

MEĐUDJELOVANJE INTRALUMINALNOG TROMBA I ANEURIZMATIČNE STIJENKE AORTE

Virag, L., Wilson, J. S., Karšaj, I. & Humphrey, J. D.

Sažetak: Aneurizma abdominalne aorte (AAA) je nepovratno, lokalizirano proširenje infrarenalne aorte koje u većini (oko 80%) slučajeva sadrži intraluminalni tromb (ILT). Ovdje predstavljen je prvi model rasta i restrukturiranja aneurizme abdominalne aorte koji uzima u obzir sveobuhvatni utjecaj intraluminalnog tromba na stijenku aorte: kako s mehaničkog gledišta (utjecaj tromba na raspodjelu naprezanja unutar stijenke aorte, a time i na proizvodnju i uklanjanje strukturalno bitnih dijelova stijenke aorte), tako i sa biokemijskog (utjecaj proteolitički aktivnog intraluminalnog tromba na povećanje razgradnje komponenti stijenke krvne žile), u nadi da će to pomoći boljem razumijevanju patofiziologije aneurizmi. Model će biti ograničen na osnosimetričnu cilindričnu geometriju.

Gljučne riječi: Aneurizma abdominalne aorte, intraluminalni tromb, rast i restrukturiranje

1 UVOD

Aneurizma abdominalne aorte (AAA) je kronični degenerativni poremećaj, trajno i nepovratno lokalizirano proširenje aorte i čest uzrok smrti kod starijih osoba. Iako sam proces nastanka AAA nije poznat, poznati su rizični faktori poput muškog spola, starosne dobi, pušenja, hipertenzije, plućnih bolesti i bolesti krvožilnog sustava. AAA se definira ili kao infrarenalna aorta s promjerom većim od 30 mm, ili kao 50%-tno proširenje u odnosu na neki bliski presjek. Liječenje AAA se svodi na operativni zahvat, a trenutno jedini kriteriji za slanje pacijenta na operaciju je maksimalni promjer aneurizme veći od 5-5,5 cm i iskustvo liječnika. Istraživanja su pokazala da, iako je rizik od rupture zasigurno povezan s maksimalnim promjerom, korištenje samo tog pokazatelja za odlučivanje o odlasku na operaciju ne samo da može dovesti do nepotrebnih operativnih zahvata u slučaju stabilnih velikih aneurizmi, nego može isključiti neke potrebne (aneurizme promjera manjeg od 5 cm kod kojih je došlo do rupture). Studije su pokazale da u 10-24% slučajeva aneurizme manje od 5 cm dožive rupturu, ali i da 25-54% aneurizmi većih od 7,1 cm ne rupturira, [1]

2 METODOLOGIJA

Stijenka aorte se sastoji od tri sloja: intime, medije i adventicije. Svaki od slojeva ima različiti udio strukturalno bitnih dijelova koji daju krutost stijenci: kolagena, elastina i glatkih mišićnih stanica. Rodriguez et al. ([9]) su potaknuli istraživanja na području matematičkog modeliranja rasta, odnosno promjena u masi, i restrukturiranja, tj. promjene mikrostrukture, mekih tkiva. Modeliranje rasta i restrukturiranja (*growth and remodeling*, G&R) arterija je dobro istraženo. Mi koristimo pristup prema [3],

odnosno matematički model iz [5] i [6]. Model se temelji na tri osnovne pretpostavke: prvo, elastin, kolagena vlakna i mišićne stanice se unutar smjese zajedno deformiraju (*constrained mixture theory*); drugo, mišićne stanice i kolagena vlakna se kontinuirano obnavljaju, za razliku od elastina koji se nakon rođenja više ne proizvodi; i treće, svaki strukturalno bitni dio proizveden u trenutku τ je položen u izvanstatičnu matricu s početnim istežanjem $\mathbf{G}^k(\tau)$, odnosno homeostatskom vrijednosti naprezanja/deformacije. Masa svakog konstituenta se mijenja u vremenu, ovisno i brzini stvaranja/uklanjanja mase strukturalno bitnog dijela \dot{m}^k i funkciji uklanjanja (*survival function*), prema [3]. Primjerice, masa dijela k u trenutnom trenutku s opisujemo izrazom:

$$M^k(s) = M^k(0)Q^k(s) + \int_0^s \dot{m}^k(\tau)q^k(s-\tau)d\tau, \quad (1)$$

gdje je M^k ukupna masa dijela k (mišićne stanice, 4 familije kolagenih vlakana), q^k je funkcija uklanjanja, te $Q^k(s) = q^k(s-0)$.

