

## **STRÖMUNGSMECHANISCHE UNTERSUCHUNG KORONARER STENTS MITTELS MICRO-PARTICLE-IMAGE-VELOCIMETRY**

### **INVESTIGATION OF FLUID DYNAMICS IN CORONARY STENTS BY MICRO-PARTICLE-IMAGE-VELOCIMETRY**

**D. Quosdorf, M. Brede, A. Leder, D. Behrend<sup>1)</sup>, K.-P. Schmitz<sup>1)</sup>**

Universität Rostock, Lehrstuhl Strömungsmechanik, Albert-Einstein-Straße 2, 18051 Rostock

<sup>1)</sup> Universität Rostock, Medizinische Fakultät, Institut für Biomedizinische Technik, Friedrich-Barnewitz-Straße 4, 18119 Rostock-Warnemünde

koronarer Stent, Restenose, micro-PIV, künstliches Blut

coronary stent, restenosis, micro-PIV, blood analogue fluid

#### **Zusammenfassung**

Die koronare Herzkrankheit wird heute häufig durch Implantation eines Stents behandelt. Unerwünschte Ergebnisse, wie z.B. die Bildung einer In-Stent-Restenose, werden oft mit einer durch den Stent veränderten Strömung in Verbindung gebracht. Der Einfluss eines Stents auf die Durchströmung einer Arterie soll in diesem Projekt untersucht werden.

Dieser Beitrag stellt Ergebnisse zur Erstellung eines transparenten Stentmodells sowie zur Entwicklung eines brechungsindexangepassten nicht-newtonschen Blutersatzfluides vor. Im Weiteren wird der bis jetzt realisierte Versuchsaufbau beschrieben. Erste Testmessungen werden vorgestellt.

#### **Einleitung**

Die koronare Herzkrankheit gehört zu den häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industriestaaten. Neben klassischen Behandlungsmethoden, wie z.B. der Bypassoperation, hat sich seit einigen Jahren die Stentimplantation als wirksames Mittel etabliert. Als koronare Stents werden Endoprothesen bezeichnet, die über einen Ballonkatheter in das erkrankte Gefäß transportiert und aufgeweitet werden, um das behandelte Gefäß abzustützen.

Neben der Ausbildung von Thrombosen gehört die neointimale Hyperplasie (NIH) zu den häufigsten Risiken, die den Behandlungserfolg mindern können. Hierunter versteht man eine übermäßige Neubildung und Migration glatter Muskelzellen aus der mittleren in die innere der drei Schichten einer Arterienwand mit dem Ergebnis einer Wiederverengung des Gefäßes bis hin zum Verschluss. Es können hierfür nach Wentzel et al. 2008 drei Ursachen genannt werden: a) eine Verletzung der Gefäßwand, die eine Heilungsreaktion in Gang setzt, b) Wechselwirkungen des Fremdkörpers mit der Gefäßwand und dem Blut, c) eine durch den Stent veränderte Strömung. Letzteres resultiert in einer Veränderung des Wandschubspannungsfeldes.

Viele Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen Wandschubspannungen und der Ausprägung einer NIH nach einer Ballonangioplastie oder Stentimplantation. Ausgehend von einer Verletzung der Arterienwand und der damit einhergehenden Aktivierung und Anlagerung von Blutplättchen werden Wachstumsfaktoren, wie z.B. PDGF (platelet derived growth factor), oder Enzyme, wie z.B. MMP-2 (metalloproteinases), ausgeschüttet, die die Proliferation glatter Muskelzellen anregen. Bassiouny et al. 1998 konnten zeigen, dass die

Aktivität von MMP-2 in verletzten Arterien bei geringen Strömungsgeschwindigkeiten und somit verringerten Wandschubspannungen größer ist als bei hohen Geschwindigkeiten. Ebenso gelang es ihnen, zwei verschiedene Formen der NIH zu unterscheiden. Diese können getrennt voneinander mit der Heilung des Gefäßes auf Grund von Gewebsverletzungen und schlechter mechanischer Anpassung (compliance mismatch) oder einem verstärkten Wachstum durch zu geringe und oszillierende Wandschubspannungen in Verbindung gebracht werden (Bassiouny et al. 1992).

Ueba, Kawakime, Yaginuma 1997 zeigten in vitro an glatten Muskelzellen, dass erhöhte Schubspannungen ein Zellwachstum direkt verhindern.

