



**POLITECNICO**  
MILANO 1863

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE  
E DELL'INFORMAZIONE

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

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN  
BIOMEDICAL ENGINEERING - INGEGNERIA BIOMEDICA

Authors:

**Alessandra Castorio - Benedetta Loretoni**

Student ID: 944531 - 967102

Advisor: Prof. Christian Vergara (LaBS - Dipartimento di Chimica Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta")

Co-advisors: 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)



# Abstract

*Purpose* - The Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) is a minimally invasive aortic valve replacement surgery for the treatment of severe stenosis, mainly adopted on patients with high surgical risk, but increasingly extended to younger and lower-risk subjects as well. Despite its advantages over the invasive technique (Surgical Aortic Valve Replacement - SAVR), there are complications that need to be investigated, including long-term degeneration due to structural deterioration of the implanted valve. This thesis aims to propose fluid dynamic or structural indices that, from FSI (Fluid Structure Interaction) simulations of virtual postoperative scenarios, can predict the outcome of implantation, supporting the clinician in the decision-making process.

*Methods* - Patient-specific domains were reconstructed from CT images provided by Centro Cardiologico Monzino and they include the aortic root, the ascending aorta and the related calcifications. The device (stent and leaflets) was modeled to mimic the Sapien XT valve (Edwards LifeSciences). Finally, FSI simulations were performed after imposing in this virtual post-operative scenario appropriate boundary conditions and input data with the aim of discriminating between degenerate and non-degenerate cases.

*Results* - Some hemodynamics and structural quantities were analyzed. The results show a significant difference between degenerate and non-degenerate patients, except for the structural indices (displacements, strains and stresses), which are not predictive.

*Conclusions* - The most promising results can be observed from the representation of the Wall Shear Stress (WSS), Time Averaged Wall Shear Stress (TAWSS), Oscillatory Shear Index (OSI), Volume Fraction (as the ratio of the vortex volume to the aortic root volume) and the Turbulent Viscosity in the aortic root section. Indeed, degenerate subjects, show different values and patterns of these parameters with respect to non-degenerate subjects. Therefore, these indices, are proposed as predictive of structural deterioration of the bioprosthetic valve in the long term.



# Abstract

*Obiettivo* - La Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) è un intervento di sostituzione di valvola aortica miniminvasivo per il trattamento di stenosi severa, ad oggi adottato su pazienti ad alto rischio chirurgico, ma sempre più esteso anche a soggetti giovani e a basso rischio. Nonostante i vantaggi rispetto alla tecnica invasiva (Surgical Aortic Valve Replacement), vi sono ancora complicazioni da investigare, tra cui la degenerazione nel lungo periodo dovuta a deterioramento strutturale della valvola impiantata. Questa tesi ha lo scopo di proporre indici fluidodinamici o strutturali che, a partire da simulazioni FSI (Fluid Structure Interaction) di scenari virtuali post-operatori, siano in grado di predire l'esito dell'impianto, supportando il clinico in fase decisionale.

*Metodi* - I domini paziente-specifici sono stati ricostruiti a partire da immagini CT fornite dal Centro Cardiologico Monzino ed includono radice aortica, aorta ascendente e relative calcificazioni. Il device (stent e foglietti) è stato modellato per riprodurre la valvola Sapien XT (Edwards LifeSciences). Infine, sono state eseguite simulazioni FSI dello scenario post-operatorio, previa imposizione di opportune condizioni al contorno e dati in ingresso con l'obiettivo di discriminare tra casi degenerati e non degenerati.

*Risultati* - Sono state analizzate alcune quantità emodinamiche e strutturali. I risultati mostrano una differenza significativa tra pazienti degenerati e non, ad esclusione degli indici strutturali (spostamento, deformazioni e sforzi), che non risultano predittivi.

*Conclusioni* - I risultati più promettenti sono quelli osservabili dalla rappresentazione del Wall Shear Stress (WSS), Time Averaged Wall Shear Stress (TAWSS), Oscillatory Shear Index (OSI), Volume Fraction (rapporto tra il volume dei vortici ed il volume della radice aortica) e la Viscosità Turbolenta nella sezione relativa alla radice aortica. Infatti, i soggetti degenerati, mostrano valori e pattern di tali parametri differenti rispetto ai non degenerati. Perciò, tali indici, sono proposti come predittivi del deterioramento strutturale della valvola bioprotesica nel lungo periodo.



# Indice

<b>Abstract</b>	<b>i</b>
<b>Abstract</b>	<b>iii</b>
<b>Indice</b>	<b>v</b>
<b>1 Introduzione, Stato dell'Arte e Scopo della tesi</b>	<b>1</b>
1.1 Introduzione al sistema cardiovascolare . . . . .	1
1.2 Anatomia e fisiologia dell'aorta . . . . .	4
1.2.1 Radice Aortica . . . . .	5
1.2.2 Valvola Aortica . . . . .	6
1.2.3 Patologie della valvola aortica . . . . .	7
1.3 Transcatheterer Aortic Valve Implantation . . . . .	11
1.3.1 Il device . . . . .	11
1.3.2 Modalità di impianto . . . . .	12
1.3.3 Complicazioni post-impianto e durabilità . . . . .	14
1.4 Metodi computazionali: stato dell'arte . . . . .	16
1.5 Scopo del lavoro . . . . .	19
<b>2 Tecniche di Pre-Processing</b>	<b>23</b>
2.1 Dati Clinici . . . . .	23
2.2 Pre-processing geometrico . . . . .	25
2.2.1 Ricostruzione della geometria patient-specific . . . . .	25
2.2.2 Generazione del complesso strutturale e posizionamento nella geometria paziente-specifica . . . . .	28
2.3 Generazione delle mesh di superficie . . . . .	33
2.4 Generazione della mesh computazionale di volume . . . . .	36
2.5 Geometria e posizionamento dei foglietti valvolari . . . . .	38

<b>3</b>	<b>Metodi Computazionali</b>	<b>41</b>
3.1	Elaborazione del modello matematico . . . . .	41
3.2	Problema accoppiato . . . . .	44
3.2.1	Formulazione forte . . . . .	44
3.2.2	Condizioni al contorno . . . . .	47
3.2.3	Discretizzazione numerica in tempo . . . . .	49
3.3	Problema algebrico monolitico . . . . .	51
3.4	Dati in ingresso . . . . .	56
3.4.1	Flusso in ingresso . . . . .	56
3.4.2	Proprietà fisiche e meccaniche . . . . .	59
3.4.3	Caratteristiche della superficie immersa (foglietti valvolari) . . . . .	61
<b>4</b>	<b>Analisi Computazionale: Risultati e Discussione</b>	<b>65</b>
4.1	Verifica dei risultati del codice . . . . .	66
4.2	Analisi dei risultati emodinamici . . . . .	68
4.2.1	Velocità . . . . .	68
4.2.2	Pressione . . . . .	70
4.2.3	Wall Shear Stress e Time Averaged Wall Shear Stress . . . . .	72
4.2.4	Viscosità turbolenta . . . . .	76
4.2.5	Q-criterion . . . . .	79
4.3	Analisi degli sforzi emodinamici sui foglietti valvolari . . . . .	82
4.3.1	Wall Shear Stress e Time Averaged Wall Shear Stress . . . . .	82
4.3.2	Oscillatory Shear Index . . . . .	85
4.4	Spostamenti, deformazioni e sforzi di Von Mises del complesso annulus/stent . . . . .	88
4.5	Discussione . . . . .	91
<b>5</b>	<b>Conclusioni, Limiti e Sviluppi Futuri</b>	<b>97</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>101</b>
	<b>Elenco delle figure</b>	<b>113</b>
	<b>Elenco delle tabelle</b>	<b>119</b>



# 1 | Introduzione, Stato dell'Arte e Scopo della tesi

## 1.1. Introduzione al sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare è un apparato chiuso, costituito dal cuore, principale attore e pompa, e da tutti i condotti ad esso associati quali arterie, vene e capillari. Tale sistema, tramite la circolazione sanguigna, consente l'apporto di ossigeno e nutrienti a tutti gli organi, tessuti e cellule del corpo, implicando l'eliminazione delle sostanze di scarto [1]. È possibile suddividere la circolazione in circolazione sistemica e circolazione polmonare [1] (Fig.1.1 a sinistra). Il processo è efficacemente controllato dal cuore, organo muscolare, e dall'attività sinergica delle sue quattro camere: atrio destro, ventricolo destro, atrio sinistro e ventricolo sinistro.

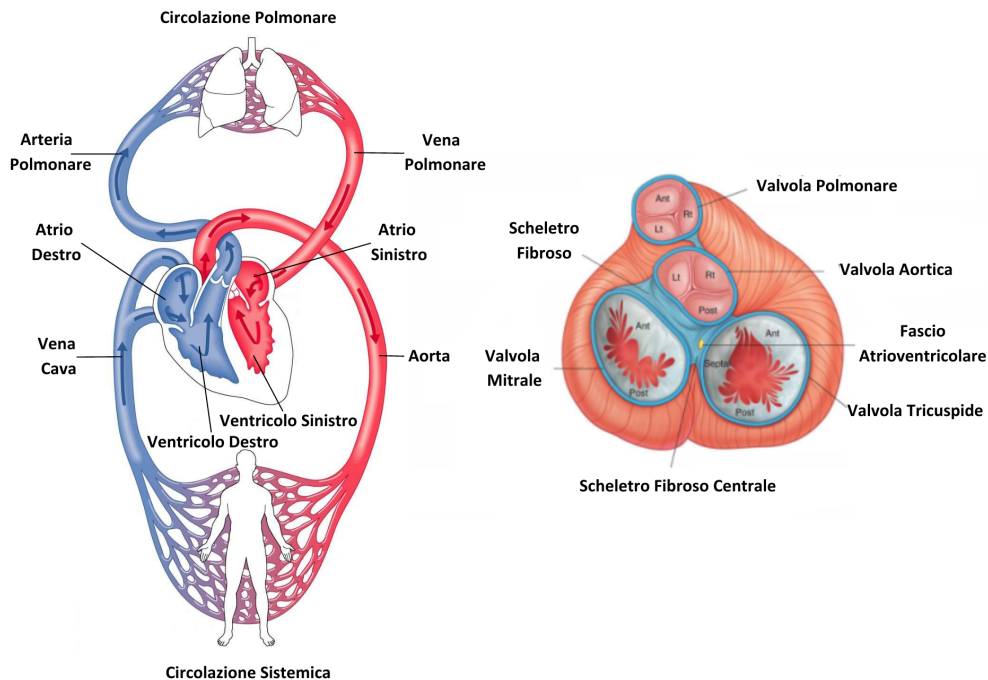


Figura 1.1: A sinistra la rappresentazione schematica della circolazione sanguigna [3]. A destra il piano valvolare [87].

Il sangue, carico di anidride carbonica e cataboliti, viene raccolto dall'atrio destro, confluisce nel ventricolo destro passando per la valvola atrioventricolare *tricuspide*, e viene poi pompato, tramite la valvola semilunare *polmonare*, nell'arteria polmonare, diretta ai polmoni; qui avviene lo scambio gassoso a livello alveolare, il sangue si ossigena e viene trasportato, tramite vasi di dimensioni sempre maggiori, fino alla vena polmonare, che confluisce infine all'interno dell'atrio sinistro. In modo analogo al cuore destro, il sangue passa da atrio a ventricolo sinistro attraversando la valvola atrioventricolare *mitrale*, per essere poi pompato, via valvola semilunare *aortica*, all'interno dell'aorta ed in seguito distribuito al resto del corpo. Arricchitosi di anidride carbonica e sostanze di scarto, il sangue risale fino ad essere riversato dalla vena cava nell'atrio destro.

Il tessuto muscolare cardiaco viene perfuso ed ossigenato dalle coronarie, vasi arteriosi che originano dalla radice aortica, elemento di connessione tra ventricolo sinistro e aorta. La radice aortica è caratterizzata dalla presenza di tre insenature, note come i *Seni di Valsava* e, in particolare, i seni destro e sinistro sono denominati seni coronarici in quanto, da essi, dipartono le arterie coronarie principali citate, irroranti il cuore (*arteria coronaria destra* e *arteria coronaria sinistra*).

Le quattro strutture valvolari, aprendosi e chiudendosi in maniera coordinata, garantiscono la monodirezionalità del flusso. Esse sono immerse all'interno di una struttura di tessuto connettivo, lo *scheletro fibroso* (Fig. 1.1 a destra), supporto all'inserzione della muscolatura cardiaca ed isolamento elettrico e meccanico tra atri e ventricoli. Il fascio atrioventricolare è infatti l'unica connessione elettrica tra miocardio atriale e ventricolare [87].

È possibile immaginare quindi il cuore come composto da due pompe (cuore destro e sinistro) poste in serie e caratterizzate, ad ogni ciclo cardiaco, da quattro fasi.

- *Diastole ventricolare* (fase di riempimento ventricolare): il sangue passa dagli atri ai ventricoli in seguito all'aumento della pressione intra-atriale rispetto a quella intra-ventricolare e all'apertura della valvola atrio-ventricolare.
- *Contrazione isovolumetrica*: i ventricoli iniziano a contrarsi a valle della chiusura delle valvole atrio-ventricolari. In questa fase le strutture valvolari (semilunare e atrio-ventricolare) sono chiuse, il volume di sangue all'interno della camera si mantiene costante e la pressione intra-ventricolare aumenta.
- *Sistole ventricolare* (fase di eiezione ventricolare): il sangue passa da ventricoli ad arterie, attraverso le valvole semilunari, in seguito alla contrazione della muscolatura

ventricolare e all'aumento della pressione intra-ventricolare rispetto a quella intra-arteriosa.

- *Rilassamento isovolumetrico*: fase di rilassamento della muscolatura ventricolare. La pressione intra-ventricolare si abbassa ed il volume all'interno della camera si mantiene costante. Le strutture valvolari sono contemporaneamente chiuse.

Lo stimolo per la contrazione cardiaca si genera nel *nodo seno-atriale* ed è di natura elettrica. L'apertura e chiusura dei foglietti delle quattro strutture valvolari è invece determinata da gradienti pressori e direzionalità del flusso. Le pressioni generate dai due ventricoli sono distinte: per il circuito sistemico oscillano tra gli 80 e i 120 mmHg, mentre per il circuito polmonare tra 20 e 30 mmHg. Questo è dovuto alle diverse resistenze idrauliche offerte dalle due circolazioni (nettamente maggiore è quella sistemica). Il Diagramma di Wiggers (Fig.1.2) mostra le variazioni, in termini di volume e pressione, che avvengono nel tempo durante un ciclo cardiaco. Con valori di pressioni inferiori in termini assoluti, tali variazioni avvengono analogamente anche per il cuore destro.

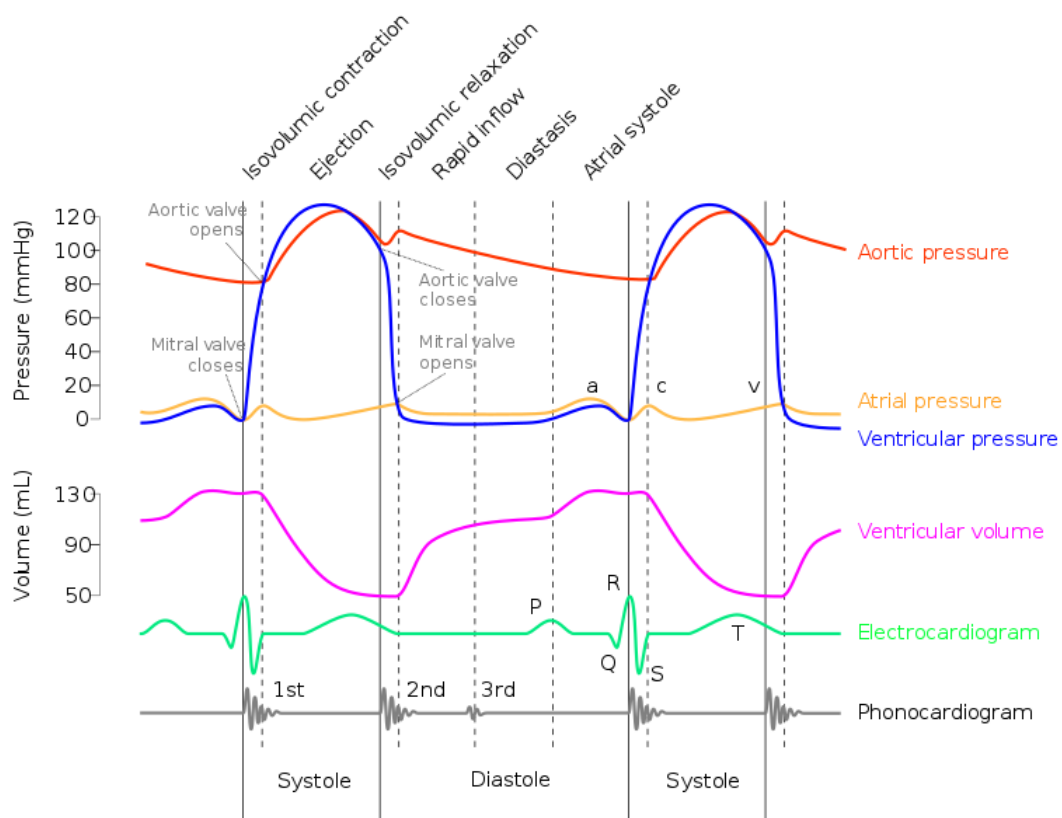


Figura 1.2: Diagramma di Wiggers [58]. Sono illustrate le relazioni tra il volume ventricolare e le pressioni per il cuore sinistro.

## 1.2. Anatomia e fisiologia dell'aorta

L'aorta, detta *arteria magna*, è la principale arteria del corpo umano. Da essa si diramano tutte le arterie minori che permettono la distribuzione di sangue ossigenato alla periferia. L'aorta può essere suddivisa in diversi segmenti anatomici (Fig.1.3): radice aortica, aorta ascendente, arco aortico e aorta discendente. Dalla radice aortica si diramano le arterie coronariche, irroranti il cuore. L'aorta ascendente parte da quest'ultima e si sviluppa verso l'alto per circa 5-7 cm [63]. Successivamente l'arco aortico dà origine alle carotidi, le quali apportano sangue ad arti superiori, testa e collo. L'aorta discendente, scende lungo il torace e, tramite le sue diramazioni, irrorà pericardio, polmoni, esofago e mediastino. La maggior parte degli organi principali riceve sangue dalle diramazioni dell'aorta addominale, la quale si estende tra lo iato aortico del diaframma ed il basso addome, dove si divide successivamente nella coppia di arterie iliache.

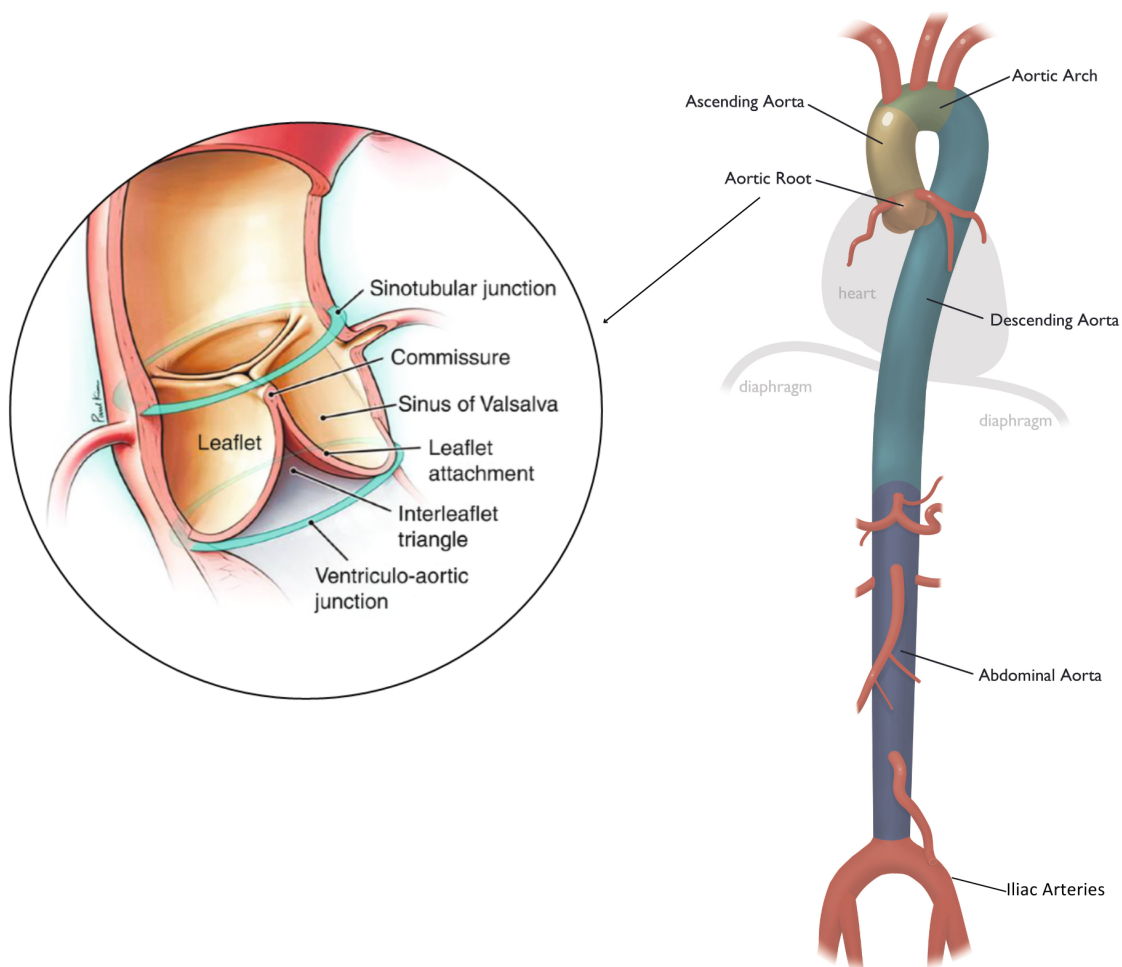


Figura 1.3: Aorta (destra) [106] e zoom su radice aortica (sinistra) [77].

La natura elastica della parete aortica permette di sopportare le variazioni di pressione del ciclo cardiaco (80-120 mmHg), le quali determinano una conseguente variazione diametrica. In particolar modo, durante la sistole, essa si dilata notevolmente, trattenendo parte del flusso ematico in uscita dalla camera ventricolare sinistra. In questo modo, l'energia cinetica del flusso viene convertita in energia potenziale. Grazie al recupero elastico, il flusso trattenuto viene poi rilasciato durante la fase diastolica, contribuendo allo smorzamento della pulsatilità del flusso sanguigno (*effetto Windkessel*)[12]. L'entità di tale comportamento tende a diventare meno rilevante con l'avanzare dell'età. Infatti, l'irrigidimento della parete aortica è una conseguenza fisiologica caratteristica dell'invecchiamento [94].

### 1.2.1. Radice Aortica

La radice aortica è un segmento anatomico centrale e cardine per il funzionamento cardiaco in quanto elemento di connessione tra camera ventricolare sinistra e aorta ascendente (Fig.1.3). Essa si estende dall'anello fibroso aortico alla giunzione sinotubulare, zona di separazione tra la radice ed il primo tratto tubolare dell'aorta ascendente (STJ - Sinotubular junction). Tale porzione, inoltre, racchiude la valvola semilunare aortica, la quale esplica la sua dinamica grazie alla particolare geometria dei Seni di Valsalva. Essi, infatti, garantiscono spazio e funzionalità emodinamica ai foglietti valvolari e assicurano un flusso vascolare coronarico ottimale [71]. Si ricorda, infatti, che le arterie coronarie hanno origine proprio dai seni della radice aortica i quali, di conseguenza, sono denominati con il nome della coronaria corrispondente (Seno coronarico destro, Seno coronarico sinistro, Seno non coronarico).

Per quanto concerne la valvola semilunare aortica, i clinici non identificano l'annulus con l'anello fibroso sopra citato, ovvero il *virtual basal ring*, ma con una struttura assimilabile ad una corona a tre punte, delineata dall'inserzione dei foglietti nella parete aortica. Tale struttura viene definita come l'elemento separatore tra il ventricolo ed i seni in termini anatomici, delimitando inferiormente la radice aortica e rappresentando il limite tra la pressione ventricolare e la pressione aortica. Ad un'altezza intermedia si colloca inoltre la giunzione ventricolo-arteriosa (VAJ). Quest'ultima, insieme all'STJ e al *virtual basal ring*, sono meglio noti come annuli aortici funzionali (Fig.1.3).

Come già anticipato, la radice aortica non solo è la continuazione diretta del tratto d'uscita ventricolare sinistro, ma si trova a contatto con tutte le camere cardiache, una posizione di vicinanza critica che rende difficoltoso intervenire sulla valvola mitrale o sulla valvola aortica senza dover danneggiare o compromettere l'altra [80].

### 1.2.2. Valvola Aortica

La valvola semilunare aortica si compone di tre cuspidi, elementi mobili in continuità con l'annulus fibroso (identificato dal *virtual basal ring*), il quale congiunge virtualmente i punti basali dei foglietti (*nadir*). Durante la fase sistolica, tali foglietti si aprono, permettendo l'afflusso di sangue dal ventricolo alla periferia. Durante la fase diastolica, il sangue riempie i seni permettendo alle tre cuspidi di avvicinarsi centralmente. Si arriva così ad una sovrapposizione dei tessuti (*superficie di coaptazione*) che garantisce la chiusura del lume. Tale superficie viene denominata inoltre *lunula*. In corrispondenza del punto di mezzo della lunula vi è una zona di ispessimento fibrotico del foglietto, il *nodulo di Arantius* [87], il quale apporta un'ulteriore tenuta in fase di chiusura. Quest'ultimo, assieme alla particolare e caratteristica morfologia a "nido di rondine" dei lembi (Fig.1.4), preserva la stabilità della valvola durante la fase diastolica.

La base della valvola aortica è loco di inserzione per il foglietto anteriore della valvola mitrale. Queste vengono infatti considerate anatomicamente in continuità (Fig. 1.1). Mentre i foglietti delle valvole *bicuspidae* e *tricuspidae* sono ancorati ad un anello fibroso che circonda l'orifizio valvolare, per le valvole semilunari c'è una vera e propria continuità tra lo strato più interno dei foglietti, chiamato *fibrosa*, e la struttura interna dell'annulus (*annulus fibrosus*). Si inseriscono, così, direttamente nella grande arteria la quale, in prossimità delle zone di inserzione, risulta essere leggermente dilatata a formare le strutture dei seni.

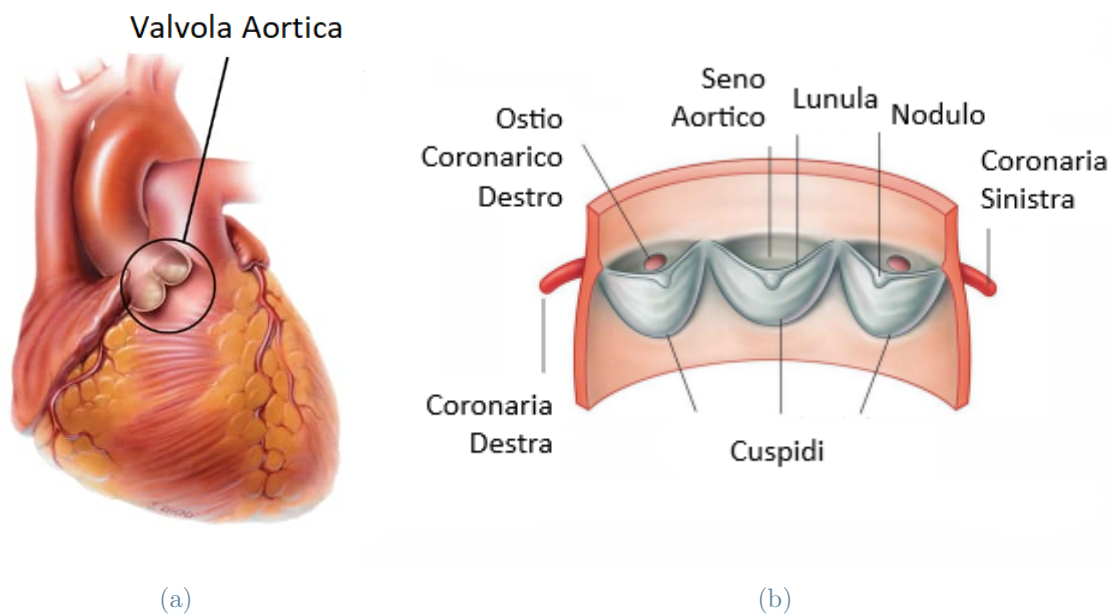


Figura 1.4: Valvola Aortica (a) e sua conformazione a "nido di rondine" (b). [87]

### 1.2.3. Patologie della valvola aortica

La dinamica e la funzionalità delle quattro strutture valvolari sono garantite in condizioni fisiologiche (Fig. 1.5 - a,b). Laddove siano presenti patologie valvolari, dette *valvulopatie*, è possibile che l'apertura e chiusura coordinata delle cuspidi risulti incompleta e compromessa, che l'unidirezionalità del flusso non venga mantenuta e che si presentino fenomeni di trombo-embolismo ed emolisi (danneggiamento delle cellule sanguigne).

Le valvulopatie possono essere di natura congenita, quando sono dovute a delle anomalie presentatesi durante la fase dello sviluppo embrionale, o acquisite (in questo caso la degenerazione è associata all'avanzare dell'età e a diverse eziologie). Il danno all'integrità anatomica e funzionale delle valvole può portare essenzialmente a tre tipologie di condizioni.

- *Stenosi*: alterazione che riduce la capacità di apertura della valvola e che costringe il flusso sanguigno ad attraversare un orifizio più piccolo; questa porta ad un aumento di pressione a monte della valvola patologica rispetto alla situazione pressoria fisiologica (Fig.1.5 - c).
- *Insufficienza*: condizione patologica che non permette ai foglietti valvolari di chiudersi completamente (non perfetta coaptazione dei lembi), consentendo il reflusso di sangue nella camera a monte della valvola patologica (Fig.1.5 - d).
- Coesistenza di stenosi ed insufficienza.

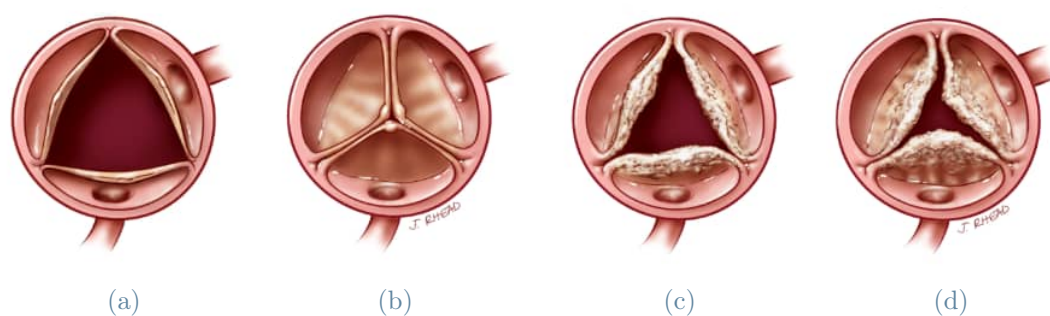


Figura 1.5: Valvola aortica. (a) e (b): rappresentazione della valvola non patologica nelle due configurazioni, aperta e chiusa; (c): valvola stenotica; (d): valvola insufficiente. [110]

Le valvole del cuore destro, dove la pressione del sangue è più bassa, sono più raramente soggette a questi tipi di degenerazione le quali in genere sono dovute a problemi congeniti. Le valvole che appartengono al cuore sinistro, sostenendo carichi più elevati, tendono con maggior frequenza a ricadere nella patologia.

Le principali alterazioni funzionali a carico delle strutture valvolari del cuore sinistro sono [95]: stenosi ed insufficienza mitralica, stenosi ed insufficienza aortica. In particolare, le più frequenti tra le anomalie valvolari risultano essere l'insufficienza mitralica e la stenosi aortica. In tutti i casi, si verifica un aumento del lavoro a carico del cuore sinistro e, se non si interviene repentinamente, questo può comportare un conseguente scompenso cardiaco.

La stenosi aortica risulta essere una delle VHD, da Valvular Heart Diseases, più diffuse in Europa e nel Nord America. Essa si presenta principalmente come conseguenza di calcificazione dei foglietti negli adulti in età avanzata (2-7% della popolazione over 65). La seconda eziologia più frequente, che domina nella popolazione più giovane, è la *stenosi aortica congenita*. È sempre più rara invece la stenosi aortica dovuta a febbre reumatica [107]. La misurazione dell'area dell'orifizio valvolare rappresenta, da un punto di vista teorico, un'ideale quantificazione della stenosi aortica [107]. In Tabella 1.1 sono elencati alcuni dei parametri che permettono di classificare la stenosi aortica come severa. Tra questi, l'area effettiva dell'orifizio valvolare (EOA), il rapporto tra quest'ultima e la Body Surface Area (BSA) ed il gradiente di pressione medio tra monte e valle della valvola ( $\Delta P_m$ ).

	Severa
<i>EOA</i>	$< 1cm^2$
<i>EOA/BSA</i>	$< 0.6cm^2/m^2$
<i>Mean Pressure Gradient (<math>\Delta P_m</math>)</i>	$> 40mmHg$

Tabella 1.1: Classificazione Stenosi Aortica secondo [69].

Riportiamo in Tabella 1.2, per completezza, anche la categorizzazione della stenosi in lieve, moderata e severa secondo le linee guida dell'American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) [49].

	Severa	Moderata	Leggera
<i>EOA</i>	$< 1cm^2$	$1 - 1.5cm^2$	$> 1.5cm^2$
<i>V<sub>max</sub> sistolica</i>	$> 4.0m/s$	$3 - 4m/s$	$< 3m/s$
<i>Mean Pressure Gradient</i>	$> 40mmHg$	$25 - 40mmHg$	$< 25mmHg$

Tabella 1.2: Classificazione Stenosi Aortica secondo l'ACC/AHA.



Più di una persona su otto oltre i 75 anni soffre di una valvulopatia cardiaca (sia essa moderata o severa) ed, in particolare, la stenosi aortica ha una prevalenza pari al 3% della popolazione over 75 [74]. Lo studio [67] ci riporta la prevalenza dei soggetti over 85, pari all'8.1%. Considerato il progressivo invecchiamento della popolazione nei paesi sviluppati, questa condizione costituisce un importante problema di salute pubblica. Nel 2019 infatti le sostituzioni di valvola aortica, solo negli Stati Uniti, sono state 130.647 [76]. Le valvole sostitutive possono essere classificate in due tipologie sulla base di caratteristiche quali materiali, durabilità, tecniche di impianto e necessità di terapie anticoagulanti.

- Valvole meccaniche: composte da uno o più organi mobili fissati a una struttura vincolata al cuore. I materiali costituenti più comuni sono metallo, polimeri e carbonio (pirolitico) ed in generale offrono una buona garanzia in termini di durata nel tempo. Questo spesso rende le valvole meccaniche le più adatte ad essere impiantate in soggetti under 60 [76]. A causa delle modifiche introdotte nella fluidodinamica del sangue e, in alcuni casi, ai materiali utilizzati, si ha tendenza alla coagulazione, che rende necessaria una terapia antiaggregante e anticoagulante a vita. Inoltre, la modalità di impianto risulta essere estremamente invasiva [76].
- Valvole bioprostatiche: composte da tessuto porcino o bovino (valvolare o pericardico), preservato con glutaraldeide e montate su un supporto metallico o polimerico. Sono soggette, nel tempo, a fenomeni di progressivo cedimento meccanico e calcificazione, che possono a loro volta causare nuovamente l'insorgere di stenosi o insufficienza in un arco temporale ridotto (10-15 anni) rispetto a quello delle valvole meccaniche (25-30 anni). Non è richiesto un trattamento anticoagulante a vita e la fluidodinamica è una buona riproduzione di quella fisiologica.

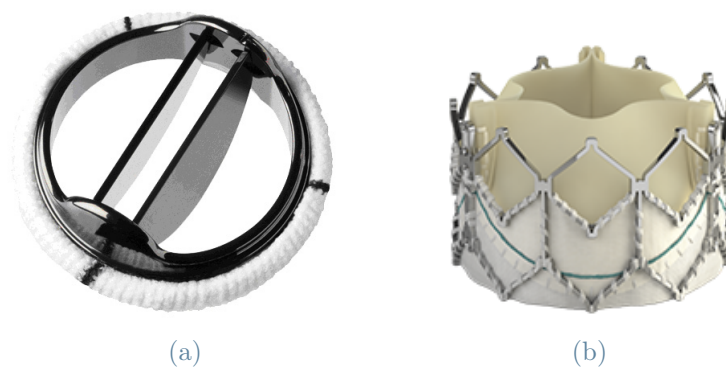


Figura 1.6: Esempio di (a) valvola meccanica (Bileaflet-Tilting-Disk St.Jude Medical) [10] e (b) di valvola bioprostatica (SAPIEN XT Edwards Lifesciences Inc.) [32]

Le valvole bioprostatiche presentano due possibilità di impianto: la SAVR (Surgical Aor-

tic Valve Replacement), tradizionale tecnica chirurgica di impianto a cuore aperto, e la TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation), procedura mininvasiva di impianto trans-catetere. Tale mini-invasività ed il ridotto rischio trombotico, spiegano come la TAVI, nel tempo, sia stata sempre più adottata anche per pazienti a basso rischio e come si sia abbassata l'età minima raccomandata per tale tipologia di impianto [108][16]. Al 2019 infatti il numero di valvole bioprostatiche impiantate ha superato quello delle valvole meccaniche. Tale graduale estensione nell'applicazione della TAVI da parte della Food and Drug Administration (FDA) è apprezzabile graficamente in Fig.1.7.

Il report [20], citato in Fig.1.7, analizza e rappresenta i dati di 273.316 pazienti sottoposti a sostituzione di valvola aortica tramite procedura TAVI dal 2011 al 2019. Tali dati sono stati collezionati dall'ACC-STSTS-TVT Registry (American College of Cardiology [ACC]-Society of Thoracic Surgeons [STS]-Transcatheter Valve Therapy [TVT] Registry). Tale lavoro riporta, inoltre, che l'estensione dell'applicazione della procedura TAVI anche a pazienti a basso rischio, avvenuta da parte dell'FDA nel 2019, ha portato nello stesso anno ad un superamento degli impianti avvenuti tramite TAVI (72.991) rispetto a quelli avvenuti tramite procedura chirurgica SAVR (57.626).

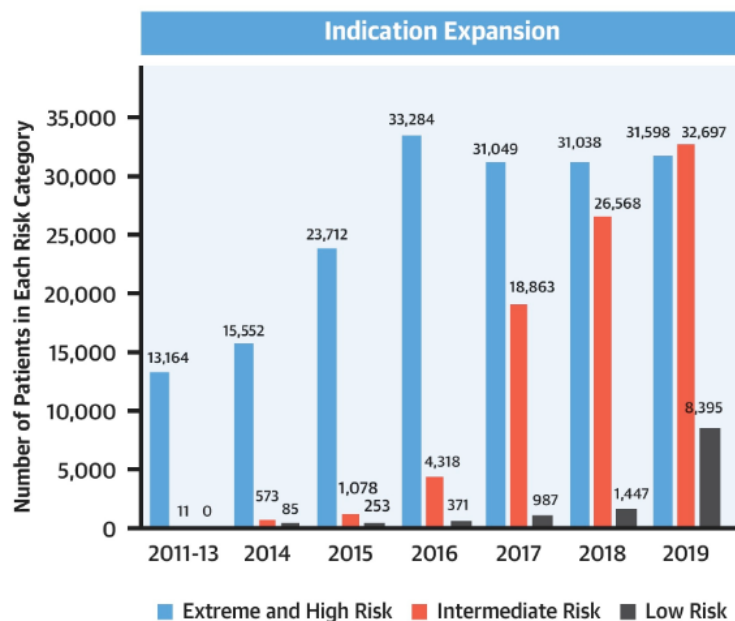


Figura 1.7: Approvazione della TAVI da parte della FDA nel tempo: pazienti a rischio chirurgico estremamente alto (2011), ad alto rischio (2012), a rischio intermedio (2016) e a basso rischio (2019). [20]

### 1.3. Transcatheterer Aortic Valve Implantation

La Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI), spesso denominata Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR), è un intervento di sostituzione di valvola aortica mini-invasivo introdotto nel 2002 dal Dott. Alain Cribier [23] come alternativa alla tradizionale tecnica chirurgica SAVR, non adeguata per categorie di pazienti ad alto rischio chirurgico a causa di tutte le complicazioni e controindicazioni di un intervento a cuore aperto. Infatti, ad oggi, la popolazione anziana è il principale target per l'impianto TAVI, per le motivazioni sopra descritte e per la tendenza a sviluppare patologie cardiovascolari come la SVD [107]. La TAVI risulta essere una valida alternativa anche per pazienti ad intermedio e basso rischio chirurgico [20] anche se l'applicazione a pazienti più giovani apre la possibilità di dover ricorrere a procedure ripetute nel tempo, dipendenti dalla durabilità della valvola bioprostatica impiantata.

#### 1.3.1. Il device

Il device si compone di una struttura metallica, lo stent, su cui sono suturati i foglietti bioprotesici, i quali possono essere di tessuto porcino o bovino (valvolare o pericardico). Tali dispositivi sono caratterizzati inoltre dalla presenza di una "gonnella" di polietilene tereftalato (PET) volta ad aumentare la superficie di contatto con la parete nativa per poter incrementare l'aderenza tra anatomia e valvola e ridurre i trafiletti paravalvolari. Tale "gonnella" può essere interna (Fig.1.8 - c) o esterna allo stent (Fig.1.8 - d).

Un grande vantaggio dell'approccio TAVI è quello di poter sostituire la valvola danneggiata senza dover rimuovere la valvola nativa (come invece succede nella SAVR), la quale viene semplicemente compressa dalla protesi stessa o tramite espansione di un palloncino contro la parete aortica (l'espansione è controllata da un sistema di regolazione della pressione) (Fig.1.9). Quest'ultimo fattore è dipendente dal tipo di stent su cui il tessuto biologico è montato: se lo stent è costituito da Nitinol (materiale a memoria di forma) esso è in grado di riespandersi in maniera autonoma fino al raggiungimento della dimensione radiale prescritta; se lo stent è in lega di Cromo-Cobalto (metallo elasto-plastico) esso necessiterà dell'espansione tramite palloncino fino ad ancoraggio avvenuto.

Il mercato statunitense si focalizza su due famiglie di dispositivi (Fig.1.8): la valvola espandibile con palloncino SAPIEN (Edwards LifeSciences Inc.) e la valvola autoespandibile CoreValve/Evolut (Medtronic PLC)[52]. Questi modelli sono disponibili in differenti taglie (da 20 a 29 mm di diametro esterno), ampliando la popolazione di pazienti trattabili.

