

POLITECHNIKA ŚLĄSKA
WYDZIAŁ MECHANICZNY TECHNOLOGICZNY

Katedra Mechaniki i Inżynierii Obliczeniowej

Rozprawa doktorska

**Wybrane zagadnienia modelowania numerycznego i badań
eksperymentalnych w projektowaniu stentów
biodegradowalnych**

mgr inż. Natalia Mołęda

Promotor: dr hab. inż. Grzegorz Kokot, prof. PŚ

- Gliwice, 2024 -

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	- 5 -
2. Przegląd literatury	- 7 -
2.1. Układ krążenia.....	- 7 -
2.1.1. Budowa i funkcjonowanie układu krążenia	- 7 -
2.1.2. Własności mechaniczne naczyń tworzących układ krążenia	- 12 -
2.1.3. Choroby układu krążenia oraz metody ich leczenia.....	- 14 -
2.2. Stenty.....	- 19 -
2.2.1. Historia powstania stentów	- 19 -
2.2.2. Angioplastyka balonowa	- 20 -
2.2.3. Stenty metalowe	- 23 -
2.2.4. Restenoza w stencie.....	- 25 -
2.2.5. Stenty uwalniające lek.....	- 29 -
2.2.6. Stenty bioresorbowalne	- 33 -
2.2.7. Zjawiska i parametry wpływające na proces projektowania i wytwarzania stentów	- 38 -
2.2.8. Metody wytwarzania stentów.....	- 43 -
2.2.9. Metody weryfikacji stentów	- 44 -
2.3. Podsumowanie przeglądu literatury	- 46 -
3. Cele, teza i zakres pracy	- 47 -
3.1. Cele i teza pracy	- 47 -
3.2. Zakres pracy	- 48 -
4. Projektowanie stentów bioresorbowalnych wytwarzanych metodą mikrowtrysku	- 50 -
4.1. Metoda dwuetapowa projektowania postaci geometrycznej stentów bioresorbowalnych.....	- 52 -
4.2. Projektowanie postaci geometrycznej	- 55 -

4.3.	Symulacje numeryczne.....	58 -
4.3.1.	Metoda elementów skończonych	60 -
4.3.2.	Modele dyskretne	62 -
4.3.3.	Warunki brzegowe, model materiału	64 -
4.3.4.	Symulacja numeryczna procesu rozprężania stentu.....	67 -
4.4.	Wybór optymalnej postaci geometrycznej stentu	69 -
4.5.	Weryfikacja numeryczna.....	73 -
5.	Cyfrowa korelacja obrazu	78 -
5.1.	Systemy stosowane w metodzie cyfrowej korelacji obrazu.....	79 -
5.1.1.	MicroDIC	82 -
5.2.	Przygotowanie powierzchni, wzór plamkowy	84 -
5.3.	Kalibracja systemu pomiarowego DIC oraz microDIC	87 -
6.	Badania eksperymentalne wybranych zagadnień procesu implantacji stentu biodegradowalnego.....	90 -
6.1.	Wytworzenie prototypów stentów biodegradowalnych.....	91 -
6.2.	Stanowiska badawcze.....	94 -
6.2.1.	Badanie własności materiałowych tworzywa.....	94 -
6.2.2.	Pomiar sił radialnych.....	98 -
6.2.3.	Badania stentów z zastosowaniem DIC	101 -
6.2.4.	Badania stentów z zastosowaniem microDIC.....	103 -
6.3.	Przygotowanie stentów do testów z użyciem metody microDIC.....	107 -
6.4.	Test ściskania poprzecznego (pinch).....	108 -
6.5.	Test ściskania wzdłużnego	111 -
7.	Symulacje numeryczne wybranych zagadnień procesu implantacji stentu biodegradowalnego.....	115 -
7.1.	Modele numeryczne	115 -
7.1.1.	Modele geometryczne	116 -
7.1.2.	Modele dyskretne	117 -

7.1.3.	Model materiału	- 118 -
7.2.	Symulacje numeryczne badania sił radialnych	- 119 -
7.3.	Symulacje numeryczne ściskania poprzecznego (pinch)	- 121 -
7.4.	Symulacje numeryczne ściskania wzdłużnego.....	- 123 -
8.	Weryfikacja symulacji numerycznych	- 126 -
8.1.	Weryfikacja pomiaru sił radialnych	- 126 -
8.2.	Test ściskania poprzecznego (pinch).....	- 128 -
8.3.	Test ściskania wzdłużnego	- 135 -
9.	Podsumowanie i wnioski.....	- 140 -
	Literatura.....	- 144 -
	Streszczenie	- 156 -
	Abstract	- 157 -

1. WSTĘP

Stenty są niewielkimi implantami medycznymi, o kształcie rurki, które umieszcza się w zwężonych arteriach. Mogą być to naczynia w obrębie układu krwionośnego, oddechowego oraz moczowego.

Pierwsze stenty były wykonane ze stopów metali. Najczęściej stosowano stal nierdzewną. Jednak nie był to idealny materiał zarówno pod względem biologicznym, jak i chemicznym czy fizycznym. Wszczepienie protezy wewnątrznacyniowej wytworzonej ze stali 316L wiązało się z wysokim ryzykiem zjawiska restenozy, czyli nawrotu zwężenia naczynia. Zjawisko to było powiązane zarówno z odrzutem sprężystym oraz zakrzepicą w stencie, jak również najczęstszym powikłaniem powodującym zmniejszenie światła średnicy arterii o co najmniej połowę – rozrostem nowej, nieprawidłowej tkanki. Restenoza występowała nawet u 2/3 pacjentów, co skłoniło naukowców oraz lekarzy do opracowania nowej koncepcji, która mogła poprawić rokowania osób poddanych zabiegowi angioplastyki z implantacją stentu. Idea obejmowała pokrycie wszczepu warstwą leku, która oddziaływałaby ze ścianą naczynia, zmniejszając tym samym stany chorobowe. Faktycznie, zaproponowane podejście, spowodowało ograniczenie przypadków restenozy u ponad połowy pacjentów. Jednak wciąż pozostawał istotny odsetek chorych, w przypadku których umieszczony na stałe implant powodował stan zapalny. Zgorzel mogła stać się przyczyną zakrzepicy, a także rozrostu nowej, nieprawidłowej tkanki. Jednym z zaproponowanych rozwiązań jest koncepcja stentów biodegradowalnych, które po czasie niezbędnym do wyleczenia arterii, rozpuszczałyby się w organizmie człowieka.

Poznanie znaczenia oraz historii stentów biodegradowalnych prowadzi nas do pytania: skoro już się narodziła koncepcja protez wewnątrznacyniowych, a nawet implanty tego rodzaju zostały wprowadzone na rynek i były stosowane podczas zabiegów medycznych, co nowego może wnieść praca na ten temat. Otóż są dwie kwestie, które warto poruszyć.

Pierwszym zagadnieniem, na które warto zwrócić uwagę, jest proces projektowania wszczepów biodegradowalnych. Procedura ta jest skomplikowana, ponieważ wymaga zapewnienia odpowiedniej postaci geometrycznej, odpowiednich własności mechanicznych oraz biologicznych. Wśród wymogów przede wszystkim należy wymienić: wytrzymałość na obciążenia występujące podczas zabiegu implantacji oraz

odporność na siłę promieniową generowaną przez naczynie krwionośne po zabiegu umieszczenia wszczepu.

Drugi zakres wymagań wiąże się z koniecznością bioabsorpcji protezy wewnątrznacyniowej. Zjawiskami krytycznymi podczas biodegradacji wszczepu są głównie hemokompatybilność oraz obojętność produktów rozkładu dla ludzkiego organizmu.

Jak pokazuje przykład ABSORB® BVS firmy Abbott, czyli najbardziej znanego implantu medycznego wykonanego z kwasu poli-L-mlekowego, stenty biodegradowalne wciąż wymagają prac naukowo-badawczych. Proteza wewnątrznacyniowa ABSORB® BVS została wprowadzona na rynek w Unii Europejskiej w roku 2012. Jednak m.in. z powodu złych wyników pacjentów, którym wszczepiono implant firmy Abbott, została wycofana w roku 2017 [137]. Tym samym na rynku pojawiła się nisza, a wielu naukowców porzuciło pomysł tworzenia wszczepów biodegradowalnych. Jednak autorka pracy uważa, że koncepcja implantów podlegających bioabsorpcji jest przełomową ideą, którą warto kontynuować. Dlatego podjęto tematykę rozwoju procesu projektowania i badań eksperymentalnych wszczepów przedstawioną w ramach pracy doktorskiej.

Przegląd literatury w zakresie projektowania i oceny wszczepów informuje, że większość prac prezentuje analizę implantów medycznych za pomocą obliczeń komputerowych. Znacznie mniejszy odsetek autorów podnosi kwestie badań eksperymentalnych. Oczywiście, nie zawsze istnieje szansa na porównania wyników uzyskanych za pomocą obliczeń komputerowych z eksperymentem. Jednak w ramach działań wykonanych w pracy doktorskiej, wykorzystano możliwość porównania obu metod badawczych. Tu pojawia się innowacja, którą postanowiono wprowadzić w ramach pracy doktorskiej. Są to badania doświadczalne połączone z obserwacją eksperymentu za pomocą metody cyfrowej korelacji obrazu (DIC) – zarówno w skali makro, jak również mikro. Należy podkreślić, że zaobserwowano, iż w przeciągu ostatnich kilku lat pojawiają się publikacje, w których autorzy stosują metodę cyfrowej korelacji obrazu w medycynie oraz biomechanice. Nie znaleziono jednak artykułów, w których stosowano by w tym celu odmianę tej metody pozwalającą na badania w skali mikro tzw. microDIC.

2. PRZEGLĄD LITERATURY

2.1. Układ krążenia

Ciało człowieka jest niezwykle skomplikowaną strukturą, w której występuje wiele układów pozwalających na prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Można wśród nich wymienić układ: krążenia, oddechowy, pokarmowy, moczowy, płciowy, immunologiczny, nerwowy oraz ruchu. Wiele z tych systemów jest ze sobą powiązanych, nie tylko dzieląc te same ograny w swojej architekturze, ale również współpracując ze sobą. Jednym z układów, który budzi spore zainteresowanie naukowców, jest układ krążenia. Wynika to m.in. z wysokiej zachorowalności i śmiertelności w przypadku chorób układu krążenia. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że dwie główne przyczyny zgonów wiążą się ze schorzeniami systemu krwionośnego [124]. Dodatkowo udział ten w statystyce zgonów stale rośnie. Choroby układu krążenia w latach 70 były przyczyną 24,0% zgonów, a w 2015 już 39,0% [145]. Zanim jednak dojdziemy do tematu chorób układu krążenia, warto zapoznać się z budową, funkcjonowaniem oraz własnościami fizycznymi układu krążenia.

2.1.1. Budowa i funkcjonowanie układu krążenia

Układ krążenia jest zamkniętą siecią kanałów, która zaczyna się i kończy w mięśniu sercowym. Serce zbudowane jest z kilku części. Są to cztery jamy oddzielone przegrodą, czyli prawy przedsionek znajdujący się powyżej prawej komory oraz lewy przedsionek i lewa komora. Po prawej stronie znajduje się krew żylna, po lewej – tętnicza. Same wymiary układu są imponujące. W skład systemu, poza sercem, wchodzi około 100 tysięcy km naczyń krwionośnych [2]. Wśród najważniejszych zadań układu krążenia można wymienić: dostarczanie składników odżywczych i tlenu oraz odprowadzanie produktów przemiany materii z organizmu, a także udział w regeneracji komórek. Aby zneutralizować metabolity, układ krwionośny współpracuje z układem oddechowym oraz moczowym. Średnice naczyń, tworzących strukturę wynoszą od 10,0 μm do 20,0 mm, a ciśnienie oraz przepływ w narządach wynoszą odpowiednio od 5,0 do 120,0 mmHg oraz od 0,03 do 40,0 cm/s. Należy wspomnieć, jak definiowane jest ciśnienie oraz przepływ [72]. Ciśnienie określane jest jako zmieniająca się cyklicznie siła przepływającej krwi na ściany naczyń krwionośnych. Przepływem nazywamy

natomiast prędkość przepływu krwi, odnoszącą się do objętości krwi w jednostce czasu [144].

Czynnikami, które wpływają na ciśnienie i przepływ krwi, są:

- ilość krwi pompowanej z mięśnia sercowego w przeciągu minuty (pojemność minutowa serca lub rzut serca),
- całkowita objętość krwi w organizmie,
- podatność naczyń krwionośnych,
- opór generowany przez przepływającą w układzie krew.

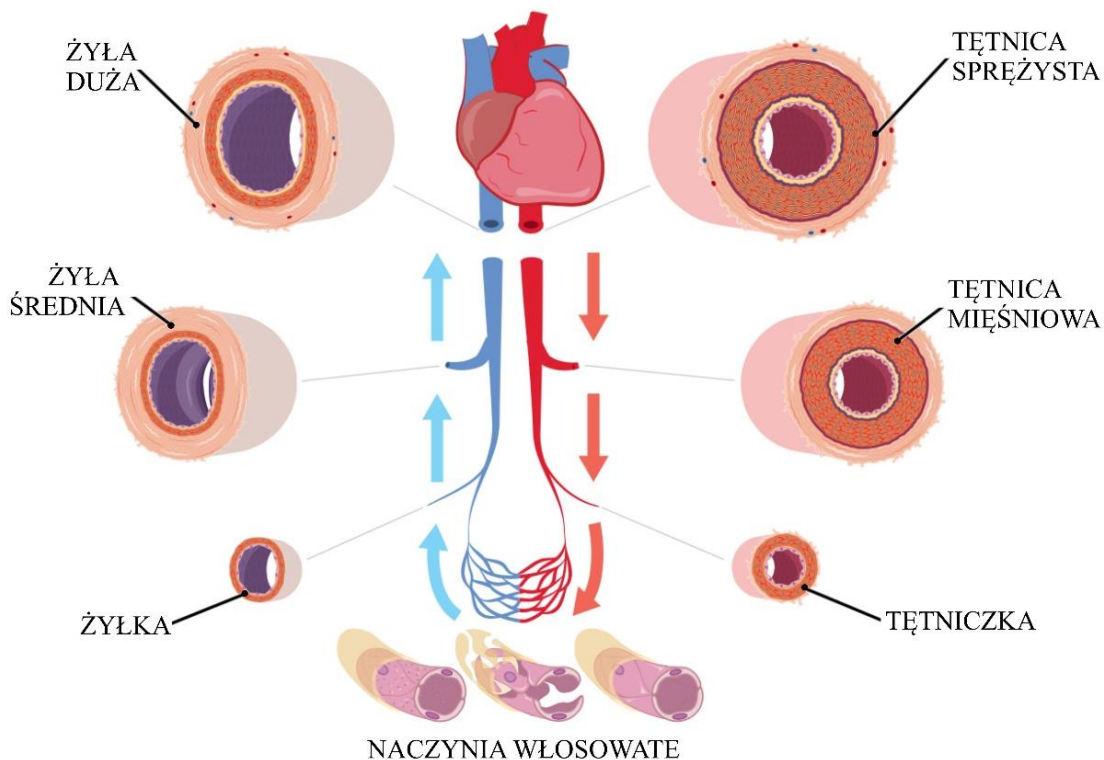
Pojemność minutowa serca podawana jest w litrach na minutę. Zwiększenie objętości wyrzutowej, czyli ilości krwi wypompowywanej podczas jednego skurczu mięśnia sercowego, lub częstości akcji serca powoduje wzrost pojemności minutowej serca, a co za tym idzie zwiększenie siły nacisku oraz prędkości krwi.

Wraz ze zjawiskiem zmniejszenia objętości krwi, które może być spowodowane przykładowo lekami na nadciśnienie lub odwodnieniem, zmniejsza się również ciśnienie i szybkość przepływu [29].

Czynnikiem regulującym przepływ krwi jest zdolność naczyń krwionośnych do zmiany średnicy światła. To istotna umiejętność, ponieważ za wysoki przepływ może spowodować uszkodzenie tkanek, a za niski – ich niedotlenienie [146]. W przypadku chorób powodujących zmniejszenie podatności naczyń dochodzi do zwiększenia oporu przepływu, co może stać się przyczyną pojawiania się przepływu turbulentnego. Podatność opisywana jest jako procentowy wzrost średnicy arterii przy danym wzroście ciśnienia i jest zależna od średnicy naczyń oraz grubości jego ścianki. Wraz ze zwiększeniem średnicy, a także zmniejszeniem grubości podatność wzrasta. Dodatkowo tętnice obwodowe są mniej podatne niż proksymalne [50].

Na opór wpływa wiele czynników, ale głównymi są długość i średnica światła naczyń krwionośnych oraz lepkość krwi. Na lepkość oddziałuje skład krwi, czyli głównie własności erytrocytów, stosunek ich objętości do całkowitej objętości oraz skład osocza. Wzrost długości naczyń i lepkości krwi, a także zmniejszenie średnicy wpływa na zwiększenie oporu przepływu. Wiąże się to także ze spadkiem prędkości przepływu [25, 100].

W tym miejscu warto wymienić jakie rodzaje naczyń krwionośnych wyróżniamy. Główny podział obejmuje trzy typy – tętnice, żyły oraz naczynia włosowate. Każdy z nich może się dzielić na kolejne podtypy, które różnią się nie tylko rozmiarem, ale również budową. Na rys. 2.1., przedstawiono schemat układu krążenia z wyróżnieniem jego poszczególnych elementów składowych.



Rys. 2.1. Budowa układu krążenia [227]

Praca tętnic polega na odprowadzaniu krwi z serca do tkanek. Stosując podział ze względu na rozmiar, możemy wymienić tętnice duże, średnie oraz małe, które nazywamy również tętniczkami. Pod względem budowy wyróżniamy dwa typy: sprężyste oraz mięśniowe. Tętnice sprężyste mają zawsze większy rozmiar. Przykładem tego rodzaju naczyń krwionośnych jest aorta, czyli główna tętnica w organizmie, której zadanie polega na utrzymaniu stałego gradientu ciśnienia, pomimo cyklicznej pracy serca. Natomiast tętnice mięśniowe zazwyczaj mają średni rozmiar. Jeżeli chodzi o własności geometryczne oraz hydrodynamiczne to aorta ma od 6,0 do 10,0 mm średnicy wewnętrznej i grubość ścianki około 2,0 mm, ciśnienie wynoszące od 90,0 do 100,0 mmHg oraz prędkość przepływu rzędu 20,0 cm/s. W przypadku tętnic jest to odpowiednio 2,0 mm oraz 1,0 mm, a także około 95,0 mmHg i od 10,0 do 15,0 cm/s. Dla tętniczek średnica wewnętrzna jest równa 30,0 μm , a grubość ścianki – 6,0 μm [29].

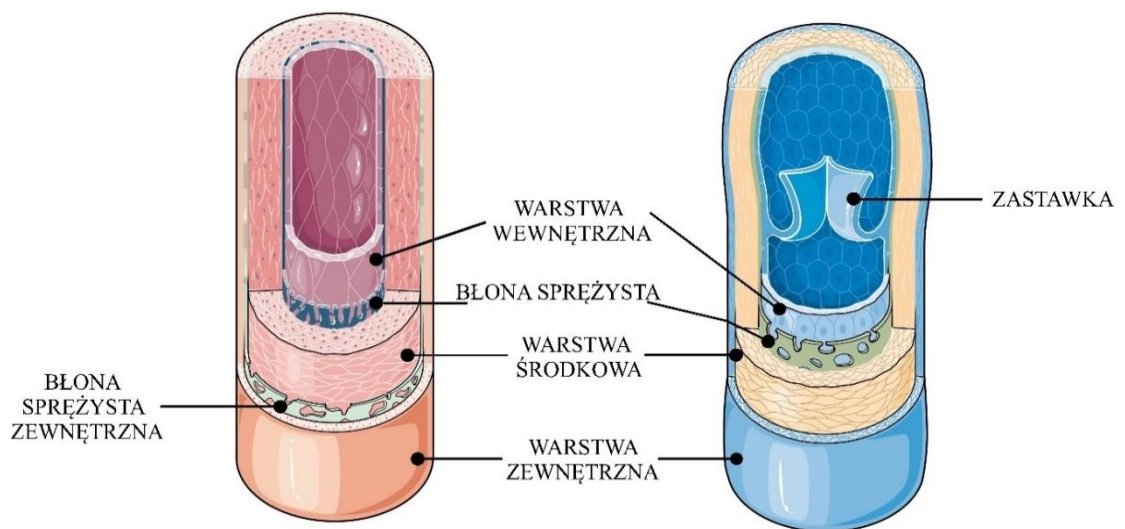
Ciśnienie tętnicze jest składową ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Różnicą między dwoma wymienionymi siłami jest ciśnienie tętna. Prędkość przepływu związana jest skurczami mięśnia sercowego, które wyrzuca krew do tętnic. Po wyrzucie, aby utrzymać gradient ciśnienia, naczynia rozszerzają się i zwężają. Ten mechanizm nazwano pulsem, a jego częstotliwość określamy mianem tętna. Tętno nie zależy jedynie od pulsu, ale także od siły generowanej przez skurcz komór oraz pojemności minutowej serca. Warto dodać, że rozmiar oraz ciśnienie, występujące w naczyniu krwionośnym, różnią się też ze względu na płeć [225]. Przeprowadzone badania wskazują, że w przypadku mężczyzn średnice tętnic szyjnych są o 25,0% większe [99].

Zadaniem żył jest doprowadzanie krwi z tkanek z powrotem do mięśnia sercowego. W przypadku dużych oraz średnich rozmiarów mają identyczną budowę. Różnice w architekturze pojawiają się jedynie w przypadku małych żył, które nazywamy żyłkami. W kwestii wymiarów – żyły mają od 6,0 do 15,0 mm średnicy wewnętrznej i grubość ścianki równą 0,8 mm, ciśnienie wynoszące od 5,0 do 15,0 mmHg oraz prędkość przepływu mieszczącą się w zakresie od 5,0 do 15,0 cm/s. Dla żyłek średnica wewnętrzna jest równa 20 μm , a grubość ścianki – 1,0 μm [193]. Szybkość przepływu jest wynikiem skurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz w przypadku pierwszego mechanizmu – pracy mięśni szkieletowych lub w przypadku drugiego mechanizmu – ruchów klatki piersiowej w trakcie oddechu. Pierwszy system jest określany jako pompa mięśniowa, która działa dzięki skurczom mięśni przeciwdziałającym grawitacji. W rezultacie zastawki jednokierunkowe otwierają się, a krew żylna wraca do mięśnia sercowego. Drugi system opiera się na zmianie ciśnienia w klatce piersiowej w trakcie wdechu i wydechu. Podczas wdechu zmniejsza się ciśnienie zarówno w samej klatce piersiowej, jak również w żyłach znajdujących się na danym obszarze, co powoduje dopłynięcie do niego krwi. Przy wydechu ciśnienie rośnie, wypychając krew żylną z powierzchni klatki oraz brzucha [133].

Ostatnim z wymienionych narządów są naczynia włosowate zwane również włosniczkami. Ich rola polega na łączeniu większych naczyń krwionośnych oraz dwukierunkowej wymianie substancji między krwią a komórkami tkanek, przy wykorzystaniu mechanizmów osmozy, dyfuzji oraz filtracji [2]. W zależności od budowy ściany naczyń wyróżniamy trzy rodzaje arterii: ciągłe, okienkowe oraz nieciągłe. Pierwszy typ charakteryzuje się ciągłością śródbłonna, co wiąże się z selektywną przepuszczalnością. W przypadku drugiego mamy do czynienia z niewielkimi otworami

na powierzchni nabłonka, które powodują dużą przepuszczalność. Ostatni rodzaj ma wiele przerw w ciągłości budowy śródbłonka, w wyniku czego przepuszczalność jest bardzo wysoka. Własności geometryczne oraz hydrodynamiczne włosniczek wynoszą od 5,0 do 10,0 μm średnicy wewnętrznej i grubość ścianki równą 0,5 μm , ciśnienie mieszcząca się w zakresie od 15,0 do 35,0 mmHg oraz prędkość przepływu wynoszącą około 0,03 cm/s [188].

Na rys. 2.1. zaznaczono także różnice w budowie naczyń krwionośnych. Dlatego warto powiedzieć więcej na temat struktury arterii. Naczynia włosowate zbudowane są ze śródbłonka otoczonego błoną podstawną. Śródbłonek naczyniowy jest pojedynczą warstwą komórek, która stanowi barierę między krwią a tkankami. Jego rola polega na kontrolowaniu ciśnienia hydrostatycznego i onkotycznego oraz przepływu krwi, regulacji napięcia naczynia krwionośnego, a także procesu krzepnięcia [40]. Analizując strukturę tętnic i żył, przedstawionych na rys. 2.2., możemy zauważyć podobieństwo w budowie.



Rys. 2.2. Budowa naczyń krwionośnych: tętnicy (po lewej) oraz żyły (po prawej) [224]

Wyróżniamy warstwy: wewnętrzną, środkową oraz zewnętrzną, która odpowiada za kształt oraz wsparcie naczynia [125]. Warstwa wewnętrzna zbudowana jest ze śródbłonka połączonego z tkanką łączną poprzez błonę podstawną. Warstwa środkowa składa się z tkanki mięśniowej gładkiej oraz tkanki łącznej złożonej głównie z elastycznych włókien. Głównym budulcem warstwy zewnętrznej jest tkanka łączna zbudowana w głównej mierze z włókien kolagenowych oraz niewielkiego dodatku elastycznych włókien [13]. Tętnica ma stosunkowo grubą ścianę, co wiąże się

z większymi wymiarami poszczególnych warstw. Żyła charakteryzuje się mniejszą grubością poszczególnych warstw oraz większą średnicą światła. O ile poziom tkanki łącznej w przypadku obu naczyń krwionośnych jest porównywalny, o tyle udział tkanki mięśniowej oraz elastycznych włókien jest znacznie wyższy w przypadku tętnic. Co więcej, o ile komórek mięśniowych gładkich jest mniej w poszczególnych warstwach oraz błona sprężysta wewnętrzna jest cieńsza w warstwie wewnętrznej, to trzeba wspomnieć, że błona sprężysta w ogóle nie występuje w warstwie zewnętrznej żyły [117]. Oczywiście, budowa jest ściśle związana z rolą, którą pełni wybrany organ. Głównym zadaniem tętnic jest transport krwi przepływającej pod większym oraz bardziej zmiennym ciśnieniem, dlatego muszą charakteryzować się dużą elastycznością. Krew płynąca w żyłę przemieszcza się wolniej oraz pod stałą siłą nacisku, z czym wiąże się wysoka pojemność żył [184]. Aby zapobiec cofaniu się płynu pod wpływem grawitacji, w arteriach o dużym i średnim rozmiarze występują zastawki [180].

2.1.2. Własności mechaniczne naczyń tworzących układ krążenia

Własności mechaniczne, są zależne od ilości, objętości i ułożenia makrocząsteczek budujących naczynie, a także orientacji cząsteczkowej. Wśród składników wpływających w znacznym stopniu na własności trzeba wymienić kolagen, elastynę oraz komórki mięśni gładkich (*smooth muscle cells* – SMC). Moduł Younga dla kolagenu wynosi 1,0 GPa, dla elastyny – 0,5 MPa, a dla SMC waha się od 10,0 kPa w stanie rozluźnienia do 100,0 kPa w czasie skurczu [91, 114]. Należy dodać, że nie tylko zmienny moduł Younga, ale również adaptacja mechaniczna jest interesującą cechą komórek mięśni gładkich.

Wśród najistotniejszych własności mechanicznych naczyń krwionośnych wypada wymienić:

- duże odkształcenia oraz, powiązaną z tym parametrem, nieliniową zależność pomiędzy naprężeniem i odkształceniem,
- lepkość,
- nieściśliwość,
- anizotropię [49].

Odnosząc się do pierwszej własności, trzeba wspomnieć o budowie tętnic, która powoduje wzmocnienie odkształceniowe. Oznacza to, że o ile w zakresie fizjologicznym

arteria odkształca się bez problemu, o tyle powyżej tego poziomu następuje przeszywnienie. W zakresie niskiego ciśnienia włókna kolagenowe znajdujące się w ścianie naczynia są pofałdowane, nie mają wyraźnej orientacji i są rozmieszczone pod kątem do kierunku rozciągania. Włókna elastyny są natomiast proste. W tym obszarze krzywa naprężenie-odkształcenie wykazuje zachowanie liniowosprężyste. Pozwala to na odkształcenie tętnic wynoszące od kilkudziesięciu do 100,0%. Jednak przy wysokim ciśnieniu włókna kolagenu prostują się i zaczynają się rozciągać, co w krytycznych przypadkach może doprowadzić do perforacji naczynia [21].

Lepkosprężność oznacza, że arterie mają własności zarówno sprężystego ciała stałego, jak i cieczy o wysokiej lepkości. Jak wiadomo, ciało sprężyste wykazuje liniową zależność między naprężeniem a odkształceniem. Natomiast, materiały lepkie charakteryzują się liniowym związkiem między naprężeniem i prędkością odkształcenia. Pierwszy z wymienionych parametrów jest związany z obecnością elastyny oraz kolagenu, drugi – komórek mięśni gładkich w budowie naczyń krwionośnych [167]. Zachowanie lepkosprężyste tętnic oraz żył charakteryzuje się występowaniem relaksacji i pełzania podczas rozciągania tkanki. Z relaksacją mamy do czynienia, gdy podczas utrzymywania odkształceń na stałym poziomie, przyłożone naprężenie maleje z czasem. Tymczasem pełzanie pojawia się, gdy przyłożone naprężenie jest stałe, a odkształcenie wzrasta. Trzeba także nadmienić o wpływie histerezy na krzywą naprężenie-odkształcenie podczas obciążania i odciążania arterii. Histereza w tym wypadku wynosi od 15,0 do 20,0% całkowitej energii podczas odkształcenia i pomaga osłabić impulsy ciśnienia rozchodzące się wzdłuż naczynia [74].

Nieściśliwość wiąże się z brakiem zmian objętości w trakcie odkształcania. Cecha ta jest własnością charakterystyczną m. in. dla wody. Jako że naczynia krwionośne są tkankami miękkimi, które składają się w 70,0% z wody, to je również można uznać za nieściśliwe [22].

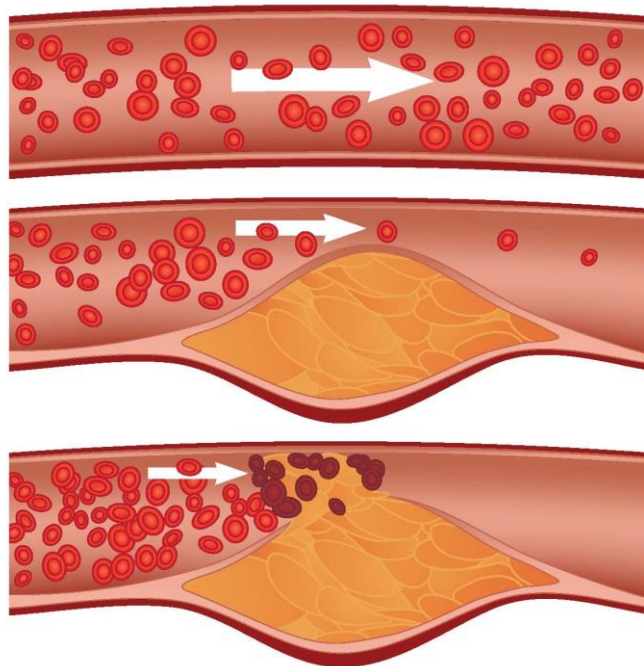
Anizotropia wynika z orientacji włókien elastyny, kolagenu oraz SMC, które pojawiają się głównie w płaszczyźnie obwodowej i wzdłużnej. Stąd różnice we własnościach mechanicznych w różnych kierunkach. Badania wykazały, że najwyższą wytrzymałość arterie wykazują w kierunku obwodowym, czyli kierunku wzdłużnym dla włókien, i podatność właśnie w tym kierunku ma największe znaczenie.

Dodatkowo wypada zaznaczyć, że podatność naczyń wykazuje silnie nieliniową zależność od ciśnienia [74].

2.1.3. Choroby układu krążenia oraz metody ich leczenia

Choroby układu krążenia dotyczą zarówno mięsień sercowy, jak i naczynia krwionośne. Często schorzenia wiążą się z wiekiem, ponieważ wraz ze starzeniem się organizmu dochodzi do zwiększenia rozmiaru serca, co może stać się przyczyną jego niewydolności. Ma miejsce również pogrubienie ścian tętnic, spowodowane zwiększeniem ilości kolagenu, a także segmentacja błony sprężystej, czego wynikiem jest zmniejszenie podatności naczyń. Podatność naczyń może być zmniejszona również przez rozwarstwienie [40].

Należy jednak zwrócić uwagę, że choroby układu krążenia dotyczą coraz młodszych pacjentów, a ich główną przyczyną jest miażdżycy. Schemat rozwoju miażdżycy przedstawiono na rys. 2.3.



Rys. 2.3. Schemat rozwoju miażdżycy wraz z pęknięciem blaszki miażdżycowej [213]

Sama miażdżycy wykazuje niską śmiertelność, jednak jest główną przyczyną chorób sercowo-naczyniowych, wśród których można wymienić chorobę niedokrwienną serca, zawał serca i udar mózgu [14]. Choroba jest wynikiem wieloczynnikowego stanu zapalnego tętnic o dużym i średnim rozmiarze, który wywołuje zmniejszenie podatności

naczyń krwionośnych. Trzeba podkreślić, że często pacjenci z miażdżycą mają zwężenie w obrębie więcej niż jednej arterii. U ponad 30,0% pacjentów mamy do czynienia ze współistniejącymi zwężeniami innych naczyń. W wyniku schorzenia dochodzi do pogrubienia blaszki wewnętrznej, które skutkuje zwężeniem średnicy światła naczynia. Wyróżnia się dwa rodzaje zwężenia. Pierwszy, będący najczęściej spotykanym przypadkiem, polega na nierównomiernym zwężaniu naczynia krwionośnego. Drugi, będący wynikiem zabiegów u pacjentów z nadciśnieniem lub cukrzycą, charakteryzuje się równomiernym zwężaniem naczynia, które jest wynikiem przerostu SMC [34].

Pierwszym krokiem do wystąpienia miażdżycy jest wzrost stężenia lipidów w osoczu. W wyniku tego procesu lipoproteiny gromadzą się w warstwie wewnętrznej arterii. W kolejnym etapie lipidy ulegają utlenianiu. Proces ten, wraz z działaniem cytokin, powoduje stan zapalny oraz aktywację komórek śródbłonka. Cytokiny i inne cząsteczki regulujące wzrost są wydzielane przez komórki śródbłonka i mięśni gładkich [58]. Czynniki te powodują migrację SMC oraz syntezę macierzy pozakomórkowej składającej się głównie z kolagenu. Aktywacja komórek śródbłonka wiąże się nie tylko z przenikaniem leukocytów, limfocytów typu T oraz monocytów przez ścianę naczynia do błony wewnętrznej, ale także z tworzeniem się komórek piankowatych w warstwie wewnętrznej. Mechanizm opiera się na przedostaniu się krwinek białych do śródbłonka. Wkrótce potem, cząsteczki adhezyjne powodują aktywację leukocytów. W warstwie wewnętrznej monocyty tworzą makrofagi, których receptory przyczyniają się do tworzenia komórek piankowatych w ścianie naczynia. Komórki piankowate to makrofagi, które wchłonęły lipoproteiny, a ich nagromadzenie powoduje pojawienie się smug lipidowych [45]. W następnym kroku komórki piankowate zostają otoczone przez migrujące komórki mięśni gładkich oraz tkankę łączną włóknistą. Taka osłona ma przeciwdziałać pęknięciu zmian chorobowych. W wyniku tego procesu w wewnętrznej warstwie powstaje blaszka miażdżycowa. W rdzeniu blaszki znajdują się m.in. wapń, martwe komórki oraz estry cholesterolu. Mechanizmami przyczyniającymi się do rozwoju stanu zapalnego są procesy aktywowane przez inhibitory tkankowe, wytwarzane przez macierz pozakomórkową, monocyty oraz komórki śródbłonka [69]. Wśród wspomnianych zjawisk można wyróżnić: sterowanie funkcjami komórek, tworzenie nowych naczyń krwionośnych oraz przebudowę substancji międzykomórkowej tętnic i serca. Wynikiem wyżej wymienionych procesów jest nie tylko stan zapalny, ale również zwapnienie arterii. Zwapnienie dotyczy zarówno lipidów,

jak i tkanki łącznej oraz wzrasta wraz z wiekiem. Zjawisko to powoduje wybrzuszenie naczyń, czego rezultatem jest zaburzenie przepływu krwi w arterii [148].

Błazka miażdżycowa powiększa się wraz ze wzrostem komórek piankowatych. Jest to głównie wynikiem działania SMC, które pobierają lipidy i cholesterol z otaczających komórek oraz aktywują proliferację makrofagów. Wraz z narastaniem zmiany, zmniejsza się średnica światła naczynia krwionośnego, co może doprowadzić do choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego lub nawet jego zawału. Badania wskazują, że nie tylko stopień zwężenia naczynia, ale także prędkość wzrostu blaszki są głównymi czynnikami przy prognozowaniu zawału serca [156]. Nierówna powierzchnia blaszki miażdżycowej oraz jej pęknięcie są krytycznymi zjawiskami w przypadku miażdżycy. Pęknięcie zmiany może nastąpić na skutek samoistnego rozwarstwienia albo uszkodzenia. Rozwarstwienie może być wywołane przez krytyczne naprężenie ścinające lub przebudowę arterii, którą wywołuje miażdżycy. Natomiast niebezpieczne odkształcenie może zostać wywołane przez przepływ turbulentny w miejscu zwężenia lub bifurkacji naczynia krwionośnego. Wśród form pęknięcia wyróżniamy powierzchniowe oraz głębokie. O ile w przypadku uszkodzenia powierzchniowego mamy raczej drobne skrzepliny, o tyle w przypadku głębokiego następuje uwolnienie silnie trombogennego rdzenia blaszki do krwiobiegu [32]. Innym mechanizmem powodującym gromadzenie i adhezję płytek krwi jest złuszczenie śródbłonna. Proces ten powoduje odsłonięcie warstwy podśródbłonkowej, która w kontakcie z czynnikami krzepnięcia oraz płytkami krwi powoduje aktywację trombocytów. Wynikiem stymulacji jest powstanie skrzepu, który może zablokować przepływ, doprowadzając do zawału serca lub przedostać się go mózgu i spowodować jego udar. Skrzep może przemieścić się również do nóg, stając się przyczyną choroby tętnic obwodowych (*peripheral artery disease* – PAD). Ogólnie pojawienie się skrzepów jest objawem choroby zwanej zakrzepicą [190].

Zakrzepica jest odpowiedzialna za 25,0% zgonów na świecie, a ryzyko jej wystąpienia zwiększa się wraz z wiekiem oraz obciążeniem genetycznym [110]. Czynniki wywołującymi zakrzepicę jest ogólnoustrojowe zapalenie organizmu, wywoływane m.in. przez pęknięcie blaszki miażdżycowej. W wyniku stanu zapalnego dochodzi do aktywacji tromboplastyny tkankowej, której przyrost łączy się tendencją do powstawania skrzepów. Również trombina, odpowiadająca za krzepnięcie krwi, jest odpowiedzialna za wzmocnienie odpowiedzi zapalnej oraz tworzenie czynnika tkankowego, który aktywuje kaskadę krzepnięcia. Rozwój czynnika tkankowego wiąże się również

ze wzrostem poziomu stymulatorów prokoagulacyjnych i obniżeniem odsetku naturalnych antykoagulantów. Dodatkowo hamuje aktywność fibrynolityczną, która jest zależna od aktywatora typu tkankowego i inhibitora aktywatorów plazminogenu [44]. Wśród typów zakrzepicy można wyróżnić zakrzepicę tętniczą (*arterial thrombosis* – AT) oraz zakrzepicę żylną (*venous thrombosis* – VT). Zarówno AT, jak i VT łączą się z ryzykiem wystąpienia infekcji, chorób autoimmunologicznych oraz nowotworów. Najbardziej powszechnym przypadkiem zakrzepicy tętniczej, jest ta wywołana pęknięciem blaszki miażdżycowej zwana zakrzepicą miażdżycową. Czynniki, które zwiększają ryzyko AT, są hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu. Zagadnienie zakrzepicy żylniej jest związane z zakrzepicą żył głębokich, która dotyka kończyn. Skrzepy pojawiające się w tym naczyniu krwionośnym mogą przedostać się do płuc i spowodować zator płucny, którego następstwem może być niewydolność mięśnia sercowego [101]. Natomiast resztkowe skrzepy, które pozostaną w żyłę, mogą prowadzić do bliznowacenia, uszkodzenia zastawek żylnych oraz zespołu pozakrzepowego. Objawami zespołu pozakrzepowego są: ból, opuchlizna i zasinienie miejsca, w którym się rozwija. Jednostka chorobowa, która łączy zakrzepicę żył głębokich oraz zator płucny to żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ). Istnieją trzy czynniki wpływające na VT i są to: zmiany składu krwi, jej powolny przepływ oraz dysfunkcja śródbłonna [155]. Innym schorzeniem odpowiedzialnym za powstawanie skrzepów jest migotanie przedsionków powodujące zastój krwi. Zjawisko to prowadzi do powstawania skrzepów, które mogą migrować. Zwykle skrzepy dostają się do mózgu – powodując udar, ale mogą się przedostać także do tętnic wieńcowych, obwodowych i brzusznych. W leczeniu zakrzepicy stosuje się trzy rodzaje leków przeciwzakrzepowych: przeciw płytkowe, trombolityczne oraz antykoagulacyjne. Wymagania stawiane farmaceutynom są restrykcyjne, ponieważ preparaty muszą zapobiegać powstawaniu zakrzepów, ale również nie mogą powodować uszkodzeń zdrowego naczynia krwionośnego [110].

Chorobą, która często powodowana jest przez miażdżycę tętnic wieńcowych, jest choroba niedokrwienna serca (*ischaemic heart disease* – IHD), zwana również chorobą wieńcową. Innymi czynnikami wpływającymi na rozwój choroby wieńcowej są: skurcz nasierdziowych tętnic wieńcowych oraz zaburzenie mikrokrążenia. Schorzenie to wpływa na krążenie wieńcowe, powodując zmniejszony przepływ krwi w mięśniu sercowym, co może stać się przyczyną jego niedotlenienia [195]. IHD jest najczęstszym

powodem niewydolności serca (*heart failure* – HF) i występuje u około 70,0% pacjentów z HF [28]. Objawem choroby wieńcowej jest albo gwałtowna niedrożność naczynia krwionośnego, wynikająca z pęknięcia blaszki miażdżycowej i późniejszej zakrzepicy, albo powolne zwężanie światła naczynia krwionośnego w wyniku wzrostu nieprzerwanej blaszki. Stąd podział na przewlekłe (*chronic coronary syndromes* – CCS) oraz ostre (*acute coronary syndromes* – ACS) zespoły wieńcowe. W przypadku CCS występuje stabilna dusznica bolesna, a objawy IHD albo nie występują albo są ustabilizowane. Natomiast, objawami ACS są niestabilna dusznica bolesna i ostry zawał mięśnia sercowego [126]. Dusznica bolesna jest wynikiem nierównowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen, a jego dostarczeniem przez naczynia wieńcowe. Możemy wyodrębnić dusznicę wysiłkową oraz spoczynkową. Dusznica spoczynkowa, która jest początkowo stabilna, może zmienić się w niestabilną. Przyczyną dusznicy niestabilnej są na ogół skrzepy niewielkich rozmiarów, powodujące zaburzenie przepływu krwi. Dodatkowo w przypadku tej przypadłości występuje wysokie ryzyko zawału mięśnia sercowego [210]. Ostry zawał serca to zdarzenie prowadzące do martwicy tkanek z powodu niedokrwienia. Z powodu braku regeneracji martwych komórek mięśniowych, żywe włókna mięśniowe ulegają przerostowi, by zapewnić mięśniowi sercowemu odpowiednią pojemność minutową. Niestety, zdarzają się przypadki, gdy wzrost miocytów może stać się patologiczny i doprowadzić do niewydolności serca [143]. Istnieje kilka rozwiązań w przypadku wystąpienia IHD. Czasem wystarczy sama zmiana stylu życia pacjenta. W bardziej skomplikowanych przypadkach niezbędna jest aplikacja leków wieńcowych, które zmniejszają zapotrzebowanie serca na tlen, przeciwzakrzepowych, redukujących ryzyko zawału mózgu i serca, a także przeciwdławicowych. Innym środkiem zaradczym jest interwencja chirurgiczna, w ramach której przywraca się ukrwienie naczynia krwionośnego podczas zabiegu rewaskularyzacji [107]. Interwencja chirurgiczna jest polecana w przypadku pacjentów, u których leki przeciwdławicowe nie przynoszą oczekiwanych efektów. Jest to zabieg często wykonywany u pacjentów ze stabilnym zespołem wieńcowym. Ma na celu przyniesienie ulgi pacjentom z dusznicą bolesną lub poprawę rokowań w przypadku choroby wieńcowej [85]. Więcej informacji o technikach rewaskularyzacji znajduje się w kolejnym podrozdziale.

2.2. Stenty

Stenty to implanty medyczne niewielkich rozmiarów, o walcowym kształcie, które są stosowane głównie w kardiologii. Umieszcza się je w zwężonym naczyniu krwionośnym w trakcie zabiegu zwanego angioplastyką. Rolą stentów jest poszerzenie światła tętnic lub żył (w zależności od miejsca implantacji). Ta definicja daje odpowiedź na podstawowe pytanie czym są stenty, jednak powoduje pojawienie się szeregu innych pytań. Wśród nich możemy wyróżnić między innymi: skąd wzięła się nazwa implantu, jak doszło do tego, że odkryto, iż dodatkowy zabieg (stentowanie) po wykonaniu angioplastyki naczynia krwionośnego zwiększa skuteczność jego udrożnienia oraz w jaki sposób określono materiał, a także rodzaj stentu zapewniającą jego długotrwałe efektywne działanie. Odpowiedzi na te pytania, jak i droga, którą przeszli naukowcy i lekarze, aby uzyskać skuteczne narzędzie w walce z jednym z najbardziej śmiertelnych schorzeń, jakim jest choroba niedokrwienna serca, znajdują się w kolejnych podrozdziałach [154].

2.2.1. Historia powstania stentów

Uważa się, że nazwa „stent” wywodzi się od nazwiska angielskiego dentysty – Charlesa Thomasa Stenta, który zajmował się w swojej pracy protezami dentystycznymi. Jednym z pierwszych materiałów stosowanym na wypełnienia zębów po leczeniu kanałowym była gutaperka, która miała kilka wad. Wśród jej minusów należy wymienić kurczenie się w wyniku chłodzenia i podatność na odkształcenia. Charles Thomas Stent postanowił ulepszyć gutaperkę, dodając m.in. stearynę. W ten sposób stworzył własną masę dentystyczną, którą następnie sygnował swoim nazwiskiem. Masa ta, początkowo przewidziana do wypełniania ubytków w uzębieniu, odegrała znaczącą rolę jako narzędzie chirurgiczne w trakcie pierwszej wojny światowej. W trakcie wojny żołnierze często doznawali urazów twarzoczaszki spowodowanych postrzałem. Holenderski chirurg plastyczny, Johannes Fredericus Esser, zajmował się poszkodowanymi wojskowymi. Lekarz zaczął używać formowalnej masy zębowej Stenta do rekonstrukcji uszu oraz napraw urazów w obrębie jamy ustnej. Innowacyjną technikę leczenia pacjentów relacjonował w swojej książce nowozelandzki chirurg, Harold Delf Gillies. Opisując operacje, przeprowadzane przez J. F. Essera, użył określenia „stent” jako forma kompozycji dentystycznej opracowanej przez Stenta. Publikacja okazała się przełomowa, a H. D. Gillies został uznany za ojca chirurgii plastycznej [67]. Nazwa „stent”

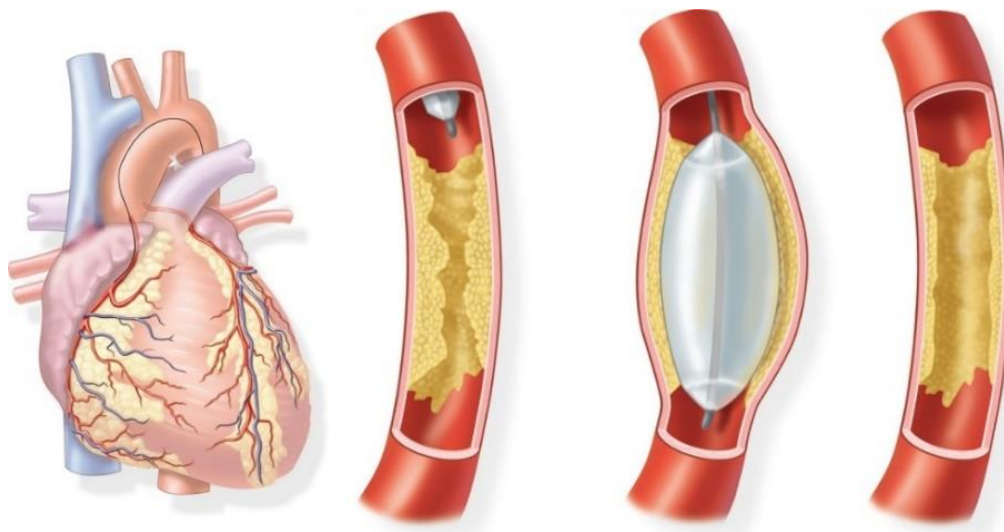
funkcjonowała nawet po zmianie techniki rekonstrukcji, w wyniku której wycofano się ze stosowania mieszanki Stenta [36]. Jednak wprowadzenie nazwy „stent” w klasycznej chirurgii zajęło nieco więcej czasu. Użycie nazwy „stent” jako narzędzie, którego celem było przywrócenia ciągłości dróg żółciowych, miało miejsce dopiero w 1954 roku. Była to rurka wykonana z polietylenu, która pracowała na zasadzie „stentu zespolenia” przy rekonstrukcji dróg żółciowych u psów. W roku 1965 wykonano operację naprawy przewodu żółciowego u człowieka, któremu na 27 lat wszczepiono gumową rurkę. W artykule opisującym to zdarzenie medyczne obok pojęć szyna oraz proteza użyto również określenia „stent” [121]. W tym samym roku użyto pojęcia stent, do opisanie implantu w zastawce łączącej lewą komorę z lewym przedsionkiem serca. W roku 1972 kilku naukowców podjęło próbę zamiany nazwy protezy wewnątrznacyniowej umieszczanej w moczowodzie z szyny na stent. Podjęto próbę wyjaśnienia znaczenia pojęcia szyna oraz stent. Według tej definicji szyna ma na celu stabilizację struktury z zewnątrz, a stent – utrzymanie drożności wewnątrz naczynia. Jest to realizowane poprzez nadanie tkance biologicznej odpowiedniego kształtu oraz formy. Ta definicja została przyjęta przez środowisko naukowe, a same stenty znalazły zastosowanie, nie tylko do zapewnienia drożności dróg żółciowych i moczowych, ale również w chirurgii nosa, tchawicy, przełyku, rekonstrukcji żuchwy, neurochirurgii czy kardiologii [154].

Należy wspomnieć, że już w latach 60 choroby układu krążenia stanowiły jedną z najbardziej powszechnych przyczyn śmierci, zarówno w krajach bardziej, jak i słabiej rozwiniętych [145]. Z tego powodu wielu lekarzy i naukowców próbowało znaleźć rozwiązanie przyczyniające się do zmniejszenia liczby zgonów spowodowanych zawałami serca oraz zawałami mózgu.

2.2.2. Angioplastyka balonowa

Zanim pojawiły się protezy wewnątrznacyniowe, niemiecki kardiolog, Andreas Grüntzig, w latach 60 stworzył koncepcję zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej (*percutaneous coronary angioplasty* – PTCA), zwanej również angioplastyką balonową (*plain old balloon angioplasty* – POBA) [12]. Pod koniec lat 70, samodzielnie przeprowadził leczenie bazujące na koncepcji przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Wydarzenie to jest uznawane za pierwszą rewolucję w kardiologii interwencyjnej. PTCA to rodzaj zabiegu należącego do grupy technik przezskórnej interwencji wieńcowej (*percutaneous coronary interventions* – PCI) wykonywanych w ramach kardiologii

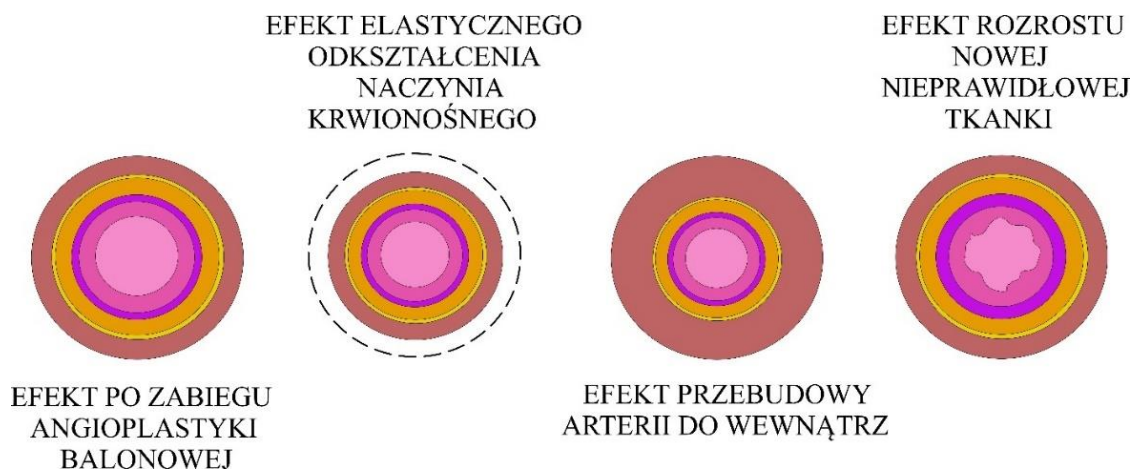
interwencyjnej [20]. Schemat przedstawiający zabieg angioplastyki balonowej przedstawiono na rys. 2.4.



Rys. 2.4. Schemat przebiegu zabiegu angioplastyki balonowej [209]

POBA polega na wprowadzeniu przez tętnicę udową lub promieniową cewnika naczyniowego. Jest to elastyczna, pusta w środku rurka, którą wsuwa się poprzez aortę do ujścia prawej lub lewej tętnicy wieńcowej. Następnie przez cewnik podawany jest środek cieniujący, zwany również kontrastem. Dzięki zastosowaniu tej substancji możliwe jest uwidocznienie naczynia krwionośnego i dokładne określenie, w którym miejscu znajduje się zwężenie naczynia krwionośnego [35]. W kolejnym kroku, przez kanał w cewniku, wpuszcza się prowadnik, który przesuwa się aż do miejsca przewężenia. Wkrótce potem, na prowadniku umieszcza się elastyczną rurkę z balonem, zwaną kateterem. Materiał balonika jest dobrany tak, żeby przeciwdziałać przypadkowemu pęknięciu balonu podczas rozprężania. Natomiast jego rozmiar jest dobierany na podstawie średnicy tętnicy, w której jest implantowany, oraz wymiarów zmiany chorobowej. Gdy cewnik znajdzie się na wysokości zwężenia średnicy i zajmuje cały jego obszar, następuje napełnienie balonu solą fizjologiczną, która osiąga ciśnienie od kilku do kilkunastu atmosfer [18]. Decydującymi parametrami jest czas poszerzania naczynia oraz powtarzalność procesu napełniania. Czas może zostać wydłużony, a czynność pompowania powtórzona kilkakrotnie w celu osiągnięcia satysfakcjonujących rezultatów. Jest także możliwa zmiana rozmiaru balonu, by osiągnąć lepsze efekty. W wyniku zabiegu dochodzi do kompresji blaszki miażdżycowej. W kolejnym kroku balon wraz z kateterem jest usuwany z organizmu [111]. Zabieg

przezskórnej angioplastyki wieńcowej pozwala na poszerzenie zwężonych lub nawet zamkniętych w wyniku choroby naczyń krwionośnych. Dzięki temu tętnice lub żyły odzyskują swoją drożność i w kierunku serca jest transportowana natleniona krew [198]. Dodatkowo ta metoda leczenia nie wymaga otwarcia klatki piersiowej, co czyni ją mniej inwazyjną od pomostowania aortalno-wieńcowego (*coronary artery bypass grafting* – CABP). CABP jest kardiochirurgiczną operacją przeprowadzaną w przypadku zaawansowanej wielonaczyniowej choroby wieńcowej, duszniczy bolesnej lub wysokiego ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Polega na implantacji pomostów naczyniowych, wykonanych z żyły odpiszczelowej, tętnicy promieniowej lub piersiowej pacjenta, a także sztucznego naczynia krwionośnego, w miejscu zwężenia tętnicy wieńcowej [8]. Jednak dalsza obserwacja pacjentów, na których przeprowadzono taką angioplastykę balonową, wskazała częste powikłania po zabiegu. Komplikacjami, które regularnie się zdarzały, było: rozwarstwienie oraz ponowne zwężenie naczynia krwionośnego, zwane również restenozą. Restenozę definiuje się jako zwężenie o 50,0% tętnicy lub żyły po zabiegu angioplastyki [112]. Jej przyczyną jest m.in. elastyczne odkształcenie naczynia krwionośnego, przebudowa tętnic do wewnątrz, a także rozrost nowej, nieprawidłowej tkanki [149]. Na rys. 2.5. przedstawiono przyczyny restenozy.



Rys. 2.5. Zjawiska powodujące restenozę po zabiegu angioplastyki balonowej

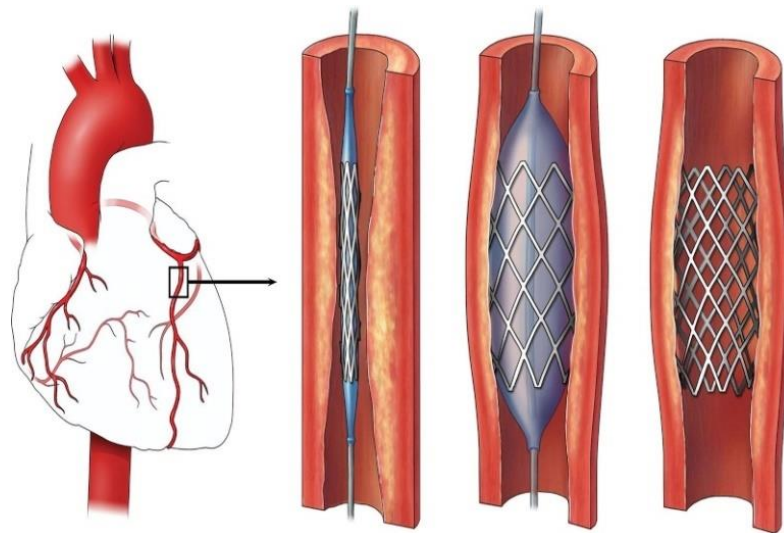
Mechanizmy elastycznego odkształcenia naczynia krwionośnego oraz rozrostu nowej, nieprawidłowej tkanki przedstawiono w rozdziale 2.2.4. Natomiast przebudową tętnic określa się złożony proces zmian struktury ściany naczynia. Zjawisko jest zależne od czynników endogennych, wśród których można wymienić charakterystykę blaszki miażdżycowej, odkładanie się kolagenu, występujący stan zapalny czy zwapnienie tętnicy/żyły, a także stres oksydacyjny oraz czynniki środowiskowe [179]. Wzorce

przebudowy naczynia krwionośnego zależną od zmiany trzech głównych parametrów: przebudowy ściany do wewnątrz lub na zewnątrz, powiększenia lub pomniejszenia rozmiaru blaszki miażdżycowej oraz późnego rozszerzenia lub przewężenia średnicy światła naczynia krwionośnego [165].

