

Utjecaj disperzije kolagenskih vlakana na rast aneurizme abdominalne aorte

Horvat, N.¹ i Karšaj, I.²

Sažetak

Eksperimentalne analize pokazuju da su kolagenska vlakna raspršena unutar stijenke aorte te da njihova raspršenost značajno utječe na mehanička svojstva stijenke. Međutim, nijedan rad do sada, koji se bavio numeričkim modeliranjem rasta aneurizme abdominalne aorte (AAA), nije uzeo u obzir disperziju vlakana. Iz tog razloga, u ovom radu je numerički model disperzije ugrađen u postojeći model rasta i restrukturiranja aorte te je analiziran utjecaj disperzije na rast AAA. Rezultati dobiveni pomoću konačnih elemenata na jednostavnom cilindričnom modelu aorte pokazuju da disperzija vlakana ima značajan utjecaj na rast aneurizme. Stoga sugeriramo da se u budućim numeričkim analizama AAA disperzija kolagenskih vlakana svakako uzme u obzir.

Ključne riječi: kolagenska vlakna, disperzija, aneurizma abdominalne aorte, rast i restrukturiranje

¹ **Nino Horvat, mag. ing. mech**, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zavod za tehničku mehaniku, Ivana Lučića 5, 10002 Zagreb, e-mail: nino.horvat@fsb.hr

² **Izv. prof. dr sc. Igor Karšaj, dipl. ing.**, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zavod za tehničku mehaniku, Ivana Lučića 5, 10002 Zagreb, e-mail: igor.karsaj@fsb.hr

1 Uvod

Ljudska aorta može se smatrati kompozitnom strukturom s kolagenskim vlaknima i glatkim mišićnim stanicama ugrađenim u izvanstraničnu matricu. Kolagenska vlakna su raspršena unutar stijenke aorte, ali se obično grupiraju u nekoliko glavnih smjerova ili familija (najmanje dvije). Eksperimentalno istraživanje objavljeno u [1] bavilo se mjerenjem disperzije kolagenskih vlakana te je kvantificiralo disperziju u tangencijalnoj ravnini aorte kao i izvan nje. Nadalje, kao i u prethodnom radu [2], uočena je značajna razlika u mikrostrukтури i disperziji vlakana između zdrave i aneurizmatične stijenke aorte. Aneurizmatična stijenka karakterizirana je s povećanom disperzijom kolagenskih vlakana, posebice disperzijom izvan tangencijalne ravnine, te lokalnim gubitkom elastina koji oslabljuje stijenku [1].

Numerička istraživanja koja su usredotočena na modeliranje promjena u stijenci aorte te na razvoj aneurizme, često koriste modele rasta i restrukturiranja (*growth and remodeling*, G&R) bazirane na metodi spregnutih smjesa (*constrained mixture theory*). G&R modeli mogu opisati procese unutar stijenke kao posljedicu različitih mehaničkih (npr. naprezanje) i kemijskih (npr. difuzija vazokonstriktora i vazodilatatora) podražaja. Međutim, niti jedan G&R model temeljen na metodi spregnutih smjesa nije do sada uzeo u obzir i modelirao disperziju kolagenskih vlakana. Neki G&R modeli imaju četiri glavna smjera ili familije kolagenskih vlakana (aksijalni, obodni i dva spiralna, npr. [3,4]) umjesto uobičajena dva spiralna smjera [5]. Promjenom pojedinačnih masenih udjela vlakana oni mogu u određenoj mjeri kompenzirati disperziju vlakana kod zdrave aorte, međutim, u slučaju aneurizme s izraženijom disperzijom, upotreba modela disperzije bila bi prikladnija. Stoga je cilj ovog rada ugradnjom modela disperzije vlakana proširiti dosadašnji G&R model te nakon toga ispitati utjecaj disperzije kolagenskih vlakana na promjene u stijenci aorte i na rast aneurizme.

