



POLITECNICO
MILANO 1863

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE
E DELL'INFORMAZIONE

EXECUTIVE SUMMARY OF THE THESIS

Modello computazionale di interazione fluido-struttura per l'analisi della degenerazione di impianti TAVI

LAUREA MAGISTRALE IN BIOMEDICAL ENGINEERING - INGEGNERIA BIOMEDICA

Author: ALESSANDRA CASTORIO - BENEDETTA LORETONI

Advisor: PROF. CHRISTIAN VERGARA (LABS - DIPARTIMENTO DI CHIMICA, MATERIALI E INGEGNERIA CHIMICA "GIULIO NATTA")

Co-advisor: DOTT. LUCA CRUGNOLA, DOTT.SSA GIULIA LURAGHI (LABS - DIPARTIMENTO DI CHIMICA, MATERIALI E INGEGNERIA CHIMICA "GIULIO NATTA"),

DOTT. IVAN FUMAGALLI (MOX LABORATORY - DIPARTIMENTO DI MATEMATICA)

Academic year: 2021/22 (AC) - 2022/23 (BL)

1. Introduzione

La Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) è un intervento mininvasivo di sostituzione di valvola aortica per il trattamento di patologie valvolari, quali, ad esempio, la stenosi severa. Ad oggi, la popolazione anziana è il principale target per l'impianto TAVI, ma è sempre più forte l'interesse clinico nell'estendere tale procedura anche a pazienti più giovani e a basso rischio chirurgico. Tale obiettivo, rende necessaria una conoscenza approfondita del follow-up del device e l'investigazione di alcune complicazioni post-operatorie, tra cui la degenerazione dell'impianto nel lungo periodo dovuta a deterioramento strutturale (SVD - da *Structural Valve Deterioration*) della valvola impiantata. Questa tesi ha lo scopo di proporre indici fluidodinamici e strutturali che, a partire da simulazioni FSI (da *Fluid Structure Interaction*) di scenari virtuali post-operatori, costruiti a partire da sole immagini e dati pre-operatori, siano in grado di predire l'esito dell'impianto, discriminando tra pazienti degenerati e non degenerati e supportando il clinico in fase decisionale.

2. Domini computazionali

Il campione di pazienti analizzato si compone di sei soggetti sottoposti ad impianto TAVI. In tre di questi è stata diagnosticata stenosi dovuta ad SVD e verranno chiamati, nel corso di tale lavoro, con la sigla DEG (degenerati). Nei restanti tre non è stata osservata alcuna degenerazione e vengono perciò identificati con la sigla NODEG (non degenerati).

I domini paziente-specifici sono stati ricostruiti, come presentato nel lavoro preliminare [5], a partire da immagini CT fornite dal Centro Cardiologico Monzino, in collaborazione con tale ricerca, ed includono radice aortica, aorta ascendente e relative calcificazioni. Radice e aorta ascendente costituiscono il dominio fluido del nostro modello. Il device (stent e foglietti) è stato modellato col fine di riprodurre la valvola Sapien XT (Edwards LifeSciences Inc.). L'annulus aortico nativo, è stato tracciato manualmente, estruso ed incluso nel modello e, insieme allo stent, costituisce il dominio strutturale interagendo, nel contesto FSI attraverso un'interfaccia, con il dominio fluido. I domini sono

stati discretizzati con mesh tetraedriche e presentano una dimensione caratteristica minima $h_{min} = 0.35 \text{ mm}$, costante per il dominio strutturale e linearmente crescente dall'annulus all'outlet per il dominio fluido. Il posizionamento dello stent e l'inclusione delle calcificazioni segue quanto riportato nel lavoro preliminare [5].

Sono state adottate, inoltre, delle ipotesi semplificative al fine di ottenere risultati significativi senza incrementare il costo computazionale delle simulazioni.