2.2.3. Stenty metalowe

Nawrót zwężenia światła naczynia jest poważnym problemem. W pierwszych latach stosowania zabiegów angioplastyki balonowej powodował komplikacje już w dniu zabiegu u co dziesiątego pacjenta, a w późniejszym okresie występował w przypadku od 20,0% do 50,0% chorych. W wyniku powikłań często dochodziło do zawału mięśnia sercowego. Aby temu zapobiec, postanowiono w leczonej tętnicy umieścić protezę wewnątrznacyniową, która podtrzymywałaby ścianę naczynia krwionośnego, nie pozwalając na jego ponowne zwężenie. Stąd pojawienie się m.in. stentów wieńcowych. Pierwszy stent tego typu został wszczepiony w 1986 roku przez francuskiego kardiologa Jacquesa Puela. Zdarzenie to jest uznawane za drugą rewolucję w kardiologii interwencyjnej. J. Puel wraz z niemieckim lekarzem kardiologii, Ulrichem Sigwartem, którego uznaje się za twórcę koncepcji stentowania naczyń wieńcowych, przetestowali możliwości stentów w przypadku pacjentów z chorobami tętnic wieńcowych, biodrowych oraz udowych. Implantem medycznym, który umieścili w ciele pacjenta, był „Wallstent”, stworzony przez firmę Medinvent. Obaj kardiolodzy badali wpływ implantacji stentu na restenozę po zabiegu angioplastyki. Okazało się jednak, że „Wallstent” ze względu na konstrukcję miał ograniczoną użyteczność w zastosowaniach klinicznych. Z tego powodu został wycofany 5 lat później. Wówczas podczas zabiegu angioplastyki zaczęto stosować pierwszy metalowy stent rozprężalny na balonie – stent „Palmaz-Schatz”. Ta proteza wewnątrznacyniowa została opracowana i opatentowana w 1988 roku przez Julio Palmaza, argentyńskiego radiologa i kardiologa, oraz Richarda Schatza, amerykańskiego lekarza kardiologii. Stent „Palmaz-Schatz” został po raz pierwszy zaimplementowany pacjentowi w 1990 [154]. Jest to jeden z najlepiej przebadanych stentów należących do grupy *Bare Metal Stents* (BMS), czyli implantów medycznych wykonanych z metalu. Stop jest formowanych w ciekłą rurkę o ażurowej konstrukcji, co pozwala na zaciśnięcie na balonie. Pierwsza generacja stentów metalowych była wykonana najczęściej ze stali nierdzewnej 316L. Ze względu na swój skład materiałowy stal ta wytrzymuje odpowiednią siłę generowaną przez naczynie

krwionośne oraz nie ma tendencji do odrzutu sprężystego. Obciążenie generowane przez arterię jest składową sił: skurczu mięśni gładkich budujących tętnicę/żyłę oraz nacisku przepływającej krwi. Stal 316L ma jednak swoje wady, wśród których można wymienić częste pojawianie się zjawiska restenozy, a także problemy z dostarczeniem stentu do zmienionego chorobowo miejsca. Sam proces stentowania przebiega podobnie do angioplastyki balonowej, co pokazano na rys. 2.6.



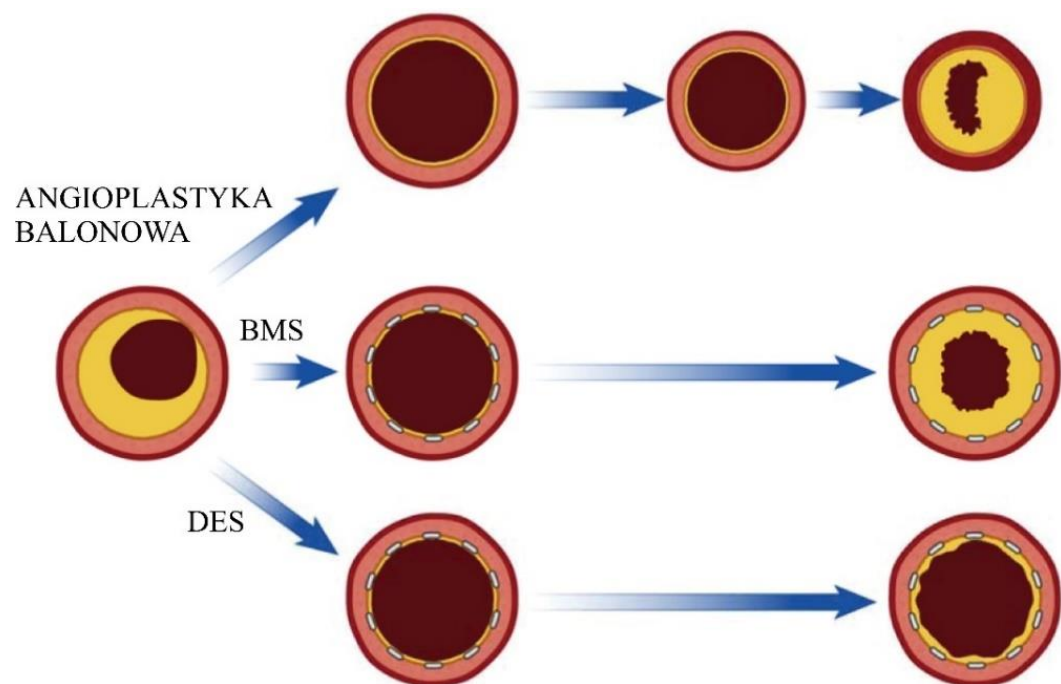
Rys. 2.6. Schemat przebiegu zabiegu angioplastyki balonowej wraz z umieszczeniem stentu w naczyniu krwionośnym [207]

Zabieg angioplastyki balonowej wraz z umieszczeniem stentu w naczyniu krwionośnym polega na poszerzeniu arterii za pomocą balonu i podtrzymaniu jej przy użyciu protezy wewnątrznacyniowej. Stentowanie pozwala na zmianę struktury blaszki miażdżycowej oraz zmniejszenie odrzutu sprężystego. Początkowo zaciśnięty stent znajduje się w balonie. W następnym kroku implant rozpręża się razem z balonem. Po założeniu protezy wewnątrznacyniowej, zwykle następuje dodatkowe rozszerzenie stentu balonem. Dzięki dodatkowej procedurze uzyskuje się lepsze dopasowanie implantu medycznego do ścian naczynia. Konieczność dodatkowego rozszerzenia stentu wiąże się z często występującym elastycznym odrzutem, który jest spowodowany siłą generowaną przez arterię [52]. Sam proces rozprężania protezy wewnątrznacyniowej musi być odpowiednio przeprowadzony. Nadmierne otwarcie stentu, może doprowadzić do zaburzenia przepływu krwi w naczyniu. Za słabe rozprężenie implantu, może spowodować jego migrację lub przeciek okołozastawkowy. Jeżeli chodzi o różnice w przebiegu procesu stentowania, w porównaniu do zwykłej angioplastyki balonowej, należy zwrócić uwagę na trzy czynniki utrudniające implantację. Dwa pierwsze wiążą się

z naczyniem krwionośnym, w którym umieszczany jest stent. Po pierwsze, znaczenie ma stan tętnicy lub żyły. Powinno się szczególnie uważać, gdy średnica światła jest niewielka lub samo naczynie jest silnie zwapnione. Niekorzystnie może wpływać również geometria naczynia, czyli krętość lub występujące odejścia boczne. Trzeci czynnik łączy się z samym procesem stentowania oraz liczbą protez wewnątrznacyniowych umieszczanych w arterii. Aby uniknąć niekorzystnych zjawisk w procesie wszczepiania, należy zacząć od zwężonych miejsc, które znajdują się bliżej końca kończyny, a następnie przejść do zmian chorobowych znajdujących się w mniejszej odległości od osi pośrodkowej ciała [57]. Wyniki porównujące PTCA z PTCA połączonym z implantacją protezy wewnątrznacyniowej wskazują na poprawę skuteczności zabiegu o 7,0% oraz zmniejszenie zjawiska restenozy aż o 10,0% [19].

2.2.4. Restenoza w stencie

Ogólny mechanizm powstawania restenozy znajduje się na rys. 2.7.



Rys. 2.7. Porównanie restenozy po zabiegach angioplastyki balonowej oraz angioplastyki wraz z umieszczeniem stentu metalowego i uwalniającego lek [75]

Warto jednak wyjaśnić, jak dochodzi do restenozy w stencie (*in-stent restenosis* – ISR). Jest to problematyczne i częste zjawisko, które pojawia się w przypadku 14,0% – 60,0% wykonanych zabiegów stentowania [48, 164]. Podobnie do restenozy po zabiegu angioplastyki balonowej, w przypadku ISR mamy do czynienia z 50,0% zwężeniem

średnicy światła. Jednak w tym wypadku ma to miejsce w zaimplementowanej protezie naczyniowej lub jej pobliżu [136]. Schorzeniami, które prowadzą do restenozy w stencie, są zakrzepica w stencie (*stent thrombosis* – ST), często powiązany z nią rozrost nowej, nieprawidłowej tkanki (*neointimal hyperplasia* – NIH) oraz elastyczne odkształcenie naczynia krwionośnego (*elastic recoil* – ER) [187].

Wśród mechanizmów powstawania ST można wymienić m.in. związane ze specyfiką oraz nieodpowiednią implantacją stentu. Z powodu braku wystarczającego otwarcia światła naczynia krwionośnego lub problematycznej geometrii implantu, przykładowo zbyt grubych rozpórek, dochodzi do agregacji płytek krwi na powierzchni protezy wewnątrznaczyniowej. Zakrzepica występuje również wskutek przerwania przez krawędź stentu śródbłonna tętnicy lub żyły, do której został wszczepiony. Powoduje to reakcje zapalne, które mogą się przyczynić do powstania zakrzepu. Kolejny czynnik zakrzepicy w stencie wiąże się z charakterystyką samych naczyń krwionośnych. W przypadku zabiegów angioplastyki balonowej w naczyniach krwionośnych niewielkiego rozmiaru częściej dochodzi do zakrzepicy. Także rozmiar zmiany chorobowej, wywołanej zazwyczaj miażdżycą, rozwarstwieniem śródbłonna czy własnościami reologicznymi krwi, ma znaczenie. Przykładowo wolny przepływ krwi zwiększa możliwość wystąpienia ST [61]. Ostatnią zmienną jest sam pacjent. Główną przyczyną zakrzepicy są choroby wieńcowe, takie jak ostre zespoły wieńcowe, reaktywność płytek krwi, w tym wrodzona lub nabyta nadkrzepliwość (trombofilia). Czynniki niebezpiecznymi są także niewydolność nerek, cukrzyca oraz zaawansowany wiek pacjenta [64]. Wpływ na zmniejszenie ryzyka zakrzepicy w stencie ma odpowiednio przeprowadzona procedura angioplastyki oraz dobrze dobrane leczenie przeciwplatek. ST prowadzi do ostrego zespołu wieńcowego, który przyczynia się do zmniejszenia przepływu krwi do serca, co może stać się przyczyną zawału mięśnia sercowego [27]. Ze względu na czas, po jakim występuje zakrzepica, możemy podzielić ją na wczesną (do jednego miesiąca po zabiegu angioplastyki), późną (od 1 do 12 miesięcy) oraz bardzo późną, która występuje powyżej roku po umieszczeniu stentu w naczyniu krwionośnym [61].

O rozroście neointimy w stencie mówimy wówczas, gdy występuje patologiczna zmiana spowodowaną nieodpowiednią przebudową tętnicy/żyły, w której umieszczono protezę wewnątrznaczyniową [46, 83]. Mechanizm powstawania NIH jest powiązany z procesami namnażania i migrowania komórek mięśni gładkich błony wewnętrznej

naczynia krwionośnego. Dodatkowo w błonie wewnętrznej pojawiają się fibroblasty, białe krwinki, kolagen i macierz zewnętrzna. Wyróżnia się trzy etapy rozrostu neointimy. Fazę zapalną, następnie cykl proliferacji komórkowej oraz moment przebudowy, w którego trakcie dochodzi do syntezy białek macierzy pozakomórkowej [56]. Czynniki, które kontrolują rozrost, są czynniki mechaniczne oraz czynniki hormonalne [11]. W przypadku mechanicznych występuje korelacja ze stopniem uszkodzenia naczynia krwionośnego, której jest powiązane z rozmiarem oraz ciśnieniem napełniającym balon [73]. W wyniku uszkodzenia następuje pogrubienie ścian, które wiąże się ze zwężeniem średnicy światła naczynia krwionośnego. Zazwyczaj rozmiar nowej warstwy komórek wynosi od kilku do 800 μm i jest powiązany z wartością oraz rozkładem naprężeń wywołanych przez protezę wewnątrznacyniową, jak również przepływem krwi [168]. Rozrost neointimy doprowadza do utraty drożności arterii, która skutkuje niewydolnością naczyniową [128]. Czasem zwykła neointima przekształca się neointimę miażdżycową [116]. W wyniku ciągłej aktywacji makrofagów dochodzi do powstania zmian chorobowych nazywanych cienką pokrywą włóknistą (*thin-cap fibroatheroma* – TCFA). Wynikiem tego zjawiska jest przerwanie błony wewnętrznej oraz tworzenie skrzepów, co prowadzi do zakrzepicy w stencie. Powoduje ona neomiażdżycę, która może stać się przyczyną nie tylko restenozy w stencie, ale nawet ostrej okluzji [98]. W zależności od miejsca, w którym wystąpi rozrost neointimy, wiąże się to z różnymi konsekwencjami. W przypadku gdy hiperplazja wystąpi w tętnicy wieńcowej, może dojść do objawów dusznicy bolesnej lub ostrego zespołu wieńcowego. Natomiast, gdy wystąpi w tętnicy szyjnej, może dać symptomy przemijającego ataku niedokrwiennego (*transient ischemic attack* – TIA) [202].

Tętnice jako narzędzia krwionośne zbudowane głównie z elastyny, mają dużą tendencję do elastycznego odkształcenia. Jest to cecha konieczna, aby uzyskać efekt Windkessela. Dotyczy on zależności pomiędzy objętością wyrzutową krwi a podatnością tętnic. Jak wspomniano w rozdziale dotyczącym układu krwionośnego, tętnice rozszerzają się podczas skurczu serca, a następnie się zwężają, gdy dochodzi do rozkurczu. Zwężanie się naczynia tętniczego jest związane z elastycznym odkształceniem, które powoduje siły skierowane do wewnątrz naczynia, regulując tym samym przepływ oraz ciśnienie krwi. Efekt Windkessela ma na celu tłumienie wahań ciśnienia podczas cyklu pracy mięśnia sercowego [10]. Własności sprężyste naczynia są również przyczyną ER, który może powodować utratę nawet połowy średnicy światła

naczynia, którą uzyskano po operacji angioplastyki. Powodem są nie tylko choroby arterii, takie jak wspomniana wcześniej miażdżycy, zwłóknienie i zwapnienie, ale głównie zwiotczenie ścian tętnic po rozszerzeniu ich przez balon. Przyczynia się to do ponownego zawężenia średnicy światła naczynia, nie przez narośnięcie skrzepu lub nowej tkanki, ale przez cofnięcie się ścian naczynia do wewnątrz po rozszerzeniu za pomocą balonu. Jest to spowodowane własnościami tkanki biologicznej, m.in. odpornością na zmianę kształtu, a gdy już dojdzie do odkształcenia – tendencją do powrotu do pierwotnego kształtu [79].

Zasadniczo czynniki, które wpływają na restenozę występującą w metalowych stentach, możemy podzielić na:

- Czynniki związane z zabiegiem angioplastyki:
 - minimalna średnica światła tętnicy po umieszczeniu stentu mniejsza od 3,0 mm,
 - nieodpowiednie umieszczenie stentu w miejscu zmiany chorobowej (umieszczenie w złym miejscu lub niepełne rozprężenie stentu na balonie),
 - pęknięcie stentu,
 - wiele stentów w obrębie jednego naczynia krwionośnego.
- Czynniki związane z naczyniem krwionośnym:
 - średnica naczynia krwionośnego mniejsza od 3,0 mm,
 - przewlekła okluzja tętnicy,
 - ostialne zwężenie tętnicy wieńcowej,
 - lokalizacja zmiany chorobowej w miejscu bifurkacji wieńcowej,
 - lokalizacja zmiany patologicznej w podwójnej lewej tętnicy zstępującej przedniej lub w żyłę odpiszczelowej wielkiej,
 - zmiana chorobowa o rozmiarze powyżej 20,0 mm,
 - zmiana patologiczna typu C, czyli taka, dla której rokowania wskazują na niską szansę powodzenia (poniżej 60,0%) lub wysokie ryzyko restenozy.
- Czynniki spowodowane stanem zdrowia pacjenta:
 - przewlekła niewydolność nerek,
 - cukrzyca,
 - za wysoki poziom białka C-reaktywnego we krwi,
 - za wysoki lub za niski poziom interleukiny 6 we krwi [94].

W zależności od rozmiaru restenozy w stencie wyróżniamy jej 4 typy. Pierwszy dotyczy zmian o długości do 10,0 mm i nazywany jest ogniskowym. Pozostałe występują w przypadku zmian o długości powyżej 10,0 mm. Drugi rodzaj dotyczy restenozy występującej jedynie w protezie wewnątrznacyniowej i nazywany jest rozlanym. W trzecim ISR zmiana chorobowa jest zlokalizowana poza implantem, a typ określamy jako proliferacyjny. Ostatni rodzaj wiąże się z dodatkowym wywoływaniem okluzji naczynia podpartego przez stent i w tym wypadku mówimy o zamykającym [92].

Aby uniknąć zjawiska restenozy w stencie, pojawiła się druga generacja BMS, którą wytwarzano ze stopu kobaltu lub platyny z chromem. Takie połączenie pierwiastków zapewniło stentom metalowym większą wytrzymałość, co pozwoliło na zmianę geometrii stentu. Zmiana ta miała wiele korzyści, wśród których można wymienić mniejsze problemy z implementacją stentu oraz mniejsze uszkodzenie naczynia, w którym są umieszczane. Oczywiście, wiązało się to także z mniejszym ryzykiem wystąpienia restenozy [159].

2.2.5. Stenty uwalniające lek

Stentowanie jako dodatkowy zabieg po angioplastyce pod koniec XX wieku był praktykowany w przypadku aż 85,0% zabiegów [81]. Zastosowanie tej technologii pozwoliło na zmniejszenie występowania zjawiska restenozy, jednak nie wykluczyło jej zupełnie. Z tego powodu pojawiła się idea doboru materiału oraz rodzaju protezy wewnątrznacyniowej. Pomysł ten miał przyczynić się do jak najmniejszego odsetku powikłań pozabiegowych.

Po próbach zmiany geometrii stentów wykonanych ze stali nierdzewnej, podjęto badania nad możliwością zmiany składu powierzchni zewnętrznej implantu medycznego, która współpracuje z naczyniem krwionośnym. Tak powstała idea wytwarzania stentów powlekanych. Początkowo pokrywano stenty węglem, złotem lub heparyną. Jednak nie przynosiło to poprawy wyników leczonych pacjentów. Złoto dodatkowo wzmocniło zjawisko restenozy. Natomiast heparyna, czyli polisacharyd hamujący krzepnięcie krwi, nie pomogła rozwiązać problemu z zakrzepicą [81, 159]. Przełom nastąpił w 1999 roku, kiedy brazylijski kardiolog, Eduardo Sousa, zaimplementował pierwszy stent uwalniający lek (*Drug-Eluting Stents* – DES). Przeprowadzenie tego zabiegu określamy jako trzecią rewolucję w kardiologii interwencyjnej. Koncepcja początkowo opierała się

na stosowaniu nierozkładalnych powłok polimerowych połączonych z odpowiednimi lekami [158].

Stent został pokryty sirolimusem – specyfikiem z grupy leków antyproliferacyjnych. Są to leki, które hamują proces proliferacji, czyli rozmnażania się komórek. Sirolimus, zwany również rapamycyną, jest naturalną substancją otrzymywaną z bakterii *Streptomyces hygroscopicus* pochodzących z Wysp Wielkanocnych. Rapamycyna ma działanie przeciwgrzybicze, przeciwnowotworowe oraz immunosupresyjne [163]. Hamuje rozwój grzybów z gatunku *Candida*, działa przeciwko nowotworom nerek, ale również jest powszechnie stosowany po operacji transplantacji organów oraz w przypadku przeszczepu przeciw gospodarzowi [226]. Pod koniec lat 90 lek został zatwierdzony w Ameryce jako element terapii po przeszczepie organu [89]. Z tego powodu podczas operacji przeprowadzonej przez Eduardo Souse, postanowiono także metalowy stent pokryć polimerem, w którego składzie znalazł się sirolimus [129]. Spowodowało to uwalnianie leku w trakcie kilku tygodni po operacji angioplastyki. Osłabiło to zjawisko nawrotu zwężenia naczynia krwionośnego w porównaniu z BRS. Jednak jak pokazały późniejsze badania pacjentów, którym wszczepiono stenty uwalniające lek, wciąż istniało znaczące ryzyko wystąpienia zjawiska zakrzepicy. Dlatego pojawiła się konieczność pracy nad stentami, które wykazują cechy nie tylko antyproliferacyjne, ale także przeciwpłytkowe [165]. Na początku do mieszanki leku, którą pokrywano stenty, postanowiono włączyć kwas acetylosalicylowy (popularną aspirynę), wspomnianą już wcześniej heparynę, oraz warfarynę. Warfaryna jest pochodną kumaryny, organicznego związku chemicznego będącego antagonistą witaminy K [194]. Jej rola polega na zmniejszeniu krzepliwości krwi [142]. Trzeba nadmienić, że leki pierwszej generacji wywoływały też szereg skutków ubocznych, wśród których można wymienić zapalenie wątroby, aplazję szpiku czy agranulocytozę. Aplazja szpiku jest chorobą, podczas której dochodzi do upośledzenia funkcji szpiku kostnego. Jej wynikiem jest zmniejszenie ilości elementów morfotycznych w krwi obwodowej, głównie erytrocytów, leukocytów oraz trombocytów [170]. Agranulocytoza dotyczy natomiast spadku ilości granulocytów we krwi. Skutkuje to obniżeniem odporności organizmu i w krytycznych przypadkach może prowadzić do wstrząsu septycznego lub zmian zapalno-martwiczych [162].

Niestety, to połączenie leków powodowało często powikłania pooperacyjne związane z wystąpieniem poważnych krwawień u pacjentów. Dlatego też pojawiła się kolejna

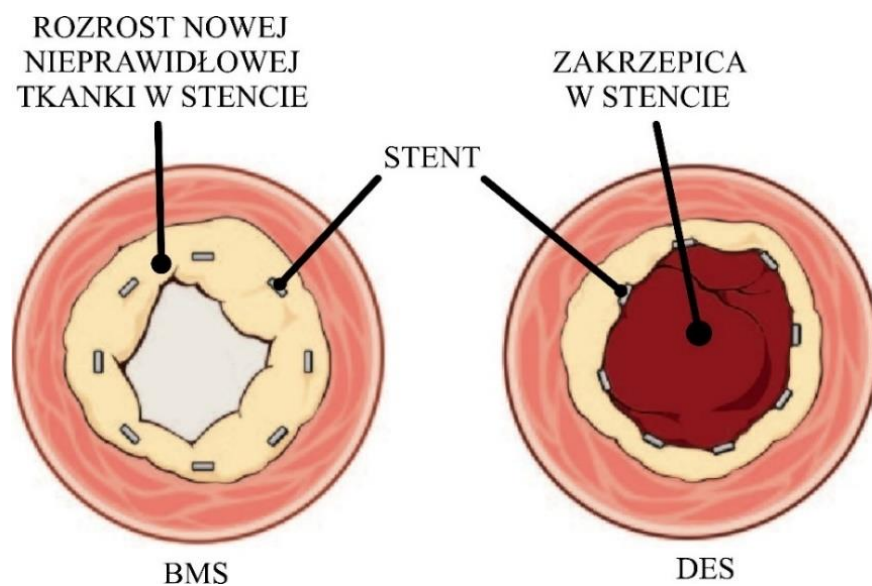
generacja leków, którymi pokrywano stenty, opierająca się na podwójnej terapii przeciw płytkowej (*dual antiplatelet therapy* – DAPT). Leczenie w tym wypadku opiera się na połączeniu aspiryny z substancjami z grupy tienopirydyn. Początkowo była to tiklopidyna, farmaceutyk pierwszej generacji z grupy tienopirydyn, której zadaniem jest blokowanie mechanizmu adhezji oraz agregacji płytek krwi poprzez receptor glikoproteinowy IIB/IIIA [120]. W kolejnym etapie tiklopidynę zastąpiono preparatem drugiej generacji z grupy tienopirydyn – kłopidogrelem [104]. Kłopidogrel jest również inhibitorem łączenia się płytek, tak samo jak tiklopidyna, a jego działanie jest wywoływane przez nukleotyd o nazwie Adenozyno-5'-difosforan (ADP). Jego rolą jest blokowanie receptora P2Y₁₂, którego pobudzenie przyczynia się agregacji płytek krwi [157]. Połączenie P2Y₁₂ z kłopidogrelem powoduje zmianę struktury receptora w sposób nieodwracalny. Przewagą kłopidogrelu nad tiklopidyną była większa skuteczność oraz lepsza tolerancja na lek przez pacjentów [86].

Obecnie wśród leków, nanoszonych na komercyjnie dostępne DES, stosuje się głównie ewerolimus oraz paklitaksel. Ewerolimus jest lekiem immunosupresyjnym oraz przeciwnowotworowym, który jest pochodną sirolimusu. Ma zastosowanie w szerokim spektrum chorób nowotworowych, takich jak rak nerki, trzustki oraz piersi [200]. Jest też farmaceutyką, który stosuje się po zabiegu transplantacji i ma zapobiegać odrzutowi przeszczepionych nerek, serca lub wątroby [30]. Ewerolimus jest inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin kinase*), której celem jest m.in. wzrost oraz rozmnażanie się komórek [70]. Paklitaksel jest substancją, którą początkowo otrzymywano z kory cisu krótkolistnego, a obecnie uzyskuje się głównie na drodze półsyntezy z igieł różnych gatunków cisu [51]. Najczęściej spotykany jest w formie farmaceutyku o nazwie Taxol®. Jest to preparat stosowany głównie w onkologii podczas chorób nowotworowych dotyczących jajnika, piersi lub płuc. Lek ma działanie cytostatyczne oraz jest trucizną wrzeczona podziałowego, czyli hamuje podział jądra komórkowego [196]. Paklitaksel podczas procesu mitozy łączy się z włóknistą strukturą białkową (mikrotubulą), co powoduje stabilizację białek. Dalszy efektem tego działania jest ograniczenie reorganizacji mikrotubul, czego wynikiem jest zatrzymanie procesu podziału jądra i ostatecznie śmierć komórki [47].

Wśród metod powlekania stentów lekami możemy wyróżnić cztery techniki nanoszenia powłok. Pierwsza metoda opiera się na zanurzeniu protezy wewnątrznaczyniowej w roztworze polimeru z lekiem. Następnie powłoka jest suszona,

na ogół w odpowiednich suszarkach. Podczas odparowywania może dojść do zmiany stężenia i rozkładu leku w powłoce. Kolejna technika pozwala na uzyskanie warstwy wierzchniej na drodze powlekania elektrycznego. Proces polega na umieszczeniu stentu w ciekłym ośrodku i włączeniu pola elektrycznego. W wyniku tych działań na powierzchni stentu osadzają się cząstki leku lub polimeru. W następnej metodzie stosuje się powlekanie plazmowe, które modyfikuje warstwę z polimeru zawierającą lek, tak aby poprawić jej własności adhezyjne. Ostatnia to powłoka natryskowa, która umożliwia, za pomocą sprzętu rozpylającego roztwór polimeru z lekiem, uzyskanie równomiernej i jednolitej warstwy [66].

Czynniki, które wpływają na restenozę występującą w stentach uwalniających lek, są podobne do tych w przypadku stentów metalowych. Jednak jak można zaobserwować na rys. 2.8., o ile restenoza w BRS wiąże się z rozrostem nowej nieprawidłowej tkanki, tak w przypadku DES jest wynikiem głównie zakrzepicy w stencie.



Rys. 2.8. Restenoza połączona z zakrzepicą i rozrostem nieprawidłowej tkanki w stentach: uwalniającym lek (po lewej) oraz metalowym (po prawej) [130]

Inne niekorzystne czynniki występujące przy zabiegu angioplastyki, poza pęknięciem stentu, to dodatkowo niewielka minimalna średnica światła tętnicy po umieszczeniu implantu, czy też niepełne, nadmierne lub nierównomierne rozprężenie protezy wewnątrz naczyńniowej na balonie. W grupie czynników związanych z procesem implementacji stentu to czynniki są takie same jak w przypadku BMS. Grupa czynników uzależniona od pacjenta wskazuje na korelację restenozy z przewlekłą niewydolnością nerek oraz cukrzycą, które są problematyczne także w przypadku stentów metalowych.

Dodatkowo wiąże się z przebytem wcześniej zawałem mięśnia sercowego lub zabiegiem przezskórnej interwencji wieńcowej. Ryzyko restenozy w DES wzrasta także u pacjentów chorujących na lekooporność oraz płci żeńskiej [94]. Trzeba jednak wspomnieć, że stenty uwalniające lek, w porównaniu do stentów metalowych, wykazują zmniejszenie zjawiska restenozy do zakresu wynoszącego od 0,5% do 3,1% chorych poddanych zabiegowi angioplastyki balonowej [183]. Dodatkowo DES w porównaniu z BMS redukuje ryzyko ponownej interwencji kardiologicznej aż u 50,0-80,0% procent pacjentów [164]. Jednak wśród wad stentów uwalniających lek można wymienić opóźnione gojenie, które może stać się przyczyną np. niestabilnej dławicy piersiowej [158].

2.2.6. Stenty bioresorbowalne

Brak rozwiązania problemu restenozy w stencie, zarówno w przypadku BRS, jak i DES, doprowadził do rozwoju innych koncepcji. W poszukiwaniu nowych rozwiązań protez wewnątrznacyniowych wzięto pod uwagę badania kliniczne, które wykazały, że proces przebudowy arterii trwa od pół roku do roku. Po tym czasie następuje osiągnięcie stanu równowagi przez naczynie krwionośne podpierane przez stent i staje się on zbędny. Jeżeli implant medyczny po tym czasie dalej pozostanie w arterii może albo stać się przyczyną zapalenia tkanek i zakrzepicy albo dojść do jego złamania lub obluzowania [192]. Dodatkowo proteza wewnątrznacyniowa, która zaimplantowana jest na stałe, ogranicza ciągłą przebudowę naczyń krwionośnych oraz wyklucza możliwość przeprowadzenia operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w przyszłości. W wyniku rozwoju tych idei opracowano oraz zatwierdzono pierwszy stent bioresorbowalny (*Bioresorbable Scaffolds* – BRS). O bioresorbowalności mówimy, gdy materiał rozkłada się na składniki, które organizm może się pozbyć lub wchłonąć. Bardziej ogólnym pojęciem, które często używane jest zamiennie, jest biodegradowalność. Mamy z nią do czynienia, gdy składniki rozpadu pozostają w organizmie [182]. Dodatkową cechą, którą muszą wykazywać BRS, jest także hemokompatybilność, charakteryzująca się brakiem aktywowania, niekorzystnego oddziaływania lub niszczenia składników krwi [197]. Pierwszym stentem bioresorbowalnym był samorozprężalny stent „Igaki-Tamai”, wykonany z kwasu poli-L-mlekowego (poli-L-laktydu – PLLA), uformowanego w zwój. Otwarcie stentu było wywołane przez temperaturę [131]. Przed wprowadzeniem stentu „Igaki-Tamai” przeprowadzono sześciomiesięczne badania, w których stent wykazał bezpieczeństwo, skuteczność, a jego rozkład był prognozowany na okres 3 lat. Jednak ten

implant miał szereg wad. Wśród największych można wymienić brak własności antyproliferacyjnych leku, którym został pokryty. Dodatkowo specyfika barwnika kontrastowego, stosowanego w celu zobaczenia protezy wewnątrznaczyniowej w badaniu rentgenowskim, mogła powodować uszkodzenie ściany naczynia krwionośnego [178]. Kolejnym BRS wprowadzonym na rynek był ABSORB® BVS firmy Abbott. Jest to stent należący do grupy BVS (*Bioresorbable Vascular Scaffolds*), które zazwyczaj są otwierane w naczyniu krwionośnym poprzez rozprężenie balonu, na którym się znajdują. Czas rozkładu stentu w organizmie pacjenta wynosi od 2 do 3 lat. Wprowadzenie BVS na rynek uważa się za czwartą rewolucję w kardiologii interwencyjnej [81]. Jeżeli chodzi o konstrukcję ABSORB®, jest to rusztowanie wykonane z poli-L-laktydu, pokrytego cienką warstwą morficznego kwasu poli-DL-mlekowym (poli-D,L-laktydem – PDLLA) oraz ewerolimusem [138]. Proteza wewnątrznaczyniowa składa się także z platynowych znaczników, które nie przepuszczają promieni rentgenowskich [59]. Stent firmy Abbott jest najczęściej badanym BRS, a wyniki badań na pacjentach, którym wszczepiono ABSORB®, wykazały wysokie ryzyko zakrzepicy w stencie. Ta wada stała się jedną z przyczyn wycofania protezy wewnątrznaczyniowej firmy Abbott w 2017 roku [137]. Następnym stentem bioresorbowalnym wytwarzanym komercyjnie był DESolve® scaffold. Podobnie jak wcześniej wspomniane stenty jest wykonany z PLLA, jednak lekiem antyproliferacyjnym jest miolimus lub nowolimus. Specyfiki są pochodnymi sirolimusu. Bioabsorpcja DESolve® występuje w okresie od roku do dwóch lat [158]. Badania przeprowadzone na tej protezie wewnątrznaczyniowej wskazują na mniejsze ryzyko złamania oraz możliwość samodzielnej korekty ustawienia, w przypadku drobnych błędów implantacji stentu, w porównaniu do innych BRS [172]. Kolejnym implantem, o którym warto wspomnieć, jest MAC-Plus®. Innowacją wprowadzoną w tym stencie jest jego projekt, który opiera się na budowie pierścieniowo-łącznikowej [177].

Do tej pory najczęściej stosowanymi materiałami na stenty bioresorbowalne są polimery biodegradowalne. Można wśród nich wymienić polikaprolakton (PCL), poliglikolid (PGA), poli-4-hydroksymaślan (P4HB) oraz PLLA [66]. Protezy wewnątrznaczyniowe pokrywane są dodatkowo powłokami. Głównie ze wspomnianego wcześniej PDLLA. Jednak w badaniach wykazano również pozytywny wpływ dodatku chlorowodoru papaweryny, który spowodował wzrost własności wytrzymałościowych stentu [6, 84]. Po około pół roku następuje rozkład protezy wewnątrznaczyniowej, który

pozostawia ścianę naczynia krwionośnego w stanie nienaruszonym. Bez obecności substancji powodujących stan zapalny lub utrudnień w kolejnych zabiegach. Bioabsorpcja zachodzi stopniowo, co pozwala na płynne zanikanie naprężeń wywołanych przez rozprężony stent [127]. W przypadku ABSORB® występują cztery fazy rozkładu stentu. Podczas pierwszego etapu dochodzi do dostania się wody do wnętrza protezy wewnątrznacyniowej. W drugiej fazie dochodzi do hydrolizy polimeru, z którego wytworzono stent. W kolejnym kroku następuje rozpad wiązań estrowych w fazie amorficznej i łańcuchy PLLA zostają podzielone na mniejsze fragmenty. W ostatniej fazie absorpcji otrzymujemy kwas mlekowy, który rozkłada się do kwasu pirogronowego. Kwas pirogronowy natomiast przekształca się w dwutlenek węgla oraz wodę, w wyniku cyklicznego szeregu reakcji biochemicznych [59].

Dalsze badania BRS wykazały, że jednym z najistotniejszych czynników podczas projektowania jest zapewnienie odpowiednich własności mechanicznych protezie wewnątrznacyniowej. Wpływ na te własności ma geometria stentu oraz materiał, z którego wytwarzane są BRS. W kwestii konstruowania wszczepu badania wskazują, że zwiększenie elastyczności implantu, poprzez odpowiednie zaprojektowanie kształtu, przy minimalnej wytrzymałości na siły generowane przez naczynie krwionośne, można znacząco zmniejszyć ISR [141]. Natomiast w dziedzinie materiału protez wewnątrznacyniowych – najczęściej stosowanym tworzywem do produkcji implantów jest PLLA. Wśród jego własności fizycznych warto wymienić niską wytrzymałość, dużą kruchość, powolną absorpcję oraz hydrofobowość [172]. Czas bioabsorpcji BRS, ze względu na pH, środowisko enzymatyczne oraz temperaturę, może się różnić u wybranych pacjentów [203]. Nierównomierny rozkład stentów bioresorbowalnych, choć jest zjawiskiem niemożliwym do wyeliminowania, może zostać ograniczony poprzez zmniejszenie powierzchni protezy wewnątrznacyniowej oraz skrócenie czasu jej rozkładu [76]. Rozkład PLLA w płynie ustrojowym, do kwasu mlekowego, powoduje miejscowe obniżenie wartości pH. Może to skutkować wystąpieniem stanów zapalnych lub nawet martwicy tkanek. Własności mechaniczne i szybkość degradacji stentów wykonanych z biodegradowalnych polimerów są związane z masą cząsteczkową, orientacją, temperaturami zarówno topnienia, jak i zeszklenia, a także z lepkością [15].

Te cechy kwasu poli-L-mlekowego sprawiają, że podczas tworzenia mieszanki do produkcji stentów powinno stosować się odpowiednie dodatki lub metody wytwarzania, które zniwelują skutki uboczne. Często stosowanym rozwiązaniem jest

wzmocnienie matrycy poli-L-laktydu dodatkiem hydroksyapatytu, nanocząstek tytanu/magnezu lub innych polimerów biodegradowalnych. Innym sposobem jest zastosowanie obróbki polepszającej wytrzymałość na rozciąganie [137]. To szczególnie istotna kwestia w przypadku pacjentów o bardziej sztywnych lub mocniej zwapnionych naczyniach krwionośnych, czego rezultatem są wyższe siły radialnych generowanych przez naczynie. Stosowana jest tutaj na przykład obróbka materiału z zastosowaniem rozdmuchu lub wyżarzania [122]. Również dodatki przyczyniają się do zwiększenia wytrzymałości, zmniejszenia kruchości i neutralizują stan zapalny [172]. Warto zaznaczyć, że nieco niższe własności wytrzymałościowe stentów wykonanych z polimerów biodegradowalnych mają swoje zalety. Plusami BRS jest zmniejszenie odsetku uszkodzenia tętnic, znaczne zniwelowanie zaburzenia przepływu krwi w naczyniu oraz zjawiska restenozy. Łączy się to z odkrytą zależnością pomiędzy naprężeniami w naczyniu krwionośnym, a namnażaniem i migracją komórek oraz reorganizacją macierzy wewnątrzkomórkowej. Ma na to wpływ również zmniejszająca się wraz z czasem podatność naczynia krwionośnego, w którym implantuje się protezę wewnątrznacyniową [5].

Dobrze przeprowadzony proces wszczepienia stentów bioresorbowalnych jest niezwykle istotny, by procedura implantacji protezy wewnątrznacyniowej się powiodła.

Angioplastyka balonowa w tym wypadku składa się z pięciu etapów.

Pierwszy polega na przygotowaniu zmiany chorobowej. Przeprowadza się wstępne rozszerzenie (predylatację) zwężonego fragmentu balonem o średnicy 1:1 w porównaniu z naczyniem krwionośnym. Jeżeli po rozszerzeniu tętnica zmniejszy swoją średnicę o ponad 40,0%, nie powinno się wszczepiać BRS, ponieważ stent nie rozpręży się w pełni. Niepełne rozprężenie implantu może skutkować brakiem podparcia naczynia, a także restenozą w stencie.

Drugi i trzeci etap związany jest z doбором odpowiedniego rozmiaru stentu bioresorbowalnego. Dobór odpowiedniej protezy wewnątrznacyniowej wspomagany jest poprzez ultrasonografię wewnątrznacyniową (*intravascular ultrasound – IVUS*), optyczną koherentną tomografię (*optical coherence tomography – OCT*) lub koronarografię. Przy doborze długości BRS warto pamiętać, że stent powinien obejmować całą zmianę chorobową plus 2,0 mm zdrowego naczynia z każdej strony

zmiany. Ważna jest również rozszerzalności stentów bioresorbowlanych, która wynosi maksymalnie 0,5 mm powyżej rozmiaru nominalnego.

W czwartym etapie, podczas rozprężania stentu w naczyniu, poleca się użycie wysokiego ciśnienia oraz większego balonu. Sam proces pompowania balonu powinien przebiegać stopniowo. Zaleca się ciśnienie dwóch atmosfer z zatrzymaniem na 30 sekund. Pozwala to na osiągnięcie lepszych wyników w procesie stentowania, w tym niwelację ER [147]. Na restenozę oraz zjawisko dogboningu wpływa także długość balonu. Im różnica między długością balonu a długością protezy wewnątrznacyniowej jest mniejsza, tym zjawiska są mocniej odczuwalne [77].

Ostatni krok wiąże się z zastosowaniem najczęściej podwójnej terapii przeciwplatekowej [178].

Wśród powikłań spowodowanych przez BRS można wyliczyć zaburzenie przepływu krwi, okluzję naczyń bocznych oraz restenozę, które są spowodowane głównie grubością stentu. Zazwyczaj biodegradowalne protezy naczyniowe mają wymiar w zakresie 130-200 μm . Zatem, powyżej optymalnej grubości, która na podstawie przeprowadzonych badań została określona na mniej niż 100 μm [182]. Geometria stentów bioresorbowanych może stać się przyczyną także okołozabiegowego zawału serca oraz tętniaka naczyń wieńcowych. Dodatkowo BRS mają tendencję do przemieszczenia w naczyniu krwionośnym oraz ostrego odrzutu, czyli ponownego zamknięcia po rozprężeniu [178]. Aby zapobiec przemieszczeniu protezy wewnątrznacyniowej, pojawiają się publikacje proponujące geometrię stentu, który ma kolce pozycjonujące go po otwarciu w odpowiednim miejscu [5]. Należy pamiętać także o zmianie struktury polimerów podczas zaciskania i otwierania stentu, która może stać się przyczyną nierównomiernej degradacji protezy wewnątrznacyniowej [191].

W celu dobrania odpowiedniej protezy wewnątrznacyniowej, D. Yoshino i M. Sato zaproponowali metodę składającą się z kilku etapów. W pierwszym kroku określa się sztywność oraz wytrzymałość protezy wewnątrznacyniowej. Te własności mechaniczne uzyskuje się na podstawie wymiarów implantu oraz początkowej i wynikowej średnicy naczynia krwionośnego, w którym ma zostać wszczepiony, a także modułu Younga arterii. Następnie uzyskane wyniki są porównywane z rezultatami uzyskanymi przez autorów w badaniach eksperymentalnych ściskania poprzecznego oraz zginania na komercyjnie dostępnych stentach. Jeżeli rozwiązanie mieści się w pewnym zakresie,

zaleca się wybór protezy wewnątrznaczyniowej o najmniejszej sztywności i wytrzymałości znajdującej się w skali [201]. Warto zaznaczyć, że badania wykazały, iż w przypadku BRS niedopasowanie własności wytrzymałościowych stentu ma mniejsze znaczenie, niż w przypadku stentów wykonanych z metalu [5].

2.2.7. Zjawiska i parametry wpływające na proces projektowania i wytwarzania stentów

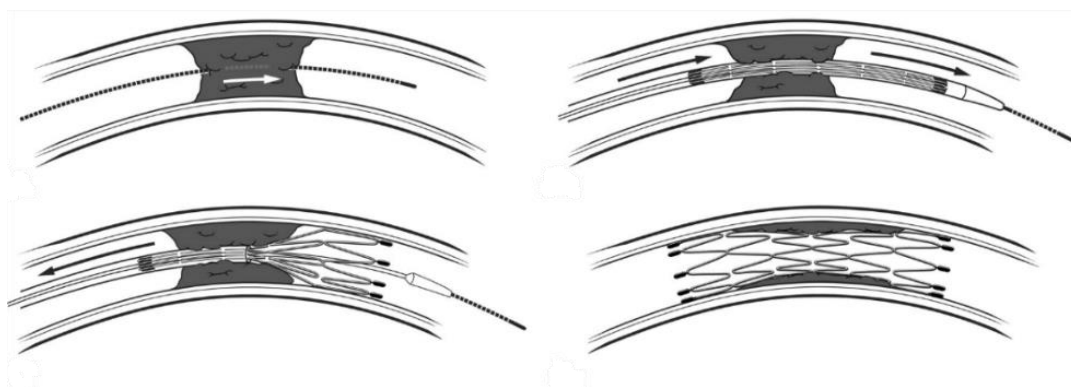
W poprzednich podrozdziałach omówiono kroki milowe wykonane w procesie projektowania stentów. Badania nad stentami pozwoliły również dokonać klasyfikacji stentów wieńcowych [78].

Pierwszym stosowanym podziałem jest podział ze względu na zdolność do uwalniania substancji antyproliferacyjnej (DES) lub jej braku (BMS).

Druga klasyfikacja bierze pod uwagę to czy stenty są implantowane na stałe, czy też po czasie ma dojść do ich bioabsorpcji (BRS).

Trzeci podział dotyczy techniki implementacji. W tej kategoryzacji wyróżniamy stenty samorozprężalne (*Self-Expanding Stents* – SE) oraz stenty rozprężane za pomocą balonu (*Balloon-Expandable Stents* – BE).

Na rys. 2.9. przedstawiono schemat implantacji stentu samorozprężalnego.

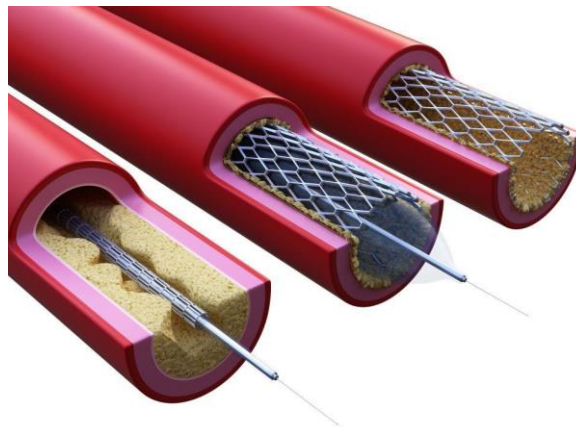


Rys. 2.9. Schemat implantacji stentu samorozprężalnego [105]

W stentach SE na ogół wykorzystuje się zjawisko pamięci kształtu. Zazwyczaj stenty samorozprężalne są projektowane w formie spirali. Spirala powinna mieć większą średnicę niż światło naczynia krwionośnego, w którym jest umieszczona. Wśród bodźców, które aktywują stenty samorozprężalne, są czynniki chemiczne, takie jak pH, oraz fizyczne, wśród których należy zwrócić uwagę głównie na temperaturę [55].

Temperatura, w której aktywuje się mechanizm otwarcia, wynosi około 30°C. Po wprowadzeniu protezy wewnątrznacyniowej do zmienionego chorobowo miejsce usuwa się osłonę, która ogranicza przypadkowe rozprężenie. W kolejnym kroku stent otwiera się dzięki wystąpieniu termicznej przemiany fazowej. Implant dopasowuje się do naczynia i podtrzymuje je z siłą rozprężającą przekraczającą siłę radialną [175]. SE są elastyczne i na ogół pracują w zakresie sprężystym materiału, z którego są wykonane. Dzięki swoim własnościom są stosowane głównie w tętnicach szyjnych lub kończyn dolnych [9]. Stenty rozprężane za pomocą balonu są umieszczane w specjalnej osłonie na balonie do angioplastyki.

Na rys. 2.10. przedstawiono schemat implantacji stentu rozprężanego za pomocą balonu.

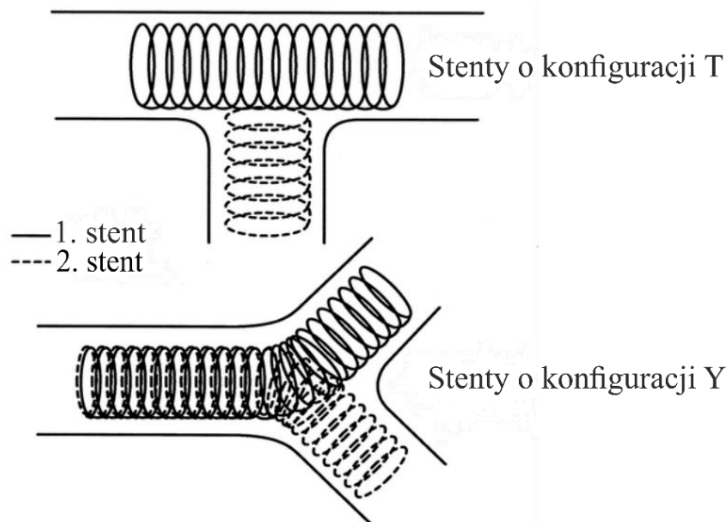


Rys. 2.10. Schemat implantacji stentu rozprężanego za pomocą balonu [208]

W przypadku BE procedura umieszczenia stentu w miejscu zmiany chorobowej jest podobna do procedury angioplastyki balonowej. Różnica polega na tym, że rozprężanie balonu rozpoczyna się od obu jego końców, a następnie pompuje się środek. Pozwala to na większą kontrolę oraz bardziej precyzyjne rozprężenie stentu. Dodatkowo BE są sztywniejsze i pracują w zakresie plastycznym materiału, z którego są wykonane. Z tego powodu, w przeciwieństwie do SE nie zamieniają swojego kształtu po rozprężeniu [39].

Czwarte kryterium podziału bierze pod uwagę geometrię naczynia krwionośnego, w której umieszczamy stent. Gdy mamy do czynienia z liniowym odcinkiem tętnicy, to w miejscu jej zwężenia umieszczamy konwencjonalny stent o prostym kształcie. W przypadku bifurkacji naczynia krwionośnego stosuje się podwójne stenty

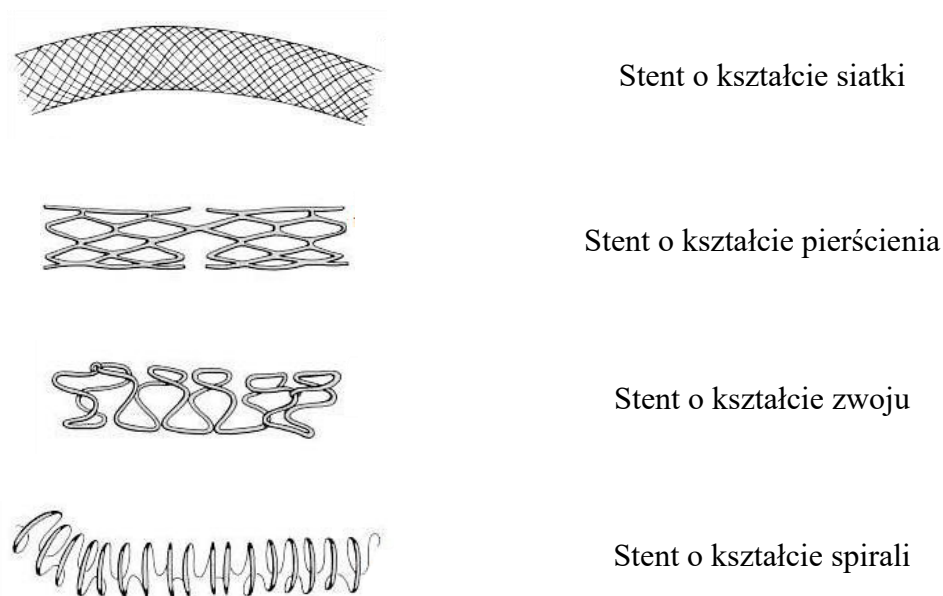
o konfiguracji T lub Y [93, 123]. Na rys. 2.11. znajduje się porównanie protez wewnątrznacyniowych o konfiguracji T oraz Y.



Rys. 2.11. Porównanie stentów o konfiguracji T oraz Y [4]

Ostatnim klasyfikacja implantów opiera się o postać konstrukcyjną stentu. Tutaj możemy wyróżnić głównie stenty o kształcie siatki (*mesh*), pierścienia (*ring*), zwoju (*coil*). Czasami obok zwoju wymienia się również spiralę (*spiral*), której proces projektowania jest podobny, a właściwości mechaniczne pokrywają się ze zwojem [66].

Na rys. 2.12. znajdują się schematy najbardziej powszechnych typów protez wewnątrznacyniowych, gdy pod uwagę bierze się ich konstrukcję.



Rys. 2.12. Porównanie postaci konstrukcyjnej stentów [173]

W przypadku implantów o geometrii sekwencyjnych pierścieni możemy wyróżnić dwie grupy: stenty, w których pierścienie łączą się ze sobą z pomocą łącznika lub bez jego udziału. Protezy wewnątrznaczyniowe metalowe w kształcie siatki są wyplatane z fragmentów drutu. Implanty w kształcie zwoju oraz pierścienia wytwarza się z pojedynczego odcinka metalowego drutu, który odpowiednio się formuje. Może być to albo jeden długi zwój albo powtarzający się modułowo zwój. Jeżeli chodzi o wady i zalety wymienionych protez wewnątrznaczyniowych, to siateczkowe mają niewielką powierzchnię, ale po rozprężeniu dochodzi do ich skrócenia. W przypadku stentów zwojowych lub pierścieniowych, które wykazują wysoką sprężystość, lecz mają niski współczynnik rozszerzalności, który wiąże się z tendencją do nierównomiernego rozprężenia, jeżeli w trakcie otwierania się natrafią na opór [174].

Podsumowując, podczas procesu projektowania stentów należy wziąć pod uwagę szereg uwarunkowań mechanicznych i biologicznych. Wśród mechanicznych można wymienić:

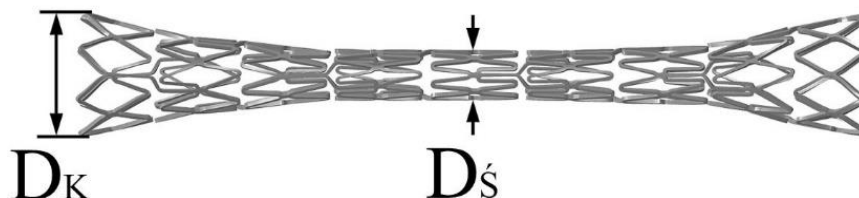
- zdolność zaciśnięcia na cewniku oraz rozprężania w naczyniu krwionośnym, które są związane ze sprężystością protezy wewnątrznaczyniowej,
- odpowiednią giętkość, wynikającą z geometrii i zadanego obciążenia,
- łatwość przemieszczania w trakcie dostarczania do miejsca zmienionego chorobowo,
- odpowiednie przyleganie do ściany, tak aby odległość między ścianą naczynia a stentem była jak najmniejsza,
- wytrzymałość na zmieniające się cyklicznie obciążenia, związane z biciem serca wynoszącym około 38 milionów cykli pracy w ciągu roku oraz własnościami sprężystymi naczynia, które wraz z geometrią wpływają na żywotność implantu [7].

Sam materiał, konstrukcja balonu oraz metoda mocowania na cewniku, także mają wpływ na przebieg procesu implantacji oraz własności mechaniczne protezy wewnątrznaczyniowej. Kwestiami, o których również należy pamiętać, są:

- odrzut sprężysty protezy wewnątrznaczyniowej, który jest określany jako stosunek zewnętrznych średnic stentu po rozprężeniu na balonie oraz po usunięciu balonu,
- redukcja średnicy oraz długości (*foreshortening*) implantu po usunięciu balonu, wynikające z własności sprężystych materiału,

- zmiana kształtu stentu po rozprężeniu (*dogboning*), charakteryzująca się zwiększeniem średnic na końcach implantu w porównaniu ze średnicą środkową [113].

Zjawisko dogboningu przedstawiono na rys. 2.13.



Rys. 2.13. Zjawisko dogboningu [223]

Aby wyznaczyć zmianę kształtu stosuje się wzory [43]:

$$\text{Dogboning} = \frac{D_K - D_Ś}{D_Ś} \cdot 100\%, \quad (1)$$

$$\text{Dogboning} = \frac{D_K - D_Ś}{D_Ś} \cdot D_K, \quad (2)$$

gdzie:

D_K – średnica na końcu stentu przy maksymalnym zadanym ciśnieniu [mm],

$D_Ś$ – średnica środkowa stentu przy maksymalnym zadanym ciśnieniu [mm].

Dodatkowo w części środkowej stentu dochodzi do wzmocnienia promieniowego implantu.

Pod względem własności biologicznych, proteza wewnątrznaczyniowa powinna być bioneutralna, hemokompatybilna, odporna na korozję, mieć niską trombogenność. Wymagane jest, aby była dobrze widoczna podczas fluoroskopii oraz badań rentgenowskich. Tę ostatnią cechę stentu uzyskuje się dzięki markerom rentgenowskim wykonanym ze złota, tantalu lub platyny.

Jeżeli chodzi o aspekt geometryczny projektowania stentu to stosunek średnicy protezy wewnątrznaczyniowej do średnicy naczynia krwionośnego powinien wynosić od 1,0 do 1,1. W przypadku niższych wartości tej zależności może dochodzić do migracji stentu, a w przypadku wyższych – do nadmiernego uszkodzenia ściany naczynia [229].

2.2.8. Metody wytwarzania stentów

Poza wymienionymi czynnikami warunkującymi proces konstruowania stentu ważny jest również wpływ procesu wytwarzania stentu. Najczęściej stosowanymi technikami do wytwarzania stentów metalowych są:

- wytrawianie – metoda oparta na fotolitografii. Wzór geometryczny implantu jest rzutowany na pokryty fotorezystorem arkusz, który po naświetleniu można wywołać, a następnie wytrawić,
- mikroobróbka elektroerozyjna – metoda oparta na elektroerozji. Pomiędzy blisko umieszczonymi elektrodami, zanurzonymi w dielektrycznym medium, dochodzi do wyładowania elektrycznego, dzięki czemu uzyskuje się geometrię protezy wewnątrznacyniowej,
- elektroformowanie – metoda oparta na galwanizacji. Trzpień jest formowany na wzór zaprojektowanego stentu poprzez przepływający w roztworze prąd, aż do osiągnięcia odpowiednich wymiarów,
- odlewanie ciśnieniowe – metoda oparta na odlewaniu metalu. W wyniku procesu można uzyskać albo gotowy model zaprojektowanego implantu albo arkusz/rurkę, którą trzeba poddać dalszej obróbce,
- cięcie laserowe – metoda oparta na wiązce laserowej oraz gazie technicznym. Energia cieplna z gorącego płomienia lasera powoduje zmianę kształtu elementu, na który jest skierowana poprzez stopienie, odparowanie lub zmianę składu chemicznego. Strumień gazu usuwa pozostałości po wiązce laserowej. Do wytwarzania protez wewnątrznacyniowych stosuje się lasery CO₂, światłowodowe oraz o ultrakrótkich impulsach [66].

Pojawiają się także nowe i obiecujące techniki, które stosowane są głównie do produkcji BRS, wśród których warto wyróżnić:

- stereolitografię (SL) – metodę opartą na fotopolimeryzacji przy użyciu światła widzialnego lub ultrafioletowego (UV),
- selektywne spiekanie laserowe (SLS) – metodę opartą na laserze, który spieka sproszkowany materiał. Technika może być stosowana zarówno do proszków metali, jak i polimerów,
- wytwarzanie stopionego włókna (FFF) – metodę opartą na druku 3D. W procesie stosuje się tworzywo termoplastyczne, które w kontrolowanej temperaturze

wytłacza się z głowicy drukującej. Elementy uzyskane techniką FFF są bardzo dokładne i charakteryzują się dobrą wytrzymałością,

- elektroprzędzenie (SE) – metodę opartą na sile elektrycznej. Proces stosuje się do produkcji włókien o średnicy kilkuset nanometrów. Stenty wykonane za pomocą SE mają większą sprężystość i lepsze własności proliferacyjne, ale niższą wytrzymałość. Jest to technika, którą często stosuje się w przypadku protez wewnątrznaczyniowych wykonanych z biodegradowalnych polimerów [204, 205],
- mikrowtrysk (μ -IM) – metodę opartą na formowaniu wtryskowym. Dzięki zastosowaniu μ -IM można uzyskać implanty o złożonej geometrii, które są wykonane w bardzo dokładny sposób. Jednak problemem, w przypadku formowania stentów polimerowych, jest utrudniony przepływ masy w formie. Może to skutkować niecałkowitym wypełnieniem formy oraz problem z wyjęciem odlanej części [106].

