

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
&  
INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE MONTRÉAL  
CENTRE DE RECHERCHE

Ce doctorat intitulé

**INVESTIGATION EXPÉRIMENTALE DES**  
**CONTRAINTES HÉMODYNAMIQUES D'UN**  
**FANTÔME D'ARTÈRE STÉNOSÉE**

est présenté par :

Jean BRUNETTE

en vue de l'obtention du diplôme de  
Philosophiae Doctor (Ph.D) en sciences biomédicales

Avril 2004

© jean Brunette, 2004

sous la direction de :

Jean-claude Tardif, md.

Rosaire Mongrain, ing., Ph.D.



W

4

U58

2004

V. 144

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

## REMERCIEMENTS

J'aimerais manifester mon respect et ma grande reconnaissance à mes codirecteurs Docteur Tardif de l'Institut de Cardiologie de Montréal et Professeur Mongrain de l'Université McGill qui, par leurs connaissances et leurs ressources, m'ont permis d'accéder à un domaine palpitant répondant pleinement à mes aspirations. J'aimerais aussi remercier Jean Laurier qui aura apporté son support tout au long de mes études supérieures et sans qui plusieurs difficultés auraient été difficiles à surmonter.

J'aimerais de plus remercier les différents intervenants de l'Institut de Cardiologie de Montréal (cardiologues et équipe de soutien) qui, par leur complicité, m'ont permis de m'intégrer et ont su faciliter mon travail de façon notable. De plus, j'aimerais souligner particulièrement l'indispensable collaboration des équipes d'échographie, de radiologie et de recherche dont la bonne humeur, l'énergie, l'efficacité, la compétence et l'humour furent toujours au rendez-vous. Enfin aimerais-je finalement témoigner ma reconnaissance au Docteur Gagnan qui m'a toujours largement encouragé à entreprendre des études supérieures.



## RÉSUMÉ

Alors que les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en Amérique du Nord, les efforts sont croissants pour comprendre les mécanismes impliqués dans l'athérosclérose et l'infarctus. Si l'on a longtemps pensé que le pourcentage d'obstruction de la plaque était le vecteur pronostique dominant et à l'origine de l'obstruction vasculaire, de nombreuses études ont démontré que la composition de la plaque, sa géométrie et ses contraintes étaient plus importantes que le pourcentage d'obstruction et que l'obstruction de l'artère provenait principalement de la formation d'un thrombus. Ce thrombus peut résulter d'un bris de plaque (réaction physiologique au trauma), d'une érosion ou d'une activation des plaquettes suite aux conditions hémodynamiques qui lui sont favorables. À ce stade, il semble que la physiologie et la biomécanique soient interreliées.

Si les tendances actuelles sont à étudier la mécanique de la plaque, l'étude tridimensionnelle des contraintes dans le sang demeure plus rare, surtout lorsqu'il s'agit d'analyse expérimentale. Alors que l'on sait que les cellules endothéliales et les plaquettes sont sensibles aux contraintes et libèrent des facteurs d'activation et d'attraction, il est probable que les contraintes dans le sang et à l'interface sang-artère deviennent un élément de formation de thrombus sans impliquer nécessairement de bris de plaque.

L'étude des contraintes de l'artère athérosclérotique peut se subdiviser en deux parties, soit les contraintes hémodynamiques et les contraintes vasculaires. Il va sans dire que ces deux systèmes de forces sont en interaction continue. Dans le cadre de la présente étude, ce sont principalement les forces dynamiques dans le volume d'écoulement qui sont étudiées. Cette investigation est principalement de nature expérimentale puisqu'elle consiste en l'observation et l'analyse de données provenant de vélocimétrie par étude de mouvement de particules à l'aide de laser. Le traitement de ces données a permis d'obtenir les champs de vitesses 3D au sein d'un modèle d'artère athérosclérotique. La résolution des équations de Navier-Stokes a de plus

permis de connaître l'état des contraintes dans le fluide et à l'interface entre le fluide et la paroi artérielle.

Outre le développement un modèle transparent, physique et réaliste de l'artère athérosclérotique (fantôme) ainsi que l'élaboration d'une technique pour déterminer de façon expérimentale les contraintes tridimensionnelles d'un écoulement fluide, la présente étude aura permis de faire plusieurs observations. Ainsi, le cisaillement adjacent à la paroi est d'environ trois ordres de grandeur inférieurs aux contraintes intrapariétales. Le cisaillement à l'interface ne semble donc pas être directement impliqué dans la rupture de la plaque, à moins que n'entre en jeu un processus impliquant la fatigue. La distribution du cisaillement est maximale près du mur artériel mais pas directement à la paroi. De plus, une zone de recirculation permet aux plaquettes d'être en contact de façon cyclique avec un cisaillement relativement élevé suivi d'une période de quasi stase (écoulement rétrograde léger) favorisant l'adhérence à la paroi de plaquettes possiblement préalablement activées. Ce phénomène d'exposition cyclique pourrait favoriser l'agrégation plaquettaire et donc la formation de thrombus pour éventuellement dégénérer en une catastrophique obstruction de l'artère et mener à l'infarctus.

Mots clés : artère coronaire, fantôme, mécanique des fluides, vulnérabilité, biomécanique, cisaillement, PIV, activation plaquettaire, agregation.

## ABSTRACT

While cardiovascular diseases are the leading cause of death in North America, there is an increasing amount of resources invested into the understanding of the different mechanisms underlying atherosclerosis and infarction. Whereas it was previously believed that the degree of obstruction caused by the plaque was the main prognosis indicator and was at the origin of the flow obstruction, it is now recognized that the plaque content and its geometry along with the different stresses are more important when it comes to evaluate plaque vulnerability. It is also understood that the flow obstruction is caused by a thrombus rather than the stenosis itself. This thrombus formation may result from plaque rupture (physiological response to trauma), erosion or from platelet activation. At this point, it seems that physiology and biomechanics intertwine.

Although there is an increasing number of plaque mechanical analysis by finite element modeling, mechanical blood flow analysis remains under-developed when it comes to three-dimensional stress analysis, and almost unexplored from an experimental approach. Whereas it is well established that cells and platelets are stress-sensitive and that endothelial cells can activate and attract platelets, we believe that stresses in the blood and at the vessel-blood interface may be involved in thrombus formation without necessarily involving any plaque rupture.

Atherosclerotic artery stress analysis may be divided in two groups, wall and fluid analysis, although they are closely related at all time. In the context of the present study, investigation of the dynamic forces within the flow volume was studied. Experimental approach by means of laser particle velocimetry was performed in order to determine the velocity profiles. Resolution of the constitutive Navier-Stokes equations allowed for three-dimensional stress assessment.

This study presented the development of a transparent coronary artery phantom along with the development of an experimental three-dimensional velocity and stress

assessment. It also demonstrated that stresses within the flow volume and wall shear stress were almost three times of order lower than intra-wall stresses. Therefore, the wall shear stress does not seem to be directly involved into plaque rupture, in terms of forces. Shear stress was higher near the wall but not at the wall. Moreover, the stenosis created recirculation and near stasis conditions where the blood particles were, in a cyclic fashion, exposed to both low and high shear stresses. These conditions may allow for activated platelets to adhere to the wall and promote further platelet aggregation, potentially leading to catastrophic vessel obstruction and infarction.

Key words : coronary artery, phantom, fluid mechanics, vulnerability, biomechanics, shear stress, PIV, platelet activation, aggregation.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>II</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>V</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>XVI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>XVI</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS FRANÇAISES.....</b>	<b>XVII</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS ANGLAISES .....</b>	<b>XVIII</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1.1 MISE EN CONTEXTE.....	1
1.2 NATURE DU BESOIN .....	2
1.3 OBJECTIF .....	4
1.4 RAPPEL ANATOMIQUE.....	4
1.4.1 <i>Le cœur et ses coronaires</i> .....	4
1.4.2 <i>Anatomie de l'artère</i> .....	5
1.5 L'ATHÉROSCLÉROSE .....	9
1.5.1 <i>Définition</i> .....	9
1.5.2 <i>Revascularisation</i> .....	10
1.5.3 <i>Resténose</i> .....	12
1.5.4 <i>Infarctus</i> .....	12
<b>2 BIOMÉCANIQUE.....</b>	<b>15</b>

2.1	RELATION CONTRAINTE-DÉFORMATION.....	15
2.2	CONTRAINTES DE TRACTION-COMPRESSION.....	16
2.3	CONTRAINTES DE CISAILLEMENT .....	17
2.4	LOI DE LAPLACE .....	18
2.5	LOI DE POISEUILLE.....	21
2.6	FISSURATION .....	23
2.7	ÉROSION .....	24
2.8	FATIGUE.....	24
2.9	CONCENTRATION DE CONTRAINTE .....	25
<b>3</b>	<b>DYNAMIQUE DES FLUIDES.....</b>	<b>29</b>
3.1	INTRODUCTION .....	29
3.2	HYPOTHÈSE .....	30
3.3	EFFET DE LA DYNAMIQUE DU SANG SUR L'ENDOTHÉLIUM .....	30
3.4	INITIATION DE LA LÉSION ATHÉROMATEUSE .....	32
3.4.1	<i>Le cisaillement de l'endothélium et l'athérosclérose .....</i>	<i>32</i>
3.4.2	<i>Les mécanotransducteurs des cellules endothéliales.....</i>	<i>34</i>
3.4.3	<i>Chronologie des forces dynamiques sur la plaque.....</i>	<i>36</i>
3.5	MODÉLISATION.....	36
3.5.1	<i>L'athérosclérose et l'hémodynamie.....</i>	<i>37</i>
3.5.2	<i>Hypothèses d'écoulement.....</i>	<i>38</i>
3.5.3	<i>Rigidité des parois .....</i>	<i>39</i>
3.5.4	<i>Modèle 2D, multi 2D ou 3D.....</i>	<i>40</i>
3.5.5	<i>Inclusions lipidiques .....</i>	<i>41</i>
3.6	ÉQUATIONS DE NAVIER-STOKES.....	41
<b>4</b>	<b>VÉLOCIMÉTRIE PAR IMAGERIE DE PARTICULES (PIV) .....</b>	<b>45</b>
4.1	LASER PIV.....	45
4.2	PRINCIPE DU PIV .....	45
4.3	CALCUL DES CONTRAINTES.....	48
<b>5</b>	<b>ARTICLE I : BIOMÉCANIQUE DE RUPTURE DE PLAQUE.....</b>	<b>52</b>

5.1	SUMMARY.....	55
5.2	ABSTRACT .....	55
5.3	INTRODUCTION .....	56
5.4	BIOMECHANICS BASICS .....	57
5.5	CIRCUMFERENTIAL STRESS .....	59
5.6	PRESSURE GRADIENT STRESS .....	60
5.7	WALL SHEAR STRESS .....	61
5.8	FISSURING OF THE PLAQUE.....	63
5.9	3D MODEL AND FLUID TO WALL INTERFACE .....	65
5.10	MECHANICAL PROPERTIES .....	66
5.11	MODEL HYPOTHESIS .....	68
5.11.1	<i>Newtonian versus non Newtonian.....</i>	68
5.11.2	<i>Reynolds number.....</i>	69
5.11.3	<i>Pulsatile versus steady flow.....</i>	69
5.11.4	<i>Rigid versus elastic wall .....</i>	69
5.11.5	<i>Inlet flow pattern.....</i>	70
5.11.6	<i>2D versus 3D.....</i>	70
5.11.7	<i>Uniform wall versus complex architecture.....</i>	71
5.11.8	<i>No slip condition.....</i>	71
5.12	CLINICAL RELEVANCE AND REQUIREMENTS.....	71
5.12.1	<i>Identification of the vulnerable plaque.....</i>	72
5.12.2	<i>Prediction of vessel response to PCI.....</i>	72
5.12.3	<i>Technical issues .....</i>	72
5.13	LIMITATIONS.....	74
5.13.1	<i>Surrounding tissues.....</i>	74
5.13.2	<i>Non-linear properties.....</i>	74
5.13.3	<i>Fatigue.....</i>	74
5.13.4	<i>Real 3D versus multi 2D.....</i>	75
5.13.5	<i>Viscosity.....</i>	75
5.14	CONCLUSION.....	75
5.15	REFERENCE LIST .....	76

<b>6</b>	<b>MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>88</b>
6.1	DESIGN DES MOULES ET DU FANTÔME.....	88
6.2	USINAGE DES MOULES .....	90
6.3	CHOIX DES MATÉRIAUX DU FANTÔME.....	93
6.4	FABRICATION DU FANTÔME .....	93
6.5	ÉLABORATION D'UN FLUIDE À INDICE DE RÉFRACTION CONTRÔLÉ.....	95
6.6	DESIGN ET RÉALISATION DU BASSIN D'OBSERVATION.....	96
6.7	DESIGN ET RÉALISATION DU DÉBULLEUR .....	98
6.8	DESIGN DE LA CIRCUITERIE DE POMPAGE ET AMORTISSEMENT .....	99
6.9	OBSERVATION PIV .....	101
6.9.1	<i>Fenêtre d'observation.....</i>	<i>102</i>
6.9.2	<i>Ajustement des lasers.....</i>	<i>102</i>
6.9.3	<i>Calibration et ajustements .....</i>	<i>102</i>
6.9.4	<i>Installation PIV.....</i>	<i>103</i>
6.10	SEGMENTATION DES IMAGES.....	104
6.11	POST-TRAITEMENT.....	106
6.11.1	<i>Lecture des fichiers de base.....</i>	<i>107</i>
6.11.2	<i>Calcul des divergences, laplaciens et gradients de pression.....</i>	<i>107</i>
6.11.3	<i>Calcul des contraintes.....</i>	<i>108</i>
<b>7</b>	<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>109</b>
7.1	LIGNES ISOCONTOURS DES VÉLOCITÉS .....	109
7.2	SIMULATIONS NUMÉRIQUES .....	110
7.3	VORTICITÉ .....	111
<b>8</b>	<b>ARTICLE II : UN FANTÔME D'ARTÈRE CORONAIRE STÉNOSEE</b>	<b>114</b>
8.1	ABSTRACT .....	116
8.2	INTRODUCTION .....	116
8.3	MATERIALS AND METHODS.....	118
8.4	RESULTS .....	123
8.5	DISCUSSION .....	128
8.6	CONCLUSION.....	129



8.7	REFERENCES .....	131
<b>9</b>	<b>ARTICLE III : UNE MÉTHODE POUR DÉTERMINER VISCOSITÉ ET RÉFRACTION D'ANALOGUE SANGUIN.....</b>	<b>134</b>
9.1	ABSTRACT : .....	137
9.2	INTRODUCTION .....	139
9.3	METHODS .....	141
9.3.1	<i>2.1 Fluids Physical Properties Modeling .....</i>	<i>141</i>
9.3.2	<i>Fluids Selection Process.....</i>	<i>144</i>
9.4	RESULTS .....	147
9.4.1	<i>Physical Properties Measurements.....</i>	<i>147</i>
9.4.2	<i>Refractive Index and Kinematic Viscosity Matching Results .....</i>	<i>149</i>
9.5	DISCUSSION .....	151
9.6	REFERENCES .....	153
<b>10</b>	<b>ARTICLE IV : DÉTERMINATION TRIDIMENSIONNELLE DES CONTRAINTES DE CISAILLEMENT .....</b>	<b>164</b>
10.1	ABSTRACT .....	166
10.2	INTRODUCTION .....	167
10.3	MATERIALS AND METHODS .....	168
10.3.1	<i>Phantom .....</i>	<i>169</i>
10.3.2	<i>PIV acquisition.....</i>	<i>172</i>
10.3.3	<i>Data processing .....</i>	<i>174</i>
10.4	RESULTS .....	177
10.5	DISCUSSION .....	183
10.5.1	<i>Analysis of velocity distribution.....</i>	<i>183</i>
10.5.2	<i>Lumen morphology .....</i>	<i>184</i>
10.5.3	<i>Maximum shear location.....</i>	<i>184</i>
10.5.4	<i>Shear versus diameter increase .....</i>	<i>185</i>
10.5.5	<i>Shear versus velocity maximum value location .....</i>	<i>185</i>
10.5.6	<i>Experiment versus physiology conversion factor .....</i>	<i>186</i>
10.5.7	<i>Error assessment.....</i>	<i>186</i>

10.5.8	<i>Conclusion</i> .....	187
10.6	REFERENCE LIST .....	188
<b>11</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>191</b>
11.1	RÉCAPITULATION .....	191
11.2	OBSERVATIONS .....	191
11.3	INCIDENCES PHYSIOLOGIQUES .....	192
11.4	CONVERSION FANTÔME VS PHYSIOLOGIE .....	193
11.5	LES CONTRAINTES .....	193
11.6	LES FORCES DE CISAILLEMENT .....	194
11.7	GRADIENT DE PRESSION STÉNOTIQUE .....	195
11.8	EFFET DES BULLES .....	196
11.9	ARTEFACT DE JONCTION DE MOULAGE .....	197
11.10	PLURALITÉ DES SYSTÈMES DE COORDONNÉES .....	199
11.11	LIMITATIONS : .....	199
<b>12</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>201</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>203</b>
	<b>ANNEXE 1 : CALCUL D'ERREUR DES VITESSES VERTICALES</b> .....	<b>224</b>
	<b>ANNEXE 2 SYSTÈME CGS VS SI</b> .....	<b>232</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : Principales morphologies du cœur.....	5
Figure 1-2: Anatomie de l'artère.....	6
Figure 1-3 : Anatomie de l'artère athéromateuse .....	8
Figure 1-4 : Artère coronaire saine versus athérosclérotique .....	10
Figure 1-5 : Vue de l'artère après PTCA et resténose .....	11
Figure 1-6 : Rupture de la plaque .....	13
Figure 2-1 : Relation contrainte-déformation .....	16
Figure 2-2 : Déformation de traction-compression.....	17
Figure 2-3 : Déformation de cisaillement .....	17
Figure 2-4 : Représentation de la loi de Laplace simplifiée .....	18
Figure 2-5 : Représentation de la loi de Laplace générale aux membranes.....	19
Figure 2-6 : Profil de vitesse de Poiseuille .....	22
Figure 2-7 : Fatigue suite aux charges cycliques.....	25
Figure 2-8 : Concentration de contraintes.....	26
Figure 2-9 : Concentration de contraintes d'une inclusion.....	27
Figure 3-1 : Arrangement endothélial en fonction du cisaillement .....	31
Figure 3-2 : Peptides et autres en fonction du cisaillement sur l'endothélium .....	32
Figure 3-3 : Étude des vitesses dans une artère .....	37
Figure 4-1 : Paire d'images PIV du fantôme .....	46
Figure 4-2 : Suivi de particule par PIV .....	47
Figure 4-3 : Laser et cadran micrométrique de déplacement.....	48
Figure 4-4 : Contraintes sur un volume élémentaire.....	50
Figure 5-1 : Blood forces on the artery wall.....	58
Figure 5-2 : Elastography.....	67
Figure 6-1 : Inclusions dans l'intima .....	88
Figure 6-2 : Assemblage CAO.....	90
Figure 6-3 : Vue détaillée de l'usinage à contrôle numérique .....	91
Figure 6-4 : Illustration des cylindres en usinage .....	92
Figure 6-5 : Moule des inclusions.....	92

Figure 6-6 : Bassin d'observation.....	97
Figure 6-7 : Débulleur.....	98
Figure 6-8 : Système de pompage et d'amortissement.....	100
Figure 6-9 : Interrogations par PIV.....	101
Figure 6-10 : Installation complète PIV.....	103
Figure 6-11 : Segmentation de la lumière.....	105
Figure 6-12 : Reconstruction tridimensionnelle à partir d'images PIV.....	106
Figure 7-1 : Lignes de courant.....	109
Figure 7-2 : Cisaillement transversal expérimental versus CFD.....	110
Figure 7-3 : Cisaillement longitudinal expérimental versus CFD.....	111
Figure 7-4 : Vorticité longitudinale.....	112
Figure 7-5 : Vorticité transversale.....	113
Figure 8-1 : Phantom fabrication.....	125
Figure 8-2 : Mounting and observation of the immersed phantom.....	126
Figure 8-3 : Flow dynamics in a coronary artery stenosis replica.....	127
Figure 9-1 : Mold groove.....	160
Figure 9-2 : Groove artefact.....	161
Figure 9-3 : Refractive index Diethyl Phthalate.....	162
Figure 9-4 : Refractive index Ethanol.....	162
Figure 9-5 : Dynamic viscosity of Diethyl Phthalate.....	163
Figure 9-6 : Dynamic viscosity of Ethanol.....	163
Figure 10-1 : 2D PIV vector.....	178
Figure 10-2 : 3D Velocity stacking.....	178
Figure 10-3 : Longitudinal observation of the global velocity.....	180
Figure 10-4 : Longitudinal observation of the shear stress.....	180
Figure 10-5 : Transversal observation of the shear-stress.....	181
Figure 10-6 : 3D velocity and shear stress.....	182
Figure 11-1 : Effet des bulles.....	196
Figure 11-2 : Bulles sur réceptacle.....	197
Figure 11-3 : Effet d'une jonction imparfaite des mâles.....	198
Figure 11-4 : Jonction des pièces de moules mâles.....	199

Figure 12-1 : Histogramme des angles de la sténose..... 231

## LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : CALCUL D'ERREUR DES VITESSES VERTICALES ..... 224

ANNEXE 2 SYSTÈME CGS VS SI ..... **232**

## LISTE DES TABLEAUX

Table 9-1 : Physical properties ..... 145

Table 9-2 : The chemical compatibility ..... 146

Table 9-3 : Empirical parameters of the refractive index ..... 150

Tableau 12-1 : Unités des systèmes C.G.S. et S.I. .... 232

## LISTE DES ABRÉVIATIONS FRANÇAISES

ACQ	Angiographie coronarienne quantitative
CO <sub>2</sub>	Dioxyde de carbone
DE	Diamètre extérieur
DI	Diamètre intérieur
DML	Diamètre minimum de la lumière
ECG	Électrocardiogramme
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MÉE	Membrane élastique externe
MEI	Membrane élastique interne
MKS	Mètre Kilogramme Seconde
ND	Non disponible
NO	Monoxyde d'azote
Re	Nombre de Reynolds
RF	Radio fréquence
Rx	Rayons X
SI	Système International
TPN	Température et pression normale
UCQ	Ultrasonographie coronarienne quantitative

## LISTE DES ABRÉVIATIONS ANGLAISES

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
APA	Aqueous Polyacrylamide
CCD	Charge Coupled Device
CFD	Computational Fluid Dynamics
CNC	Computer Numerical Control
CO <sub>2</sub>	Carbon Dioxide
CRP	C-Reactive Protein
EBCT	Electron Beam Computed Tomography
EEM	Exterior Elastic Membrane
FEA	Finite Element Analysis
HDL	High Density Lipid
ID	Inside Diameter
IEM	Interior Elastic Membrane
IVUS	IntraVascular UltraSound
LAD	Left Anterior Descending
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LDA	Laser Doppler Anemometry
LDL	Low Density Lipids
LIF	Laser Induced Fluorescence
MASER	Microwave Amplified Stimulated Emission of Radiation
MLD	Minimum Lumen Diameter
MMP	Matrix Metallo-Proteinase
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSDS	Medical Safety Datasheets
OCT	Optical Coherence Tomography
OD	Outside Diameter
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PIV	Particle Image Velocimetry
PMFV	Photochromic Molecular Flow Visualization



PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
PTV	Particle Tracking Velocimetry
QCA	Quantitative Coronary Angiography
QCU	Quantitative Coronary Ultrasonography
RAM	Random Access Memory
RCA	Right Coronary Artery
Re	Reynolds Number
SMCs	Smooth Muscles Cells
SVHS	Super Video Home System
TGC	Time Gain Compensation
VCAM	Vascular Cellular Adhesion Molecule
WS	Wall Stress
WSS	Wall Shear Stress
YAG	Yttrium Aluminum Garnet

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Mise en contexte

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité en Amérique du Nord, devançant ainsi le cancer (Harvard School of Public Health, 1999). L'athérosclérose, qui est un type de pathologie fréquemment retrouvé au sein de l'ensemble des maladies cardiovasculaires, consiste essentiellement en un épaissement de la paroi artérielle par la formation d'athérome aux dépens de la surface d'écoulement sanguin (Garnier-Delamare & Delamare 1989). Dans les premières phases de la maladie, l'artère peut compenser l'épaississement de la paroi vasculaire par un remodelage vers l'extérieur, permettant ainsi de ne pas altérer la surface de la lumière (surface d'écoulement) (Glagov *et al.* 1987). Alors que l'on a longtemps pensé que le pourcentage d'obstruction de la plaque était le vecteur pronostique dominant, de nombreuses études ont démontré que la nature de la plaque (composition chimique) était plus importante que son ampleur (Buschman *et al.* 2000; Kleber *et al.* 1998; Naghavi *et al.* 2001) quand il s'agit de supporter les charges qui lui sont imposées (Zaman *et al.* 2000). En effet, la majeure partie des infarctus proviennent de plaques de moins de 50 % d'obstruction (Kullo *et al.* 1998). Les artères ayant ce type de plaques sont souvent dépourvues de protection collatérale (développement d'artères complémentaires). Il a été démontré que le degré de sévérité de la sténose angiographique n'est pas corrélé à la survenue d'un accident coronaire grave. Les plaques à risque de rupture sont souvent excentriques, peu obstructives, asymptomatiques, plus molles et plus faibles (mécaniquement) que les plaques plus agées, obstructives, fibreuses et calcifiées. Les plaques lipidiques sont molles, inflammées et associées à l'angine instable alors que les plaques dures et calcifiées sont prédominantes chez l'angine stable. L'infarctus, trop souvent responsable d'une fin précipitée, provient généralement d'un bris de la coque fibreuse, lequel met en contact le contenu thrombogénique de la plaque (collagène, acides gras, phospholipides et surtout la protéine du facteur tissulaire) avec le sang (Bauters 1999). Les facteurs tissulaires sont libérés par les macrophages (Dalager-

Pedersen *et al.* 1998) et par les plaquettes en circulation qui adhèrent à la paroi vasculaire en raison de la présence des molécules d'adhésion (VCAM pour *vascular cellular adhesion molecules*). Le thrombus peut obstruer la lumière (angine instable pouvant mener à l'infarctus), emboliser (être emporté plus loin dans le système vasculaire) ou se dissoudre (thrombolyse). La rupture de la plaque dépend des diverses contraintes, originant principalement de la circulation sanguine (pression hydrostatique et contraintes hydrodynamiques), exercées sur la plaque. La capacité de la plaque à supporter ces contraintes dépend de sa composition tissulaire et de sa géométrie. Il a de plus été suggéré que les forces de cisaillement du sang sur l'endothélium seraient probablement responsables de l'initiation de l'athérosclérose.

## 1.2 Nature du besoin

Afin de guider le patient vers une approche thérapeutique qui lui convient, le cardiologue a besoin d'identifier le type, l'ampleur et la nature de la pathologie dont il s'agit ainsi que son niveau de risque de mener à l'infarctus. Cette approche thérapeutique peut être sous forme d'un changement des habitudes de vie (nutrition, tabagisme, sédentarité), d'une thérapie pharmacologique qui vise la stabilisation et la régression de la plaque athéromateuse ou encore un changement de sa nature (statine, antioxydants), d'une diminution de la pression artérielle ( $\beta$ -bloqueur, inhibiteur de l'enzyme de conversion d'angiotensine ACE, bloqueur de canaux calcium, inhibiteur des récepteurs d'angiotensine) ou encore sous une forme interventionnelle de revascularisation plus invasive (dilatation, apposition de stent, athérectomie, brachythérapie) ou chirurgicale (pontage). Une approche trop invasive aurait pour effet de soumettre le patient à des risques inutiles (dissection, vasospasme, resténose, infection ...) alors qu'une approche non invasive pourrait être inefficace et compromettre la survie du patient. La localisation des plaques, leur évolution, leur géométrie, les forces qui leur sont imposées par la circulation sanguine ainsi que leur capacité à supporter ces contraintes sont autant d'informations nécessaires afin de choisir une approche optimale. La nature de la plaque est un aspect fort important afin d'évaluer le risque d'événements coronariens pouvant mener à l'infarctus;

comprendre les forces qui lui sont imposées est tout aussi important. Ainsi, la combinaison des propriétés mécaniques des tissus et des contraintes imposées représente la clef d'une évaluation adéquate du risque d'événements coronariens (Gyongyosi *et al.* 1999).

La vulnérabilité d'une plaque peut être définie comme son niveau d'instabilité et son potentiel à engendrer des complications comme la formation d'un thrombus occlusif total ou partiel pouvant mener à l'infarctus ou l'embolie. Déterminer la vulnérabilité de la plaque athéromateuse permet d'évaluer le risque associé à une plaque. La vulnérabilité d'une plaque dépend principalement de l'ampleur de son inclusion lipidique, de l'épaisseur de la coque fibreuse qui la protège et de son niveau d'inflammation (Dalager-Pedersen *et al.* 1998). La caractérisation tissulaire est un concept important parmi les facteurs pronostiques. Les propriétés mécaniques d'une plaque peuvent être plus importantes que la composition chimique (Dalager-Pedersen *et al.* 1998). En effet, à un certain moment, ce sont les propriétés mécaniques qui font qu'une plaque cède par fissuration ou par érosion. La fissuration de la plaque est la principale cause d'infarctus alors que 25 % à 30 % de ceux-ci proviennent de l'érosion de la plaque (Kullo *et al.* 1998; Naghavi *et al.* 2001). L'incidence de mortalité des infarctus varie de 10 à 30 % (Kleber *et al.* 1998). Un infarctus, qui peut être défini comme résultant d'un territoire vasculaire où la circulation est insuffisante, peut cependant être causé par d'autres phénomènes que la formation d'un thrombus résultant d'un bris de plaque. En effet, le spasme, l'embolie ou la constriction microvasculaire peuvent engendrer un infarctus (Maseri 1996). Une fois la nature des tissus et la géométrie de la plaque connues, il est possible de modéliser le comportement de la plaque face aux contraintes du flux sanguin sur la paroi artérielle et d'évaluer le risque de fissuration de la coque fibreuse protégeant le contenu athérogénique de la plaque contre les facteurs d'agrégation en circulation (Kullo *et al.* 1998).

Il ne faut cependant pas perdre de vue que la connaissance de la géométrie de la plaque et de ses propriétés mécaniques n'est pas suffisante pour évaluer la

vulnérabilité de l'artère athérosclérotique. En effet, contrairement à de la matière inerte, l'artère et le sang sont des tissus vivants. L'évaluation de la vulnérabilité devrait donc incorporer les mécanismes physiologiques dont certains sont influencés par la mécanique circulatoire. Si les études mécanistiques de la paroi artérielle sont nombreuses, l'étude des contraintes fluidiques dans le volume circulatoire est nettement plus rare, surtout lorsqu'il s'agit d'approche expérimentale.

### 1.3 Objectif

L'objectif de la présente étude est d'obtenir une description des contraintes hémodynamiques impliquées dans une artère sténosée à l'aide d'une approche expérimentale mécanistique.

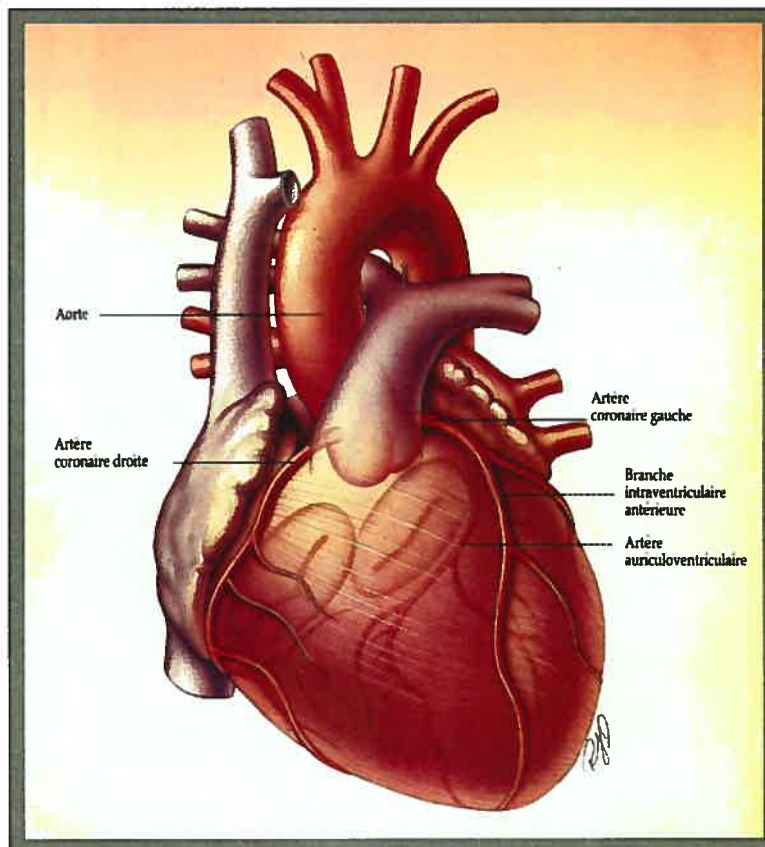
### 1.4 Rappel anatomique

#### 1.4.1 Le cœur et ses coronaires

Le cœur est un muscle dont la fonction est d'acheminer les éléments sanguins aux divers tissus. Comme tous les muscles, celui-ci doit être perfusé par le sang. Cette perfusion est assurée par les artères coronaires. La Figure 1-1 illustre les différentes artères coronaires<sup>1</sup>. Deux ostiums provenant de l'aorte sont à l'origine de leur arborescence et assurent la perfusion du cœur. Trois branches, descendante antérieure gauche (*LAD* pour *left anterior descending*), circonflexe (vers l'arrière, peu visible sous cet angle de vue) et artère coronaire droite (*RCA* pour *right coronary artery*) s'y rattachent.

---

<sup>1</sup> Modifiée d'un feuillet de vulgarisation, Boehringer Ingelheim Canada, Burlington, ONT.



*Figure 1-1 : Principales morphologies du cœur*

### 1.4.2 Anatomie de l'artère

Les vaisseaux humains sont constitués de trois couches distinctes : l'intima, la média et l'adventice. Les artères coronaires principales, qui sont donc les artères qui nourrissent le cœur, possèdent un diamètre de 2 à 5 mm. La Figure 1-2 illustre les différentes couches de la paroi vasculaire.

#### 1.4.2.1 La lumière

C'est la surface délimitée par l'endothélium. Elle représente l'aire d'écoulement sanguin.

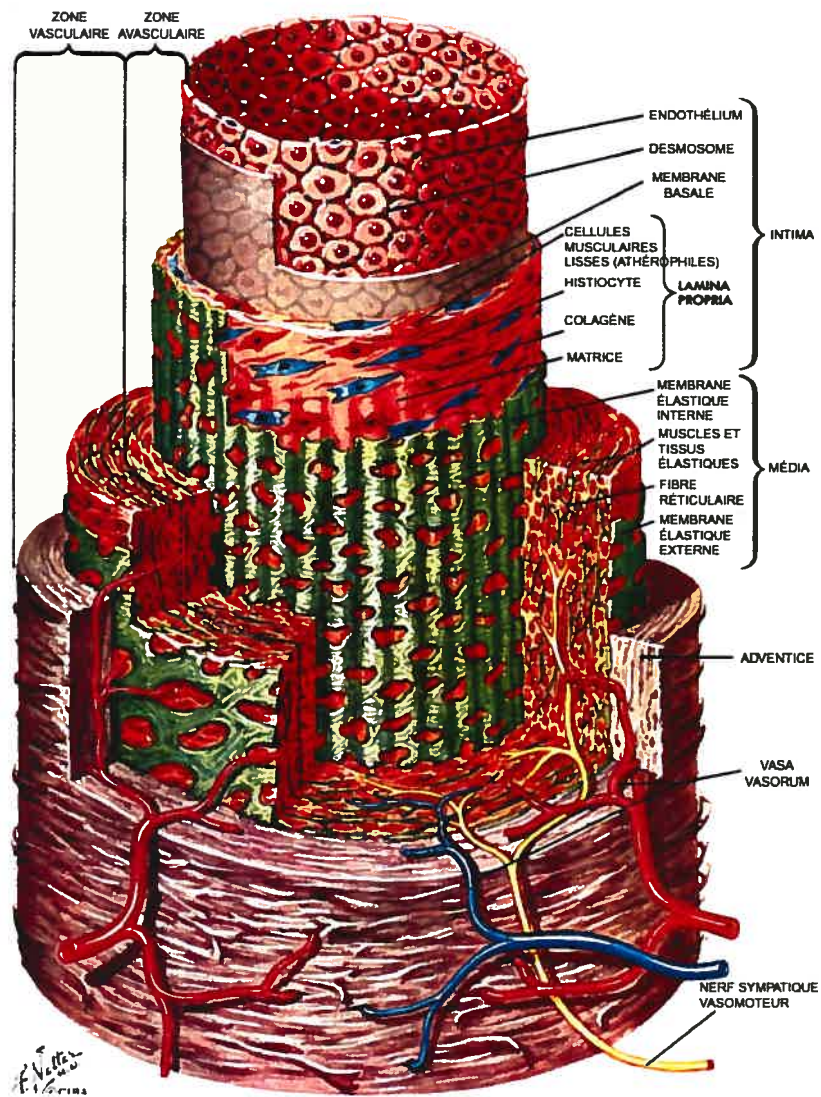


Figure 1-2: Anatomie de l'artère

*L'artère est composée de trois couches dont l'intima qui se résume à l'endothélium chez un jeune sujet dépourvu d'athérosclérose. L'endothélium est une fine couche monocellulaire protectrice qui sépare la paroi artérielle de la circulation sanguine. La média est la couche centrale de la paroi artérielle. Elle est responsable du tonus artériel. L'adventice est la couche extérieure. Elle contient les vasavasorums et se confond graduellement avec les tissus conjonctifs du myocarde (Modifiée de Heart, Netter, F.H., CIBA 1978).*

#### 1.4.2.2 L'endothélium

L'endothélium est une couche monocellulaire qui tapisse le périmètre intérieur de la paroi artérielle. Elle possède une épaisseur d'environ cinq microns. Les cellules endothéliales, dont la géométrie peut s'adapter aux paramètres hémodynamiques, peuvent s'allonger à des valeurs de quinze microns. L'endothélium a longtemps été considéré comme passif, mais il joue un rôle important dans la réponse inflammatoire, le tonus artériel et la perméabilité de la paroi au sang. Il libère plusieurs substances telles que l'endothéline, qui est un puissant agent vasoconstricteur, et le monoxyde d'azote (NO), qui est un vasodilatateur. Enfin, l'endothélium joue un rôle protecteur de la paroi artérielle.

#### 1.4.2.3 L'intima

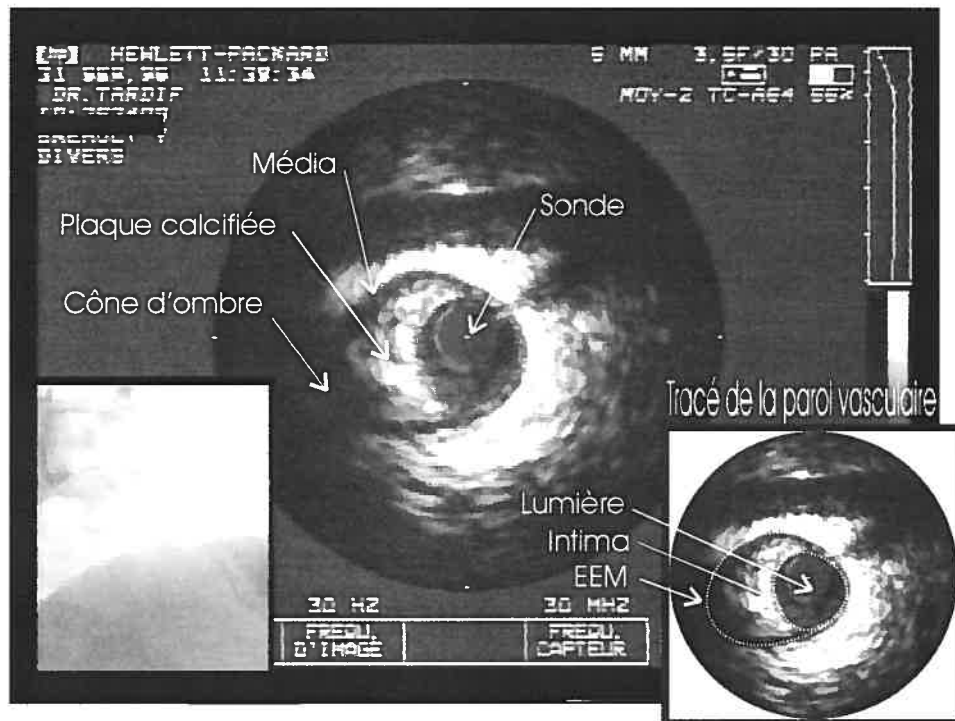
Chez une jeune personne saine, l'intima, qui est la première couche (côté intérieur) de la paroi vasculaire, est très fine et consiste essentiellement en l'endothélium. Cette fine couche constitue le périmètre mouillé et donc l'interface sang-tissu du vaisseau. L'intima peut cependant s'épaissir de façon pathologique et inclure la plaque.

#### 1.4.2.4 La média

C'est une couche située entre l'intima, et l'adventice. La média est composée de trois couches : la tunique centrale, la couche élastique interne, aussi appelée CEI (ou IEM : *Internal Elastic Membrane*), ainsi que la couche élastique externe, appelée CEE (ou EEM : *Exterior Elastic Membrane*). La couche élastique externe, clairement visible à la Figure 1-3, sert souvent à approximer le début de l'adventice lorsque les images ultrasoniques endovasculaires sont interprétées. En effet, l'adventice est souvent difficile à distinguer des tissus conjonctifs avoisinants et sa délimitation exacte est souvent discutable, alors que la CEE est relativement facile à différencier. La couche centrale, qui occupe la majeure partie de la tunique de la média, est essentiellement composée de cellules musculaires orientées de façon tangentielle au vaisseau. Ces cellules musculaires sont entourées d'un réseau de collagène, de fibres élastiques et de protéoglycanes (Netter 1987; Allal *et al.* 1998). La média possède une impédance



acoustique basse par rapport aux autres couches de la paroi et est dite hypoéchogène (Gussenhoven *et al.* 1989). Cette propriété se traduit par une zone sombre lorsqu'observée par endoscopie ultrasonique. Elle est responsable du tonus artériel. Sa distribution organisée lui confère des propriétés échographiques anisotropiques. La Figure 1-3 représente l'image, obtenue par endoscopie ultrasonique, d'une artère pathologique type où l'on observe une plaque importante asymétrique.



*Figure 1-3 : Anatomie de l'artère athéromateuse*

*La média se démarque par son anneau ovale sombre et hypoéchogène, comme en témoigne cette image type de sténose humaine excentrique. Les délimitations d'intérêt clinique y sont inscrites, incluant l'EEM qui délimite le périmètre extérieur de la média, laquelle partage ses frontières avec l'adventice. La lésion calcifiée hyperéchogène est coiffée par son cône d'ombre distal. Le tracé de la paroi vasculaire est présenté en bas à droite afin de faciliter l'interprétation de l'image.*

#### 1.4.2.5 L'adventice

C'est la couche extérieure du vaisseau. Il s'agit d'une couche relativement mince et régulière qui enveloppe l'extérieur de l'artère. Elle est composée principalement de

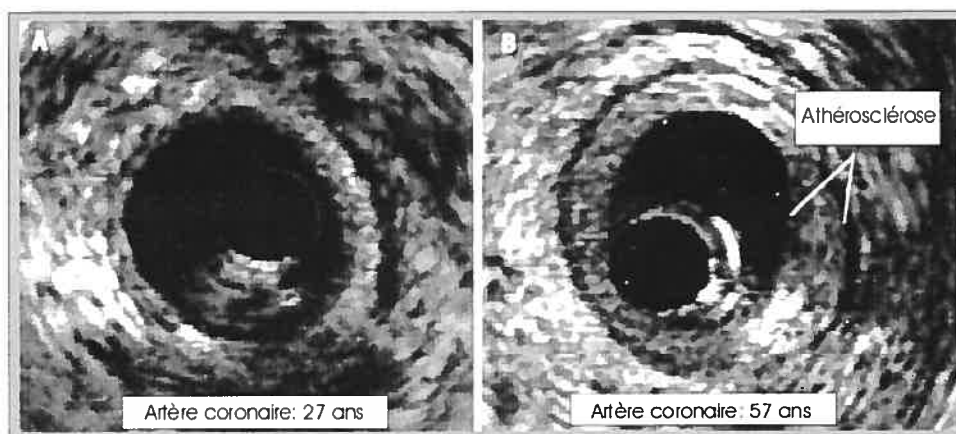
tissus conjonctifs qui se confondent avec les tissus myocardiques, de vasa vasorum (capillaires qui nourrissent l'artère) et de nerfs. Elle partage son périmètre intérieur avec la couche élastique externe.