- Lo stent è modellato come un cilindro cavo senza maglie, in quanto, la risposta meccanica della parte metallica dell'impianto non è tra gli interessi di questo lavoro.
- Non è simulata la dinamica dei foglietti, compresi nel modello come superficie immersa [2] ingombrante il flusso: in fase sistolica i foglietti si presentano in configurazione aperta, in fase diastolica in configurazione chiusa. Tale semplificazione risulta accettabile in vista di un'analisi preliminare sulla rilevanza di tali strutture.
- sono trascurate le arterie coronarie ed il relativo flusso in entrata: la verifica della non occlusione delle coronarie non rientra negli obiettivi di tale tesi.

3. Metodi Numerici e Set-Up di simulazione

Il problema matematico che descrive l'accoppiamento tra fluido e struttura in domini mobili è stato ricavato adottando:

1. la formulazione ALE (da *Arbitrary-Lagrangian-Eulerian*) per le equazioni di Navier-Stokes descrittive della fluidodinamica;
2. la formulazione Lagrangiana per le equazioni di elastodinamica descrittive della meccanica del complesso strutturale (annulus e stent), modellato come iperelastico (scelta particolarmente adatta per la componente biologica della struttura);
3. il modello computazionale RIIS (da *Resistive Immersed Implicit Surface*) per la descrizione dell'ingombro al fluido dei foglietti valvolari [2];
4. il modello di turbolenza $\sigma - LES$ per tener conto dello stato di transizione alla turbolenza del flusso sanguigno [4].

Riportiamo la formulazione del problema di in-

terazione fluido-struttura in formulazione forte: $\forall t > 0$ determinare la velocità $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ e la pressione $p = p(\mathbf{x}, t)$ del sangue, lo spostamento della struttura \mathbf{d} e lo spostamento della mesh fluida $\mathbf{d}_f = \mathbf{d}_f(\mathbf{x}, t)$, tali che:

$$\rho_f \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + ((\mathbf{u} - \mathbf{u}_f) \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) +$$

$$-\nabla \cdot \mathbf{T}_f(\mathbf{u}, p) + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau}_{sgs}^d(\mathbf{u}) +$$

$$+\frac{R}{\epsilon}(\mathbf{u} - \mathbf{u}_\Gamma)\delta_{\Gamma,\epsilon} = 0 \quad \text{in } \Omega_f^t, \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad \text{in } \Omega_f^t, \quad (2)$$

$$\mathbf{u} = \frac{\partial \mathbf{d}}{\partial t} \quad \text{su } \Sigma^{int,t}, \quad (3)$$

$$\mathbf{T}_s(\mathbf{d})\mathbf{n} = \mathbf{T}_f(\mathbf{u}, p)\mathbf{n} \quad \text{su } \Sigma^{int,t}, \quad (4)$$

$$\rho_s \frac{\partial^2 \hat{\mathbf{d}}}{\partial t^2} - \nabla \cdot \hat{\mathbf{T}}_s(\hat{\mathbf{d}}) = 0 \quad \text{in } \hat{\Omega}_s, \quad (5)$$

$$\hat{\mathbf{d}}_f = \hat{\mathbf{d}} \quad \text{su } \hat{\Sigma}^{int}, \quad (6)$$

$$-\Delta \hat{\mathbf{d}}_f = \mathbf{0} \quad \text{in } \hat{\Omega}_f. \quad (7)$$

Le equazioni (1) e (2) rappresentano il problema fluido, (5) il problema strutturale e (7) il problema geometrico. Le equazioni (3), (4) e (6) garantiscono rispettivamente l'accoppiamento cinematico, dinamico e geometrico tra fluido e struttura.

Il bordo del dominio fluido $\partial\Omega_f^t$ è costituito dalla sezione di ingresso $\Sigma_f^{in,t}$, dall'interfaccia con la struttura $\Sigma^{int,t}$, dalla parete aortica $\Sigma_f^{wall,t}$ ed, infine, dalla sezione di uscita $\Sigma_f^{out,t}$. In ingresso sono state imposte condizioni basate sulla portata Q_{in} (8), mappate in un profilo piatto di velocità, risultando in una condizione di Dirichlet non omogenea (9):

$$\int_{\Sigma_f^{in,t}} \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = Q_{in}, \quad (8)$$