Anizotropno, Cauchyjevo naprezanje aorte se zadaje kao:

$$\mathbf{t} = \frac{2}{\det(\mathbf{F})} \mathbf{F} \frac{\partial W}{\partial \mathbf{C}} \mathbf{F}^T + t^{\text{active}} \mathbf{e}_\theta \otimes \mathbf{e}_\theta, \quad (2)$$

gdje je \mathbf{F} gradijent deformiranja koji povezuje trenutnu konfiguraciju i konfiguraciju neopterećene smjese, \mathbf{C} je desni Cauchy-Greenov tenzor, t^{active} je kontraktilnost mišićnih stanica u cirkularnom smjeru, a W funkcija energije deformiranja izračunata preko pravila smjesa kao $W = \sum_k W^k$. U taj izraz su maseni udjeli pojedinog

strukturalnog dijela k uračunati u W^k , kao u [4]:

$$W^k(s) = \frac{M^k(0)}{\sum_k M^k(s)} \hat{W}^k(\mathbf{C}_{n(0)}^k(s)) Q^k(s) + \int_0^s \frac{\dot{m}^k(\tau)}{\sum_k M^k(s)} \hat{W}^k(\mathbf{C}_{n(\tau)}^k(s)) q^k(s-\tau) d\tau. \quad (3)$$

U jednadžbi (3) \hat{W}^k označava funkciju specifične energije deformiranja za svaki strukturalno bitni dio.

U 80% AAA dolazi od oštećenja endotelnih stanica, zbog čega krv dolazi u dodir s kolagenom i stvara se intraluminalni tromb (ILT), [10; 12], s proteolitički aktivnim luminalnim slojem. Za razliku od modeliranja arterija, modeli razvijeni za opisivanje nastanka i razvijanja tromba se odnose samo na privremene krvne ugruške koji nestaju unutar nekoliko sati ili dana i ne bave se njegovim utjecajem na krvnu žilu, nego isključivo zgrušnjavanjem krvi (tj. stvaranjem fibrina, fibrinogenezom), te njegovom razgradnjom pomoću plazmina (fibrinolizom). Iz tog razloga smo razvili novi matematički model temeljen na eksperimentalnim rezultatima koji se mogu pronaći u literaturi. Model opisuje nastanak i rast intraluminalnog tromba, kao i razvoj njegovih mehaničkih svojstava i pod osnovnom pretpostavkom da unutarnji promjer, odnosno površina kroz koju teče krv, ostaje nepromijenjen pod konstantnim vanjskim opterećenjem. Tromb na stijenku ima mehanički i biokemijski utjecaj. Inzoli et al. ([4]) prvi su predložili mogućnost da ILT može služiti kao mehanička zaštita stijenke AAA od prevelikih naprezanja. Da bi izračunali mehanički utjecaj tromba na stijenku, moramo izračunati koliki dio naprezanja tromb može preuzeti. Naprezanje u trombu je

modelirano na sličan način kao i u stijenci. Funkcija energije deformiranja za fibrin se temelji na modelu iz [11]:

$$\hat{W}^f = \mu(I_1 - 3) + \frac{k_1}{k_2} \left[\exp(k_2(I_1 - 3)^2) - 1 \right]. \quad (4)$$

gdje su μ , k_1 i k_2 parametri slični naprezanju (mjere se u kPa), dok je $I_1 = \text{tr}(\mathbf{C})$. U intramedijalnom i abluminamom sloju, vlačnoj čvrstoći osim fibrina doprinose i produkti degradacije fibrina (FDPs). S obzirom da se gubi vlaknasta struktura, koristimo Neo-Hookeov oblik funkcije energije deformacije:

$$\hat{W}^{\text{FDP}} = \mu^{\text{FDP}} \text{tr}(\mathbf{C}_{n(\tau)}^{\text{FDP}} - \mathbf{1}) \quad (5)$$

Za definiranje mehaničkih svojstava tromba su bitni i eritrociti u luminalnom sloju, odnosno praznine u intramedijalnom i abluminamom, koji imaju samo tlačna mehanička svojstva.

