

Applicazioni CAE nel Healthcare

A cura di **Carlo Gomasca**, ANSYS Italia, Milano

Ciò che rende speciale l'Healthcare, anche per i produttori di software CAE, è la complessità del corpo umano, un "sistema" che interagisce con un ambiente a sua volta altamente complesso, nonché il ridotto, o del tutto assente, margine di errore concesso. Per questo l'healthcare è un banco di prova importante, anche più di altri settori, per sviluppare e validare nuovi strumenti e metodologie di analisi CAE.

Le applicazioni CAE sono le più diverse e a volte sorprendenti. Ingiustamente, tra le meno conosciute troviamo quelle che riguardano l'ambito "healthcare", dove oggetto dell'analisi sono aspetti fisiologici. In realtà l'opportunità di simulazione sul gran numero di geometrie e condizioni che rappresentano la variabilità umana è riconosciuta da tempo nella letteratura di settore, dove prende il nome di fase di test in silico, come primo passo necessario prima di iniziare la costosa sperimentazione in vitro e in vivo.

Cominciamo con l'inquadrare il contesto dei tre principali segmenti di ricerca:

- Le biotecnologie si occupano dei nuovi prodotti biologici in cui DNA e nano-compositi svolgono un ruolo importante.
- Farmaceutico: progettazione, produzione e commercializzazione di farmaci.
- Biomedico: riguarda dispositivi biomedicali, impianti e tecnologia di "imaging".

La segmentazione può essere estesa considerando i sistemi umani coinvolti: scheletrico, cardiovascolare, respiratorio, digestivo, urinario, uditiva e oftalmologico, oppure basandosi sulle applicazioni, come somministrazione di medicinali, diagnosi, e della medicina personalizzata, dispositivi e prodotti di consumo.

Il supporto CAE, in silico, è presente in tutte queste categorie, con investimenti R&D crescenti. Ciò che rende speciale l'healthcare, anche per i produttori di software CAE, è la complessità del corpo umano, un "sistema" che interagisce con un ambiente a sua volta altamente complesso, nonché il ridotto, o del tutto assente, margine di errore concesso. Per questo l'healthcare è un banco di prova importante, anche più di altri settori, per sviluppare e validare nuovi strumenti e metodologie di analisi CAE.

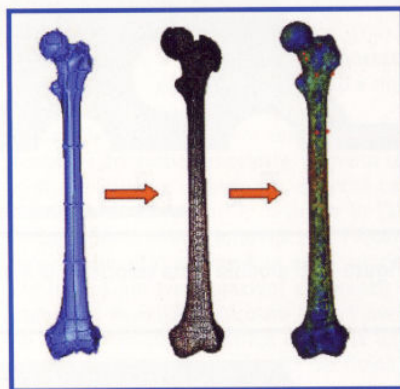
Vediamo alcuni filoni di ricerca che si avvalgono di simulazioni fluidodinamiche, strutturali, elettromagnetiche.

Ortopedia

Comprende analisi dell'anca, della colonna vertebrale, del ginocchio, della spalla e altri. Un requisito fondamentale è la possibilità di testare in silico impianti in grado di tenere in considerazione la variabilità umana.

Il Laboratorio di Tecnologia Medica dell'Istituto Ortopedico Rizzoli sta svolgendo un'attività all'avanguardia assoluta in questo campo.

I ricercatori stanno mettendo a punto meto-



La procedura messa a punto dall'Istituto Ortopedico Rizzoli costruisce il modello FEM del femore di un paziente tramite morphing di femori classificati in database, abbattendo i tempi di calcolo.

dologie di analisi mirate sia alla prevenzione che alla cura della rottura del femore, spesso causata dall'osteoporosi.

L'obiettivo è quello di eseguire l'analisi strutturale FEM del femore di ciascun paziente, per consentire la più accurata valutazione del rischio di frattura.

Il punto centrale è quello di rendere tale processo veloce, oltre che, superfluo dirlo, accurato e rigoroso.

Il primo passo è stata la digitalizzazione di un elevato numero di femori, partendo da acquisizione TAC. Il database è servito a identificare i parametri morfologici distintivi, per poi procedere ad una catalogazione rigorosa. Il database è stato poi completato con l'analisi FEM dei femori classificati.