$$\mathbf{u} = \mathbf{g}_{in} \quad \text{su } \Sigma_f^{in,t}, \quad (9)$$

dove l'integrale di \mathbf{g}_{in} su $\Sigma_f^{in,t}$ è pari a Q_{in} . In corrispondenza della parete aortica $\Sigma_f^{wall,t}$ imponiamo una condizione di Dirichlet omogenea (10), così da limitare il comportamento deformabile, riproducendo la perdita di elasticità della parete vascolare aortica, caratteristica dei soggetti anziani, principali fruitori della TAVI. La struttura solida è delimitata anche dalle interfacce Σ_s^{in} e Σ_s^{wall} rispettivamente, l'anello circolare a monte dello stent e la superficie esterna del

complesso strutturale affacciata verso l'ambiente ventricolare, ed anche ad esse è stata imposta una condizione di Dirichlet omogenea (11). Gli unici movimenti permessi al dominio strutturale sono quindi quelli relativi alle interfacce tra dominio solido e dominio fluido $\Sigma^{int,t}$:

$$\mathbf{u} = \mathbf{0} \quad \text{su } \Sigma_f^{wall,t}, \quad (10)$$

$$\hat{\mathbf{d}} = \mathbf{0} \quad \text{su } \hat{\Sigma}_s^{wall} \cup \hat{\Sigma}_s^{in}, \quad (11)$$

Infine, nella sezione di uscita impostiamo condizioni di Neumann omogenee:

$$-\mu_b \nabla \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} + p \mathbf{n} + \boldsymbol{\tau}_{sgs}^d \cdot \mathbf{n} = 0 \quad \text{su } \Sigma_f^{out,t}.$$

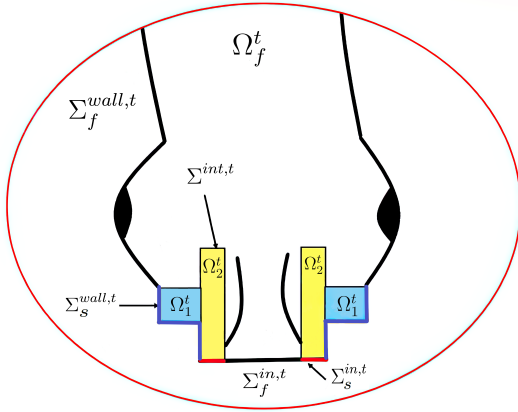


Figura 1: Schema del modello: in giallo lo stent ed in azzurro l'annulus. Sono, inoltre, riportate tutte le interfacce tra domini.

Il problema è stato integrato in tempo con schemi di integrazione del primo e secondo ordine rispettivamente per il problema fluido e strutturale, adottando un trattamento semi-implicito per risolvere la non linearità associata al termine convettivo delle equazioni di Navier-Stokes. La discretizzazione in spazio si è basata sul metodo Galerkin a Elementi Finiti Continui del primo ordine per velocità e pressione, quindi è stata necessariamente applicata una stabilizzazione SUPG-PSPG per domini mobili. Il sistema algebrico risultante, infine, è stato risolto con un approccio monolitico tramite metodo iterativo di Newton Inesatto.

Di seguito, elenchiamo brevemente, i parametri in ingresso alla simulazione computazionale FSI:

- flusso con portata media $5 L/min$. Tale valore è il risultato di validazioni preliminari, effettuate a partire dalle velocità

massime presenti sui referti echocolordoppler dei pazienti DEG1 e NODEG1 a sei mesi dall'impianto, fornite dal Centro Cardiologico Monzino. Non sono stati utilizzati dati paziente-specifici in quanto, simulando una condizione post-impianto a sei mesi, si presuppone che in tutti i pazienti si sia ristabilito un flusso fisiologico.

- incremento temporale Δt pari a $1 ms$;
- Mesh computazionale fluida con $h_{min} = 0.35 mm$;
- Mesh computazionale solida con $h = 0.35 mm$.

