

MICRO-PIV-MESSUNGEN AM MODELL EINER GEFÄSSSTÜTZE – GESCHWINDIGKEITSFELDER AN EINEM AUSGEWÄHLTEN STRUT- SEGMENT

MICRO-PIV-MEASUREMENTS ON A CORONARY STENT MODEL – DISTRIBUTION OF VELOCITIES AT A SPECIFIC STRUT SECTION

D. Quosdorf, M. Brede, A. Leder, D. Lootz¹⁾, H. Martin²⁾, K.-P. Schmitz²⁾

Universität Rostock, Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik, Lehrstuhl Strömungsmechanik,
Albert-Einstein-Str. 2, 18051 Rostock

¹⁾ Cortronik GmbH, Friedrich-Barnewitz-Str. 4a, 18119 Rostock-Warnemünde

²⁾ Universität Rostock, Medizinische Fakultät, Institut für Biomedizinische Technik, Friedrich-
Barnewitz-Str. 4, 18119 Rostock-Warnemünde

Micro-PIV, koronarer Stent, Restenose
micro-PIV, coronary stent, restenosis

Zusammenfassung

Der Behandlung der koronaren Herzkrankheit kommt auf Grund ihrer weiten Verbreitung eine hohe Bedeutung zu. Bei entsprechender Indikation werden heute häufig koronare Stents implantiert, um ein betroffenes Gefäß offen zu halten. Allerdings treten bei dieser Methode immer wieder unerwünschte Begleiterscheinungen, wie z.B. Thrombosen oder In-Stent-Restenosen, auf. Auch der Einsatz von medikamentenbehafteten Stents (drug-eluting stents) konnte diese Probleme nicht vollständig lösen.

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Einfluss koronarer Stents und Ihres Designs auf die Durchströmung eines Herzkranzgefäßes experimentell untersucht werden. Der hierzu entwickelte Micro-PIV-Versuchsaufbau soll erläutert und aktuelle Messergebnisse diskutiert werden. Am Modell eines originalen Stents wurde das Geschwindigkeitsfeld in unmittelbarer Nähe eines ausgewählten Strutsegments mittels Micro-PIV ermittelt.

Einleitung

In den westlichen Industriestaaten gelten Herz-Kreislauf-Erkrankungen als weit verbreitet. Besonders einer Behandlung der koronaren Herzkrankheit kommt auf Grund ihrer Folgen, wie z.B. der Herzinsuffizienz oder dem akuten Herzinfarkt, eine hohe Bedeutung zu.

Als klassische Behandlungsmethoden haben sich medikamentöse Therapien, die Bypassoperation sowie die perkutane transluminale Ballonangioplastie etabliert. Letztere wird seit einigen Jahren mit der Implantation eines Stents kombiniert. Ein Stent ist eine Gefäßstütze, die ein Wiederverschließen der durch den Ballonkatheter gesprengten Stenose verhindern und somit ein Offenhalten des Gefäßes sichern soll.

Nach Implantation eines Stents, bei der das Endothel, eine Zellschicht auf der Gefäßinnen-seite, verletzt wird, kommt es im Zuge einer Heilungsreaktion zur Aktivierung und Anlage-rung von Thrombozyten sowie zur Ausschüttung zahlreicher Verbindungen (z.B. Wachstumsfaktoren), die eine Migration glatter Muskelzellen aus der mittleren der drei Schichten des Koronargefäßes (Media) in die innere (Intima) und deren Proliferation steuern. Diese

phenotypisch veränderten glatten Muskelzellen regen den vermehrten Aufbau extrazellulärer Matrix an (Mitra, Agrawal 2006). Dieser Vorgang wird als „neointimale Hyperplasie“ (NIH) bezeichnet und gilt als Hauptursache für eine In-Stent-Restenose, dem Wiederverschließen eines gestenteten Gefäßes, die zusammen mit der Thrombose als größte Komplikation einer Stentimplantation gilt.