2.2.9. Metody weryfikacji stentów

Istnieje kilka metod sprawdzania stentów przed dopuszczaniem ich do produkcji.

Pierwsza obejmuje badania laboratoryjne. W ramach testów zarówno materiał, z którego wykonano implant, jak również sama proteza wewnątrznaczyniowa są analizowane. Doświadczenia mają na celu określenie własności fizycznych, chemicznych i biologicznych. Są to testy wytrzymałościowe, badania *in vitro* przy użyciu m.in. koherencyjnej tomografii optycznej, rezonansu magnetycznego czy mikroskopii, które pozwalają na określenie własności mechanicznych [26, 103, 108]. W ramach eksperymentu często budowane są specjalne stanowiska badawcze [1]. Pozwalają one badać wpływ zarówno całego układu krążenia, razem z siłami skurczu mięśni gładkich oraz prędkością przepływu, jak i wybranego aspektu związanego z własnościami fizycznymi architektury arterii [5]. Przykładem może być zjawisko zakrzepicy w stencie, określone poprzez trombogenność implantu zanurzonego we krwi [181].

Zdarza się, że zanim uzyskamy projekt protezy wewnątrznaczyniowej gotowy do produkcji, dokonywana jest walidacja modelu, przy użyciu symulacji numerycznych. Wybór metod komputerowych może być spowodowany czasochłonnością oraz wysokim kosztem eksperymentu [63].

Kolejnym metodą, po uzyskaniu pozytywnych wyników badań laboratoryjnych, są testy na żywych organizmach. Doświadczenia przeprowadza się na królikach, owcach, psach oraz świniami [82]. Świnie są wybierane najczęściej, głównie ze względu na anatomiczne podobieństwo do człowieka. Zarówno struktura, jak i rozmiar naczyń krwionośnych w przypadku układu krążenia obu gatunków są porównywalne. Istnieją również inne przesłanki takie jak rozmiar zwierzęcia, który jest na tyle duży, że ułatwia chirurgom przeprowadzanie zabiegu implantacji protezy wewnątrznaczyniowej oraz powszechne występowanie świń w wielu rejonach świata [109, 186].

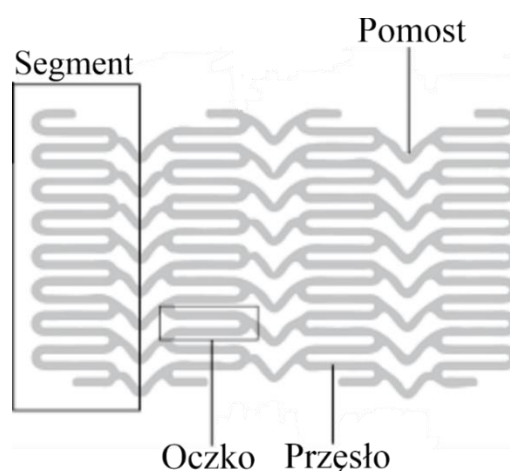
Procedury obejmują również badania kliniczne na grupie pacjentów, którzy z powodu różnych schorzeń wymagają wszczepienia stentu [215]. Aby dojść do tego etapu, testy *in vitro* oraz *in vivo* muszą dać obiecujące rezultaty. Protokół doświadczeń na organizmie ludzkim obejmuje kwestie kluczowe podczas zabiegu angioplastyki balonowej z umieszczeniem stentu. Warto tu szczególnie podkreślić określenie bezpieczeństwa i tolerancji implantu przez ciało chorego [115]. Tego rodzaju eksperymenty są kontynuowane także po wprowadzeniu protezy wewnątrznaczyniowej na rynek. Pozwala to na określenie długoterminowych wyników umieszczenia implantu medycznego w arterii. Mogą to być zarówno efekty uboczne, jak i skuteczność w dłuższym okresie [102].

Do testów na organizmach żywych stosuje się typowe techniki diagnostyczne. W badaniach, przeprowadzanych w ciągu ostatnich 20 lat, jest to głównie koherencyjna tomografia optyczna, ultrasonografia wewnątrznaczyniowa oraz angiografia metodą rezonansu magnetycznego [166]. Po analizie wybranych publikacji można zaobserwować, że doświadczenia dotyczą możliwości wszczepienia implantu oraz rozrostu nowej nieprawidłowej tkanki w różnych rodzajach protez wewnątrznaczyniowych w organizmie świni [90, 176, 189]. Badania eksperymentalne *in vivo* mają na celu również sprawdzanie wyników po umieszczeniu implantu w ludzkim naczyniu krwionośnym. Szczególny nacisk jest kładziony na wpływ najbardziej kryzysowych zjawisk po wszczepieniu stentu, czyli restenozy oraz zakrzepicy [60, 65, 185].

2.3. Podsumowanie przeglądu literatury

Po przeanalizowaniu dostępnych źródeł, można zauważyć, że wciąż dużym problemem są choroby naczyń krwionośnych i wynikające z nich schorzenia. Pomimo że od lat stosuje się zabieg angioplastyki z implantacją protezy wewnątrznacyniowej, wciąż w wyniku zabiegu pojawiają się powikłania. Stąd konieczny jest dalszy rozwój tego obszaru medycyny.

Na podstawie przeglądu literaturowego można wysunąć wnioski, że obiecującym obiektem badań są stenty biodegradowalne. Przykładowa proteza, wraz z zaznaczonymi charakterystycznymi elementami konstrukcji implantu, znajduje się na rys. 2.14.



Rys. 2.14. Stent z zaznaczonymi cechami charakterystycznymi konstrukcji [212]

Jak pokazuje przypadek protez wewnątrznacyniowych ABSORB® BVS firmy Abbott, prace nad zaprojektowaniem optymalnego wszczepu biodegradowalnego są wymagające. Należy zwrócić szczególną uwagę na omówione problemy, które pojawiają się w trakcie procedury konstruowania stentów biodegradowalnych [76]. Na specjalne wyróżnienie zasługują wyniki badań wskazujące, że powinno dążyć się do zmniejszania grubości przęsła, aby zminimalizować ryzyko uszkodzenia naczynia [56]. Zbadano również, że geometria pomostu stentu wpływa na restenozę.

Jednak zdaniem autorki, pomimo trudności w konstruowaniu BRS, jest to ważny temat, który powinien być nadal tematem dalszych prac badawczych. Przeprowadzony przegląd literatury, jak również przeprowadzone badania wstępne wskazują, że istnieje istotna potrzeba dalszych prac w rozwoju metod i technik projektowania, symulacji numerycznych i badań eksperymentalnych w zakresie stentów biodegradowalnych stosowanych w układzie krwionośnym człowieka.

3. CELE, TEZA I ZAKRES PRACY

3.1. Cele i teza pracy

Celami pracy doktorskiej są:

1. opracowanie metody projektowania postaci geometrycznej stentów biodegradowalnych,
2. dostosowanie metody cyfrowej korelacji do pomiaru próbek o bardzo małych wymiarach, poprzez wdrożenie metody microDIC do badań eksperymentalnych protez wewnątrznaczyniowych,
3. wykonanie wybranych symulacji numerycznych wraz z procesem walidacji modeli numerycznych bazującym na badaniach eksperymentalnych.

W ramach pracy opracowano nową metodę projektowania stentów biodegradowalnych, którą nazwano metodą dwuetapową. Następnie stosując symulacje numeryczne oraz badania eksperymentalne zweryfikowano jej przydatność.

W obszarze badań eksperymentalnych opracowano i wdrożono modyfikację metody cyfrowej korelacji obrazów, pozwalającą na pomiary przemieszczeń i odkształceń konstrukcji w skali mikro pod zadanymi obciążeniami mechanicznymi. Przeprowadzono symulacje numeryczne wybranych przypadków obciążeń – typowych dla procesu implantacji wszczepów. Typowe obciążenia występujące podczas procesu angioplastyki wraz z umieszczeniem implantu w ciele pacjenta, obejmują ściskanie wzdłużne oraz poprzeczne stentu, a także zginanie. Ze względu na możliwości wytworzenia stentu o określonej długości (uwarunkowania formy) oraz wykonania testów eksperymentalnych, w ramach prowadzonych badań skupiono się na odwzorowaniu procesu ściskania wzdłużnego oraz poprzecznego implantu. W celu udowodnienia przydatności symulacji numerycznych zweryfikowano uzyskane wyniki testami eksperymentalnymi na stentach wytworzonych techniką mikrowtrysku. Efekt prac pozwala na określenie czy w zamian za czasochłonne i kosztowne badania eksperymentalne można stosować z powodzeniem symulacje numeryczne w zakresie testowania stentów biodegradowalnych, uwzględniając ich specyfikę materiałową oraz postaci geometryczne.

Przegląd literatury w zakresie dotyczącym stentów biodegradowalnych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zjawiska i procesy związane z projektowaniem postaci konstrukcyjnej stentów oraz możliwości w zakresie badań eksperymentalnych, jak również przeprowadzone wcześniej prace własne pozwalają postawić następującą tezę:

Wykorzystanie nowoczesnych technik pomiarowych oraz symulacji numerycznych pozwala stworzyć wydajne narzędzie projektowania stentów biodegradowalnych.

3.2. Zakres pracy

Praca doktorska składa się z dziewięciu rozdziałów.

W pierwszym rozdziale znajduje się wstęp do dysertacji.

Drugi rozdział obejmuje tematykę:

- budowy i własności układu krążenia oraz związanych z nim chorób, a także metod ich leczenia,
- historii oraz rozwoju stentów, w rozdziale tym:
 - omówiono oraz porównano różne koncepcje protez wewnątrznaczyniowych, które stanowiły kolejne rewolucje w kardiologii interwencyjnej,
 - zwrócono uwagę na niekorzystne zjawiska, mogące wystąpić po zabiegu angioplastyki balonowej wraz z umieszczeniem wszczepu,
 - przedstawiono podział implantów medycznych ze względu na kształt, metody wytwarzania, technikę implantacji, zdolność do uwalniania substancji antyproliferacyjnej oraz czas rozkładu.

W rozdziale trzecim zawarto cele oraz zakres pracy doktorskiej.

W czwartym rozdziale opisano proces projektowania stentów. Przedstawiono genezę oryginalnej koncepcji dwuetapowego procesu projektowania stentów oraz sposobu realizacji idei. Zawarto opis testowania protez wewnątrznaczyniowych, stworzonych przy zastosowaniu nowej metody projektowania, za pomocą symulacji numerycznych. Następnie zaprezentowano procedurę doboru optymalnej postaci geometrycznej stentu.

W rozdziale piątym przedstawiono metodę cyfrowej korelacji obrazu (DIC) wraz z zaprezentowaniem metody cyfrowej korelacji obrazu w skali mikro (microDIC). Oryginalnym podejściem było zastosowanie microDIC, standardowo stosowanej w ramach badań termicznych w mikroelektronice, do badań z zakresu mechaniki.

W rozdziale szóstym przedstawiono przeprowadzone badania eksperymentalne. Na wstępie zaprezentowano badania własności mechanicznych materiału, z którego wytworzono stenty. Następnie opisano pomiar sił radialnych realizowany w specjalnym oprzyrządowaniu. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono badania doświadczalne na protezach wewnątrznaczyniowych. Testy obejmowały badania mechaniczne z rejestracją obrazu w skali makro, jak również (w przypadku stentów o mniejszych wymiarach) w skali mikro. Eksperymenty, które przeprowadzono to typowe przypadki wytrzymałościowe (ściskanie, rozciąganie), które występują w trakcie zabiegu angioplastyki z umieszczeniem stentu.

W rozdziale siódmym przeprowadzono wybrane symulacje numeryczne, odpowiadające badaniom eksperymentalnym, na stentach opisanych w poprzednim rozdziale.

W rozdziale ósmym dokonano porównania wyników symulacji numerycznych z badaniami doświadczalnymi. Na tej podstawie zweryfikowano rezultaty symulacji numerycznych w oparciu o wartości uzyskane na drodze eksperymentalnej.

W ostatnim, dziewiątym, rozdziale znajduje się podsumowanie badań wykonanych w ramach pracy doktorskiej oraz wysunięte na tej podstawie wnioski. Przedstawiono także kierunki dalszych badań.

Praca zawiera również streszczenie w języku polskim oraz angielskim.

4. PROJEKTOWANIE STENTÓW BIORESORBOWALNYCH WYTWARZANYCH METODĄ MIKROWTRYSKU

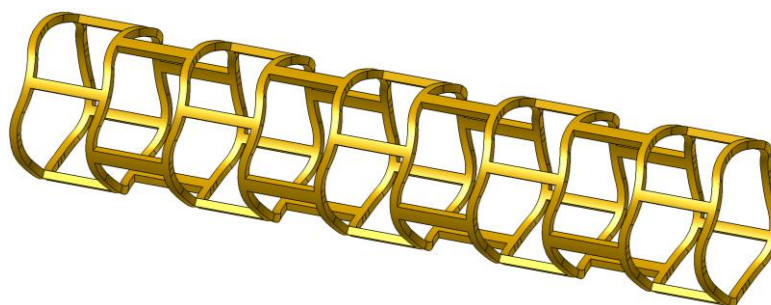
Badania przedstawione w niniejszej pracy są kontynuacją prac prowadzonych wcześniej w ramach realizacji projektu „Technologia otrzymywania stentów naczyniowych nowej generacji metodą mikrowtrysku” akronim MICROINJSTENT POIR.04.01.02-00-0105/17-00, prowadzonego przez Centrum Materiałów Węglowych i Polimerowych PAN w Zabrze (w dalszej części dysertacji etap tych prac nazwano: etap I). Główne kierunki badań związane były z pracami nad technologią wytwarzania stentów, udoskonaleniem materiałów biodegradowalnych stosowanych do wytwarzania stentów, doбором powłok uwalniających lek, projektowaniem stopnia biodegradowalności czy też projektowaniem mechanizmu pamięci kształtu, jak również testami *in vivo* na zwierzętach. Wyniki tych badań zaowocowały patentem, który dotyczył sposobu wytwarzania biodegradowalnego stentu naczyniowego [38].

Celem projektu było m.in. opracowanie technologii wytwarzania nowej generacji biodegradowalnych stentów naczyniowych metodą mikrowtrysku oraz optymalizacja procesu ich implantacji. Zwrócono wtedy uwagę na brak wytycznych w zakresie projektowania postaci geometrycznej, jak również w obszarze metod badań eksperymentalnych, które pozwalają określić własności mechaniczne oraz stosowalność wytworzonych protez wewnątrznaczyniowych z uwzględnieniem skomplikowanej techniki wytwarzania.

Zakres badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej obejmował projektowanie postaci geometrycznej, a następnie badania eksperymentalne z zakresu mechaniki odwzorowujące obciążenia, którym stenty są poddawane w trakcie procesu implantacji oraz w okresie po umiejscowieniu w tętnicy. Weryfikację zaproponowanych postaci geometrycznych prowadzono na drodze symulacji numerycznych i badań eksperymentalnych. W zakresie symulacji numerycznych wykorzystano metodę elementów skończonych. Natomiast w przypadku badań eksperymentalnych wykorzystano typowe testy stosowane w badaniach mechanicznych, modyfikując techniki pomiaru przemieszczeń i obserwacji stanu deformacji. W tym celu zastosowano oryginalne podejście – metodę cyfrowej korelacji (*Digital Image Correlation* – DIC) oraz jej najnowszą odmianę pozwalającą na pomiary obiektów o mikro rozmiarach, czyli metodę cyfrowej korelacji obrazów w skali mikro (*microDIC*).

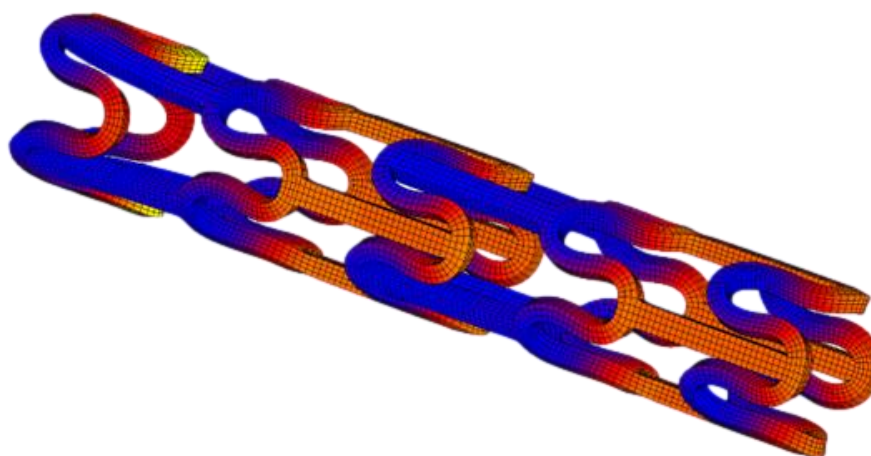
Autorka dysertacji podjęła prace w zakresie opracowywania i testowania różnych postaci konstrukcyjnych stentów biodegradowalnych wytwarzanych metodą mikrowtrysku. We wstępnych badaniach metody projektowania wszczepów (etap I), wykorzystywane do tworzenia postaci geometrycznej, były typowymi metodami komputerowego wspomaganie prac konstruktorskich (CAD) stosowanymi w inżynierii mechanicznej. Proces projektowy zakładał stworzenie wszczepu w postaci otwartej i dla takiej formy poszukiwano parametrów geometrycznych. Bazowano na postaciach konstrukcyjnych metalowych protez wewnątrznaczyniowych. Jednakże, ze względu na inny rodzaj materiału, własności wytrzymałościowe, technologię wytwarzania oraz mechanizm samorozprężania postaci te nie spełniały stawianych im wymagań [169].

Przykładową postać geometryczną stentu o średnicy 3,0 mm zaprojektowanego w etapie I przedstawia rys. 4.1.

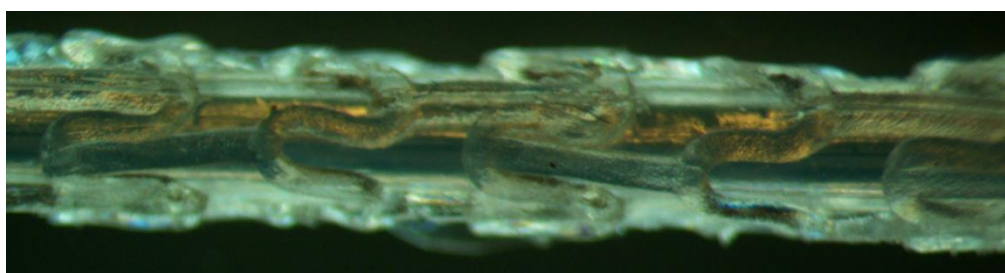
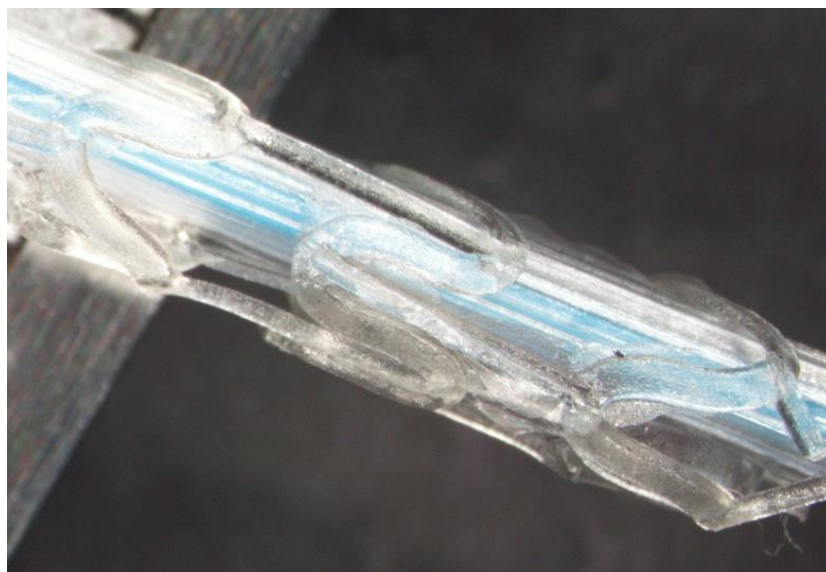


Rys. 4.1. Pierwotna postać geometryczna stentu o średnicy 3,0 mm

Natomiast próby zaciśnięcia stentu zarówno metodami numerycznymi (rys. 4.2.), jak i testy na wytworzonym implancie nie dawały zadowalających wyników (rys. 4.3.).



Rys. 4.2. Symulacja numeryczna procesu zaciskania (pierwotna postać stentu o średnicy 3,0 mm)



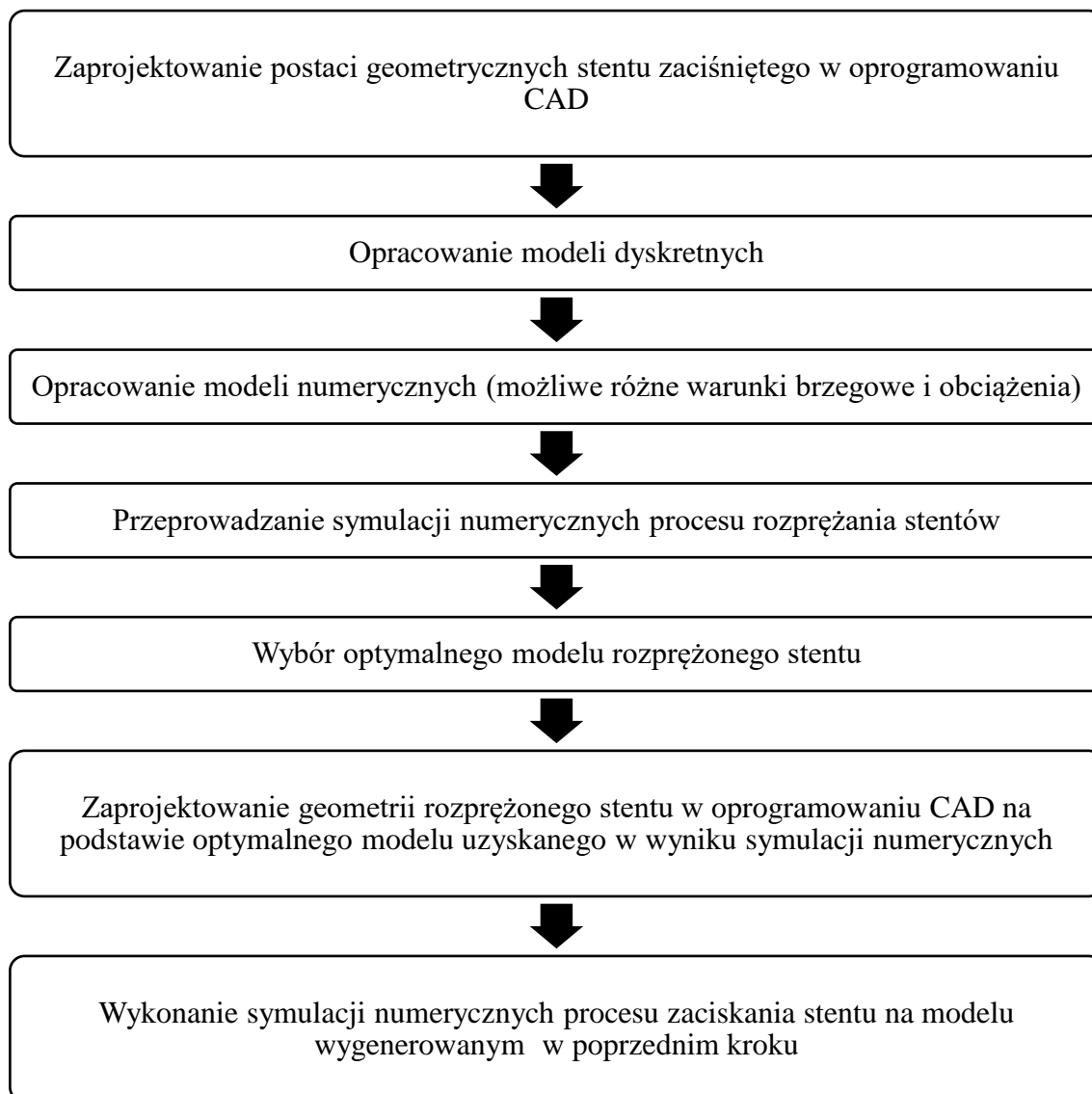
Rys. 4.3. Test zaciskania (pierwotna postać stentu o średnicy 3,0 mm) [169]

Dlatego też określono potrzebę opracowania nowych procedur projektowania postaci geometrycznych stentów biodegradowalnych z uwzględnieniem specyficznych parametrów oraz ustalenia procedur badań eksperymentalnych do testowania własności mechanicznych. Szereg testów i prób poszukiwaniu optymalnych wymiarów doprowadziły do opracowania nowej metody modelowania, którą nazwano metodą dwuetapową.

4.1. Metoda dwuetapowa projektowania postaci geometrycznej stentów bioresorbowalnych

Zaproponowana metoda dwuetapowa bazuje na rozpoczęciu procedury projektowania geometrii protezy wewnątrznaczyniowej od postaci zaciśniętej na cewniku. Warto podkreślić, że oryginalną częścią koncepcji jest odwrócenie typowego procesu projektowania. Z doświadczenia nabytego w wyniku wcześniejszych prac wynika, że odwrócona procedura pozwala na szybszy dobór postaci geometrycznej wolnej od wad

zauważalnych w badaniach wstępnych. Ideę dwuetapowej procedury projektowania stentów przedstawiono na rys. 4.4.



Rys. 4.4. Schemat dwuetapowego procesu projektowania stentów

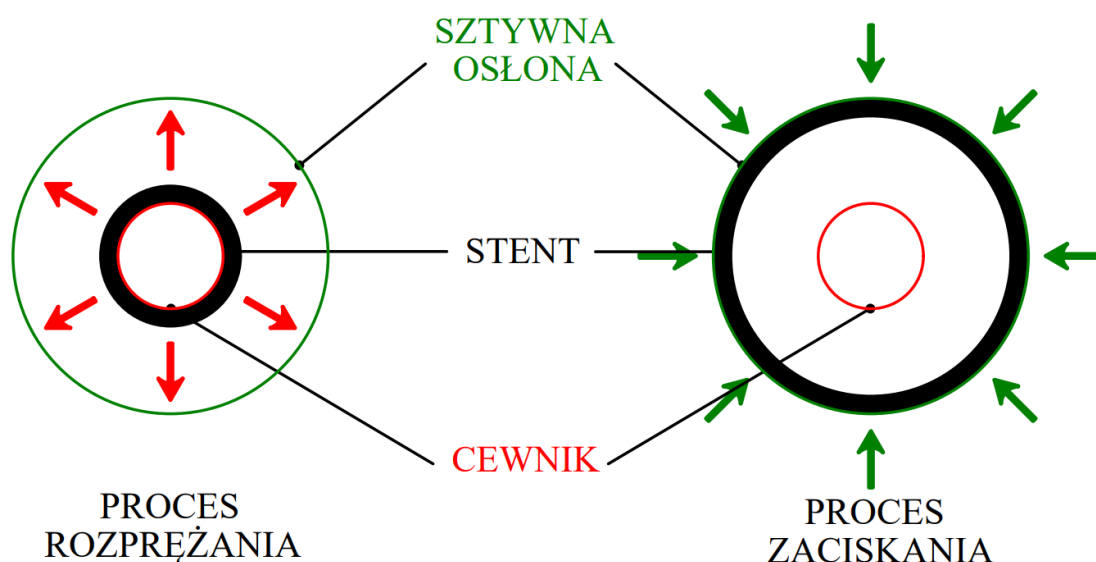
Podczas procedury przyjmuje się następujące dane wejściowe:

- średnicę zewnętrzną stentu, która odpowiada wymiarowi wewnętrznemu koszulki cewnika,
- długość stentu,
- wstępne szerokości i grubości przęseł oraz korony.

Dla tak dobranych parametrów możliwe jest opracowanie postaci geometrycznej, która w postaci zamkniętej zbliżona będzie do powierzchni pełnego walca. Powinno to zapewnić jak najlepsze wykorzystanie dostępnej przestrzeni.

Opracowany model geometryczny stanowi podstawę stworzenia modelu dyskretnego za pomocą oprogramowania do analizy metodą elementów skończonych. Następnie przeprowadza się symulacje numeryczne procesu rozprężania stentu. Na tej podstawie otrzymujemy informacje o zdolności prototypu protezy wewnątrznaczyniowej do rozprężania na cewniku. Pozwala to również na uzyskanie danych o stanie przemieszczeń oraz odkształceń. To właśnie mapy deformacji i naprężeń otwartej formy implantu przekazują informacje m.in. o zmianach, które są konieczne do wprowadzania w modelu początkowym. Dzięki wprowadzeniu tych modyfikacji uzyskujemy optymalny kształt wszczepu w formie otwartej.

Na rys. 4.5. przedstawiono proces rozprężania (po lewej) i zaciskania (po prawej) stentu na cewniku. Cewnik (katater), reprezentowany przez sztywną powierzchnię walcową, jest zaznaczony na rys. 4.5. kolorem czerwonym. Natomiast sztywna powierzchnia cylindryczna zewnętrzna, stanowiąca ograniczenie dla zewnętrznej średnicy protezy wewnątrznaczyniowej, ma kolor zielony.



Rys. 4.5. Proces rozprężania (po lewej) i zaciskania (po prawej) stentu

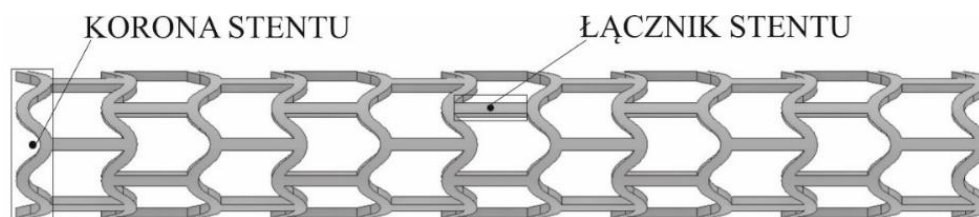
Proces rozprężania polega na iteracyjnym zwiększeniu średnicy sztywnej powierzchni modelującej cewnik. Procedura przebiega dzięki zadaniu warunku kontaktu między sztywną powierzchnią o kształcie walcowym, która pełni rolę cewnika, a stentem.

W kolejnych krokach średnica powierzchni cylindrycznej się zwiększa, czego rezultatem jest zwiększenie wymiarów geometrycznych także implantu medycznego. Stent uzyskuje większe średnice, zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną, bez zmiany swojej grubości. Operacja jest realizowana aż do momentu kontaktu ze sztywną powierzchnią zewnętrzną.

Proces zaciskania jest odwrotnością operacji rozprężania. Procedura jest oparta na kontakcie sztywnej powierzchni walcowej zewnętrznej z protezą wewnątrznaczyniową. W kolejnych etapach symulacji numerycznej następuje zmniejszanie średnicy powierzchni cylindrycznej, co powoduje równoczesną redukcję średnicy zewnętrznej i wewnętrznej stentu. Zmiana wymiarów nie następuje kosztem grubości implantu. Warunkiem zatrzymania obliczeń numerycznych jest wystąpienie kontaktu między stentem a sztywną powierzchnią, która symbolizuje katater.

4.2. Projektowanie postaci geometrycznej

Podczas wstępnego etapu projektowania protezy wewnątrznaczyniowej analizowano różne rodzaje wszczepów. Stworzono modele geometryczne zarówno stentu siateczkowego, pierścieniowego, jak i zwojowego. Jednak na podstawie przeprowadzonych wcześniej testów jako najlepiej rokującą konstrukcję wybrano model pierścieniowy. Przykładowy model pierścieniowy, razem z najważniejszymi elementami, które są charakterystyczne dla danej koncepcji, przedstawiono na rys. 4.6.



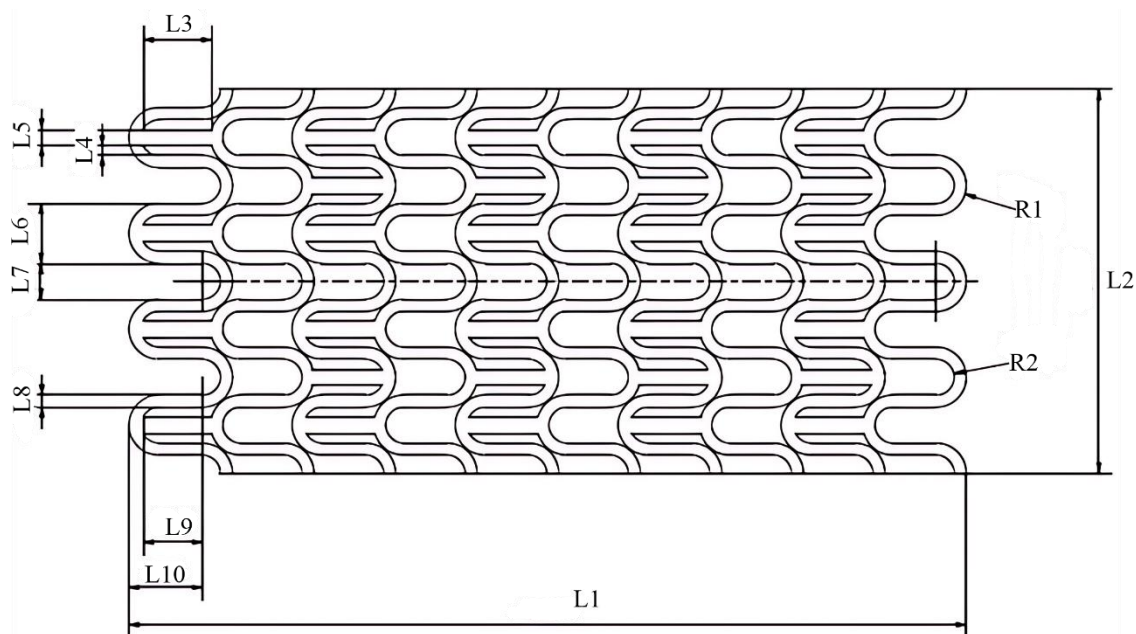
Rys. 4.6. Model stentu pierścieniowego z zaznaczonymi najważniejszymi elementami

Warto dodać, że w przypadku implantów pierścieniowych, definicja pierścienia jest równoznaczna z pojęciem korony stentu.

Należy zaznaczyć, że stenty implantowane w tętnicach wieńcowych mają średnicę od 2,5 mm do 4,0 mm, natomiast protezy wewnątrznaczyniowe umieszczone w naczyniach obwodowych osiągają wymiary od 2,0 mm do 12,0 mm [3, 71]. Protezy wewnątrznaczyniowe obwodowe stosuje się w trakcie leczenia schorzeń naczyń krwionośnych poza sercem i mózgiem [132]. Rozmiar implantu jest dobierany

indywidualnie do budowy anatomicznej pacjenta. Czynnikiem wpływającym na wybór stentu są również stopień niedrożności naczynia lub jego uszkodzenia, a także oczekiwany rezultat po zabiegu angioplastyki. Warto również pamiętać o zasadzie doboru protezy wewnątrznacyniowej o średnicy nieco większej od wymiarów światła arterii.

W etapie I badań prace początkowe były prowadzone dla stentu o średnicy 6,0 mm. Dlatego też geometrię tego stentu przyjęto jako wyjściową do dalszych badań na rozwoju metod generowania nowych postaci konstrukcyjnych. Na tej podstawie zaprojektowano zmodyfikowany zaciśnięty stent do średnicy 3,0 mm oraz uwzględniono jego rozprężenie do średnicy 6,0 mm. Jeden z wariantów geometrii początkowej zaprojektowanej nowej postaci implantu przedstawiono na rys. 4.7.

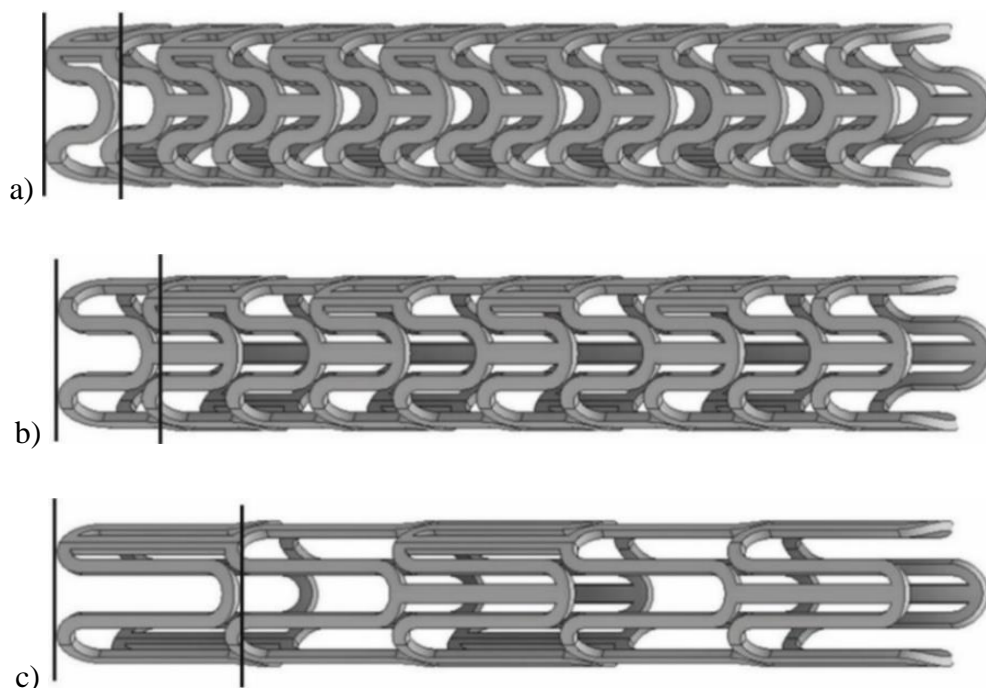


Rys. 4.7. Szkic geometrii stentu – wariant 2

Na rys. 4.7. przedstawiony jest drugi wariant koncepcji (rys. 4.8.) omówionych w następnym etapie dwuetapowego procesu projektowania stentów. Warto dodać, że rozpatrywane warianty różnią się wybranymi parametrami. Jednak średnica zewnętrzna zaprojektowanego stentu jest stała i wynosi 6,0 mm, a jego grubość jest równa 0,2 mm.

W kolejnym kroku, podczas planowania procedury konstruowania modeli geometrycznych zaciśniętego implantu, podjęto decyzję, że zmienną w operacji będzie

długość korony protezy wewnątrznaczyniowej. Ten parametr determinuje także długość łącznika, który zespaja ze sobą poszczególne pierścienie. Pozostałe wymiary, takie jak średnica wewnętrzna i zewnętrzna wszczepu, długość i grubość stentu, promień zaokrąglenia korony oraz szerokość i wysokość łącznika, są we wszystkich przypadkach identyczne. Optymalną długość korony dobrano biorąc pod uwagę grubość pierścienia, zachowanie implantu po zaciśnięciu, a także średnicę docelową wszczepu oraz wymiary cewnika, na którym zamyka się protezę wewnątrznaczyniową. Równie istotnymi czynnikami, które należy wziąć pod uwagę podczas procedury konstruowania stentu, są nie tylko własności geometryczne i materiałowe, ale również wytyczne i ograniczenia wynikających z technologii wytwarzania oraz stosowanej obróbki i dodatkowych zabiegów, jak m.in. nanoszenie warstwy leku w ramach podwójnej terapii przeciwpłytkowej po wyprodukowaniu. Własności materiałowe, skład użytej mieszanki do produkcji oraz sposób wytwarzania zostały opracowane przez Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze (CMPiW) [38], a dodatkowe operacje znajdują się już w obszarze medycyny. Podczas prac nad wytworzeniem stentu, aspektami, które powinniśmy wziąć pod uwagę podczas tworzenia implantów, są głównie warunki oddziałujące na proces implementacji, czyli zapewniające poprawne zaciskanie i rozprężanie protezy wewnątrznaczyniowej, a także niwelujące niekorzystne zjawiska zaraz po wszczępieniu, takie jak redukcja średnicy i długości wszczepu, mechanizm dogboningu oraz odrzut sprężysty stentu. Znaczny wpływ mają także procesy występujące już po zabiegu angioplastyki balonowej. Jest to zapewnienie odpowiedniego podparcia ściany naczynia, w sposób niepowodujący jej uszkodzenia i zamknięcia średnicy światła arterii oraz minimalizacja zaburzeń biegu krwi i redukcja niekorzystnych zjawisk podczas jej przepływu. Oczywiście procesami, które mogą się do tego przyczynić są zakrzepica, rozrost nowej, nieprawidłowej tkanki, przebudowa arterii do wewnątrz, a także elastyczne odkształcenie naczynia krwionośnego. Biorąc pod uwagę czynniki wpływające na pracę stentów, jak również wcześniejsze doświadczenia własne, w oprogramowaniu CAD utworzono trzy projekty implantów medycznych. Koncepcje, wraz z zaznaczoną, zmieniającą się długością korony stentu, przedstawiono na rys. 4.8.



Rys. 4.8. Modele geometryczne zaciśniętego stentu:
a) wariant 1, b) wariant 2, c) wariant 3

Opracowane koncepcje projektowe poddano symulacjom numerycznym, opisanym w rozdziale 4.3., mającym zbadać własności mechaniczne, możliwości zaciskania się i rozprężania, jak również określić własności użytkowe.

4.3. Symulacje numeryczne

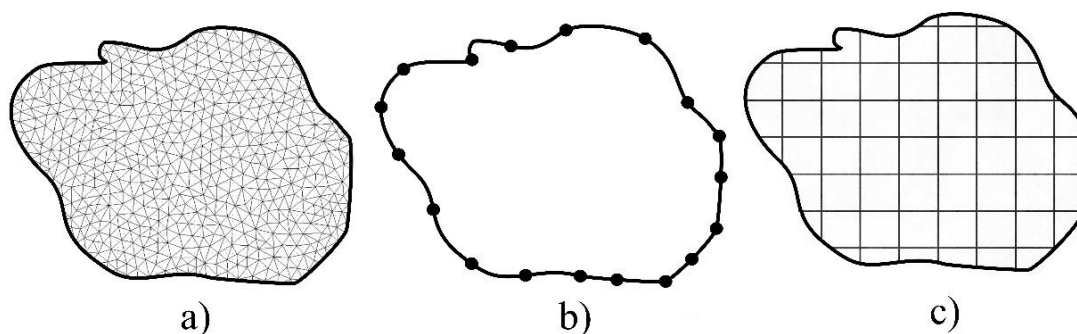
Metody numeryczne stanowią współcześnie podstawę mechaniki komputerowej. Mechanika komputerowa jest dziedziną wiedzy, w której nauki ściśle sprzężone są ze współczesnymi technikami komputerowymi. Zasada działania systemów komputerowych opiera się na numerycznej reprezentacji modeli matematycznych, które opisują zjawiska fizyczne [41]. Metody komputerowe pozwalają na uzyskanie wyników trudnych bądź niemożliwych do wyznaczenia przy użyciu tradycyjnego podejścia, stosując na przykład metody analityczne. Rezultaty są zazwyczaj uzyskiwane szybciej, a samo analizowane zagadnienie może mieć wiele zmiennych. Etapy analizy numerycznej obejmują opis matematyczny problemu. Zagadnienie jest rozwiązywane w kolejnym kroku poprzez projektowanie. Następnie przeprowadza się ocenę oraz ostatecznie wdraża się algorytm. Na końcu dokonuje się oszacowania poprawności uzyskanych wyników. Dodatkowo zagadnienie, by było możliwe do rozwiązania, musi być zgodne z teorią obliczalności oraz jasno zdefiniowane, m.in. poprzez ciągłą zależność

od danych [33]. Rozwiązanie problemu zaczyna się od jego rozpoznania poprzez analizę, obejmującą przede wszystkim identyfikację parametrów oraz określenie wymagań. Aby uzyskać rozwiązanie problemu obliczeniowego, często skomplikowane zagadnienie zastępuje się prostszym o takim samym lub przynajmniej zbliżonym rozwiązaniu. Dokonuje się tego poprzez zastąpienie:

- nieskończoności – sformułowaniami skończonymi;
- funkcji wyższego rzędu – funkcjami niższego rzędu;
- równań różniczkowych – równaniami algebraicznymi [95].

Przykładowo, metody komputerowe w mechanice są na ogół stosowane do odtworzenia ośrodka ciągłego, który opisany jest równaniami matematycznymi. Są to najczęściej równania różniczkowe. Pojęcie ośrodka ciągłego wiąże się z ciągłym rozkładem materii w czasie oraz przestrzeni. Jednak metody numeryczne pozwalają jedynie na opis zagadnienia w sposób dyskretny, stąd konieczność podzielenia ośrodka ciągłego na podobszary. Dzięki temu problem jest zgodny z teorią obliczalności. Kolejnym ważnym punktem jest wymóg jasnego zdefiniowania zadania, wiążący się z jednoznacznością rozwiązania. Jest to uzyskiwane poprzez zadanie warunków brzegowych na krawędzi bądź powierzchni analizowanego obszaru oraz warunków początkowych występujących w momencie rozpoczęcia analizy. Ogólnie równania różniczkowe reprezentujące model matematyczny badanego zagadnienia wraz z warunkami brzegowymi i początkowymi nazywane są zagadnieniem brzegowo-początkowym [63].

W mechanice ciała odkształcalnego do rozwiązywania zagadnień brzegowo-początkowych stosuje się głównie metodę elementów skończonych (MES), metodę elementów brzegowych (MEB) oraz metodę różnic skończonych (MRS) [41]. Obecnie najczęściej wykorzystuje się metodę elementów skończonych. Jedną z podstawowych cech wyróżniających te metody jest zastąpienie układu ciągłego układem dyskretnym w procesie zwanym dyskretyzacją. Wizualizację podziału rzeczywistego obiektu (dyskretyzację) przy użyciu różnych metod komputerowych stosowanych do analizowania zagadnień brzegowo-początkowych przedstawiono na rys. 4.9.



Rys. 4.9. Metody numeryczne do rozwiązywania zagadnień brzegowo-początkowych:
a) MES, b) MEB, c) MRS

W metodzie elementów skończonych cały badany obszar jest podzielony na elementy skończone. W metodzie elementów brzegowych jedynie krawędź ulega dyskretyzacji na elementy brzegowe. Natomiast metoda różnic skończonych opiera się o regularną siatkę różnicową [63]. Każda z wymienionych metod ma swoje wady i zalety. MRS charakteryzuje się niedokładnym odtworzeniem kształtu w przypadku złożonej geometrii, ale duże zagęszczenie siatki różnicowej niweluje ten problem [37]. W MEB musimy znać rozwiązanie fundamentalne, a w układzie rozwiązań mamy macierze gęste i niesymetryczne. Zaletą tej techniki numerycznej jest natomiast świetne odtworzenie warunków brzegowych, a sama metoda elementów brzegowych sprawdza się bardzo dobrze w przypadku zadań liniowych [68].

Statystycznie, metodą numeryczną najczęściej stosowaną w rozwiązywaniu problemów biomechaniki, czy inżynierii biomedycznej, jest metoda elementów skończonych [16, 171].

4.3.1. Metoda elementów skończonych

Najczęściej stosowaną metodą komputerową w przypadku projektowania i testowania stentów jest metoda elementów skończonych. Pierwsze wzmianki o metodzie pojawiły się w roku 1956 i dotyczyły analizy problemów konstrukcyjnych samolotów. W późniejszym czasie, wraz z rozwojem języków programowania oraz zwiększeniem mocy komputerów, zaczęła być stosowana w różnych dziedzinach inżynierii [42]. Metoda ta jest realizowana w kilku etapach:

1. Przetwarzanie wstępne.

W ramach tego kroku należy określić równania matematyczne opisujące rozważane zagadnienie. Dodatkowo trzeba sprecyzować jaki rodzaj analizy będzie przeprowadzany. Przykładowo, może być to analiza strukturalna, modalna lub termiczna.

Model numeryczny jest stworzony na podstawie modelu matematycznego. Następnie dzielony jest na mniejsze części, zwane elementami skończonymi. Każda z tych części musi mieć zdefiniowany typ, własności materiałowe oraz geometryczne. Typ elementu skończonego jest opisany poprzez równanie algebraiczne, charakterystyczne dla każdego z nich. Jeżeli chodzi o postać równań algebraicznych, to jest ona identyczna dla każdego elementu. Jedynymi zmiennymi w tym wypadku są własności materiałowe oraz geometria. To właśnie typ, własności materiałowe oraz geometria, które informują o odkształceniu elementu w wyniku zadanego obciążenia, tworzą macierz sztywności [206].

Elementy skończone są ze sobą wzajemnie powiązane i tworzą siatkę elementów skończonych. Siatka tworzona jest poprzez złożenie równań dla pojedynczych części w globalny układ równań. Podczas łączenia elementów przez węzły konieczne jest zachowanie kilku wymogów. Pierwszym z nich jest kryterium zgodności, które zapewnia, że przemieszczenia są ciągłe w obszarze elementu, a w węźle wspólnym dla kilku elementów skończonych są takie same. Drugim – wymóg równowagi, który daje gwarancję, że siły przyłożone w węźle znajdują się w stanie równowagi. Podczas tworzenia siatki elementów skończonych trzeba wziąć pod uwagę jej odpowiednie zagęszczenie w obszarach, na które należy zwrócić szczególną uwagę. Mogą to być miejsca nagłej zmiany geometrii czy spiętrzenia naprężeń, które mogą przekroczyć wartość krytyczną [150]. Istnieją gotowe techniki poprawy jakości siatki. Jest to metoda adaptacyjna typu h , polegająca na zwiększeniu ilości elementów skończonych oraz zmniejszeniu ich rozmiaru, oraz metoda adaptacyjna typu p , opierająca się na zastosowaniu wielomianów zmiennych niezależnych wyższego stopnia jako funkcji interpolacyjnych, zwanych również funkcjami kształtu. Pozwala to na poprawę dokładności rozwiązania. Funkcje kształtu muszą spełniać kryteria ruchu sztywnego, czyli brak powstawania naprężeń podczas ruchu analizowanego modelu, a także stałych odkształceń [135].

Konieczne jest także określenie warunków brzegowych, czyli miejsc podparcia i obciążenia modelu. Dzięki ich zadaniu redukujemy zagadnienie do rozmiarów możliwych do analizy. Jako że obciążenia przykładane są w węzłach, to temat ten jest powiązany ze stopniami swobody. Warto pamiętać, że liczba stopni swobody jest równa iloczynowi ilości węzłów oraz wartości zmiennej pola [54].

2. Rozwiązanie.

Na tym etapie zostają wyznaczone nieznane wartości dla wybranego zagadnienia w węzłach. W przypadku chęci uzyskania wyników dla dowolnych punktów, należy skorzystać z funkcji interpolacyjnych. Na początku analiza przeprowadzana jest dla każdego pojedynczego elementu. Później wyniki są łączone, aby dać ostateczny wynik dla całego analizowanego modelu numerycznego.

W przypadku analizy statycznej, w ramach rozwiązania uzyskiwany jest zestaw równań algebraicznych dla przemieszczeń. Wówczas, poprzez obliczanie pochodnych cząstkowych składowych przemieszczania wielkości węzłowej, otrzymywane są odkształcenia. Ostatecznie, stosując równania konstytutywne, czyli zależności opisujące korelację deformacji od naprężenia, wyznane są naprężenia [24].

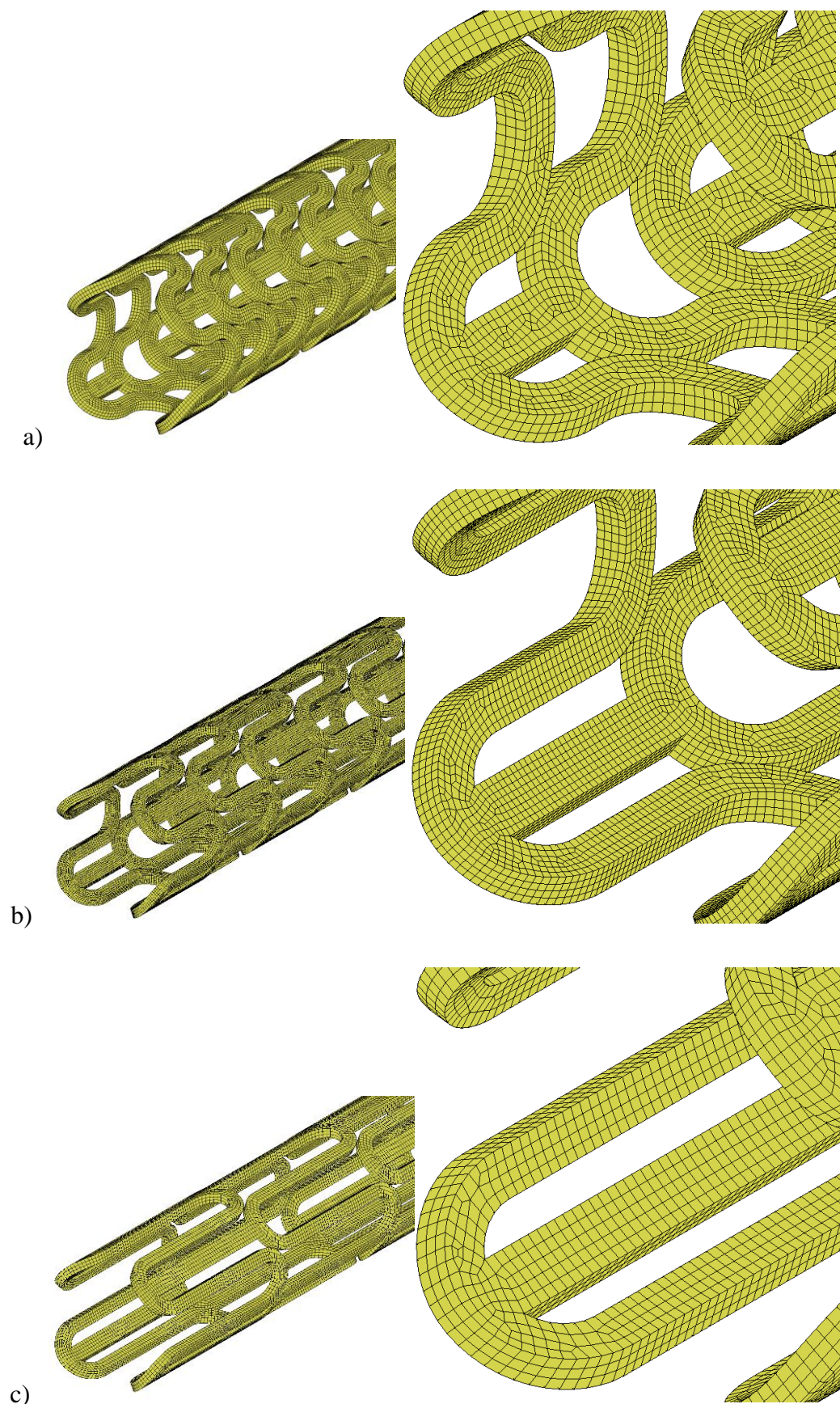
3. Przetwarzanie końcowe.

Obejmuje prezentację wyników symulacji numerycznej. Wizualizacja rezultatów jest dostępna na ogół w formie tabelarycznej lub graficznej [206].

4.3.2. Modele dyskretne

Modele geometryczne stentów przedstawione w rozdziale 4.2. poddano symulacjom numerycznym procesowi rozprężania.

Do przeprowadzenia symulacji numerycznych zastosowano oprogramowanie MSC Marc/Mentat firmy Hexagon wykorzystujące metodę elementów skończonych. Dyskretyzacji dokonano za pomocą ośmiowęzłowych sześciennych elementów skończonych z kwadratową funkcją kształtu. Średni rozmiar siatki elementów skończonych dla każdego modelu wynosił 0,05 mm. Modele dyskretne trzech testowanych wariantów postaci geometrycznych przedstawia rys. 4.10.



Rys. 4.10. Modele dyskretne testowanych postaci geometrycznych:
a) wariant 1, b) wariant 2, c) wariant 3

4.3.3. Warunki brzegowe, model materiału

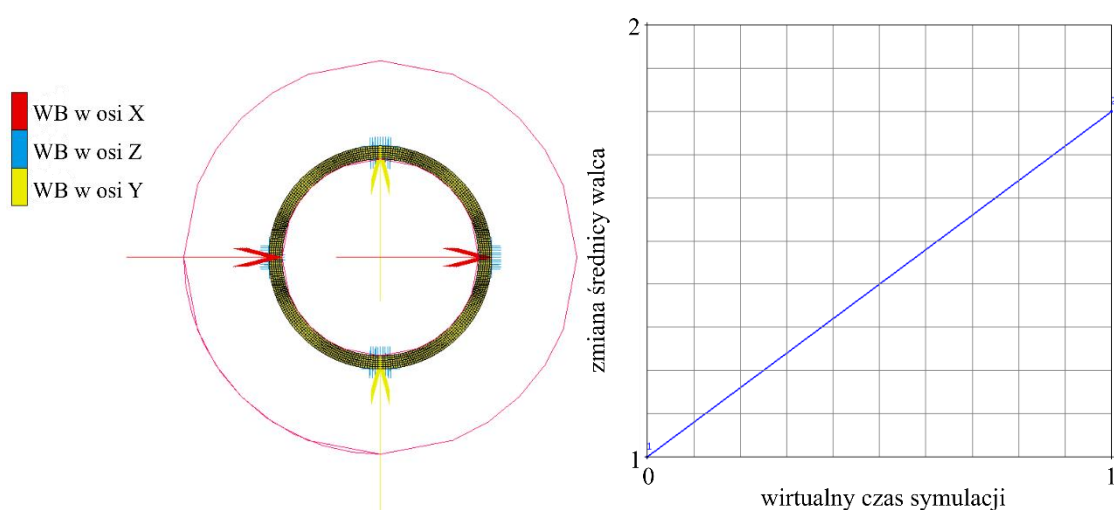
Własności mechaniczne materiału, z którego wytwarzane były stenty, wyznaczono w badaniach eksperymentalnych przedstawionych w rozdziale 6.2.1. W symulacjach zaciskania i rozprężania przyjęto moduł Younga o wartości 40,0 MPa oraz współczynnik Poissona wynoszący 0,35 [23, 53, 147]. Przyjęto również nieliniowy model materiału, co wynika z charakteru krzywej materiałowej uzyskanej w przeprowadzonych badaniach materiału (rys. 6.8. i rys. 6.9.).

Podczas zadawania warunków brzegowych przyjęto przemieszczeniowe warunki brzegowe oraz warunek kontaktu. Dobrano je tak, aby umożliwić ruch będący efektem:

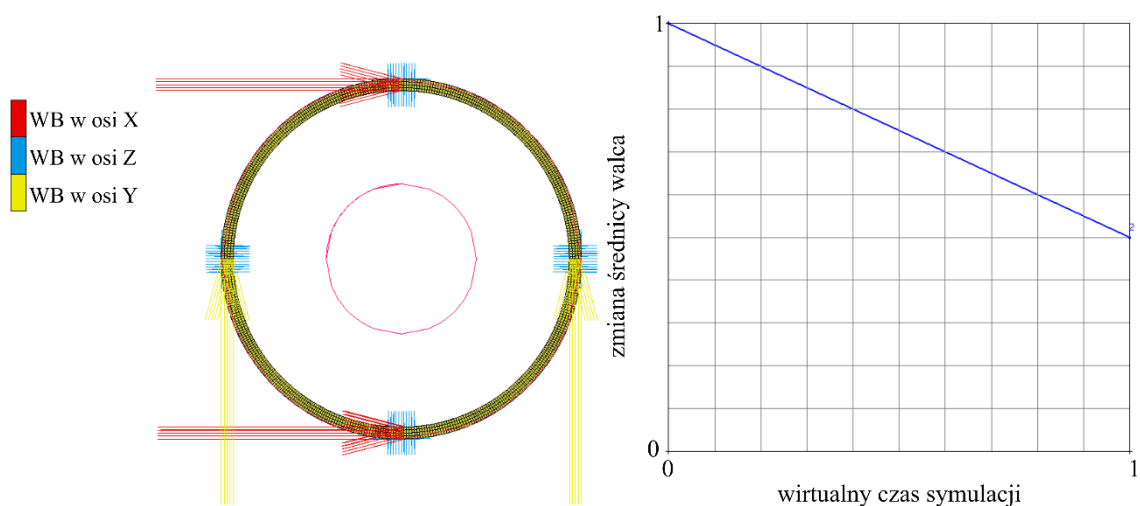
- zwiększającej się średnicy powierzchni wewnętrznej (reprezentowanej przez sztywną powierzchnię walcową) – w przypadku rozprężania stentu,
- zmniejszającej się średnicy powierzchni zewnętrznej (reprezentowanej przez sztywną powierzchnię walcową) – w przypadku zaciskania stentu.