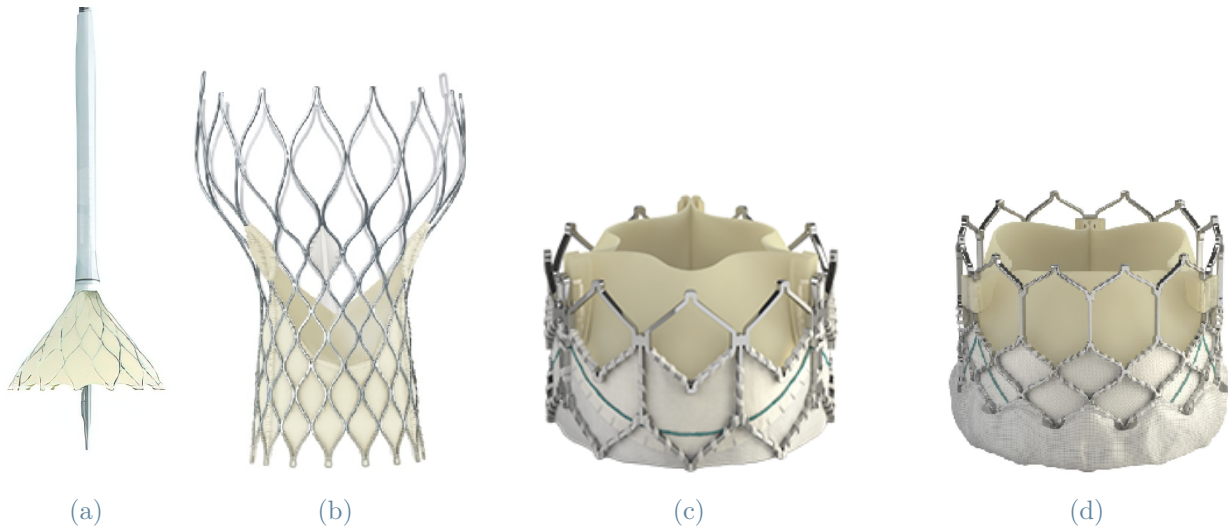


Figura 1.8: (a) Autoespansione dello stent in Nitinol alla ritrazione del catetere. (b) Valvola autoespandibile, CoreValve EVOLUT (Medtronic) [2]. (c) Valvola espandibile con palloncino, SAPIEN XT (Edwards Lifesciences Inc.) [32]. (d) Valvola espandibile con palloncino, SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences Inc.) [33].

### 1.3.2. Modalità di impianto

Nella pratica clinica odierna sono presenti cinque vie per l'inserimento della TAVI [91]: transfemorale, transapicale, transaortica, via succlavia e transascellare, riportati graficamente in Fig.1.10. Essi si differenziano principalmente per il sito anatomico in cui si effettua l'incisione (ad esempio a livello inguinale per TAVI transfemorale o a livello dello spazio intercostale per la TAVI apicale). Per tutti e cinque gli approcci, il resto dell'impianto consiste in una successione di step riportati sinteticamente in Fig.1.9:

- incisione del sito di accesso scelto;
- inserimento del filo guida e raggiungimento del sito valvolare attraverso il canale creato;
- immissione del catetere con palloncino, il quale, una volta condotto in corrispondenza della valvola nativa, viene gonfiato con soluzione salina al fine di ripristinare la pervietà valvolare (*valvulopalstica*). Tale palloncino viene poi sgonfiato ed estratto;
- collocazione del complesso ripiegato stent-valvola nella posizione corretta tramite la guida del catetere;
- esecuzione della procedura di ancoraggio (come anticipato è dipendente dalla tipologia di stent in questione);

- estrazione del catetere e dell'eventuale palloncino e rilascio della valvola in posizione.

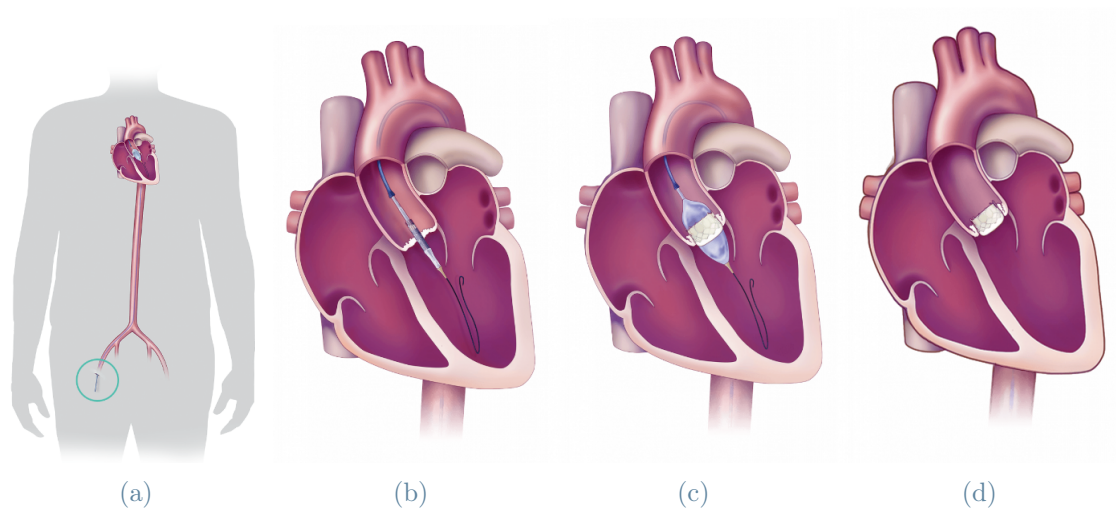


Figura 1.9: Step TAVI transfemorale: (a) incisione, inserimento filo guida e valvuloplastica, (b) immissione catetere con complesso stent-valvola, (c) espansione con palloncino, (d) rilascio della valvola in posizione [72]

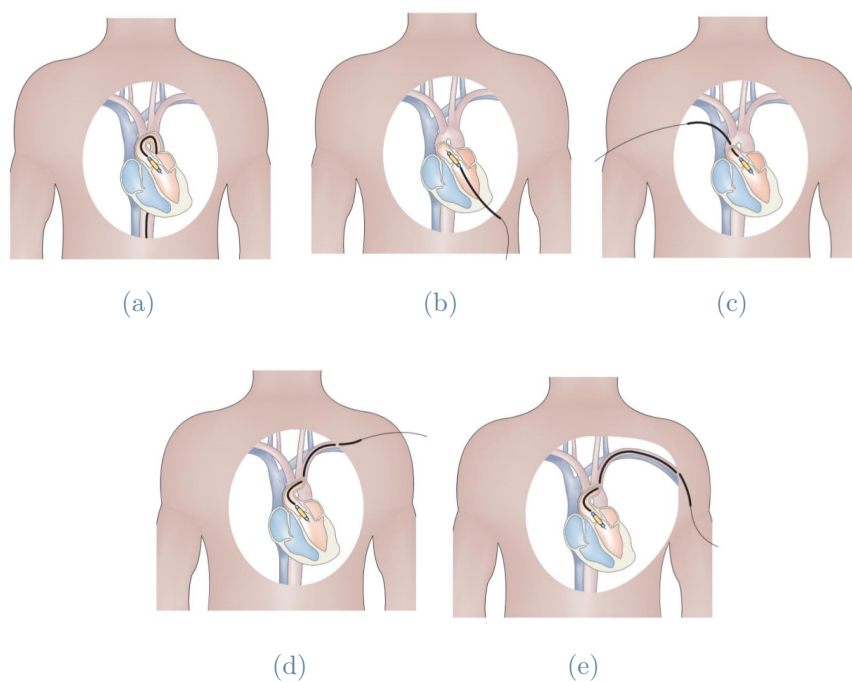


Figura 1.10: Diversi tipi di approccio per l'applicazione di TAVI. (a) Transfemorale. (b) Transapicale. (c) Transaortico. (d) Approccio via succlavia. (e) Transascellare [91].

### 1.3.3. Complicazioni post-impianto e durabilità

L'impianto è associato ad alcune complicazioni, tra le più frequenti: blocco atrioventricolare, il quale richiede a sua volta l'impianto di un pacemaker permanente, eventi ischemici cerebrali, sanguinamento, danno renale acuto e perdite paravalvolari [45]. Le cause sono varie:

- mal posizionamento: in direzione longitudinale (Fig.1.11 - a), può provocare o blocco atrioventricolare se lo stent si trova dislocato verso il lato ventricolare, o l'occlusione delle coronarie se, al contrario, lo stent risulta essere prevalentemente posizionato verso il lato aortico [92]; in direzione radiale (Fig.1.11 - b), è la diversa distribuzione delle calcificazioni in corrispondenza della valvola nativa a giocare un ruolo fondamentale nell'orientamento del dispositivo [61];

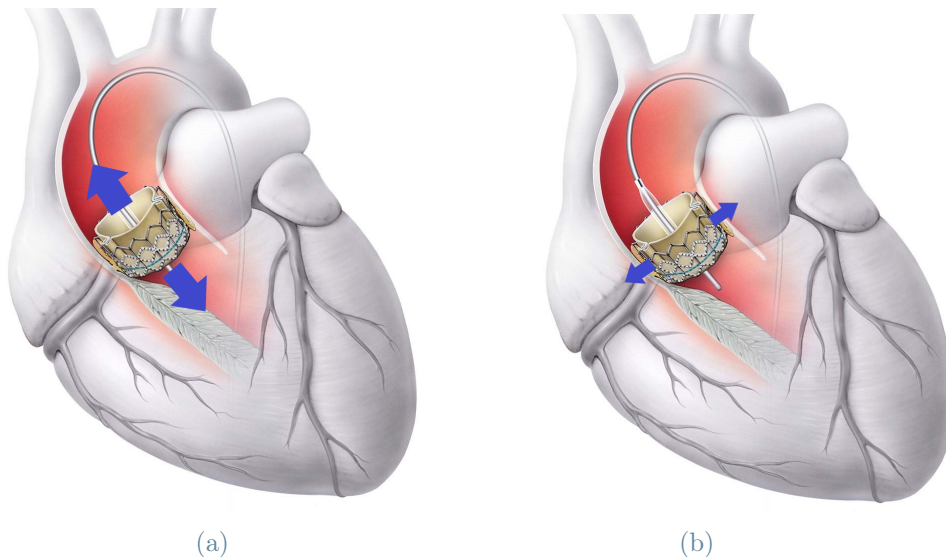


Figura 1.11: Posizionamento della valvola (a) in direzione longitudinale e (b) in direzione radiale [4].

- sizing errato della valvola: lo stent, ancorandosi alla parete, genera uno scambio di forze in direzione radiale con la parete stessa e tali forze dipendono anche dalla dimensione della valvola protesica rispetto alla valvola nativa. Uno stent troppo piccolo può generare delle forze radiali non adeguate ad evitarne la migrazione. Al contrario, uno stent oversized rispetto alle dimensioni del paziente provoca forze eccessive sulla parete, danneggiando la parete stessa [26] o potendo potenzialmente comprimere il fascio di His e causare blocco atrioventricolare;

- dimensionamento non adeguato, presenza di calcificazioni e radice aortica non perfettamente circolare possono compromettere il corretto accoppiamento tra stent e annulus generando flussi paravalvolari (Fig.1.12) , rigurgiti transvalvolari ed emolisi [60][55];

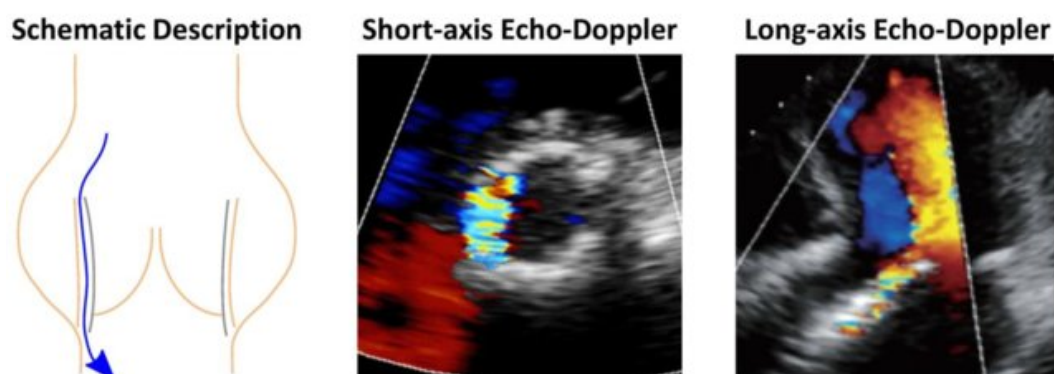


Figura 1.12: Perdita paravalvolare post-impianto di valvola aortica transcateretere (TAVI). Descrizione schematica della perdita paravalvolare ed esempi di visualizzazione in immagini eco-Doppler. [65]

- deterioramento strutturale (*Structural Valve Deterioration, SVD*) della valvola biologica nel tempo (Fig.1.13): essa è associata a vari stati patologici quali stenosi, insufficienza e processi guidati da calcificazione, deposizione di tessuto fibroso, infiammazione ed ispessimento del margine libero delle cuspidi. Tali processi sono favoriti da fattori di rischio cardiovascolari quali ipertensione, diabete, patologie metaboliche e disfunzione renale [83]. In uno studio osservazionale riguardante 1403 pazienti (età media 82.6 anni), è risultato che circa il 7% ha sviluppato SVD moderata (gradiente medio sopra i 20 mmHg e aumento di gradiente medio superiore ai 10 mmHg) e circa il 4.2% SVD severa (gradiente medio sopra i 40 mmHg e aumento di gradiente medio superiore ai 20 mmHg). La percentuale di impianti che hanno portato alla morte del paziente a causa di SVD è invece pari all'1.9% [83]. Gli esatti meccanismi che innescano l'SVD sono ancora sconosciuti, ma sono stati identificati alcuni fattori predittivi influenzanti la durabilità della TAVI: sesso femminile, bassa Body Surface Area (BSA), area dell'orifizio aortico ridotta ed impianto di valvole di piccolo diametro. Riguardo questo ultimo fattore, in uno studio di Muratori et al. si evidenzia che l'utilizzo di una valvola con diametro 23 mm del modello SAPIEN è un fattore predittivo indipendente di SVD in pazienti sottoposti a TAVI [70].

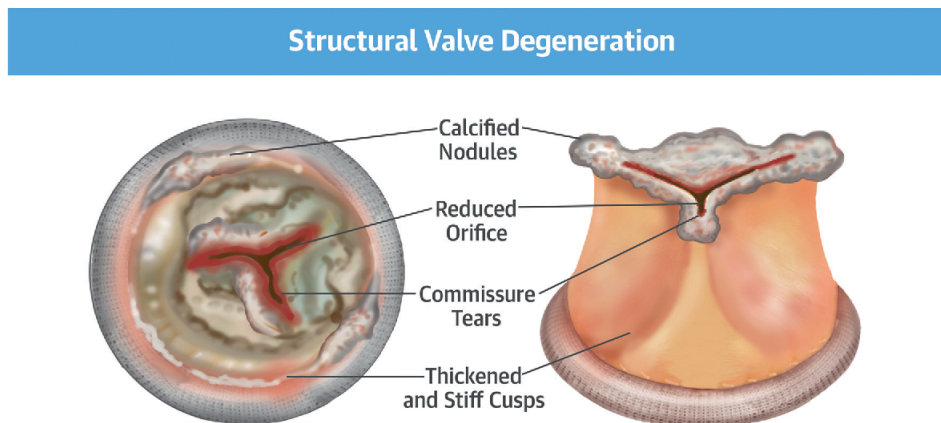


Figura 1.13: SVD di una Valvola Aortica Bioprostatica [34].

Lo studio clinico randomizzato PARTNER 3 (Placement of Aortic Transcatheter Valves) ha messo in luce i principali vantaggi dell'applicazione dell'impianto TAVI anche a pazienti a basso rischio chirurgico: ad un anno dall'impianto, ad esempio, la percentuale di eventi quali morte, infarto o riospedalizzazione in tali pazienti è risultata essere significativamente inferiore con la TAVI rispetto alla SAVR (8.5% vs 15.1%) [83].

Tuttavia, la durabilità attesa è limitata a causa delle numerose complicazioni elencate sopra, nel particolar modo dall'SVD che nel tempo può portare al fallimento dell'impianto. L'applicazione a pazienti più giovani e a basso rischio richiede infatti una particolare attenzione da riporre nella durabilità a lungo termine e apre la possibilità di dover ricorrere a procedure ripetute nel tempo (impianto *Valve In Valve*). Rispetto a quelli a breve termine, gli studi sui risultati post-impianto a lungo termine sono limitati in numero a causa dell'età avanzata e delle comorbidità dei soggetti interessati, caratterizzati perciò da un'aspettativa di vita ridotta. Inoltre, essendo una tecnica relativamente recente, i dati di follow up relativi ai primi anni di applicazione della tecnica potrebbero essere condizionati dall'inesperienza dei clinici.

## 1.4. Metodi computazionali: stato dell'arte

La TAVI, al giorno d'oggi, è una tecnica ampiamente utilizzata ed ormai ben consolidata; grazie all'esperienza acquisita dai clinici e alla pianificazione sempre più personalizzata degli interventi, nel tempo, sono diminuiti drasticamente i casi di complicazione post-impianto. La scarsità in termini di follow-up rende necessaria, tuttavia, un'analisi approfondita della tecnica che permetta di capire quali sono i margini di miglioramento e di puntare ad un'ulteriore riduzione delle complicazioni più persistenti quali: la necessità di



un impianto di pacemaker permanente, i trafiletti paravalvolari, l'infarto, la formazione di trombi ed il danneggiamento dei foglietti protesici [68]. Uno strumento fondamentale, che può essere utilizzato come tecnica alternativa di analisi e supplire all'assenza di tali follow-up, sono le simulazioni computazionali. Le analisi *in silico*, sempre più sfruttate, permettono di predire idealmente l'esito di una procedura chirurgica, dell'impianto di un dispositivo o, eventualmente, di capire quali sono le cause alla base del fallimento dello stesso [104], nonché di simulare diversi tipi di scenario ed investigare nuove applicazioni, agendo da vero e proprio supporto per il clinico. Uno dei grandi vantaggi delle simulazioni numeriche è quello di poter osservare con un'unica analisi più quantità in output [62] tra cui, di nostro interesse:

- pressione, campi di velocità del sangue e sforzi viscosi tangenziali esercitati dal sangue stesso alla parete (WSS, *Wall Shear Stress*);
- stress, deformazioni e spostamenti della parete aortica.

In particolare, i WSS sono intimamente legati alla degenerazione dell'endotelio in patologie come l'aterosclerosi [47]. Inoltre, alterazioni di tali stress meccanici sui foglietti della valvola aortica predispongono i foglietti stessi a degenerazione [47].

Le analisi computazionali utilizzate in letteratura per lo studio della TAVI sono: l'analisi strutturale, la fluidodinamica computazionale (CFD - Computational Fluid Dynamics) e l'analisi dell'interazione fluido-struttura (FSI - Fluid Structure Interaction). In particolare, queste tre analisi spesso si risolvono con il metodo degli elementi finiti (FEM - Finite Element Method). Il modello ad elementi finiti, usato in combinazione con delle tecniche di approssimazione in tempo, permette la risoluzione numerica approssimata delle equazioni alle derivate parziali che governano la meccanica del continuo. Questo si basa sull'introduzione di una mesh di calcolo computazionale ottenuta suddividendo il dominio in celle tetraedriche o esaedriche elementari.

Tramite l'analisi strutturale possono essere ottenute informazioni sulla distribuzione degli sforzi all'interno dello stent, della parete della radice aortica e dei foglietti valvolari, nonché informazioni sugli spostamenti della valvola protesica. Riportiamo, a titolo di esempio, i lavori di Pfensig et al. [79] e Xuan et al. [112]; essi si sono focalizzati sull'analisi della performance della valvola in termini di spostamenti, deformazione dei foglietti e stress meccanici quando sottoposti a diverse entità di carico. Il gruppo di studio di Rocatello et al., in tre lavori distinti [88] [90] [89], ha focalizzato la sua attenzione sulla pressione di contatto che si genera, post TAVI, tra device e anatomia del paziente e l'impatto di questa sulla conduzione elettrica del cuore. È inoltre comune, in letteratura, utilizzare un approccio sequenziale di analisi, simulando prima l'impianto della valvola con

simulazioni strutturali, e analizzando poi l'emodinamica del dominio fluido con analisi di tipo fluidodinamico.

Le simulazioni di fluidodinamica computazionale consistono nella risoluzione delle equazioni di conservazione della quantità di moto e conservazione della massa. Queste permettono di ottenere informazioni di carattere fluidodinamico, ovvero sul campo di velocità e di pressione all'interno del dominio fluido. Dal punto di vista clinico con un'analisi CFD si può quantificare il rigurgito paravalvolare a seguito della procedura TAVI [64] o l'impatto che su di esso ha una diversa profondità d'impianto [14], ricavare il campo di WSS nella radice aortica [99] o analizzare il processo di formazione del trombo, evento estremamente complesso, ma che è stato incluso nell'analisi *in silico* della TAVI del gruppo di studio Bianchi et. al [14]. Questi ultimi hanno difatti analizzato la correlazione che si presenta tra trafilementi paravalvolari ed attivazione piastrinica.

L'analisi dell'interazione fluido-struttura consiste nella risoluzione delle equazioni che governano la meccanica della struttura in maniera accoppiata con le equazioni che descrivono la fluidodinamica, tenendo in questo modo conto dell'influenza reciproca che ogni dominio ha sull'altro e permettendo così di ottenere informazioni sia di carattere fluidodinamico che strutturale.

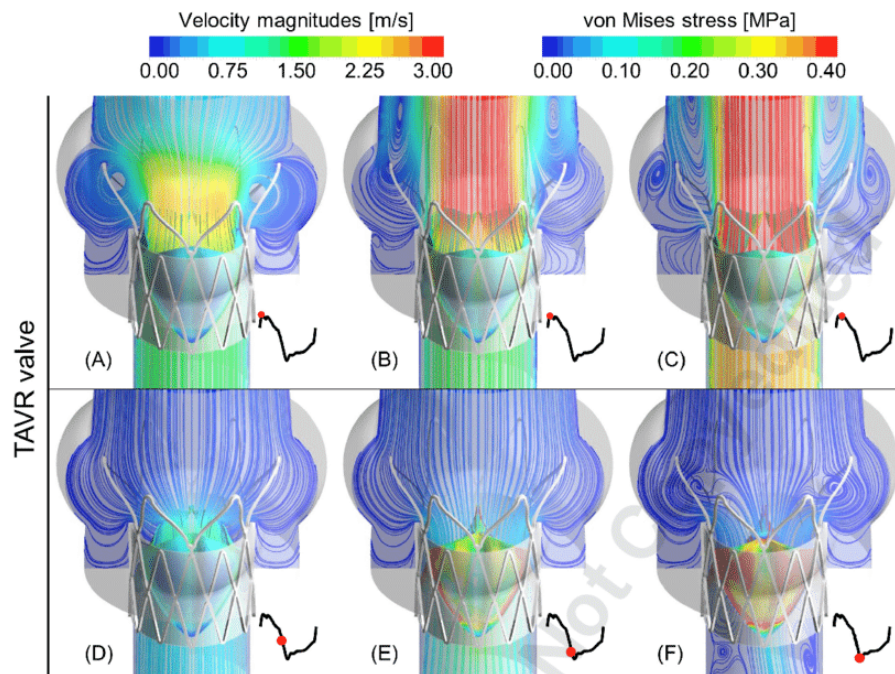


Figura 1.14: Esempio di applicazione del modello FSI: in questo studio di Ghosh et al. sono stati valutati gli stress di Von Mises sui foglietti valvolari e le linee di velocità del flusso in sei istanti di tempo del ciclo cardiaco [42].

Considerando entrambe le parti, la rappresentazione del fenomeno simulato risulta più realistica, aspetto fondamentale per approfondire un processo complesso quanto quello dell'impianto TAVI. Il guadagno in termini di accuratezza è bilanciato purtroppo da una perdita in termini di costo computazionale, il quale incrementa e allunga i tempi di risoluzione. È spesso necessario, quindi, fare assunzioni ed introdurre semplificazioni, al fine di ridurre i tempi di simulazione. A titolo di esempio riportiamo i lavori di Ghosh et al. [43] [42]: all'interno del primo viene proposto un algoritmo FSI per la quantificazione dei trafiletti paravalvolari (PVL - Paravalvular Leakage) e correlazione di quest'ultimi con diverse profondità d'impianto, calcolo degli stress meccanici sui foglietti protesici e valutazione del potenziale trombotico al variare della posizione dell'impianto rispetto al ventricolo; il secondo consiste in un confronto comparativo tra valvole TAVI e SAVR in termini di coefficienti emodinamici, quali il WSS, ed in termini di risposta cinematica e dinamica dei foglietti protesici (Fig.1.14). Luraghi et al. in [60] e [61] hanno proposto un algoritmo FSI che potesse simulare sia l'impianto della TAVI che analizzare il suo comportamento durante l'intero ciclo cardiaco convalidando le prognosi cliniche in termini di grado di PVL (con valori coerenti di volume di rigurgito ed area di rigurgito effettiva), nonché confermando la presenza e la posizione di jet di velocità sovrapponendo i risultati numerici ai Doppler. Basri AA et al. [11] hanno dimostrato che maggiori sono le calcificazioni presenti sui foglietti della valvola nativa, maggiore è la possibilità di avere grandi volumi di rigurgito paravalvolare. La tecnica di simulazione FSI è stata sfruttata anche per analizzare scenari particolari quali l'influenza di un impianto TAVI su pazienti con valvola aortica bicuspidale [78] o valvola mitrale insufficiente [18].

## 1.5. Scopo del lavoro

L'obiettivo della tesi consiste nell'individuazione di predittori emodinamici di stenosi della valvola bioprotesica TAVI causata da SVD (da *Structural Valve Deterioration*), al fine di poter discriminare tra pazienti con o senza degenerazione. Tale studio è stato svolto tramite un approccio computazionale FSI (da Fluid Structure Interaction), affinché fosse possibile valutare non solo la fluidodinamica attraverso la valvola protesica, ma anche la sua interazione con la valvola stessa.

Lo studio è stato condotto in collaborazione con i cardiologi e radiologi del Centro Cardiologico Monzino che, tramite l'utilizzo di parametri ricavati da immagini CT ed ecocardiografiche (secondo il metodo descritto da Guglielmo et al. [46]), hanno selezionato e suddiviso sei pazienti in due classi:

- degenerati: tre pazienti con stenosi della valvola artificiale causata da SVD, deno-

minati con la sigla DEG;

- non degenerati: tre pazienti senza stenosi della valvola artificiale, denominati NO-DEG.

Inoltre, il centro si è reso disponibile a fornire, di alcuni pazienti, i seguenti dati:

- immagini CT pre-operatorie di pazienti con valvola aortica nativa calcificata e necessità di sostituzione valvolare;
- immagini ecocardiografiche post-operatorie a sei mesi di distanza dall'impianto;
- immagini ecocardiografiche post-operatorie a più di cinque anni di distanza dall'impianto;
- immagini CT post-operatorie a più di cinque anni di distanza dall'impianto.

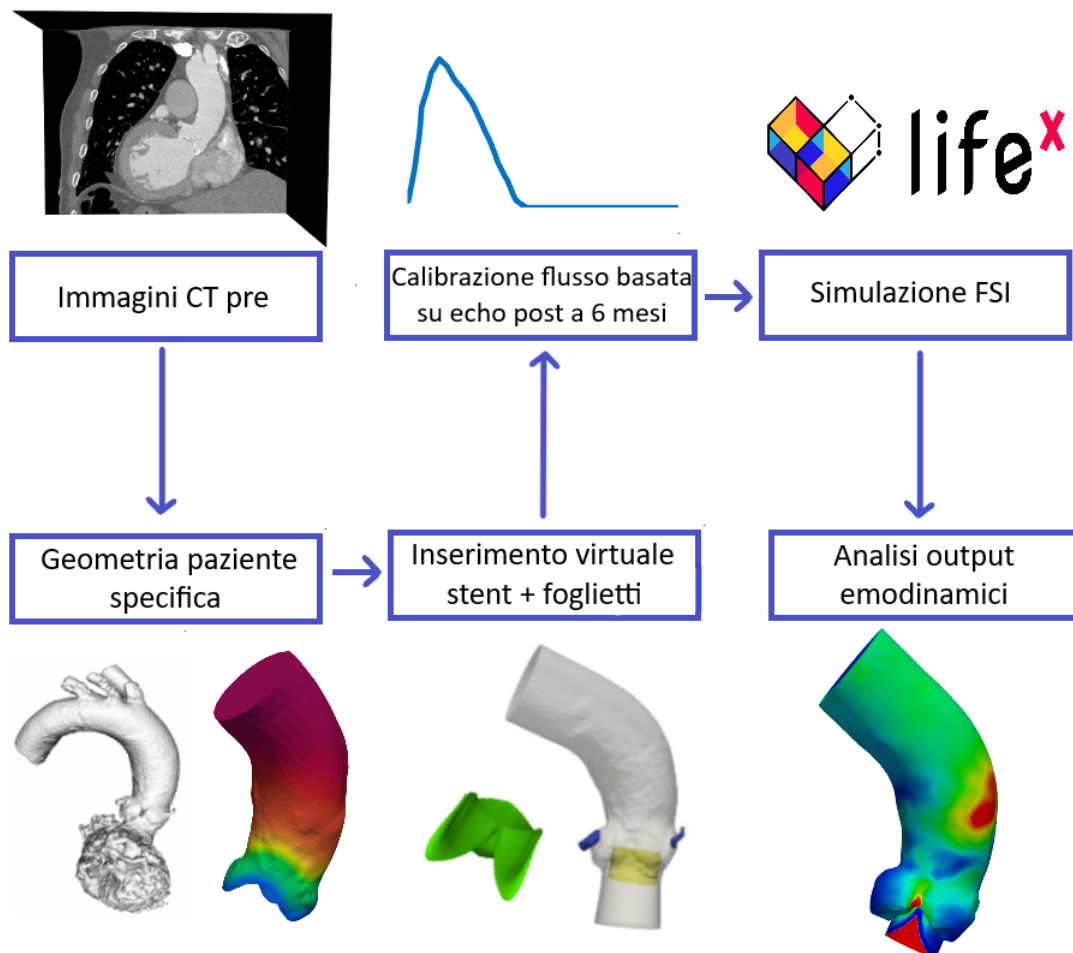


Figura 1.15: Flowchart rappresentativo delle fasi del progetto.

Il focus ed obiettivo della nostra tesi è giustificato dal forte interesse clinico nel voler estendere la procedura terapeutica TAVI anche a soggetti giovani e a basso rischio chirurgico e nel supplire alla mancanza di informazioni dettagliate sulla durabilità a lungo termine.

A tal fine, il progetto si suddivide in diverse fasi (Fig. 1.15):

- ricostruzione di geometrie patient-specific a partire dalle immagini pre-operatorie ed ottenimento della mesh fluida;
- creazione della mesh strutturale del complesso stent-annulus nativo e posizionamento virtuale all'interno della geometria patient-specific ad ottenere il *dominio virtuale post-operatorio*;
- preliminare simulazione computazionale FSI in *dominio virtuale post-operatorio*, su due pazienti, al fine di calibrare il flusso sulla base del confronto tra le velocità massime ottenute dalla simulazione e le velocità ottenute dall'esame ecocardiografico di controllo a sei mesi dall'impianto;
- simulazione computazionale FSI in dominio virtuale post-operatorio, su sei pazienti, dell'interazione tra il dominio fluido e la valvola bioprotesica, rappresentativa della condizione post-operatoria a 6 mesi dall'impianto;
- individuazione, valutazione e proposta di indici fluidodinamici e strutturali al fine di discriminare tra pazienti degenerati e non degenerati.

Riassumendo, l'obiettivo finale di questo lavoro consiste nel proporre degli indici emodinamici che, a partire da simulazioni di scenari virtuali post-operatori basati sulla segmentazione di immagini pre-operatorie, siano in grado di discriminare fra i pazienti degenerati e non degenerati e che dunque possano consentire di predire l'esito dell'impianto, supportando il clinico in fase decisionale.



# 2 | Tecniche di Pre-Processing

## 2.1. Dati Clinici

I dati clinici a nostra disposizione consistono in immagini CT ed ecocardiografiche di sei pazienti sottoposti ad impianto di valvola aortica transcateretere (TAVI, da Transcatheter Aortic Valve Implantation). L'età media dei pazienti è pari a 80 anni e a tutti i pazienti è stata impiantata la valvola bioprotesica SAPIEN XT di diametro 23mm (Edwards Lifesciences). In tre di questi sei pazienti è stata diagnosticata stenosi dovuta a Structural Valve Deterioration (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).

Tabella 2.1: Lista pazienti analizzati

Degenerati	Non Degenerati
DEG1	NODEG1
DEG2	NODEG2
DEG3	NODEG3

In particolare, il centro cardiologico Monzino, si è reso disponibile a fornire i seguenti dati:

- immagini CT pre-operatorie di tutti i sei pazienti con valvola aortica nativa calcificata e necessità di sostituzione valvolare;
- immagini ecocardiografiche post-operatorie di due pazienti (DEG1, NODEG1) a sei mesi di distanza dall'impianto;
- immagini ecocardiografiche post-operatorie di quattro pazienti (DEG1, DEG2, NODEG1, NODEG2) a più di cinque anni di distanza dall'impianto;
- immagini CT post-operatorie di tre pazienti a più di cinque anni di distanza dall'impianto. (DEG1, DEG3, NODEG1)

Le immagini CT pre-operatorie consistono in immagini CT pre-impianto (Fig.2.2 - a, b) ottenute con mezzo di contrasto (CTA - Computed Tomography Angiography) ed eseguite durante la diastole, in tutti i sei pazienti. Tali dati hanno rappresentato il punto di partenza per il nostro studio in quanto sono necessari alla ricostruzione dei domini geometrici. In Fig. 2.1 sono rappresentati i passaggi principali della fase di pre-processing.

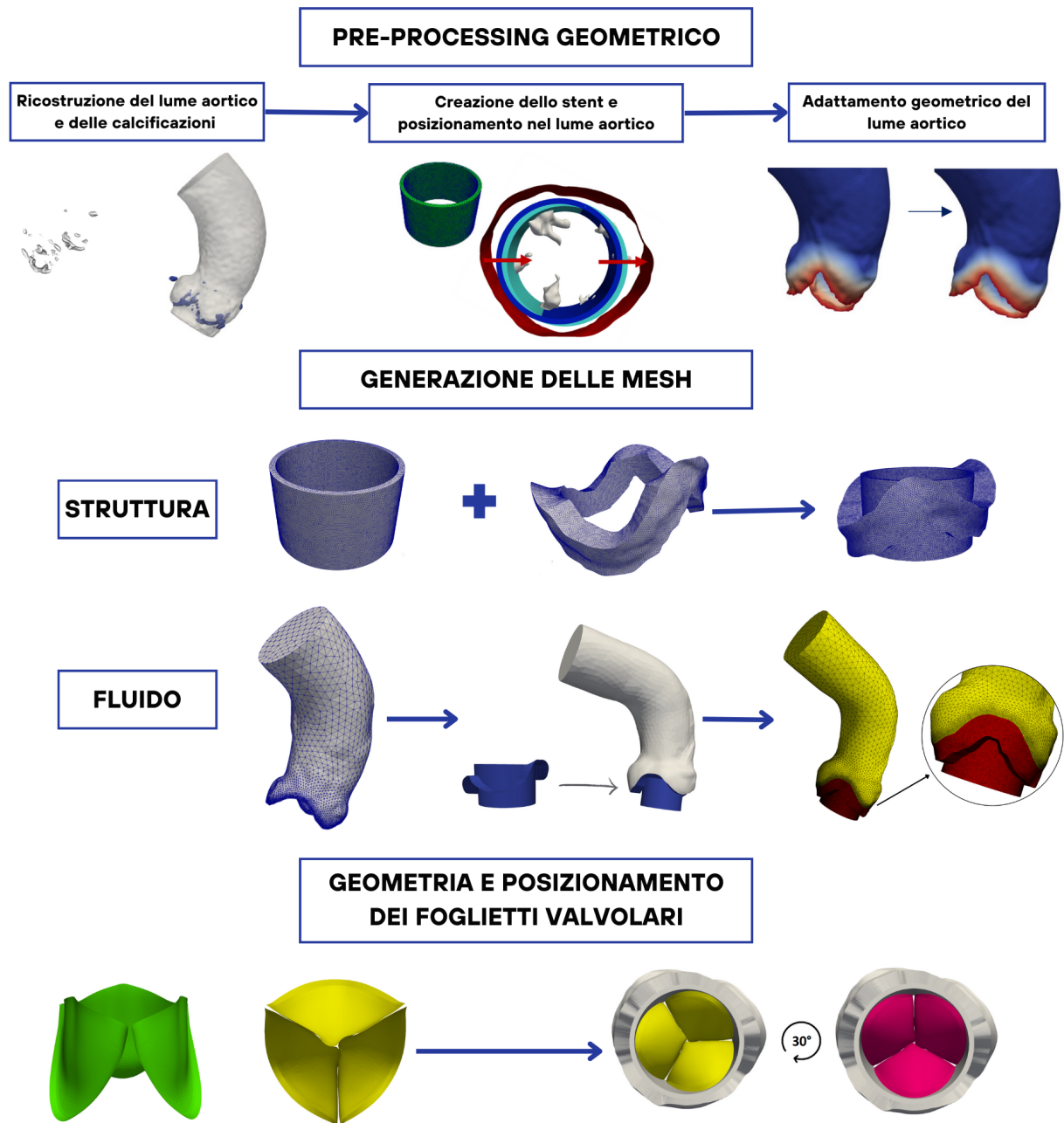


Figura 2.1: Flowchart rappresentativo delle tecniche di pre-processing.



## 2.2. Pre-processing geometrico

Per la ricostruzione del dominio computazionale sono stati utilizzati due diversi software.

- The Vascular Modelling Toolkit (vmtk)(<http://www.vmtk.org> [8]): questo consiste in una serie di librerie e strumenti deputati alla ricostruzione in tre dimensioni, all'analisi geometrica e alla generazione di mesh per la modellizzazione di vasi sanguigni a partire da immagini. È composta da classi Python, Pypes-Python script e classi C++ (algoritmi basati su ITK e VTK)[35].
- ParaView (<https://www.paraview.org>): software open-source per la visualizzazione, l'analisi e l'elaborazione di dati tramite tecniche qualitative e quantitative. Per questo motivo, è stato ampiamente sfruttato anche nella fase di post-processing dei risultati.

### 2.2.1. Ricostruzione della geometria patient-specific

Riportiamo la ricostruzione del lume aortico e delle calcificazioni come presentato nella tesi preliminare [85]. Le geometrie, già segmentate, sono state messe a nostra disposizione dalle autrici ed hanno rappresentato il punto di partenza per questo lavoro.

La ricostruzione del lume aortico (radice aortica e aorta ascendente) ha inizio con la segmentazione delle immagini a disposizione. Le immagini vengono suddivise in regioni definite ROI (da Region of Interest) sulla base di criteri quali il livello di grigio, intensità o texture dell'immagine. Tra i diversi algoritmi di segmentazione, il software vmtk mette a nostra disposizione il *Level Set Method*, facente parte della categoria dei *modelli deformabili* [111]. Questi hanno il vantaggio di conformare la superficie di separazione tra diversi elementi dove le variazioni di intensità di grigio sono maggiori, ovvero in corrispondenza delle pareti dei vasi. Tale modello deformabile richiede, durante il processo di inizializzazione della segmentazione, un certo grado di interazione da parte dell'utente; dato che vengono trattate strutture tendenzialmente tubolari, il metodo più adatto risulta essere *Colliding Fronts*. Tale metodo, come riportato in Fig.2.2 - a,b, consiste nel posizionamento di punti, detti *seeds*, dai quali propaga un fronte d'onda, lungo direzioni in cui il gradiente di grigio è minimo, fino al raggiungimento dei punti definiti come *target*. Il fronte d'onda, attraversa voxel caratterizzati da valori di grigio in un range specifico (definito a priori dall'utente). L'output della segmentazione realizzata con questo metodo è ancora un'immagine ed è stato quindi necessario applicare l'algoritmo *Marching Cubes* (Lorenzen et al. [25]), il quale consente di ottenere l'isosuperficie, già triangolata, corrispondente al contorno dell'immagine appena estratta dal metodo *Level Set*. È segui-

ta, inoltre, un'operazione di *smoothing* per rendere più liscia la superficie, altrimenti più irregolare di quanto sia realmente. Il risultato è riportato in Fig.2.2 - c.

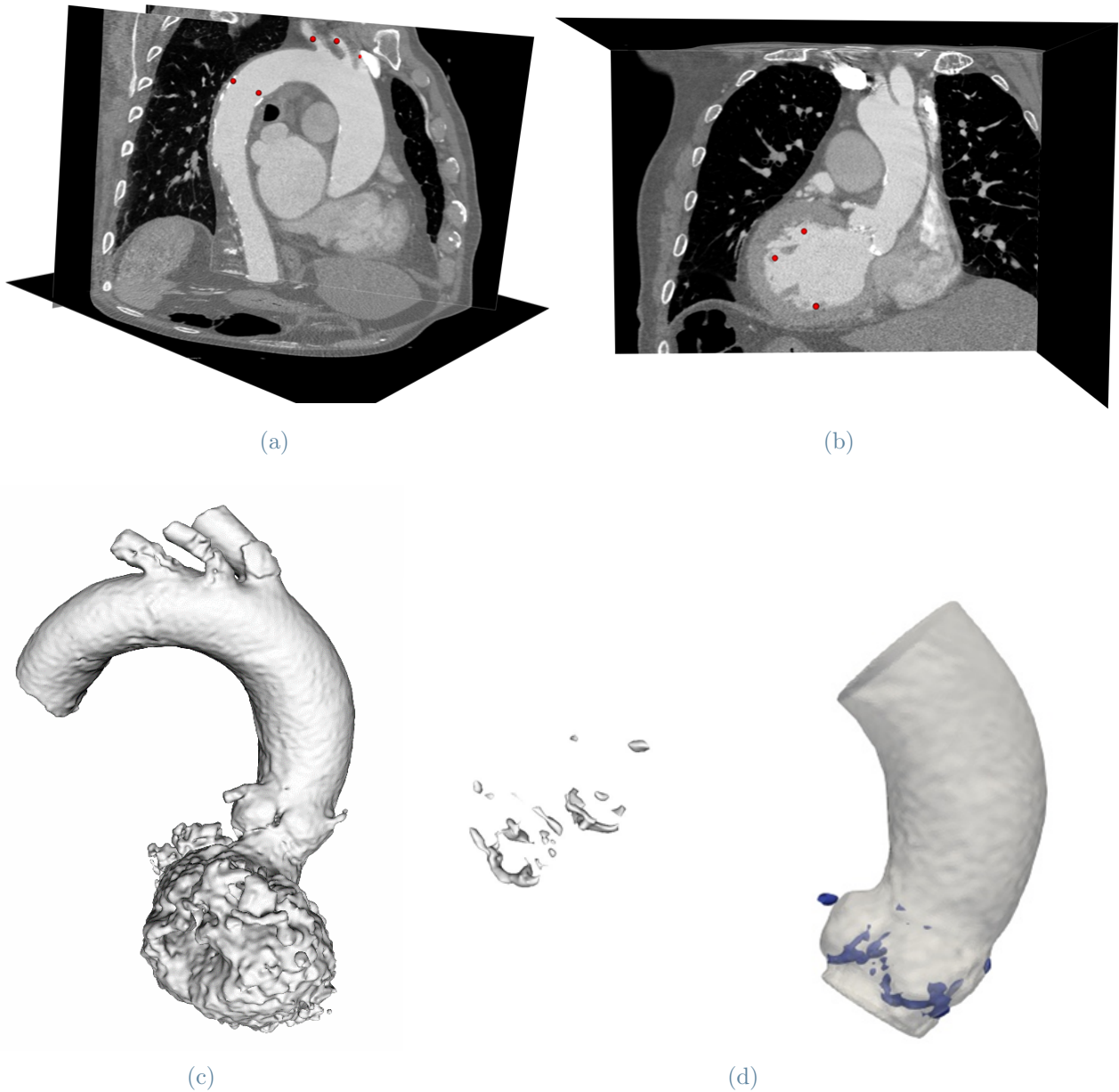


Figura 2.2: (a)-(b) Applicazione del metodo *Colliding Fronts* per la segmentazione del lume dell'aorta del paziente NODEG3. In particolare: (a) posizionamento dei punti *seed* sull'immagine CT; (b) posizionamento dei punti *target*. (c) Risultato della segmentazione del lume aortico per il paziente NODEG3. (d) A sinistra il risultato della segmentazione delle calcificazioni del paziente NODEG3. A destra le calcificazioni ed il dominio fluido a valle del procedimento di segmentazione e morphing.