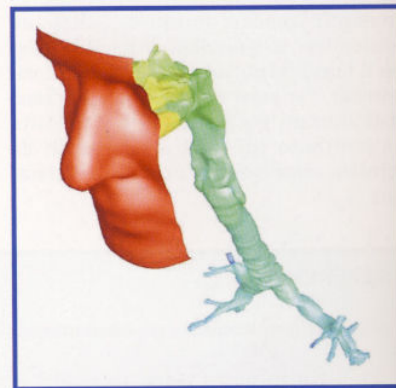
La TAC del singolo paziente può essere rapidamente confrontata con i femori in database, in ragione di una serie di marcatori di posizione, per individuare il più simile, già meshato e calcolato. Questo viene quindi sottoposto ad una procedura di morphing, sviluppata da ANSYS Inc., per "sovrapporlo" al femore "patient specific". La procedura permette di completare l'intera analisi FEM in pochi minuti, con una riduzione del 78% ottenuta dal morphing rispetto al tempo di meshatura tramite catena di modellazione classica.

Un altro aspetto fondamentale a cui i ricercatori dello IOR hanno prestato attenzione è che la procedura sia robusta ed eseguibile da parte di un operatore debitamente formato, senza tuttavia essere un analista CAE. Lo svi-

luppo degli strumenti di automazione, morphing, calcolo, template di report, di ANSYS trova grande beneficio in un banco di prova così severo.

Somministrazione di medicinali

L'efficacia nella somministrazione di medicinali è una sfida importante per le aziende farmaceutiche: un ottimo farmaco è inefficace se non arriva dove serve. Ad esempio, nel caso della somministrazione per via respiratoria il punto centrale è la capacità di modellare il distacco del principio attivo dal vettore all'interno dell'inhalatore e tracciarne il percorso delle particelle nelle vie respiratorie. La piena comprensione di questo meccanismo può portare a sensibili risparmi di costo sia per l'industria farmaceutica che per le organizzazioni sanitarie.



Lo sviluppo delle tecnologie di "imaging", per l'acquisizione dettagliata delle caratteristiche geometrico-fisiologiche (in questo caso le vie respiratorie) fino alla realizzazione di un modello CAE rigoroso, è cruciale per la messa a punto di metodologie di analisi "patient-specific".

Dispositivi cardiovascolari

Dispositivi cardiovascolari, quali stent, valvole cardiache, sistemi di circolazione extracorporea, filtri, pompe, ma anche analisi di circolazione arteriosa e venosa.

L'analisi del flusso di sangue (emodinamica) ha molti importanti esponenti in Italia, a partire dall'Istituto Superiore di Sanità, ai gruppi di ricerca, tra gli altri, del Politecnico

di Milano, di Torino, di aziende italiane o divisioni italiane di aziende multinazionali del settore.

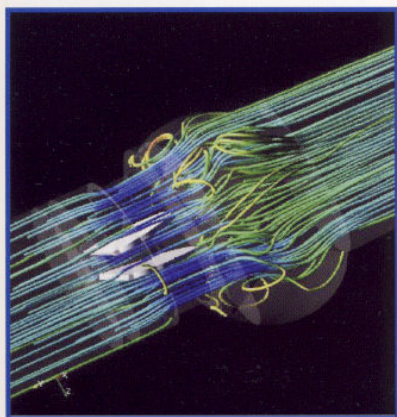
Come nelle più tipiche applicazioni ingegneristiche, i limiti della sperimentazione "fisica" sono l'accesso ottico, il dettaglio delle misurazioni, la difficoltà degli studi parametrici. Per questo si fa sempre più ricorso alla simulazione.

Pochi studi di flusso hanno però le complessità dell'emodinamica.

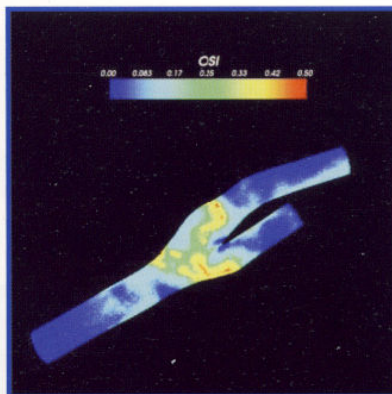
Innanzitutto il fluido: il sangue è composto da plasma, la parte fluida vera e propria, e da costituenti ematici, globuli e piastrine. Da questa composizione deriva il fatto che la viscosità è dipendente dal gradiente di velocità, cioè il sangue non può essere modellato rigorosamente come fluido Newtoniano. Inoltre gli elementi corpuscolari non possono subire sollecitazioni eccessive, pena il loro danneggiamento e conseguenze nocive (emolisi, trombogenesi e fenomeni infiammatori in genere). Ecco allora che ricercatori e progettisti di device medicali impiantabili devono sempre porre massima attenzione ai valori di shear stress e ad una serie di altri parametri specifici ad essi correlati.