## 1.5 L'athérosclérose

### 1.5.1 Définition

L'athérosclérose est une maladie qui se développe avec l'âge et en fonction de certains facteurs (génétique, tabagisme, sédentarité, nutrition, stress, hyperlipidémie, hypertension et diabète) (Allal *et al.* 1998). Du point de vue étymologique, l'athérosclérose provient de l'association des mots athérome et sclérose qui signifient dépôt lipidique et coque fibreuse respectivement. En effet, les plaques sont souvent composées d'une partie lipidique et d'une paroi fibreuse plus rigide qui empêche la partie lipidique d'être en contact avec la circulation sanguine. L'athérosclérose a pour effet l'accumulation dans la tunique interne du vaisseau de dépôts lipidiques amorphes, de fibrose, de calcium, de cholestérol, de macrophages pouvant contenir certains lipides à basse densité (cellules spongieuses) ainsi que de cellules musculaires lisses. Cette accumulation se nomme plaque, lésion ou athérome. Elle commence dans la couche profonde de l'intima et se complique de proliférations et d'épaississement des fibres élastiques, d'atrophie des cellules conjonctives, puis de calcification qui s'étend vers la média (Garnier-Delamare & Delamare 1989). La Figure 1-4 représente une image obtenue par endoscopie ultrasonique d'une artère coronaire saine (A) chez un jeune individu versus une artère coronaire athérosclérotique chez un patient de 57 ans (B). Dans les premières phases de la maladie, l'épaississement de la paroi artérielle peut être compensé par un phénomène d'élargissement du périmètre extérieur de l'artère et un amincissement de la média, phénomène mieux connu sous le nom de remodelage compensatoire (Glagov *et al.* 1987). Avec l'âge, on observe une diminution d'élastine dans la paroi vasculaire au profit du collagène, ce qui entraîne un épaississement de la paroi et une diminution de la compliance (Glasser *et al.* 1997), lesquels ont pour effet d'augmenter la résistance hydraulique qui augmente la pression artérielle, ce qui accentue le processus

d'athérosclérose. Lorsque l'adventice n'a plus la capacité de compenser l'épaississement de la paroi, la surface nette de cette dernière diminue au profit de la lésion. La surface nette de la lumière commence à diminuer (par rapport à la surface luminale d'un segment sain de référence) lorsque la surface de l'intima occupe plus de 40 % de la surface vasculaire. La lumière devient éventuellement insuffisante pour assurer le transport des nutriments vers les structures en aval qui en dépendent. Le patient peut alors ressentir une douleur rétrosternale typique (angine) pouvant être le symptôme d'une perfusion insuffisante (ischémie) qui survient typiquement à l'effort. Dans le cas où ce manque de perfusion entraînerait une détérioration tissulaire permanente, il s'agit alors de nécrose (dégradation et mort cellulaire).



*Figure 1-4 : Artère coronaire saine versus athérosclérotique*

*La paroi d'une artère saine (à gauche) d'un jeune individu est fine par rapport à la paroi modérément athérosclérotique d'un individu plus âgé (à droite). (Modifiée du prospectus de référence clinique SCIMED : «Establishing Diagnostic & Therapeutic Confidence (PN 04667-001 REV.B)» p.7).*

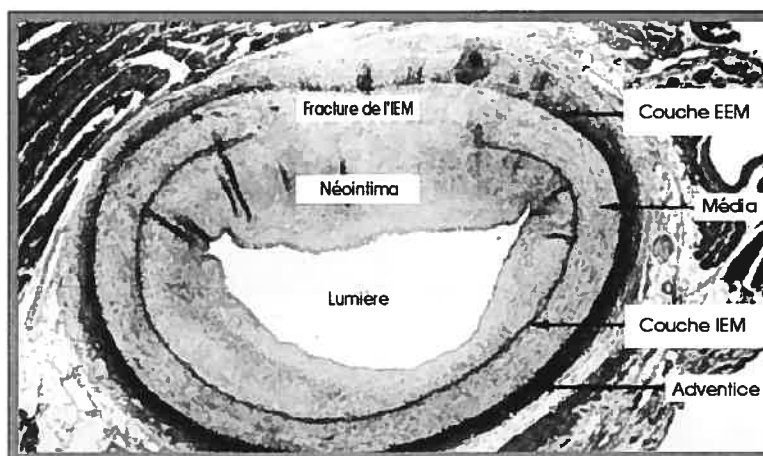
### 1.5.2 Revascularisation

Certaines interventions, comme l'élargissement de la lumière à l'aide d'un ballonnet, aussi appelé angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ou encore «PTCA»)<sup>2</sup>, peuvent pallier l'obstruction. Cependant, une réobstruction, mieux connue

---

<sup>2</sup> PTCA : *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*.

sous le nom de resténose, se produit dans environ 40 % des cas. La Figure 1-5 représente une artère porcine dilatée et dont la couche médiane a été fracturée lors d'un PTCA. L'artère s'est cicatrisée et a formé de nouveaux tissus vers l'intérieur. En effet, lorsque la fine couche endothéliale, ou la média, est endommagée par ce type d'intervention, des facteurs de croissance sont alors libérés. L'endothélium endommagé est propice au dépôt des plaquettes à l'aide des facteurs d'adhésion.



*Figure 1-5 : Vue de l'artère après PTCA et resténose*

*Représentation d'une zone fracturée, ici induite dans une artère porcine à la suite d'une dilatation par ballonnet (PTCA), qui entraîne une disparition de la limite nette séparant les différentes couches de l'artère, comme on peut l'observer à l'angle de midi, après quatre semaines, à l'aide de cette image histologique. Le porc est souvent utilisé comme modèle animal en raison de la similitude de sa circulation coronarienne avec celle de l'homme. On rappellera que la média est délimitée vers l'intérieur par l'IEM et vers l'extérieur par l'EEM.*

Les cellules musculaires lisses peuvent migrer vers l'intima. Certaines activités de migrations cellulaires anarchiques entraînent la formation d'une nouvelle couche, qui constitue une obstruction riche en fibrose (tissu cicatriciel) et en lipides, mieux connue sous le nom de néointima. Des 40 % de cas ayant resté resté, la moitié sera redilatée avec succès (avec ou sans stent) et l'autre devra subir une intervention plus efficace comme un pontage par exemple. Cela signifie donc que la dilatation, qui est une intervention modérément efficace et qui s'exerce chez un patient éveillé,

parvient somme toute à rétablir une situation viable dans environ 80 % des cas, incluant les redilatations.

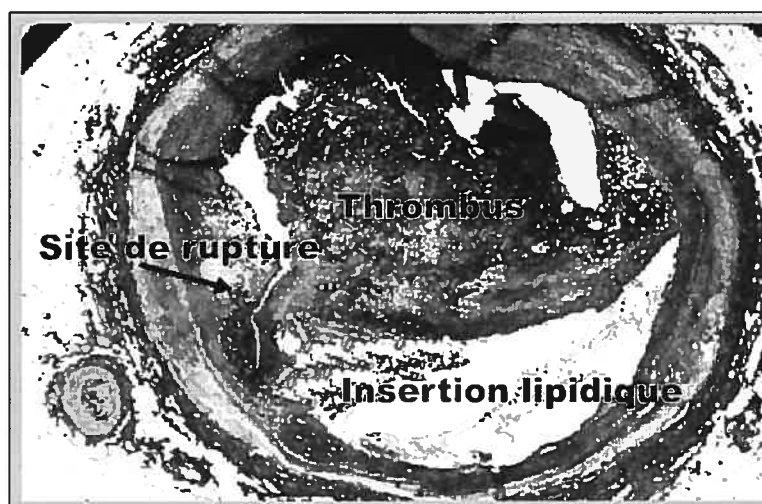
### 1.5.3 Resténose

Environ la moitié des patients qui ont subi une intervention de revascularisation par PTCA font face au problème de formation de néointima, c'est-à-dire formation de novo d'une plaque qui peut être encore plus invasive qu'auparavant. La resténose coronarienne consiste en un processus de cicatrisation faisant suite à l'agression, voir fissuration de la média, provoquée par l'intervention de revascularisation. La reproduction et la migration des cellules musculaires lisses (SMCs) seraient les phénomènes principaux impliqués dans la resténose (Schwartz *et al.* 1996). La cellule musculaire lisse serait le site premier de production de matrice extracellulaire (Plutzky 1999). En fait, deux phénomènes distincts ont été décrits dans la littérature comme étant à l'origine de la resténose : le remodelage (*recoil*), qui consiste en un retour élastique vers la position d'origine, et l'hyperplasie (Tardif & Lee 1998). L'apposition de stent permet de limiter le remodelage. L'apposition d'une endoprothèse comme le stent, lequel ressemble à un mini-ressort dont la fonction est d'empêcher le remodelage négatif, permet d'améliorer le succès des interventions de revascularisation. Son usage est de plus en plus fréquent malgré son incapacité à limiter la reproduction et la migration cellulaire. Les vecteurs à risque de resténose sont la sévérité de la lésion pré-intervention, le diamètre post-intervention de la lumière et la présence de dissection (Gyongyosi *et al.* 2000). Le récent développement de stents médicamenteux (anti-inflammatoires et autres) permet d'améliorer les chances de succès de façon considérable (deux à trois fois moins de resténoses).

### 1.5.4 Infarctus

Éventuellement, une microfissure de la lésion, observée plus fréquemment au sein des plaques lipidiques et particulièrement au bord de la plaque (Thomas 1994; Gyongyosi *et al.* 1999), pourra provoquer une rupture de l'athérome (Fuster *et al.* 1996). Cette

rupture peut être la conséquence d'une concentration de contrainte, d'une érosion, de la fatigue ou d'une combinaison de celles-ci. L'atteinte de l'endothélium et de la tunique vasculaire expose alors le contenu thrombogénique de l'athérome à la circulation et entraîne une réponse inflammatoire, laquelle peut engendrer la formation d'un thrombus (caillot) (Lee *et al.* 1991). Les facteurs de croissance tissulaire issus des macrophages pourraient être responsables de la haute thrombogénicité du contenu de la plaque (Dalager-Pedersen *et al.* 1998). Ce thrombus peut bloquer entièrement le vaisseau et provoquer un infarctus ou décoller et être emporté plus loin pour éventuellement se loger ailleurs (embolie). Le thrombus peut aussi se thrombolyser (se dissoudre).



*Figure 1-6 : Rupture de la plaque*

*Histologie d'une lésion humaine excentrique contenant une inclusion lipidique recouverte d'une coque fibreuse relativement fine. La plaque cède face aux contraintes que la partie lipidique ne peut supporter, pour se rompre sur les côtés. On observe la fissure (voir site de rupture) à partir de laquelle émerge le thrombus occlusif (voir thrombus). (Modifié de Welt, F.G., 2001 (Cathet Cardiovasc Diag)).*

En effet, il semble que la formation de petits thrombus et leur thrombolyse soient un phénomène courant qui demeure souvent silencieux (Davies *et al.* 1989). La Figure 1-6 représente un bel exemple de bris de la coque fibreuse ayant pour conséquence la

formation d'un thrombus qui se répand à partir de la zone de fissuration d'origine pour obstruer la majeure partie de la lumière et causer un infarctus mortel. L'épaisseur et l'intégrité de la coque fibreuse sont les principaux facteurs de stabilité de la plaque (Plutzky 1999). Il a été démontré que les plaques dont la coque fibreuse est moins épaisse que 0,7 mm étaient vulnérables (Ge *et al.* 1999). On suspecte aussi que l'inflammation chronique, dont pourrait témoigner une augmentation de la protéine C-réactive (CRP), de l'amyloïde A et de l'interleukine 6, pourrait déstabiliser la plaque (Dalager-Pedersen *et al.* 1998; Bauters *et al.* 1998). Il semble que les causes ponctuelles les plus fréquentes précipitant la rupture sont l'activité physique et le stress émotionnel (Maclsaac *et al.* 1993). En effet, 48 % des sujets étudiés par Tofler, G.H. 1990 *et al.* et ayant subi un infarctus avaient fait un effort physique intense, excessif ou subi un choc émotionnel immédiatement avant la survenue de l'infarctus du myocarde. Environ 70 % des cas de morts subites impliquent un thrombus intracoronarien, et le cycle circadien favoriserait la période de 6-12 h du matin pour la formation de thrombus (Allal *et al.* 1998).

## 2 BIOMÉCANIQUE

### 2.1 Relation contrainte-déformation

Une des propriétés clefs des matériaux est la relation existant entre les contraintes et les déformations. La théorie des petites déformations fut avancée par Robert Hooke à la fin du XVII<sup>e</sup> siècle. L'équation suivante représente la relation contrainte-déformation de matériaux élastiques :

$$\sigma = E \varepsilon \quad 2-1$$

$$\text{où} \quad \sigma = F/A \quad 2-2$$

$$\text{et} \quad \varepsilon = \Delta x/x \quad 2-3$$

où  $F$  représente la force ( $N$ ),  $A$  est l'aire,  $E$  est le module d'Young ( $N/m^2$ ),  $\varepsilon$  est un nombre adimensionnel (% déformation) et  $\sigma$  est la contrainte ( $N/m^2$ ). Lorsqu'un matériau est étiré dans l'axe des  $x$ , une contraction en  $y$  peut être observée. La relation entre ces deux déformations s'exprime à l'aide du coefficient de Poisson et est définie de la façon suivante :

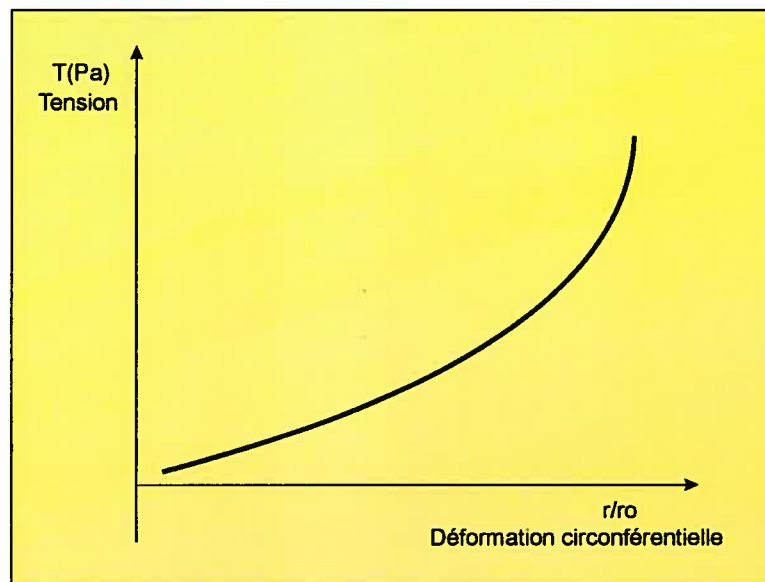
$$\nu = -\varepsilon_y / \varepsilon_x \quad 2-4$$

La relation tension-déformation des tissus biologiques n'est cependant pas linéaire mais affiche un comportement hyperélastique Figure 2-1 (Comolet 1984; Lee & Kamm 1994). De plus, les tissus dissipent de l'énergie sous forme de chaleur par un phénomène de viscoélasticité. La plasticité quant à elle peut être définie comme une perte d'énergie (énergie non restituée lorsque la contrainte est retirée) par déformation plastique (permanente) de l'arrangement moléculaire et par perte de chaleur. Les tissus ont donc un comportement visco-élasto-plastique.

De plus, les propriétés mécaniques d'une artère et de la majorité des tissus biologiques ne sont pas uniformes dans toutes les directions. En effet, l'hétérogénéité de l'arrangement cellulaire comme pour les cellules musculaires lisses par exemple,



ou encore par l'arrangement des fibres d'élastine et de collagène, implique un comportement l'anisotropique (directionnel).



*Figure 2-1 : Relation contrainte-déformation*

*Représentation de la relation contrainte-déformation d'un tissu biologique soumis à une tension  $T$ . On observe le comportement non linéaire de la relation tension-déformation.*

## 2.2 Contraintes de traction-compression

Un matériau linéaire élastique est déformé en traction ou en compression à la Figure 2-2. Si l'on utilise un prisme comme modèle, des contraintes de traction en  $x$  peuvent engendrer une déformation  $\Delta x$ . Étant donné que les solides sont incompressibles, la déformation en  $x$  engendrera une déformation en  $y$ . Le rapport des déformations en  $x$  à celles en  $y$  se reflète par le coefficient de Poisson.

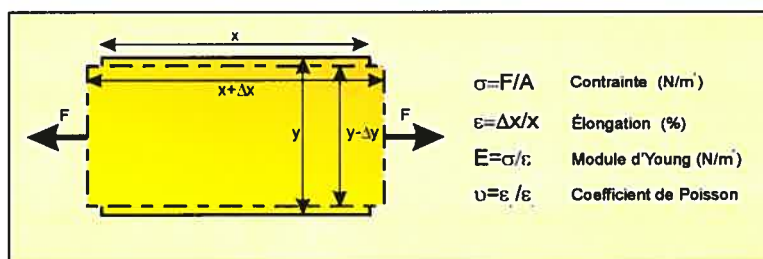


Figure 2-2 : Déformation de traction-compression

Les deux modes de contraintes axiales : la traction et la compression. Le module de Poisson est le rapport entre la déformation en  $x$  et en  $y$  résultant des contraintes exercées.

## 2.3 Contraintes de cisaillement

Les contraintes de cisaillement possèdent les mêmes unités que les contraintes de traction, de compression ou de pression (Pa). Le cisaillement consiste essentiellement en un glissement des plans dans le solide, comme on peut le voir à la Figure 2-3 pour un matériau linéaire élastique. La notion de cisaillement est importante en mécanique des biofluides car le sang en circulation génère des forces de cisaillement importantes sur la paroi interne de l'artère et sur les éléments constitutifs du sang. L'artère étant vivante, il ne faut pas oublier que le biomécanicien travaille avec des matériaux biologiques dont les propriétés peuvent changer.

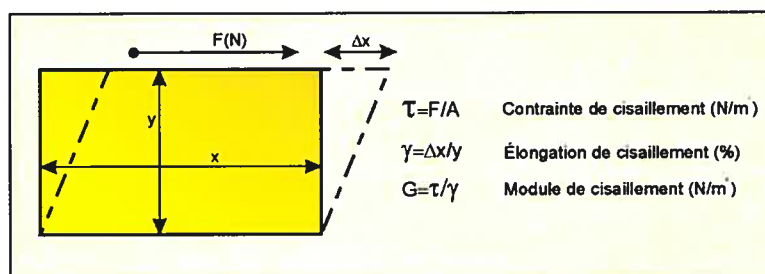


Figure 2-3 : Déformation de cisaillement

Le cisaillement est une contrainte de glissement des plans les uns sur les autres. Il possède des unités similaires aux contraintes de traction et de compression, c'est-à-dire des unités de pression.

L'endothélium, qui tapisse la paroi interne de l'artère et la protège de la circulation sanguine, est très réactif aux variations de cisaillement et une foule de réactions s'ajustent continuellement au taux de cisaillement.

## 2.4 Loi de Laplace

La loi de Laplace est une solution analytique exacte particulière (matériaux isotropes, élastiques et homogènes) de l'équation différentielle de Lamé<sup>3</sup>. La Figure 2-4 représente la formulation de Laplace exprimant la contrainte intra-murale due à la pression hydrostatique dans le cas d'un cylindre à paroi mince. Cette relation ne considère que les contraintes tangentielles et néglige l'effet des extrémités (cylindre infini). Ceci est une hypothèse raisonnable dans le cas où l'on désire modéliser une artère relativement longue et à paroi mince.

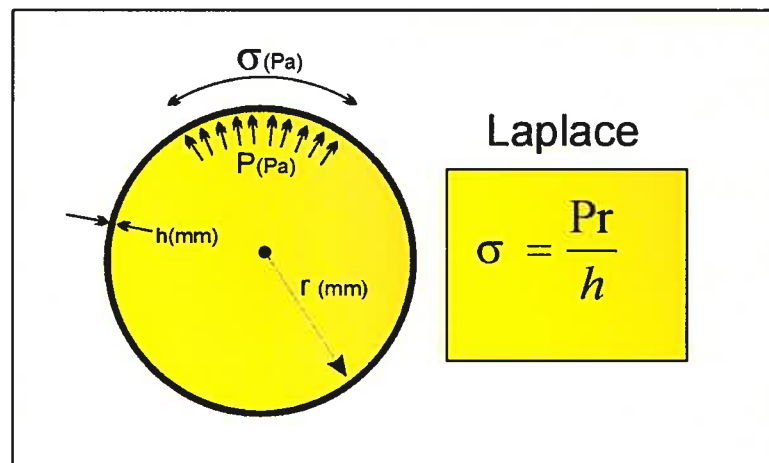


Figure 2-4 : Représentation de la loi de Laplace simplifiée

*La loi de Laplace permet d'approximer la contrainte dans une paroi vasculaire dont l'épaisseur est mince par rapport au diamètre de l'artère.*

La contrainte intra-murale d'une paroi artérielle mince peut être approximée à l'aide de l'équation de Laplace en posant l'hypothèse que l'épaisseur de la paroi artérielle

<sup>3</sup> (Résistance des matériaux, 1985, A.Bazergui p.280, ISBN : 2-553-00170-3)

est beaucoup plus petite que le rayon de l'artère et que la paroi est isotropique, homogène et circulaire.  $P$  (en  $\text{N/m}^2$  ou Pa) représente la pression hydrostatique,  $r$  (en mm) est le rayon de l'artère et  $h$  (en mm) est l'épaisseur de la paroi artérielle. De façon plus générale, dans le cas de membranes, il existe une relation fondamentale entre la pression transmurale  $P_i - P_e$ , les tensions  $T_1$  et  $T_2$  sur les lignes de courbures principales en un point et les rayons de courbures  $r_1$  et  $r_2$  correspondants (Figure 2-5). Les variables  $P_i$  et  $P_e$  représentent les pressions intérieure et extérieure respectivement et  $T_1$  et  $T_2$  les tensions selon les axes orthogonaux.

$$P_i - P_e = \frac{T_1}{r_1} + \frac{T_2}{r_2} \quad 2-5$$

Cette équation est valable tant que l'on peut considérer l'épaisseur  $e$  de la membrane petite devant les rayons de courbure et ce, quel que soit le matériau, considéré comme élastique ou non. Dans le cas d'une artère dépourvue d'athérosclérose, cette approximation peut paraître raisonnable.

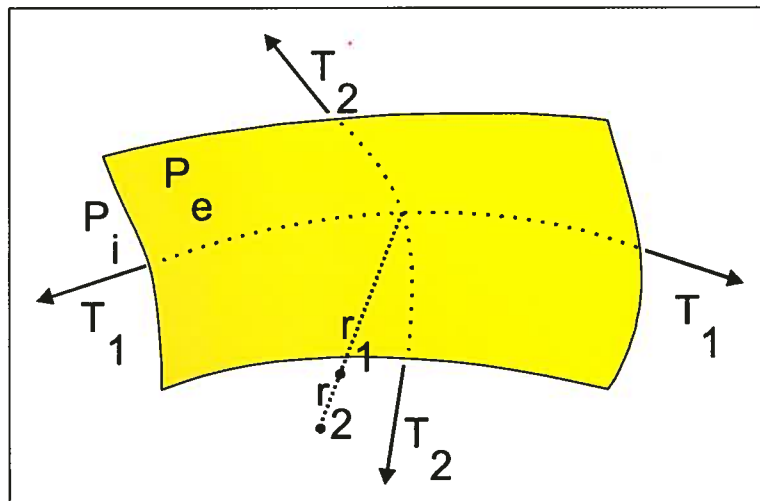


Figure 2-5 : Représentation de la loi de Laplace générale aux membranes

Par contre, dans le cas d'une artère dont la lésion est importante, l'épaisseur de la paroi artérielle peut ne plus être négligeable devant le diamètre de l'artère et la loi de Laplace peut ne plus être en mesure de raisonnablement approximer les tensions

intra-murales. Ceci constitue donc une limitation quant à son utilisation. Si la paroi est épaisse, la répartition des contraintes n'est pas constante dans l'épaisseur  $e$ . En effet, si l'on prend l'exemple d'une coque circulaire cylindrique, la contrainte est plus forte vers l'intérieur. Cependant, même dans ce cas, de simples considérations d'équilibre statique peuvent nous fournir des résultats intéressants. Considérons en effet une coque cylindrique d'épaisseur  $e$ . La tension circonférencielle peut alors être exprimée de la façon suivante :

$$T_1 = P_i r_i - P_e r_e \quad 2-6$$

où  $T_1$  est la tension circonférencielle,  $P_i$  et  $P_e$  sont les pressions à l'intérieur et à l'extérieur du cylindre respectivement, et  $r_i$ ,  $r_e$  sont les rayons intérieur et extérieur du cylindre respectivement. La tension longitudinale  $T_2$  s'exprime de la façon suivante :

$$T_2 = \frac{P_i r_i^2 - P_e r_e^2}{r_i + r_e} \quad 2-7$$

Dans le cas d'un matériau isotrope,  $T_1 = T_2 = T$  et l'2-5 prend la forme suivante :

$$P_i - P_e = T \left[ \frac{1}{r_i} + \frac{1}{r_e} \right] \quad 2-8$$

Plusieurs limitations existent lorsque l'on utilise la formulation de Laplace. Pour n'en nommer que quelques-unes, mentionnons le fait que les tissus conjonctifs autour des artères exercent un soutien sur l'artère. Lorsqu'il s'agit de gros vaisseaux, les tissus avoisinants ne perturbent pas l'équilibre statique radial et les vaisseaux se comportent comme à l'état isolé. Par contre, lorsqu'il s'agit de petites artères comme les artères coronaires, les tissus avoisinants ont une influence sur le comportement de l'artère. Un exemple extrême serait celui des artérioles dont le comportement mécanique est principalement celui des tissus avoisinants car la paroi se réduit à la seule couche endothéliale (Comolet 1984). Si l'on étudie l'artère d'un point de vue dynamique, versus statique, les tissus conjonctifs constituent une masse qui modifie le comportement de l'artère. Les artères coronaires ont un comportement nettement plus

dynamique que les artères périphériques où la pulsativité est amortie et l'effet des mouvements cardiaques lointain. Comme autre limitation, mentionnons qu'une paroi artérielle n'est ni homogène, ni isotropique. La média, qui est principalement composée de fibres musculaires, possède des propriétés anisotropiques. De plus, les diverses inclusions, lipidiques, calciques et autres, font de la paroi pathologique un matériau hétérogène. Dans le cas de paroi inhomogène, l'utilisation de méthodes par éléments finis serait préférable à l'approximation de la loi de Laplace.

## 2.5 Loi de Poiseuille

En assumant une viscosité constante et dans le contexte de grandes artères, l'écoulement sanguin dans l'artère possède théoriquement un champ de vitesse ayant une forme parabolique selon le modèle de Poiseuille représenté à la Figure 2-6. Cette solution du champ de vitesse est le résultat analytique exact des équations générales de Navier-Stokes. Elle suppose cependant que le sang est un liquide newtonien, dont l'écoulement est complètement développé, que le vaisseau est rectiligne, que les parois sont rigides et de géométrie circulaire. Le profil de vitesse d'un écoulement de Poiseuille peut être exprimé par l'équation suivante :

$$U = U_0 \left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right) \quad 2-9$$

où  $U$  (m/s) est la vitesse au rayon  $r$  (m) dans un tuyau de rayon  $R$  et  $U_0$  est la vitesse maximale, localisée au centre de l'écoulement. Le cisaillement dans le fluide peut être exprimé de la façon suivante :

$$\tau = \mu \frac{d(U)}{d(r)} \quad 2-10$$

où  $\tau$  représente le cisaillement (Pa),  $\mu$  représente la viscosité (Pa.s),  $Q$  le débit (m<sup>3</sup>/s) et  $R$  le rayon (m) du vaisseau (voir Annexe 4 pour unités). La relation suivante découlant de la solution de Poiseuille permet d'évaluer le taux de cisaillement à l'interface sang-paroi vasculaire (Thomas 1994):

$$\tau = \frac{4\mu Q}{\pi R^3} \quad 2-11$$

où  $\tau$  représente le cisaillement,  $\mu$  représente la viscosité,  $v$  la vitesse et  $r$  la distance à partir du centre. De plus, le débit dans un tube est fonction du gradient de pression par l'équation suivante :

$$Q = \frac{\pi d^4 \Delta p}{128 \mu L} \quad 2-12$$

où  $Q$  représente le débit,  $d$  le diamètre de l'artère,  $\Delta p$  le gradient de pression et  $L$  la longueur du segment (Fung 1984). Plusieurs limitations existent quant à l'applicabilité de la loi de Poiseuille aux artères coronaires. Mentionnons d'abord que l'hypothèse d'une paroi vasculaire circulaire peut ne pas être applicable à la géométrie de l'artère. Environ 74 % des plaques athéromateuses sont asymétriques (Brown *et al.* 1984). Dans de tels cas, la distribution des vitesses ne saurait être parabolique.

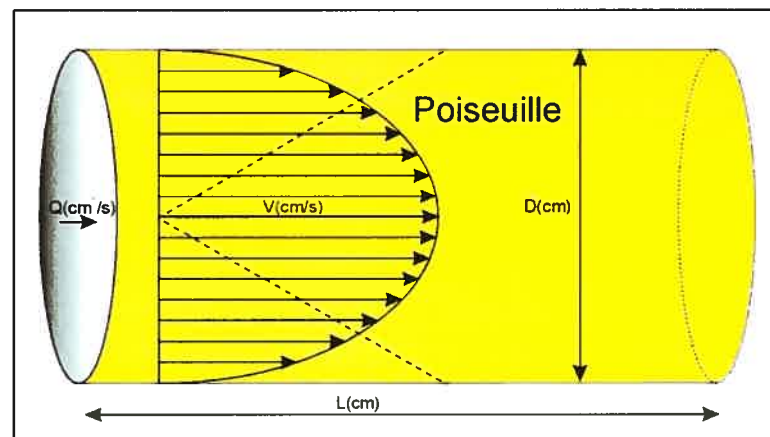


Figure 2-6 : Profil de vitesse de Poiseuille

*La loi de Poiseuille est une solution exacte (analytique) des équations de Navier-Stokes (voir section 3.6). On observe que le champ de vitesse d'un fluide dans un tube est de forme parabolique. La vitesse est donc maximale au centre et nulle sur les côtés, résultant de la viscosité du fluide. Le cisaillement (voir ligne pointillée), basé sur la dérivée de la vitesse, est nul au centre de la lumière et maximal sur les côtés.*

Mentionnons de plus que la distribution de vitesse parabolique de Poiseuille suppose un écoulement pleinement développé alors que la réalité artérielle des coronaires est différente. En effet, l'écoulement sanguin y est pulsatile et peut comporter des phases rétrogrades. Si l'on étudie une artère proche d'une bifurcation ou de l'ostium, l'hypothèse de l'écoulement développé est encore moins valide (Caro *et al.* 1978). Mentionnons aussi comme limitation que les artères coronaires étant naturellement courbées autour du myocarde, la trajectoire de l'artère n'est pas rectiligne et, conséquemment, la distribution des vitesses n'est pas symétrique. Cet effet de courbure autour du myocarde peut entraîner des écoulements secondaires dans le plan transversal de l'artère et peut déplacer la distribution parabolique des vitesses dans le plan longitudinal vers l'intérieur de la courbe. Lorsque le fluide sanguin s'écoule au travers d'une constriction comme celle provoquée par une sténose, le fluide est accéléré, puisque l'aire d'écoulement diminue alors que le débit est conservé, et des zones de séparations peuvent être observées. Les distributions de vitesses sont alors fort différentes de celles de Poiseuille. Étant donné que l'athérosclérose est une maladie souvent diffuse, cet effet peut être moindre que dans certains cas où la pathologie est ponctuelle. Plus la variation de géométrie est ponctuelle, plus l'on observe des variations dans la distribution des vitesses le long de la sténose et en aval.

## 2.6 Fissuration

La fissuration d'une plaque est un phénomène qui a souvent pour origine une concentration de contrainte. La fissuration de la plaque peut être responsable de la formation d'un thrombus par la mise en contact des éléments du sang (les plaquettes) avec les constituants thrombogènes (lipides, macrophages, etc.) de la plaque. Les plaquettes ainsi activées vont jouer un rôle critique dans l'extension du thrombus qui va se développer au sein de la plaque. Selon son importance, le caillot ainsi formé peut soit obstruer partiellement la lumière vasculaire, se traduisant par un angor (douleur) instable, soit obstruer complètement le vaisseau, provoquant alors un infarctus du myocarde (muscle cardiaque) et ultimement la mort. Dans certains cas, la brèche endothéliale se comble (réendothélialisation de la plaque). Ce thrombus mural



est alors incorporé dans la paroi artérielle et, s'il n'y a aucune manifestation clinique, ce processus augmente progressivement le degré de sténose (Allal *et al.* 1998).

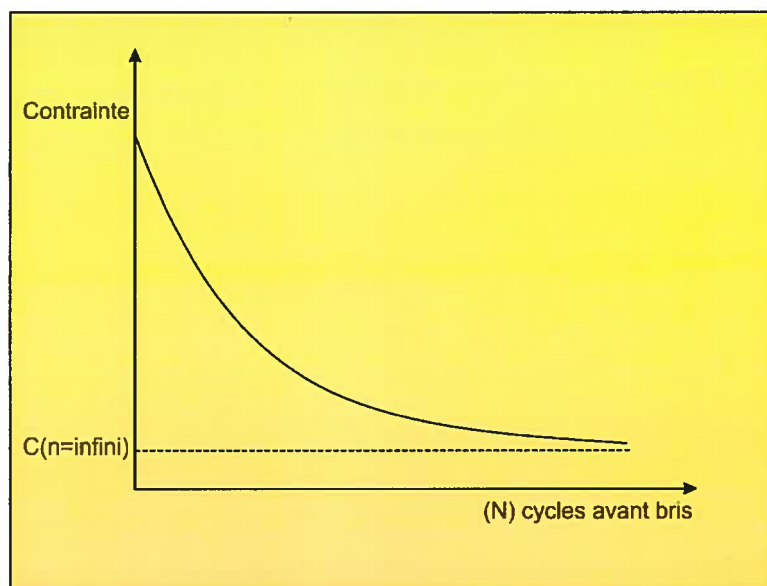
## 2.7 Érosion

L'érosion d'une plaque consiste en un amincissement de sa coque fibreuse. Le tournant évolutif d'une plaque d'athérome provient d'une rupture dans 75 % des cas et d'une érosion dans 25 % des cas (Allal *et al.* 1998). Étant donné le contexte physiologique, il est à noter que la notion d'érosion ne saurait être celle connue dans un contexte d'ingénierie où l'érosion signifierait une usure par abrasion. Il s'agit ici d'un amincissement de la coque dont l'origine serait d'ordre physiologique. En effet la coque fibreuse protectrice peut s'amincir suite à une dégradation et à une transformation de sa matrice. Il a été observé par histologie d'échantillons *post-mortem* de plaques instables qu'un haut contenu en macrophages était présent. Ces macrophages, issus de monocytes transformés, peuvent dégrader les matrices extracellulaires par phagocytose (absorption par le macrophage) ou par sécrétion d'enzymes protéolytiques (qui dissolvent les tissus riches en protéines) comme les plasminogènes-proactivateurs (synonyme de profibrinolyse, qui peut se transformer en fibrinolyse à l'aide d'un activateur) (Bauters *et al.* 1998). Les macrophages peuvent de plus libérer des MMP (métalloprotéinase matricielle) comme la collagénase (qui dissout le collagène), la gélatinase ou la stromélysine, ayant tous comme résultat la dégradation de la matrice extracellulaire qui permet à la plaque de supporter les charges qui lui sont imposées (Fuster *et al.* 1996). Ces phénomènes de dissolution et de dégradation contribuent à l'affaiblissement de la plaque et à son érosion. Les macrophages et cellules musculaires lisses sont les principaux producteurs de MMP dans la plaque (Plutzky 1999).

## 2.8 Fatigue

La fatigue consiste essentiellement en un processus répétitif de sollicitation mécanique par lequel le seuil de contrainte ultime ou avant bris diminue en fonction

du nombre de cycles encourus. Ce phénomène peut donc rendre un matériau vulnérable face à des contraintes qui ne le seraient pas si elles n'étaient pas exercées de nombreuses fois. Ainsi un matériau verra sa tolérance diminuer à chaque cycle. Il existe pour un certain matériau un seuil de contrainte sous lequel celui-ci ne cédera pas, peu importe le nombre de cycles (voir  $C_{\text{infini}}$ ). La Figure 2-7 représente une relation typique entre le nombre d'itérations de la charge et la contrainte maximale avant bris.



*Figure 2-7 : Fatigue suite aux charges cycliques*

*La notion de fatigue exprime la tendance d'un matériau à voir sa contrainte ultime avant bris diminuer avec le nombre de cycles de charge (résistance à la fatigue et limite d'endurance).*

## 2.9 Concentration de contrainte

La notion de concentration de contrainte est importante dans le processus d'initiation de fracture de la coque fibreuse. Tel que représenté à la Figure 2-8, une microfissure initiée dans un matériau sous contrainte a pour effet de déplacer les lignes virtuelles de contraintes de façon à ce qu'elles évitent la microfissure puisqu'il y a absence de matière à cet endroit. Les lignes de contraintes se déplacent donc pour éviter ce trou

de matière, ayant pour effet de concentrer les contraintes aux environs de la microfissure. La concentration de contrainte dans le matériau est d'autant plus importante que la fissure est profonde et de rayon petit. C'est pour éviter ce phénomène que lorsqu'une microfissure (ou macrofissure) est observée lors d'inspection des fuselages d'avion, un trou est percé à l'endroit aigu de la microfissure afin d'assurer un bon arrondi de la fissure ou de son extrémité.

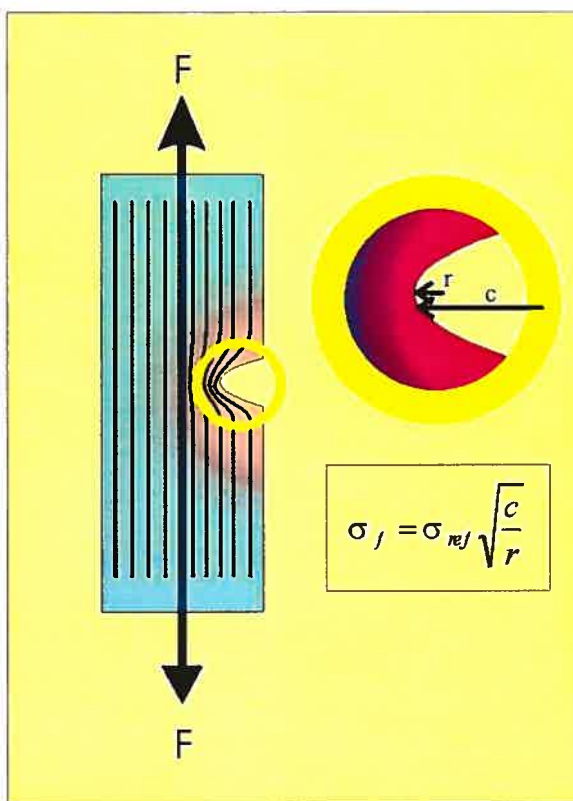
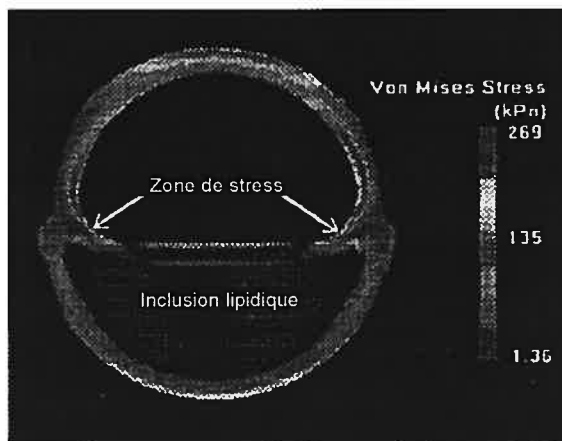


Figure 2-8 : Concentration de contraintes

Représentation de l'effet de concentration de contraintes exercé sur un bloc soumis à une traction de force  $F$ , laquelle engendre une contrainte  $\sigma_{ref}$ . La fissure située dans le cercle jaune, laquelle est reprise en agrandissement, possède une profondeur  $c$  et un rayon de courbure  $r$ .  $\sigma_f$  représente la contrainte autour du creux de la fissure. La couleur rouge est associée à une contrainte élevée alors que la couleur bleue représente une contrainte basale de référence dans le reste du bloc. Les lignes noires dans le bloc représentent les lignes virtuelles de contraintes, lesquelles se concentrent autour du creux de la fissure en détournant le vide de matière de la fissure.

Une concentration de contraintes peut être occasionnée par une discontinuité géométrique de la matière. Elle peut aussi cependant se retrouver sous une forme équivalente mais en termes de discontinuité des propriétés mécaniques. En effet, il est possible de visualiser le phénomène en reprenant le concept exprimé à la Figure 2-8 mais en remplaçant le vide de matière par un matériau possédant des propriétés mécaniques sensiblement plus faibles ne pouvant supporter que des charges nettement inférieures à celles supportées par le bloc dans lequel il est incorporé. Ceci engendrera un effet similaire à la concentration de contraintes par discontinuité géométrique sans pour autant qu'il y en ait, mais plutôt par discontinuité des propriétés mécaniques.



*Figure 2-9 : Concentration de contraintes d'une inclusion*

*Modélisation des contraintes par éléments finis d'une plaque à inclusion lipidique. Les plaques lipidiques cèdent préférentiellement aux flancs de la plaque, là où il existe une concentration de contraintes. Les lipides possédant des propriétés mécaniques faibles, la charge doit être assumée par les structures plus fortes qui supportent alors la majeure partie des charges imposées à la plaque. Il peut en résulter une fissuration pouvant mener à l'infarctus. Il s'agit donc d'une partie vulnérable de la plaque. Le critère Von Mises, ici en kPa, permet d'évaluer le niveau global de contraintes (incluant toutes les composantes du tenseur). (Modifié de (Thomas 1994)).*

Pour faire l'analogie avec une plaque athéromateuse, une plaque contenant une inclusion lipidique recréera ce phénomène par discontinuité des propriétés mécaniques et aussi possiblement par discontinuité géométrique. Les inclusions lipidiques ne pouvant supporter que de faibles charges en raison de leurs faibles propriétés mécaniques, elles acheminent les charges vers les extrémités de la plaque où les tissus supporteront ces charges, comme représenté à la Figure 2-9. Parfois, cette concentration de contraintes fera en sorte que les charges concentrées ne pourront plus être supportées par les tissus, engendrant alors une fissuration de la plaque. Plusieurs études ont mis en évidence la propension des plaques à inclusions lipidiques à se briser sur le côté de la plaque.

## 3 DYNAMIQUE DES FLUIDES

### 3.1 Introduction

L'infarctus du myocarde origine essentiellement d'un thrombus résultant d'une rupture de la coque fibreuse de la plaque athéromateuse. L'exposition du contenu athérogénique de la plaque à la circulation sanguine provoque la formation d'un thrombus qui peut obstruer l'artère, se thromboliser ou emboliser. Un événement mécanique est toujours impliqué dans la rupture de la plaque, que ce soit par fissuration, érosion ou fatigue. La propension d'une plaque à céder (vulnérabilité) dépend à la fois de ses propriétés mécaniques et des contraintes qui lui sont appliquées. Les propriétés mécaniques de la plaque peuvent être obtenues à partir d'élastographie appliquée sur des images IVUS ou à partir des signaux RF. Trois types de forces peuvent interagir avec la plaque :

- Les contraintes de cisaillement à l'interface paroi-sang (Shear Stress)
- Les contraintes internes à la plaque (Wall Stress)
- Les contraintes de gradient de pression ( $\Delta p$ )

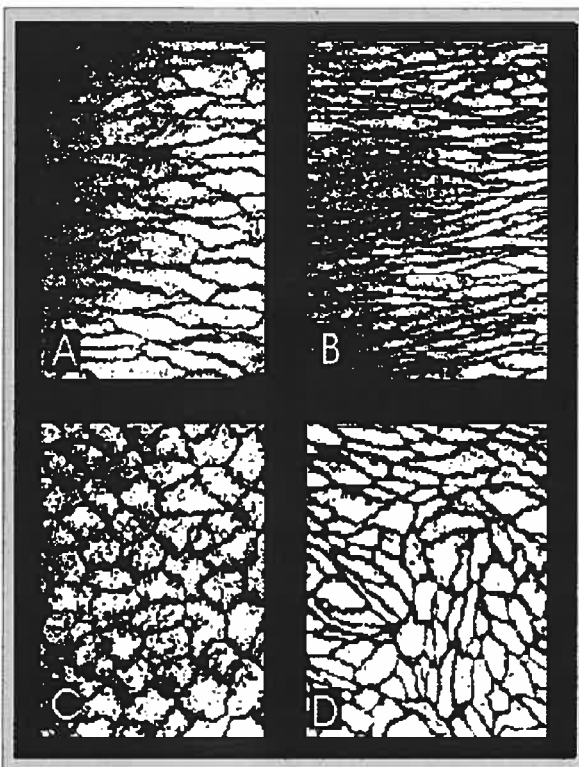
De nombreuses études portent sur les forces de cisaillement sur l'endothélium (Ilegbusi *et al.* 1999). En effet, la notion de «wall shear stress» a connu un essor considérable au cours des dernières années. Plusieurs géométries ont ainsi été étudiées, comme les bifurcations, les sténoses, les anévrismes et les anastomoses. Les études de cisaillement sont cependant généralement dirigées vers l'endothélium seulement, négligeant ainsi l'étude du cisaillement dans le volume fluide. De plus, les études existantes sur le cisaillement sont rarement expérimentales mais numériques.

## 3.2 Hypothèse

Il est ainsi émis comme hypothèse, dans le cadre de la présente étude, que les forces fluidiques dynamiques pourraient être impliquées dans le processus de rupture de plaque ou de formation de thrombus, le cas échéant, pouvant mener à l'infarctus.