A questo punto, tramite Paraview, e in particolare tramite il filtro *Clip*, sono state rimosse le zone non di nostro interesse (il ventricolo, le coronarie e le diramazioni arteriose).

Per compensare la presenza di eventuali artefatti dovuti alla segmentazione e rendere la superficie più regolare, è stato effettuato il *morphing* del dominio. Questa procedura [85] consiste nel posizionare il dominio risultante all'interno di un cilindro che viene fatto aderire gradualmente alla superficie del dominio stesso. Ciò è reso possibile applicando iterativamente i seguenti step:

- tramite il comando `vmtk surfaceremeshing` si effettua il *meshing* della superficie cilindrica secondo il parametro *edgelenh* (dimensione caratteristica degli elementi della mesh);
- si calcola la distanza relativa tra la superficie cilindrica e quella del dominio, tramite la funzione `vmtk surfacedistance`;
- con il filtro *Warp* in Paraview si avvicina la superficie cilindrica al dominio (*warping*).

Inoltre, usando la funzione `vmtk flowextension`, sono state aggiunte estensioni alle sezioni di ingresso ed uscita in modo tale da avere un flusso, in entrata e in uscita al dominio computazionale, completamente sviluppato. Le *flowextensions* si basano sul calcolo delle *centerlines* (<http://www.vmtk.org/tutorials/Centerlines.html>), le quali possono essere definite come il percorso pesato più breve tracciato tra due punti estremi del condotto vascolare.

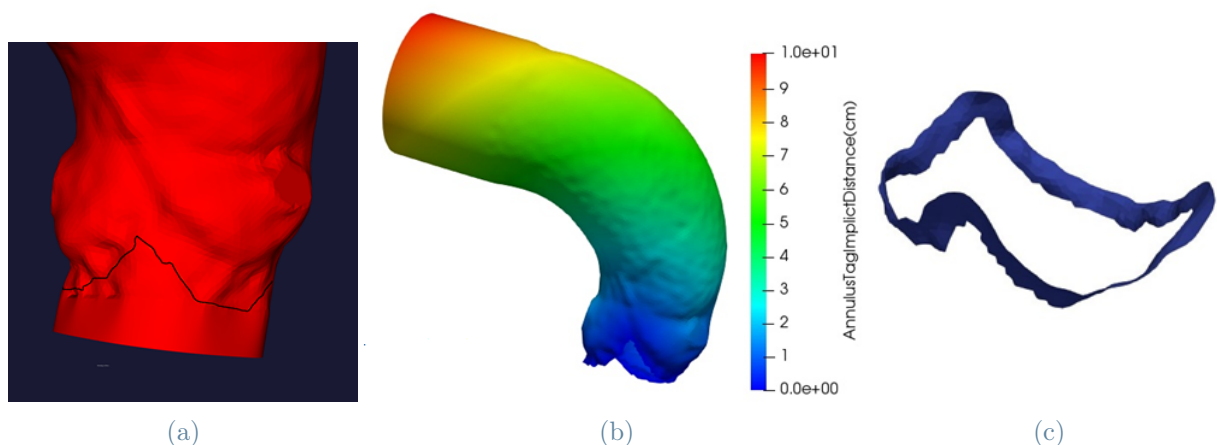


Figura 2.3: (a) Identificazione manuale del bordo inferiore della traccia dell'annulus su `vmtk`; (b) estrazione della superficie a valle del bordo tracciato; (c) annulus estratto tramite filtro *Isovolume* in Paraview [85].

Il passo successivo è stato l'identificazione della traccia dell'annulus, ovvero la corona circolare, punto di attacco dei foglietti valvolari alla parete aortica. A valle di un'individuazione manuale del bordo inferiore della traccia dell'annulus (vmtk *surfacetaagger* in modalità *drawing*, Fig. 2.3 - a), è stata estratta la superficie superiore tramite filtro *Threshold* in Paraview e calcolata la distanza tra tutti i punti di quest'ultima ed il bordo inferiore precedentemente tracciato (Fig. 2.3 - b). Tramite il filtro *Isovolume* è stato poi isolato l'annulus (Fig. 2.3 - c). A questa superficie è stato assegnato un *tag* specifico in quanto tale regione non appartiene al dominio fluido, ma al dominio solido. È grazie ai *tag*, definiti sui diversi elementi della mesh, che è infatti possibile applicare distinte condizioni al contorno e assegnare differenti proprietà meccaniche.

I depositi di calcio sono una delle potenziali cause di malposizionamento dello stent protesico e, per questo motivo, è risultato essenziale tenerne conto e procedere alla loro ricostruzione [85]. Tramite vmtk, si è andati ad agire sulle stesse immagini CT utilizzate per la ricostruzione del dominio fluido, sfruttando il metodo *Level Set* citato precedentemente. Non trattandosi di strutture tubolari, la tecnica scelta in questo caso è quella di *Thresholding*, la quale va ad isolare solo i pixel caratterizzati da intensità di grigio in un range indicato dall'utente. Sono seguiti poi, come per il dominio fluido, l'algoritmo *Marching Cubes* e lo *smoothing*. Non è stata invece applicata alcuna procedura di *morphing*. Il risultato di tale segmentazione è apprezzabile in Fig.2.2 - d.

### 2.2.2. Generazione del complesso strutturale e posizionamento nella geometria paziente-specifica

Lo stent è stato realizzato come un cilindro cavo con parete uniforme e dimensioni (diametro interno 21 mm, raggio esterno 23 mm ed altezza 14,5 mm) pari a quelle della SAPIEN XT impiantata nei sei soggetti analizzati, come riportato anche nello studio preliminare [85].

Si è deciso di rappresentare lo stent come una struttura cilindrica per due ragioni principali:

1. la sezione trasversale della struttura metallica è pressochè circolare (Fig. 2.4 - d) [15];
2. le simulazioni computazionali FSI saranno rappresentative di una condizione post impianto a sei mesi dall'operazione, situazione in cui è ancora trascurabile un eventuale processo di ovalizzazione della BHV. Riportiamo, a supporto di questa ipotesi, il lavoro [15], il quale afferma che l'86% delle valvole bioprostatiche *baloon-*

*expandable*, nei primi mesi post-impianto, mantiene la circolarità caratteristica dello stent della BHV (*Bioprosthetic Heart Valves*).

Nonostante ciò, si è tenuto conto della caratteristica struttura a maglie dello stent reale, in maniera implicita, nella definizione delle proprietà meccaniche (Paragrafo 3.4.2). Il cilindro è stato ottenuto, come presentato in [85], con i seguenti passaggi:

- generazione e triangolazione di due superfici cilindriche concentriche in ParaView;
- ottenimento del cilindro cavo tramite la chiusura delle corone circolari superiore e inferiore tra le superfici cilindriche (funzione *vmtk surfacecapper*).

Dato che l'interesse dello studio si focalizza su quelli che sono gli effetti a lungo termine sulla BHV, si è scelto di non simulare computazionalmente l'impianto tramite analisi strutturale o FSI, ma di posizionare lo stent sulla base di un'analisi puramente geometrica. Tale decisione si basa su ipotesi formulate a valle di un confronto con i clinici che collaborano a tale progetto. Si ipotizza che: il posizionamento dello stent sia avvenuto correttamente, che la differenza dimensionale tra lo stent ed orifizio determini la sola deformazione dell'orifizio stesso e che il dislocamento dello stent, causato dalla distribuzione disomogenea dei depositi di calcio, possa avvenire solo in direzione radiale.

L'inserimento dello stent consiste perciò nei seguenti passaggi [85]:

1. posizionamento dello stent in corrispondenza del baricentro dell'orifizio valvolare;
2. inclusione delle calcificazioni nel modello attraverso il calcolo dell'ingombro radiale e conseguente traslazione in direzione radiale dello stent;
3. adattamento geometrico, dove necessario, dell'orifizio valvolare aortico allo stent.

### Inserimento dello stent nell'orifizio valvolare

Per posizionare lo stent non è stato valutato il baricentro della struttura anulare, ma la proiezione di tale baricentro sul vettore *centerlines*, introdotto precedentemente. Le coordinate di tale proiezione (punto C) sono ricavate come riportato in (2.1). In particolare, A e B sono identificati manualmente (con *ProbeLocator* in Paraview) lungo la centerline superiormente e inferiormente la traccia dell'annulus.

$$C = \lambda A + (1 - \lambda)B, \quad (2.1)$$

$$\lambda = \frac{|(B - G)|}{|(A - B)|}. \quad (2.2)$$

In MATLAB (2017b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States), a partire dalle coordinate dei punti C, A e B, è stata calcolata la matrice di trasformazione per il corretto posizionamento dello stent lungo la *centerline* (il posizionamento è eseguito tramite il comando *vmk surfacetransform*, Fig.2.4 - a).

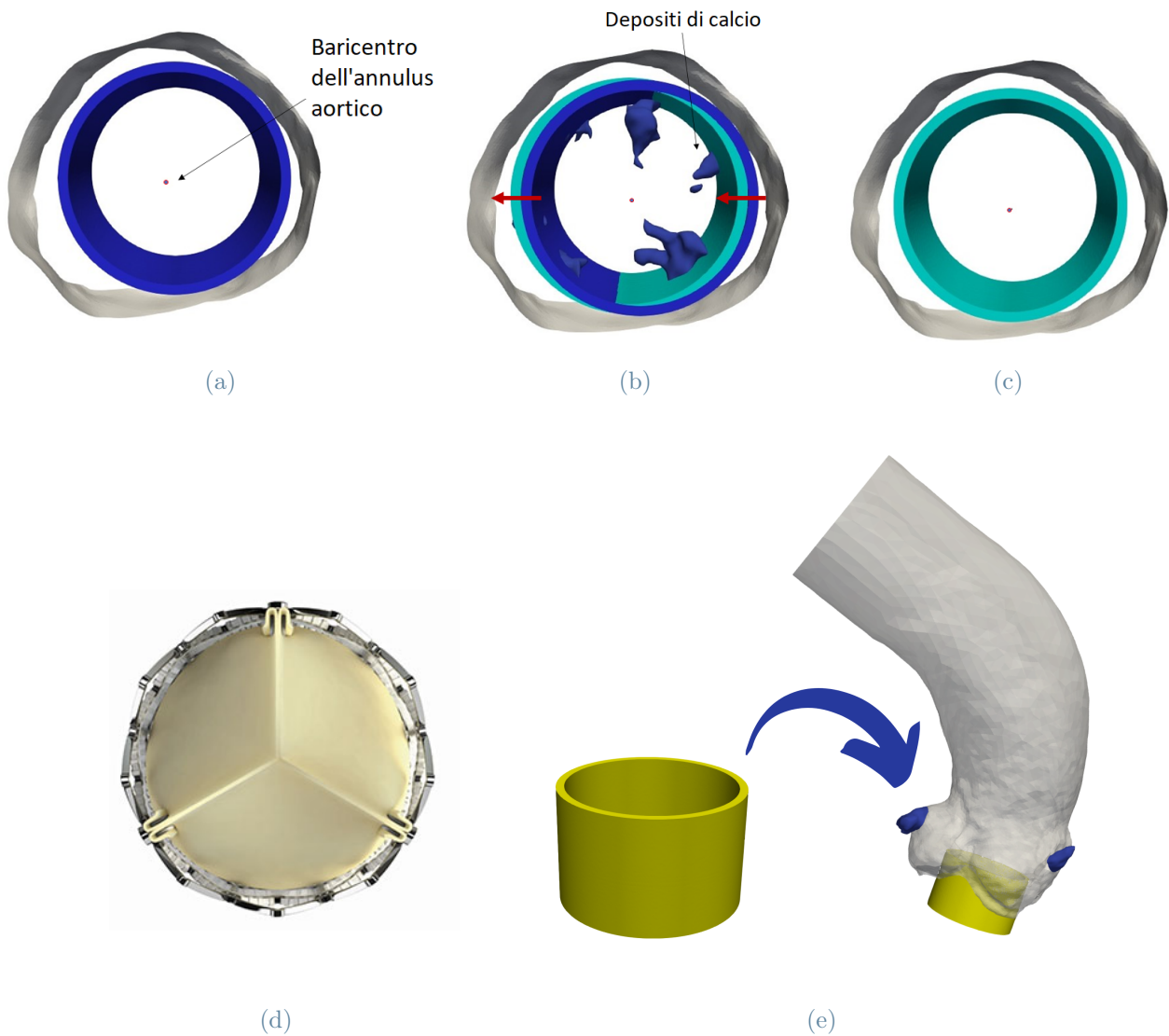


Figura 2.4: In alto: rappresentazione dei tre step necessari per l'inserimento dello stent (paziente DEG1): (a) lo stent viene centrato in C, (b) spostamento causato dalla presenza dei depositi di calcio e (c) stent nella configurazione finale. In basso: (d) sezione trasversale circolare della valvola Sapien XT, (e) dominio fluido ricostruito, coronarie sinistra e destra in blu, e stent in giallo (paziente NODEG2).

## Inclusione delle calcificazioni

Si è tenuto conto della presenza dei depositi di calcio (Fig. 2.4 - b) procedendo come segue:

- divisione della superficie dei depositi in superficie interna e superficie esterna, rispettivamente in quanto rivolte verso il lume aortico o verso la parete aortica;
- calcolo dello spessore dei depositi come distanza tra la superficie interna ed esterna;
- proiezione di tale spessore sulla superficie del dominio fluido;
- estrazione dell'annulus dal dominio aortico, deformato secondo lo spessore del calcio;
- definizione del baricentro dell'annulus deformato e valutazione della distanza radiale tra vecchio e nuovo baricentro;
- traslazione radiale dello stent secondo la distanza tra i baricentri identificata al punto precedente;
- infine, controllo qualitativo della posizione relativa tra stent ed osti coronarici in Paraview (la traslazione non deve portare all'occlusione degli stessi, Fig. 2.4 - e).

## Adattamento geometrico dell'orifizio aortico

L'impianto TAVI è riservato principalmente a pazienti con stenosi aortica severa; pertanto, è abbastanza comune che la valvola protesica sia sovradimensionata rispetto al lume valvolare. Alla luce di ciò, per come è stata implementata la procedura di impianto virtuale, è possibile che le superfici dell'annulus ricostruito e dello stent si sovrappongano (Fig.2.5 - a). Per risolvere questo problema è necessario simulare anche l'eventuale espansione dell'annulus causata dall'impianto della valvola protesica.

La procedura, di carattere geometrico, consiste nello spostare, in direzione normale alla *centerline*, la superficie della radice aortica a contatto con lo stent. Lo spostamento ( $s$  in (2.3)) tiene conto di tre fattori:

- spessore  $c$  dei foglietti stenotici, comprendente le calcificazioni (tali valori sono stati presi da letteratura [21]);
- spessore dello stent  $t$ , ottenuto come differenza tra il raggio esterno ed il raggio interno del cilindro cavo;
- distanza  $d$  tra i punti della radice aortica e la superficie interna dello stent.

$$s = c + t - d \quad (2.3)$$

Risulta necessaria, inoltre, la definizione di un campo scalare  $\varphi$ , tramite la funzione `vmtk surfaceharmonicsolver`, all'interno della regione da spostare. Tale campo è soluzione del problema di Laplace con condizioni al contorno unitarie nell'estremità corrispondente al bordo inferiore della traccia dell'annulus, e nulle all'estremità opposta.

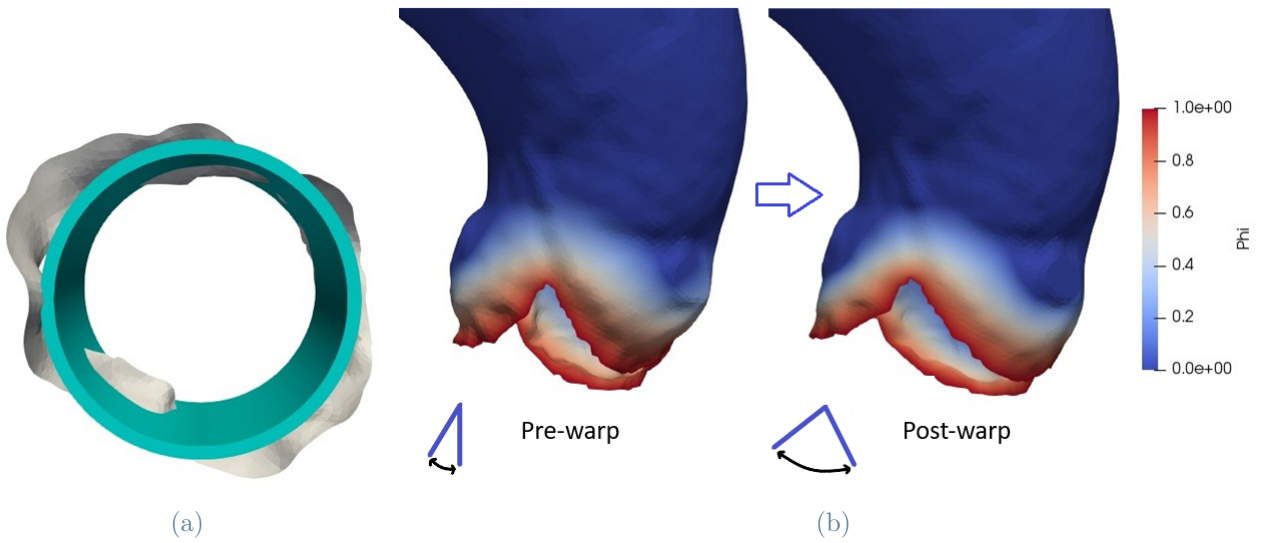


Figura 2.5: (a) Intersezione tra la superficie dell'annulus e lo stent vista dal lato ventricolare (paziente DEG1). (b) Simulazione dell'adattamento geometrico dell'orifizio aortico in seguito all'espansione dello stent durante l'impianto: a destra si osserva la deformazione della radice aortica a seguito del Warp per il paziente DEG3.

La deformazione è ottenuta, tramite il filtro *Warp* in Paraview (Fig. 2.5 - b), secondo il vettore definito dalla seguente funzione:

$$W = ((s - c)CenterlineNormalDir - \frac{1}{2}DistFromStentR)\frac{1}{2}(1 - \cos(\pi(2\varphi - \varphi^2))) \quad (2.4)$$

La variabile *CenterlineNormalDir* rappresenta il versore ortogonale alla *centerline* del dominio fluido. La variabile *DistFromStentR* rappresenta la componente radiale della distanza della superficie aortica dallo stent. Il coefficiente  $(1/2)$  è un fattore di scala tarato sulla base di considerazioni riguardanti la fisica del sistema. In particolare, valori



unitari di tale fattore rappresentano una completa deformazione della sola parete anulare, viceversa, valori prossimi allo zero corrispondono ad una completa deformazione dello stent, entrambe situazioni non rappresentative della realtà. È stata considerata, per questo motivo, una situazione intermedia, rappresentativa del reciproco scambio di forze tra impianto e parete.

### 2.3. Generazione delle mesh di superficie

Al termine dell'adattamento dell'orifizio aortico, a causa della necessità di ottenere delle mesh computazionali di volume adatte alla simulazione computazionale FSI, svolta in seguito, abbiamo proceduto alla creazione delle mesh di superficie del fluido e della struttura.

Risulta importante sottolineare che, a monte di questo processo, è necessario ripetere la procedura di estrazione dell'annulus secondo i passaggi riportati nel Paragrafo 2.2.1. Questo è necessario a causa della variazione della geometria della parete aortica a valle dell'impianto virtuale dello stent.

#### Mesh strutturale di superficie

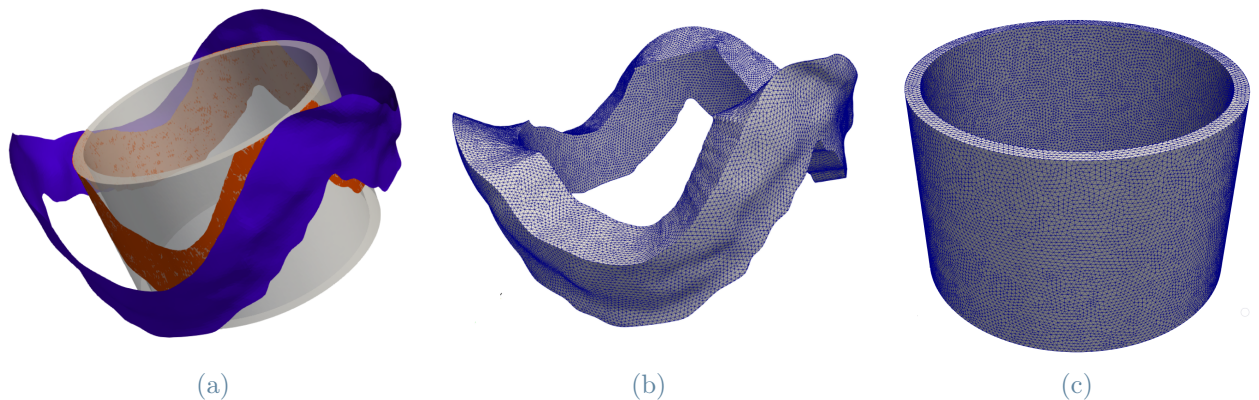


Figura 2.6: (a) In blu l'annulus estratto dal dominio fluido, in arancione la sua proiezione sulla struttura. (b) Mesh superficiale della struttura anulare. (c) Mesh superficiale dello stent.

La riestrazione dell'annulus è necessaria per completare la cosiddetta "struttura anulare", superficie tridimensionale chiusa, ottenuta connettendo la traccia dell'annulus con la sua proiezione (comando `vtk surfaceconnector`), estratta dalla superficie esterna dello stent (Fig. 2.6 - a, b).

Lo stent e la struttura anulare (Fig. 2.6 - b, c) sono globalmente caratterizzati da una mesh superficiale pari a  $0.35\text{ mm}$  (comando `vmtk surfaceremeshing`).

## Mesh fluida di superficie

Si è scelto di non creare una mesh con dimensione costante su tutto il dominio fluido, in quanto, la radice aortica è la regione di maggior interesse ai fini del nostro studio ed è necessario ridurre il costo computazionale relativo alla risoluzione del problema FSI. Dunque, è stata generata una mesh di superficie con dimensione caratteristica variabile e crescente dall'annulus aortico all'outlet. Questo processo è stato effettuato seguendo i seguenti passaggi per tutti i pazienti:

- la superficie del dominio è stata suddivisa in sezioni caratterizzate da differenti tag (Fig. 2.7 - a, sinistra). I tag sono assegnati tramite un *Calculator* in Paraview, sfruttando la funzione *AnnulusDistance*, la quale identifica la distanza tra annulus aortico e outlet. In questo modo è stato possibile suddividere i domini dei sei pazienti in maniera riproducibile;
- tramite la funzione `vmtk surfaceedgelengetharray` viene definito un array, *EdgeLengthSmooth*. Tale comando ci permette infatti di associare un coefficiente ad ogni tag presente sulla superficie. I coefficienti sono definiti in ordine crescente da annulus ad outlet ed uguali per ogni paziente; In particolare, per ottenere una mesh con crescita continua ed uniforme viene effettuato uno *smoothing* tra i valori dell'array all'interfaccia tra due tag distinti (Fig. 2.7 - a, al centro);
- tramite il comando `vmtk surfaceremeshing`, la dimensione della mesh è stata imposta scalando il valore di *EdgeLengthSmooth* con un fattore moltiplicativo (*edgelengethfactor*). I coefficienti assegnati ed il fattore moltiplicativo sono uguali per tutti i pazienti, quindi, le mesh di superficie (Fig. 2.7 - a, destra) presentano la stessa dimensione caratteristica minima, la stessa dimensione caratteristica massima e la stessa tipologia di crescita.

La crescita segue dunque questo andamento:

$$h = \text{EdgeLengthSmooth} * \text{edgelengethfactor}$$

L'array *EdgeLengthSmooth* presenta valori nel range  $[1, 11]$ , mentre l'*edgelengethfactor* è pari a  $0.35$ . In questo modo  $h_{min}$  è pari a  $0.35\text{ mm}$  ed  $h_{max}$  è pari a  $3.85\text{ mm}$ . Tali combinazioni di valori permettono di ottenere delle dimensioni caratteristiche che rappresentano un buon compromesso tra la riduzione dello sforzo computazionale ed il raffinamento della

mesh nella zona della radice aortica; questo raffinamento risulta necessario a causa dell'utilizzo del modello computazionale RIIS (da Resistive Immersed Implicit Method), il quale verrà spiegato più avanti nel Capitolo 3.

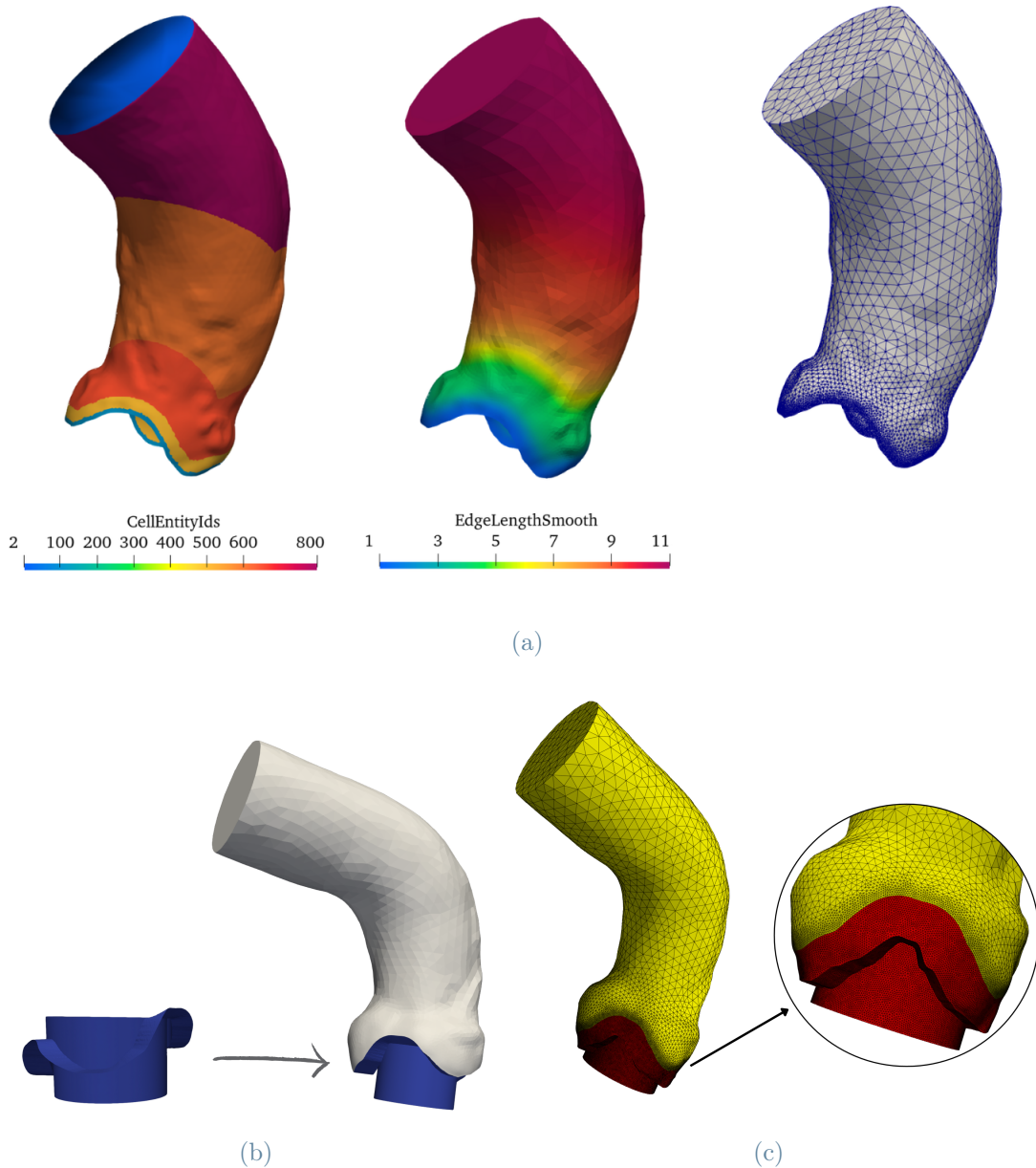


Figura 2.7: (a) Steps per la generazione della mesh di superficie del paziente DEG2: a sinistra la suddivisione del dominio in sezioni, al centro l'ottenimento dell'array *EdgeLengthSmooth* e a destra la mesh di superficie ottenuta. (b) A sinistra: interfaccia del dominio fluido. A destra: dominio fluido completo. (c) A sinistra: in giallo dominio superficiale fluido, in rosso dominio superficiale strutturale completo (stent e complesso anulare). A destra: zoom della radice aortica.

Il processo di estrazione dell'annulus è necessario anche per completare il dominio fluido e per garantire la conformità delle mesh fluida e strutturale. Infatti, alla parete aortica precedentemente meshata secondo *EdgeLengthSmooth*, deve essere aggiunto un complesso superficiale che, da questo momento in poi, chiameremo *interfaccia*. L'interfaccia (Fig. 2.7 - b in blu) è composta da:

- parete superiore del complesso anulare;
- parete superiore dello stent;
- parete interna dello stent;
- superficie di collegamento tra parete superiore del complesso anulare e parete superiore dello stent.

Inoltre, l'ultimo passaggio necessario al completamento di tale dominio, consiste nel capping (comando *vtk surfacecapper*) dell'inlet, a cui successivamente, come verrà spiegato nel Capitolo 3, verrà imposta la condizione in ingresso della simulazione computazionale FSI.

## 2.4. Generazione della mesh computazionale di volume

A partire dalle mesh di superficie, fluida e strutturale, sono stati ottenuti i domini computazionali veri e propri tramite la funzione *vtk meshgenerator*, in formato *.vtu* e successivamente convertiti nel formato *.msh* grazie alla funzione *vtk meshwriter* (Fig. 2.8).

Inoltre, è importante ricordare che è necessario assegnare specifici tag alle varie porzioni di superficie e volume su cui verranno applicate differenti condizioni al contorno: il termine tag indica il codice identificativo dell'elemento della mesh, che ne definisce l'appartenenza a una zona a cui devono essere applicate specifiche condizioni al contorno e proprietà fisiche.

In particolare, per quanto riguarda il dominio della struttura, si è deciso di tener conto delle differenze meccanico-fisiche tra le due parti (annulus e stent) tramite l'assegnazione di tag differenti ai rispettivi volumi. Questo viene realizzato generando separatamente le mesh volumetriche delle due parti, unendole in Paraview (tramite i filtri *AppendDataSet* e *CleanToGrid*) e infine rimuovendo il tag dell'interfaccia interna.

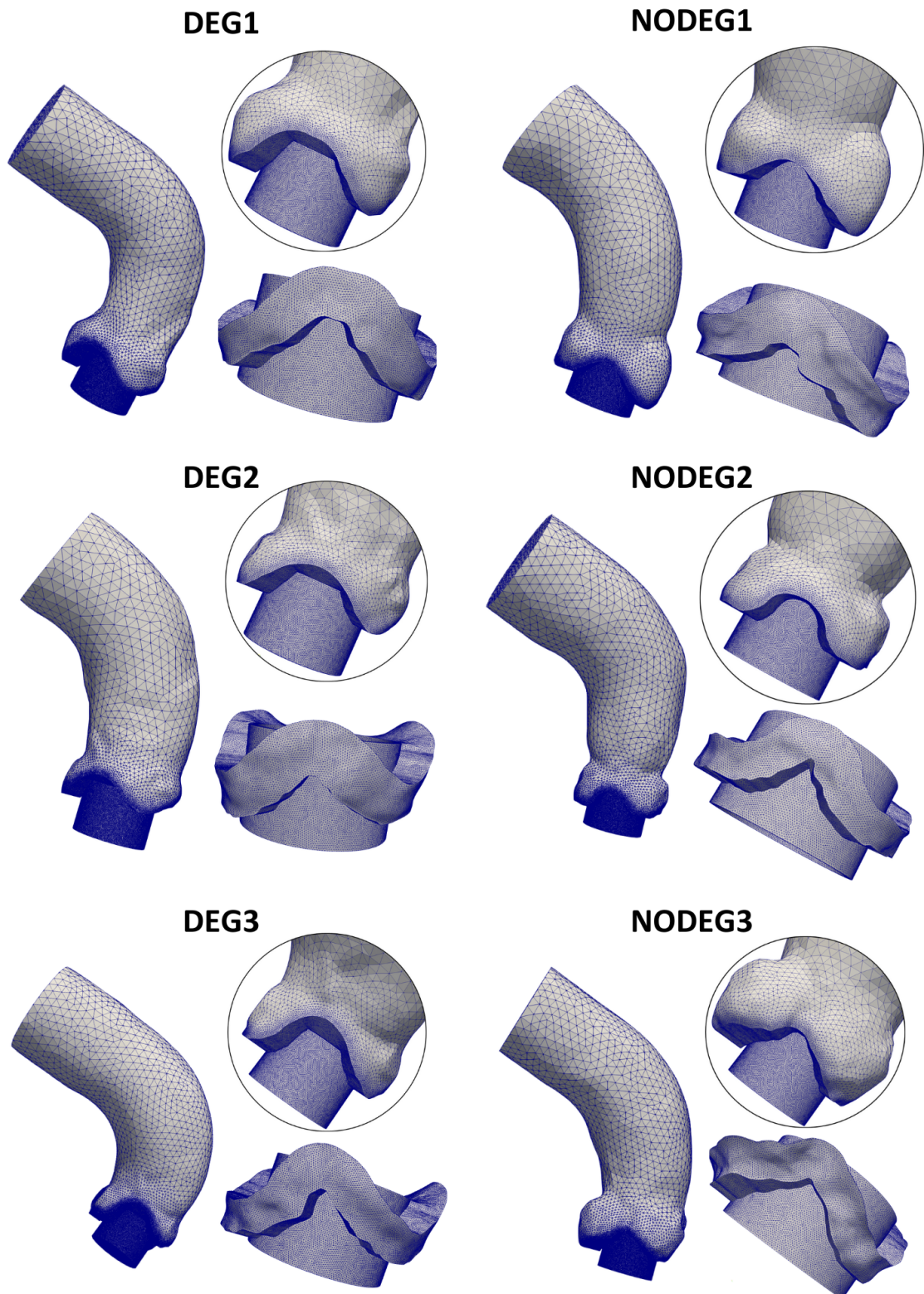


Figura 2.8: Mesh di volume dei sei pazienti: fluido, zoom sulla radice aortica e complesso strutturale

## 2.5. Geometria e posizionamento dei foglietti valvolari

I foglietti valvolari sono stati estratti dal lavoro di Luraghi et al. [59]. La struttura valvolare in questione è una struttura idealizzata e si costituisce di tre foglietti identici, disegnati in Solidworks - Dassault Systèmes (software di disegno e progettazione 3D parametrica) seguendo il profilo della valvola SAPIEN (*geometry resembling*). In particolare, da Solidworks si ricava la configurazione visualizzabile in Fig. 2.9 - a, la quale è stata successivamente sottoposta ad una simulazione strutturale ad elementi finiti in cui viene applicato, a cavallo della valvola, un gradiente di pressione fisiologico (Fig.2.9 - b). Sono state così esportate le due configurazioni relative al picco sistolico (Fig. 2.9 - c, d) e al picco diastolico (Fig. 2.9 - e, f), messe a nostra disposizione dall'autrice dell'articolo [59] in formato .stl.

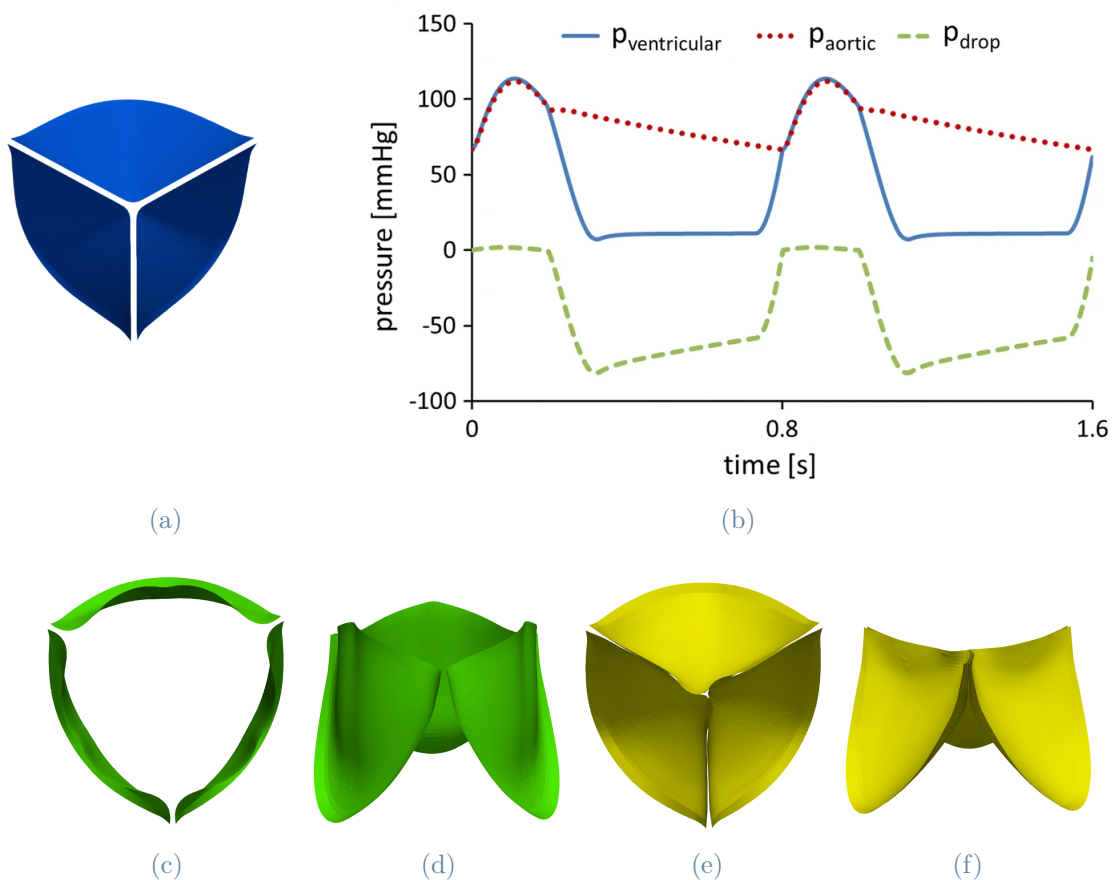


Figura 2.9: (a) Foglietti a riposo di partenza. (b) Gradiente di pressione fisiologico applicato alla struttura valvolare per ottenere le due configurazioni finali [59]. (c) e (d) Foglietti in configurazione sistolica, (e) e (f) foglietti in configurazione diastolica.

I foglietti necessitavano di essere traslati, ruotati e scalati per poter essere inseriti precisamente all'interno della struttura. Questo è stato reso possibile grazie al comando `vmtk surfacetransform` e, in particolare:

1. con il comando `vmtk centerlines` è stata calcolata la *centerline* di un cilindro coincidente con il nostro stent;
2. con *Probe Locator*, in Paraview, come per lo stent, sono stati individuati i punti A e B sulla *centerline*, i quali, a loro volta, ci hanno permesso di calcolare la matrice di rototraslazione tramite uno script di MATLAB;
3. la matrice di rototraslazione ottenuta è stata inserita all'interno del comando `vmtk surfacetransform`, permettendo così un accurato inserimento dei foglietti protesici all'interno del complesso strutturale.

Da letteratura è emerso che, in un impianto TAVI, nel tempo, è aumentato l'interesse clinico nei confronti di un allineamento sempre più preciso tra foglietti protesici e foglietti nativi [9] [97]. In particolare, lo studio [97] cita come alcuni modelli sperimentali abbiano dimostrato che, un corretto allineamento delle commissure, possa portare ad una riduzione degli stress sui foglietti protesici. Per tale motivo, abbiamo deciso di intervenire, dove necessario, sul *tilting angle* dei foglietti attorno all'asse determinata dalla *centerline*. Lo script di MATLAB precedentemente citato calcola, inoltre, il vettore unitario  $\vec{u} = (u_x \ u_y \ u_z)^T$ , relativo alla direzione della *centerline* congiungente i punti A e B. È stata calcolata, come segue, la matrice di rotazione  $R$  intorno ad un asse diretto da un vettore unitario e un angolo  $\theta$ , scelto sulla base delle caratteristiche morfologiche di ogni paziente (vedi Tab.2.2):

$$R = \begin{bmatrix} u_x^2(1-c) + c & u_x u_y(1-c) - u_z s & u_x u_z(1-c) + u_y s & 0 \\ u_x u_y(1-c) + u_z s & u_y^2(1-c) + c & u_y u_z(1-c) - u_x s & 0 \\ u_x u_z(1-c) - u_y s & u_y u_z(1-c) + u_x s & u_z^2(1-c) + c & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

con  $c = \cos \theta$  e  $s = \sin \theta$ ;

Tale matrice è stata poi applicata ai foglietti (sia in sistole che in diastole) tramite il comando `vmtk surfacetransform`. In particolare, l'angolo  $\theta$  non è stato univocamente identificato per tutti e sei i pazienti, essendo estremamente dipendente dalla geometria paziente specifica (Tab.2.2).

Tabella 2.2: Angolo di rotazione  $\theta$  per ogni paziente

Paziente	Angolo di rotazione $\theta$
DEG1	$30^\circ$
DEG2	<i>no rotazione</i>
DEG3	$45^\circ$
NODEG1	<i>no rotazione</i>
NODEG2	<i>no rotazione</i>
NODEG3	$30^\circ$

In tre dei sei pazienti, infatti, non è stato necessario effettuare alcuna rotazione in quanto, il solo posizionamento dei foglietti all'interno del complesso strutturale, ha permesso di ottenere una soddisfacente sovrapposizione tra le commissure dei foglietti protesici e di quelli nativi.

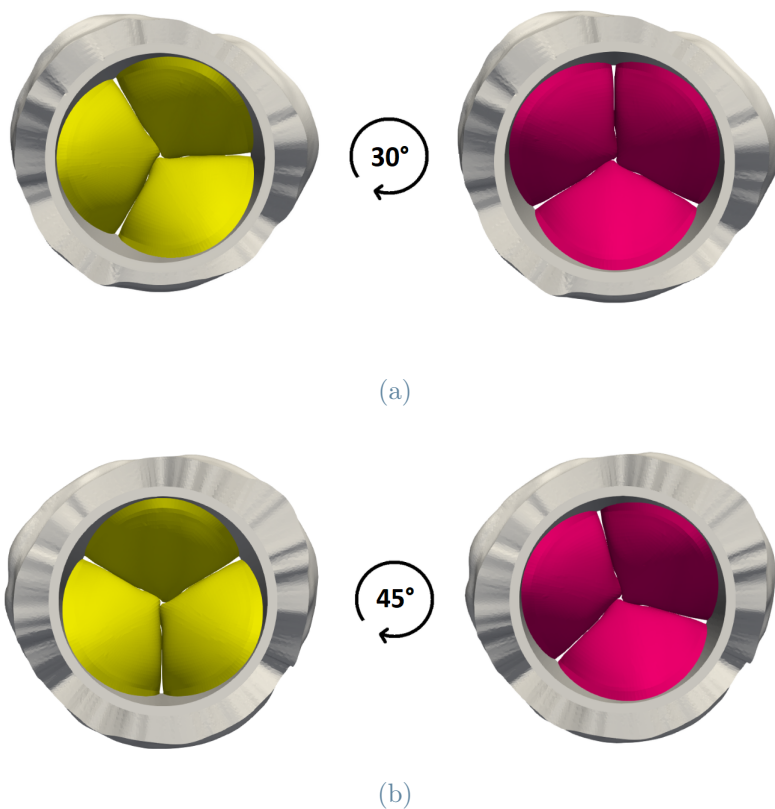


Figura 2.10: (a) Rotazione dei foglietti valvolari in configurazione diastolica per il paziente DEG1 ( $\theta = 30$ ) e (b) per il paziente DEG3 ( $\theta = 45$ ). In giallo la configurazione di partenza, in rosa la configurazione finale a valle della rotazione da un asse ed un angolo.