Durch eine Stentimplantation werden die geometrischen Verhältnisse im Gefäß verändert. Das Auftreten von Rezirkulationsgebieten vor bzw. hinter den Stentstegen (Struts) ist möglich, so dass Gebiete mit extremen Wandschubspannungen (WSS) entstehen (Berry et al. 2000, Duraiswamy et al. 2005). Allgemein anerkannt ist, dass veränderte Schubspannungen in der Blutströmung Einfluss auf die biologischen Prozesse haben. So gelten geringe Wandschubspannungen ($\tau_w < 0,5 \text{ Pa}$) als förderlich für den Prozess der In-Stent-Restenose. In solchen Gebieten mit geringen Geschwindigkeiten und einer eventuell verletzten Gefäßwand lagern sich Thrombozyten bevorzugt an. Wentzel et al. 2008 geben einen Überblick zu dieser Problematik. Im Unterschied dazu wird die NIH in Gebieten mit erhöhten WSS unterbunden (Ueba, Kawakime, Yaginuma 1997). Hohe Schubspannungen im Strömungsfeld tragen aber zur vermehrten Aktivierung von Thrombozyten bei, die dann wiederum Wachstumsfaktoren ausschütten oder aggregieren können. Hohe WSS beeinflussen auch die Durchlässigkeit des Endothels gegenüber verschiedenen Stoffen.

Um diese Probleme zu lösen, wurden die koronaren Stents weiterentwickelt. Die auch heute noch überwiegend verwendeten bare-metal stents wurden um drug-eluting stents ergänzt, die antiproliferative Medikamente freisetzen. Diese wirken sich aber negativ auf die Reendothelialisierung aus, so dass es hier zu einem vermehrten Auftreten von Spätthrombosen kommen kann (Pfisterer et al. 2006). Neuere Entwicklungen sehen eine Biodegradation des Stents mit dem Ziel einer Wiederherstellung der Beweglichkeit des Gefäßes her. Allerdings löst sich der Stent erst auf, wenn er bereits eingewachsen ist und keinen Einfluss mehr auf die Strömung hat. Hier gibt es also einen Zeitraum, in dem er auf die Strömung wirkt und die gleichen Probleme verursacht. Biodegradierbare Stents auf Polymerbasis besitzen zudem sehr große Wandstärken und haben hieraus folgend einen großen Einfluss auf die Strömung.

Es gibt somit noch keine hinreichenden Lösungen für die Probleme der In-Stent-Restenose und Thrombose, womit ein Ansatz am Ursprung des Problems, dem Design des Stents, sinnvoll ist. Ziel dieser Untersuchungen ist es, den Einfluss verschiedener Designparameter, wie z.B. der Stegbreite oder den von den Struts eingeschlossenen Winkel an einem Stent, in Bezug auf die Gefäßdurchströmung zu untersuchen. Dies geschieht experimentell mit Hilfe der Micro-Particle-Image-Velocimetry. Ziel ist dabei die Messung wandnaher Geschwindigkeitsfelder und daraus eine Ableitung von Wandschubspannungen.

Versuchsaufbau

Der Aufbau des Versuches richtet sich nach den Anforderungen an eine brechungsindexangepasste Messung von Innenströmungen. Gemessen wird am Ersatzmodell eines gestenteten Gefäßabschnittes, dem Abguss eines originalen Stents. Verwendet wird dabei ein klassischer Micro-PIV-Aufbau unter Nutzung von Fluoreszenz. Der Strömung werden fluoreszierende Silikat-Partikel mit dem Durchmesser $d_p = 1,5 \mu\text{m}$ zugegeben. Sie sind mit dem Farbstoff Rhodamin TRITC versehen. Die Anregung erfolgt über einen Nd:YAG-Doppelpuls laser, der in den Beleuchtungsstrahlengang des Mikroskops mit Hilfe eines Flüssigkristall-Lichtleiters eingekoppelt wird. Das anregende Licht wird über einen Strahlteiler in das Objektiv gelenkt und auf das Messobjekt fokussiert. Das emittierte Fluoreszenzlicht wird dann durch einen Emissionsfilter (Bandpass) geleitet und kann von der Kamera registriert werden.