## 3.3 Effet de la dynamique du sang sur l'endothélium

De nombreuses études portent sur l'évaluation des forces de cisaillement appliquées par le fluide sur la couche interne de l'artère afin d'examiner la réaction physiologique de l'endothélium. En effet, l'endothélium joue un rôle important en étant sensible aux contraintes de cisaillement et en libérant diverses substances ayant un effet sur le tonus artériel (endothéline, NO,...) mais aussi sur la dégradation des tissus (PDGF entraîne MMP2), la migration cellulaire et le recrutement de monocytes par l'expression de molécules d'adhésion (Malek *et al.* 1999; Fuster *et al.* 1996). Les cellules endothéliales réagissent aux contraintes de cisaillement par, entre autres, un réarrangement de leur géométrie et disposition (Zhao *et al.* 1995). La Figure 3-1 illustre ce phénomène. L'endothélium modifie aussi sa production enzymatique, hormonale et autres paracrinies ayant pour effet d'augmenter le tonus artériel, la reproduction cellulaire et l'apoptose dans la paroi vasculaire lors d'une diminution du cisaillement (Figure 3-2).



*Figure 3-1 : Arrangement endothélial en fonction du cisaillement*

*Représentation de l'arrangement des cellules endothéliales situées en amont de la plaque (A), au niveau de la plaque (B), à la sortie de la plaque (C) et après la plaque (D). Les cellules endothéliales proximales à la plaque (A) adoptent un arrangement basal dans une zone non pathologique de référence. Elles sont serrées les unes contre les autres et adoptent une forme allongée les rendant imperméables à la circulation sanguine. Si l'on observe l'arrangement de cellules au niveau de la sténose (B), là où la vitesse, et donc le cisaillement, augmente dû au rétrécissement de la surface d'écoulement, on constate que les cellules sont encore plus serrées, stimulées par le flot. À la sortie de sténose (C), le flot ralentit et le cisaillement aussi. Les cellules reprennent une forme arrondie et l'espace interstitiel augmente, diminuant d'autant l'imperméabilité. Les cellules se réorganisent, tel en position proximale de référence à une distance de deux fois le diamètre de l'artère, distal à la sténose (D). (Modifiée de (Levesque et al. 1986)).*



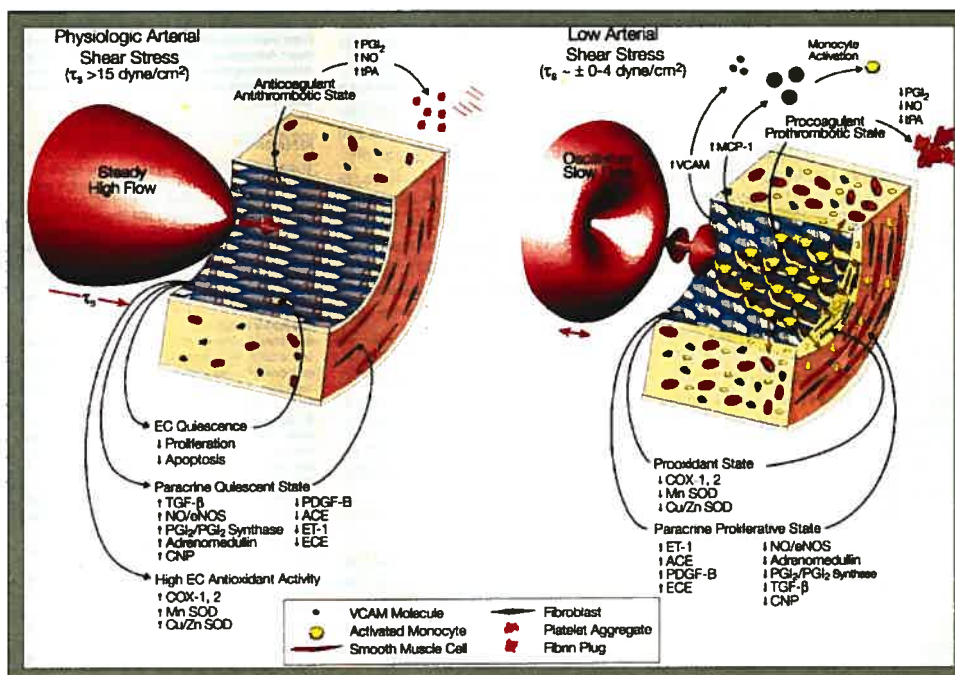


Figure 3-2 : Peptides et autres en fonction du cisaillement sur l'endothélium

L'endothélium est très sensible au cisaillement engendré par la viscosité du sang en circulation. Un stress de niveau physiologique normal ( $15 > \tau > 40$  dyn/cm<sup>2</sup>) permet de protéger l'artère alors qu'un faible stress ( $\tau < 4$  dyn/cm<sup>2</sup>) favorise la synthèse de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diminue le monoxyde d'azote (NO), augmente le facteur d'agrégation (PDGF) et les molécules d'adhésion (VCAM), augmente la prolifération cellulaire et l'apoptose et diminue les anti-oxydants (COX, SOD). (Tirée de (Malek et al. 1999)).

### 3.4 Initiation de la lésion athéromateuse

#### 3.4.1 Le cisaillement de l'endothélium et l'athérosclérose

Il est de plus en plus évident que la formation des plaques s'initie à des endroits de prédilection, particulièrement aux bifurcations et embranchements. Ces endroits sont souvent accompagnés de zones de perturbations de l'écoulement. On y retrouve des zones de basses contraintes de cisaillement ou encore de stagnation, de recirculation,

de circulation rétrograde, de cisaillement oscillant et de contraintes de cisaillement plus élevées que celles physiologiques normales. Il a été démontré qu'une bifurcation dont le mur extérieur est sténosé ne provoque pas de turbulence et que la turbulence ne serait pas à l'origine d'un développement d'athérosclérose. Il n'est cependant pas exclu pas la possibilité qu'une sténose sévère puisse provoquer de la turbulence. Il exclut cependant la possibilité qu'une bifurcation non sténosée provoque de la turbulence et que, par conséquent, la turbulence soit à l'origine d'un développement d'athérosclérose dans une bifurcation (Zarins *et al.* 1983).

La formation de plaque s'initie préférentiellement dans les régions de cisaillement bas, cyclique ou rétrograde sur l'endothélium, alors qu'un cisaillement supérieur aux valeurs normales favoriserait la déposition de plaquettes, la détérioration de l'endothélium et la rupture de la plaque (Ilegbusi *et al.* 1999; Asakura & Karino 1990; Zarins *et al.* 1983). L'endothélium sain est une barrière monocellulaire sélectivement imperméable aux macromolécules en circulation (Satcher *et al.* 1992). L'athérosclérose est presque toujours associée à un certain degré de dysfonctionnement endothélial (Bauters 1999). Une vitesse d'écoulement basse favoriserait l'adhésion et la transition de diverses substances au travers de la paroi endothéliale (Gibson *et al.* 1993). Ce phénomène serait le plus important parmi ceux impliqués dans l'initiation de l'internalisation des particules en circulation comme les lipides par exemple. Un cisaillement normalement élevé aurait par contre un effet protecteur. On pense aussi que les bienfaits de l'activité physique sur l'athérosclérose proviendraient d'une élévation du cisaillement durant l'exercice (Shaaban & Duerinck 2000). En effet, le débit cardiaque peut augmenter de quatre à six fois durant un exercice intense et le débit dans une coronaire peut varier d'autant (Asakura & Karino 1990).

Le processus de formation de la plaque pourrait être relié à un phénomène d'homéostasie par lequel l'artère essaie de rétablir les paramètres hémodynamiques normaux. En effet, en diminuant le diamètre de la lumière, la vitesse d'écoulement augmente, augmentant aussi le cisaillement sur la paroi vasculaire. Ce principe

d'homéostasie des contraintes de cisaillement a été décrit voilà déjà une dizaine d'années (Giddens *et al.* 1993) et repris dernièrement dans le cadre d'une étude décrivant l'effet inhibant des MMP, lesquels diminuent l'effet de remodelage faisant suite à une intervention de PTCA (Wentzel *et al.* 2001).

### 3.4.2 Les mécanotransducteurs des cellules endothéliales

On ne connaît pas encore très bien le processus par lequel l'endothélium est sensible aux paramètres hémodynamiques. On suspecte la présence de certaines formes de barorécepteurs et mécanotransducteurs, possiblement situés dans le noyau cellulaire, qui seraient sensibles aux déformations (Zhao *et al.* 1995). Ces mécanismes impliqueraient une transmission des forces par le cytosquelette ainsi que des mécanismes biochimiques impliquant les microfilaments de F-actine (Davies & Tripathi 1993). Les mécanismes par lesquels les cellules sont sensibles aux contraintes originent d'une interaction entre les éléments structurels de la cellule et les messagers seconds biochimiques. Les surfaces des cellules sont liées à la matrice extracellulaire par des protéines transmembranaires du cytosquelette et activent des canaux ioniques et des enzymes lorsqu'ils sont mécaniquement déformés. Il existe aussi des phénomènes passifs par lesquels les cellules réagissent aux contraintes externes. En effet, une variation des concentrations extracellulaires de ligands bioactifs à la surface cellulaire, résultant du mouvement du fluide, est aussi identifiée comme un mécanisme indirect de mécanotransduction. Les tissus et cellules possèdent des propriétés mécaniques qui leurs imposent des contraintes, tout comme les matériaux solides. Des canaux ioniques sensibles aux contraintes ont déjà été identifiés chez des levures, insectes, reptiles et mammifères. L'endothélium joue un rôle important dans la régulation du diamètre des artères qui peuvent se dilater ou se contracter en fonction de la demande de perfusion ou encore chroniquement en modifiant leur géométrie par une réorganisation de la tunique vasculaire. L'endothélium joue donc un rôle de transducteur sensible aux contraintes mécaniques. Les réponses rapides de l'endothélium aux changements des contraintes mécaniques sont suivies, après plusieurs heures, par une variation des facteurs de croissance, d'endothéline et des régulateurs de fibrinolyse ainsi qu'un réarrangement

de la distribution du cytosquelette et de sa géométrie. Il existe de plus en plus d'indications que les mécanismes de transduction des cellules endothéliales consistent en une combinaison de transmission des forces par l'intermédiaire du cytosquelette et de transduction de ces forces physiques en signaux biochimiques aux sites des mécanotransducteurs. Les microfilaments de F-actine sont considérés comme les principaux acteurs de transmission. Ils sont déjà identifiés comme jouant un rôle dans différents mécanismes de transduction des cellules en général, notamment au niveau de la stimulation de l'adénylate-cyclase et de certains canaux ioniques sensibles aux déformations. Il a été observé qu'un stimulus mécanique provoque un important remodelage des structures F-actine intracellulaires. Ces structures se situent autour du contour de la cellule, bien que certains filaments traversent le cytoplasme de la cellule. Plus encore, ces fibres peuvent se répandre jusqu'à la membrane cellulaire, assurant ainsi une continuité intercellulaire (Zhao *et al.* 1995).

Certaines intégrines localisées à la surface de la cellule se lient à la matrice extracellulaire, facilitant ainsi les échanges de protéine à protéine. Le remodelage des cellules endothéliales est régulé par une association entre les intégrines et la matrice extracellulaire. Ces intégrines pourraient ainsi générer des signaux biochimiques par la phosphorylation et par interaction avec des protéines intracellulaires. Des mécanismes indirects peuvent cependant être aussi impliqués dans la réponse cellulaire aux contraintes externes. En effet, les forces mécaniques agissant sur les liquides extracellulaires peuvent stimuler une réponse intracellulaire par le biais des concentrations de nucléotides ainsi qu'en altérant le transfert de masse d'agonistes endogènes et exogènes et en entraînant un changement des récepteurs de surface de la cellule. L'importance des forces hémodynamiques sur l'endothélium est à l'origine de l'intérêt développé au cours des dernières années pour comprendre les différents mécanismes impliqués dans la mécanotransmission et mécanotransduction des contraintes appliquées aux cellules.

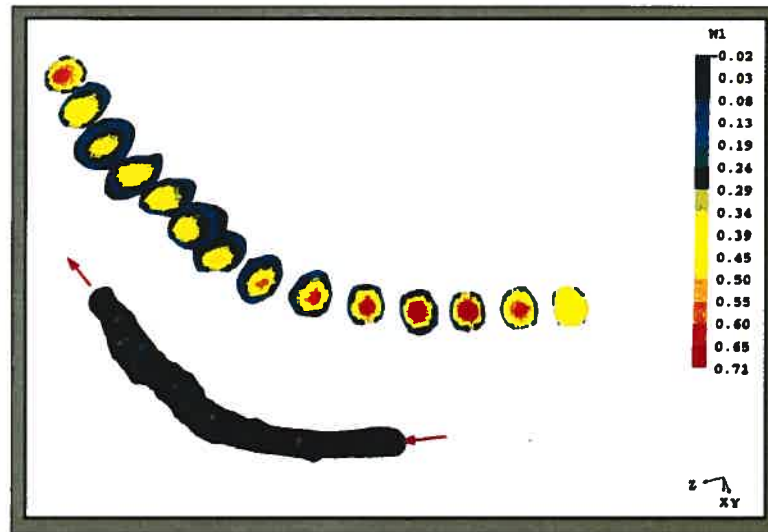
### 3.4.3 Chronologie des forces dynamiques sur la plaque

Alors que le cisaillement exercé par les forces hydrodynamiques sur l'endothélium est important au niveau de l'initiation de la maladie athérosclérotique ainsi qu'au cours de son évolution, son implication directe dans le processus de bris de plaque est probablement moindre. Par contre les contraintes intramurales et de gradients de pression jouent un rôle essentiel dans le processus de fissuration plutôt qu'au niveau du développement de la pathologie. Ces forces agissent notamment au niveau du processus de fatigue par lequel la répétition cyclique de contraintes diminue la capacité de la plaque à supporter les charges qui lui sont imposées. Les contraintes intramurales, qui peuvent être approximées par la loi de Laplace, se concentrent sur les côtés de la plaque en raison de la faiblesse des lipides qui ne peuvent supporter ces charges intramurales et qui les transfèrent aux flancs de l'inclusion lipidique. Étant donné qu'environ les trois quarts des plaques sont asymétriques, il existe souvent une concentration de contraintes aux bords de la lésion, et cet endroit constitue un site de prédilection pour les ruptures, lesquelles peuvent entraîner la formation d'un caillot. Ainsi, au niveau chronologique, le cisaillement sur l'endothélium est important au début et au cours de la formation de la plaque alors que les forces intramurales jouent un certain rôle passif de fatigue durant l'existence de la plaque et sont importantes dans le processus de fracture de la plaque.

## **3.5 Modélisation**

Grâce à l'amélioration substantielle des capacités informatiques et des logiciels de mécanique des fluides par éléments finis, il est possible d'étudier la dynamique sanguine de cas cliniques réels et d'évaluer les contraintes de cisaillement du sang sur la plaque. La Figure 3-3 représente une simulation par ordinateur à l'aide d'éléments finis permettant de connaître la distribution du champ de vitesse. Il est possible de connaître la distribution des vitesses, pressions et cisaillements sur l'endothélium à l'aide de cette technologie si l'on connaît la géométrie et les conditions frontières. Les

contraintes pariétales et de gradient de pression peuvent aussi être évaluées par éléments finis.



*Figure 3-3 : Étude des vitesses dans une artère*

*Distribution des vitesses (m/s) dans une sténose artérielle humaine après athérectomie. On y observe une grande variation de la vitesse incluant des zones d'écoulement rétrogradé (rétrograde). (Feldman & Stone 2000).*

En général, l'écoulement du sang dans les artères est modélisé soit par éléments finis (numérique) ou par imagerie de particules en mouvement (expérimental), mieux connue sous le nom de PIV (Particle Imaging Velocimetry). Les bulles d'hydrogène peuvent aussi servir à suivre les lignes d'écoulement pour être photographiées ou filmées (Zarins *et al.* 1983).

### 3.5.1 L'athérosclérose et l'hémodynamie

Certaines études ont démontré que l'athérosclérose s'initie de façon privilégiée aux endroits où les paramètres hémodynamiques sont favorables à la présence de vitesse d'écoulement basse. En effet, le côté extérieur d'une bifurcation, ou intérieur d'un segment curviligne, est plus susceptible de développer de l'athérosclérose en raison de la distribution de l'écoulement qui tend à y être plus lent. De plus, il a été observé

que les artères coronaires, qui sont naturellement curvilignes en longeant le périmètre du myocarde, développent plus facilement de l'athérosclérose du côté intérieur que du côté extérieur, en raison d'une vitesse moindre et donc d'un cisaillement moindre (Tsutsui *et al.* 1998). Ainsi, une étude menée sur 21 patients a permis de constater que le côté myocardique de la branche antérieure gauche exprimait de façon significative une incidence accrue d'athérosclérose (Sabbah *et al.* 1986). L'étude consistait à visionner les angiographies sous plusieurs incidences en observant la vitesse d'entraînement d'un bolus d'agent de contraste. Il est à noter que cette méthode d'évaluation des vitesses d'entraînement de bolus dépend à la fois de la façon dont le bolus est injecté et du type de design du cathéter utilisé (Mongrain *et al.* 1998). L'effet de l'accélération centrifuge du sang dans un segment curviligne serait à l'origine d'une augmentation des vitesses à l'extérieur de la courbe et d'une diminution des vitesses à l'intérieur (Banerjee *et al.* 1993). De façon générale, pour des segments quelconques possédant une trajectoire non linéaire, les côtés intérieurs, où les vitesses d'écoulement sont moins élevées, présentent une plus grande incidence d'athérosclérose (Smedby *et al.* 1995).

### 3.5.2 Hypothèses d'écoulement

Les modèles de la plupart de ces études utilisent l'hypothèse que le sang est un fluide incompressible, isotropique, homogène, de viscosité et de densité constantes et que la paroi vasculaire est rigide et imperméable (Inzoli *et al.* 1996). Le sang est considéré comme newtonien car il a été démontré que cette simplification n'apportait pas de changements considérables dans les résultats obtenus (Banerjee *et al.* 1991; Xu *et al.* 1992; Perktold *et al.* 1991a). En effet, le sang n'est pas un fluide homogène mais plutôt hétérogène en raison notamment de la distribution des globules rouges qui engendre des séparations de phase entre le plasma et les cellules. (Enden & Popel 1994). Les grosses artères se rapprocheraient cependant d'un écoulement newtonien (Lou & Yang 1992). Une limite de 0.3 mm comme diamètre de l'artère serait le seuil à partir duquel il serait raisonnable de considérer le fluide comme newtonien (Taylor & Yamaguchi 1994). Certains auteurs considèrent une circulation pulsatile (Taylor *et al.* 1998; Anayiotos *et al.* 1994) et d'autres une circulation continue (*steady flow*).

Quelques auteurs approximent l'écoulement pulsatile physiologique par un écoulement sinusoïdal bien que l'onde dans le cas physiologique soit nettement plus abrupte dans ses variations qu'un sinus (Tutty 1992). Lee et al. ont posé comme hypothèse qu'un écoulement continu avec un Re moyen d'un écoulement pulsatile représentait une approche raisonnable (Lee & Chiu 1996). Il n'en reste pas moins que le fait de négliger l'aspect pulsatile de l'écoulement sanguin constitue une approximation puisqu'elle néglige l'effet des accélérations-décélérations instantanées du sang (Hoogstraten *et al.* 1996).

Les écoulements sont généralement considérés comme complètement développés, bien que ce ne soit pas nécessairement le cas si la sténose est située près de l'aorte. Les champs de vitesse à l'entrée du vaisseau sont associés à une forme parabolique (Gibson *et al.* 1993) dans la presque totalité des cas. Il est aussi généralement considéré que la distance avant la zone d'intérêt modélisée doit être 10 fois celle du diamètre de l'artère étudiée afin d'assurer la validité de l'hypothèse (Inzoli *et al.* 1996). Les valeurs de nombre de Reynolds se situent généralement de 250 à 800 bien que certains utilisent des valeurs de Re aussi élevées que 1600 (Thiriet *et al.* 1992) et même 3600 (Bluestein *et al.* 1997) ou aussi basses que 4 (Bargeron *et al.* 1988). Les taux de cisaillement à la paroi se situent généralement aux environs de 15 (repos) à 40 dynes/cm<sup>2</sup>. Certaines études font cependant état de cisaillement moyen de 95 dynes/cm<sup>2</sup> et d'une valeur maximale de 400 dynes/cm<sup>2</sup> pour une sténose de 25 % et un Re de 553 (Daly et al 1976). Un cisaillement de 600 dynes/cm<sup>2</sup> a été observé dans un modèle de bifurcation de la carotide en utilisant un Re=1200 (Zarins *et al.* 1983).

### 3.5.3 Rigidité des parois

Les parois sont généralement considérées comme rigides bien qu'elles aient un comportement élastique et que certains en tiennent compte (Ma *et al.* 1992). Une paroi rigide dans les modèles semble impliquer des valeurs de cisaillement plus élevées qu'une paroi compliant (Anayiotos *et al.* 1994). De plus, une sténose flexible engendrerait une perte de pression supérieure à celle engendrée par une sténose semblable mais rigide pour un débit donné (Siebes *et al.* 1996) et permettrait



l'emmagasinement de l'énergie dans la paroi. La considération d'une paroi élastique dans les modèles constitue cependant une complexité considérable dans la résolution de la dynamique. Quelques logiciels d'éléments finis offrent certaines possibilités à ce niveau, considérant l'interface fluide-paroi (FSI Fluid Structure Interaction) (Xu *et al.* 1992). Une paroi rigide dans une bifurcation semble impliquer une résistance à l'écoulement supérieure, donc un gradient de pression plus élevé, des pointes de débit plus élevées, une diminution des circulations rétrogrades et des cisaillements (Lou & Yang 1993). Cet effet serait d'autant plus présent que les diamètres des artères sont petits.

#### 3.5.4 Modèle 2D, multi 2D ou 3D

La majeure partie des travaux de modélisation se limite à une géométrie bidimensionnelle afin d'alléger le besoin en ressources informatiques, bien que certaines études utilisent des modèles tridimensionnels (Chandran *et al.* 1996; Inzoli *et al.* 1996). Il a cependant été démontré qu'il est nécessaire de considérer une géométrie tridimensionnelle afin de bien évaluer les courants rétrogrades et de recirculation versus une simplification à une géométrie 2D (Zarins *et al.* 1983). Des modèles tridimensionnels plus élaborés sont faits non pas à partir d'une géométrie théorique ou même d'une séquence d'images bidimensionnelles mais bien à partir de reconstruction d'images IVUS et de deux vues angiographiques (*biplane angiography*) afin de tenir compte de la trajectoire de la sonde échographique qui donne des images centrées sur sa sonde (Ilegbusi *et al.* 1999). Cette méthode de reconstruction à partir de fusion de modalités (image fusion) est connue sous l'acronyme ANGUS pour angiographie et IVUS (Krams *et al.* 1997). La qualité du modèle 3D dépend cependant de la qualité de la segmentation des images IVUS (von Birgelen 1997). Idéalement, la segmentation des images devrait tenir compte de la position des images dans le cycle cardiaque afin d'éviter les artefacts créés par la variation de la pression, et donc de la géométrie, au cours du cycle cardiaque (*ECG gating*).

### 3.5.5 Inclusions lipidiques

Il est même possible de considérer dans certains modèles tridimensionnels la présence de certaines inclusions lipidiques, calciques, fibrotiques ou autres. La plupart des études de modélisation de l'artère considèrent la paroi artérielle comme virtuelle. C'est-à-dire qu'elles modélisent la lumière de l'artère et considèrent la paroi artérielle comme fine et rigide. Peu d'études considèrent la paroi artérielle comme une paroi d'une certaine épaisseur, possédant ses propres propriétés mécaniques pouvant interagir avec le fluide. Il est possible de munir le modèle d'inclusions diverses se rapprochant de la réalité. En segmentant les différentes inclusions de la paroi artérielle et en les introduisant dans le modèle, il est possible d'obtenir des simulations nettement plus réalistes que la plupart des modèles à ce jour utilisés. Une telle considération permettrait d'augmenter largement la qualité de l'évaluation d'une plaque à céder et constituerait un outil pronostique nouveau et prometteur.

## 3.6 Équations de Navier-Stokes

Les équations de Navier-Stokes sont les équations fondamentales utilisées pour décrire l'écoulement de fluides. Il a été démontré (Tritton 1988, Faber 1995) que la composante  $F_i$  d'une force  $F$  agissant sur un élément de fluide est donnée par :

$$\frac{F_i}{V} = \frac{\partial}{\partial x_j} \left[ \eta \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) + \lambda \delta_{ij} \nabla \cdot u \right] \quad 3-1$$

où  $V$  représente le volume de l'élément de fluide,  $\eta$  la viscosité dynamique (Pa.s),  $\nabla$  la divergence,  $\lambda$  la viscosité newtonienne,  $\partial$  l'opérateur différentiel, et  $u$  les vitesses.

$$\frac{F_{viscous}}{V} = \eta \nabla^2 u \quad 3-2$$

Si l'on suppose que le fluide est incompressible, la divergence est alors nulle. Puisque la viscosité dynamique est constante, l'équation précédente peut être simplifiée et exprimée de façon vectorielle comme suit :

où  $\nabla^2 u$  représente le laplacien des vitesses. Deux forces supplémentaires agissent cependant sur le fluide, notamment les forces de pression :

$$\frac{F_{\text{pressure}}}{V} = -\nabla P \quad 3-3$$

où P est la pression, et les forces externe :

$$\Gamma = \frac{F_{\text{externe}}}{V} \quad 3-4$$

qui représente la conséquence d'une force extérieure comme la gravitation. Ces trois forces sont incorporées dans l'équation de la loi de Newton et peuvent alors être exprimées de la façon suivante :

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} + \rho u \cdot \nabla u = -\nabla P + \eta \nabla^2 u + \Gamma \quad 3-5$$

Les deux termes de gauche représentent l'accélération du fluide (accélération instantanée et l'accélération spatiale) multipliée par la densité  $\rho$ , alors que les termes de droite représentent les forces (forces de pression, forces visqueuses et forces externes). En divisant par la densité, l'on obtient alors l'équation de Navier-Stokes, laquelle est représentée de la façon suivante :

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \cdot \nabla u = -\frac{\nabla P}{\rho} + \nu \nabla^2 u + \frac{\Gamma}{\rho} \quad 3-6$$

où la viscosité cinématique est définie comme suit :

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad 3-7$$

et où  $\nu$  est la viscosité cinématique ( $\text{m}^2/\text{s}$ ),  $\eta$  est la viscosité dynamique (Pa.s) et  $\rho$  est la masse volumique ( $\text{Kg}/\text{m}^3$ ). Pour un vecteur de vitesse  $U=(u, v, w)$  :

$$\rho \left( \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} + w \frac{\partial u}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial x} + \eta \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) + F_x \quad 3-8$$

$$\rho \left( \frac{\partial v}{\partial t} + u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} + w \frac{\partial v}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial y} + \eta \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) + F_y \quad 3-9$$

$$\rho \left( \frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial x} + v \frac{\partial w}{\partial y} + w \frac{\partial w}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial z} + \eta \left( \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) + F_z \quad 3-10$$

Pour un écoulement développé stationnaire, les gradients temporels de vitesse sont nuls, alors :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial w}{\partial t} = 0 \quad 3-11$$

Les équations simplifiées de Navier-Stokes pour un fluide incompressible sous un écoulement stationnaire deviennent alors :

$$\rho \left( u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} + w \frac{\partial u}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial x} + \eta \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) + F_x \quad 3-12$$

$$\rho \left( u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} + w \frac{\partial v}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial y} + \eta \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) + F_y \quad 3-13$$

$$\rho \left( u \frac{\partial w}{\partial x} + v \frac{\partial w}{\partial y} + w \frac{\partial w}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial z} + \eta \left( \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) + F_z \quad 3-14$$

où  $F_x, F_y, F_z$  sont les forces gravitationnelles dans nos expériences. Les différents gradients de vitesses requis dans les équations de Navier-Stokes furent calculés à

partir des observations PIV de vitesse et, comme décrit au prochain chapitre, les gradients de pression furent obtenus en incorporant les dérivées partielles des champs de vitesse dans les équations de Navier-Stokes.

## **4 VÉLOCIMÉTRIE PAR IMAGERIE DE PARTICULES (PIV)**

### **4.1 Laser PIV**

Le mot LASER est l'acronyme de «Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation». Ce sont des appareils qui amplifient la lumière et produisent un faisceau cohérent et monochromatique pouvant varier de l'infra-rouge à l'ultra-violet. La cohérence peut être définie comme une propagation en phase (monochromatique) et de même direction (divergence faible) afin de produire un faisceau intense de lumière.

La technologie laser est dérivée de celle des MASER (Microwave Amplified Stimulated Emission of Radiation). Il existe plusieurs familles de laser, notamment laser CO<sub>2</sub>, laser hélium-néon, laser YAG, laser excimer and laser semi-conducteur. Toutefois, leur principe demeure le même où un matériau actif (solide, liquide, gazeux ou une combinaison de ceux-ci) est excité par une radiation électromagnétique ou une autre source d'énergie. Cette radiation interagit avec les électrons qui atteignent un niveau d'énergie plus élevé. Ils sont alors stimulés par le bombardement externe d'électrons et libèrent leur excès d'énergie en libérant eux-mêmes des photons. Une partie de l'énergie est libérée de la chambre laser contenant le matériau actif et est par la suite mise au foyer à l'aide de miroirs et de lentilles.

### **4.2 Principe du PIV**

La vélocimétrie par imagerie de particules éclairées par laser est basée sur le principe de l'observation des déplacements de particules. Un fluide en mouvement incorporant des particules est pénétré par une feuille laser (mince couche de lumière laser) qui

éclairer une partie des particules en suspension du fluide. La Figure 4-1 illustre une paire d'images obtenue de cette façon.

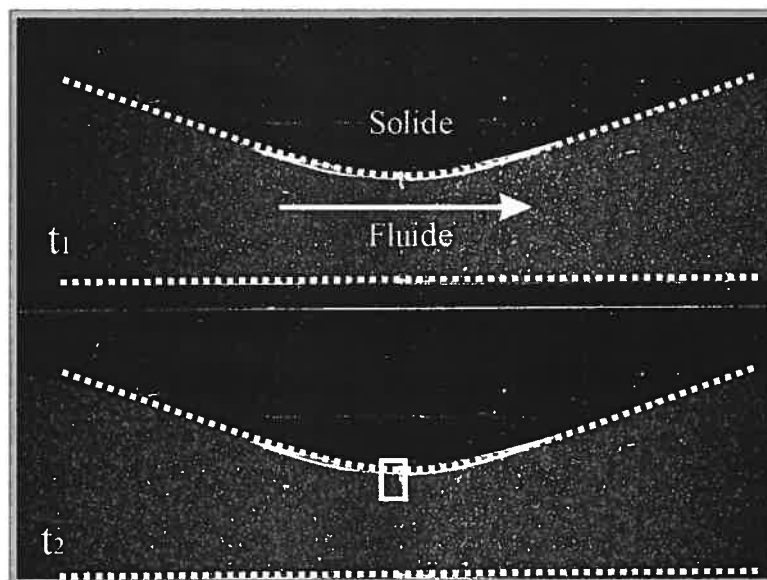


Figure 4-1 : Paire d'images PIV du fantôme

*Deux images de particules éclairées par le faisceau laser sont acquises par une caméra haute vitesse à deux instants séparés par une courte période de temps  $\Delta t$  (panneau supérieur et inférieur). Le carreau blanc au centre du panneau inférieur est agrandi à la Figure 4-2. La direction de l'écoulement suit la flèche blanche. Le fluide circule entre les deux lignes pointillées.*

L'approche de corrélation croisée consiste à optimiser la superposition des *patterns* d'une fenêtre d'observation située sur deux images différentes et acquises à un intervalle de temps  $\Delta t$ . Tel qu'illustré à la Figure 4-2, le laser éclaire les particules en mouvement. En déplaçant la deuxième image au-dessus de la première, il existe une position où la superposition des particules est optimale. Le déplacement de l'image nécessaire pour cette optimisation représente ainsi le mouvement réalisé par les particules à l'intérieur de la fenêtre d'observation. En divisant le déplacement effectué par le temps requis pour réaliser celui-ci, on obtient alors la vitesse moyenne pour cette fenêtre d'observation.

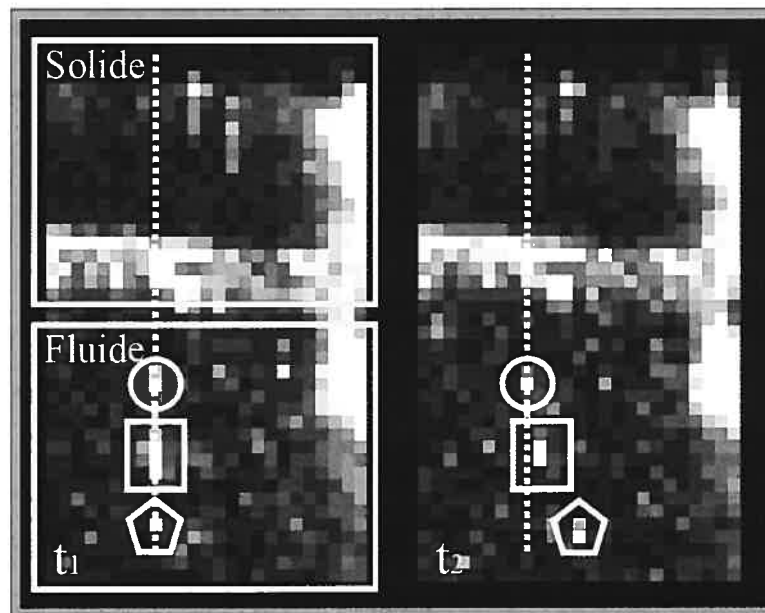


Figure 4-2 : Suivi de particule par PIV

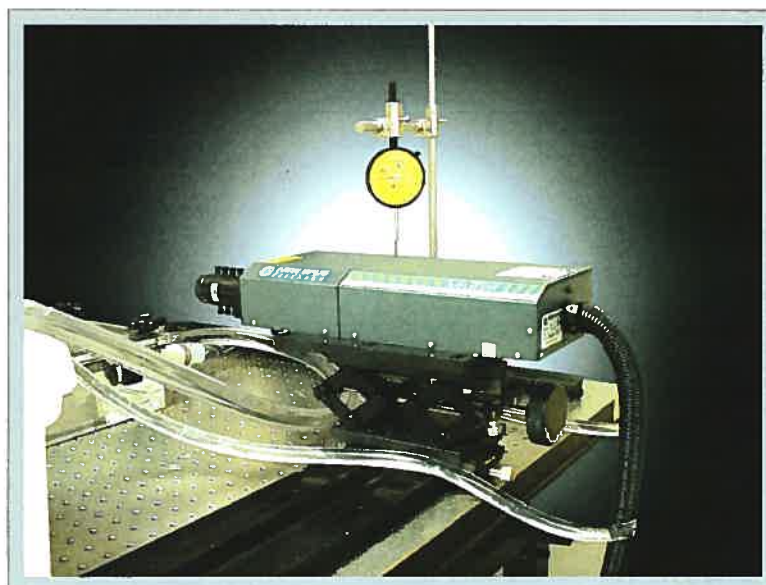
*Agrandissement du carré blanc situé au centre du panneau inférieur de la Figure 4-1. Deux images acquises à un temps  $t_1$  (panneau de gauche) et  $t_2$  (panneau de droite), respectivement, de la jonction entre la paroi du fantôme (moitié supérieure) et le fluide en mouvement (moitié inférieure). Les trois icônes blancs poursuivent le déplacement de trois particules en mouvement le long de l'écoulement (de gauche à droite). Comparativement au temps  $t_1$ , où les particules sont alignées (voir la ligne pointillée blanche comme référence), les particules au temps  $t_2$  se sont déplacées et ce déplacement est d'autant plus grand que l'on s'éloigne du mur qui, lui, demeure stationnaire.*

Alors que toutes les techniques de vélocimétrie par PIV sont basées sur le même principe de base, différentes approches d'analyses sont cependant décrites, comme la corrélation croisée sur image simple (*1-frame cross-correlation*), la corrélation croisée (ou intercorrélation) sur image double (*2-frame cross-correlation*) et l'autocorrélation. L'analyse de corrélation à image simple consiste en l'analyse d'une image contenant plusieurs expositions séparées d'un  $\Delta t$  connu et où les expositions sur l'image sont décalées d'une position plus grande que le déplacement des particules. L'analyse par corrélation croisée sur image double consiste en l'analyse de deux images différentes espacées d'un  $\Delta t$  connu. L'autocorrélation consiste en



l'analyse de plusieurs expositions sur une même image et où les expositions sur l'image sont décalées d'une faible distance.

La vélocimétrie à basse densité fait normalement référence à la vélocimétrie par imagerie de particules (PIV : particle image velocimetry) alors que la vélocimétrie à haute densité fait référence à la vélocimétrie par suivi de particules (LSV pour Laser Speckle Velocimetry). La Figure 4-3 illustre l'appareil laser et son système de lecture du déplacement vertical de la feuille de laser qui a été conçu pour fins de positionnement tridimensionnelle.



*Figure 4-3 : Laser et cadran micrométrique de déplacement*

### 4.3 Calcul des contraintes

Alors que la technique de PIV permet d'obtenir les vitesses sur une série de plans parallèles ( $u, v$ ) formant un volume tridimensionnel, la composante de vitesse perpendiculaire au plan ( $w$ ) demeure inconnue. Certains systèmes PIV équipés de deux caméras permettent cependant d'obtenir cette composante de vitesse perpendiculaire au plan d'observation. Pour un système PIV à une caméra seulement,

la composante perpendiculaire de la vitesse ( $\partial w / \partial z$ ) peut être déduite à l'aide de l'équation de continuité pour fluides incompressibles et peut être exprimée de la façon suivante :

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0 \quad 4-1$$

et donc,

$$\frac{\partial w}{\partial z} = -\frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial v}{\partial y} \quad 4-2$$

Le tenseur de contraintes ( $TC$ ) peut être représenté comme suit ((Fox & McDonald 1999), p.24) :

$$TC = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \sigma_{yy} & \tau_{yz} \\ \tau_{zx} & \tau_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix} \quad 4-3$$

où  $\sigma$  représente une contrainte normale et  $\tau$  représente le cisaillement. Ces différentes contraintes sont représentées à l'aide d'un élément de volume, tel qu'à la Figure 4-4. Une fois les contraintes normales et de cisaillement déterminées, les valeurs et les vecteurs propres peuvent être calculés pour chaque élément de volume, résultant en une forme simplifiée du tenseur de contraintes de l'équation précédente où seulement des contraintes normales  $y$  apparaissent, simplifiant ainsi la formulation. La valeur maximale de cisaillement fut calculée comme  $(\sigma_{\max} - \sigma_{\min})/2$  où  $\sigma_{\max}$  et  $\sigma_{\min}$  sont les valeurs propres. Ces contraintes de cisaillement sont à un angle de  $45^\circ$  des contraintes normales ( $\sigma$ ), dans la direction de l'écoulement, parallèles à la surface élémentaire  $d(A)$ .

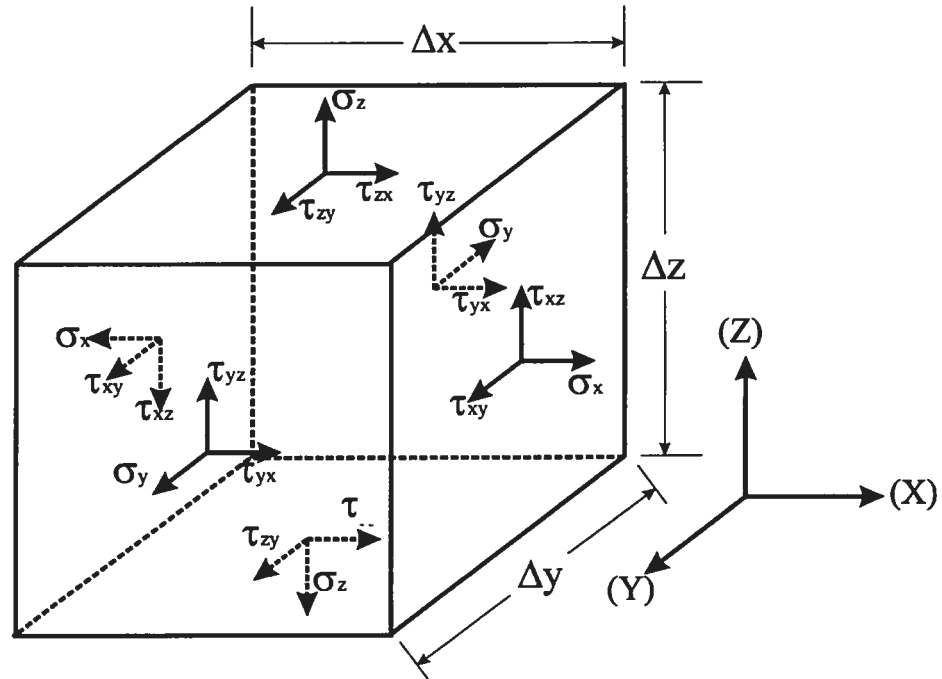


Figure 4-4 : Contraintes sur un volume élémentaire

Représentation des différentes composantes du tenseur de contraintes sur un volume élémentaire  $\Delta V$ . Notez que les contraintes normales  $\sigma$  sont perpendiculaires à la surface sur lesquelles elles sont appliquées alors que les contraintes de cisaillement sont parallèles à la surface. Notez de plus que le système de coordonnées est appliqué à notre système d'expérimentation, où les plans d'observations se situent sur le plan  $(xy)$  alors que la hauteur du laser est représentée par la coordonnée  $(z)$ . Le premier indice des contraintes représente le plan alors que le second indice représente la direction.

Les contraintes de cisaillement peuvent être calculées à partir des gradients de vitesses<sup>4</sup> :

$$\tau_{xy} = \tau_{yx} = \mu \left( \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} \right) \quad 4-4$$

$$\tau_{yz} = \tau_{zy} = \mu \left( \frac{\partial w}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial z} \right) \quad 4-5$$

<sup>4</sup> Fox & McDonald, Introduction to fluid mechanics, p.223

$$\tau_{zx} = \tau_{xz} = \mu \left( \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x} \right) \quad 4-6$$

alors que les contraintes normales sont obtenues par les équations suivantes<sup>5</sup> :

$$\sigma_{xx} = -p - \frac{2}{3} \mu \nabla \cdot \bar{V} + 2\mu \frac{\partial u}{\partial x}; \quad 4-7$$

$$\sigma_{yy} = -p - \frac{2}{3} \mu \nabla \cdot \bar{V} + 2\mu \frac{\partial v}{\partial y}; \quad 4-8$$

$$\sigma_{zz} = -p - \frac{2}{3} \mu \nabla \cdot \bar{V} + 2\mu \frac{\partial w}{\partial z} \quad 4-9$$

---

<sup>5</sup> Fox & McDonald, Introduction to fluid mechanics, p.223

## 5 ARTICLE I : BIOMÉCANIQUE DE RUPTURE DE PLAQUE

### UNE APPROCHE GLOBALE

<sup>1</sup>Brunette, J. PE, MSc; <sup>2</sup>Mongrain, R. PE, PhD; <sup>1</sup>L'Allier, P. MD; <sup>3</sup>Bertrand, O.F, MD, PhD; <sup>1</sup>Grégoire, J. MD; <sup>1</sup>Tardif, J.C, MD;

1 Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada

2 Université McGill, Montréal, Québec, Canada 3 Institut Cœur Poumon de Québec

**Journal of Clinical Engineering**

**Volume : 28**

**Issue : 3**

**pp. 163-173**

**September 2003**

**Mots clés** : Rupture de plaque, Vulnérabilité, Mécanique des fluides, Élastographie, Interface fluide-structure, Modélisation par éléments finis, Analyse numérique.

La présente section révisé les différentes forces agissant sur la plaque. Les différentes contraintes présentes dans l'artère y sont aussi décrites. Elle inclut aussi une revue de littérature des différents modèles existants d'artères coronaires et des différentes hypothèses d'écoulement. L'article suggère une approche globale de modélisation incorporant l'acquisition d'images, l'analyse des propriétés mécaniques tissulaires, l'impact physiologique des contraintes et le besoin clinique pour ce genre d'analyse.

**Contribution de l'étudiant.** :

Le choix du sujet, la conception ainsi que la rédaction de cet article furent réalisés par l'étudiant. Les autres auteurs, essentiellement médecins, ont contribué en donnant leur opinion dans le cadre d'un besoin clinique et des impacts physio-pathologiques. Dr. Mongrain aura de plus vérifié les notions de biomécanique. Dr. Tardif aura, en plus de son opinion comme cardiologue, assuré la qualité de l'article dans son ensemble.