U literaturi su dominantna dva različita pristupa modeliranju disperzije. Prvi pristup, *angular integration approach* (AI), razmatra energiju deformiranja svakog zasebnog vlakna kao funkciju istegnutosti vlakna i zatim integrira vlakna u svim smjerovima kako bi dobio ukupnu energiju deformiranja. Drugi pristup temelji se na generaliziranom strukturnom tenzoru (*generalized structure tensor*, GST) kao mjeri za disperziju. Taj pristup je predstavljen u [5], gdje je korišten za modeliranje rotacijski simetrične disperzije vlakana. Holzapfel et al. dodatno su proširili model kako bi mogao opisati značajno različitu disperziju vlakana u tangencijalnoj ravnini i izvan nje [6]. U sklopu ovog rada, korišten je pristup temeljen na GST jer je jednostavniji, numerički manje zahtjevan i može opisati sva eksperimentalna opažanja.

2 Metodologija

Za modeliranje rasta AAA korišten je G&R model, koji je detaljno opisan u [4]. Model je baziran na teoriji spregnutih smjesa i teoriji evoluirajućih konfiguracija kako bi opisao promjene u geometriji i strukturi stijenke aorte. U G&R model dodatno je ugrađena disperzija kolagenskih vlakana preko GST pristupa koji je detaljno opisan u [6]. Stijenka aorte modelirana je kao smjesa izotropnog elastina, obodno orijentiranih glatkih mišićnih stanica (SMC) i dvije familije kolagenskih vlakana sa nesimetričnom disperzijom oko glavnog smjera vlakna.

2.1 Implementacija modela u konačne elemente

G&R model zajedno s modelom disperzije vlakana implementiran je u program za konačne elemente FEAP [7] preko potprograma za korisnički materijalni model (UMAT) u kojima je potrebno za svaku integracijsku točku definirati Cauchyjev tenzor naprezanja i tangenti modul. Cauchyjev tenzor naprezanja računa se kao

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{2}{\det \mathbf{F}} \mathbf{F} \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} \mathbf{F}^T + \sigma^{\text{active}} \mathbf{m}^{\text{SMC}} \otimes \mathbf{m}^{\text{SMC}}, \quad (1)$$

gdje je \mathbf{F} gradijent deformiranja koji povezuje referentnu i trenutnu konfiguraciju smjese, \mathbf{C} je desni Cauchy-Greenov tenzor, a σ^{active} je aktivno naprezanje mišićnih stanica u trenutnom smjeru \mathbf{m}^{SMC} mišićnih vlakana. Energija deformiranja kolagenskih vlakana jednaka je

$$W^k = \frac{c_2}{4c_3} \left\{ \exp \left[c_3 \left(I_4^k - 1 \right)^2 - 1 \right] \right\}, \quad k=1,2, \quad (2)$$

pri čemu su c_2 i c_3 materijalni parametri. Disperzija vlakana ugrađena je u energiju deformiranja preko invarijante I_4^k koja je definirana kao

$$I_4^k = \text{tr} \left(\mathbf{H}^k(\tau) \mathbf{C}_{n(\tau)}^k(s) \right), \quad \mathbf{C}_{n(\tau)}^k = \left(\mathbf{F}_{n(\tau)}^k(s) \right)^T \mathbf{F}_{n(\tau)}^k(s), \quad (3)$$

gdje je $\mathbf{F}_{n(\tau)}^k(s)$ gradijent deformiranja između prirodne konfiguracije konstituenta k proizvedenog u trenutku τ i trenutne konfiguracije smjese u trenutku s , te se računa kao

$$\mathbf{F}_{n(\tau)}^k(s) = {}^s \mathbf{F} \mathbf{G}^k(\tau), \quad (4)$$

pri čemu je $\mathbf{G}^k(\tau)$ tenzor pred-istezanja s kojim je vlakno k u trenutku proizvodnje τ ugrađeno u izvanstaničnu matricu, a ${}^s \mathbf{F}$ gradijent deformiranja smjese iz trenutka τ u trenutak s ; vidi sliku 1 u [8] za detaljniji opis. GST tenzor koji opisuje disperziju vlakana definiran je izrazom