Równocześnie warunki brzegowe musiały zapewnić możliwość uzyskania rozwiązania numerycznego MES.

Przyjęte warunki brzegowe przedstawiono na rys. 4.11.– dla procesu rozprężania oraz na rys. 4.12.– dla procesu zaciskania.

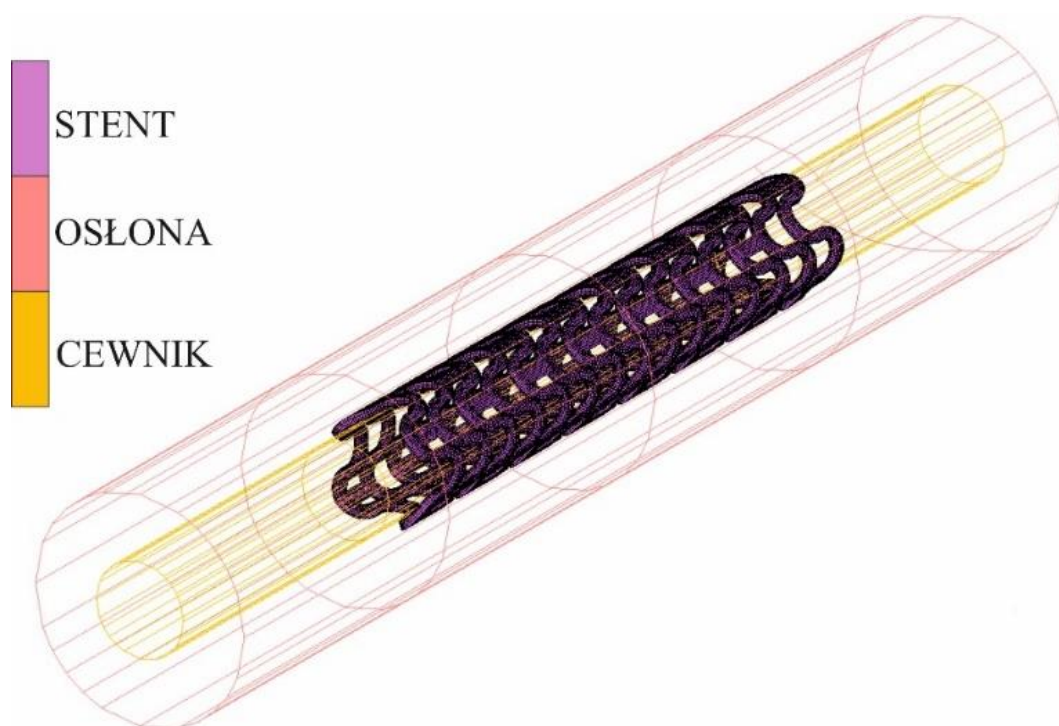


Rys. 4.11. Warunki brzegowe w symulacji procesu rozprężania

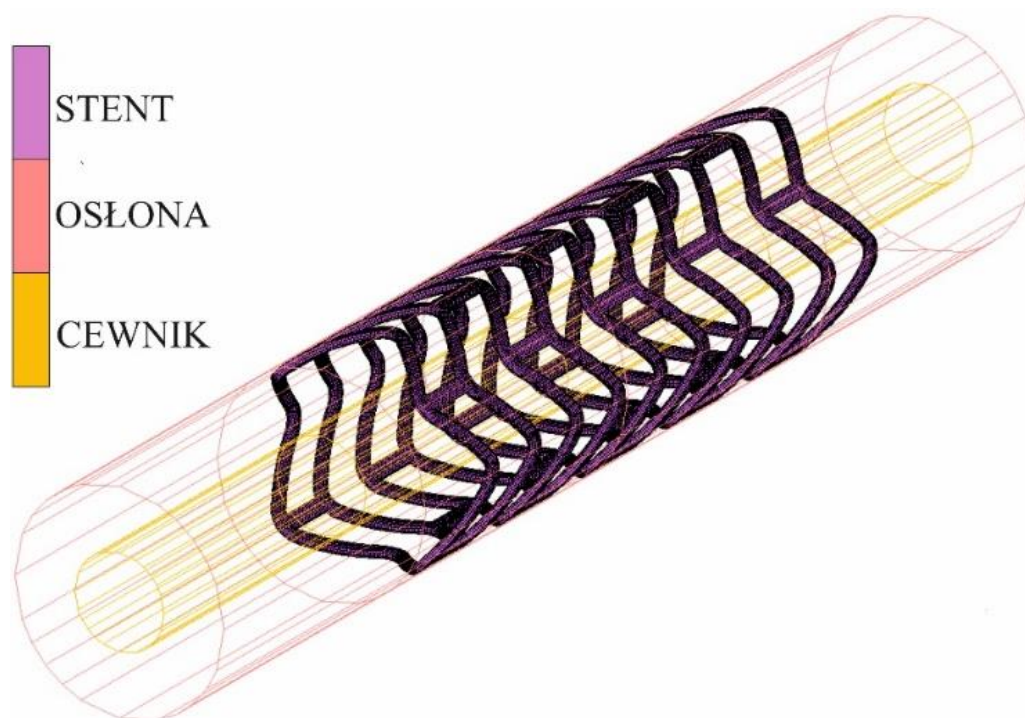


Rys. 4.12. Warunki brzegowe w symulacji procesu zaciskania

Model numeryczny procesu rozprężania przedstawiono na rys. 4.13., a procesu zaciskania – na rys. 4.14.



Rys. 4.13. Model numeryczny procesu rozprężania stentu

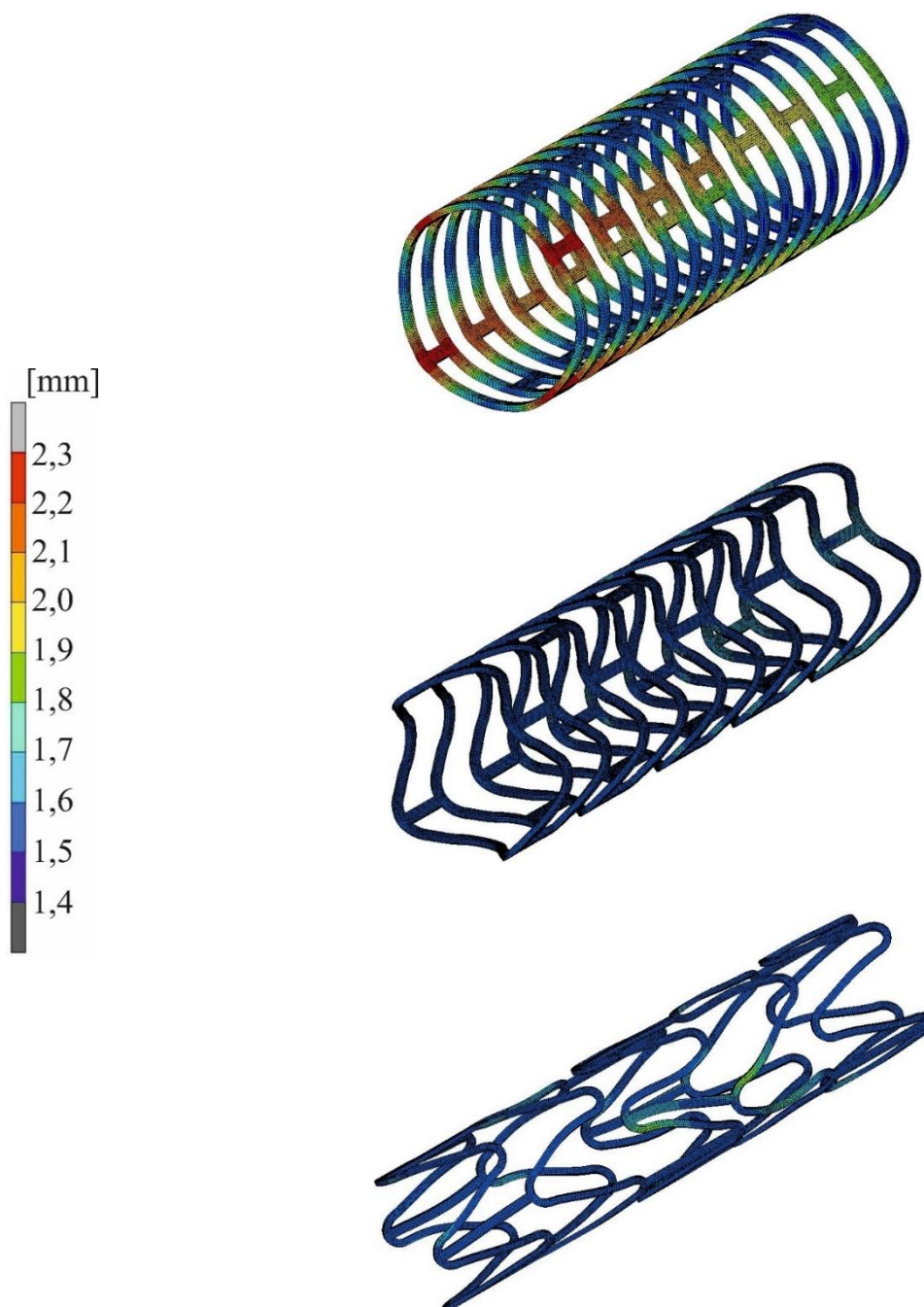


Rys. 4.14. Model numeryczny procesu zaciskania stentu

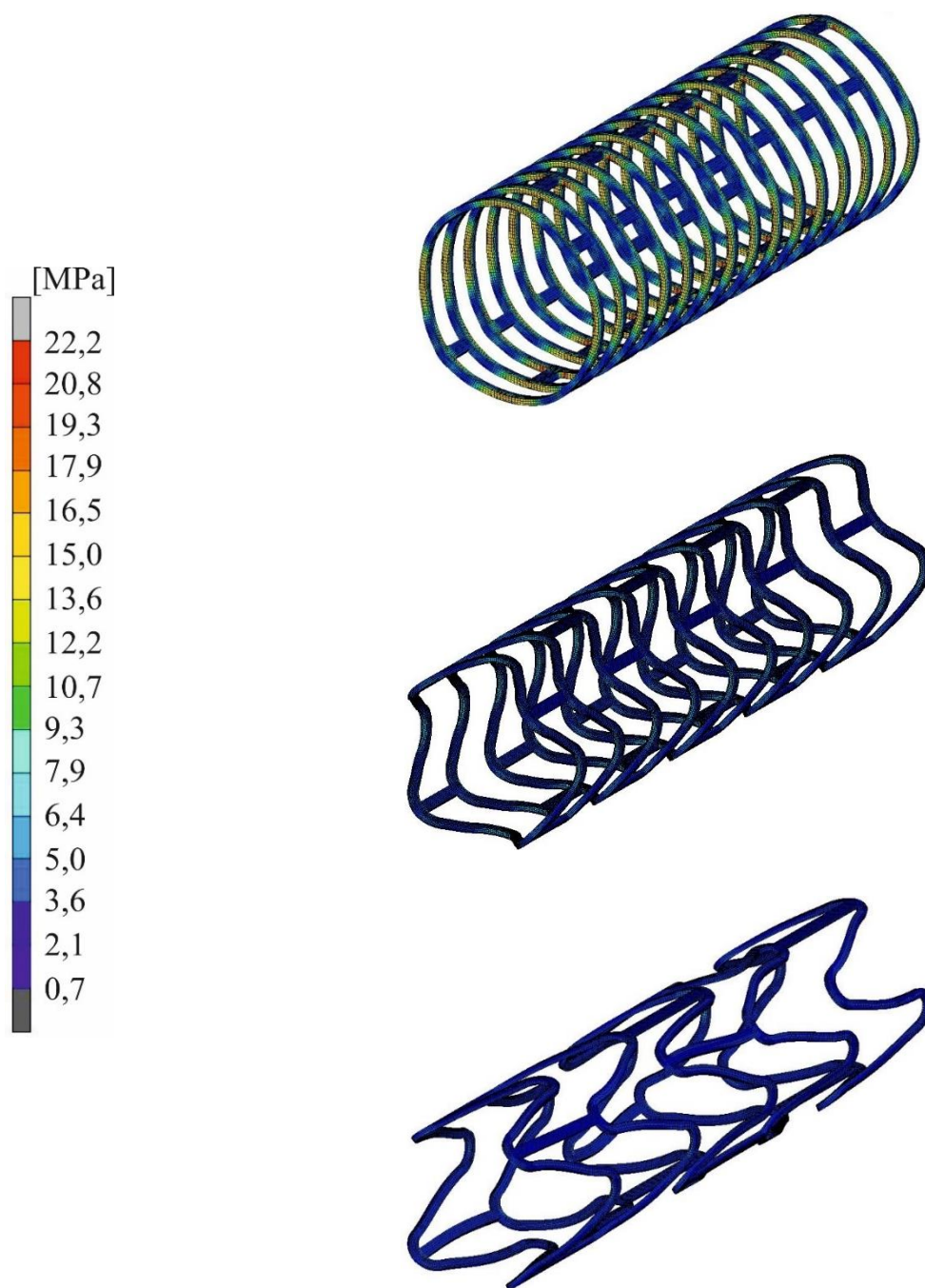
W przypadku symulacji numerycznych procesu rozprężania założono, że zdyskretyzowany model stentu ma zadany kontakt ze sztywną powierzchnią walcową, która ma odwzorowywać rzeczywisty element występujący podczas zabiegu angioplastyki balonowej – cewnik. Początkowo średnica powierzchni jest taka sama jak średnica wewnętrzna protezy wewnątrznacyniowej. W późniejszych krokach, jak wspomniano podczas omawiania operacji rozprężenia, następuje jej zwiększenie zgodnie z przebiegiem przedstawionym na rys. 4.11. Wraz ze zwiększeniem średnicy powierzchni walcowej następuje otwieranie stentu. Średnica docelowa jest zależna od rozprężonej formy implantu medycznego. Jako że proteza wewnątrznacyniowa ma zadany kontakt również ze sztywną zewnętrzną powierzchnią walcową, która pełni rolę osłony ograniczającej dalsze rozprężanie wszczepu, jest to kryterium zatrzymania symulacji numerycznej. Oznacza to, że w wyniku odpowiednio zadanych warunków brzegowych pełne przyleganie implantu do ścian powierzchni walcowych kończy symulację. Różnica średnic powierzchni modelujących cewnik i osłonę powinna być równą podwójnej grubości przęseł stentu.

4.3.4. Symulacja numeryczna procesu rozprężania stentu

W wyniku przeprowadzonych symulacji numerycznych uzyskano stan deformacji oraz rozkład naprężeń redukowanych zgodnie z hipotezą Hubera-Misesa-Hencky'ego dla rozprężonej formy stenu. Wyniki są przedstawione na mapach: przemieszczeń (rys. 4.15.) oraz naprężeń (rys. 4.16.). Jednostką przemieszczenia jest mm, a naprężenia – MPa.



Rys. 4.15. Mapy przemieszczeń modeli numerycznych rozprężonego stentu:
a) wariant 1, b) wariant 2, c) wariant 3



Rys. 4.16. Mapy naprężeń zredukowanych modeli numerycznych rozprężonego stentu:
a) wariant 1, b) wariant 2, c) wariant 3

Analizując wyniki przedstawione na rys. 4.16., można zaobserwować, że nawet w najbardziej wyężonym wariantcie geometrii protezy wewnątrznaczyniowej, naprężenia nie przekraczają wartości 23,0 MPa.

4.4. Wybór optymalnej postaci geometrycznej stentu

W proponowanej dwuetapowej metodzie projektowania postaci geometrycznej na podstawie rozprężonej formy stentów, wybiera się optymalny wariant protezy wewnątrznaczyniowej. Są dwa główne kryteria, które pozwalają na wybór odpowiedniej postaci. Po pierwsze jest to możliwość wygenerowania implantu medycznego, który będzie podlegał procesowi zaciskania. Jak wspomniano wcześniej, jest to dość problematyczna kwestia w procesie projektowania wszczepów. Kolejne równie istotne wymagania wiążą się z analizą formy otwartej protezy wewnątrznaczyniowej, a także stanu deformacji oraz naprężenia implantu, które otrzymano w wyniku symulacji numerycznych procedury rozprężania wszczepu.

Analizując wyniki obliczeń komputerowych, możemy zauważyć, że w przypadku pierwszego wariantu mamy duże przemieszczenia. Ma to miejsce zarówno w samej koronie stentu, jak i w miejscu zespolenia pierścienia z łącznikiem protezy wewnątrznaczyniowej. W koronie przemieszczenia wynoszą od 1,5 mm do 2,2 mm, a w przypadku łącznika osiągają maksymalny wymiar na skali deformacji implantu – 2,3 mm. Również naprężenia dotyczące pierwszej wersji geometrii zaciśniętego stentu mają największe wartości. Tak samo, jak w wypadku przemieszczeń, naprężenia maksymalne występują w regionie korony oraz łącznika protezy wewnątrznaczyniowej. Maksymalne naprężenia wynoszą 22,2 MPa na niewielkim obszarze, który można uznać za miejsce spiętrzenia naprężeń. Jest to dokładnie przestrzeń, w której następuje połączenie pierścienia stentu i łącznika. Wynika to ze zmiany kąta między koroną a pomostem wiążącym kolejne sekwencyjne elementy protezy wewnątrznaczyniowej. Na początku obliczeń numerycznych, gdy implant występuje w postaci zaciśniętej, mamy łagodne przejście pomiędzy danymi częściami. Jednak, wraz z rozprężaniem się geometrii, następuje prostowanie się pierścieni i naciąganie łącznika. Prostowanie się pierścieni jest również przyczyną wyższych naprężeń w koronie implantu. Największe naprężenia, wynoszące 17,9 MPa, występują w miejscu, w którym promień zaokrąglenia korony stentu zmienia się od 0,75 mm do około 0,0 mm. Taka zmiana geometrii protezy wewnątrznaczyniowej jest niekorzystna z kilku powodów:

1. tak duże deformacje oraz naprężenia mogą stać się przyczyną pęknięcia implantu. Taka sytuacja, pomijając oczywisty rezultat w postaci braku podparcia naczyń krwionośnego, jest w stanie przyczynić się migracji stentu, a także uszkodzenia ściany arterii. Proteza wewnątrznaczyniowa, przemieszczająca się razem

z biegiem krwi. Rezultatem danej sytuacji może być zablokowanie przepływu w tętnicy, co jest obarczone wysokim ryzykiem wystąpienia niekorzystnych zjawisk sercowo-naczyniowych. Uszkodzenie ściany naczynia krwionośnego wiąże się także z wywołaniem szeregu krytycznych mechanizmów. Jedną z ewentualności jest przerwanie, przez pęknięty element implantu, śródbłonna arterii. W wyniku danego zdarzenia dochodzi do reakcji zapalnych powodujących powstanie skrzepliny. Kolejny proces, wywołany przez naruszenie struktury arterii, to rozrost nowej, nieprawidłowej tkanki. Dany bodziec powoduje reakcję w postaci aktywacji cyklu rozmnażania komórek oraz przebudowy naczynia krwionośnego. Jednak nie zawsze owe mechanizmy przebiegają w sposób prawidłowy, co zostało opisane w rozdziale 2.2.4. W wyniku tych zdarzeń medycznych dochodzi do restenozy w stencie.

2. założeniem angioplastyki balonowej z implantacją protezy wewnątrznaczyniowej jest pokrycie przez implant jak największego obszaru ściany naczynia krwionośnego. W przypadku pierścieni, które są rozprostowane do kształtu wydrążonego walca, powierzchnia współpracująca z arterią jest niewielka. W tej sytuacji naprężenia, które są wywoływane przez siłę generowaną przez tętnicę, są znacznie większe. Wynika to oczywiście z wartości obciążenia, które zależy od ciśnienia krwi, prędkości jej przepływu, podatności arterii oraz napięcia naczyniowego, ale również ze zminimalizowanego pola powierzchni. Z tego wynika, że stent nie dość, że jest na granicy pracy w zakresie, który można zaprosymować jako liniowo-sprężysty, to dodatkowo musi wytrzymać również większe naprężenia. Zaistniała sytuacja może stać się przyczyną pęknięcia protezy wewnątrznaczyniowej. Rezultaty uszkodzenia ściany tętnicy, przez ostrą krawędź implantu medycznego, omówiono już w pierwszym punkcie.

Analiza wariantu trzeciego sprawdzanego stentu, uzyskanego w wyniku procesu rozprężenia, wskazuje, że zarówno deformacja, jak i naprężenia mają niewielkie wartości. Największe przemieszczenia występują na obszarze zespolenia korony oraz łącznika protezy wewnątrznaczyniowej. Wynoszą od 1,4 mm do 1,9 mm i zmieniają się w zależności od segmentu implantu poddanego symulacjom numerycznym. Natomiast naprężenia są niemal jednakowe w całym stencie. Ich wartość nie przekracza 5,0 MPa. Takie wyniki pól przemieszczeń oraz naprężeń mogą być informacją, że wybrana opcja

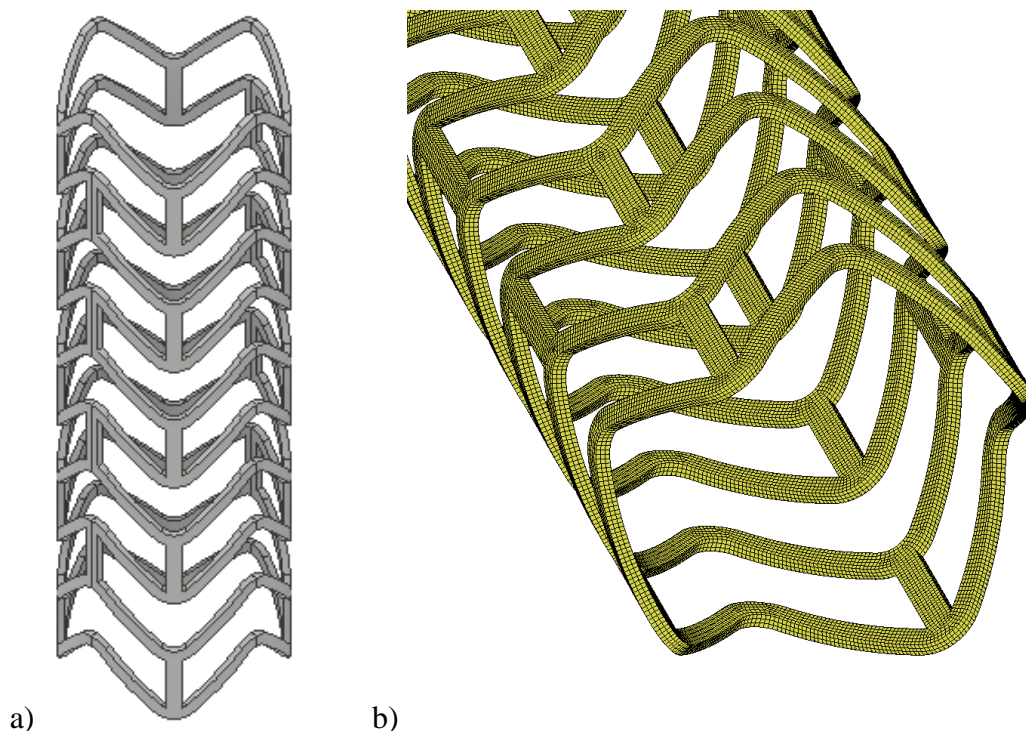
jest odpowiednia. Jednak dalsza ocena formy rozprężonej testowanej protezy wewnątrznaczyniowej informuje o problemach z wybranym modelem. Po dokładnej obserwacji geometrii wszczepu, można zaobserwować bardzo małą sztywność konstrukcji implantu. Korona po rozprężeniu nie ma regularnej postaci, która powinna powtarzać się sekwencyjnie w przypadku stentów pierścieniowych. W tym wypadku wymienione elementy deformują się w nieuporządkowany sposób. W jednym miejscu powierzchnia wszczepów, mająca kontakt z zewnętrzną sztywną powierzchnią walcową, jest większa, a w innym mniejsza. Dodatkowo łączniki mają tendencję do niekontrolowanej zmiany kształtu. Podsumowując, taka geometria protezy wewnątrznaczyniowej jest niekorzystna z kilku powodów:

1. niewystarczająca sztywność stentu nie pozwala na jego poprawne działanie. Taki implant nie podeprze ściany naczynia krwionośnego. W tym wypadku może dojść do zamknięcia światła arterii, w rezultacie schorzeń występujących przed zabiegiem angioplastyki balonowej połączonej z wszczepieniem protezy wewnątrznaczyniowej, ponieważ wszczep nie będzie w stanie wytrzymać siły generowane przez tętnice. Kolejnym zdarzeniem, które może mieć miejsce, jest zamknięcie stentu po rozprężeniu. Zjawisko to związane jest z odrzutem sprężystym, wynikającym bezpośrednio z wysokiej podatności wszczepu. Dodatkowo po zaciśnięciu, implant może migrować w sieci arterii i stać się przyczyną niekorzystnych zdarzeń kardiologicznych.
2. nierównomierne rozłożenie obciążenia generowanego przez naczynie krwionośne, wynikające ze zmieniającej się losowo powierzchni stentu, może stać się przyczyną pęknięcia protezy wewnątrznaczyniowej. Pęknięte elementy implantu, jak również zdeformowana korona wszczepu, najprawdopodobniej doprowadzą do naruszenia ściany arterii. A, jak wspomniano przy omawianiu wariantu pierwszego, zdarza się, że jest to czynnikiem aktywującym cykl proliferacji komórek oraz patologiczną przebudowę tętnicy, które skutkują rozrostem nowej nieprawidłowej tkanki. Warto również dodać, że uszkodzenie śródbłonna jest przyczyną zakrzepicy w stencie. Należy podkreślić, że zarówno NIH, jak i ST, są jednymi z mechanizmów powstawania restenozy w protezie wewnątrznaczyniowej.

Analiza pól deformacji oraz naprężeń wariantu drugiego wykazuje, że oba parametry są stosunkowo niewielkie. Przemieszczenia korony stentu znajdują się w zakresie od 1,4 mm do 1,6 mm, łącznika osiągają natomiast maksymalnie 1,8 mm. Można zatem zaobserwować, że są to najmniejsze deformacje ze wszystkich zaproponowanych modeli zaciśniętej protezy wewnątrznaczyniowej. Natomiast naprężenia praktycznie w całej objętości implantu wynoszą od 0,7 MPa do 5,0 MPa. Wyjątkiem są obszary, w których zmienia się promień zaokrąglenia pierścienia. W tych miejscach naprężenia liczą maksymalnie 7,9 MPa. Są to naprężenia znacznie niższe niż w opcji pierwszej, jednak nieco wyższe niż w wersji trzeciej. Niemniej dalsza obserwacja drugiego modelu stentu wskazuje, że sekwencyjna struktura jest uporządkowana oraz nie ma żadnych niekontrolowanych zmian kształtu koron i łączników. Zapewnia to regularny rozkład sił generowanych przez naczynie krwionośne na powierzchni implantu. Warto dodać, że powierzchnia wszczepu jest znacznie większa niż w przypadku pozostałych wersji, co skutkuje większą sztywnością. Ten parametr wiąże się natomiast z większą odpornością na zadane obciążenie. W takim wypadku występuje również mniejsze ryzyko pęknięcia protezy wewnątrznaczyniowej i, w wyniku tego zjawiska, uszkodzenia ściany tętnicy. Skoro natomiast nie dojdzie do naruszenia struktury arterii przez zaimplantowany stent, zmniejsza się także ryzyko wystąpienia zakrzepicy oraz rozrostu neointymy w implancie, czego wynikiem jest mniejsza szansa na pojawienie się restenozy w protezie wewnątrznaczyniowej.

Na podstawie analizy wybrano wariant drugi jako optymalną postać geometryczną rozprężonej protezy wewnątrznaczyniowej. Na tej podstawie, zmieniając w minimalnym stopniu niektóre parametry geometryczne, w tym promień zaokrąglenia implantu, wygenerowano trójwymiarowy model rozprężonego stentu. Zmiany te były spowodowane zwiększoną podatnością wybranych fragmentów korony implantu medycznego. W oparciu o to zmniejszono promień zaokrąglenia tak, aby miał większą sztywność, ale nie był na tyle mały, by wystąpiło ryzyko pęknięcia w danym obszarze promienia. Do utworzenia ostatecznej wybranej postaci protezy wewnątrznaczyniowej użyto oprogramowania Autodesk Inventor. Następnie zmodyfikowany model CAD, stanowiący postać końcową, poddano ponownie procesowi dyskretyzacji i symulacji numerycznej procesu zaciskania. Geometria implantu medycznego została podzielona na ośmiowęzłowe sześciennie elementy skończone z kwadratową funkcją kształtu. Rozmiar siatki był identyczny, jak w przypadku postaci zaciśniętych wszczepu i wynosił

0,05 mm. Na rys. 4.17. przedstawiono model geometryczny wygenerowanego implantu oraz jego zdyskretyzowaną postać.



Rys. 4.17. Zmodyfikowany model stentu, po symulacji numerycznej procesu rozprężania: a) geometryczny, b) zdyskretyzowany za pomocą elementów skończonych

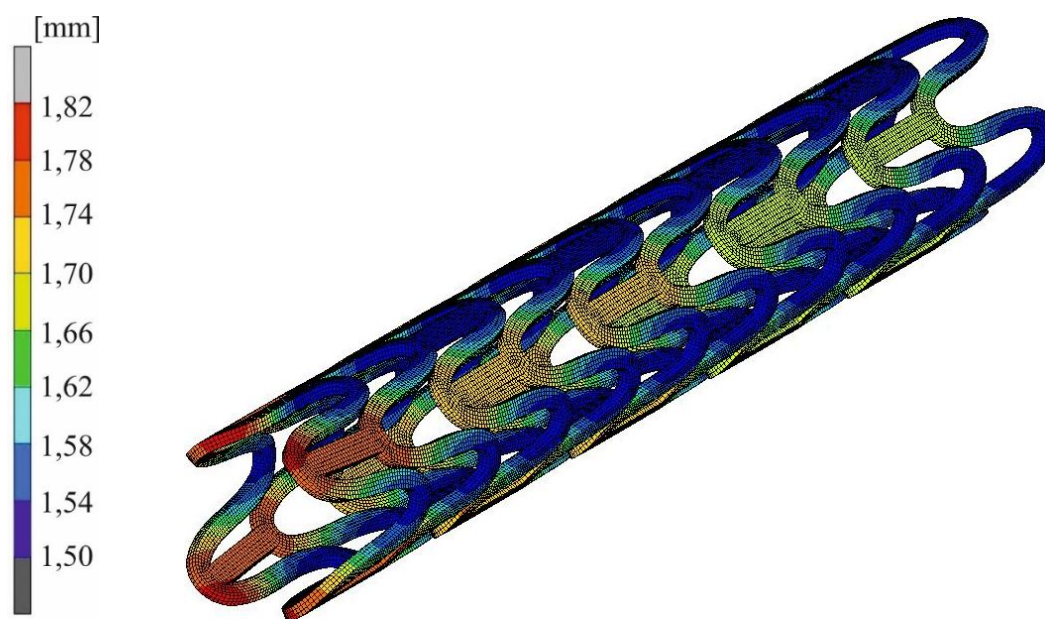
4.5. Weryfikacja numeryczna

Podczas obliczeń numerycznych procesu zaciskania stentu wybrano takie same własności materiałowe jak w poprzednich symulacjach rozprężania implantu.

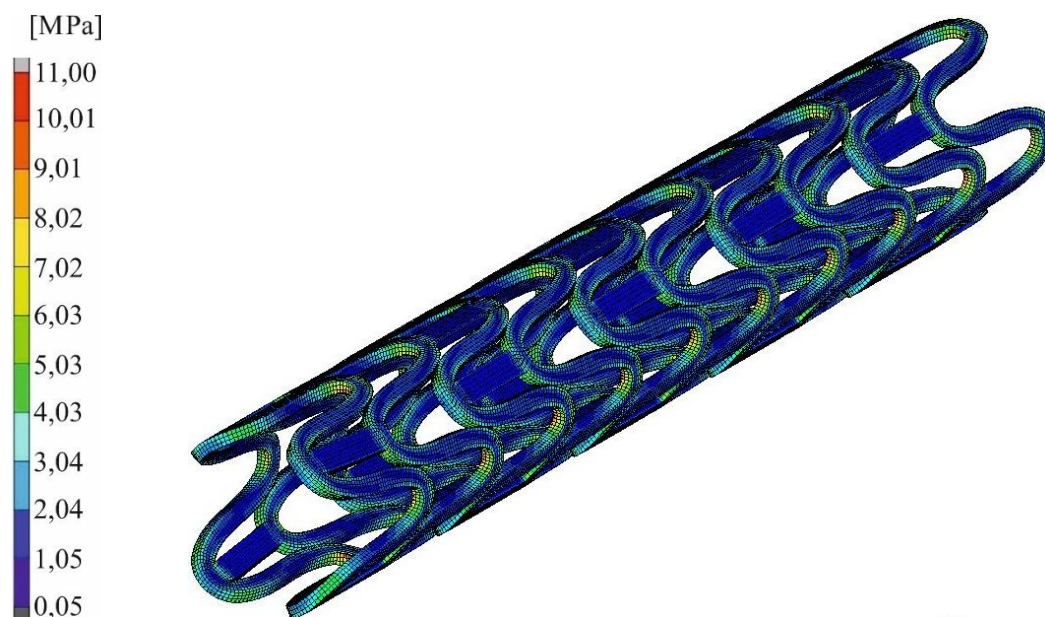
Podobnie jak podczas symulacji procedury rozprężania protezy wewnątrznaczyniowej, założono, że zdyskretyzowany model stentu ma zadany kontakt z powierzchnią zewnętrzną o kształcie walcowym. Stent ma zadany kontakt także z powierzchnią wewnętrzną, która pełni rolę cewnika, na którym zamyka się proteza wewnątrznaczyniowa. Stent ma również zadany warunek kontaktu z samym sobą (tzw. *self contact*). Jest to bardzo istotny warunek, ponieważ podczas zamykania się formy rozprężonej wszczepu, następuje zmniejszanie odległości między poszczególnymi elementami tworzącymi implant pierścieniowy. W tej sytuacji, w przypadku nieodpowiednio zdefiniowanych parametrów, może dojść do przenikania się kolejnych sekwencji pierścieni lub koron i łączników w zaciśniętej formie protezy wewnątrznaczyniowej. W przypadku obliczeń numerycznych procesu zaciskania

implantu, przebieg operacji jest nieco inny. Na wstępie średnica wewnętrzna sztywnej powierzchni jest taka sama jak średnica zewnętrzna stentu. W kolejnych etapach symulacji następuje zmniejszanie średnicy zewnętrznej powierzchni walcowej o połowę. Redukcja rozmiaru powierzchni cylindrycznej powoduje równocześnie zamykanie protezy wewnątrznacyniowej. Po wykryciu przez oprogramowanie CAE kontaktu między implantem a oboma sztywnymi powierzchniami walcowymi oraz po procesie dopasowania powierzchni wszczepu do osłony oraz katatera, następuje zakończenie obliczeń komputerowych. Koniec procedury zamykania stentu, na skutek wymienionych czynników, zapewnia odpowiednie przeprowadzenie procesu. Prawidłowa operacja nie będzie się wiązała z nadmierną deformacją protezy wewnątrznacyniowej na skutek za dużego nacisku wywołanego przez obie powierzchnie cylindryczne. Należy zaznaczyć, że podobnie jak w przypadku rozprężania protezy wewnątrznacyniowej, istnieje wymóg różnicy między średnicą wewnętrzną osłony oraz średnicą zewnętrzną cewnika, który wynosi dwukrotność grubości wszczepu. Rezultatem spełnienia tego kryterium jest uzyskanie wymaganej formy implantu po procesie zaciskania.

W efekcie procesu zaciskania protezy wewnątrznacyniowej uzyskano stan deformacji oraz rozkład naprężeń redukowanych, zgodnie z hipotezą Hubera-Misesa-Hencky'ego. Wyniki są przedstawione na mapach przemieszczeń (rys. 4.18.) oraz mapach naprężeń (rys. 4.19.). Jednostką przemieszczenia jest mm, a naprężenia – MPa.



Rys. 4.18. Mapa przemieszczeń modelu numerycznego zaciśniętego stentu



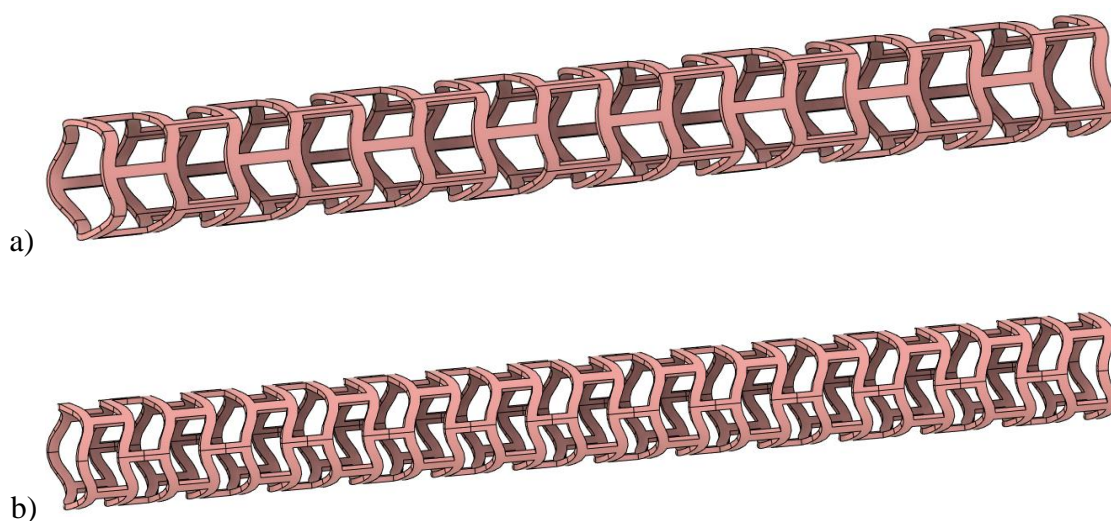
Rys. 4.19. Mapa naprężeń modelu numerycznego zaciśniętego stentu

Jak można zaobserwować na rys. 4.18., deformacja stentu po zaciśnięciu jest równomierna i symetryczna. Konstrukcja stentu w postaci zamkniętej ma regularnie rozłożone elementy (korony i łączniki). Jedynie skrajne korony wykazują zwiększone przemieszczenie. Jest to spowodowane zaproponowanym modelem numerycznym, który stosowano podczas symulacji. Mianowicie implantowi zostały odebrane stopnie swobody odpowiadające za jego przemieszczenie lub obrót. Jedynym możliwym zachowaniem stentu mogła być redukcja wymiarów. Zadane ograniczenia przemieszczeniowe, ograniczające ruch protezy wewnątrz naczyniowej, można podzielić na poprzeczne i wzdłużne. Poprzeczne mogły zostać dodane na całej długości stentu. Jednak przyłożenie wzdłużnych, w sposób umożliwiający zamykanie otwartego modelu implantu, mogło być zrealizowane przez zadanie warunków brzegowych jedynie na jednym wybranym końcu wszczepu. Z tego powodu przeciwległy koniec protezy wewnątrz naczyniowej uległ znacznej deformacji. Podsumowując – przemieszczenia zaciśniętego stentu wynoszą od 1,50 mm do 1,70 mm w koronie wszczepu oraz od 1,70 mm do 1,74 mm na łączniku oraz obszarach, w których zespala się z pierścieniem. Z wymienionych wcześniej powodów pomijamy wartości uzyskane w regionie połączenia pierwszej i drugiej korony implantu.

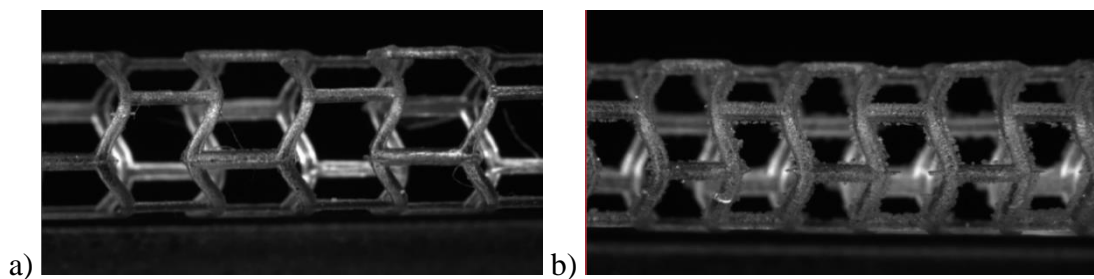
Na rys. 4.19. przedstawiono stan wyężenia. W przypadku analizy naprężeń zamkniętej formy stentu możemy zaobserwować, że najmniejsze wartości występują w łącznikach. Mieszczą się w zakresie 0,05 MPa do 2,04 MPa. Maksymalne naprężenia występują w obszarze poddanym największym zmianom kształtu, czyli w miejscu

zaokrąglenia korony protezy wewnątrznaczyniowej. Wymiar tego element pierścienia implantu zwiększa się razem ze zmniejszeniem rozmiaru wszczepu, co powoduje spiętrzenie naprężeń. Naprężenia w koronie wynoszą od 0,05 MPa, w miejscach niepodlegającym dużemu obciążeniu, oraz od 3,04 MPa do 11,00 MPa w regionie promienia zaokrąglenia.

Drugi etap weryfikacji zaproponowanej metody to badania eksperymentalne. Ze względu na uwarunkowania technologiczne wytworzono formę dla protezy wewnątrznaczyniowej o średnicy 3,0 mm, którą zaprojektowano metodą dwuetapową. Metodą mikrowtrysku przygotowano stent o średnicy 3,0 mm o postaci geometrycznej projektowanej bez wykorzystania metody dwuetapowej oraz stent o średnicy 3,0 mm o postaci geometrycznej projektowanej z wykorzystaniem metody dwuetapowej. Na rys. 4.20. przedstawiono prototypowe postaci geometryczne, natomiast prototypy stentów, wytworzone metodą mikrowtrysku, przedstawiono na rys. 4.21.



Rys. 4.20. Stent o średnicy 3,0 mm o postaci geometrycznej projektowanej:
a) bez wykorzystania metody dwuetapowej, b) z wykorzystaniem metody dwuetapowej



Rys. 4.21. Stenty o średnicy 3,0 mm wytworzone metodą mikrowtrysku:
a) bez wykorzystania metody dwuetapowej, b) z wykorzystaniem metody dwuetapowej

Badania eksperymentalne przedstawiono w rozdziałach 6.4 oraz 6.5.

Wyniki prac obejmujące opracowanie metody dwuetapowej wraz z zastosowaniem techniki cyfrowej korelacji do badań eksperymentalnych zostały opublikowane w międzynarodowym czasopiśmie naukowym [124].

5. CYFROWA KORELACJA OBRAZU

Wśród rozwijających się nowoczesnych metod optycznych [62], pozwalających na bezstykowe testy w obszarze badań mechanicznych, wyróżnia się metoda cyfrowej korelacji obrazów (*Digital Image Correlation* – DIC) [160]. Jest to bezkontaktowa technika pomiarów przemieszczeń i odkształceń w czasie rzeczywistym, oparta na korelacji obrazów wysokiej rozdzielczości wykonywanej w trakcie obciążania elementu badanego. Seria zdjęć, sporządzona przez kamery o wysokiej rozdzielczości w trakcie obciążania układu, podlega analizie z wykorzystaniem oprogramowania bazującego na algorytmie korelacji [160]. Następnie wyniki prezentowane są jako barwne mapy przemieszczeń oraz odkształceń. Technika ta pozwala na pomiary zarówno w przestrzeni jedno-, dwu- jak i trójwymiarowej. Również w przestrzeni trójwymiarowej możliwe jest uzyskiwanie wyników obrazujących stan deformacji i odkształceń.

Metoda pozwala na doświadczalne określenie stanu deformacji i odkształcenia dla dowolnego stanu obciążenia, zarówno w przypadku obciążeń statycznych, jak i dynamicznych, gdzie obciążenia mogą być realizowane na drodze oddziaływań mechanicznych, a także w inny sposób (np. obciążenia termiczne, termo-mechaniczne, elektro-termo-mechaniczne, czy też innych zjawisk sprzężonych).

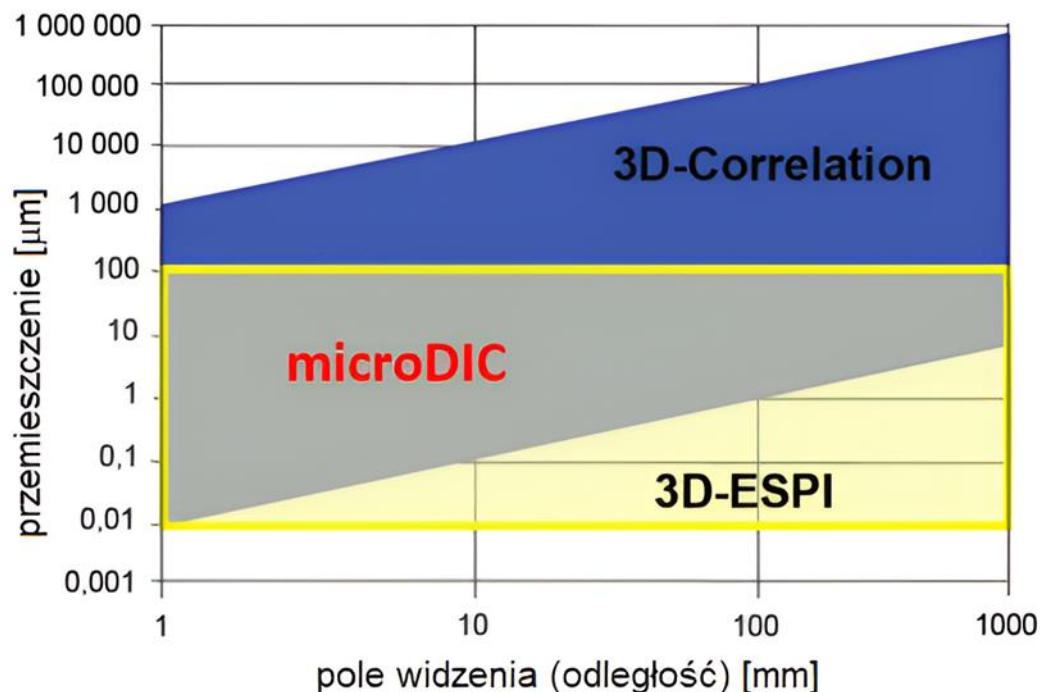
Również materiał testowanych elementów nie stanowi ograniczenia. Metoda może być wykorzystywana w badaniach elementów wykonanych z różnorodnych materiałów m.in. polimerów, metali, tkanek biologicznych [139] oraz o różnych strukturach m.in. strukturach porowatych czy strukturach kompozytowych [134].

Cyfrowa korelacja obrazu dostarcza również informacji o parametrach oraz własnościach mechanicznych materiału badanego elementu, takich jak moduł Younga czy współczynnik Poissona [97].

Ważną zaletą metody cyfrowej korelacji obrazu, z punktu widzenia niniejszej pracy, jest sposób prezentacji wyników pomiaru. Wyniki, przedstawiane w formie barwnych map, pozwalają na bezpośrednie porównywanie z wynikami symulacji numerycznych wykonywanych metodą elementów skończonych [153].

W większości zastosowań wymiary testowanych elementów dotyczą obszarów makroskali. W zakresie mikroskali dotychczas stosowano elektroniczną interferometrię plamkową (*Electronic Speckle Pattern Interferometry* – ESPI). W niniejszej pracy

zastosowano nową technikę w dziedzinie mechaniki – microDIC przedstawioną w rozdziale 5.1.1. oraz 6.2.4. Na rys. 5.1. znajdują się obszary zastosowania DIC, microDIC oraz ESPI.

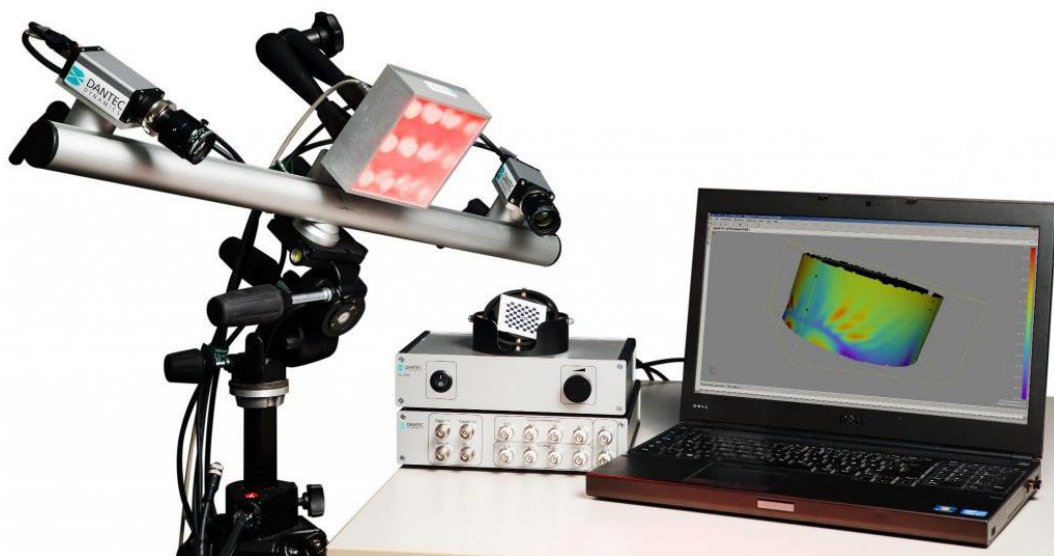


Rys. 5.1. Obszary zastosowania metody DIC i ESPI [96]

5.1. Systemy stosowane w metodzie cyfrowej korelacji obrazu

Standardowy system pomiarowy DIC Q400 składa się z dwóch kamer o wysokiej rozdzielczości (obecnie standard to rozdzielczość 5Mpx), wysokowydajnego oświetlacza typu LED, kontrolera akwizycji danych (DAQ) umożliwiającego synchronizację i wyzwalanie kamer za pomocą zewnętrznych urządzeń pomiarowych, sygnałów wejściowych i danych wyjściowych oraz komputera wraz z oprogramowaniem. W przypadku systemu firmy Dantec Dynamics, z którego korzystano w ramach niniejszej pracy, jest to oprogramowanie Istra 4D.

Przykład podstawowego systemu cyfrowej korelacji obrazu przedstawiono na rys. 5.2.



Rys. 5.2. System cyfrowej korelacji obrazu [214]

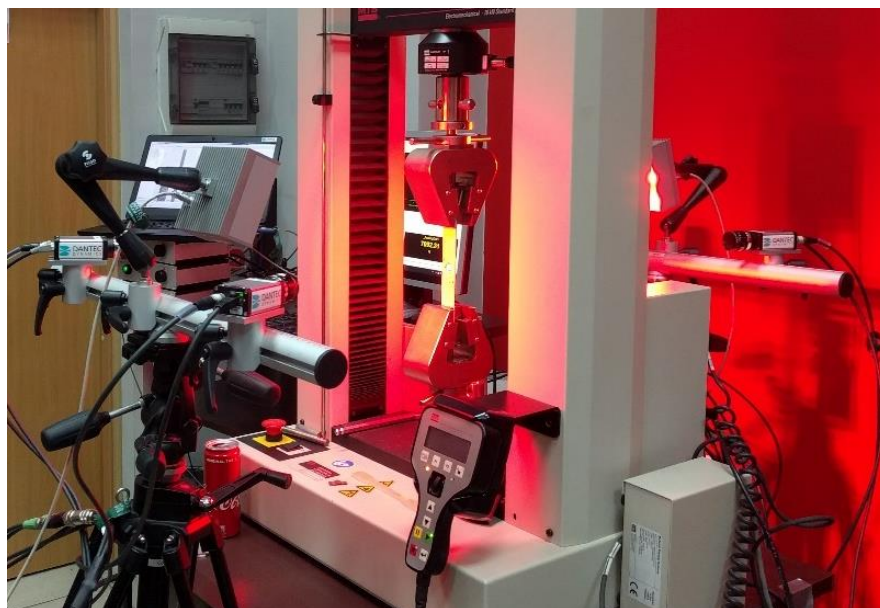
W zależności od liczby kamer wchodzących w skład DIC wyodrębniamy systemy 2D-DIC, stereo-DIC oraz systemy wielokamerowe. Pojedyncza kamera pozwala uzyskać wyniki tylko w płaszczyźnie dwuwymiarowej (2D-DIC). Dzięki konfiguracji, w której występuje wiele kamer, można uzyskać stereoskopowy, trójwymiarowy obraz (stereo-DIC) [80]. Stereoscopia jest techniką obrazowania, która daje iluzję widzenia przestrzennego. Metoda oparta jest na działaniu podobnym do tego, które wykonuje ludzki mózg. Proces ten polega na składaniu obrazów pochodzących z oka prawego oraz lewego. Wizja, uzyskana w wyniku tej czynności, może być na dalszym etapie uzupełniania i korygowana przez mózg [31]. W technice trójwymiarowej cyfrowej korelacji obrazu wykorzystujemy minimum dwie kamery ustawione względem siebie, zapewniając następujące parametry [160]:

- ostrość kamer, co zapewni odpowiednią jakość zdjęć,
- orientację kamer zapewniającą usunięcie błędu paralaksy oraz uzyskanie wysokiej rozdzielczość,
- odległość kamer od obiektu – związana z koniecznością uchwycenia całego obszaru pomiarowego, który zależy od rozmiaru oraz kształtu badanego elementu,
- odległość kamer od siebie nawzajem – wraz ze wzrostem dystansu uzyskuje się lepszą głębię ostrości, ale dochodzi również do ograniczenia pola widzenia,
- warunki oświetleniowe – pozwalające na otrzymanie wyraźnych i kontrastowych obrazów. Dotyczy to zarówno zamocowania kamer, w sposób niewywołujący

powstawania cieni na rejestrowanym widoku, jak i wymogu montażu dodatkowych źródeł światła, przykładowo w postaci światłowodu lub lampy LED. Polecane jest jednolite, rozproszone oświetlenie, które powoduje równomierne oświetlenie powierzchni testowanej próbki oraz minimalizuje powstawanie zaciemnionych obszarów i odbić,

- ogniskową obiektywu – ten parametr ma związek z głębią ostrości i w przypadku stereo-DIC powinien mieć taką samą wartość dla obu okularów,
- konieczność ograniczenia drgań przenoszonych na kamery,
- możliwość przeprowadzenia kalibracji dla obu kamer – przeprowadzona za pomocą wzorców kalibracji. Na początku płytki kalibracyjne umieszcza się przed obiektywem, a następnie wykonuje serię zdjęć. Pozwala to na ustalenie zależności między przemieszczeniami rejestrowanymi a przemieszczeniami fizycznymi w ramach deformacji badanego elementu. Takie działanie ma na celu uzyskanie dokładnych pomiarów w dedykowanym oprogramowaniu [151].

Możliwe jest stosowanie większej liczby kamer. Pozwala to na obserwację większej powierzchni o bardziej skomplikowanym kształcie, a także zwiększa dokładność pomiaru (rys. 5.3.). Zwielowokrotnienie liczby kamer pozwala również na obserwację obiektu w pełnym zakresie 360° . Obrazy rejestrowane przez obiektywy są w następnym kroku składane w trójwymiarowy widok. Stosuje się do tego specjalne oprogramowanie, które służy również do analizy uzyskanych wyników [80].



Rys. 5.3. Układ wielokamerowy (cztery kamery)

Drugą częścią składową systemu cyfrowej korelacji obrazu jest kontroler DAQ& triggering z wbudowanym przetwornikiem. Dzięki zastosowaniu tego sprzętu istnieje możliwość podłączenia przyrządów pomiarowych, nagrywania procedur wyzwalań oraz wczytywania i synchronizacji sygnałów ze źródeł zewnętrznych. Kontroler ma zazwyczaj wejścia analogowe, które umożliwiają korelację oraz eksport pomiarów w czasie rzeczywistym. Pozwala to na rejestrację obrazów w określonych odstępach czasu, podczas procesu deformacji próbki. Częstotliwość, z którą wykonuje się zdjęcia oraz ich liczba są podyktowane przez szybkość odkształcania badanego elementu, a także wymaganą dokładność analizy. Stosowanie kontrolera umożliwia również ocenę, wyświetlanie, a następnie wysyłanie danych do innych urządzeń. Przykładem może być przekazanie wyników pomiarów, uzyskanych w oprogramowaniu do analizy obrazów, do zewnętrznego czujnika maszyny wytrzymałościowej, na której przeprowadzany jest test [214].

Ostatnim wymaganym komponentem jest komputer z odpowiednim oprogramowaniem. Oprogramowanie zapewnia zbieranie obrazów, ich przetwarzanie oraz analizę przemieszczeń i odkształceń badanego elementu, również w czasie rzeczywistym. Wszystkie dane są analizowane w systemie za pomocą algorytmów śledzących ruch znaczników lub wzorów.

Cyfrowa korelacja obrazu pozwala na ocenę stanu deformacji oraz stanu odkształceń. Zestawienie wyników otrzymanych w eksperymencie obejmuje informacje dotyczące: kształtu badanego elementu, wyznaczonych odkształceń i naprężeń oraz własności mechanicznych. Uwzględnia ponadto dane, które można wyeksportować do programów CAD. Rezultaty mogą być przedstawione w formie zarówno wykresów czasowych i przestrzennych, jak i barwnych map [218].

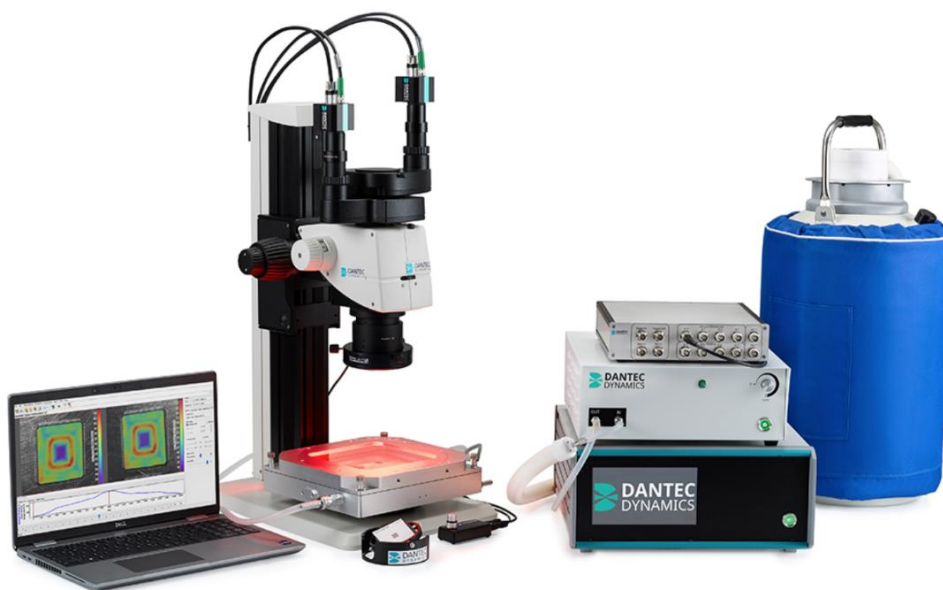
5.1.1. MicroDIC

W ciągu ostatnich lat metoda cyfrowej korelacji obrazu została rozszerzona o wykorzystanie mikroskopu stereoskopowego, co rozszerzyło zakres stosowalności o zakres mikroskali.

Zakres stosowalności systemu DIC w skali makro w przypadku badań eksperymentalnych stentów, na podstawie prowadzonych wstępnych testów, osiąga granicę możliwości pomiarowych przy protezach wewnątrznaczyniowych o średnicach

powyżej 6,0 mm. Stenty o mniejszych średnicach są zbyt małe, aby z powodzeniem stosować technikę DIC w skali makro. W prowadzonych eksperymentach podjęto prace badawcze nad możliwością adaptacji systemu microDIC, który w podstawowym zastosowaniu producent przeznaczył do badań termicznych z zakresu wyznaczania współczynnika rozszerzalności cieplnej czy też odkształceń termicznych występujących w elementach mikroelektroniki.