# Journal of Clinical Engineering

VOLUME 28

NUMBER 3

JULY/SEPTEMBER 2003

---

<b>FEATURE ARTICLES</b>	The Application of HACCP in Clinical Engineering ..... 158 by <b>William A. Hyman</b>
	Biomechanics of Plaque Rupture: A Global Integration Approach ..... 163 by <b>Jean Brunette, Rosaire Mongrain, Philippe L'Allier, Olivier François Bertrand, Jean Grégoire, and Jean-Claude Tardif</b>
	Functional Evaluation of Pulse Oximeter Simulators ..... 174 by <b>Natasha Stabile and Karen J. Reynolds</b>
	Journal of Clinical Engineering Roundtable: Debating the Medical Device Preventive Maintenance Dilemma and What is the Safest and Most Cost-Effective Remedy ..... 183 by <b>Tim Baker</b>

---

<b>DEPARTMENTS</b>	<i>From the Editor's Desk</i>	Hyman
	<i>Washington Scene</i>	Geller
	<i>Accreditation &amp; Clinical Engineering</i>	Keil
	<i>From the Tech's Bench</i>	Cram
	<i>IT Topics</i>	Grimes



LIPPINCOTT WILLIAMS &amp; WILKINS

**ARTICLE I****BIOMECHANICS OF PLAQUE RUPTURE :  
A GLOBAL INTEGRATION APPROACH**

<sup>1</sup>Brunette, J. PE, MSc; <sup>2</sup>Mongrain, R. PE, PhD; <sup>1</sup>L'Allier, P. MD; <sup>3</sup>Bertrand, O.F,  
MD, PhD; <sup>1</sup>Grégoire, J. MD; <sup>1</sup>Tardif, J.C, MD;

<sup>1</sup>Montreal Heart Institute, <sup>2</sup>McGill University, <sup>3</sup>Québec Heart-Lung Institute

**Journal of Clinical Engineering****Volume : 28****Issue : 3****pp. 163-173****September 2003****Corresponding author :**

Jean-Claude Tardif, MD

Intravascular Ultrasound Laboratory

Montreal Heart Institute,

5000 rue Bélanger

Montreal, Qc, Canada, H1T 1C8

Tel : (514) 376-3330, ext : 3564

Fax : (514) 593-2500



## 5.1 Summary

Myocardial infarction is mainly a process resulting from the rupture of the plaque protective fibrous cap in response to mechanical forces and physiological activity. A 3D model can be obtained from intravascular ultrasound (IVUS) images along with the mechanical properties of the coronary arterial wall evaluated from elastography. Finite element analysis of both fluid and wall and their interaction can then be performed to evaluate plaque vulnerability and to select patients at higher risk who should undergo more aggressive therapies. This paper presents the integration of intravascular imaging into the plaque rupture biomechanics study.

## 5.2 Abstract

Myocardial infarction is mainly a process resulting from the rupture of the plaque protective fibrous cap in response to mechanical forces and physiological activity. Exposure of the blood to the pro-thrombotic content of the atheroma may result in the formation of a clot. A mechanical event is generally the trigger of a plaque rupture, where the plaque can no longer bear the different stresses. Plaque vulnerability to rupture can be evaluated with a finite element analysis on a 3D model, obtained from intravascular ultrasound (IVUS) images, along with the mechanical properties of the coronary arterial wall evaluated from elastography analysis. Finite element analysis of both fluid and wall and their interaction can be performed to evaluate plaque vulnerability and to select patients at higher risk who should undergo more aggressive therapies. This article presents the integration of intravascular imaging into the plaque rupture biomechanics study.

Keywords : Plaque rupture, Plaque vulnerability, Computational fluid dynamics, Elastography, Fluid to wall interface, Finite element modeling.



### 5.3 Introduction

Thrombosis associated with a fissured atherosclerotic plaque is the most common cause of acute coronary syndrome (ACS) (Lee *et al.* 1991). Rupture of the plaque fibrous cap allows direct contact between the blood and the pro-aggregative content of the atheroma, resulting in an inflammatory process and thrombus formation (Lee *et al.* 1991). Whereas it was previously believed that the percentage of obstruction was the main prognosis factor for lesion vulnerability, it has been demonstrated that the content of the plaque is more important when it comes to evaluating plaque vulnerability. Indeed, plaques causing less than 50 % stenosis on angiography are known to be the most vulnerable (Kullo *et al.* 1998) and their vulnerable nature is often difficult to detect upon the sole basis of angiography because, among other factors, of positive remodeling (Glagov *et al.* 1987) and lack of truly normal reference segment (Tardif & Lee 1998). High-risk plaques usually demonstrate a large lipid pool and a thin fibrous cap. The fissuring of the plaque is ultimately a biomechanical process where the mechanical properties of the plaque are not sufficient to cope with the different mechanical forces resulting from the blood circulation. However, the characteristics of the plaque such as the level of ongoing inflammation and its content are largely responsible for its vulnerability. It has been suggested that seventy-five percent of infarcts are caused by fissuring whereas twenty five percent are caused by erosion (Kullo *et al.* 1998; Naghavi *et al.* 2001). However, infarcts can be caused by thrombus, spasm, embolus, or microvascular constriction (Maseri 1996). It is possible to obtain a three-dimensional (3D) model from the segmentation of the different layers and inclusions of the arterial wall and plaque (von Birgelen 1997). A model can be characterized with real mechanical properties obtained by means of an elastography study of in vivo intravascular ultrasound (IVUS) images. IVUS has been presented by Bom *et al.* in 1972 but then improved significantly with better image quality and miniaturization of the piezo electric transducers (Finet *et al.* 1994). IVUS provides additional information on the arterial wall that cannot be obtained with the traditional angiographic examinations. Once such 3D model is obtained, a finite element analysis can be utilized to evaluate the

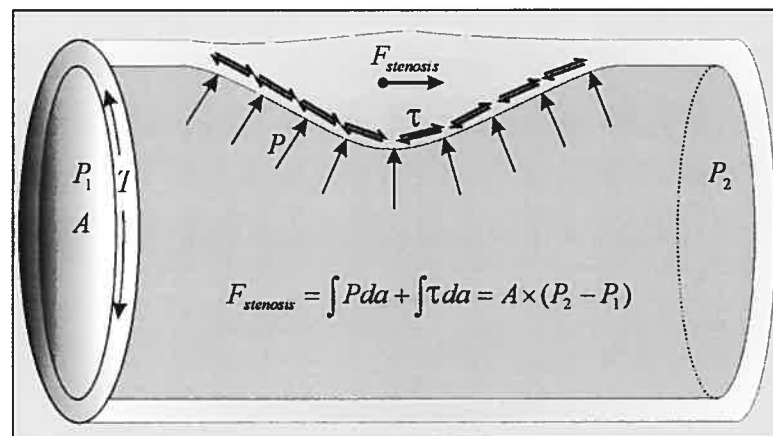
different stresses over the model. Consideration of local mechanical properties of tissues can allow for the identification of fissuring potential and the vulnerability of a given plaque. This paper presents a global integration synergistic of different techniques including elastography, computational fluid dynamics (CFD), finite element modeling (FEM) analysis of the arterial wall and fluid-to-wall interaction, using intravascular images as a source of information to determine the artery geometry and mechanical properties for further investigation of the plaque vulnerability. It also introduces our ongoing work on a global mechanistic approach to plaque rupture.

## 5.4 Biomechanics Basics

Stress can be defined as a level of force over a surface, and can be stated by the following equation  $\sigma = F/A$ , where  $\sigma$  represents the stress (dynes/cm<sup>2</sup>),  $F$  is the force (dynes = g-cm/s<sup>2</sup>) and  $A$  is the area (cm<sup>2</sup>). Biological tissues modify their geometry, by means of strain, when they are under sufficient stress. The relation between stress and strain can be expressed by Hooke's law as follow :  $\sigma = E \epsilon$ , where  $E$  is Young's modulus and represents the elastance (dynes/cm<sup>2</sup>), and  $\epsilon$  is the strain (%) which represents the percentage of elongation due to the stress. However, this equation is a simplified version of a more general but complex viscoelastic material law, incorporating a temporal term for the viscous behavior. Young's modulus is inversely proportional to the elasticity of a material. In other words, for a specific stress, the strain increases as Young's modulus decreases. When applied to atherosclerosis, it means that a plaque can fissure when the stress goes above the limit that it can support. Stresses resulting from blood circulation can be divided into three types : circumferential stress, pressure gradient stress and wall shear stress (Figure 5-1). The equation of energy conservation of a perfect fluid (no viscous losses) as stated by Bernoulli is the following :

$$E = P_1 + \rho gh_1 + \frac{1}{2} \rho U_1^2 = P_2 + \rho gh_2 + \frac{1}{2} \rho U_2^2 \quad 5-1$$

where  $E$  is the total energy, which remains constant for an adiabatic flow and if no work is done,  $P$  is the static pressure,  $\rho gh$  is the potential gravitational energy,  $\rho$  is the density,  $g$  is the gravitational constant ( $981 \text{ m/s}^2$ ) and  $h$  is the elevation,  $\frac{1}{2}\rho U^2$  is the kinetic energy, also called dynamic pressure, and  $U$  is the fluid velocity. If we assume that the elevation along a plaque remains constant, this equation states that any increase in pressure energy will lead to an equivalent decrease in kinetic energy. This concept is important for the understanding of the blood fluid dynamics through an atherosclerotic artery, where velocities increase and pressures decrease at the stenosis, and where the opposite phenomena occurs immediately downstream from the plaque. Therefore, there is an energy transfer between pressure and velocity.



*Figure 5-1 : Blood forces on the artery wall*

*Schematic of the principal forces over an artery model under physiological perfusion. Three principal types of forces can be identified : the circumferential forces ( $T$ ), the pressure gradient forces ( $P$ ) and the shear forces ( $\tau$ ). These forces along with the mechanical properties of the plaque (that can be determined by elastography) may result into a myocardial infarct by means of plaque rupture and occlusive thrombus formation.*

## 5.5 Circumferential stress

Circumferential stress is well documented in the literature. Most of the studies investigating circumferential stress involve inflating pressure during angioplasty or evaluation of plaque fissure location. Studies about circumferential stress usually do not incorporate either blood dynamics or fluid-to-wall interface effects. One can approximate circumferential stress in a cylinder wall with Laplace's law, even though there are significant limitations to this approach. Laplace's law can be stated as follows :  $\sigma = Pr/h$  where  $\sigma$  represents the circumferential stress (dynes/cm<sup>2</sup>),  $P$  is the static blood pressure (dynes/cm<sup>2</sup>),  $r$  is the artery radius (cm) and  $h$  is the wall thickness (cm). Laplace's law is frequently used in various studies as a first approximation. It is a simplified version of the general law of membranes under pressure. This approximation considers that the wall thickness is small as compared to the diameter of the artery and that the wall is isotropic and uniform (Comolet 1984), and is therefore inadequate for any realistic mechanistic approach. Finite element modeling (FEM) can approximate the different stresses much more precisely than conventional approaches but also requires much computational resources as a function of the number of sub-units (elements) generated and the required precision. The total pressure of the blood includes a static and a dynamic part. The static pressure is the one when velocity of the blood is neglected whereas the dynamic pressure is the kinetic pressure, as expressed in the Bernoulli equation. The force due to static pressure over a unit area is normal to the surface and is equilibrated by the circumferential force and, to a certain extent, by the surrounding tissues in which the artery is embedded. The various tissue structures surrounding the artery do indeed create compression forces that tend to counteract the circumferential stretching effect of blood pressure. The dynamic pressure direction is not necessarily normal to the surface but depends on the direction of the fluid velocity with respect to the wall. Circumferential wall stress has been approximated to evaluate coronary artery compliance by investigating the pressure/vessel area ratio (William *et al.* 1999) but these values corresponded to the overall elasticity of the artery, using the Laplace approximation, and therefore did not give any information on local mechanical

properties of the vessel wall and inclusions. Cheng *et al* investigated circumferential stress in atherosclerotic lesions by means of finite element analysis in order to evaluate the correlation of plaque fissuring with high circumferential stress (Cheng *et al.* 1993). They did not consider blood dynamics but static pressure only, with three types of mechanical properties for the whole plaque model. Their findings suggested that locations of stress concentration coincided closely with rupture sites and that the magnitude of these stresses were much higher than those in stable plaques. Finet *et al* investigated plaque fracture with finite element analysis in the angioplasty setting (Finet *et al.* 2000). They found that the increase in pressure load does not change the localization of the maximum circumferential stress. Three values of mechanical properties were used for the model. Loree *et al* demonstrated with their finite element model that the circumferential stress increased rapidly along with a decrease of the fibrous cap thickness, whereas an increase in stenosis severity decreases peak stress (Loree *et al.* 1992), thus confirming that most vulnerable plaques are not angiographically severe. Lee *et al* segmented histologic sections of diseased arteries into four types of tissues (normal, fibrous, calcified and lipid-laden) and investigated the correlation between matrix metalloproteinase (MMP) and elevated stress location, as evaluated by finite element analysis of circumferential stress. Their findings suggested that MMP expression might be a response to mechanical stress (Lee *et al.* 1996).

## 5.6 Pressure gradient stress

The pressure gradient stress on a stenosis results from the fact that pressure on one side of the stenosis is higher than on the other side, therefore creating a pressure differential that can be integrated over the stenosis area to give a force. The pressure gradient over the stenosis causes some energy losses into heat, because of the viscosity. This type of stress may create longitudinal forces on the plaque, a factor that has been largely neglected in the literature. Indeed, there is little information on the effect of pressure gradient stress on the plaque. However, it has been stated that transstenotic pressure losses begin to develop at 80 % reduction in flow area, with an

exponential increase at around 90 % obstruction (Kimball *et al.* 1989). This would mean that pressure gradient forces have more impact as stenosis severity increases, whereas it is more negligible over less severe lesions. Since most infarct-related plaques usually cause less than 50 % diameter stenosis (Little *et al.* 1998; Fuster *et al.* 1990), it is possible that pressure gradient forces do not play a significant role in the vulnerability of a given plaque. Other factors such as stenotic segment length, exit angle and blood viscosity may however significantly influence transstenotic hemodynamics. Transstenotic pressure measurements by means of pressure catheters may be hampered by flow obstructions caused by the catheter (Banerjee *et al.* 2000). Although transstenotic pressure gradients have been investigated before (Anderson *et al.* 1986), their impact in terms of stress over coronary lesions has been neglected and remains a relatively unexplored domain.

## 5.7 Wall shear stress

The third type of stress in coronary arteries is wall shear stress. It results from the shear force of blood friction on the inside boundary of the artery, due to blood viscosity and wall surface porosity, permeability and micro-geometric irregularities. The shear stress is determined by multiplying the shear rate (velocity gradient) by the blood viscosity. Shear stress influences thrombotic cascade and platelet derived growth factors (PDGF), which induce monocytes chemotaxis (Braunwald *et al.* 2001) and further pinocytosis, smooth muscle cell proliferation and potential for subsequent vessel narrowing (Slack *et al.* 1993). Shear stress can be integrated over the plaque surface to give a longitudinal drag force applied on the plaque. This type of stress has been largely covered in the literature, but only under a local physiological approach of the endothelial cells, whereas it has been neglected when considering it under a global mechanical point of view. There has been growing enthusiasm in the last two decades to investigate shear stress because endothelium is now clearly identified as a very active organ which is highly sensitive to shear stress, and because the shear stress-endothelium interaction is believed to play an important role in plaque initiation and development. Endothelial cells also modify their geometrical

arrangement in order to elongate along the flow and flatten under high shear stress as compared to a more circular shape of unstressed cells (Zhao *et al.* 1995). This phenomenon increases intercellular space under low shear, therefore increasing permeability to flow particles and their internalization (Shaaban & Duerinck 2000; Gibson *et al.* 1993; Friedman 1990). Atherosclerosis is often associated with endothelium dysfunction (Bauters 1999). The endothelial cells shear stress sensitivity is believed to be activated through stretch-sensitive channels. Cellular response to mechanical stress appears to involve an interplay between structural elements and biochemical second messengers. Cell surface proteins and extracellular matrix, linked by transmembrane proteins to the cytoskeleton, activate ion channels and enzymes by mechanical deformation (Davies & Tripathi 1993). The most compelling evidence implicates F-actin microfilaments as the principal transmission structure. It has been suggested that atherosclerosis may be initiated at low shear stress locations (Krams *et al.* 1997), or in areas of high shear stress variations (Yamaguchi 1999; Shaaban & Duerinck 2000; Zarins *et al.* 1983). It also has been suggested that wall thickening may be a process by which the artery decreases its lumen area to increase the shear (Friedman 1990). Atherosclerosis develops more along low shear stress locations such as at the inside wall of bends and outside wall of bifurcations (Asakura & Karino 1990). The primary effect of curvature on fluid dynamics is to skew the flow toward the outside of the curve (Nosovitsky *et al.* 1997). Diameter ratio in bifurcations and angle of curvature are also important factors for wall shear stress (Moore *et al.* 1999b). In addition, it has been suggested that coronary arteries, which naturally bend along the surface of the pericardium, develop atherosclerosis more frequently on the inside of the bend, where velocities are lower and therefore where shear stresses are also lower (Sabbah *et al.* 1986; Tsutsui *et al.* 1998). Elevated shear forces associated with acutely narrowed arterial segments may cause intimal damage sufficiently severe to cause plaque rupture (Gertz & Roberts 1990). The wall shear stress does not increase monotonically with the degree of stenosis since there is a non-linear balance between the increase in wall shear stress due to increasing velocity, in order to satisfy mass conservation, and its decrease due to reduction of flow rate through the vessel induced by its increased resistance (Lorthois *et al.* 2000).

The low fluid velocity, and therefore low shear stress, may provide favourable conditions to prolonged interaction and adhesion of circulating elements onto the endothelium, which are the most important steps for internalization of the particles by the endothelial cells by means of endocytosis and junctional infiltration (Asakura & Karino 1990). Platelet deposition is maximum in areas of flow recirculation and reattachment and minimum in locations of high shear and separation (Shoephoerster *et al.* 1993). Platelet, plasma proteins and lipid deposition may also be favoured by radial impingement of the blood streamlines (Karino & Goldsmith 1984). Platelets and monocytes may have greater opportunity to interact for longer period with the endothelial cell and release platelet derived growth factors. Either low or very high shear stress, or flow disturbance, have been suspected to promote different pathologies, whereas physiological shear stress (10-70 dynes/cm<sup>2</sup>) is atheroprotective (Feldman & Stone 2000). Some studies demonstrated an average shear stress of 95 dynes/cm<sup>2</sup> and maximum as high as 400 dynes/cm<sup>2</sup> for a 25 % stenosis and a Reynolds number (Re) of 553 (Daly *et al.* 1976), and 600 dynes/cm<sup>2</sup> (steady flow) for a carotid bifurcation with a Re of 1200 (Zarins *et al.* 1983). This atheroprotective effect is mediated through a decreased expression of vasoconstrictors, paracrine growth factor, inflammatory mediators, adhesion molecules, oxidants, and elevated production of vasodilators, growth inhibitors, fibrinolytics, antiplatelet factors, and antioxidants (Malek *et al.* 1999). It is believed that exercise would be atheroprotective by means of an increase of the shear stress. Indeed, cardiac output may increase as much as 6 times and coronary flow may increase as much (Asakura & Karino 1990). An increasing amount of investigations have demonstrated evidence that low shear stress may be responsible for the development of atherosclerosis (Hofer *et al.* 1996).

## 5.8 Fissuring of the plaque

Different analyses of either fluid dynamics or wall stress have been performed but the incorporation of both along with an interaction between them (fluid-to-wall interface) in a three-dimensional model, with the different arterial layers and the different inclusions within the plaque, having real respective mechanical properties, remain an



unexplored field. Most CFD studies were performed to investigate the shear stress over different geometries. Other techniques were used to evaluate flow patterns and shear stress such as contrast agent clearing (Sabbah *et al.* 1984), laser Doppler anemometry (Friedman *et al.* 1987; Bargeron *et al.* 1988), hydrogen bubble flow tracking (Zarins *et al.* 1983) and particle image velocimetry (PIV) with (Bluestein *et al.* 1997) or without laser and digital image processing (Asakura & Karino 1990; Kirpalani *et al.* 1999). Karino *et al.* developed a very elegant technique to make vessels transparent, therefore allowing flow particle velocimetry (Karino & Motomiya 1983). Most of these investigations were aimed at evaluating the relation between shear stress and the development of atherosclerosis. Stenosis (Siebes *et al.* 1996; Banerjee *et al.* 2000; Bluestein *et al.* 1997; Wentzel *et al.* 2000), bifurcations (Bargeron *et al.* 1988; Friedman & Ehrlich 1984; Perktold *et al.* 1991b; Tasciyan & Banerjee 1993; Zarins *et al.* 1983), aneurysms (Taylor & Yamaguchi 1994), S shaped (Banerjee & Cho 1992; Smedby *et al.* 1995) and revascularized segments with stents (Wentzel *et al.* 2000) are the most frequent types of vascular geometries found in the literature. Other authors have investigated plaques by means of finite element analysis to be able to predict fissure location and inflation pressures for percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Indeed, the predominant mechanism of PTCA is rupture of the plaque surface (Lee *et al.* 1993), since it allows further plaque redistribution and vessel enlargement. They segmented a few types of tissues (typically two or three), which were associated with theoretical mechanical properties. Flow dynamics was not considered because the end point was not the evaluation of plaque vulnerability but rather balloon inflation pressure, and because there is a total vessel occlusion during balloon inflation. However, when it comes to evaluating plaque vulnerability, the blood flow dynamics should be taken into account and mechanical properties should be evaluated for each individual plaque and in a continuous fashion, where every unit of area is characterized with its own mechanical properties. The atherosclerotic artery includes plaque that may contain different inclusions, such as lipid, fibrosis, calcium, or any combination of these. These inclusions have different mechanical properties and therefore different inhomogeneities can be observed throughout the wall. Often, these inclusions are not

clearly delimited but heterogeneous. Lipid pools have soft mechanical properties whereas calcified inclusions are very stiff. Since lipids are unable to support large stresses, they transfer the load to structures in their vicinity, therefore creating stress concentration due to mechanical discontinuities. Shoulders of the plaque are common sites of rupture (Gyongyosi *et al.* 1999; Richardson *et al.* 1989; Thomas 1994). These regions with high stress values in conjunction with fatigue may hamper the capacity of those tissues at resisting to fissure. When the ratio of stress to the mechanical properties is too high, fissuring may result and the disrupted endothelium allows the blood to be in direct contact with the highly thrombogenic content of the atheroma. The plaque rupture is therefore generally triggered by a biomechanical event, itself resulting from a combination of stress, mechanical properties and physiology, and may result into a myocardial infarct (MI) by means of occlusive thrombus formation. However, the thrombus may spontaneously dissolve by thrombolysis, or embolize.

## 5.9 3D model and fluid to wall interface

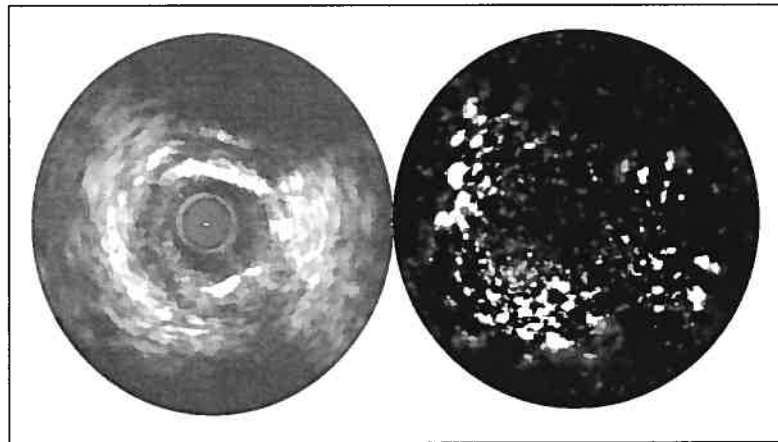
A three-dimensional reconstruction can be obtained from the segmentation of IVUS images of an atherosclerotic coronary artery acquired with an automatic pullback (Roelandt *et al.* 1994; Rosenfield *et al.* 1991). The reconstruction of IVUS images may be performed in conjunction with biplane angiography (image fusion) in order to consider the IVUS catheter trajectory into the tortuosity of the coronary arteries (Reiber *et al.* 1998). To avoid artefacts due to the cyclic motion of the heart, images must be gated at end-diastole (Feldman & Stone 2000). It is also during diastole that maximum lumen area is obtained, since coronary artery blood flow is maximum at that time of the cycle, as opposed to all other arteries. The segmentation coordinates can be transferred from a conventional medical segmentation software to a modeler that reproduces the geometry of the artery in a format that can then be exported by standard computer aided design (CAD), like «IGES» format, to a mesher. The mesher divides the structure into a large number of subelements (mesh). Once the meshing of the structure is created, it can be exported to a solver, whose function is to analyse and resolve the different mechanical variables. Two types of analysis can be

performed, namely computational fluid dynamics (CFD) of the blood, and finite element modeling (FEM) of the wall structure. CFD allows the study of the mechanics of circulating blood whereas FEM analyses the mechanics of the arterial wall and plaque. Unfortunately, most studies have analysed either wall structure or fluid dynamics separately, despite the fact that they are closely related and interact with each other. Optimal evaluation of plaque vulnerability should therefore incorporate both, in order to provide more realistic information. Fluid to wall interface is complex, requiring both high-end hardware and software, and is a recent feature in finite element package. Even though there is already a very small number of precursors (Bathe & Kamm 1999), fluid-structure interaction in coronary arterial mechanics remains relatively unexplored. Pressure and velocity can be determined once boundary conditions over the 3D model, such as inlet and outlet pressure and velocity profile, are set. The result of the computational analysis of the fluid can then be utilized as the boundary conditions of the wall structure analysis by finite element analysis. The different forces resulting from the pulsatile three-dimensional blood flow will create structure displacement along the cardiac cycle. Flow parameters also change along the cardiac cycle and this results in a complex interaction between the flow and the structure. The combination of both wall and fluid parameters along the cardiac cycle is extremely demanding on computer resources when it comes to equation solving and more than one day of computing is often required. Iterative resolution is necessary where the fluid dynamics must be calculated and transferred to the wall analysis with its change in shape. Then, these changes must be considered to recalculate fluid dynamics. Every step of this method is itself an iterative process that must converge until residuals reach a predetermined limit.

## 5.10 Mechanical properties

Unfortunately, most previous studies using finite element modeling (FEM) of the plaque have considered a small number of subregions having specific mechanical properties. Therefore, three or four inclusions in plaque were at best segmented and theoretical mechanical properties were associated with those regions. We believe that

the mechanical properties of the 3D model should be evaluated from in vivo images by means of elastography. Elastography is a concept similar to palpography by which the different structure displacements resulting from a pressure variation are observed (Cespedes *et al.* 2001). Although the lumen can increase up to 10 % along the cardiac cycle (Shaaban & Duerinck 2000), much smaller displacements are necessary to obtain accurate cross-correlation between images.



*Figure 5-2 : Elastography*

*IVUS image (left) and corresponding elastography (right) showing the relative displacement of the different structures. One can observe calcified tissue with distal shaded area at 1 and 5 o'clock on IVUS image whereas corresponding displacement is very low (dark area) on the elastography image, obtained after 1000 iterations from modified Horn & Shunk approach. In contrast, softer tissues located from 6 to 11 o'clock demonstrate structural displacement (bright area) and therefore higher elasticity (lower Young's modulus). The mapping of the elasticity can be incorporated into the three-dimensional model prior to the finite element analysis in order to evaluate the potential for plaque rupture.*

Cross-correlation between images allows for the evaluation of the displacements of all the structure and, if the pressure differential is known, the resolution of the inverse problem can reveal the mechanical properties (de Korte *et al.* 2000; Ophir *et al.* 1997). The concept of elastography is closely related to Hooke's law where the stress is obtained from the pressure gradient between two consecutive images, the strain from cross-correlation of IVUS images, and the inverse problem from the calculation

of Young's modulus. The mechanical properties can therefore be «customized» for every subunit (single area of the mesh) of the plaque in a continuous fashion instead of being discretized to a small number of areas (Figure 5-2).

Indeed, in reality, the different tissue types are rarely pure (lipids, calcium, fibrosis ...) but rather are found as heterogeneous composites mixed together. Moreover, it is difficult to segment and identify tissue characteristics only by examination of IVUS images. When evaluating the propensity of a plaque to fissure, it may be more important to know the mechanical properties than to characterize the tissues (de Korte *et al.* 1998) or to know their chemical composition (Dalager-Pedersen *et al.* 1998). Therefore, it is unrealistic for a large percentage of cases to consider tissues as homogeneous and to segment them into a finite series of discrete inclusions. Tissues should be considered as heterogeneous composites without any specific border, as a continuous complex in which every unit of area has its own biologic composition and mechanical properties. Knowledge of the mechanical properties obtained from elastography should be incorporated into any model in order to evaluate the mechanic behavior of the plaque. An understanding of plaque rupture implies an understanding of the mechanical properties of atheromatous tissues and in particular of the fibrous cap (Lee *et al.* 1991).

## 5.11 Model hypothesis

Some studies consider the blood as an incompressible, isotropic, and homogeneous fluid with constant viscosity and density (Inzoli *et al.* 1996). The arterial wall is usually thought to be a rigid, homogeneous structure, and a two-dimensional approach is generally chosen over a three-dimensional one. Let us discuss briefly these approximations.

### 5.11.1 Newtonian versus non Newtonian

Most of the previous studies consider the blood as a Newtonian fluid (Hoogstraten *et al.* 1996). The impact of assuming a Newtonian flow, as compared to a non-

Newtonian one, does not imply considerable differences on the flow characteristics (Strony *et al.* 1993) but may lead to local differences (Xu *et al.* 1992). Indeed, blood is not a homogeneous fluid, mostly because of red blood cells (Enden & Popel 1994). The behavior of the blood becomes more Newtonian as the artery becomes bigger. However, a non-Newtonian flow demonstrates a shorter duration of the reversed flow (Perktold *et al.* 1991a) and higher absolute value of wall shear stress (Banerjee *et al.* 1991; Lou & Yang 1992). Nevertheless, even if blood is non-Newtonian, its non-Newtonian components do not affect the magnitude of the wall shear stresses in arterial conditions (Lorthois *et al.* 2000), unless the Reynolds number is lower than 100 (resting condition) (Cho & Kensey 1991). Therefore, most studies assume coronary artery blood flow to be Newtonian.

#### 5.11.2 Reynolds number

The Reynolds number ( $Re$ ) gives the ratio of inertial to viscous forces.  $Re$  is usually between 250 and 800 for coronary arteries. Values as high as 1600 (Thiriet *et al.* 1992) for aortic bifurcation, 3600 (Bluestein *et al.* 1997) for a 10 mm artery, or as low as 4 (Bargeron *et al.* 1988) for coronary arteries have been reported.

#### 5.11.3 Pulsatile versus steady flow

Whereas most of the studies consider a steady flow, the pulsatility of the blood flow along the cardiac cycle has to be considered in order to obtain a realistic model. Neglecting pulsatility is not without drawbacks since it ignores the important effects of flow acceleration and deceleration (Hoogstraten *et al.* 1996). Some researchers model the phasic flow as sinusoidal but physiological pulse gives a very different flow pattern (Tutty 1992) with potential reverse flow.

#### 5.11.4 Rigid versus elastic wall

Most of the previous studies assumed a rigid arterial wall because of the difficulties of identifying a simple and accurate mathematical expression of the mechanical behavior of the plaque (constitutive equations) and of considering a fluid-to-wall

interface (Xu *et al.* 1992). Elastic properties can however be incorporated and a few studies have been done in this direction. The recent improvements of computation fluid dynamics software have now permitted to account for interactions between fluid and wall by means of iterative resolutions (FIDAP/FLUENT). Compliance seems to reduce the overall extension of reversed flow and lead to skewed axial velocity profile (Hofer *et al.* 1996). The flexibility of the viscoelastic wall is believed to smooth out the peaks of pulsatile flow, therefore of shear stress, and diminishes flow resistance, pressure drop (Lou & Yang 1993) and flow separation (Perktold *et al.* 1994) whereas flexibility of the stenosis is believed to increase resistance and pressure drop for others (Siebes *et al.* 1996). However, effects of elasticity on shear stress is mainly periodic and does not affect time-average shear stress (Krams *et al.* 1997), even though time-dependent shear stress may be more important than time-averaged shear stress from a physiological point of view. Indeed, a high shear stress for a short duration can cause significant platelet stimulation whereas the same stress for an additional increment of time can cause relatively less stimulation (Bluestein *et al.* 1997).

#### 5.11.5 Inlet flow pattern

Boundary conditions of flow profile at the inlet of the model are generally modeled with a Poiseuille parabolic profile. However, a uniform velocity profile does not significantly affect the flow pattern and shear stress distribution at the region of interest (Ilegbusi *et al.* 1999). A distance of 10 times the diameter, proximal to the lesion, is usually considered sufficient in the model to obtain a fully developed flow (Inzoli *et al.* 1996).

#### 5.11.6 2D versus 3D

Two-dimensional models are usually preferred over the three-dimensional models because they are much less demanding on computational resources. Some three-dimensional models are considered axisymmetric for simplification purposes. However, wall shear stress direction and magnitude cannot be fully predicted unless

the computational methods are extended to three-dimensional flows (Zarins *et al.* 1983). Therefore, a two-dimensional approach may hamper the precision of the results.

#### 5.11.7 Uniform wall versus complex architecture

Consideration of the different regions of the wall, including the layers (intima, media, adventitia) as well as the different inclusions in the plaque, such as lipid pools and calcified areas, represent a great advance in the modeling of an artery. Not only the integration of the different mechanical properties may improve our understanding of the global mechanical behavior of the plaque but it may also allow to take into account concepts like stress concentration. Even though the labor-intensive segmentation of layers and inclusions can be done (Holzapfel *et al.* 2000), consideration of continuous changes of properties over the entire plaque is preferable than segmentation of a few inclusions.

#### 5.11.8 No slip condition

It is generally assumed that the blood does not slip on the artery and that it behaves as a Newtonian fluid. The Casson model considers the permeability of the vessel wall and its number represents the level of the non-Newtonian behavior due to red blood cells. It has been shown that there is an inverse relationship between flow resistance and slip parameter for all values of Casson number (Das & Batra 1995).

### 5.12 Clinical relevance and requirements

There are two main clinical interests in the ability to predict the mechanical behavior of the coronary artery and plaque. The first one is to evaluate the risk of spontaneous rupture of a plaque, and the second one is to get insights before percutaneous coronary interventions.



### 5.12.1 Identification of the vulnerable plaque

Knowledge of the plaque vulnerability may allow determining the level of intensity of medical therapy and lifestyle changes or the need for surgical revascularization or percutaneous coronary intervention (PCI). This way, patients who have stable plaques may avoid unnecessary invasive procedure and the associated risks. This also prevents the use of resources such as time and cost associated with such procedures (cardiologist, staff, cathlab room, catheters ...). Conversely, patients who may not have been directed toward a revascularization because of the lack of angina or because of an angiographically silent disease, but who have vulnerable plaques, could be identified and directed toward a proper intervention. Those patients could therefore diminish their risk of acute cardiovascular event.

### 5.12.2 Prediction of vessel response to PCI

PCI operators are interested to get information about the plaque stiffness. Indeed, a very stiff plaque containing a high level of calcification will remain very difficult to dilate properly. The operator could therefore choose to use a rotablator, cutting balloon or laser in order to prepare the plaque for proper dilation without trying to dilate unsuccessfully. Secondly, knowledge of plaque elasticity would be useful for primary stenting in order to obtain a proper stent expansion. Also, it would be of great interest for the operator to know in advance the risk of extensive dissection proximal or distal to the PCI site. Indeed, dissection increases risks of restenosis and acute complications (Gyongyosi *et al.* 2000). Knowing the compliance can help to avoid underexpanded or overexpanded stents, which can lead to a suboptimal revascularization or dissection respectively. This is important considering that stent deployment is commonly suboptimal (Nakamura *et al.* 1994) and that at least one stent is installed in approximately 90 % of patients undergoing PCI.

### 5.12.3 Technical issues

In order to be able to investigate the blood and wall mechanics by integrating hemodynamics forces and mechanical properties of the artery and wall, a certain

amount of information is required. First, a three dimensional model must be reconstructed, therefore requiring an IVUS investigation of the region of interest. These images have to be segmented off-line to obtain the architecture of layers and inclusions. Elastography can be performed off-line without any additional clinical intervention or inclusions segmentation. Secondly, if quantitative mechanical properties are desired, the pressure at the inlet of the lesion of interest must be measured, in order to state the boundary conditions of the model. This requires a pressure-sensitive catheter that could be incorporated in the IVUS catheter, unless the lesion is located near the ostium, where pressure is systematically monitored on a routine investigation procedure through regular catheter cannulation. PTCA catheters can already be equipped with wires that can give the velocity (Ofili *et al.* 1993) or the blood pressure in real time.

Velocity or pressure are two functions which are sufficient, along with the geometry, to resolve the hemodynamics of the artery. The fact that an IVUS investigation and pressure or velocity reading are required may be a disadvantage for this technique, in terms of time and device cost. However, some PCI catheters are already equipped with IVUS probes or pressure gages. One can expect that in a near future, engineers will develop a catheter featuring IVUS, pressure and balloon, and that the required information will be systematically available. One company already offer an angioplasty balloon with a stent and IVUS capability. The challenges of incorporating many devices on the same catheter are numerous. Space into the catheter and miniaturization are some of these technical challenges. One can also expect that development of different non-invasive investigation modalities such as magnetic resonance imaging (MRI) will, in the future, give images with resolution close to that of the IVUS modality. The feasibility of complex arterial segments reconstruction after appropriate smoothing of MR imaging has already been demonstrated (Moore *et al.* 1999a).

## 5.13 Limitations

### 5.13.1 Surrounding tissues

As previously stated, tissues surrounding the artery do have mechanical consequences on the artery behavior. The smaller the vessel, the bigger the contribution of the surrounding tissues on the mechanical behavior of the artery (Comolet 1984). Therefore, consideration of a model generated from images segmentation with finite inclusions having properties evaluated *in vitro* introduces errors since it does not take into account the effect of the surrounding tissues. Conversely, consideration of mechanical properties evaluated *in vivo* from IVUS images does take into account the effect of surrounding tissues on the mechanical behavior of the plaque.

### 5.13.2 Non-linear properties

Mechanical properties are stretch-dependent and are also dependent upon the frequency of the stress (heart rate) (Dobrin 1978; Shadwick 1999). Therefore, mechanical properties should ideally be considered as a periodic function ( $\sin(\omega t)$ ) relative to the heart rate. However, this adds complexity to the model and currently available software do not offer such capability. Materials are considered to be purely elastic whereas it is known that they do have a viscoelastic behavior. Nevertheless, the linear approach is considered acceptable for the simulation of arteries under physiological pressure (Ohayon *et al.* 2001). It is however noteworthy that mechanical properties calculated from elastography does indeed take into consideration this non-linearity.

### 5.13.3 Fatigue

Fatigue is a process by which a repetitive stress can weaken the strength of materials. Considering that coronary arteries are constantly under cyclic pressure stress at a frequency of around 80 beats per minute and are also forced to follow the motion of the contractility of the heart, it is clear that fatigue may play an active role in plaque weakening and fissuring. Unfortunately, fatigue can hardly be incorporated, at this

stage of development, into a finite element analysis and this can be considered as a limitation.

#### 5.13.4 Real 3D versus multi 2D

The 3D reconstruction obtained from the tomographic IVUS images provides a model centered on the probe. However, the winding trajectory of the catheter is not taken into account. The tortuosity can be considered if biplane angiography is performed along with the IVUS investigation (von Birgelen 1997) in order to perform more realistic CFD analysis (Wahle *et al.* 2001). However, this requires the cathlab to be equipped with biplane angiography, which is not frequent, and requires more ionising radiation and off line data processing.

#### 5.13.5 Viscosity

Finally, viscosity of the blood is assumed to be constant although it is known to depend on the shear rate (Thurston, G.B. 1973).

### 5.14 Conclusion

The rupture of the plaque is the most frequent trigger of myocardial infarction, which is the leading cause of death in North America. This fissuring is the result of the different forces originating from the blood circulation in conjunction with plaque mechanical properties, which depend on the physiology of the plaque. A 3D model can be obtained from segmentation of IVUS images and the mechanical properties of the tissues can be determined with elastography in a continuous fashion instead of the segmentation of a few different regions with theoretical mechanical properties. The 3D model can then be imported into a mesher, prior to a finite element solver, in order to obtain the mechanical behavior of the coronary artery and its plaque, and to evaluate its vulnerability. Consideration of both fluid dynamics and finite element analysis of the artery and plaque along with the real mechanical properties in a continuous fashion over the whole model are mandatory for a good understanding of

the plaque vulnerability. Not only must both fluid and wall be taken into account but also the interaction between them, by means of a fluid-to-wall interface iterative approach. Our ongoing work is to develop a 3D model, having real mechanical properties obtained from IVUS images, and to study the mechanics of the plaque and blood, in order to determine the propensity of a given plaque to rupture. A multi-layer phantom with inclusions, modified from Brunette *et al* (Brunette *et al.* 2001), will allow to validate the technique.

This can be of a great utility for the understanding in general but also, in a clinical environment, to evaluate plaque vulnerability and therefore allowing a proper orientation of the patients toward a therapy adapted to their risk. This technique would allow for a better use and direction of the different clinical resources towards patients at risk. It could also allow the evaluation of the impact on plaque vulnerability of a pharmacological approach aimed at changing the physiologic nature of a plaque and therefore its mechanical properties.

Acknowledgement : The authors would like to acknowledge Drs Gilbert Gosselin, Michel Joyal and Jacques Crépeau for their opinions as cardiologists, and Mr. A. Ranga, for his different inputs.

## 5.15 Reference list

1. Anderson HV, Roubin GS, Leimgruber PP, Cox WR, Douglas JS, King SB & Gruentzig AR 1986 **Measurements of transstenotic pressure gradient during percutaneous transluminal coronary angioplasty.** *Circulation* 73 1223-1230.
2. Asakura T & Karino T 1990 **Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries.** *Circ Res* 66 1045-1066.

3. Banerjee RK, Back LH, Back MR & Cho Y 2000 **Physiological flow simulation in residual human stenoses after coronary angioplasty.** *J Biomech.Eng.* **122** 310-320.
4. Banerjee RK & Cho Y 1992 **Numerical analysis of 3D arterial flows in double curved femoral artery of man.** *Advances in Finite Element Analysis in Fluids Dynamics* **137**.
5. Banerjee RK, Cho Y & Kensey K 1991 **Effect of the non-Newtonian viscosity of blood on steady and pulsatile flow in stenosed arteries.** *ASME Winter Annual Meeting*.
6. Bargeron CB, Deters OJ, Mark FF & Friedman MH 1988 **Effect of flow partition on wall shear in a cast of a human coronary artery.** *Cardiovascular Research* **22** 340-344.
7. Bathe M & Kamm RD 1999 **A fluid-structure interaction finite element analysis of pulsatile blood flow through a compliant stenotic artery .** *J Biomech.Eng.* **121** 361-369.
8. Bauters C 1999 **Complications de la plaque athéroscléreuse.** *Rev Praticien* **49** 2087-2091.
9. Bluestein D, Niu L, Schoepfoerster RT & Dewanjee MK 1997 **Fluid mechanics of arterial stenosis : relationship to the development of mural thrombus.** *Ann Biomed Eng* **25** 344-356.
10. Braunwald E, Zipes D & Libby P 2001 *Heart disease*.
11. Brunette J, Mongrain R, Cloutier G, Bertrand M, Bertrand OF & Tardif JC 2001 **A novel realistic three-layer phantom for intravascular ultrasound imaging.** *Int J Card Imaging* **17** 371-381.

12. Cespedes E, de Korte C & van der Steen AF 2001 **Intraluminal ultrasonic palpation : assessment of local and cross-sectional tissue stiffness.** *Ultrasound Med Biol* **26** 385-396.
13. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC & Lee RT 1993 **Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerosis lesions.** *Circulation* **87** 1179-1187.
14. Cho Y & Kensey K 1991 **Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1 : steady flow.** *Biorheology* **28** 241-262.
15. Comolet R 1984 *Biomécanique circulatoire*. Paris.
16. Dalager-Pedersen S, Ravn HB & Falk E 1998 **Atherosclerosis and acute coronary events.** *Am J Cardiol* **82** 37T-40T.
17. Das B & Batra RL 1995 **Non-Newtonian flow of blood in an arteriosclerotic blood vessel with rigid permeable walls.** *J Theor Biol* **175** 1-11.
18. Davies PF & Tripathi SC 1993 **Mechanical stress mechanisms and the cell, an endothelial paradigm.** *Circ Res* **72** 239-245.
19. de Korte C, Pasterkamp G, van der Steen AF, Woutman H & Bom N 2000 **Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro.** *Circulation* **102** 617-623.
20. de Korte C, van der Steen AF, Cespedes E & Pasterkamp G 1998 **Intravascular ultrasound elastography in human arteries : initial experience in vitro.** *Ultrasound Med Biol* **24** 401-408.
21. Dobrin PB 1978 **Mechanical properties of arteries.** *Physiol Rev* **58** 397-460.

22. Enden G & Popel AS 1994 **A numerical study of plasma skimming in small vascular bifurcations.** *J Biomechanics* 116 79-88.
23. Feldman CL & Stone PH 2000 **Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque.** *Current Opinion in Cardiology* 15 430-440.
24. Finet G, Tabib A, Maurincomme E, Douek P, Roriz R, Amiel M & Beaune J 1994 **Artefacts and intravascular ultrasonography. Analysis and implications for a better reliability in the interpretation of images and measurements.** *Arch Mal Coeur Vaiss* 87 271-280.
25. Finet, G., Teppaz, P., Rioufol, G., Lagache, M., Tabib, A., and Ohayon, J. **In vivo determination of biomechanical behaviors of atherosclerotic plaques by using intravascular ultrasound and finite elements .** 1-5. 1-1-2000. Service d'hémodynamique. Hôpital Cardiologique, Lyon, France. International Workshop : Endocoronary biomechanics and restenosis. Ref Type : Conference Proceeding
26. Friedman MH 1990 **Some atherosclerosis may be a consequence of the normal adaptive vascular response to shear.** *Atherosclerosis* 82 193-196.
27. Friedman MH, Barger CB, Deters OJ, Hutchins GM & Mark FF 1987 **Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch.** *Atherosclerosis* 68 27-33.
28. Friedman MH & Ehrlich LW 1984 **Numerical simulation of aortic bifurcation flows : the effect of flow divider curvature.** *J Biomechanics* 17 881-888.
29. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ & Chesebro JH 1990 **Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis.** *Circulation* 82 II-47-II-59.



