I lembi e il supporto anulare, come per le SAPIEN, sono costruiti con pericardio bovino. Il dispositivo viene compresso dentro il suo catetere (Accutrak Delivery Catheter, Medtronic) e introdotto attraverso una guaina di 18 Fr, anche qui secondo l'approccio più opportuno. Una volta posizionato all'altezza della valvola naturale, la guaina viene rimossa, permettendo il rilascio dello stent e quindi del dispositivo (**Figura 1.16**), che a differenza delle SAPIEN è molto lungo, permettendo un ancoraggio che si estende fino all'aorta sopracoronarica, quindi ben oltre l'annulus aortico.

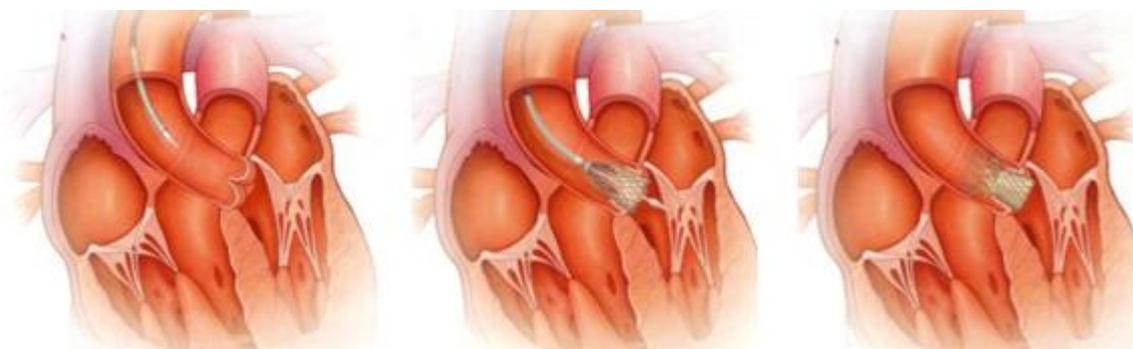


Figura 1.16 Inserimento e impianto tramite CoreValve ReValving System

I Placement of AoRTic TraNscatherER Valves (PARTNER) Trials sono stati i primi studi, randomizzati e prospettici, che si sono posti l'obiettivo di confrontare la TAVI (usando la valvola Edwards SAPIEN) con la terapia farmacologica, in pazienti inoperabili con severa sintomatica stenosi aortica (PARTNER Trial Cohort IB), e la TAVI con la sostituzione valvolare con chirurgia classica (SAVR) in pazienti considerati ad alto rischio operatorio (PARTNER Trial Cohort IA). Nel gruppo inoperabile, la mortalità a 30 giorni è stata del 5% per i pazienti sottoposti a TAVI (approccio trans-femorale in tutti) e del 2.8% per coloro a cui è stata somministrata una cura farmacologica ($p=0.41$). Da sottolineare il fatto che circa l'84% dei pazienti che hanno usufruito della cura farmacologica, hanno subito almeno una valvuloplastica con palloncino durante lo studio. A un anno, la mortalità è stata del 30.7% nel gruppo TAVI e del 50.7% nel gruppo farmacologico ($p<0.0001$) [16].

Passando invece ai dati su pazienti ad alto rischio chirurgico, si è riscontrata, a 30 giorni, una mortalità del 3.4% nel gruppo TAVI (approccio trans-femorale nel 70% dei casi) e del 6.5% nel gruppo SAVR ($p=0.07$). A un anno la mortalità è stata rispettivamente del 24.2% e del 26.8%, per TAVI e SAVR ($p=0.44$). Dai risultati di entrambi i trials, la United States Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il dispositivo espandibile con palloncino per pazienti inoperabili (nel Novembre 2011) e per pazienti ad alto rischio operatorio (nell'Ottobre 2012).

Tuttavia, si può affermare che nonostante ci siano sostanzialmente poche differenze in termini di mortalità e infarti, si registrano, per la TAVI, più casi di complicanze vascolari, inserzione permanente di pacemaker e rigurgito aortico. Al contrario, la sostituzione chirurgica fa segnare un maggiore sanguinamento.

Per quanto riguarda invece la CoreValve, si sono effettuati due studi, il CoreValve US extreme-risk pivotal compara la TAVI con la valvola autoespandibile della Medtronic e una performance di riferimento in pazienti inoperabili, mentre lo studio randomizzato CoreValve US high-risk pivotal confronta la TAVI (approccio trans-femorale nell'83% dei casi) con la sostituzione chirurgica (SAVR) in pazienti ad alto rischio chirurgico.

Sorprendentemente, lo studio high-risk ha dimostrato per la prima volta, per la TAVI, un tasso di sopravvivenza significativamente maggiore, rispetto alla SAVR. La mortalità a 30 giorni è stata inferiore alle previsioni in entrambi i casi, 3.3% (TAVI) e 4.5% (SAVR). A un anno, la TAVI si è dimostrata superiore alla SAVR per mortalità, 14.2% contro 19.1%. In più, l'impianto mini-invasivo si è dimostrato non inferiore rispetto a indici

ecocardiografici di stenosi valvolare, stato funzionale e qualità della vita. Importante citare che non si è osservato un aumento del rischio di infarto durante lo studio, con un 4.9% associato alla TAVI e un 6.2% associato alla SAVR a 30 giorni dall'intervento (p=0.46), e 8.8% e 12.6% a un anno dall'intervento (p=0.46). Anche in questo caso, i risultati soddisfacenti degli studi citati, hanno portato la FDA ad approvare il dispositivo autoespandibile CoreValve per pazienti inoperabili e ad alto rischio chirurgico [16].

Possiamo riassumere i risultati del PARTNER I e dei CoreValve trials per quanto riguarda la TAVI nella **Tabella 1.1**:

	Mortalità		Infarto		Nuovo Pacemaker		Significativa AR	
	30 Giorni (%)	1 Anno (%)	30 Giorni (%)	1 Anno (%)	30 Giorni (%)	1 Anno (%)	30 Giorni (%)	1 Anno (%)
PARTNER IB	5.0	30.7	6.7	10.0	3.4	4.5	15.0	15.0
PARTNER IA	3.4	24.2	4.7	6.0	3.8	5.7	13.1	7.1
CoreValve Extreme Risk	8.4	24.3	4.0	7.0	21.6	26.2	15.3	6.4
CoreValve High Risk	3.3	14.2	4.9	8.8	19.8	22.3	10.0	7.0

Tabella 1.1 Outcome studio PARTNER I e CoreValve trials (Abdel-Wahab, 2015)

Per quanto concerne lo studio PARTNER sono disponibili anche i risultati che comprendono ben due anni, che tuttavia rimangono in linea con gli output annuali, con rapporto tra TAVI-SAVR e TAVI-Terapia Farmacologica che sostanzialmente non cambia [17]. Si può riassumere il tutto mediante i seguenti grafici in **Figura 1.17**:

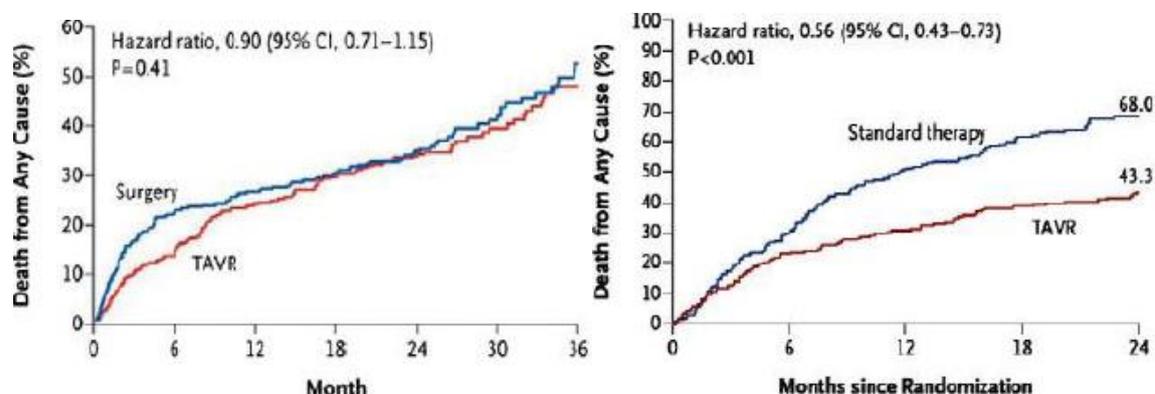


Figura 1.17 Dati sul rapporto tra terapia chirurgica e farmacologica nell'arco di due anni

I risultati confortanti in termini di mortalità e infarto hanno portato i ricercatori a concentrarsi di più sulla necessità di inserzione permanente di pacemaker (PPM) e sul rigurgito residuo aortico paravalvolare (PAR).

Possibili cause di danni di conduzione sono da ricercare nel contatto tra stent e la branca di sinistra, che durante il deployment viene danneggiata generando un'inflammatione locale. Alcune anomalie, in questo senso, possono avvenire anche durante la valvuloplastica e possono essere anche temporanee, risulta comunque che l'impianto PPM dopo la TAVI risulta più elevato rispetto alla SAVR, soprattutto se il dispositivo usato è autoespandibile [18]. In questo senso arrivano conferme da uno studio che ha evidenziato come per la CoreValve l'incidenza di PPM post TAVI sia del 19-33%, mentre per la Edwards Sapien si registrino valori del 0-27% [19]. Il PAR è invece strettamente collegato alla scelta della dimensione del dispositivo. La valvola infatti non è suturata al sito anatomico, ma sfrutta la dimensione maggiore dello stent rispetto all'annulus per ancorarsi alle pareti anatomiche. La valvola patologica, come già accennato, non viene rimossa, bensì schiacciata tra parete e stent, questo, anche a causa delle calcificazioni, può portare a una chiusura imperfetta e quindi al PAR, che nonostante i buoni parametri emodinamici degli impianti TAV, rimane una complicanza frequente. In questo senso sono fondamentali le tecniche di imaging (MSCT ad esempio), che aiutano, nella scelta della dimensione del dispositivo, in fase pre operatoria. Uno studio recente, eseguito da [20], ha dimostrato che l'utilizzo di MSCT tridimensionale riduce l'incidenza di PAR severa, rimarcando quanto siano importanti gli esami pre impianto.

Oltre ai due problemi sopra descritti, troviamo tra le complicanze della TAVI anche un rischio di occlusione coronarica, possibilità di danni renali e frequenti danni vascolari. L'occlusione delle coronarie può essere causata da pezzi di calcio che si staccano dall'annulus durante l'impianto, questo porterebbe ad un infarto del miocardio. In questo senso risultano di fondamentale importanza le scelte in termini di dimensione del dispositivo e posizionamento, a costo di aumentare significativamente il rischio di infarto, complicanze valvolari, danni alla radice aortica e rigurgito paravalvolare [17]. Non aiuta il fatto che l'inserimento si effettua col cuore che batte, in base a dati di imaging, battito che potrebbe portare da un posizionamento sub-ottimale alla migrazione del dispositivo, in quanto quest'ultimo si fissa alle pareti circostanti solo tramite frizione. Studi sulle interazioni tra stent-pallone-anatomia, su pareti arteriose, hanno dimostrato come sforzi

eccessivi tra le superfici a contatto vadano a ricreare la stenosi precedentemente trattata [21]. I danni ai reni sono invece da ricondurre ad un aumento dei livelli di creatinina, che in alcuni casi raggiunge i valori di una sostituzione chirurgica tradizionale. Il rischio per i vasi che vengono attraversati dal catetere è il classico che si riscontra nelle tecniche percutanee, con possibilità di sanguinamento o danni alle pareti vascolari, che in pazienti con aterosclerosi può portare anche ad embolia al cervello o ad altri organi. Per questo motivo il progresso dei dispositivi è andato verso guide e cateteri sempre più sottili e flessibili.

In precedenza è stata fornita una linea generale di quella che è la fisiopatologia della radice aortica, sottolineando l'incidenza e le caratteristiche della stenosi valvolare aortica. Sono state inoltre presentate le varie tecniche di cura per questa patologia, ponendo particolare attenzione su un impianto relativamente nuovo, ossia l'impianto TAV. Da questa analisi è emerso che nonostante le buone promesse iniziali, ci siano ancora varie problematiche, come ad esempio i danni ai distretti anatomici a contatto col dispositivo o il rigurgito paravalvolare, fattori legati sia alla scelta dimensionale, sia al corretto posizionamento del dispositivo nel distretto anatomico patologico. Tutto ciò dipende chiaramente da un corretto deployment dello stent, che quindi, in ottica di simulazione numerica, diventa un prerequisito fondamentale, prima di andare ad analizzare eventi ad esso successivi, come eventuali rotture aortiche o distacco delle calcificazioni. Il dispositivo scelto, tra quelli utilizzati in ambito clinico, è un dispositivo valvolare espandibile mediante palloncino, si è quindi svolta una valutazione su quelle che sono le scelte modellistiche presenti e non in letteratura, con lo scopo, in ottica di una futura validazione, di valutare quanto una modellazione più o meno realistica incida sulla corretta espansione dello stent stesso.

2. STATO DELL'ARTE

Ad oggi le tecniche di simulazione numerica si stanno ritagliando un ruolo sempre più importante in ambito ingegneristico, essendo considerate un ottimo metodo di indagine e di studio di fenomeni anche complessi. Rappresentano infatti un potente strumento predittivo, in grado di contribuire fortemente sia in fase di progettazione di un qualsiasi dispositivo, sia in fase di valutazione dei risultati finali del progetto stesso. La possibilità di analizzare fenomeni interni al corpo umano senza l'utilizzo di tecniche invasive, quindi ad esempio anche di valutare i risultati di un'operazione senza realmente effettuarla, sta rendendo l'implementazione di modelli computazionali sempre più frequente anche in ambito biomedico.

I principali vantaggi di queste tecniche stanno nella possibilità di svolgere indagini di tipo parametrico, portando avanti cioè un numero svariato di simulazioni cambiando ogni volta uno o più parametri in gioco, per poi capire come quelle variabili influenzino gli output del fenomeno testato. È chiaro che un'analisi di questo tipo non può essere svolta con modelli sperimentali, o meglio richiederebbe un dispendio eccessivo di tempo e di risorse, che i modelli numerici riescono ad aggirare. In più nel caso computazionale si ha la possibilità di modificare esattamente come si vuole la variabile in gioco, e sempre nello stesso modo nel susseguirsi delle prove, mentre una campagna sperimentale, in questo senso, costringe ad un numero elevato di prove che statisticamente annullino gli errori di misura o di settaggio dei parametri modificati volta per volta, insomma sperimentalmente c'è sicuramente meno controllo sugli elementi in gioco.

Tuttavia, il fatto che numericamente si crei sostanzialmente una replica di un dispositivo o di un distretto anatomico ad esempio, porta a galla varie problematiche. È infatti difficile sviluppare modelli davvero realistici di dispositivi o anatomie che spesso risultano essere molto complessi. Infatti un buon modello deve essere in grado di replicare fedelmente la geometria di ciò che si sta andando a studiare, cercando di raggiungere un livello di dettaglio sufficiente per il raggiungimento degli obiettivi prefissati. Deve inoltre riprodurre le proprietà meccaniche dei materiali in gioco, i vincoli, i pre carichi e le interazioni tra tutti gli elementi che concorrono a formare il modello nella sua totalità.

Pensando al corpo umano, è facile rendersi conto di quanto questo non sia semplice, anche perché spesso si possono riscontrare differenze importanti da paziente a paziente, bisogna insomma fare delle scelte di ottimizzazione. E qui c'è il rischio che le eccessive semplificazioni o i tanti compromessi portino a risultati non affidabili che poco c'entrano col fenomeno studiato. In questo senso risulta d'obbligo una fase che è detta di validazione, ossia si confrontano gli output delle simulazioni con valori reali del dispositivo, che possono venire sia da test sperimentali sia da risultati clinici, si effettua una sorta di taratura valutando come e quanto le approssimazioni vanno a spostare il modello computazionale rispetto al dispositivo reale. Dopo questa fase si può procedere, come accennato in precedenza, con l'analisi del fenomeno oggetto dello studio, con la possibilità di effettuare un gran numero di prove a costi relativamente bassi. In genere le applicazioni si concentrano su due aspetti, la risposta biomeccanica di tessuti in condizioni fisiologiche o patologiche, e la valutazione dei risultati di strategie cliniche, con lo scopo appunto di ottimizzare i trattamenti stessi.

Quanto detto si può applicare anche alla TAVI, sia per mettere a punto un modello di dispositivo più fedele possibile all'originale, sia per simulare l'intervento stesso e valutarne la corretta riuscita analizzando output clinici. A riguardo verranno ora elencati gli studi più significativi che descrivono la creazione e lo studio di modelli computazionali di valvola aortica transcateretere espandibili mediante palloncino.

In genere, questo tipo di lavori, può essere diviso in due categorie, una prevede la modellizzazione di un'anatomia parametrica, l'altra opta invece per un'anatomia paziente specifica. L'anatomia parametrica è generata a partire da misure reali effettuate su anatomie naturali, misure che vengono poi mediate in modo da riprodurre le caratteristiche di base del distretto. Per queste semplificazioni, si presta più a indagini di carattere generale, con costi computazionali che beneficiano appunto di una geometria non discontinua e spesso simmetrica. L'anatomia paziente specifica è invece ricavata da tecniche di imaging, MRI o CT a più piani, che vengono effettuate su un determinato paziente. In questo caso c'è una ricostruzione molto fedele del distretto anatomico, con la possibilità di indagini molto dettagliate sia in fase pre operatoria, sia in fase di valutazione dell'impianto. Questo grado di dettaglio si ripercuote sicuramente sui tempi computazionali, essendo impossibile semplificare le geometrie in gioco.

2.1 STUDI COMPUTAZIONALI

Prima di esporre studi che si focalizzano propriamente sulla TAVI, è utile analizzare brevemente un lavoro di Gervaso et al. [22], che si sofferma su un impianto di stent in un vaso aortico, ma risulta propedeutico per capire quanto sia importante la corretta modellizzazione del deployment di uno stent espandibile mediante palloncino. Lo scopo del lavoro è appunto presentare tre soluzioni che possono essere adottate per l'espansione di uno stent all'interno di un vaso arterioso, in modo da valutare sia il responso meccanico dello stent, sia la distribuzione degli sforzi nel distretto anatomico. Nello specifico è stata presentata la possibilità di optare per:

- Una forza agente sulla superficie interna dello stent, con palloncino totalmente assente (Load Model).
- Un cilindro che mima il palloncino e che viene sottoposto a un controllo in spostamento (Cylinder Model).
- Un palloncino disegnato espanso, che viene prima sgonfiato applicando all'interno una pressione negativa, per poi essere gonfiato mediante l'applicazione di una pressione positiva sulla parete interna (Balloon Model).

È stato scelto uno stent in acciaio inossidabile 316L. L'acciaio è stato modellato come un materiale omogeneo, isotropo e con caratteristiche elasto-plastiche, il tutto mediante un modello plastico Von Mises-Hill, con Modulo di Young pari a 193GPa, un coefficiente di Poisson di 0.3 e uno Yield Stress di 205 MPa. Il palloncino del Free-Balloon Model, semi-compiante, è stato modellato con comportamento isotropo ed elastico lineare, con Modulo di Young di 900 GPa e coefficiente di Poisson di 0.3, mentre il cilindro del Free-Cylinder Model è stato assunto elastico lineare con modulo di Young pari a 400 MPa. Per descrivere invece il comportamento meccanico del vaso è stato scelto il modello presentato da Holzapfel et Al. [23], in particolare isotropo iperelastico. Le simulazioni sono state svolte mediante l'utilizzo di Abaqus Explicit, versione 6.4.

I risultati dell'espansione libera, valutati all'inizio, a metà e alla fine del processo, sono esposti nella **Figura 2.1** seguente:

F. Gervaso et al. / Journal of Biomechanics 41 (2008) 1206–1212

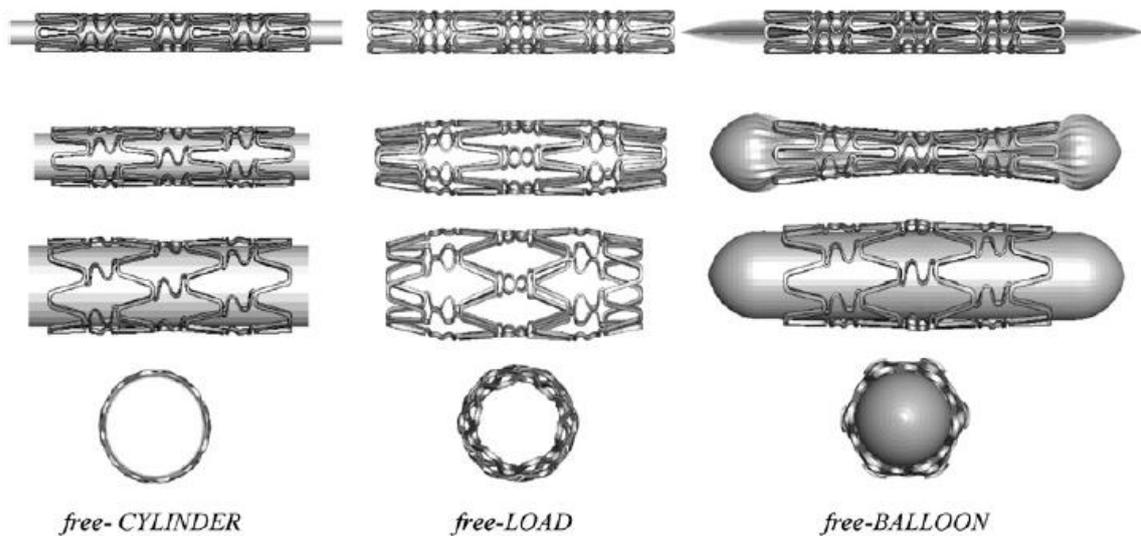


Figura 2.1 Fasi di espansione libera dello stent nei tre approcci presentati

Lo stent del Free-Load Model presenta una forma a botte durante tutte le fasi dell'espansione, mentre quello del Free-Cylinder Model mantiene la sua forma cilindrica, anche a causa del controllo in spostamento che quindi non permette variazioni significative in questo senso. Nel Free-Balloon Model si nota invece che lo Stent inizia ad aprirsi alle estremità, generando il ben noto effetto a osso di cane, con la parte centrale che si estende solo successivamente, con l'aumento della pressione. Per quanto riguarda gli sforzi di Von Mises, i valori massimi (400 MPa) si trovano, per tutti e tre i modelli, nelle zone più curve dello stent, con plasticizzazione nel punto di massimo stress e deformazione massima plastica equivalente di 0.19 per tutti i modelli. Analisi più dettagliate sulle distribuzioni di sforzo evidenziano come il Free Load Model presenti un'uniformità maggiore rispetto agli altri due, che però condividono una percentuale simile di elementi soggetti a range tra 100-200 MPa e 200-300 MPa. Tuttavia, a valori alti di stress, il Free-Balloon Model presenta distribuzioni di stress minori rispetto agli altri.

Il Foreshortening per Free-Load, Free-Cylinder e Free-Balloon è rispettivamente del 6%, 10% e 9%, mentre l'effetto massimo a osso di cane del Free-Balloon Model è del 46%.