System cyfrowej korelacji obrazu w skali mikro do pomiarów CTE (współczynnika rozszerzalności cieplnej) przedstawiono na rys. 5.4.



Rys. 5.4. System cyfrowej korelacji obrazu w skali mikro, thermalDIC firmy DantecDynamics [218]

Jak przedstawiono na rys. 5.4. poza zestawem do rejestracji i analizy obrazów oraz kontrolerem DAQ & triggering, w wyposażeniu stanowiska znajduje się mikroskop stereoskopowy. Mikroskop stereoskopowy jest rodzajem mikroskopu optycznego. Jego zasada działania opiera się o dwie soczewki, z których każda generuje nieco inny obraz dla danego toru optycznego. Dzięki temu, obserwując analizowany element, widzimy go nie tylko w powiększeniu, ale także trójwymiarowo [199]. Oczywiście, dla danego mechanizmu niezbędna jest korekcja zniekształceń nieparametrycznych, wynikających głównie z nachylenia obiektywu mikroskopu. Sam mikroskop musi mieć odpowiednią rozdzielczość, a także zakres powiększenia, aby móc uchwycić wyraźne obrazy testowanego elementu w mikroskali. Korzystne są także dodatkowe funkcje, szczególnie

zmotoryzowany stolik, który pozwala na kontrolę ostrości widoku oraz precyzyjne pozycjonowanie próbki [161].

Kamera w microDIC różni się nieco od kamer stosowanych w standardowych systemach korelacji obrazu. Zaleca się stosowanie kamer o wysokiej rozdzielczości z przeznaczeniem do mikroskopii. Jedną z niezbędnych cech tego rodzaju oprzyrządowania jest zdolność do wykonywania bardzo dużej liczby zdjęć w ciągu sekundy. Jest to związane z koniecznością dokładnej rejestracji szybkich deformacji [152]. Kolejny wymóg dotyczy właściwej synchronizacji między kamerą a mikroskopem, której celem jest precyzyjne pozyskiwanie obrazu. W tym przypadku kalibracja obejmuje obrazowanie wzorców kalibracyjnych, o znanych wartościach przemieszczeń, przy zadanym poziomie powiększenia. Standardowo, takie wykorzystanie danych kalibracyjnych pozwala na uzyskanie dokładnych wyników podczas analizy w dedykowanym oprogramowaniu [87].

Przedstawiony na rys. 5.4. układ pomiarowy ze względu na zwartą budowę, a także brak urządzenia do obciążania stentu oraz pomiaru siły obciążającej, nie nadaje się wprost do testów prowadzonych w ramach niniejszej pracy. Na bazie przedstawionego rozwiązania, w prowadzonych pracach badawczych, opracowano stanowisko pomiarowe bazujące na systemie microDIC do badań mechanicznych protez wewnątrznaczyniowych. Takie podejście jest jednym z pierwszych oryginalnych zastosowań w tym obszarze, zwiększając zakres stosowalności techniki pomiarowej, jaką jest cyfrowa korelacja obrazów. Opracowane stanowisko badawcze do pomiarów stentów zapewniające odpowiednią dokładność pomiaru zostało przedstawione w rozdziale 6.2.4.

5.2. Przygotowanie powierzchni, wzór plamkowy

W metodzie cyfrowej korelacji obrazów badana struktura powinna mieć odpowiednią teksturę powierzchni lub naniesiony odpowiedni wzór plamkowy (tzw. *speckle pattern*), który umożliwia skuteczną obserwację i analizę pola deformacji. Można go nanieść różnymi technikami: za pomocą sprayu albo stempla lub wydrukować przy użyciu drukarki. Zazwyczaj jest to wzór plamkowy o jednolitym rozmiarze kropek, które są losowo rozmieszczone [140].

Cechami charakterystycznymi typowego wzoru plamkowego są:

- rozmiar, który powinien wynosić od 3 do 5 pikseli zarówno dla plamek jasnych, jak i ciemnych,
- zmienność losowa, która pozwala na jednoznaczną identyfikację obszarów obrazu,
- jakość, której utrzymanie jest konieczne ze względu na błędy korelacji,
- gęstość wzoru, która powinna wynosić 50,0% plamek jasnych oraz tyle samo plamek ciemnych w każdym analizowanym obszarze,
- wykończenie, które powinno być matowe, aby nie powodować odbłasków [17].

Warstwa nanoszonego motywu powinna być równomierna oraz stosunkowo cienka i podatna, by nie powodować zmiany zachowania badanego elementu, odwzorowując deformację powierzchni próbki. Pokrycie musi przylegać przez cały czas badania do testowanej części. Czynnikiem dyskwalifikującym wzór są rysy, smugi oraz ciała obce [160].

W przypadku małych elementów, jakimi są stenty, jest to zadanie trudne i standardowe metody nanoszenia wzoru w tym przypadku zawodzą. W badaniach testowano różne metody i zdecydowano się na zastosowanie aerografu oraz urządzenia do pokrywania elementów odpowiednią strukturą w przypadku skanowania skanerami 3D.

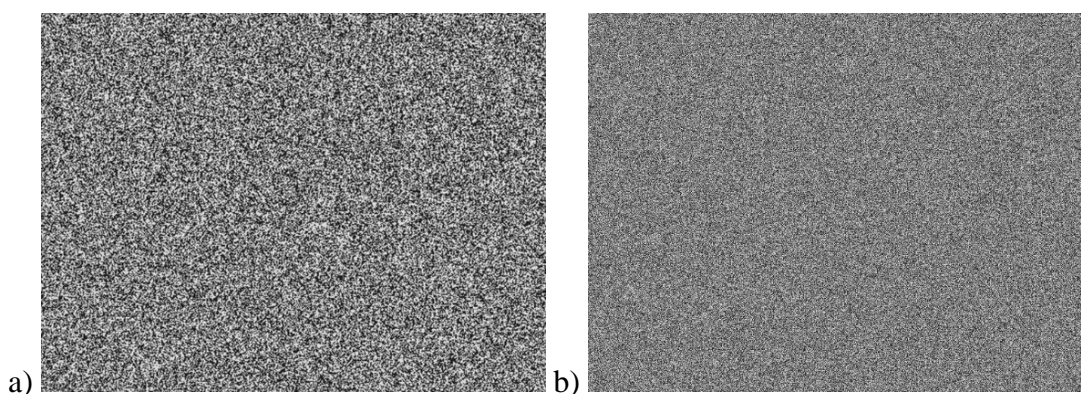
Metoda malowania aerografem polega na równomiernym pokryciu powierzchni wybranej części za pomocą rozpylenia farby przez strumień powietrza. Główną zaletą zastosowania techniki, zapożyczonej z malowania lub zdobienia przedmiotów, jest fakt precyzyjnej kontroli nad rozmiarem nanoszonej plamki. Sam aerograf jest sprzętem umożliwiającym precyzyjne nanoszenie powłoki lakieru m.in. na elementy o niewielkich rozmiarach. Wśród jego głównych części składowych można wymienić korpus z wbudowanym pojemnikiem na farbę, iglicę, spust, dyszę oraz ciąg kanałów odpowiedzialnych za doprowadzenie farby i powietrza [48]. Części składowe aerografu umożliwiają sterowanie mocą strumienia oraz regulację wielkości plamki, co pozwala na precyzyjne generowanie odpowiedniego wzoru.

Drugie urządzenie, zapożyczone z technik skanowania 3D, charakteryzuje się możliwością rozpylania proszku o ściśle określonym rozmiarze ziarna. Zastosowane przyrządy do nanoszenia wzoru plamkowego przedstawia rys. 5.5.



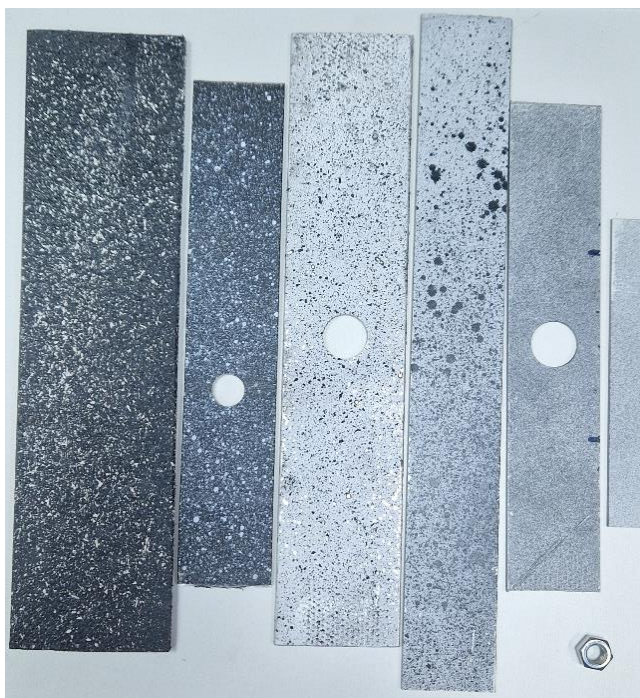
Rys. 5.5. Przyrządy do nanoszenia wzoru plamkowego:
a) aerograf Infinity Harder&Steenbeck, b) rozpylacz proszku firmy 3M

Podczas nanoszenia brano pod uwagę podstawowe wytyczne [80], takie jak odpowiednia jakość wzoru oraz gęstość i zmienność losowa nanoszonych plamek. Jakość wzoru plamkowego może być porównywana z wzorcami, które generuje oprogramowanie Istra 4D jako referencyjne. Przykładowy wzór referencyjny dla rozdzielczości 0,5 Mpx i 5Mpx przedstawiono na rys. 5.6.



Rys. 5.6. Referencyjne wzory plamkowe: a) 0,5 Mpx, b) 5 Mpx

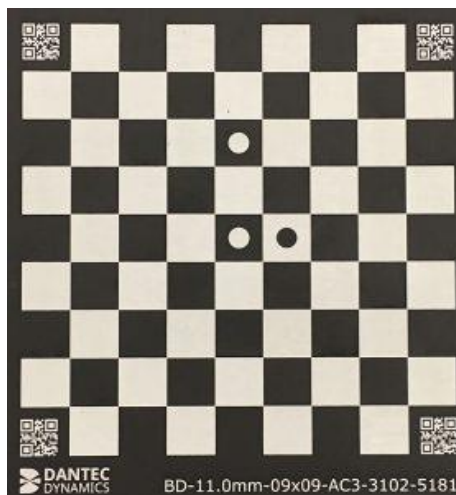
Przykładowe próbki z naniesionym wzorem plamkowym przedstawia rys. 5.7.



Rys. 5.7. Próbki z naniesionym wzorem plamkowym

5.3. Kalibracja systemu pomiarowego DIC oraz microDIC

Ważnym etapem pomiaru jest proces kalibracji układu, na podstawie której system określa m.in. położenie kamer w globalnym układzie współrzędnych, odległość od obiektu, kąty obserwacji [4, 196]. Kalibracja jest wykonywana w wyniku procedury korelacji dla znanego obiektu, którym jest najczęściej płytka wzorcowa z odpowiednio przygotowanym wzorem o znanych rozkładach znaczników (rys. 5.8.). W metodzie DIC przed procesem kalibracji należy wyregulować wewnętrzne parametry kamery, takie jak przysłonę, ogniskową, zniekształcenie obiektywu, jak również zewnętrzne czynniki, wśród których można wymienić orientację kamer, a także odległość kamer od obiektu i od siebie nawzajem [88]. Kalibracja powinna odbywać się w ustabilizowanej temperaturze zewnętrznej oraz ustabilizowanej temperaturze pracy sensorów optycznych kamer. Po przeprowadzeniu kalibracji zmiana powyższych parametrów jest niemożliwa.

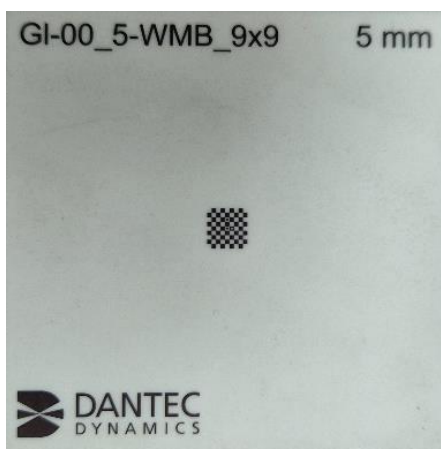


Rys. 5.8. Przykładowy wzorec kalibracji [211]

Poprawnie skalibrowany układ umożliwi przeprowadzenia badań doświadczalnych wraz z równoczesnym obrazowaniem techniką cyfrowej korelacji obrazu, zapewniając wysoką dokładność i rozdzielczość pomiaru [118].

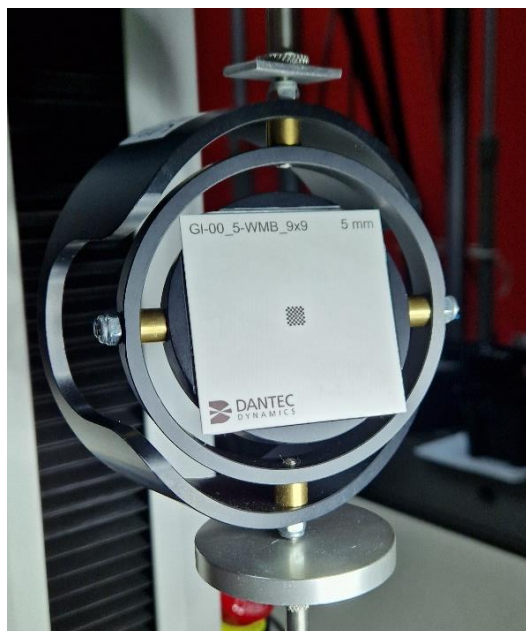
Ogólnie procedura kalibracji powinna być czynnością łatwą i szybką do wykonania. W przypadku badań w skali makro procedura kalibracji należy do nieskomplikowanych czynności standardowych. W przypadku skali mikro, ze względu na małe wymiary płytki kalibracyjnej (zazwyczaj poniżej 5,0 mm), odpowiednie spozycjonowanie oraz utrzymanie płytki w jednej pozycji w trakcie etapów kalibracji zaczynają stanowić dodatkowe czynniki wpływające na stopień trudności wykonania pomiarów.

W przypadku skali mikro stosowanej dla stentów, jako płytkę kalibracyjną stosowano płytkę GI-00_5-WMB_9x9 5 mm (rys. 5.9.).



Rys. 5.9. Płytkę kalibracyjną GI-00_5-WMB_9x9 5 mm stosowaną w kalibracji systemu do badań stentów

Sama procedura kalibracji w skali mikro wymaga mocowania płytki kalibracyjnej w specjalnym przyrządzie (rys. 5.10.), umożliwiającym różne położenia płytki względem obiektywu mikroskopu oraz stabilność położenia w trakcie wykonywania zdjęć kalibracyjnych. Ręczna kalibracja, jaka jest stosowana w systemach makro, tutaj jest niemożliwa ze względu na brak możliwości uzyskania stabilnych, precyzyjnych obrazów.



Rys. 5.10. Specjalny uchwyt do kalibracji, wraz z płytką kalibracyjną, zamocowany na stanowisku badawczym

6. BADANIA EKSPERYMENTALNE WYBRANYCH ZAGADNIĘĆ PROCESU IMPLANTACJI STENTU BIODEGRADOWALNEGO

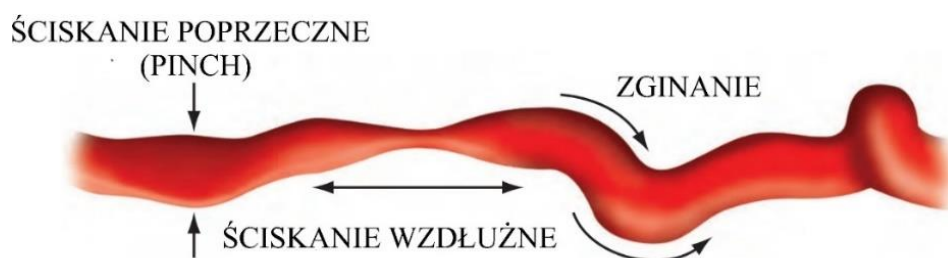
Badania doświadczalne prowadzone w ramach niniejszej pracy miały na celu:

1. wyznaczenie krzywych i własności mechanicznych materiału stosowanego do wytworzenia stentu, aby wyznaczyć dane materiałowe do symulacji numerycznych,
2. wyznaczenie własności mechanicznych stentów biodegradowalnych, które wytworzono zgodnie z postacią geometryczną, uzyskaną stosując metodę dwuetapowego procesu projektowania (implanty o średnicy 3,0 mm),
3. zbadanie możliwości zastosowania metody cyfrowej korelacji obrazów w skali mikro (microDIC) w badaniach stentów,
4. określenie własności mechanicznych stentów biodegradowalnych, w celu weryfikacji symulacji numerycznych,
5. zbadanie przydatności DIC oraz microDIC do walidacji modeli numerycznych protez wewnątrznaczyniowych oraz weryfikacji wyników symulacji numerycznych.

W celu wyznaczenia parametrów materiału wykorzystanego do wytworzenia stentów z tworzywa, z którego produkowane są protezy wewnątrznaczyniowe, przygotowano próbki do testów w postaci próbek wiósełkowych. Testem, który przeprowadzono w celu uzyskania krzywych materiałowych, była statyczna próba rozciągania. Eksperymenty przeprowadzono zgodnie z normą PN-EN ISO 527-1:2020-01. Badania eksperymentalne próbek przeprowadzono w temperaturze pokojowej oraz w temperaturze pracy w komorze termicznej.

Testy wykonane w ramach badań doświadczalnych protez wewnątrznaczyniowych przyjęto na podstawie propozycji eksperymentów zawartych w opracowaniu jednego z głównych producentów protez wewnątrznaczyniowych – firmy W.L.Gore&Associates, Inc. Zgodnie z opracowaniem [217], sprawdzono głównie zachowanie protez wewnątrznaczyniowych podczas typowych zdarzeń, które mają miejsce podczas procesu implantacji. Wówczas wszczep deformuje się, aby przejść przez żyły oraz tętnice, aż do miejsca zwężenia naczynia krwionośnego. Z punktu widzenia mechaniki

są to typowe przypadki wytrzymałościowe takie jak ściskanie, rozciąganie, zginanie, które mają miejsce w trakcie zabiegu angioplastyki balonowej z umieszczeniem stentu (rys. 6.1.).



Rys. 6.1. Obciążenia występujące podczas procesu implantacji stentu [217]

Badania eksperymentalne, które wykonano w celu określenia zachowania się stentu podczas implantacji oraz jego własności mechanicznych to:

1. ściskanie poprzeczne (pinch),
2. ściskanie wzdłużne,
3. badanie sił radialnych.

Ze względu na zbyt małą długość wytworzonych implantów medycznych nie było możliwości przetestowania protez wewnątrznaczyniowych na zginanie. Dlatego podjęto decyzję o wprowadzeniu dodatkowego eksperymentu, który pozwolił na zmierzenie sił potrzebnych do zredukowania średnicy stentu i wykorzystania wyników do weryfikacji symulacji numerycznych. Pomiar sił radialnych jest również standardowym testem badającym odporność protez wewnątrznaczyniowych na obciążenia mechaniczne występujące w trakcie ich normalnej pracy.

6.1. Wytworzenie prototypów stentów biodegradowalnych

W ramach projektu „Technologia otrzymywania stentów naczyniowych nowej generacji metodą mikrowtrysku” prowadzonego przez Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych w Zabrze opracowano oraz wytworzono stenty w oparciu o wstępną postać geometryczną protez wewnątrznaczyniowych o średnicach 6,0 mm, 5,4 mm i 3,0 mm. W ramach prac związanych z dysertacją opracowano nową postać geometryczną dla stentu wieńcowego o średnicy 3,0 mm, którego postać geometryczna została przygotowana już zgodnie z zaproponowaną dwuetapową metodą projektowania.

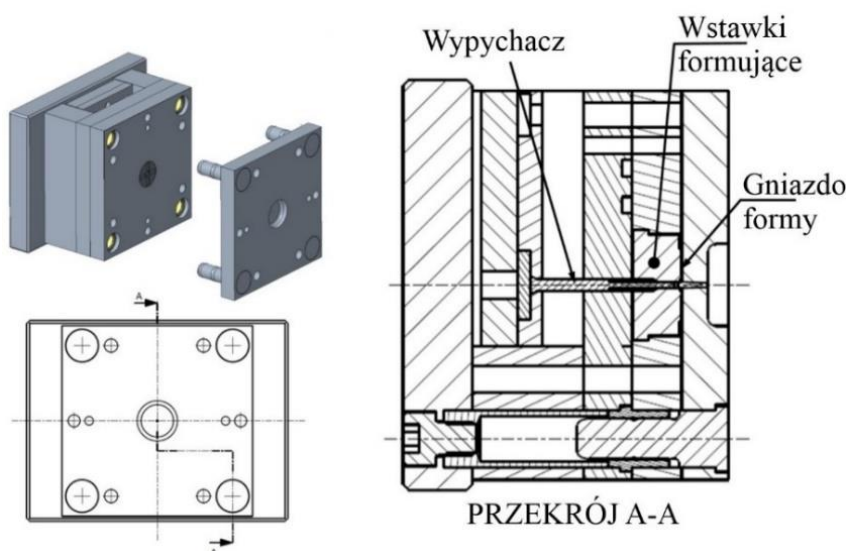
Pozwoliło to porównać własności dwóch stentów o średnicy 3,0 mm różniących się postacią geometryczną. Testy zostały przeprowadzone zarówno za pomocą symulacji numerycznych, jak również badań eksperymentalnych.

Implanty zostały wykonane metodą mikrowtrysku na mikrowtryskarce MicroPower 15 t, firmy Wittmann-Battenfeld (rys. 6.2.). Sam proces mikrowtrysku, jak również badania nad biodegradowalnymi materiałami prowadzone były niezależnie od prac objętych niniejszą pracą doktorską przez zespoły CMPW i zostały zaprezentowane m.in. w publikacjach [6, 38, 55, 84, 169].



Rys. 6.2. MicroPower 15 t [219]

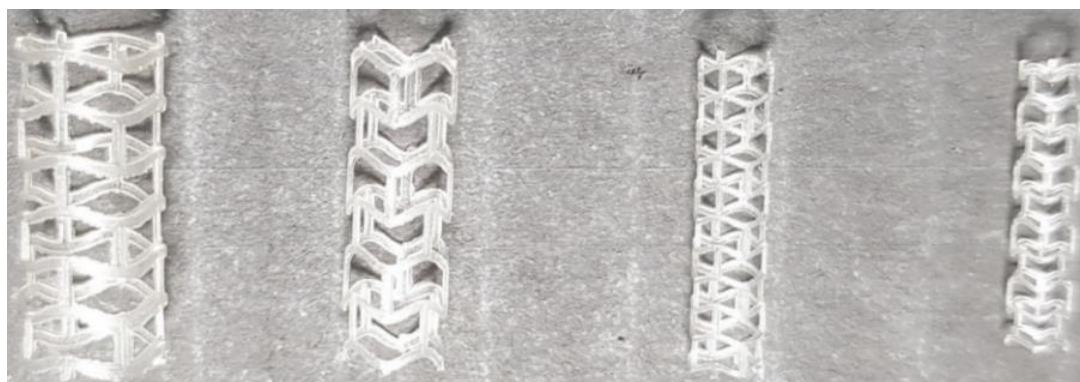
Na rys. 6.3. znajduje się schemat budowy przykładowej formy stosowanej do wtrysku elementów w skali mikro, która składa się z dwóch części.



Rys. 6.3. Forma wtryskowa [222]

Pierwszą składową jest podstawa formy wyposażoną w systemy zapewniające wtrysk, chłodzenie oraz rozprowadzanie ciepła. Drugim elementem tworzącym jest wkład formy z kanałami rozprowadzającymi wtłoczone tworzywo sztuczne.

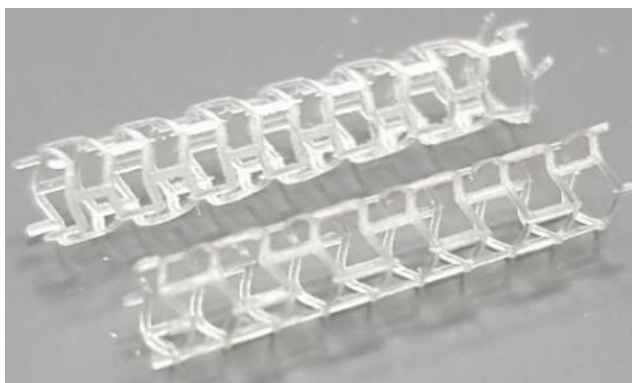
Stenty wytworzono z identycznej mieszanki jak próbki, które poddano statycznej próbie rozciągania. Prototypy implantów wykonanych techniką mikrowtrysku przedstawiono na rys. 6.4.



Rys. 6.4. Modele stentów wytworzone za pomocą mikrowtrysku

Na rys. 6.4. można zauważyć modele protez wewnątrznaczyniowych przeznaczone do naczyń obwodowych (średnica 6,0 mm oraz 5,4 mm) oraz wieńcowych (średnica 3,0 mm).

W przypadku stentów wieńcowych – wykonano dwa typy implantów o średnicy 3,0 mm (rys. 6.5.).



Rys. 6.5. Stenty o średnicy 3,0 mm różniące się geometrią

Różnice w konstrukcji implantów o średnicy 3,0 mm po zastosowaniu metody dwuetapowej polegały m.in. na odpowiednim skróceniu i pogrubieniu pomostu łączącego korony, modyfikacji promieni przejścia oraz zmianie szerokości i grubości elementów korony. Pomost został skrócony tak, aby na tej samej długości wszczepu, znalazły się trzy przęsła więcej. Taka zmiana modelu stentu powinna spowodować większą sztywność implantu, a zarazem zapewnić pełne wykorzystanie przestrzeni projektowej. To z kolei zwiększa wytrzymałość protezy wewnątrznaczyniowej na siłę generowaną przez naczynie, w którym zostanie umieszczony. Również ten aspekt badano podczas badań eksperymentalnych oraz symulacji numerycznych.

6.2. Stanowiska badawcze

6.2.1. Badanie własności materiałowych tworzywa

Do zbadania własności materiałowych tworzywa stosowanego do wytwarzania stentów zastosowano:

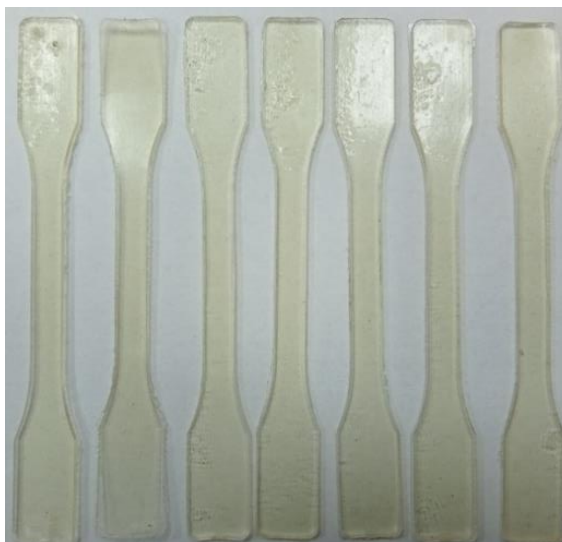
- uniwersalną maszynę wytrzymałościową Instron Electropuls E10000 wyposażoną w głowicę siły 10kN oraz typowy układ szczęk,
- komorę termiczną Eurotherm 3200,
- ekstensometr do pomiarów odkształceń.

Stanowisko badawcze przedstawiono na rys. 6.6.



Rys. 6.6. Stanowisko do badań własności mechanicznych tworzywa

Materiałem, który posłużył do produkcji protez wewnątrznaczyniowych, był poli-L-laktyd o masie cząsteczkowej równej 250 kD. [124]. Materiał oraz próbki do testów zostały wytworzone w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN. Próbki płaskie o kształcie „wiosełka” przeznaczone do badań przedstawia (rys. 6.7.).

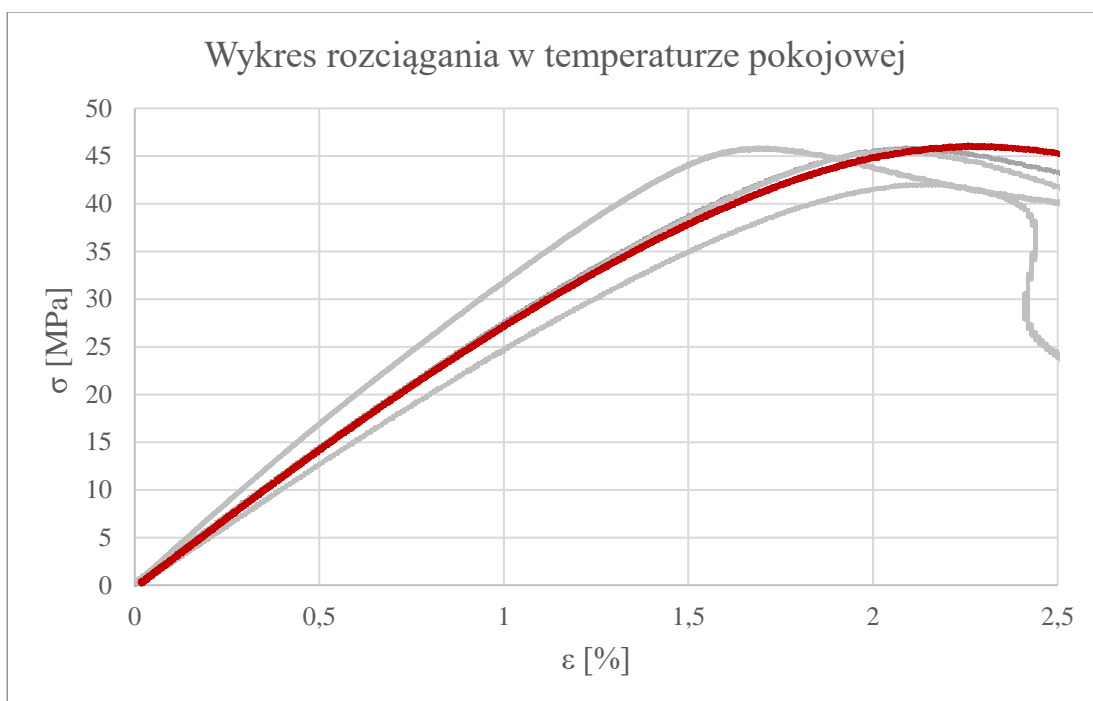


Rys. 6.7. Próbki do badań

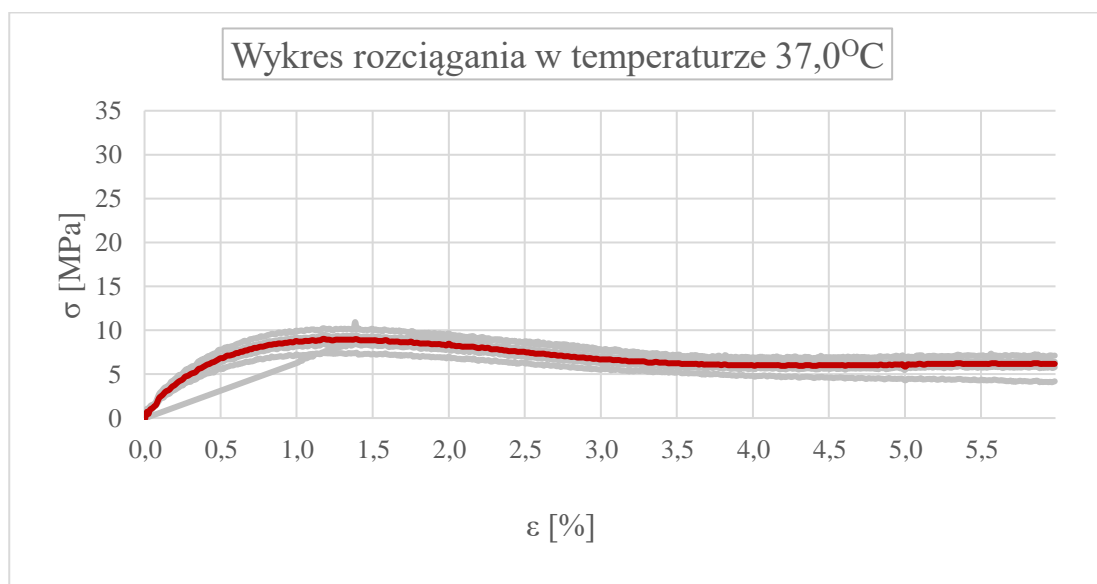
Głównym celem badań było uzyskanie krzywych materiałowych oraz parametrów wytrzymałościowych dla wytworzonego materiału.

Badania wykonywano w komorze termicznej w dwóch temperaturach. Pierwszą ustaloną temperaturą, była temperatura otoczenia wynosząca około 21,0°C. Drugą – temperatura eksploatacji stentów, która jest równa 37,0°C. Testy zostały przeprowadzone dla pięciu próbek. Na wykresach przedstawiono krzywe dla poszczególnych prób oraz krzywą opracowaną na podstawie wartości średnich.

Na podstawie badań doświadczanych, wykonanych w temperaturze pokojowej, uzyskano krzywe naprężenie-odkształcenie przedstawione na rys. 6.8. Natomiast na podstawie badań doświadczanych wykonanych w temperaturze 37,0°C uzyskano krzywe naprężenie-odkształcenie przedstawione na rys. 6.9.



Rys. 6.8. Krzywe naprężenie-odkształcenie uzyskane w trakcie statycznej próby rozciągania w temperaturze pokojowej



Rys. 6.9. Krzywe naprężenie-odkształcenie uzyskane w trakcie statycznej próby rozciągania w temperaturze 37,0°C

Do wyznaczenia modułu Younga wykorzystano zależności zawarte w normie PN-EN ISO 527-1:2020-01 [221]:

$$E = \frac{\sigma_1 - \sigma_2}{\varepsilon_1 - \varepsilon_2}, \quad (3)$$

gdzie:

E – moduł Younga [MPa],

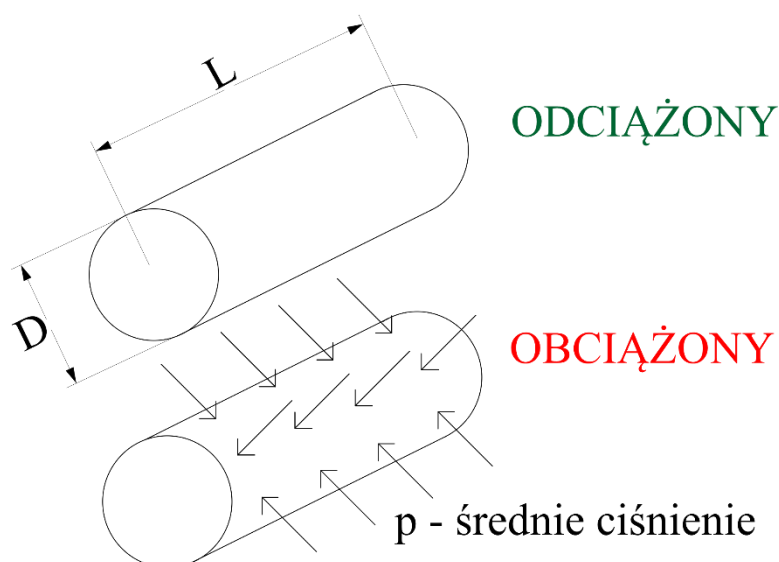
σ_1 – naprężenia mierzone przy przyjętej wartości odkształcenia ε_1 [MPa],

σ_2 – naprężenia mierzone przy przyjętej wartości odkształcenia ε_2 [MPa].

Na podstawie wykonanych prób materiałowych określono średnią wartość modułu Younga wynoszącą 40,0 MPa w temperaturze 37,0°C oraz 2680,0 MPa w temperaturze otoczenia. Niski moduł Younga w zakresie temperatur powyżej 37,0°C związany jest z przejściem próbek przez temperaturę zeszklenia i uzyskania przez materiał stanu wysokoelastycznego [119].

6.2.2. Pomiar sił radialnych

Jednym z istotnych parametrów, określających własności mechaniczne stentu, jest siła radialna. Siła radialna (promieniowa) definiowana jest jako średnie ciśnienie na powierzchni obciążonego obiektu pomnożone przez pole powierzchni (rys. 6.10.).



Rys. 6.10. Odciążony walec oraz obiekt z zadaniem średnim ciśnieniem [216]

Równanie na siłę radialną można zapisać jako [216]:

$$F_{\text{rad}} = p \cdot \pi \cdot D \cdot L, \quad (4)$$

gdzie:

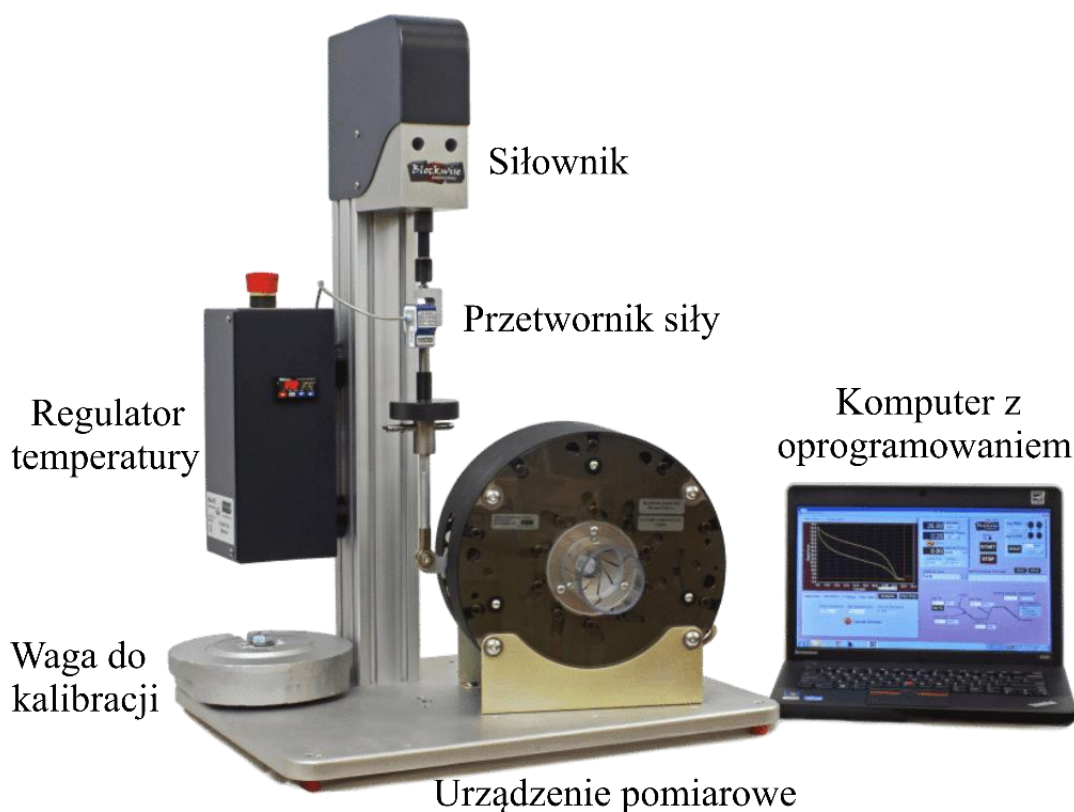
F_{rad} – siła radialna [N],

p – średnie ciśnienie na powierzchni obiektu [MPa],

D – średnica obiektu [mm],

L – długość obiektu [mm].

Badanie sił radialnych implantu medycznego przeprowadza się na specjalnych stanowiskach badawczych. Jednym z urządzeń, służących do tego typu testów, jest maszyna do pomiaru sił promieniowych firmy Blockwise Engineering LLC, model TTR2, przedstawiona na rys. 6.11.



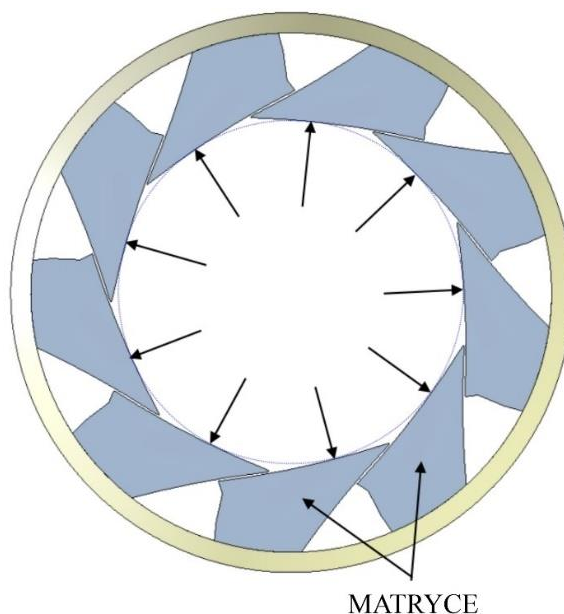
Rys. 6.11. Urządzenie do pomiaru sił radialnych [220]

W skład stanowiska wchodzi urządzenie do pomiaru siły promieniowej, maszyna wytrzymałościowa generująca obciążenie oraz komputer wraz z oprogramowaniem do analizy danych i prezentacji wyników.

Eksperyment polega na analizie zachowania się stentu podczas procesu zaciskania. Badania doświadczalne wytworzonych stentów zostały przeprowadzone na trzech stentach o średnicy 5,4 mm. Testom poddano najmniejszą możliwą średnicę, ponieważ średnica implantu wynosząca 3,0 mm jest zbyt mała dla urządzenia, na którym wykonywano badania. Dlatego też zarówno pomiar eksperymentalny, jak i symulację numeryczną przeprowadzono dla stentu o średnicy 5,4 mm. Długości wszczepów użytych do testów obejmowały sześć przęseł i siedem koron.

Jako parametry badania przyjęto temperaturę 37,0°C, średnica początkowa okręgu stycznego do matryc ściskających wynosiła 6,0 mm. W trakcie przebiegu badań eksperymentalnych nastąpiło zmniejszenie się średnicy o połowę, czyli do wymiaru 3,0 mm.

Schemat matryc wchodzących w skład urządzenia do pomiaru siły radialnej jest zaprezentowany na rys. 6.12.



Rys. 6.12. Schemat matryc w urządzeniu do pomiaru siły promieniowej [228]

W przypadku urządzenia składającego się z segmentowego mechanizmu ściskania, siła promieniowa jest równa sumie sił uzyskanych na każdej z matryc. W tym przypadku siła radialna wynosi [216]:

$$F_{\text{rad}} = n \cdot F_{\text{mat}}, \quad (5)$$

gdzie:

n – liczba matryc,

F_{mat} – siła uzyskana na pojedynczej matrycy mechanizmu segmentowego [N].

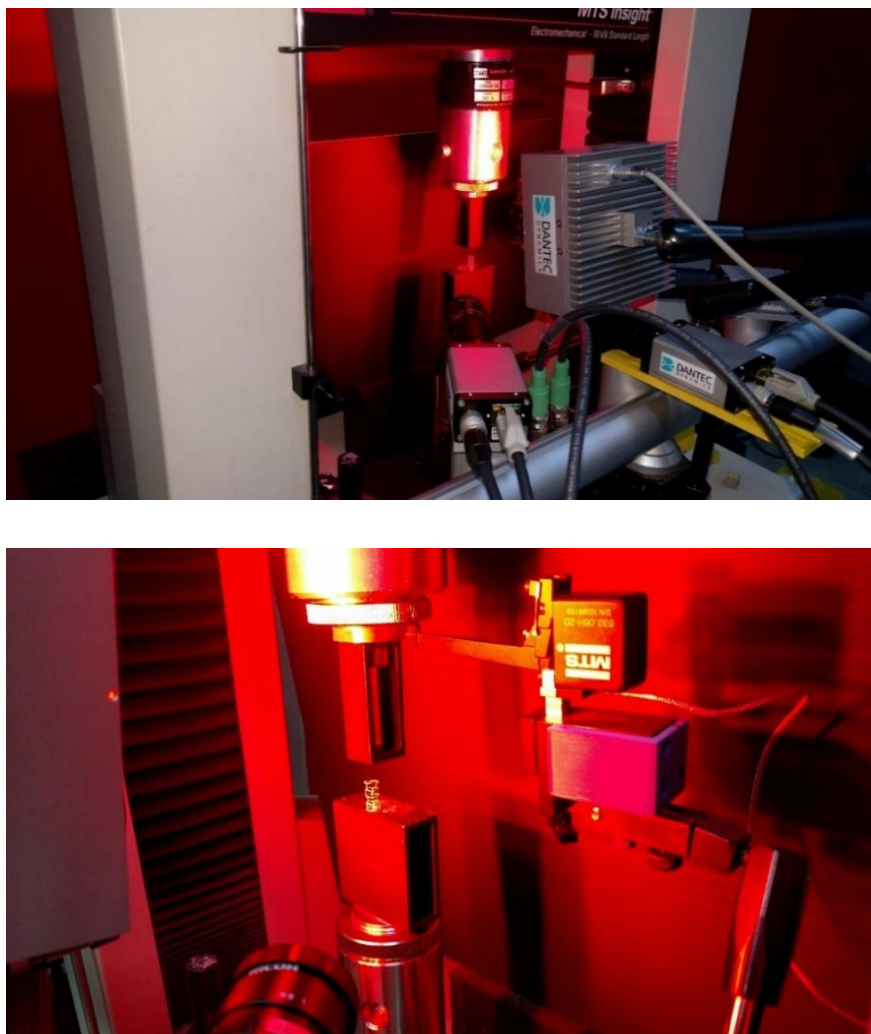
Wyniki testów sił radialnych prezentowane są w postaci wykresów siły promieniowej podczas zmiany średnicy badanej protezy wewnątrznaczyniowej. Rezultaty uzyskane podczas testu mającego na celu wyznaczenie sił radialnych testowanych stentów biodegradowalnych znajdują się w rozdziale 8.1.

6.2.3. Badania stentów z zastosowaniem DIC

Początkowe próby, w zakresie możliwości zastosowania systemu cyfrowej korelacji obrazu, prowadzone były z użyciem podstawowego systemu firmy Dantec Dynamics. Był to system Q400 stosowany w zakresie badań mechanicznych. System ten wyposażony jest w:

- dwie kamery o rozdzielczości 2 lub 5 Mpx,
- statyw,
- dedykowany oświetlacz ledowy,
- przetwornik analogowo-cyfrowy sterowania sekwencją zdjęć,
- oprogramowanie Istra 4D, które zapewnia:
 - zbieranie obrazów,
 - korelację obrazów,
 - wizualizację wyników.

Stanowisko badawcze w skali makro zostało przedstawione na rys. 6.13.

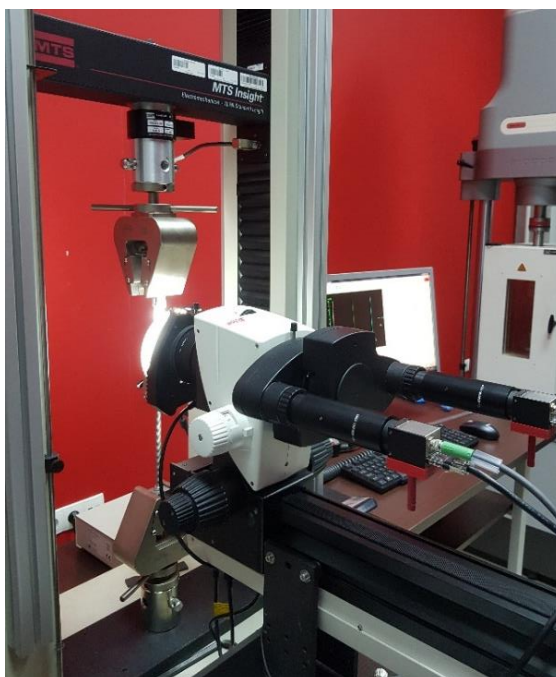


Rys. 6.13. Stanowisko badawcze wraz z systemem DIC

W ramach prowadzonych badań testy wykonywano na stentach o średnicy 6,0 mm (etap I), 5,4 mm oraz 3,0 mm. Ze względu na możliwości optyczne systemu wynikające ze stosowanych kamer oraz obiektywów (ogniskowa, przesłona, minimalna odległość od obiektu, rozmiar pola widzenia, głębia ostrości), prowadzone testy wykazały, że możliwości optyczne systemu Q400 pozwalają jedynie na pomiary stentów o średnicy 6,0 mm. Pomiary w zakresie mniejszych średnic są trudne, a właściwie praktycznie nie do wykonania ze względu na duże błędy wyników bądź całkowity brak możliwości skalibrowania systemu i korelacji uzyskanych danych.

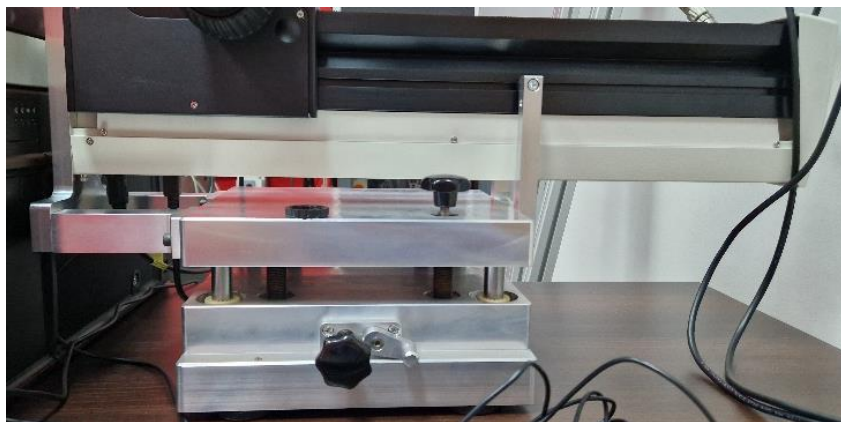
6.2.4. Badania stentów z zastosowaniem microDIC

Jak wspomniano w rozdziale 5.1.1., stanowisko microDIC zostało zaprojektowane do badań w zakresie badań termicznych w obszarze mikroelektroniki. Po serii testów, z których wynikało, że stenty niewielkich rozmiarów nie są możliwe do zbadania klasyczną metodą DIC, postanowiono zaadoptować metodę DIC w skali mikro do badań doświadczalnych w obszarze mechaniki. W tym celu w Katedrze Mechaniki i Inżynierii Obliczeniowej Politechniki Śląskiej przygotowano stanowisko, w którego skład wchodzi mikroskop stereoskopowy Leica M123 wraz z oświetlaczem i polaryzatorem oraz uniwersalna przenośna maszyna wytrzymałościowa MARK-10 wraz z zestawem głowic sił (2 kN, 20 N, 1 N) oraz system cyfrowej korelacji obrazów Q400 firmy Dantec Dynamics. Dodatkowo zaprojektowano oraz zlecono wykonanie podstawy pod mikroskop, która umożliwia pracę mikroskopu w pozycji poziomej oraz precyzyjne pozycjonowanie względem próbki w skali mikro. Dzięki wymienionym częściom było możliwe zbudowanie uniwersalnego stanowiska microDIC do badań mechanicznych. Stanowisko to może być stosowane do różnych zadań pomiarowych, łącząc je z różnymi maszynami wytrzymałościowymi bądź innymi stanowiskami generowania obciążeń zarówno mechanicznych, jak również termicznych. Stanowisko badawcze do przeprowadzania testów w skali mikro przy obciążeniach powyżej 2 kN przedstawia rys. 6.14.



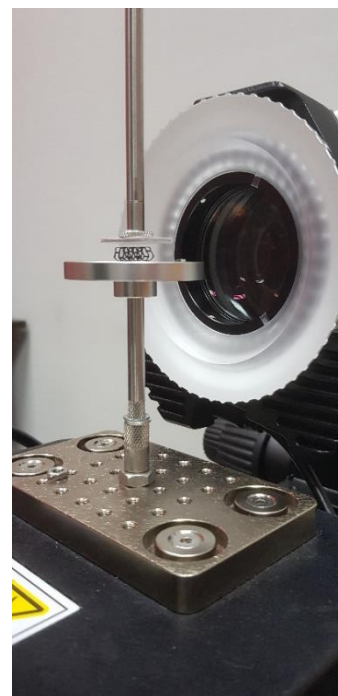
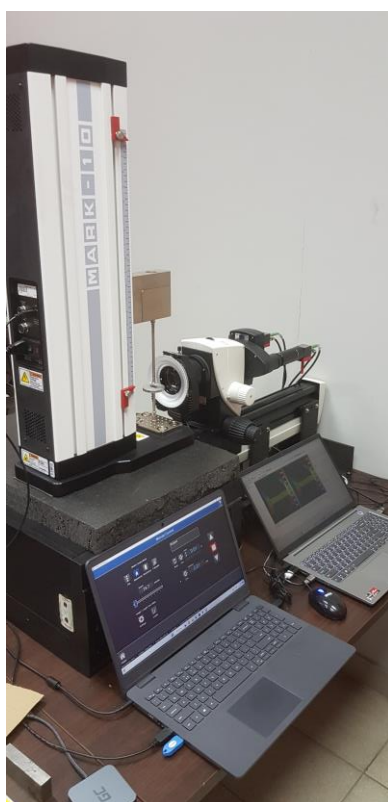
Rys. 6.14. Stanowisko badawcze do testowania składające się z uniwersalnej maszyny wytrzymałościowej MTS Insight 10 oraz systemu microDIC

Zaprojektowana specjalna podstawa pod mikroskop, która umożliwia pracę mikroskopu w pozycji poziomej oraz zapewnia precyzyjne pozycjonowanie mikroskopu względem mikropróbek, została przedstawiona na rys. 6.15.



Rys. 6.15. Opracowana podstawa pod mikroskop w systemie microDIC

Na rys. 6.16. przedstawiono natomiast opracowane i zbudowane stanowisko do badań próbek w skali mikro pod małymi obciążeniami, które wykorzystano do opracowanych badań eksperymentalnych stentów.



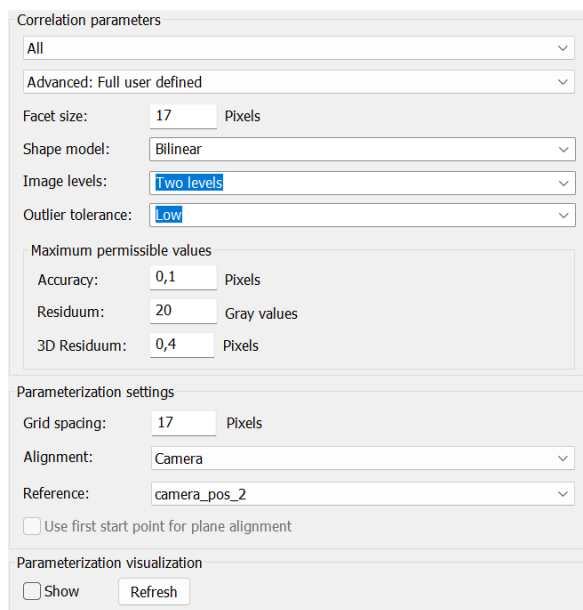
Rys. 6.16. Stanowisko badawcze do testowania stentów wraz z systemem microDIC, maszyna wytrzymałościowa MARK-10 z systemem microDIC

Zmieniając sposób mocowania mikroskopu możliwe było przeprowadzenie badań zarówno na maszynie MTS Insight, jak również maszynie stosowanej do testowania stentów w ramach dysertacji – Mark-10. Oczywiście, każda konfiguracja stanowiska badawczego wymaga oddzielnego podejścia, jednak można zauważyć, że systemu cyfrowej korelacji obrazu microDIC może się sprawdzić zarówno w przypadku większych elementów obciążonych większymi siłami, jak również w przypadku niewielkich elementów poddanych małym obciążeniom.

W skład stanowiska do badań stentów metodą microDIC wchodzi:

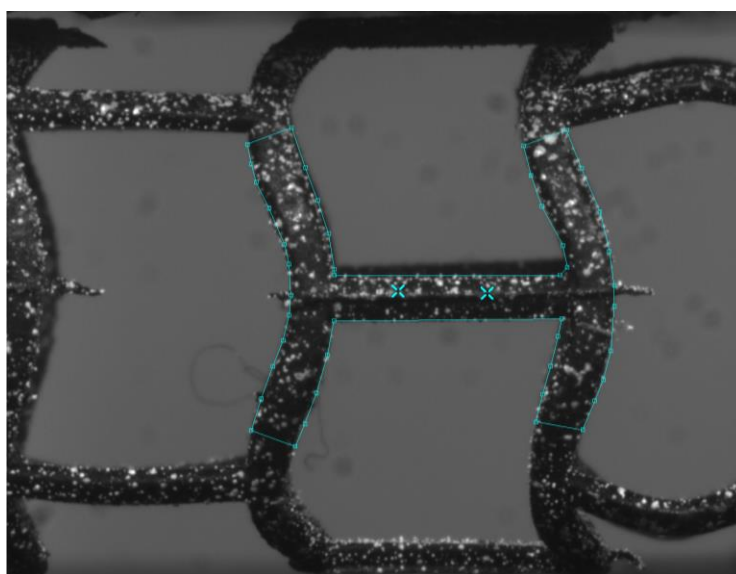
- maszyna wytrzymałościowa firmy Mark-10 (model EasyMESUR® serii F) wyposażona w głowicę siły 25N,
- zestaw płytek do ściskania,
- system cyfrowej korelacji obrazu microDIC wyposażony w:
 - mikroskop stereoskopowy Leica M205 C/A,
 - kamery firmy Baumer (model VCXU-50M 5 MP: 2448x2048 pixels, monochrome, częstość ≤ 200 Hz), z obiektywami Ricoh (25mm, F 1.8-16, 1",
 - diodowy oświetlacz pierścieniowy Leica,
 - Zestaw płytek kalibracyjnych wraz z przyrządem do mocowania.

Przebieg testu z punktu widzenia metody microDIC polega na wykonywaniu i rejestracji serii zdjęć w trakcie obciążania stentu (zazwyczaj w kontroli przemieszczenia ze stałą prędkością 0,5 mm/min). Rejestracja zdjęć, przy zadanej prędkości przemieszczania się trawersy na poziomie 0,5 mm/min, odbywała się z częstością 5 Hz. Częstość wykonywania zdjęć można zmieniać w zależności od stosowanych kamer i prędkości obciążania. Po wykonaniu testu następuje uruchomienie procedury korelacji. Aby wykonać korelację należy definiować podstawowe parametry korelacji (rys. 6.17.), takie jak rozmiar elementarnego obszaru (*facet size*), residuum czy też residuum 3D. Wszystkie parametry wpływające na wynik korelacji są dostępne w dokumentacji oprogramowania Istra4D.



Rys. 6.17. Parametry korelacji wymagane w procedurze cyfrowej korelacji obrazu

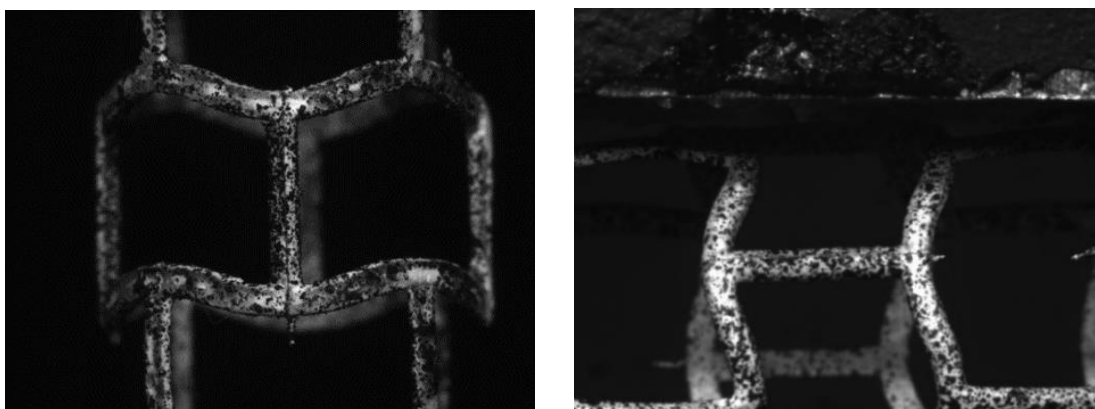
Ważny elementem jest odpowiednie zdefiniowanie tzw. maski, czyli obszaru podlegającego korelacji. Rozmiar maski zależy od optyki zestawu badawczego – w szczególności głębi ostrości stosowanych obiektywów. Jednak największym ograniczeniem jest przestrzeń badanego obiektu. Rzadko, przy danej głębi ostrości obiektywu, możliwe jest uzyskanie ostrego obrazu na całej głębokości obiektu. W przypadku testowanych stentów maskę przedstawiono na rys. 6.18. Na rysunku umieszczono też tzw. punkty startowe korelacji. Są to punkty wyznaczające wnętrze obszaru oraz punktu startowe algorytmu korelacji.