Die Implantation eines Stents verändert die Gefäßgeometrie im Querschnitt von einer kreisförmigen hin zu einer polygonalen Geometrie und die Krümmung über die Länge des Stents. Nach Wentzel et al. 2000 können hier besonders am Ein- und Ausgang des Stents Gebiete mit extremen Wandschubspannungen entstehen. Wentzel et al. 2001 konnten im Weiteren durch Vermessen von Gefäßabschnitten und numerischer Simulation einen invers-proportionalen Zusammenhang zwischen Dicke der Neointima und der Höhe der Wandschubspannungen feststellen.

Benard et al. 2003 untersuchten ein skaliertes ebenes Stentmodell experimentell mit Hilfe der PIV und ermittelten Bereiche zwischen den Stent-Struts, die Schubspannungen im kritischen Bereich aufwiesen. Allgemein werden Bereiche mit Wandschubspannungen unterhalb von 0.5 Pa als prädestiniert für die Ausbildung einer Restenose angesehen.

Im Rahmen dieses Projektes werden Messungen an einem transparenten Ersatzmodell eines gestenteten Gefäßabschnittes mit Hilfe der micro-PIV durchgeführt. Ziel ist es, den Einfluss des Stents auf die Durchströmung des Gefäßes zu charakterisieren. Das Modell wird hierbei im Längsschnitt in verschiedenen Ebenen betrachtet.

## **Versuchsaufbau**

Der im Aufbau befindliche Versuchstand besteht aus drei Hauptkomponenten: einem Mono-Mikroskop Leica DM2500 MH mit motorisiertem Fokus-Trieb, einem Strömungskanal und einer Verschiebeeinrichtung, auf der dieser innerhalb einer Ebene bewegt werden kann. Der Strömungskanal ist so konstruiert, dass durch eine ebene Fläche hindurch in einem brechungsindexangepassten System gemessen werden kann. Aus der Temperaturabhängigkeit des Brechungsindex sowie von Dichte und Viskosität ergibt sich die Forderung nach einer Temperierung. Sie wird durch einen Thermostaten realisiert und schafft gleichbleibende Versuchsbedingungen. Für die Messungen wird eine Temperatur oberhalb der Raumtemperatur von  $T=30^{\circ}\text{C}$  gewählt.

Im Inneren des Strömungskanals liegt eine Kapillare, die das partikelbehaftete, temperierte und brechungsindexangepasste Fluid zum Modell leitet. Umschlossen ist dieses System von einer Außenströmung, die zur Anpassung des Brechungsindex um das Modell herum und der Temperierung dient. Um ein Rauschen zu verhindern, werden der Außenströmung keine Partikel zugeführt. Mit Hilfe eines Thermoelements kann die Temperatur in der Außenströmung kontrolliert werden. Die folgenden Abb.1 und Abb.2 zeigen den Versuchsaufbau und den Strömungskanal.

Die Beleuchtung des Messfeldes wird mit einem Nd-YAG-Laser realisiert, der über einen Flüssigkristall-Lichtleiter in den Strahlengang des Mikroskops eingekoppelt wird. Es werden fluoreszierende Partikel verwendet.