Der für dieses Experiment entwickelte Strömungskanal führt zwei getrennte Fluidkreisläufe. Ein innerer Kreislauf dient der Durchströmung des Stentmodells mit einem partikelbehafteten

und an den Brechungsindex des Modellwerkstoffs angepassten Fluids, ein äußerer leitet das Fluid ohne Partikel außen am Modell vorbei. Da die Brechungsindizes von Modell und Fluid temperaturabhängig sind, werden für beide Fluidkreisläufe jeweils durch einen Thermostaten temperierte Reservoirs angelegt. Diese Anordnung wurde gewählt, um im Messabschnitt einen angepassten Brechungsindex zu realisieren. Die Temperatur in der Außenströmung kann mit einem Thermoelement überwacht werden. Der Kanal wird mit einer ebenen Platte aus Plexiglas verschlossen. Somit können optische Verzerrungen, die bei einer fehlenden Anpassung von Fluid und Modell auftreten würden, unterbunden werden. Angetrieben wird die Innenströmung durch eine steuerbare Mikropumpe. Der Versuchsaufbau ist in der Abb. 1 dargestellt.

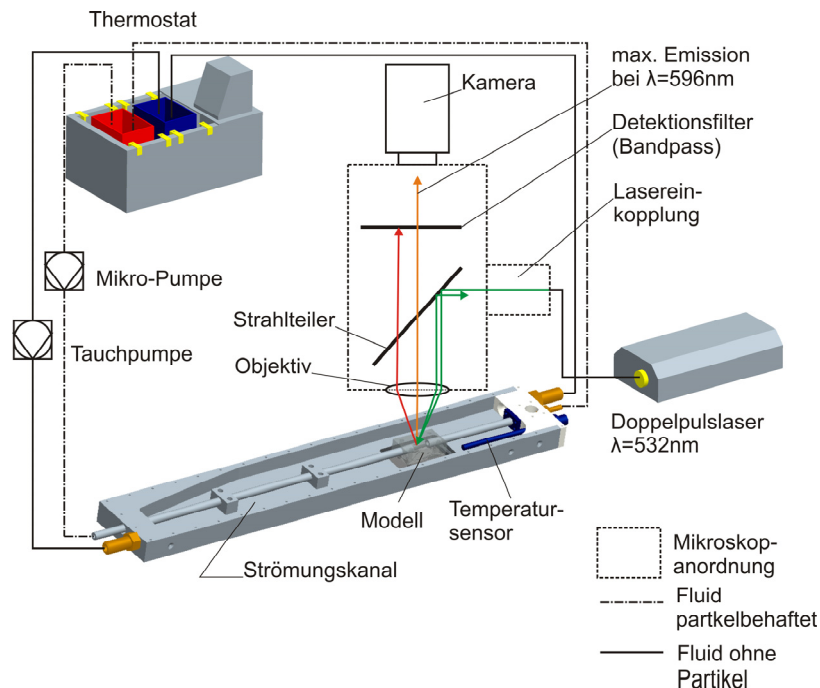


Abb. 1: Experimenteller Aufbau

Herstellung des Gefäßersatzmodells

Die Untersuchungen werden an einem Ersatzmodell aus transparentem Silikon vorgenommen. Hierbei handelt es sich um den Abguss eines originalen Stents. Dieser wurde mit einem Ballonkatheter in einen Polyurethanschlauch mit dem Durchmesser $D=3,5\text{mm}$ eingesetzt und dilatiert. Anschließend wurde der Schlauch mit dem selbsttrennenden Silikon Wacker Elastosil RT601 ausgegossen. Nach dem Aushärten konnten Schlauch und Stent von dem so entstandenen Kern entfernt werden. Der Kern wurde in einem zweiten Schritt in einer Gussform aus Aluminium mit demselben Silikon abgegossen. Nach Entfernen des Kerns konnte das gewünschte Modell mit dem Abdruck des Stents an der zylindrischen Innenfläche verwendet werden. Es ist in der Abb. 2a als mikroskopische Fotografie dargestellt.

Micro-PIV-Messungen

Die Micro-PIV-Aufnahmen erfolgten in 16 Messebenen, die ausgehend von der Oberfläche durch Verfahren des Mikroskops in radialer Richtung hin zur Mittelachse des Gefäßmodells gewonnen wurden. Aufgrund der unterschiedlichen Brechungsindizes der Medien Luft, Plexiglas (Deckel) sowie das dem Silikon angepassten Fluides stimmt die angefahrte Messposition nicht mit dem vom Mikroskop zurückgelegten Weg überein. Die Veränderung des Strah-

lenganges beim Durchgang durch die unterschiedlichen Medien wurde in der Auswertung unter Nutzung des Snellius'schen Brechungsgesetzes berücksichtigt.