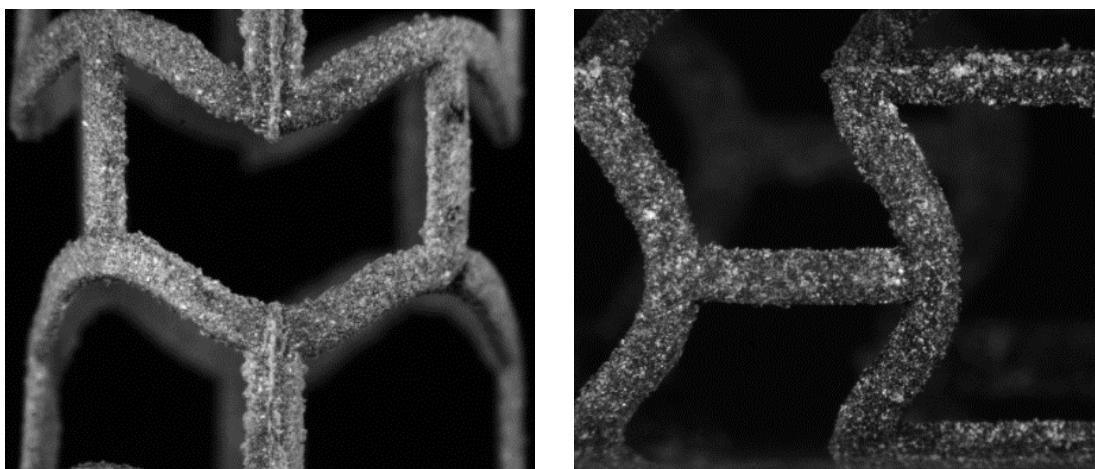
Rys. 6.18. Stent z naniesioną maską oraz punktami startowymi korelacji

6.3. Przygotowanie stentów do testów z użyciem metody microDIC

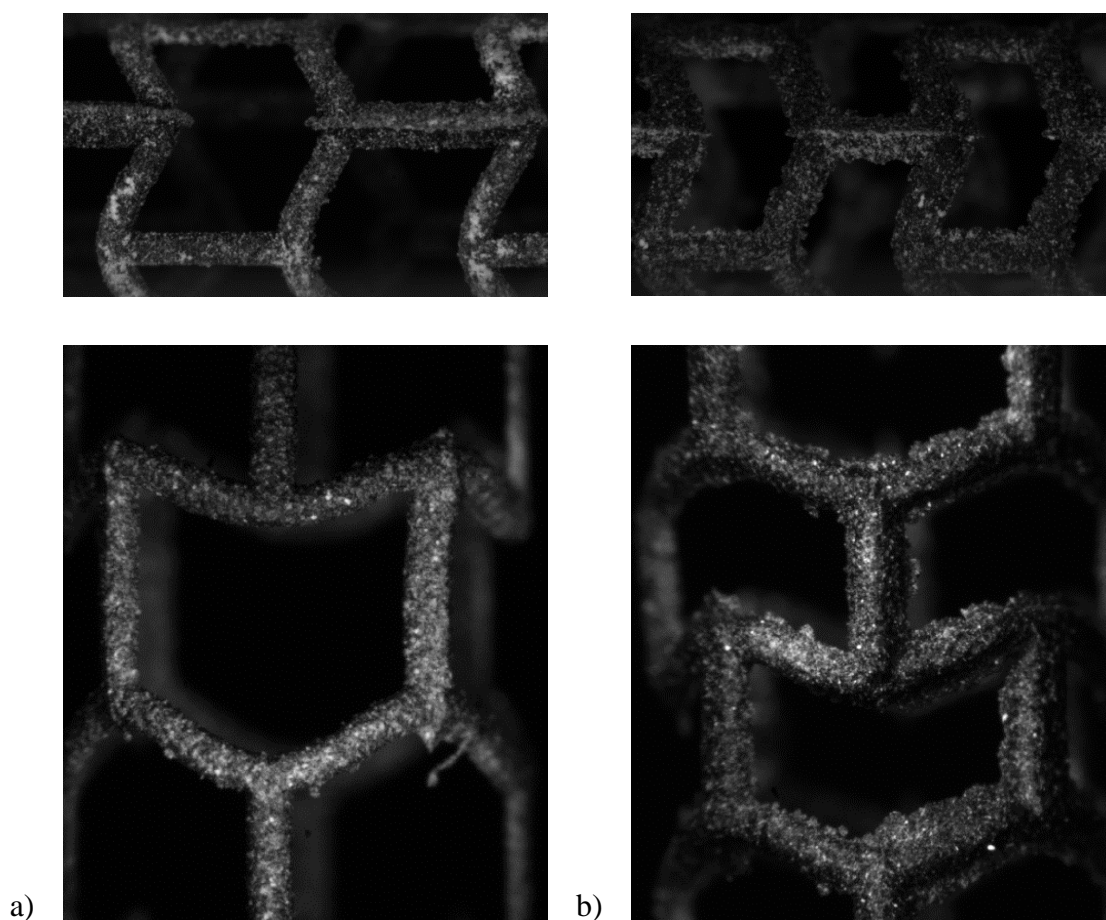
Jak wspomniano w rozdziale 5.2., w metodzie cyfrowej korelacji obrazów wymagane jest pokrycie obszaru, na którym dokonuje się pomiaru, odpowiednim wzorem plamkowym. W prowadzonych badaniach stenty pokrywane były czarnym lub białym podłożem (w tym celu używano aerografu lub farby typu spray), natomiast plamki nanoszono za pomocą aerografu (czarne lub białe w zależności od barwy podłoża) lub rozpylacza drobnodispersyjnego proszku (kolor biały). Farby powinny dawać matowe wykończenie w celu uniknięcia niepożądanych odblasków. Warstwa farb była na tyle cienka, by nie powodować zmian w konstrukcji implantu medycznego. Stenty o średnicach 6,0 mm, 5,4 mm oraz 3,0 mm, które pokryto wzorem plamkowym, przedstawiono na rys. 6.19. – rys. 6.21.



Rys. 6.19. Modele stentu o średnicy 6,0 mm



Rys. 6.20. Modele stentu o średnicy 5,4 mm



Rys. 6.21. Modele stentu o średnicy 3,0 mm:
a) przed oraz b) po modyfikacji postaci geometrycznej

6.4. Test ściskania poprzecznego (pinch)

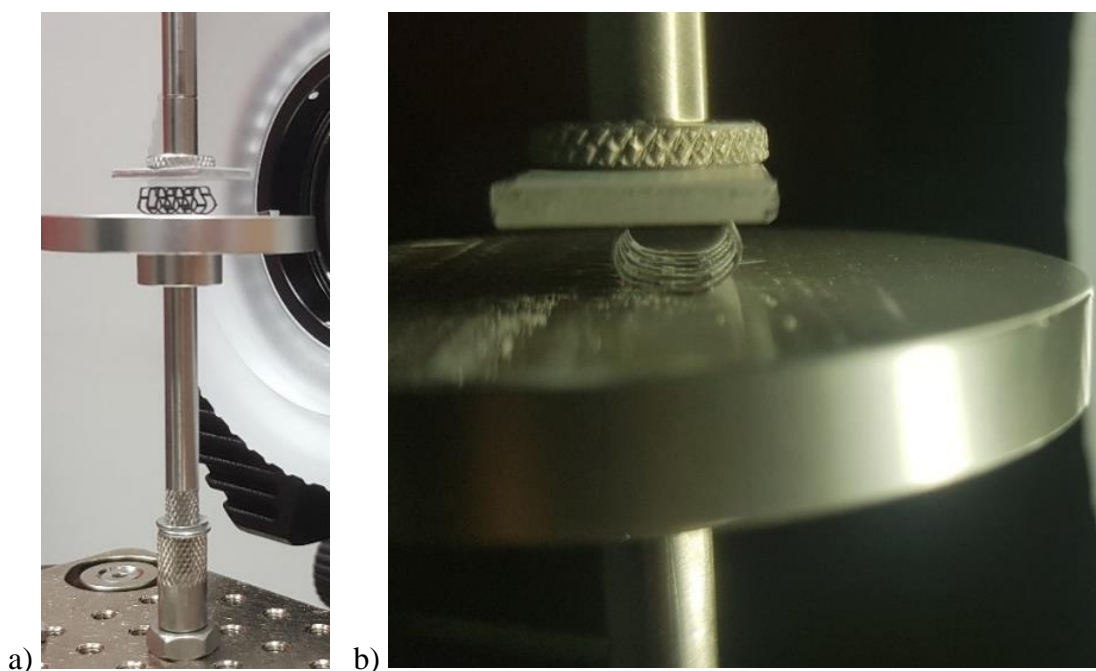
Testy eksperymentalne dotyczące ściskania poprzecznego i wzdłużnego wykonano na stentach o średnicach 6,0 mm oraz 5,4 mm, zaprojektowanych w etapie I prac badawczych w celu porównania wyników z symulacją numeryczną. Natomiast dla stentu o średnicy 3,0 mm wykonano badanie na stencie zaprojektowanym w etapie I prac badawczych oraz na stencie o geometrii zaprojektowanej zgodnie z opracowaną metodą projektowania dwuetapowego.

Stanowisko z implantem medycznym o średnicy 6,0 mm, badanym w etapie I (macroDIC) przedstawiono na rys. 6.22.

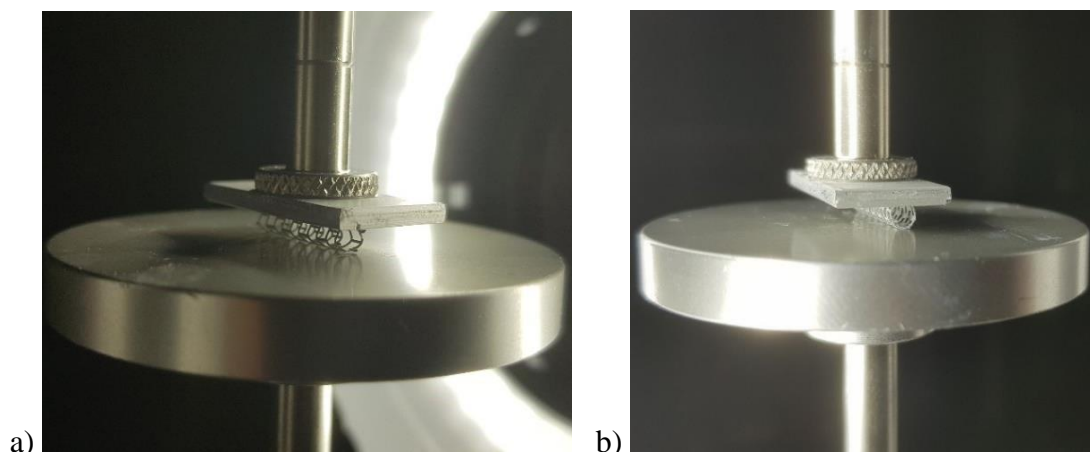


Rys. 6.22. Stanowisko z implantem medycznym o średnicy 6,0mm (DIC w skali makro)

Stanowisko microDIC z implantem medycznym o średnicy 5,4 mm umieszczonym na stoliku przedstawia rys. 6.23. Na rys. 6.24. przedstawiono stenty o średnicy 3,0 mm o standardowej oraz wzmacnionej postaci konstrukcyjnej (wynik projektowania metodą dwuetapową).



Rys. 6.23. Stent o średnicy 5,4 mm umieszczony w stanowisku do ściskania poprzecznego: a) przed oraz b) po procesie ściskania



Rys. 6.24. Stent o średnicy 3,0 mm: a) przed oraz b) po modyfikacji postaci geometrycznej umieszczony w stanowisku do ściskania poprzecznego

Stenty poddano ściskaniu. Dobierając wartość przemieszczenia na podstawie opracowania [217] przyjęto przemieszczenie w kierunku ściskania na poziomie 25,0% średnicy implantu medycznego. W dalszej części pracy odniesiono uzyskane wyniki do wyników zawartych we wspomnianym opracowaniu.

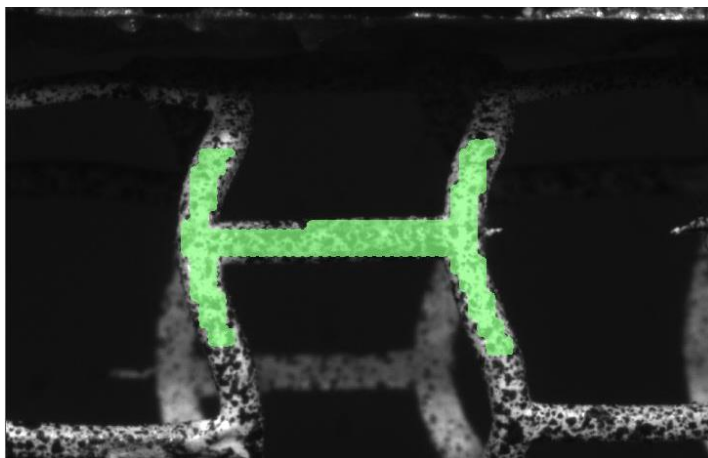
W przypadku protez wewnątrznaczyniowych będących przedmiotem testów przyjęto następujące przemieszczenia ściskające:

- dla stentów o średnicy 6,0 mm przemieszczenie powinno wynosić 1,5 mm,
- dla stentów o średnicy 5,4 mm przemieszczenie powinno wynosić 1,35 mm,
- dla stentów o średnicy 3,0 mm przemieszczenie powinno wynosić 0,75 mm.

Badania wykonywano na pięciu próbkach o określonej średnicy. W ramach testów wyznaczono wartości siły ściskającej odpowiadającej zadanemu przemieszczeniu jako wartość średnia dla pięciu próbek:

- w przypadku stentów o średnicy 6,0 mm wartość średnia siły wyniosła 1,9 N,
- w przypadku stentów o średnicy 5,4 mm wartość średnia siły wyniosła 1,8 N,
- w przypadku stentów o średnicy 3,0 mm wartość średnia wyniosła 1,0 N,
- w przypadku protezy wewnątrznaczyniowej o średnicy 3,0 mm o nowej postaci geometrycznej średnia wartość była natomiast równa 1,3 N.

Na rys. 6.25. przedstawiono widok stentu o średnicy 6,0 mm ze zdefiniowanym obszarem, w którym dokonywano analizy stanu przemieszczenia i odkształceń. Obraz uzyskano za pomocą systemu macroDIC, które przedstawiono w rozdziale 5.1.



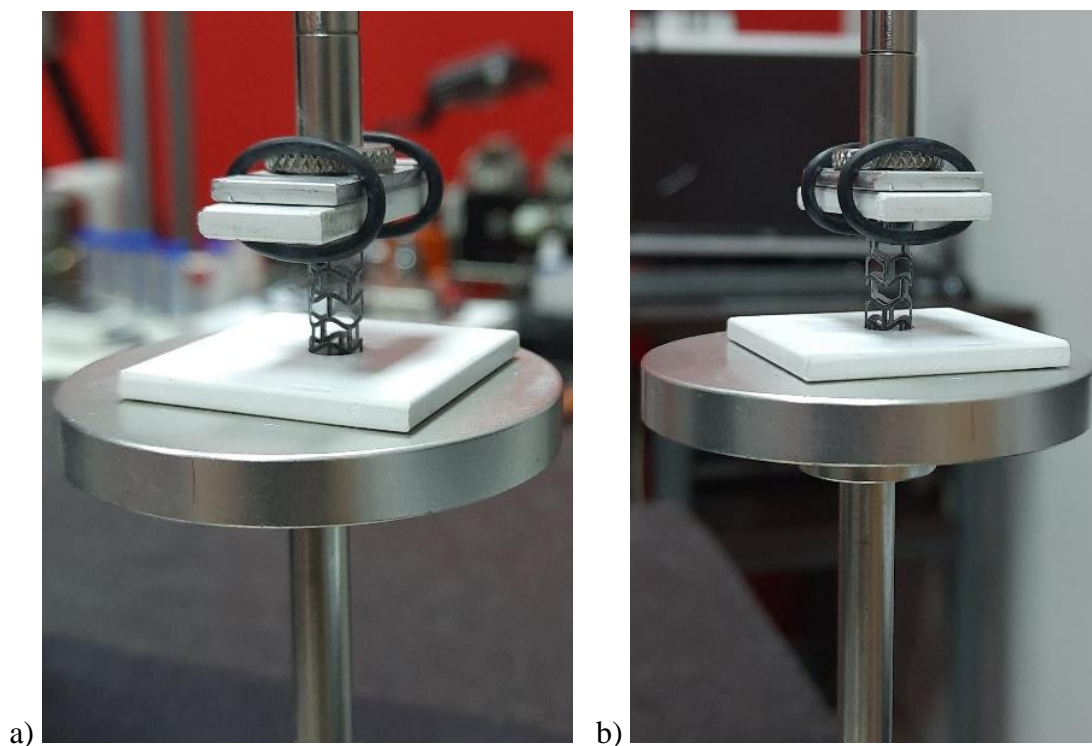
Rys. 6.25. Stent z zaznaczonym obszarem pomiarowym

W wyniku analizy metodą cyfrowej korelacji uzyskano odpowiednie mapy przemieszczeń i odkształceń. Mapy te są przedstawione wraz z wynikami symulacji numerycznych w rozdziale 8.2.

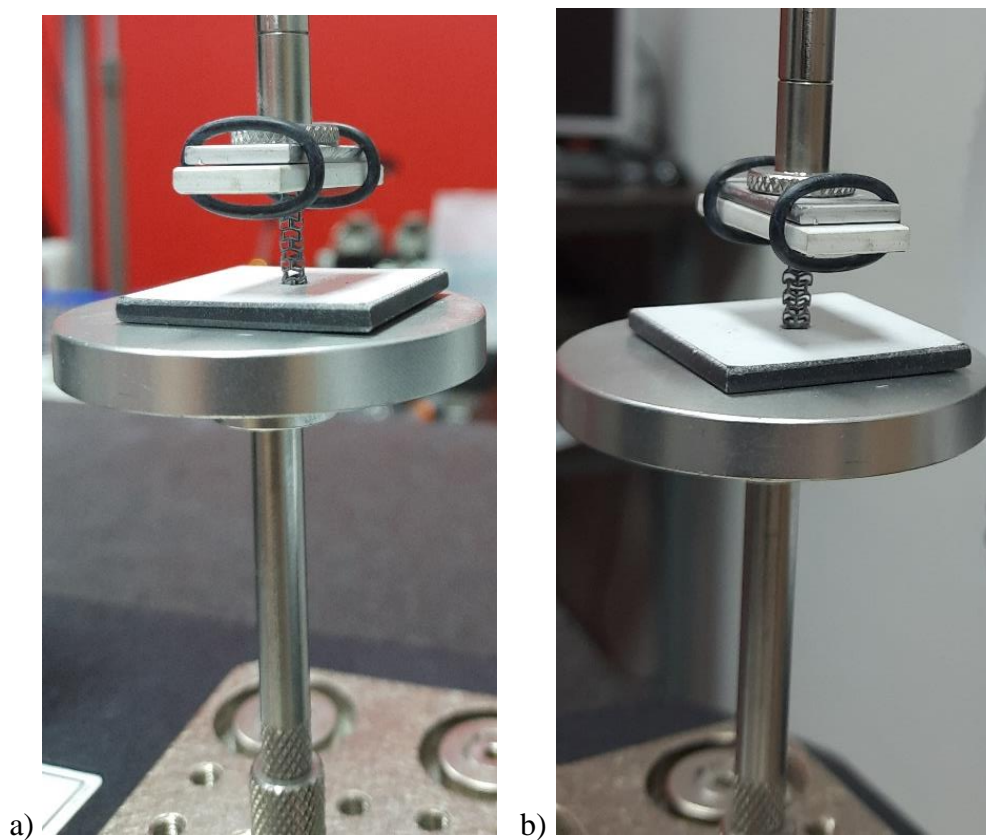
6.5. Test ściskania wzdłużnego

Podobnie, jak w przypadku testu ściskania poprzecznego, do obciążenia protezy wewnątrznaczyniowej, zastosowano uchwyty w formie dwóch płaskich płyt.

Aby zachować stateczność próbki w trakcie badań eksperymentalnych – stenty dodatkowo umieszczano w płytkach z tworzywa sztucznego, które miały wywiercone na środku otwory. Otwory miały średnicę nieco większą od średnicy wszczepu. W przypadku implantu medycznego o średnicy 5,4 mm wywiercono otwór o promieniu 2,75 mm. Natomiast w przypadku stentów o średnicy 3,0 mm, średnica otworu była równa 3,1 mm. Dzięki takiej konstrukcji istniała możliwość zamocowania protezy wewnątrznaczyniowej w sposób niepowodujący jej deformacji w uchwycie, a wymiar otworu zapewniał równocześnie pasowanie na tyle dobre, aby można było założyć, że ściskanie nastąpi w osi próbki. Płaskowniki zamocowano za pomocą gumek do górnej płyty. Dodatkowy element mocujący jest przedstawiony na rys. 6.26. oraz rys. 6.27. Test przeprowadzano podobnie jak test ściskania poprzecznego, sterując przemieszczeniem górnej płytki dociskowej.



Rys. 6.26. Stent umieszczony w stanowisku do ściskania wzdłużnego:
a) przed oraz b) po procesie



Rys. 6.27. Stent o średnicy 3,0 mm ze: a) standardową oraz b) skróconą długością łącznika umieszczony w stanowisku do ściskania poprzecznego

Pierwsza faza procesu ściskania wzdłużnego stentu odbywała się do momentu wystąpienia kontaktu pomiędzy oprzyrządowaniem a wszczepem, rejestrując minimalną wartość siły ściskającej. Wówczas rozpoczynała się właściwa procedura badawcza. Obciążenie było zadawane quasi-statycznie z prędkością 0,1 mm/min, aż do osiągnięcia docelowego przemieszczenia. Ustalone przemieszczenie teście ściskania wzdłużnego powinno wynosić 15,0% długości protezy wewnątrznaczyniowej. Jednak należy zaznaczyć, że stenty przedstawione w opracowaniu [217] były wykonane ze stopów metali, które mogły wytrzymać założone obciążenie. Niestety, podczas badań eksperymentalnych zauważono, że taka wartość przemieszczenia płyty górnej powoduje na ogół wyboczenie lub nawet złamanie łącznika implantu. Na tej podstawie podjęto decyzję o zadaniu przemieszczenia niepowodującego zniszczenia.

Przemieszczenie, które nie powodowało wyboczenia pomostu protezy wewnątrznaczyniowej, określono eksperymentalnie:

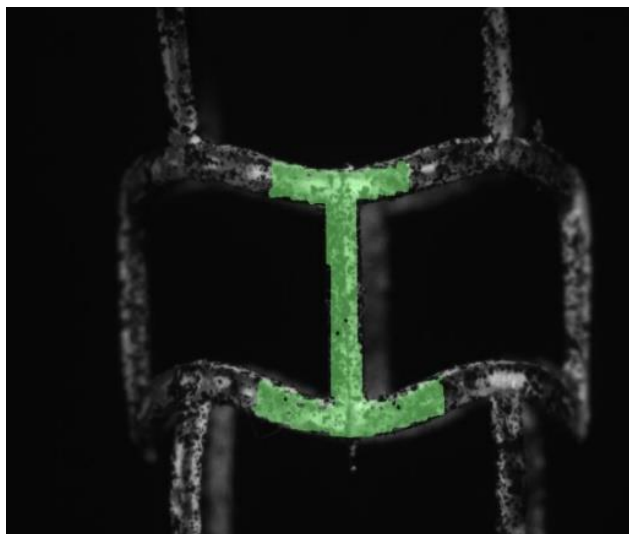
- dla stentów o średnicy 6,0 mm wynosiło 1,0 mm,
- dla implantów medycznych o średnicy 5,4 mm było równe 0,65 mm,
- dla protezy wewnątrznaczyniowej o średnicy 3,0 mm wynosiła 1,32 mm,
- dla wszczepu o średnicy 3,0 mm ze skróconym i pogrubionym łącznikiem była równa 1,50 mm.

Do takich wartości przemieszczenia płyty ściskającej przeprowadzono testy.

Wartość siły obciążająca zależała od badanej protezy wewnątrznaczyniowej. Poniżej przedstawiono to wartości średnia dla pięciu próbek przetestowanych w ramach każdej postaci geometrycznej implantu medycznego:

- w przypadku przemieszczenia 1,0 mm dla wszczepu o średnicy 6,0 mm wartość średnia wynosiła 3,5 N,
- w przypadku przemieszczenia 0,65 mm dla protezy wewnątrznaczyniowej o średnicy 5,4 mm wartość średnia była równa 2,0 N,
- w przypadku obu stentów o średnicy równej 3,0 mm wartość średnia siły obciążającej wynosiła 0,75 N.

Na rys. 6.28. przedstawiono obraz uzyskany za pomocą DIC z maską nałożoną na analizowany obszar protezy wewnątrznaczyniowej o średnicy 6,0 mm.



Rys. 6.28. Obraz modelu stentu z maską nałożoną na badanych obszar

Po korelacji obrazów otrzymano barwne mapy przemieszczeń protezy wewnątrznaczyniowej. Wyniki uzyskane podczas testu ściskania wzdłużnego stentów bioresorbowalnych znajdują się w rozdziale 8.3.

7. SYMULACJE NUMERYCZNE WYBRANYCH ZAGADNIENÍ PROCESU IMPLANTACJI STENTU BIODEGRADOWALNEGO

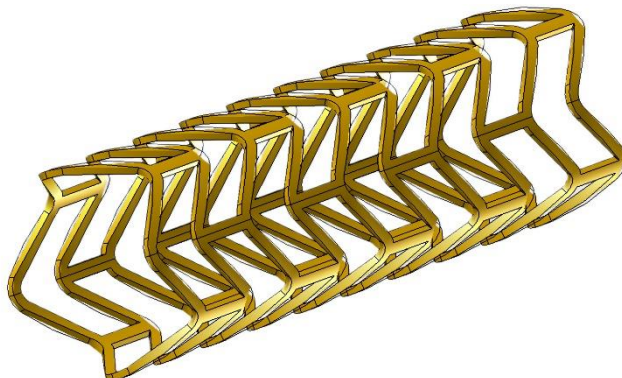
Symulacje numeryczne wykonane w ramach niniejszej pracy miały na celu określenie zbieżności wyników uzyskanych dwoma metodami badawczymi oraz stwierdzenie czy symulacje numeryczne procesu ściskania implantu mogą zastąpić lub ograniczyć badania doświadczalne. Jest to niezwykle istotna kwestia z kilku powodów. Po pierwsze, koszty wykonania i testowania formy oraz wartość produktów stosowanych do wytworzenia mieszaniny są wysokie, co czyni proces produkcyjny niezwykle kosztownym. Po drugie same badania eksperymentalne są niezwykle czasochłonne i wymagają specjalistycznego sprzętu badawczego. Z tego powodu, ważne jest opracowanie analogicznych analiz numerycznych, które pozwolą na jak najdokładniejsze odwzorowanie rzeczywistego zachowania protez wewnątrznaczyniowych. W celu określenia możliwości i weryfikacji przydatności symulacji numerycznych w odniesieniu do stentów biodegradowalnych wykonano szereg analiz numerycznych, na podstawie których starano się opracować odpowiednie wnioski. Zakres przeprowadzonych symulacji numerycznych obejmował stenty o postaci geometrycznej opracowanej zgodnie z proponowaną metodą dwuetapową oraz stenty wykonane w etapie I prac. Symulacje numeryczne dla dwóch postaci geometrycznych stentów o średnicy 3,0 mm pozwoliły w sposób eksperymentalny porównać obie postaci geometryczne. Pozostałe protezy wewnątrznaczyniowe o średnicy 6,0 mm i 5,4 mm zostały wytworzone tylko w oparciu o prototypowe postaci geometryczne opracowane w etapie I prac nad techniką wytwarzania stentów biodegradowalnych.

7.1. Modele numeryczne

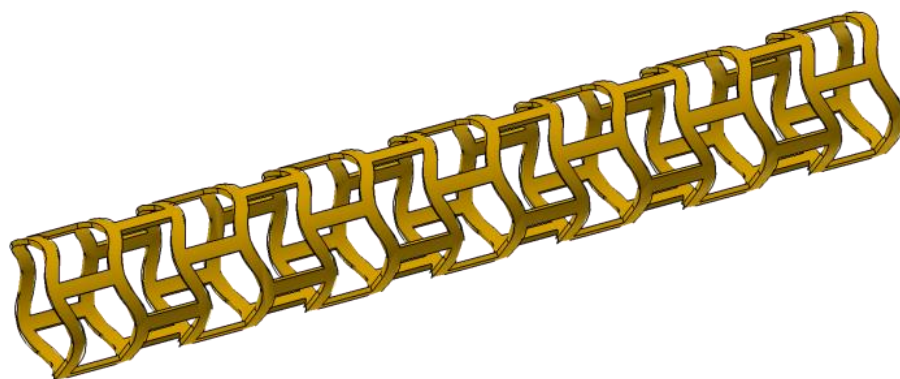
W celu przeprowadzenia symulacji numerycznych metodą elementów skończonych na podstawie modeli zaprojektowanych w dwuetapowym procesie konstrukcyjnym oraz modeli zaprojektowanych w etapie I prac opracowano modele CAD przedstawione na rys. 7.1. – rys. 7.3. Kolejno modele geometryczne poddano procesowi dyskretyzacji, zgodnie z procedurą przedstawioną w rozdziale 4.3.2. Opracowano również odpowiednie warunki brzegowe i obciążenia, które odzwierciedlają symulowany proces zaciskania implantu oraz ściskania poziomego i wzdłużnego protezy wewnątrznaczyniowej.

7.1.1. Modele geometryczne

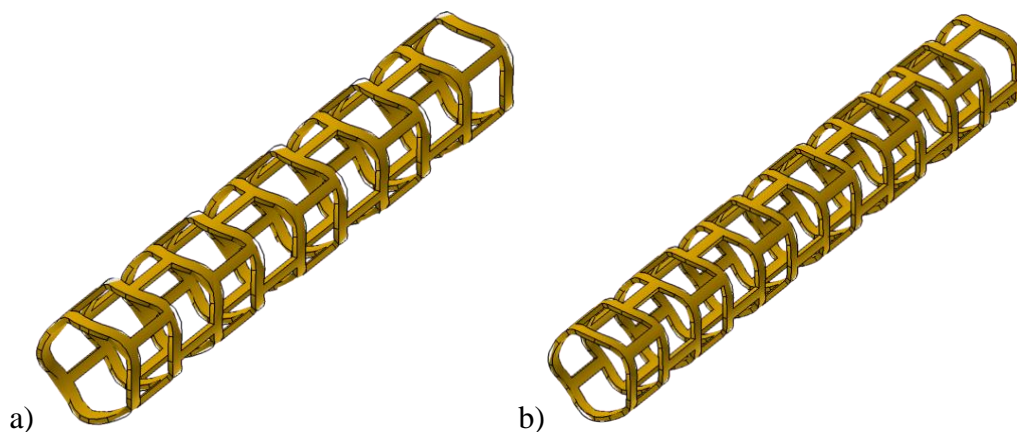
Na rys. 7.1. – rys. 7.3. zostały przedstawione modele geometryczne implantów medycznych.



Rys. 7.1. Model geometryczny stentu o średnicy 6,0 mm



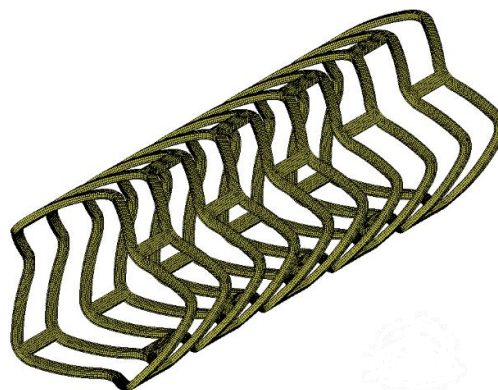
Rys. 7.2. Model geometryczny stentu o średnicy 5,4 mm



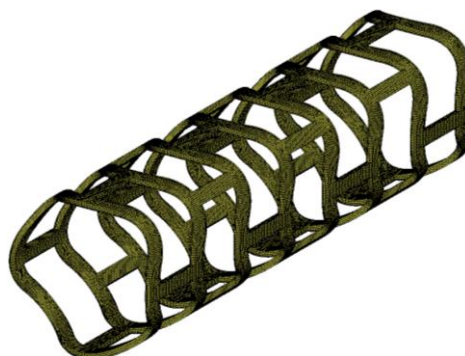
Rys. 7.3. Model geometryczny stentu o średnicy 3,0 mm:
a) o standardowej konstrukcji, b) ze skróconymi i pogrubionymi łącznikami

7.1.2. Modele dyskretne

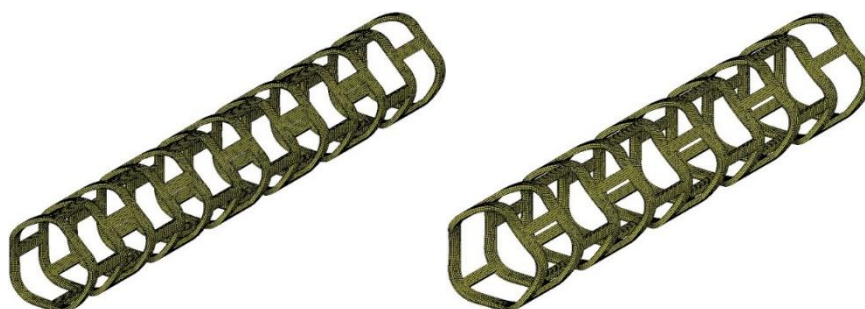
We wszystkich symulacjach przedstawionych w niniejszej pracy wykorzystano modele dyskretne opracowane na bazie modeli geometrycznych, w których dyskretyzacji dokonano za pomocą ośmiowzłowych sześciennych elementów skończonych z kwadratową funkcją kształtu. Średni rozmiar siatki elementów skończonych wynosił 0,05 mm. Modele dyskretne stentów przedstawiają rys. 7.4. – rys. 7.6.



Rys. 7.4. Zdyskretyzowany model numeryczny stentu o średnicy 6,0 mm

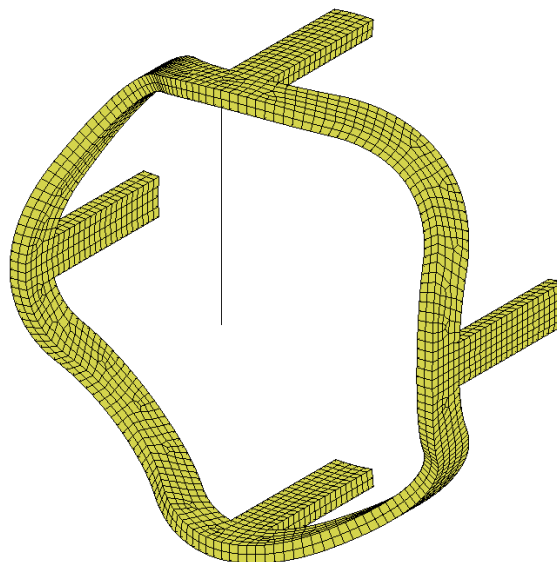


Rys. 7.5. Zdyskretyzowany model numeryczny stentu o średnicy 5,4 mm



Rys. 7.6. Zdyskretyzowane modele numeryczne stentu o średnicy 3,0 mm:
a) o standardowej konstrukcji, b) po projektowaniu dwuetapowym

W przypadku testu mającego na celu wyznaczenie sił radialnych jako model dyskretny przyjęto jedno przęsło (koronę) stentu wraz z połową łączników. W celu wyznaczenia sił radialnych na średnicy stentu wprowadzono dodatkowy jednowymiarowy element typu pręt. Model dyskretny wykorzystany w symulacji sił radialnych przedstawia rys. 7.7.

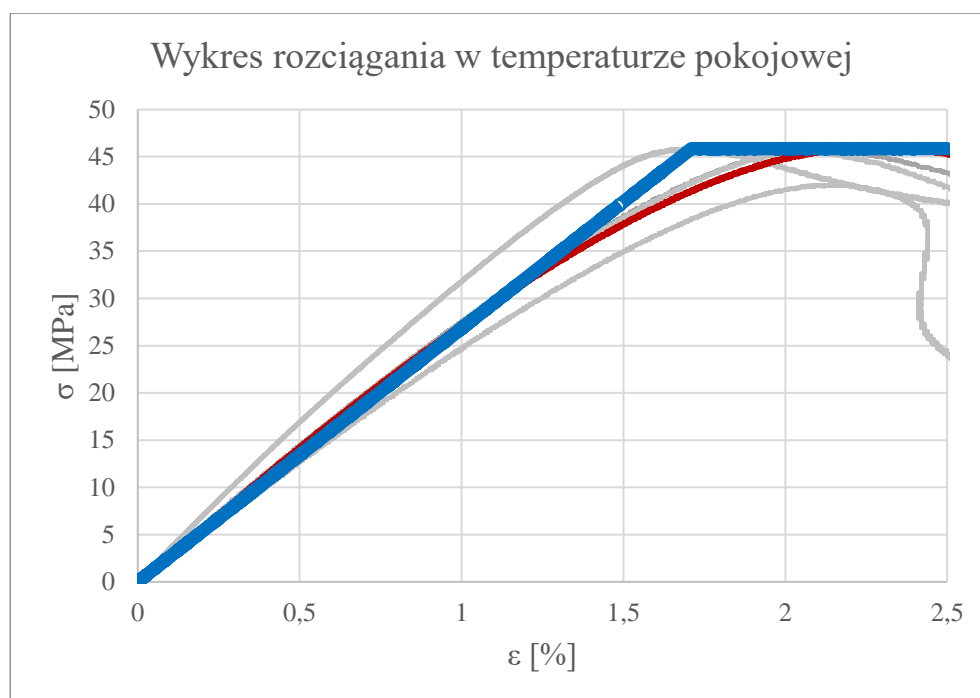


Rys. 7.7. Model dyskretny do symulacji sił radialnych z jednowymiarowym elementem typu pręt

7.1.3. Model materiału

Podczas symulacji komputerowych przyjęto własności mechaniczne modeli stentów zgodne z danymi materiałowymi, które uzyskano w wyniku badań eksperymentalnych opisanych w rozdziale 6.2.1. W symulacjach przyjęto biliniowy model materiału, przyjmując uproszczoną krzywą materiałową (rys. 7.8.), opisującą zachowanie próbki w trakcie statycznej próby rozciągania.

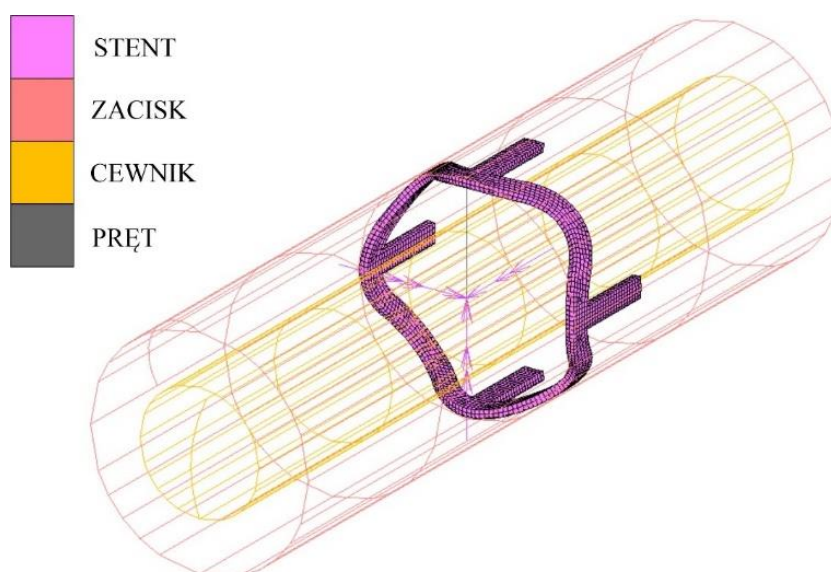
Dopełnieniem modeli numerycznych, wykorzystanych w symulacjach, będą warunki brzegowe i obciążenia, które ze względu na swoją różnorodność zostaną przedstawione oddzielnie w opisie każdej z symulacji w następnych rozdziałach.



Rys. 7.8. Biliniowy model materiału przyjęty do obliczeń

7.2. Symulacje numeryczne badania sił radialnych

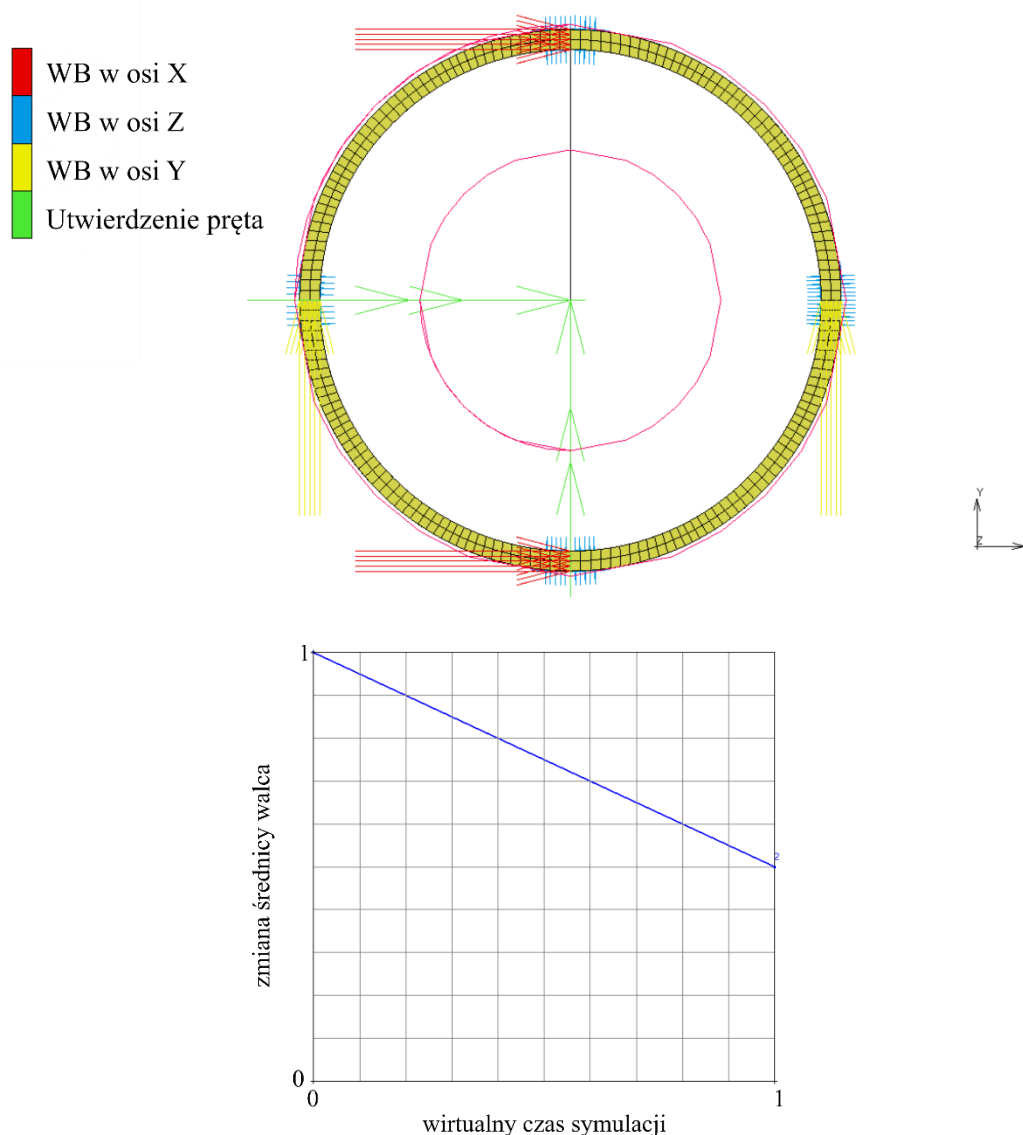
Symulacja testu sił radialnych została przeprowadzona na wydzielonym fragmencie stentu. Jako model dyskretny przyjęto jedno przęsło (koronę) stentu wraz z połową łączników oraz dodatkowym elementem prętowym (rys. 7.7.). Pełny model numeryczny przyjęty do obliczeń, przedstawiono na rys. 7.9.



Rys. 7.9. Model numeryczny pojedynczego przęsła stentu, na którym badano siłę radialną

W modelu wyróżnić można dwa elementy modelowane jako sztywne, tj. walcową powierzchnię zewnętrzną, modelującą płyty zaciskowe urządzenia do pomiaru sił radialnych, oraz wewnętrzną sztywną powierzchnię walcową, zastosowaną jako element ograniczający zaciskanie stentu. W modelu występuje również jednoosiowy element prętowy, który służy jako „czujnik” siły radialnej. W wyniku symulacji zaciskania stentu w elemencie prętowych generowana jest siła ściskająca odpowiadająca sile radialnej.

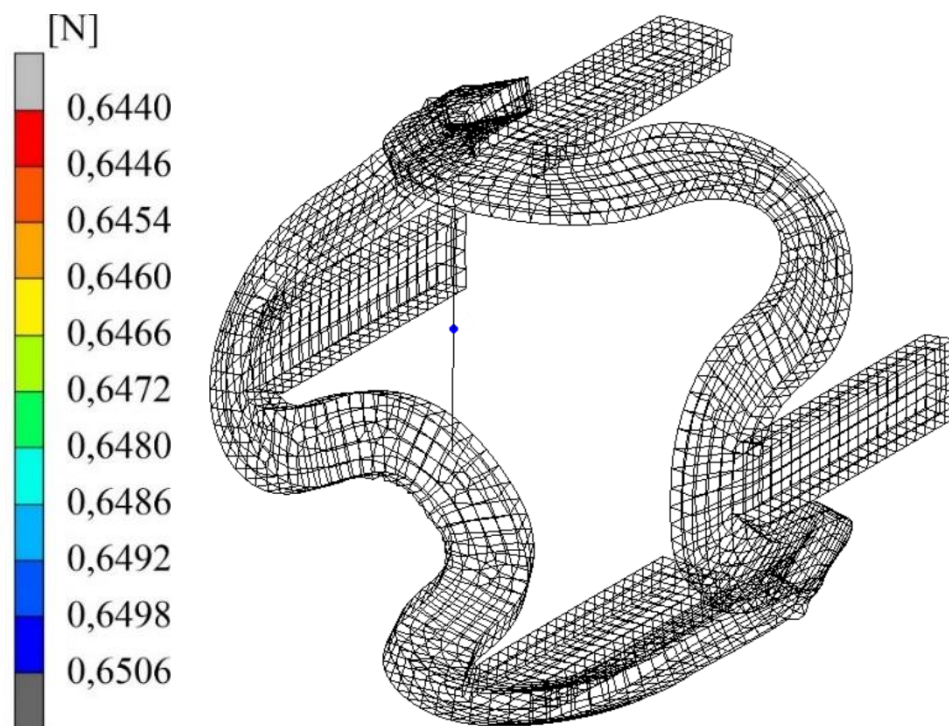
Warunki brzegowe dobrano tak, aby jak najdokładniej odwzorować symulowany test zaciskania. Przyjęte warunki brzegowe zapewniają uzyskanie rozwiązania numerycznego metodą elementów skończonych, a zarazem pozwalają na ruch związany z procesem zmniejszania średnicy (rys. 7.10.).



Rys. 7.10. Warunki brzegowe w symulacji zaciskania

Przyjęto również odpowiedni warunek kontaktu typu *touching* pomiędzy stentem a sztywnymi powierzchniami (z pominięciem tarcia).

Wartości sił promieniowych uzyskane w symulacji numerycznej procesu zaciskania przedstawiono na rys. 7.11.



Rys. 7.11. Wartości sił promieniowych dla elementu jednowymiarowego

Szczegółowe omówienie uzyskanych wyników w odniesieniu do badań eksperymentalnych znajduje się w rozdziale 8.1.

7.3. Symulacje numeryczne ściskania poprzecznego (pinch)

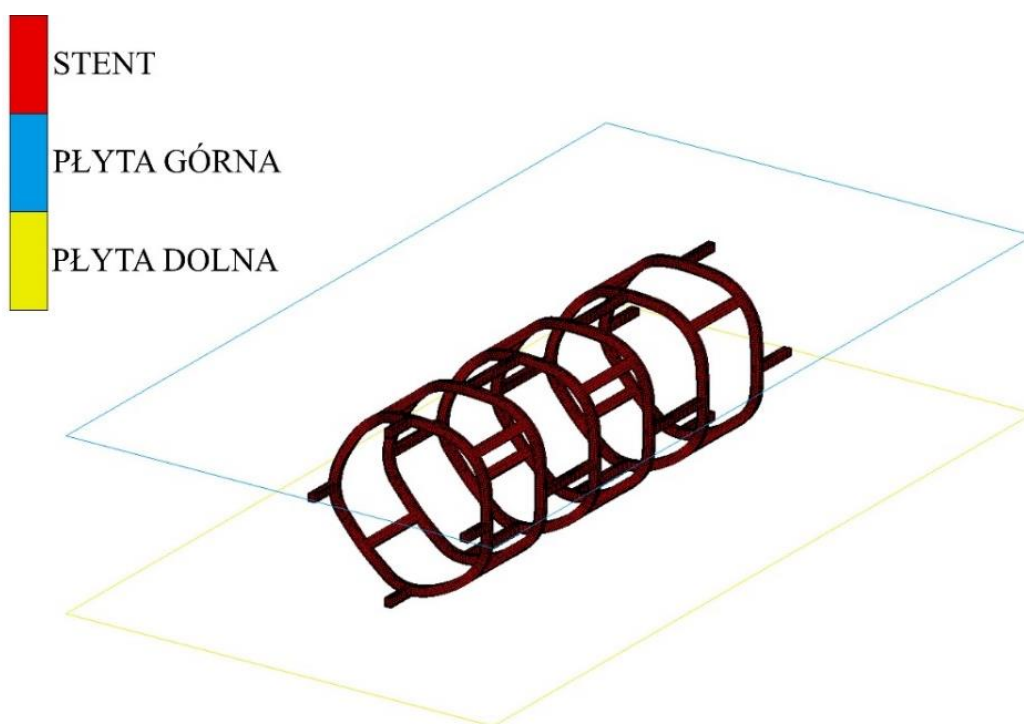
Symulacja procesu ściskania poprzecznego implantu medycznego ma za zadanie numeryczne odwzorowanie testu ściskania. W celu przeprowadzenia symulacji numerycznej zdefiniowano w modelu numerycznym dwie sztywne płyty (powierzchnie), aby wywołać odpowiednie obciążenie protezy wewnątrznacyniowej. Obie płaszczyzny miały zadany warunek brzegowy kontaktu z implantem. Powierzchnia dolna pełniła funkcję nieruchomej podstawy, na której spoczywa stent. Płaszczyzna górna jako sztywna powierzchnia ruchoma modeluje płytę dociskową. Siła obciążająca, którą generowała ruchoma górna płaszczyzna, rosła w sposób liniowy aż do osiągnięcia

ustalanej wartości, zależnej od przesunięcia danej powierzchni. Kryterium zatrzymania symulacji numerycznej było uzyskanie docelowego przemieszczenia ruchomej płyty.

Wartość przemieszczenia płyty górnej, która powodowała zatrzymanie symulacji, była równa:

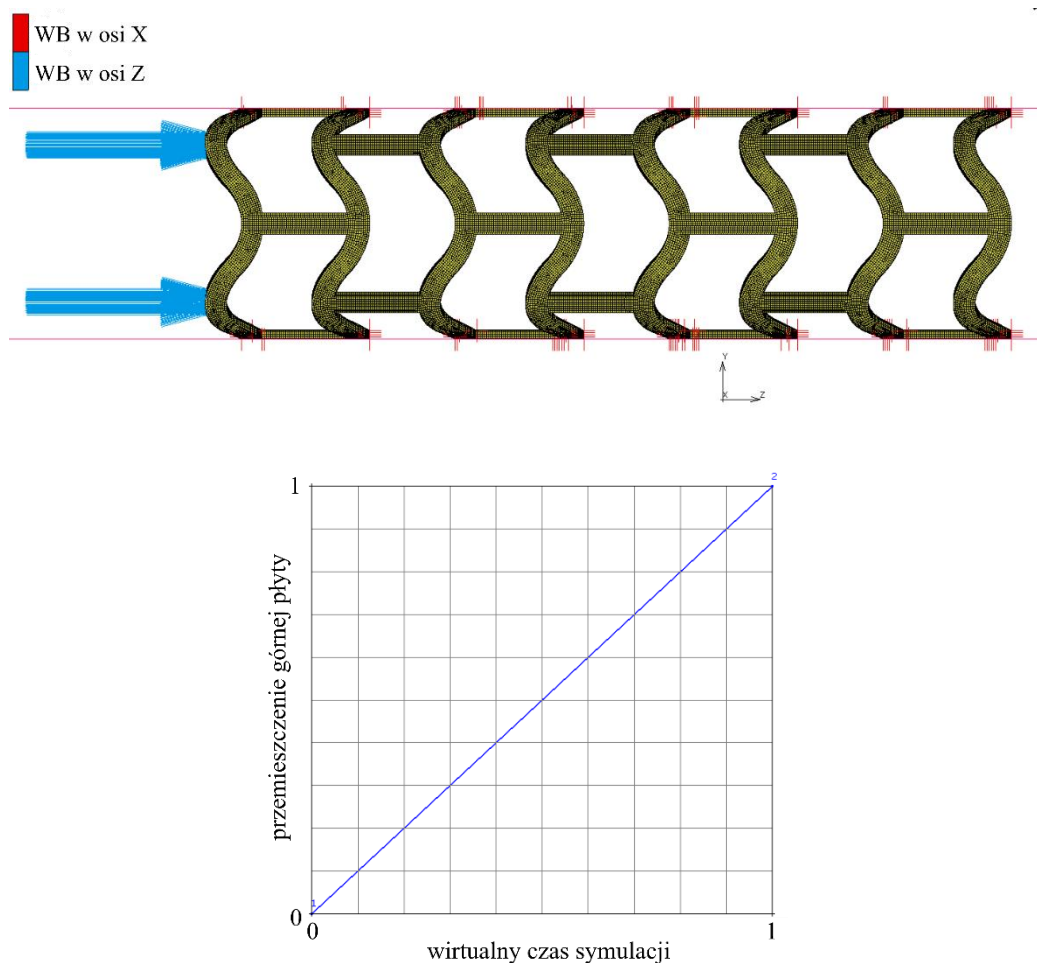
- 1,5 mm w przypadku implantu medycznego o średnicy 6,0 mm,
- 1,35 mm w przypadku wszczepu o średnicy 5,4 mm,
- 0,75 mm w przypadku protez wewnątrznacyniowych o średnicy 3,0 mm.

Koncepcję (model numeryczny) procesu ściskania wzdłużnego protezy wewnątrznacyniowej za pomocą dwóch płyt przedstawiono na rys. 7.12.



Rys. 7.12. Model numeryczny stentu ściskanego poprzecznie (pinch)

Warunki brzegowe dobrano tak, aby jak najdokładniej odwzorować symulowany test ściskania poprzecznego. Przyjęte warunki brzegowe zapewniają uzyskanie rozwiązania numerycznego metodą elementów skończonych, a zarazem pozwalają na ruch związany z procesem deformacji stentu (rys. 7.13.).



Rys. 7.13. Warunki brzegowe w symulacji procesu ściskania poprzecznego

Wyniki uzyskane podczas testu ściskania poprzecznego stentów bioresorbowalnych znajdują się w rozdziale 8.2, gdzie są porównane z wynikami badań eksperymentalnych.

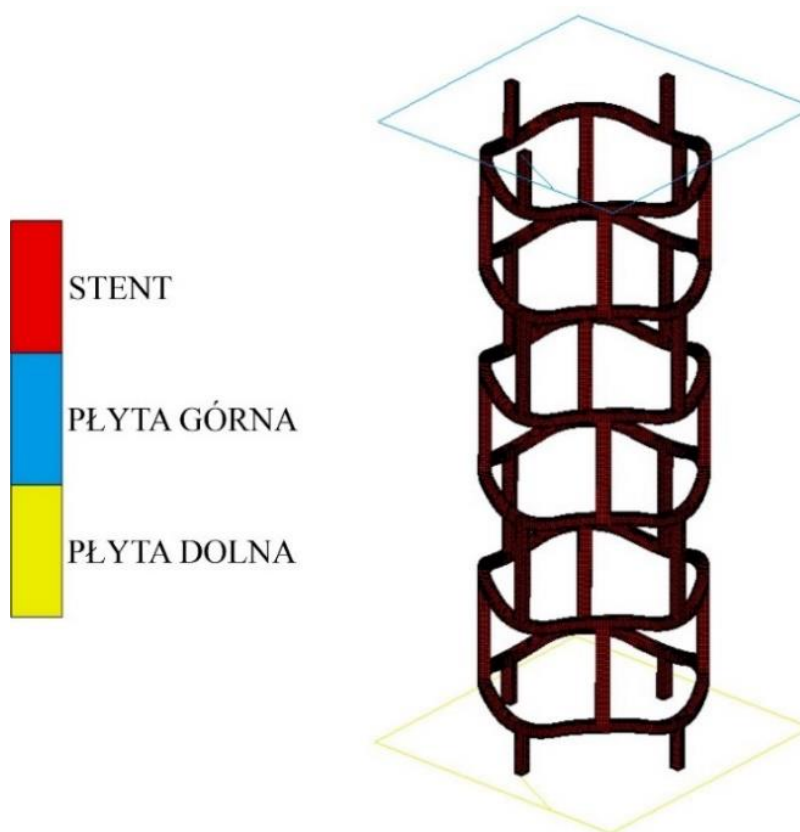
7.4. Symulacje numeryczne ściskania wzdłużnego

Model numeryczny, zbudowany w celu wykonania symulacji procesu ściskania stentu wzdłuż osi długiej stentu, jest podobny do modelu numerycznego procesu zaciskania poprzecznego. Różnicą pomiędzy danymi analizami była jedynie orientacja protezy wewnątrz naczyń. O ile, w przypadku ściskania zaprezentowanego w rozdziale 7.3. siła była zadana w kierunku poprzecznym implantu medycznego, tak w przypadku ściskania wzdłużnego obciążenie jest przyłożone w kierunku osi stentu. Powierzchnia dolna odgrywała rolę nieruchomej podstawy, płaszczyzna górna – ruchomej płyty dociskowej. Wraz ze zmianą położenia powierzchni górnej następował nacisk rozłożony na całą średnicę wszczepu, co skutkowało deformacją implantu. Siła obciążająca, którą generowała górna płaszczyzna, rosła w sposób liniowy aż do osiągnięcia ustalonej

wartości, która nie powodowała uszkodzenia implantu. Wartość przemieszczenia płyty górnej, która powodowała zatrzymanie symulacji, była równa:

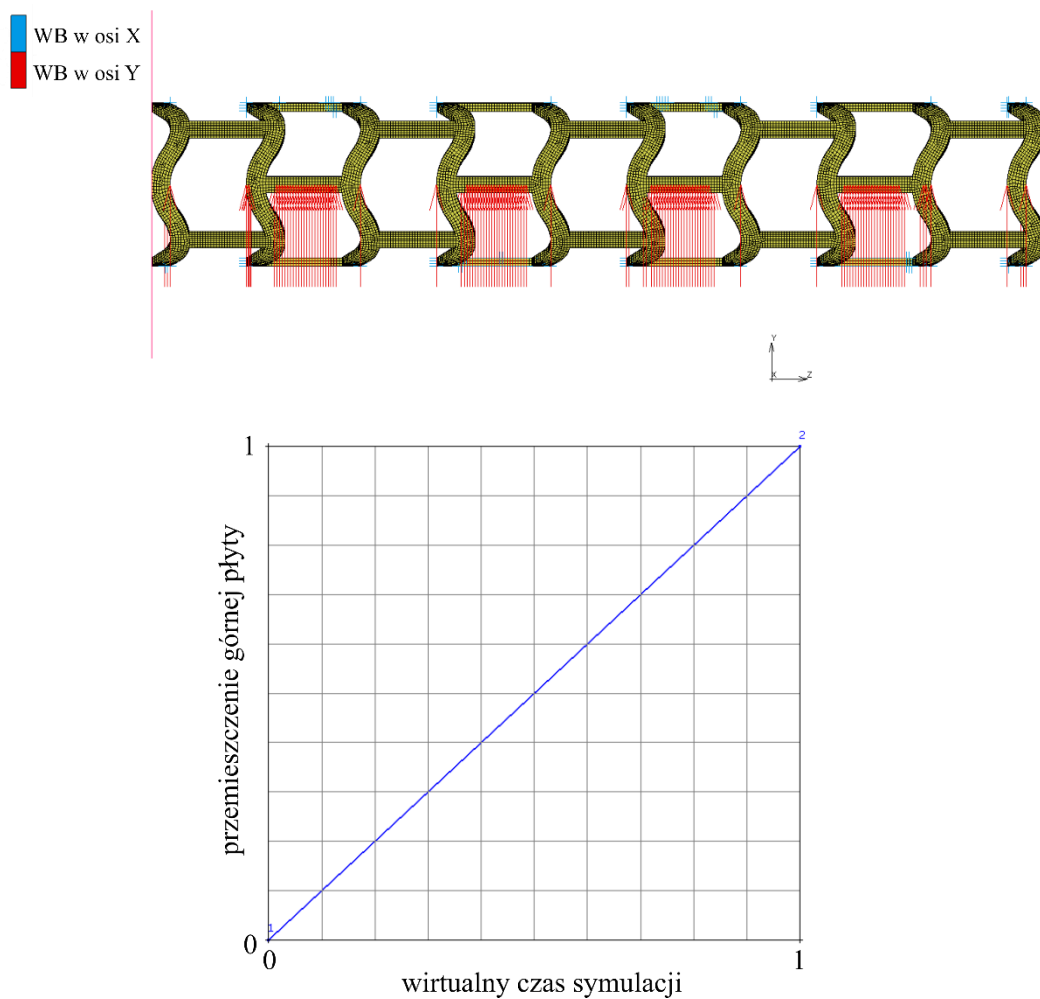
- 1,0 mm w przypadku implantu medycznego o średnicy 6,0 mm,
- 0,65 mm w przypadku wszczepu o średnicy 5,4 mm,
- 1,32 mm w przypadku protez wewnątrznacyniowych o średnicy 3,0 mm,
- 1,50 mm w przypadku protez wewnątrznacyniowych o średnicy 3,0 mm ze wzmocnionym łącznikiem i pogrubioną koroną.