S druge strane, osim što ILT smanjuje maksimalna naprezanja unutar stijenske, on ju i oslabljuje. Naime, u luminalnom sloju se nalaze upalne stanice iz krvi (npr. T-limfociti), dok ostala dva sloja sadrže mnogo manje stanica i molekula. Upalne stanice u luminalnom sloju izlučuju proteolitičke enzime, matriks metaloproteaze, u latentnom obliku (proMMP). Nakon aktivacije plazminom ti enzimi razgrađuju kolagen i elastin, što stijenkicu čini slabijom i podložnom razvoju aneurizme. Osim u luminalnom sloju, upalne stanice se nalaze i u mediji i adventiciji. Naime, aorta je najveća krvna žila u ljudskom tijelu, te se dijelovi zdrave aorte koji najviše udaljeni od lumena opskrbljuju kisikom pomoću mreže kapilara koje se zovu *vasa vasorum*. U slučaju aneurizme se površina *vasa vasorum* višestruko poveća, što uz povećani dotok kisika za posljedicu ima i povećani broj upalih stanica koje proizvode proMMP ([8]). To znači da difuzija proteaza i kisika nije jednosmjerna, već ima dva izvora (dio tromba najbliži lumenu i dio stijenske najudaljeniji od njega), a njihova važnost se mijenja tijekom vremena. Prema tome, da bi modelirali biokemijski utjecaj tromba, treba definirati raspodjelu proteaza po debljini stijenske. S obzirom da je potrebno samo kvazi-statičko rješenje difuzijske jednadžbe s dva izvora, pojednostavili smo problem na rješavanje prvog Fickovog zakona

$$\frac{\partial M^{\text{elas}}}{\partial t} = \nabla \cdot [D \nabla M^{\text{elas}}] \quad (6)$$

koristeći dostupne eksperimentalne podatke o radijalnoj distribuciji proteaza iz [2]. Rubni uvjeti su definirani kao raspoloživa količina elastaza/kolagenaza u luminalnom sloju, odnosno u adventiciji. Unutar tromba ima $K_N^{\text{elas}} M_{\text{tot}}^N$ elastaza (i $K_N^{\text{MMP}} M_{\text{tot}}^N$ kolagenaza), gdje je M_{tot}^N ukupna količina leukocita (neutrofila), a K_N^{elas} faktor koji opisuje koliko elastaza se proizvodi po jedinici leukocita u vremenskom koraku. Te proteaze se nalaze na radijusu r_L , definiranom na sličan način kao težište:

$$r_L(s) = \frac{1}{M_{\text{tot}}^N(s)} \sum_i M_i^N(s) r_i(s). \quad (7)$$

Broj leukocita u svakom sloju tromba označavamo sa M_i^N . Količina proteaza na vanjskom radijusu ovisi o površini vaze vasorum A_{tot}^{VV} i ukupnoj količini upalnih stanica u stijenci M_{tot}^{WBC} :

$$M^k(r, s) = \frac{K_N^k M_{tot}^N(s) - K_{WBC}^k M_{tot}^{WBC}(s) - K_{VV}^k A_{tot}^{VV}(s)}{\ln(r_L(s) / r_o)} \ln\left(\frac{r(s)}{r_o}\right) + K_N^k M_{tot}^N(s), \quad (8)$$

gdje k mogu biti elastaze ili kolagenaze.

Nakon što smo odredili radijalnu raspodjelu proteaza, možemo definirati funkcije uklanjanja. Primjerice za elastin:

$$q_i^e(s - \tau) = \exp\left(-\int_{\tau}^s (k_q^e + w_{q,elas}^e M^{elas}(r, \tau)) d\tau\right), \quad (9)$$

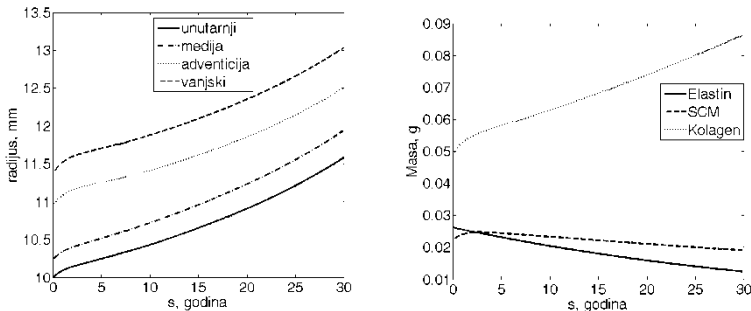
gdje je k_q^e parametar brzine uklanjanja mase elastin uslijed polu-života od 40 godina, a $w_{q,elas}^e$ težinski faktor.

Uz utjecaj tromba na stijenku je modelirana i apoptoza i smanjenje maksimalne kontraktilnosti mišićnih stanica.