Trasportando questi risultati all'interno di un vaso anatomico, analizzando una sola unità dello stent per ridurre i costi computazionali, si nota che le diverse conformazioni generano diversi stati di stress sull'arteria, riassunti in **Figura 2.2**:

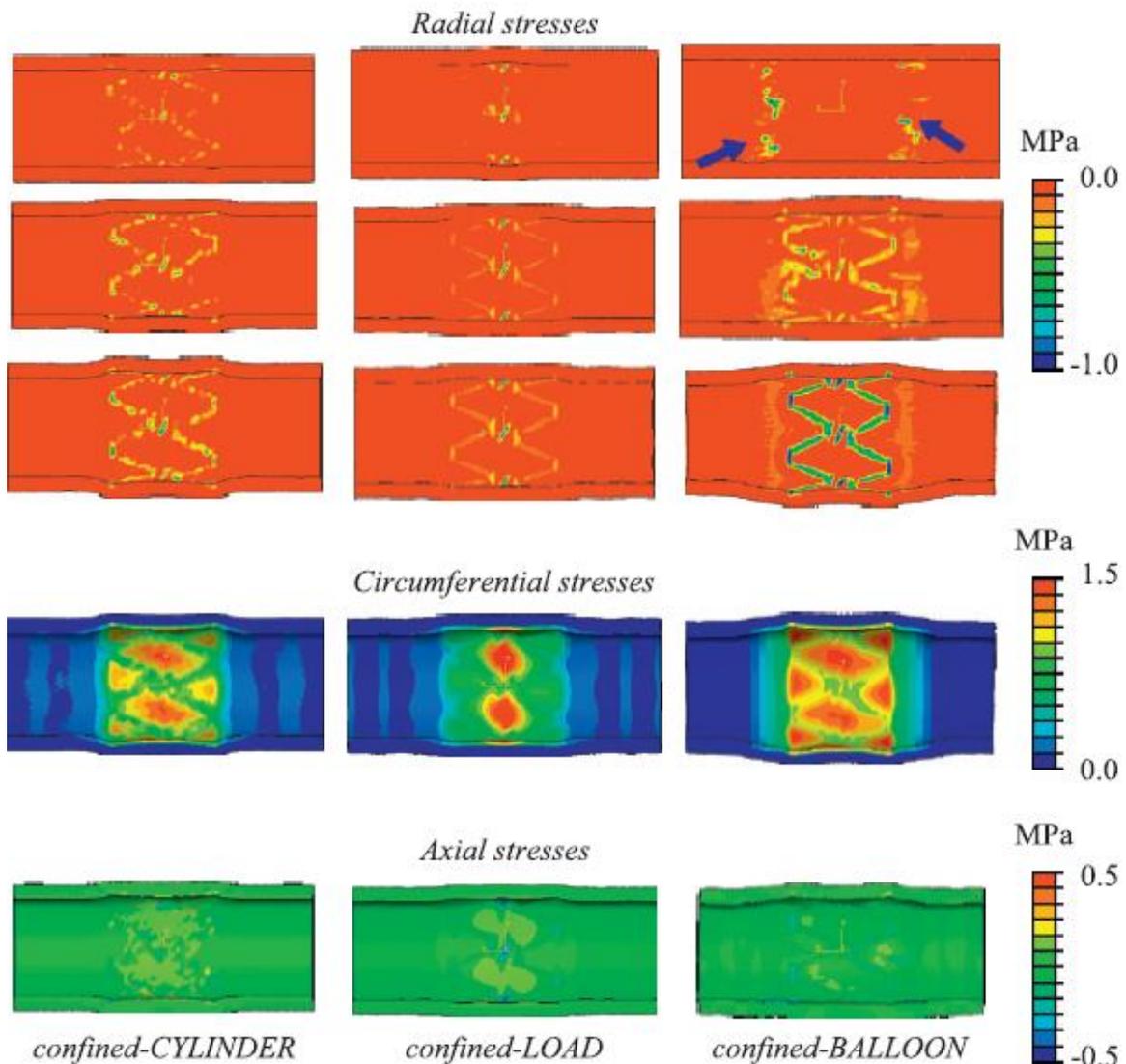


Figura 2.2 Mappa colorimetrica degli stress radiali, circonferenziali e assiali.

Analizzando gli sforzi radiali si può intuire la conformazione assunta dallo stent, che nel Cylinder Model ha una distribuzione molto uniforme, nel Load Model si concentra più sulla sezione centrale (soprattutto inizialmente), mentre nel Balloon Model si nota subito la conformazione iniziale a osso di cane (con due picchi indicati dalle frecce).

Discorso simile per gli stress circonferenziali, con il Balloon Model che presenta una distribuzione maggiore, distribuzione maggiore evidente anche per gli stress radiali.

Gli stress assiali suggeriscono invece un comportamento simile per tutti i modelli. Considerare solo una maglia dello stent è sicuramente un limite di questo studio, così come una geometria del palloncino non perfettamente reale e una tecnica di gonfiaggio che prevede non un volume di fluido in ingresso, ma semplicemente una pressione.

Tuttavia, in base a quanto esposto, risulta evidente come differenti strategie nella simulazione del design e dell'espansione del palloncino portino a risultati molto differenti, sia sulla conformazione intermedia e finale dello stent, sia sullo stato di sforzo delle pareti anatomiche circostanti. Dal punto di vista anatomico, la soluzione peggiore è sicuramente quella del Load Model, con gli stress sulle pareti che crescono al crescere del carico sullo stent. Il Balloon Model, essendo semi-compiante e limitando le sua geometria ai valori nominali, non aumenta significativamente gli sforzi sull'anatomia all'aumentare della pressione agente sulla superficie interna. Lo studio conferma quindi che il Palloncino deve essere inserito nella modellazione di un dispositivo appunto espandibile con palloncino.

A riguardo sono state svolte valutazioni analoghe nel 2008 da De Beule et al. [21], che hanno analizzato diverse strategie per modellare l'espansione libera di uno stent coronarico. Si è cercato di arrivare ad una precisa corrispondenza con i dati forniti dal produttore, in modo da poi utilizzare il set up ottenuto per simulazioni svolte all'ottimizzazione dello stent stesso, dal punto di vista dei materiali e del design. Lo stent scelto è il CYPHERTM, in acciaio inossidabile 316L, lungo 8 mm e avente un diametro nominale di 3mm, modellato come elasto-plastico secondo i seguenti parametri $E=196$ GPa, $\nu=0.3$, $\sigma_Y=375$ MPa, $\rho=7800 \frac{kg}{m^3}$. Lo stent è stato discretizzato mediante l'uso di circa 30000 elementi di tipo brick (C3D8R). Il pallone di riferimento è invece il RAPTORTM, fabbricato col Duralyn, e avente un diametro nominale di 3 mm. Quest'ultimo, in base a test sperimentali è stato modellato come lineare elastico, con $E=920$ MPa, $\nu=0.4$ e $\rho=1100 \frac{kg}{m^3}$, con la discretizzazione che ha visto l'uso di circa 60000 elementi a membrana (M3D4R). Nello specifico sono stati presentati tre scenari per effettuare il deployment:

- (i) Rampa di pressione di 2.1 MPa direttamente sullo stent, con pallone trascurato
- (ii) Controllo di spostamento radiale di un cilindro, che funge da pallone e costringe lo stent a raggiungere il diametro voluto

- (iii) Rampa di pressione di 1.5 MPa sulla superficie interna di un pallone realistico caratterizzato da una trilobatura

I tre approcci sono illustrati, nelle loro fasi di espansione, in **Figura 2.3**.

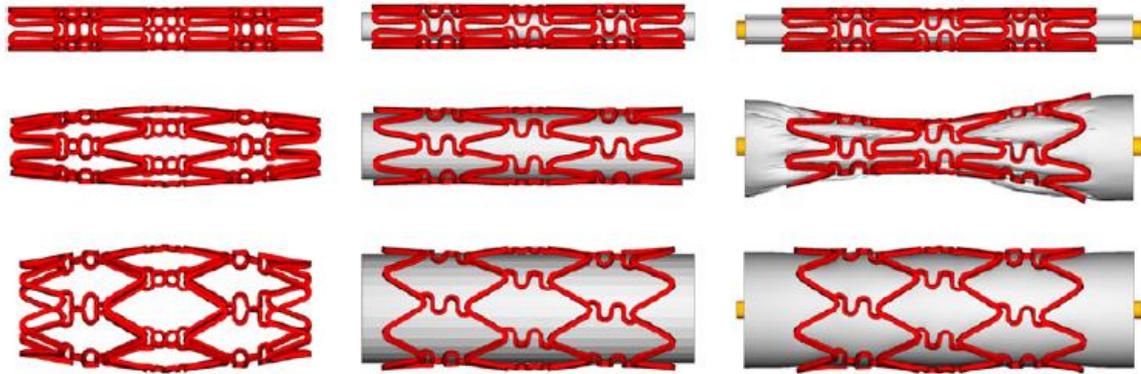


Figura 2.3 Approccio (i) (sinistra), approccio (ii) (centro), approccio (iii) (destra)

I risultati hanno evidenziato come l'espansione dipenda dal tipo di strategia scelta per il gonfiaggio del pallone, con l'approccio (i) che mostra una forma a botte, con parte centrale più espansa, mentre l'approccio (iii) presenta, durante l'espansione, una forma opposta, con un leggero dog boning e quindi un diametro maggiore nelle sezioni distali. Per via delle scelte modellistiche, l'approccio (ii) permette invece una perfetta cilindricità lungo tutto il deployment. Al termine dei tre processi, il (i) mantiene la sua forma a botte, mentre gli altri due riscontrano un perfetto raggiungimento della conformazione finale. Appare quindi evidente come il primo approccio si presenti come quello meno adatto, col secondo che riproduce invece correttamente solo la fase finale del deployment, e solo il terzo riesce ad avere delle ottime risposte lungo tutta l'espansione. Per il terzo approccio si è inoltre rimarcato un range di pressione minore rispetto al primo, con però la complessa interazione tra stent e pallone che ha visto aumentare i costi computazionali. Confrontando i risultati ottenuti con i dati forniti dal produttore, si è quindi confermato che il terzo approccio risulta il più fedele nella riproduzione della corretta dinamica del dispositivo nelle varie fasi di espansione.

Nel 2010 Capelli et al. [24] hanno invece studiato quanto la pressione di gonfiaggio di un pallone e il suo diametro finale incidano sulla corretta rimozione di una placca stenotica. Nello specifico è stata riprodotta un'arteria semplificata con forma cilindrica, di lunghezza 32 mm, diametro 18 mm e spessore 1 mm, in cui è stato inserito un altro cilindro concentrico agente da placca stenotica, con lunghezza 4 mm e spessore 7 mm. Si è quindi lasciato un lume libero di soli 4 mm al centro del vaso. Le pareti arteriose sono state modellate secondo la legge costitutiva di Holzapfel et al.[23], ossia con una risposta iperelastica. Sono poi stati investigati due palloni caratterizzati da due diametri differenti, uno di 10 mm e uno di 16 mm, entrambi in Nylon e con i seguenti parametri: $E=2,105$ MPa, $\nu=0.3$, $\sigma_U=130$ MPa e $\rho=1,100 \frac{kg}{m^3}$. Per tutte le simulazioni è stato usato il software Abaqus/Explicit 6.5. Per entrambi i palloni il gonfiaggio è stato simulato tramite una pressione agente sulla parete interna, fino a un valore di 15 atm, monitorando gli stress in gioco e il cambio del lume libero in prossimità della stenosi (**Figura 2.4**).

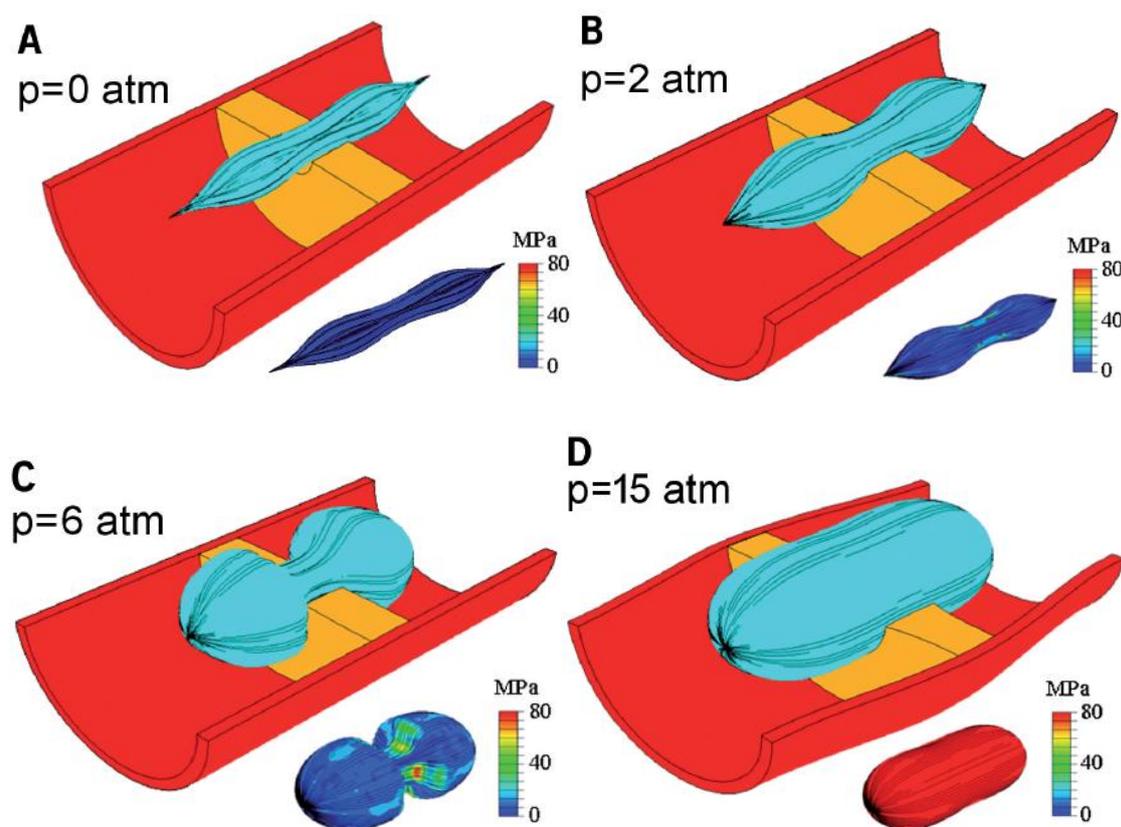


Figura 2.4 Quattro fasi del gonfiaggio del pallone di 10 mm, con corrispondenti modifiche nello stato di stress del pallone stesso.

Si nota come inizialmente gli stress maggiori siano nelle zone a contatto con la placca, mentre al termine del gonfiaggio si arrivi ad una distribuzione uniforme su tutto il pallone. Per dilatare il lume stenotico da 4 mm a 10 mm, il pallone più piccolo ha richiesto un valore di pressione maggiore, mentre il più grande, a pari diametro e pressione minore, ha creato sforzi maggiori sulla porzione stenotica, come si nota in **Figura 2.5**.

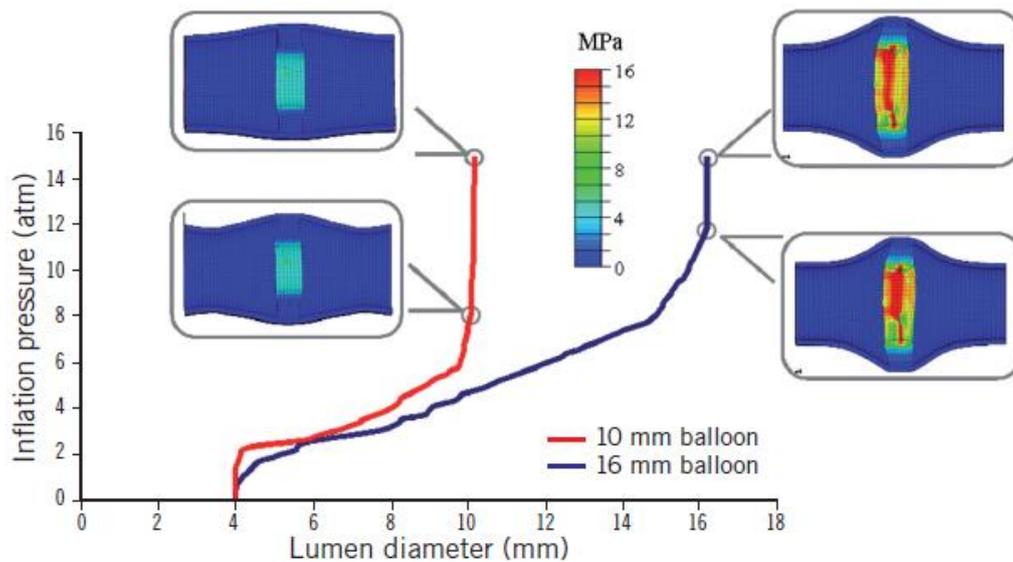


Figura 2.5 Pressioni e stress relativi ai due palloni, da 10 e 16 mm di diametro.

In entrambi i casi, una volta raggiunto il diametro nominale, non si sono registrati significativi aumenti di stress a piccoli aumenti di pressione. Inoltre si è ottenuto che, a parità di stato di stress sulle pareti, il pallone a diametro maggiore è riuscito a raggiungere una dilatazione del lume superiore (9.73 vs. 8.68 mm) con una sollecitazione maggiore sulla placca (5.18 vs. 3.38 MPa). Risulta quindi evidente come le dimensioni del pallone incidano maggiormente sulle pressioni in gioco, con un modello con diametro maggiore che, a parità di pressioni, fornisce prestazioni migliori di un modello più ridotto.

Morganti et al. [25], nel 2014 si sono proposti di fornire le linee guida per la modellizzazione di una TAVI, valutando l'esito dell'impianto in due pazienti che hanno realmente subito una sostituzione valvolare aortica. In questo senso si sono raccolti anche i dati reali post operatori, in modo da confrontarli con i risultati delle simulazioni numeriche. Sono quindi stati inclusi nello studio due pazienti di sesso maschile, di 83

(Paziente 1) e 84 (Paziente 2) anni, entrambi con una stenosi aortica severa. In entrambi i casi il piano pre operatorio è partito da una CT, che al momento è la metodologia standard per valutare l'anello virtuale e quindi la dimensione ottimale del dispositivo, secondo la tecnica proposta da Piazza et al. nel 2008 [26]. Per entrambi è stata scelta una SAPIEN XT da 26 mm, con l'impianto che è stato terminato con successo, senza problemi interprocedurali o migrazione del dispositivo.

I processi di simulazione del modello pensato dagli autori, portati avanti mediante l'uso di Abaqus Explicit v6.10, possono essere sintetizzati nei seguenti passi:

- Elaborazione di dati ottenuti da tecniche di imaging
- Creazione di modelli adatti all'analisi da svolgere
- Svolgimento delle analisi richieste per portare a termine tutta la procedura clinica
- Analisi dei risultati ottenuti e confronto con i dati di follow up

Le radici aortiche dei due pazienti sono state estratte da analisi CT, con la parete aortica meshata in media con 250000 elementi tetraedrici per la parte sana e 3000 per le calcificazioni, mentre i foglietti sono stati discretizzati da circa 3000 elementi a shell a integrazione ridotta per la parte sana, e 350 per la parte interessata da calcificazioni. Lo stent è stato invece ottenuto basandosi su micro-CT ad alta risoluzione, discretizzando il modello con 85000 elementi solidi a integrazione ridotta. Per semplicità l'anatomia è stata considerata isotropa e omogenea, con spessori di 2.5 mm per la parete aortica e 0.5 mm per i foglietti. I foglietti della protesi sono stati discretizzati con 6000 elementi a shell quadrati e uno spessore uniforme di 0.4 mm. Dal lavoro di Capelli et al. [24], il tessuto calcificato è stato modellato con un modulo elastico di 10 MPa, un coefficiente di Poisson di 0.35 e una densità di $2000 \frac{kg}{m^3}$, mentre per gli elementi a shell delle calcificazioni è stato scelto uno spessore di 1.4 mm. Per lo stent, formato da una lega cobalto-cromo, è stato implementato un comportamento elasto-plastico alla Von Mises, con modulo di Young di 233 GPa, coefficiente di Poisson di 0.35, sforzo di snervamento di 414 MPa, sforzo a rottura di 933 MPa e deformazione a rottura del 44.5% da Morlacchi et al. [27]. Infine, per i lembi valvolari della protesi, si è optato per un comportamento isotropo elastico, con un modulo di Young di 8 MPa, un coefficiente di Poisson di 0.45 e una densità di $1100 \frac{kg}{m^3}$. Per quanto riguarda invece la modellizzazione del palloncino si è scelto di optare per un

cilindro rigido in controllo di spostamento, quindi un approccio meno realistico rispetto all'anatomia. Il crimpaggio dello stent è ottenuto mediante un altro cilindro rigido, composto da 2250 elementi superficiali a 4 nodi e una densità di $7000 \frac{kg}{m^3}$, sempre in controllo di spostamento, che ha ridotto il suo diametro e quello dello stent fino ad arrivare ad 8 mm. Per l'espansione si è applicato sostanzialmente lo stesso concetto, stavolta con un cilindro che va ad aumentare il suo diametro, fino ai 26 mm desiderati. Sia per il contatto palloncino-stent che per il contatto stent-anatomia è stata impostata un'interazione senza frizione. Alla fine dei precedenti step si è andati a mappare i lembi protesici, valutando la loro chiusura applicando dei cicli di pressione per ricreare virtualmente la fase diastolica (**Figura 2.6**).

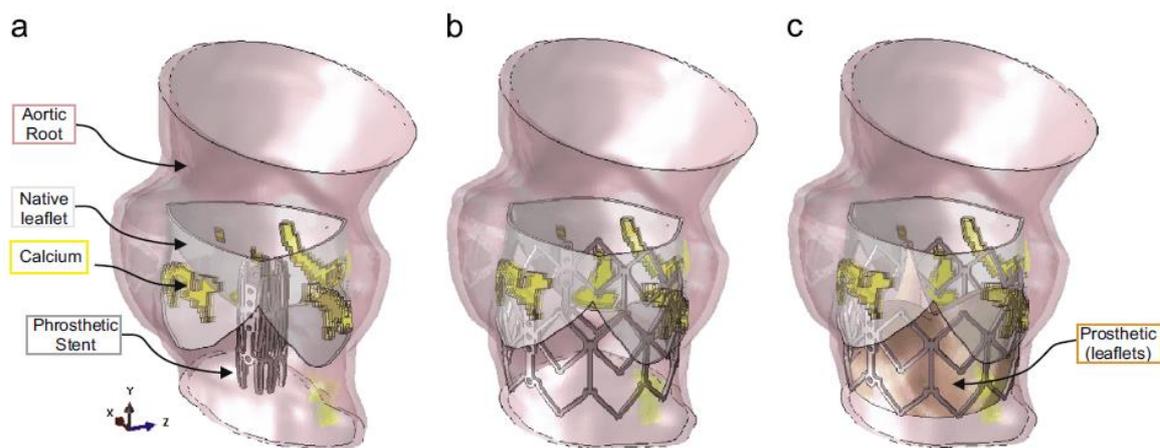


Figura 2.6 Posizionamento dello stent nell'anatomia (a), espansione (b) e mappatura dei lembi (c)

Dalla simulazione dell'espansione dello stent si è valutata l'interazione tra stent e anatomia, mentre dalla simulazione della chiusura valvolare si è stimato il successo o meno dell'impianto. Gli stress alla Von Mises, prodotti sulla parete aortica dall'espansione dello stent, dovrebbero presentare una distribuzione uniforme, tuttavia entrambi i pazienti hanno fatto registrare dei picchi proprio in corrispondenza dei contatti tra metallo e parete interna. Dall'analisi della distanza tra stent e parete sono emersi dati differenti nei due soggetti, nel Paziente 2 è stato misurato un valore di 2 mm, mentre nel Paziente 1 è stata riscontrata un grado di aderenza uniforme. Questo si è proiettato sulla valutazione dell'area associata alla perdita paravalvolare, col Paziente 2 che ha fatto registrare un'area di 36.9 mm^2 , mentre il Paziente 1 un trascurabile 4.1 mm^2 . In entrambi i casi, la forma dell'anatomia e la distribuzione delle calcificazioni non ha permesso allo stent di raggiungere una

configurazione finale perfettamente circolare, che si è rivelata invece ellissoidale. Infine, la simulazione di chiusura della valvola ha portato un'area di coaptazione di 207.3 mm^2 per il Paziente 1 e 164.8 mm^2 per il Paziente 2, fattore influenzato fortemente dall'eccentricità valutata nello stent. I risultati ottenuti si sono dimostrati in buon accordo con i dati di Follow Up, nonostante limiti come approssimazioni sui materiali e sulla modellazione soprattutto del palloncino siano chiaramente presenti. In questo senso, le strategie implementate si prestano bene alle valutazioni fatte, ma non altrettanto bene a studi sul comportamento dello stent, che proprio a causa di un palloncino molto semplificato non avrà la giusta dinamica di deployment.