30. Gertz SD & Roberts W 1990 **Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques.** *Am J Cardiol* **66** 1368-1372.
31. Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, Sacks FM, Pasternak RC, Sandor T, Feldman CL & Stone PH 1993 **Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries.** *Arteriosclerosis and Thrombosis* **13** 310-315.
32. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavivius R & Kolettis GJ 1987 **Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.** *N Engl J Med* **316** 1371-1375.
33. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, Domanovits H, Laggner A, Weidinger F & Glogar D 2000 **Intravascular ultrasound predictors of major adverse cardiac events in patients with unstable Angina.** *Clin. Cardiol.* **23** 507-515.
34. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, Weidinger F, Domanovits H, Laggner A & Glogar D 1999 **Coronary risk factors influence plaque morphology in patients with unstable angina.** *Coronary Artery Dis* **10** 211-219.
35. Hofer M, Rappitsch G, Perktold K, Trubel W & Schima H 1996 **Numerical study of wall mechanics and fluid dynamics in end to side anasomoses and correlation to intimal hyperplasia.** *J Biomechanics* **29** 1297-1308.
36. Holzapfel GA, Schulze-Bauer CA & Stadler M 2000 **Mechanics of angioplasty : wall, balloon and stent.** *Comput Biol Med.* **Paper no.3.**
37. Hoogstraten HW, Kootstra JG, Hillen B, Krijg JK & Wensing PJ 1996 **Numerical simulation of blood flow in an artery with two successive bends.** *J Biomechanics* **29** 1075-1083.
38. Ilegbusi OJ, Hu Z, Nesto R, Waxman S, Cyganski D, Kilian J, Stone PH & Feldman CL 1999 **Determination of blood flow and endothelial shear stress in human coronary artery *in vivo*.** *J Invas Cardiol* **11** 667-674.

39. Inzoli F, Migliavacca F & Pennati G 1996 **Numerical analysis of steady flow in aorto-coronary bypass 3D model.** *J Biomech.Eng.* **118** 172-178.
40. Karino T & Goldsmith HL 1984 **Role of blood cell-wall interactions in thrombogenesis and atherogenesis : a microrheological study.** *Biorheology* **21** 587-601.
41. Karino T & Motomiya M 1983 **Flow visualization in isolated transparent natural blood vessels.** *Biorheology* **20** 119-127.
42. Kimball BP, Dafopoulos N & LiPreti V 1989 **Comparative evaluation of coronary stenoses using fluid dynamic equations and standard quantitative coronary arteriography.** *Am J Cardiol* **64** 6-10.
43. Kirpalani A, Park H, Butany J, Johnston KW & Ojha M 1999 **Velocity and wall shear stress patterns in the human right coronary artery.** *J Biomech.Eng.* **121** 370-375.
44. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiens JC, de Feyter PJ, Serruys PW & Slager CJ 1997 **Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary in vivo.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **17** 2061-2065.
45. Kullo IJ, Edwards WD & Schwartz RS 1998 **Vulnerable plaque : pathobiology and clinical implications.** *Ann Intern Med* **129** 1050-1060.
46. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD & Schoen JF 1991 **Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques.** *Circulation* **83** 1764-1770.
47. Lee RT, Loree HM, Cheng GC, Lieberman EH, Jaramillo N & Schoen JF 1993 **Computational structural analysis based on intravascular**

**ultrasound imaging before in vitro angioplasty : prediction of plaque fracture locations.** *J Am Coll Cardiol* 21 777-782.

48. Lee RT, Schoen JF, Loree HM, Lark MW & Libby P 1996 **Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis : implications for plaque rupture.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 16 1070-1073.
49. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows PA, Kahl FR & Santamore WP 1998 **Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?** *Circulation* 78 1157-1166.
50. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG & Lee RT 1992 **Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels.** *Circ Res* 71 850-858.
51. Lorthois S, Lagrée PY, Marc-Vergnes JP & Cassot F 2000 **Maximal wall shear stress in arterial stenoses : application to the internal carotid arteries.** *J Biomech.Eng.* 122 1-6.
52. Lou Z & Yang W 1992 **A computer simulation of the non-newtonian blood flow at the aortic bifurcation.** *J Biomechanics* 26 37-49.
53. Lou Z & Yang W 1993 **A computer simulation of the blood flow at the aortic bifurcation with flexible walls.** *J Biomech.Eng.* 115 306-315.
54. Malek AM, Alper SL & Izumo S 1999 **Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis.** *JAMA* 282 2035-2042.
55. Maseri A 1996 **The cause of acute myocardial infarction revisited.** *Acta Cardiologica* 6 491-500.
56. Moore JA, Steinman DA, Holdsworth DW & Ethier CR 1999a **Accuracy of computational hemodynamics in complex arterial geometries**

- reconstructed from magnetic resonance imaging. *Ann Biomed Eng* 27 32-41.
57. Moore JA, Steinman DA, Prakash S, Johnston KW & Ethier CR 1999b **A numerical study of blood flow patterns in anatomically realistic and simplified end-to-side anastomoses.** *J Biomech.Eng.* 121 265-272.
  58. Naghavi M, Madjid M, Khan MR, Mohammadi RM, Willerson JT & Casscells SW 2001 **New developments in the detection of vulnerable plaque.** *Current Atherosclerosis Report* 3 125-135.
  59. Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, Almagor Y, Goldberg SL, Maiello L, Finci L & Tobis JM 1994 **Intracoronary ultrasound observations during stent implantation.** *Circulation* 89 2026-2034.
  60. Nosovitsky VA, Ilegbusi OJ, Jiang J, Stone PH & Feldman CL 1997 **Effects of curvature and stenosis-like narrowing on wall shear stress in a coronary artery model with phasic flow.** *Comp and Biomed Res* 30 61-82.
  61. Ofili EO, Labovitz AJ & Kern MJ 1993 **Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries.** *Am J Cardiol* 71 3D-9D.
  62. Ohayon J, Teppaz P, Finet G & Rioufol G 2001 **In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and finite element method.** *Coronary Artery Dis* 12 655-663.
  63. Ophir J, Kallel F, Varghese T, Bertrand M, Cespedes E & Ponnekanti H 1997 **Elastography : A system approach.** *Int J Imaging Syst Technol* 8 89-103.
  64. Perktold K, Resch M & Florian H 1991a **Pusatile non-newtonian flow characteristics in a three-dimensional human carotid bifurcation model.** *J Biomech.Eng.* 113 464-475.

65. Perktold K, Resch M & Peter RO 1991b **Three-dimensional numerical analysis of pulsatile flow and wall shear stress in the carotid artery bifurcation.** *J Biomechanics* **24** 409-420.
66. Perktold K, Thurner E & Kenner Th 1994 **Flow and stress characteristics in rigid walled and compliant carotid artery bifurcation models.** *Med.Biol.Eng.Comput.* **32** 19-26.
67. Reiber JCH, Dijkstra J, Koning G, Oemrawsingh PV, Schalijs MJ & Goedhart B 1998 **Current and future developments in QCA and image fusion with IVUS.** In *What's new in cardiology imaging? Kluwer academic publisher*, edn 204, pp 17-21.
68. Richardson P, Davies MJ & Born GV 1989 **Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques.** *Lancet* **2(8669)** 941-944.
69. Roelandt J, Di Mario C, Pandian NG, Wenguan L, Keane D, Slager CJ, de Feyter PJ & Serruys PW 1994 **Three-dimensional reconstruction of intracoronary ultrasound images, rationale, approaches, problems, and directions.** *Circulation* **90** 1044-1055.
70. Rosenfield K, Losordo DW, Ramaswamy K, Pastore JO, Langevin RE, Razvi S, Kosowsky BD & Isner JM 1991 **Three-dimensional reconstruction of human coronary and peripheral arteries from images recorded during two-dimensional intravascular ultrasound examination.** *Circulation* **84** 1938-1956.
71. Sabbah HN, Khaja F, Brymer JF, Hawkins ET & Stein PD 1984 **Blood velocity in the right coronary artery : relation to the distribution of atherosclerotic lesions.** *Am J Cardiol* **53** 1008-1012.
72. Sabbah HN, Khaja F, Hawkins ET, Brymer JF, McFarland TM, van der Bel-Kahn J, Doerger PT & Stein PD 1986 **Relation of atherosclerosis to arterial**

**wall shear in the left anterior descending coronary artery of man.** *Am Heart J* 112 453-458.

73. Shaaban AM & Duerinck AJ 2000 **Wall shear stress and early atherosclerosis : a review.** *Am J Radiology* 174 1657-1665.
74. Shadwick RE 1999 **Mechanical design in arteries.** *J Exp Biol* 202 3305-3313.
75. Shoephoerster RT, Oynes F, Nunez G, Kapadvanjwala M & Dewanjee MK 1993 **Effects of local geometry and fluid dynamics on regional platelet deposition on artificial surfaces.** *Arteriosclerosis and Thrombosis* 13 1806-1813.
76. Siebes M, Campbell CS & D'argenio DZ 1996 **Fluid dynamics of a partially collapsible stenosis in a flow model of the coronary circulation.** *J Biomech.Eng.* 118 489-497.
77. Slack SM, Cui Y & Turitto VT 1993 **The effects of flow on blood coagulation and thrombosis.** *Thromb and Haemostasis* 70 129-134.
78. Smedby O, Johansson J, Molgaard J, Olsson AG, Walldius G & Erikson U 1995 **Predilection of atherosclerosis for inner curvature in the femoral artery.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15 912-917.
79. Strony J, Beaudoin AJ, Brands D & Adelman B 1993 **Analysis of shear stress and hemodynamic factors in a model of coronary artery stenosis and thrombosis.** *Am J Physiol* 265 H1787-H1796.
80. Tardif JC & Lee HS 1998 **What's new in cardiovascular imaging? Applications of intravascular ultrasound (IVUS) in cardiology.** In edn Kluwer academic publisher, Dordrecht, The Netherlands, pp 133-148. Kluwer academic publisher.

81. Tasciyan TA & Banerjee RK 1993 **A comparison of 2D pulsatile hemodynamic analyses within a stenosed carotid arterial bifurcation and its normal counterpart.** *FED-ASME* 157 221-227.
82. Taylor T & Yamaguchi T 1994 **Three-dimensional simulation of blood flow in an abdominal aortic aneurysm steady and unsteady flow cases.** *J Biomech.Eng.* 116 89-97.
83. Thiriet M, Pares C, Saltel E & Hecht F 1992 **Numerical simulation of steady flow in a model of aortic bifurcation.** *J Biomech.Eng.* 114 40-49.
84. Thomas, J. **Biomechanics of the atherosclerotic plaque and its decompensation.** Myocardial Reperfusion . 3-12-1994. Myocardial reperfusion, seventh annual international symposium.  
Ref Type : Conference Proceeding
85. Tsutsui H, Yamagishi M, Uematsu M, Suyama K, Nakatani S, Yasumura Y, Asanuma T & Miyatake K 1998 **Intravascular ultrasound evaluation of plaque distribution at curved coronary segments.** *Am J Cardiol* 81 977-981.
86. Tutty OR 1992 **Pulsatile flow in a constricted channel.** *J Biomech.Eng.* 114 50-54.
87. von Birgelen C 1997 **Reconstruction and quantification with three-dimensional intracoronary ultrasound. An update on techniques, challenges, and future directions.** *Eur Heart J* 18 1056-1067.
88. Wahle, A., Mitchell, S. C., Ramaswamy, K., Chandran, K. B., and Sonka, M. **Visualization of human coronary arteries with quantification results from 3D and 4-D computational hemodynamics based upon virtual endoscopy.** <http://www.icaen.uiowa.edu/~awhale/WahLIT/litermy.html> , p(i)-(vi). 1-1-2001. University of Iowa, Dept. of Electrical & Computer Engineering, Biomedical Engineering, USA. Ref Type : Electronic Citation

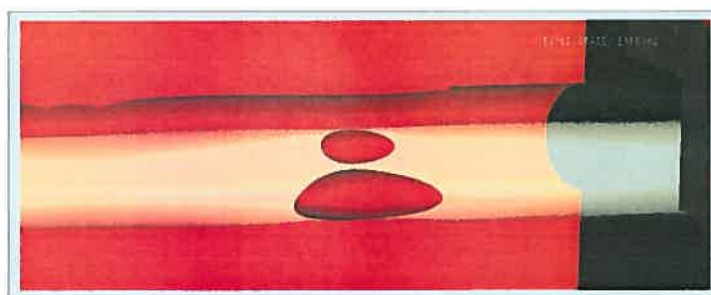
89. Wentzel JJ, Whelan DM, van der Giessen WJ, van Beusekom HM, Andhyiswara I, Serruys PW, Slager CJ & Kramer BL 2000 **Coronary stent implantation changes 3D vessel geometry and 3D shear stress distribution.** *J Biomechanics* **33** 1287-1295.
90. William MJ, Stewart RA, Low CJ & Wilkins GT 1999 **Assessment of the mechanical properties of coronary arteries using intravascular ultrasound : an in vivo study.** *Int J Card Imaging* **15** 287-294.
91. Xu XY, Collins MW & Jones CJ 1992 **Flow studies in canine artery bifurcations using a numerical simulation method.** *J Biomech.Eng.* **114** 504-511.
92. Yamaguchi R 1999 **Flow structure and variation of wall shear stress in asymmetrical arterial branch.** *J Fluids and Struct* **13** 429-442.
93. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF & Glagov S 1983 **Carotid bifurcation atherosclerosis : quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profile and wall shear stress.** *Circ Res* **53** 502-514.
94. Zhao S, Suciu A, Ziegler T, Moore JE, Burki E, Meister JJ & Brunner HR 1995 **Synergistic effects of fluid shear stress and cyclic circumferential stretch on vascular endothelial cell morphology and cytoskeleton.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **15** 1781-1786.



## 6 MÉTHODOLOGIE

### 6.1 Design des moules et du fantôme

Après avoir revu les principales notions de pathophysiologie d'une artère sténosée asymétrique au chapitre 1, les notions de biomécanique de la paroi vasculaire et de l'écoulement sanguin associés à cette pathologie aux chapitre 2, 3 et de la méthode expérimentale proposée pour investiguer cette condition au chapitre 4, nous présentons dans ce chapitre les méthodes employées pour fabriquer les modèles expérimentaux appropriés.



*Figure 6-1 : Inclusions dans l'intima*

*Deux inclusions dans le modèle expérimental sont présentes dans l'intima afin de se rapprocher d'une plaque typique comme on peut en observer régulièrement en milieu clinique. Ces inclusions furent basées sur une géométrie bi-gaussienne (gaussienne deux dimensions, voir section 8.3) et juxtaposées sur la surface interne de l'intima.*

La première étape du projet a consisté à concevoir une morphologie d'artère qui puisse représenter une artère coronaire athérosclérotique cliniquement réaliste. Il est proposé de reproduire les trois couches de la paroi artérielle, soit l'intima, la média et l'adventis. De plus, le fantôme devait contenir une sténose asymétrique afin de reproduire l'excentricité typique des plaques communes. Nous avons choisi une plaque excentrique entraînant une obstruction à l'écoulement de 50 % en surface pour correspondre aux plaques vulnérables typiques (de 35 % à 50 %).

Nous proposons aussi la possibilité de reproduire deux inclusions. Mentionnons que ces similitudes à l'artère coronaire athérosclérotique n'étaient pas indispensables dans le cadre de la présente étude expérimentale, il nous a toutefois semblé préférable de concevoir un modèle qui pourrait ultérieurement servir à des analyses intramurales des contraintes. La Figure 6-1 illustre les deux inclusions faisant partie intégrale de la sténose (géométries créées avec le logiciel de CAO ProEngineer).

La Figure 6-2 représente une vue d'assemblage des différentes parties des moules servant à reproduire le fantôme de l'artère athérosclérotique, ses trois couches de la paroi vasculaire ainsi que ses deux inclusions. Les pièces de moules en jaune (première paire de moules verticaux dans l'image en partant du centre) furent utilisées pour mouler la partie intérieure de l'intima. Ces deux pièces se refermaient sur les pièces mâles qui sont représentées ici par la série de pièces fines et alignées au centre. Les pièces mâles furent utilisées tout au long du procédé de moulage. Une fois la première partie de l'intima moulée et durcie, les parties femelles ont été enlevées, laissant le silicone moulé sur les mâles. Les inclusions ont alors été moulées à l'aide des deux pièces de moules représentées en rouge dans la Figure 6-2 d'assemblage (paire de moules horizontaux dans l'image) et reprises en vue de détail à la prochaine section (Figure 6-5). Deux évaginations permettaient d'y mouler séparément les deux inclusions. Une fois le silicone polymérisé, les pièces de moules femelles ont été retirées et les pièces mâles sur lesquelles était moulé le silicone des étapes précédentes furent disposées à l'intérieur des moules femelles servant à former la deuxième partie de l'intima (moules oranges, deuxième paire de moule verticaux ). En effet, les inclusions ont été moulées en *sandwich* dans l'intima puisqu'elles font partie intégrale de l'intima. La média fut ensuite moulée selon le même procédé (moule bleu, avant dernière paire de moules) et finalement l'adventice fut la dernière couche et constituait donc l'enveloppe de l'artère.

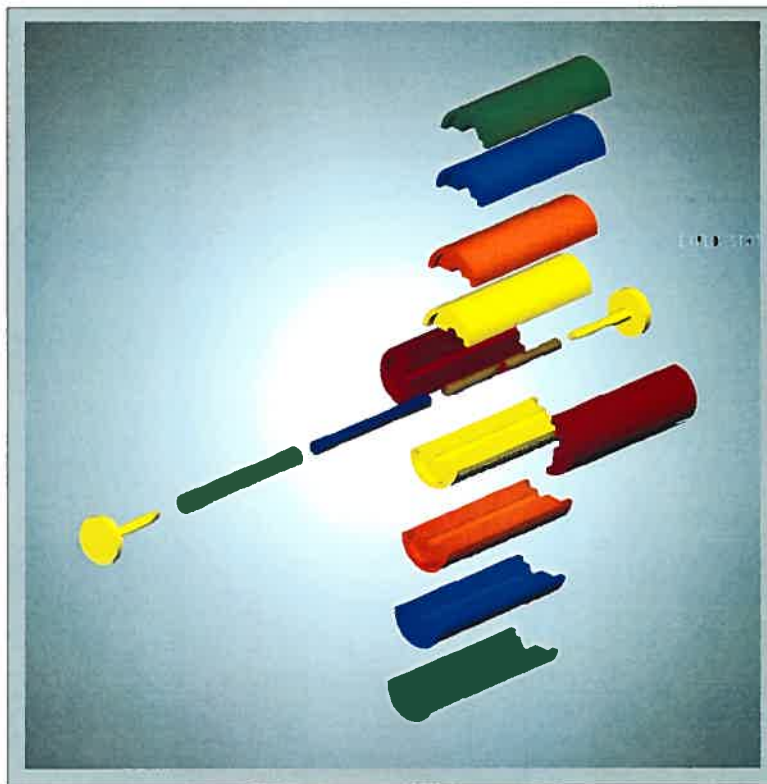


Figure 6-2 : Assemblage CAO

*Vue d'ensemble du fichier d'assemblage ProE où les différentes composantes de moulage servant à reproduire le fantôme sont présentées.*

## 6.2 Usinage des moules

La majeure partie des pièces furent fabriquées à l'aide de machines conventionnelles (tour et fraise à contrôle manuel). L'usinage fut principalement réalisé à l'atelier d'usinage de l'Université McGill. Les parties complexes furent faites par un machiniste expérimenté en contrôle numérique. La fraise d'usinage numérique balaye d'un va-et-vient la pièce en emportant le matériel superflu sur son passage. La vitesse et la profondeur de chaque passe de la fraise peuvent être ajustées afin d'obtenir le fini désiré. Divers types de fraises permettent aussi d'obtenir différents finis de surface et qualités d'usinage. Le temps de production est toutefois une conséquence inévitable pour la qualité. La Figure 6-3 illustre en gros plan la fraise usinant la partie

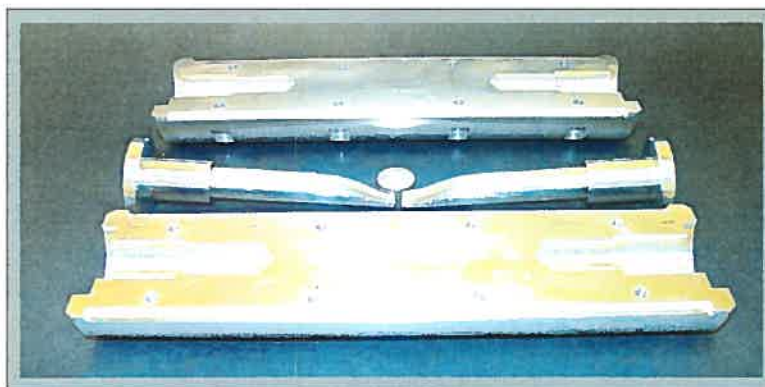
sténotique du fantôme. La lubrification est continue et assurée par un câble dirigeable annulaire (voir à droite de la fraise d'usinage).



*Figure 6-3 : Vue détaillée de l'usinage à contrôle numérique*

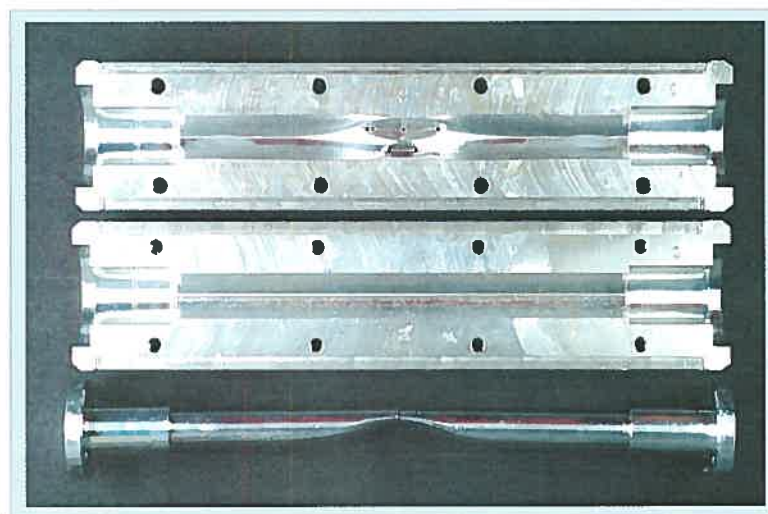
Toutes les parties de moule furent faites à partir de cylindres d'aluminium tel qu'illustré à la Figure 6-4. L'aluminium fut choisi en raison de sa facilité à être usiné tout en étant un métal suffisamment résistant aux solvants et aux matériaux pouvant être utilisés pour le moulage. De plus, l'aluminium est relativement résistant à l'oxydation et demeure accessible à un prix raisonnable. Les moules furent polis à l'aide d'une séquence de ponçage avec pâtes abrasives de 800 à 3000 unités grit de la compagnie Scotch et d'un appareil rotatif (Dremel<sup>MC</sup>).

La Figure 6-5 illustre une paire de moules femelles et l'ensemble mâle servant à mouler les inclusions par injection. Le polymère sous pression est acheminé vers les cavités servant à mouler les inclusions, ici au nombre de deux (partie centrale du moule supérieur femelle). La qualité du fini de surface est très importante car l'intégrité optique en dépend. En effet, les microfissures dans le moule se retrouvent dans le fantôme et diminuent la transparence de la paroi.



*Figure 6-4 : Illustration des cylindres en usinage*

*Illustration des cylindres d'aluminium en début d'usinage des moules. Cinq tubes d'aluminium mesurant approximativement 35 cm chacun ont servi à produire les dix parties de moules femelles.*



*Figure 6-5 : Moule des inclusions*

*Illustration des pièces de moules femelles (paire du haut) et mâles. La description du fantôme, de sa morphologie, de son moulage et de ses propriétés optiques se retrouve en détail au chapitre 8.*



### 6.3 Choix des matériaux du fantôme

Divers matériaux ont été investigués pour la fabrication du fantôme. Le premier matériau à avoir été investigué pour le moulage fut l'agar (Brunette *et al.* 2001), qui n'est pas transparent. La transparence est une propriété indispensable pour la méthode PIV qui utilise des photos dans le domaine du visible. L'acrylamide fut aussi investigué. C'est un produit dont la polymérisation est activée à l'aide d'un catalyseur. Une fois la polymérisation activée, celui-ci demeure relativement plus stable que l'agar mais il n'en demeure pas moins que ses dimensions peuvent changer lorsqu'il est à l'air libre ou submergé. De plus, ce matériau est nocif lorsqu'il n'est pas polymérisé. Donc il devait être utilisé sous une hotte chimique munie d'une ventilation à débit contrôlé. Le port de gants et de masque fut de rigueur. L'alginate fut aussi étudié mais rejeté en raison encore une fois de son opacité. Le silicone fut finalement considéré. Il présentait l'avantage d'être complètement transparent aux photons visibles. Sa facilité à être manipulé faisait de lui un matériau intéressant. Même si ses dimensions demeuraient relativement stables dans un milieu aqueux, la combinaison d'air et d'humidité pouvait altérer sa transparence. Ainsi il devait être maintenu continuellement submergé afin de conserver ses propriétés optiques. Sa viscosité est variable selon le type de silicone employé et les différents additifs que l'on peut y ajouter.

### 6.4 Fabrication du fantôme

Le silicone fut donc le matériau choisi pour mouler le fantôme. Il comporta cependant certains inconvénients au niveau des bulles. En effet, étant donné que le silicone avant durcissement possède une viscosité assez élevée, il fallut trouver une méthode pour se débarrasser des bulles entraînées lors du mélange avec son durcisseur et lors du moulage. Outre le fait de développer une certaine dextérité afin d'éviter l'entraînement de bulles lors du mélange, il fallut tout de même retirer les bulles résiduelles. La méthode centrifuge fut essayée et consista à insérer le mélange de silicone dans des tubes scellés et disposés symétriquement dans une centrifugeuse

conventionnelle (Centra CL-2, Thermo IEC, Needham heights, MA, 02494). Les bulles étant plus légères que le mélange, celles-ci remontaient à la surface, libérant ainsi le mélange. Cependant, le durcisseur ayant une densité différente de celle du silicone, les deux substances ne pouvaient rester mélangées et le durcissement devenait ainsi irrégulier. La chambre de décompression fut alors investiguée et finalement retenue. Elle consista en une série de cycles de compression-dépression afin de se débarrasser de ces bulles tout au long des nombreuses étapes du moulage. Bien que fastidieuse en raison de la lenteur du procédé et de l'aspect itératif, cette méthode fut utilisée tout au long des différentes étapes de moulage et permit d'obtenir un silicone homogène et raisonnablement libre de bulles.

Afin de permettre le démoulage du fantôme, il fallut concevoir un moule mâle en deux pièces et où la jonction entre les deux pièces était au diamètre le plus petit de l'ensemble mâle. La mécanique de démoulage devait donc faire partie intégrante de la conception et du design des moules. Le moule mâle fût ainsi coupé en son centre pour permettre son retrait lors du démoulage. Divers agents de démoulage furent essayés. Toutes les tentatives furent infructueuses en raison, en l'occurrence, du fait que ces lubrifiants se mélangeaient au silicone ou prenaient de l'expansion au cours du processus de chauffage des moules pour accélérer la polymérisation. La forme longitudinale du fantôme et du moule mâle compliqua nettement le dégagement du fantôme de son moule. En effet, le fait qu'il fallut lutter contre une grande friction tout au long du fantôme rendait impossible le démoulage par traction des pièces de moules mâles sur la pièce moulée.

Une autre tentative fut alors faite, laquelle consista à créer des canaux d'air dans la pièce mâle et à installer à l'extrémité du mâle un adaptateur permettant de brancher un tuyau standard d'air comprimé. La pression de l'air pouvait être contrôlée à l'aide d'un régulateur et d'une valve. Les canaux acheminaient l'air comprimé au centre du fantôme et la jonction entre les deux pièces mâles du moule permettait à l'air de sortir du moule pour s'échapper entre le moule et le fantôme. Un tube en caoutchouc (genre garrot) fut enroulé autour de l'extrémité du moule mâle située du même côté que

l'entrée d'air, retenant ainsi cette partie du moule au fantôme et imposant à l'air de parcourir l'intérieur du fantôme sur toute sa longueur jusqu'à l'autre extrémité du fantôme. En enroulant la main autour de cette dernière moitié du moule et du fantôme de façon sporadique, le fantôme se gonflait momentanément comme un ballon permettant de mieux dégager le fantôme de son moule. Après quelques itérations, la moitié de moule mâle se dégagea d'elle-même et fut éjectée du fantôme pressurisé. La deuxième partie du moule mâle fut éjectée selon la même technique de gonflage du fantôme qui fut alors complètement libéré de ses moules.

## 6.5 Élaboration d'un fluide à indice de réfraction contrôlé

Étant donné que le fantôme devait être à la fois submergé et perfusé par un fluide, il fallut développer un mélange dont l'indice de réfraction fut semblable à celui du silicone afin d'éviter les problèmes de lentilles qui résulteraient autrement. C'est ainsi qu'un mélange à base d'eau et de glycérine fut développé. Ce mélange à base de 59.1 % de glycérine et 40.9 % d'eau permit d'atteindre l'indice de réfraction désiré ( $n=1.41$ ) correspondant à celui du silicone Sylgard 184 (Dow Corning Chemicals, MI, USA) (Clingan & Friedman 2000). Le mélange fut utilisé à température et pression ambiante normale (TPN, 20°C, 1 atm.). Il fut utilisé à la fois comme liquide d'immersion mais aussi comme liquide de perfusion où il futensemencé de particules de dioxyde de Titane ( $\text{TiO}_2$ ), comme mentionné au chapitre du PIV. Ces particules ont permis de réfléchir la lumière laser requise dans le processus de vélocimétrie par PIV. Un liquide de perfusion permettant d'obtenir les qualités optiques requises pour observations PIV fut réalisé. Le liquide devait reproduire l'indice de réfraction du fantôme afin d'éviter des artefacts optiques. L'effet d'une différence d'indice de réfraction est décrit aux sections 9.2 et 10.3.1.2. La méthode pour obtenir un mélange possédant un indice de réfraction similaire au silicone est décrite dans la section 8.3. Ce mélange fait à partir de 59.1 % de glycérine et 40.9 % d'eau a été obtenu par une modélisation décrite dans l'article II du chapitre 9.



## 6.6 Design et réalisation du bassin d'observation

Étant donné que le fantôme devait être immergé dans un liquide dont l'indice de réfraction était similaire à celui du silicone, il fallut concevoir et réaliser un bassin pouvant recevoir le liquide et le fantôme. Il devait être muni d'adaptateurs permettant d'y installer le fantôme. Les surfaces donnant vers le laser et vers la caméra devaient être perpendiculaires entre elles et planes afin d'obtenir à une bonne visibilité de la région d'intérêt et d'éviter les artefacts optiques respectivement. Il devait évidemment être transparent et étanche. Ce dernier a été fabriqué en polycarbonate et est muni d'un couvercle étanche et d'un système permettant d'ajuster la pression extérieure au fantôme. Un réceptacle d'observation (Figure 6-6) fut réalisé afin de pouvoir insérer le fantôme dans un réservoir pouvant contenir le liquide d'immersion qui permet d'éviter les artefacts optiques. Ce réservoir de polycarbonate était transparent. Le calfeutrage du couvercle lui permettait de résister à une pression de 10 PSI (517 mmHg).

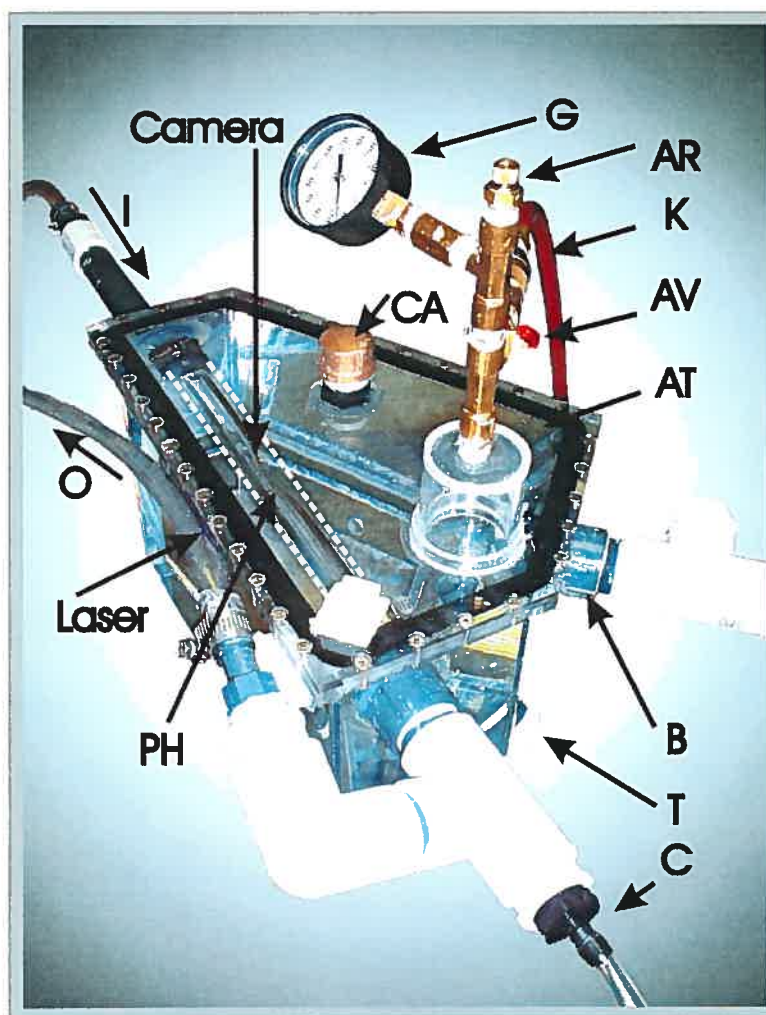


Figure 6-6 : Bassin d'observation

*Illustration du bassin d'observation. Le fantôme (PH, voir lignes pointillées blanches) fut installé dans le bassin à l'aide d'adaptateurs. Le fluide de perfusion entre (I) et sort (O) du bassin. Le laser arrive dans la direction indiquée (laser) alors que la caméra observe du dessus (caméra), perpendiculairement au rayon laser. L'air comprimé arrive par le dessus (K) alors qu'une valve permet de régler la pression (AV). L'air en excès est libéré par une autre valve (AR) située sur le dessus de la trappe d'air (AT). Une jauge (G) permet de lire la pression. Une lecture de pression plus précise est possible par insertion d'un cathéter (C) dans le fantôme. Un chemin d'accès (CA) permet le nettoyage des bulles dans le bassin. Finalement, le fantôme peut être installé en géométrie de courbure (B) ou de torsion (T).*

## 6.7 Design et réalisation du débulleur

Comme mentionné, la vélocimétrie par laser est une technique basée sur l'optique. Toute différence des indices de réfraction dans les zones sujettes à observation entraîne de sérieuses dégradations des résultats. Or, il existe une contamination optique par des bulles d'air. Ces bulles proviennent d'un ensemble de facteurs dont, notamment, le système de pompage, la tuyauterie, les réservoirs, les tubulures, etc. Il fallut donc concevoir un système de débullage qui minimiserait l'effet indésirable des bulles.



*Figure 6-7 : Débulleur*

*Illustration du débulleur et de ses différents compartiments.*

Un débulleur (Figure 6-7) fut alors construit en polycarbonate, ce dernier étant moins fragile que l'acrylique. Il devait contenir une série de déflecteurs forçant le liquide à monter et à descendre de façon itérative et où les bulles d'air auraient tendance à

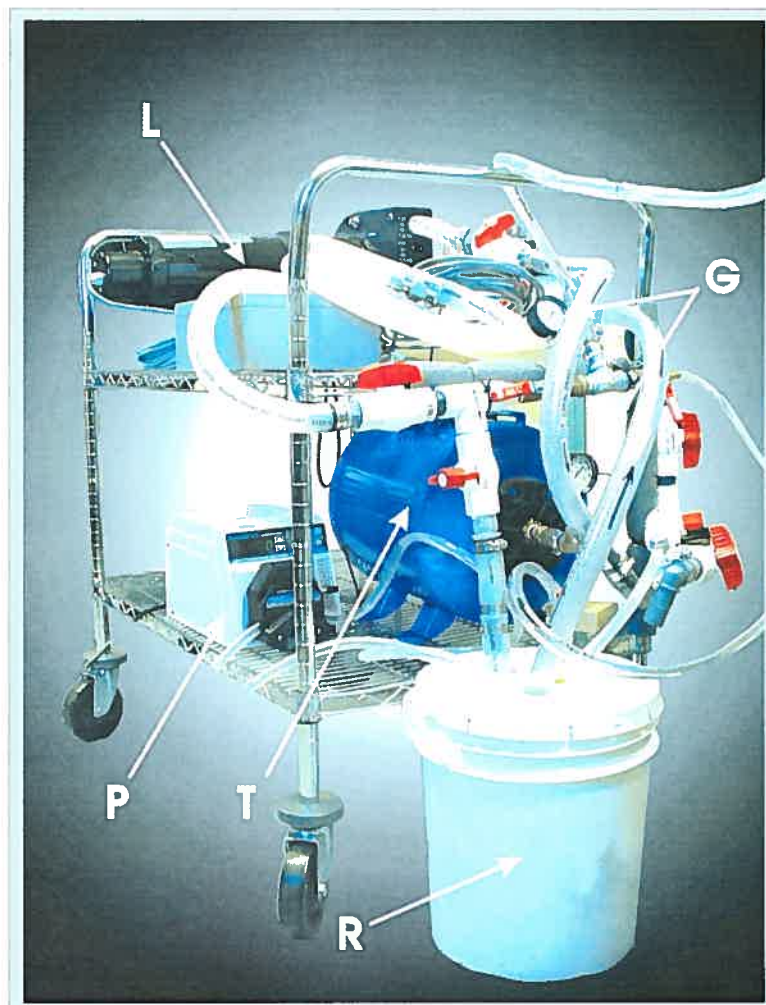
rester coincées en haut du débulleur. Le débulleur fut équipé d'une valve qui permettait de contrôler la quantité d'air. Il fut de plus équipé d'un couvercle démontable et muni d'un pourtour en plastique expansé pour en assurer l'étanchéité.

Ce système de débullage était transparent, hermétique et pouvait résister à une pression de 69 kPa (517 mmHg, 10 PSI). Sa fonction de débulleur permettait aussi d'assurer un dernier stage d'amortissement de l'onde de pression générée par la pompe péristaltique. En effet, l'air résidant dans la partie supérieure du débulleur conférait par sa compressibilité un dernier stage d'amortissement avant la perfusion du fantôme. La quantité d'air dans le débulleur était contrôlable par une valve située au dessus du couvercle.

## 6.8 Design de la circuiterie de pompage et amortissement

La perfusion du liquide dans le fantôme fut assurée par un système de pompage et un système d'amortissement tel qu'illustré à la Figure 6-8. La pompe utilisée étant de type péristaltique, il fallut transformer l'écoulement pulsatile en un écoulement continu. Pour ce faire, plusieurs stages d'amortissement ont dû être installés. Premièrement, le fluide en sortant de la pompe fut dirigé vers dans un tuyau de latex d'un mètre de longueur et de 25.4 mm de diamètre. Ce tuyau aux propriétés élastiques importantes permit d'absorber la majeure partie de la pulsativité de la pompe en l'amortissant et la répartissant tout au long de la phase de pompage. Deuxièmement, le fluide fut dirigé vers un réservoir d'expansion originalement conçu pour assurer une pression continue dans les systèmes de puits artésiens. Ce réservoir se remplissait de fluide d'un côté alors que de l'autre une membrane imperméable était remplie d'air et sa pression était ajustable. Ainsi, lorsque la pression augmentait suite à la pulsativité de la pompe, celle-ci était absorbée par le magasin d'air qui se comprimait alors. La pression accumulée exerçait une force sur le fluide tout au long du cycle de pompage en assurant un amortissement supplémentaire. Il est à noter que tous les adaptateurs et autres pièces furent de matériaux résistant à la rouille afin de préserver

l'intégrité des propriétés optiques du fluide. Finalement, une dernière étape d'amortissement du fluide fut fournie par le débulleur.



*Figure 6-8 : Système de pompage et d'amortissement*

*Illustration de la pompe péristaltique (P) ainsi que son système d'amortissement de l'onde de pression. Le fluide provient d'un réservoir (R) pour se diriger vers un tube de latex (L) ayant 25.4 mm de diamètre. Un deuxième stage d'amortissement fut assuré par un réservoir de 56.8 litres (T) contenant le fluide et de l'air séparés par une membrane.*

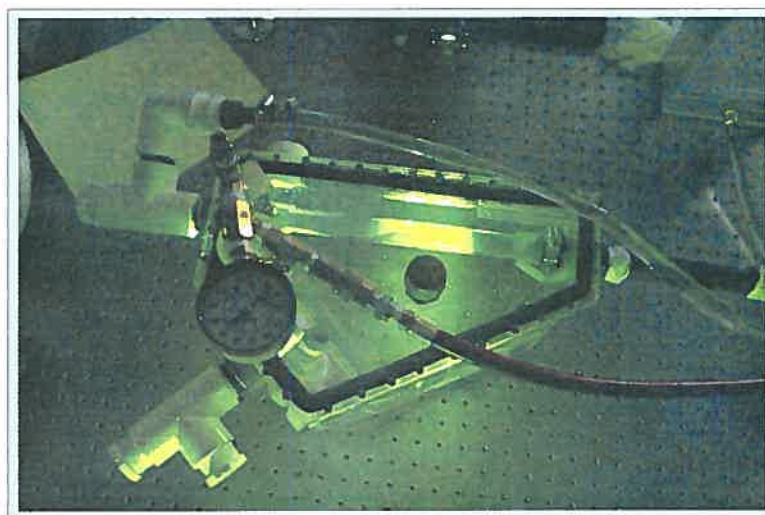
Un grand réservoir à pression atmosphérique fut installé pour recueillir le fluide sortant du fantôme et fournir la pompe. Une section de valves permit le contrôle du



circuit, comme la post-charge régulant la pression du circuit et le niveau d'utilisation des divers stages d'amortissement. La description des différentes composantes du système de perfusion et les illustrations sont situées dans la section 10.4.

## 6.9 Observation PIV

Une fois le fantôme installé dans son réceptacle et le système de perfusion assemblé, l'étape de la mise au point du système d'observation par PIV fut initié. La Figure 6-9 illustre l'interrogation PIV du fantôme dans le bassin d'observation.



*Figure 6-9 : Interrogations par PIV*

*Illustration d'une vue d'ensemble de l'interrogation PIV du fantôme dans son bassin d'observation. Le laser, situé au bas de l'image, projette son faisceau lumineux au travers du bassin de forme polygonale. Ce bassin est ici vu du dessus, tel que la caméra le voit. Le faisceau laser parcourt le bassin, atteint le fantôme et passe au travers de la région sténotique (zone vert-claire) en mettant en valeur la sténose bi-gaussienne.*

Le bassin d'observation est ici disposé en dessous de la caméra haute vitesse alors que le laser est placé à droite du bassin afin que la caméra et le laser soient disposés de façon perpendiculaire. L'ensemble du montage est installé sur une table d'acier inoxydable lourde et munie d'un système d'amortissement à l'air (antivibration). Le

fantôme devait être accessible à la fois par le laser et par la caméra, les deux étant perpendiculaires et devant atteindre le fantôme sans passer par la partie épaisse de la sténose afin d'améliorer la qualité des acquisitions.

### 6.9.1 Fenêtre d'observation

Les choix de la région d'intérêt et de l'ajustement de la fenêtre d'observation furent délicats. En effet, il y eut un compromis à faire entre le désir de couvrir la région sténotique d'intérêt au complet versus la perte de résolution optique spatiale. Après avoir trouvé un compromis acceptable entre les deux intérêts, le fantôme fut disposé de façon à ce que l'accès du laser et de la caméra au fantôme ne soit pas obstrué par une épaisseur importante de silicone contenu dans la sténose. Cette épaisseur importante de matériel dans la sténose avait pour effet, en dépit de tous les efforts déployés, de diminuer les conditions optiques. C'est ainsi qu'un léger angle de rotation du fantôme fut appliqué dans le but d'assurer que le volume d'écoulement fluide soit visible à la caméra. La fenêtre d'observation de la caméra inclut la majeure partie de la sténose (incluant une partie sans sténose) car il fut important d'avoir un segment contrôle de référence. Même si la sténose fut presque entièrement dans la fenêtre d'observation de la caméra, sa forme bi-gaussienne fut légèrement commencée et ceci eut pour effet que les sections transverses du fantôme furent légèrement ovales du côté de la sténose. Tel fut le prix modéré à payer pour optimiser le rapport résolution/grandeur de la fenêtre d'observation.

### 6.9.2 Ajustement des lasers

L'étape suivante fut celle de l'ajustement de l'intensité des lasers YAG et de l'ouverture de l'obturateur de la caméra. Une ouverture trop grande impliquait des sections de saturation alors qu'une ouverture trop petite diminuait la visibilité des particules de titane dans le fluide.

### 6.9.3 Calibration et ajustements

La calibration des images fut pratiquée à l'aide d'une règle disposée dans le fluide au centre de la région d'intérêt. Il suffit alors de définir le nombre de pixels requis pour

couvrir une longueur connue et la calibration spatiale fut déterminée. Plusieurs ajustements furent aussi faits au niveau de l'interface informatisée comme la méthode de corrélation utilisée (autocorrélation), les dimensions des matrices d'observation, le chevauchement de ces matrices en termes de pixels, la durée d'exposition laser, la synchronisation de ceux-ci (frame straddle), l'archivage des données, le nombre d'acquisitions ainsi que la méthode de validation des vecteurs de vitesse. L'analyse et le traitement de la vélocimétrie permirent d'obtenir les contraintes fluidiques de la région d'intérêt (partie sténotique entière du fantôme). Ainsi, les contraintes normales et de cisaillement dans le fluide et à la paroi furent obtenues à l'aide des équations de Navier-Stokes décrites à la section 3.6. La présentation de ces résultats est décrite dans la section 10.4.