In secondo luogo le condizioni di flusso nel corpo umano: si tratta di un flusso pulsatile, per di più in "condotti" non sempre rigidi. A questo si deve aggiungere il fatto che il sistema circolatorio è estremamente ampio: volendone analizzare un tratto, le condizioni di velocità/pressione in ingresso/uscita ai bordi numerici del modello dipendono fortemente da ciò che si trova sia a monte che a valle. Perciò un modello accurato deve includere l'implementazione di modelli accoppiati 3D/0D che, grazie all'equivalente di una rete elettrica (RLC), permettono di non semplificare brutalmente queste particolari condizioni fluidodinamiche.

Anche chi si occupa di fluidodinamica in ambito chirurgico esamina le comuni caratteristiche del flusso, ad esempio indagando gli angoli di attacco dei by-pass più favorevoli per evitare ristagni o separazioni, piuttosto che per la riduzione delle perdite di carico, al fine di minimizzare l'impegno cardiaco (ad esempio nel caso della modellazione di una TCPC, Total Cavo Pulmonary Connection). In questo, un filone a cui si pone particolare attenzione per la particolare delicatezza dei pazienti coinvolti è la chirurgia pediatrica.



Flusso attraverso una valvola cardiaca.



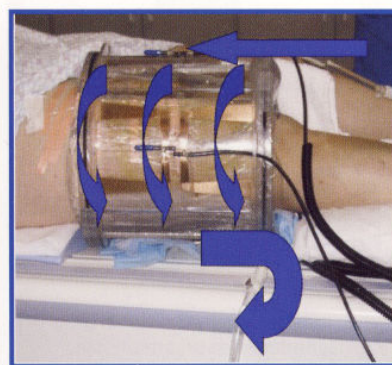
Distribuzione di indice di parete OSI in un modello di carotide ricostruita da immagini biomedicali. OSI, come TAWSS, RRT e altri, sono indici direttamente correlati al rischio di eventi patologici.

Nei dispositivi cardiovascolari infine all'emodinamica si affiancano specifiche e requisiti di carattere strutturale, che anche in questo caso sottolineano l'utilità di analisi multifisiche. Nel caso di dispositivi impiantati, obiettivi comuni sono evitare di indurre effetti collaterali indesiderati, invasività minima, durabilità di 10 anni o più.

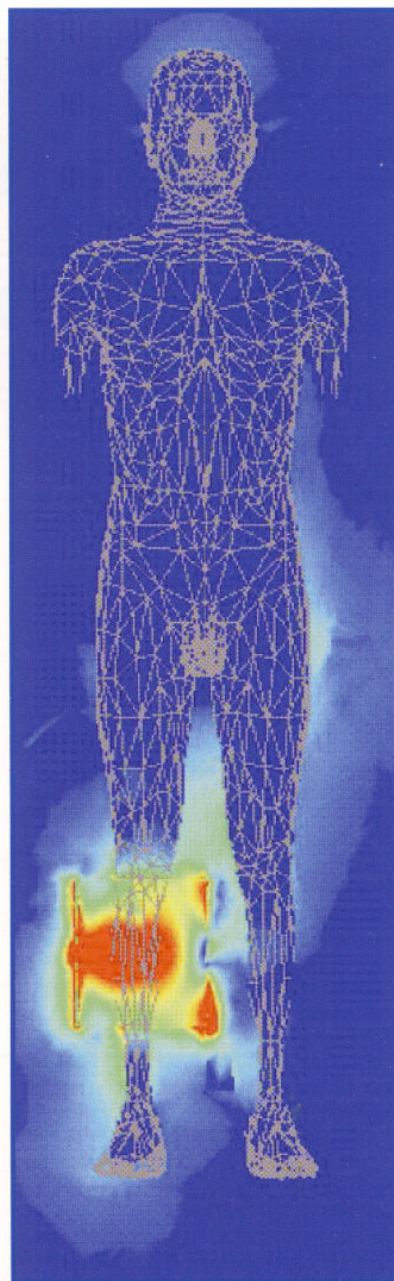
Un discorso a sé riguarda pacemaker e defibrillatori, ovvero i dispositivi per il Cardiac Rhythm Management. Gli sviluppi in questo ambito sono tra i più rapidi nell'intero comparto healthcare e la multi-fisicità va ad abbracciare anche aspetti elettromagnetici e termici.