Un lavoro che valuta quanto è importante modellizzare un dispositivo completo è quello di Bailey et al. [28], che si concentra nello specifico nella valutazione dell'impatto dei lembi protesici e delle clips sul raggiungimento del diametro nominale dello stent post deployment. Nel contempo viene fornita una linea guida completa per la realizzazione del modello, che presenta caratteri molto realistici soprattutto nelle scelte riguardanti il palloncino. Gli autori hanno scelto di basarsi su una SAPIEN XT della Edwards Lifescience del diametro di 26 mm e di eseguire le simulazioni attraverso l'utilizzo di Abaqus Explicit v.6.12. A causa della loro complessa forma, i lembi sono stati prima realizzati in una conformazione piatta e solo dopo sono stati manipolati per ottenere la loro forma funzionale, questo ha semplificato anche il processo di discretizzazione. Sono stati utilizzati 135536 elementi a 4 nodi, con un comportamento del materiale isotropo e iperelastico che segue il modello di Odgen, sebbene il pericardio bovino sia in realtà ortotropico. Lo spessore degli elementi risulta essere 0.3 mm, mentre la densità $1.1 \frac{\text{g}}{\text{m}^3}$.

Sfruttando la simmetria dei tre lobi, ne è stato modellato solo uno, che è poi stato replicato, impostando opportuni carichi e vincoli al fine di ottenere la conformazione finale voluta. Sono state replicate anche le Clips (in polietilene tereftalato) che connettono i vari elementi del dispositivo e la Cuff (in Co-Cr MP35N) dello Stent, rispettivamente discretizzate con circa 10000 elementi tetraedrici di spessore 0.28 mm e 413207 elementi a membrana di spessore 0.01 mm. La maglia dello stent, è stata replicata con 168 elementi esaedrici lineari, con una dimensione caratteristica di 0.08 mm.

I materiali scelti per i tre componenti sono caratterizzati dalle proprietà in **Tabella 2.1**:

	<i>Cuff</i>	<i>Stent e Clips</i>
Modulo Elastico	500 MPa	232 GPa
Sforzo di Snervamento	NA	739 MPa
Coefficiente di Poisson	0.3	0.3
Densità	1.38 g/cm ³	8.4 g/cm ³

Tabella 2.1 Proprietà materiali di Cuff, Stent e Clips.

Il palloncino replica il sistema NovaFlex+ della Edwards Lifesciences, basandosi su fotografie ricavate da un dispositivo reale. La geometria è ricreata gonfia, mediante la generazione di un profilo poi fatto ruotare lungo un asse, geometria discretizzata mediante 428262 elementi a shell triangolari e 368114 elementi a shell quadrati. Da misure sul dispositivo reale è emerso uno spessore di circa 0.08 mm. I parametri del materiale prevedono un modulo elastico di 900 MPa, un coefficiente di Poisson di 0.3 e una densità di $1.1 \frac{g}{cm^3}$. È stata poi ottenuta la configurazione sgonfia scegliendo un avvolgimento di otto lobi. In questo senso sono stati creati due set di nodi, chiamati A e B, ai quali, in due step, sono stati applicati opportuni carichi radiali e tangenziali, in modo da sgonfiare e ruotare le ripiegature create. Come primo passo sono state applicate due forze radiali, al set A di 0.04 N verso l'interno, al set B di 0.02 N verso l'esterno, così da generare i lobi. In secondo luogo il set A è stato vincolato in tutte le direzioni, mentre al set B è stato applicato un carico tangenziale intorno all'asse longitudinale di 0.05 N.

Quanto appena descritto è riassunto graficamente nella **Figura 2.7** seguente:

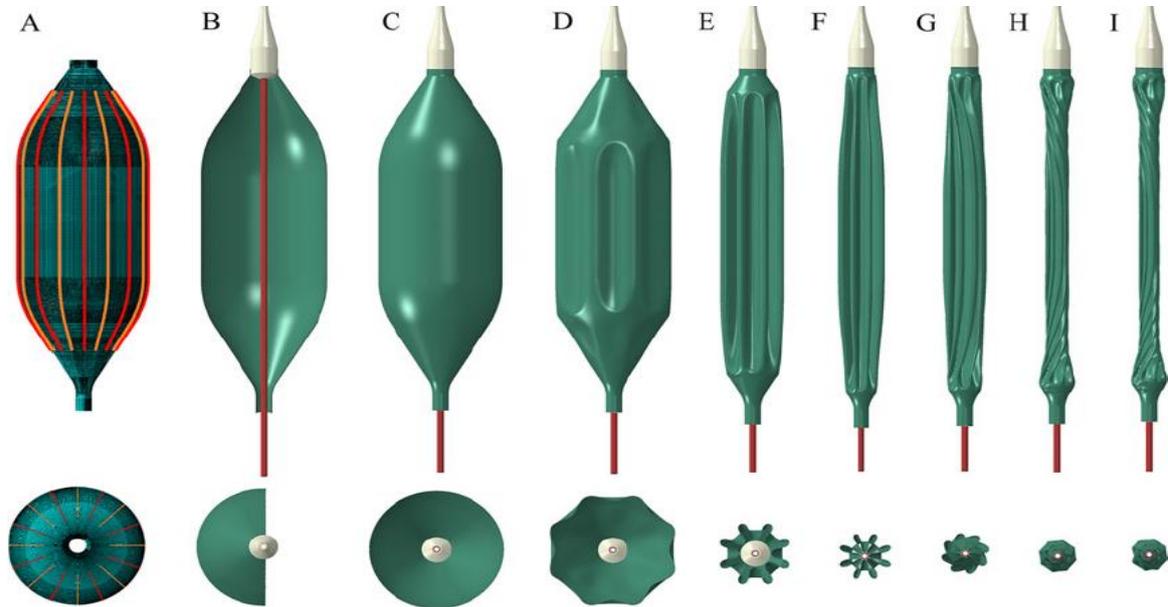


Figura 2.7 Fasi di ottenimento della configurazione sgonfia con avvolgimento sulla guida.

La radice aortica, paziente specifica, è stata ottenuta da analisi di immagini MSCT effettuate su una donna di 60 anni sottoposta ad angiogramma coronarico. Per estrarre il volume interno della radice si è usato lo ScanIP V6 (Simpleware Ltd. 2014), da cui si è derivato il modello della parete, con uno spessore caratteristico di 2.55 mm. I lembi nativi sono stati replicati usando lo stesso software, il loro spessore è stato impostato di 1.5 mm. La discretizzazione è stata fatta rispettivamente con 336562 e 95024 elementi tetraedrici, mentre le proprietà materiali soddisfano i parametri riportati nella **Tabella 2.2**:

	<i>Parete Radice Aortica</i>	<i>Lembi Aortici Nativi</i>
Modulo Elastico	2 MPa	3.3 MPa
Coefficiente di Poisson	0.45	0.3
Densità di Massa	1.1 g/cm ³	1.1 g/cm ³
Coefficiente α di Rayleigh	2000	2000

Tabella 2.2 Proprietà materiali di Parete e Lembi Aortici

Una volta completata la creazione del modello, si è proceduto con la simulazione dell'impianto vero e proprio. Il primo passo, simulato in 0.03 s, prevedeva il crimping dello stent, ottenuto mediante un cilindro in controllo di spostamento, con un diametro finale raggiunto di 10 mm, e l'apertura dei lembi naturali, con l'applicazione di una pressione di 300 kPa. In secondo luogo è stata rimossa la definizione dei contatti tra il cilindro e lo stent, con la possibilità per quest'ultimo di avere una fase di recupero elastico di circa 0.01 s, che ha visto coinvolti anche i lembi. Dopo aver implementato i contatti tra palloncino e stent, si è andati avanti applicando una pressione di 300 kPa sulla superficie interna proprio del palloncino, il tutto lungo un periodo di 0.1 s. Questa pressione, tramite prove computazionali, è stata riscontrata sufficiente per il gonfiaggio completo e quindi il corretto deployment dello stent. Al termine di questa fase, la pressione sulla superficie interna del palloncino è stata gradualmente ridotta in un tempo di 0.02 s, in modo da permettere il recoil funzionale e ripristinare la condizione sgonfia. Tutte le simulazioni hanno riguardato circa due milioni di elementi, facendo registrare, su 16 domini in un 2.4GHz intel Xeon E5-4640 CPU, un tempo totale di 131 h.

Per valutare l'incidenza o meno dei vari componenti del dispositivo, sono state svolte tre simulazioni separate, prima col modello completo, poi trascurando i lembi protesici e infine trascurando sia i lembi che le clips. Le differenze sono state calcolate in termini di posizione media dei nodi dello stent. I risultati suggeriscono differenze molto minime, che vanno da un minimo di 0.0343 mm a un massimo di 0.0956 mm, sottolineando quanto sia la modellizzazione delle clips che la modellizzazione dei lembi protesici abbiano un effetto marginale sul corretto posizionamento dello stent alla fine della fase di deployment.

Wang et al. [29], nel 2015 hanno invece indagato gli esiti di un impianto TAVI in termini di lacerazione aortica, occlusione coronarica e rigurgito paravalvolare. Lo studio ha coinvolto tre pazienti, tutti ad alto rischio di rottura aortica, con un caso retrospettivo e due prospettici. Le anatomie sono state ricreate paziente specifiche, mentre il dispositivo scelto, espandibile con palloncino, è stato quello SAPIEN della Edwards Lifesciences, di diametro pari a 23 mm. Le simulazioni hanno previsto l'utilizzo di Abaqus Explicit v.6.13.

I modelli di radice aortica sono stati ricreati attraverso immagini MSCT, importate all'interno del software Avizo 8.0 (VSG, Burlington, MA) per permettere una ricostruzione in tre dimensioni. Per la discretizzazione si è optato per l'uso di HyperMesh (Altair

Engineering, Inc. MI), includendo nella radice anche i lembi valvolari nativi e le calcificazioni. Gli elementi utilizzati sono elementi solidi tridimensionali, C3D6, C3D4 e C3D8I. Per caratterizzare il comportamento meccanico del tessuto anatomico è stato adottato il modello iperelastico di Holzapfel-Gasser-Ogden [30], considerandolo come composto da un serie di fibre con direzione funzionale a seconda della zona di collocazione. Le calcificazioni sono state implementate come omogenee e con un modulo elastico di 12.6 MPa, mentre il coefficiente di Poisson risulta essere 0.3. Per simulare i danni all'anatomia naturale patologica è stato definito, in Abaqus Explicit, un criterio di danno che tenesse conto di uno sforzo massimo ammissibile di 2.5 MPa.

Il modello dello stent è stato creato basandosi su foto o dati di letteratura, con un'altezza di 14.3 mm e uno spessore di 0.5 mm. Il materiale scelto, l'acciaio inossidabile, è stato modellato con un modulo di elasticità di 193 GPa, un coefficiente di Poisson di 0.3 e uno sforzo di snervamento iniziale di 340 MPa, secondo il modello proposto da Tzamtzis et al. [31]. I lembi protesici non sono stati inclusi a causa dei loro effetti trascurabili. Per il palloncino si è provato invece a replicare il modello Edwards RetroFlex 3, con un diametro di 22 mm, uno spessore di 0.06 e una lunghezza totale di 63 mm, disegnato in configurazione gonfia. Gli elementi usati per la sua discretizzazione sono elementi a membrana tridimensionali a quattro nodi (M3D4).

La simulazione dell'intero processo di impianto è partita come al solito dal crimpaggio dello stent, ottenuto mediante l'applicazione di un controllo in spostamento sullo stent stesso, con un diametro finale raggiunto di 7.3 mm. La configurazione sgonfia del pallone è stata ottenuta mediante un cilindro, sempre in controllo di spostamento, senza alcun vincolo particolare imposto al pallone stesso. In questo modo si è ottenuta una geometria senza alcuna lobatura e con diverse irregolarità, anche a causa degli elementi scelti, a membrana, geometria comunque in grado di essere inserita all'interno dello stent.

Per quanto riguarda il gonfiaggio si è optato per un approccio più realistico rispetto ai precedenti proposti, ossia l'utilizzo del Fluid Cavity, un metodo presente in Abaqus Explicit che simula l'inserimento di un liquido all'interno di un volume, il tutto riassunto graficamente in **Figura 2.11**:

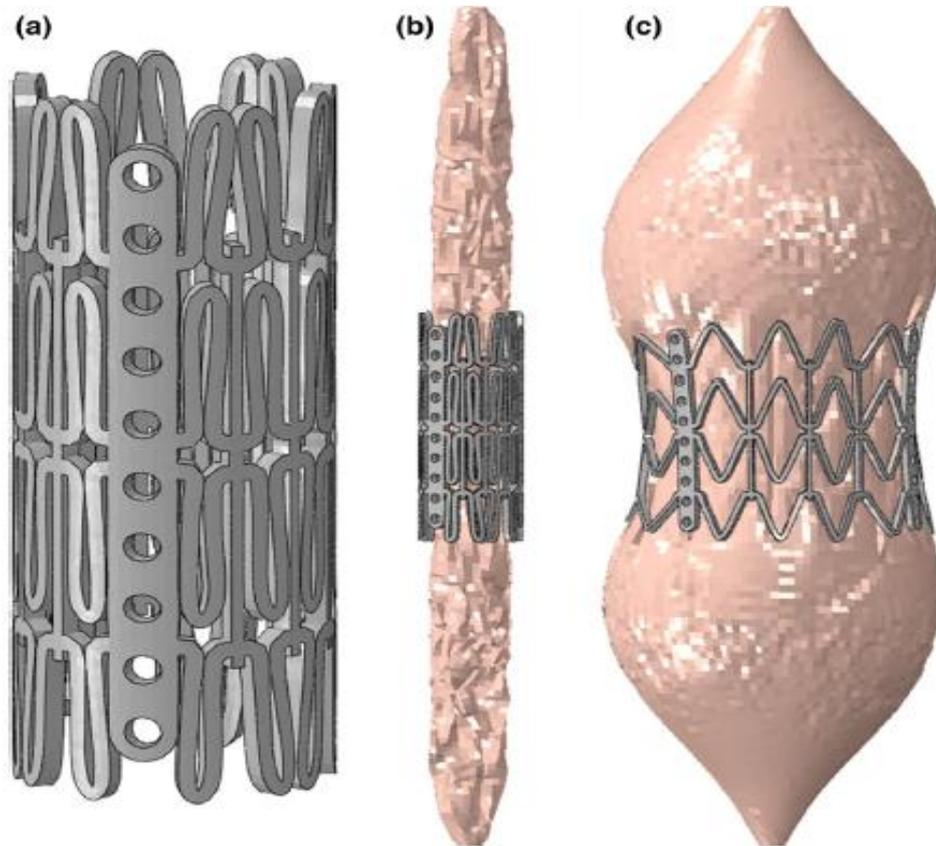


Figura 2.11 Stent crimpato (a), aggiunta del palloncino sgonfio (b) e deployment mediante Fluid Cavity (c).

La dinamica dell'espansione è stata simulata in 1 s, con un flusso di $16 \frac{ml}{s}$. I contatti tra stent e radice aortica sono stati impostati con un coefficiente di frizione di 0.1.

Per il primo paziente, una donna di 94 anni che era stata soggetta in precedenza a impianto TAV, con diametro naturale dell'annulus di 19.6 mm, si sono ottenuti risultati coerenti con quanto avvenuto prima nella realtà. Infatti la distribuzione asimmetrica delle calcificazioni ha costretto lo stent a un'espansione altrettanto asimmetrica, con calcificazioni collocate nel seno coronarico sinistro che, a causa della spinta delle maglie metalliche, hanno inoltre generato uno sforzo tale da arrivare ad una rottura della parete. La forza di contatto tra stent e radice aortica ha raggiunto valori di 137.5 N, quando le maglie erano completamente espanse. La rottura è arrivata ad una pressione del palloncino di 3.5 atm,

con un processo di gonfiaggio che aveva raggiunto l'82%. La posizione della rottura nella simulazione è risultata essere la stessa del reale caso clinico.

Il secondo paziente, un uomo di 65 anni con diametro naturale dell'annulus di 23.7 mm, considerato, da analisi di imaging, un caso al limite per un impianto di TAV, presentava calcificazioni molto severe. Lo studio clinico presentava un alto rischio di rottura aortica e occlusione coronarica. Le simulazioni hanno fatto registrare anche qui un deployment dello stent non uniforme, a causa della asimmetria della distribuzione delle calcificazioni. Inoltre è stata riscontrata una rottura all'88% del processo di gonfiaggio, con anche occlusione coronarica causata da una geometria eccessivamente deformata. Le forze di contatto raggiunte sono state di 41.3 N, con una pressione registrata nel pallone di 3 atm. Si è quindi confermato quanto ipotizzato in sede clinica pre operatoria, con il conseguente annullamento dell'impianto, risultato essere troppo rischioso.

Il terzo soggetto studiato, una donna di 80 anni con calcificazioni molto marcate, riportava un diametro dell'annulus di 19.7 mm. Le simulazioni effettuate hanno evidenziato una leggera possibilità di perdita paravalvolare, ma non essendo emerse altre complicazioni si è optato per eseguire realmente l'impianto, avvenuto poi senza inconvenienti.

Questo studio dimostra come variazioni in sede anatomica, o nella distribuzione delle calcificazioni, possano incidere sul corretto esito di un impianto, al pari di una corretta scelta della dimensione del dispositivo, che ad esempio nel paziente numero due non raggiungeva neanche la dimensione del diametro naturale. Ma nonostante le tante assunzioni presenti, sia nella modellazione dei materiali che nella scelta della sede di impianto, si trova una modellazione del gonfiaggio del pallone molto realistica, che si propone di superare i limiti di analisi precedenti, che avevano optato per cilindri rigidi o per controlli di pressione o spostamento, mentre nella pratica clinica avviene esclusivamente una valutazione volumetrica.

Sturla et al. [32] hanno studiato gli effetti che differenti pattern di calcificazioni hanno sul successo dell'impianto. L'analisi ha previsto la creazione di tre anatomie parametriche (TAVI-1, TAVI-2, TAVI-3), ottenute mediando misure fatte su dieci pazienti sani, a cui poi sono state aggiunte calcificazioni più o meno severe. Le simulazioni sono state effettuate mediante il solutore esplicito LS-DYNA v. 971 (LSTC, Livermore, CA, USA). L'anatomia comprende i seni di Valsalva, i trigoni, i lembi nativi, le calcificazioni e l'aorta

ascendente, con tutti i distretti discretizzati mediante elementi C3D8R, ad eccezione dei lembi, a cui sono stati associati elementi S4R. Per tutta la parete della radice aortica è stata impostata una caratterizzazione elastica lineare e isotropa, con $E=2\text{MPa}$ e $\nu=0.45$, mentre i lembi sono stati considerati iperelastici anisotropi, con l'implementazione del modello a fibre rinforzate presente nella libreria del software. Le calcificazioni sono state inserite tramite uno strato di elementi sopra i lembi nativi, con un modulo di Young pari a $E=10\text{MPa}$ e una caratterizzazione iperelastica permessa dal modello di Ogden. Lo stent scelto è l'Edwards SAPIEN da 26 mm (Edward Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA), disegnato in configurazione espansa e discretizzato con 117000 elementi C3D8R. Le proprietà meccaniche riproducono le caratteristiche dell'acciaio inossidabile X2CrNiMo-18-15-13, implementate mediante un legame elastoplastico basato su un criterio di snervamento alla Von Mises ($E=193\text{GPa}$, $\nu=0.2$, $\sigma_Y(0.2\%)=340\text{MPa}$ e $\sigma_U(48\%)=670\text{MPa}$), la densità è stata impostata pari a $\rho=8000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$. Il pallone è stato disegnato in configurazione gonfia e discretizzato con circa 70000 elementi S4R (spessore 0.3 mm), con caratteristiche materiali elastiche lineari, $E=0.6\text{GPa}$, $\nu=0.45$ e $\rho=1256 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$. La fase di crimping è stata simulata con l'utilizzo di 12 piani rigidi, che hanno costretto lo stent ad un diametro finale di circa 9 mm, così come per il pallone, che ha raggiunto un diametro ovviamente inferiore per poter essere inserito all'interno appunto dello stent. Il deployment è stato poi ottenuto imponendo una pressione sigmoide alla parete interna del pallone, fino al raggiungimento di circa 10MPa. Solo a questo punto sono stati mappati i lembi protesici. I risultati hanno evidenziato una configurazione finale dello stent non perfettamente cilindrica in tutti e tre i modelli (**Figura 2.12**), a causa delle calcificazioni che hanno impedito una corretta espansione, con un effetto a osso di cane [21] evidente, che ha fatto registrare nelle struts commissurali valori in media pari a 15 mm, mentre nella sezione mediale si evidenziavano valori di 13.2 mm circa.

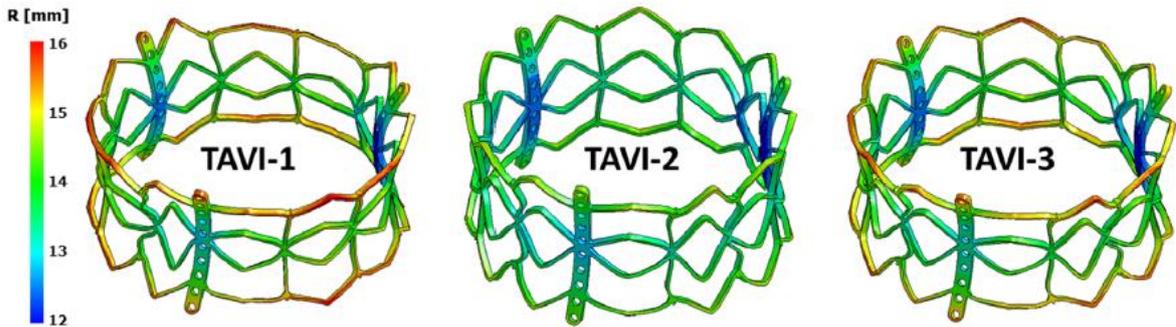


Figura 2.12 Coordinata radiale dello stent dopo il deployment nelle tre anatomie

L'effetto ad osso di cane si è verificato più marcatamente nelle anatomie con calcificazioni più severe, aumentando quindi il rischio di perdita valvolare e di un impianto sub ottimale rispetto alle specifiche di progetto. Dal punto di vista degli stress sono stati trovati valori più elevati nel caso TAVI-1, quello con un pattern di calcificazioni più severo, confermando la possibilità che calcificazioni più marcate portino ad un maggior rischio di embolizzazione e quindi infarto. Le tre diverse configurazioni dei depositi calcificici non hanno invece modificato la dinamica di apertura e chiusura valvolare, con una coaptazione dei lembi in tutti e tre i modelli. Anche in questo caso, il principale limite risiede nelle scelte di modellazione del palloncino e del suo gonfiaggio.