4. Analisi Computazionale: Risultati e Discussione

I risultati delle simulazioni sono stati ottenuti utilizzando la libreria life^x [1]. Dallo studio qui proposto è emerso che, per tale indagine, è di particolare interesse focalizzare l'attenzione su:

- la fase diastolica: essa è caratterizzata dalla presenza di vortici, conseguenza dello sviluppo di flussi secondari e ricircoli nella parte ascendente dell'aorta. Questi, in situazioni fisiologiche, apportano beneficio alla struttura valvolare ed un eventuale alterazione di tale dinamica può portare, nel lungo termine, a stati patologici.
- la radice aortica: è la sezione anatomica accomodante i vortici discussi sopra; infatti, l'emodinamica locale può essere direttamente intaccata dalle vorticosità e correlata con la degenerazione dei foglietti valvolari bioprotesici.

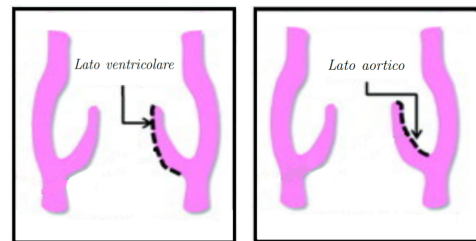


Figura 3: Lato Ventricolare e Aortico dei foglietti valvolari.

- *Lato aortico* dei foglietti valvolari (Fig.3): i foglietti sono caratterizzati da due versanti, uno rivolto verso il ventricolo (*Lato Ventricolare*) e uno rivolto verso l'aorta ascendente (*Lato Aortico*). Durante la sistole, il

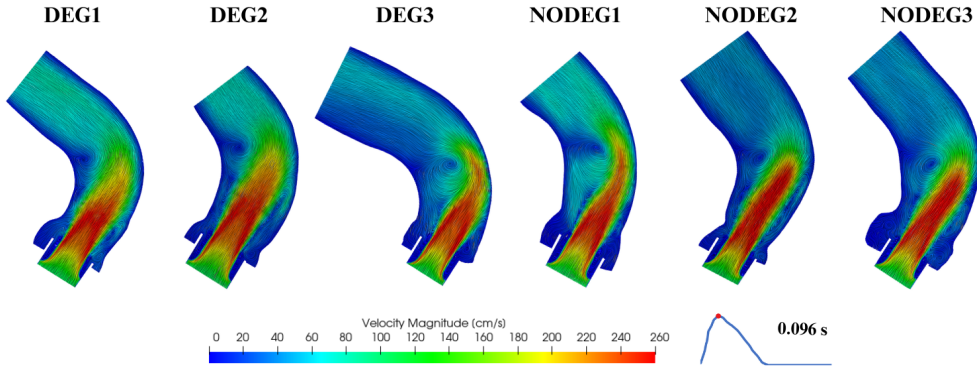


Figura 2: Andamento delle linee di flusso e velocità al picco sistolico per tutti i sei pazienti in analisi.

lato ventricolare è sottoposto ad uno sforzo che rispecchia l'andamento del flusso in ingresso (quindi nel nostro modello uguale per tutti i pazienti) mentre, durante la fase diastolica, non è direttamente sollecitato, rappresentando quindi un elemento non utile all'indagine. Il versante aortico, invece, è sottoposto all'effetto dei ricircoli sia in sistole che, soprattutto, in diastole.

Riassumiamo brevemente i principali risultati dell'analisi computazionale che hanno consentito una differenziazione tra le classi di pazienti, soggetti di tale studio.