3 REZULTATI

3.1 Starenje zdrave stijenke aorte

Za razliku od kolagena i mišićnih stanica, elastin se stvara isključivo prije rođenja, ali ima znatno duži poluživot od 40 godina (u odnosu na 70 dana za kolagen). Starenjem se gubi elastin koji se ne može nadoknaditi, te se zbog toga i zdrava krvna žila širi. Da bi vidjeli kako se model ponaša kad se elastin razgrađuje, što je tipično za AAA, simulirali smo starenje zdrave stijenke aorte. Iz literature ([7]) očekujemo da će se unutarnji promjer povećavati približno 0,07 mm godišnje.



Sl. 1. Promjena radijusa (lijevo) i masa strukturalno bitnih dijelova (desno) u slučaju starenja

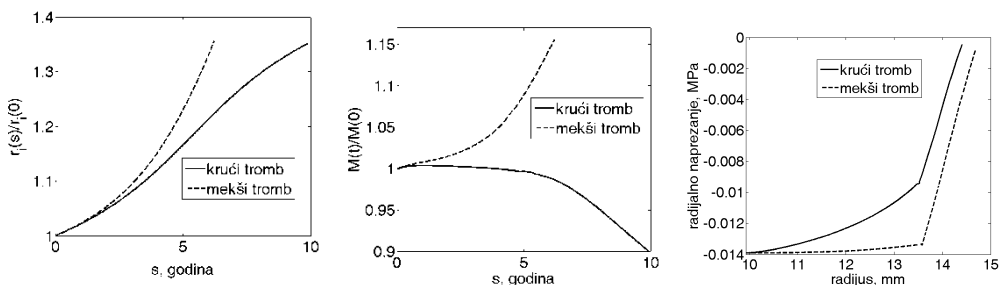
Kod simulacije ta vrijednost ovisi o parametrima koji opisuju brzinu stvaranja/uklanjanja kolagena i mišićnih stanica uslijed promjene naprezanja i koncentracije vazodilatatora (K_σ i K_C).

Na slici 1. su prikazani rezultati za vrijednosti $K_\sigma = 0,55$ i $K_C = 0,15$. Za takve zadane vrijednosti unutarnji promjer aorte raste prosječnom brzinom 0,11 mm godišnje tijekom 30 godina. Za parametre $K_\sigma = 0,75$ i $K_C = 0,25$ (brža adaptacija kolagena na

promjene), brzina širenja lumena se smanjuje na 0,5 mm/godina (rezultati nisu prikazani).

3.2 Utjecaj mehaničkih svojstava intraluminalog tromba na rast aneurizme

U slučaju aneurizme, rast je difuzije proteaza iz luminalnog sloja ILT-a mnogo brži: širenje aneurizme od 2 mm/godina se smatra stabilnim rastom, dok se rast od 1 cm godišnje smatra visoko rizičnim za rupturu.



Sl. 2. Vremenska promjena unutarnjeg radijusa aorte (lijevo) i ukupne mase stijenke (sredina), te radijalna raspodjela naprezanja kroz tromb i stijenku (desno) za različita mehanička svojstva tromba

Slika 2. prikazuje rezultate za tromb sa parametrima $\mu = 9,7$ kPa, $k_1 = 15,9$ kPa i $k_2 = 2,7$ (krući tromb), kao u [11], te deset puta manjim (mekši tromb). U slučaju krućeg tromba, rast je stabilniji (prosječna brzina rasta vanjskog promjera aneurizme je 0,68 mm godišnje, dok je kod mekšeg 1,09 mm). Na slici 2. desno je prikazana raspodjela radijalnih naprezanja kroz tromb i stijenku aorte. Krući tromb preuzima otprilike trećinu naprezanja stijenke, dok mekši tromb gotovo da ne uspijeva nositi nikakva naprezanja. To za posljedicu ima drugačije promjene u masi strukturalno bitnih dijelova stijenke i ukupna masa stijenke (po jedinici duljine) kod krućeg dijela pada, odnosno debljina stijenke se uz stanjenje uslijed širenja dodatno smanjuje zbog pada mase. Kod mekšeg tromba ukupna masa stijenke raste, te debljina stijenke ostaje približno konstantna.