3. MATERIALI E METODI

Nel capitolo precedente si sono descritti i principali studi riguardanti la TAVI presenti in letteratura, il cui obiettivo è quello di valutare sia i parametri associati ad una buona riuscita dell'intervento, sia i risultati dell'intervento stesso. Da questa descrizione è emerso come dal punto di vista anatomico si sia arrivati ad un alto livello di realismo, con le anatomie paziente specifiche che permettono di esaminare output di impianto addirittura sul singolo individuo. Mentre per quanto riguarda le scelte modellistiche di crimping, palloncino e deployment, sono emerse alcune lacune in questo senso, con una scarsa corrispondenza con quelli che sono i reali step di impianto. Questo è sicuramente un limite di tanti studi, come affermato dagli autori stessi, in quanto tutto ciò che si può valutare, in termini di successo o meno dell'intervento, deriva dalla corretta riproduzione del crimping e del deployment dello stent stesso.

3.1 OBIETTIVI DEL LAVORO

Nel presente lavoro si vuole quindi valutare quanto questo distacco dalla realtà possa inficiare il corretto funzionamento del dispositivo, confrontando, dal punto di vista di output ottenuti e costi computazionali, approcci modellistici molto fedeli alla realtà con soluzioni che provano a riprodurre le caratteristiche principali, ma con l'introduzione di alcune semplificazioni. Nello specifico verranno presentate due vie per la modellazione del processo di crimping, due vie per la creazione del palloncino e due metodi per il suo gonfiaggio.

Nel corso dello studio sono stati utilizzati i seguenti software : l'ambiente di calcolo Matlab (Mathworks Inc, Natick, MA, USA), il CAD Gambit (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) e il sistema ad elementi finiti Abaqus CAE/Explicit V.6-10 (Simulia 2012), che permette, con l'utilizzo di metodi impliciti o espliciti, la soluzione di problemi descritti da appropriate equazioni governanti.

I metodi espliciti si prestano molto bene all'analisi di processi temporalmente brevi, caratterizzati da non linearità e dalla presenza di contatti e interazioni variabili tra le parti in gioco. Il tutto perché i metodi espliciti sono condizionatamente stabili, ossia sono stabili se il passo usato per discretizzare le derivate temporali (Δt) rispetta determinate condizioni. In Abaqus/Explicit si utilizza un metodo numerico esplicito centrato, con la stabilità garantita dalla seguente disequazione [33]:

$$\Delta t \leq \frac{2}{w_{max}} \quad (3.1)$$

Con w_{max} frequenza massima del sistema. Ed è proprio questa caratteristica, ossia la presenza di Δt piccoli, che assicura un calcolo più accurato e fine dei contatti e delle forze in gioco. Il tutto porta però a tempi di calcolo più elevati rispetto a metodi numerici impliciti, che essendo incondizionatamente stabili si possono permettere dei Δt maggiori, con quindi meno accuratezza. Con questi ultimi metodi si può imporre a priori la durata della simulazione, scegliendo il passo di discretizzazione temporale [33]. Il problema viene perciò diviso in tanti sotto problemi, con i carichi in gioco che crescono gradualmente fino alla configurazione finale, e le soluzioni calcolate, iterativamente per ogni incremento di carico, secondo il metodo di Newton . Queste caratteristiche permettono inoltre di poter discretizzare le geometrie in gioco con elementi più grandi, a differenza dei metodi espliciti, che richiedono una mesh molto più fine.

In base alle precedenti considerazioni e alle peculiarità del problema studiato, che presenta tempi brevi, gestione di superfici irregolari e quindi contatti complessi, è stato scelto di simulare tutti gli step dell'impianto con l'uso di un solutore esplicito.

3.2 MODELLO GEOMETRICO DI RIFERIMENTO

Il presente lavoro ha visto l'utilizzo di un'anatomia parametrica implementata da Sturla et al. [32], la cui geometria è stata ottenuta in seguito a misure, secondo lo studio di Conti et al., ricavate in vivo da immagini 2D di risonanza magnetica (RM) su dieci pazienti sani. Per riprodurre quelle che sono le caratteristiche peculiari di una radice aortica e per avere una geometria che comunque dia indicazioni a livello generale, i dati ottenuti sono stati normalizzati sul singolo soggetto, in modo da annullare le eventuali peculiarità di ogni singolo soggetto. Nello specifico, le suddette misure, sono state normalizzate rispetto all'annulus aortico e mediate tra loro, in modo da ottenere poi una geometria con diametro dell'annulus pari a 24 mm.

Il modello comprende il tratto prossimale di efflusso del ventricolo sinistro ed include i triangoli interleaflets, i seni di Valsalva, la valvola aortica e il primo tratto di aorta ascendente. In **Figura 3.1** uno schema del modello con i parametri principali sintetizzati in **Tabella 3.1**.

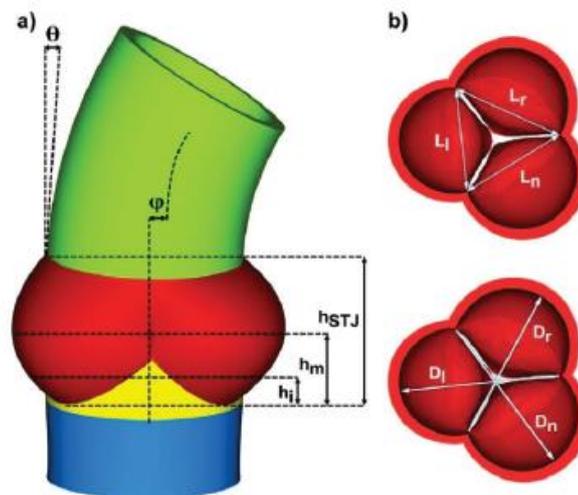


Figura 3.1 Modello e misure di riferimento per la creazione della geometria utilizzata

	<i>Destro</i>	<i>Sinistro</i>	<i>Non Coronarico</i>
Distanza intercommissurale (L)	24.2 ± 4.0	21.1 ± 3.0	22.0 ± 3.6
Diametro dell'annulus (Da)	23.9 ± 3.8	25.6 ± 4.7	25.6 ± 3.2
Ampiezza intermedia (DI)	31.1 ± 4.2	31.9 ± 5.0	32.7 ± 6.2
Altezza intermedia (hI)	6.1 ± 1.5	6.2 ± 1.1	6.6 ± 1.5
Ampiezza massima (Dm)	32.1 ± 6.0	32.4 ± 5.4	35.1 ± 4.0
Altezza all'ampiezza max (hm)	10.8 ± 2.6	11.4 ± 2.5	11.9 ± 2.9
Diametro STJ (DSTJ)	27.1 ± 6.6	25.9 ± 5.8	29.9 ± 4.1
Altezza dei seni (hSTJ)	21.9 ± 3.9	21.2 ± 4.2	22.0 ± 3.4

Tabella 3.1 Misure del modello geometrico utilizzato

I valori ottenuti dalle misurazioni sono poi stati integrati a dati presenti in letteratura [34] su spessore e superficie dei lembi valvolari, e curvatura del tratto di aorta ascendente. In particolare sono stati assegnati ai lembi spessori non uniformi, con uno spessore maggiore che si registra nel lembo non coronarico, soprattutto in corrispondenza del margine libero (**Figura 3.2**) (**Tabella 3.2**).

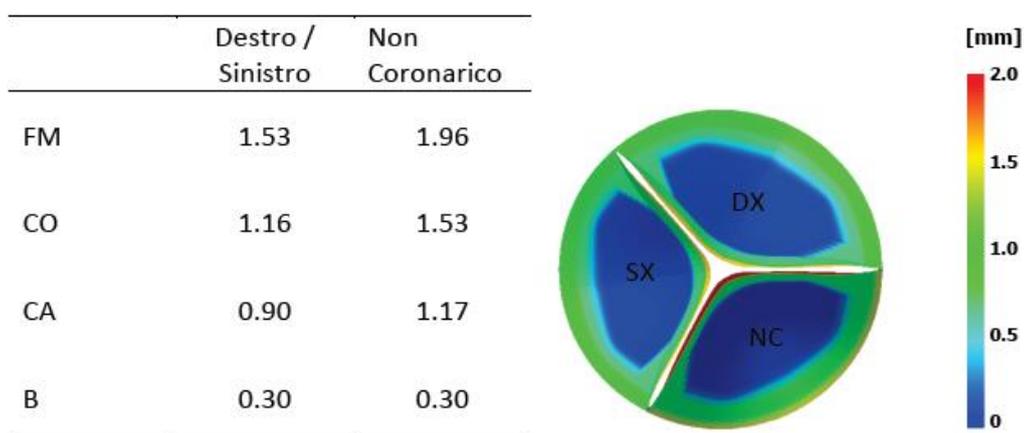


Tabella 3.2 e Figura 3.2 Spessori dei tre lembi con relativa mappa colorimetrica

All'aorta ascendente e ai triangoli interleaflets è stato assegnato uno spessore di 2.3 mm, mentre ai seni di Valsalva uno di 1.6 mm e ai lembi uno di 0.3 mm.

La discretizzazione del modello ha visto invece l'utilizzo di 4700 elementi shell a 4 nodi a integrazione ridotta (S4R) per i lembi valvolari, mentre le restanti parti sono state discretizzate con elementi solidi esaedrici a integrazione ridotta (C3D8R). Sono state inoltre introdotte le calcificazioni, applicando uno strato di elementi brick (C3D8R) sopra i lembi valvolari, in modo da poter ottenere calcificazioni con spessori variabili lungo la superficie dei lembi (**Figura 3.3**).

Per quanto riguarda la modellizzazione biomeccanica, per semplicità, è stato assegnato un comportamento elastico, lineare e isotropo a tutti i componenti. Precisamente si è associato ad aorta, triangoli, seni e lembi un modulo di Young pari a $E=2\text{MPa}$, una densità pari a $\rho=1100\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ e un coefficiente di Poisson pari a $\nu=0.45$, mentre per le calcificazioni è stato scelto un $E=10\text{MPa}$, una $\rho=1600\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ e un $\nu=0.495$. Per questi ultimi valori si è cercato di attenersi a quanto presente nel maggior numero di studi in letteratura, sebbene la rigidità delle calcificazioni si inserisca in un range molto ampio, che va appunto da 10MPa a circa 60GPa, come evidente dai lavori di Wang et al. [29] e di Morganti et al.[25].

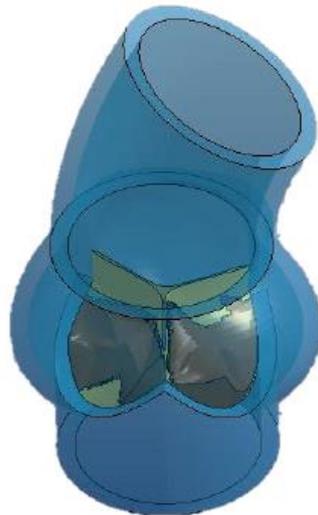


Figura 3.3 Riproduzione numerica della radice aortica, con relativi lembi e calcificazioni.

3.3 DISPOSITIVO TAV

3.3.1 Stent

Lo stent della TAV su cui è basato lo studio è l'Edwards SAPIEN (**Figura 3.4**). Quest'ultimo è realizzato in una lega di acciaio inossidabile la cui struttura è costituita da 4 file circolari di aste oblique disposte a zig zag, intervallate da 12 aste verticali uniformemente distribuite in direzione circonferenziale; 3 di queste, disposte ogni 120° in corrispondenza delle commissure valvolari, sono aste più larghe e forate, alle quali vengono suturati e fissati i margini verticali dei lembi protesici. La geometria è caratterizzata da un diametro esterno in configurazione espansa di 26 mm, un'altezza di 16 mm e uno spessore uniforme di 0.57 mm. La larghezza delle aste è invece variabile, in particolare è pari a 0.3 mm per le aste oblique, 0.25 mm per quelle verticali, 1.3 mm per quelle forate. In figura un'immagine dello stent con evidenziate le misure principali.

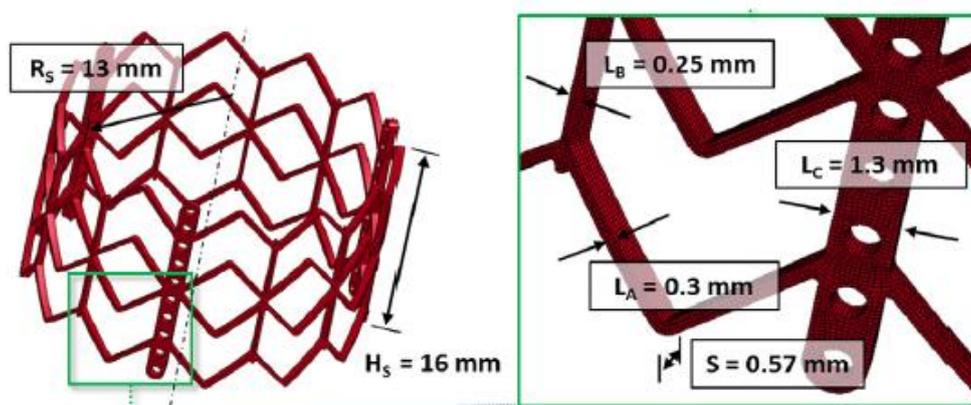


Figura 3.4 Riproduzione numerica dello stent con le rispettive misure

Il modello è stato ricavato dal lavoro di Sturla et al. [32], con una semplice conversione da LS-DYNA ad Abaqus. La discretizzazione ha visto l'uso di 116928 elementi esaedrici a 8 nodi a integrazione ridotta (C3D8R), con dimensione caratteristica di 0.1 mm, elementi che garantiscono un buon livello di stabilità. Il materiale di cui è composto è un acciaio inossidabile, il X2CrNiMo-18-15-13 [31], riprodotto mediante l'implementazione di un comportamento elastoplastico alla von Mises (**Figura 3.5**), caratterizzato dai seguenti

parametri: $E=193$ GPa, $\nu=0.2$, $\sigma_Y=340$ MPa (0.2%), $\sigma_U=670$ MPa (48%), $\rho=8000 \frac{kg}{m^3}$. Il comportamento del materiale, in termini di sforzi e deformazioni, permette, in Abaqus, di definirne la componente plastica tramite l'uso della keyword *Plastic, seguita semplicemente dagli sforzi σ_Y e σ_U , associati ai rispettivi valori di ϵ_{pl} (Deformazione Plastica). Una parte plastica non lineare avrebbe invece richiesto una tabulazione $\sigma_Y-\epsilon_{pl}$ composta da più punti. Il comportamento elastico è stato implementato mediante la keyword *Elastic, seguita dal modulo di elasticità e dal coefficiente di Poisson.

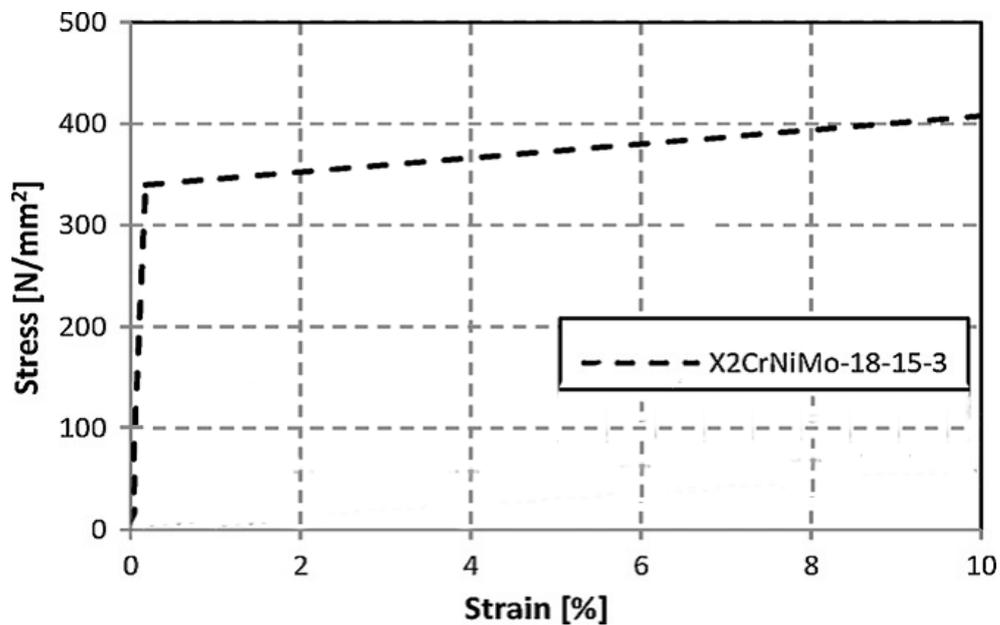


Figura 3.5 Curva che descrive le proprietà materiali dell'acciaio inossidabile costituente lo stent, Tzamtzis et al.

In letteratura sono presenti due approcci per simulare questo processo, in uno, e più usato, si utilizza un cilindro [25], nell'altro, più fedele alla realtà, dodici piani rigidi [32]. In entrambi i casi si applica un controllo di spostamento, con lo stent che viene compresso fino al raggiungimento del diametro desiderato. Al termine di questa fase c'è poi sempre un periodo di recupero elastico dello stent, permesso dalla rimozione dei contatti con cilindro o piani.

3.3.2 Palloncino

Le indicazioni date dalla Edwards Lifescience impongono, per uno stent dal diametro esterno di 26 mm, l'uso di un palloncino dal diametro esterno di 23 mm. Il materiale del palloncino è il Nylon11. La geometria di riferimento del palloncino è quella ricavata dal RetroFlex Delivery System, con una parte centrale cilindrica di 30 mm circa, detta Working Length, e due estremità coniche, con una lunghezza totale tuttavia non precisata. Nei datasheets si fa infatti solo riferimento a diametro esterno, lunghezza di lavoro e lunghezza totale del Delivery System. Oltre questi parametri troviamo i dati utili per il gonfiaggio (**Figura 3.6**), in termini di volume inserito, pressione nominale e pressione a rottura (RBP).

RETROFLEX BALLOON CATHETER (3 cm Balloon)

ADDITIONAL SPECIFICATIONS	26 mm valve
Balloon catheter dimensions	23 mm x 3 cm x 130 cm
Guidewire compatibility	0.035*
Minimum introducer sheath size	14F
Nominal pressure	4 ATM
Nominal volume	16 mL
Rated burst pressure	6 ATM

Figura 3.6 Specifiche tecniche del palloncino

Se il volume indicato non permette un corretto deployment dello stent, è consentito aggiungerne, a patto di non raggiungere la pressione di rottura, questo è quanto suggerisce la casa produttrice. Non essendoci indicazioni precise sulla lunghezza del pallone, basandosi sui lavori presenti in letteratura, è stata scelta una lunghezza di 60 mm.

Partendo quindi da questi dati, si sono indagate due vie di modellazione del pallone stesso, una più realistica (Palloncino A) e una meno (Palloncino B), che cerca di riprodurre le caratteristiche essenziali ma con alcune approssimazioni. Si sono inoltre analizzate due possibilità per effettuare il gonfiaggio, ossia l'inserimento di un volume di fluido, tramite

la keyword *Fluid Cavity presente in Abaqus, e l'imposizione di una pressione sulla parete interna del pallone stesso. Il tutto verrà descritto nel dettaglio nei paragrafi seguenti.

Considerando i dati riassunti sopra, e osservando foto ricavate dal sito della Edwards Lifescience, è stato riprodotto un palloncino gonfio più fedele possibile all'originale (Palloncino A), con un diametro esterno di 23 mm, una working length di 30 mm e una lunghezza di 60 mm. Il disegno è stato eseguito mediante il CAE di Abaqus, data la simmetria ne è stata riprodotta solo metà sezione (**Figura 3.7**), che poi è stata ruotata di 360° lungo l'asse longitudinale. Si è poi aggiunta, all'interno, la guida cilindrica, caratterizzata da un diametro di 2 mm, guida che rimane appunto interna e non esce dal pallone, che è chiuso.

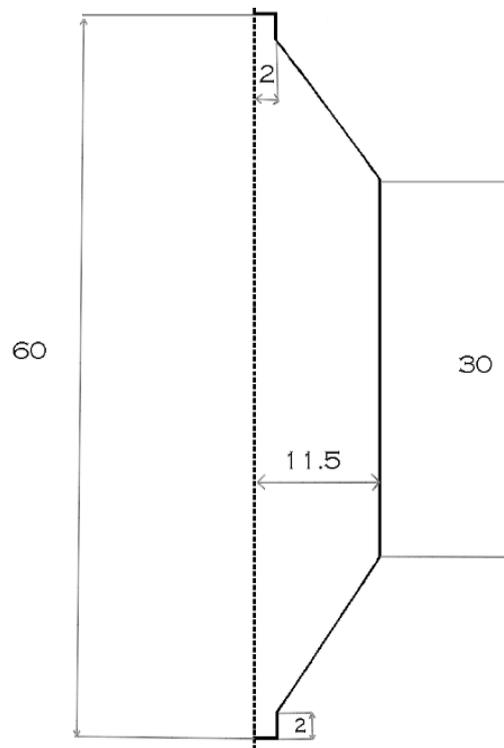


Figura 3.7 Sezione del pallone senza la guida

La guida è stata definita come *Rigid Body, discretizzata con 4074 elementi rigidi (R3D4), mentre il pallone è stato discretizzato con circa 60000 elementi a shell a integrazione ridotta (S4R) di spessore pari a 0.1 mm e dimensione caratteristica pari a 0.2 mm (**Figura 3.8**). Questa scelta per il pallone è dovuta al fatto che gli elementi a shell gestiscono molto bene le sollecitazioni flessionali [33], nonostante richiedano dei tempi di simulazione

maggiori rispetto ad esempio agli elementi a membrana, che però non permetterebbero una corretta gestione delle deformazioni nella fase di sgonfiaggio. Il materiale è stato modellato mediante un comportamento lineare elastico e isotropo, con $E=0.6\text{MPa}$, $\nu=0.45$ e $\rho=1256 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$.

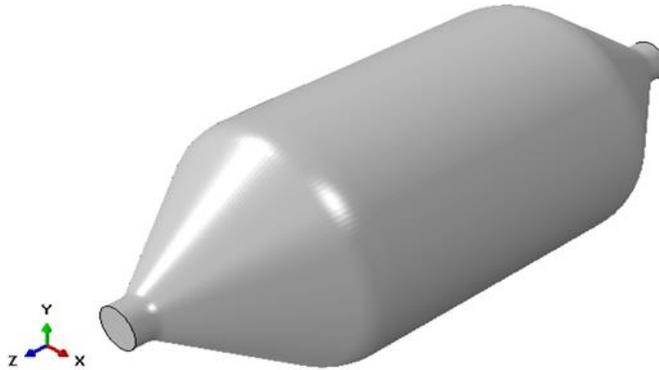


Figura 3.8 Riproduzione computazionale del Palloncino A

Basandosi su quanto presente in letteratura [21] si è cercato di arrivare ad una conformazione sgonfia caratterizzata da una geometria trilobata. Per far ciò si sono create tre file longitudinali di nodi, a 120° l'una dall'altra, poi, per una questione di stabilità, è stata definita la superficie interna come somma delle tre superfici generate dalle file di nodi stesse. I nodi sono poi stati bloccati in tutte le direzioni mediante la keyword `*Boundary`, così come i nodi dei tappi del pallone, mentre sulle superfici è stata imposta una pressione negativa con una rampa lineare pari a 0 MPa a $t=0\text{ s}$, e a -0.08 MPa a $t=0.05\text{ s}$, con quest'ultimo settato come tempo di simulazione di questo primo `*Step`. A questo punto, per imporre una rotazione al modello, è stata applicata, in un secondo `Step` di $0,05\text{ s}$, una forza di 0.15 N lungo θ (il sistema di riferimento definito è cilindrico) alle tre file di nodi, libere stavolta di muoversi in tutte le direzioni, con i tappi ancora bloccati. La forza è stata definita tramite la keyword `*Cload`, seguita dal comando `Follower`, che permette alla forza stessa di seguire il movimento del nodo su cui sta agendo [33]. L'interazione tra pallone e sé stesso è stata definita tramite una `*Friction` di 0.2 , mentre tra pallone e guida è stata imposta una `*Friction` pari a 5 . Per arrivare alla geometria finale è stato necessario un altro `Step` di 0.25 s , in cui un cilindro, in controllo di spostamento, ha permesso al palloncino di arrivare a un diametro finale di 8.5 mm . In questa fase si sono mantenute le pressioni sulle superfici interne, ma dimezzate (pari quindi a 0.04 MPa) con le forze sui nodi anch'esse

attive e leggermente ridotte (pari a 0.1 N). Questi ultimi vincoli sono necessari per non permettere al pallone di rilassarsi e quindi perdere la conformazione voluta (**Figura 3.9**).