4.1. Wall Shear Stress

Il WSS è un indice fluidodinamico che rappresenta l'entità delle forze viscosi tangenziali alla parete:

$$WSS(\mathbf{x}, t) = \mu_b \sqrt{\sum_{j=1}^2 ((\nabla \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) \cdot \mathbf{n}) \cdot \boldsymbol{\tau}^{(j)})^2}$$

con \mathbf{u} e μ_b la velocità e la viscosità del fluido, \mathbf{n} il versore normale alla parete e $\boldsymbol{\tau}^{(j)}$, $j = 1, 2$ il versore tangente alla parete. Gli andamenti del WSS medio, esercitati dal fluido sulla radice aortica e sulla fibrosa dei foglietti valvolari, sono elementi discriminanti tra degenerati e non degenerati, soprattutto in diastole. Picchi e andamenti in sistole rispecchiano gli andamenti fisiologici del WSS (sono comunque globalmente più elevati i valori relativi ai degenerati), mentre in diastole, è apprezzabile un vero e proprio distacco tra le due classi di pazienti (Fig.4). In particolare, a livello del lato aortico dei foglietti è possibile notare che i non degenerati mostrano una curva in diastole che tende molto velo-

cemente a zero, mentre i degenerati possiedono una curva con pendenza positiva che induce una nuova crescita del WSS. Nel nostro modello quindi, i valori di WSS diastolici medi in radice aortica e foglietti valvolari, nel caso dei pazienti che hanno mostrato degenerazione, suggeriscono in generale, alterazione dell'emodinamica nella zona subito a valle della valvola aortica.

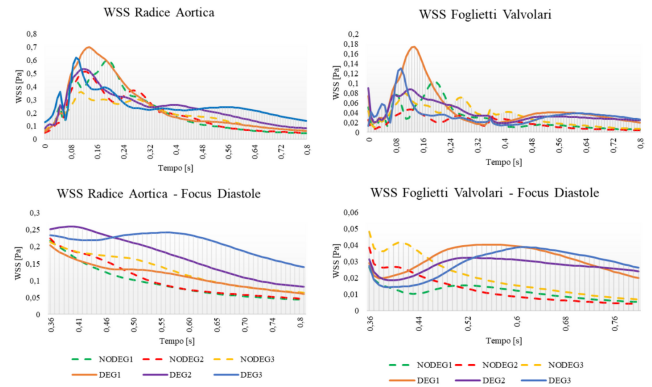


Figura 4: In alto: andamento del WSS mediato sulla radice aortica e sul lato aortico dei foglietti valvolari lungo tutto il ciclo cardiaco. In basso: focus su diastole.

4.2. Time Averaged Wall Shear Stress

Tale indice è più sintetico rispetto al WSS e può quantificare l'estensione dell'intervallo di tempo nel ciclo cardiaco in cui la parete della radice viene sovrastimolata e consente di avere una comparazione più diretta e immediata tra i vari pazienti:

$$TAWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |\boldsymbol{\tau}_w| dt,$$

con $\boldsymbol{\tau}_w$ il vettore di sforzo tangenziale istantaneo alla parete e T il periodo. Il TAWSS è stato valutato sull'intero ciclo cardiaco sia per il calcolo in radice aortica che per i foglietti valvolari. In entrambi i casi sono stati riscontrati valori globali più alti nei pazienti degenerati (Fig. 5), supportando le considerazioni fatte anche per l'indice di WSS.

4.3. Oscillatory Shear Index

$$OSI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\left| \int_0^T \boldsymbol{\tau}_w dt \right|}{\int_0^T |\boldsymbol{\tau}_w| dt} \right)$$

L'influenza della componente oscillatoria dello sforzo tangenziale, è rappresentata esaustivamente da tale indice. Durante la fase sistolica non si presentano rilevanti discordanze tra le due categorie di pazienti, a differenza della fase diastolica. In particolare, i pazienti degenerati presentano degli OSI medi in diastole inferiori rispetto agli OSI dei non degenerati (Fig. 5) confermando ciò che viene riportato in [3]. Nello specifico, [3] riporta che le oscillazioni in diastole del WSS sulla fibrosa (*Lato Aortico*) sono fisiologicamente presenti e che una diminuzione di queste, può scatenare fenomeni pro-infiammatori.

	TAWSS _{RA} [Pa]	TAWSS _{FA} [Pa]	OSI _{FA}
DEG1	0.24	0.049	0.08
DEG2	0.24	0.040	0.09
DEG3	0.25	0.035	0.13
NODEG1	0.21	0.049	0.14
NODEG2	0.19	0.019	0.14
NODEG3	0.18	0.033	0.15

Figura 5: Valori TAWSS mediato su radice aortica (RA) e TAWSS e OSI medi sui foglietti *Lato Aortico* (FA).