Terapie anti-tumorali

Una delle armi in questa guerra è l'ipertermia, cioè il riscaldamento localizzato della parte in cura, usata già dagli antichi egizi attraverso l'applicazione di argilla e acqua. Più recentemente, l'ipertermia è riconosciuta come procedura medica dal 1984, ma a lungo si sono incontrate difficoltà nel metterla a punto l'applicazione ottimale, sia per riuscire a colpire con precisione il bersaglio attraverso un campo termico generato da un campo elettromagnetico, sia per evitare effetti collaterali come bruciature o esposizione a campi elettromagnetici nocivi. Gli applicatori attuali sono costituiti da dei sistemi di antenne che generano un campo elettromagnetico oppor-



Applicatore per terapia ipertermia e schema del sistema di raffreddamento tramite flusso d'acqua.



Campo elettromagnetico sul paziente.

tunamente indirizzato. Questo si traduce nelle sorgenti termiche efficaci. Un sistema di raffreddamento, tramite flusso d'acqua, protegge dal riscaldamento eccessivo le parti a contatto diretto con l'applicatore.

L'integrazione degli strumenti di analisi multi fisica di ANSYS ha supportato lo sviluppo di questi applicatori: Ansoft HFSS, ANSYS Mechanical e FLUENT hanno permesso di realizzare il prototipo virtuale completo, rimuovendo assunzioni o semplificazioni nella modellazione.

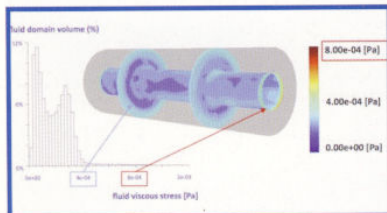
Il modello completo ha incluso anche il corpo umano (oltre 300 "parti" tra ossa, muscoli e organi), in quanto ricevitore del campo elettromagnetico e veicolo di trasmissione termica. Quest'ultimo aspetto vede ulteriori sviluppi poiché, soprattutto a livello locale, nelle zone di maggior interesse, è

importante includere anche la modellazione dettagliata della variazione di scambio termico in funzione delle caratteristiche di circolazione sanguigna.

Biotechologie

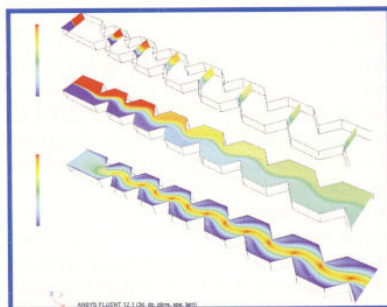
Gli esempi sono numerosi. Tra questi:

- I bio-reattori usati per la cultura di cellule, devono garantire lo stabilirsi delle condizioni fissate dai protocolli di ricerca. Pongono aspetti di modellazione multi-scala e multi-fase e anche di modellazione dell'attività metabolica cellulare.



Schema di un bio-reattore rotante e visualizzazione della sollecitazione meccanica cellulare.

- Dispositivi micro-fluidici: consentono di trattare piccole quantità di fluidi, anche biologici, offrendo numerosi vantaggi rispetto ai dispositivi tradizionalmente utilizzati nell'ambito delle analisi di laboratorio. In particolare i micromixers sono utilizzati frequentemente per ottenere il miscelamento necessario tra un dato reagente e un campione di fluido da sottoporre ad analisi. Lo studio parametrico di questi dispositivi tramite fluidodinamica computazionale consente l'individuazione delle configurazioni più efficienti in funzione delle esigenze progettuali specifiche. Un altro esempio sono i dispositivi per l'amplificazione di segmenti di DNA, che sfruttano il fenomeno della convezione naturale per la movimentazione del fluido in un circuito chiuso tra due differenti temperature. In tali dispositivi la velocità con cui il campione effettua un ciclo termico è strettamente correlata al campo di temperature che si genera, quindi l'analisi computazionale permette l'ottimizzazione del dispositivo mediante lo studio parametrico di alcune grandezze significative. Ancora, dispositivi microfluidici per l'ottenimento di gradienti di concentrazione per test farmacologici su cellule in vitro, finalizzati ad esempio all'ottimizzazione di terapie anti-osteoporotiche.



Campi di concentrazione e di velocità in un micro-mixer.

La crescita delle prestazioni hardware e software ha permesso importanti passi avanti nell'indagine di queste ed altre applicazioni. Altra strada resta da compiere e le possibilità applicative sono anche più ampie.