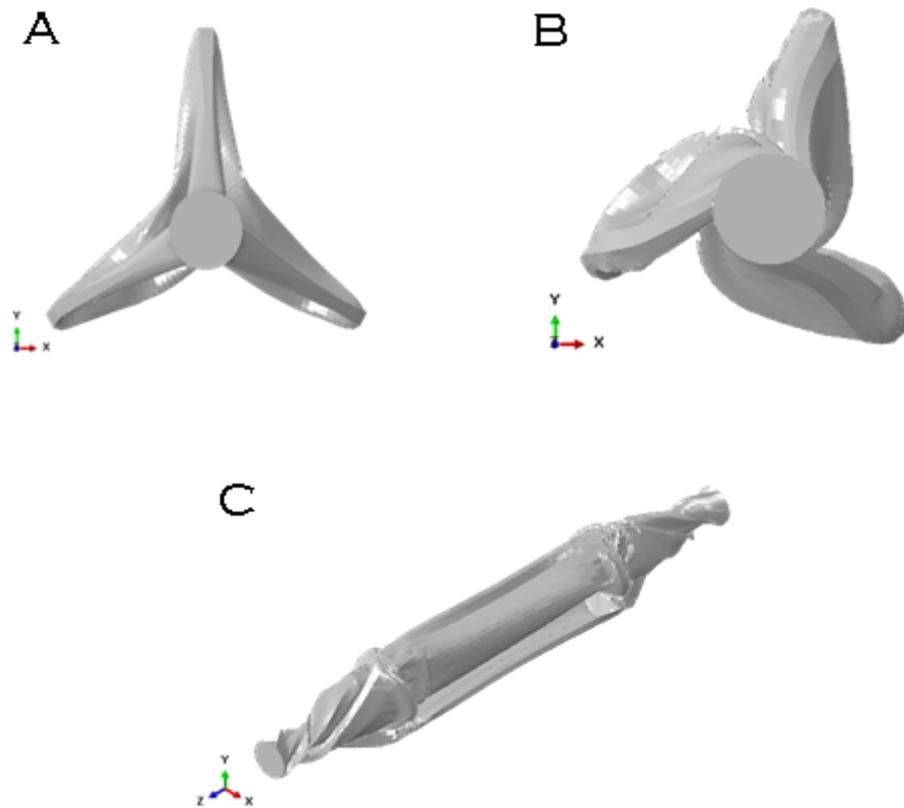


Figura 3.9 Configurazione sgonfia (A), Configurazione parzialmente ruotata (B), Configurazione finale crimpata tramite cilindro (C).

La simulazione, con circa 65000 elementi totali, è terminata con successo in 114 ore (Nodo 4). Testando la tenuta del pallone in gonfiaggio libero tramite l'imposizione di una rampa di pressione, è tuttavia emerso che la mesh non è risultata abbastanza fine per catturare tutte le flessioni a cui è andato incontro il pallone. Gonfiando, infatti, si sono marcate come zone più critiche quelle dei due tratti conici, in prossimità dei tappi, con compenetrazione di alcuni elementi con impedimento di una conformazione finale gonfia corretta. Il tutto si mantiene sia considerando il pallone stress free, sia importando i valori di stress dalle simulazioni di sgonfiaggio descritte in precedenza. La soluzione più immediata sarebbe stata quella di aumentare il numero di elementi della mesh e poi procedere di nuovo agli step di sgonfiaggio, ma andando ad aumentare ancora di più i tempi di simulazione, che già si evidenziavano come molto alti (114 ore). Si è quindi giunti

a un compromesso, ossia si è tralasciata la ricerca di una trilobatura, optando per una geometria sgonfia più irregolare, ma con lo stesso livello di finezza di mesh descritto sopra (**Figura 3.10**). In questo senso si è proceduto mediante un semplice crimping con un cilindro in controllo di spostamento, come presente in molti lavori che si possono trovare in letteratura [32][35]. Si è scelto di agire analogamente a quanto descritto in precedenza per lo stent, con un cilindro con un modulo di Young pari al doppio rispetto a quello del pallone, e un controllo di spostamento fino a un diametro finale di circa 8.5 mm. I self contacts del pallone sono stati impostati con una *Friction di 0.2 tramite un General Contact e uno Scale Penalty con fattore pari a 5, mentre tra il cilindro e il pallone è stato impostato un Frictionless Contact. L'assenza di Friction si è rivelata più facilmente gestibile per il palloncino, che rispondeva ad una Friction (seppur bassa, 0.2) con spostamenti troppo rapidi e a tratti impulsivi.

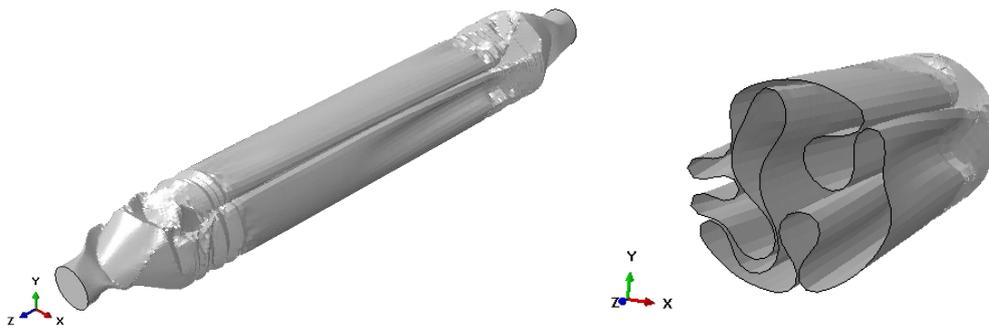


Figura 3.10 Pallone crimpato con cilindro (sinistra) e dettaglio della sezione centrale (destra)

L'approccio descritto ha permesso di imporre delle sollecitazioni minori nei confronti del modello, che nel test di gonfiaggio preliminare ha gestito senza problemi le deformazioni subite, tornando alla conformazione gonfia di partenza. Questa risposta si è mantenuta anche passando dalle shell agli elementi a membrana (M3D4), che rispetto alle S4R hanno un minor costo computazionale. La simulazione è terminata con successo in 6 ore.

Basandosi sui dati forniti sopra, ossia di lunghezza di lavoro, volume e soprattutto pressione di inflation e RBP, si è pensato di arrivare a definire un pallone simile a quello reale (Palloncino B), ma che mantenesse la trilobatura nella conformazione sgonfia. Per far ciò si è partiti da una fetta della porzione cilindrica del pallone gonfio, quindi caratterizzata solamente da un diametro di 23 mm e una lunghezza di 4 mm, con la corrispondente parte della guida interna, anch'essa ovviamente lunga 4 mm. La fettuccia è stata discretizzata

con 288 elementi a shell (S4R), anche in questo caso per l'ottima risposta a sollecitazioni flessionali, la guida invece con 400 elementi rigidi (R3D4) e la conseguente definizione di corpo rigido. Si è quindi proceduto col definire tre file di nodi a 120° l'una dall'altra, bloccate in tutte le direzioni, e ad applicare una rampa lineare di pressione negativa sulla superficie interna, il tutto per un $t=0.05$ s, in linea con quanto descritto in precedenza. I parametri del materiale e dei contatti sono rimasti invariati rispetto a quanto già presentato. Questo step ha permesso di arrivare a una conformazione "sgonfia" trilobata. Si sono poi tolti i vincoli sulle tre file di nodi e si è applicata stavolta alle superfici esterne delle lobature una forza, sufficiente da far ruotare il modello e generare il classico avvolgimento sulla guida. Il diametro esterno del pallone sgonfio è risultato sufficiente e non ha quindi avuto bisogno di un crimpaggio con cilindro (**Figura 3.11**).

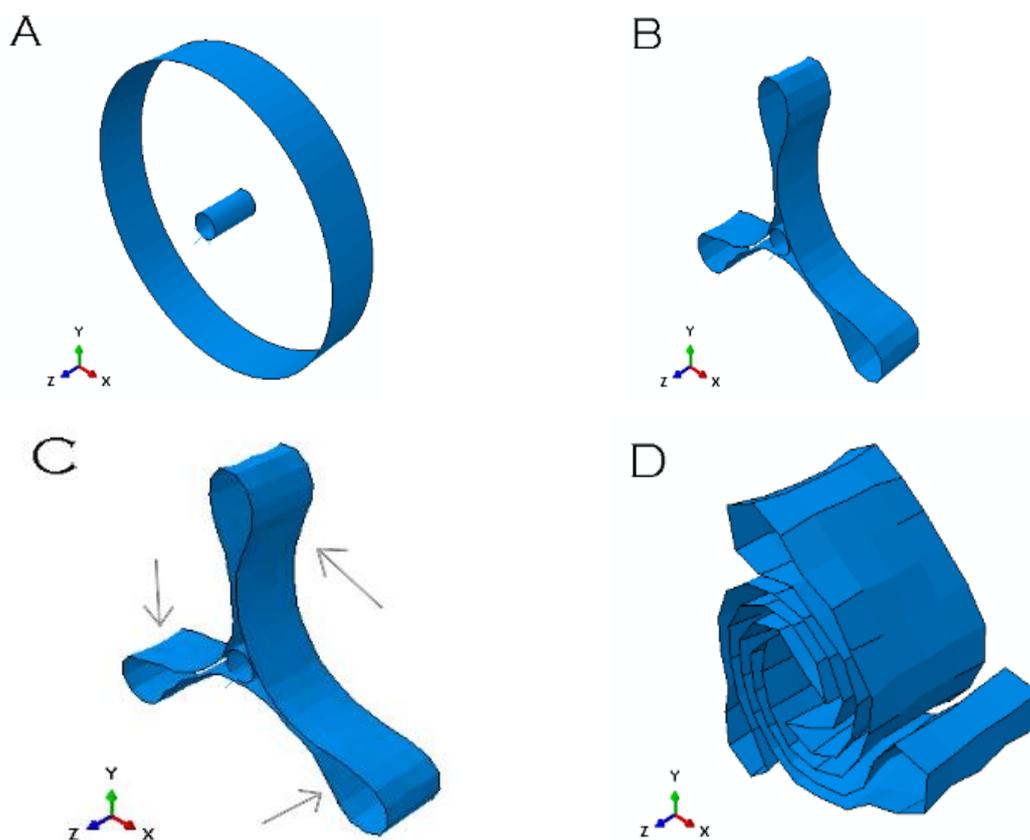


Figura 3.11 Fettuccia e guida (A), sgonfiaggio (B), applicazione forze (C) e rotazione (D)

A questo punto si sono estratti i nodi corrispondenti ad una coordinata Z, che rappresentassero bene la geometria voluta, si sono importati in Gambit e si è creato nuovamente il profilo esterno. Si è proceduto nuovamente a creare la mesh in Gambit,

imponendo una dimensione di 0.2 mm, generando anche la superficie che agirà da tappo, fondamentale per permettere un gonfiaggio tramite volume in ingresso. Questo infatti è il motivo per cui si è passati per il software Gambit, generare due tappi che combaciassero perfettamente in modo da chiudere il volume che poi si andrà a creare, che chiaramente non deve avere nessuno sbocco verso l'esterno. Una volta ottenute le nuove coordinate dei nodi, si è generato uno script in Matlab, che ripetesse la sezione più volte, a distanza costante pari a $x=0.2$ imposta, in modo da creare virtualmente un'estrusione di lunghezza 60 mm (**Figura 3.12**). Sempre tramite Matlab si è generata la mesh del profilo virtualmente estruso, tramite uno script che ripetesse la sintassi di Abaqus per generare un elemento a 4 nodi (**Figura 3.13**).

In questo modo, considerando il pallone stress free, è stato possibile il passaggio a elementi a membrana (M3D4), con minori costi computazionali rispetto alle shell.

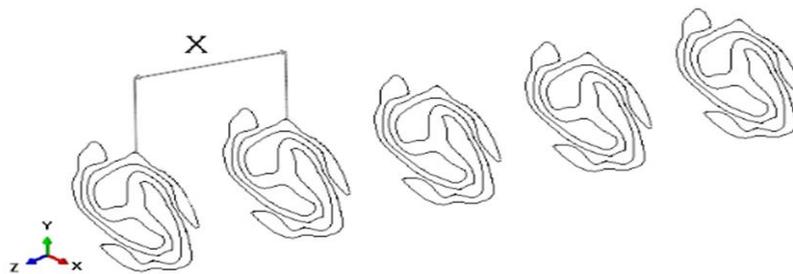


Figura 3.12 Generazione di una sorta di estrusione della sezione di partenza



Figura 3.13 Palloncino B in conformazione finale sgonfia chiusa

Si è quindi creato un pallone sgonfio discretizzato con circa 70000 elementi a membrana (M3D4) con dimensione caratteristica pari a 0.2 mm. Per arrivare ad ottenere una conformazione gonfia come quella reale, in fase di gonfiaggio si sono attivati i contatti solo nella parte centrale, con una lunghezza di poco superiore alla working length, bloccando i tappi del pallone imponendo ai suoi nodi mobilità nulla in ogni direzione. Questo permette una compenetrazione da parte delle superfici del pallone stesso, creando appunto la forma realistica descritta prima (**Figura 3.14**).

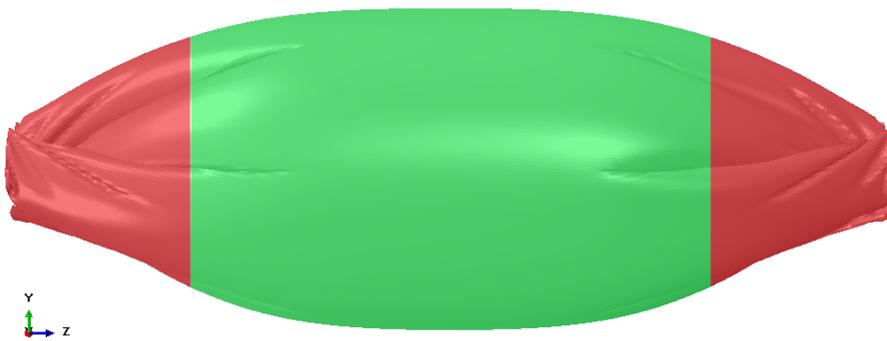


Figura 3.14 In verde la zona in cui i contatti sono attivi, in rosso le zone in cui è permessa intersezione tra le superfici.

I vincoli imposti a questa geometria hanno costretto a modificare la lunghezza del pallone, che con una $L=60\text{mm}$ non riusciva a mantenere i 30mm di working length, raggiungendo valori vicini a circa 22mm. Si è perciò passati ad una lunghezza pari a $L=70\text{mm}$, in modo da rispettare le specifiche del dispositivo, aumentando quindi di poco il numero di elementi della mesh, che è passato a circa 80000. In seguito verranno descritte le strategie impiegate per modellare il gonfiaggio.

3.4 IMPIANTO TAV

3.4.1 Crimping

Il processo di crimping dello stent avviene direttamente in sala operatoria, attraverso uno strumento apposito fornito dal produttore della TAV. Per la valvola Sapien, il dispositivo adibito al crimping dello stent è mostrato in **Figura 3.15**. Dopo essere stato posto sul catetere provvisto di palloncino, lo stent viene posizionato all'interno dell'apertura centrale del dispositivo. Tale apertura è delimitata da dodici piani rigidi, disposti tangenzialmente all'asse dell'apertura: ruotando la maniglia esterna, i piani si avvicinano progressivamente all'asse, imponendo una diminuzione del diametro dello stent che raggiunge, in configurazione crimpata, un diametro esterno di 9.5 mm.



Figura 3.15 Strumento usato per crimpare lo stent mediante l'uso di 12 piani rigidi al suo interno

Di seguito verranno descritte due possibili scelte modellistiche per questo step.

Una prima possibilità è quella del crimping mediante l'uso di piani rigidi. Vista la semplicità della geometria, i piani sono stati creati direttamente dal CAE di Abaqus. Per prima cosa si sono ricavate le coordinate dei vertici di un dodecaedro, circoscritto in un cerchio di diametro pari a 28 mm. In seguito sono stati definiti altri 12 punti, collocati esattamente al centro dei lati del poligono ed aventi la funzione di Reference Point. La generazione dei 12 piani rigidi ha previsto invece una definizione dei segmenti del

dodecaedro nel solo piano X-Y, col software che va a generare una lunghezza infinita lungo Z, sebbene nel CAE questa lunghezza venga virtualmente regolata a seconda dei contatti in gioco. Le superfici interne dei piani sono state definite come Analytical Surface mediante la keyword *Rigid Body. Di seguito il file di input per la creazione di un piano:

```
*Node, Nset=RefPt_1
  200011,      -14.,      0.,      0.
*Surface, type=CYLINDER, name=Surf_1
0, 0, 0, 1, 0, 0,
0, 0, -1
START,      -14.,      3.75
LINE,      -14.,      -3.75
*Rigid Body, ref node=RefPt_1, analytical surface=Surf_1
```

Quanto precede viene ripetuto per ogni piano e non prevede la creazione di alcun tipo di mesh, e neanche la definizione di alcun tipo di materiale per i piani stessi. Il tempo di simulazione è stato impostato di 1s, mentre l'incremento tempo stabile massimo permesso si è settato a $\Delta t=5 \cdot 10^{-7}$. Visto il tipo di discretizzazione implementata per lo stent, è stato necessario applicare uno scalamento della massa mediante la keyword *Mass Scaling, in modo da diminuire i tempi computazionali. Nello specifico è stato impostato un *Fixed Mass Scaling con un $dt=1 \cdot 10^{-6}$ e un Type=Below Min. Mediante il mass scaling si aumenta la densità di alcune parti del modello, facendo aumentare il Δt minimo e quindi diminuendo appunto i tempi di simulazione. Tuttavia, in questo modo, si aumenta l'inerzia del sistema, bisogna perciò fare attenzione a non modificare la dinamica del processo simulato. In particolare viene valutato il rapporto tra energia cinetica ed energia interna del modello, con tale valore che non deve superare il 5% [36]. Inoltre si è imposto un *Bulk Viscosity con linear bulk viscosity pari a 0.06 e quadratic bulk viscosity pari a 1.2, che Abaqus comunque definisce in automatico per smorzare parzialmente gli effetti inerziali. I contatti tra stent e piani sono stati definiti mediante la keyword *Contact, con poi la definizione di un General Contact, controllato mediante uno Scale Penalty con coefficiente 10 e una *Friction pari a 0.2. Il diametro dello stent è stato ridotto fino a 9.5 mm, con i piani che hanno seguito rigidamente il movimento radiale imposto ai Reference Points (**Figura 3.16**) grazie al controllo di spostamento e al sistema di coordinate locali definito come cilindrico. Non è stato necessario applicare nessun vincolo per impedire movimenti rigidi dello stent, con quindi tutti i nodi, anche quelli della sezione centrale, liberi di muoversi in tutte le direzioni. Non sono stati inclusi i contatti tra i vari piani, permettendo

quindi fra loro sovrapposizioni. Dopo la fase di crimping iniziale, si sono rimossi i contatti tra stent e piani per un tempo di 0.3s, permettendo un parziale recupero elastico al dispositivo.

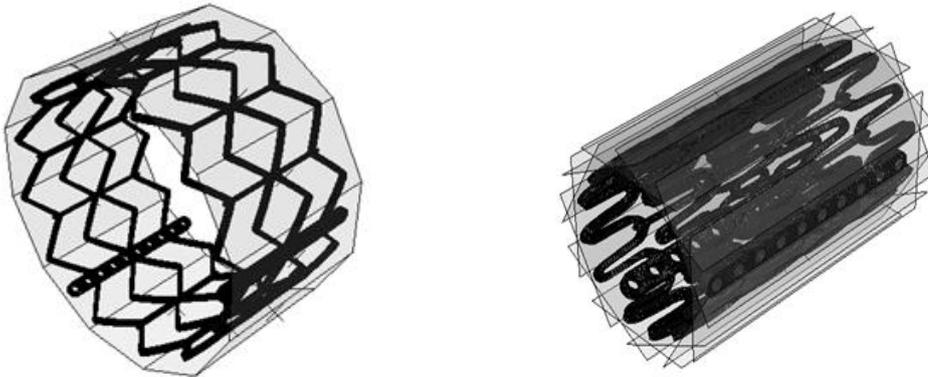


Figura 3.16 Fase iniziale (sinistra) e finale (destra) del crimping mediante piani rigidi.

Un'altra via è quella del crimping mediante l'uso di un cilindro in controllo di spostamento. Anche nel seguente caso il cilindro è stato disegnato direttamente su Abaqus, con una lunghezza di 30 mm e un diametro iniziale di 27 mm. La discretizzazione è stata svolta tramite 2550 elementi a shell a 4 nodi a integrazione ridotta (S4R), con uno spessore di 0.6 mm e una dimensione caratteristica di 1 mm. Il cilindro è stato modellato con un materiale elastico lineare, con densità e coefficiente di Poisson pari a quelle dello stent ($\rho=8000 \frac{kg}{m^3}$, $\nu=0.2$), mentre il modulo di elasticità è stato impostato pari a $E=400$ GPa. I contatti sono stati definiti come General Contact, con le superfici caratterizzate da una *Friction di 0.2, coerentemente con i lavori presenti in letteratura. Il processo è stato simulato con uno step di $t=1s$, con un Δt massimo permesso di $5 \cdot 10^{-7}$. È stato fissato anche un *Fixed Mass Scaling con un $dt=1 \cdot 10^{-6}$ e un Type=Below Min, oltre ad un *Bulk Viscosity con linear bulk viscosity pari a 0.06 e quadratic bulk viscosity pari a 1.2. Le condizioni al contorno, in coordinate cilindriche, sono state stabilite per una riduzione del diametro dello stent a 9.5 mm, col cilindro capace di muoversi solo in direzione radiale (**Figura 3.17**). Lo stent non può essere vincolato lungo z, perché durante il processo deve andare incontro ad un corretto Foreshortening, quindi per evitare movimenti indesiderati è stato necessario bloccare, lungo z, tre nodi nella sezione centrale a 120° gradi di distanza l'uno dall'altro. Anche questo tipo di risposta dello stent, con la necessità di vincoli nella sezione centrale, è coerente con quanto presente in letteratura. Al termine di questo step,

sono stati rimossi i contatti tra cilindro e stent, permettendo il recupero elastico in un tempo fissato a 0.3s.

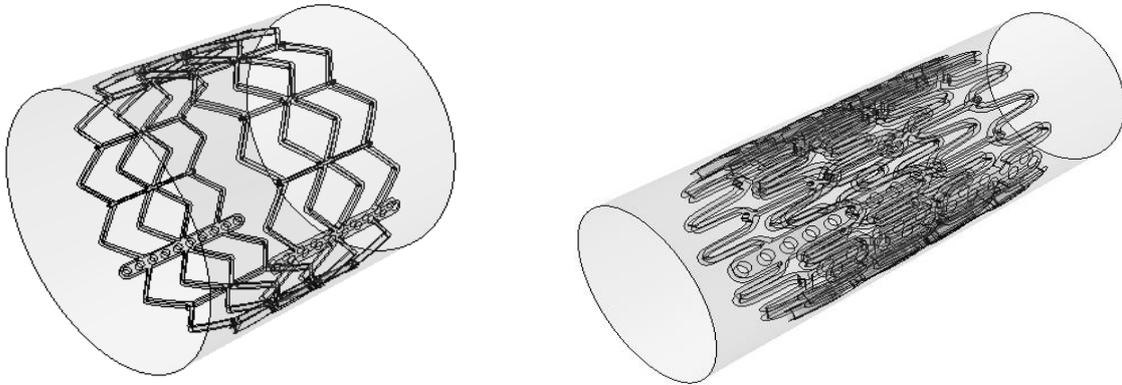


Figura 3.17 Fase iniziale (sinistra) e finale (destra) del crimping con cilindro.