Beim Einstellen der Randbedingungen wurde von der Reynoldsähnlichkeit gebrauch gemacht. Es wurde eine Reynoldszahl von $Re=100$ gewählt. Als Fluid wurde ein 56%-iges Gemisch aus Wasser und Glycerin verwendet, welches einen Brechungsindex von $n=1.407$ bei einer eingestellten Temperatur von $T=30^{\circ}C$ aufwies und dem Modellmaterial angepasst war. Die folgende Tabelle Tab. 1 enthält die wichtigsten Parameter des Versuches. Es wurden in jeder Ebene $n=1000$ Doppelbilder aufgenommen. Ausgewertet wurden diese auf Grund einer geringen Partikelkonzentration mittels Average Correlation. Bei dieser Routine findet eine Mittelung über die Korrelationsfunktion statt und nicht wie gewöhnlich über die Geschwindigkeitsvektoren. Dargestellt ist in der Abb. 2b der untersuchte Stent und vergrößert das gewählte Strutsegment mit den zur Darstellung ausgewählten Messebenen bei den Koordinaten $z=R-0,05mm$ und $z=R-0,179mm$. Das Koordinatensystem liegt dabei mit x in der Achse des Stents mit z in Richtung der Objektivachse und mit y entsprechend so, dass ein Rechtssystem entsteht. Des Weiteren sind hier die Ebene $x=0,5mm$ und $y=0,25mm$ dargestellt, in denen interpolierte Größen ausgewertet werden können. Als Fußbereich des Stents ist der an der Gefäßwand anliegende Teil definiert, als Kopfbereich der in die Strömung hineinragende Teil.

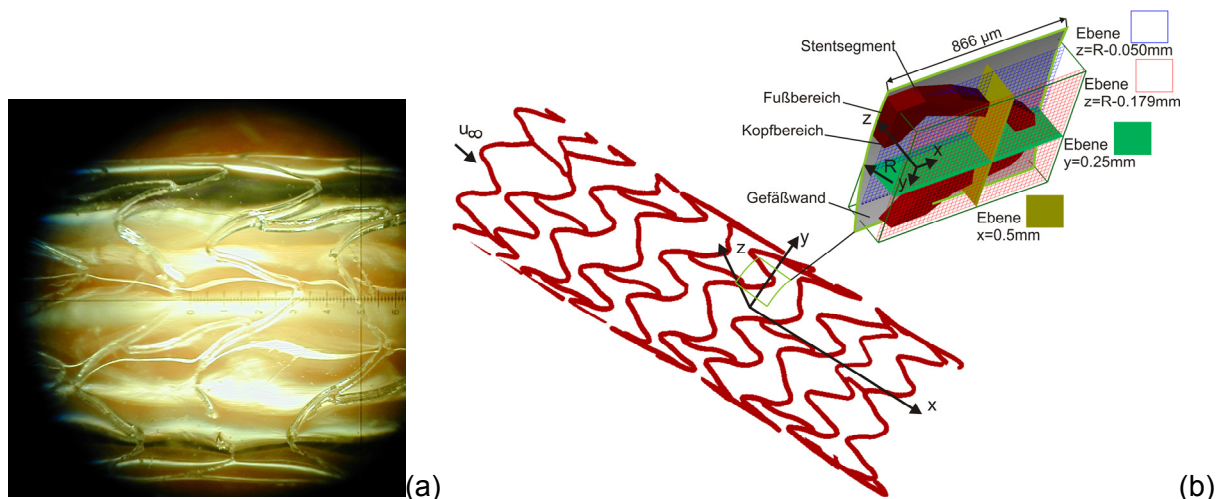


Abb. 2: Transparentes Stentmodell (a) und ausgewähltes Strutsegment mit Messebenen (b)

| Randbedingungen des Versuchs | | |
|------------------------------|----------------------------|---|
| Reynoldszahl | $Re=100$ | $Re=\rho \cdot u_{\infty} \cdot D / \eta$ |
| Bezugsgeschwindigkeit | $u_{\infty}=0,16m/s$ | mittl. Anströmgeschwindigk. |
| Bezugsdurchmesser | $D=3,5mm$ | Nennndurchmesser des Stents |
| Fluid | | |
| dyn. Viskosität | $\eta=6,3 \text{ mPas}$ | bei $T=30^{\circ}C$ |
| Dichte | $\rho=1,14 \text{ g/cm}^3$ | bei $T=30^{\circ}C$ |
| Mikroskop/Objektiv | | |
| Vergrößerung | $M=10$ | |
| numerische Apertur | $NA=0,25$ | |
| freier Arbeitsabstand | $s_a=17,6 \text{ mm}$ | |