La complessità dei fenomeni in esame, la loro natura strettamente multi-fisica, l'assenza di un margine di errore accettabile, la singolarità di ogni caso (da cui la spinta a sviluppare strumenti e metodologie "patient

specific" robuste e realmente applicabili in tempi clinicamente congruenti) fanno del settore healthcare il banco di prova severo e trainante nello sviluppo degli strumenti CAE. Nel 2009 ANSYS ha già fornito tecnologia software per applicazioni "patient specific" a due ospedali: CHU Montpellier e HUG Ginevra. La previsione è quindi che, prima della fine del decennio, l'analisi CAE verrà ampiamente usata in un numero elevato di ospedali.

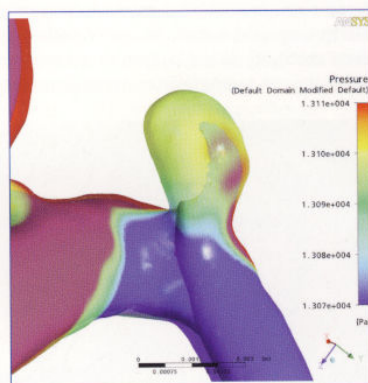
L'articolo è stato scritto grazie al gentile contributo di ricercatori attivi negli ambiti di applicazione citati:

- Ortopedia: Lorenzo Grassi - Istituto Ortopedico Rizzoli.
Nota: Lo studio descritto è parzialmente finanziato dalla comunità europea (progetto VPHOP, FP7-ICT2008-223865) e dal programma di ricerca Regione-Università 2007-2009 Emilia Romagna.
 - Dispositivi Cardiovascolari: Mauro Grigioni e Giuseppe D'Avenio - Istituto Superiore di Sanità, Raffaele Ponzini - CILEA, Umberto Morbiducci - Politecnico di Torino, Gabriele Dubini - Politecnico di Milano.
 - Ipertermia anti-tumorale: Massimo Capodiferro - ANSYS Italia.
 - Bio-reattori: Filippo Consolo - Politecnico di Torino.
 - Dispositivi micro-fluidici: Francesca Nason - Politecnico di Milano.
- Per approfondimenti: <http://www.ansys.com/industries/healthcare/>

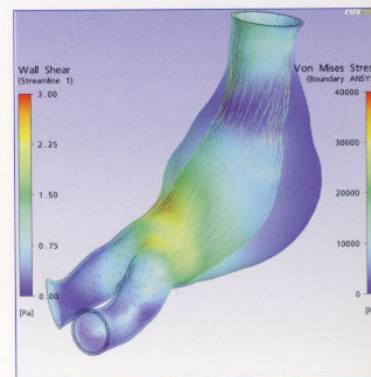
Il progetto @neurIST: una soluzione "patient specific" per gli aneurismi

L'obiettivo del progetto @neurIST è aiutare i medici a capire e gestire gli aneurismi cerebrali. Un aneurisma è una sorta di rigonfiamento dovuto a un indebolimento delle pareti delle arterie, la cui rottura porta spesso al decesso. @neurIST vuole fornire previsioni "individuali" riguardo alle probabilità di rottura dell'aneurisma. ANSYS partecipa al progetto integrando le sue migliori tecnologie di simulazione nella toolchain del progetto: il flusso di lavoro automatizzato parte riunendo molteplici referti con i dati dei pazienti - tra cui TAC, raggi X, angiogrammi e altri test di routine - trasformandoli in rappresentazioni 3-D che sono alla base delle simula-

zioni eseguite grazie al software ANSYS. In questo modo le équipe mediche saranno in grado di valutare la minaccia di rottura rispetto alla necessità di un intervento chirurgico rischioso. Inoltre le informazioni possono essere utilizzate in altri sistemi software @neurIST da medici, ricercatori e ingegneri presso ospedali, università o aziende produttrici di strumenti medici per sviluppare protocolli di intervento ottimali e trattamenti personalizzati. I partner del progetto stanno raccogliendo e analizzando i dati clinici in attesa dello sviluppo di best practice e, forse, di individuare le cause determinanti di tale patologia.



Pressione sulle pareti di un'arteria in corrispondenza di un aneurisma. Results courtesy @neurIST project (European Commission Framework 6:IST-2004-027703).



Simulazione Fluid-Structure Interaction bi-direzionale del flusso in un aneurisma aortico. Pareti colorate con gli sforzi di Von Mises, linee di flusso colorate con lo shear stress.