3.4.2 Gonfiaggio Palloncino

In questa fase si è cercato, analizzando esclusivamente il comportamento del pallone, di settare i parametri di input delle simulazioni in modo da rispettare le specifiche di progetto descritte in precedenza. In sostanza si è replicato il comportamento del pallone durante la valvuloplastica, in cui non è ancora presente lo stent. In clinica il gonfiaggio del pallone avviene in un lasso temporale che va dai 2 ai 3 secondi [37], per ridurre il costo computazionale è stato scelto di simulare il processo in 1 secondo, facendo attenzione a non compromettere la corretta dinamica di inflation. Anche in questa fase è stato ritenuto necessario l'utilizzo del *Fixed Mass Scaling per ridurre i tempi della simulazione, con un $dt=10^{-6}$ e un Type=Below Min, oltre ad un *Bulk Viscosity con linear bulk viscosity pari a 0.06 e quadratic bulk viscosity pari a 1.2. I contatti hanno previsto nuovamente una Friction con un coefficiente pari a 0.2. Sono stati sperimentati due diversi approcci, il Fluid Cavity e la semplice Pressione agente sulla parete interna del pallone.

Il *Fluid Cavity è una keyword mediante cui Abaqus permette di simulare l'inserimento di un liquido o di un gas all'interno di una cavità. Ogni Fluid Cavity deve essere associato ad un nodo di riferimento, che deve essere posto all'interno della cavità, non deve essere un nodo già definito nel modello, non deve essere in contatto con alcun elemento e deve

giacere, per oggetti simmetrici, lungo l'asse di simmetria. Se sono presenti più assi di simmetria, il Reference Node deve essere posto nell'intersezione di questi ultimi. Il Reference Node ha un solo grado di libertà, ossia la Pressione agente su di esso, ma viene anche utilizzato per calcolare il Volume interno, parametri che poi saranno richiesti come *Output, History del modello [33]. Oltre questo è opportuno definire il nome del Fluid Cavity, la superficie interna della cavità, il comportamento del fluido (descritto mediante parametri di densità, bulk modulus ed espansione termica), la pressione e la temperatura ambientale.

```

**
**FLUID CAVITY**
**
*Fluid Cavity, Name=FC_Name, Ref Node=300000, Surface=Surf_Tot_Int, Behavior=Water, Ambient Pressure=0.1, Ambient Temperature=25

*Fluid Behavior, Name=Water
*Fluid Density
1e-06
*Fluid Bulk Modulus
2.2e3, 25
*Fluid Expansion
69, 25
*Fluid Exchange, Name=Exchange_Name, Property=Exchange_Property_Name, Effective Area=1, Surface=Surf_0_Ext
300000
*Fluid Exchange Property, Name=Exchange_Property_Name, Type=Volume Flux
-17000
*Initial Conditions, Type=Temperature
Palloncino, 25
*Initial Conditions, Type=Fluid Pressure
300000, 0
**

```

Essendo partiti dalla geometria gonfia, si è cercato di lavorare sul raggiungimento dei valori corretti di pressione e volume indicati nel datasheet, facendo attenzione al mantenimento di diametro e working length di progetto. Perciò si sono svolte delle prove di gonfiaggio con la presenza del solo pallone. La definizione del Reference Node e della superficie che racchiude la cavità, ha suggerito di eliminare la guida dal modello. Questo perché essendo la guida lungo l'asse di simmetria, avrebbe chiuso il Reference Node, creando problemi nella definizione delle superfici della cavità che il fluido avrebbe dovuto riempire. In seguito le simulazioni di gonfiaggio per le due geometrie del pallone proposte in precedenza.

Considerando il gonfiaggio del Palloncino A, si è passati da una discretizzazione a shell ad una con elementi a membrana (M3D4), assumendo il pallone privo di qualsiasi tipo di prestress. È stato poi inserito all'interno della cavità un volume di 17 ml per la durata di 1 s, poco più rispetto a quanto segnalato nel datasheet, in quanto è stata appunto rimossa la guida, aumentando leggermente il volume interno da riempire. Sono stati vincolati in tutte le direzioni i nodi dei tappi laterali. Dalla **Figura 3.18** si nota un'ottima corrispondenza coi

dati di progetto, con un volume di 16.7 ml che genera una pressione interna di 0.4 MPa (4 atm) sul pallone.

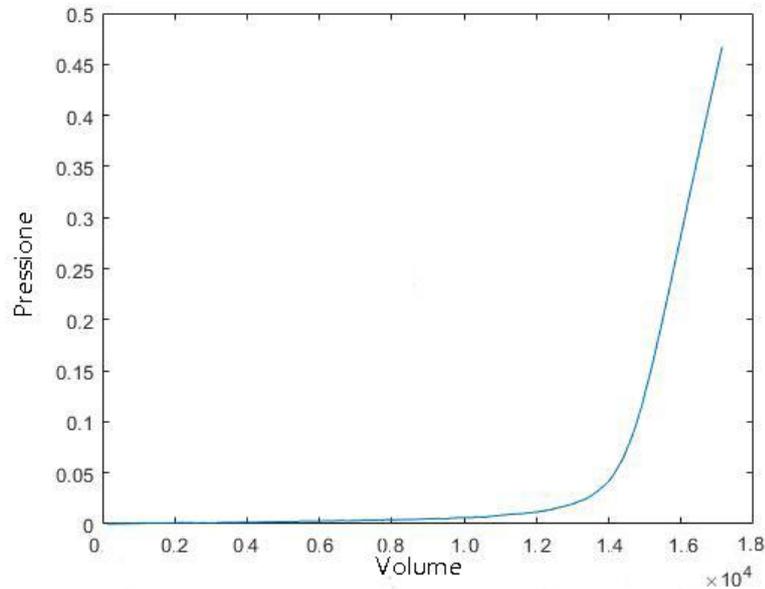


Figura 3.18 Curva volume-pressione, Pallone A, Fluid Cavity.

Passando al Pallone B, si è proceduto ugualmente al cambio di mesh, da S4R a M3D4. Essendo stati costretti, per rispettare le caratteristiche di working length, ad una lunghezza di 70 mm, per questa geometria si è vista persa la corrispondenza in termini volumetrici col fluido in ingresso, che chiaramente non potrà essere pari ai 16 ml indicati nel datasheet. Si è quindi cercato di mantenersi esclusivamente entro i valori di pressione imposti. Nello specifico, per arrivare ai 0.4 MPa (4 atm) è stato necessario introdurre 25 ml di fluido in 1 s di simulazione, come descritto dal grafico in **Figura 3.19**. Sono stati bloccati in tutte le direzioni i nodi dei tappi e mantenuto i contatti solo nella porzione cilindrica centrale.

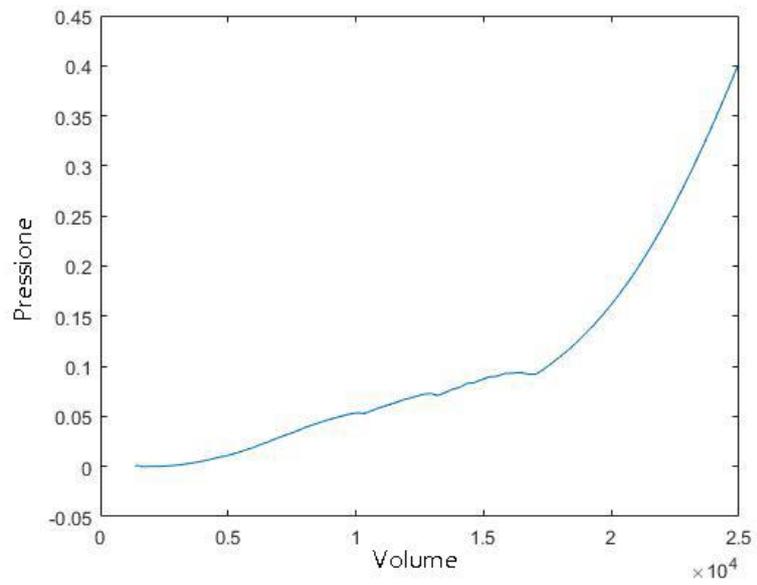


Figura 3.19 Curva volume-pressione, Pallone B, Fluid Cavity.

Si nota una curva Volume-Pressione che rispetto al Pallone A vede un andamento meno ripido.

Una soluzione presente spesso in letteratura è quella della Pressione applicata direttamente sulla parete interna del palloncino è [24][25][32]. Tuttavia non sono presenti, nei dati forniti dal produttore, indicazioni sul tipo di curva pressoria imposte, ma sono valori nominali e a rottura. La maggior parte degli studi optano per una rampa lineare o per una sigmoide. In questa fase, non avendo dati da cui partire, si è scelta proprio una curva sigmoideale (**Figura 3.20**), con valore massimo di 0.4 MPa nell'intervallo temporale che va da 0 s a 1 s.

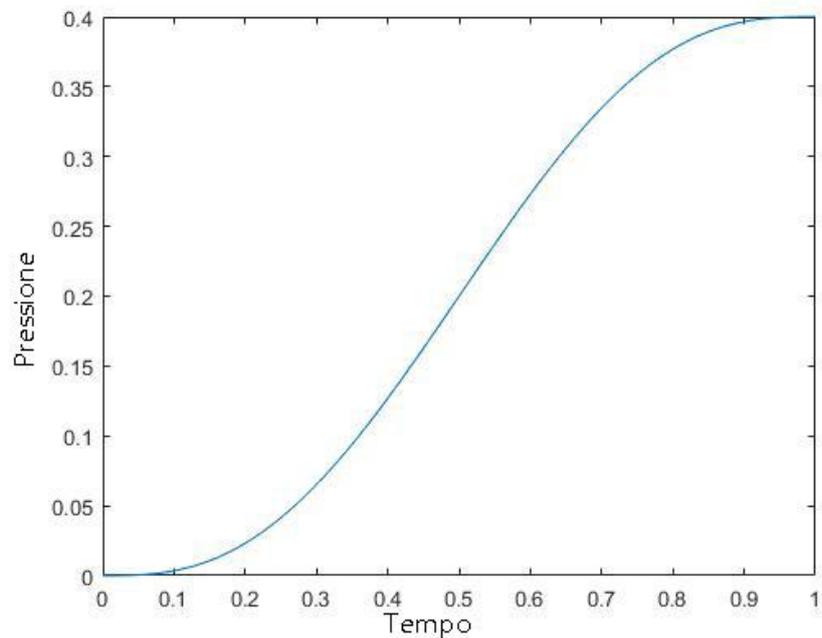


Figura 3.20 Curva di pressione imposta alla parete interna del palloncino.

La pressione, per entrambe le geometrie, è stata definita tramite la keyword *Amplitude, Definition=Smooth Step, per poi essere imposta sulla superficie interna mediante il comando *Dsload. Quanto impostato riguardo mass scaling e contatti è rimasto invariato rispetto a ciò descritto in precedenza.

3.4.3 Espansione libera e deployment in anatomia

Per valutare il comportamento dei due design di pallone e dei due metodi di gonfiaggio presentati, è stata simulata l'espansione libera dello stent, di cui sono stati importati i valori di stress derivanti dal crimping mediante i 12 piani rigidi. Il tempo di simulazione è stato impostato pari a 1 s, mentre per i contatti tra pallone e stent si è scelto un General Contact con una Friction pari a 0.2 e un *Contact Control Assignment, Type=Scale Penalty con un coefficiente 10. Sono stati inoltre mantenuti i vincoli in termini di Mass Scaling descritti sopra. Per evitare movimenti assiali dello stent sono stati vincolati tre nodi della sezione centrale lungo Z, a 120° l'uno dall'altro. Riguardo al Fluid Cavity sono stati applicati gli stessi input presentati nella descrizione del gonfiaggio del solo pallone, mentre ciò non è stato possibile per la Pressione agente sulla parete interna. Con la comparsa dello stent sono infatti emersi problemi di dinamica, dovuti all'eccessiva inerzia del modello, che ha risposto alle curve di pressione descritte in precedenza con un'apertura repentina dello stent, suo conseguente distacco dal pallone e perdita evidente della forma cilindrica. In letteratura, per bilanciare l'effetto inerziale dovuto al Mass Scaling e al ridotto tempo di simulazione, che troviamo in molti casi addirittura minore di 1 s [28][32][35], si utilizza il Mass Damping [28][35]. Quest'ultimo, definito tramite un coefficiente α di Rayleigh, consiste nell'introduzione di smorzamento attraverso forze causate dalla velocità assoluta del modello, simulando il movimento all'interno di un "etere" viscoso. Lo smorzamento risulta essere proporzionale alla matrice di massa di ogni elemento [33]. Questa scelta, tuttavia, riducendo significativamente l'incremento tempo stabile, alzerebbe di molto il costo computazionale, ed oltre ciò non permetterebbe più un confronto paritario col metodo del Fluid Cavity, che non genera questo tipo di problemi dal punto di vista dinamico. Per risolvere questo problema si è sfruttata la possibilità del Fluid Cavity di fornire i dati di pressione in uscita, relativi a un dato volume in ingresso, come *History Output, che per le due geometrie ha evidenziato le curve di pressione in **Figura 3.21**, qualitativamente simili a quanto ricavato dallo studio di Gervaso et al.[22].

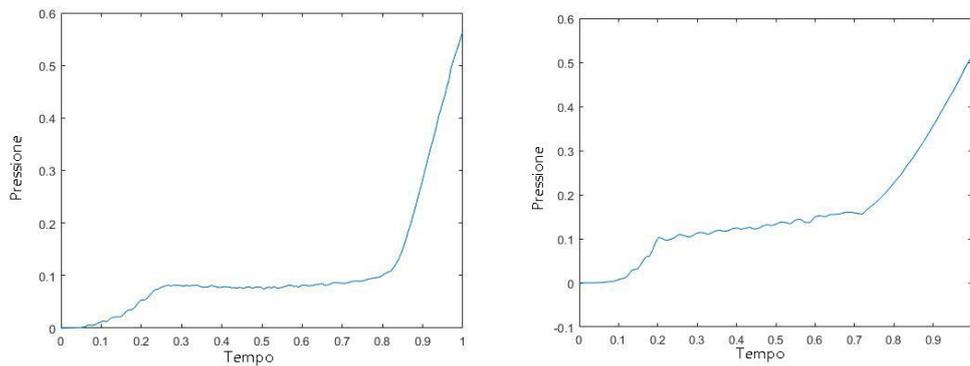


Figura 3.21 Espansione libera dello stent con Pallone A (sinistra) e con Pallone B (destra)

Si è quindi ipotizzato di arrivare a definire correttamente le curve di pressione, grazie appunto al fluid cavity, evitando così di utilizzare il Mass Damping, con vantaggio dal punto di vista dei costi computazionali.

Le stesse simulazioni, quindi con i due design di pallone e i due metodi di gonfiaggio, sono state ripetute all'interno dell'anatomia descritta in precedenza, con la riproduzione di un inserimento transapicale. Lo stent e il pallone sono stati infatti inseriti nell'annulus nativo dal lato ventricolare, con il margine inferiore distante 3 mm dall'annulus stesso **Figura 3.22**, coerentemente col lavoro di Dimasi et al. [38].

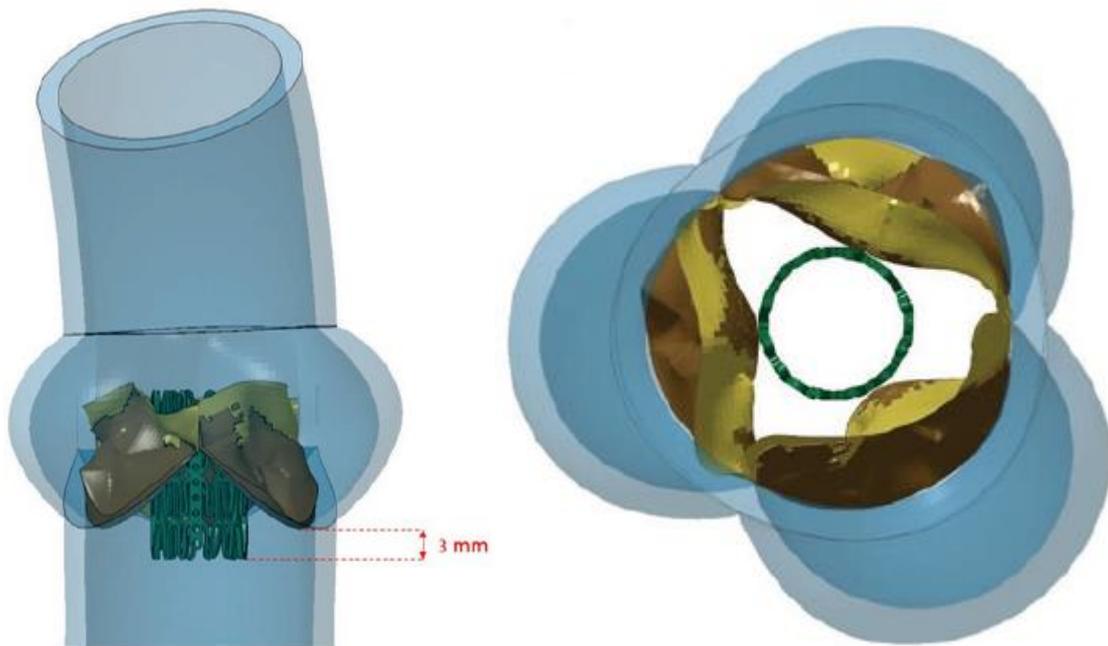


Figura 3.22 Vista asse lungo (sinistra) e vista lato aortico (destra).

Per simulare il collegamento della radice ai distretti anatomici circostanti, e quindi impedire ogni moto rigido, sono state impedito le rotazioni e le traslazioni alla parete aortica, con invece lembi nativi e calcificazioni liberi di muoversi in qualsiasi direzione. Le simulazioni sono state mantenute con un tempo di 1 s (**Figura 3.23**), invariati anche i parametri di contatto tra pallone e stent. Tra pallone e anatomia, e stent e anatomia, si è invece imposto un General Contact con un coefficiente di Friction pari a 0.1, coerentemente con quanto presente nel lavoro di Wang et al. [29], sebbene in letteratura siano presenti anche Frictionless Contacts [24].

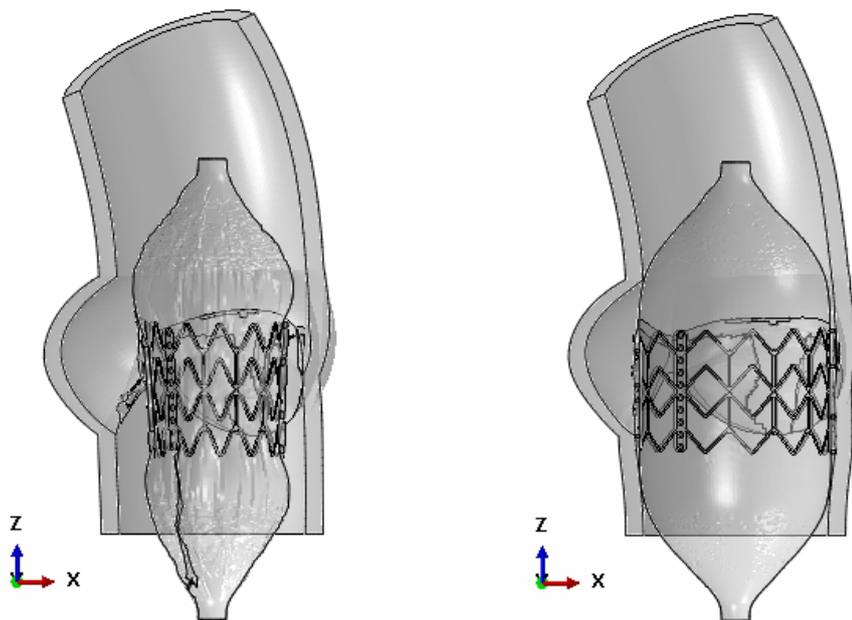


Figura 3.23 Esempio di espansione del Pallone A mediante Fluid Cavity, a $t=0.5$ s (sinistra) e $t=1$ s (destra)

4. RISULTATI

4.1 CRIMPING

I due approcci presentati mostrano alcune differenze, si può dire che i piani siano la soluzione più fedele alla realtà, con il crimping mediante cilindro che cerca di riprodurre il controllo del diametro mediante alcune approssimazioni. La presenza di una ulteriore mesh aumenta i tempi di calcolo, col processo mediante piani che termina in 33 ore, mentre quello col cilindro impiega 44 ore, entrambi su 12 CPU. In entrambi i casi si ottengono Output simili, sia in termini di diametri raggiunti al termine del rilassamento (9.90 e 10.02 mm per Cilindro e Piani rispettivamente), sia in termini di sforzi.

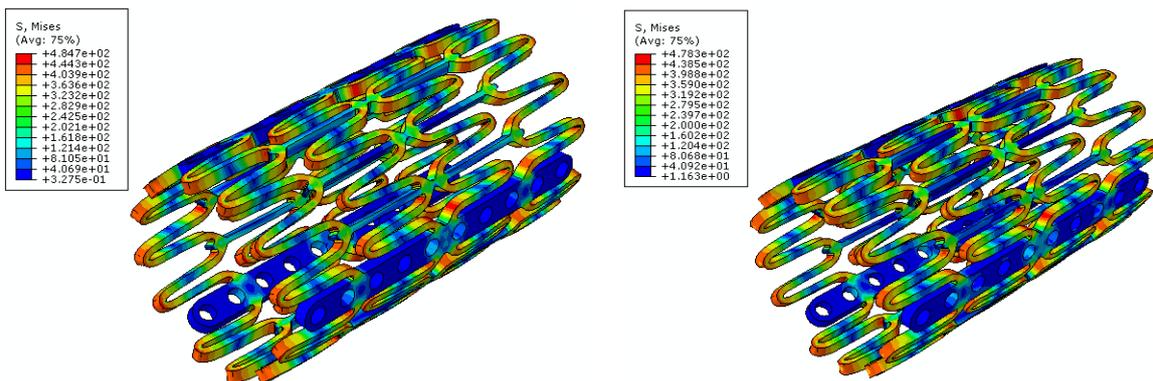


Figura 4.1 Sforzi medi di von Mises dopo il crimping con Piani (sinistra) e con cilindro (destra)

Come si può notare in **Figura 4.1**, dopo la sola fase di crimping, si raggiungono valori medi di von Mises di circa 484 MPa per i Piani e 478 MPa per il Cilindro. Le zone più sollecitate sono le cerniere plastiche, ossia le zone che più si deformano per permettere allo stent di raggiungere la sua configurazione finale. Per quanto riguarda la fase di recoil, in entrambi i casi si sono riscontrati dei recuperi elastici pari al 5.3%, col diametro dello stent che si è stabilizzato a circa 10 mm. Al termine di questa fase si è registrata una diminuzione nello stato di sforzo **Figura 4.2**, con l'approccio mediante piani che ha visto un von Mises medio arrivare fino ai 340 MPa, mentre quello col cilindro ha raggiunto i 363 MPa.