Tab. 1: Parameter des Experiments

Ergebnisse

Die Geometrie des Stentsegments wurde näherungsweise aus einem durch die Kamera aufgenommenen Bild der Stentkontur durch Projektion auf einen Zylinder mit dem Radius $R=1,867\text{mm}$, der mit Hilfe von Kamerabildern aus der Mittelebene des Modells ermittelt wurde, gewonnen. Als Ursache für die geringe Abweichung des Modelldurchmessers vom Bezugsdurchmesser (Nenndurchmesser des Stents) kommen Abweichungen beim Dilatieren des Stents und der beim Durchströmen vorhandene Innendruck in Frage.

Ermittelt wurden die in-plane Geschwindigkeitskomponenten u , v in x - bzw. y -Richtung sowie die out-of-plane-Komponente w in z -Richtung aus der Kontinuitätsgleichung nach Bown, MacInnes, Allen 2006. Hierbei wurden in jeder Messebene die Geschwindigkeitsgradienten du/dx , dv/dy bestimmt. Der daraus ermittelte Gradient dw/dz wurde dann ausgehend von der Gefäßoberfläche mit der Randbedingung $w=0$ an der Wand in negative z -Richtung integriert. Abtastflecken, die in ihrer Ebene zu 50% innerhalb der Wand lagen, wurde dabei die Geschwindigkeiten $u=v=0$ zugewiesen. Alle weiteren Abtastflecke im Volumen wurden mit ihren durch die Korrelation errechneten Geschwindigkeiten eingebracht. Im Rahmen dieser Genauigkeit bewegen sich auch die Gradienten du/dx und dv/dy in der Nähe des Struts.

Die out-of-plane-Geschwindigkeiten errechnen sich aus:

$$w_k = \left(-\frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial v}{\partial y} \right) \Big|_k \cdot \Delta z_k \quad \text{mit:} \quad \Delta z_k = z_k - z_{Wand} \quad \text{für:} \quad k = 1 \quad (1)$$

$$w_k = w_{k-1} + \left(-\frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial v}{\partial y} \right) \Big|_{k-1} \cdot \Delta z_k \quad \text{mit:} \quad \Delta z_k = z_k - z_{k-1} \quad \text{für:} \quad k \geq 2 \quad (2)$$

Der Index k steht für die betrachtete Ebene mit $k=1$ für die erste Ebene unterhalb der Wand.

In den folgenden Plots ist das Geschwindigkeitsfeld in zwei ausgewählten Messebenen dargestellt. Die erste Ebene ($z=R-0,05\text{mm}$) befindet sich kurz unterhalb der Gefäßwand und schneidet das Stentsegment. Die zweite Ebene ($z=R-0,179\text{mm}$) befindet sich unterhalb des Stentsegments. Wie in den Abb. 3a und b zu erkennen ist, findet in der Ebene am Fußbereich ein Einstromen in den durch den Stent geformten Bogen statt. Die Geschwindigkeiten u reduzieren sich bis zum Erreichen des Bogens, die Verteilung der v -Komponente zeigt ein Folgen der Stentkontur. Am Einlauf in den Stentbogen wird das Fluid in negative y -Richtung umgelenkt, stromab findet eine Umlenkung entlang des Struts in positiver y -Richtung statt. Im Zentrum des Stentbogens befindet sich ein Gebiet mit negativer w -Komponente, wie es in der Abb. 3c zu erkennen ist. Hier erkennt man ein Ausweichen des Fluids in Richtung des in den Kanal hineinreichenden Stentendes (Kopfbereich des Stents). Stromab dieser Stufe steigen die Geschwindigkeiten w wieder an, was auf ein Überströmen in Richtung der Gefäßwand schließen lässt. Gut erkennbar ist die Überströmung in der Abb. 4. Hier ist ein Vektorplot in der Ebene $y=0,25\text{mm}$ dargestellt. Farblich aufgetragen ist die w -Komponente.