#### 6.9.4 Installation PIV

Le système d'observation PIV, de pompage et d'amortissement, de débullage et d'ordinateur fut disposé tel qu'illustré à la Figure 6-10.



*Figure 6-10 : Installation complète PIV*

*Illustration du système de pompage et amortissement (chariot à gauche), montage et observation (table du fond), ordinateur et rideau d'isolement (à droite).*

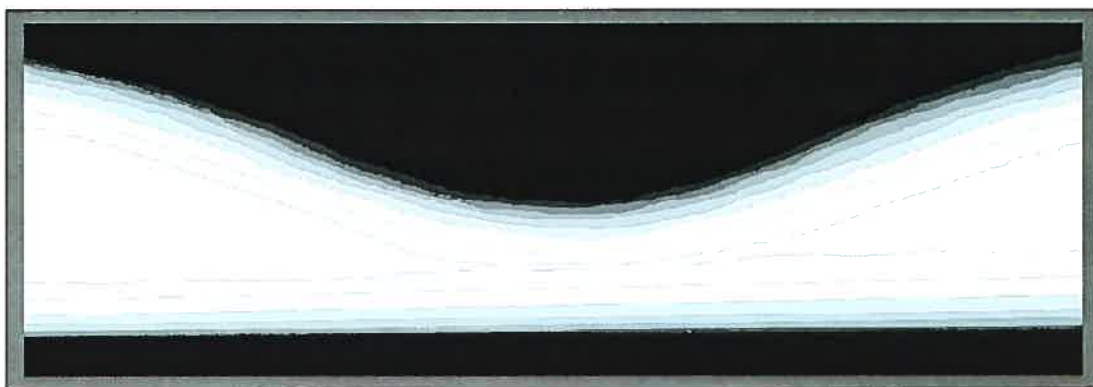


Un rideau couvrant la largeur du local (à droite de l'image) empêchait la lumière des fenêtres de contaminer les acquisitions. En effet, la lumière ambiante diminuait le rapport signal sur bruit de la réflexion du laser sur les particules, résultant en une quantité plus importante de faux vecteurs de vitesse dans les résultats de vélocimétrie par PIV. Il fallut disposer le système de pompage péristaltique le plus loin possible du montage pour éviter que les vibrations de la pompe ne se transfèrent au mât de la caméra, lequel amplifiait les vibrations. En effet les vibrations furent nuisibles à la vélocimétrie qui analyse les moindres déplacements de particules. Le système d'observation PIV dut être équipé d'un support à double arbre de rotation afin de stabiliser la caméra dont la sensibilité aux vibrations pouvait devenir problématique (voir les deux tiges tenant la caméra au-dessus de la table d'observation). Un système d'éclairage directionnel, dont l'intensité était contrôlée à distance par l'intermédiaire d'un gradateur, permettait de conserver un peu de lumière durant les acquisitions. La pompe fut installée sur un large coussin pour absorber les vibrations (voir matelas turquoise sur le chariot de pompage à gauche de l'image). Le système de suspension pneumatique de la table d'observation fut aussi dûment ajusté.

## 6.10 Segmentation des images

Les images acquises par PIV dans le volume d'écoulement furent segmentées afin de déterminer où se situe le fluide et où se situe le solide de la paroi du fantôme. Cette étape était nécessaire pour assurer une reconstruction tridimensionnelle du volume d'écoulement. Afin d'éviter que le contour soit légèrement à l'intérieur du mur plutôt que dans la partie fluide, ce qui aurait un effet désastreux sur l'évaluation du cisaillement au mur, la segmentation fut légèrement conservatrice. Ceci signifie que la segmentation fut très légèrement dans la partie fluide plutôt que dans la partie solide, bien qu'effectivement elle se rapprocha le plus possible de l'interface fluide-solide. Les images d'origine furent donc transformées de bitmap 12 bits en teintes de gris 8 bits. L'histogramme des teintes de gris fut ventilé car les images d'origine étaient presque complètement noires. Une fois l'histogramme optimisé, les particules

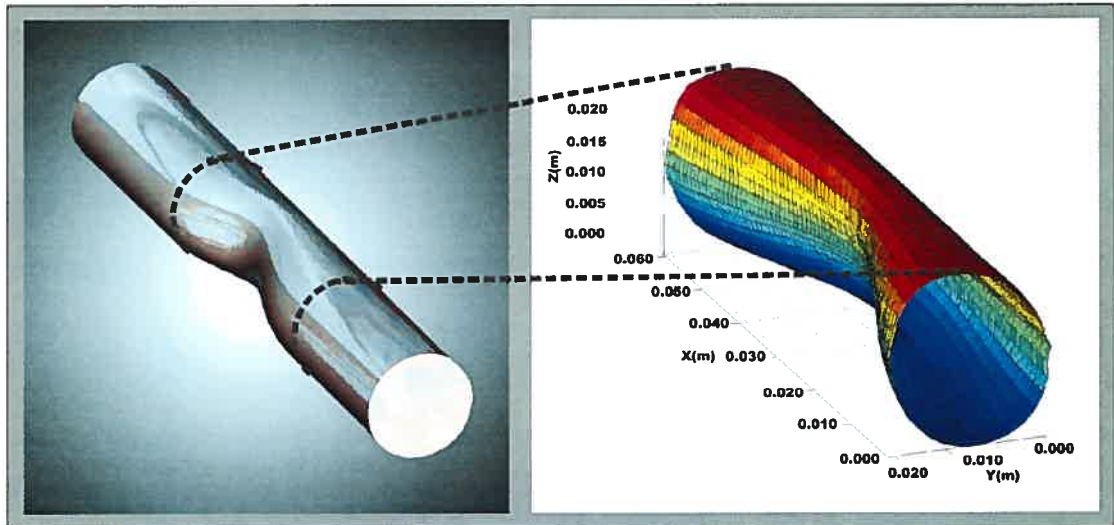
de titane ainsi que le matériau du fantôme devinrent plus faciles à identifier. Les pixels inclus dans la partie fluide furent segmentés et l'image fut transformée en mode binaire (masque). Une fois ces coordonnées acquises pour les 17 couches formant le volume d'intérêt, la lumière du fantôme fut alors complètement décrite dans l'espace. Ces coordonnées furent utiles pour connaître l'état des contraintes de cisaillement à l'interface paroi-fluide. La Figure 6-11 illustre les segmentations superposées des différentes couches. C'est à partir de ces contours que le volume d'écoulement fut reconstruit en trois dimensions.



*Figure 6-11 : Segmentation de la lumière*

*Illustration des segmentations des différentes couches formant le volume d'intérêt. Dans cette figure, les segmentations sont empilées les unes sur les autres pour fins de visualisation et seulement une moitié du volume y est représentée.*

La Figure 6-12 (gauche) illustre le modèle numérique à partir du logiciel ProE. Seule la partie centrale du modèle, où se trouve la sténose, fut incluse dans la fenêtre d'observation. La partie droite de la figure représente le résultat de la segmentation des images de PIV. La couleur est pour faciliter la visualisation seulement.



*Figure 6-12 : Reconstruction tridimensionnelle à partir d'images PIV*

De légères irrégularités dans la segmentation résultent de la procédure expérimentale. Les premières et dernières couches furent rajoutées par interpolation afin de compléter le volume. En effet, un peu de fluide était situé en dehors des dernières couches et n'aurait pas été visible en acquérant d'autres couches par PIV car ce restant de fluide se trouvait entre deux épaisseurs d'acquisitions PIV.

## 6.11 Post-traitement

La vitesse des particules de titane observées au laser fut déterminée grâce à l'étude par corrélation des différentes images acquises. Cependant, un algorithme dut être développé afin de traiter et de visualiser les données de vélocimétrie pour en obtenir la segmentation et l'état des contraintes. Ainsi, à l'aide de l'environnement de programmation Matlab, de nombreuses étapes furent développées. Un succinct résumé du programme sera ici présenté afin de ne pas alourdir la thèse. Le lecteur est invité à consulter les différents fichiers de programmation en annexe 2, 3 et 4. Les différentes étapes y sont commentées en détail.

### 6.11.1 Lecture des fichiers de base

La première étape à ce niveau fut d'automatiser l'accès à l'information brute. Une reconnaissance du nom des fichiers et du nombre d'acquisitions permit l'importation systématique des fichiers bruts de données. L'en-tête (*header*) des fichiers fut analysée automatiquement et différentes informations sur la forme des données y furent retirées, comme la résolution spatiale, les différents ajustements des paramètres lors de l'acquisition, la structure de l'information fournie dans le fichier, etc. Une fois cette étape résolue, la lecture des données comme telle put alors commencer. Cinq colonnes furent incluses dans les fichiers, soit la position cartésienne des pixels en  $x$  et en  $y$ , la vitesse en  $U$  et en  $V$  et, finalement, un code de validation. Ce code exprimait le niveau de certitude ou de confiance de la vitesse ainsi que la façon dont elle fut générée (interpolation ou non, ou simplement un code de rejet). Chaque ligne représentait l'information d'une vitesse. Une fois les 14 acquisitions lues pour chacune des 17 tranches, un algorithme permettait de se débarrasser des vitesses dont le code de validation exprimait le rejet ou l'incertitude. Ainsi, les vitesses erronées furent approximées par une moyenne des pixels environnants. Les résultats des 14 acquisitions pour chaque tranche furent moyennés. Une matrice de dimension égale au volume d'observation fut alors construite et les vitesses moyennées y furent inscrites. Une tranche supplémentaire au-dessus et au-dessous y fut rajoutée et permit de raffiner la segmentation du contour en la lissant. Les vitesses de ces couches supplémentaires furent déterminées par méthode d'interpolation en fixant les vitesses hors segmentation à zéro.

### 6.11.2 Calcul des divergences, laplaciens et gradients de pression

L'équation de continuité et d'incompressibilité permet de déterminer la composante de vitesse perpendiculaire au plan d'observation. La vitesse fut alors connue dans les trois dimensions. L'opérateur gradient fut appliqué sur les vitesses en  $U$  et en  $V$  car il fut requis pour le calcul des contraintes normales et de cisaillement, tel que décrit à

l'annexe 2. Le laplacien fut aussi calculé afin d'obtenir les gradients de pression requis dans les équations de Navier-Stokes <sup>6</sup>.

### 6.11.3 Calcul des contraintes

Les contraintes normales et de cisaillement furent calculées et les valeurs et vecteurs propres furent trouvés. Ces derniers permirent d'obtenir les contraintes principales. À l'aide de ces valeurs, les composantes maximales de contraintes furent évaluées et des valeurs moyennes de cisaillement à la paroi furent obtenues.

---

<sup>6</sup> <http://scienceworld.wolfram.com/physics/Navier-StokesEquations.html>

## 7 RÉSULTATS

Le chapitre 7 des résultats complète les résultats décrits aux chapitres 8, 9, et 10. Les champs de vitesse des 17 couches de la région d'intérêt ont été obtenus à partir d'observations expérimentales de vélocimétrie par PIV (Figure 10-1). Les vitesses 2D furent empilées (Figure 10-2) et la composante de vitesse perpendiculaire aux plans d'observations fut calculée, permettant ainsi de reconstituer la vitesse globale  $(u, v, w)$  3D de la ROI. L'utilisation des équations de Navier-Stokes permet d'obtenir les cisaillements dans le volume fluide.

### 7.1 Lignes isocontours des vitesses

La Figure 7-1 illustre les lignes isocontours du champ de vitesse. Les éléments de fluide situés sur une ligne possèdent la même vitesse. Ces lignes partent au début de la sténose (à gauche de l'image) et se terminent à la fin de la sténose (à droite de la figure). Le rapprochement des lignes (au centre de la figure) résulte de la présence d'une sténose de 50 % en surface.

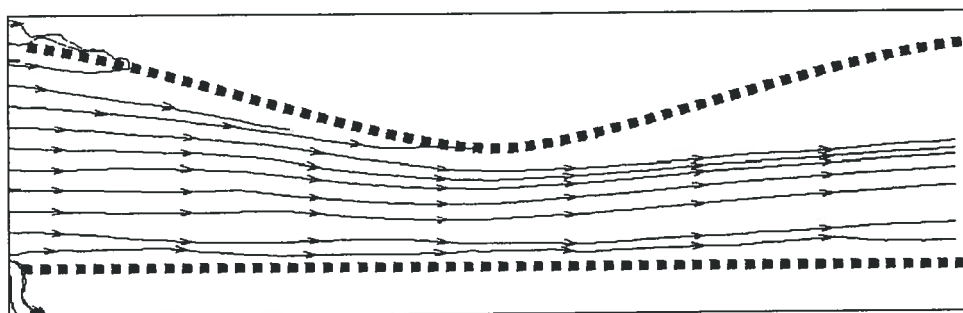


Figure 7-1 : Lignes de courant

*Illustration des lignes iso-vitesse dans l'écoulement sur une coupe longitudinale. On constate que l'écoulement développé à l'entrée de la sténose modifie sa distribution en fonction du changement géométrique et ne revient pas rapidement à sa distribution originale dans la partie proximale de la sténose.*

On constate que le fluide reprend très graduellement la distribution proximale et ne retrouve pas celle-ci dans la partie sténotique mais seulement plus loin. Il en résulte donc une zone de quasi-stagnation et de recirculation légère située au-dessus des lignes d'isocontours dans la moitié droite du fantôme. Cette zone de basses vitesses est représentée ici par une absence de lignes de courant. Le fluide qui entre à gauche de l'image est complètement développé et occupe le diamètre complet du fantôme (17 mm) alors que les lignes de fluide n'occupent qu'environ la moitié du diamètre dans la section distale (environ 9 mm à l'extrémité droite).

## 7.2 Simulations numériques

Les Figure 7-2 et Figure 7-3 représentent une comparaison qualitative entre les résultats expérimentaux présentés plus en détail au chapitre 10 et les résultats numériques *a posteriori* issus d'un rapport interne de M. Isam Faik de l'Université McGill.

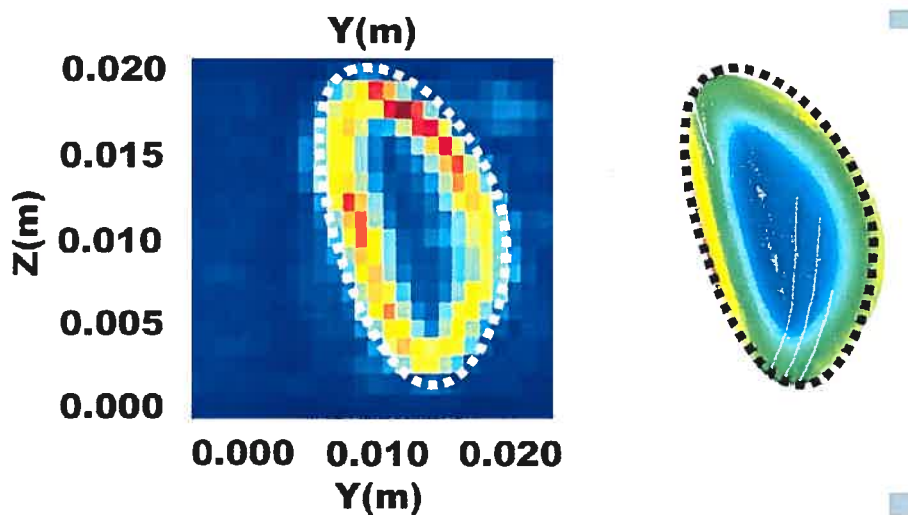


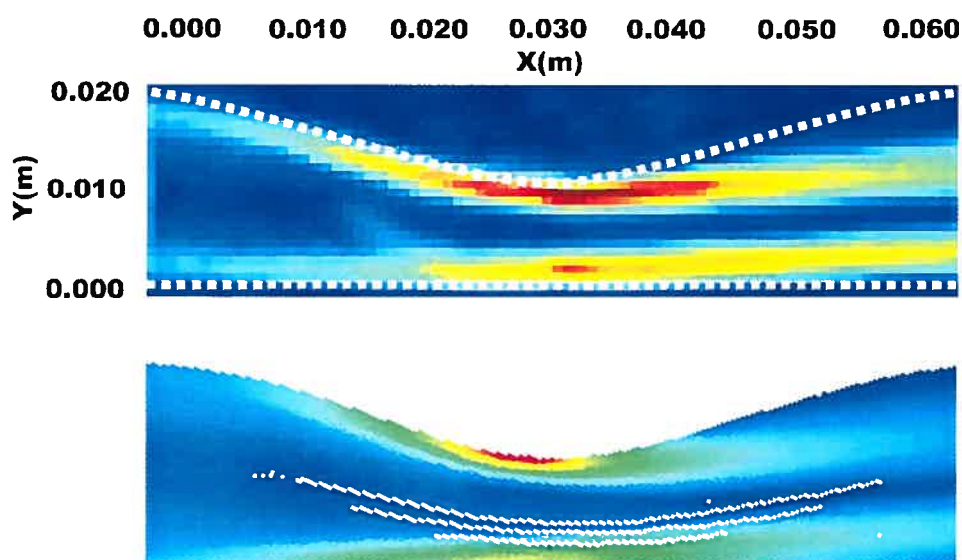
Figure 7-2 : Cisaillement transversal expérimental versus CFD

*Illustration qualitative des cisaillements expérimentaux versus numériques d'une coupe transversale du fantôme.*

Le nombre de Reynolds utilisé lors de la simulation numérique fut de 230 et donc proche du nombre de Reynolds utilisé lors de l'expérimentation ( $Re=194$ ).



La Figure 7-2 représente le cisaillement au centre de la sténose (coupe transversale) obtenu de façon expérimentale (gauche) versus une simulation numérique (droite). Les lignes pointillées indiquent où se trouve la paroi. On constate une similitude des résultats obtenus au niveau de la distribution qualitative des vitesses. On observe cependant que le cisaillement expérimental entre les positions de midi et trois heures est plus intense que dans la simulation alors que la distribution générale demeure similaire. La Figure 7-3 représente le cisaillement longitudinal au centre de l'écoulement obtenu de façon expérimentale (haut) en comparaison avec une simulation numérique telle que décrite ci-haut. On constate une grande similitude dans les résultats obtenus. Cependant, le cisaillement maximal se développe un peu plus proximal dans les résultats numériques.



*Figure 7-3 : Cisaillement longitudinal expérimental versus CFD*

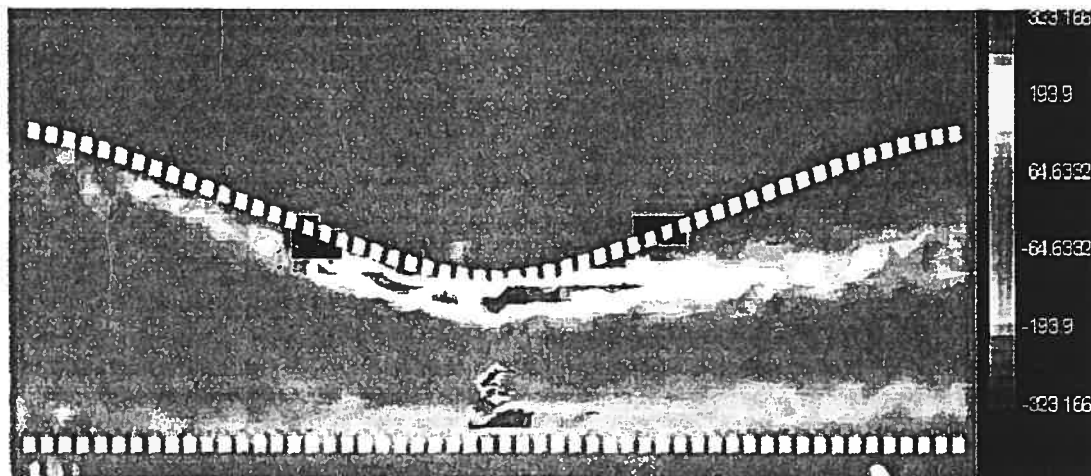
Illustration qualitative des cisaillements expérimentaux versus numériques d'une coupe longitudinale du fantôme.

### 7.3 Vorticité

La vorticité fut calculée à l'aide du rotationnel. La vorticité témoigne de la rotation du fluide. La Figure 7-4 représente la vorticité d'une coupe longitudinale centrée dans la



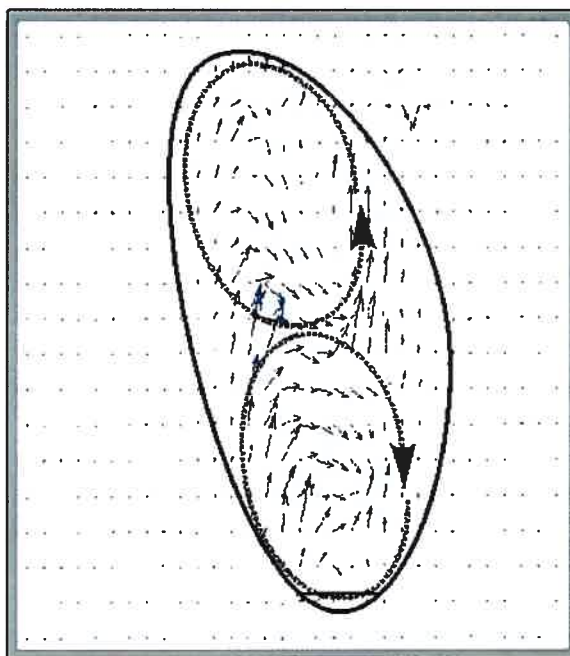
lumière. Il est cependant à noter qu'il s'agit d'une vorticité 2D puisqu'elle n'inclut pas de composante  $w$  des vitesses (voir Figure 7-5 pour 3D). En effet, la vorticité ici présentée a été générée par le logiciel de visualisation PIV, donc avant reconstruction 3D des vitesses.



*Figure 7-4 : Vorticité longitudinale*

*Illustration de la vorticité ( $s^{-1}$ ) d'une coupe longitudinale centrée dans la lumière. Les lignes pointillées blanches représentent le contour de l'écoulement (périmètre mouillé).*

On observe que la vorticité en général se situe près des parois alors qu'elle est principalement située dans la région centrale de la sténose. La couleur rouge correspond à une valeur positive (rotation dans le sens anti-horaire) alors que la couleur bleue, située du côté opposé à la sténose, correspond à une valeur négative (rotation dans le sens horraire). Les carrés noirs sur le bord de la zone d'écoulement résultent d'une perte d'information provenant probablement de bulles d'air. La vorticité 3D sur un plan transverse et incluant la composante verticale ( $w$ ) des vitesses est illustrée à la Figure 7-5. On y observe la présence d'écoulements secondaires (l'un en haut et l'autre en bas) circulant dans des directions opposées.



*Figure 7-5 : Vorticité transversale*

*Illustration de la vorticité sur un plan transverse situé au centre de la sténose. Ici, la vorticité fut générée dans Matlab à partir de la vitesse globale des vitesses ( $u$ ,  $v$ ,  $w$ ). La partie du haut tourne dans le sens anti-horaire alors que la moitié du dessous tourne dans le sens horaire, comme l'indiquent les deux flèches pointillées. La ligne ovaloïde noire représente les contours du fluide (périmètre mouillé).*

## 8 ARTICLE II : UN FANTÔME D'ARTÈRE

### CORONAIRE STÉNOSÉE

**POUR VÉLOCIMÉTRIE LASER DE PARTICULES :  
AUX COUCHES MULTIPLES ET AVEC INCLUSIONS INJECTÉES**

Brunette<sup>1</sup> J; Mongrain<sup>2</sup> R; Tardif<sup>1</sup> JC.

1 Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada

2 Université McGill, Montréal, Québec, Canada

#### Journal of visualization

**Accepté.**

**Volume 7, issue 2.**

**Pages à être confirmées.**

*Mots clés* : Artère coronaire, Fantôme, Rupture de plaque, Biomécanique, Mécanique des fluides, PIV, Vélocimétrie.

Cet article porte sur la réalisation du fantôme. Le choix des caractéristiques géométriques du modèle de l'artère coronaire athérosclérotique, la réalisation des moules, la fabrication du fantôme moulé et la description des matériaux et des fluides utilisés y sont décrits.

#### Contribution de l'étudiant :

L'étudiant aura conçu la morphologie d'un fantôme d'artère coronaire athérosclérotique. Il aura conçu les moules et usiné la majeure partie des moules sauf la partie centrale des moules mâles et les inclusions (usinage numérique nécessaire). Il aura rédigé l'article et fait les illustrations.

**ARTICLE II :****A REALISTIC CORONARY ARTERY PHANTOM  
FOR PARTICLE IMAGE VELOCIMETRY  
Featuring Injection-Molded Inclusions and Multiple Layers**

Brunette<sup>1</sup> J; Mongrain<sup>2</sup> R; Tardif<sup>d</sup> JC.

1 Montreal Heart Institute, Montréal, Québec, Canada

2 McGill University, Montreal, Quebec, Canada

**Journal of visualization**

**Accepted.**

**Volume 7, issue 2.**

**Pages to be confirmed.**

**Keywords** : Coronary Artery, Phantom, Plaque Rupture, Biomechanics, Computational Fluid Dynamics, PIV.

**Corresponding author :**

Jean-Claude Tardif, MD

Intravascular Ultrasound Laboratory


Montreal Heart Institute,

5000 rue Bélanger

Montreal, Qc, Canada, H1T 1C8

Tel : (514) 376-3330, ext : 3564

Fax : (514) 593-2500



## 8.1 Abstract

Myocardial infarction results from the rupture of an atherosclerotic plaque, which occurs in response to both mechanical stress and inflammatory processes. In order experimentally observe flow into atherosclerotic coronary artery morphologies, a novel technique for molding realistic compliant phantom featuring injection-molded inclusions and multiple layers has been developed. This transparent phantom allows for particle image velocimetry (PIV) flow analysis and can supply experimental data to validate computational fluid dynamics algorithms and hypothesis.

*Keywords* : Coronary Artery, Phantom, Plaque Rupture, Biomechanics, Computational Fluid Dynamics, PIV.

## 8.2 Introduction

Myocardial infarction (MI), causing heart attack, is an important cause of mortality and morbidity in the developed countries. Thrombosis (blood coagulation) triggered by the rupture of an atherosclerotic plaque (pathological vessel thickening creating blood flow obstruction) is the most common cause of acute coronary syndromes (myocardial infarction or unstable angina) (Lee *et al.* 1991). Understanding the biomechanics of the plaque, along with its physiology, is a key element to understand MI triggering. Computational studies of blood flow dynamics and its interaction with the vascular wall (fluid-structure interaction : FSI) could provide important information about velocity, pressure, stresses and strains in atherosclerotic coronary arteries. Computational models and their assumptions must be validated in order to experimentally verify their accuracy. Particle image velocimetry (PIV) is an efficient method of flow visualization to validate computational models. Existing artery phantoms do not reproduce the architecture of the normal artery layers and their pathological anisotropic inclusions. This pathology strongly affects the global mechanical behavior of the artery and the dynamics of blood flow. Arteries are

composed of three layers, including the intima, the media and the adventitia. The intima is the inner most layer and is very thin. It includes a 5-10  $\mu\text{m}$  thick monocellular protection film called endothelium, which actively prevents the blood from being in direct contact with the artery wall and its possible thrombogenic content. It is also involved into vasomotor activities. The intima layer however becomes thicker along with the extent of atherosclerosis and may develop inclusions that are finite volumes of (typically) lipid (at early stage) or calcium (mature plaques) or any combination. The media is a muscular layer. The adventitia is made of connective tissue and microscopic blood vessels called vasavasorum (Netter 1987). Realistic hydraulic models (phantoms) of coronary arteries used for PIV are rare. They require being transparent and compliant. Numerical models with simple pathological configuration have been investigated before but they included neither inclusions, nor the three layers of the artery wall. Ohayon et al (Ohayon *et al.* 2001) have developed a 2Dimensional numerical model with multiple layers and inclusions, but when it comes to experimental phantoms of this kind, there is very little know-how. A blown-glass tube of uniform thickness has been used for PIV experiment by Grigioni et al (Grigioni *et al.* 2000). Although this model had a realistic shape (it was obtained from magnetic resonance images), it was rigid and monolayer. Also, they used a water-glycerol fluid, which cannot match the refractive index of glass. To the best of our knowledge, the only coronary artery phantom featuring a flow disturbance due to pathological flow obstruction (stenosis due to atherosclerosis) with embedded inclusions (pools of pathological tissue like lipid or calcium within the artery wall) has been developed by Kobayashi et al (Kobayashi *et al.* 2003) and Tang et al (Tang *et al.* 1 A.D.). However, this phantom was not transparent since it was developed for echographic-based analysis, therefore not suitable for PIV. Furthermore, it had only one inclusion and did not reproduce the different layers of the artery. Karino et al developed a very elegant technique to render arteries transparent (Karino & Motomiya 1983). Although they were using a tedious method of manually tracking seeded particles (one of the ancestors of more recently developed PIV technique), one can imagine that this method of transforming normal tissue into transparent material could be useful for future PIV observation. The efficiency of this technique applied to

pathological tissue remains unexplored and the access to post-mortem arterial segments is neither readily available nor reproducible. Benard et al have been using a non-realistic rectangular Plexiglas box to observe the flow in a stented coronary artery model by means of PIV (Benard *et al.* 2003). Natarajan et al have been using a transparent cylindrical tube to reproduce an artery with embedded acrylic bumps for PIV visualization (Natarajan & Mokhtarzadeh-Dehghan 2000). Their model reproduced neither the different layers of the artery wall, nor its pathological flow obstruction (stenosis). They aimed to reproduce the flow in the vicinity of strut-like bumps. Finally, Bale-Glickman et al have been using a silicone phantom molded from an ex vivo atherosclerotic carotid bifurcation geometry (obtained from magnetic resonance images) for their PIV observation (Bale-Glickman *et al.* 2003). Their phantom was however mono-layered, of constant thickness, and therefore did not reproduce the wall architecture.

The molding of our phantom was performed with a set of five molds, where each mold included two halves. All molds were sharing the same male piece, also made of two halves. Each mold reproduced a different layer or inclusion. The aim of this paper is to introduce a novel technique of molding realistic transparent and compliant phantom, featuring injection molded inclusions and all arterial layers for the validation of numerical models and hypotheses or just for experimental flow analysis.

### 8.3 Materials And Methods

It is clear that each plaque has its own original configuration and that there is no universal architecture of atherosclerotic coronary artery. However, based on analysis of a large number of intravascular ultrasound sequences and insights from pathologists' experience, a typical plaque configuration has been modeled. A 50 % stenosis (flow reduction as compared to sane reference segment), which represents a mild to moderate stenosis, has been chosen since plaques causing infarcts are not the most occlusive. Indeed, plaques demonstrating less than 70 % occlusion are the most vulnerable and infarct related plaques are usually less than 50 % occlusive on the



angiography (Kullo *et al.* 1998). The lumen narrowing was however asymmetric, since about 75 % of significant plaques are eccentric (Brown *et al.* 1984). This 50 % lumen narrowing was modeled by a bi-Gaussian shape, on the longitudinal and transversal planes. The choice of a bi-Gaussian geometry was a simplification of the possible complexity of lesion configurations. This morphology is realistic since it can be observed in vivo. Gaussian geometry allows for controlling the width, length and amplitude of the stenosis by changing parameters into the analytic equation. It also allowed for analytic comparison obtained from computer simulations to that of experimental PIV data. The stenosis, as seen on the transversal plane of the phantom, was semicircular with soft edges that gently came down on the artery wall to avoid abrupt and unrealistic transition between the lesion and the arterial wall, which could have caused geometric singularities. Stress concentration does however exist and can be the result of either geometrical discontinuities (due to the shape of the stenosis) (Gyongyosi *et al.* 1999) or physiological discontinuities (Felton *et al.* 1997) (due to differences of mechanical properties of the different tissues). Two distinct inclusions were incorporated into the lesion model. However, in vivo inclusions have often no clear boundaries, although certain regions have a higher percentage of one type of tissue more than one another. Lipids, calcium and fibrosis (also smooth muscle and inflammatory cells) are commonly found within plaques. A distance of 3.00 inches (76.2 mm) after upscale factor, proximal and distal to the stenosis, allowed for a sufficient access and handling of the phantom inside the observation receptacle. An additional straight segment of 16.0 inches (406 mm) proximal to the phantom an outside the receptacle insured the flow to fully develop ( $length > 0.006 \cdot Re$ , (Fox & McDonald 1999)). The reference diameter (without stenosis) was 0.75 inch (19.1 mm). A resulting scale-up factor of 6.35 was applied over anatomic dimensions in order to be able to machine and handle the phantom and also to obtain a good resolution on PIV. This factor allowed for a scaled reference diameter of 0.75 inch (19.1 mm), and inlet and outlet diameters of 1.00 inch (25.4 mm), allowing for conventional tubing and adaptor usage. Therefore, the total length of the phantom was 12.0 inches (304 mm) including 2.00 inches (51.0 mm) of lesion mimic, 3.00 inches (76.2 mm) of prestenotic segment, 3.00 inches (76.2 mm) of poststenotic segment,



and 2.00 inches (50.8 mm) of adaptor segment at both ends to allow perfusion. The adventitia mimic had a thickness of 150  $\mu\text{m}$  before the upscale factor, as observed in *in vivo* intravascular ultrasound (IVUS) images. There is little information in the literature about the thicknesses of the different layers of the arterial tunica whereas its histology is well documented. The media mimic had a thickness of 150  $\mu\text{m}$  (unscaled). Indeed, human coronary artery media thickness is approximately 200  $\mu\text{m}$  or less and the thickness of the adventitia is hard to determine because of surrounding tissues (Tardif & Lee 1998). The media thickness however decreases along with the extent of atherosclerosis (Greenleaf 1986). The intima mimic, which included the endothelium and the plaque, varied from 150  $\mu\text{m}$  (unscaled) to 1500  $\mu\text{m}$  to reproduce a 50 % stenosis.

The design of the molds was created with a computer assisted design (CAD) software (ProEngineer, PTC, Needham, MA, USA) and all layers and inclusions were assembled in ProE. The machining of the molds was performed into aluminum blocs and was done with conventional tools (lathe, milling), whereas certain areas of complex geometry were machined on a computer numerical control (CNC). Numerical data for CNC was prepared with MasterCam, a software that specifies CNC machine mill trajectory. First, the silicone T-2 silastic translucent base was prepared by addition of 10 % of T-2 curing agent catalyst (both obtained from Dow Corning Chemicals, MI, USA), which triggered the polymerization of the compound. The mixture was then degassed in a vacuum chamber. Iterative depression-compression cycles were necessary to expand air bubbles and to rupture them respectively. Once most of those bubbles were removed, the compound was spread over the two male and female pieces of the innermost layer set of mold. All parts were then replaced in the vacuum chamber. The second half of the female was placed over the first half, therefore trapping the male in between. The holding and mechanical compression of the whole set of parts for the first molding was secured with a set of 12 Allen screws. While assembling the different parts of the mold together with the screws, the previously degassed compound was compressed and the excess material was evacuated by dedicated channels. The vacuum was interrupted

during the curing (chemically triggered hardening) in order to avoid any negative-pressure-induced bubble expansion. The mold was then placed in an oven chamber (Fisher Scientific, USA, model Isotemp) previously set at 80°C for two hours. Once the silicone was well set, the female parts were removed and the male, along with the set compound, was ready for the next molding step. The second part of the molding was required to create the inclusions and their compounds were also degassed, as previously described, prior to their injection. The male, along with the first intima layer molded on top of it during the first part of the molding (the intima is molded in three steps in order to trap in sandwich the embedded inclusions) was placed into the two female parts of the second mold set. The two compounds were then injected into their respective inclusion channels through the aluminum mold. These channels (small holes through the aluminum mold to inject the pressurized-compound from the syringe to a specific part of the mold) allowed the filling of the respective ellipsoidal cavity and therefore the creation of the inclusions. The silicone mixture was slowly injected (to insure that the air in the mold will be properly evacuated as the mixture fills the cavities) by means of a small diameter syringe (3ml luer-lok, Becton Dickinson, NJ) in order to increase the injection pressure (for a given force, if the diameter doubles, the pressure drops by a factor of 4). The compound was injected until the mold cavity was filled and excess material was ejected through the overflow channel. The syringe needle used was of a relatively large diameter (BD 16G1, Becton Dickinson, NJ) to facilitate the flow of the viscous compound once the pressure was built by the syringe. Again, the mold was placed in an oven chamber at 80°C for two hours. Once the inclusions were molded, another layer of silicone was added by means of a third set of molds, therefore trapping the inclusions to simulate embedded inclusions into an atherosclerotic plaque. Again, the compound was prepared and degassed, and then spread over the male and both female halves. The mold was closed and placed in the oven chamber for curing purposes. The subsequent molding of the media and adventitia mimics were performed similarly to the previous layers, with their respective compounds and set of molds. Once all layers and inclusions were completed, compressed air was blown through specific channels within the male piece, therefore releasing the phantom from the mold.

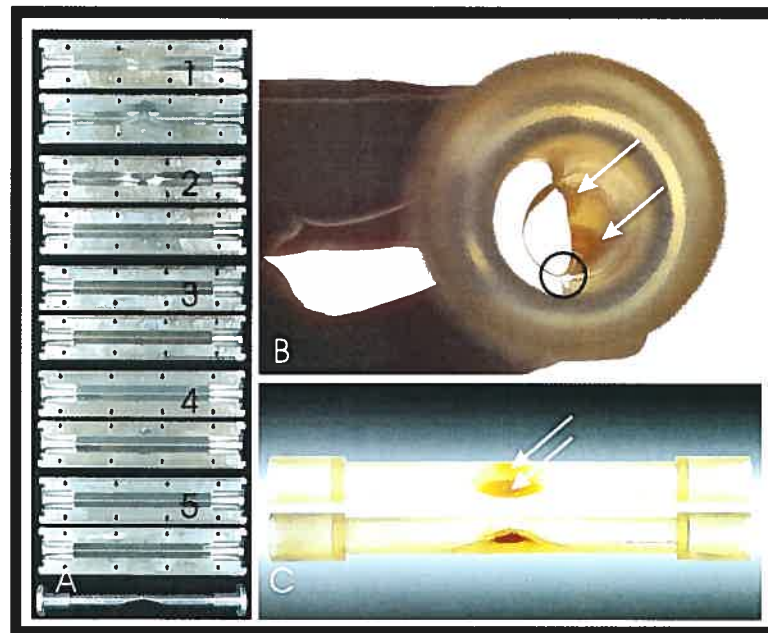
Fluid parameters were normalized and adimensionalized according to Buckingham theorem, in order to properly reproduce physiological perfusion of the phantom. For steady flow, these parameters included consideration of the Reynolds number (Re), that represents the ratio of the inertial over viscous forces ( $Re = \frac{\rho u D}{\mu}$ ), and the Euler number ( $Eu = \frac{P}{\rho u^2}$ ), which is important if pressure is a concern. The Re number within a coronary artery must remain the same within the phantom. This can be achieved by considering the upscaled geometry and by adjusting the amplitude of the flow in conjunction with the viscosity. The refractive index of silicone was 1.41 (Clingan & Friedman 2000) and the fluid in which it was perfused and immersed had a similar refractive index in order to avoid optical artefacts during PIV acquisition (Nguyen *et al.* 2003). Refractive indices were measured on a refractometer (Fisher Scientific, model 334620). A transparent fluid having similar refractive index to that of silicone was created by means of a mixture containing 59.1 % of glycerol and 40.9 % of water. The viscosity of that mixture was 14.5 mPa.s at 20°C as evaluated with a viscoelastometer (Bohlin Instruments, CVO 120 high resolution, NJ, USA) and the density was 1114 Kg/m<sup>3</sup>. The Reynolds number of the model was similar to that of coronary arteries (Re=194), based upon a coronary artery reference diameter of 3 mm with a 1.53X10<sup>-6</sup> m<sup>3</sup>/s flow. The phantom was immersed in a transparent enclosure made of polycarbonate, filled and perfused with the described glycerol mixture, and the bath pressure was adjusted by means of controlled air pressure connected to the observation receptacle. The phantom was also perfused with the same glycerol mixture than the immersion bath, but some particles of titanium (TiO<sub>2</sub>), having a nominal size of 5 μm, were included in order to reflect some laser light for displacement tracking purposes. The phantom, enclosure, bath and flow were all transparent, therefore allowing appropriate optical conditions for PIV acquisition. Receptacle walls were perpendicular to the laser beam to avoid optical artefacts like reflection or refraction due to refractive indices mismatch. Indeed, refraction is governed by the Snell-Descartes law stated as follow :  $n_1 \sin(\theta_1) = n_2 \sin(\theta_2)$ , where  $n_1$  and  $n_2$  are the refractive indices on each side of the interface between two

materials penetrated by a light beam, and  $\theta_1$ ,  $\theta_2$  are their respective angles of approach in respect with an axis normal to the interface. Therefore, there is no refraction phenomenon if either the light beam is perpendicular to the interface or the refractive indices are the same.

## 8.4 Results

A set of five complementary molds was created from aluminum blocks. Each mold reproduced either an artery layer or inclusions. Figure 1.(A) : Five molds were machined from aluminum blocks, for a total of 10 halves of female molds (five sets of female molds, 1 to 5) and a two-part male (bottom piece). The male was utilized along the whole molding process whereas each female molds were used to reproduce the three layers of the arterial tunica and two inclusions. 1.(B) : Illustration of the resulting phantom as seen from the inside. A 50 % area occlusion can be observed. The two white arrows indicate locations of the two inclusions (one larger than the other) that have been slightly stained for picture demonstration only (normally fully transparent). The black circle indicates the soft transition between the bi-Gaussian occlusion and the mock artery wall. 1.(C) : Picture of the phantom as seen from the top (1.(C)-top) and from aside (1.(C)-bottom). The bottom view reveals the 50 % area occlusion and its Gaussian geometry. The molding of the different layers and inclusions was performed with an add-on fashion, in which the male-piece of the mold was utilized along the whole molding process. Figure 2 illustrates the phantom installed in its receptacle filled with a 59.1 % glycerol and 40.9 % of water. The receptacle was sealed with Allen keys in order to be able to pressurise either the perfused phantom or the immersing bath. A one inch (25.4mm) tube installed on top of the receptacle allowed to gather possible air bubbles to avoid deterioration of the flow visualization. The phantom (delimited by the white dotted lines) was immersed into a liquid made of glycerol and water. This mixture had a refractive index similar to that of the silicone used to fabricate the phantom in order to avoid optical artefacts. The 532 nm wavelength green beam (see white arrow) allows for illumination of seeded Titanium dioxide and tracking of their displacement within the region of

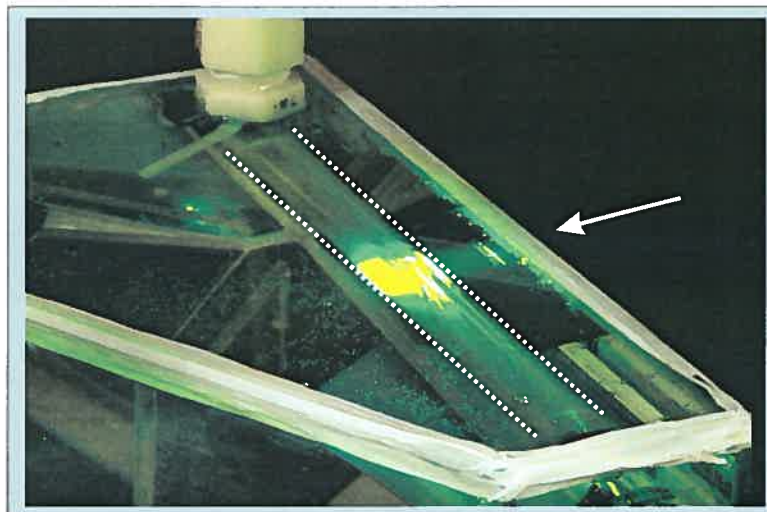
interest. Figure 3 (top) represents a typical image acquired by means of particle image velocimetry. Illustration of the fluid dynamics into a 50 % occlusive stenosis of an atherosclerotic vascular phantom. The vessel morphology is delimited by the white dotted line. The top panel of the illustration represents a longitudinal picture of the phantom illuminated by a laser sheet (500  $\mu\text{m}$  thick nominal laser beam). Small white dust-like particles are actually the Titanium dioxide reflectors mixed with the circulating flow. The tracking of those laser-illuminated particles allowed to estimate the velocity of the fluid, using a cross-correlation algorithm. The bottom panel of the illustration is the resulting image pair cross-correlation analysis of the flow in the center plane of the arterial phantom. The isocontours reveal the relative (adimensionalized) distribution of the axial velocity. The fluid, going from left to right, strongly accelerates as it enters into the stenosis, where it reaches a maximum. The fluid thereafter decelerates as the vessel diameter increases. A stagnation zone can be observed on the upper right half of the vessel, facilitating the physiologic development of the pathologic flow obstruction by means of shear stress decrease and cholesterol internalization (Shaaban & Duerinck 2000).