# 3 | Metodi Computazionali

## 3.1. Elaborazione del modello matematico

In questo studio, come già anticipato nel Paragrafo 1.5, si è deciso di utilizzare un approccio FSI (da *Fluid Structure Interaction*) per modellare la valvola bioprotesica TAVI, affinché fosse possibile valutare non solo la fluidodinamica attraverso la valvola protesica, ma anche la sua interazione con la valvola stessa, al fine di poter individuare indici che discriminino tra pazienti con o senza degenerazione.

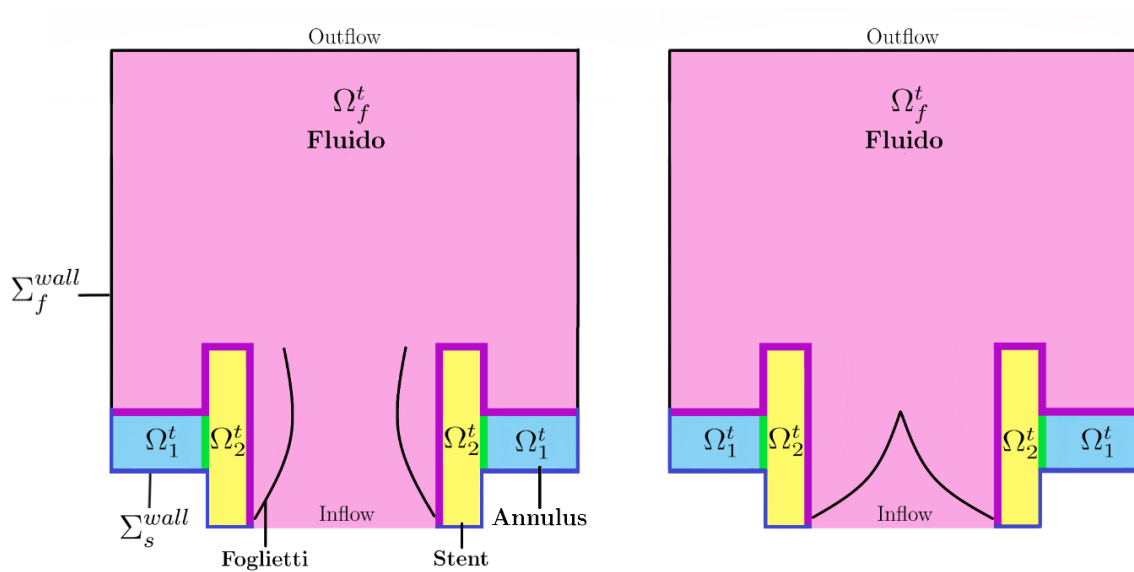


Figura 3.1: Schema del modello: a sinistra fase sistolica, a destra fase diastolica. In viola l'interfaccia fluido-struttura, in verde l'interfaccia tra le due strutture, in azzurro l'annulus, in giallo lo stent ed in rosa il dominio fluido, in nero la parete fluida e in blu la parete della struttura.

La scelta di utilizzare il metodo FSI, si basa infatti, principalmente su due motivi:

- l'individuazione di indici, sia di tipo fluidodinamico che strutturale, può dare maggiori informazioni sulla discriminazione tra pazienti con e senza degenerazione,

rispetto ad una simulazione strettamente fluidodinamica;

- nonostante la ridotta mobilità del complesso strutturale (annulus e stent) in termini di scambi di sforzi ed energia, le potenziali ripercussioni del fluido sulla struttura, potrebbero essere rilevanti ai fini della discriminazione; per questo si è deciso di introdurre la componente strutturale nel nostro modello, al fine di garantire una maggiore accuratezza. Come relazione costitutiva per la struttura usiamo una legge iperelastica.

Data la complessità dello studio FSI e dei domini computazionali coinvolti, si è reso necessario introdurre un modello basato su opportune assunzioni (riguardanti sia la fisica che la geometria del sistema). Il dominio computazionale è costituito da quattro elementi: aorta ascendente e radice aortica, annulus aortico (Fig.1.3), stent e foglietti valvolari (Fig.1.6 - b). In particolare:

- il sangue, nel dominio fluido ( $\Omega_f^t$ , in rosa nella Fig. 3.1), è stato trattato come fluido Newtoniano, omogeneo ed incomprimibile, descritto tramite le equazioni di Navier-Stokes e modellato tenendo in considerazione un modello di transizione alla turbolenza;
- il dominio strutturale, composto da annulus ( $\Omega_1$ , in azzurro in Fig. 3.1) e stent ( $\Omega_2$ , in giallo), è modellato tramite le equazioni dell'elastodinamica in formulazione Lagrangiana. Entrambe le componenti sono state modellate come iperelastiche ed interagiscono con il dominio fluido in un contesto FSI; all'interfaccia (in viola in Fig. 3.1), lo spostamento della struttura, si riflette nei nodi interni del dominio fluido attraverso la condizione di accoppiamento geometrico ed il problema geometrico (tramite un'estensione armonica i punti interni del dominio fluido si muovono in maniera conforme allo spostamento dell'interfaccia stessa);
- la parete del dominio fluido ( $\Sigma_f^{wall}$  in Fig. 3.1), a differenza di quello solido, viene modellata come rigida, riproducendo la perdita di elasticità della parete vascolare aortica, caratteristica dei soggetti anziani, che sono i principali fruitori della TAVI (Paragrafi 1.2, 1.3);
- I foglietti valvolari vengono rappresentati come una struttura immersa, nelle configurazioni aperta e chiusa (presentate nel Paragrafo 2.5), di cui si tiene in conto l'ingombro e si trascura la dinamica e quindi la transizione tra queste due configurazioni.

Inoltre, i foglietti valvolari, durante entrambe le fasi, sistolica e diastolica, sono fermi (Paragrafo 3.2.1).

- è stato trascurato il flusso in entrata alle arterie coronarie. Ciò è giustificato dall'utilizzo, in questo lavoro, della protesi SAPIEN XT che, a differenza dei dispositivi soprannulari ed essendo lunga solo 14.5 mm, non va incontro ad alcun rischio di occlusione degli osti coronarici [86] [100].

A questo punto, in seguito a questa breve introduzione e prima di inserire le equazioni descrittive del problema, entriamo nel dettaglio delle scelte modellistiche.

Nelle grandi arterie, il sangue può essere identificato come fluido Newtoniano, omogeneo ed incomprimibile, e viene descritto tramite le equazioni di Navier-Stokes definite all'interno del dominio mobile  $\Omega_f^t \subset \mathbb{R}^3$  in formulazione ALE (*Arbitrary Lagrangian-Eulerian*) [81] [31]. Come descritto nel lavoro di Toma et al. [104] tale formulazione è la più utilizzata per effettuare analisi FSI. I metodi ALE si classificano in base all'accoppiamento tra fluido e struttura, il quale può essere realizzato in maniera debole o forte. L'accoppiamento debole presenta una minor accuratezza rispetto ai metodi fortemente accoppiati e, inoltre, la parallelizzazione dell'algoritmo, necessaria per la risoluzione di sistemi di dimensioni elevate, risulta difficoltosa. L'accoppiamento forte, invece, come nel nostro caso, dà luogo a grandi matrici di sistema mal condizionate, richiedendo l'implementazione di algoritmi aggiuntivi per il miglioramento del condizionamento del sistema.

Per quanto riguarda la struttura, il comportamento viene descritto tramite le equazioni dell'elastodinamica ed il relativo dominio  $\Omega_s$ , è stato definito come l'unione del dominio stent e del dominio annulus,  $\Omega_s = \Omega_1 \cup \Omega_2$ , la cui interfaccia è evidenziata in verde in Fig. 3.1. Esso, è definito in un dominio di riferimento  $\Omega_s = \Omega_s(0) \subset \mathbb{R}^3$  in formulazione Lagrangiana: per ogni istante  $t > 0$ , il dominio solido  $\Omega_s^t = \Omega_s(t)$  è l'immagine di  $\Omega_s$  (mappa Lagrangiana  $\mathcal{L} : \Omega_s \mapsto \Omega_s^t$ ). Con la notazione  $\hat{g} = g \circ \mathcal{L}$ , identifichiamo la funzione  $\hat{g}$  indotta nel dominio  $\Omega_s$  dalla funzione  $g$ , relativa alla configurazione solida corrente  $\Omega_s^t$ .

Nel contesto FSI, dominio solido e dominio fluido interagiscono attraverso l'interfaccia  $\Sigma^{int,t}$ , evidenziata in viola in Fig.3.1.

I foglietti valvolari sono stati modellati come superficie immersa tramite il RIIS (da Resistive Immersed Implicit Model), presentato nei lavori di Fumagalli et. al e Fedele et. al [38][36]. Tale metodo consiste nell'introduzione di un termine aggiuntivo nell'equazione del momento, che penalizza la condizione cinematica, tenendo in considerazione l'aderenza del flusso sanguigno ai foglietti durante l'intero ciclo cardiaco. In questo lavoro di tesi le superfici immerse in questione sono due, gestite in modo tale da comparire/scompare in maniera istantanea a determinati istanti temporali:

- foglietti in configurazione aperta (2.9 - c, d): compaiono all'inizio della fase sistolica e scompaiono all'inizio della fase diastolica ( $t = 0.35 s$ );
- foglietti in configurazione chiusa (2.9 - e, f): appaiono all'inizio della fase diastolica ( $t = 0.35 s$ ) e permangono fino alla fine del ciclo cardiaco.

Da studi in letteratura è noto che la turbolenza può alterare significativamente l'emodinamica, inducendo zone di ricircolo e vorticosità che favoriscono lo sviluppo di patologie vascolari [28]. Per studiare tali fenomeni, una delle tecniche più utilizzate è la LES (da *Large Eddy Simulation*), la quale consiste nella separazione, tramite filtraggio delle equazioni di Navier Stokes, delle grandi scale dalle piccole scale, più impegnative dal punto di vista computazionale. Tali considerazioni sono supportate dal fatto che la maggior parte dell'energia cinetica di un flusso in transizione alla turbolenza è presente all'interno delle scale più grandi.

In particolare, tra i vari modelli LES disponibili, è stato introdotto, come modello di turbolenza, il  $\sigma$  - *LES* [5][109][13].

## 3.2. Problema accoppiato

### 3.2.1. Formulazione forte

Il modello LES, come già anticipato, esprime la transizione alla turbolenza e si basa sulla decomposizione delle incognite del fluido in quantità risolte, dette anche *filtrate*,  $[\bar{\mathbf{u}}, \bar{p}]$  e non risolte, dette *fluttuanti*,  $[\mathbf{u}', p']$ , tali che:

$$\mathbf{u} = \bar{\mathbf{u}} + \mathbf{u}', \quad (3.1)$$

$$p = \bar{p} + p'. \quad (3.2)$$

Il filtraggio delle equazioni di Navier Stokes è stato effettuato modellando l'effetto delle scale risolte tramite l'introduzione del tensore della *subgrid scale*  $\boldsymbol{\tau}_{sgs} = \overline{\mathbf{u} \otimes \mathbf{u}} - \bar{\mathbf{u}} \otimes \bar{\mathbf{u}}$ . Tale tensore tiene conto dell'effetto delle piccole scale (non risolte) tramite l'introduzione di un termine viscoso aggiuntivo  $\mu_{sgs}$ , chiamato *viscosità turbolenta*.

Per una questione di semplicità, d'ora in avanti ci si riferirà ad  $\bar{\mathbf{u}}$  come  $\mathbf{u}$ , omettendo il simbolo presente sulle incognite filtrate del problema fluido.

Di conseguenza, la formulazione del problema di interazione fluido-struttura,  $\forall t > 0$  all'interno dell'intervallo del ciclo cardiaco, legge come segue: determinare la velocità

$\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$  e la pressione  $p = p(\mathbf{x}, t)$  del sangue, lo spostamento della struttura  $\mathbf{d}$  (che rappresenta sia lo spostamento dell'annulus che dello stent) e lo spostamento della mesh fluida  $\mathbf{d}_f = \mathbf{d}_f(\mathbf{x}, t)$ , tali che:

$$\rho_f \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + ((\mathbf{u} - \mathbf{u}_f) \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) - \nabla \cdot \mathbf{T}_f(\mathbf{u}, p) + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau}_{sgs}^d(\mathbf{u}) + \frac{R}{\epsilon} (\mathbf{u} - \mathbf{u}_\Gamma) \delta_{\Gamma, \epsilon} = 0 \quad \text{in } \Omega_f^t, \quad (3.3)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad \text{in } \Omega_f^t, \quad (3.4)$$

$$\mathbf{u} = \frac{\partial \mathbf{d}}{\partial t} \quad \text{su } \Sigma^{int, t}, \quad (3.5)$$

$$\mathbf{T}_s(\mathbf{d})\mathbf{n} = \mathbf{T}_f(\mathbf{u}, p)\mathbf{n} \quad \text{su } \Sigma^{int, t}, \quad (3.6)$$

$$\rho_s \frac{\partial^2 \hat{\mathbf{d}}}{\partial t^2} - \nabla \cdot \hat{\mathbf{T}}_s(\hat{\mathbf{d}}) = 0 \quad \text{in } \hat{\Omega}_s, \quad (3.7)$$

$$\hat{\mathbf{d}}_f = \hat{\mathbf{d}} \quad \text{su } \hat{\Sigma}^{int}, \quad (3.8)$$

$$-\Delta \hat{\mathbf{d}}_f = \mathbf{0} \quad \text{in } \hat{\Omega}_f, \quad (3.9)$$

in cui le equazioni (3.3) e (3.4) rappresentano il problema fluido, l'equazione (3.7) rappresenta il problema strutturale e l'equazione (3.9) il problema geometrico. Le equazioni (3.5), (3.6) e (3.8) garantiscono rispettivamente l'accoppiamento cinematico, dinamico e geometrico tra fluido e struttura.

Entrando di più nel dettaglio delle equazioni sopra citate,  $\rho_f$  è la densità del fluido e  $\rho_s$  la densità del dominio solido, definita come funzione a tratti nel dominio  $\Omega_s$  per caratterizzare i diversi comportamenti nello stent e nell'annulus:

$$\rho_s = \begin{cases} \rho_1 & \text{in } \Omega_1, \\ \rho_2 & \text{in } \Omega_2. \end{cases} \quad (3.10)$$

$\mathbf{u}_f$  è la velocità del dominio fluido. Infatti, tramite un'estensione armonica, la soluzione del problema geometrico (3.9) definisce lo spostamento della mesh fluida  $\mathbf{d}_f$  e la velocità  $\mathbf{u}_f = \dot{\mathbf{d}}_f$ . In questo modo si ottiene la mappa ALE  $\mathcal{A}_t(\hat{\mathbf{x}}) = \hat{\mathbf{x}} + \hat{\mathbf{d}}_f(\hat{\mathbf{x}}, t)$  e la configurazione del dominio fluido corrente. Identifichiamo con  $\mathbf{n}$  la normale alla superficie di interfaccia  $\Sigma^{int, t}$ .

Il termine  $\mathbf{T}_f(\mathbf{u}, p)$  rappresenta il tensore di Cauchy per il fluido, definito come segue:

$$\mathbf{T}_f(\mathbf{u}, p) = -p\mathbf{I} + \mu_b(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T),$$

con  $\mu_b$  la viscosità del sangue.

La parte deviatorica del *subgrid scale tensor*,  $\boldsymbol{\tau}_{sgs}^d$ , è definita come segue:

$$\boldsymbol{\tau}_{sgs}^d = -\mu_{sgs}(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T),$$

dove  $\mu_{sgs}$ , *viscosità turbolenta*, è pari a:

$$\mu_{sgs}(\mathbf{x}, t) = \mu_{sgs}^\sigma = C_\sigma \bar{\Delta}^2 \frac{\sigma_3(\sigma_1 - \sigma_2)(\sigma_2 - \sigma_3)}{\sigma_1^2}, \quad (3.11)$$

e  $\sigma_1(\mathbf{x}, t) \geq \sigma_2(\mathbf{x}, t) \geq \sigma_3(\mathbf{x}, t) \geq 0$  sono i valori singolari di  $\nabla \mathbf{u}$  [73],  $C_\sigma$  una costante opportunamente scelta ( $C_\sigma = 1.5$  da letteratura [109]) e  $\bar{\Delta}$  la dimensione caratteristica media della mesh [109] (nel nostro caso è stato imposto  $\bar{\Delta} = 0.001$  m).

Il termine

$$\frac{R}{\epsilon}(\mathbf{u} - \mathbf{u}_\Gamma)\delta_{\Gamma,\epsilon},$$

rappresenta la penalizzazione del modello computazionale RIIS, introdotto per tener conto della presenza dei foglietti come superficie immersa ( $\Gamma$ ). In particolare  $R$  (nel nostro caso  $R = 10000$ ) è un coefficiente resistivo,  $\epsilon$  (nelle nostre simulazioni pari a  $0.0006$  m, valore scelto spiegato nel Paragrafo 3.4.3) rappresenta la metà dello spessore dei foglietti e  $\mathbf{u}_\Gamma$  è la velocità caratteristica dei foglietti valvolari. Tale velocità può derivare dalla soluzione di un'analisi strutturale distinta (ad esempio dal lavoro di Luraghi et. al [59]), oppure è possibile adottare, come nel nostro caso, un approccio *quasi-statico*, in cui  $\mathbf{u}_\Gamma = 0$ . Ciò implica che durante la sistole e durante la diastole i foglietti siano fermi, rispettivamente, in configurazione aperta e chiusa; ciò è giustificato dal fatto che nelle due configurazioni, le oscillazioni dei lembi valvolari sono trascurabili come descritto nel dettaglio nel lavoro [38]. Inoltre, come già accennato, in questo progetto di ricerca, tale tesi è il primo lavoro nel quale vengono introdotti i foglietti valvolari e per semplicità si è scelto di trascurare la transizione tra le due configurazioni. Il termine resistivo sussiste in un sottile strato intorno alla superficie immersa  $\Gamma$ , identificato tramite la funzione  $\delta_{\Gamma,\epsilon} : \Omega \rightarrow [0, +\infty]$  che approssima la distribuzione di Dirac come segue:

$$\delta_{\Gamma,\epsilon}(\mathbf{x}) = \begin{cases} \frac{1+\cos(\pi\varphi_t(\mathbf{x})/\epsilon)}{2\epsilon} & \text{se } |\varphi_t(\mathbf{x})| \leq \epsilon, \\ 0 & \text{se } |\varphi_t(\mathbf{x})| > \epsilon. \end{cases} \quad (3.12)$$

Nell'equazione (3.7), il termine  $\widehat{\mathbf{T}}_s$  consiste nel tensore degli sforzi di Piola-Kirchhoff per la struttura. Per entrambe le componenti strutturali, il modello costitutivo scelto è il *Neo-*

*Hooke*, iperelastico e non lineare, particolarmente adatto a descrivere il comportamento dei tessuti biologici (nel nostro caso l'annulus nativo). Per materiali iperelastici, il tensore di Piola-Kirchhoff si ottiene come differenziazione della *strain energy function*  $\mathcal{W}$ :

$$\hat{\mathbf{T}}_s = \frac{\partial \mathcal{W}}{\partial \mathbf{F}},$$

dove il tensore delle deformazioni,  $\mathbf{F} = \nabla \mathbf{x}$ , corrisponde al gradiente delle coordinate dei punti nello spazio della configurazione corrente  $\Omega_s^t$ , calcolato rispetto alle coordinate del dominio di riferimento. In particolare la *strain energy function* del modello iperelastico *NeoHooke* è definita come segue:

$$\mathcal{W} = \frac{\mu}{2}(\bar{I}_1 - 3) + \frac{K}{2}(J - 1)^2,$$

con  $\bar{I}_1$  l'invariante primo della parte deviatorica di  $\bar{\mathbf{C}} = \bar{\mathbf{F}}^T \bar{\mathbf{F}}$ , dove  $\bar{\mathbf{F}} = \frac{1}{J} \mathbf{F}$  e  $J = \text{Det}(\mathbf{F})$ . Inoltre  $K = \lambda + \frac{2}{3}\mu$  con:

$$\lambda_s = \begin{cases} \lambda_1 & \text{in } \Omega_1, \\ \lambda_2 & \text{in } \Omega_2, \end{cases} \quad (3.13)$$

$$\mu_s = \begin{cases} \mu_1 & \text{in } \Omega_1, \\ \mu_2 & \text{in } \Omega_2, \end{cases} \quad (3.14)$$

dove  $\lambda_1, \mu_1$  e  $\lambda_2, \mu_2$  sono le costanti di Lamé rispettivamente dell'annulus e dello stent.

### 3.2.2. Condizioni al contorno

Il bordo del dominio fluido  $\partial\Omega_f^t$  è costituito dalla sezione di ingresso  $\Sigma_f^{in,t}$ , dall'interfaccia con la struttura  $\Sigma^{int,t}$  (in viola in Fig. 3.1), dalla parete aortica  $\Sigma_f^{wall,t}$  ed, infine, dalla sezione di uscita  $\Sigma_f^{out,t}$ , rappresentate in Fig.3.2.

In ingresso sono state imposte condizioni basate sulla portata  $Q_{in}$ :

$$\int_{\Sigma_f^{in,t}} \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} = Q_{in}.$$

il dato in ingresso, relativo alla portata, è stato mappato in un profilo piatto di velocità, risultando in una condizione di Dirichlet non omogenea:

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

dove l'integrale di  $\mathbf{g}_{in}$  su  $\Sigma_f^{in,t}$  è pari a  $Q_{in}$ .

In corrispondenza della parete aortica imponiamo condizioni di Dirichlet omogenee, limitando, così, il caratteristico comportamento deformabile della parete aortica:

$$\mathbf{u} = \mathbf{0} \quad su \quad \Sigma_f^{wall,t}.$$

considerare eventuali espansioni della parete aortica, dovute al suo comportamento elastico, richiederebbe l'introduzione di un modello strutturale anche per quest'ultima, con opportuna caratterizzazione. Di conseguenza sarebbe necessario inoltre, introdurre un'ulteriore interfaccia, aumentando la complessità del problema. La decisione di imporre una condizione di Dirichlet omogenea è giustificata, tuttavia, considerando che i soggetti analizzati, di cui è stato ricostruito il dominio anatomico, sono molto anziani. Ricordiamo infatti che, tra le conseguenze fisiologiche dell'invecchiamento, a livello vascolare, è presente l'irrigidimento della parete aortica [94].

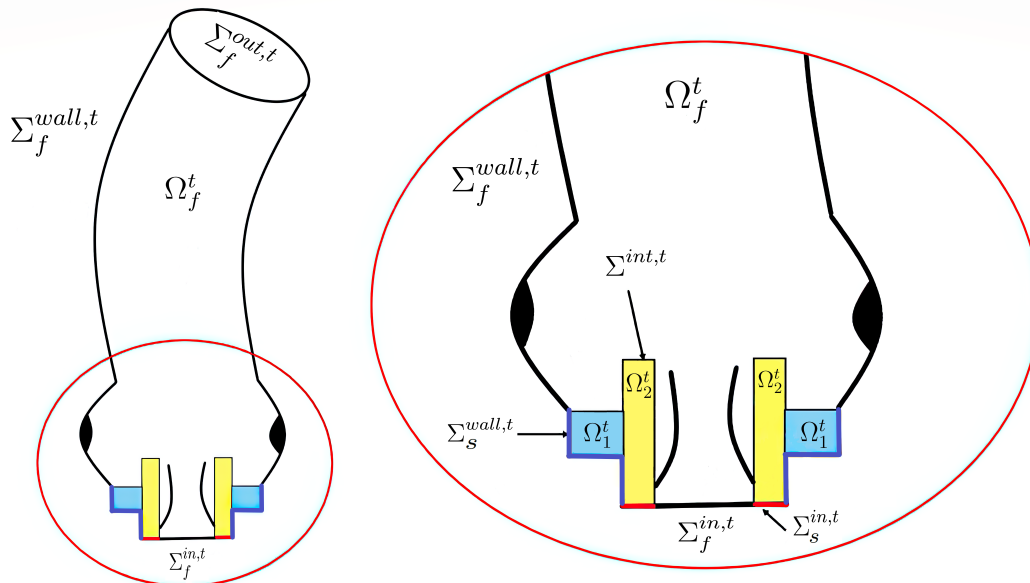


Figura 3.2: Schema del modello: in giallo lo stent ed in azzurro l'annulus. Sono, inoltre, riportate tutte le interfacce tra domini.

Oltre alla superficie di interfaccia tra dominio solido e dominio fluido, (in viola in Fig.3.1) la struttura solida è delimitata anche dalle interfacce  $\Sigma_s^{in}$ ,  $\Sigma_s^{wall}$  (riportate rispettivamente



in rosso e blu in Fig.3.2). Queste rappresentano rispettivamente, l'anello circolare a monte dello stent e la superficie esterna del complesso strutturale affacciata verso l'ambiente ventricolare. Su di esse è stata imposta una condizione di Dirichlet omogenea:

$$\hat{\mathbf{d}} = \mathbf{0} \quad su \quad \hat{\Sigma}_s^{wall} \cup \hat{\Sigma}_s^{in}. \quad (3.15)$$

in questo modo gli unici movimenti osservabili sul dominio strutturale sono quelli relativi all'interfaccia  $\Sigma^{int,t}$ .

Abbiamo considerato ragionevole questa assunzione per due motivi principali:

- compatibilità tra fluido e struttura sulla parete esterna: l'eventuale imposizione di una condizione di Dirichlet non omogenea sulle sezioni  $\hat{\Sigma}_s^{wall}$  e  $\hat{\Sigma}_s^{in}$  della struttura, avrebbe generato una discontinuità difficile da gestire a livello di codice. Ricordiamo infatti che lo spostamento sulla parete aortica ( $\Sigma_f^{wall,t}$ ) è stato imposto pari a zero a causa della rigidità aortica caratteristica dei pazienti anziani e dunque, si è scelto di mantenere la continuità e di applicare una condizione omogenea anche sulla parete esterna della struttura ( $\hat{\Sigma}_s^{wall}$  e  $\hat{\Sigma}_s^{in}$ );
- le scelte di imporre tale condizione omogenea ci permette di estrapolare solo le informazioni di reale interesse per il nostro studio e di focalizzarci su tutto ciò che avviene a valle del complesso strutturale, capendone la correlazione con la formazione di stenosi dovuta a SVD;

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

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

come è possibile notare, in questa condizione di Neumann, imposta alla sezione di outlet, è stato necessario considerare il contributo delle scale non risolte tramite l'introduzione della parte deviatorica del tensore *subgrid scale*  $\boldsymbol{\tau}_{sgs}^d$  (vedi Paragrafo 3.2.1).

### 3.2.3. Discretizzazione numerica in tempo

L'intervallo temporale simulato è suddiviso uniformemente secondo istanti di tempo  $t^n = n\Delta t$ ,  $n = 0, 1, \dots, N_t$ . Si indica con l'apice  $n$  l'approssimazione della soluzione all'istante temporale  $t^n$ :

$$\mathbf{u}^n(\mathbf{x}) \approx \mathbf{u}(\mathbf{x}, t^n). \quad (3.16)$$

l'approssimazione numerica del problema computazionale di interazione fluido struttura, è stata ottenuta applicando un metodo implicito del primo ordine, *Backward Euler*, per la discretizzazione temporale delle derivate prime, e del secondo ordine, *Newmark Scheme*, per la discretizzazione in tempo della derivata seconda presente nell'equazione dell'elastodinamica. Il termine convettivo, non lineare, dell'equazione di Navier-Stokes, infine, è stato trattato tramite approccio semi-implicito.

Nota la soluzione all'istante temporale  $t^n$ , il problema è stato risolto ad ogni istante  $t^{n+1}$  all'interno del dominio  $\Omega_f^{n+1}$ , con termine convettivo  $\rho_f((\mathbf{u}^* - \mathbf{u}_f^*) \cdot \nabla)\mathbf{u}^{n+1}$  dove  $\mathbf{u}^*$  e  $\mathbf{u}_f^*$  sono approssimazioni di  $\mathbf{u}^{n+1}$  e  $\mathbf{u}_f^{n+1}$ . Quest'ultime sono state ottenute, rispettivamente, dalle estrapolazioni del primo ordine  $\mathbf{u}^n$  e  $\mathbf{u}_f^n$ . Il trattamento semi-implicito del termine convettivo ci permette di linearizzare il problema garantendo lo stesso ordine di accuratezza di un trattamento implicito. La stabilità della soluzione numerica è però garantita sotto una condizione di tipo CFL (Courant-Friedrichs-Lewy) sul time step  $\Delta t$ :  $\Delta t \lesssim h$ . Con  $h$  indichiamo un valore rappresentativo della dimensione caratteristica della mesh  $\mathcal{T}_h$ , ottenuta tramite discretizzazione del dominio computazionale  $\Omega$ .

La formulazione forte del problema FSI semi-discreto enuncia: determinare la velocità  $\mathbf{u}^{n+1}$  e la pressione  $p^{n+1}$  del sangue, lo spostamento della struttura (annulus e stent)  $\mathbf{d}^{n+1}$  e lo spostamento della mesh fluida  $\mathbf{d}_f^{n+1}$ , tali che  $\mathbf{u}^{n+1}|_{\Sigma_f^{in}} = \mathbf{g}_{in}^{n+1}$ ,  $\mathbf{u}^{n+1}|_{\Sigma_f^{wall}} = 0$ ,  $\mathbf{d}_f^{n+1}|_{\Sigma_f^{wall}} = 0$ ,  $\mathbf{d}^{n+1}|_{\Sigma_s^{wall}} = 0$  in modo tale che  $\forall t^{n+1}$  con  $n = 0, 1, 2, \dots, N_t$  valga il seguente sistema:

$$\rho_f \left( \frac{\mathbf{u}^{n+1} - \mathbf{u}^n}{\Delta t} + ((\mathbf{u}^n - \mathbf{u}_f^n) \cdot \nabla)\mathbf{u}^{n+1} \right) - \mu_b \nabla \cdot (\nabla \mathbf{u}^{n+1} + \nabla \mathbf{u}^{n+1} T) + \nabla \cdot p^{n+1} +$$

$$- \mu_{sgs} \nabla \cdot (\nabla \mathbf{u}^{n+1} + \nabla \mathbf{u}^{n+1} T) + \frac{R}{\epsilon} (\mathbf{u}^{n+1} - \mathbf{u}_\Gamma^{n+1}) \delta_{\Gamma, \epsilon} = 0 \quad in \quad \Omega_f^n, \quad (3.17)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u}^{n+1} = 0 \quad in \quad \Omega_f^n, \quad (3.18)$$

$$\mathbf{u}^{n+1} = \frac{\mathbf{d}^{n+1} - \mathbf{d}^n}{\Delta t} \quad su \quad \Sigma^{int, n}, \quad (3.19)$$

$$\mathbf{T}_s(\mathbf{d}^{n+1})\mathbf{n} = \mathbf{T}_f(\mathbf{u}^{n+1}, p^{n+1})\mathbf{n} \quad su \quad \Sigma^{int, n}, \quad (3.20)$$

$$\rho_s \left( \frac{4\hat{\mathbf{d}}^{n+1} - 4\hat{\mathbf{d}}^n}{\Delta t^2} - \frac{4\mathbf{z}^n}{\Delta t} - \mathbf{a}^n \right) - \nabla \cdot \hat{\mathbf{T}}_s(\hat{\mathbf{d}}^{n+1}) = 0 \quad in \quad \hat{\Omega}_s, \quad (3.21)$$

$$\hat{\mathbf{d}}_f^{n+1} = \hat{\mathbf{d}}^{n+1} \quad su \quad \hat{\Sigma}^{int}, \quad (3.22)$$

$$-\Delta \hat{\mathbf{d}}_f^{n+1} = \mathbf{0} \quad in \quad \hat{\Omega}_f, \quad (3.23)$$

date opportune condizioni iniziali.

In questo sistema, all'istante  $n$ , l'accelerazione  $\mathbf{a}^n$  e la velocità  $\mathbf{z}^n$  della struttura sono ricavate, in accordo allo schema di discretizzazione usato (*Newmark Scheme*) come segue:

$$\begin{aligned}\mathbf{a}^n &= \frac{4\hat{\mathbf{d}}^n}{\Delta t^2} - \frac{4(\hat{\mathbf{d}}^{n-1} + \Delta t\mathbf{z}^{n-1})}{\Delta t^2} - \mathbf{a}^{n-1}, \\ \mathbf{z}^n &= \mathbf{z}^{n-1} + \Delta t \left( \frac{1}{2}\mathbf{a}^n + \frac{1}{2}\mathbf{a}^{n-1} \right).\end{aligned}$$

### 3.3. Problema algebrico monolitico

Per scrivere il problema algebrico monolitico, risulta necessario fornire una discretizzazione in spazio. In questo caso è stato scelto il metodo di Galerkin ad elementi finiti; per discretizzare lo spazio è necessario suddividere i domini fluido e struttura in un set di elementi finiti tetraedrici (Fig. 3.3). Indichiamo con  $\mathcal{T}_h$  la triangolazione del dominio computazionale con dimensione caratteristica  $h$  tale che:

$$\Omega = \bigcup_{\Omega_K \in \mathcal{T}_h} \Omega_K \quad (3.24)$$

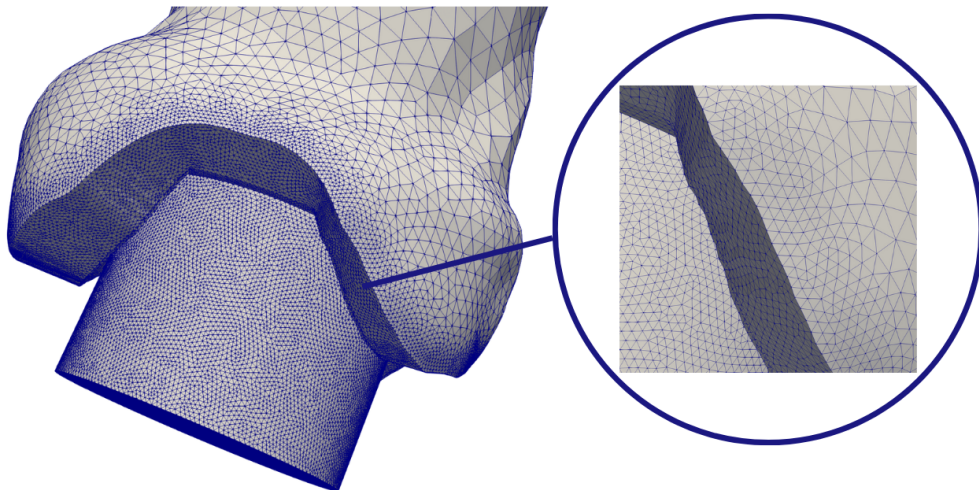


Figura 3.3: Triangolazione del dominio fluido

L'idea principale alla base dell'approssimazione di Galerkin consiste nella sostituzione degli spazi di Sobolev, sfruttati per la scrittura della formulazione debole [85], con sottospazi

di dimensione finita dove verranno cercate le soluzioni discrete  $\mathbf{u}_h$ ,  $\mathbf{d}_h$  e  $p_h$ .

Lo spazio degli elementi finiti può essere definito come lo spazio delle funzioni globalmente continue e polinomiali di ordine  $r$  sugli elementi  $K$  della partizione  $\mathcal{T}_h$ :

$$\mathcal{X}_{k,h}^r = \{v_h \in C^0(\Omega_k) : v_h|_K \in \mathbb{P}^r, \forall K \in \mathcal{T}_h\} \quad (3.25)$$

dove  $\Omega_k$  indica i domini computazionali ( $k = f$  per il dominio fluido e  $k = s$  per il dominio strutturale),  $K$  indica l'elemento appartenente alla triangolazione  $\mathcal{T}_h$ ,  $\mathbb{P}^r$  è l'insieme dei polinomi  $p$  con coefficienti scalari di  $\mathbb{R}^3$  in  $\mathbb{R}$  di grado  $r$  (grado della polinomiale delle funzioni appartenenti allo spazio).

Nel nostro caso, il grado della polinomiale è pari ad 1 in quanto si è adottata una discretizzazione ad Elementi Finiti  $\mathbb{P}^1/\mathbb{P}^1$ .

A questo punto possiamo introdurre un ulteriore set di spazi:

$$V_{f,h}^0 = [\mathcal{X}_{f,h}^1]^3; \quad Q_h = [\mathcal{X}_h^1]; \quad V_{s,h}^0 = [\mathcal{X}_{s,h}^1]^3;$$

Il pedice  $h$  rappresenta le soluzioni a elementi finiti e, per semplicità di notazione, omettiamo per l'apice  $(n+1)$  a indicare l'iterazione corrente.

La discretizzazione ad Elementi Finiti  $\mathbb{P}^1/\mathbb{P}^1$  non garantisce la condizione di compatibilità tra spazi di velocità e pressione (condizione INF-SUP) ovvero che il problema a livello discreto sia ben posto (ottenimento di un'unica soluzione):

$$\exists \bar{\beta} : \inf_{p_h \in Q_h} \sup_{\mathbf{u}_h \in V_h} \frac{(p_h, \nabla \cdot \mathbf{u}_h)}{\|\mathbf{u}_h\|_V \|p_h\|_Q} \geq \bar{\beta} > 0 \quad p_h \neq 0, \mathbf{u}_h \neq 0, \quad (3.26)$$

Dunque, per risolvere questo problema, si è scelta una stabilizzazione SUPG-PSPG (*Streamline upwind/Petrov-Galerkin* e *pressure stabilizing/Petrov-Galerkin*) per domini mobili, che ci consente di lavorare con spazi instabili INF-SUP, fornendo anche stabilizzazione per possibili instabilità numeriche derivanti dalla fluidodinamica dominata dalla convezione [81].

Indicando con  $\{\varphi\}$ ,  $\{\psi\}$  e  $\{\Psi\}$  le funzioni di base rispettivamente di  $V_{f,h}^0$ ,  $Q_h$  e  $V_{s,h}^0$  si ha:

$$\mathbf{u}_h(\mathbf{x}, t) = \sum_{i=1}^{N_h} u_i(t) \varphi_i(\mathbf{x}) \quad \forall \mathbf{u}_h \in V_{f,h}^0,$$

$$p_h(\mathbf{x}, t) = \sum_{k=1}^{M_h} p_k(t) \psi_k(\mathbf{x}) \quad \forall \mathbf{p}_h \in Q_h$$

$$\mathbf{d}_h(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^{Z_h} d_k(t) \Psi_k(\mathbf{x}) \quad \forall \mathbf{d}_h \in V_{s,h}^0$$

con  $N_h = \dim(V_{f,h}^0) < +\infty$ ,  $M_h = \dim(Q_h) < +\infty$  e  $Z_h = \dim(V_{s,h}^0) < +\infty$  le dimensioni finite degli spazi.

Per scrivere il sistema lineare che corrisponde a (3.17) e (3.18), definiamo:

la *matrice di massa*  $M$ :

$$[M]_{ij} = \frac{\rho_f}{\Delta t} \int_{\Omega_f^t} \boldsymbol{\varphi}_j \cdot \boldsymbol{\varphi}_i \quad M \in \mathbb{R}^{N_h \times N_h},$$

la *matrice di stiffness*  $E$ :

$$[E]_{ij} = \mu_b \int_{\Omega_f^t} \nabla \boldsymbol{\varphi}_j : \nabla \boldsymbol{\varphi}_i \quad E \in \mathbb{R}^{N_h \times N_h},$$

la matrice relativa al termine convettivo  $N$ :

$$[N(\mathbf{U}^n)]_{ij} = \rho_f \int_{\Omega_f^t} \left( \sum_{m=1}^{N_h} u_m^n \boldsymbol{\varphi}_m \cdot \nabla \right) \boldsymbol{\varphi}_j \cdot \boldsymbol{\varphi}_i \quad N(\mathbf{U}^n) \in \mathbb{R}^{N_h \times N_h},$$

la matrice relativa al termine resistivo  $R$ :

$$[R]_{ij} = \int_{\Omega_f^t} \frac{R}{\epsilon} \delta_{\Gamma, \epsilon} \boldsymbol{\varphi}_j \cdot \boldsymbol{\varphi}_i \quad R \in \mathbb{R}^{N_h \times N_h},$$

la matrice relativa al modello di turbolenza  $L$ :

$$[L]_{ij} = \mu_{sgs} \int_{\Omega_f^t} \nabla \boldsymbol{\varphi}_j : \nabla \boldsymbol{\varphi}_i \quad L \in \mathbb{R}^{N_h \times N_h},$$

la matrice relativa al termine pressorio:

$$[B]_{ki} = - \int_{\Omega_f^t} \psi_k \nabla \cdot \boldsymbol{\varphi}_i \quad B \in \mathbb{R}^{M_h \times N_h}.$$

Detto  $\mathbf{G}^n$  il vettore che contiene i termini alle iterate precedenti, possiamo scrivere il sistema lineare per il problema fluido nel seguente modo:

$$\begin{cases} M\mathbf{U}^{n+1} + E\mathbf{U}^{n+1} + N(\mathbf{U}^n)\mathbf{U}^{n+1} + R\mathbf{U}^{n+1} + L\mathbf{U}^{n+1} + B^T\mathbf{P}^{n+1} = \mathbf{G}^n, \\ B\mathbf{U}^{n+1} = \mathbf{0}. \end{cases} \quad (3.27)$$

dove  $\mathbf{U}^{n+1}$  e  $\mathbf{P}^{n+1}$  sono i vettori che contengono le soluzioni in ogni nodo al tempo  $t^{n+1}$ . Tale sistema deve essere risolto per ogni time step.

Anche per il problema strutturale è possibile ricavare la forma algebrica, definendo:

$$[M]_{ij} = \int_{\Omega_s^t} \boldsymbol{\Psi}_j \boldsymbol{\Psi}_i \quad M \in \mathbb{R}^{Z_h \times Z_h},$$

e

$$[\Gamma]_i = \int_{\Omega_s^t} \mathbf{T}_s : \nabla \boldsymbol{\Psi}_i \quad \Gamma \in \mathbb{R}^{Z_h}.$$

Detto  $\mathbf{G}_s^n$  il vettore che contiene i termini alle iterate precedenti, possiamo scrivere l'equazione per il problema strutturale nel seguente modo:

$$\frac{4}{\Delta t^2} M \mathbf{D}^{n+1} + \Gamma(\mathbf{D}^{n+1}) \mathbf{D}^{n+1} = \mathbf{G}_s^n, \quad (3.28)$$

dove  $\mathbf{D}^{n+1}$  è il vettore che contiene le soluzioni relative allo spostamento della struttura al tempo  $t^{n+1}$ .

Il problema (3.27) ed il problema (3.28) devono essere accoppiati attraverso le classiche condizioni di interfaccia cinematica e dinamica, ovvero le controparti algebriche di (3.5) e (3.6).