In der zweiten dargestellten Messebene im Kopfbereich des Stents lässt der Einfluss des Stentsegmentes nach. Wie der Plot der u -Komponente (Abb. 3d) zeigt, liegen die Geschwindigkeiten bei niedrigen y -Werten, in der Mitte des Gefäßes, höher als am Rand bei hohen y -Werten. Hier ist der Einfluss des Stents auf Grund der Gefäßkrümmung noch ausgeprägt. Die v -Komponente (Abb. 3e) gibt Auskunft über die seitliche Auslenkung des Fluides. Das Fluid durchläuft den gemessenen Bereich annähernd parallel zur Stentachse und wird direkt unterhalb des Strutelements seitlich nach außen abgelenkt. Beachtet werden sollte hierbei,

dass die u -Komponente viel größer als die v -Komponente ist und diese somit überwiegt. Stromab des Strutsegmentes zeigt sich dann ein Umströmen des Strutbogens und ein Zusammenlaufen des Fluides. Die w -Komponente (Abb. 3f) zeigt ein ähnliches Verhalten wie in der darüber liegenden Messebene. Die Beträge sind aber größer.

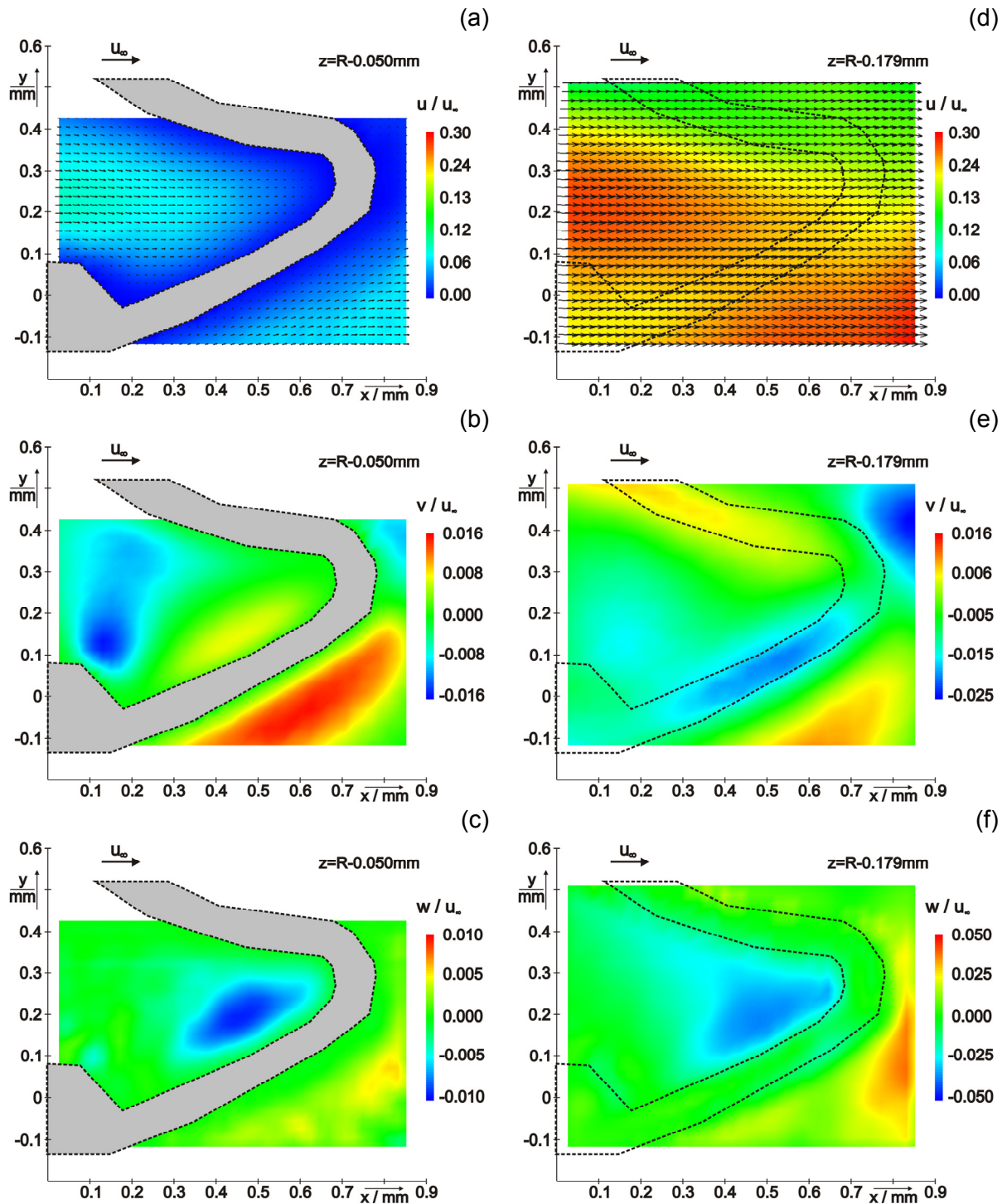


Abb. 3: Geschwindigkeitskomponenten u , v , w in den ausgewählten Messebenen in Bezug auf u_∞