*Figure 8-1 : Phantom fabrication*

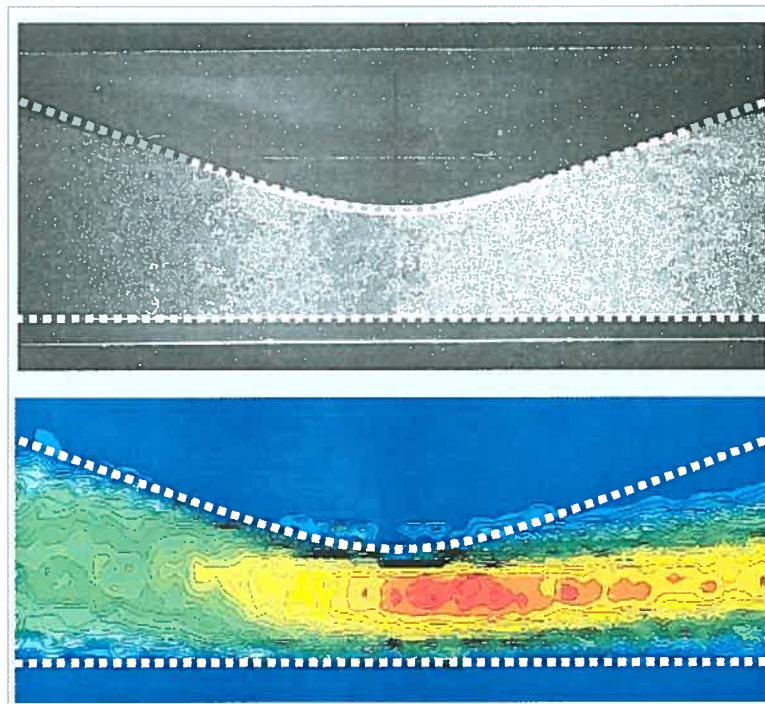
*Figure 1.(A) : Five molds were machined from aluminum blocks, for a total of 10 halves of female molds (five sets of female molds, 1 to 5) and a two-part male (bottom piece). The male was utilized along the whole molding process whereas each female molds were used to reproduce the three layers of the arterial tunica and two inclusions. 1.(B) : Illustration of the resulting phantom as seen from the inside. A 50 % area occlusion can be observed. The two white arrows indicate locations of the two inclusions (one larger than the other) that have been slightly stained for picture demonstration only (normally fully transparent). The black circle indicates the soft transition between the bi-Gaussian occlusion and the mock artery wall. 1.(C) : Picture of the phantom as seen from the top (1.(C)-top) and from aside (1.(C)-bottom). The bottom view reveals the 50 % area occlusion and its Gaussian geometry.*





*Figure 8-2 : Mounting and observation of the immersed phantom*

*Illustration of the receptacle hosting the transparent coronary artery phantom. The phantom (delimited by the white dotted lines) was immersed into a liquid made of glycerol and water. This mixture had a refractive index similar to that of the silicone used to fabricate the phantom in order to avoid optical artefacts. The 532 nm wavelength green beam (see white arrow) allows for illumination of seeded Titanium dioxide and tracking of their displacement within the region of interest.*



*Figure 8-3 : Flow dynamics in a coronary artery stenosis replica*

*Illustration of the fluid dynamics into a 50 % occlusive stenosis of an atherosclerotic vascular phantom. The vessel morphology is delimited by the white dotted line. The top half of the illustration represents a longitudinal picture of the phantom illuminated by a laser sheet (500  $\mu\text{m}$  thick nominal laser beam). The bottom half of the illustration is the resulting image pair cross-correlation analysis of the flow in the center plane of the arterial phantom. The isocontours reveal the relative (adimensionalized) distribution of the axial velocity. The fluid, going from left to right, strongly accelerates as it enters into the stenosis, where it reaches a maximum. The fluid thereafter decelerates as the vessel diameter increases. A stagnation zone can be observed on the upper right half of the vessel, facilitating the physiologic development of the pathologic flow obstruction by means of shear stress decrease and cholesterol internalization (Shaaban & Duerinck 2000).*



## 8.5 Discussion

A novel method to create an anatomically correct phantom, compliant and having refractive index that can be matched, featuring injection molded inclusions and reproduction of all arterial layers from a 12-part aluminum mold was developed. Its transparency allowed for laser particle image velocimetry (PIV) and therefore experimental flow visualization for velocity field assessment. Although the method of increasing the outside pressure provided some mechanical effects of the surrounding tissue, it is clear that the imposition of a uniform, isotropic hydrostatic pressure did not perfectly reproduce the complexity of the surrounding tissues. The isotropy of the silicone did not reproduce the oriented arrangement of the artery, especially that of the media, of which muscular fibers are oriented in a tangential fashion, and the complexity of the plaque. The importance of this limitation is however attenuated by the progressive thinning of the media that occurs with atherosclerosis (Gussenhoven *et al.* 1991). Also, the silicone is a relatively elastic material whereas biological tissues have some viscoelastic behavior. The impact of the surrounding tissues was incorporated into the perfused model by addition of an air pressure feature that increased the pressure outside the artery wall. The pressure was adjusted so that the lumen diameter change along the cardiac cycle reached the desired value. This diameter variation decreases with age and degree of atherosclerosis (Berry *et al.* 2000), and may vary from 5 %, as observed in the physiologic range of atherosclerotic arteries, to 10 % for more compliant vessels (Shaaban & Duerinck 2000).

Our team is presently working on a real size multilayer coronary artery phantom with inclusions, reproducing mechanical properties of *in vivo* arteries, aimed to test percutaneous transluminal angiography devices. Different materials and additives, like alginate, acrylamide or agar (Brunette *et al.* 2001), encapsulated or not, are under investigation to improve the different mechanical property possibilities within the phantom. A good reproduction of the plaque mechanical properties will allow to better reproduce the mechanics of plaque rupture (Brunette *et al.* 2003).

## 8.6 Conclusion

Accurate phantom (structure mimic) fabrication can be performed by means of injection molding. The technique of molding in multiple steps allows for complex anisotropic structure reproduction. Particle image velocimetry can be performed to investigate transparent phantoms reproducing *in vivo* structure morphologies, providing proper refractive index matching of the phantom, bath and perfusion. Experimental data can supply validation of numeric models and provide new insights to scientists.

Acknowledgment : The authors would like to thank Mr. N.Verzeni (McGill engineering), for his great contribution into the manufacturing and the Pro.E design of the phantom, and Mr. P.Glass for his assistance.

### Author Profile



Mr. Jean Brunette is currently completing his PhD Biomedical Engineering at the Montreal Heart Institute under the University of Montreal Faculty of Medicine program. He did his master degree in Biomedical Engineering at the École Polytechnique of Montreal on intravascular ultrasound imaging. He is presently working on experimental blood dynamics into atherosclerotic coronary arteries and development of cardiovascular devices. Mr. Brunette is currently preparing his postdoctoral industrial fellowship in stent deployment and cryoablation interventions.



Dr. Rosaire Mongrain is an Assistant Professor in Mechanical Engineering at McGill University. He is also a researcher at the Montreal Heart Institute and shares a Biomechanics Laboratory with clinical researchers and basic scientists. He completed his PhD at the École Polytechnique of Montreal in biomedical engineering on blood dynamics and a postdoctoral fellowship at Brigham's Women Hospital in interventional radiology. Dr. Mongrain research interests include blood flow dynamics, cardiovascular rheology, circulatory disorders and the design and improvement of cardiovascular devices.



Dr. Jean-Claude Tardif is an associate professor of Montreal faculty of medicine at the Montreal Heart Institute, where he also serves as a cardiologist and Director of Research. Dr. Tardif is holder of a chair on atherosclerosis created by the Pfizer pharmaceutical society, Health Research Canada and the University of Montreal. Conducting 40 people within his team, he is specialized into antioxidants and intravascular ultrasound imaging. He wrote numerous articles in prestigious journals like the New England Journal of Medicine and has been stated as one of the most promising researcher of the new generation by the American Time magazine.

## 8.7 References

1. Bale-Glickman J, Selby K, Saloner D & Savas O 2003 **Experimental flow studies in exact-replica phantoms of atherosclerotic carotid bifurcations under steady input conditions.** *J Biomechanics* **125** 38-48.
2. 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.** *J Biomechanics* **36** 991-998.
3. Berry JL, Santamarina A, Moore JE, Roychowdhury S & Routh WD 2000 **Experimental and computational flow evaluation of coronary stents.** *Ann Biomed Eng* **28** 386-398.
4. Brown BG, Bolson EL & Dodge HT 1984 **Dynamic mechanisms in human coronary stenosis.** *Circulation* **70** 917-922.
5. Brunette J, Mongrain R, Cloutier G, Bertrand M, Bertrand OF & Tardif JC 2001 **A novel realistic three-layer phantom for intravascular ultrasound imaging.** *Int J Card Imaging* **17** 371-381.
6. Brunette J, Mongrain R, L'Allier PL, Bertrand OF, Grégoire J & Tardif JC 2003 **Biomechanics of plaque rupture : A global integration approach.** *Journal of clinical engineering* **28** 163-173.
7. Felton CV, Crook D, Davies MJ & Oliver MF 1997 **Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **17** 1337-1345.
8. Fox RW & McDonald AT 1999 **Introduction to fluid mechanics; Fifth edition.** In Ed John Wiley & sons.
9. Greenleaf JF 1986 *Tissue characterization with ultrasound.*

10. Grigioni M, Amodeo A, Daniele C, D'Avenio G, Formigari R & Di Donato RM 2000 **Particle image velocimetry analysis of the flow field in total cavopulmonary connection.** *Artificial organs* **24** 946-952.
11. Gussenhoven EJ, Frietman P, The SH, van Suylen RJ, van Egmond F, Lancée CT, Van Urk H, Roelandt J, Stijnen T & Bom N 1991 **Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound.** *Am J Cardiol* **68** 1625-1632.
12. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, Weidinger F, Domanovits H, Laggner A & Glogar D 1999 **Coronary risk factors influence plaque morphology in patients with unstable angina.** *Coronary Artery Dis* **10** 211-219.
13. Karino T & Motomiya M 1983 **Flow visualization in isolated transparent natural blood vessels.** *Biorheology* **20** 119-127.
14. Kobayashi S, Tsunoda D, Fukuzawa Y, Morikawa H, Tang D & Ku DN 2003 **Flow and compression in arterial models of stenosis with lipid core.** *ASME* 497-498.
15. Kullo IJ, Edwards WD & Schwartz RS 1998 **Vulnerable plaque : pathobiology and clinical implications.** *Ann Intern Med* **129** 1050-1060.
16. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD & Schoen JF 1991 **Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques.** *Circulation* **83** 1764-1770.
17. Natarajan S & Mokhtarzadeh-Dehghan MR 2000 **A numerical and experimental study of periodic flow in a model of a corrugated vessel with application to stented arteries.** *Med Eng Phys* **22** 555-566.
18. Netter FH 1987 *The CIBA collection of medical illustrations.*
19. Nguyen TT, Mongrain R, Brunette J, Biadillah Y, Bertrand OF & Tardif JC 2003 **A method for matching the refractive index and kinematic viscosity of a**

**blood analog for PIV investigations in hydraulic cardiovascular models. *J Biomechanics* Accepted 09/2003.**

20. Ohayon J, Teppaz P, Finet G & Rioufol G 2001 **In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and finite element method. *Coronary Artery Dis* 12 655-663.**

21. Shaaban AM & Duerinck AJ 2000 **Wall shear stress and early atherosclerosis : a review. *Am J Radiology* 174 1657-1665.**

22. Tang D, Yang C, Kobayashi S & Ku DN 1 A.D. **Steady flow and wall compression in stenotic arteries : A three-dimensional thick-wall model with fluid-wall interactions. *J Biomed Eng* 123 548-557.**

23. Tardif JC & Lee HS 1998 **What's new in cardiovascular imaging? Applications of intravascular ultrasound (IVUS) in cardiology.** In edn Kluwer academic publisher, Dordrecht, The Netherlands, pp 133-148. Kluwer academic publisher.

9 **ARTICLE III : UNE MÉTHODE POUR**  
**DÉTERMINER VISCOSITÉ ET RÉFRACTION**  
**D'ANALOGUE SANGUIN**

**ET VISCOSITÉ CINÉMATIQUE D'UN ANALOGUE SANGUIN POUR  
VISUALISATION D'ÉCOULEMENT DANS LES MODÈLES  
HYDRAULIQUES CARDIOVASCULAIRES.**

T.T. Nguyen(1), R. Mongrain(1,2), J. Brunette (2), Y. Biadillah(1), O.F. Bertrand(3)  
et J. -C. Tardif(2)

1 Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada

2 Université McGill, Montréal, Québec, Canada

3 Institut Cœur Poumon de Québec

**Journal of Biomechanical Engineering**


**Accepté.**

**Date de publication à être confirmée.**

Le troisième article porte sur l'élaboration du fluide utilisé comme bain d'immersion recevant le fantôme et servant aussi d'analogue sanguin. Les différentes étapes et critères d'importance y sont décrits. Les mélanges suggérés et leurs propriétés respectives y sont décrites. L'article conclut en montrant certains artefacts résultant d'un mauvais ajustement des indices de réfraction.

**Contribution de l'étudiant. :**

L'étudiant aura contribué à l'article en démontrant l'impact sur la qualité des images obtenues par PIV résultant de différences d'indices de réfraction. Il aura fourni les images de l'articles. Il a de plus créé des moules pour standardiser les échantillons pour le réfractomètre et pour l'observation expérimentale des propriétés optiques des



échantillons moulés submergés dans les fluides développés. Il aura participé aux validations expérimentales des fluides développés.





**ARTICLE III :****A METHOD FOR MATCHING REFRACTIVE INDEX AND  
KINEMATIC VISCOSITY OF A BLOOD ANALOG FOR FLOW  
VISUALIZATION IN HYDRAULIC CARDIOVASCULAR  
MODELS****T.T. Nguyen<sup>(1)</sup>, R. Mongrain<sup>(1,2)</sup>, J. Brunette<sup>(2)</sup>, Y. Biadillah<sup>(1)</sup>,  
O.F. Bertrand<sup>(3)</sup> and J. -C. Tardif<sup>(2)</sup>**

(1) Montreal Heart Institute

(2) Université McGill, Montréal, Québec, Canada

(3) Quebec Heart and Lung Institute

**Journal of biomechanical Engineering**

**Accepted.**

**Date of publication to be confirmed.**

*Corresponding author :*

Rosaire Mongrain, ing., Ph.D.

Assistant Professor

Department of Mechanical Engineering

MacDonald Building, Room 369

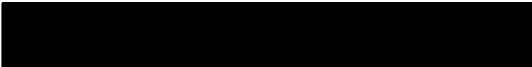
McGill University

817 Sherbrooke St West

Montreal, Quebec, Canada, H3A 2K6

Tel : (514) 398-1576

Fax : (514) 398-7365



## 9.1 Abstract :

In this work, we propose a simple method to simultaneously match the refractive index and kinematic viscosity of a circulating blood analog in hydraulic models for optical flow measurement techniques (PIV, PMFV, LDA, and LIF). The method is based on the determination of the volumetric proportions and temperature at which two transparent miscible liquids should be mixed to reproduce the targeted fluid characteristics. The temperature dependence models are a linear relation for the refractive index and an Arrhenius relation for the dynamic viscosity of each liquid. Then the dynamic viscosity of the mixture is represented with a Grunberg-Nissan model of type 1. Experimental tests for acrylic and blood viscosity were found to be in very good agreement with the targeted values (measured refractive index of 1.486 and kinematic viscosity of 3.454 milli-m<sup>2</sup>/s with targeted values of 1.47 and 3.300 milli-m<sup>2</sup>/s).

**Keywords :** Optical techniques, Flow visualization experiments, PIV, refractive index, kinematic viscosity, blood analog

## List of Symbols

$\alpha$	= Dimension scaling factor
$\varepsilon$	= Relative error
$\mu$	= Fluid dynamic viscosity in <i>mPa.s</i>
$\mu_0$	= Asymptotic dynamic viscosity in <i>mPa.s</i>
$\mu_{\text{mixture}}$	= Mixture dynamic viscosity in <i>mPa.s</i>
$\mu_r$	= Reference dynamic viscosity in <i>mPa.s</i>
$\rho$	= Fluid density in <i>kg/m<sup>3</sup></i>
$\rho_0$	= Known fluid density in <i>kg/m<sup>3</sup></i>
$\rho_{\text{mixture}}$	= Mixture fluid density in <i>kg/m<sup>3</sup></i>
$\nu$	= Fluid Kinematic viscosity in <i>milli-m<sup>2</sup>/s</i>
$\nu_{\text{mixture}}$	= Mixture Kinematic viscosity in <i>milli-m<sup>2</sup>/s</i>
a, s	= Unit-less empirical constants
b	= Empirical constant in <i>K<sup>-1</sup></i>
d	= Fluid activation energy in <i>J/mol</i>
$d_{12}$	= Mixture activation energy in <i>J/mol</i>
g	= Empirical constant in <i>kg/m<sup>3</sup></i>
h	= Empirical constant in <i>K</i>
n	= Fluid refractive index
$n_{\text{target}}$	= Target refractive index for the mixture
p	= Relative volume percentage
R	= Universal gas constant (8.314 J/mol.K)
T	= Temperature in <i>K</i>
$T_0$	= Known temperature in <i>K</i>

## 9.2 Introduction

Experimental flow visualization of blood flow dynamics using hydraulic models are often conducted with a variety of optical techniques such as laser Doppler anemometry (LDA), laser-induced fluorescence (LIF), photochromic molecular flow visualization (PMFV) and particle image velocimetry (PIV). PIV, which is a method that makes use of both optical and laser technology, has seen an increasing applicability over the years (micro-PIV [3], Stereoscopic-PIV [33], and endoscopic-PIV [6]). A review on current PIV techniques used in flow visualization is given by Chen et al [7]. The basis of this method is that a pulsed beam shaped in a sheet illuminates the particle-seeded blood analog flow inside the model and a digital camera, synchronized with the pulses, records the positions of the particles. From these data, displacement vectors can be computed as well as other related flow parameters (shear stress, pressure field, etc.). However, flow visualization through clear cardiovascular models can be complex as Lowe and Kutt [18] showed that refraction through a cylindrical tube could generate hidden regions and reflected images. This is illustrated in figure 1a with one of our molds, to manufacture the hydraulic model, having a small circular groove defect and in figure 1b, the resulting reflections and hidden regions in the PIV acquisition due to the refractive index mismatch and lens effect.

Figure 9-1, Figure 9-2.

To alleviate these problems, Budwig [5] suggested using a viewing box with flat walls built around the model. The model is filled with a quiescent fluid matching the refractive index of the hydraulic model and the same fluid is also pumped into the model.

In the case of relatively small vascular structures (coronary hydraulic models), because of physical dimension considerations, the use of conventional PIV in the investigations of flow dynamics requires that the model be scaled-up for

practicability. In the case of steady flow, two similarity parameters are needed to ensure that the physics is invariant. In the case of pulsatile flow, Reul [28], using the Buckingham  $\pi$ -theorem, has shown that eight similarity parameters are needed in order to reproduce the same physics using a scaled model. In addition to these parameters, Affeld [1] proposed an additional term to scale the compliance of the blood vessel material (for the case of compliant hydraulic models). From Lim et al [17], the most commonly used blood analog is a fluid composed of ~36.65 % (vol.) glycerin in water to match the viscosity having a refractive index of 1.38 at 20°C. Typically, the refractive index of the blood analog mixture was adjusted with the use of chemical additives such as Sodium Iodide [5, 23, 44], Sodium Thiocyanate (NaSCN) [5, 9, 10, 32, 41], Potassium Thiocyanate (KSCN) [5, 42], or Zinc Iodide (ZI) [5, 11, 42]. The use of these substances to tune the refractive index of a mixture has also attracted a lot of interest for optical flow visualization in various fields such as heat convection [21] and aeronautics [31]. Indeed, models and tabulations for a variety of miscible liquids have been established to predict the concentration required in order to obtain the correct refractive index [5, 12, 23, 29]. However, almost all these latter substances are potentially dangerous (toxic, flammable, or reactive) for the user as indicated by their Medical Safety Datasheets (MSDS) [41-44] and also limits their applicability in experiments. Furthermore, these substances are found to be expensive making their use problematic. Few studies did employ different mixtures as blood-mimicking fluids such as suspensions (Sephadex [11], nylon particles [24], hardened blood cells [14]) and mixtures of fluids such as water added to machine-cutting fluid [27, 30], but these have not been applied for optical flow experiments (Doppler Ultrasound). Thus, the need to match the refractive index in those experiments was not an issue.

Several previous studies have also been carried out to develop a blood analog fluid that is non-Newtonian using high molecular weight polymers such as Carboxymethylcellulose, aqueous Polyacrylamide (APA) [9, 10, 16, 22, 26], and Xanthan gum [4, 19]. These fluids have mostly been used for non optical means (electromagnetic flow meter, pressure transducer, hot film anemometry, etc.) [19, 26].

For the more recent studies that used the shear-thinning blood analogs for optical flow visualization, the refractive index was matched by adding Sodium Thiocyanate [9, 10]. However, with the exception of Xanthan gum, a recent study indicated that the addition of Sodium Thiocyanate caused the aqueous Polyacrylamide and Carboxymethylcellulose to lose their non-Newtonian properties thereby limiting their applicability as non-Newtonian model fluids [22].

In this work, we present a method to match the refractive index of the Newtonian blood analog to that of the chosen model material as well as simultaneously match the kinematic viscosity of the blood using considerably safer and affordable liquids.

## 9.3 Methods

### 9.3.1 2.1 Fluids Physical Properties Modeling

We propose to match the refractive index and kinematic viscosity of the blood analog with those of the hydraulic model by mixing two clear and miscible liquids. One is selected with a refractive index and a viscosity lower than the target values and the other, with higher respective values. The rationale being that a mixture proportion of the two liquids can be estimated to obtain the targeted refractive index and viscosity at a given temperature.

The temperature dependence of the refractive index of each liquid is modeled with a linear relation as follows [34] :

$$n_1 = a_1 + b_1T \quad (1)$$

$$n_2 = a_2 + b_2T \quad (2)$$

where,  $n$  is the refractive index,  $a$  and  $b$  are constants,  $T$  is the temperature in Kelvin, and the subscripts 1, 2 are for the first and second liquid respectively.

The temperature dependence of the refractive index of the mixture is also modeled with the above relation. As a consequence, for a mixture of two liquids in proportions  $p$  and  $(1-p)$ , the refractive index of the mixture will take the form of the following linear interpolation [5] :

$$n_{\text{target}} = n_1 p + n_2 (1 - p) = p(a_1 + b_1 T) + (1 - p)(a_2 + b_2 T) \quad (3)$$

The temperature dependence of the dynamic viscosity of each liquid was modeled using an Arrhenius relation as follows [2] :

$$\ln(\mu_1) = \ln(\mu_{01}) + \frac{d_1}{RT} = e_1 + \frac{f_1}{T}, \quad f_1 = -\frac{d_1}{R} \quad (4)$$

$$\ln(\mu_2) = \ln(\mu_{02}) + \frac{d_2}{RT} = e_2 + \frac{f_2}{T}, \quad f_2 = -\frac{d_2}{R} \quad (5)$$

where,  $\mu$  is the dynamic viscosity of the liquid in Pa.s,  $\mu_0$  is the asymptotic dynamic viscosity at high temperature,  $d$  is the activation energy of the liquid in J/mol,  $R$  is the universal gas constant (8.314 J/mol.K), and  $e, f$  are reduced variable for calculation purposes.

We assume, in a first approach, that the resulting dynamic viscosity of the mixture follows a Grunberg-Nissan model of type 1 [8] :

$$\ln(\mu_{\text{mixture}}) = \ln(\alpha\mu_r) = (p) \cdot \ln(\mu_1) + (1-p) \cdot \ln(\mu_2) + (p) \cdot (1-p) \cdot d_{12}$$

$$(6a) \quad \ln(\mu_{\text{mixture}}) = (p) \cdot \left(e_1 + \frac{f_1}{T}\right) + (1-p) \cdot \left(e_2 + \frac{f_2}{T}\right) + (p) \cdot (1-p) \cdot d_{12}$$

(6b)

where, the variable  $\alpha$  is a dimension scaling factor used in the scaled model, the subscript *mixture* is for the desired value in the flow experiment, the subscript *r* is for the reference value (measured or found in literature) and  $d_{12}$  is the activation energy of the mixture.

The density variation with temperature was modeled using an empirical relation. Indeed, in the literature, it was shown that, based on thousands of compounds, the density-temperature dependence can be modeled with the following universal empirical relation [13] :

$$\rho_1 = \rho_{01} \cdot \left( \frac{T_{01}}{T_1} \right)^{s_1} = g_1 \cdot \left( \frac{h_1}{T} \right)^{s_1} \quad (7)$$

$$\rho_2 = \rho_{02} \cdot \left( \frac{T_{02}}{T_2} \right)^{s_2} = g_2 \cdot \left( \frac{h_2}{T} \right)^{s_2} \quad (8)$$

where  $\rho_0, T_0$  is a given set of known density and temperature, and  $s$  is an empirical constant for each of the liquids (determined with a second set of density and temperature).

The density of the mixture is assumed to follow the volume additivity rule [35] :

$$\rho_{mixture} = \sum_i p_i \cdot \rho_i = p \cdot \left( g_1 \cdot \left( \frac{h_1}{T} \right)^{s_1} \right) + (1 - p) \cdot \left( g_2 \cdot \left( \frac{h_2}{T} \right)^{s_2} \right) \quad (9)$$

The temperature dependence of the kinematic viscosity of the mixture is then expressed as the ratio of the dynamic viscosity and density :

$$\nu_{mixture} = \frac{\mu_{mixture}}{\rho_{mixture}} = \frac{\exp \left[ (p) \cdot \left( e_1 + \frac{f_1}{T} \right) + (1 - p) \cdot \left( e_2 + \frac{f_2}{T} \right) + (p) \cdot (1 - p) \cdot d_{12} \right]}{p \cdot \left( g_1 \cdot \left( \frac{h_1}{T} \right)^{s_1} \right) + (1 - p) \cdot \left( g_2 \cdot \left( \frac{h_2}{T} \right)^{s_2} \right)}$$

(10)

Solving equation (3) for the temperature variable, we get :



$$T = \frac{n_{target} - a_2 - p \cdot (a_1 - a_2)}{b_2 - p \cdot (b_1 - b_2)} \quad (11)$$

Substituting (11) into equation (10) yields the following expression for the kinematic viscosity of the mixture as a function of the given proportion  $p$  (ranging between 0 to 100 % (vol.)) and the fluids physical parameters (Table 3) :

$$\nu_{mixture} = \frac{\mu_{mixture}}{\rho_{mixture}} = \quad (12)$$

$$\frac{\exp \left[ (p) \cdot \left( e_1 + \frac{f_1(b_2 - p \cdot (b_1 - b_2))}{n_{target} - a_2 - p \cdot (a_1 - a_2)} \right) + (1-p) \cdot \left( e_2 + \frac{f_2(b_2 - p \cdot (b_1 - b_2))}{n_{target} - a_2 - p \cdot (a_1 - a_2)} \right) + (p) \cdot (1-p) \cdot d_{12} \right]}{p \cdot \left\{ g_1 \cdot \left( \frac{h_1(b_2 - p \cdot (b_1 - b_2))}{n_{target} - a_2 - p \cdot (a_1 - a_2)} \right)^{s_1} \right\} + (1-p) \cdot \left\{ g_2 \cdot \left( \frac{h_2(b_2 - p \cdot (b_1 - b_2))}{n_{target} - a_2 - p \cdot (a_1 - a_2)} \right)^{s_2} \right\}}$$

The proportion that matches the kinematic viscosity and the refractive index can be analytically determined or, as shown in the results section, it can also be graphically derived on the experimental curve of the kinematic viscosity of the mixture as a function of the proportion. The temperature at which the mixture has to be used is then obtained from equation (11).

### 9.3.2 Fluids Selection Process

Initial fluid candidates were selected from the CRC Handbook of Chemistry and Physics [15], Perry's Chemical Engineers' Handbook [25], and Medical Safety Datasheets (MSDS) [36-40]. The first set of substances was selected on the basis of their respective refractive index, dynamic viscosity, clearness (colorless and transparent), safety, affordability and chemical compatibility with the hydraulic model material. In Table 1, we summarize the initial selection, which include : Methyl Salicylate, Diethyl Phthalate, D-Limonene, Mineral Oil and Glycerin. This table reports the refractive index ( $n$ ), dynamic viscosity,  $\mu$  (in mPas), density,  $\rho$  (metric ton/m<sup>3</sup>) at 20 °C and safety expressed in terms of the National Fire Protection Association (NFPA) rating (Health H, Flammability F, and Reactivity R).

	n	$\mu$	$\rho$	H	F	R
<b>D-limonene</b>	1.473	0.80	0.85	1	2	0
<b>Diethyl Phthalate</b>	1.504	12.00	1.18	0	1	0
<b>Methyl Salicylate</b>	1.526	4.09	1.18	1	1	0
<b>Mineral Oil</b>	1.460	21.20	0.82	1	1	0
<b>Ethanol</b>	1.362	1.17	0.79	1	3	0
<b>Glycerol</b>	1.470	1150	1.26	1	1	0
<b>Water</b>	1.333	1.00	1.00	0	0	0

*Table 9-1 : Physical properties*

*Physical properties for potential matching fluids to be used as PIV blood analogs. **Health (H)** : 4 Danger May be fatal on short exposure. Specialized protective equipment required, 3 Warning Corrosive or toxic. Avoid skin contact or inhalation, 2 Warning May be harmful if inhaled or absorbed, 1 Caution May be irritating, 0 No unusual hazard. **Flammability (F)** 4 Danger Flammable gas or extremely flammable liquid, 3 Warning Flammable liquid flash point below 100° F, 2 Caution Combustible liquid flash point of 100° to 200° F, 1 Combustible if heated, 0 Not combustible **Reactivity (R)** 4, Danger Explosive material at room temperature, 3, Danger May be explosive if shocked, heated under confinement or mixed with water, 2 Warning Unstable or may react violently if mixed with water, 1 Caution May react if heated or mixed with water but not violently, 0 Stable Not reactive when mixed with water*

Clear materials that can be used for rigid hydraulic models include acrylic (polymethyl methacrylate, PMMA  $n=1.491$ ), tenite acetate  $n=1.500$ , tenite butyrate  $n=1.500$ , tenite propionate  $n=1.470$ , polyethylene terephthalate copolymer PETG  $n=1.570$ , rigid polyvinyl RPVC  $n=1.500$  and lexan (polycarbonate  $n=1.580$ ). Based

on the refractive index, PETG and polycarbonate are discarded since this would require the use of liquids with refractive indices above 1.580.

	PMMA	RPVC	Tenite Acetate	Tenite Butyrate
Diethyl Phthalate	O	O	ND	ND
Methyl Salicylate	-	ND	-	-
Mineral Oil	+	+	+	+
Ethanol	O	+	-	O
Glycerol	+	+	+	+
Water	+	+	+	+

Table 9-2 : The chemical compatibility

*The chemical compatibility is summarized with the following correspondence : + means excellent compatibility with no alteration of the material even after long exposure, O means good to fair compatibility with possible minor surface alteration, hazing or softening after long exposures and – means a poor compatibility with possible crazing, cracking, swelling or dissolving (Chemical and physical data for PMMA from [45], chemical and physical data for RPVC from [46] and chemical and physical data for tenite acetate and tenite butyrate from [47]).*

Indeed, such substances are rare and most of them are toxic. Some examples are Aniline (n=1.586), Bromoform (n=1.590), Iodobenzene (n=1.620), Quinoline (n=1.620) and Carbon disulfide (n=1.625). Some interesting candidates are simply too expensive to fill the hydraulic model : Cinnamic aldehyde (n=1.615) and  $\alpha$ -Chloronaphthalene (n=1.630). Although interesting, Tenite Propionate was not

included in this table because it could not be sufficiently characterized. The following table summarizes the chemical compatibility of the initial fluid selection with potential hydraulic model materials.

As mentioned above, we illustrate the methodology for acrylic (because of its common use). Using the above table, Diethyl Phthalate, Mineral Oil and Glycerol seem to be plausible candidates in terms of the wanted properties. However, because Mineral Oil and Glycerol have refractive indices below that of acrylic, the analysis was carried out using Diethyl Phthalate (purum 99 %, Sigma Aldrich). A common solvent for the first three substances is Ethanol. This alcohol has acceptable compatibility with PMMA (at low temperature and short exposures), however, at high concentration and in the case of stressed materials (extruded, compression cuts), crazing and cracking may occur.

## 9.4 Results

### 9.4.1 Physical Properties Measurements

The physical properties (dynamic viscosity, refractive index) for the substances mentioned in the previous section were fully characterized as a function of temperature. The refractive index was measured using a benchtop refractometer (Fisher Scientific ABBE-3L) with increments of temperature in the range of 297-338 Kelvins. A continuous flow pump (Masterflex L/S) and water bath (Fisher Isotemp) connected to the refractometer were used to control the temperature. The dynamic viscosity of the liquids was measured using a rheometer (Bohlin CVO 120 HR) with a double gap measurement system and temperature increments in the same range as the refractometer measurements. The temperature was controlled by a water bath/circulator (Neslab RTE-111) connected to the rheometer.

For each substance, a minimum of two readings for the refractive index was performed for each temperature increment and a total of ten averaged readings were

recorded. The error of the refractometer measurements is  $\pm 0.0005$ . Figures 2a, b show the result of a linear fit to these experimental points of the refractive index data as function of temperature for both liquids.

Figure 9-3, Figure 9-4.

In the case of the dynamic viscosity, a minimum of two measurements were performed for each temperature increment and their average was recorded. The error of the rheometer measurement was calibrated to be less than  $\pm 4\%$ . Figures 3a, b show the logarithmic fit of their respective dynamic viscosity on a logarithmic scale as function of the inverse temperature.

Figure 9-5, Figure 9-6.

Using the models presented above (eqs. (1), (2), (4), (5)), the following empirical relations were obtained for the refractive indices and dynamic viscosities respectively :

$$n_{\text{Diethyl Phthalate}} = 1.6193 - 0.0004T, R^2 = 0.9987 \quad (13)$$

$$n_{\text{Ethanol}} = 1.4766 - 0.0004T, R^2 = 0.9993 \quad (14)$$

$$\ln(\mu_{\text{Diethyl Phthalate}}) = -13.765 + \frac{2768.3}{T}, R^2 = 0.9982 \quad (15)$$

$$\ln(\mu_{\text{Ethanol}}) = -11.737 + \frac{1479.9}{T}, R^2 = 0.9916 \quad (16)$$

$$d_{12} = -1.84 \text{ J/mol}$$

where  $d_{12}$  is obtained from fitting equation (6) to the empirical data set. Using two sets of density and temperature for the liquids, the empirical relations (7) and (8) for the densities become for Diethyl Phthalate and Ethanol :

$$\rho_{Diethyl\ Phthalate} = 1.18 \cdot \left( \frac{293}{T} \right)^{0.2437} \quad (17)$$

$$\rho_{Ethanol} = 0.79 \cdot \left( \frac{293}{T} \right)^{0.3015} \quad (18)$$

#### 9.4.2 Refractive Index and Kinematic Viscosity Matching Results

Combining the last results to form equations (11) and (12), it is found that a mixture of Diethyl Phthalate (85.5 % vol.) and Ethanol (14.5 % vol.) at a temperature of 321.5 Kelvin (48.5 °C) should in principle have the required properties. In the following, all the tests were done in triplicate. The mixture was then prepared and its refractive index and dynamic viscosity were measured at the prescribed temperature and compared to the predicted values. It should be noted that a small thermal reaction was observed during the mixture of the Diethyl Phthalate and the Ethanol which was enough to decrease the mixture temperature by one to two degrees Celsius. To let the reaction dissipate, the samples were kept at room temperature for thirty minutes. It was then observed that the measurements were in very good agreement with the predicted values having a mean refractive index of 1.486 instead of the predicted 1.47 ( $\epsilon = 1.09\%$ ) and a mean kinematic viscosity of 3.454 milli-m<sup>2</sup>/s instead of the predicted 3.300 milli-m<sup>2</sup>/s ( $\epsilon = 4.67\%$ ).

Another set of experiments was made to match the refractive index of silicone,  $n=1.44$  (used for compliant hydraulic models) and the predicted properties and temperature using the same liquids was 55.6 % (vol.) of Diethyl Phthalate and 44.4 % (vol.) of Ethanol at a temperature of 289.9 Kelvin (16.9 °C). Again the measurements were in good agreement with the predicted values with the refractive index having a value of 1.446 instead of 1.44 ( $\epsilon = 0.42\%$ ) and the mean kinematic viscosity a value of 3.327 milli-m<sup>2</sup>/s instead of a predicted 3.300 milli-m<sup>2</sup>/s ( $\epsilon = 0.82\%$ ).

Finally, the same measurements were performed for the other fluids of Table 1 and the following physical parameters were obtained :

<b>Substance</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>s</b>
<b>D-limonene</b>	1.6065	-0.0005	-5.7772	-218.87	0.85	293	0.84
<b>Diethyl Phthalate</b>	1.6193	-0.0004	-13.765	2768.3	1.18	293	0.2437
<b>Methyl Salicylate</b>	1.6726	-0.0005	-6.6441	280.45	1.18	293	0.3596
<b>Mineral Oil</b>	1.5748	-0.0004	-12.378	2546.2	0.82	293	0.652
<b>Ethanol</b>	1.4766	-0.0004	-11.737	1479.9	0.79	293	0.3015
<b>Glycerol</b>	1.4563	-0.0002	-20.534	6040.2	1.26	293	0.1185
<b>Water</b>	1.3774	-0.0002	-13.115	1831.1	1	293	0.17

*Table 9-3 : Empirical parameters of the refractive index and dynamic viscosity for the selected substances.*

In principle, with these parameters, one can match any refractive index between 1.362 (ethanol) and 1.526 (Methyl Salicylate) at the required viscosity simply by substituting these parameters in equations (11) and (12). This range of refractive index can cover the plastics mentioned in Table 2 (PMMA, RPVC, Tenite Acetate, Tenite Butyrate) but also pyrex ( $n=1.47$ ) and glass ( $n=1.51$ ). For example, for the case of the common glycerol-water mixture (36.6 % vol. Glycerol in water), these parameters provide a refractive index of 1.3798 which compares very well with the value of 1.38 mentioned in Lim et al. [17]. However, as mentioned previously, other

substances would be required in order to match higher refractive indices (PETG, Polycarbonate)

## 9.5 Discussion

We have presented a simple empirical method (linear fit, logarithmic fit) based on the characterization of single liquid properties in order to extrapolate the proportions for a binary mixture that simultaneously reproduces a given set of refractive index and dynamic viscosity. Furthermore, there was a specific concern to select safe and inexpensive substances. Such a matching would especially be useful for scaled hydraulic model experiment under pulsatile conditions where, as mentioned before, eight non-dimensional parameters must simultaneously be matched between the model and the actual flow conditions.

It should also be mentioned that viscosity is strongly dependent on the temperature (which can be seen from the highly non-linear model) and that the refractive index is much less dependent on the temperature (linear relationship). This means that a slight temperature variation will have a strong impact on the viscosity but a small impact on the refractive index. In this work, it is this property that allows the adjustment of the final viscosity without affecting significantly the refractive index. Furthermore, the method proposed is flexible enough to give the user the choice of a suitable kinematic viscosity and/or refractive index depending on the precision and the temperature at which the experiments are conducted. It should be noted that in order to maintain the temperature at a constant value the use of a temperature control system is required. This obviously incurs an initial expense. However, given the strong dependence of fluids viscosities on temperature (about 3 % per degree centigrade as derived from equations (15) and (16)), this appears as an essential measure to ensure that the Reynolds number ( $Re=UL/\nu$ ) and other non-dimensional ratios remain constant between experiments.



A Grunberg-Nissan model of type 1 was used for the viscosity of the mixture. This choice was justified based on the activation energy ( $d_{12}$ ) parameter that proved to be very low for the chosen fluids. Other models exist for more complex mixtures : tertiary mixtures, Auslander, McAllister, mixtures of chemically reactive fluids, and Grunberg-Nissan models of higher types. These models could be useful for example in a search for a mixture of chemically reactive fluids that could reproduce the refractive index and kinematic viscosity at room temperature. Similarly the temperature dependence of the viscosity was modeled using an Arrhenius relation, however more complex models (with more material constants and temperature behaviour can be used). For example, the Vogel-Fulcher-Tamman model (VFT) :  $\mu = \mu_0 \exp(BT_0/(T-T_0))$  and its equivalent the Williams-Landel-Ferry model (WLF) :  $\mu = \mu_0 \exp[C_1(T-T_g)/\{C_2 + (T-T_g)\}]$  are both used to model melts and polymeric systems and take into account transition phases (at temperatures  $T_0$  and  $T_g$  respectively) [48]. The extension of the proposed method is relatively straightforward. For example, in the case of the VFT model, because of the exponential form, the extension of equation (4) becomes :

$$\ln(\mu_1) = \ln(\mu_{01}) + \frac{BT_0}{T - T_0} \quad \text{instead of} \quad \ln(\mu_1) = \ln(\mu_{01}) + \frac{d_1}{RT}$$

The only difference is that there is an additional parameter (the Vogel or transition temperature which is also empirically determined) and the rest of the derivation (equations 6-12) remains the same. Of course when using equation (6), we also assume that the viscosity of the mixture of the two fluids still obey the Grunberg-Nissan model of type 1.

Another approach can be found in Helleloid 2001 for the case of Cross and Carreau fluids [49] combined with the simple Arrhenius law (no transition). In this work the author uses the concept of temperature-time superposition principle of viscoelasticity which describes the dependence of viscosity on temperature as follows. It states that a change in the temperature from  $T_1$  to  $T_2$  does not affect the functional dependence of

the viscosity  $\mu$  on strain rate  $\dot{\gamma}$ , but merely alters the zero shear viscosity and the shear rate transition from Newtonian to non-Newtonian behavior. As a result, as temperature increases, the viscosity curve at  $T_1$ , in the  $\ln(\mu)$  versus  $\ln(\dot{\gamma})$  plot, is shifted by a shift factor that depends on the fluid model parameters. In other words, it is possible to derive viscosity temperature dependence models for single non-Newtonian fluids. However, to the best of the authors knowledge there does not seem to be readily available models in the literature, for predicting the viscosity of a binary mixture of two non-Newtonian fluids.

The method was illustrated for the case of low refractive index acrylic with  $n=1.47$ . As previously mentioned, the same fluids would consequently be applicable for other hydraulic material having a close refractive index (pyrex  $n=1.47$ , propionate  $n=1.50$ , glass  $n=1.51$ ). For materials having lower refractive indices (ex. silicone  $n=1.44$ ), one could also select other substances from Table 1 (in that case the common glycerol-water mixture could be used in the correct respective proportion). Finally, it should also be mentioned that the above analysis is only for the fluid in motion. Indeed, the quiescent fluid placed between the cardiovascular model and the wall of the viewing box only needs to reproduce the refractive index.