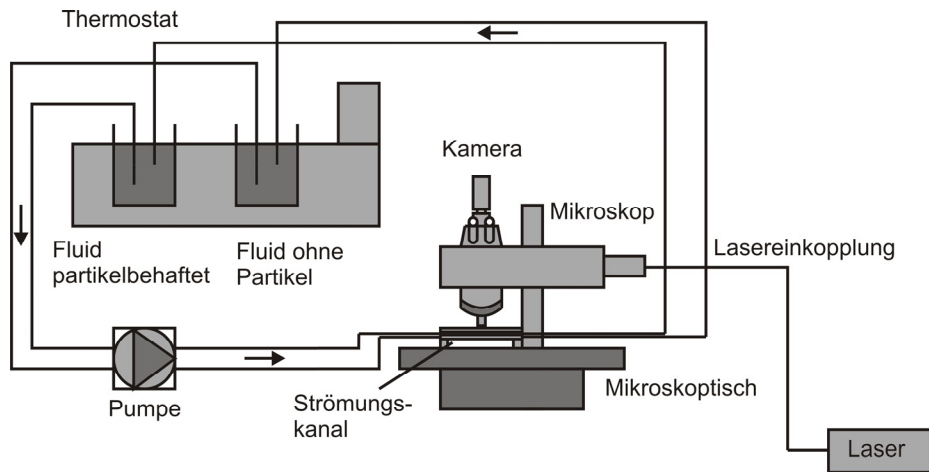


Abb. 1: Aufbau des Versuches

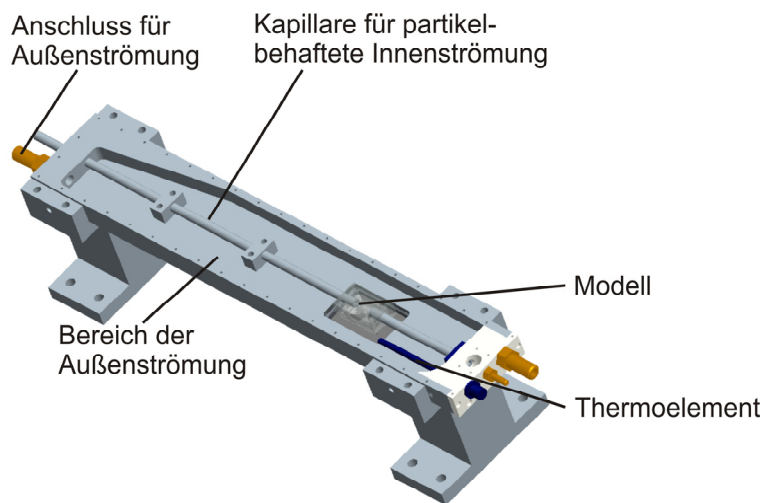


Abb. 2: Aufbau des Versuchskanals (ohne transparenten Deckel)

## Modell und Fluid

An Modell und Fluid werden besondere Anforderungen gestellt. In erster Linie betrifft dies die optische Zugänglichkeit, da mit einem optischen Messverfahren – der micro-PIV – gemessen werden soll. Des Weiteren ist eine Anpassung des Brechungsindex zwischen Modell und Fluid sinnvoll, um Abschattungen durch ein Wegbrechen des Lichtes aus dem zylinderförmigen Modell zu verhindern und optische Verzerrungen zu minimieren. Auch die nicht-newtonschen Eigenschaften des Fluids Blut sollen Berücksichtigung finden.

Blut ist eine Suspension aus newtonschem Blutplasma und verschiedenen festen Bestandteilen. Bei geringen Scherraten kommt es zwischen den roten Blutkörperchen zu einer Aggregation. Es werden sogenannte Rouleaux gebildet. Setzt man Blut hohen Scherraten aus, zerfallen diese Rouleaux. Die roten Blutkörperchen dehnen sich in Strömungsrichtung und es kommt zusätzlich zu einer Bewegung der Zellmembran um den Inhalt der Zellen, die als Panzerketteneffekt bezeichnet wird. Chien 1970 zeigte unter Einführung eines effektiven Zellvolumens (effective cell volume), dass hierin die Gründe für das strukturviskose Verhalten des Blutes liegen.

Im Rahmen der hier angestellten Untersuchungen soll die scherratenabhängige Viskosität in einer makroskopischen Betrachtungsweise durch das Fluid wiedergegeben werden. Eine Wechselwirkung der Blutbestandteile, die die eigentliche Ursache der nicht-newtonschen Viskosität ist, wird nicht nachgestellt.

Bei Nguyen et al. 2004 werden eine Reihe von Stoffen vorgeschlagen, die zur Anpassung der Viskosität herangezogen werden können. Dies sind z.B. die wasserlöslichen Polymere Xanthan, Polyacrylamid oder Carboxymethylcellulose. Sie bilden in Wasser langkettige Moleküle, die der Lösung ein strukturviskoses Verhalten verleihen. Zur Anpassung des Brechungsindex können - neben anderen - Natriumiodid (NaI,  $n=1,5$ ) oder Kaliumthiocyanat (KSCN,  $n=1,49$ ) beigemischt werden (Budwig 1994). Des Weiteren gibt es eine Reihe von Stoffen, die in Ethanol löslich sind z.B. Bromoform ( $n=1,59$ ), Diiodmethan ( $n=1,74$ ), Zimtaldehyd ( $n=1,62$ ). Diese entfallen hier aber, da sie sich auf Grund ihrer schlechten Wasserlöslichkeit nicht zur Einstellung der nicht-newtonschen Eigenschaften mit Hilfe der oben genannten Stoffe eignen.