La risoluzione numerica del problema accoppiato, appena definito, si basa su un approccio monolitico, applicando il metodo di Newton inesatto. Tale metodo è necessario in quanto, nonostante il trattamento semi-implicito del termine convettivo, il problema FSI risulta comunque non lineare a causa dell'accoppiamento geometrico e del problema strutturale. Si introduce una forma più compatta per descrivere i problemi riportati sopra, avvalendosi degli operatori F, S e G. Per una questione di semplicità verrà omesso l'apice  $n+1$ . In particolare, l'equazione del momento e di conservazione della massa per il problema fluido (3.27) possono essere espresse come segue:

$$F(\mathbf{v}, \mathbf{d}, \mathbf{u}_f, \Omega_f^n) = \mathbf{0}, \quad (3.29)$$

dove  $\mathbf{v}$  rappresenta il vettore delle incognite, velocità e pressione.

Per quanto riguarda il problema strutturale, l'equazione può essere espressa come segue:

$$S(\mathbf{d}, \mathbf{v}) = \mathbf{0}, \quad (3.30)$$

con  $\mathbf{d}$  il vettore incognito, che descrive lo spostamento della componente strutturale.

È possibile notare che in entrambe le forme (3.29) e (3.30) compaiono i vettori incogniti  $\mathbf{v}$  e  $\mathbf{d}$ , a causa delle condizioni di accoppiamento su  $\Sigma^{int,t}$  descritte in formulazione forte in (3.5) e (3.6).

Il problema geometrico (3.23) è presentato come:

$$G(\mathbf{d}_f, \mathbf{d}) = \mathbf{0}. \quad (3.31)$$

In questo modo è possibile scrivere la forma compatta del problema di interazione fluido-struttura:

$$\begin{cases} F(\mathbf{v}, \mathbf{d}, \mathbf{u}_f, \Omega_f^n) = \mathbf{0}, \\ S(\mathbf{d}, \mathbf{v}) = \mathbf{0}, \end{cases} + G(\mathbf{d}_f, \mathbf{d}) = \mathbf{0}. \quad (3.32)$$

Il metodo di Newton inesatto, si basa su una matrice Jacobiana in cui viene trascurato il blocco relativo alle *shape derivative*, ossia le derivate delle variabili del problema fluido rispetto alla variabile  $\mathbf{d}_f$ [75][24].

Denotiamo la soluzione all'istante  $t^n$  con  $\mathbf{X}^n = (\mathbf{u}^n, p^n, \mathbf{d}^n, \mathbf{d}_f^n)$  e con  $A^{FSI}(\mathbf{X}) = \mathbf{b}$  il sistema che descrive (3.32). Ad ogni iterazione del metodo di Newton inesatto calcoliamo una serie di approssimazioni  $\mathbf{X}_{(k)}^{n+1}$ , dove  $k = 0, 1, \dots, N_{max}$  ed  $N_{max}$  è pari al massimo numero di iterazioni, fino al raggiungimento della convergenza della soluzione approssimata. Tale convergenza viene valutata attraverso il calcolo del residuo, il cui valore deve essere opportunamente inferiore ad una tolleranza. Definiamo quindi il residuo all'iterazione ( $k$ ) della risoluzione del sistema (3.32) al tempo  $t^{n+1}$  come:

$$\mathbf{R}_{(k)}^{n+1} = A^{FSI}(\mathbf{X}_{(k)}^{n+1}) - \mathbf{b}^{n+1}$$

Quindi, all'iterazione ( $k$ ), data un'approssimazione iniziale della soluzione  $\mathbf{X}_{(k)}^{n+1}$ , viene calcolato il residuo  $\mathbf{R}_{(k)}^{n+1}$  e poi definita la correzione  $\delta\mathbf{X}_{(k+1)}^{n+1}$  tramite la risoluzione del seguente sistema:

$$\mathcal{J}_{inexact}\delta\mathbf{X}_{(k+1)}^{n+1} = -\mathbf{R}_{(k)}^{n+1},$$

dove  $\mathcal{J}_{inexact}$  costituisce la matrice Jacobiana inesatta.

Il sistema algebrico (3.32) è, tuttavia, caratterizzato da un numero di condizionamento elevato, compromettendo la sua risoluzione iterativa. A tal proposito, il codice da noi utilizzato implementa il preconditionatore a blocchi BLT (Block Lower Triangular Preconditioner) della matrice Jacobiana, il quale consente di risolvere separatamente per la velocità del fluido, la pressione del fluido e lo spostamento della struttura [30][24][17].

### 3.4. Dati in ingresso

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

- flusso con portata media  $5 L/min$  (Fig.3.4);
- incremento temporale  $\Delta t$  pari a  $1 ms$ ;
- Mesh computazionale fluida con  $h_{min} = 0.35 mm$  (Fig.2.8);
- Mesh computazionale solida con  $h = 0.35 mm$  (Fig.2.8).

Ricordiamo inoltre che i foglietti valvolari sono stati introdotti nel modello come una superficie immersa (sia in sistole che in diastole), a cui è stata imposta una velocità nulla e che ingombra il passaggio del flusso sanguigno (Paragrafi 3.1 e 3.2.1). Il complesso strutturale invece, interagisce con il fluido tramite il modello di interazione fluido struttura FSI (Paragrafi 3.1 e 3.2.1).

#### 3.4.1. Flusso in ingresso

Come descritto al Paragrafo 3.2.2, in ingresso è imposto un profilo di portata tempo dipendente, in entrata alla valvola aortica durante il ciclo cardiaco. Il tratto sistolico del flusso presentato in Fig.3.4 è stato estratto dal lavoro [85]: questo è stato poi scalato ad ottenere una portata media di  $5L/min$ , valore scelto sulla base della validazione delle velocità massime (presentata in seguito), ed è stata completata con il tratto diastolico, non considerato nel lavoro [85] ed oggetto di studio per questa tesi. In particolare, la portata relativa alla fase diastolica è stata considerata come  $Q_{in} = 0 L/min$  tra  $t = 0.35 s$  e  $t = 0.8 s$ . Nel nostro modello abbiamo ritenuto trascurabile la componente di flusso retrogrado in aorta ascendente presente a livello fisiologico, proprio durante il processo di chiusura dei foglietti valvolari e durante la fase diastolica, in quanto non è stata rappresentata nè la cinematica dei foglietti nè il flusso coronarico diastolico.



Il dato di portata, nonostante non sia paziente-specifico, è rappresentativo di una condizione post-operatoria che ripristina le condizioni di flusso di una valvola sana. Infatti, la BHV dovrebbe garantire, nei primi mesi a valle dell'impianto, una corretta e fisiologica fluidodinamica [66].

Tale portata, come anticipato, è stata mappata in un profilo di velocità piatto, ragionevole in quanto il flusso in uscita dal ventricolo è caratterizzato da velocità elevate e andamento tipico dei flussi a getto [98].

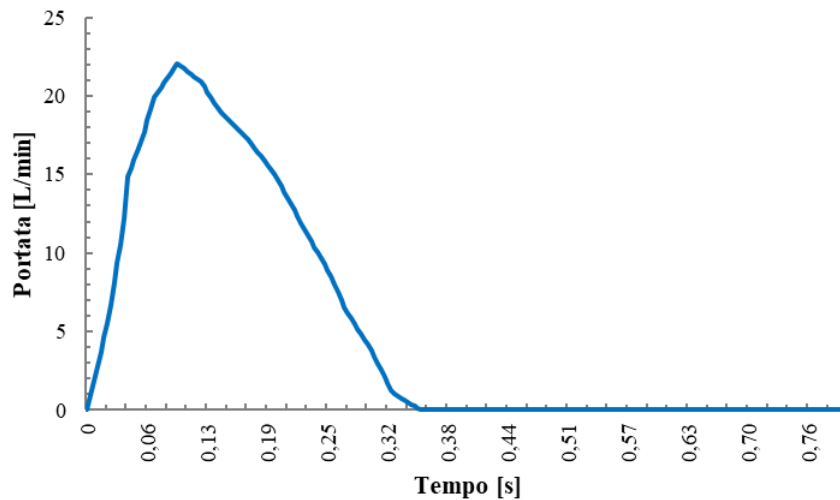


Figura 3.4: Portata nel tempo in L/min.

### Calibrazione del flusso in ingresso

Il valore di portata medio pari a  $5 \text{ L/min}$  è stato scelto a valle di un confronto tra le velocità massime ottenute da simulazioni FSI preliminari e le velocità massime presenti sui dati ecocolor Doppler a sei mesi dall'impianto, dei due pazienti DEG1 e NODEG1 (messe a nostra disposizione dai collaboratori del Centro Cardiologico Monzino). In particolare, riportiamo in Tab.3.1, seconda colonna, le velocità  $v_{echo}$  presenti nei dati ecocolor Doppler di follow-up a sei mesi dall'impianto.

Per calibrare il flusso da dare in ingresso sono state effettuate due prove preliminari distinte sui due pazienti DEG1 e NODEG1:

- prova 1: portata media  $4.5 \text{ L/min}$ ;
- prova 2: portata media  $5 \text{ L/min}$ .

Tabella 3.1: Confronto tra velocità ecocolor Doppler a sei mesi dall'impianto e velocità simulazioni FSI ottenute da prova 1 e prova 2:

Paziente	$v_{echo}$ [m/s]	$v_{FSI_5}$ [m/s]	$v_{FSI_{4.5}}$ [m/s]
DEG1	2.60	2.49	2.25
NODEG1	2.50	2.49	2.23

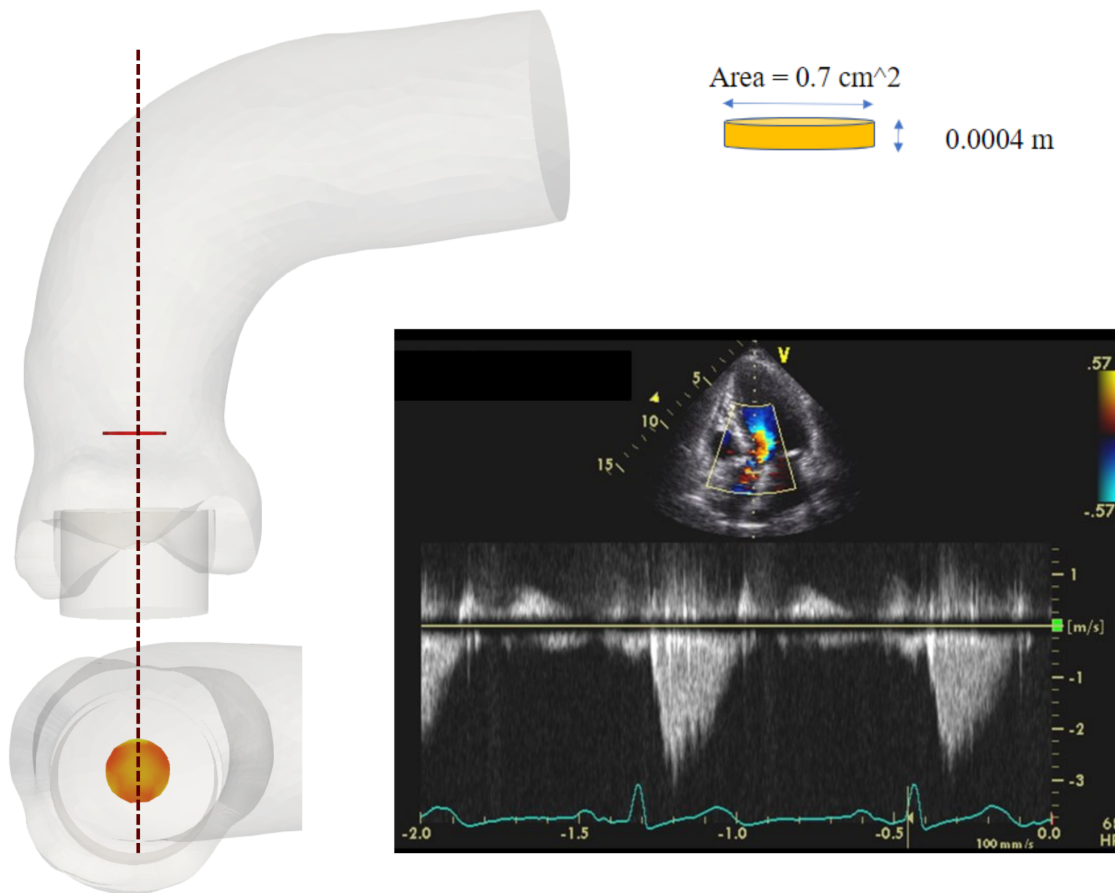


Figura 3.5: A sinistra: velocità massime mediate su un dischetto posizionato a livello dell'STJ (DEG1). A destra: Immagine EcocolorDoppler post-operatoria a sei mesi dall'impianto (DEG1).

Per ogni prova ed ogni paziente, è stata calcolata la velocità massima come velocità mediata su un "cilindretto" di dimensioni riportate in Fig. 3.5, posizionato all'altezza della *sinotubular junction* e centrato lungo l'asse passante per il centro dell'orificio valvolare (Fig. 3.5). Tale metodo per la valutazione delle velocità, a valle delle simulazioni FSI preliminari, è stato formulato in modo tale da emulare l'acquisizione delle velocità massime durante l'esame ecocardiografico (misurate immediatamente a valle della valvola aortica

e nell'intorno dell'asse passante per il centro dell'orifizio valvolare). Le velocità ottenute con entrambe le prove di flusso sono riportate in Tab. 3.1.

Alla luce di tali risultati, le velocità ottenute dalla simulazione con portata media in ingresso pari a  $5 L/min$  sono risultate essere più in linea con le velocità dell'esame diagnostico a sei mesi dall'impianto, dunque si è deciso di procedere con le simulazioni di interazione fluido-struttura effettive con una portata media in ingresso pari a  $5 L/min$ .

### 3.4.2. Proprietà fisiche e meccaniche

Come precedentemente accennato, il sangue viene descritto come un fluido Newtoniano, incomprimibile e omogeneo, e caratterizzato da tali proprietà: densità  $\rho_f = 1.060 \frac{g}{cm^3}$  e viscosità  $\mu_b = 0.035 Poise$ .

Per quanto riguarda stent e annulus, ricordiamo che questi sono stati modellati come materiali iperelastici, caratterizzati dalla *strain energy function* presente nel Paragrafo 3.2.1 e, a sua volta, caratterizzata dalle costanti  $\mu$  e  $K$ . Per determinare tali costanti sono state introdotte semplificazioni, come riportato nello studio preliminare [85]. In particolare, nello studio citato tali considerazioni sono state effettuate su un modello elastico. Dato che per piccole deformazioni, come presentato nel Paragrafo 4.4, iperelastico ed elastico hanno lo stesso comportamento, abbiamo potuto giustificare tale modalità di scelta delle costanti.

Il modello iperelastico è stato applicato ad entrambe le componenti strutturali: sia per l'annulus, tessuto biologico per cui risulta essere particolarmente adatto un modello "rubber-like" come quello Neohookeano, che per lo stent. La scelta di considerare lo stent come iperelastico è giustificata in quanto:

- l'introduzione di due modelli distinti avrebbe previsto l'introduzione di ulteriori interfacce a valle della *domain decomposition*, aumentando ulteriormente la complessità del problema;
- il modello iperelastico è comunque un modello più accurato dell'elastico lineare, e rappresenta quindi una scelta vantaggiosa nel regime di deformazioni che stiamo considerando.

Le proprietà fisiche dell'annulus sono state assunte assimilabili alle proprietà fisiche della valvola nativa adottate nel lavoro [60] di Luraghi et. al: densità  $\rho_a = 1.1 \frac{g}{cm^3}$  e modulo di Young  $E_a = 4 MPa$ .

Per quanto riguarda lo stent è invece necessario fare alcune considerazioni aggiuntive; lo

stent della valvola SAPIEN XT è costituito da una lega di Cromo-Cobalto di densità  $\rho_S = 8.3 \frac{g}{cm^3}$  e modulo di Young  $E_S = 200 MPa$ . Tuttavia, tali proprietà non possono essere assegnate direttamente al modello, non possedendo la struttura a maglie propria dello stent reale di una valvola bioprostatica. Per questo motivo,  $\rho_S$  e  $E_S$  sono stati scalati come riportato in [85]. In questo modo, si vuole replicare la riduzione di rigidità dovuta alla presenza dei vuoti tra maglie. In particolare, nel lavoro [85], è stato stimato il grado di porosità  $\Phi$  dello stent reale (corrispondente al rapporto percentuale tra densità in configurazione non espansa e configurazione espansa):

$$\frac{\rho_{unexpanded}}{\rho_{expanded}} \sim 1 - \Phi \quad (3.33)$$

Il grado di porosità è stato poi correlato al modulo elastico seguendo il modello di Gibson [44], adottando in parallelo un'analogia con l'osso trabecolare (caratterizzato da porosità). Secondo il modello, il rapporto tra il modulo elastico della struttura porosa  $\bar{E}$  e il modulo elastico del materiale che costituisce la struttura stessa (nel nostro caso  $E_S$ ) è pari a:

$$\frac{\bar{E}}{E_S} \propto (1 - \Phi)^2 \quad (3.34)$$

È stato poi determinato il volume  $V_m$  occupato dalle maglie metalliche, ricavando il diametro della struttura crimpata. In particolare, [85] riporta un diametro di 6 mm per una valvola protesica con diametro esterno pari a 23 mm. Infine, dal rapporto tra  $V_m$  ed il volume dello stent espanso, è stata ottenuta una misura del grado di porosità  $\Phi \sim 80\%$ . Sostituendo tali valori all'interno delle relazioni (3.33) e (3.34), è stato ottenuto un modulo di Young  $E_S = 8 GPa$  e densità  $\rho_S = 1.66 \frac{g}{cm^3}$ . Il modulo di Poisson  $\nu$  (coefficiente che caratterizza la deformabilità del materiale nella direzione ortogonale all'applicazione del carico) è stato assunto, per lo stent, pari al modulo di Poisson proprio della lega Cromo-Cobalto,  $\nu = 0.3$ .

	$\rho$	$E$	$\nu$	$\lambda$	$\mu$
<b>Annulus</b>	1.1 $g/cm^3$	4 $MPa$	0.45	12.4 $MPa$	1.37 $MPa$
<b>Stent</b>	1.66 $g/cm^3$	8 $GPa$	0.3	4.6 $GPa$	3.08 $GPa$

**Tabella 3.2:** Proprietà meccanico - fisiche delle due componenti strutturali. Sono riportati:  $\rho$  la densità,  $E$  il modulo di Young,  $\nu$  il modulo di Poisson,  $\lambda$  e  $\mu$  le costanti di Lamè

Tramite opportune relazioni è stato quindi possibile calcolare, per stent e annulus, le co-

stanti di Lamè e di conseguenza il *Bulk Modulus*  $K$ , parametri necessari per la definizione della *strain energy function*.

### 3.4.3. Caratteristiche della superficie immersa (foglietti valvolari)

Come anticipato nel Paragrafo 3.2.1, la  $\epsilon$  che compare al denominatore del termine resistivo, identifica il mezzo spessore dei foglietti valvolari come riportato in Eq.(3.35), dove con  $s$  indichiamo lo spessore. In particolare, seguendo il modello computazionale RIIS, è necessario che, nell'intorno dei foglietti, si rispetti la condizione riportata in Eq. (3.36):

$$s = 2\epsilon \quad (3.35)$$

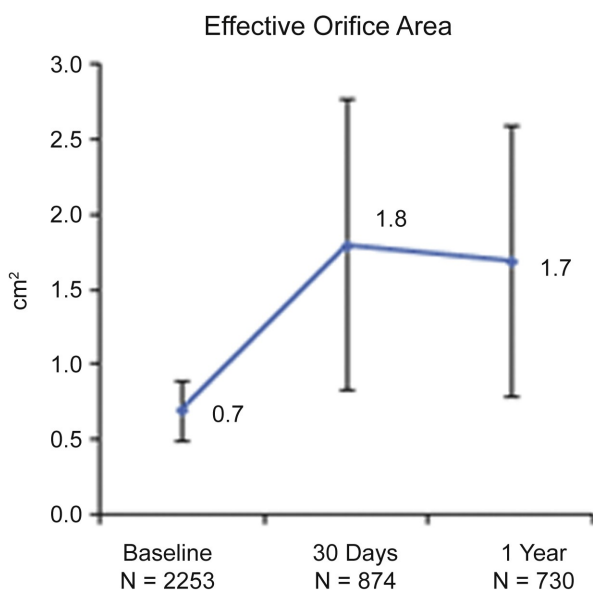
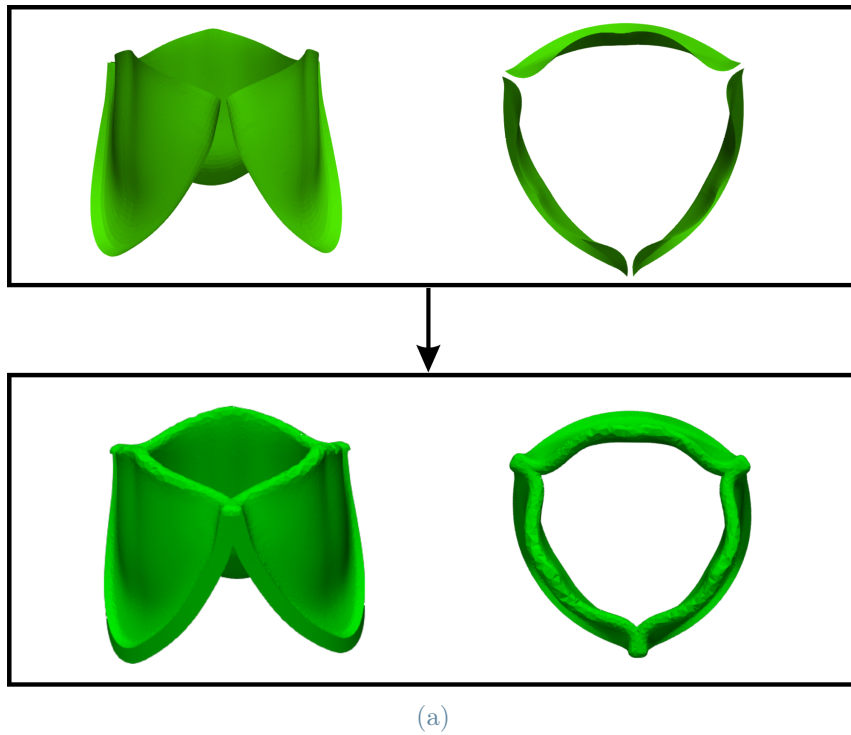
$$\epsilon \geq 1.7 * h \quad (3.36)$$

dove  $h$  è la dimensione caratteristica della mesh nell'intorno dei foglietti. È essenziale considerare la condizione che lega  $\epsilon$  e  $h$  (3.36), in quanto è stato verificato empiricamente che il mancato rispetto di tale relazione, consente il passaggio di trafiletti tra gli elementi della mesh costituenti lo spessore dei foglietti.

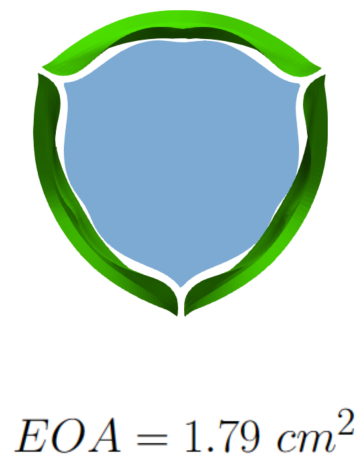
Tale relazione è vincolante nella scelta del parametro  $\epsilon$  e della dimensione caratteristica della mesh nell'intorno dei foglietti in quanto. Nel nostro caso, è stato scelto  $\epsilon = 0.6mm$  e  $h = 0.35mm$ . Di seguito tale scelta verrà spiegata nel dettaglio:

1. per rappresentare realisticamente lo spessore reale di un foglietto valvolare bioprostatico in pericardio bovino (circa  $0.4 mm$  [57][105]) si sarebbe dovuto impostare una  $\epsilon$  di circa  $0.2 mm$ ;
2. la scelta di questo valore di  $\epsilon$  avrebbe perciò portato una costrizione molto forte sul valore di  $h$ , aumentando il numero di vertici presenti nei domini e conseguentemente i tempi di simulazione.

A valle di quest'ultima considerazione, si è deciso di verificare se, data la geometria nella configurazione sistolica dei foglietti valvolari, fosse possibile, con una  $\epsilon$  più elevata (quindi un  $h$  più elevata e tempi di calcolo inferiori) ottenere valori di EOA (da *Effective Orifice Area*) comunque comparabili a quelli post-impianto caratteristici della valvola bioprostatica SAPIEN XT. I valori relativi all'EOA per la SAPIEN XT a 30 giorni e ad un anno dall'impianto sono riportati in Fig.3.6 - b.



(b)



(c)

Figura 3.6: (a) In alto: foglietti in configurazione sistolica senza spessore. In basso: foglietti in configurazione sistolica con  $s = 1.2 \text{ mm}$ . (b) Valori di EOA riportati in [96] a 30 giorni e ad un anno dall'impianto. (c) In verde i foglietti in configurazione sistolica, in azzurro l'EOA ottenuta considerando uno spessore  $s = 1.2 \text{ mm}$ , pari a  $1.79 \text{ cm}^2$ .

Dunque, al termine di diversi tentativi, sono stati scelti i seguenti valori di  $\epsilon$  e  $h$ :

$$\epsilon = 0.6mm \quad (3.37)$$

$$h = 0.35mm \quad (3.38)$$

Tali valori infatti, garantiscono l'ottenimento di un'EOA pari a  $1.79 \text{ cm}^2$  (Fig. 3.6 - c), che risulta essere perfettamente in linea con l'EOA della valvola Sapien XT misurata tra 30 giorni e un anno dall'impianto come nel lavoro [96] (Fig.3.6 - b).

Questi valori permettono di rispettare la condizione (3.36) e di ottenere foglietti di spessore pari a  $1.2 \text{ mm}$  (Fig.3.6 - a), maggiore rispetto al tipico spessore  $0.4 \text{ mm}$  dei foglietti di pericardio bovino; questa difformità però è stata considerata poco rilevante, non solo grazie alle considerazioni sull'EOA, ma anche perchè, nel nostro modello, non si sta tenendo in considerazione il movimento dei foglietti. Dunque, variazioni di spessore non inducono variazioni rilevanti sulla fluidodinamica circostante.





## 4 | Analisi Computazionale: Risultati e Discussione

In questo capitolo sono presentati i risultati e la relativa discussione dello studio computazionale FSI (da Fluid-Structure Interaction) condotto sui domini ricostruiti, con le modalità dettagliate nel Capitolo 2, a partire da immagini CT pre-operatorie di sei soggetti successivamente sottoposti a impianto della valvola aortica transcateretere (TAVI, da Transcatheter Aortic Valve Implantation), con i quali abbiamo riprodotto virtualmente lo scenario post-impianto a sei mesi. Dal follow-up è noto che in tre di tali pazienti (denominati con la sigla NODEG) l'impianto non è andato incontro ad alcuna degenerazione, mentre nei restanti tre, da noi denominati DEG, è stata valutato un ispessimento fibrotico dei foglietti della protesi valvolare, determinante la stenosi della valvola stessa.

Ricordiamo che questa analisi ha come scopo quello di individuare indici emodinamici, attraverso simulazioni paziente-specifiche della situazione post-impianto TAVI a sei mesi, cercando informazioni di tipo predittivo sull'esito dell'impianto ed, in particolare, sulla sua possibile degenerazione.

Nello specifico, questo studio si focalizza su una delle possibili complicazioni post-impianto, ovvero l'SVD (da Structural Valve Deterioration) in quanto, come anticipato nel Capitolo 1, rappresenta il principale svantaggio delle protesi valvolari, determinando rigurgito e/o stenosi valvolare, con tutte le conseguenze annesse.

L'analisi computazionale FSI, i cui metodi e dettagli sono esposti nel Capitolo 3, ha lo scopo di valutare la fluidodinamica, gli sforzi scambiati tra flusso sanguigno e le strutture (annulus nativo e stent) e gli spostamenti di cui le strutture sono interessate durante l'intero ciclo cardiaco.

Riassumendo, l'obiettivo finale di questo lavoro consiste nel proporre degli indici emodinamici che possano consentire di predire l'esito dell'impianto, supportando il clinico in fase decisionale tramite i metodi sopra proposti (simulazioni di scenari virtuali post-operatori basati sulla segmentazione di immagini pre-operatorie).

I risultati delle simulazioni sono stati ottenuti utilizzando `lifex`, una libreria C++ open source per la risoluzione numerica delle equazioni alle derivate parziali (PDEs) e per la simulazione di problemi multiscala, multidominio e multifisica. Questa libreria è stata ampiamente sfruttata per analisi computazionali in svariati campi, prettamente (ma non solo) legati alla modellazione del cardiovascolare, per citarne alcuni: elettrofisiologia cardiaca, meccanica cardiaca, elettromeccanica e circolazione sanguigna, fluidodinamica, FSI e, più recente, l'emodinamica in soggetti affetti da COVID-19 [6, 7, 29, 37, 39, 40, 82, 84, 114].

## 4.1. Verifica dei risultati del codice

Il presente lavoro di tesi, si basa su alcune considerazioni e risultati dello studio preliminare [85], dunque, per rendere valide tali assunzioni, è stato necessario verificare la coincidenza dei risultati tra simulazioni svolte con le librerie `lifex` e `LifeV`. Infatti, il precedente lavoro di ricerca in collaborazione con il Centro Cardiologico Monzino di Milano, differentemente da questa tesi, ha effettuato le simulazioni computazionali FSI con la libreria C++ `LifeV`. Per effettuare tale verifica sono state svolte simulazioni con le medesime geometrie e scelte modellistiche del lavoro preliminare, così da lasciare come unica variabile possibile il diverso codice.

In particolare, sono stati verificati l'andamento di velocità e pressione all'interno del dominio relativo al paziente NODEG3. Nella Fig.4.1 riportiamo, a titolo di esempio, a parità di dati in ingresso e scelte modellistiche (quindi utilizzando quelle di [85] anche per le nostre simulazioni in questo test e non le scelte che caratterizzano il nostro lavoro, si veda elenco puntato a pagg. 67-68), il confronto effettuato tra le velocità ottenute dal lavoro [85] con `LifeV` (in Fig.4.1 in alto) e le velocità ottenute simulando con `lifex` (in Fig.4.1 in basso). Nello specifico, sono riportati i tre istanti temporali del ciclo cardiaco considerati rilevanti e presentati dal lavoro [85]:  $t = 0.048$  s (rappresentante la fase ascendente del profilo di portata sistolico),  $t = 0.096$  s (coincidente con il picco sistolico) e  $t = 0.220$  s (rappresentante la fase discendente del profilo di portata sistolico).

Come è possibile osservare dalla figura, l'utilizzo di un nuovo codice non altera gli andamenti delle velocità (lo stesso vale anche per le pressioni), non rappresentando una possibile fonte di differenza per i risultati ottenuti e permettendoci quindi di rimanere in continuità con il progetto in collaborazione con il Monzino.

A partire dalle geometrie del lavoro [85], la complessità del modello è stata poi incrementata, introducendo le scelte modellistiche commentate nel Capitolo 3.

Per completezza, elenchiamo quelle che sono le differenze modellistiche principali tra le simulazioni del lavoro preliminare [85] e le simulazioni FSI effettive di questa tesi, le quali verranno emodinamicamente descritte nel dettaglio nei prossimi paragrafi.

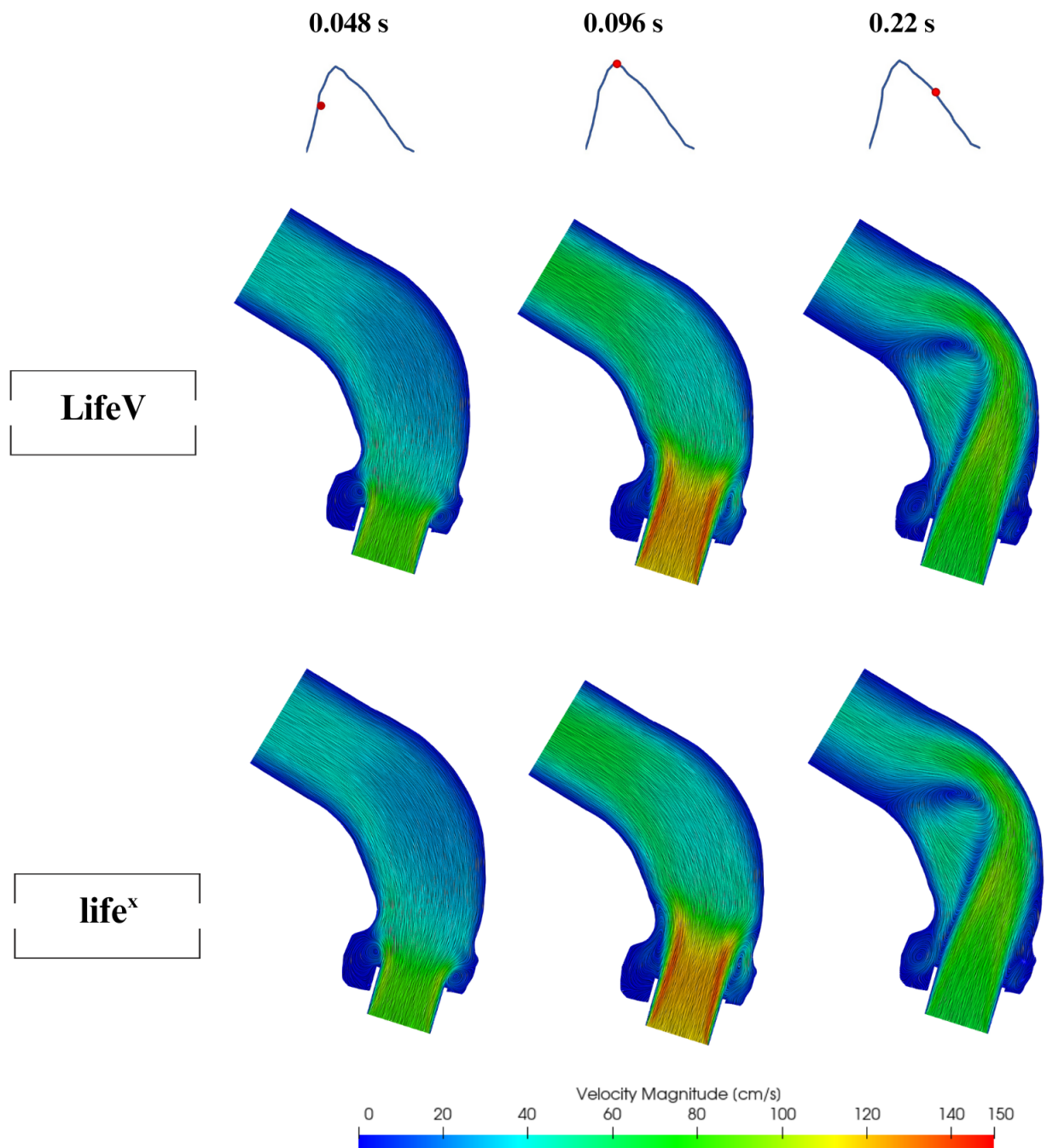


Figura 4.1: In alto: risultati della simulazione FSI svolta con LifeV in 3 istanti temporali del ciclo sistolico. In basso: le velocità della simulazione FSI ottenute in questo progetto di tesi simulando con life<sup>x</sup> in 3 istanti temporali del ciclo sistolico.

In particolare, nel nostro studio:

- sono stati coinvolti sei pazienti (tre degenerati e tre non degenerati)
- è stata modellata la presenza e l'ingombro dei foglietti valvolari, modellati nelle simulazioni tramite il modello computazionale RIIS;
- l'intervallo è stato esteso all'intero ciclo cardiaco (sistole e diastole);
- la struttura è iperelastica, modello particolarmente adatto per i tessuti biologici;
- è stato introdotto un modello di turbolenza.

Nel lavoro [85], invece:

- sono stati coinvolti nello studio quattro pazienti (due degenerati e due non degenerati)
- non è stata modellata la presenza e l'ingombro dei foglietti valvolari;
- l'intervallo è stato limitato alla sola sistole;
- la struttura è stata modellata come elastica lineare;
- non è stato considerato alcun modello di turbolenza.

L'aggiunta di tali complicazioni al modello, garantisce una descrizione più appropriata della fluidodinamica del problema ed è stata ritenuta necessaria, nonostante incrementi notevolmente il costo computazionale.

## 4.2. Analisi dei risultati emodinamici

### 4.2.1. Velocità

Procediamo con l'analisi del campo di velocità del fluido dei domini ricostruiti dei sei pazienti analizzati.

In Fig.4.2 abbiamo riportato la velocità in diversi istanti temporali all'interno del ciclo cardiaco per tutti e sei i pazienti. Per una questione di visualizzazione delle linee di flusso, riportiamo separatamente, e con differenti scale, gli istanti analizzati durante la fase sistolica alla prima riga (0.048 s inizio della sistole, 0.096 s picco sistolico e 0.22 s fase discendente del flusso) e gli istanti analizzati durante la fase diastolica alla seconda riga dell'immagine (0.45 s, 0.55 s e 0.65 s, scelti in maniera tale da campionare equamente il periodo diastolico). Da Fig.4.2 è infatti possibile apprezzare l'evoluzione delle velocità durante tutto il ciclo all'interno del dominio aortico dei pazienti in analisi.

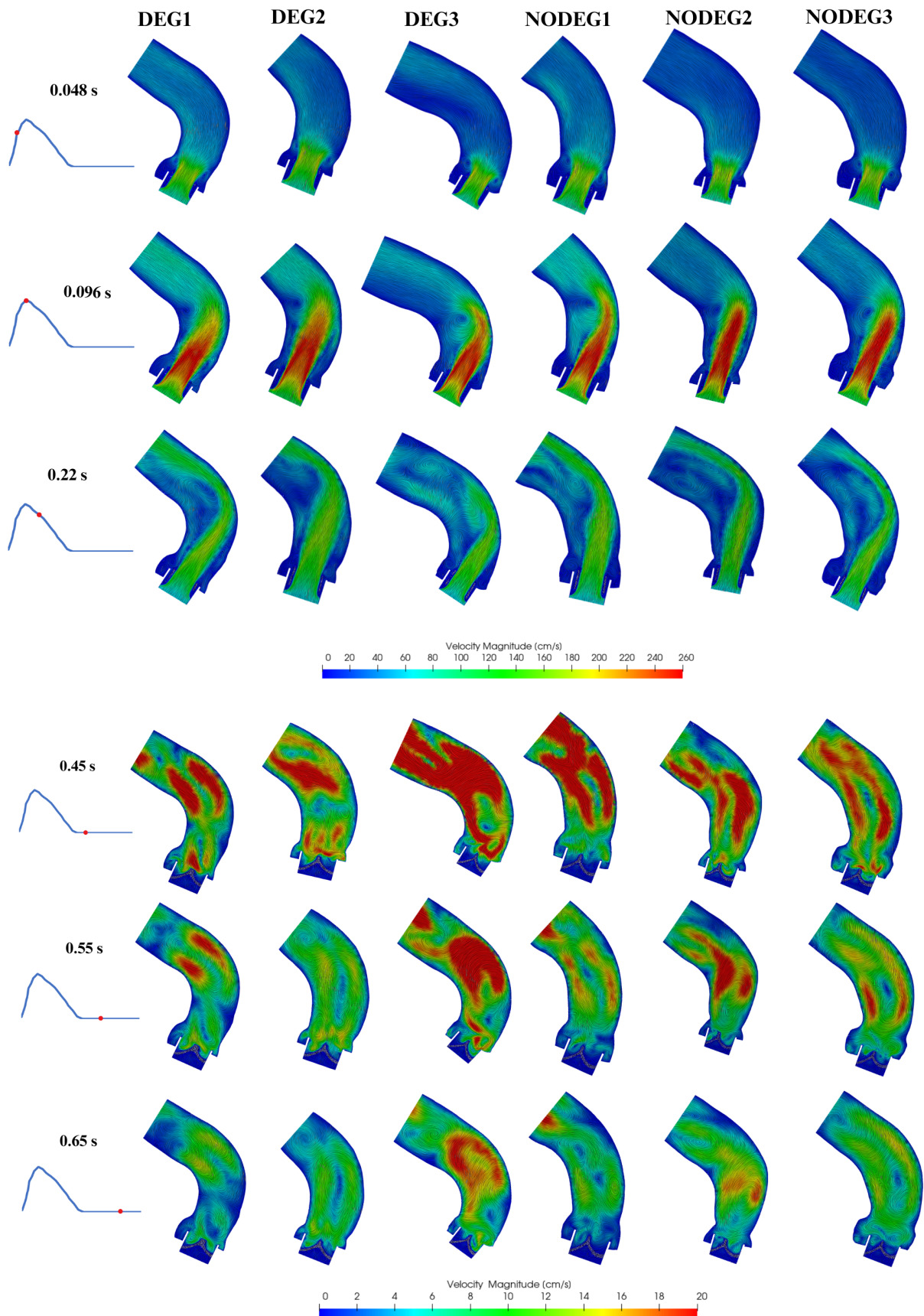


Figura 4.2: In figura è riportato l'andamento delle velocità nei sei diversi istanti temporali citati per tutti i pazienti. In alto: sistole; in basso: diastole. Ricordiamo che, per una questione di visualizzazione, le scale scelte per sistole e diastole sono differenti.

Come è possibile osservare, non si sono presentate differenze rilevanti o discriminanti le due classi di pazienti negli andamenti e nei valori di velocità massima raggiunta, la quale si aggira per tutti i pazienti nell'intervallo  $250 - 270 \text{ cm/s}$ . Durante la fase discendente dell'intervallo sistolico, la progressiva diminuzione della velocità del flusso in ingresso permette lo sviluppo di flussi secondari e vorticosità nella parte ascendente dell'aorta, derivanti dalla deviazione delle linee di flusso verso l'estradosso della curvatura del vaso aortico stesso.

Questi ricircoli possono espandersi e tornare indietro verso l'ingresso, entrando all'interno dei Seni di Valsalva [27]. Per questo motivo tale lavoro ha deciso di concentrare il suo interesse nella zona compresa tra l'ingresso e l'STJ e relativa alla radice aortica, cercando eventuali correlazioni dell'emodinamica locale con la degenerazione dei foglietti valvolari bioprotesici.

Inoltre, in fase diastolica, sono presenti evidenti vorticosità e ricircoli che tendono a spegnersi con l'avanzamento del ciclo cardiaco. Tramite la semplice visualizzazione bidimensionale su slice, non è stato possibile individuare particolari differenze nelle linee di flusso tra pazienti con degenerazione e senza degenerazione, quindi, come verrà meglio spiegato in seguito, sono stati analizzati diversi indici fluidodinamici per tentare di individuare una discriminazione tra le due classi di pazienti.

#### 4.2.2. Pressione

Di seguito viene presentata l'analisi della caduta di pressione a cavallo della valvola aortica, indice misurato come differenza di pressione tra la sezione di ingresso a monte della valvola e la sezione in corrispondenza della STJ a valle della valvola.

Come è possibile osservare dal grafico (Fig.4.3), non si presentano delle differenze rilevanti tra i due gruppi di pazienti, i quali riportano dei gradienti di pressione comparabili ed in linea con i valori fisiologici post-TAVI. Lo studio [113] riporta, ad esempio, valori del gradiente di pressione post impianto medio di circa  $7 \text{ mmHg}$ .

Nel lavoro preliminare [85] era stata fatta la medesima valutazione e, allo stesso modo, non erano state osservate importanti differenze tra il campione di pazienti in cui l'impianto è andato incontro a degenerazione ed il campione in cui la degenerazione non è stata diagnosticata. In questo momento, abbiamo potuto verificare che ciò non fosse causato dalle semplificazioni introdotte nel loro modello computazionale, in quanto, anche l'introduzione di un modello più complesso, come il nostro caso, non ha riportato particolari differenze.