4.4. Viscosità turbolenta

Il modello di turbolenza $\sigma - LES$ sfrutta l'introduzione di una viscosità numerica aggiuntiva (*viscosità turbolenta*) μ_{sgs} , che permette di considerare l'effetto delle piccole scale (non risolte). Più i valori di tale viscosità sono alti, più il flusso tende alla turbolenza, altrimenti tende alla laminarità. Per valutare lo stato di transizione del flusso alla turbolenza e visualizzarlo qualita-

tivamente nel tempo, si è deciso di derivare dalla μ_{sgs} un indice adimensionale:

$$\mu_{tot} = \frac{\mu_{sgs} + \mu_b}{\mu_b},$$

con μ_b la viscosità del sangue. Per come è stato definito, μ_{tot} può assumere solo valori maggiori di 1 (prossimi ad 1 indicano uno stato tendente alla laminarità e superiori la tendenza alla turbolenza). A livello qualitativo (Fig.6 in alto), i pazienti degenerati mostrano, in radice aortica e al time step diastolico $t = 0.55 s$, uno stato di transizione alla turbolenza più imponente rispetto ai non degenerati, confermando l'associazione, frequentemente riportata in letteratura, tra flusso turbolento e stato patologico [4].

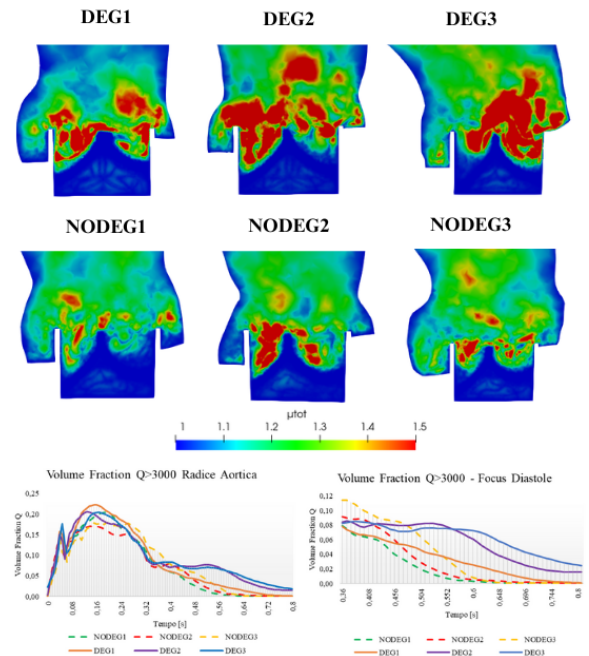


Figura 6: In alto: μ_{tot} in radice aortica, all'istante temporale $t = 0.55 s$. In basso: andamento del *Volume Fraction* in radice aortica lungo tutto il ciclo cardiaco e focus su diastole.

4.5. Volume Fraction

Per ottenere dei risultati quantitativi riguardo le vorticosità ed il loro smorzamento, si introduce il *Q-criterion*, ulteriore indice di descrizione della dinamica del fluido. Nello specifico, la quantità scalare Q è ottenuta come segue:

$$Q(\mathbf{x}, t) = -\frac{1}{2} \left(\sum_{i,j} S_{ij}^2(\mathbf{x}, t) - \Omega_{ij}^2(\mathbf{x}, t) \right) \quad t \in (\mathbf{0}, T),$$

con

$$S(\mathbf{u}) = \nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T \quad e \quad \Omega(\mathbf{u}) = \nabla \mathbf{u} - \nabla \mathbf{u}^T.$$

Valori positivi di Q indicano luoghi in cui le rotazioni dominano su deformazioni e tagli, localizzando le strutture vorticose. In particolare, ciò che è stato graficato (Fig.6) è la *Volume Fraction* (rapporto tra il volume identificato dal Q -criterion, per valori di $Q > 3000$, ed il volume del dominio relativo alla radice aortica). Tale rapporto ha consentito di quantificare la diversa entità delle strutture vorticose in pazienti degenerati e non degenerati, particolarmente evidente nella fase diastolica del ciclo cardiaco.