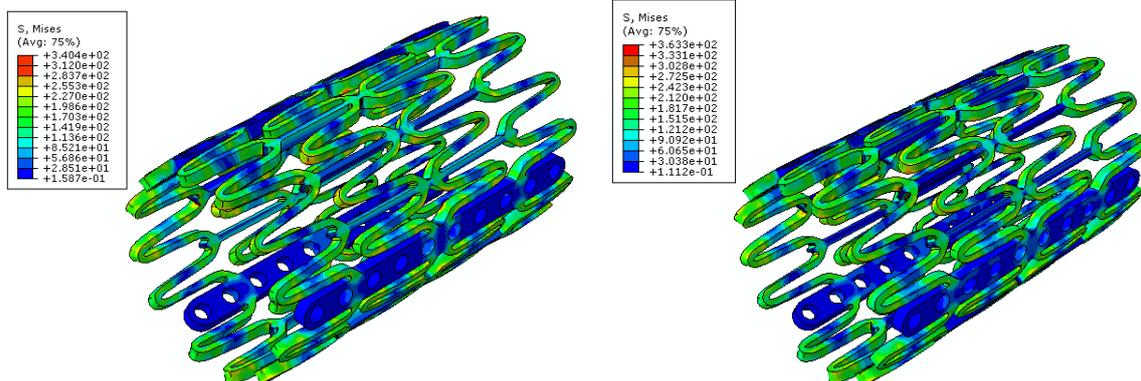


Figura 4.2 Sforzi medi di von Mises dopo il recoil con Piani (sinistra) e cilindro (destra)

Nel crimping coi piani rigidi, dopo la fase di recoil, c'è stata una diminuzione dello stress medio di von Mises pari a circa il 30%, mentre per quanto riguarda il cilindro si è riscontrata una riduzione del 24%. L'unica differenza nelle condizioni al contorno riguarda i movimenti assiali dello stent, che nei piani è stato lasciato libero, mentre nel cilindro ha visto vincolati tre punti nella sezione centrale, per impedire movimenti rigidi che sono emersi appunto senza questo tipo di vincolo.

4.2 GONFIAGGIO PALLONCINO

Analizzando gli output del solo gonfiaggio del Pallone A, si nota che col Fluid Cavity si arriva ad un diametro molto vicino ai 25 mm (**Figura 4.3**), il che permetterebbe allo Stent di raggiungere i 26 mm esterni, essendo lo stent spesso circa 0.57 mm. Il tutto si spiega col fatto che in teoria il materiale dovrebbe essere perfettamente non compliant, ma è stato scelto di impostarlo come lineare elastico, coerentemente con quanto presente in letteratura [35][24][25]), permettendo un leggero aumento del diametro rispetto alla geometria disegnata in partenza. Questa scelta è motivata sia dal fatto che lo stent, privo dei lembi protesici, non può raggiungere i 26 mm di progetto con un pallone che si ferma ai 23 mm esterni, ma anche dalla complessità di replicazione di un comportamento non compliant del materiale.

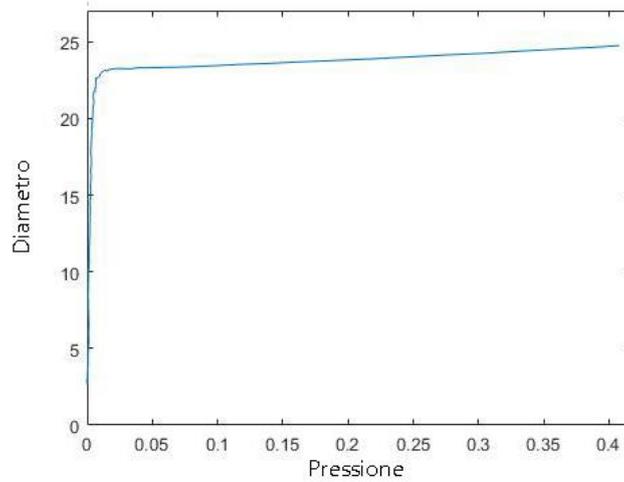


Figura 4.3 Curva pressione-diametro, Pallone A, Fluid Cavity.

La working length si è invece mantenuta nei valori di partenza, ossia sui 30 mm. Quindi si può dire che si è riusciti a ricreare tutte le caratteristiche principali presenti nel datasheet. La simulazione è durata 17 ore e 30 minuti.

Passando al gonfiaggio mediante pressione sigmoideale e valutandone la relazione col diametro, si è ottenuto un grafico identico a quello derivante dall'ingresso di volume mediante Fluid Cavity, con un diametro finale ancora una volta di 25 mm circa (**Figura 4.4**).

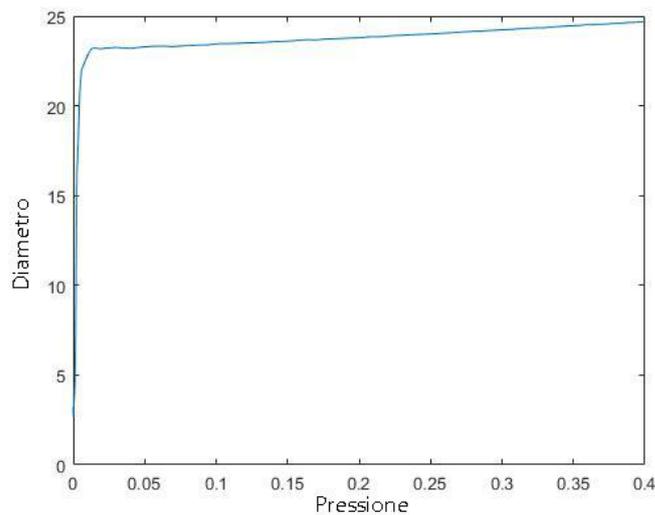


Figura 4.4 Curva pressione-diametro, Pallone A, pressione su parete interna.

Si è mantenuta la lunghezza di lavoro nominale di 30 mm, con la simulazione che ha necessitato 15 ore per il suo completamento.

Nel gonfiaggio tramite Fluid Cavity del Pallone B si è ricavata la seguente relazione tra pressione e diametro (**Figura 4.5**):

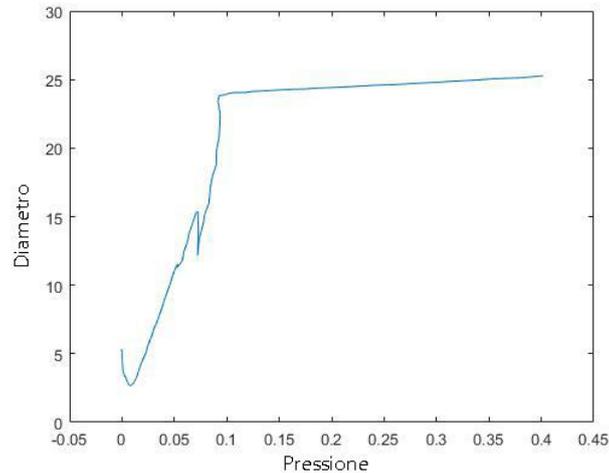


Figura 4.5 Curva pressione-diametro, Pallone B, Fluid Cavity.

Anche in questo caso si è arrivati a un diametro di circa 25 mm e una working length di 30 mm. La simulazione è durata circa 35 ore. Il gonfiaggio con pressione sigmoideale nel Pallone B ha portato i seguenti output di diametro (**Figura 4.6**):

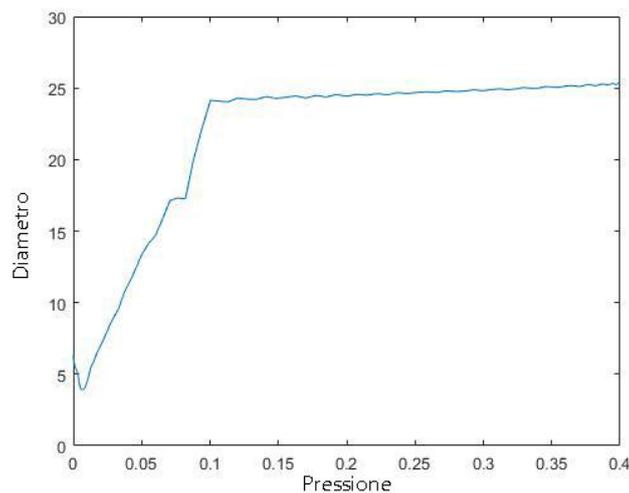


Figura 4.6 Curva pressione-diametro, Pallone B, pressione su parete interna.

Come si nota dal grafico, il diametro raggiunto ha di poco superato i 25 mm e la working length ha rispettato il valore nominale di 30 mm, con la simulazione che si è conclusa in circa 20 ore.

4.3 ESPANSIONE LIBERA DELLO STENT

Come descritto sopra, con l'inserimento dello stent si è modificato l'input di pressione, per non dover ricorrere al Mass Damping e aumentare perciò i tempi della simulazione. Si sono quindi imposte due pressioni diverse per le due geometrie del pallone, curve ricavate come output dalle relative simulazioni col Fluid Cavity. Per evitare movimenti rigidi dello stent, sono stati bloccati tre nodi nella sezione centrale, a 120° l'uno dall'altro. In **Figura 4.7** le fasi di espansione tramite Pallone A con Fluid Cavity e Pressione.

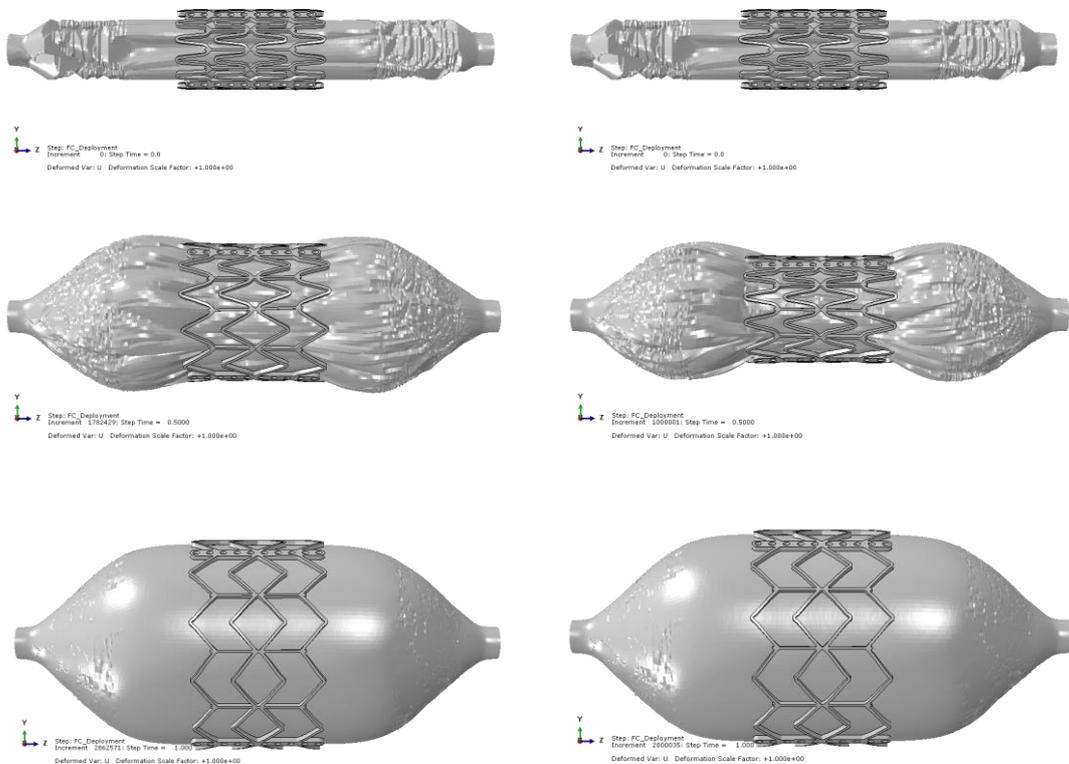


Figura 4.7 Espansione a $t=0$ s, $t=0.5$ s e $t=1$ s del Pallone A, tramite Fluid Cavity (sinistra) e Pressione (destra).

In entrambi i casi si è ottenuto un diametro finale di 26 mm come da progetto, con una conformazione finale perfettamente cilindrica e senza alcun tipo di Dog-Boning dello stent. Si nota la classica forma ad osso di cane del pallone, che si gonfia prima in prossimità delle due estremità. Il Foreshortening per Fluid Cavity e Pressione ha raggiunto valori del 13.7% e 13.48% rispettivamente.

Per quanto riguarda gli sforzi medi di von Mises, si sono registrate le distribuzioni mostrate dalla mappa colorimetrica in **Figura 4.8**, con valori fino a 595 MPa nel Fluid

Cavity e 563 MPa nella Pressione. In entrambi i casi le zone più sollecitate risultano essere le cerniere plastiche. Le simulazioni sono terminate in 30 e 25 ore per Fluid Cavity e Pressione rispettivamente.

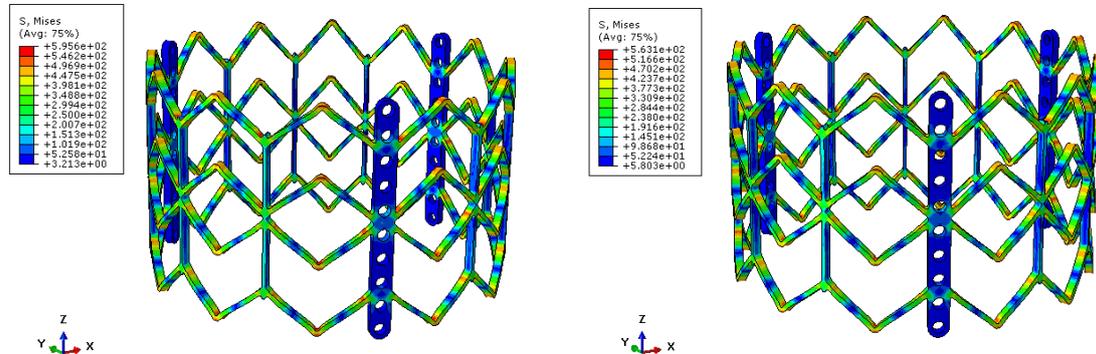


Figura 4.8 Sforzi medi di von Mises con Pallone A per Fluid Cavity (sinistra) e Pressione (destra)

Spostando l'analisi al Pallone B, si è ottenuto, analogamente, il seguente comportamento in fase di espansione (**Figura 4.9**):

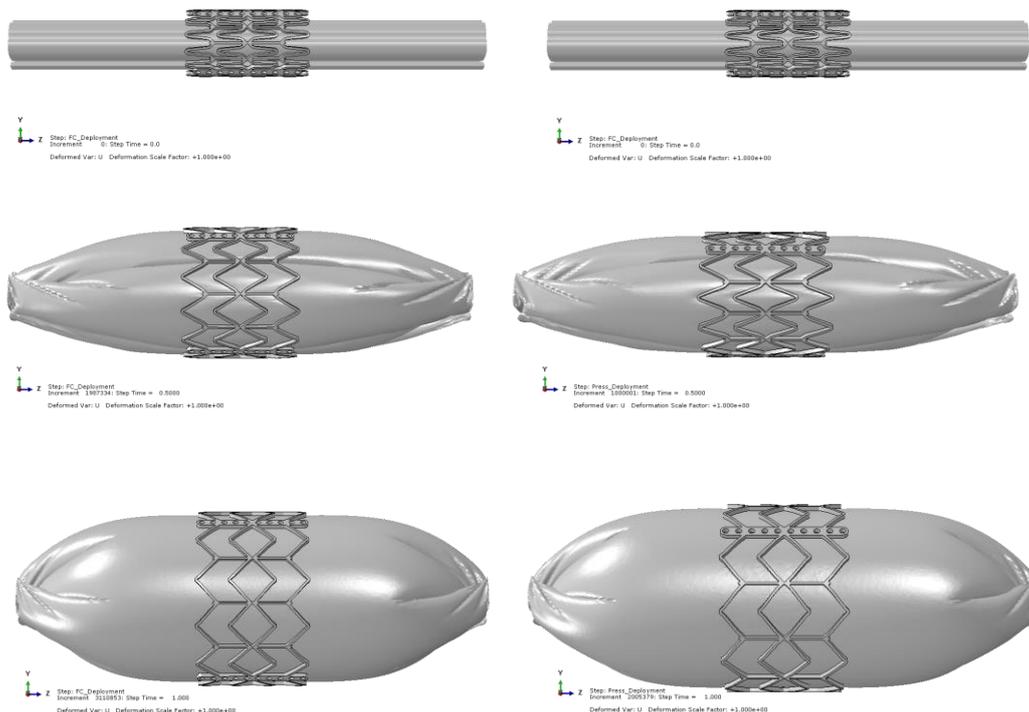


Figura 4.9 Espansione a $t=0$ s, $t=0.5$ s e $t=1$ s del Pallone B, tramite Fluid Cavity (sinistra) e Pressione (destra).

Come si può notare dalla figura precedente, il Pallone B si è gonfiato uniformemente durante il secondo di simulazione, senza assumere alcuna configurazione ad osso di cane. Anche in questo caso si è raggiunto il diametro di 26 mm e la cilindricità al termine

dell'espansione, senza far registrare Dog-Boning da parte dello stent. Il Foreshortening per Fluid Cavity e Pressione ha raggiunto valori del 12% e 14% rispettivamente. In **Figura 4.10** gli sforzi medi di von Mises al termine del deployment, con valori fino a 579 MPa per il Fluid Cavity e 587 MPa per la Pressione. Anche in questo caso le zone più sollecitate risultano essere le cerniere plastiche. Le simulazioni sono terminate in 35 e 25 ore per Fluid Cavity e Pressione rispettivamente.

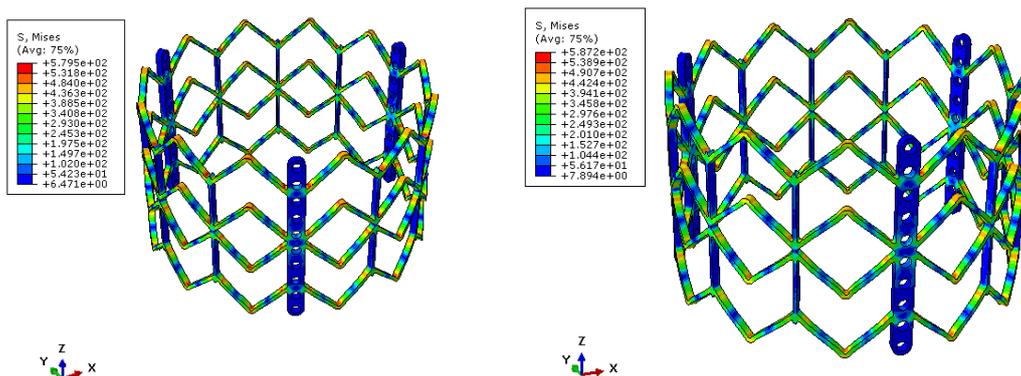


Figura 4.10 Sforzi medi di von Mises con Pallone B per Fluid Cavity (sinistra) e Pressione (destra)

4.4 DEPLOYMENT IN ANATOMIA

I passaggi descritti nel paragrafo precedente sono stati ripetuti inserendo i modelli presentati in un'anatomia parametrica. Non essendo più un'espansione libera, si sono dovute fronteggiare anche le resistenze dell'annulus nativo con le relative calcificazioni, per questo è stato necessario aumentare il volume di fluido e le pressioni imposte per il gonfiaggio del pallone. Nello specifico, facendo particolare attenzione a rimanere entro i valori di pressione di rottura del pallone (RBP), si è impostato un fluido in ingresso pari a 17 ml per il Pallone A e 26 ml per il Pallone B, con un relativo aumento di pressione fino a 0.5 MPa. Alla fine del deployment lo stent non ha mantenuto perfettamente la sua forma cilindrica, con le calcificazioni che però non hanno impedito il raggiungimento dei 26 mm di diametro nominale, come descritto da Tops et al. [39]. Non sono stati riscontrati gap tra stent e lembi calcificici, con quindi impossibilità di perdita valvolare.

Passando all'analisi degli sforzi (**Figura 4.11**), per il Pallone A gonfiato col Fluid Cavity si sono riscontrati, nello stent, valori medi di von Mises che hanno raggiunto i 522 MPa, con le cerniere plastiche che hanno evidenziato le sollecitazioni maggiori. Per l'anatomia invece, le zone più sollecitate sono state le calcificazioni, con valori di von Mises medio tra i 3 e i 4 MPa. La simulazione è terminata in 52 ore.

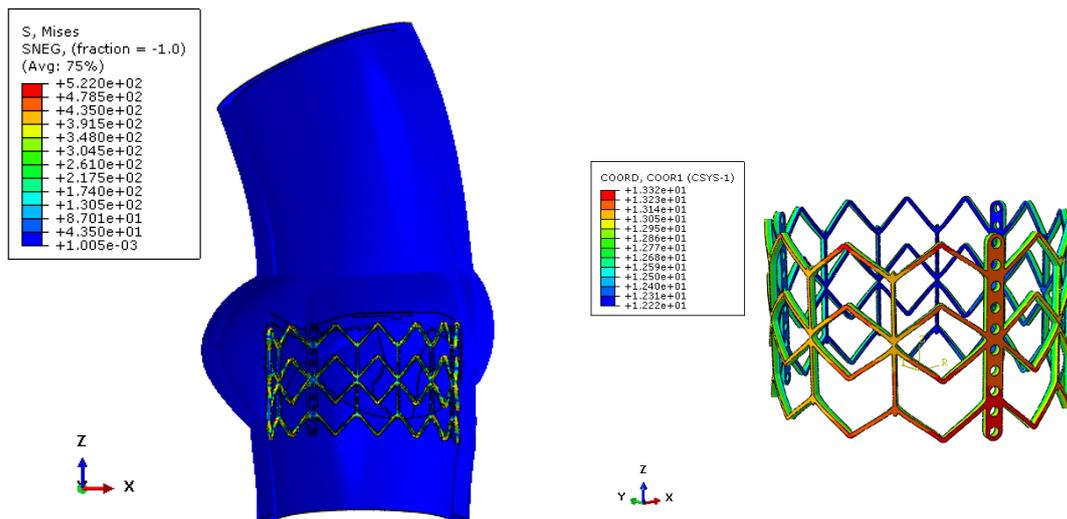


Figura 4.11 Stato di sforzo (sinistra) e raggio (destra) dello stent a fine deployment con Fluid Cavity. Pallone A

Discorso simile per lo stesso Pallone A, ma gonfiato tramite pressione, con sforzi raggiunti pari a 488 MPa nello stent (**Figura 4.12**) e 4.2 MPa nelle calcificazioni, zone più sollecitate dell'anatomia. La simulazione è terminata in 50 ore.

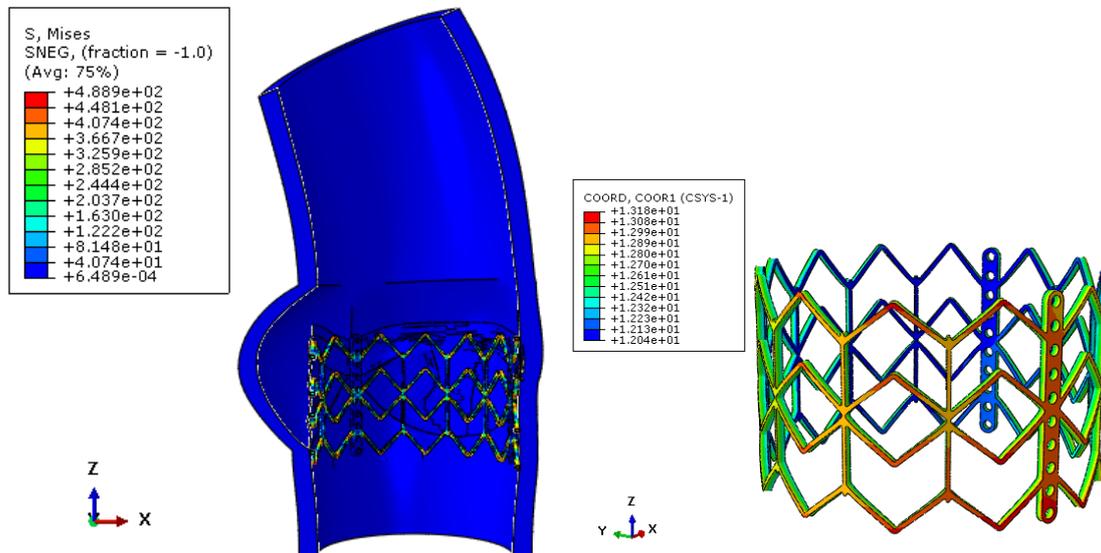


Figura 4.12 Stato di sforzo (sinistra) e raggio (destra) dello stent a fine deployment con Pressione. Pallone A

Per quanto riguarda il deployment con Pallone B e Fluid Cavity, sono stati raggiunti valori di stress di von Mises pari a 504 MPa (**Figura 4.13**), con le cerniere plastiche come zone più sollecitate. Le calcificazioni, in questo caso, sono state sottoposte a sforzi fino a circa 5 MPa. La simulazione è terminata in 65 ore.