$$\mathbf{H}^k(\tau) = A \mathbf{I} + B \mathbf{m}^k(\tau) \otimes \mathbf{m}^k(\tau) + (1 - 3A - B) \mathbf{m}^n(\tau) \otimes \mathbf{m}^n(\tau), \quad k = 1, 2, \quad (5)$$

gdje je $\mathbf{m}^k(\tau)$ jedinični tenzor u tangencijalnoj ravnini u glavnom smjeru vlakna u trenutku proizvodnje τ , a $\mathbf{m}^n(\tau)$ je jedinični tenzor okomit na tangencijalnu ravninu. Konstante A i B definirane su kao

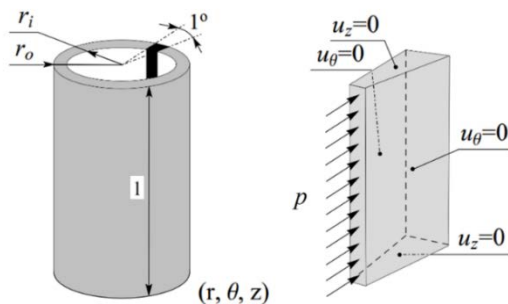
$$A = 2\kappa_{\text{op}} \kappa_{\text{ip}}, \quad B = 2\kappa_{\text{op}} (1 - 2\kappa_{\text{ip}}). \quad (6)$$

Parametar $\kappa_{\text{ip}} \in [0, 1]$ opisuje disperziju u tangencijalnoj ravnini, dok $\kappa_{\text{op}} \in [0, 1/2]$ opisuje disperziju izvan tangencijalne ravnine. Specijalni slučaj s $\kappa_{\text{ip}} = 0$, $\kappa_{\text{op}} = 1/2$ odgovara savršeno usmjerenim vlaknima, dok slučaj s $\kappa_{\text{ip}} = 1/2$, $\kappa_{\text{op}} = 1/3$ odgovara izotropnoj disperziji. Izrazi (5) i (6) preuzeti su iz [6] uz malo modificiranu notaciju kako bi se uklopili u postojeći G&R model.

2.2 Proračunski model aorte

Stijenka aorte modelirana je kao troslojna struktura s različitim udjelima strukturalno bitnih konstituenata (elastina, kolagenska i SMC) u svakom sloju. Materijalni parametri modela definirani su slično kao u [4], međutim, umjesto četiri, modelirane su samo dvije familije kolagenskih vlakana. Za svaki sloj, glavni kutovi vlakana i parametri disperzije uzeti su iz slike 7 u [1]. Kao prvi korak u istraživanju utjecaja disperzije, korišten je pojednostavljeni osnosimetrični cilindrični model aorte s vremenski konstantnim parametrima disperzije. Zbog osnosimetričnosti, modeliran je samo dio cilindra, kao što prikazuje slika 1, koji je zatim diskretiziran s 12 heksaedarskih Q1P0 konačnih elemenata u radijalnom smjeru.

Svaka analiza započeta je od geometrije zdrave aorte za koju su poznati svi strukturalni parametri, a kako bi se modelirale promjene sa središta aneurizme, elastin je postepeno razgrađivan s vremenski ovisnom funkcijom. Zbog jednostavnosti, razgradnja elastina nije se prostorno mijenjala. Također, kako bi se uzelo u obzir odumiranje mišićnih stanica zbog gubitka veze s okolinom (*anoikis*), razgradnja SMC bila je povezana s razgradnjom elastina.