In den Abb. 5a und b sowie in der Abb. 6 sind die auf die Ebene $x=0,5\text{mm}$ interpolierten Geschwindigkeiten aufgetragen. Sehr gut zu erkennen ist in der Abb. 5a die Wirkung des Stents auf die u -Geschwindigkeiten. In der näheren Umgebung der in das Fluid hineinragenden

Struts sinkt die Geschwindigkeit erwartungsgemäß. Zwischen den Struts und außerhalb liegt sie höher. Die Abb. 5b zeigt die v -Komponente. Hier sind in der Umgebung des rechten Strutteils eine Bewegung des Fluids in positiver y -Richtung und damit ein Folgen der Strutgeometrie erkennbar. Unterhalb des Struts läuft das Fluid in die entgegengesetzte Richtung. Dies ist tendenziell auch auf der linken Seite zu erkennen, die Beträge sind aber geringer. Die Abb. 6 zeigt die w -Komponente, die ein großes Gebiet mit negativen Geschwindigkeiten in dieser Ebene stromauf des Struts aufweist. Hier fließt das Fluid abwärts, um den Strut zu überströmen. Die Abb. 7 zeigt einen Stromlinienplot zur Verdeutlichung der Stentumströmung.

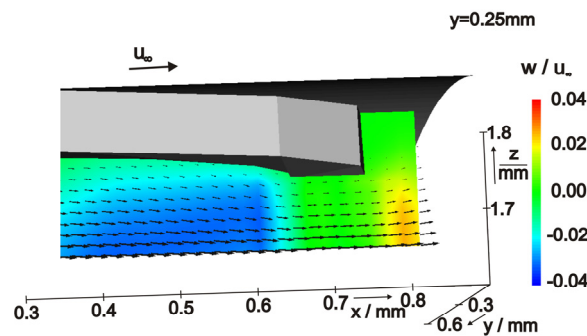


Abb. 4: Vektorplot (u,w) und Geschwindigkeit w in Bezug auf u_∞ , interpoliert auf die Ebene $y=0,25\text{mm}$

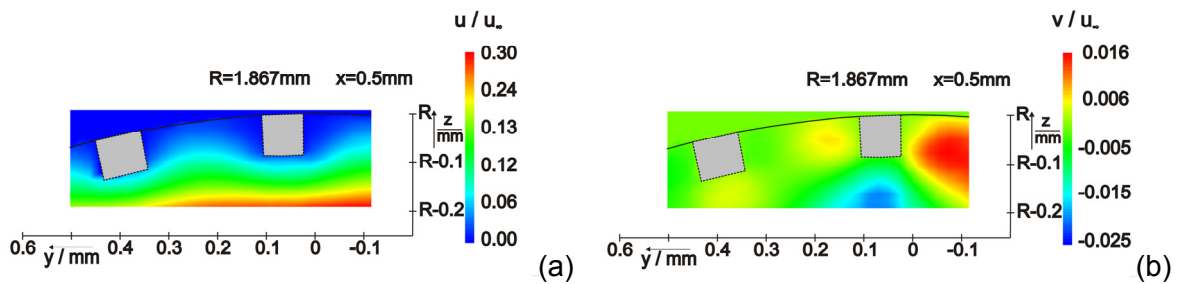


Abb. 5: Geschwindigkeitskomponenten u und v in Bezug auf u_∞ , interpoliert auf die Ebene $x=0,5\text{mm}$