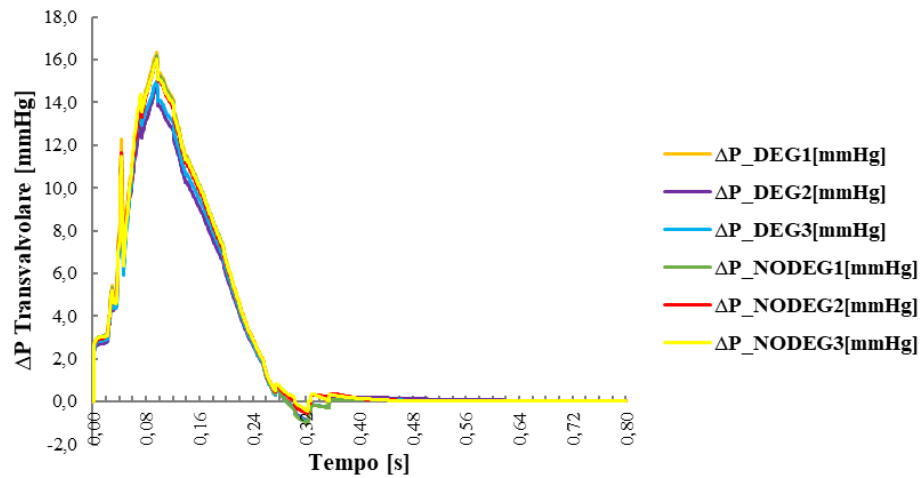


Figura 4.3: Evoluzione temporale del gradiente di pressione transvalvolare per i sei pazienti in analisi.

È stato inoltre osservato anche l'andamento delle pressioni all'interno del dominio fluido, non discriminante tra degenerati e non degenerati. A tal proposito e al fine di evidenziare le corrispondenze fra i pattern di velocità e di pressione, riportiamo l'andamento di queste due quantità assieme solo al picco sistolico, per tutti i pazienti, in Fig. 4.4 - in basso.

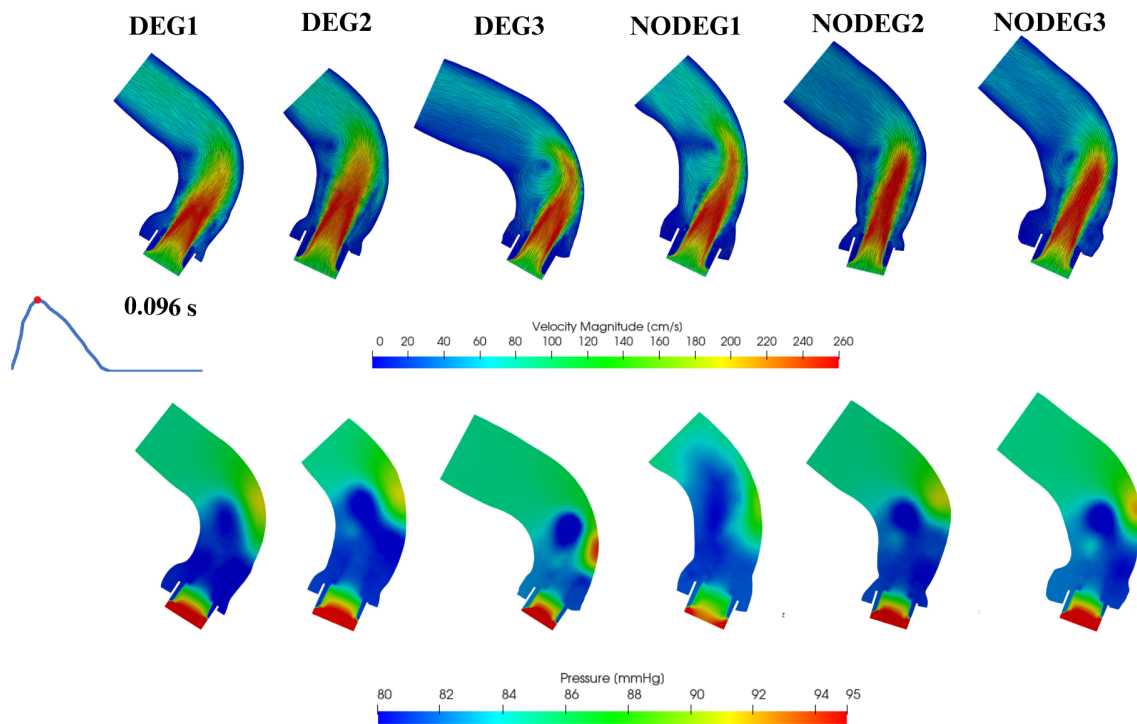


Figura 4.4: Visualizzazione di velocità (sopra) e pressioni (sotto), di tutti i pazienti, su slice al picco sistolico.

### 4.2.3. Wall Shear Stress e Time Averaged Wall Shear Stress

Il *Wall Shear Stress* (WSS) è un indice fluidodinamico che rappresenta l'entità delle forze viscosse tangenziali alla parete [54] [53]:

$$WSS(\mathbf{x}, t) = \mu_b \sqrt{\sum_{j=1}^2 ((\nabla \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) \mathbf{n}) \cdot \boldsymbol{\tau}^{(j)})^2} \quad (4.1)$$

con  $\mathbf{u}$  la velocità del fluido,  $\mu_b$  la viscosità del fluido,  $\mathbf{n}$  il versore normale alla parete e  $\boldsymbol{\tau}^{(j)}$ ,  $j = 1, 2$  il versore tangente alla parete.

L'analisi di tale quantità risulta fondamentale in quanto i tessuti biologici sono sensibili a variazioni nel tempo della direzione e del modulo dello sforzo tangenziale in parete, alterazioni che si possono verificare, soprattutto, in presenza di flussi disturbati. Queste, infatti, alterano, a loro volta, i meccanismi di trasporto in parete di proteine e cellule, causa di diverse malattie vascolari, in particolare aterosclerotiche [54] [53]. Quindi, caratteristici pattern di *WSS* potrebbero rappresentare un fattore di preoccupazione per l'indennità endoteliale e possono essere interpretati come indicatori di instabilità a livello del sito di impianto.

In Figura 4.5 è possibile apprezzare la distribuzione degli sforzi viscosi al picco sistolico. L'analisi qualitativa dei pattern in tutto il dominio, limitata ad un unico istante temporale, non ci consente di individuare particolari differenze tra pazienti degenerati e non degenerati. In generale, per tutti i pazienti, gli elevati WSS sono concentrati al livello dell'aorta ascendente e più precisamente all'estradosso, con estensione e valori di WSS diversi, ma non discriminanti tra pazienti degenerati e non degenerati. Nei seni di Valsalva invece, è presente uno sforzo generalmente più basso, in quanto luogo di ricircoli a bassa velocità.

L'ultima affermazione rimane vera quando ci si concentra sulla fase ascendente del flusso, mentre, dopo il picco sistolico, i ricircoli possono espandersi, tornare indietro verso l'ingresso, ed entrare all'interno dei Seni tramite pattern turbolenti (Fig.4.11)[27]. Per questo motivo, a differenza del lavoro preliminare [85], in tale lavoro abbiamo deciso di includere anche la fase diastolica del flusso e di approfondire l'analisi della zona compresa tra l'ingresso e l'STJ, relativa alla radice aortica, cercando eventuali correlazioni dell'emodinamica locale con la degenerazione dei foglietti valvolari bioprotesici.

Inoltre, in questo caso, non ci si è limitati a valutare qualitativamente il pattern in un unico time step, ma è stato graficato l'andamento del WSS in radice aortica nel tempo, mediato sulla superficie della radice aortica stessa (Fig. 4.6).



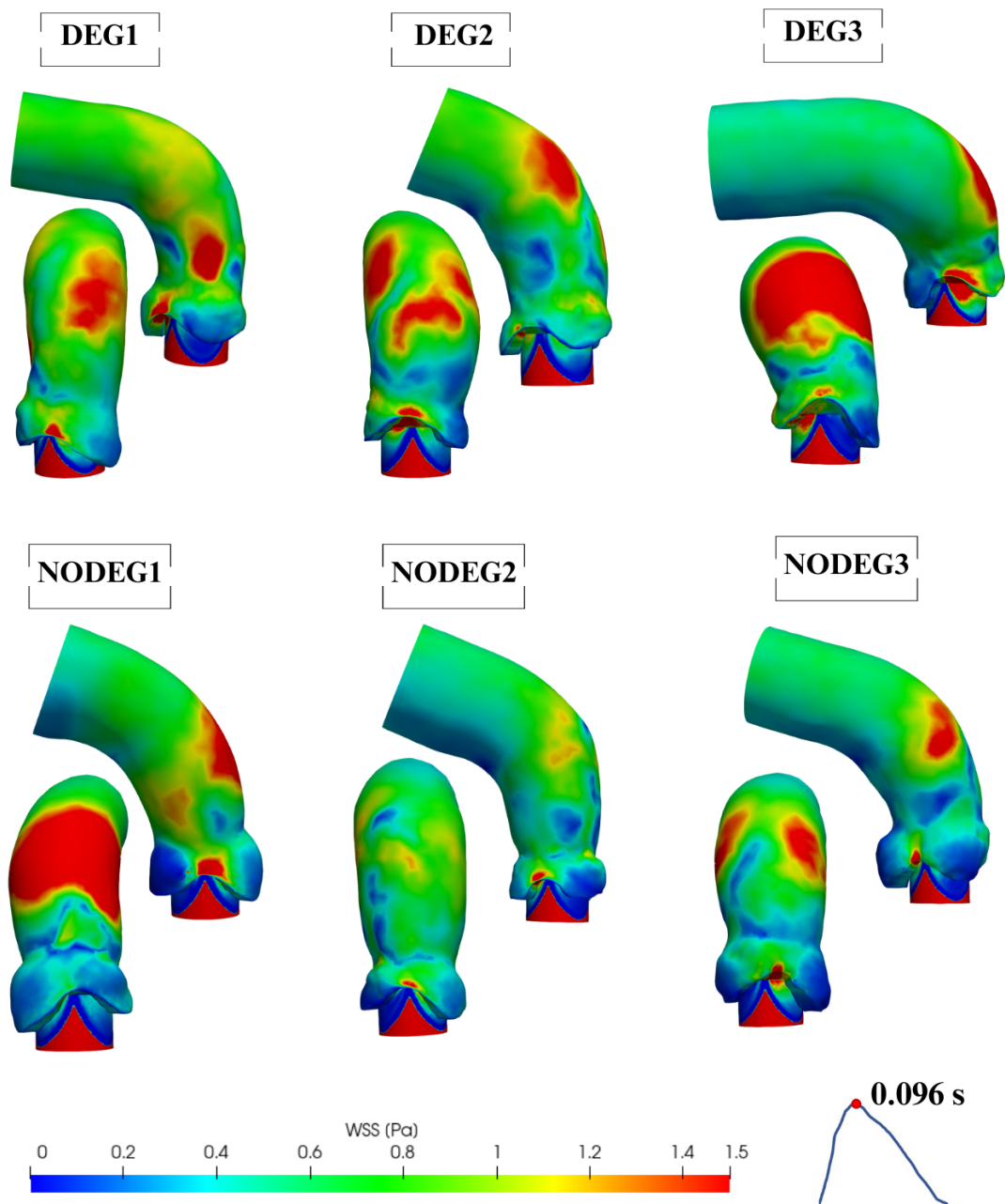


Figura 4.5: Visualizzazione dei pattern di WSS, al picco sistolico, per i sei pazienti in analisi.

Concentrandosi sulla fase sistolica del grafico, è possibile notare che tutti i pazienti presentano un picco di WSS, più alto per i pazienti DEG1, DEG3 e NODEG1 e leggermente più basso e della medesima entità per i pazienti DEG2 e NODEG2. Nella fase diastolica invece, i valori più alti di WSS sono riscontrabili nei pazienti DEG3, DEG2, DEG1 e NODEG3; quest'ultimo paziente, in fase sistolica mostrava un andamento del WSS net-

tamente tendenzialmente piatto rispetto agli altri pazienti. È importante sottolineare che i pazienti NODEG1 e NODEG2, in fase sistolica avevano WSS comparabili ai pazienti degenerati, mentre, in fase diastolica, presentano valori di WSS prossimi allo zero.

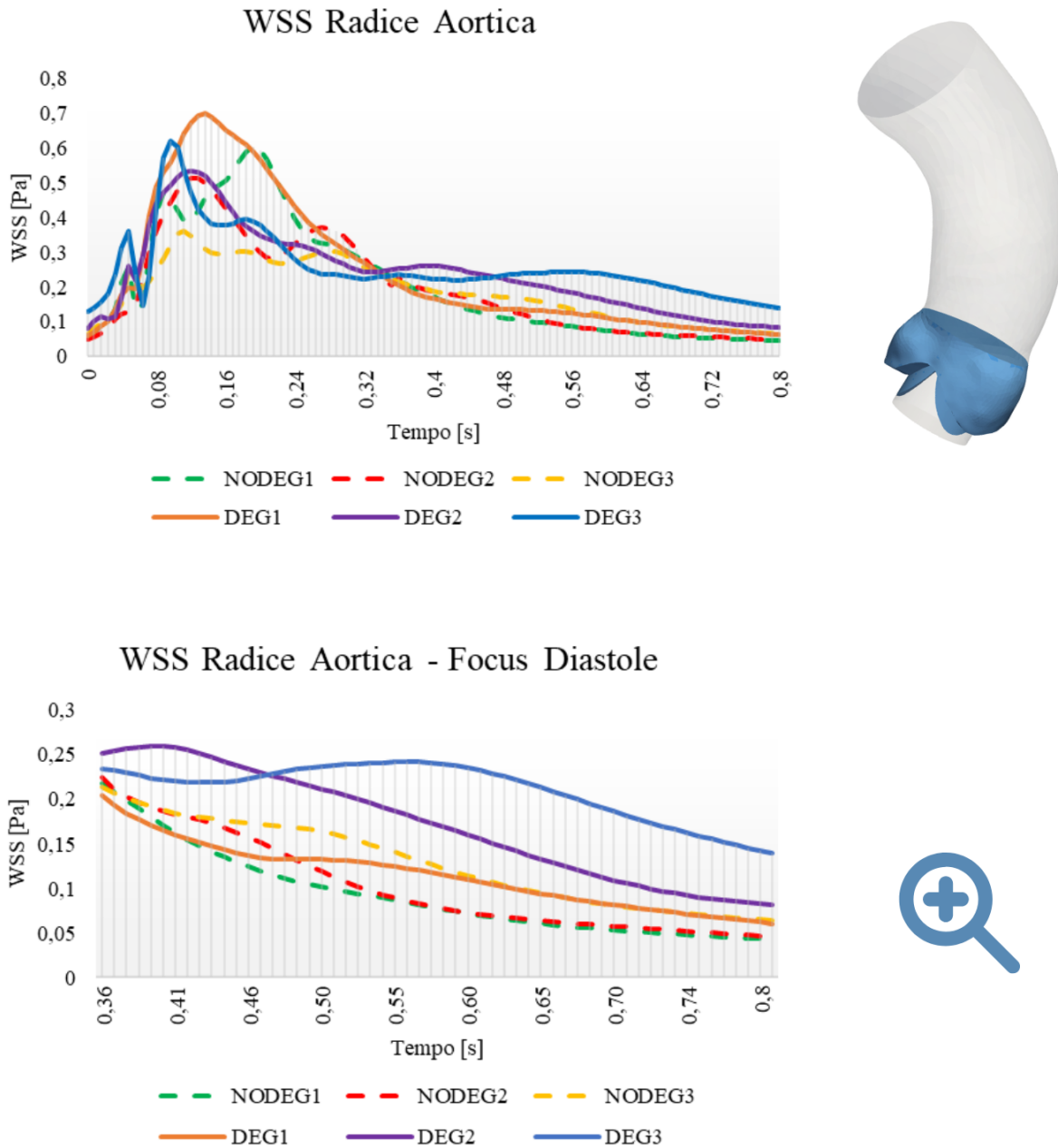


Figura 4.6: In alto: andamento del WSS mediato sulla superficie della radice aortica lungo tutto il ciclo cardiaco e rappresentazione grafica della zona della radice aortica analizzata. In basso: focus sull'andamento del WSS mediato sulla superficie della radice aortica in diastole.

Alla luce di tali osservazioni, si può dedurre che, globalmente, il WSS in radice aortica dei pazienti degenerati sia più alto di quello dei non degenerati. Per quantificare tale differenza, si è ritenuto importante introdurre un nuovo indice, di utilizzo molto comune in emodinamica, il TAWSS (da *Time Averaged Wall Shear Stress*).

Il TAWSS rappresenta l'indice più adatto per la descrizione dell'andamento temporale del WSS. Esso viene analizzato in quanto, è noto che, variazioni nel tempo del WSS sono intimamente connesse allo sviluppo di patologie quali, ad esempio, l'aterosclerosi [50]. Il TAWSS viene calcolato come segue:

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

con  $\boldsymbol{\tau}_w$  il vettore di sforzo tangenziale istantaneo alla parete e  $T$  il periodo considerato.

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, rispetto a una situazione quasi fisiologica in cui non è anomalo trovare sforzi viscosi a parete elevati in spazio (situazione limitata nell'intorno del picco sistolico).

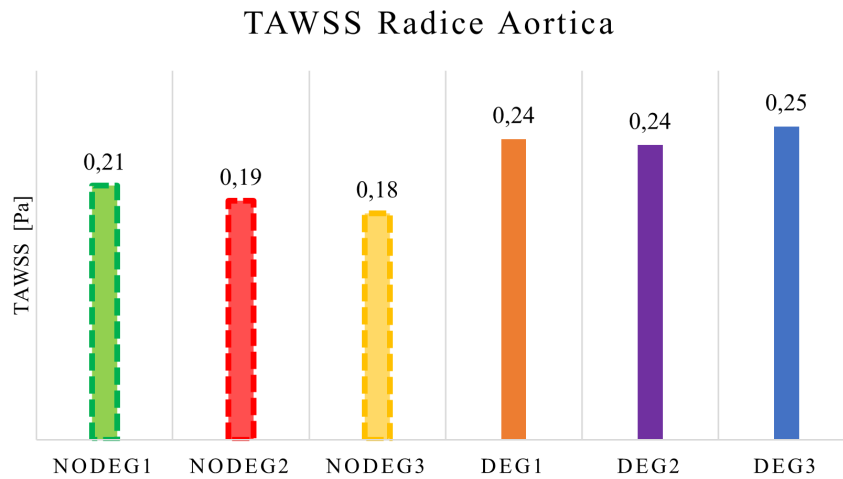


Figura 4.7: Valori di TAWSS mediato sulla superficie della radice aortica.

Dalla figura 4.7, i valori di TAWSS mediato sulla radice aortica per i pazienti degenerati risultano essere globalmente superiori rispetto a quelli dei non degenerati e, per tale motivo, lo proponiamo come possibile indice fluidodinamico discriminatorio.

Questi risultati hanno ulteriormente stimolato il nostro interesse nei confronti della sezione anatomica relativa alla radice aortica, supportando la scelta di proseguire tale investigazione.

#### 4.2.4. Viscosità turbolenta

Come anticipato, in questo studio è stato utilizzato il modello di turbolenza  $\sigma$  - *LES* [109]. Tale modello, sfrutta l'introduzione della viscosità turbolenta  $\mu_{sgs}$  (3.11), ovvero, una viscosità numerica aggiuntiva 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.

La turbolenza può alterare significativamente l'effetto che il fluido ha sulla parete arteriosa, modificando indici emodinamici come, ad esempio, il WSS. Il flusso turbolento, infatti, è più pericoloso di quello laminare in quanto può influenzare la posizione e l'entità delle zone di ricircolo, le quali possono avere effetti di danneggiamento sulla parete aortica [109].

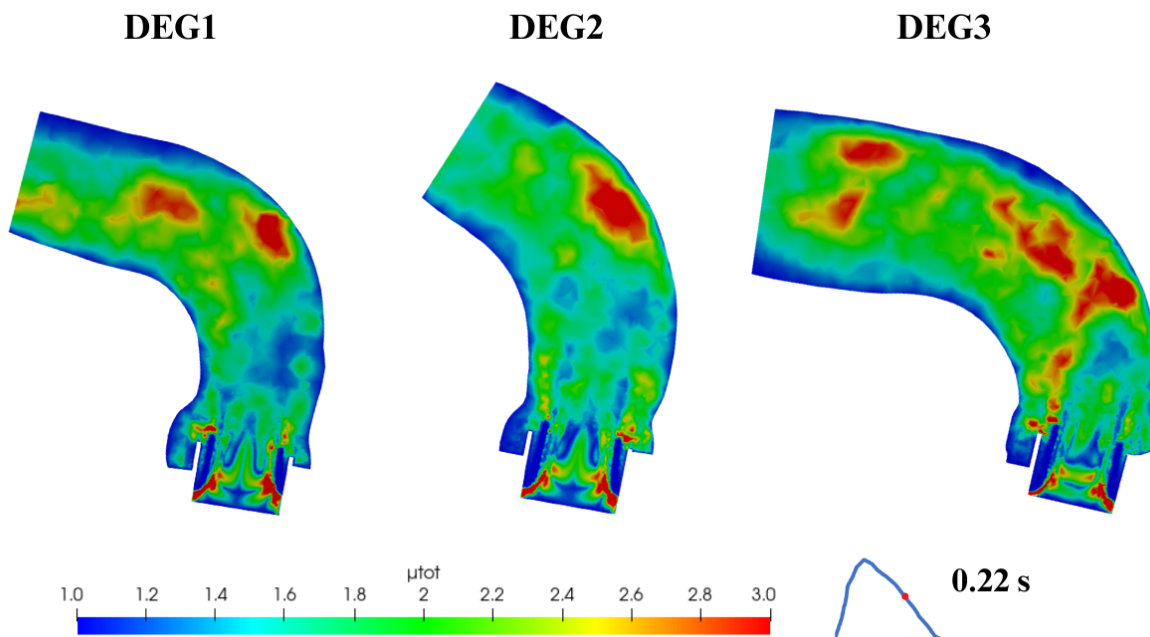


Figura 4.8: Analisi qualitativa dello stato di transizione alla turbolenza per i tre pazienti degenerati all'istante temporale  $t = 0.220$  s.

In particolare, per valutare lo stato di transizione del flusso alla turbolenza e visualizzarlo qualitativamente nel tempo, si è deciso di utilizzare un indice adimensionale derivato dalla

$\mu_{sgs}$  che definiamo come:

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

dove  $\mu_b$  è la viscosità del sangue. Per come è stato definito, tale indice può assumere solo valori maggiori di 1, dove valori prossimi ad 1 indicano uno stato prossimo alla laminarità e valori superiori, la tendenza alla turbolenza.

A tal fine in Fig 4.8 abbiamo riportato, a titolo di esempio, l'andamento di  $\mu_{sgs}$  per i casi degenerati all'istante di massima turbolenza (decelerazione  $t = 0.220$  s). I pazienti non degenerati non presentano sostanziali differenze dai casi riportati e quindi non sono stati inclusi nell'immagine.



	$v_{media}$ [m/s]	$Re_{medio}$
<b>DEG1</b>	1.99	9142
<b>DEG2</b>	1.94	8904
<b>DEG3</b>	1.96	9008
<b>NODEG1</b>	1.99	9116
<b>NODEG2</b>	1.98	9067
<b>NODEG3</b>	1.96	8963

Figura 4.9: In alto: in blu il cilindretto sfruttato per calcolo di  $v_{media}$  (m/s) e del numero di Reynolds. In basso: tabella con valori  $v_{media}$  e  $Re_{medio}$  per tutti i sei i pazienti.

Per completezza, abbiamo valutato il numero di Reynolds per tutti i sei i pazienti dello studio. Tali valutazioni sono state effettuate al picco sistolico e le velocità sono state mediate su un cilindretto con area di base pari a quella dell'EOA posizionato in corri-

spondenza dei margini liberi dei foglietti valvolari (Fig. 4.9); per tale ragione, le velocità e il numero di Reynolds sono stati denominati  $v_{media}$  e  $Re_{medio}$ . Riportiamo in Figura 4.9 i valori di tale velocità,  $v_{media}$ , e il numero di Reynolds corrispondente calcolato come:

$$Re_{medio} = \frac{v_{media} D_h \rho_f}{\mu_b}$$

dove  $\rho_f$  e  $\mu_b$  sono rispettivamente densità e viscosità del sangue, mentre con  $D_h$  identifichiamo il diametro corrispondente all'area dell'EOA valutata in configurazione sistolica vicino al margine libero dei foglietti. Essendo i foglietti valvolari uguali per tutti i pazienti,  $D_h$  è univoco e pari a  $1.51 \text{ cm}$ , calcolato a partire dall'EOA riportata nel Paragrafo 3.4.3 pari a  $1.79 \text{ cm}^2$ .

$Re_{medio}$  risulta confrontabile tra i vari pazienti ed, in generale, tali valori del numero di Reynolds e le valutazioni presentate nel presente paragrafo, indicano che il flusso è in regime di transizione alla turbolenza in tutti i casi analizzati, confermando quindi l'idoneità della scelta di modellare il dominio fluido con modello di turbolenza ( $\sigma - LES$ ) e confermando i risultati ottenuti in [85].

Al fine di capire se la transizione alla turbolenza possa discriminare fra i casi degenerati e i non degenerati, abbiamo analizzato gli andamenti della  $\mu_{tot}$  in vari istanti temporali. In figura 4.10 è stata riportata la rappresentazione qualitativa di tale indice, al time step diastolico ( $0.55 \text{ s}$ ). Come è possibile osservare, le zone in cui prevalgono stati transizionali sono localizzate sopra la zona di chiusura dei foglietti. Tutti i pazienti degenerati presentano distribuzioni spaziali più vaste con valori di  $\mu_{tot} \geq 1.5$ , rispetto a quelle dei non degenerati. Soltanto NODEG2 presenta un'estensione moderata, ma comunque inferiore alla precedente classe di pazienti.

Per questa visualizzazione ci si è concentrati sulla fase diastolica, in quanto durante la fase sistolica, le zone maggiormente turbolente riflettono l'andamento del getto sistolico, si localizzano nell'aorta ascendente distale e non permettono di individuare alcuna differenza tra degenerati e non degenerati.

Quindi, i pattern, visualizzabili in Fig. 4.10, indicano una chiara differenza in termini di emodinamica diastolica in radice aortica, tra i pazienti degenerati e non degenerati, supportando perciò l'interesse sviluppato nei confronti di tale sezione anatomica.

Questi risultati sono in accordo con le analisi dei vortici diastolici discussi nel paragrafo seguente.

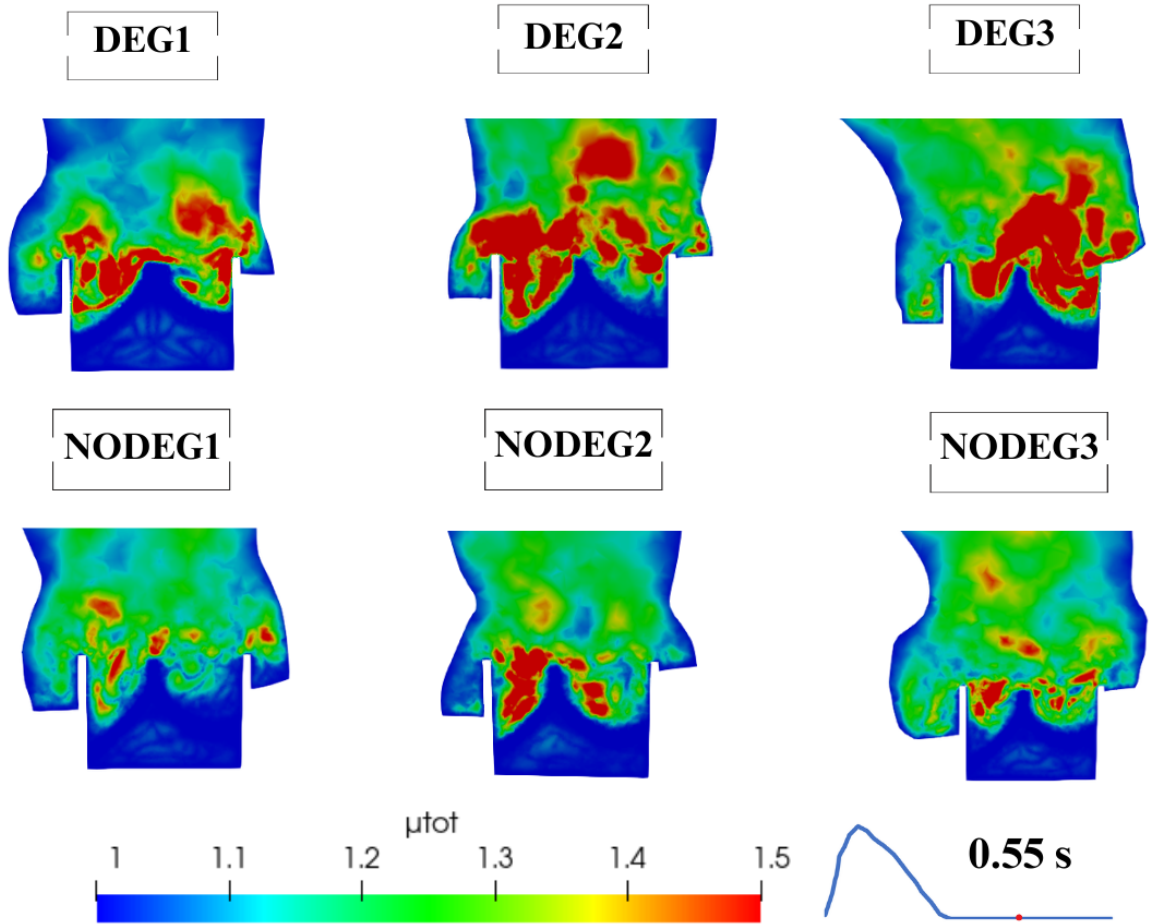


Figura 4.10: Analisi qualitativa dello stato di transizione alla turbolenza per tutti i sei pazienti, in radice aortica, all'istante temporale  $t = 0.55$  s. I pazienti degenerati presentano un'emodinamica evidentemente più tendente alla turbolenza rispetto ai non degenerati.

#### 4.2.5. Q-criterion

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

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

con

$$S(\mathbf{u}) = \nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T,$$

$$\Omega(\mathbf{u}) = \nabla \mathbf{u} - \nabla \mathbf{u}^T.$$

Valori positivi di  $Q$  indicano luoghi in cui le rotazioni dominano su deformazioni e tagli, permettendoci di localizzare le strutture vorticose.

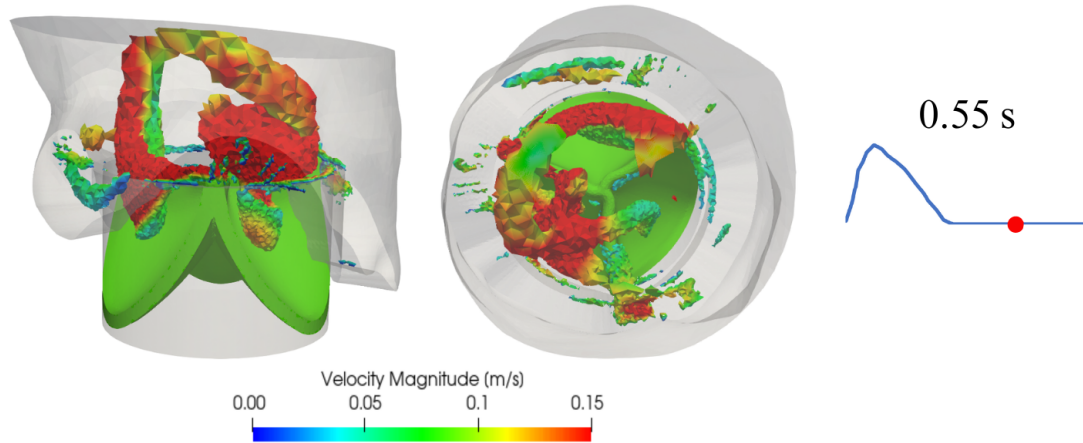


Figura 4.11: Paziente DEG3:  $Q$ -criterion, visualizzazione frontale della radice aortica (a sinistra) e visualizzazione dal versante aortico (a destra). Sono riportate le regioni caratterizzate da un valore di  $Q > 3000$ , colorate come la velocità, all'istante temporale  $t = 0.55 s$ . In verde sono riportati i foglietti, ad evidenziare la posizione relativa tra questi e le strutture vorticose.

In Fig.4.11 è possibile visualizzare, per il paziente DEG3, le strutture vorticose in prossimità dei foglietti, lato aortico, all'istante  $t = 0.55 s$ . Per quantificare tali caratteristiche, per ogni paziente, è stata calcolata la *Volume Fraction*, ovvero il rapporto tra il volume identificato dal  $Q$ -criterion, per valori di  $Q > 3000$ , ed il volume del dominio relativo alla radice aortica.

In Fig. 4.12 sono riportati invece gli andamenti, nel tempo, delle *Volume Fraction* per tutti i sei pazienti ed, in particolare, in basso è riportato il focus sulla fase del ciclo cardiaco di interesse per questa analisi, ovvero la diastole. Ricordiamo infatti che, durante la fase sistolica, anche per l'analisi della  $\mu_{tot}$ , non si ottenevano delle differenze rilevanti tra pazienti DEG e pazienti NODEG. Focalizzandosi sulla radice aortica è comunque apprezzabile una differenza anche in fase sistolica, molto più marcata in fase diastolica, tra degenerati e non degenerati.

Per tale motivo, la *Volume Fraction* (calcolata come il rapporto tra il volume identificato dal  $Q$ -criterion, per valori di  $Q$  opportunamente scelti, ed il volume del dominio rela-



tivo alla radice aortica) è proposta come indice emodinamico discriminante tra pazienti degenerati e pazienti non degenerati.

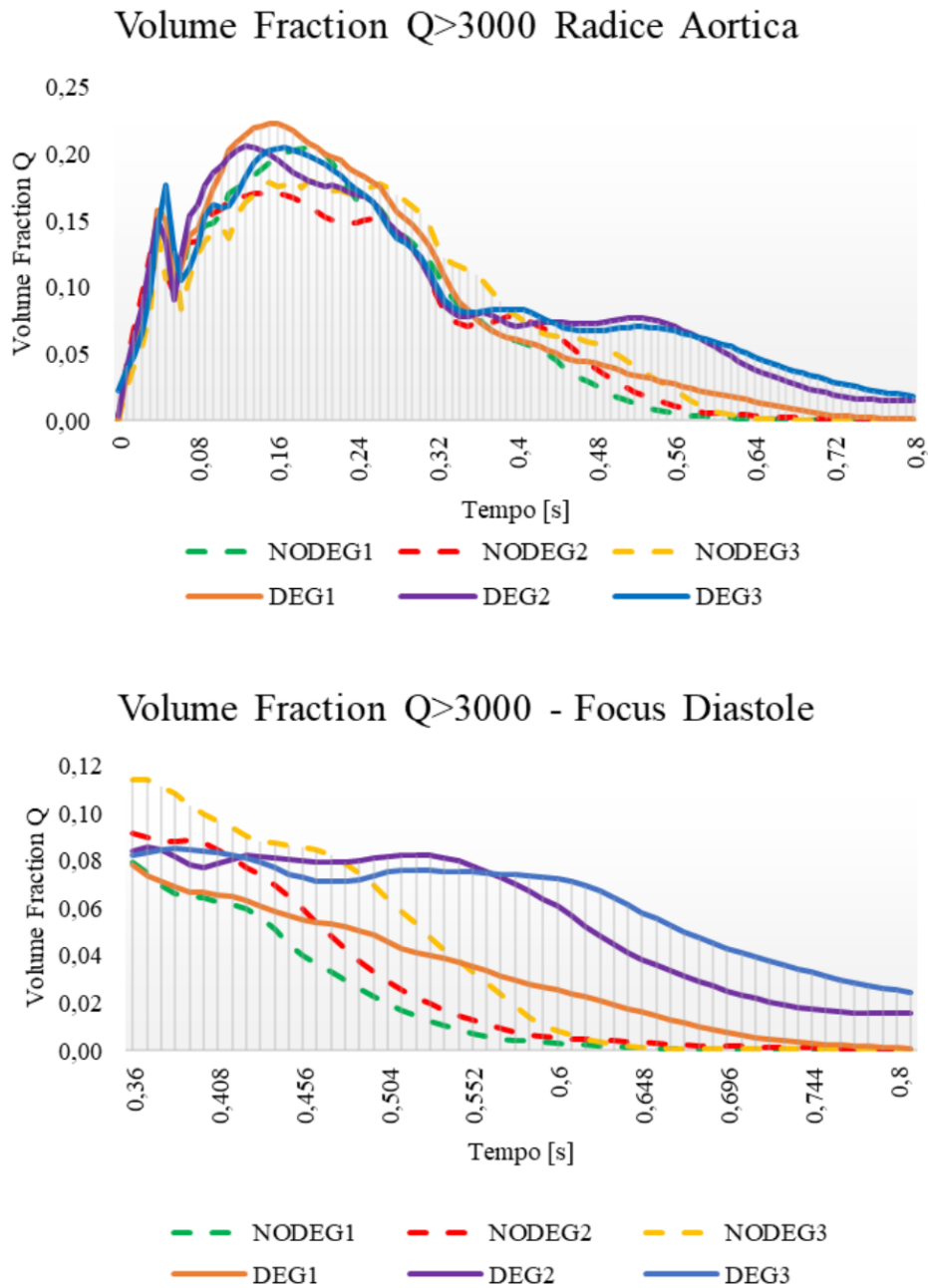


Figura 4.12: In alto: andamento del *Volume Fraction* in radice aortica lungo tutto il ciclo cardiaco. In basso: focus sull'andamento del *Volume Fraction* in diastole.

### 4.3. Analisi degli sforzi emodinamici sui foglietti valvolari

#### 4.3.1. Wall Shear Stress e Time Averaged Wall Shear Stress

Nonostante i foglietti valvolari protesici siano stati introdotti nel modello come superficie immersa per tener conto dell'ingombro apportato al fluido (Paragrafo 3.4.3), si è ritenuto comunque fondamentale valutare l'entità dello sforzo esercitato dal fluido su tale superficie.

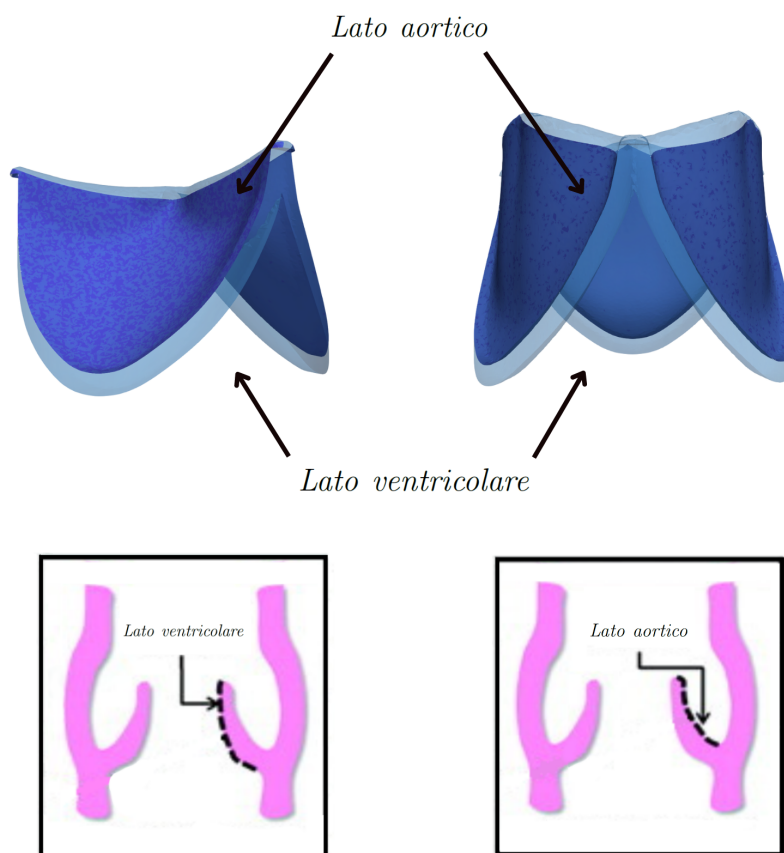


Figura 4.13: In alto: *Lato aortico* e *Lato ventricolare* dei foglietti valvolari in configurazione chiusa (diastolica) e in in configurazione aperta (sistolica). In basso: identificazione del *Lato ventricolare* e del *Lato aortico* dei foglietti valvolari come riportato in [102].

In particolare, per entrambe le fasi del ciclo cardiaco, l'analisi si è focalizzata sul versante aortico dei foglietti. Tale scelta deriva dal fatto che, le due superfici dei foglietti, che chiameremo rispettivamente *Lato ventricolare* e *Lato aortico*, (Fig. 4.13) sono sottoposte a sollecitazioni differenti durante il ciclo cardiaco:

- durante la sistole, il lato ventricolare è sottoposto ad uno sforzo che rispecchia l'andamento del flusso. Ricordiamo che tale dato in ingresso è uguale per tutti i sei pazienti e, quindi, non rappresenta un possibile indice discriminante;
- durante la fase diastolica, il lato ventricolare non è direttamente sollecitato in quanto il dato in ingresso è nullo, i foglietti sono perfettamente chiusi e, quindi, solo il versante aortico è sottoposto all'effetto dei ricircoli trattati nel paragrafo relativo alla transizione alla turbolenza (Paragrafo 4.2.4).

Altri studi in letteratura, hanno considerato ragionevole la suddivisione dei foglietti bio-protetici nelle due superfici citate sopra. [93] [41], ad esempio, parlano di "*side-specific WSS environments*", caratterizzati da diverse sollecitazioni della fibrosa in entrambe le fasi del ciclo cardiaco.

In Fig.4.14 è riportato l'andamento del WSS mediato sulla superficie aortica dei foglietti. È possibile notare che tale andamento in sistole, rispecchia globalmente quello del WSS in radice aortica (Fig. 4.6). Durante la fase sistolica, tutti i pazienti presentano un picco di WSS, più alto per i pazienti DEG1, DEG3 e NODEG1 e leggermente più basso e della medesima entità per i pazienti DEG2 e NODEG3.

Di rilevante interesse, a nostro avviso, è la fase diastolica, per la quale abbiamo riportato un focus in figura 4.14 in basso: è possibile osservare che, dal termine della fase sistolica, le curve per i pazienti degenerati assumono pendenze positive, mentre per i pazienti non degenerati assumono pendenze negative, raggiungendo molto più velocemente valori di WSS prossimi allo zero. In questo caso dunque, il diverso comportamento in fase diastolica tra pazienti degenerati e non degenerati è ancora più evidente rispetto al caso dell'andamento di WSS diastolico in radice aortica e, per tale motivo, la componente tangenziale degli sforzi nel tempo sui foglietti in lato aortico viene proposto da tale lavoro come possibile indice discriminante tra pazienti degenerati e pazienti non degenerati.

Come per la radice aortica, alla luce dei risultati ottenuti con il WSS, abbiamo ritenuto utile investigare ulteriormente il comportamento degli sforzi sulla superficie *Lato Aortico* dei foglietti valvolari anche tramite il TAWSS. Ricordiamo infatti che, variazioni nel tempo del *Wall Shear Stress*, sono legate allo sviluppo di patologie cardiovascolari [50]. I risultati di tale analisi sono riportati in Fig. 4.15.

Anche in questo caso i soggetti degenerati mostrano valori di TAWSS, mediato sul *Lato Aortico* dei foglietti, globalmente superiori rispetto a quelli dei non degenerati. Questo aspetto può derivare anche dalla particolare morfologia dell'aorta, la quale, nel caso dei soggetti degenerati, determina una fluidodinamica alterata.