Hier wurden Gemische aus Wasser, Glycerin und Xanthan unter Beimischung von KSCN und NaI untersucht. Nach Nguyen et al. 2004 ist Xanthan der einzige der oben genannten Stoffe, der bei Zusatz von KSCN seine nicht-newtonschen Eigenschaften beibehält. Zudem wird ihm in Brookshier, Tarbell 1993 der Vorzug vor Polyacrylamid gegeben, da er weniger elastisch ist und somit die komplexe Viskosität von Blut, die im Rahmen instationärer Versuche von Bedeutung ist, besser wiedergeben kann.

In der Tab. 1 ist die Zusammensetzung zweier Fluide angegeben. Die Anpassung des Brechungsindex wurde im ersten Fall mit KSCN und im zweiten Fall mit NaI durchgeführt. Die Gehaltsangaben sind in Massen-Prozent gegeben. Hierbei beziehen sich die Angaben für Glycerin und Xanthan auf das Teilsystem Wasser-Glycerin-Xanthan und die Angabe für KSCN bzw. NaI auf das Gesamtsystem Wasser-Glycerin-Xanthan-KSCN/NaI.

Bei der Brechungsindexanpassung mit NaI kann es zu Verfärbungen kommen. Durch die Zugabe einer kleinen Menge Natriumthiosulfat-Lösung ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) kann das hierbei gebildete Iod wieder in den ionisierten Zustand gebracht werden, wodurch das Fluid wieder klar wird. Die entsprechende Reaktionsgleichung lautet:



Tab. 1: Zusammensetzung der Fluide und Kennwerte

	Referenz	Fluid 1	rel. Abw.	Fluid 2	rel. Abw.
Zusammensetzung		Glycerin: 30% Xanthan: 0,04% KSCN: 21,8%		Glycerin: 40% Xanthan: 0,03% NaI: 20,6%	
$n_D$ (T=30°C)	Silikon: 1,4073	1,4071	-0,014%	1,4079	0,05%
$\rho$ in $\text{g}/\text{cm}^3$ (T=30°C)	Blut: 1,06	1,17	17%	1,25	25%

Zur Erstellung eines transparenten Modells des gestenteten Gefäßabschnittes, wurde Silikon verwendet. Es ist in der Abb. 3 dargestellt. Silikon hat im Vergleich zu anderen Materialien wie z.B. PMMA ( $n=1,49$ ), Glas (1,45-1,96) oder Polycarbonat ( $n=1,58$ ) einen vergleichsweise geringen Brechungsindex, so dass dieser mit wässrigen NaI- oder KSCN-Lösungen angepasst werden kann.

Der Modellgeometrie geht die Annahme voraus, dass sich der Stent während der Implantation tief in das Gewebe des Gefäßes eindrückt. Es wurde also ein Modell entwickelt, bei dem sich die Struts als Vertiefungen in der Gefäßwand darstellen. Hierzu wurde ein Ballonkatheter mit aufgesetztem Stent in einer Gussform befestigt



Abb. 3: Stentmodell aus Silikon

und aufgedehnt. In einem weiteren Schritt wurde die Gussform mit einem additionsvernetzenden Silikon gefüllt. Das Aushärten geschah unter leichter Wärmezufuhr, um die Zeit zu verkürzen und somit dem langzeitigen Druckverlust innerhalb des Ballons entgegen zu wirken. Im letzten Schritt wurden der Ballon und der Stent entfernt und das Silikonmodell entformt.

In der Abb. 4 ist die Abhängigkeit der Brechungsindizes des Silikons sowie der beiden Fluide von der Temperatur angegeben. Aus einer linearen Regression kann die Temperatur, bei der die Brechungsindizes übereinstimmen, ermittelt werden. Dies sind  $T=31,6^{\circ}\text{C}$  im Falle des Fluids 1 (KSCN) und  $T=25^{\circ}\text{C}$  im Falle des Fluids 2 (NaI). Wie in der Tab. 1 erkennbar, sind für beide Fluide die Abweichungen zum Silikon bei einer Temperatur von  $T=30^{\circ}\text{C}$  gering.

Die Brechungsindizes der Fluide und des Silikons konnten dabei mit Hilfe eines Abbé-Refraktometers bestimmt werden. Für die Fluide wurde die bekannte Methode mit durchfallendem Licht gewählt. Das Silikon konnte in einer dünnen Schicht auf das Messprisma des Refraktometers aufgebracht werden, wobei die Messung des Brechungsindex mit Hilfe reflektierten Lichtes geschah. Die Abb. 5 zeigt die Abhängigkeit der Viskosität von der Scherrate für beide Fluide im Vergleich mit den Werten für Blut von Chien 1970. Es zeigt sich hierbei im nutzbaren Messbereich des Rheometers (Haake Rheostress RS 1) eine gute Übereinstimmung. Da der Messbereich des Rheometers zu niedrigen Scherraten hin begrenzt ist, liegen für den unteren Bereich keine Messwerte vor.