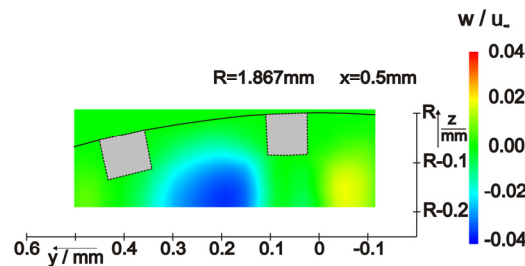


Abb. 6: Geschwindigkeitskomponente w in Bezug auf u_∞ , interpoliert auf die Ebene $x=0,5\text{mm}$

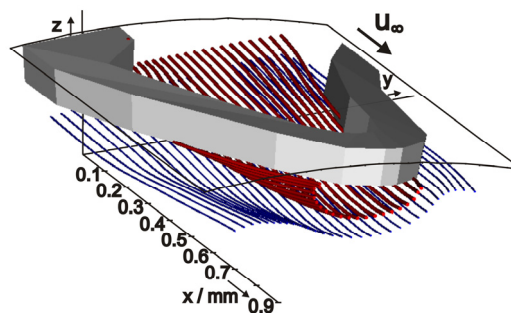


Abb. 7: Stromlinienbild am Stentmodell

Ausblick

In den folgenden Messungen ist geplant, an verschiedenen Stentmodellen zu messen und dabei Parameter, wie z.B. die Abmessungen der Struts, zu variieren. Hierbei soll auch die nicht newtonsche Charakteristik des Fluids Blut berücksichtigt werden. Ein entsprechendes Fluid ist bereits vorhanden (Quosdorf et al. 2009).

Dankesworte

Die Verfasser danken dem Betriebsstofflabor des Lehrstuhls für Kolbenmaschinen und Verbrennungsmotoren (Frau Dr. Schümann, Herr Prof. Harndorf) für die Nutzung der Laborausstattung und die Hilfe beim Erstellen der Fluide sowie der Standortwerkstatt (Herr Dankwardt) der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik für die Unterstützung beim Bau der Versuchsanlage. Dank gilt außerdem dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die Förderung der Untersuchungen im Rahmen des Projektes REMEDIS als Teil des Programms „Spitzenforschung und Innovation in den neuen Ländern.“

Literatur

- Berry, J.L., Santamarina, A., Moore, J.E., Roychowdhury S., Routh, W.D., 2000: Experimental and Computational Flow Evaluation of Coronary Stents, *Annals of Biomedical Engineering*, 28, pp. 386-398
- Bow, M.R., MacInnes, J.M.; Allen, R.W.K., 2007: Three component micro-PIV using the continuity equation and a comparison of the performance with that of stereoscopic measurements, *Experiments in fluids*, 42, pp. 197-205
- He, Y., Duraiswamy, N., Frank, A.O., Moore, J., 2005: Blood Flow in Stented Arteries: A Parametric Comparison of Strut Design Patterns in Three Dimensions, *Journal of biomedical engineering*, 127, pp. 637-647
- Mitra, A.K., Agrawal, D.K., 2006: In stent restenosis: bane of the stent era, *Journal of Clinical Pathology*, 59, pp. 232-239
- Pfisterer, M.; Brunner-La Rocca, H.P.; Buser, P.T.; Rickenbacher, P.; Hunziker, P.; Mueller, C.; Jeger, R.; Bader, F.; Osswald, S.; Kaiser, C., 2006: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents – An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents, *Journal of the American college of cardiology*, 48 (12), pp. 2584-2591
- Quosdorf, D.; Brede, M.; Leder, A.; Behrend, D.; Schmitz, K.-P., 2009: Strömungsmechanische Untersuchung koronarer Stents mittels Micro-Particle-Image-Velocimetry, in Delgado, A.; Rauh, C.; Lienhart, H.; Ruck, B.; Leder, A.; Doppheide, D. (Hrsg): *Lasermethoden in der Strömungsmesstechnik – 17 Fachtagung der GALA e.V. 2009*, GALA e.V., Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, pp. 24.1-24.8
- 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., Gijssen, 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