Model numeryczny procesu ściskania poprzecznego protezy wewnątrznacyniowej za pomocą dwóch płyt przedstawiono na rys. 7.14.



Rys. 7.14. Model numeryczny stentu ściskanego wzdłużnie

Warunki brzegowe dobrano tak, aby jak najdokładniej odwzorować symulowany test ściskania wzdłużnego. Przyjęte warunki brzegowe zapewniają uzyskanie rozwiązania numerycznego metodą elementów skończonych, a zarazem pozwalają na ruch związany z procesem deformacji stentu (rys. 7.13.).



Rys. 7.15. Warunki brzegowe w symulacji procesu ściskania wzdłużnego

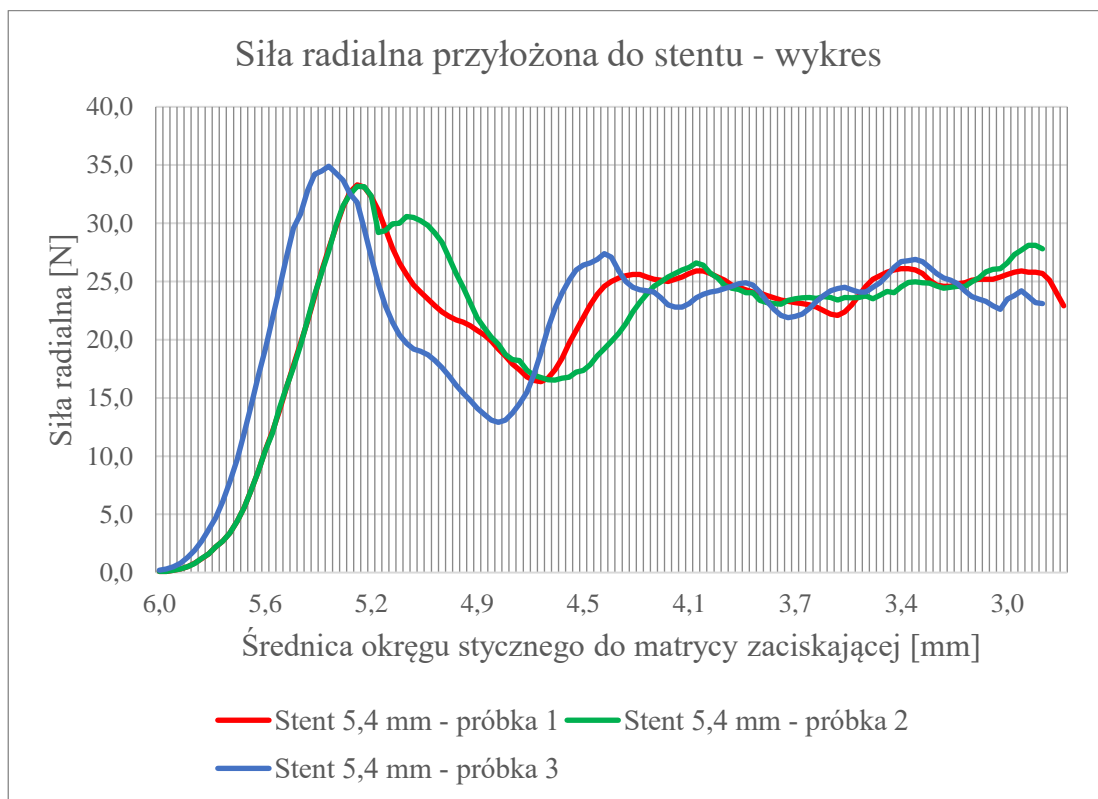
Wyniki uzyskane podczas testu ściskania wzdłużnego stentów bioresorbowalnych znajdują się w rozdziale 8.3, gdzie są porównane z wynikami badań eksperymentalnych.

8. WERYFIKACJA SYMULACJI NUMERYCZNYCH

Po przeprowadzeniu zarówno badań eksperymentalnych, jak i symulacji numerycznych, dokonano porównania wyników uzyskanych obiema metodami. Celem była weryfikacja wyników symulacji numerycznych, przy wykorzystaniu wyników badań eksperymentalnych.

8.1. Weryfikacja pomiaru sił radialnych

W rozdziale 6.2.2. omówiono procedurę pomiaru sił radialnych. Rys. 8.1. przedstawia wykres kreślony przez urządzenie do pomiaru siły radialnej przyłożonej do testowanych stentów. Pomiar sił radialnych na potrzeby niniejszej pracy został wykonany na stencie o średnicy 5,4 mm, którego postać geometryczną opracowano w etapie I.

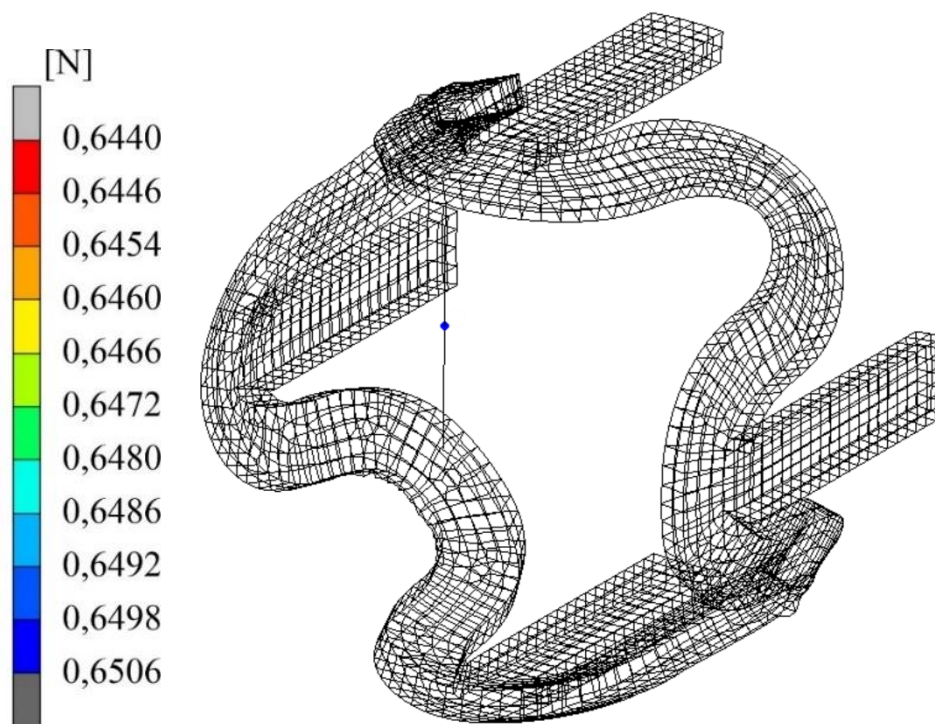


Rys. 8.1. Wykres siły promieniowej przyłożonej do zaciskanego stentu

Jak można zaobserwować na rys. 8.1., największa wartość siły promieniowej występuje w momencie styku matryc zaciskających ze średnicą stentu, czyli przy średnicy okręgu stycznego wynoszącej 5,4 mm. Jest to moment rozpoczęcia procesu zaciskania. Największa wartość siły promieniowej uzyskana w teście wynosi:

w przypadku pierwszej próbki jest równa 33,3 N, w przypadku drugiej próbki – 33,2 N, a w przypadku ostatniej próbki – 34,9 N. Średnia wartość maksymalnej siły promieniowej wynosi 33,8 N. Wartość ta wskazuje, że implant medyczny wymaga przyłożenia siły około 34,0 N, aby zacisnąć się na cewniku, który w kolejnym kroku zostanie wprowadzony do organizmu pacjenta. Dalsza analiza wykresu wskazuje, że siła radialna, po osiągnięciu maksimum zaczyna gwałtownie spadać, aż do osiągnięcia minimum w zakresie procedury zaciskania stentu. W przypadku pierwszej próbki ma to miejsce przy osiągnięciu średnicy 4,7 mm, a wartość siły promieniowej wówczas jest równa 16,4 N. W przypadku drugiego testowanego implantu medycznego jest to przy średnicy 4,6 mm, kiedy siła wynosi 16,5 N. Natomiast trzecia próbka przy średnicy 4,8 mm osiąga minimalną siłę 12,9 N. Trzeci etap procesu zaciskania protezy wewnątrznaczyniowej to ponowny wzrost siły radialnej na matrycach. Siła ta rośnie w przypadku wszystkich trzech badanych próbek do uzyskania średnicy zaciskanego stentu około 4,0 mm. Po osiągnięciu tej wartości, aż do osiągnięcia średnicy 3,0 mm, siła oscyluje na podobnym poziomie – równym około 25,0 N.

Wartości sił promieniowych uzyskane w symulacji numerycznej procesu zaciskania przedstawiono na rys. 8.2.



Rys. 8.2. Wartości sił promieniowych dla elementu jednowymiarowego

Jak można zaobserwować na rys. 8.2., maksymalna siła osiowa dla elementu jednowymiarowego, która odpowiada sile promieniowej generowanej przez jedną płytkę, wynosi 0,65 N. Jak wspomniano wcześniej, podczas omawiania budowy stanowiska do pomiaru sił radialnych, okrąg styyczny do protezy wewnątrznaczyniowej tworzy dziewięć matryc. Z tego wynika, że pojedynczą siłę należy pomnożyć przez dziewięć, aby uzyskać wartość siły promieniowej na pojedynczym przęśle stentu. Po wykonaniu operacji mnożenia otrzymujemy siłę 5,85 N. Testowana proteza wewnątrznaczyniowa w badaniu eksperymentalnym składała się z sześciu koron oraz zespalających je łączników. Stąd, aby uzyskać wyniki, które można porównać z eksperymentem, rezultat dla siły radialnej należy pomnożyć razy sześć, czyli liczbę przęseł. Na tej podstawie uzyskujemy wynik 35,10 N, co jest wartością zbliżoną do zmierzonej siły radialnej w badaniu eksperymentalnym.

Podsumowując wynik pomiaru siły promieniowej, uzyskany zarówno za pomocą badań doświadczalnych, jak i obliczeń komputerowych, można stwierdzić, że uzyskane wartości są zbieżne.

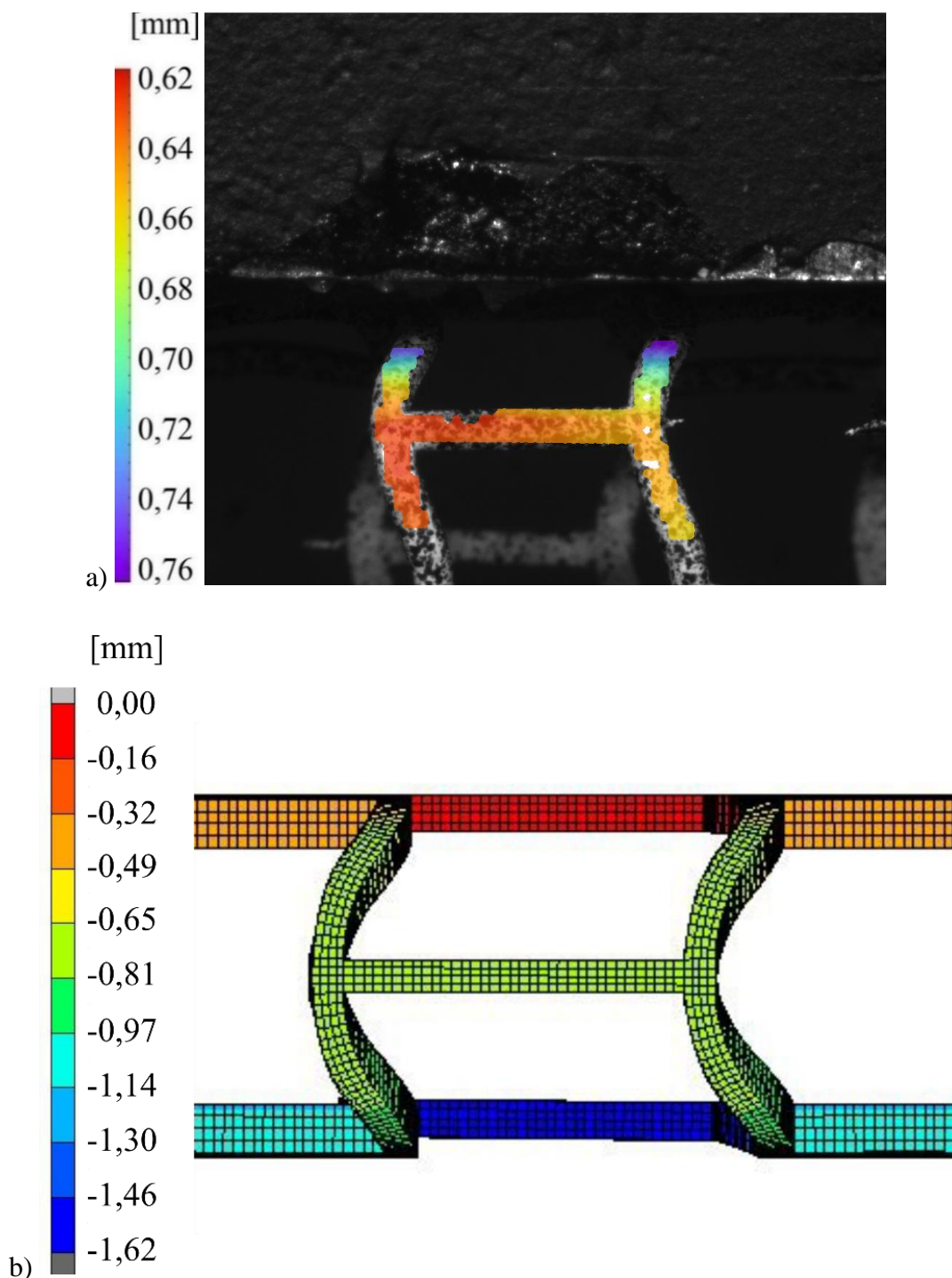
Różnica pomiędzy uśrednionym rezultatem otrzymanym na drodze eksperymentalnej, jak i efektem analizy numerycznej, wynosi około 3,2%. Taki wynik pozwala stwierdzić, że symulacje numeryczne przy przyjętym modelu materiału, obciążeniu oraz warunkach brzegowych dobrze odwzorowują rzeczywiste zachowanie stentu. Wykorzystanie testu sił radialnych pozwala na łatwą do przeprowadzenia walidację przygotowanego modelu numerycznego.

8.2. Test ściskania poprzecznego (pinch)

Test eksperymentalny ściskania poprzecznego z zastosowaniem techniki DIC, zarówno w skali makro, jak również mikro, w celu wyznaczenia map przemieszczeń i odkształceń został opisany w rozdziale 6.4.

W etapie pierwszym porównano wyniki eksperymentu oraz symulacji numerycznych dla ściskania poprzecznego implantów medycznych o średnicy 6,0 mm. Mapę przemieszczeń dla maksymalnego obciążenia, odpowiadającego przemieszczeniu górnej płyty ściskającej o 1,5 mm (sposób doboru przemieszczenia przedstawiono w rozdziale 6.4.), w obszarze maski przedstawiono na rys. 8.3a. Rys. 8.3b. przedstawia mapę

przemieszczeń uzyskaną na drodze symulacji numerycznej za pomocą metody elementów skończonych.



Rys. 8.3. Mapy przemieszczeń:
a) modelu fizycznego oraz b) modelu numerycznego stentu o średnicy 6,0 mm

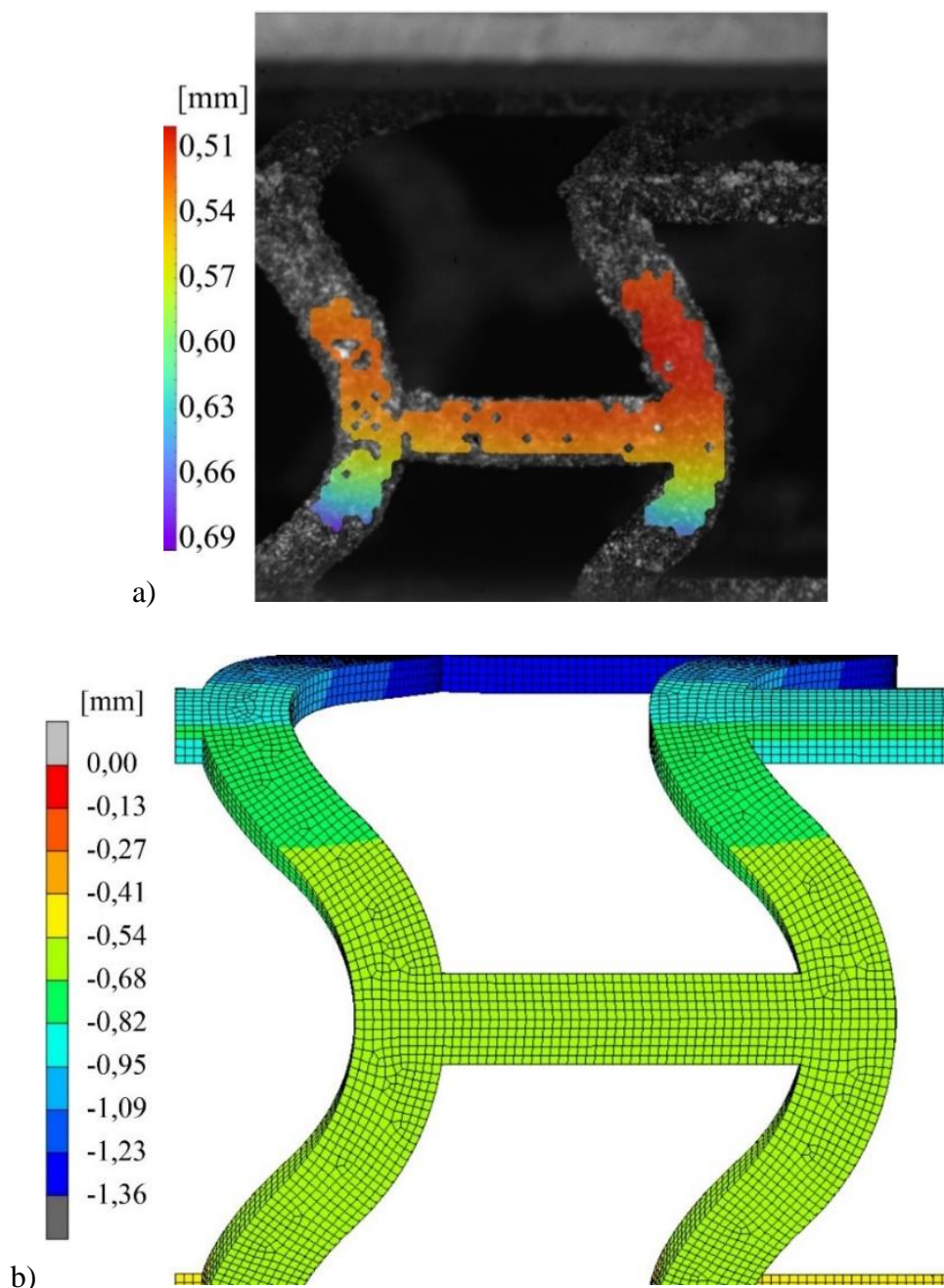
Wyniki, w postaci map przemieszczeń, uzyskane w symulacji numerycznej ściskania poprzecznego stentu oraz w badaniu eksperymentalnym są zbliżone do siebie. Analizując

interesujący nas obszar łącznika połączonego z miejscem występowania promienia zaokrąglenia korony, na który nałożono maskę, można zaobserwować zgodność na mapach przemieszczeń. Mapa przemieszczeń wybranego obszaru, uzyskana w oprogramowaniu MSC Marc, ma jednolitą barwę na całej długości łącznika oraz pierścieni, które zespala. W tym obszarze wartości na skali znajdują się w zakresie od 0,65 mm do 0,81 mm. Wyniki deformacji przy identycznych warunkach brzegowych i tym samym obszarze, uzyskane za pomocą eksperymentu połączonego z cyfrową korelacją obrazu wynoszą od 0,62 mm do 0,76 mm.

Różnica między uzyskanymi wynikami wynosi około 6,6%. Taka wartość błędu pomiędzy oboma analizowanymi wariantami wskazuje, że obliczenia komputerowe w dobrym stopniu oddają rzeczywiste zachowanie protezy wewnątrznaczyniowej.

Stent o średnicy 6,0 mm był jedynym, który może być badany poprzez zastosowanie cyfrowej korelacji obrazów w skali makro. Próby badań protez wewnątrznaczyniowych o rozmiarach mniejszych kończyły się niepowodzeniem, ze względu na trudności w uzyskaniu ostrości obszaru pomiarowego oraz brak możliwości kalibracji systemu. Poszukiwanie techniki umożliwiającej dalsze badania było jednym z celów niniejszej pracy. Jak już wspomniano, podjęto prace nad modyfikacją systemu microDIC przeznaczonego do badań termicznych elementów mikroelektroniki. W wyniku tych prac opracowano stanowisko badawcze przedstawione w rozdziale 6.2.4.

Uzyskane wyniki (mapy przemieszczeń) po zastosowaniu techniki microDIC dla stentu o średnicy 5,4 mm przedstawiono na rys. 8.4a. Wyniki odpowiadającej testowi symulacji numerycznej przedstawiono na rys. 8.4b.



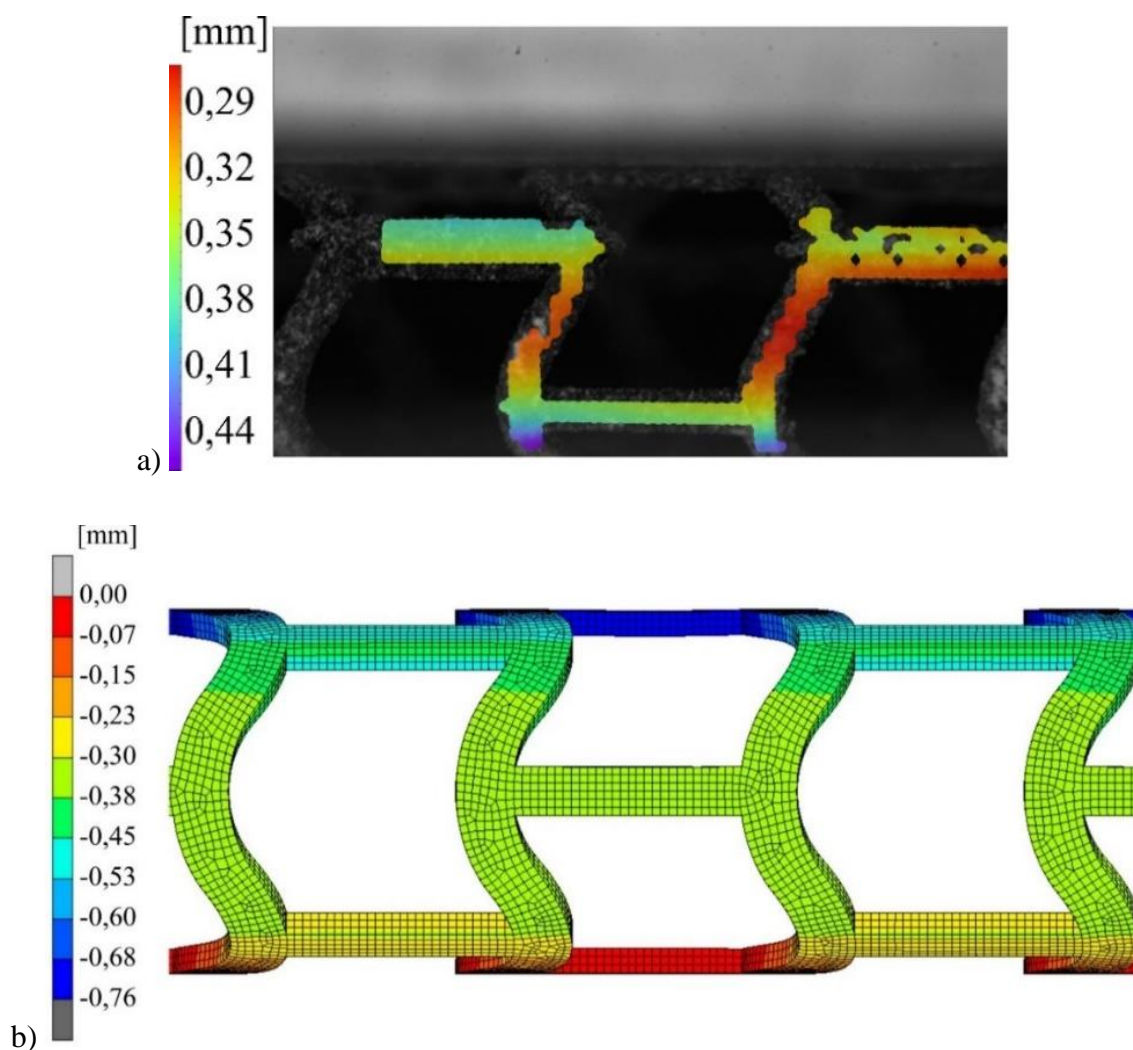
Rys. 8.4. Mapy przemieszczeń:
 a) modelu fizycznego oraz b) modelu numerycznego stentu o średnicy 5,4 mm

Wyniki ściskania poprzecznego stentu w symulacji numerycznej oraz teście eksperymentalnym są zbliżone do siebie. Analizując interesujący nas obszar łącznika połączonego z miejscem występowania promienia zaokrąglenia korony, na który nałożono maskę, można zaobserwować zgodność na mapach przemieszczeń. Mapa przemieszczeń w wybranym obszarze, uzyskana w oprogramowaniu MSC Marc, ma jednolitą barwę na całej długości łącznika oraz pierścieni, które zespala. Jest to kolor jasnozielony. Oznacza to, że wartość przemieszczenia w badanym regionie znajduje się

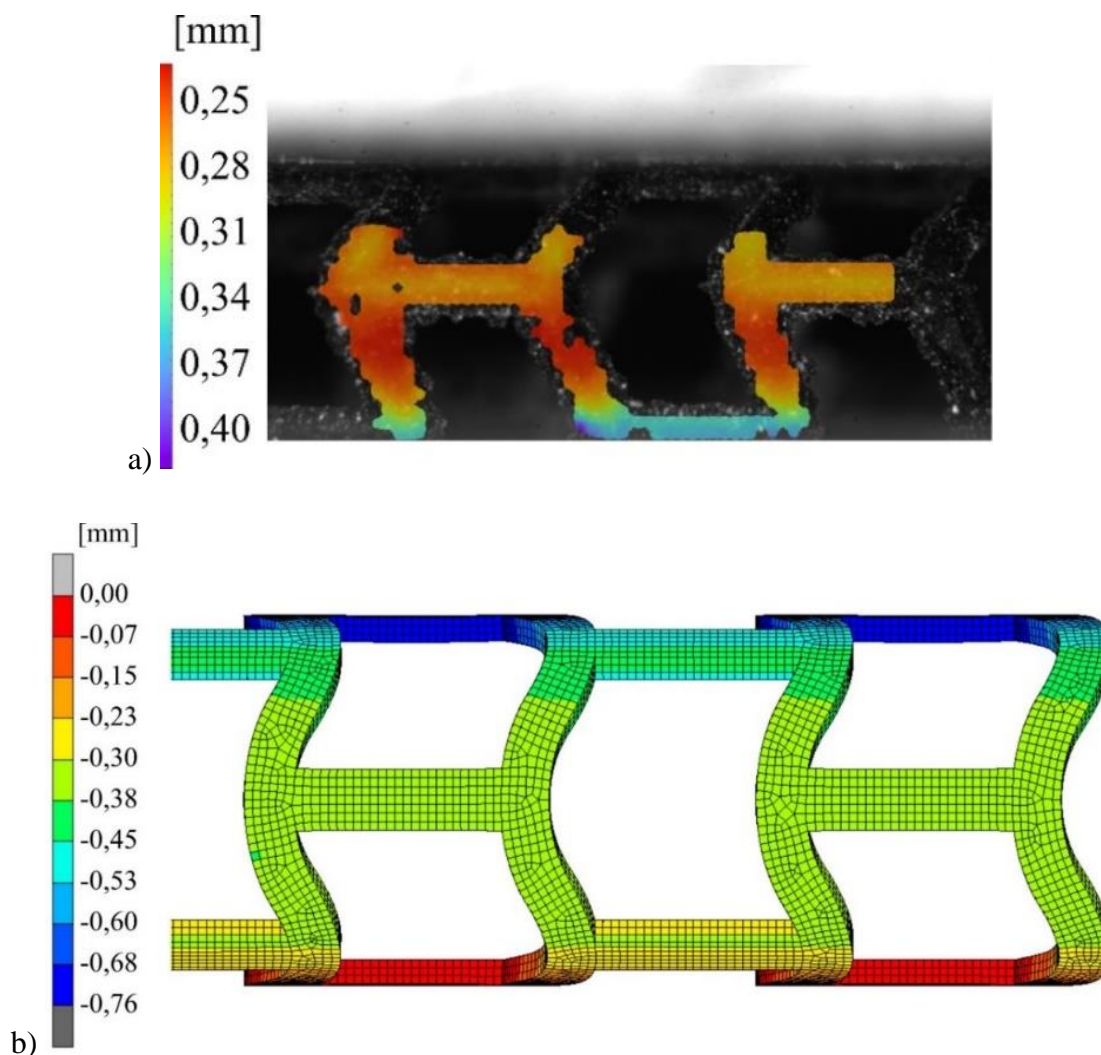
w zakresie od 0,54 mm do 0,68 mm. Wyniki deformacji, przy identycznych warunkach brzegowych, dla tego samego obszaru uzyskane za pomocą eksperymentu połączonego z cyfrową korelacją obrazu (microDIC) wynoszą od 0,51 mm do 0,69 mm.

Należy zwrócić uwagę, że różnica między uzyskanymi wynikami wynosi mniej niż 6,0%. Taka wartość błędu między przedstawionymi metodami badawczymi również sugeruje, że symulacje numeryczne w znacznym stopniu oddają rzeczywiste zachowanie protezy wewnątrznaczyniowej.

W ostatnim etapie zweryfikowano wyniki symulacji komputerowych poprzez porównanie z rezultatami uzyskanymi dzięki eksperymentom z równoczesną rejestracją obrazu microDIC dla stentów o średnicy 3,0 mm o dwóch postaciach konstrukcyjnych. Wyniki analizy w postaci map przemieszczeń znajdują się na rys. 8.5. oraz rys. 8.6.



Rys. 8.5. Mapy przemieszczeń:
a) modelu fizycznego oraz b) modelu numerycznego stentu o średnicy 3,0 mm (stent A)



Rys. 8.6. Mapy przemieszczeń:

a) modelu fizycznego oraz b) modelu numerycznego stentu o średnicy 3,0 mm z geometrią uzyskaną po zastosowaniu metody dwuetapowej projektowania (stent B)

Wyniki ściskania poprzecznego stentu w symulacji numerycznej oraz teście eksperymentalnym protezy wewnątrznacyniowej są zbliżone do siebie. Analizując interesujący nas obszar łącznika połączonego z miejscem występowania promienia zaokrąglenia korony, na który nałożono maskę, można zaobserwować zgodność na mapach przemieszczeń. Mapa przemieszczeń, uzyskana w oprogramowaniu MSC Marc, ma zmienną barwę na długości łącznika oraz pierścieni, które zespala. Jest to kolor ciemno i jasnozielony w przypadku stentu o podstawowej konstrukcji (stent A) oraz jasnozielony i żółty w przypadku protezy wewnątrznacyniowej o geometrii będącej wynikiem wykorzystania opracowanej metody dwuetapowej (stent B). Oznacza to, że wartość przemieszczenia na badanym regionie znajduje się w zakresie od 0,30 mm do 0,45 mm w przypadku stentu A oraz 0,23 mm do 0,38 mm w przypadku stentu B.

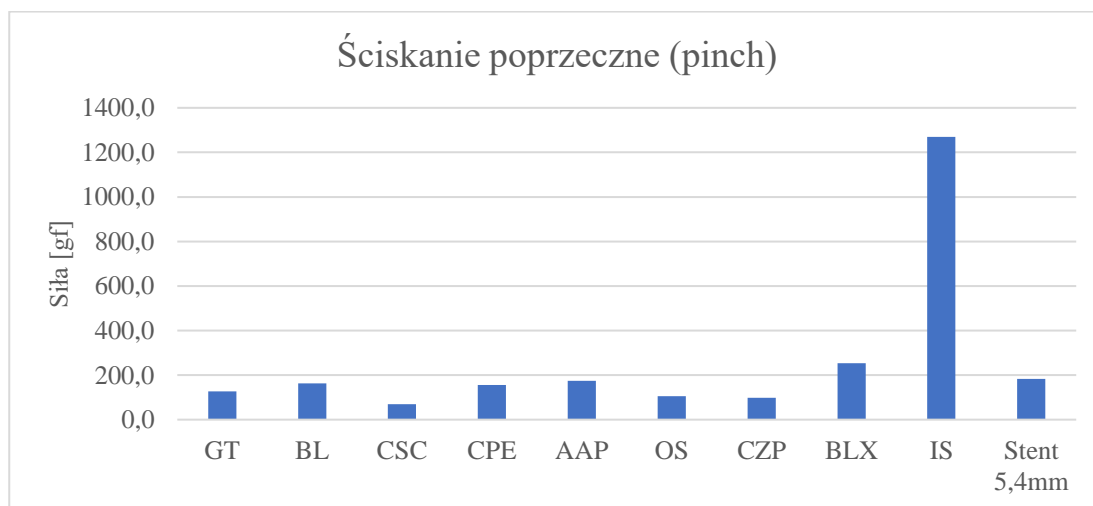
Uzyskane wyniki, przy identycznych warunkach brzegowych, dla tego samego obszaru uzyskane za pomocą eksperymentu połączonego z cyfrową korelacją obrazu w skali mikro, wynoszą odpowiednio 0,29 mm do 0,44 mm (stent A) oraz 0,25 mm do 0,40 mm (stent B).

Warto zwrócić uwagę, że różnica między uzyskanymi rezultatami wynosi około 3,5% w przypadku stentu A oraz 8,0% w przypadku stentu B. Taka wartość błędu pomiędzy oboma analizowanymi wariantami ponownie wskazuje, że obliczenia komputerowe w znacznym stopniu oddają rzeczywiste zachowanie protezy wewnątrznaczyniowej.

Dodatkowo można porównać rezultaty uzyskane podczas ściskania z wynikami zaprezentowanymi w opracowaniu [217].

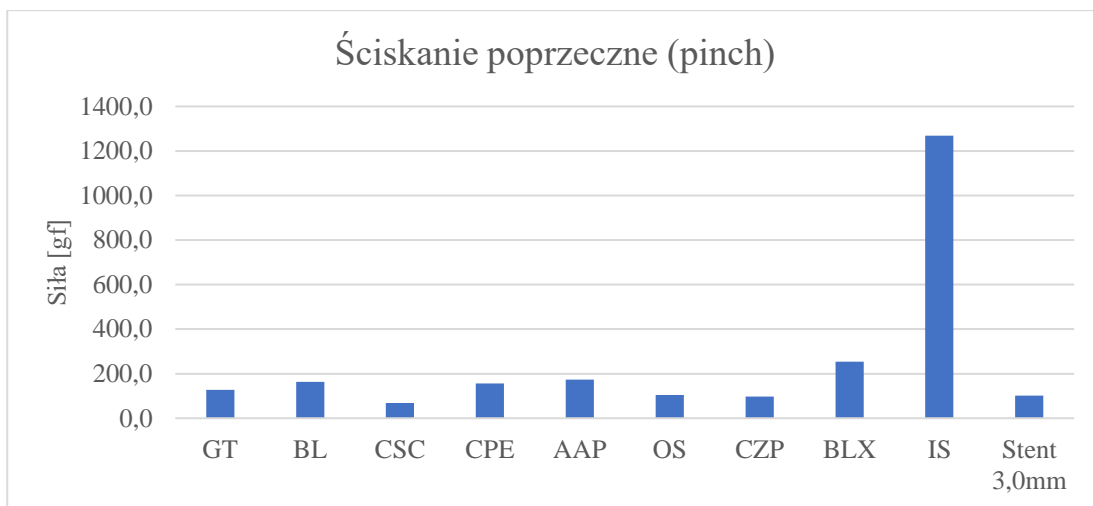
W przypadku badanych protez wewnątrznaczyniowych oraz stentów z opracowania firmy W. L. Gore & Associates – implanty były ściskane o 25,0% średnicy. Podczas badań doświadczalnych opisanych we wspomnianym dokumencie analizowano dziewięć implantów o średnicy 6,0 mm i długości 80,0 mm. Wszystkie wszczepy były wykonane ze stopów metali, a dokładniej stopu niklu z tytanem, który znany jest pod nazwą nitinol.

Porównanie stentu biodegradowalnego o średnicy 5,4 mm z wynikami udostępnionymi w opracowaniu przedstawiono na rys. 8.7.

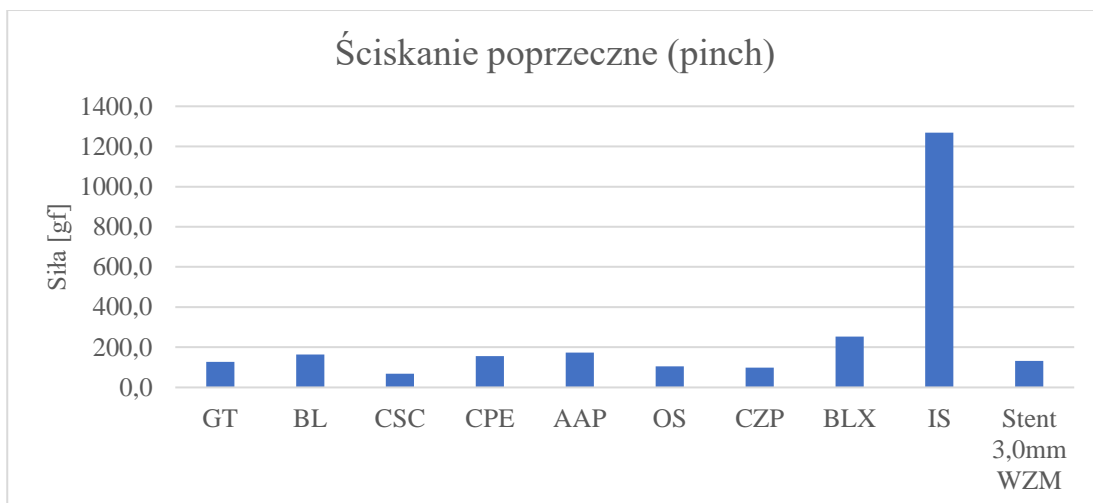


Rys. 8.7. Siła poprzeczna potrzebna do ściśnięcia stentu o 25,0% średnicy dla stentów metalowych oraz stentu bioresorbowalnego o średnicy 5,4 mm

Porównanie stentów biodegradowalnych o średnicy 3,0 mm z wynikami udostępnionymi w opracowaniu przedstawiono na rys. 8.8. oraz rys. 8.9.



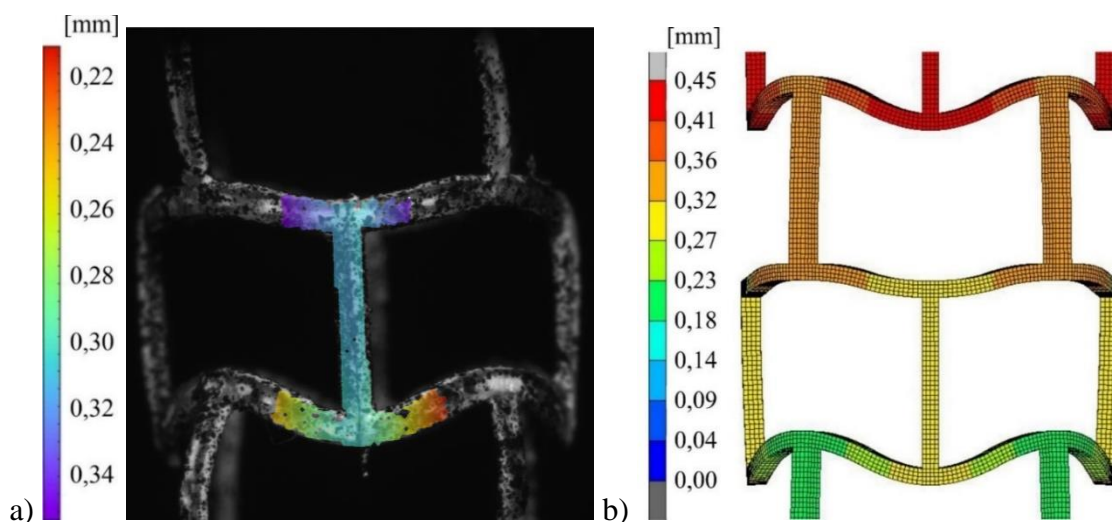
Rys. 8.8. Siła poprzeczna potrzebna do ściśnięcia stentu o 25,0% średnicy dla stenów metalowych oraz stentu o średnicy 3,0 mm (stent A)



Rys. 8.9. Siła poprzeczna potrzebna do ściśnięcia stentu o 25,0% średnicy dla stenów metalowych oraz stentu o średnicy 3,0 mm (stent B)

8.3. Test ściskania wzdłużnego

Ocenę wyników uzyskanych w testach ściskania osiowego ponownie rozpoczęto od stentu o średnicy 6,0 mm. Na rys. 8.10. przedstawiono porównanie wyników dla wzdłużnego ściskania implantu, uzyskanych w trakcie fizycznego doświadczenia połączonego z rejestracją obrazu metodą DIC oraz przy użyciu metody elementów skończonych. Jednostką przemieszczenia jest mm.

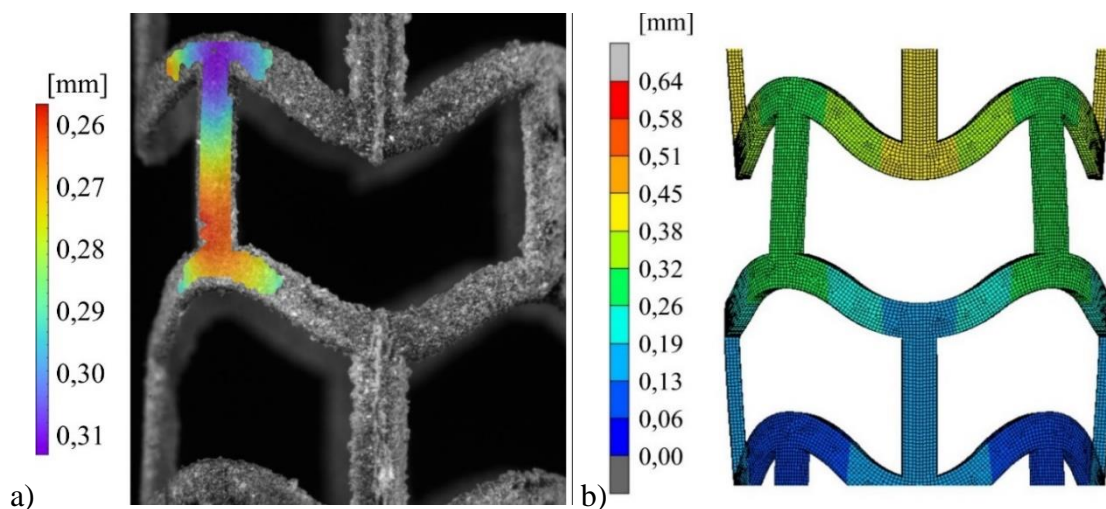


Rys. 8.10. Mapy przemieszczeń:
a) modelu fizycznego stentu, b) modelu numerycznego stentu

Wyniki ściskania wzdłużnego stentu w modelu fizycznym oraz numerycznym protezy wewnątrznacyniowej są bardzo podobne. Analizując interesujący nas obszar łącznika połączonego z miejscem występowania promienia zaokrąglenia korony, na który nałożono maskę, można zaobserwować zgodność na mapach przemieszczeń. Mapa przemieszczeń uzyskana w oprogramowaniu MSC Marc ma kolor żółty w górnej koronie oraz łączniku i jasnozielony w miejscu zespolenia pomostu z dolnym pierścieniem. Oznacza to, że wartość przemieszczenia w badanym regionie znajduje się w zakresie od 0,23 mm do 0,32 mm. Wyniki deformacji, przy identycznych warunkach brzegowych oraz dla tego samego obszaru, uzyskane za pomocą eksperymentu, połączonego z cyfrową korelacją obrazu, wynoszą od 0,22 mm do 0,34 mm.

Warto zwrócić uwagę, że różnica między uzyskanymi rezultatami wynosi około 6,0%. Taka wartość błędu pomiędzy oboma analizowanymi wariantami wskazuje, że obliczenia komputerowe w znacznym stopniu oddają rzeczywiste zachowanie się stentu.

Następnie można było przejść do oceny rezultatów badań doświadczalnych połączonych z rejestracją obrazu metodą microDIC, jak również symulacji numerycznych procedury ściskania poprzecznego stentu o średnicy 5,4 mm. Wyniki analizy znajdują się na rys. 8.11. Jednostką przemieszczenia jest mm.

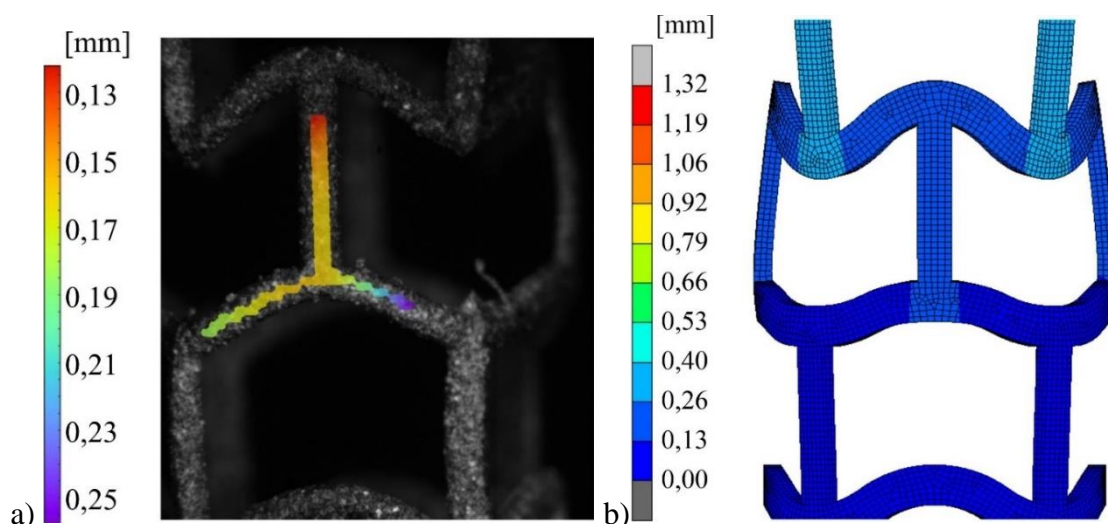


Rys. 8.11. Mapy przemieszczeń:
a) modelu fizycznego stentu, b) modelu numerycznego stentu

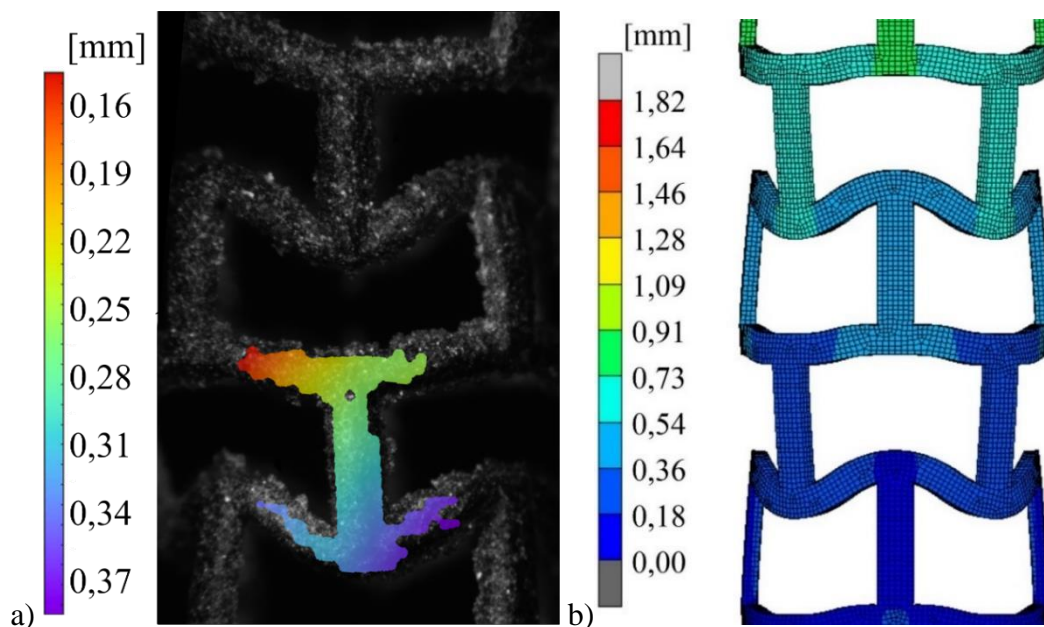
Wyniki ściskania wzdłużnego modelu fizycznego oraz numerycznego protezy wewnątrznacyniowej są bardzo podobne. Analizując interesujący nas obszar łącznika połączonego z miejscem występowania promienia zaokrąglenia korony, na który nałożono maskę, można zaobserwować zgodność na mapach przemieszczeń. Mapa przemieszczeń, uzyskana w oprogramowaniu MSC Marc, ma jednolitą barwę na całej długości łącznika oraz pierścieni, które zespala. Jest to kolor zielony. Oznacza to, że wartość przemieszczenia w badanym regionie znajduje się w zakresie od 0,26 mm do 0,32 mm. Wyniki deformacji, przy identycznych warunkach brzegowych, dla tego samego obszaru uzyskane za pomocą eksperymentu połączonego z cyfrową korelacją obrazu wynoszą od 0,26 mm do 0,31 mm.

Trzeba zwrócić uwagę, że różnica między uzyskanymi wynikami wynosi nieco ponad 3,2%. Taka wartość błędu pomiędzy oboma analizowanymi wariantami wskazuje, że obliczenia komputerowe w znacznym stopniu oddają rzeczywiste zachowanie protezy wewnątrznacyniowej.

Jako ostatnie zweryfikowano wyniki obu metod badawczych dla dwóch projektów stentów o średnicy 3,0 mm. Uzyskane wyniki przedstawiono na rys. 8.12. oraz rys. 8.13. Jednostką przemieszczenia jest mm.



Rys. 8.12. Mapy przemieszczeń stentu o średnicy 3,0 mm:
a) modelu fizycznego stentu, b) modelu numerycznego stentu (stent A)



Rys. 8.13. Mapy przemieszczeń stentu o średnicy 3,0 mm ze zmienioną geometrią łącznika: a) modelu fizycznego stentu, b) modelu numerycznego stentu (stent B)

Można zauważyć, że wyniki badań eksperymentalnych oraz obliczeń komputerowych są dość podobne. Analizując interesujący nasz obszar łącznika połączonego z miejscem występowania promienia zaokrąglenia korony, na który nałożono maskę, można zaobserwować zgodność na mapach przemieszczeń. W przypadku protezy wewnątrznacyniowej, reprezentującej zarówno początkową, jak i zmienioną konstrukcję geometryczną implantu, mapa przemieszczeń w interesującym nas obszarze uzyskana w oprogramowaniu MSC Marc ma kolor jasnoniebieski w całym analizowanym

obszarze. Oznacza to, że wartość przemieszczenia na badanym regionie znajduje się w zakresie od 0,13 mm do 0,26 mm w przypadku stentu A oraz 0,18 mm do 0,36 mm w przypadku stentu B. Wyniki deformacji, przy identycznych warunkach brzegowych, dla tego samego obszaru uzyskane za pomocą eksperymentu połączonego z cyfrową korelacją obrazu wynoszą odpowiednio 0,13 mm do 0,25 mm oraz 0,16 mm do 0,37 mm.

Warto zwrócić uwagę, że różnica między uzyskanymi rezultatami wynosi około 4,0% w przypadku stentu A oraz 12,5% w przypadku stentu B.

9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Stenty mają ugruntowaną pozycję w zapobieganiu i leczeniu schorzeń kardiologicznych. Z powodzeniem są stosowane również w zabiegach implantacji zastawki aortalnej czy też leczenia schorzeń urologicznych. Badania naukowe mające na celu zwiększanie i poprawę użyteczności, stosowalności, odporności na obciążenia implantów są jednym z kluczowych obszarów biomechaniki i medycyny. W niniejszej dysertacji przedstawiono wyniki prac poszerzających wiedzę na temat możliwości projektowania, testowania i symulacji numerycznych protez wewnątrznaczyniowych. Przedstawione w pracy wybrane zagadnienia modelowania numerycznego i badań eksperymentalnych w projektowaniu stentów biodegradowalnych, to następny etap wkładu naukowego w rozwój i unowocześnianie protez wewnątrznaczyniowych, wspomagających szybkie interwencje kardiologiczne.

Na podstawie badań literaturowych, a przede wszystkim wcześniejszych prac z zakresu poszukiwania technologii wytwarzania stentów biodegradowalnych, powstała potrzeba stworzenia planu i techniki projektowania kształtu takich protez wewnątrznaczyniowych. W pracy przedstawiono opracowaną oryginalną metodę projektowania dwuetapowego postaci geometrycznej, która ułatwia i przyspiesza proces poszukiwania optymalnej postaci geometrycznej. Warto podkreślić, że innowacyjną częścią koncepcji jest odwrócenie typowego procesu projektowania. W dysertacji omówiono główne założenia proponowanej metody, przedstawiono przykłady jej zastosowania zarówno na drodze symulacji numerycznych, jak i potwierdzenia osiągniętych rezultatów w badaniach eksperymentalnych. Wstępnie zaprojektowano trzy różne geometrie wszczepów w postaci zaciśniętej. Następnie implant poddano procedurze rozprężania. W kolejnym etapie dokonano analizy rozprężonych modeli oraz wybrano optymalną geometrię, na podstawie której wytworzono protezę wewnątrznaczyniową. Ta metoda pozwoliła na szybsze osiągnięcie oczekiwanych parametrów stentu niż w przypadku obliczeń analitycznych oraz prób zmian modelu CAD implantu w formie otwartej. Dodatkowo w wyniku procesu zaciskania protezy wewnątrznaczyniowej na cewniku, oceniono naprężenia w zaprojektowanym stencie. W pracy przedstawiono wybrane symulacje numeryczne, które pozwalają znacznie ograniczyć etap badań eksperymentalnych i rozwojowych. Zdefiniowano modele numeryczne, opisując przyjęte modele dyskretnie, warunki brzegowe i obciążenia,

przyjęty model materiału oraz prezentując uzyskane wyniki. Wykazano przydatność zaproponowanych symulacji oraz omówiono mechanizmy deformacji i stanu naprężenia obserwowane w trakcie procesu implantacji.

Przeprowadzenie badań eksperymentalnych wymagało wytworzenia rzeczywistej protezy wewnątrznaczyniowej. Prototypy zostały wyprodukowane w technice mikrowtrysku, co również stanowi nowość w technologiach wytwarzania takich elementów.

W rozdziale 6.2., bazując na dwuetapowym procesie projektowania stentów oraz stentach wytworzonych w etapie I, wykonano badania eksperymentalne ściskania wzdłużnego oraz poprzecznego implantów medycznych imitujących jedne z podstawowych obciążeń występujących podczas implantacji. Podczas testów użyto metodę cyfrowej korelacji obrazu w skali makro (stenty o średnicy 6,0 mm) oraz mikro (stenty o średnicach 5,4 mm oraz 3,0 mm). W przypadku praktycznie wszystkich prób osiągnięto zbieżność między wynikami doświadczalnymi a symulacjami numerycznymi. Błędy między rezultatami dla ściskania wzdłużnego znajdowały się w zakresie od 3,2% dla implantu o średnicy 5,4 mm do 12,5% w przypadku wszczepu o średnicy 3,0 mm ze skróconym i pogrubionym pomostem. W przypadku ściskania poprzecznego wynosił od 3,5% dla stentu o średnicy 3,0 mm wykonanego w etapie I do 8,7% dla protezy wewnątrznaczyniowej o średnicy 3,0 mm ze zmodyfikowaną geometrią.

Najbardziej prawdopodobnymi przyczynami wystąpienia tej niewielkiej różnicy były problemy związane z procedurą wytwarzania implantów medycznych. Po pierwsze, podczas wytwarzania mieszanki, zazwyczaj nie ma możliwości uzyskania pełnej powtarzalności składu. Skutkiem tego zjawiska są nieznacznie różniące się własności mechaniczne wytworzonych półfabrykatów do procesu mikrowtrysku. Brak pełnej powtarzalności własności mechanicznych można zaobserwować na wykresach rozciągania próbek płaskich w kształcie „wiosełek”, na których wykonano badania doświadczalne przedstawione w rozdziale 6.2.1. Kolejnym aspektem, przyczyniającym się do rozbieżności wyników numerycznych i eksperymentalnych, jest proces wykonywania stentów. Proces idealnego odwzorowania modelu geometrycznego za pomocą metody mikrowtrysku jest praktycznie niemożliwy. Kształt otrzymanego modelu fizycznego może się nieco różnić, m.in. na skutek niedokładności wykonania formy. Niedokładność ta wynika na ogół z trudności wykonania konstrukcji

przeznaczonej do wytwarzania elementów w skali mikro. Dodatkowo w trakcie procesu może dojść do dwóch trudnych do wyeliminowania sytuacji, takich jak nierównomierny rozkład wtłoczonego materiału oraz niedolania spowodowane zbyt niskim ciśnieniem wtryskiwanej mieszanki lub za szybkim gęstnieniem tworzywa sztucznego w formie. Kolejnym zjawiskiem, które często występuje w przypadku procedury mikrowtrysku, jest skurcz materiału. Te przyczyny mogą stać za różnicami uzyskanymi w wyniku symulacji numerycznych oraz badań doświadczalnych z zastosowaniem metody cyfrowej korelacji obrazu.