4 ZAKLJUČAK

Model zdrave aorta pokazuje dobra poklapanja s literaturom. Kod simuliranja rasta aneurizme, osim biokemijskom utjecaja na razgradnju proteina u stijenci (elastina i kolagena), tromb ima značajno mehaničko djelovanje. Stvaranje strukturalno bitnih dijelova stijenke je proporcionalno razlici u napreznjima u odnosu na zdravo, homeostatsko stanje. Da bi mogli točnije računati raspodjele naprezanja kroz tromb i stijenku, tj. simulirati mehanički utjecaj tromba, potrebno je poznavati parametre materijala za strukturalno bitne dijelove tromba, prvenstveno fibrina koji daje čvrstoću ILT-u.

Literatura:

- [1] Darling, R.C., Messina, C.R., Brewster, D.C., Ottinger, L.W., "Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection" *Circulation*, Vol.45, 1977, str. III161–4.
- [2] Fontaine, V., Touat, Z., Mtairag, E.M., Vranckx, R., Louedec, L., Houard, X., Andreassian, B., Sebbag, U., Palombi, T., Jacob, M.-P., Meilhac, O., Michel, J.-B., 2 "Role

of leukocyte elastase in preventing cellular re-colonization of the mural thrombus", The American journal of pathology, Vol.164, 2004, str. 2077–87.

[3] Humphrey, J.D., Rajagopal, K.R., "A constrained mixture model for growth and remodeling of soft tissues", Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, Vol.12, 2002, str. 407–430.

[4] Inzoli, F., Boschetti, F., Zappa, M., Longo, T., Fumero, R., "Biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture", European Journal of Vascular Surgery, Vol.7, 1993, str. 667–74.

[5] Karšaj, I., Humphrey, J.D., "A multilayered wall model of arterial growth and remodeling", Mechanics of materials, Vol.44, 2012, str. 110–119.

[6] Karšaj, I., Soric, J., Humphrey, J.D. "A 3-D framework for arterial growth and remodeling in response to altered hemodynamics", International Journal of Engineering Science, Vol.48, 2011, str. 1357–1372.

[7] Länne, T., Sonesson, B., Bergqvist, D., Bengtsson, H., Gustafsson, D., "Diameter and compliance in the male human abdominal aorta: influence of age and aortic aneurysm", European journal of vascular surgery, Vol.6, 1992, str. 178–84.

[8] Mäyränpää, M.I., Trosien, J.A., Fontaine, V., Folkesson, M., Kazi, M., Eriksson, P., Swedenborg, J., Hedin, U., " Mast cells associate with neovessels in the media and adventitia of abdominal aortic aneurysms", Journal of Vascular Surgery, 50, 2009, 388–96.

[9] Rodriguez, E.K., Hoger, A., McCulloch, A.D., "Stress-dependent finite-growth in soft elastic tissues", Journal of biomechanics, Vol.27, 1994, str. 455–467.

[10] Simão da Silva, E., Rodrigues, A.J., Magalhães Castro de Tolosa, E., Rodrigues, C.J., Villas Boas do Prado, G., Nakamoto, J.C., "Morphology and diameter of infrarenal aortic aneurysms: a prospective autopsy study", Cardiovascular surgery, 8, 2000, 526–32.

[11] Tong, J., Cohnert, T., Regitnig, P., Holzapfel, G.A., "Effects of age on the elastic properties of the intraluminal thrombus and the thrombus-covered wall in abdominal aortic aneurysms: biaxial extension behaviour and material modelling", European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Vol.42, 2011, str. 207–19.

[12] Vande Geest, J.P., Sacks, M.S., Vorp, D.A., "The effects of aneurysm on the biaxial mechanical behavior of human abdominal aorta", Journal of Biomechanics, Vol.39, 2006, str. 1324–34.

Autori:

Lana Virag, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zavod za tehničku mehaniku, Ivana Lučića 5, tel.: 616 8490, fax: 616 8187, e-mail: lane.virag@fsb.hr, web stranica: www.fsb.unizg.hr/lnm/staff/virag/

John S. Wilson, Yale University, School of Engineering and Applied Mechanics, 55 Prospect street, New Haven, CT 06511, tel. +1 (203) 432 6428, e-mail: john.wilson@yale.edu

Igor Karšaj, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Zavod za tehničku mehaniku, Ivana Lučića 5, tel.: 616 8125, fax: 616 8187, e-mail: igor.karsaj@fsb.hr, web stranica: www.fsb.unizg.hr/lnm/staff/karsaj/

Jay D. Humphrey, Yale University, School of Engineering and Applied Mechanics, 55 Prospect street, New Haven, CT 06511, tel. +1 (203) 432 6428, e-mail: jay.humphrey@yale.edu, web stranica: seas.yale.edu/faculty-research/faculty-directory/jay-humphrey