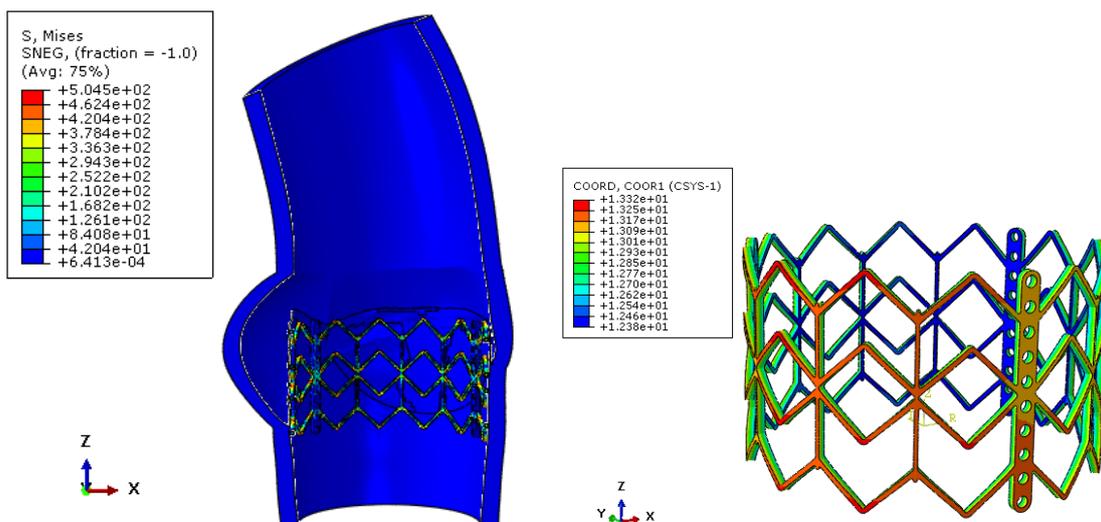


Figura 4.13 Stato di sforzo (sinistra) e raggio (destra) dello stent a fine deployment con Fluid Cavity. Pallone B.

Il gonfiaggio mediante pressione ha fatto registrare valori analoghi, con sforzi medi di von Mises fino a 502 MPa (**Figura 4.14**) e ancora una volta le cerniere plastiche come zone più sollecitate. Le zone maggiormente caricate del distretto anatomico, sono state nuovamente le calcificazioni, con uno sforzo massimo di von Mises di 5.3 MPa. La simulazione è terminata in 51 ore.

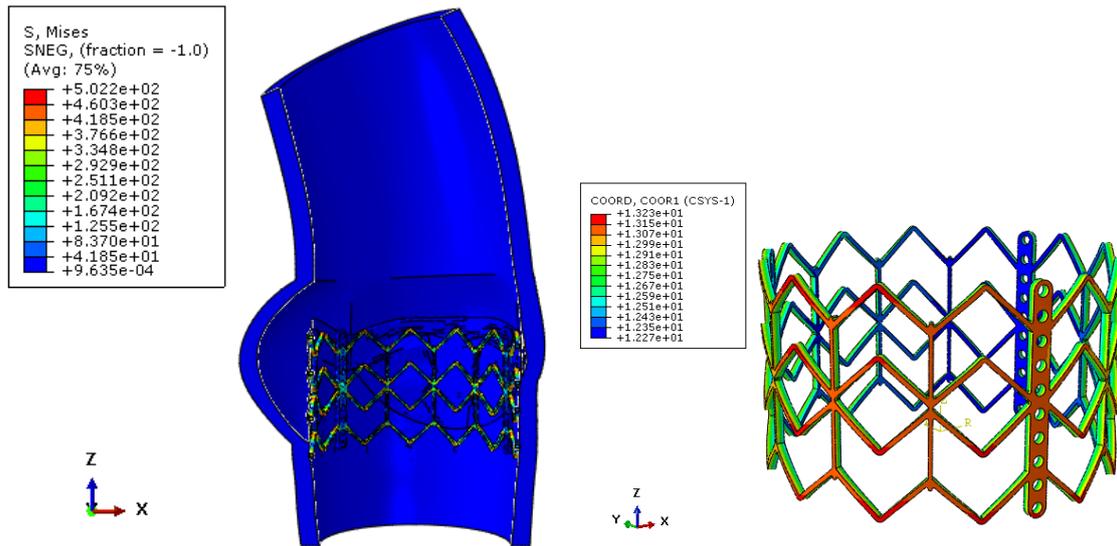


Figura 4.14 Stato di sforzo (sinistra) e raggio (destra) dello stent a fine deployment con Pressione. Pallone B.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi, in ottica di una futura validazione, ha fornito una comparazione tra le tecniche computazionali che si possono implementare per modellare un completo impianto TAV. In questo senso si sono analizzati approcci più o meno vicini alla realtà, con lo scopo di valutare quanto una riproduzione più o meno realistica dell'impianto influenzi il suo corretto comportamento. Nello specifico si sono riprodotte le fasi di crimping, espansione libera dello stent ed espansione all'interno di un'anatomia parametrica, presentando due tecniche per modellare il crimping, due possibili design del pallone e due metodi per il suo gonfiaggio.

Per quanto riguarda il crimping si sono confrontate, in termini di stress, conformazione dello stent e percentuale di recupero elastico, due possibili scelte modellistiche, la prima e più realistica ha visto l'uso di 12 piani rigidi, la seconda di un cilindro, entrambi in controllo di spostamento. Al termine della fase di crimping si è raggiunto un valore di sforzo medio di von Mises di circa 480 MPa in entrambi i modelli (**Figura 4.1**), sforzo che dopo il recoil è diminuito del 30% nell'approccio coi piani e del 24% nell'approccio col cilindro (**Figura 4.2**). Non sono emerse invece differenze nella conformazione finale dello stent, che si è assestato per i due casi a un diametro di 10 mm. L'approccio con cilindro ha evidenziato un costo computazionale del 25% maggiore rispetto a quello coi piani.

Nella modellazione del pallone si sono analizzate due geometrie, una più fedele a quella reale (Pallone A) e una più semplificata (Pallone B). Per simularne il gonfiaggio si è utilizzato prima il Fluid Cavity, che in Abaqus simula l'iniezione di un certo quantitativo di fluido all'interno di una cavità, e poi una pressione sigmoide agente sulla parete interna del pallone stesso. Valutando il gonfiaggio del solo pallone, non sono emerse differenze nei vari modelli in termini di diametro, lunghezza di lavoro e pressione ottenuti in tutte le simulazioni effettuate (**Figura 4.3**)(**Figura 4.4**)(**Figura 4.5**)(**Figura 4.6**). Differenze sono invece emerse riguardo i costi computazionali, col Fluid Cavity che passando dal Pallone A al Pallone B ha raddoppiato il tempo di simulazione.

Passando all'espansione libera dello stent si sono ottenute, col Fluid Cavity, ottime correlazioni coi valori nominali di diametro e pressione dichiarati dalla casa produttrice, e questo vale per entrambe le geometrie del pallone (Pallone A e Pallone B). Inoltre, per

tutte e due, con gli stessi input del gonfiaggio del solo pallone si è ricreata la corretta dinamica di espansione dello stent. Ciò non è stato possibile con l'applicazione della pressione sulla parete interna, che non ha permesso, con le stesse condizioni imposte nel gonfiaggio del solo pallone, di arrivare ad una corretta espansione, in entrambe le geometrie analizzate. Grazie al Fluid Cavity si sono potute estrarre le curve reali di pressione agenti sui due modelli di pallone, che si sono mostrate differenti da quella imposta senza la presenza dello stent (**Figura 3.21**). Si nota come le due curve non siano perfettamente uguali tra loro, a dimostrazione del fatto che oltre allo stent, nella relazione volume-pressione, incide il tipo di design del pallone. Con queste due pressioni si è riprodotta la corretta dinamica di espansione del dispositivo per entrambe le geometrie. Anche in questo caso il Fluid Cavity ha fatto registrare un aumento leggero dei tempi di simulazione (circa il 15%) passando dal Pallone A al Pallone B.

Ripetendo questi step all'interno di un'anatomia, si è poi simulato l'impianto vero e proprio del dispositivo. In tutti i casi si è riscontrata una configurazione finale dello stent non perfettamente cilindrica, a causa delle calcificazioni presenti nei lembi. Tuttavia non si è riscontrato alcun tipo di dog-boning dello stent. I valori di stress si sono mantenuti intorno ai 500 MPa per tutte le simulazioni, con una differenza massima del 3% registrata tra il gonfiaggio con Fluid Cavity e Pallone A, e gonfiaggio con pressione e Pallone B. Per quanto riguarda gli sforzi sull'anatomia ci si è mantenuti sui 5 MPa per tutti i modelli, eccetto il Fluid Cavity con Pallone A, che ha registrato uno sforzo massimo di circa 4 MPa. I tempi di simulazione si sono tenuti intorno alle 50 ore per tutti i modelli, tranne per il Fluid Cavity con Pallone B, che ha impiegato 65 ore per volgere a conclusione. Questo conferma che la gestione di un fluido in ingresso sia più facile, per il software Abaqus, in presenza di geometrie più regolari.

In conclusione si può affermare che il crimping mediante cilindro sovrastima gli stati di sforzo rispetto a quello coi piani, con inoltre un aumento dei costi computazionali in gioco. Riguardo al pallone, il design del Pallone B ha invece rappresentato una valida alternativa ad una geometria più fedele alla realtà, come quella del Pallone A, col primo che ha permesso inoltre l'introduzione di una lobatura, che a seconda del modello di stent può risultare determinante per il corretto deployment del dispositivo [21].

Per i due metodi di gonfiaggio, il Fluid Cavity è emerso come l'alternativa più robusta e stabile, in quanto ha permesso di attenersi in modo più accurato e sicuro alle specifiche di progetto descritte nel datasheet di riferimento. Senza il Fluid Cavity sarebbe stato inoltre complesso individuare la pressione da imporre sulla parete interna del pallone, in quanto i produttori del dispositivo non forniscono indicazioni a riguardo. La curva di pressione ricavata dall'espansione dello stent si è mostrata inoltre diversa da quella usata in diversi studi in letteratura [22][24][32][35].

5.1 LIMITI E SVILUPPI FUTURI

Nel presente studio sono state fatte scelte modellistiche che presentano delle limitazioni, e che quindi andrebbero analizzate più nello specifico in futuro.

Validazione sperimentale. Per tutti i processi analizzati, quindi crimping, espansione libera e in anatomia, si sono ottenuti risultati che ben si accordano con i parametri di progetto del dispositivo, soprattutto per quanto concerne la modellizzazione del pallone e del suo gonfiaggio. Tuttavia si pensa sia opportuno procedere con una validazione sperimentale dei vari approcci proposti, confrontando i dati ottenuti con dati clinici di follow up o con test in laboratorio sul pallone stesso.

Vincoli cinematici. Sia nel crimping mediante cilindro, che nelle espansioni libere e in anatomia, per evitare movimenti assiali, lo stent è stato vincolato lungo l'asse longitudinale col blocco di tre suoi punti appartenenti alla sezione centrale. Questo non avviene nel device reale, con lo stent che risulta essere libero di muoversi in tutte le direzioni, ma risulta essere tuttavia una soluzione diffusa in letteratura [22][24][32].

Pre carico dell'anatomia. Prima di effettuare l'impianto del dispositivo sono stati trascurati gli stati di pre stress dell'anatomia, che non è stata sottoposta ad alcun gradiente pressorio preliminare. Il tutto si ripercuote sulla valutazione degli stress sull'anatomia stessa.

Legami costitutivi anatomia. Per semplicità, tutti i componenti dell'anatomia sono stati modellati secondo un comportamento lineare elastico e isotropo, mentre in realtà è largamente provato [23] che la risposta di questo tipo di strutture è di tipo anisotropo, con la presenza di più famiglie di fibre disposte a differenti orientazioni [32]. Inoltre è stato scelto il valore di rigidità più basso possibile per modellare le calcificazioni [25][29], sarebbe quindi interessante ripetere le simulazioni svolte variando il grado di rigidità delle calcificazioni stesse.

Dinamica valvolare e tipo di approccio numerico. Nel presente studio è stata fornita una valutazione del dispositivo in assenza di valvola protesica, non andando ad indagare la dinamica valvolare. Sarebbe quindi utile completare il dispositivo andando a mappare la valvola protesica sullo stent, e quindi valutare la corretta funzionalità in fase di apertura e chiusura. Oltre ad uno studio strutturale si potrebbe poi passare ad uno studio di tipo Fluido Strutturale, che permetterebbe di valutare altri parametri clinici come il rigurgito paravalvolare e i picchi di pressione transvalvolare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D. E. Newby, R. J. Prescott, P. Bloomfield, J. Reid, D. B. Northridge, N. A. Boon S. J. Cowell, "Scottish aortic stenosis lipid lowering trial. Impact on regression (SALTIRE) investigator. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis.," *New Journal of England Medicine* , vol. 352, pp. pp. 2389-2397, 2005.
- [2] L. Di Tommaso, V. De Amicis, P. Stassano e C. Vosa V. Manaccio, "Coronary perfusion: impact of flow dynamics and geometric design of 2 different aortic prostheses of similar size.," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 143, no. 5, pp. 1030-1035, 2012.
- [3] Blase A. Carabello, "Evaluation and Management of Patients With Aortic Stenosis", *Circulation*, vol. 105, pp. 1746-1750, 2002.
- [4] V. T. Nkomo, M. Enriquez-Sarano J. J. Thaden, "The Global Burden of Aortic Stenosis," *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 56, pp. 565-571, 2014.
- [5] J. Rodés-Cabau, "Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches," *J Nat Rev Cardiology*, vol. 9, pp. 15-29, 2011.
- [6] D. A. Wood J. G. Webb, "Current Status of Transcatheter Aortic Valve Replacement," *Journal of the American College of Cardiology*, 2012.
- [7] M. El-Mawardy, G. Richardt M. Abdel-Wahabn, "Update on transcatheter aortic valve replacement," *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2014.
- [8] Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP, "Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis", *Circulation*, vol. 104, no.18, pp. 2205-2209, 2001.
- [9] Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M., "Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and

progression of aortic stenosis in the community”, *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 40, no. 20, pp. 1723-1730, 2002.

[10] A. C. Ng, N. R. van de Veire, F. van der Kley, J. D. Schuijf, L. F. Tops, A. de Weger, G. Tavilla, A. de Rood, L. J. Kroft, M. J. Schalij e J. J. Bax, A. de Weger, G. Tavilla, A. de Rood, L. J. Kroft, M. J. Schalij e J. J. Bax V. Delgado, "Transcatheter aortic valveimplantation: role of multidetector row computer tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function.," *European Heart Journal*, vol. 31, pp. 1114–1123, 2010.

[11] G. M. Bosi, E. Cerri, J. Nordmeyer, T. Odenwald, P. Bonhoeffer, F. Migliavacca, A. M. Taylor, S. Schievano C. Capelli, "Patient-specific simulations of transcatheter aortic valve stent implantation," *Med Biol Eng Comput*, 2012.

[12] M. Stevanella, E. Votta, F. Sturla, G. Burriesci, A. Redaelli A. Dimasi, "Finite Element Analysis of Transcatheter Aortic Valve Implantation in the Presence of Aortic Leaflet Calcification," in *Biomedical Technology, Lecture Notes in Applied and Computational Mechanics.*: Springer International Publishing, 2015, vol. 74, pp. 101-115.

[13] Alain Cribier, Helene Eltchaninoff, Assaf Bash, Nicolas Borenstein, Christophe Tron, Fabrice Bauer, Genevieve Derumeaux, Frederic Anselme, François Laborde, Martin B. Leon, “Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description”, *Circulation*, vol. 106, pp. 3006-3008, 2002.

[14] Rasha Al-Lamee, Cosmo Godino, Antonio Colombo, “Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current Principles of Patient and Technique Selection and Future Perspectives”, *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 4, pp. 387-395, 2011.

[15] Chintan S. Desai, Eric E. Roselli, Lars G. Svensson, Robert O. Bonow, “Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Status and Future Directions”, *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 25, no. 3, pp. 193-196, 2013.

[16] K. J. Grande, T. E. David, R. P. Cochran, E. D. Verrier, K. S. Kunzelman, "Aortic root and valve relationships: impact on surgical repair," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 107, no. 1, pp. 162-170, 1994.

[17] Martin B. Leon, Craig R. Smith, Michael Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, John G. Webb, Gregory P. Fontana, Raj R. Makkar, David L. Brown, Peter C. Block, Robert A. Guyton, Augusto D. Pichard, Joseph E. Bavaria, Howard C. Herrmann, Pamela S. Douglas, John L. Petersen, Jodi J. Akin, William N. Anderson, Duolao Wang, Stuart Pocock, "Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery", *The new England journal of medicine*, vol. 363, no. 17, pp. 1597-1607, 2010.

[18] Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, "Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis", *The New England Journal of Medicine*, vol. 370, no. 19, pp. 1790-1798, 2014.

[19] Kirsten Boerlage-van Dijk, Kirsten M. Kooiman, Ze Yie Yong, Esther M.A. Wiegernick, Peter Damman, Berto J. Bouma, Jan G.P. Tijssen, Jan J. Piek, Reinoud E. Knops, Jan Baan JR., "Predictors and Permanency of Cardiac Conduction Disorders and Necessity of Pacing after Transcatheter Aortic Valve Implantation", *PACE*, vol. 37, pp. 1520-1529, 2014.

[20] Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hansson NC, Norgaard BL, Pibarot P, Barbanti M, Larose E, Freeman M, Dumont E, Thompson C, Wheeler M, Moss RR, Yang TH, Pasian S, Hague CJ, Nguyen G, Raju R, Toggweiler S, Min JK, Wood DA, Rodés-Cabau J, Leipsic J, "The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62, no. 5, pp. 431-438, 2013.

- [21] Matthieu De Beule, Peter Mortier, Stéphane G. Carlier, Benedict Verhegghe, Rudy Van Impe, Pascal Verdonck, “Realistic finite element-based stent design: The impact of balloon folding”, *Journal of Biomechanics*, vol. 41, pp. 383–389, 2008.
- [22] Francesca Gervaso, Claudio Capelli, Lorenza Petrini, Simone Lattanzio, Luca Di Virgilio, Francesco Migliavacca, “On the effects of different strategies in modelling balloon-expandable stenting by means of finite element method”, *Journal of Biomechanics*, vol. 41, pp. 1206–1212, 2008.
- [23] Holzapfel GA1, Sommer G, Gasser CT, Regitnig P., “Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling”, *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 289, no. 5, pp. 2048-2058, 2005.
- [24] C. Capelli, G. M. Bosi, E. Cerri, J. Nordmeyer , T. Odenwald, P. Bonhoeffer, F. Migliavacca, A. M. Taylor, S. Schievano, “Patient-specific simulations of transcatheter aortic valve stent implantation”, *Medical and Biological Engineering Computing*, vol. 50, pp. 183–192, 2012.
- [25] S.Morganti, M.Conti, M.Aiello, A.Valentini, A.Mazzola, A.Reali, F.Auricchio, “Simulation of transcatheter aortic valve implantation through patient-specific finite element analysis: Two clinical cases”, *Journal of Biomechanics*, vol. 47, pp. 2547–2555, 2014.
- [26] N. Piazza, E. Nikolsky, E. H. Blackstone, D. E. Cutlip, A. P. Kappetein, M. W. Krucoff, M. Mack, R. Mehran, C. Miller, M. A. Morel, J. Petersen, J. J. Popma, J. J. M. Takkenberg M. B. Leon, "Standardized Endpoint Definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation Clinical Trials.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol.57, no. 3, pp. 253-269, 2011.

- [27] Morlacchi S., Colleoni S.G., Cardenes R., Chiastra C., Diez J.L., Larrabide I., Migliavacca F., “ Patient-specific simulations of stenting procedures in coronary bifurcations: two clinical cases”, *Med. Eng. Phys.*, vol. 35, pp. 1272–1281, 2013.
- [28] Jonathon Bailey, Nick Curzen, Neil W. Bressloff, “Assessing the impact of including leaflets in the simulation of TAVI deployment into a patient-specific aortic root”, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2015.
- [29] Qian Wang, Susheel Kodali, Charles Primiano, Wei Sun, “Simulations of transcatheter aortic valve implantation: implications for aortic root rupture”, *Biomech. Model Mechanobiol.*, vol. 14, pp. 29–38, 2015.
- [30] Gasser TC, Ogden RW, Holzapfel GA, “Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations”, *J R Soc Interface*, vol. 3, no. 6, pp. 15–35, 2006.
- [31] Tzamtzis S, Viquerat J, Yap J, Mullen MJ, Burriesci G, “Numerical analysis of the radial force produced by the Medtronic–CoreValve and Edwards-SAPIEN after transcatheter aortic valve implantation (TAVI)”, *Med. Eng. Phys.*, vol. 35, no. 1, pp. 125–130, 2013.
- [32] Francesco Sturla, MattiaRonzoni, MattiaVitali, AnnalisaDimasi, RiccardoVismara, Georgia Preston-Maher, GaetanoBurriesci, EmilianoVotta, AlbertoRedaelli, “Impact of different aortic valve calcification patterns on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: A finite element study”, *Journal of Biomechanics*, 2016.
- [33] Dassault Systèmes, Simulia Corp. Abaqus Theory Guide, v6.10, 2010.
- [34] Wenk J.F., Ratcliffe M.B., Guccione J.M., “Finite element modelling of mitral leaflet tissue using a layered shell approximation”, *Med.Biol.Eng.Comput.*, vol. 50, pp. 1071–1079, 2012.

- [35] Matteo Bianchi, Gil Marom, Ram P. Ghosh, Harold A. Fernandez, James R. Taylor, Marvin J. Slepian, Danny Bluestein, "Effect of Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Positioning: A Patient-Specific Numerical Model", *Artificial Organs*, vol. 40, no. 12, pp. E292-E304, 2016.
- [36] C. Godino, A. Colombo, R. Al-Lamée, "Transcatheter aortic valve implantation. Current principles of patient and technique selection and future perspectives", *Circulation: Cardiovascul Interventions*, vol. 4, pp. 385-387, 2011.
- [37] Peter Bramlage, Justus Strauch, Holger Schrofel, "Balloon expandable transcatheter aortic valve implantation with or without pre-dilation of the aortic valve – rationale and design of a multicenter registry (EASE-IT)", *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 14, 2014.
- [38] Dimasi A., Stevanella M., Votta E., Sturla F., Burriesci G., Redaelli A., "Finite element analysis of transcatheter aortic valve implantation in the presence of aortic leaflet calcifications", *Biomedical Technology Springer International Publishing*, pp.101–115, 2015.
- [39] Tops L.F., Wood D.A., Delgado V., "Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography, implications for transcatheter aortic valve replacement", *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 1, no. 3, pp. 321–330, 2008.