In der Tab. 1 ist auch die Dichte, welche mit einem Dichtemessgerät Anton Paar DMA 4500 ermittelt wurde, für beide Fluide angegeben. Es zeigt sich hier, dass die Lösung mit KSCN der Dichte des Blutes näher liegt, womit dieser der Vorzug gegeben werden kann.

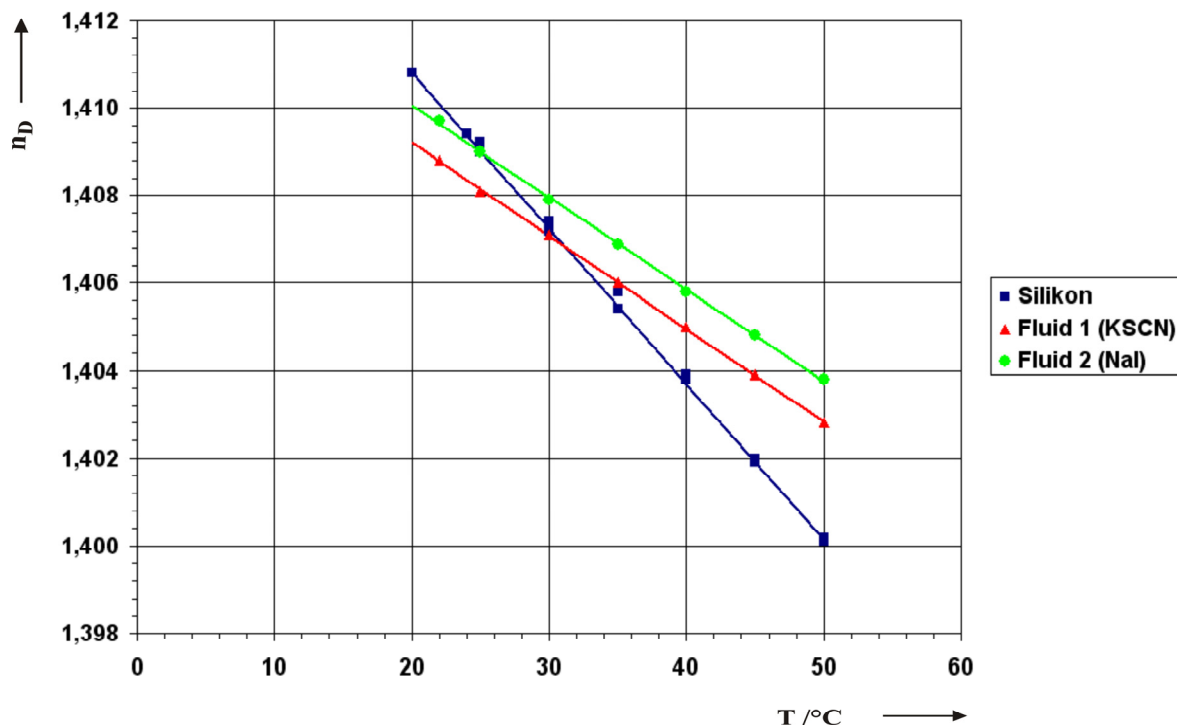


Abb. 4: Vergleich der Brechungsindizes von Silikon und Testfluiden

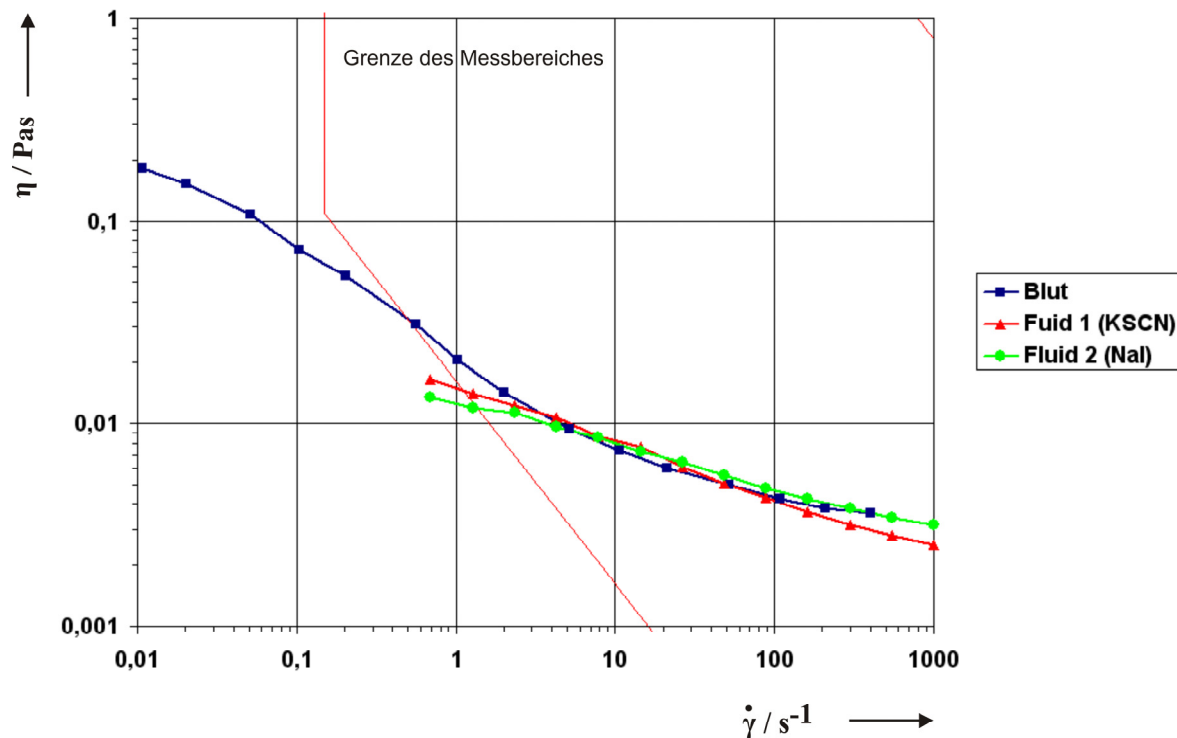


Abb. 5: Vergleich der Viskositäten der Testfluide mit Werten für Blut nach Chien 1970

## Testmessungen

Erste Testmessungen mit dem Strömungskanal wurden unter Nutzung eines bereits bestehenden micro-PIV-Versuchsstandes mit einem Stereomikroskop durchgeführt. Hierzu wurde ein brechungsindexangepasstes und temperiertes Gemisch aus Wasser und 56,6% Glycerin ( $\eta=6,4\text{mPas}$ ,  $\rho=1,14\text{g/cm}^3$ ) verwendet. Das Messfeld wurde mit einer LED im Durchlichtverfahren beleuchtet. Verwendet wurden Partikel aus Polyamid (Durchmesser  $\approx 5\mu\text{m}$ ).

Die Abb. 6 zeigt ein Rohrströmungsprofil, das in einem Silikonmodell ohne Stentmuster als zeitliches Mittel über 1000 PIV-Aufnahmen ermittelt wurde. Es ergeben sich gute Übereinstimmungen mit dem theoretisch berechneten Rohrströmungsprofil für laminare Strömungen und einen vorgegebenen Volumenstrom von  $\dot{V} = 75\text{ml/min}$ . Die Abb. 7 zeigt die Ergebnisse erster Messungen in der Nähe eines Stent-Struts (bei  $\dot{V} = 100\text{ml/min}$ ). Farblich dargestellt ist die Geschwindigkeitskomponente  $u$  in Anströmungsrichtung. Wie sich zeigt, ist bei dieser Messung noch kein direkter Einfluss des Struts erkennbar, die Ergebnisse zeigen aber, dass PIV-Messungen innerhalb solch eines Modells möglich sind.