W rozdziale ósmym przedstawiono porównanie wyników symulacji i badań eksperymentalnych z wybranymi wynikami dostępnymi w literaturze. Oczywiście, na skutek zbyt małego przemieszczenia (poniżej 15,0% długości stentu), nie było szansy na porównanie rezultatów ściskania wzdłużnego. Jednak istniała możliwość porównania wyników dla ściskania poprzecznego. Otóż analizując wyniki implantu o średnicy 5,4 mm, siła potrzebna do zaciskania stentu o 25,0% średnicy, była równa 183,5 gf. Oznacza to, że była porównywalna do siedmiu metalowych protez wewnątrznaczyniowych o średnicy 6,0 mm. Również stenty o średnicy 3,0 mm dają dobre rokowania na ewentualność zastosowań. Siła wywołująca analogiczne ściśnięcie wynosiła 102,0 gf dla protezy wewnątrznaczyniowej o podstawowym projekcie łącznika oraz 132,6 gf dla wszczepu o wzmocnionym łączniku. Oznacza to, że oba implanty były porównywalne ze stentami testowanymi w niniejszym opracowaniu. Dodatkowo wzmocniony implant medyczny (postać geometryczna po procesie metody dwuetapowej), przenosi większą siłę radialną.

W podsumowaniu rozdziału ósmego, autorka podkreśla, że zgodnie z jej wiedzą metoda cyfrowej korelacji obrazu w skali mikro, nie była dotychczas stosowana w takim zakresie podczas badań eksperymentalnych protez wewnątrznaczyniowych.

Podsumowując wyniki prowadzonych badań, a w szczególności udowodnioną efektywność zaproponowanej dwuetapowej metody projektowania, przydatność symulacji numerycznych w modelowaniu i projektowaniu stentów biodegradowalnych oraz przeprowadzone badania eksperymentalne z wdrożoną metodą microDIC, można stwierdzić, że cele pracy zostały osiągnięte, a teza pracy została udowodniona.

Za oryginalne elementy pracy uważam:

1. opracowanie metody dwuetapowego projektowania postaci geometrycznej stentów biodegradowalnych,
2. wdrożenie techniki cyfrowej korelacji obrazów w skali mikro (microDIC) do badań eksperymentalnych stentów,
3. opracowanie i przeprowadzenie wybranych symulacji numerycznych zjawisk występujących w procesie implantacji stentów,
4. opracowanie i przeprowadzenie badań eksperymentalnych zjawisk występujących w procesie implantacji stentów,
5. weryfikację otrzymanych wyników numerycznych na drodze badań eksperymentalnych.

Tematyka badań i możliwości zastosowań stentów biodegradowalnych jest obszerna i wymaga dalszych prac. Przedstawione problemy badawcze oraz metody ich rozwiązania to kolejny wkład w rozwój biomechaniki w zakresie protez wewnątrznaczyniowych.

Przeprowadzone prace i wyniki badań pozwoliły sformułować dalsze kierunki badań, wśród których należy wymienić prace nad technologiami wytwarzania i przygotowania form dla stentów biodegradowalnych.

Należałoby również wdrożyć badania z uwzględnieniem koncepcji stanowiska pozwalającego na ocenę zachowania protezy wewnątrznaczyniowej podczas przepływu krwi w naczyniu krwionośnym. Jak wiadomo, ryzyko wystąpienia przepływu turbulentnego, wywołanego geometrią stentu biodegradowalnego, jest wysokie i może stać się przyczyną niekorzystnych zjawisk medycznych. Z tego powodu należy wykluczyć możliwość jego wystąpienia, zanim zostanie podjęta próba implantacji.

Należy również podjąć badania eksperymentalne i symulacje numeryczne po procesie implantacji protezy wewnątrznaczyniowej. Na podstawie danych testów będzie można określić czas bioabsorpcji, który powinien być maksymalnie krótki, aby nie spowodować restenozy w stencie, a zarazem wykonać symulacje numeryczne nośności stentów po założonych czasach biodegradacji.

LITERATURA

- [1] N. Abbasnezhad, N. Zirak, S. Champmartin, M. Shirinbayan, i F. Bakir, An Overview of In Vitro Drug Release Methods for Drug-Eluting Stents, *Polymers*, t. 14, nr 13, Art. nr 13, 2022, doi: 10.3390/polym14132751.
- [2] D. I. Abramson, *Blood Vessels and Lymphatics*. Elsevier, 2013.
- [3] J. Al Suwaidi, P. B. Berger, i J. Holmes David R., Coronary Artery Stents, *JAMA*, t. 284, nr 14, s. 1828–1836, 2000, doi: 10.1001/jama.284.14.1828.
- [4] S. J. Al i in., Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 35, nr 4, Art. nr 4, 2000, doi: 10.1016/S0735-1097(99)00648-8.
- [5] S. M. Andrews, A. W. Anson, R. M. Greenhalgh, i D. M. Nott, In vitro evaluation of endovascular stents to assess suitability for endovascular graft fixation, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.*, t. 9, nr 4, s. 403–407, 1995, doi: 10.1016/s1078-5884(05)80007-3.
- [6] M. Antonowicz i in., Functional Properties of Polyurethane Ureteral Stents with PLGA and Papaverine Hydrochloride Coating, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 22, nr 14, s. 7705, 2021, doi: 10.3390/ijms22147705.
- [7] M. Azaouzi, N. Lebaal, A. Makradi, i S. Belouettar, Optimization based simulation of self-expanding Nitinol stent, *Mater. Des.*, t. 50, s. 917–928, 2013, doi: 10.1016/j.matdes.2013.03.012.
- [8] B. J. Bachar i B. Manna, Coronary Artery Bypass Graft, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostęp: mar. 11, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507836/>
- [9] D. S. Baim, New technologies in interventional cardiology, *Curr. Opin. Cardiol.*, t. 8, nr 4, s. 637, 1993, doi: 10.1097/00001573-199307000-00012.
- [10] P. Barragan i in., Elastic recoil of coronary stents: A comparative analysis, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, t. 50, nr 1, s. 112–119, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1522-726X(200005)50:1<112::AID-CCD25>3.0.CO;2-X.
- [11] C. Bauters i J. M. Isner, The biology of restenosis, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, t. 40, nr 2, s. 107–116, 1997, doi: 10.1016/S0033-0620(97)80003-5.
- [12] B. Bhargava, G. Karthikeyan, A. S. Abizaid, i R. Mehran, New approaches to preventing restenosis, *BMJ*, t. 327, nr 7409, s. 274–279, 2003, doi: 10.1136/bmj.327.7409.274.
- [13] A. Bit, J. S. Suri, i A. Ranjani, Anatomy and physiology of blood vessels, *Flow Dyn. Tissue Eng. Blood Vessels*, 2020, doi: 10.1088/978-0-7503-2088-7ch1.
- [14] J. L. M. Björkegren i A. J. Lusis, Atherosclerosis: Recent developments, *Cell*, t. 185, nr 10, s. 1630–1645, 2022, doi: 10.1016/j.cell.2022.04.004.
- [15] A. C. Bobel, S. Lohfeld, R. N. Shirazi, i P. E. McHugh, Experimental mechanical testing of Poly (l-Lactide) (PLLA) to facilitate pre-degradation characteristics for application in cardiovascular stenting, *Polym. Test.*, t. 54, s. 150–158, 2016, doi: 10.1016/j.polymertesting.2016.07.011.
- [16] A. Boccaccio, A. Ballini, C. Pappalettere, D. Tullo, S. Cantore, i A. Desiate, Finite Element Method (FEM), Mechanobiology and Biomimetic Scaffolds in Bone Tissue Engineering, *Int. J. Biol. Sci.*, t. 7, nr 1, s. 112–132, 2011, doi: 10.7150/ijbs.7.112.
- [17] S. Bossuyt, Optimized Patterns for Digital Image Correlation, w *Imaging Methods for Novel Materials and Challenging Applications, Volume 3*, New York, NY, 2013, s. 239–248. doi: 10.1007/978-1-4614-4235-6_34.
- [18] K. N. Brown i N. Gupta, Percutaneous Transluminal Coronary Arteriography, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostęp: mar. 11, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538158/>
- [19] D. Buccheri, D. Piraino, G. Andolina, i B. Cortese, Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment, *J. Thorac. Dis.*, t. 8, nr 10, s. E1150–E1162, 2016, doi: 10.21037/jtd.2016.10.93.

- [20] R. A. Byrne, G. W. Stone, J. Ormiston, i A. Kastrati, Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds, *Lancet Lond. Engl.*, t. 390, nr 10096, s. 781–792, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31927-X.
- [21] D. B. Camasão i D. Mantovani, The mechanical characterization of blood vessels and their substitutes in the continuous quest for physiological-relevant performances. A critical review, *Mater. Today Bio*, t. 10, s. 100106, 2021, doi: 10.1016/j.mtbio.2021.100106.
- [22] T. E. Carew, R. N. Vaishnav, i D. J. Patel, Compressibility of the Arterial Wall, *Circ. Res.*, t. 23, nr 1, s. 61–68, 1968, doi: 10.1161/01.RES.23.1.61.
- [23] T. Casalini, F. Rossi, A. Castrovinci, i G. Perale, A Perspective on Polylactic Acid-Based Polymers Use for Nanoparticles Synthesis and Applications, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 7, s. 259, 2019, doi: 10.3389/fbioe.2019.00259.
- [24] T. R. Chandrupatla i A. D. Belegundu, *Introduction to Finite Elements in Engineering*. Prentice Hall, 2011.
- [25] R. Chaudhry, J. H. Miao, i A. Rehman, Physiology, Cardiovascular, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Dostęp: mar. 26, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493197/>
- [26] C. Chen *i in.*, In vivo and in vitro evaluation of a biodegradable magnesium vascular stent designed by shape optimization strategy, *Biomaterials*, t. 221, s. 119414, 2019, doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119414.
- [27] B. E. Claessen, J. P. S. Henriques, F. A. Jaffer, R. Mehran, J. J. Piek, i G. D. Dangas, Stent Thrombosis, *JACC Cardiovasc. Interv.*, t. 7, nr 10, s. 1081–1092, 2014, doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.016.
- [28] J. G. F. Cleland i J. McGowan, Heart Failure due to Ischaemic Heart Disease: Epidemiology, Pathophysiology and Progression, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, t. 33, s. S17, 1999, doi: 10.1097/00005344-199906003-00003.
- [29] W. J. Cliff, *Blood Vessels*. CUP Archive, 1976.
- [30] C. Coppin, Everolimus: the first approved product for patients with advanced renal cell cancer after sunitinib and/or sorafenib, *Biol. Targets Ther.*, t. 4, s. 91–101, 2010, doi: 10.2147/btt.s6748.
- [31] R. A. Crone, The history of stereoscopy, *Doc. Ophthalmol.*, t. 81, nr 1, s. 1–16, 1992, doi: 10.1007/BF00155009.
- [32] M. A. Crowther, Pathogenesis of Atherosclerosis, *Hematology*, t. 2005, nr 1, s. 436–441, 2005, doi: 10.1182/asheducation-2005.1.436.
- [33] G. Dahlquist i Å. Björck, *Numerical Methods in Scientific Computing: Volume 1*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2008.
- [34] M. J. Davies i N. Woolf, Atherosclerosis: what is it and why does it occur?, *Br. Heart J.*, t. 69, nr 1 Suppl, s. S3–S11, 1993.
- [35] O. De Backer i Y. Vandekerckhove, Evidence-based selection of contrast media in interventional cardiology: implications of the updated guidelines, *Acta Cardiol.*, t. 66, nr 2, s. 141–143, 2011, doi: 10.1080/AC.66.2.2071243.
- [36] S. Deora, The story of ‘STENT’: From noun to verb, *Indian Heart J.*, t. 68, nr 2, s. 235–237, 2016, doi: 10.1016/j.ihj.2015.12.007.
- [37] I. Dimov, I. Faragó, i L. Vulkov, *Finite Difference Methods. Theory and Applications: 7th International Conference, FDM 2018, Lozenetz, Bulgaria, June 11-16, 2018, Revised Selected Papers*. Springer, 2019.
- [38] P. Dobrzyński *i in.*, Sposób wytwarzania biodegradowalnego stentu naczyniowego. Opis patentowy, PL240665. Opubl. 16.05.2022
- [39] G. R. Douglas, A. S. Phani, i J. Gagnon, Analyses and design of expansion mechanisms of balloon expandable vascular stents, *J. Biomech.*, t. 47, nr 6, s. 1438–1446, 2014, doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.01.039.
- [40] A. P. Ebrahimi, Mechanical Properties of Normal and Diseased Cerebrovascular System, *J. Vasc. Interv. Neurol.*, t. 2, nr 2, s. 155–162, 2009.
- [41] J. F. Epperson, *An Introduction to Numerical Methods and Analysis*. John Wiley & Sons, 2013.

- [42] I. D. Erhunmwun i U. B. Ikponmwosa, Review on finite element method, *J. Appl. Sci. Environ. Manag.*, t. 21, nr 5, s. 999, 2017, doi: 10.4314/jasem.v21i5.30.
- [43] N. Eshghi, M. H. Hojjati, M. Imani, i A. M. Goudarzi, Finite Element Analysis of Mechanical Behaviors of Coronary Stent, *Procedia Eng.*, t. 10, s. 3056–3061, 2011, doi: 10.1016/j.proeng.2011.04.506.
- [44] C. T. Esmon, Inflammation and thrombosis, *J. Thromb. Haemost.*, t. 1, nr 7, s. 1343–1348, 2003, doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00261.x.
- [45] E. Falk, Pathogenesis of Atherosclerosis, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 47, nr 8_Supplement, s. C7–C12, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
- [46] A. Farb, M. John, E. Acampado, F. D. Kolodgie, M. F. Prescott, i R. Virmani, Oral Everolimus Inhibits In-Stent Neointimal Growth, *Circulation*, t. 106, nr 18, s. 2379–2384, 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000033973.06059.04.
- [47] M. C. Farrar i T. F. Jacobs, Paclitaxel, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostęp: luty 01, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536917/>
- [48] D. L. Fischman *i in.*, A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators, *N. Engl. J. Med.*, t. 331, nr 8, s. 496–501, 1994, doi: 10.1056/NEJM199408253310802.
- [49] Y.-C. Fung, Mechanical Properties and Active Remodeling of Blood Vessels, w *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, Y.-C. Fung, Red. New York, NY: Springer, 1993, s. 321–391. doi: 10.1007/978-1-4757-2257-4_8.
- [50] J.-L. Gade, Mechanical Properties of Arteries : Identification and Application, 2019, Dostęp: mar. 31, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:liu:diva-159942>
- [51] J. Gallego-Jara, G. Lozano-Terol, R. A. Sola-Martínez, M. Cánovas-Díaz, i T. de Diego Puente, A Compressive Review about Taxol®: History and Future Challenges, *Molecules*, t. 25, nr 24, s. 5986, 2020, doi: 10.3390/molecules25245986.
- [52] M. García-Guimaraes *i in.*, Coronary artery aneurysm formation following implantation of a bioresorbable vascular scaffold for in-stent restenosis, *Rev. Port. Cardiol. Engl. Ed.*, t. 36, nr 6, s. 473.e1-473.e4, 2017, doi: 10.1016/j.repce.2016.05.013.
- [53] A. Gawel, S. Kuciel, A. Liber-Kneć, i D. Mierzwiński, Examination of Low-Cyclic Fatigue Tests and Poisson's Ratio Depending on the Different Infill Density of Polylactide (PLA) Produced by the Fused Deposition Modeling Method, *Polymers*, t. 15, nr 7, Art. nr 7, 2023, doi: 10.3390/polym15071651.
- [54] J. M. Gere i B. J. Goodno, *Mechanics of materials*, 7th ed. Toronto, ON ; [Clifton Park, NY]: Cengage Learning, 2009.
- [55] K. Gębarowska, J. Kasperczyk, P. Dobrzyński, M. Scandola, E. Zini, i S. Li, NMR analysis of the chain microstructure of biodegradable terpolymers with shape memory properties, *Eur. Polym. J.*, t. 47, nr 6, s. 1315–1327, 2011, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2011.02.022.
- [56] F. J. Gijzen *i in.*, Simulation of stent deployment in a realistic human coronary artery, *Biomed. Eng. OnLine*, t. 7, nr 1, s. 23, 2008, doi: 10.1186/1475-925X-7-23.
- [57] S. Glagov, E. Weisenberg, C. K. Zarins, R. Stankunavicius, i G. J. Kolettis, Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries, *N. Engl. J. Med.*, t. 316, nr 22, s. 1371–1375, 1987, doi: 10.1056/NEJM198705283162204.
- [58] C. K. Glass i J. L. Witztum, Atherosclerosis. the road ahead, *Cell*, t. 104, nr 4, s. 503–516, 2001, doi: 10.1016/s0092-8674(01)00238-0.
- [59] B. D. Gogas, V. Farooq, Y. Onuma, i P. W. Serruys, The ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: An Evolution or Revolution in Interventional Cardiology?, s. 9.
- [60] N. Gonzalo *i in.*, Optical coherence tomography patterns of stent restenosis, *Am. Heart J.*, t. 158, nr 2, s. 284–293, 2009, doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.004.
- [61] T. Gori, A. Polimeni, C. Indolfi, L. Räber, T. Adriaenssens, i T. Münzel, Reply to 'Relationship between stent fracture and thrombosis', *Nat. Rev. Cardiol.*, t. 17, nr 1, Art. nr 1, 2020, doi: 10.1038/s41569-019-0263-5.

- [62] M. Grédiac i F. Hild, *Full-Field Measurements and Identification in Solid Mechanics*. 2012. doi: 10.1002/9781118578469.
- [63] A. Greenbaum i T. P. Chartier, *Numerical Methods: Design, Analysis, and Computer Implementation of Algorithms*. Princeton University Press, 2012.
- [64] E. C. L. Grove i S. D. Kristensen, Stent thrombosis: definitions, mechanisms and prevention, *sty.* 28, 2023. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-5/Stent-thrombosis-definitions-mechanisms-and-prevention-Title-Stent-thrombos>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-5/Stent-thrombosis-definitions-mechanisms-and-prevention-Title-Stent-thrombos> (dostęp *sty.* 28, 2023).
- [65] G. Guagliumi *i in.*, Examination of the In Vivo Mechanisms of Late Drug-Eluting Stent Thrombosis, *JACC Cardiovasc. Interv.*, t. 5, nr 1, s. 12–20, 2012, doi: 10.1016/j.jcin.2011.09.018.
- [66] A. J. Guerra, J. Ciurana, A. J. Guerra, i J. Ciurana, *Stent's Manufacturing Field: Past, Present, and Future Prospects*. IntechOpen, 2018. doi: 10.5772/intechopen.81668.
- [67] B. Haeseker, The first Anglo-Dutch contacts in plastic surgery: a brief historical note, *Br. J. Plast. Surg.*, t. 38, nr 1, s. 15–23, 1985, doi: 10.1016/0007-1226(85)90081-5.
- [68] W. S. Hall, *The Boundary Element Method*, t. 27. Dordrecht: Springer Netherlands, 1994. doi: 10.1007/978-94-011-0784-6.
- [69] G. K. Hansson, Inflammatory mechanisms in atherosclerosis, *J. Thromb. Haemost.*, t. 7, s. 328–331, 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03416.x.
- [70] J. Hasskarl, Everolimus, *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer*, t. 211, s. 101–123, 2018, doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_8.
- [71] M. Henry, C. Klonaris, M. Amor, I. Henry, i K. Tzvetanov, State of the Art: Which Stent for Which Lesion in Peripheral Interventions?, *Tex. Heart Inst. J.*, t. 27, nr 2, s. 119–126, 2000.
- [72] I. P. Herman, *Physics of the Human Body*. Springer, 2016.
- [73] R. Hoffmann *i in.*, Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique, *Am. J. Cardiol.*, t. 83, nr 8, s. 1170–1174, 1999, doi: 10.1016/s0002-9149(99)00053-3.
- [74] G. A. Holzapfel, T. C. Gasser, i R. W. Ogden, A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models, *J. Elast. Phys. Sci. Solids*, t. 61, nr 1, s. 1–48, 2000, doi: 10.1023/A:1010835316564.
- [75] P. P. Hu i E. Mahmud, Sirolimus Eluting Stents, w *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, *sty.* 2010, t. 2, s. CMT.S2094. doi: 10.4137/CMT.S2094.
- [76] R. Hua *i in.*, The effect of intrinsic characteristics on mechanical properties of poly(l-lactic acid) bioresorbable vascular stents, *Med. Eng. Phys.*, t. 81, s. 118–124, 2020, doi: 10.1016/j.medengphy.2020.04.006.
- [77] M. R. Hyre, R. M. Pulliam, i J. C. Squire, MODELING STENT EXPANSION DYNAMICS AND BLOOD FLOW PATTERNS IN A STENOTIC ARTERY, *Model. Med. Biol.*, s. 44.
- [78] A. Idziak - Jabłońska, Analiza numeryczna zjawisk mechanicznych w stentach wieńcowych. Politechnika Częstochowska, 2014.
- [79] R. Improta *i in.*, Elastic stent recoil in coronary total occlusions: Comparison of durable-polymer zotarolimus eluting stent and ultrathin strut bioabsorbable-polymer sirolimus eluting stent, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, t. 99, nr 1, s. 88–97, 2022, doi: 10.1002/ccd.29739.
- [80] International Digital Image Correlation Society *i in.*, *A Good Practices Guide for Digital Image Correlation*, International Digital Image Correlation Society, 2018. doi: 10.32720/idics/gpg.ed1.
- [81] J. Iqbal, J. Gunn, i P. W. Serruys, Coronary stents: historical development, current status and future directions, *Br. Med. Bull.*, t. 106, nr 1, s. 193–211, 2013, doi: 10.1093/bmb/ldt009.

- [82] J. Iqbal, J. Chamberlain, S. E. Francis, i J. Gunn, Role of Animal Models in Coronary Stenting, *Ann. Biomed. Eng.*, t. 44, nr 2, s. 453–465, 2016, doi: 10.1007/s10439-015-1414-4.
- [83] H. Iwata i M. Sata, Origin of Cells That Contribute to Neointima Growth, *Circulation*, t. 117, nr 24, s. 3060–3061, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.782961.
- [84] J. Jaworska, J. Włodarczyk, P. Karpeta-Jarząbek, H. Janeczek, M. Stojko, i J. Kasperczyk, Electrospun, drug-enriched bioresorbable nonwovens based on poly(glycolide-ε-caprolactone) and poly(d,l-lactide-glycolide) for urological applications, *Polym. Degrad. Stab.*, t. 167, s. 94–101, 2019, doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2019.06.026.
- [85] R. V. Jensen, M. V. Hjortbak, i H. E. Bøtker, Ischemic Heart Disease: An Update, *Semin. Nucl. Med.*, t. 50, nr 3, s. 195–207, 2020, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.02.007.
- [86] X.-L. Jiang, S. Samant, L. J. Lesko, i S. Schmidt, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel, *Clin. Pharmacokinet.*, t. 54, nr 2, s. 147–166, 2015, doi: 10.1007/s40262-014-0230-6.
- [87] H. Jin, W.-Y. Lu, i J. Korellis, Micro-scale deformation measurement using the digital image correlation technique and scanning electron microscope imaging, *J. Strain Anal. Eng. Des.*, t. 43, nr 8, s. 719–728, 2008, doi: 10.1243/03093247JSA412.
- [88] A. Joung *i in.*, *A Digital Image Correlation Methodology for the Characterization of Cyclic Deformation in Nickel-Titanium Medical Device Fatigue Test Specimens*. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.25140.53123.
- [89] B. D. Kahan, Sirolimus: a comprehensive review, *Expert Opin. Pharmacother.*, t. 2, nr 11, s. 1903–1917, 2001, doi: 10.1517/14656566.2.11.1903.
- [90] Y. Kawase *i in.*, In vivo volumetric analysis of coronary stent using optical coherence tomography with a novel balloon occlusion-flushing catheter: A comparison with intravascular ultrasound, *Ultrasound Med. Biol.*, t. 31, nr 10, s. 1343–1349, 2005, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2005.05.010.
- [91] S. Kh i T. G, A new clamping and stretching procedure for determination of collagen fiber stiffness and strength relations upon maturation, *J. Biomech.*, t. 17, nr 3, 1984, doi: 10.1016/0021-9290(84)90013-7.
- [92] F. Kiemeneij *i in.*, Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 37, nr 6, s. 1598–1603, 2001, doi: 10.1016/S0735-1097(01)01207-4.
- [93] C. W. Kim, A. W. Park, J. W. Won, S. Kim, J. W. Lee, i S. H. Lee, T-configured dual stent placement in malignant biliary hilar duct obstructions with a newly designed stent, *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR*, t. 15, nr 7, s. 713–717, 2004, doi: 10.1097/01.rvi.0000133508.79090.a2.
- [94] M. S. Kim i L. S. Dean, In-Stent Restenosis, *Cardiovasc. Ther.*, t. 29, nr 3, s. 190–198, 2011, doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00155.x.
- [95] D. R. Kincaid i E. W. Cheney, *Numerical Analysis: Mathematics of Scientific Computing*. American Mathematical Soc., 2009.
- [96] G. Kokot, K. Skalski, A. Makuch, i W. Ogierman, Digital Image Correlation and nanoindentation in evaluation of material parameters of cancellous bone microstructure, *Arch. Mater. Sci. Eng.*, t. 1, nr 83, s. 10–16, 2017, doi: 10.5604/01.3001.0009.7536.
- [97] G. Kokot, Wyznaczenie własności mechanicznych tkanek kostnych z zastosowaniem cyfrowej korelacji obrazu, nanoindentacji oraz symulacji numerycznych, *ISBN 978-83-7880-168-9*, 2013, Dostęp: cze. 23, 2024. [Online]. Dostępne na: <https://delibra.bg.polsl.pl/dlibra/publication/21313/edition/19772>
- [98] H. Komiyama, M. Takano, N. Hata, Y. Seino, W. Shimizu, i K. Mizuno, Neoatherosclerosis: Coronary stents seal atherosclerotic lesions but result in making a new problem of atherosclerosis, *World J. Cardiol.*, t. 7, nr 11, s. 776–783, 2015, doi: 10.4330/wjc.v7.i11.776.
- [99] J. Krejza *i in.*, Carotid Artery Diameter in Men and Women and the Relation to Body and Neck Size, *Stroke*, t. 37, nr 4, s. 1103–1105, 2006, doi: 10.1161/01.STR.0000206440.48756.f7.

- [100] A. Kucaba-Piętal, Blood Flow Modeling and Diagnostics, w *ABIOMED Lecture Notes*, Warszawa: IPPT PAN, 2005, s. 1–32.
- [101] P. A. Kyrle i S. Eichinger, Deep vein thrombosis, *The Lancet*, t. 365, nr 9465, s. 1163–1174, 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)71880-8.
- [102] B. Lagerqvist, S. K. James, U. Stenestrand, J. Lindbäck, T. Nilsson, i L. Wallentin, Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden, *N. Engl. J. Med.*, t. 356, nr 10, s. 1009–1019, 2007, doi: 10.1056/NEJMoa067722.
- [103] M. Lenhart *i in.*, Stent Appearance at Contrast-enhanced MR Angiography: In Vitro Examination with 14 Stents, *Radiology*, t. 217, nr 1, s. 173–178, 2000, doi: 10.1148/radiology.217.1.r00se28173.
- [104] M. B. Leon *i in.*, A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens after Coronary-Artery Stenting, *N. Engl. J. Med.*, t. 339, nr 23, s. 1665–1671, 1998, doi: 10.1056/NEJM199812033392303.
- [105] E. I. Levy *i in.*, Self-Expanding Stents for Recanalization of Acute Cerebrovascular Occlusions, *Am. J. Neuroradiol.*, t. 28, nr 5, s. 816–822, 2007.
- [106] H. Li *i in.*, Multi-Objective Optimizations of Biodegradable Polymer Stent Structure and Stent Microinjection Molding Process, *Polymers*, t. 9, nr 12, s. 20, 2017, doi: 10.3390/polym9010020.
- [107] P. Libby i P. Theroux, Pathophysiology of Coronary Artery Disease, *Circulation*, t. 111, nr 25, s. 3481–3488, 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.
- [108] J. Lin *i in.*, Laser Fenestration of Aortic Stent-Grafts Followed by Noncompliant vs Cutting Balloon Dilation: A Scanning Electron Microscopy Study, *J. Endovasc. Ther.*, t. 25, nr 3, s. 397–407, 2018, doi: 10.1177/1526602818772311.
- [109] S. Łagan i A. Liber-Kneć, Mechanical Properties of Porcine Aorta – Influence of Specimen Taken Orientation, w *Current Trends in Biomedical Engineering and Bioimages Analysis*, Cham, 2020, s. 279–287. doi: 10.1007/978-3-030-29885-2_25.
- [110] N. Mackman, W. Bergmeier, G. A. Stouffer, i J. I. Weitz, Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches, *Nat. Rev. Drug Discov.*, t. 19, nr 5, s. 333–352, 2020, doi: 10.1038/s41573-020-0061-0.
- [111] H. Majeed i Y. S. Chowdhury, Percutaneous Transluminal Angioplasty and Balloon Catheters, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostęp: luty 03, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565853/>
- [112] T. F. Malik i V. S. Tivakaran, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostęp: luty 03, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535417/>
- [113] D. Martin i F. Boyle, Finite element analysis of balloon-expandable coronary stent deployment: Influence of angioplasty balloon configuration: FINITE ELEMENT ANALYSIS OF CORONARY STENT DEPLOYMENT, *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.*, t. 29, nr 11, s. 1161–1175, 2013, doi: 10.1002/cnm.2557.
- [114] T. Matsumoto, S. Sugita, i T. Yaguchi, Biomechanics of Blood Vessels: Structure, Mechanics, and Adaptation, w *Advances in Metallic Biomaterials: Tissues, Materials and Biological Reactions*, M. Niinomi, T. Narushima, i M. Nakai, Red. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015, s. 71–98. doi: 10.1007/978-3-662-46836-4_4.
- [115] L. Mauri, W. Hsieh, J. M. Massaro, K. K. L. Ho, R. D’Agostino, i D. E. Cutlip, Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents, *N. Engl. J. Med.*, t. 356, nr 10, s. 1020–1029, 2007, doi: 10.1056/NEJMoa067731.
- [116] I. Mazin, G. Paul, i E. Asher, Neoatherosclerosis - From basic concept to clinical implication, *Thromb. Res.*, t. 178, s. 12–16, 2019, doi: 10.1016/j.thromres.2019.03.016.
- [117] R. Mazurek, J. M. Dave, R. R. Chandran, A. Misra, A. Q. Sheikh, i D. M. Greif, Chapter Eight - Vascular Cells in Blood Vessel Wall Development and Disease, w *Advances in Pharmacology*, t. 78, R. A. Khalil, Red. Academic Press, 2017, s. 323–350. doi: 10.1016/bs.apha.2016.08.001.
- [118] N. McCormick i J. Lord, Digital Image Correlation, *Mater. Today*, t. 13, nr 12, s. 52–54, 2010, doi: 10.1016/S1369-7021(10)70235-2.

- [119] N. G. McCrum, C. P. Buckley, i and C. B. Bucknall, *Principles of Polymer Engineering*, Second Edition, Second Edition. Oxford, New York: Oxford University Press, 1997.
- [120] D. McTavish, D. Faulds, i K. L. Goa, Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders, *Drugs*, t. 40, nr 2, s. 238–259, 1990, doi: 10.2165/00003495-199040020-00006.
- [121] F. Menick i M. C. C. Kim, Rubber tube stent in common bile duct repair: Twenty-seven years in situ, *Am. J. Surg.*, t. 110, nr 3, s. 466–469, 1965, doi: 10.1016/0002-9610(65)90093-0.
- [122] S. Mishra, A fresh look at bioresorbable scaffold technology: Intuition pumps, *Indian Heart J.*, t. 69, nr 1, s. 107–111, 2017, doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.006.
- [123] S. Mishra, Dedicated bifurcation stents – Mechanistic, hardware, and technical aspects, *Indian Heart J.*, t. 68, nr 6, s. 841–850, 2016, doi: 10.1016/j.ihj.2015.07.054.
- [124] N. Molęda, G. Kokot, W. Kuś, M. Sobota, J. Włodarczyk, i M. Stojko, Two-Step Geometry Design Method, Numerical Simulations and Experimental Studies of Bioresorbable Stents, *Materials*, t. 15, nr 7, Art. nr 7, 2022, doi: 10.3390/ma15072385.
- [125] K. Mordal i A. Szarek, Modelowanie przepływu krwi w naczyniach krwionośnych miażdżycowo zmienionych, *Aktual. Probl. Biomech.*, nr 13, s. 49–56, 2017.
- [126] N. T. Mulvihill i J. B. Foley, Inflammation in acute coronary syndromes, *Heart*, t. 87, nr 3, s. 201–204, 2002, doi: 10.1136/heart.87.3.201.
- [127] M. Musioł i in., The impact of shape memory test on degradation profile of a bioresorbable polymer, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 81, s. 39–45, 2018, doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.02.020.
- [128] A. Muto, L. Model, K. Ziegler, S. D. D. Eghbalieh, i A. Dardik, Mechanisms of Vein Graft Adaptation to the Arterial Circulation: – Insights Into the Neointimal Algorithm and Management Strategies –, *Circ. J.*, t. 74, nr 8, s. 1501–1512, 2010, doi: 10.1253/circj.CJ-10-0495.
- [129] K. L. Napoli i P. J. Taylor, From Beach to Bedside: History of the Development of Sirolimus, *Ther. Drug Monit.*, t. 23, nr 5, s. 559, 2001, doi: 10.1097/00007691-200110000-00012.
- [130] L. T. Newsome, M. A. Kutcher, i R. L. Royster, Coronary Artery Stents: Part I. Evolution of Percutaneous Coronary Intervention, *Anesth. Analg.*, t. 107, nr 2, s. 552–569, 2008, doi: 10.1213/ane.0b013e3181732049.
- [131] S. Nishio i in., Decade of Histological Follow-Up for a Fully Biodegradable Poly-l-lactic Acid Coronary Stent (Igaki-Tamai Stent) in Humans, *Circulation*, t. 129, nr 4, s. 534–535, 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003769.
- [132] R. Nowygrod i in., Trends, complications, and mortality in peripheral vascular surgery, *J. Vasc. Surg.*, t. 43, nr 2, s. 205–216, 2006, doi: 10.1016/j.jvs.2005.11.002.
- [133] F. O, The basic shape of the arterial pulse. First treatise: mathematical analysis. 1899, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, t. 22, nr 3, 1990, doi: 10.1016/0022-2828(90)91460-o.
- [134] W. Ogierman, G. Kokot, N. Molęda, i P. Paździor, Experimental and numerical investigation of heterogeneous strain fields in intralayer hybrid composites with aramid-carbon reinforcement, *Mech. Adv. Mater. Struct.*, t. 0, nr 0, s. 1–14, 2024, doi: 10.1080/15376494.2024.2332475.
- [135] M. Olm, S. Badia, i A. F. Martín, On a general implementation of h- and p-adaptive curl-conforming finite elements, *Adv. Eng. Softw.*, t. 132, s. 74–91, 2019, doi: 10.1016/j.advengsoft.2019.03.006.
- [136] D. J. Omeh i E. Shlofmitz, Restenosis of Stented Coronary Arteries, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Dostęp: cze. 29, 2024. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139/>
- [137] Y. Onuma i in., Randomized Comparison Between Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold and Metallic Stent, *JACC Cardiovasc. Interv.*, t. 13, nr 1, s. 116–127, 2020, doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.047.
- [138] B. Orlik i in., Comparison of the Absorb bioresorbable vascular scaffold to the Xience durable polymer everolimus-eluting metallic stent in routine clinical practice: a propensity

- score-matched analysis from a multicenter registry, *Postępy W Kardiologii Interwencyjnej Adv. Interv. Cardiol.*, t. 14, nr 2, s. 149–156, 2018, doi: 10.5114/aic.2018.76406.
- [139] M. Palanca, G. Tozzi, i L. Cristofolini, The use of digital image correlation in the biomechanical area: a review, *Int. Biomech.*, t. 3, nr 1, s. 1–21, 2016, doi: 10.1080/23335432.2015.1117395.
- [140] B. Pan, Recent Progress in Digital Image Correlation, *Exp. Mech.*, t. 51, nr 7, s. 1223–1235, 2011, doi: 10.1007/s11340-010-9418-3.
- [141] J. Park *i in.*, Stent linker effect in a porcine coronary restenosis model, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 53, s. 68–77, 2016, doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.08.014.
- [142] S. Patel, R. Singh, C. V. Preuss, i N. Patel, Warfarin, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostęp: luty 01, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
- [143] A. J. Perricone i R. S. Vander Heide, Novel therapeutic strategies for ischemic heart disease, *Pharmacol. Res.*, t. 89, s. 36–45, 2014, doi: 10.1016/j.phrs.2014.08.004.
- [144] L. H. Peterson, R. E. Jensen, i J. Parnell, Mechanical Properties of Arteries in Vivo, *Circ. Res.*, t. 8, nr 3, s. 622–639, 1960, doi: 10.1161/01.RES.8.3.622.
- [145] N. R. C. (US) C. on Population, J. N. Gribble, i S. H. Preston, *Mortality By Cause, 1970 to 2015*. National Academies Press (US), 1993. Dostęp: sty. 25, 2023. [Online]. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236445/>
- [146] M. K. Pugsley i R. Tabrizchi, The vascular system: An overview of structure and function, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, t. 44, nr 2, s. 333–340, 2000, doi: 10.1016/S1056-8719(00)00125-8.
- [147] T. Y. Qiu, M. Song, i L. G. Zhao, A computational study of crimping and expansion of bioresorbable polymeric stents, *Mech. Time-Depend. Mater.*, t. 22, nr 2, s. 273–290, 2018, doi: 10.1007/s11043-017-9371-y.
- [148] M. Rafieian-Kopaei, M. Setorki, M. Doudi, A. Baradaran, i H. Nasri, Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes, *Int. J. Prev. Med.*, t. 5, nr 8, s. 927–946, 2014.
- [149] V. Rajagopal i S. G. Rockson, Coronary restenosis: a review of mechanisms and management, *Am. J. Med.*, t. 115, nr 7, s. 547–553, 2003, doi: 10.1016/S0002-9343(03)00477-7.
- [150] G. Rakowski i Z. Kacprzyk, *Metoda Elementów Skończonych w mechanice konstrukcji*. 2016.
- [151] P. K. Rastogi i E. Hack, *Optical Methods for Solid Mechanics: A Full-Field Approach*. John Wiley & Sons, 2013.
- [152] P. L. Reu i T. J. Miller, The application of high-speed digital image correlation, *J. Strain Anal. Eng. Des.*, t. 43, nr 8, s. 673–688, 2008, doi: 10.1243/03093247JSA414.
- [153] P. Reu, Introduction to digital image correlation: best practices and applications, *Exp. Tech.*, t. 36, nr 1, s. 3–4, 2012, doi: 10.1111/j.1747-1567.2011.00798.x.
- [154] A. Roguin, Stent: The Man and Word Behind the Coronary Metal Prosthesis, *Circ. Cardiovasc. Interv.*, t. 4, nr 2, s. 206–209, 2011, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960872.
- [155] F. Rosendaal, Venous thrombosis: a multicausal disease, *The Lancet*, t. 353, nr 9159, s. 1167–1173, 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(98)10266-0.
- [156] F. M. Sacks *i in.*, The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators, *N. Engl. J. Med.*, t. 335, nr 14, s. 1001–1009, 1996, doi: 10.1056/NEJM199610033351401.
- [157] R. A. Santa-Cruz i S. R. Steinhubl, Clopidogrel: how good is it and how does it work?, *Curr. Cardiol. Rep.*, t. 6, nr 4, s. 264–268, 2004, doi: 10.1007/s11886-004-0074-z.
- [158] A. Schiavone, T.-Y. Qiu, i L.-G. Zhao, Crimping and deployment of metallic and polymeric stents -- finite element modelling, *Vessel Plus*, t. 1, nr 1, 2017, doi: 10.20517/2574-1209.2016.03.
- [159] T. Schmidt i J. Abbott, Coronary Stents: History, Design, and Construction, *J. Clin. Med.*, t. 7, nr 6, s. 126, 2018, doi: 10.3390/jcm7060126.

- [160] H. Schreier, J.-J. Orteu, i M. A. Sutton, *Image Correlation for Shape, Motion and Deformation Measurements: Basic Concepts, Theory and Applications*. Boston, MA: Springer US, 2009. doi: 10.1007/978-0-387-78747-3.
- [161] H. W. Schreier, D. Garcia, i M. A. Sutton, Advances in light microscope stereo vision, *Exp. Mech.*, t. 44, s. 278–288, 2004, doi: 10.1007/BF02427894.
- [162] Y. R. Sedhai, A. Lamichhane, i V. Gupta, Agranulocytosis, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Dostęp: maj 02, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559275/>
- [163] S. N. Sehgal, Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action, *Transplant. Proc.*, t. 35, nr 3, Supplement, s. S7–S14, 2003, doi: 10.1016/S0041-1345(03)00211-2.
- [164] P. W. Serruys *i in.*, A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group, *N. Engl. J. Med.*, t. 331, nr 8, s. 489–495, 1994, doi: 10.1056/NEJM199408253310801.
- [165] P. W. Serruys *i in.*, Arterial Remodeling After Bioresorbable Scaffolds and Metallic Stents, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 70, nr 1, s. 60–74, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.028.
- [166] P. W. Serruys *i in.*, A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods, *The Lancet*, t. 373, nr 9667, s. 897–910, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60325-1.
- [167] R. E. Shadwick, Elasticity in Arteries: A similar combination of rubbery and stiff materials creates common mechanical properties in blood vessels of vertebrates and some invertebrates, *Am. Sci.*, t. 86, nr 6, s. 535–541, 1998.
- [168] P. B. Snowhill, J. L. Noshier, i F. H. Silver, The Importance of Radial Forces in Vascular Stent Design, w *Biomaterials Engineering and Devices: Human Applications: Volume 1 Fundamentals and Vascular and Carrier Applications*, D. L. Wise, J. D. Gresser, D. J. Trantolo, M. V. Cattaneo, K.-U. Lewandrowski, i M. J. Yaszemski, Red. Totowa, NJ: Humana Press, 2000, s. 145–160. doi: 10.1007/978-1-59259-196-1_9.
- [169] M. Sobota, P. D. Ski, J. Włodarczyk, i M. Stojko, Bioresorbable Peripheral Vascular Stent With Shape Memory Effect, *Eng. Biomater.*, t. 22, nr 153, s. 60, 2019.
- [170] A. G. Solimando, C. Palumbo, M. V. Pragnell, M. Bittrich, A. Argentiero, i M. Krebs, Aplastic Anemia as a Roadmap for Bone Marrow Failure: An Overview and a Clinical Workflow, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 23, nr 19, s. 11765, 2022, doi: 10.3390/ijms231911765.
- [171] A. A. Soufivand, N. Abolfathi, S. A. Hashemi, i S. J. Lee, Prediction of mechanical behavior of 3D bioprinted tissue-engineered scaffolds using finite element method (FEM) analysis, *Addit. Manuf.*, t. 33, s. 101181, 2020, doi: 10.1016/j.addma.2020.101181.
- [172] A. Srivastava *i in.*, Fabrication and characterization of PLLA/Mg composite tube as the potential bioresorbable/biodegradable stent(BRS), *Materialia*, t. 10, s. 100661, 2020, doi: 10.1016/j.mtla.2020.100661.
- [173] A. Stanisławska, Biomaterials and Implants in Cardiac and Vascular Surgery - Review, *Adv. Mater. Sci.*, t. 14, 2014, doi: 10.2478/adms-2014-0010.
- [174] D. Stoeckel, C. Bonsignore, i S. Duda, A survey of stent designs, *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.*, t. 11, nr 4, s. 137–147, 2002, doi: 10.1080/136457002760273340.
- [175] D. Stoeckel, A. Pelton, i T. Duerig, Self-expanding nitinol stents: material and design considerations, *Eur. Radiol.*, t. 14, nr 2, s. 292–301, 2004, doi: 10.1007/s00330-003-2022-5.
- [176] Y. Suzuki *i in.*, In Vivo Comparison Between Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound for Detecting Small Degrees of In-Stent Neointima After Stent Implantation, *JACC Cardiovasc. Interv.*, t. 1, nr 2, s. 168–173, 2008, doi: 10.1016/j.jcin.2007.12.007.
- [177] S. Tammareddi, G. Sun, i Q. Li, Multiobjective robust optimization of coronary stents, *Mater. Des.*, t. 90, s. 682–692, 2016, doi: 10.1016/j.matdes.2015.10.153.
- [178] H. C. Tan i R. Ananthakrishna, A review of bioresorbable scaffolds: hype or hope?, *Singapore Med. J.*, t. 58, nr 9, s. 512–515, 2017, doi: 10.11622/smedj.2016178.

- [179] E. Tenekecioglu *i in.*, Endothelial shear stress and vascular remodeling in bioresorbable scaffold and metallic stent, *Atherosclerosis*, t. 312, s. 79–89, 2020, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.031.
- [180] M. Tennant i J. K. McGeachie, Blood vessel structure and function: a brief update on recent advances, *ANZ J. Surg.*, t. 60, nr 10, s. 747–753, 1990, doi: 10.1111/j.1445-2197.1990.tb07468.x.
- [181] G. Tepe *i in.*, Thrombogenicity of Various Endovascular Stent Types: An In Vitro Evaluation, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, t. 13, nr 10, s. 1029–1035, 2002, doi: 10.1016/S1051-0443(07)61868-5.
- [182] D. W. Y. Toong *i in.*, Bioresorbable metals in cardiovascular stents: Material insights and progress, *Materialia*, t. 12, s. 100727, 2020, doi: 10.1016/j.mtla.2020.100727.
- [183] S. Tsimikas, Drug-eluting stents and late adverse clinical outcomes lessons learned, lessons awaited, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 47, nr 10, s. 2112–2115, 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.019.
- [184] W. D. Tucker, Y. Arora, i K. Mahajan, Anatomy, Blood Vessels, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Dostęp: mar. 21, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470401/>
- [185] B. Vesga *i in.*, Three-month evaluation of strut healing using a novel optical coherence tomography analytical method following bioresorbable polymer everolimus-eluting stent implantation in humans: the TIMELESS study, *Coron. Artery Dis.*, t. 28, nr 2, s. 126–134, 2017, doi: 10.1097/MCA.0000000000000453.
- [186] R. Virmani, F. D. Kolodgie, A. Farb, i A. Lafont, Drug eluting stents: are human and animal studies comparable?, *Heart*, t. 89, nr 2, s. 133–138, 2003, doi: 10.1136/heart.89.2.133.
- [187] R. Virmani i A. Farb, Pathology of in-stent restenosis, *Curr. Opin. Lipidol.*, t. 10, nr 6, s. 499, 1999, doi: 10.1097/00041433-199912000-00004.
- [188] C. Vlachopoulos, M. O'Rourke, i W. W. Nichols, *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, 6. wyd. London: CRC Press, 2012. doi: 10.1201/b13568.
- [189] F. K. Wacker, C. Hillenbrand, D. R. Elgort, S. Zhang, J. L. Duerk, i J. S. Lewin, MR Imaging-guided Percutaneous Angioplasty and Stent Placement in a Swine Model, *Acad. Radiol.*, t. 12, nr 9, s. 1085–1088, 2005, doi: 10.1016/j.acra.2005.05.017.
- [190] R. T. Wall i L. A. Harker, The Endothelium and Thrombosis, *Annu. Rev. Med.*, t. 31, nr 1, s. 361–371, 1980, doi: 10.1146/annurev.me.31.020180.002045.
- [191] P.-J. Wang, N. Ferralis, C. Conway, J. C. Grossman, i E. R. Edelman, Strain-induced accelerated asymmetric spatial degradation of polymeric vascular scaffolds, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, t. 115, nr 11, s. 2640–2645, 2018, doi: 10.1073/pnas.1716420115.
- [192] Q. Wang, G. Fang, Y. Zhao, G. Wang, i T. Cai, Computational and experimental investigation into mechanical performances of Poly-L-Lactide Acid (PLLA) coronary stents, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 65, s. 415–427, 2017, doi: 10.1016/j.jmbbm.2016.08.033.
- [193] I. R. Wanless i W.-Y. Huang, 12 - Vascular disorders, w *MacSween's Pathology of the Liver (Sixth Edition)*, A. D. Burt, B. C. Portmann, i L. D. Ferrell, Red. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2012, s. 601–643. doi: 10.1016/B978-0-7020-3398-8.00012-X.
- [194] D. Wardrop i D. Keeling, The story of the discovery of heparin and warfarin, *Br. J. Haematol.*, t. 141, nr 6, s. 757–763, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x.
- [195] J. A. Ware i M. Simons, Angiogenesis in ischemic heart disease, *Nat. Med.*, t. 3, nr 2, s. 158–164, 1997, doi: 10.1038/nm0297-158.
- [196] B. A. Weaver, How Taxol/paclitaxel kills cancer cells, *Mol. Biol. Cell*, t. 25, nr 18, s. 2677–2681, 2014, doi: 10.1091/mbc.E14-04-0916.
- [197] M. Weber *i in.*, Blood-Contacting Biomaterials: In Vitro Evaluation of the Hemocompatibility, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 6, 2018, Dostęp: mar. 10, 2023. [Online]. Dostępne na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2018.00099>
- [198] W. S. Weintraub, The Pathophysiology and Burden of Restenosis, *Am. J. Cardiol.*, t. 100, nr 5, Supplement, s. S3–S9, 2007, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.002.

- [199] H. Yamamoto i T. Sano, Study of micromanipulation using stereoscopic microscope, *IEEE Trans. Instrum. Meas.*, t. 51, nr 2, s. 182–187, 2002, doi: 10.1109/19.997809.
- [200] K. Yamanaka i in., Therapeutic potential and adverse events of everolimus for treatment of hepatocellular carcinoma - systematic review and meta-analysis, *Cancer Med.*, t. 2, nr 6, s. 862–871, 2013, doi: 10.1002/cam4.150.
- [201] D. Yoshino, M. Sato, D. Yoshino, i M. Sato, *Design and Evaluation of Self-Expanding Stents Suitable for Diverse Clinical Manifestation Based on Mechanical Engineering*. IntechOpen, 2012. doi: 10.5772/34049.
- [202] M. A. Zain, R. T. Jamil, i W. J. Siddiqui, Neointimal Hyperplasia, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostęp: sty. 29, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499893/>
- [203] F. Zhao, F. Wang, M. W. King, i L. Wang, Effect of dynamic and static loading during in vitro degradation of a braided composite bioresorbable cardiovascular stent, *Mater. Lett.*, t. 250, s. 12–15, 2019, doi: 10.1016/j.matlet.2019.04.097.
- [204] F. Zhao, W. Xue, F. Wang, L. Liu, H. Shi, i L. Wang, Composite self-expanding bioresorbable prototype stents with reinforced compression performance for congenital heart disease application: Computational and experimental investigation, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 84, s. 126–134, 2018, doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.05.009.
- [205] F. Zhao i in., Braided bioresorbable cardiovascular stents mechanically reinforced by axial runners, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 89, s. 19–32, 2019, doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.09.003.
- [206] O. C. Zienkiewicz, R. L. Taylor, i J. Z. Zhu, *The finite element method: its basis and fundamentals*, 6. ed., Reprint., Transferred to digital print. Amsterdam Heidelberg: Elsevier, 2010.
- [207] Angioplasty Centre in Kenya | Cardiovascular Services in Nairobi, Kenya, *Cardiovascular Centre in Kenya | Cardiovascular surgeon in Kenya | Heart Centre | Cardiologist in Nairobi*. <https://upperhillcardiovascularcentre.com/project/angioplasty/> (dostęp maj 03, 2023).
- [208] Balloon Angioplasty: Learn About This Breakthrough Treatment for Peripheral Artery Disease: Prime Heart and Vascular: Cardiovascular Physicians. <https://www.primehv.com/blog/balloon-angioplasty-learn-about-this-breakthrough-treatment-for-peripheral-artery-disease> (dostęp luty 04, 2024).
- [209] Balloon Angioplasty Linked to Fatal Neurological Events: Is It Really True?, *Medical Tourism in India*, maj 09, 2017. <https://www.tourmyindia.com/medical-tourism/blog/balloon-angioplasty-linked-fatal-neurological-events/> (dostęp maj 03, 2023).
- [210] B. G. Katzung, Red., *Basic & clinical pharmacology*, Fourteenth edition. New York Chicago San Francisco Athens London Madrid Mexico City Milan New Delhi Singapore Sydney Toronto: McGraw-Hill Education, 2018.
- [211] Calibration Targets - Dantec Dynamics, *Dantec Dynamics | Precision Measurement Systems & Sensors*. <https://www.dantecdynamics.com/components/calibration-targets/> (dostęp maj 11, 2023).
- [212] CarbonMED - powłoka grafenowa na stentach endowaskularnych. <http://www.carbonmed.pl/> (dostęp luty 04, 2024).
- [213] Coronary Artery Disease Atherosclerosis - Cardiology - Highland Hospital - University of Rochester Medical Center. https://www.urmc.rochester.edu/highland/departments-centers/cardiology/conditions/coronary-artery-disease.aspx?fbclid=IwAR398PeP-USJTUwIKXnHz5yF8_NskQzTQirmSpauF6lJGhTfLPoh9C5GH1A (dostęp maj 03, 2023).
- [214] DIC Standard 3D, *Dantec Dynamics | Precision Measurement Systems & Sensors*. <https://www.dantecdynamics.com/solutions/stress-strain-espi-dic/digital-image-correlation-dic/dic-standard-3d/> (dostęp maj 10, 2023).
- [215] Drug-Eluting Stents in Animals and Patients | Circulation. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872473> (dostęp kwi. 08, 2023).

- [216] Hoop Force - Radial Force - Pressure Derivation. Blockwise Engineering LLC(dostęp listopad 25, 2023).
- [217] Mechanical Properties of the GORE® TIGRIS® Vascular Stent. W. L. Gore & Associates, Inc. (dostęp luty 16, 2022).
- [218] MicroDIC, *Dantec Dynamics | Precision Measurement Systems & Sensors*. <https://www.dantecdynamics.com/solutions/stress-strain-espi-dic/digital-image-correlation-dic/microdic/> (dostęp maj 10, 2023).
- [219] MicroPower 15 t | Wittmann Battenfeld. <http://www.33931.hostserv.eu/en/micropower-15-t> (dostęp maj 14, 2023).
- [220] Model TTR2 with Large Twin-Cam™ Station, *Blockwise Engineering*. <https://blockwise.com/product/model-ttr2-with-large-twin-cam-station/> (dostęp cze. 23, 2024).
- [221] PN-EN ISO 527-1:2020-01 - wersja angielska. <https://sklep.pkn.pl/pn-en-iso-527-1-2020-01e.html> (dostęp wrz. 03, 2023).
- [222] Polymers | Free Full-Text | Micro Injection Molding of Thin Cavities Using Stereolithography for Mold Fabrication. <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/11/1848> (dostęp sie. 27, 2023).
- [223] Schematic illustration of the dogboning ratio during stent deployment., *figshare*, paź. 18, 2019.
https://plos.figshare.com/articles/figure/Schematic_illustration_of_the_dogboning_ratio_during_stent_deployment_/10003637/1 (dostęp maj 04, 2023).
- [224] Servier - Drawing Layers of vein and artery - English labels | AnatomyTOOL. <https://anatomytool.org/content/servier-drawing-layers-vein-and-artery-english-labels> (dostęp maj 03, 2023).
- [225] Sex difference in the mechanical properties of the abdominal aorta in human beings - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7990192/> (dostęp mar. 31, 2023).
- [226] Sirolimus, w *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. Dostęp: luty 01, 2023. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548028/>
- [227] Solved The circulatory system consists of a specialized | Chegg.com. <https://www.chegg.com/homework-help/questions-and-answers/circulatory-system-consists-specialized-network-blood-vessels-vessel-type-specialized-stru-q60330203> (dostęp maj 03, 2023).
- [228] Tensile Testing Machine for Radial Force, Model TTR2. Blockwise Engineering LLC (dostęp listopad 9, 2023).
- [229] Textbook of Interventional Cardiology, 3rd Edition Edited by Eric J. Topol W. B. Saunders Company, Philadelphia (1999) 1,000 pages, illustrated, \$155.00 ISBN:0-7216-7676-6, *Clin. Cardiol.*, t. 22, nr 11, s. 767, 2009, doi: 10.1002/clc.4960221124.

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono wybrane zagadnienia modelowania numerycznego i badań eksperymentalnych w projektowaniu stentów biodegradowalnych. Zakres prac obejmował zaprojektowanie postaci geometrycznej stentu, w sposób umożliwiający poprawne działanie protezy wewnątrznaczyniowej, a następnie badania eksperymentalne z zakresu mechaniki – odwzorowujące obciążenia, którym stenty są poddawane w trakcie procesu implantacji oraz w okresie po umiejscowieniu w tętnicy. Weryfikację zaproponowanych postaci geometrycznych prowadzono na drodze symulacji numerycznych i badań eksperymentalnych. W zakresie symulacji numerycznych wykorzystano metodę elementów skończonych. Natomiast w przypadku badań eksperymentalnych wykorzystano typowe testy stosowane w badaniach mechanicznych, modyfikując techniki pomiaru przemieszczeń i obserwacji stanu deformacji. W tym celu zastosowano oryginalne podejście – metodę cyfrowej korelacji (*Digital Image Correlation* – DIC) oraz jej najnowszą odmianę pozwalającą na pomiary obiektów o mikro rozmiarach, czyli metodę cyfrowej korelacji obrazów w skali mikro (microDIC).

Opracowano i przetestowano nowe uniwersalne stanowisko do pomiaru przemieszczeń oraz odkształceń w skali mikro. Przeprowadzone badania wykazały efektywność zaproponowanej dwuetapowej metody projektowania oraz przydatność symulacji numerycznych w modelowaniu i projektowaniu stentów biodegradowalnych. W zakresie badań eksperymentalnych dokonano wdrożenia metody mikro korelacji cyfrowej obrazu do testowania protez wewnątrznaczyniowych charakteryzujących się mikro wymiarami. Przeprowadzone badania stanowią nowy wkład w zakresie projektowania, badań eksperymentalnych i symulacji numerycznych w inżynierii mechanicznej.

ABSTRACT

This dissertation presents selected issues of numerical modelling and experimental studies in the design of biodegradable stents. The scope of the study included the design of the geometric form of the stent, in a way that allows the correct operation of the endovascular prosthesis, followed by experimental mechanics studies – mapping the loads to which the stents are subjected during the implantation process and in the period after placement in the artery. Verification of the proposed geometrical forms was carried out by means of numerical simulations and experimental studies. In terms of numerical simulations, the finite element method was used. On the other hand, for experimental testing, typical tests used in mechanical testing were used, modifying the techniques for measuring displacements and observing the deformation state. To this end, an original approach was used – the Digital Image Correlation (DIC) method and its latest variation allowing the measurement of micro-sized objects, the micro Digital Image Correlation (microDIC) method.

A new universal stand for measuring displacements and deformations at the micro scale was developed and tested. The research carried out demonstrated the effectiveness of the proposed two-step design method and the usefulness of numerical simulations in the modelling and design of biodegradable stents. In terms of experimental research, the implementation of the digital image micro-correlation method for the study of endovascular prostheses characterized by micro dimensions was carried out. The conducted research is a new contribution to the field of design, experimental research and numerical simulations in mechanical engineering.