5. Conclusioni, limiti e sviluppi

Nei grafici riportati in Fig.7 presentiamo informazioni combinate a partire dagli indici descritti nelle sezioni precedenti, utili al fine di proporre nuove (anche se preliminari) indicazioni per i clinici in vista dell'impianto TAVI.

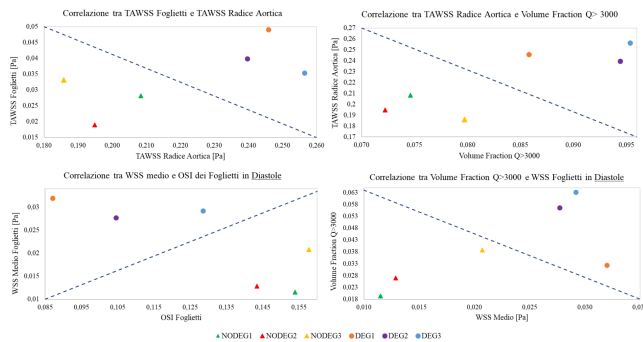


Figura 7: Correlazioni tra gli indici predittivi. In alto, indici calcolati sull'intero ciclo cardiaco: a sinistra relazione tra TAWSS medio sui foglietti e in radice aortica; a destra, relazione tra TAWSS medio in radice aortica e Volume Fraction ($Q > 3000$). In basso, indici calcolati sulla sola diastole: a sinistra relazione tra WSS medio e OSI medio sui foglietti; a destra, relazione tra Volume Fraction ($Q > 3000$) e WSS medio sui foglietti.

Tra i risultati, non tutte le quantità hanno consentito di determinare una differenziazione tra le due classi di pazienti:

- velocità massima al picco sistolico (Fig. 2);
- gradiente di pressione transvalvolare nel tempo;
- spostamenti del complesso strutturale (annulus e stent);
- deformazioni e sforzi di Von Mises calcolati per la componente strutturale.

Tale studio non è esente da limitazioni:

1. il dato in ingresso non è paziente-specifico;
2. la dinamica dei foglietti è trascurata;
3. la parete aortica è modellata come rigida;
4. il flusso coronarico è trascurato.

Il superamento di tali limitazioni potrebbe incrementare il grado di innovazione dello studio. Inoltre, proponiamo ulteriori analisi quali, lo studio di indici geometrici che caratterizzino la radice aortica (al fine di determinare se le differenze emodinamiche derivino dalla geometria anatomica dei pazienti), o la simulazione di più battiti (al fine di quantificare lo stato di transizione alla turbolenza).

Nonostante le simulazioni FSI siano computazionalmente e modellisticamente impegnative, riescono a fornire informazioni estremamente dettagliate sull'emodinamica e sull'interazione del fluido col complesso strutturale. Siamo fiduciose che l'implementazione del modello con la risoluzione dei limiti presentati sopra, consoliderà il processo di ricerca di indici predittivi dell'esito della procedura TAVI.

Riferimenti bibliografici

- [1] Africa P. C. lifex: A flexible, high performance library for the numerical solution of complex finite element problems. *SoftwareX*, 20:101252, 2022.
- [2] Fumagalli et al. An image-based computational hemodynamics study of the systolic anterior motion of the mitral valve. *Computers in Biology and Medicine*, 123:103922, 2020.
- [3] Sucusky et al. Altered shear stress stimulates upregulation of endothelial vcam-1 and icam-1 in a bmp-4-and tgf- β 1-dependent pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 29(2):254–260, 2009.
- [4] Vergara et al. Large eddy simulations of blood dynamics in abdominal aortic aneurysms. *Medical Engineering & Physics*, 47:38–46, 2017.
- [5] F. Renzi and R. Polidori. Analisi computazionale in valvole transcateretere aortiche tramite modellazione di interazione fluido-struttura. 2021.