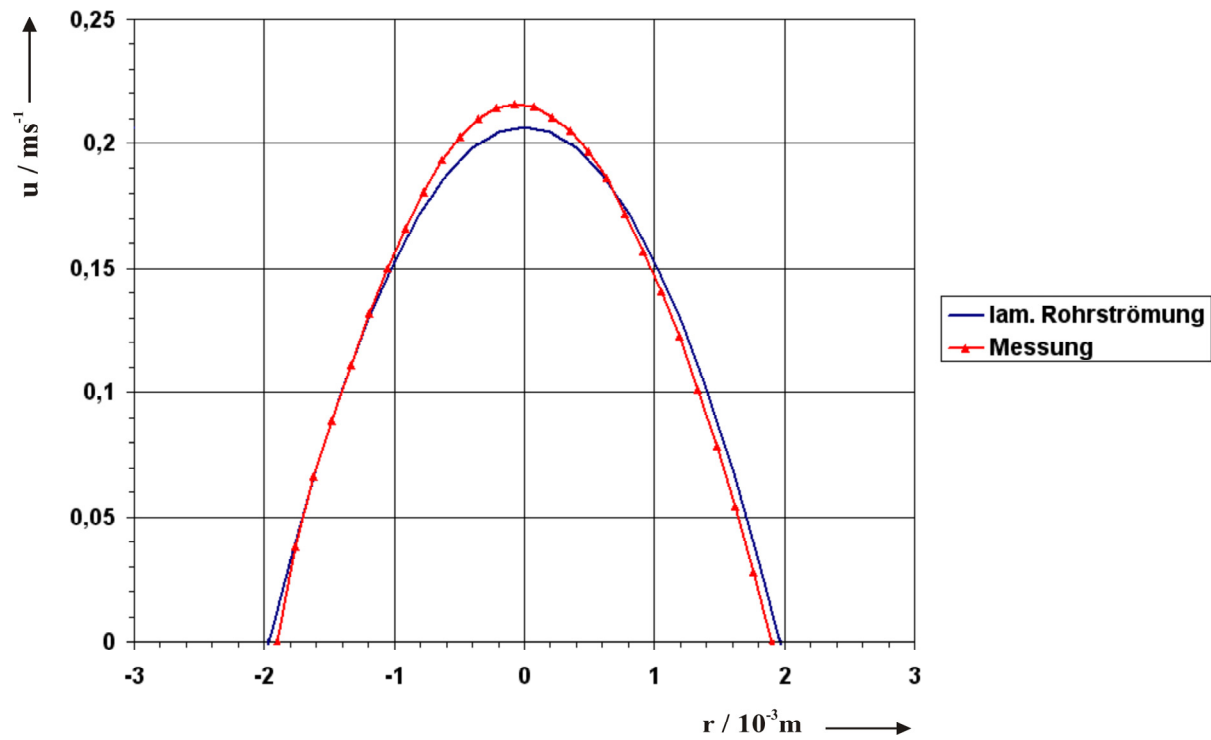


Abb. 6: Vergleich des gemessenen Rohrströmungsprofils mit der theoretischen Lösung für laminare Strömungen