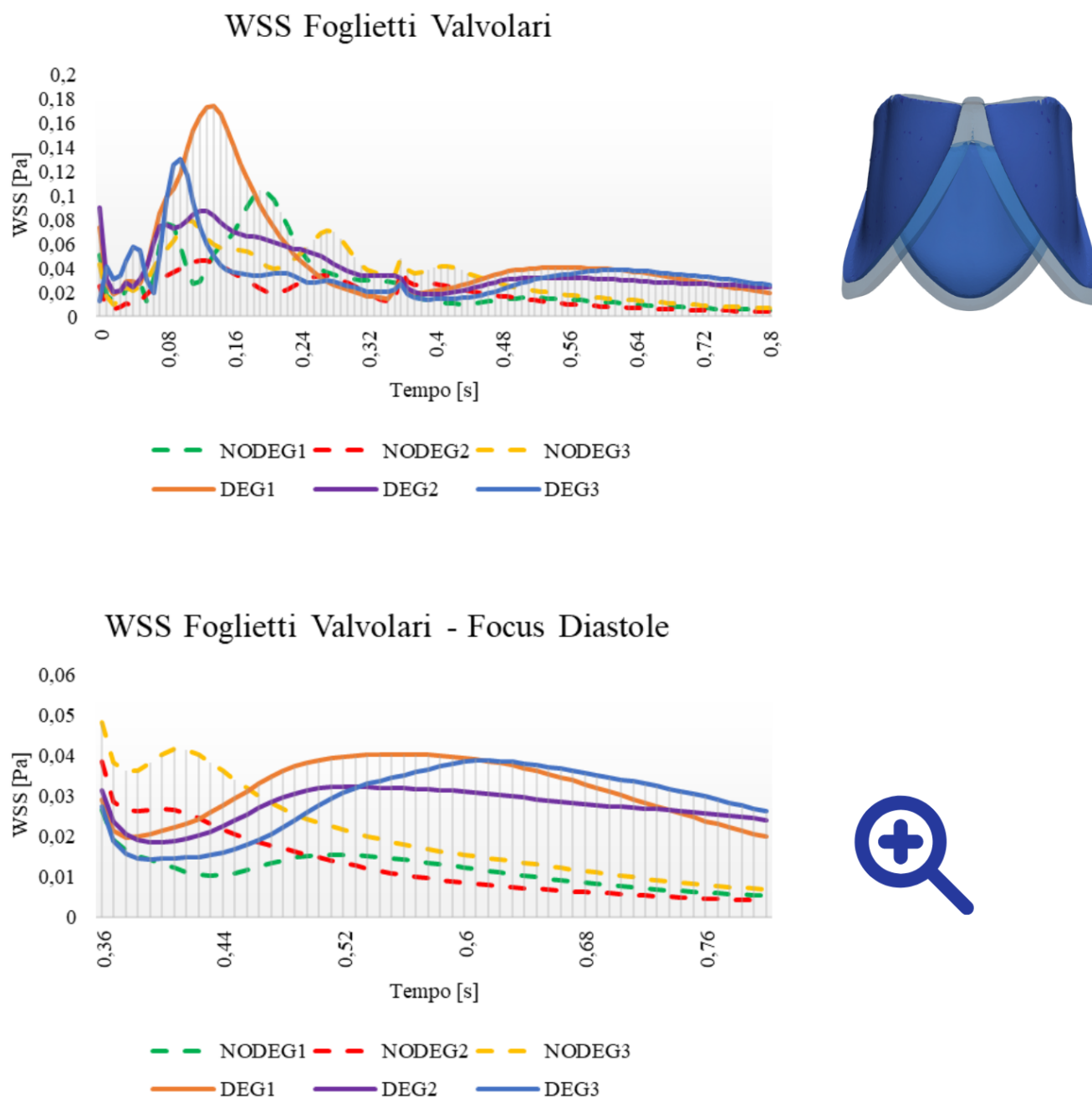


Figura 4.14: In alto: andamento del WSS medio sul lato aortico dei foglietti valvolari lungo tutto il ciclo cardiaco. In basso: focus in diastole.

Per tali ragioni riteniamo che il *Time Averaged Wall Shear Stress*, analizzato sul versante aortico dei foglietti valvolari, sia, come per la radice aortica, da considerarsi indice predittivo di SVD nel lungo periodo.

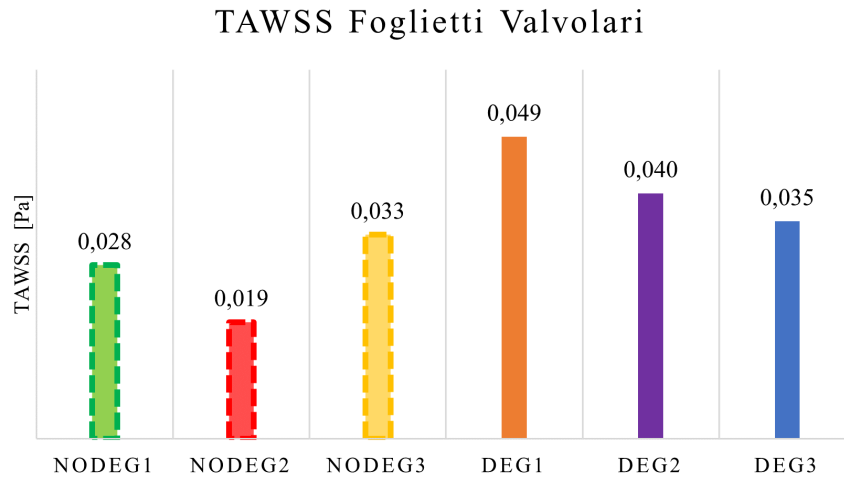


Figura 4.15: Valori di TAWSS mediato sulla superficie dei foglietti *Lato Aortico*

Valori più alti di WSS e TAWSS sui foglietti valvolari potrebbero essere descrittivi di un'azione di sfregamento prolungato che potrebbe causare inspessimento fibrotico e successiva degenerazione.

A titolo di esempio, facendo riferimento alla letteratura, studi *Ex-Vivo* hanno dimostrato la correlazione tra i *Wall Shear Stress* e le sue alterazioni nel tempo, ed i processi di rimodellamento osteogenico ed innesco di infiammazioni acute al livello della fibrosa, processi alla base della stenosi calcifica caratteristica delle valvole aortiche patologiche [19].

Tale effetto di degenerazione strutturale inoltre, può essere ulteriormente stimolato da particolari oscillazioni nel tempo dello sforzo tangenziale e per questo, nel seguente paragrafo, verrà introdotto un ulteriore parametro detto Oscillatory Shear Index.

### 4.3.2. Oscillatory Shear Index

L'influenza della variazione nel tempo dello sforzo tangenziale, cioè della sua componente oscillatoria, è riassunta nell'OSI (Oscillatory Shear Index), così definito:

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

Tale parametro, adimensionale, tiene conto dei cambiamenti direzionali del WSS durante il ciclo cardiaco [22]. Come anticipato sopra, infatti,  $\tau_w$  indica il vettore di sforzo tangenziale istantaneo alla parete.

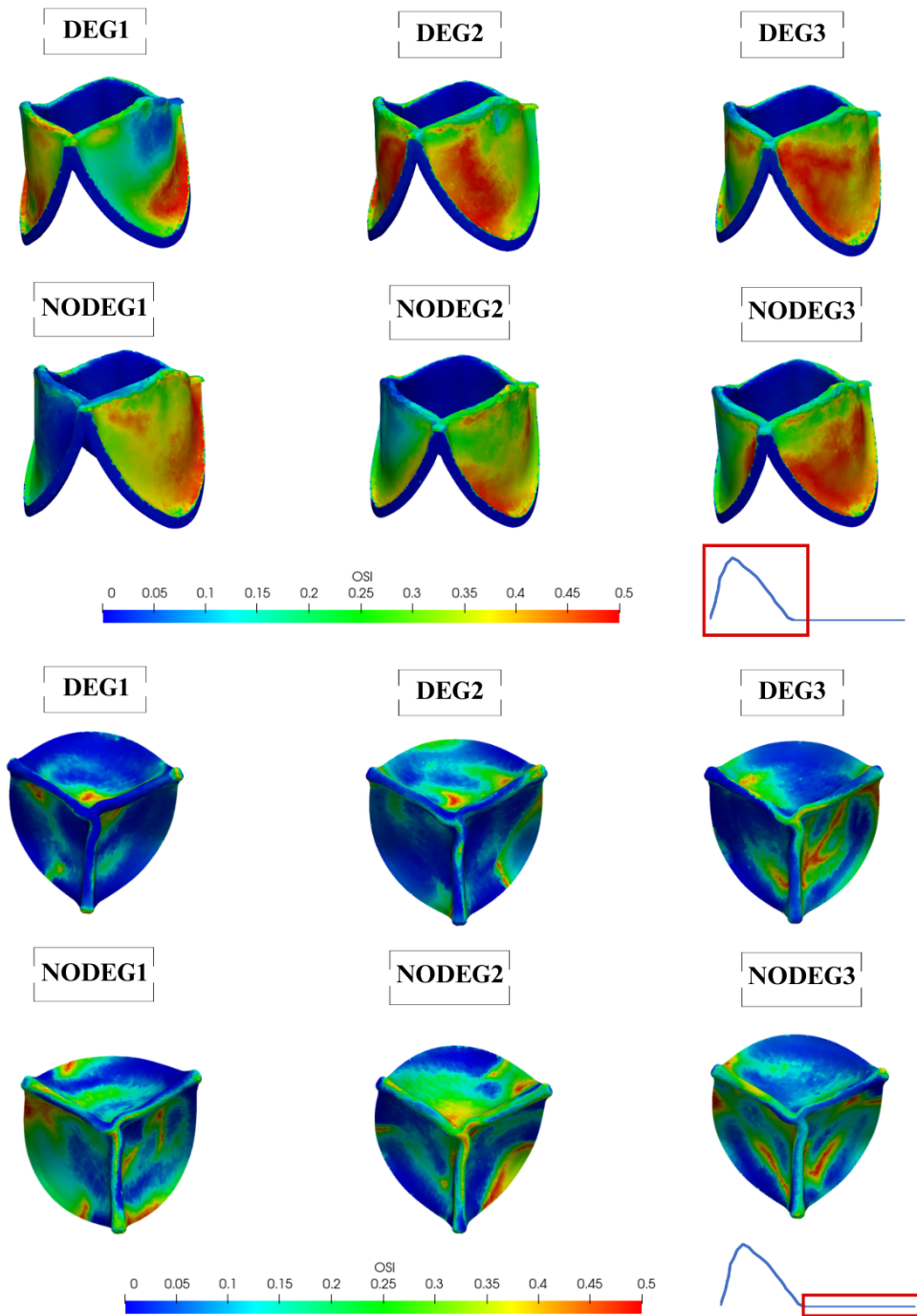


Figura 4.16: In alto: OSI sistolico sui foglietti protesici *Lato Aortico*. In basso: OSI diastolico sui foglietti protesici *Lato Aortico*.

La definizione analitica di questo indice implica che  $0 \leq OSI \leq 0.5$ . In particolare, un valore di OSI pari a 0 indica assenza di inversioni di flusso, mentre un valore prossimo allo 0.5, la presenza di oscillazioni.

In questo studio, abbiamo deciso di considerare separatamente le fasi sistolica e diastolica, in quanto si era interessati a valutare l'effetto delle oscillazioni in ogni fase in maniera indipendente dall'altra. Tale scelta è giustificata dal fatto che le due fasi del ciclo cardiaco, a livello della radice aortica, possono essere considerate come due eventi totalmente distinti, diversamente dalle zone più distali della circolazione dove, a causa dell'*effetto Windkessel* (Paragrafo 1.2), il flusso trattenuto dalla parete aortica in sistole viene poi rilasciato durante la fase diastolica, contribuendo allo smorzamento della pulsatilità del flusso sanguigno [12].

Nella figura 4.16 è stato riportata la distribuzione spaziale dell'indice OSI sui foglietti valvolari, rispettivamente nelle due configurazioni:

- i foglietti in configurazione sistolica presentano pattern di OSI che non ci consentono di discriminare qualitativamente pazienti con degenerazione da senza degenerazione. In generale, l'indice assume valori più elevati in corrispondenza del foglietto rivolto verso l'estradosso della parete aortica, a causa dei ricircoli che si formano in seguito all'impatto del getto sulla parete, al picco, .
- i foglietti in configurazione diastolica invece, presentano un'area più estesa soggetta a maggiori oscillazioni per i pazienti non degenerati rispetto ai degenerati, fornendo quindi informazioni discriminanti. L'oscillazione del WSS, sui foglietti in fase diastolica, è un processo fisiologico, dovuto alla presenza di vortici caratteristici di questa fase. Valori troppo alti o troppo bassi di OSI possono però essere indicativi di condizioni patologiche, associabili alla degenerazione dei foglietti [102].

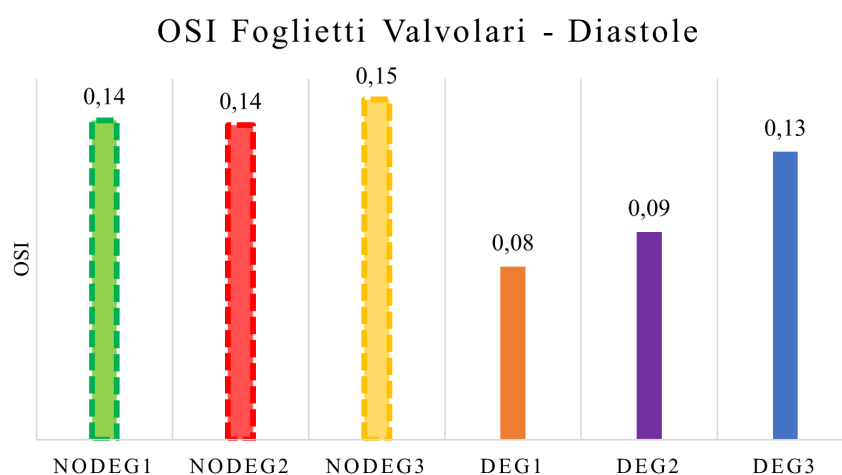


Figura 4.17: Valori di OSI diastolico mediato sulla superficie della dei foglietti *Lato Aortico*.

Alla luce delle osservazioni precedenti, si è deciso di valutare anche quantitativamente il valore dell'OSI in fase diastolica, mediato sulla superficie dei foglietti come visibile in Fig. 4.17; tale grafico conferma le precedenti considerazioni qualitative, mostrando valori di OSI medio più elevati nei pazienti non degenerati, rispetto ai valori caratteristici dei pazienti degenerati.

#### 4.4. Spostamenti, deformazioni e sforzi di Von Mises del complesso annulus/stent

In questo studio, il complesso strutturale (annulus e stent), come ampiamente discusso nei paragrafi precedenti, è stato interamente modellato tramite un modello iperelastico (*Neo Hooke*). A tal proposito, siamo interessate a comprendere se tale scelta possa introdurre variazioni rispetto ad un modello elastico lineare. Ad esempio, in [85], il modello elastico lineare ha presentato movimenti dell'ordine del decimo di micrometro per l'annulus e dell'ordine dei nanometri per lo stent; data l'entità degli spostamenti e a causa dell'assenza di rilevanti differenze all'interno del campione studiato, è stato ritenuto che lo spostamento di entrambe le strutture, fosse un parametro trascurabile ai fini dell'analisi sulla durabilità dell'impianto.

A valle di tali considerazioni, per capire se la scelta di un modello distinto (iperelastico), potesse introdurre delle variazioni nell'output dell'analisi strutturale, il primo parametro analizzato è stato proprio lo spostamento. In Fig. 4.18 in alto, è possibile osservare l'entità dello spostamento al picco sistolico per tutti i sei pazienti e a metà della diastole per il paziente NODEG3, presentato come caso rappresentativo (Fig. 4.18 in basso). Al picco sistolico, notiamo che, ancora una volta, si presentano degli spostamenti, per l'annulus, dell'ordine dei decimi di micrometro e, per lo stent, dell'ordine dei nanometri.

Gli spostamenti, oltre ad essere molto piccoli, non presentano particolari andamenti che suggeriscano una discriminazione tra le classi di pazienti in analisi. La scelta di riportare un unico paziente per la fase diastolica è giustificata in quanto, gli spostamenti (Fig.4.18), sia per l'annulus che per lo stent, sono dell'ordine dei nanometri e decimi di nanometro (quindi trascurabili) e, come per la sistole, non si sono presentati pattern discriminanti tra i soggetti della classe DEG ed i soggetti della classe NODEG. Aggiungiamo che, per i due istanti temporali rappresentati sono state utilizzate due scale diverse per rendere più agevole la visualizzazione della distribuzione della grandezza in analisi.



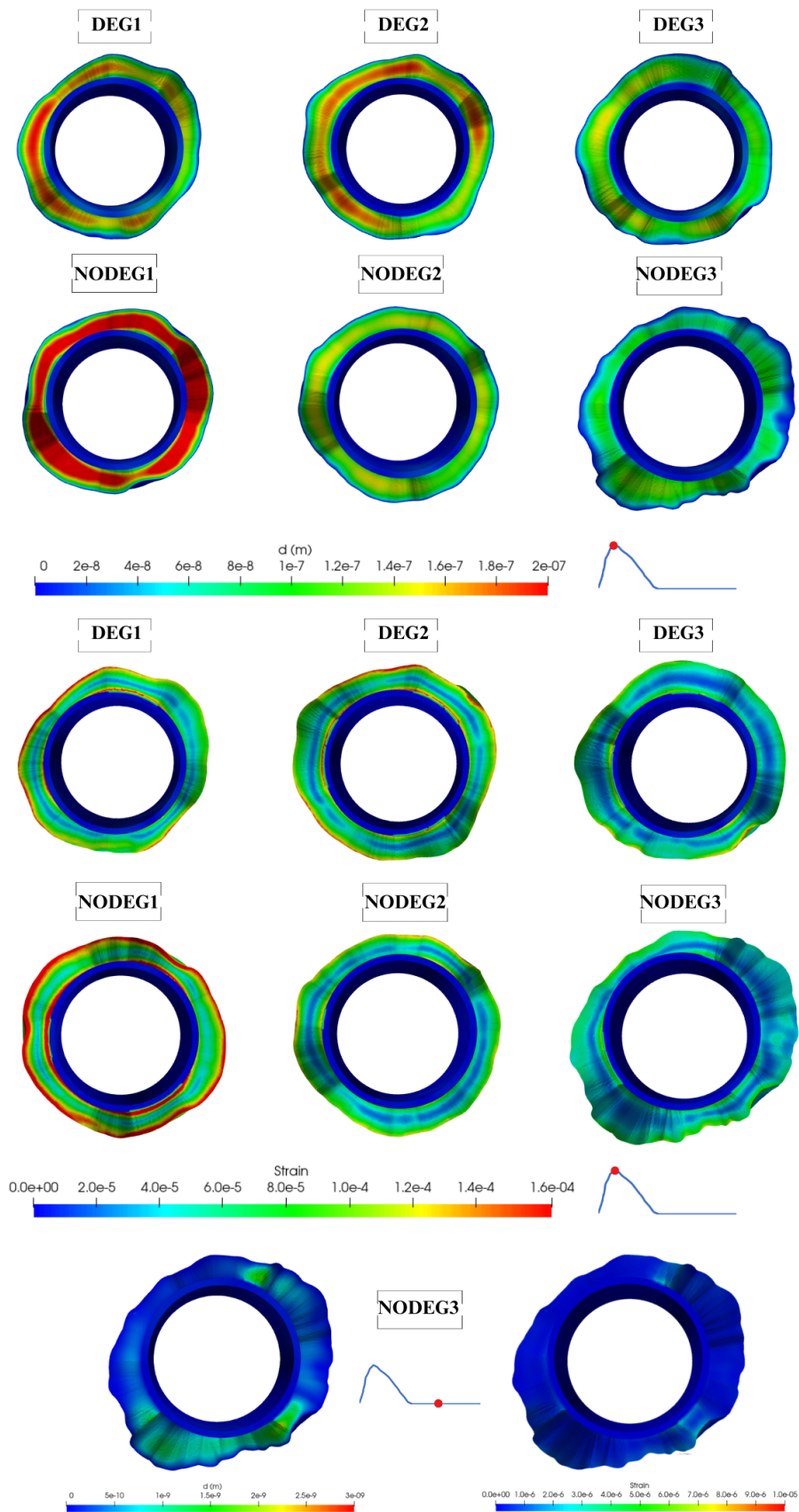


Figura 4.18: In alto: spostamenti del complesso strutturale al picco sistolico. Al centro: deformazioni del complesso strutturale al picco sistolico. In basso spostamenti e deformazioni per il paziente NODEG3 a metà della fase diastolica

Oltre agli spostamenti, in questo paragrafo, sono riportate le deformazioni a cui va incontro il complesso strutturale durante le simulazioni computazionali (Fig. 4.18 al centro). Come è possibile notare, anche le deformazioni non sono discriminanti e il range in cui si collocano ci permette di definire, per il problema presentato, l'assunzione di piccoli spostamenti e piccole deformazioni. Come riportato nel Paragrafo 3.4.2, il comportamento dei modelli elastico lineare ed iperelastico è sostanzialmente identico per piccoli spostamenti e piccole deformazioni.

Data l'ipotesi sopra riportata, abbiamo scelto di calcolare gli sforzi di Von Mises della zona anulare. Richiamando il tensore degli sforzi per la struttura e definendo  $\sigma_{ij}$  le sue componenti, possiamo definire lo sforzo di Von Mises come:

$$\sigma_{VM} = \sqrt{\frac{(\sigma_{11} - \sigma_{22})^2 + (\sigma_{22} - \sigma_{33})^2 + (\sigma_{11} - \sigma_{33})^2 + 6(\sigma_{12}^2 + \sigma_{23}^2 + \sigma_{13}^2)}{2}}$$

Tale parametro viene spesso utilizzato anche in studi riguardanti l'aneurisma aortico [56] e abbiamo ritenuto importante investigarlo per ottenere un'analisi computazionale completa.

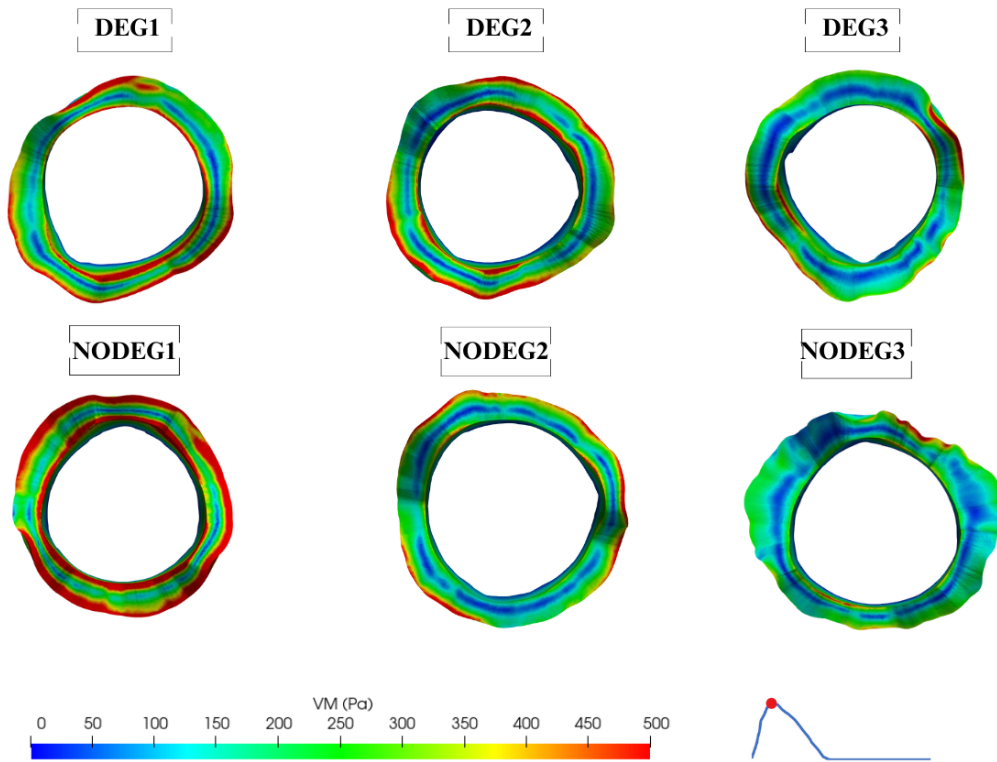


Figura 4.19: Distribuzione degli sforzi di Von Mises sulla superficie dell'annulus nativo rivolta verso il versante aortico, all'istante relativo al picco sistolico ( $t = 0.096$  s) per tutti i sei pazienti.

Dalla figura 4.19, è possibile notare che tutti i pazienti hanno picchi di stress nell'ordine dei 500 Pa, che si raggiungono principalmente nei punti di attacco della struttura anulare sia con lo stent che con la parete aortica. In generale, tali distribuzioni non mostrano differenze tra pazienti che sviluppano SVD nel post impianto e pazienti in cui non si presenta tale degenerazione.

## 4.5. Discussione

Ricordiamo che l'obiettivo della tesi consiste nell'individuazione di predittori fluidodinamici e strutturali di stenosi, della valvola bioprotesica TAVI, causata da SVD (da *Structural Valve Deterioration*). A partire da simulazioni di scenari virtuali post-operatori basati sulla segmentazione di immagini pre-operatorie, si sono investigati dei parametri al fine di poter discriminare tra pazienti con o senza degenerazione e che, dunque, possano consentire di predire l'esito dell'impianto, supportando il clinico in fase decisionale. Tale studio è stato svolto tramite un approccio computazionale FSI (da *Fluid Structure Interaction*), affinché fosse possibile valutare non solo la fluidodinamica attraverso la valvola protesica, ma anche la sua interazione con la valvola stessa.

In questo studio, i risultati delle simulazioni FSI, presentati nei paragrafi precedenti, sono stati spunto di numerose riflessioni su quella che può essere la dinamica alla base del processo di degenerazione, nel lungo periodo, delle bioprotesi valvolari. In particolare, l'interesse dell'indagine si è incentrato sulla sezione anatomica relativa alla radice aortica (Paragrafo 1.2.1), dando spazio anche alla fase diastolica, caratterizzata da sollecitazioni di entità inferiore rispetto alla fase sistolica e quindi spesso trascurata nei lavori presenti in letteratura.

La radice aortica è un elemento cardine e di grande influenza per flusso in aorta. Infatti, flussi anomali in aorta ascendente sono spesso dovuti ad anomalie associate alla sua anatomia e non solo [51]. I Seni di Valsalva sono fondamentali in quanto permettono di accogliere ed accomodare il backflow derivante dall'inversione di pressione tra le due fasi del ciclo cardiaco, consentendo un riempimento opportuno in fase diastolica delle coronarie e minimizzando, grazie alla presenza dei vortici in radice [101] (Fig.4.20 a destra), il colpo di ariete a cui andrebbero incontro altrimenti i foglietti valvolari in fase di chiusura [51]. L'articolo citato evidenzia l'essenzialità della radice per una corretta e fisiologica fluidodinamica e riporta, a dimostrazione di ciò, un'analisi semplificata delle differenze dei flussi in aorta in due geometrie idealizzate (la prima comprendente i Seni di Valsalva, la seconda rappresentante di uno scenario in cui l'aorta è assimilabile ad un condotto cilindrico, senza alcun tipo di insenature). Data la sua centralità, abbiamo deciso di

concentrare l'analisi dello studio su possibili variazioni emodinamiche relative a questa sezione anatomica.

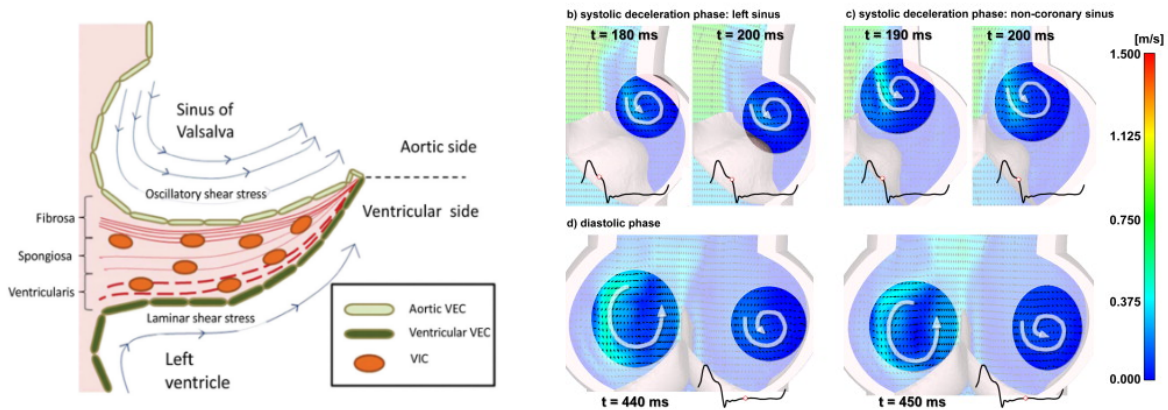


Figura 4.20: A sinistra: foglietti della valvola aortica composti da strati di fibrosa, spongiosa e ventricularis. Il flusso sul lato ventricolare induce uno sforzo laminare, mentre il lato aortico subisce uno sforzo oscillatorio [48]. A destra: visualizzazione dei vortici caratteristici della fase diastolica [101].

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

- *Wall Shear Stress* in radice aortica e foglietti valvolari: gli andamenti della componente tangenziale degli sforzi, esercitati dal fluido sulla radice aortica e sui foglietti valvolari, ha consentito di individuare elementi discriminanti soprattutto in diastole: picchi e alti valori di WSS, più alti in sistole rispetto che alla diastole, sono fisiologici e causati dall'anatomia ed emodinamica della zona aortica. Ciò che è necessario indagare più approfonditamente, sono discostamenti rispetto a tali valori che possono essere sintomo di alterazioni ed anomalie [51]. Nel nostro caso, picchi e andamenti in sistole rispecchiano gli andamenti fisiologici del WSS, mentre in diastole, i pazienti con degenerazione tendono a discostarsi dagli altri. In particolare, a livello del lato aortico dei foglietti è possibile notare un vero e proprio disallineamento tra il comportamento dei non degenerati e dei degenerati: i primi mostrano una curva in diastole che tende molto velocemente a zero, mentre i secondi hanno una curva con pendenza positiva che induce una nuova crescita del WSS. Nel nostro modello, radice aortica e foglietti valvolari sono due entità separate e, nel caso dei pazienti che hanno mostrato degenerazione a lungo termine, i loro valori di WSS in diastole suggeriscono in generale, alterazione dell'emodinamica nella zona subito a valle della valvola aortica.

- *Time Averaged Wall Shear Stress* in radice aortica e foglietti valvolari: questo parametro esprime sinteticamente l'andamento del WSS nel tempo e consente di avere una comparazione più diretta e immediata tra i vari pazienti. 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 rispetto a non degenerati, evidenza che supporta le considerazioni fatte anche per l'indice di WSS. Tale indice inoltre, grazie alla sua immediatezza, verrà utilizzato anche per creare correlazioni con altri indici, come verrà mostrato più avanti nel paragrafo, in modo da individuare, più approfonditamente, quali situazioni possono concorrere a lungo termine allo sviluppo di SVD e al fallimento degli impianti protesici.
- *Oscillatory Shear Index* sui foglietti: l'influenza della variazione nel tempo dello sforzo tangenziale, cioè della sua componente oscillatoria, è rappresentata esaustivamente da tale indice. Come riportato sopra, durante la fase sistolica non si presentano particolari e rilevanti discordanze tra le due categorie di pazienti, a differenza della fase diastolica. In particolare, ciò che si osserva è che i pazienti degenerati presentano degli OSI medi in diastole inferiori rispetto agli OSI dei pazienti non degenerati confermando ciò che viene riportato in [102]. Nello specifico, in questo articolo, si riporta che le oscillazioni in diastole del Wall Shear Stress sulla fibrosa (*Lato Aortico*) sono fisiologicamente presenti e che una diminuzione di queste, può scatenare fenomeni pro-infiammatori. L'articolo [103] riporta un'analisi CFD dei pattern di flusso e sforzi in pazienti, prima dell'impianto TAVI e post-impianto TAVI, confrontandoli: tra gli indici analizzati compare l'OSI, più basso nel caso del paziente pre-impianto, quindi patologico, rispetto a al caso post-impianto (dove i valori si ripristinano e si avvicinano a quelli fisiologici, più elevati).
- *Viscosità Turbolenta*: l'analisi, a livello qualitativo, dello stato di turbolenza ha rappresentato un parametro di discriminazione tra soggetti che, nel lungo termine, hanno presentato SVD e soggetti non degenerati. In particolare, come mostrato in Fig.4.10, 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 soggetti non degenerati, confermando l'associazione, frequentemente riportata in letteratura, tra flusso turbolento e stato patologico [109].
- *Volume Fraction*: il *Q-criterion* ci ha permesso di definire, tramite l'introduzione della *Volume Fraction*, la diversa entità delle strutture vorticose in pazienti degenerati e non degenerati, particolarmente evidente nella fase diastolica del ciclo cardiaco. Anche lo smorzamento delle strutture vorticose, ha quindi rappresentato un para-

metro di discriminazione tra le due classi di pazienti in analisi in questo progetto. Le strutture vorticose, come spiegato nei paragrafi precedenti, si presentano in fase diastolica (Fig.4.20 a destra) e, in situazioni fisiologiche, la loro presenza apporta beneficio alla struttura valvolare [51]. Alterazioni, in entità, frequenza e tempo di smorzamento, di tali vortici possono influenzare le zone di ricircolo, danneggiando la parete aortica e la fibrosa valvolare [109].

I parametri discriminanti riportati sopra, se correlati tra loro, permettono di individuare delle vere e proprie zone di separazione, in grafici bidimensionali, tra i tre soggetti a cui è stata diagnosticata SVD ed i tre soggetti in cui non è stata valutata la presenza di alcuna degenerazione. Tali correlazioni, presentate in figura 4.21, rappresentano un supporto, nonché un'ulteriore conferma delle considerazioni trovate in letteratura.

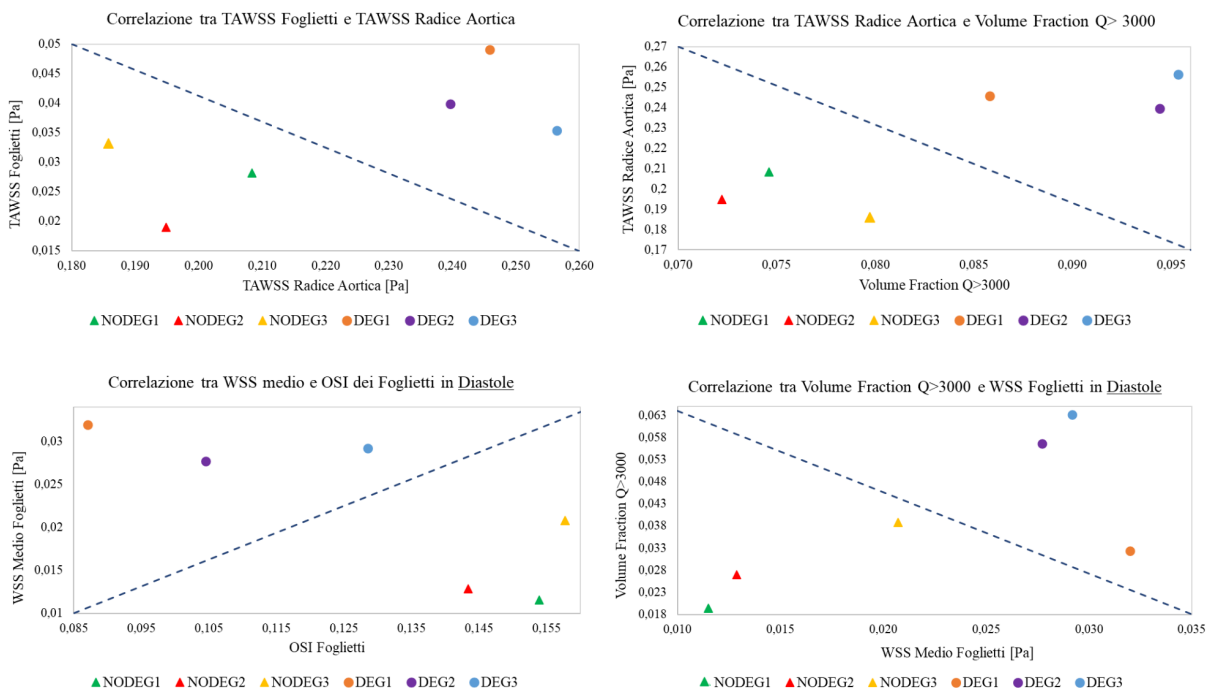


Figura 4.21: Correlazioni tra gli indici presentati come predittivi dal presente lavoro. In alto: grafici che correlano indici calcolati sull'intero ciclo cardiaco. In particolare, a sinistra relazione tra TAWSS mediato sui foglietti e TAWSS mediato in radice aortica; a destra, relazione tra TAWSS mediato in radice aortica e Volume Fraction con valori di *Q-Criterion* maggiori di 3000. In basso: grafici che correlano indici calcolati sulla sola diastole. In particolare, a sinistra relazione tra WSS medio sui foglietti e OSI medio sui foglietti; a destra, relazione tra Volume Fraction con valori di *Q-Criterion* maggiori di 3000 e WSS medio sui foglietti.

Tra i risultati dell'analisi computazionale, non tutte le quantità hanno consentito di deter-

minare una differenziazione tra le classi di pazienti soggetti di tale studio e non verranno proposte, quindi, come parametri da approfondire in lavori futuri. Ne riportiamo comunque una breve descrizione, al fine di rendere più chiare le argomentazioni di tale discussione.

- **Velocità massime:** le massime velocità raggiunte, durante il ciclo cardiaco, sono paragonabili e non hanno evidenziato particolari differenze tra le due classi di pazienti. In particolare, al picco sistolico (Fig. 4.4), è osservabile un getto ad alta velocità che si scontra con l'estradosso della parete e viene deviato verso l'aorta ascendente. Nel caso di valvole bioprotesiche affette da SVD, il restringimento dell'orifizio aumenta la velocità dei getti, danneggiando la parete aortica durante l'impatto. Essendo le nostre simulazioni rappresentative di una situazione post-impianto a sei mesi, non sono descrittive di una valvola patologica o degenerata, bensì di una situazione fisiologica ripristinata, dunque l'EOA risulta lo stesso per tutti i pazienti e il getto riportato non è differenzialmente accelerato. Per tali ragioni, non consideriamo la velocità massima nell'insieme degli indici predittivi proposti.
- **Pressione transvalvolare:** il gradiente pressorio calcolato tra monte e valle della valvola, rispecchia l'andamento del flusso: aumenta rapidamente nella fase ascendente, raggiunge il picco e decresce fino ad arrivare allo zero. I valori raggiunti sono fisiologici [49][113], quindi il modello rappresenta fedelmente la valvola protesica nell'immediato post impianto e quindi non degenerata. Questo, ci permette di focalizzare l'attenzione principalmente sugli effetti che l'impianto ha sull'emodinamica e sull'individuazione di cause che, potenzialmente, possono andare a danneggiare una valvola inizialmente funzionante e impiantata nel modo corretto.
- **Spostamenti del complesso strutturale:** il complesso strutturale, formato da annulus e stent, è sottoposto a spostamenti massimi nell'ordine del decimo di micrometro per tutti i pazienti, con valori leggermente più elevati per DEG1, DEG2 e NODEG1, ma distribuzioni spaziali sostanzialmente comparabili. Nel nostro modello, il complesso annulus-stent ha una mobilità limitata a causa di alcune scelte modellistiche. Le pareti arteriose e venose di pazienti anziani (target del nostro studio), sono molto rigide rispetto a quelle di individui più giovani [94]. Di conseguenza, abbiamo ritenuto giustificabile fissare a zero lo spostamento della parete aortica, decisione che si riflette anche sulle condizioni imposte al bordo della parete esterna di annulus e stent. In ogni caso, i pattern presentati in Fig.4.18 non indicano tale parametro come cruciale ai fini del nostro studio. Dunque, lo spostamento non verrà considerato come potenziale indice discriminante, ma potrà essere utilizzato come spunto di riflessione per possibili modifiche future del modello.

- Sforzi e deformazioni del complesso strutturale: per quanto riguarda lo stent, le deformazioni sono prossime allo zero e gli sforzi non sono stati calcolati in quanto, l'individuazione di cause che portino al danneggiamento della parte metallica dell'impianto, non rientra tra gli obiettivi di questo lavoro. Proprio per tale ragione, lo stent è stato modellato, in maniera semplicistica, come cilindro cavo con modello iperelastico (scelta giustificata nel Paragrafo 3.4.2) e non considerando esplicitamente la tipica struttura a maglie. Per quanto riguarda l'annulus, invece, anche in questo caso non sono state riscontrate particolari differenze tra le due classi di pazienti. In tutti i casi, i valori più elevati di sforzo e deformazione si trovano nelle zone di interfaccia con stent e parete aortica. Per le ragioni sopra riportate, sforzi e deformazioni del complesso strutturale non verranno proposti come potenziali indici discriminanti.

Concludendo, le informazioni combinate a partire dagli indici descritti nelle sezioni precedenti di tale paragrafo e mostrate nei grafici riportati in Fig.4.21 ci sono utili al fine di proporre nuove (anche se preliminari) indicazioni per i clinici in vista dell'impianto TAVI.



# 5 | Conclusioni, Limiti e Sviluppi Futuri

In questo lavoro sono presentati indici fluidodinamici e strutturali che, a partire da simulazioni FSI (da *Fluid Structure Interaction*) di scenari virtuali post-operatori, possano predire l'esito dell'impianto TAVI (da *Transcatheter Aortic Valve Implantation*), discriminando tra pazienti degenerati (DEG) e non degenerati (NODEG) nel lungo periodo, a causa del deterioramento strutturale (SVD - da *Structural Valve Deterioration*) della valvola impiantata. Dal confronto tra i risultati ottenuti per i soggetti DEG e i soggetti NODEG, i parametri analizzati, da noi presentati come indici predittivi, comprendono:

- il *Wall Shear Stress* (WSS) ed il *Time Averaged Wall Shear Stress* (TAWSS) mediati nella sezione anatomica relativa alla radice aortica e sulla superficie relativa al lato aortico dei foglietti valvolari bioprostetici. Entrambi gli indici presentano globalmente dei valori più elevati per il campione di pazienti che ha sviluppato SVD nel lungo termine;
- l'*Oscillatory Shear Index* (OSI) medio in diastole, calcolato sulla superficie relativa al lato aortico dei foglietti valvolari bioprostetici. I pazienti degenerati, in questo caso, sono caratterizzati da valori di OSI medio in diastole inferiori rispetto ai non degenerati. Ricordiamo che sia valori più alti che valori più bassi di quelli fisiologici, possono essere indicativi di condizioni patologiche associabili alla degenerazione dei foglietti.;
- la *Viscosità turbolenta* riporta un'analisi qualitativa dello stato di transizione alla turbolenza del flusso. I pazienti degenerati presentano, in radice aortica in fase diastolica, un'emodinamica maggiormente tendente alla turbolenza rispetto ai pazienti non degenerati;
- la *Volume Fraction*, calcolata come il rapporto tra il volume identificato dal *Q-criterion*, per valori di  $Q > 3000$ , ed il volume del dominio relativo alla radice aortica. I pazienti degenerati, rispetto ai non degenerati, mostrano valori più elevati,

nel tempo, in particolare in fase diastolica, indicando un ritardo nello smorzamento delle strutture vorticose caratteristiche della fase diastolica.