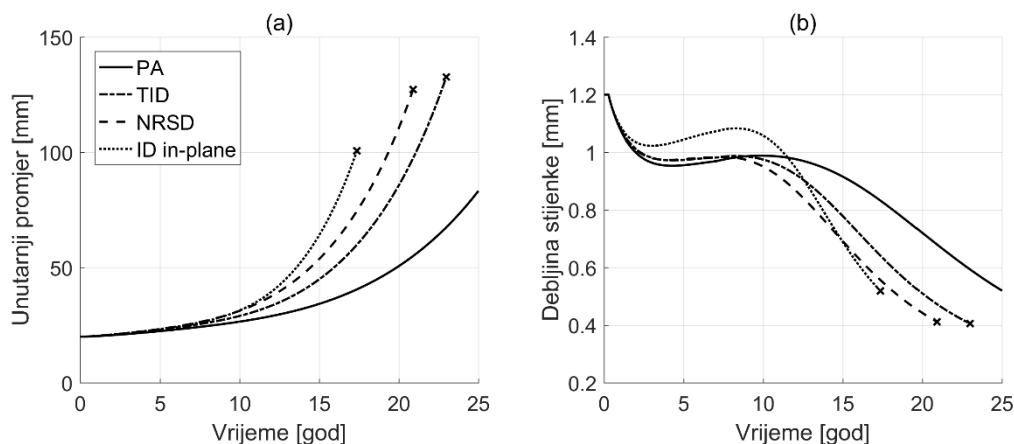
Slika 1. Geometrija i rubni uvjeti proračunskog modela aorte.

3 Rezultati

U sklopu rada, analiziran je utjecaj različitih tipova disperzije na rast AAA. Rezultati su prikazani na slici 2 za četiri različita slučaja disperzije kolagenskih vlakana. Za rotacijski nesimetričnu disperziju (NRSD), parametri disperzije uzeti su iz [1] te su različiti za svaki sloj. U ostalim slučajevima, parametri disperzije bili su jednaki u sva tri sloja i iznosili su redom: $\kappa_{ip} = 0.111$, $\kappa_{op} = 0.45$ za transversalno izotropnu disperziju (TID), $\kappa_{ip} = 0$, $\kappa_{op} = 0.5$ za savršeno usmjerena vlakna (PA) i $\kappa_{ip} = 0.5$, $\kappa_{op} = 0.5$ za izotropnu disperziju u tangencijalnoj ravnini (ID in-plane).

Rezultati (slika 2.a) pokazuju da povećanje disperzije, tj. približavanje izotropnoj disperziji, povećava brzinu rasta aneurizme i posljedično vjerojatnost rupture. Najmanja brzina rasta zabilježena je kod slučaja sa savršeno usmjerenim vlaknima, dok je kod slučaja s izotropnom disperzijom u tangencijalnoj ravnini zabilježena najveća brzina rasta. Zanimljivo je za napomenuti da je, prema mjerenjima u [1], za AAA karakteristična povećana disperzija vlakana. Pretpostavlja se da do pojave ruptare dolazi kod brzina rasta oko 1 cm/god. Slika 2.b pokazuje da se debljina stijenke u početku smanjila zbog razgradnje elastina nakon čega je,

ovisno o promatranom slučaju, ostala konstantna ili se počela vraćati prema početnoj vrijednosti. Nakon otprilike 10 godina, vidljivo je značajno stanjivanje stijenke uslijed naglog povećanja promjera, što dovodi do povećanja naprezanja i u konačnici rupture. Kod slučaja sa savršeno usmjerenim vlaknima zabilježen je najmanji pad u debljini stijenke. U svim analizama, neovisno o disperziji, stijenka se značajno stanjila, što nije u skladu s mjerenjima u [1] koja pokazuju da je debljina aneurizmatične stijenke otprilike jednaka debljini zdrave stijenke. Međutim, bitno je napomenuti da su u aneurizmatičnoj stijenci, u značajnoj mjeri prisutni dodatni konstituenti poput adipocita i upalnih stanica [9]. Oni svakako doprinose povećanju mase i debljine stijenke, međutim, zbog zanemarivih mehaničkih svojstava nisu uzeti u obzir u G&R modelu.