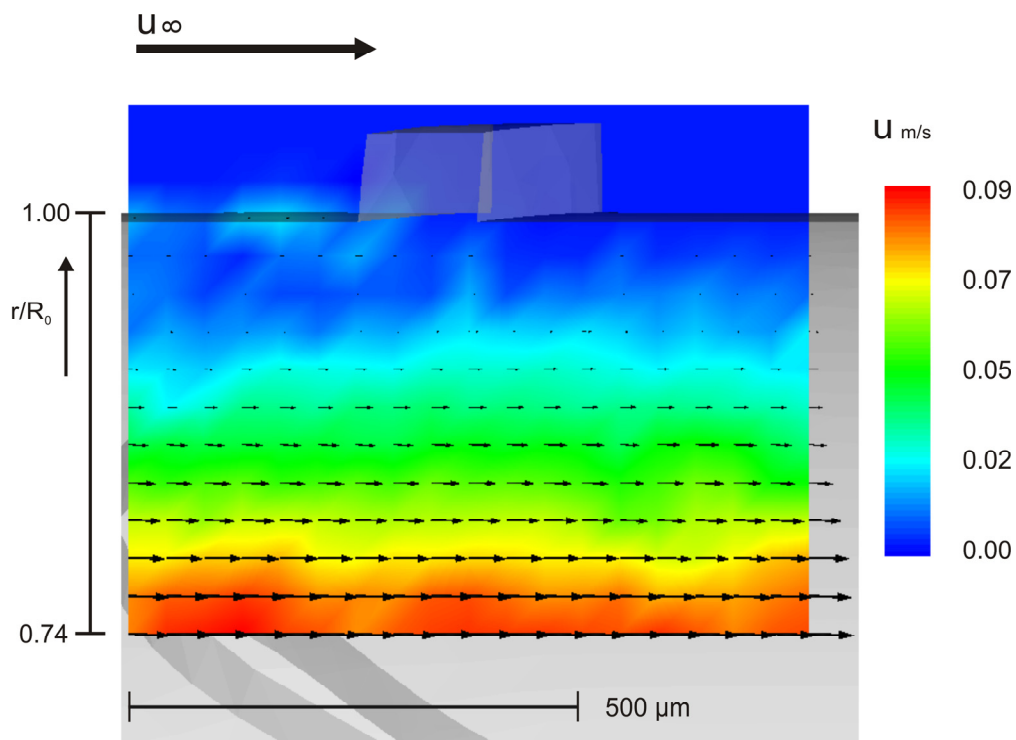


Abb. 7: Verteilung der Geschwindigkeitskomponente  $u$  in Anströmrichtung

## Ausblick

Im weiteren Verlauf sind die Fertigstellung des Versuchstandes sowie weitere Messungen am Stentmodell geplant. Auf Grund der Verwendung des oben genannten Mono-Mikroskopes, das naturgegeben eine geringere Schärfentiefe als das Stereomikroskop besitzt, wird eine verbesserte Qualität der PIV-Aufnahmen erwartet. Ein noch realistischeres Modell des gestenteten Gefäßabschnittes wird durch den Abguss echter Gefäße erwartet. Hierzu wurden bereits erste Versuche am Institut für Anatomie der Universität Rostock durchgeführt.

## Dankesworte

Die Verfasser danken dem Betriebsstofflabor des Lehrstuhls für Kolbenmaschinen und Verbrennungsmotoren sowie der Standortwerkstatt der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik und dem Institut für Anatomie der Universität Rostock für die geleistete Unterstützung.

## Literatur

- Bassiouny, H.S., Song, R.H., Hong, X.F., Singh, A., Kocharyan, H., Glagov, S., 1998: "Flow regulation of 72-kD collagenase IV (MMP-2) after experimental arterial injury", *Circulation*, 98 (2), pp. 157-163
- Bassiouny, H.S., White, S., Glagov, S., Choi, E., Giddens, D.P., Zarins, C.K., 1992: "Anastomotic intimal hyperplasia: Mechanical injury or flow induced", *Journal of vascular surgery*, 15, pp. 708-717
- Benard, N., Coisne, D., Donal, E., Perrault, R., 2003: "Experimental study of laminar blood flow through an artery treated by a stent implantation: characterisation of intra-stent wall shear stress", *Journal of Biomechanics*, 36, pp. 991-998
- Brookshier, K.A., Tarbell, J.M., 1993: "Evaluation of a blood analog fluid: aqueous xanthan gum/glycerine", *Biorheology*, 30, pp.107-116
- Budwig, R., 1994: "Refractive index matching methods for liquid flow investigations", *Experiments in fluids*, 17, pp. 350-355
- Chien, S., 1970: "Shear Dependence of Effective Cell Volume as a Determinant of Blood Viscosity", *Science*, 168, pp. 977-978
- Nguyen, T.T., Biadillah, Y., Mongrain, R., Brunette, J., Tardif, J.-C., Bertrand, O.F., "A Method for Matching the Refractive Index and Kinematic Viscosity of a Blood Analog for Flow Visualisation in Hydraulic Cardiovascular Models", *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 126 (4), pp. 529-535
- Ueba, H., Kawakime, M., Yaginuma, T., 1997: "Shear stress as an inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. Role of transforming growth factor-beta 1 and tissue-type plasminogen activator", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17 (8), pp. 1512-1516
- Wentzel, J.J., Gijzen, F.J.H., Schuurbijs, J.C.H., van der Steen, A.F.W., Serruys, P.W., 2008: "The influence of shear stress on in-stent restenosis and thrombosis", *EuroIntervention Supplement*, Vol. 4 (Supplement C), pp. C27-C32
- Wentzel, J.J., Krams, R., Schuurbijs, J.C.H., Oomen, J.A., Kloet, J., van der Giessen, W.J., Serruys, P.W., Slager, C.J., 2001: "Relationship Between Neointimal Thickness and Shear Stress After Wallstent Implantation in Human Coronary Arteries", *Circulation*, 103, pp. 1740-1745
- Wentzel, J.J., Whelan, D.M., van der Giessen, W.J., van Beusekom, H.M.M., Andhyiswara, I., Serruys, P.W., Slager, C.J., Krams, R., 2000: "Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution", *Journal of Biomechanics*, 33, pp. 1287-1295