Invece, i parametri che, nell'analisi condotta, non hanno mostrato carattere discriminante tra le due classi di pazienti, comprendono:

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

Data la bassa entità degli spostamenti e delle deformazioni delle due componenti strutturali, annulus e stent (dell'ordine dei decimi di micrometro e dell'ordine dei nanometri rispettivamente), riteniamo sia eccessivo tenere in considerazione, per questo modello, tali parametri come possibili elementi discriminanti di un'eventuale alterazione fluidodinamica. Per il campione di pazienti considerato, i diversi pattern di distribuzione di spostamenti, deformazioni e sforzi di Von Mises, non permettono, comunque, di poter discriminare tra pazienti degenerati e pazienti non degenerati, non ricadendo quindi nell'insieme degli indici predittivi presentati in questo lavoro, al fine di trarre delle previsioni quantitative sull'esito dell'impianto TAVI.

Tale studio non è esente da limitazioni, che derivano da ipotesi semplificative ed approssimazioni già trattate nei capitoli precedenti, adottate al fine di ottenere risultati significativi senza aumentare eccessivamente il costo computazionale delle simulazioni.

- Lo stent è stato modellato come un cilindro di materiale iperelastico e non come elasto-plastico con tipica struttura a maglie, in quanto, il danneggiamento della parte metallica dell'impianto non rientra tra gli obiettivi di questo lavoro. Tale scelta è stata approfondita nel Paragrafo 3.4.2.
- Non è stata simulata la dinamica dei foglietti, ma solo il loro ingombro, sia in fase sistolica che in fase diastolica, rispettivamente in configurazione aperta e chiusa. Abbiamo ritenuto tale semplificazione un buon compromesso tra affidabilità del modello e incremento del costo computazionale, in quanto, era necessario capire, ad un livello preliminare, se i foglietti collaborassero alla discriminazione tra classi di pazienti. Tale scelta è stata approfondita nel Paragrafo 3.4.3.
- Non sono stati utilizzati dati in ingresso paziente-specifico in quanto, stiamo simulando una condizione post-impianto a sei mesi, durante la quale si presuppone che

in tutti i pazienti si sia ristabilito un flusso fisiologico. Tale scelta è stata validata nel Paragrafo 3.4.1.

- Non è stata considerata la compliance delle pareti aortiche, che nel modello attuale risultano rigide in modo da riprodurre la perdita di elasticità della parete vascolare aortica, caratteristica dei soggetti anziani (Paragrafo 3.2.2).
- È stato trascurato il flusso in entrata alle coronarie, tipico della fase diastolica, in quanto era necessario capire a priori, se la diastole fosse importante ai fini della discriminazione senza incrementare eccessivamente il costo computazionale.
- Ogni simulazione computazionale consta di due battiti cardiaci e le soluzioni riportate fanno riferimento al secondo battito simulato. In questo modo, però, non è possibile analizzare indici di natura statistica, quale, ad esempio, la deviazione standard della componente fluttuante delle velocità, utile per la quantificazione della transizione alla turbolenza.

Infine, suggeriamo possibili miglioramenti da poter applicare al modello, sulla base dei risultati ottenuti in questo studio.

- Modellazione dei foglietti valvolari tramite comportamento iperelastico e inclusione della dinamica per incrementare ulteriormente il realismo dell'interazione tra sangue e valvola.
- Modellazione del flusso coronarico in diastole.
- Aumento della mobilità tra stent e annulus affinché la connessione all'interfaccia sia più realistica.
- Modellazione dello stent tramite una struttura a maglie con comportamento elastoplastico.
- Modellazione della parete aortica tramite un modello specifico che tenga in conto della rigidità arteriosa dei pazienti anziani.
- Estensione del campione di pazienti analizzati al fine di convalidare i risultati ottenuti in questo studio.

Oltre ai suggerimenti presentati sopra, proponiamo anche una lista di eventuali analisi che potrebbero essere discriminanti in sviluppi futuri di tale progetto.

- Ricerca di indici geometrici che caratterizzino la radice aortica, come ad esempio, altezza, diametro, estensione e forma dei seni di Valsalva. Questa analisi, sarebbe

importante al fine di determinare se le differenze emodinamiche riscontrate in questo studio, derivino dall'impianto TAVI o dalla geometria anatomica dei pazienti.

- Studio di WSS regionali sui foglietti. Evidenze in letteratura [102] hanno dimostrato che i foglietti sono caratterizzati da diverse aree con diversi valori fisiologici di WSS, quindi, alterazioni rispetto a questi valori potrebbero aiutarci a capire in modo più approfondito le cause che favoriscono la degenerazione.
- Simulazione di più battiti in modo tale da poter quantificare lo stato di transizione alla turbolenza attraverso il calcolo della deviazione standard della componente fluttuante delle velocità.

Concludiamo affermando che, nonostante le simulazioni FSI siano molto impegnative dal punto di vista computazionale e modellistico, esse riescono a fornire informazioni più dettagliate sull'emodinamica e siamo fiduciose che l'implementazione del modello con i suggerimenti e miglioramenti elencati sopra, consoliderà il processo di ricerca di indici predittivi della procedura TAVI.

## Bibliografia

- [1] National cancer institute. URL <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/cardiovascular/blood/pathways.html>.
- [2] Health care in europe. URL <https://healthcare-in-europe.com/en/story/17000-tavi-is-approved-for-lower-risk-patients.html>.
- [3] Ihmc - florida institute for human and machine cognition. URL <https://curusa.ihmc.us/>.
- [4] Unitè de chirurgie cardiaque de l'artois. URL <https://chirurgie-cardiaque-artois.fr/index.php/pathologies-traitees/valve-percutanee-tavi>.
- [5] Subgrid-scale stress modelling based on the square of the velocity gradient tensor. *Flow, turbulence and Combustion*, 62(3):183–200, 1999.
- [6] P. C. Africa. lifex: A flexible, high performance library for the numerical solution of complex finite element problems. *SoftwareX*, 20:101252, 2022.
- [7] P. C. Africa, M. Salvador, P. Gervasio, L. Dede', and A. Quarteroni. A matrix-free high-order solver for the numerical solution of cardiac electrophysiology. *Journal of Computational Physics*, 478:111984, 2023.
- [8] L. Antiga, M. Piccinelli, L. Botti, B. Ene-Iordache, A. Remuzzi, and D. A. Steinman. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Medical & biological engineering & computing*, 46:1097–1112, 2008.
- [9] J. Bailey, N. Curzen, and N. W. Bressloff. The impact of imperfect frame deployment and rotational orientation on stress within the prosthetic leaflets during transcatheter aortic valve implantation. *Journal of biomechanics*, 53:22–28, 2017.
- [10] H. Balata. Perspectives in cardiothoracic surgery. URL [https://www.researchgate.net/publication/341575158\\_Perspectives\\_in\\_Cardiothoracic\\_Surgery](https://www.researchgate.net/publication/341575158_Perspectives_in_Cardiothoracic_Surgery).

- [11] A. A. Basri, M. Zuber, E. I. Basri, M. S. Zakaria, A. F. Aziz, M. Tamagawa, and K. A. Ahmad. Fluid structure interaction on paravalvular leakage of transcatheter aortic valve implantation related to aortic stenosis: A patient-specific case. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2020.
- [12] G. G. Belz. Elastic properties and windkessel function of the human aorta. *Cardiovascular drugs and therapy*, 9:73–83, 1995.
- [13] L. Bennati, V. Giambruno, F. Renzi, V. Di Nicola, C. Maffei, G. Puppini, G. B. Luciani, and C. Vergara. Turbulence and blood washout in presence of mitral regurgitation: a computational fluid-dynamics study in the complete left heart. *bioRxiv*, 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.03.19.533094>.
- [14] M. Bianchi, G. Marom, R. P. Ghosh, O. M. Rotman, P. Parikh, L. Gruberg, and D. Bluestein. Patient-specific simulation of transcatheter aortic valve replacement: impact of deployment options on paravalvular leakage. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 18:435–451, 2019.
- [15] C. Bleakley, M. Eskandari, and M. Monaghan. 3d transoesophageal echocardiography in the tavi sizing arena: should we do it and how do we do it? *Echo Research and Practice*, 4(1):R21, 2017.
- [16] R. O. Bonow, B. Carabello, A. C. de Leon Jr, L. H. Edmunds Jr, B. J. Fedderly, M. D. Freed, W. H. Gaasch, C. R. McKay, R. A. Nishimura, P. T. O’Gara, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on management of patients with valvular heart disease). *Circulation*, 98(18):1949–1984, 1998.
- [17] M. Bucelli, L. Dede’, A. Quarteroni, and C. Vergara. Partitioned and monolithic algorithms for the numerical solution of cardiac fluid-structure interaction. *Communications in Computational Physics*, 32(5):1217–1256, 2022.
- [18] A. Caballero, W. Mao, R. McKay, and W. Sun. The impact of balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement on concomitant mitral regurgitation: a comprehensive computational analysis. *Journal of the Royal Society Interface*, 16(157):20190355, 2019.
- [19] K. Cao, M. Bukač, and P. Sucusky. Three-dimensional macro-scale assessment of regional and temporal wall shear stress characteristics on aortic valve leaflets. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 19(6):603–613, 2016.

- [20] J. D. Carroll, M. J. Mack, S. Vemulapalli, H. C. Herrmann, T. G. Gleason, G. Hanzel, G. M. Deeb, V. H. Thourani, D. J. Cohen, N. Desai, et al. Sts-acc tvr registry of transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(21):2492–2516, 2020.
- [21] C.-L. Cheng, H.-H. Chang, P.-J. Huang, W.-C. Wang, and S.-Y. Lin. Ex vivo assessment of valve thickness/calcification of patients with calcific aortic stenosis in relation to in vivo clinical outcomes. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 74:324–332, 2017.
- [22] M. Cilla, M. Casales, E. Peña, M. Martínez, and M. Malvè. A parametric model for studying the aorta hemodynamics by means of the computational fluid dynamics. *Journal of biomechanics*, 103:109691, 2020.
- [23] A. Colombo and P. P. Leone. Progressi in emodinamica e nell'interventistica coronarica e strutturale. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 22(6):427–432, 2021.
- [24] P. Crosetto, S. Deparis, G. Fourestey, and A. Quarteroni. Parallel algorithms for fluid-structure interaction problems in haemodynamics. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 33(4):1598–1622, 2011.
- [25] M. Cubes. A high resolution 3d surface construction algorithm/william e. Lorensen, Harvey E. Cline–SIG, 87:76, 1987.
- [26] K. Czerwińska-Jelonkiewicz, I. Michałowska, A. Witkowski, M. Dąbrowski, E. Księżycka-Majczyńska, Z. Chmielak, K. Kuśmierski, T. Hryniewiecki, M. Demkow, and J. Stępińska. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation (tavi): risk and long-term results. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 37:490–498, 2014.
- [27] L. P. Dasi, P. Sucaskey, D. De Zelicourt, K. Sundareswaran, J. Jimenez, and A. P. Yoganathan. Advances in cardiovascular fluid mechanics: bench to bedside. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1161(1):1–25, 2009.
- [28] P. F. Davies, A. Remuzzi, E. J. Gordon, C. F. Dewey Jr, and M. A. Gimbrone Jr. Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial cell turnover in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(7):2114–2117, 1986.
- [29] L. Dedè, F. Regazzoni, C. Vergara, P. Zunino, M. Guglielmo, R. Scrofani, L. Fusini, C. Cogliati, G. Pontone, and A. Quarteroni. Modeling the cardiac response to hemodynamic changes associated with covid-19: a computational study. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 18(ARTICLE):3364–3383, 2021.

- [30] S. Deparis, D. Forti, G. Grandperrin, and A. Quarteroni. Facsi: A block parallel preconditioner for fluid–structure interaction in hemodynamics. *Journal of Computational Physics*, 327:700–718, 2016.
- [31] J. Donea, S. Giuliani, and J.-P. Halleux. An arbitrary lagrangian-eulerian finite element method for transient dynamic fluid-structure interactions. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, 33(1-3):689–723, 1982.
- [32] Edwards. Transcatheter heart valves, . URL <https://www.edwards.com/devices/heart-valves/transcatheter?WT.ac=thv>.
- [33] Edwards. La valvola edwards sapien3, . URL <https://www.edwards.com/it/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3>.
- [34] P. W. M. Fedak, D. L. Bhatt, and S. Verma. Aortic valve replacement in an era of rapid innovation: Better the devil you know. *Journal of the American College of Cardiology*, 71 13:1413–1416, 2018.
- [35] M. Fedele and A. Quarteroni. Polygonal surface processing and mesh generation tools for numerical simulations of the complete cardiac function. *MOX report*, 32, 2019.
- [36] M. Fedele, E. Faggiano, L. Dede', and A. Quarteroni. A patient-specific aortic valve model based on moving resistive immersed implicit surfaces. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 16(5):1779–1803, 2017.
- [37] M. Fedele, R. Piersanti, F. Regazzoni, M. Salvador, P. C. Africa, M. Bucelli, A. Zingaro, A. Quarteroni, et al. A comprehensive and biophysically detailed computational model of the whole human heart electromechanics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 410:115983, 2023.
- [38] I. Fumagalli, M. Fedele, C. Vergara, S. Ippolito, F. Nicolò, C. Antona, R. Scrofani, A. Quarteroni, 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.
- [39] I. Fumagalli, P. Vitullo, C. Vergara, M. Fedele, A. F. Corno, S. Ippolito, R. Scrofani, and A. Quarteroni. Image-based computational hemodynamics analysis of systolic obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Frontiers in Physiology*, page 2437, 2022.
- [40] I. Fumagalli, R. Polidori, F. Renzi, L. Fusini, A. Quarteroni, G. Pontone, and C. Vergara. Fluid-structure interaction analysis of transcatheter aortic valve im-



- plantation. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, page e3704, 2023.
- [41] L. Ge and F. Sotiropoulos. Direction and magnitude of blood flow shear stresses on the leaflets of aortic valves: is there a link with valve calcification? *Journal of biomechanical engineering*, 132(1), 2010.
- [42] R. P. Ghosh, G. Marom, O. M. Rotman, M. J. Slepian, S. Prabhakar, M. Horner, and D. Bluestein. Comparative fluid–structure interaction analysis of polymeric transcatheter and surgical aortic valves’ hemodynamics and structural mechanics. *Journal of biomechanical engineering*, 140(12), 2018.
- [43] R. P. Ghosh, G. Marom, M. Bianchi, K. D’souza, W. Zietak, and D. Bluestein. Numerical evaluation of transcatheter aortic valve performance during heart beating and its post-deployment fluid–structure interaction analysis. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 19:1725–1740, 2020.
- [44] L. J. Gibson. Biomechanics of cellular solids. *Journal of biomechanics*, 38(3): 377–399, 2005.
- [45] E. Grube and J.-M. Sinning. The “big five” complications after transcatheter aortic valve replacement: do we still have to be afraid of them?, 2019.
- [46] M. Guglielmo, L. Fusini, M. Muratori, G. Tamborini, V. Mantegazza, D. Andreini, A. Annoni, M. Babbaro, A. Baggiano, E. Conte, et al. Computed tomography predictors of structural valve degeneration in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with balloon-expandable prostheses. *European Radiology*, 32(9): 6017–6027, 2022.
- [47] H. Hayashi, K. Itatani, K. Akiyama, Y. Zhao, P. Kurlansky, S. DeRoo, J. Sanchez, G. Ferrari, M. Yuzefpolskaya, P. C. Colombo, et al. Influence of aneurysmal aortic root geometry on mechanical stress to the aortic valve leaflet. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 22(9):986–994, 2021.
- [48] C.-P. D. Hsu, J. D. Hutcheson, and S. Ramaswamy. Oscillatory fluid-induced mechanobiology in heart valves with parallels to the vasculature. *Vascular Biology*, 2(1):R59, 2020.
- [49] C.-S. Jhun, R. Newswanger, J. P. Cysyk, S. Ponnaluri, B. Good, K. B. Manning, and G. Rosenberg. Dynamics of blood flows in aortic stenosis: mild, moderate, and severe. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, 67(6):666, 2021.

- [50] D. Katritsis, L. Kaiktsis, A. Chaniotis, J. Pantos, E. P. Efstathopoulos, and V. Marmarelis. Wall shear stress: theoretical considerations and methods of measurement. *Progress in cardiovascular diseases*, 49(5):307–329, 2007.
- [51] A. Kheradvar, M. A. Vannan, L. P. Dasi, and G. Pedrizzetti. The effect of aortic root anatomy and vortex flow induced shear stress on the aortic valve leaflets. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 22(9):995–997, 03 2021. doi: 10.1093/ehjci/jeab031. URL <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab031>.
- [52] B. Kovarovic, R. Helbock, K. Baylous, O. M. Rotman, M. J. Slepian, and D. Bluestein. Visions of tavr future: development and optimization of a second generation novel polymeric tavr. *Journal of Biomechanical Engineering*, 144(6):061008, 2022.
- [53] M. K. Krishnamoorthy, R. K. Banerjee, Y. Wang, J. Zhang, A. S. Roy, S. F. Khoury, L. J. Arend, S. Rudich, and P. Roy-Chaudhury. Hemodynamic wall shear stress profiles influence the magnitude and pattern of stenosis in a pig av fistula. *Kidney international*, 74(11):1410–1419, 2008.
- [54] D. N. Ku, D. P. Giddens, C. K. Zarins, and S. Glagov. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc.*, 5(3):293–302, 1985.
- [55] J. Laflamme, R. Puri, M. Urena, L. Laflamme, H. DeLarochelière, O. A.-J. Altisent, M. del Trigo, F. Campelo-Parada, R. DeLarochelière, J.-M. Paradis, et al. Incidence and risk factors of hemolysis after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *The American journal of cardiology*, 115(11):1574–1579, 2015.
- [56] J. Leung, A. Wright, N. Cheshire, J. Crane, S. Thom, A. Hughes, and X. Xu. Fluid structure interaction of patient specific abdominal aortic aneurisms: A comparison with solid stress models. *Biomedical engineering online*, 5:33, 02 2006. doi: 10.1186/1475-925X-5-33.
- [57] K. Li and W. Sun. Simulated thin pericardial bioprosthetic valve leaflet deformation under static pressure-only loading conditions: implications for percutaneous valves. *Annals of biomedical engineering*, 38:2690–2701, 2010.
- [58] LookForDiagnosis. URL [https://lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=Sistole&lang=5](https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Sistole&lang=5).

- [59] G. Luraghi, F. Migliavacca, and J. F. Rodriguez Matas. Study on the accuracy of structural and fsi heart valves simulations. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 9:723–738, 2018.
- [60] G. Luraghi, F. Migliavacca, A. García-González, C. Chiastra, A. Rossi, D. Cao, G. Stefanini, and J. F. Rodriguez Matas. On the modeling of patient-specific transcatheter aortic valve replacement: a fluid–structure interaction approach. *Cardiovascular engineering and technology*, 10:437–455, 2019.
- [61] G. Luraghi, J. F. R. Matas, M. Beretta, N. Chiozzi, L. Iannetti, and F. Migliavacca. The impact of calcification patterns in transcatheter aortic valve performance: a fluid-structure interaction analysis. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 24(4):375–383, 2020.
- [62] G. Luraghi, J. F. Rodriguez Matas, and F. Migliavacca. In silico approaches for transcatheter aortic valve replacement inspection. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 19(1):61–70, 2021.
- [63] P. Magagna, R. Caro, V. Macchi, and A. Porzionato. *Anatomia topografica dell’aorta toracica, dell’arteria ascellare e dell’arteria femorale Aorta ascendente*. 02 2013. ISBN ISBN 978-88-299-2290-1.
- [64] W. Mao, Q. Wang, S. Kodali, and W. Sun. Numerical parametric study of paravalvular leak following a transcatheter aortic valve deployment into a patient-specific aortic root. *Journal of biomechanical engineering*, 140(10):101007, 2018.
- [65] G. Marom and S. Einav. New insights into valve hemodynamics. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 11:e0014, 04 2020. doi: 10.5041/RMMJ.10400.
- [66] G. Marom and S. Einav. New insights into valve hemodynamics. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 11(2), 2020.
- [67] M. Martínez-Sellés, J. Gómez Doblas, A. Carro Hevia, B. García de la Villa, I. Ferreira-González, A. Alonso Tello, R. Andión Ogando, T. Ripoll Vera, A. Arribas Jiménez, P. Carrillo, et al. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. *Journal of internal medicine*, 275(6):608–620, 2014.
- [68] S. Mas-Peiro, S. Fichtlscherer, C. Walther, and M. Vasa-Nicotera. Current issues in transcatheter aortic valve replacement. *Journal of thoracic disease*, 12(4):1665, 2020.

- [69] J. Minners, M. Allgeier, C. Gohlke-Baerwolf, R.-P. Kienzle, F.-J. Neumann, and N. Jander. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *European heart journal*, 29(8):1043–1048, 2008.
- [70] M. Muratori, L. Fusini, G. Tamborini, P. Gripari, S. Ghulam Ali, M. Mapelli, F. Fabbiocchi, P. Trabattoni, M. Roberto, M. Agrifoglio, et al. Five-year echocardiographic follow-up after tavi: structural and functional changes of a balloon-expandable prosthetic aortic valve. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 19(4):389–397, 2018.
- [71] H. Murillo, M. J. Lane, R. Punn, D. Fleischmann, and C. S. Restrepo. Imaging of the aorta: embryology and anatomy. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, volume 33-3, pages 169–190. Elsevier, 2012.
- [72] NewHeartValve.Ca. URL <https://global.newheartvalve.com/ca-en/explore-treatments/about-the-tavi-procedure>.
- [73] F. Nicoud, H. B. Toda, O. Cabrit, S. Bose, and J. Lee. Using singular values to build a subgrid-scale model for large eddy simulations. *Physics of fluids*, 23(8):085106, 2011.
- [74] V. T. Nkomo, J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott, and M. Enriquez-Sarano. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The lancet*, 368(9540):1005–1011, 2006.
- [75] F. Nobile, M. Pozzoli, and C. Vergara. Inexact accurate partitioned algorithms for fluid–structure interaction problems with finite elasticity in haemodynamics. *Journal of Computational Physics*, 273:598–617, 2014.
- [76] D. Oks, C. Samaniego, G. Houzeaux, C. Butakoff, and M. Vázquez. Fluid–structure interaction analysis of eccentricity and leaflet rigidity on thrombosis biomarkers in bioprosthetic aortic valve replacements. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 38(12):e3649, 2022.
- [77] M. Ouzounian, M. Elbatarny, and T. David. Valve-sparing aortic root surgery by the reimplantation technique. In *Essentials of Operative Cardiac Surgery*, pages 187–199. Springer, 2023.
- [78] S. Pasta, S. Cannata, G. Gentile, M. Di Giuseppe, F. Cosentino, F. Pasta, V. Agnese, D. Bellavia, G. M. Raffa, M. Pilato, et al. Simulation study of transcatheter heart valve implantation in patients with stenotic bicuspid aortic valve. *Medical & biological engineering & computing*, 58:815–829, 2020.

- [79] S. Pfensig, S. Kaule, R. Ott, C. Wüstenhagen, M. Stiehm, J. Keiler, A. Wree, N. Grabow, K.-P. Schmitz, and S. Siewert. Numerical simulation of a transcatheter aortic heart valve under application-related loading. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 4(1):185–189, 2018.
- [80] N. Piazza, P. de Jaegere, C. Schultz, A. E. Becker, P. W. Serruys, and R. H. Anderson. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 1(1):74–81, 2008. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.780858.
- [81] A. Quarteroni, A. Manzoni, and C. Vergara. The cardiovascular system: mathematical modelling, numerical algorithms and clinical applications. *Acta Numerica*, 26:365–590, 2017.
- [82] A. Quarteroni, L. Dedè, and F. Regazzoni. Modeling the cardiac electromechanical function: A mathematical journey. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 59(3):371–403, 2022.
- [83] F. Rahman and J. R. Resar. Tavi beyond 3 years: Durability and predictors for survival. *Innovations*, 16(5):417–425, 2021.
- [84] F. Regazzoni, M. Salvador, P. Africa, M. Fedele, L. Dedè, and A. Quarteroni. A cardiac electromechanical model coupled with a lumped-parameter model for closed-loop blood circulation. *Journal of Computational Physics*, 457:111083, 2022. ISSN 0021-9991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcp.2022.111083>.
- [85] F. Renzi and R. Polidori. Analisi computazionale in valvole transcatetere aortiche tramite modellazione di interazione fluido-struttura. 2021.
- [86] H. B. Ribeiro, J. G. Webb, R. R. Makkar, M. G. Cohen, S. R. Kapadia, S. Kodali, C. Tamburino, M. Barbanti, T. Chakravarty, H. Jilaihawi, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(17):1552–1562, 2013.
- [87] A. W. M. M. R.L.Drake, A. Wayne Vogle. *Gray's Anatomy for Students 3rd edition*. Elsevier, 2014.
- [88] G. Rocatello, N. El Faquir, G. De Santis, F. Iannaccone, J. Bosmans, O. De Backer, L. Sondergaard, P. Segers, M. De Beule, P. de Jaegere, et al. Patient-specific computer simulation to elucidate the role of contact pressure in the development of

- new conduction abnormalities after catheter-based implantation of a self-expanding aortic valve. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 11(2):e005344, 2018.
- [89] G. Rocatello, G. De Santis, S. De Bock, M. De Beule, P. Segers, and P. Mortier. Optimization of a transcatheter heart valve frame using patient-specific computer simulation. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 10:456–468, 2019.
- [90] G. Rocatello, N. El Faquir, O. De Backer, M. J. Swaans, A. Latib, L. Vicentini, P. Segers, M. De Beule, P. de Jaegere, and P. Mortier. The impact of size and position of a mechanical expandable transcatheter aortic valve: novel insights through computational modelling and simulation. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 12:435–446, 2019.
- [91] J. Rodés-Cabau. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nature Reviews Cardiology*, 9(1):15–29, 2012.
- [92] O. M. Rotman, M. Bianchi, R. P. Ghosh, B. Kovarovic, and D. Bluestein. Principles of tavr valve design, modelling, and testing. *Expert review of medical devices*, 15(11):771–791, 2018.
- [93] M. S. Sacks and A. P. Yoganathan. Heart valve function: a biomechanical perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1484):1369–1391, 2007.
- [94] M. E. Safar and A. Benetos. Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and the renin-angiotensin system. *American journal of hypertension*, 16(3):249–258, 2003.
- [95] F. J. Schoen. Cardiac valves and valvular pathology: update on function, disease, repair, and replacement. *Cardiovascular Pathology*, 14(4):189–194, 2005.
- [96] G. Schymik, T. Lefèvre, A. L. Bartorelli, P. Rubino, H. Treede, T. Walther, H. Baumgartner, S. Windecker, O. Wendler, P. Urban, et al. European experience with the second-generation edwards sapien xt transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the source xt registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 8(5):657–669, 2015.
- [97] A. Sengupta, S. L. Alexis, J. C. Kovacic, and G. H. Tang. Current challenges in tavi: neo-commissural alignment to mimic more physiologic valve implantation. *Vessel plus*, 4, 2020.
- [98] J. Sigüenza, D. Pott, S. Mendez, S. J. Sonntag, T. A. Kaufmann, U. Steinseifer, and F. Nicoud. Fluid-structure interaction of a pulsatile flow with an aortic valve

- model: a combined experimental and numerical study. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 34(4):e2945, 2018.
- [99] E. Sirois, W. Mao, K. Li, J. Calderan, and W. Sun. Simulated transcatheter aortic valve flow: implications of elliptical deployment and under-expansion at the aortic annulus. *Artificial organs*, 42(7):E141–E152, 2018.
- [100] E. Sorbets, M. Choby, and D. Tchetché. Transcatheter aortic valve implantation with either corevalve or sapien xt devices in patients with a single coronary artery. *Journal of Invasive Cardiology*, 24(7), 2012.
- [101] F. Sturla, E. Votta, M. Stevanella, C. A. Conti, and A. Redaelli. Impact of modeling fluid–structure interaction in the computational analysis of aortic root biomechanics. *Medical engineering & physics*, 35(12):1721–1730, 2013.
- [102] P. Sucosky, K. Balachandran, A. Elhammali, H. Jo, and A. P. Yoganathan. Altered shear stress stimulates upregulation of endothelial vcam-1 and icam-1 in a bmp-4– and tgf- $\beta$ 1–dependent pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 29(2):254–260, 2009.
- [103] F. Tan, X. Xu, R. Torii, N. Wood, N. Delahunty, M. Mullen, N. Moat, and R. Mohiaddin. Comparison of aortic flow patterns before and after transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovascular engineering and technology*, 3:123–135, 2012.
- [104] M. Toma, R. Chan-Akeley, J. Arias, G. D. Kurgansky, and W. Mao. Fluid–structure interaction analyses of biological systems using smoothed-particle hydrodynamics. *Biology*, 10(3):185, 2021.
- [105] E. Trowbridge and C. Crofts. Pericardial heterograft valves: an assessment of leaflet stresses and their implications for heart valve design. *Journal of biomedical engineering*, 9(4):345–355, 1987.
- [106] UFHealth. URL <https://ufhealth.org/uf-health-aortic-disease-center/aorta-anatomy>.
- [107] A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti, M. Antunes, G. Barón-Esquivias, H. Baumgartner, M. Borger, T. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, et al. Esc committee for practice guidelines (cpg); joint task force on the management of valvular heart disease of the european society of cardiology (esc); european association for cardiothoracic surgery (eacts). guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disea-

- se of the european society of cardiology (esc) and the european association for cardio-thoracic surgery (eacts). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(4):S1–44, 2012.
- [108] A. Vahanian, O. Alferi, F. Andreotti, M. Antunes, G. Barón-Esquivias, H. Baumgartner, M. Borger, T. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, et al. Joint task force on the management of valvular heart disease of the european society of cardiology (esc); european association for cardio-thoracic surgery (eacts). guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 33(19):2451–96, 2012.
- [109] C. Vergara, D. Le Van, M. Quadrio, L. Formaggia, and M. Domanin. Large eddy simulations of blood dynamics in abdominal aortic aneurysms. *Medical Engineering & Physics*, 47:38–46, 2017.
- [110] B. L. Ville. URL <https://www.baptistlouisvilleheartsurgery.com/services/trans-catheter-aortic-valve-replacement-tavr-program/>.
- [111] C. Xu, D. L. Pham, and J. L. Prince. Image segmentation using deformable models. *Handbook of medical imaging*, 2(20):0, 2000.
- [112] Y. Xuan, D. Dvir, Z. Wang, J. Ye, J. M. Guccione, L. Ge, and E. E. Tseng. Stent and leaflet stresses across generations of balloon-expandable transcatheter aortic valves. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 30(6):879–886, 2020.
- [113] J. M. Zelis, R. Meiburg, J. J. Roijen, K. L. Janssens, M. van’t Veer, N. H. Pijls, N. P. Johnson, F. N. van de Vosse, P. A. Tonino, and M. C. Rutten. 3d-printed stenotic aortic valve model to simulate physiology before, during, and after transcatheter aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*, 313:32–34, 2020.
- [114] A. Zingaro, I. Fumagalli, L. Dede, M. Fedele, P. C. Africa, A. F. Corno, and A. Quarteroni. A geometric multiscale model for the numerical simulation of blood flow in the human left heart. *arXiv preprint arXiv:2110.02114*, 2021.



## Elenco delle figure

1.1	A sinistra la rappresentazione schematica della circolazione sanguigna [3]. A destra il piano valvolare [87]. . . . .	1
1.2	Diagramma di Wiggers [58]. Sono illustrate le relazioni tra il volume ventricolare e le pressioni per il cuore sinistro. . . . .	3
1.3	Aorta (destra) [106] e zoom su radice aortica (sinistra) [77]. . . . .	4
1.4	Valvola Aortica (a) e sua conformazione a "nido di rondine" (b). [87] . . .	6
1.5	Valvola aortica. (a) e (b): rappresentazione della valvola non patologica nelle due configurazioni, aperta e chiusa; (c): valvola stenotica; (d): valvola insufficiente. [110] . . . . .	7
1.6	Esempio di (a) valvola meccanica (Bileaflet-Tilting-Disk St.Jude Medical) [10] e (b) di valvola bioprostatica (SAPIEN XT Edwards Lifesciences Inc.) [32] . . . . .	9
1.7	Approvazione della TAVI da parte della FDA nel tempo: pazienti a ri- schio chirurgico estremamente alto (2011), ad alto rischio (2012), a rischio intermedio (2016) e a basso rischio (2019). [20] . . . . .	10
1.8	(a) Autoespansione dello stent in Nitinol alla ritrazione del catetere. (b) Valvola autoespandibile, CoreValve EVOLUT (Medtronic) [2]. (c) Valvola espandibile con palloncino, SAPIEN XT (Edwards Lifesciences Inc.) [32]. (d) Valvola espandibile con palloncino, SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences Inc.) [33]. . . . .	12
1.9	Step TAVI transfemorale: (a) incisione, inserimento filo guida e valvulopla- stica, (b) immissione catetere con complesso stent-valvola, (c) espansione con palloncino, (d) rilascio della valvola in posizione [72] . . . . .	13
1.10	Diversi tipi di approccio per l'applicazione di TAVI. (a) Transfemorale. (b) Transapicale. (c) Transaortico. (d) Approccio via succlavia. (e) Transascellare [91]. . . . .	13
1.11	Posizionamento della valvola (a) in direzione longitudinale e (b) in direzione radiale [4]. . . . .	14

1.12	Perdita paravalvolare post-impianto di valvola aortica transcateretere (TA-VI). Descrizione schematica della perdita paravalvolare ed esempi di visualizzazione in immagini eco-Doppler. [65] . . . . .	15
1.13	SVD di una Valvola Aortica Bioprostatica [34]. . . . .	16
1.14	Esempio di applicazione del modello FSI: in questo studio di Ghosh et al. sono stati valutati gli stress di Von Mises sui foglietti valvolari e le linee di velocità del flusso in sei istanti di tempo del ciclo cardiaco [42]. . . . .	18
1.15	Flowchart rappresentativo delle fasi del progetto. . . . .	20
2.1	Flowchart rappresentativo delle tecniche di pre-processing. . . . .	24
2.2	(a)-(b) Applicazione del metodo <i>Colliding Fronts</i> per la segmentazione del lume dell'aorta del paziente NODEG3. In particolare: (a) posizionamento dei punti <i>seed</i> sull'immagine CT; (b) posizionamento dei punti <i>target</i> . (c) Risultato della segmentazione del lume aortico per il paziente NODEG3. (d) A sinistra il risultato della segmentazione delle calcificazioni del paziente NODEG3. A destra le calcificazioni ed il dominio fluido a valle del procedimento di segmentazione e morphing. . . . .	26
2.3	(a) Identificazione manuale del bordo inferiore della traccia dell'annulus su vmtk; (b) estrazione della superficie a valle del bordo tracciato; (c) annulus estratto tramite filtro <i>Isovolume</i> in Paraview [85]. . . . .	27
2.4	In alto: rappresentazione dei tre step necessari per l'inserimento dello stent (paziente DEG1): (a) lo stent viene centrato in C, (b) spostamento causato dalla presenza dei depositi di calcio e (c) stent nella configurazione finale. In basso: (d) sezione trasversale circolare della valvola Sapien XT, (e) dominio fluido ricostruito, coronarie sinistra e destra in blu, e stent in giallo (paziente NODEG2). . . . .	30
2.5	(a) Intersezione tra la superficie dell'annulus e lo stent vista dal lato ventricolare (paziente DEG1). (b) Simulazione dell'adattamento geometrico dell'orifizio aortico in seguito all'espansione dello stent durante l'impianto: a destra si osserva la deformazione della radice aortica a seguito del Warp per il paziente DEG3. . . . .	32
2.6	(a) In blu l'annulus estratto dal dominio fluido, in arancione la sua proiezione sulla struttura. (b) Mesh superficiale della struttura anulare. (c) Mesh superficiale dello stent. . . . .	33

2.7	(a) Steps per la generazione della mesh di superficie del paziente DEG2: a sinistra la suddivisione del dominio in sezioni, al centro l'ottenimento dell'array <i>EdgeLengthSmooth</i> e a destra la mesh di superficie ottenuta. (b) A sinistra: interfaccia del dominio fluido. A destra: dominio fluido completo. (c) A sinistra: in giallo dominio superficiale fluido, in rosso dominio superficiale strutturale completo (stent e complesso anulare). A destra: zoom della radice aortica. . . . .	35
2.8	Mesh di volume dei sei pazienti: fluido, zoom sulla radice aortica e complesso strutturale . . . . .	37
2.9	(a) Foglietti a riposo di partenza. (b) Gradiente di pressione fisiologico applicato alla struttura valvolare per ottenere le due configurazioni finali [59]. (c) e (d) Foglietti in configurazione sistolica, (e) e (f) foglietti in configurazione diastolica. . . . .	38
2.10	(a) Rotazione dei foglietti valvolari in configurazione diastolica per il paziente DEG1 ( $\theta = 30$ ) e (b) per il paziente DEG3 ( $\theta = 45$ ). In giallo la configurazione di partenza, in rosa la configurazione finale a valle della rotazione da un asse ed un angolo. . . . .	40
3.1	Schema del modello: a sinistra fase sistolica, a destra fase diastolica. In viola l'interfaccia fluido-struttura, in verde l'interfaccia tra le due strutture, in azzurro l'annulus, in giallo lo stent ed in rosa il dominio fluido, in nero la parete fluida e in blu la parete della struttura. . . . .	41
3.2	Schema del modello: in giallo lo stent ed in azzurro l'annulus. Sono, inoltre, riportate tutte le interfacce tra domini. . . . .	48
3.3	Triangolazione del dominio fluido . . . . .	51
3.4	Portata nel tempo in L/min. . . . .	57
3.5	A sinistra: velocità massime mediate su un dischetto posizionato a livello dell'STJ (DEG1). A destra: Immagine EcocolorDoppler post-operatoria a sei mesi dall'impianto (DEG1). . . . .	58
3.6	(a) In alto: foglietti in configurazione sistolica senza spessore. In basso: foglietti in configurazione sistolica con $s = 1.2mm$ . (b) Valori di EOA riportati in [96] a 30 giorni e ad un anno dall'impianto. (c) In verde i foglietti in configurazione sistolica, in azzurro l'EOA ottenuta considerando uno spessore $s = 1.2 mm$ , pari a $1.79 cm^2$ . . . . .	62

4.1	In alto: risultati della simulazione FSI svolta con LifeV in 3 istanti temporali del ciclo sistolico. In basso: le velocità della simulazione FSI ottenute in questo progetto di tesi simulando con life <sup>x</sup> in 3 istanti temporali del ciclo sistolico. . . . .	67
4.2	In figura è riportato l'andamento delle velocità nei sei diversi istanti temporali citati per tutti i pazienti. In alto: sistole; in basso: diastole. Ricordiamo che, per una questione di visualizzazione, le scale scelte per sistole e diastole sono differenti. . . . .	69
4.3	Evoluzione temporale del gradiente di pressione transvalvolare per i sei pazienti in analisi. . . . .	71
4.4	Visualizzazione di velocità (sopra) e pressioni (sotto), di tutti i pazienti, su slice al picco sistolico. . . . .	71
4.5	Visualizzazione dei pattern di WSS, al picco sistolico, per i sei pazienti in analisi. . . . .	73
4.6	In alto: andamento del WSS mediato sulla superficie della radice aortica lungo tutto il ciclo cardiaco e rappresentazione grafica della zona della radice aortica analizzata. In basso: focus sull'andamento del WSS meidato sulla superficie della radice aortica in diastole. . . . .	74
4.7	Valori di TAWSS mediato sulla superficie della radice aortica. . . . .	75
4.8	Analisi qualitativa dello stato di transizione alla turbolenza per i tre pazienti degenerati all'istante temporale $t = 0.220$ s. . . . .	76
4.9	In alto: in blu il cilindretto sfruttato per calcolo di $v_{media}(m/s)$ e del numero di Reynolds. In basso: tabella con valori $v_{media}$ e $Re_{medio}$ per tutti i sei i pazienti. . . . .	77
4.10	Analisi qualitativa dello stato di transizione alla turbolenza per tutti i sei pazienti, in radice aortica, all'istante temporale $t = 0.55$ s. I pazienti degenerati presentano un'emodinamica evidentemente più tendente alla turbolenza rispetto ai non degenerati. . . . .	79
4.11	Paziente DEG3: Q-criterion, visualizzazione frontale della radice aortica (a sinistra) e visualizzazione dal versante aortico (a destra). Sono riportate le regioni caratterizzate da un valore di $Q > 3000$ , colorate come la velocità, all'istante temporale $t = 0.55$ s. In verde sono riportati i foglietti, ad evidenziare la posizione relativa tra questi e le strutture vorticosi. . . . .	80
4.12	In alto: andamento del <i>Volume Fraction</i> in radice aortica lungo tutto il ciclo cardiaco. In basso: focus sull'andamento del <i>Volume Fraction</i> in diastole. . . . .	81

4.13 In alto: *Lato aortico* e *Lato ventricolare* dei foglietti valvolari in configurazione chiusa (diastolica) e in in configurazione aperta (sistolica). In basso: identificazione del *Lato ventricolare* e del *Lato aortico* dei foglietti valvolari come riportato in [102]. . . . . 82

4.14 In alto: andamento del WSS medio sul lato aortico dei foglietti valvolari lungo tutto il ciclo cardiaco. In basso: focus in diastole. . . . . 84

4.15 Valori di TAWSS mediato sulla superficie dei foglietti *Lato Aortico* . . . . . 85

4.16 In alto: OSI sistolico sui foglietti protesici *Lato Aortico*. In basso: OSI diastolico sui foglietti protesici *Lato Aortico*. . . . . 86

4.17 Valori di OSI diastolico mediato sulla superficie della dei foglietti *Lato Aortico*. . . . . 87

4.18 In alto: spostamenti del complesso strutturale al picco sistolico. Al centro: deformazioni del complesso strutturale al picco sistolico. In basso spostamenti e deformazioni per il paziente NODEG3 a metà della fase diastolica . . . . . 89

4.19 Distribuzione degli sforzi di Von Mises sulla superficie dell’annulus nativo rivolta verso il versante aortico, all’istante relativo al picco sistolico ( $t = 0.096\text{ s}$ ) per tutti i sei pazienti. . . . . 90

4.20 A sinistra: foglietti della valvola aortica composti da strati di fibrosa, spongiosa e ventricularis. Il flusso sul lato ventricolare induce uno sforzo laminare, mentre il lato aortico subisce uno sforzo oscillatorio [48]. A destra: visualizzazione dei vortici caratteristi della fase diastolica [101]. . . . . 92

4.21 Correlazioni tra gli indici presentati come predittivi dal presente lavoro. In alto: grafici che correlano indici calcolati sull’intero ciclo cardiaco. In particolare, a sinistra relazione tra TAWSS mediato sui foglietti e TAWSS mediato in radice aortica; a destra, relazione tra TAWSS mediato in radice aortica e Volume Fraction con valori di *Q-Criterion* maggiori di 3000. In basso: grafici che correlano indici calcolati sulla sola diastole. In particolare, a sinistra relazione tra WSS medio sui foglietti e OSI medio sui foglietti; a destra, relazione tra Volume Fraction con valori di *Q-Criterion* maggiori di 3000 e WSS medio sui foglietti. . . . . 94



## Elenco delle tabelle

1.1	Classificazione Stenosi Aortica secondo [69]. . . . .	8
1.2	Classificazione Stenosi Aortica secondo l'ACC/AHA. . . . .	8
2.1	Lista pazienti analizzati . . . . .	23
2.2	Angolo di rotazione $\theta$ per ogni paziente . . . . .	40
3.1	Confronto tra velocità ecocolordoppler a sei mesi dall'impianto e velocità simulazioni FSI ottenute da prova 1 e prova 2: . . . . .	58
3.2	Proprietà meccanico - fisiche delle due componenti strutturali. Sono riportati: $\rho$ la densità, $E$ il modulo di Young, $\nu$ il modulo di Poisson, $\lambda$ e $\mu$ le costanti di Lamè . . . . .	60