Slika 2. Promjena unutarnjeg promjera (a) i debljine stijenke (b) cilindričnog modela AAA za četiri različita slučaja disperzije: savršeno usmjerena vlakna (PA), transverzalno izotropna disperzija (TID), rotacijski nesimetrična disperzija (NRSD) i izotropna disperzija u tangencijalnoj ravnini (ID in-plane). Predviđena ruptura aneurizme označena je s „x“.

4 Zaključak

Numerički model disperzije kolagenskih vlakana uspješno je ugrađen u postojeći G&R model. Pomoću metode konačnih elemenata, na osnosimetričnom cilindričnom modelu aorte ispitan je utjecaj različitih tipova disperzije na AAA, a rezultati su pokazali da disperzija kolagenskih vlakana ima značajan utjecaj na rast aneurizme. Kako bi se dobila jasnija slika utjecaja disperzije, potrebna su dodatna ispitivanja na geometrijski kompleksnijem modelu fuziforme aneurizme. Također, pomoću konstantnih parametara disperzije nije moguće točno opisati aneurizmatičnu stijenku aorte, za koju je disperzija vlakana značajno različita u odnosu na zdravu stijenku. Međutim, iz dobivenih preliminarnih rezultata, može se zaključiti da je disperzija kolagenskih vlakana vrlo bitan faktor i da se ne bi smjela zanemarivati u budućim analizama rasta AAA.

Zahvala

Ovaj rad je financirala Hrvatska zaklada za znanost projektima IP-2014-09-7382 i DOK-2015-10-3164.

Literatura

- [1] Niestrawska, J.A., Viertler, C., Regitnig, P., Cohnert, T.U., Sommer, G., Holzapfel, G.A.; Microstructure and mechanics of healthy and aneurysmatic abdominal aortas: experimental analysis and modelling.; *Journal of The Royal Society Interface*; 2016.; 13(124); 20160620.
- [2] Gasser, T.C., Gallinetti, S., Xing, X., Forsell, C., Swedenborg, J., Roy, J.; Acta Biomaterialia Spatial orientation of collagen fibers in the abdominal aortic aneurysm ' s wall and its relation to wall mechanics.; *Acta Biomaterialia*; 2012.; 8(8); 3091–3103
- [3] Virag, L., Wilson, J.S., Humphrey, J.D., Karšaj, I.; A Computational Model of Biochemomechanical Effects of Intraluminal Thrombus on the Enlargement of Abdominal Aortic Aneurysms.; *Annals of Biomedical Engineering*; 2015.
- [4] Horvat, N., Virag, L., Holzapfel, G.A., Sorić, J., Karšaj, I.; A finite element implementation of a growth and remodeling model for soft biological tissues: Verification and application to abdominal aortic aneurysms.; *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*; 2019.; 352; 586–605
- [5] Gasser, T.C., Ogden, R.W., Holzapfel, G.A.; Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations.; *Journal of the Royal Society Interface*; 2006.; 3(6); 15–35
- [6] Holzapfel, G.A., Niestrawska, J.A., Ogden, R.W., Reinisch, A.J., Schriefl, A.J.; Modelling non-symmetric collagen fibre dispersion in arterial walls.; *Journal of the Royal Society Interface*; 2015.
- [7] Taylor, R.; FEAP - Finite element analysis program; version 8.4. 2013.
- [8] Karšaj, I., Sorić, J., Humphrey, J.D., Karšaj, I., Sorić, J., Humphrey, J.D.; A 3-D framework for arterial growth and remodeling in response to altered hemodynamics.; *International Journal of Engineering Science*; 2010; 48(11); 1357–1372
- [9] Niestrawska, J.A., Regitnig, P., Viertler, C., Cohnert, T.U., Babu, A.R., Holzapfel, G.A.; The role of tissue remodeling in mechanics and pathogenesis of abdominal aortic aneurysms.; *Acta Biomaterialia*; 2019.;