## 9.6 References

1. Affeld K (1998) **Intra and Extra-corporeal Cardiovascular Fluid Dynamics Vol.1 : General principles in application**. WIT Press, ISBN : 1853125474, Chap.5, pp 163-168
2. Barnes HA, Hutton JF, Walters K, (1989), **An introduction to rheology**, Rheology Series, 3, Elsevier, ISBN 0-444-87140-3, p.13
3. Bitsch L, Olesen LH, Westergaard CH, Bruus H, Klank H, Kutter JP ( 2003), **Micro PIV on Blood Flow in a Microchannel**, microTAS 2003, Lake Tahoe, USA, proc. vol. 1, pp. 825-828

4. Brookshier KA, Tarbell JM (1993), **Evaluation of a transparent blood analog fluid : aqueous xanthan gum/glycerin**, *Biorheology*, **30**, pp. 107-116
5. Budwig R (1994) **Refractive index matching methods for liquid flow investigations**, *Experiments in fluids* **17**, pp 350-355
6. Dierksheide U, Meyer P, Hovestadt T, Hentschel W (2001), **Endoscopic 2D-PIV Flow Field Measurement in IC Engines**, **4<sup>th</sup> International Symposium on Particle Image Velocimetry**, Göttingen, Germany, Sept.17-19, Paper 1060
7. Gang C, Jing L, Lianfeng X, Jianbin X, Shanghai J and Jianzhong L (2001), **A Review on PIV with Image Techniques**, **XXIX IAHR Congress**, Beijing, China, September 16-21, p. 946
8. George J, Sastry NV, Patel SR, and Valand MK (2002) **Densities, viscosities, speeds of sound, and relative permittivities for Methyl Acrylate + 1-Alcohols (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) at T = (308.15 and 318.15 K)**, *Journal of chemical & engineering data*, **47** (2), pp 262 –269
9. Gijsen FJH, van de Vosse FN, Janssen JD (1998), **The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries : steady flow in a carotic bifurcation model**, *J. Biomech.* **32**, pp. 601-608
10. Gijsen FJH, van de Vosse FN, Janssen JD (1999), **The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries : unsteady flow in a 90° curved tube**, *J Biomech*, **32**, pp. 705-713
11. Hein JA, O'Brien WD (1992), **A flexible blood flow phantom capable of independently producing constant and pulsatile flow with predictable spatial flow profile for ultrasound flow measurement validation**, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **39**, pp.1111-1122
12. Hendrik S, Aviram A (1982) **Use of Zinc Iodide solutions in flow research**, *Rev. Sci. Instrum.*, **53** (1), pp.75-78
13. Kirk RE, Othmer DF (1984), **Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology (3<sup>rd</sup> Edition) (1984)**, John Wiley & Sons, vol. 9, ISBN : 0-471-52677-0, pp. 62-64

14. Law YF, Johnston KW, Routh HF, Cobbold RSC (1989), **On the design of a steady flow model for Doppler ultrasound studies**, *Ultrasound Med. Biol.*, **15**, pp. 505-516
15. Lide DR (Ed) (2001), **Handbook of Chemistry & Physics**, CRC Press, Inc., ISBN : 0-8493-0482-2, p. 3-161, p. 3-269, p. 3-316, p. 3-224, p. 3-380, and pp. 10-223, 10-224
16. Liepsch D (2002), **An introduction to biofluids mechanics – basic models and applications**, *J. Biomech.*, **35**, pp. 415-435
17. Lim WL, Chew YT, Chew TC, Low HT (1994), **Particle image velocimetry in the investigation of flow past artificial heart valves**, *Ann. Biomed. Eng.*, **22**, pp.307-318
18. Lowe MI; Kutt PH (1992) **Refraction through cylindrical tubes. Experiments in fluids**, **10**, pp 50-54
19. Mann DE, Tarbell JM (1990), **Flow of non-Newtonian blood analog fluids in rigid curved and straight artery models**, *Biorheology*, **27**, pp. 711-733
20. McAllister RA (1960), **The viscosity of liquid mixtures**, *AIChE Journal*, **6**(3), pp 427-431
21. Mikami F, Chen B, Nishikawa N (2001), **Visualization and PTV study of natural convection in particle suspensions**, *JSME International Journal Series B*, **44** (1), pp. 30-37
22. Naiki T, Yanai Y, Hayabashi K (1995), **Evaluation of high polymer solutions as blood analog fluid**, *J. Jpn. Soc. Biorheology*, **9**, pp. 84-89
23. Narrow TL, Yoda M, Abdel-Khalik I (2000) **A simple model for the refractive index of sodium iodide aqueous solutions**, *Experiments in fluids*, **28**, pp. 282-283
24. Oates CP (1991), **Towards an ideal blood analogue for Doppler ultrasound phantoms**, *Phys Med Biol*, **11**, pp. 1433-1442
25. Perry RH, Green DW, Maloney JO (Eds) (1997), **Perry's Chemical Engineers' Handbook** , McGraw-Hill, 7th edition, ISBN : 0070498415, pp. 2-7 and pp. 2-47

26. Pohl M, Wendt MO, Werner S, Koch B, Lerche D (1996), **In vitro testing of artificial heart valves : comparison between Newtonian and non-Newtonian fluids**, *Artif Org*, **20** (1), pp. 37-46
27. Ramnarine KV, Nassiri DK, Hoskins PR, Lubbers J (1998), **Validation of a new blood-mimicking fluid for use in Doppler flow test objects**, **24** (3), pp. 451-459
28. Reul H (1983) **Hydraulic analogue model of the systemic circulation – Designed for fluid mechanical studies in the left heart and systemic arteries**, Eds [Ghista](#), [Dhanjoo N](#), *Advances in cardiovascular physics*, vol. 5 (Part IV Prostheses, assist and artificial organs.), ISBN 3805536097, pp 43-54
29. Singh S (1983), **An exact technique for mixing of immersion fluids**, *Experimental techniques*, **7** (1), pp. 27-29
30. Stewart SFC (1999), **A rotating phantom torus for assessing color Doppler Accuracy**, *Ultrasound in Med. & Biol.*, **25** (8), pp.1251-1264
31. Uzol O, Chow YC, Katz J, Meneveau C (2002), **Unobstructed particle image velocimetry measurements within an axial turbo-pump using liquid and blades with matched refractive indices**, *Experiments in Fluids*, **33** (6), pp. 909-916
32. Wernicke JT, Meier D, Mizuguchi K, Damm G, Aber G, Benkowski R, Nose Y, Noon GP, DeBakey ME, (1995), **A fluid dynamic analysis using flow visualization of the Baylor/NASA implantable axial flow blood pump for design improvement**, *Artificial Organs* **19** (2), pp 161-77.
33. Yoon JH, Lee SJ (2001), **3D Stereoscopic PIV Measurements of Flow around an Axial Fan**, *Proc. 4th International Symposium on Particle Image Velocimetry, Gottingen, Germany, Sept.17-19, Paper1045.\**
34. **ABBE-3L Refractometer Operator's manual and refractive index (1996)**, University of Richmond (<http://web.uccs.edu/bgaddis/chem337/expts/nD/nD.htm>)
35. Joram C (1998), **The distillation plant of the DELPHI Barrel RICH Detector**, DELPHI 98- 53 RICH 94, (Publications of the CERN laboratory in Geneva, Switzerland (<http://delphiwww.cern.ch>))

36. **MSDS Methyl Salicylate**, Sigma-Aldrich, CAS number : 119-36-8  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
37. **MSDS Ethanol**, Sigma-Aldrich, CAS number : 64-17-5  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
38. **MSDS Diethyl Phthalate**, Sigma-Aldrich, CAS number : 84-66-2  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
39. **MSDS D-Limonene**, Sigma-Aldrich, CAS number : 5989-27-5  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
40. **MSDS Glycerin**, Sigma-Aldrich, CAS number : 56-81-5  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
41. **MSDS Sodium Thiocyanate**, Sigma-Aldrich, CAS number : 540-72-7
42. ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
43. **MSDS Potassium Thiocyanate**, Sigma-Aldrich, CAS number : 333-20-0  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
44. **MSDS Zinc Iodine**, Sigma-Aldrich, CAS number : 10139-47-6  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
45. **MSDS Sodium Iodide**, Sigma-Aldrich, CAS number : 7681-82-5  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
46. **Chemical Resistance of Plexiglas**, V-Series Acrylic Resins, Technical report by Atoglass Inc. ADV # 010334/TGI/6-01 (also on [www.atoglass.com](http://www.atoglass.com))
47. **Chemical Resistance of Rigid Geon® vinyls based on immersion test**, Technical service report No. 15 by Plastomatic Inc. (also on <http://www.plastomatic.com/geon-chemical-resistance.pdf>)
48. **Tenite Cellulosic Plastics**, Technical reports PP 101, PP 102 and PP 103 by Eastman Inc.(also on [http://www.eastman.com/Online\\_Publications](http://www.eastman.com/Online_Publications))
49. O'Connell P.A., McKenna G.B., (1999), **Arrhenius-type temperature dependence of the segmental relaxation below T<sub>g</sub>**, Journal of Chemical Physics, **110**, (22), pp. 11054-11060
50. Helleloid G.T., (2001), **On the computation of viscosity-shear rate temperature master curves for polymeric liquids**, Morehead Electronic

Journal of Applicable Mathematics, 1, pp. 1-11 (also on <http://www.morehead-st.edu/colleges/science/math/mejam/>)

## Figure Legends

Figure 9-1 Picture of a mold used to manufacture the hydraulic model having a small circular groove defect

Figure 9-2 Resulting reflections and hidden regions in the PIV acquisition due to refractive index mismatch and lens effect

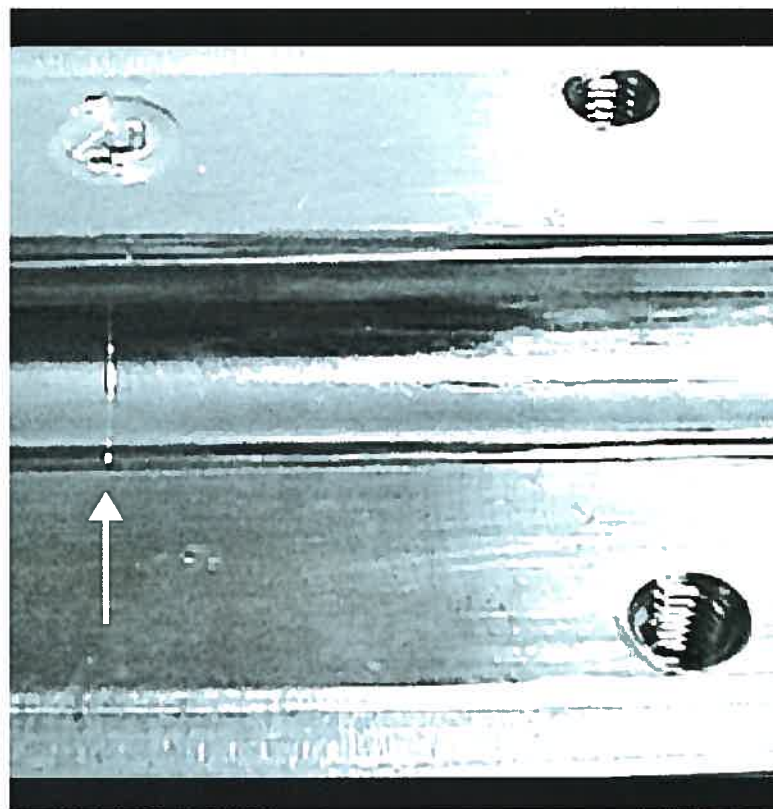
Figure 9-3 Temperature dependence of the refractive index of Diethyl Phthalate  
*(Note : the error bars on these graphs are printed, but are too small to be seen)*

Figure 9-4 Temperature dependence of the refractive index of Ethanol  
*(Note : the error bars on these graphs are printed, but are too small to be seen)*

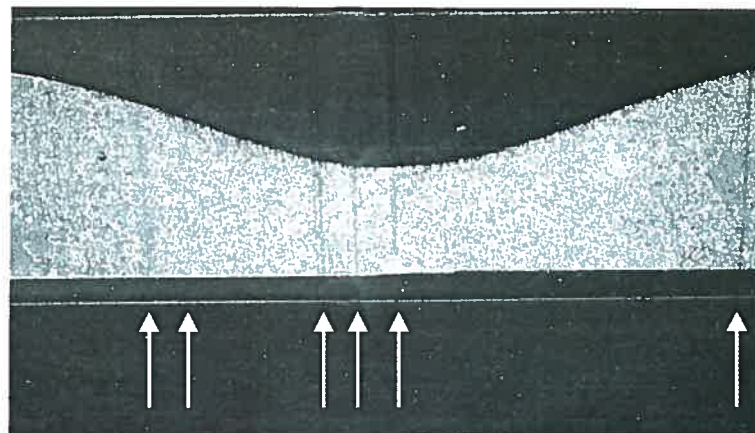
Figure 9-5 Temperature dependence of the dynamic viscosity of Diethyl Phthalate

Figure 9-6 Temperature dependence of the dynamic viscosity of Ethanol

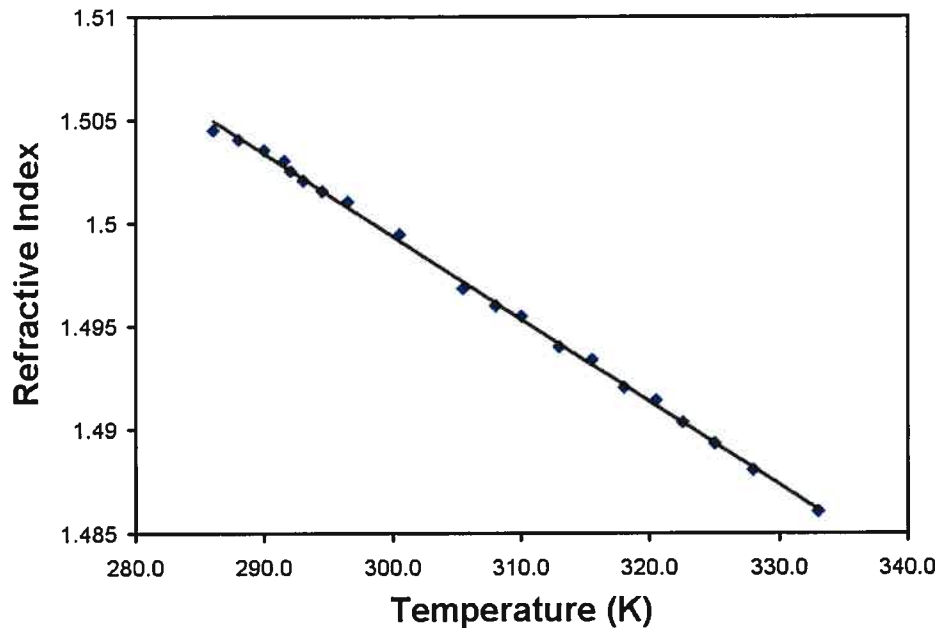




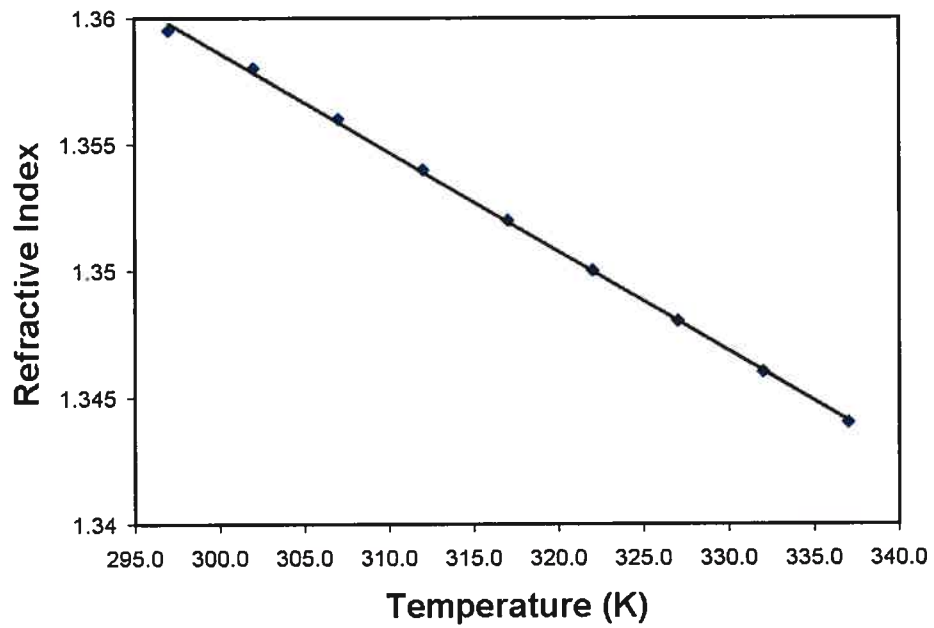
*Figure 9-1 : Mold groove*



*Figure 9-2 : Groove artefact*



*Figure 9-3 : Refractive index Diethyl Phthalate*



*Figure 9-4 : Refractive index Ethanol*

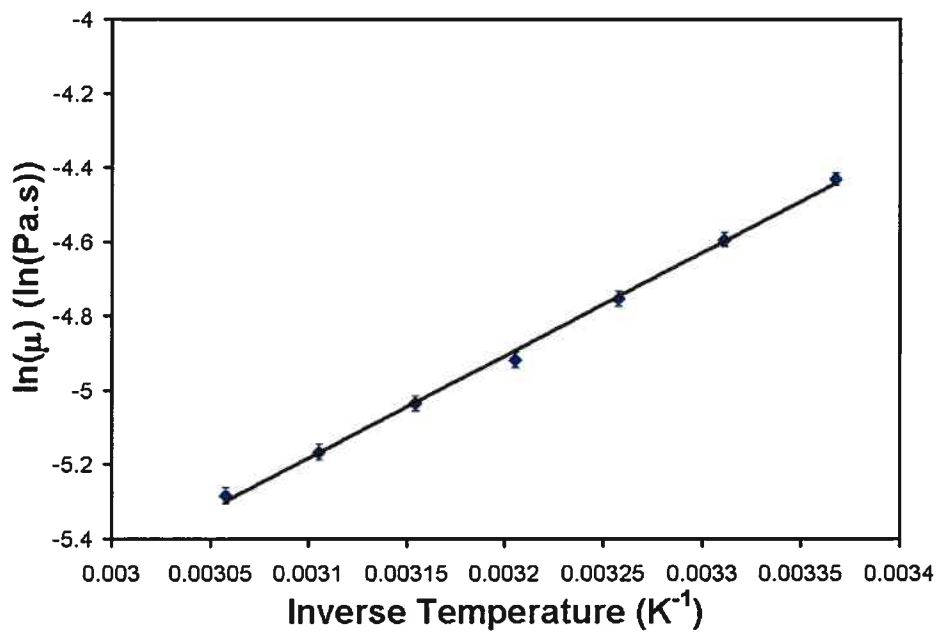


Figure 9-5 : Dynamic viscosity of Diethyl Phthalate

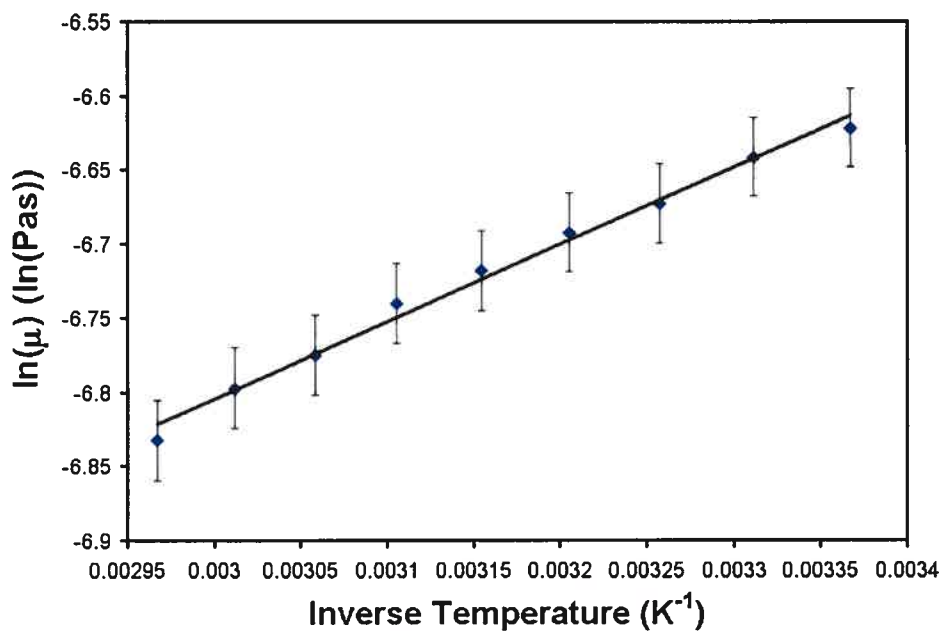


Figure 9-6 : Dynamic viscosity of Ethanol

## 10 ARTICLE IV : DÉTERMINATION

### TRIDIMENSIONNELLE DES CONTRAINTES

### DE CISAILLEMENT

#### DE L'ARTÈRE CORONAIRE ATHÉROSCLÉROTIQUE À L'AIDE DE VÉLOCIMÉTRIE LASER DE PARTICULES

J. Brunette<sup>1</sup> PE; MSc; R. Mongrain<sup>1,2</sup> PE, PhD; J. Laurier<sup>1</sup> PE; T.T. Nguyen<sup>2</sup> PE;  
JC.Tardif<sup>1</sup> MD

1 Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada

2 Université McGill, Montréal, Québec, Canada

Mots clés : Dynamique des fluides, PIV, Vélocimétrie, Artère coronaire, Fantôme, Cisaillements, Agrégation plaquettaire, Rupture de plaque, Vulnérabilité, Thrombus.

A être soumis au :

#### Journal of Biomechanics

Le dernier article présenté concerne les méthodes de post-traitement et de visualisation des données obtenues avec la méthode PIV. On y présente aussi les résultats de la vélocimétrie ainsi que les diverses contraintes fluidiques qui en résultent. Enfin, une comparaison avec les différents résultats retrouvés dans la littérature y est présente.

#### Contribution de l'étudiant :

L'étudiant aura conçu et réalisé un fantôme transparent d'artère athérosclérotique, un réceptacle d'observation du fantôme, un débulleur pour la perfusion, un système de pompage continu, un système d'amortissement de l'écoulement péristaltique et réalisé les expérimentations de vélocimétrie par particule. Il aura réalisé la majeure partie de la programmation servant au calcul des contraintes normales et de cisaillement dans le fluide. Il aura de plus rédigé l'article et fait les illustrations .

**ARTICLE IV :****DETERMINATION OF THREE-DIMENSIONAL SHEAR STRESS  
IN STENOTIC CORONARY ARTERY USING A SINGLE  
CAMERA PARTICLE IMAGE VELOCIMETRY SYSTEM**

J. Brunette<sup>1</sup> PE; MSc; R. Mongrain<sup>1,2</sup> PE, PhD; J. Laurier<sup>1</sup> PE; T.T. Nguyen<sup>2</sup> PE;  
JC.Tardif<sup>1</sup> MD

1 Montreal Heart Institute, Montréal, Québec, Canada

2 McGill University, Montreal, Quebec, Canada

To be submitted to :

**Journal of Biomechanics**

Corresponding author :

Jean-Claude Tardif, MD

Intravascular Ultrasound Laboratory

Montreal Heart Institute,

5000 rue Bélanger

Montreal, Qc, Canada, H1T 1C8

Tel : (514) 376-3330, ext : 3612

Fax : (514) 593-2500

E-mail : jean-claude.tardif@icm-mhi.org

## 10.1 Abstract

Blood dynamics has an important role in atherosclerosis initiation, progression, plaque rupture and thrombosis causing heart attack. Shear stress is known to be involved in platelet activation and endothelial activity. In order to investigate the shear stress distribution in stenotic coronary arteries, a novel method of determining the three-dimensional shear stress from experimental phantom flow visualization using a single camera particle image velocimetry (PIV) system has been developed. A scaled-up transparent and compliant injection-molded, multi-layered and atherosclerotic coronary artery phantom previously described has been studied. A new method to reconstruct the 3D velocity distribution from 2D velocity stacking is presented. This method provides detailed three-dimensional experimental shear stress distribution within an atherosclerotic coronary artery model, and provides insights to understand the possible role of shear stress in the obstructive pathology.

Keywords : Fluid Dynamics, PIV, Coronary Artery, Phantom, Shear stress, Platelet, Plaque rupture, Aggregation, Vulnerability, Thrombus.

## 10.2 Introduction

Rheology is known to be a key element in the initiation (Shaaban & Duerinck 2000) and progression (Gibson *et al.* 1993) of atherosclerosis, plaque rupture and myocardial infarction (Brunette *et al.* 2003). Whereas the percentage of flow obstruction was believed to be the principal prognosis for acute events, it is now believed not to be a principle determinant of lesion stability (Liao *et al.* 2002). Indeed, the majority of infarctions involved a mild to moderate obstructive culprit stenosis (Little *et al.* 1998; Ambrose *et al.* 1988; Fuster *et al.* 1990). Frank rupture or superficial denudation of a plaque can trigger the development of an acute coronary syndrome such as unstable angina or myocardial infarction (Arroyo & Lee 1999). It has been demonstrated that the endothelium, which is an active monocellular layer that prevents the blood from being in direct contact with the artery wall, is highly sensitive to shear stress (Satcher *et al.* 1992). Atherosclerosis is often associated with endothelial dysfunction (Bauters 1999). The endothelial layer is a very active structure that releases substances to control the arterial tonus (Malek *et al.* 1999). Moreover, these endothelial cells change their morphology along with the shear stress level. Although the effect of shear stress on the endothelial cells was well documented, the assessment of its distribution throughout the fluid in motion remains difficult and rare. Because of these reasons, there is an increasing interest in determining the precise shear stress distribution over various anatomical structures. An experimental mechanistic approach will supply material for physiologists to better understand the implication of shear stress into plaque initiation, development, rupture, erosion, and thrombus formation.

Several groups are proposing experimental evaluation of mock coronary arteries using flow visualization techniques. Bargeron *et al.* derived shear stress from punctual laser Doppler anemometry data in silicone coronary arteries (Bargeron *et al.* 1988). Their analysis was however limited by the number of points analysed and the longitudinal assessment of velocity involved in the shear calculation. Bluestein *et al.* compared velocity profiles from PIV acquisitions as compared to computational fluid



dynamics simulations and their results were in good agreement. However, their shear stress assessment was computer simulated (Bluestein *et al.* 1997). In the proposed study, we present PIV results obtained from an anatomically correct and compliant model of coronary artery (Brunette *et al.* 2004). A methodology to reconstruct the 3D velocity field using 2D PIV acquisitions is developed and a detailed postprocessing procedure is documented. New insights concerning the involvement of 3D shear stress distribution and its impact on cellular elements is discussed.

Although computational fluid dynamics (CFD) and finite element analysis are powerful tools to study flow behaviour in different arteries (Ilegbusi *et al.* 1999), experimental flow investigation remains a gold standard. Recent development in particle image velocimetry using laser and camera allowed for efficient and refined flow analysis within complex three-dimensional structures (Bale-Glickman *et al.* 2003; Grigioni *et al.* 2000; Ensley *et al.* 2000). Shear stress assessment from PIV acquisitions is rare. To our knowledge, there was no full three-dimensional shear stress assessment from experimental data in asymmetric and stenotic coronary artery model before. The aim of this paper is to introduce a novel approach to evaluate 3D shear stress distribution from experimental blood velocimetry using a single camera PIV system.

### 10.3 Materials and methods

The first step was to manufacture a fully transparent stenotic coronary artery phantom using injection-molding technique. The second step was the experimental observation of the flow, by means of particle image velocimetry (PIV), which allowed for obtaining the velocity distribution within the phantom. Thirdly, the velocity data were processed to reconstruct the 3D distribution using physical constraints and an algorithmic approach inspired from stereoscopic 3D reconstruction technique.

### 10.3.1 Phantom

#### 10.3.1.1 Phantom description :

As described in a previous paper (Brunette *et al.* 2004), a phantom reproducing an atherosclerotic coronary artery has been developed. This phantom featured a 50 % occlusive stenosis (flow obstruction). A 6.35 scale-up factor allowed for an easier machining of the mold and material handling along the molding process. It also allowed for a better PIV resolution. The phantom dimensions were 19.1 mm (0.75 inch) in diameter (without stenosis) for tubing and connectors standards and 304 mm (12.0 inches) of total length. The stenosis had a bi-Gaussian morphology to reproduce a smooth and morphologically acceptable geometry. Therefore, the total length of the phantom included 51.0 mm (2.00 inches) of lesion mimic, 76.2 mm (3.00 inches) of prestenotic segment, 76.2 mm (3.00 inches) of poststenotic segment, and 50.8 mm (2.00 inches) of adaptor segment at both ends to allow perfusion. The phantom was molded by means of injection-like casting sequence of transparent silicone.

#### 10.3.1.2 Observation receptacle :

The phantom was immersed in an observation receptacle. This receptacle was fully transparent (polycarbonate) for proper flow visualization. Both camera and laser sides of the receptacle were flat and perpendicular to each other in order to avoid optical artefacts resulting from the angle of approach. Indeed, refraction is governed by the Snell-Descartes law stated as follows :  $n_1 \sin(\theta_1) = n_2 \sin(\theta_2)$  where  $n_1$  and  $n_2$  are the refractive indices on each side of the interface between two materials penetrated by a light beam, and  $\theta_1$ , and  $\theta_2$  are their respective angles of approach with respect to an axis normal to the interface. Therefore, there is no refraction phenomenon if either the light beam is perpendicular to the interface or the refractive indices are the same.

#### 10.3.1.3 Immersion fluid :

The phantom was immersed in a mixture of glycerol and water in order to obtain a fully transparent medium having optical properties similar to that of the silicone phantom Sylgard 184 (Dow Corning Chemicals, MI, USA) (Clingan & Friedman

2000). Therefore, a mixture containing 59.1 % (in volume) of glycerol and 40.9 % of water allowed obtaining a refractive index of 1.41 as for the silicone (Clingan & Friedman 2000). Refractive indices were measured on a refractometer (Fisher Scientific, model 334620). More details on the fluid characteristics were detailed in (Nguyen *et al.* 2003). The immersion fluid being quiescent, only the refractive index had to be reproduced.

#### 10.3.1.4 Perfusion fluid :

The phantom was perfused with a steady flow and a fluid similar to that of the immersion bath in order to insure full transparency and to obtain a refractive index similar to that of the silicone. There were however seeded particles in the perfusion fluid for observation purposes. The Reynolds number (Re) represented the ratio of the inertial over viscous forces ( $Re = \frac{\rho u D}{\mu}$ ). In order to insure flow similarity, the adimensional Re number of the phantom and coronary artery needed to be the same. Therefore, the phantom flow rate was determined to maintain the same Reynolds number (Re) as in average physiological coronary artery flow. The Re was based on the hypothesis that the heart pumps approximately 5.5 L/min and 5 % of this flow goes in three coronary arteries (Comolet 1984). The typical coronary artery diameter was 3 mm (Siebes *et al.* 1996). Therefore, the coronary artery flow rate was based on 90 ml/min, leading to flow velocity of 21 cm/s. The blood density was 1,050 kg/m<sup>3</sup>. The resulting Re was 194. In order to maintain the same Re within the phantom, the flow rate was set to 2.27 L/min, resulting in an average velocity of 13.3 cm/s for a nominal lumen diameter of 19.05 mm. The viscosity of that mixture was 14.5 mPa.s at 20°C as evaluated with a viscoelastometer (Bohlin Instruments, CVO 120 high resolution, NJ, USA) and the density was 1,114 Kg/m<sup>3</sup>. More details on the fluid viscosity and refractive index can be found in Nguyen, Mongrain, Brunette *et al* (Nguyen *et al.* 2003).

#### 10.3.1.5 Seeding:

As mentioned previously, particle image velocimetry is based upon observation of particle's displacement along the fluid lines. Although different particles are naturally included in most experimental conditions (dust), seeded particles are often used to improve the signal to noise ratio, due to their high refractive properties which enhance their contrast against their background. Moreover, the cross-correlation algorithm expects to have particles of a certain dimension range and signal to noise ratio. The particles used in our study were made of Titanium dioxide ( $\text{TiO}_2$ , product # 10086A, TSI, MN, USA). They had a nominal diameter of 2-3  $\mu\text{m}$ . Their density was  $4.2 \text{ g/cm}^3$ .

#### 10.3.1.6 Degassing chamber:

A degassing chamber was designed and mounted proximal to the phantom perfusion in order to prevent air bubbles from interfering with the PIV observation. Indeed, any small air bubble (they usually have a tendency to stick to the phantom wall and receptacle surface) can cause artefacts due to the lens effect of the refractive index difference between the blood analogue and the air bubbles. Different kinds of artefacts can result from refractive index mismatch (Nguyen *et al.* 2003). This refractive index mismatch artefact caused areas where the velocity vectors were not properly estimated and where PIV information was lacking. These blank areas can be larger than the bubble they originate from because of cross-correlation principle. Moreover, a bubble can act like a lens because of its geometry and difference of refractive index. Thus, it may hide an area larger than its own. Bubble lens effect can also create damage to the camera's charge-coupled device (CCD) by converging light. The degassing chamber was then very important to insure good PIV results and proper camera protection. Since the degassing chamber treated only the perfusion fluid, regular cleaning of the receptacle (few times during a single experiment session), where the fluid was stagnant, was also performed on a regular basis in order to clean the bubbles over the receptacle wall.

#### 10.3.1.7 Steady flow:

The pulsatile flow of the peristaltic pump was damped into a steady flow by means of a series of dampening devices. First, the fluid was pumped into 2 meters of a 25.4 inside diameter (one-inch) latex tube of which elasticity absorbed most of the radial pulsation. A second level of dampening was performed by means of a capacitance tank. This tank featured two compartments separated by an airtight membrane. Trapped air was on one side of the membrane whereas the fluid was able to go on the other side. The air enclosed in the membrane provided some elastic dampening that distributed the pressure variation along the peristaltic cycle. Finally, the air trapped in the degassing chamber baffles insured a last stage of dampening prior to the phantom perfusion. A valve on top of the chamber controlled the amount of air buffer in the baffles.

### 10.3.2 PIV acquisition

The PIV system used in this experiment was acquired as a complete system to insure full compatibility of the different devices (TSI, MN, USA). The laser device was equipped of two YAG, therefore allowing to generate two laser pulses within a very short period of time. The two laser heads were mounted on a single baseplate. They produced an output wavelength of 1024 nm as they entered in a second stage harmonic generator where they impinged on dichroic mirrors which transmitted the residual 1064 nm energy to metal absorbers and reflected the green (532 nm) laser pulses to the exit port at 15 mJ per pulse. A pulse synchronizer device (LaserPulse, TSI, MN, USA) insured proper pulse sequence in conjunction with the camera acquisition sequence. The synchronizer was computer controlled, using a RS 232 interface, providing full control of the camera shutter and YAG pulses (laser energy, pulse separation and duration).

#### 10.3.2.1 Camera:

The camera used in this experiment was a PIVCAM 13-8 cross-correlation camera. This camera featured 1280X1024 pixels per image by means of a 12-bit charge-coupled device (CCD). Although the camera was limited to 8 full image acquisitions

per second, the usage of frame-straddle allowed for the trigger of the first laser pulse at the end of the first image acquisition and for the trigger of the second laser pulse at the beginning of the second image acquisition. This frame-straddle technique overcame the limitation of the time required by the camera to process an image, by means of an optimal usage of the random access memory along the image acquisition phase. The frame-straddling feature allows for a minimum of 200 ns between frames.

#### 10.3.2.2 Time intervals:

In our experiments, a  $200 \mu\text{s}$   $\Delta t$  separated the two images for each acquisition (image pair) from which velocity was estimated. In order to obtain more stable results, each spatial velocimetry assessment was resulting from 14 pairs of images, therefore generating a more robust velocity estimation that could overcome different possible artefacts like vibrations, transient bubble passage, or slight flow variations.

#### 10.3.2.3 Resolution:

The optical resolution of the PIV system was based upon  $1280 \times 1024$  pixels and optical scaling resulting in pixel size of  $47 \mu\text{m}$ . The region of interest (ROI) was centered on the stenosis, including a reference diameter without stenosis. This ROI was divided in  $63 \times 79$  subdivisions for a  $48 \times 60$  mm observation window.  $U$  and  $V$  velocity components were evaluated for each of these subdivisions, therefore defining the final velocimetry resolution ( $76\mu\text{m} \times 76\mu\text{m}$ ). The spatial resolution in the direction perpendicular to the images ( $z$ ) was 1mm. Each acquisition series (14 pairs of images per acquisition series) was then separated by 1mm. The volume of interest was divided in 17 acquisition series for a total of  $n=476$  images. The height of laser ( $z$ ) was adjusted with a vertical mounting that allowed for laser vertical displacement only. The displacement was read on a dial (CDI, Chicago, USA) with a 0.01 mm precision.

### 10.3.3 Data processing

#### 10.3.3.1 Segmentation & stacking

Images obtained from the PIV camera, for all 17 layers, were segmented in order to reproduce the volume occupied by the fluid in motion within the phantom and to reconstruct a three-dimensional shell (flow boundary) by registering their vertical position and stacking. Therefore, a manual tracing of the wet perimeter was performed, prior to transforming the images into binary mode. Then, a contour function (using Matlab) applied on the binary images allowed for obtaining the physical coordinates of the fluid-structure interface (wet perimeter).

#### 10.3.3.2 Velocity validation

All velocity vectors were submitted to a validation test. Briefly, vectors that were out of range in comparison to vectors in their neighbourhood were discarded. Missing vectors were filled by interpolated values of velocity in vicinity. Although there were many vector validation approaches such as standard deviation, median, smooth and mean, the range validation process was stable and thus preferred. Indeed, the smooth and mean techniques were actually replacing all original vectors, therefore generating distortion of the entire original data. The standard deviation approach was also an interesting technique but only if used on local observation window.

#### 10.3.3.3 Navier-Stokes equations

The Navier-Stokes equations are the fundamental dynamics partial differential equations that described the flow of fluids. They can be stated as follows :



$$\rho \left( \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} + w \frac{\partial u}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial x} + \eta \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) + F_x \quad 1$$

$$\rho \left( \frac{\partial v}{\partial t} + u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} + w \frac{\partial v}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial y} + \eta \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) + F_y \quad 2$$

$$\rho \left( \frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial x} + v \frac{\partial w}{\partial y} + w \frac{\partial w}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial z} + \eta \left( \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) + F_z \quad 3$$

For a fully developed steady flow, the temporal velocity gradients are null. Thus, the simplified Navier-Stokes equations for an incompressible fluid ( $\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$ ) under a steady flow were then simplified to the following expression :

$$\rho \left( u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} + w \frac{\partial u}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial x} + \eta \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) + F_x \quad 4$$

$$\rho \left( u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} + w \frac{\partial v}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial y} + \eta \left( \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right) + F_y \quad 5$$

$$\rho \left( u \frac{\partial w}{\partial x} + v \frac{\partial w}{\partial y} + w \frac{\partial w}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P}{\partial z} + \eta \left( \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right) + F_z \quad 6$$

where  $F_x$ ,  $F_y$ ,  $F_z$  were the gravity forces in our experiment.

Again, PIV experimentation permits the observation of the velocity field on a plane excited by a laser sheet. The velocity gradients in the Navier-Stokes equations were calculated from the experimental velocity fields. The pressure gradients were obtained by incorporating the different velocity derivatives into the Navier-Stokes equations.

PIV allows for velocity assessment on a series of parallel planes forming a three-dimensional volume for in plane velocities only. The PIV system can however be



equipped of a dual camera system allowing for velocity assessment in all directions (x, y, z). In our case, a single camera PIV system was used and the assessment of the velocity perpendicular to the observed plane ( $\partial w/\partial z$ ) was calculated from the continuity equation for an incompressible fluid and can be stated as follows :

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0 \quad 7$$

and thus, the vertical velocity gradient is :

$$\frac{\partial w}{\partial z} = -\frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial v}{\partial y} \quad 8$$

The stress tensor (ST) at a given point in space can be represented as follows (from (Fox & McDonald 1999), p.24) :

$$ST = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \sigma_{yy} & \tau_{yz} \\ \tau_{zx} & \tau_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix} \quad 9$$

where  $\sigma$  is the normal stress and  $\tau$  is the shear. Once the shear and normal stresses were determined, the eigen values and eigen vectors were found for every voxels. The maximum shear stress was determined as  $(\sigma_{\max} - \sigma_{\min})/2$  where  $\sigma_{\max}$  and  $\sigma_{\min}$  were eigen values.

The shear stresses were calculated from the velocity gradients as follows :

$$\tau_{xy} = \tau_{yx} = \mu \left( \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial y} \right) \quad 10$$

$$\tau_{yz} = \tau_{zy} = \mu \left( \frac{\partial w}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial z} \right) \quad 11$$

$$\tau_{zx} = \tau_{xz} = \mu \left( \frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial w}{\partial x} \right) \quad 12$$

$$\sigma_{xx} = -p - \frac{2}{3} \mu \nabla \cdot \bar{V} + 2\mu \frac{\partial u}{\partial x}; \quad 13$$

$$\sigma_{yy} = -p - \frac{2}{3} \mu \nabla \cdot \bar{V} + 2\mu \frac{\partial v}{\partial y}; \quad 14$$

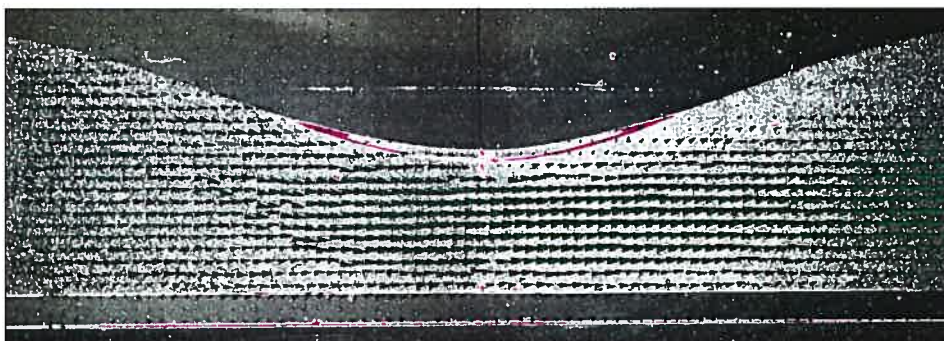
$$\sigma_{zz} = -p - \frac{2}{3} \mu \nabla \cdot \bar{V} + 2\mu \frac{\partial w}{\partial z} \quad 15$$

## 10.4 Results

As described in (Brunette *et al.* 2004), a phantom was injection molded from a twelve-piece aluminium mold reproducing an asymmetric 50 % occluded atherosclerotic coronary artery. This occlusion had a bi-Gaussian shape, sitting on the cylindrical phantom wall. The fully transparent silicone model allowed for three-dimensional PIV observation. This phantom was installed in an also fully transparent custom-made observation receptacle. It was designed in order to receive an electromagnetic mixer underneath to prevent the glycerin and the water to reach different concentrations within the fluid as a result of gravitational forces.

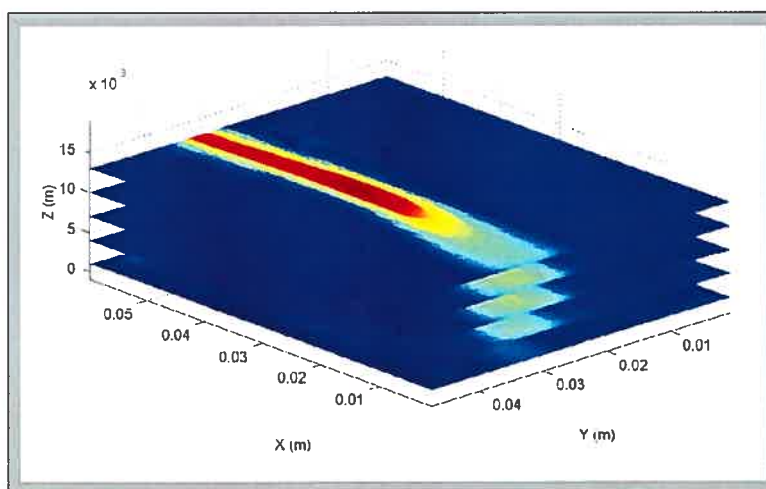
The perfusion of the phantom was insured by a peristaltic pump and a three-stage dampening system that provided a steady flow. A custom designed bubble remover was created to remove undesired bubbles within the perfusion flow. The phantom inside boundary (flow area) was reconstructed from the PIV image segmentation. Therefore, the inside area (lumen) was manually traced over all layers. Segmentation was processed in Matlab to obtain the 3D coordinates of the lumen contour (shell). The resulting flow area was narrowed by a bi-Gaussian shaped stenosis. The tracking of the laser-illuminated particles within the flow domain allowed for velocity assessment over all layers of the stenosis volume of interest. PIV acquisitions were performed over the stenosis volume and raw velocity vectors were obtained for each

of the 17 slices of the ROI. Figure 10-1 illustrates a typical vectorial representation of the velocity superimposed on the actual original PIV image.



*Figure 10-1 : 2D PIV vector*

*Illustration of a raw PIV image with superimposed 2D velocity vectors. The pink traces represent laser light saturation. The granular texture behind the arrows results from the laser-illuminated particles within the flow.*



*Figure 10-2 : 3D Velocity stacking*

The size of the green arrows represent the amplitude of the velocity whereas their orientation indicates the flow direction. We can clearly recognize the stenotic shape of the phantom forcing the flow to change its velocity and direction in order to insure

a constant flow rate despite the geometrical changes. The different velocities for all slices of the ROI were stacked one on top of the other to reconstruct the velocity within the three-dimensional volume, as illustrated in Figure 10-2.

The velocity perpendicular to the observation planes were obtained, as previously described, by the resolution of the continuity equation. Therefore, a global velocity was calculated including the  $u$ ,  $v$  and  $w$  values for each planes. Figure 10-3 illustrates the global velocity within the phantom. The horizontal and vertical longitudinal planes are centered in the stenosis throat lumen. A large near stasis and recirculating area was observed (see circular white arrow) on the stenotic side of the lumen, distal to the stenosis. The fully developed flow at the entrance of the stenosis occupied the whole lumen whereas the velocity distribution on the distal half of the stenosis maintained its narrowed velocity profile and slowly resumed to its original profile as it was leaving it (see proximal versus distal white arrows). The experimental derived shear stress obtained from the Navier-Stokes equations over the PIV data is illustrated in Figure 10-4. This shear stress on the longitudinal plane (centered within the stenosis throat lumen) reached a maximum of 3.3 Pa, where the velocity gradients increased near the wall.

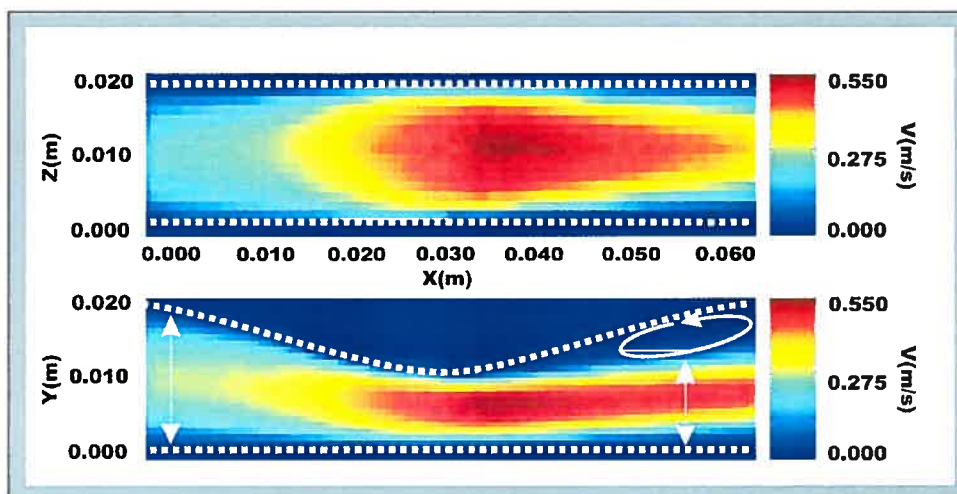


Figure 10-3 : Longitudinal observation of the global velocity

*Illustration of the fluid velocity experimentally obtained from PIV data within the phantom, as seen on the horizontal (top panel) and vertical (bottom panel) center longitudinal planes. The geometric narrowing forced the fluid to modify its trajectory. The dotted lines delimit the flow area. The near-stasis and recirculating area is indicated by the white circular arrow.*

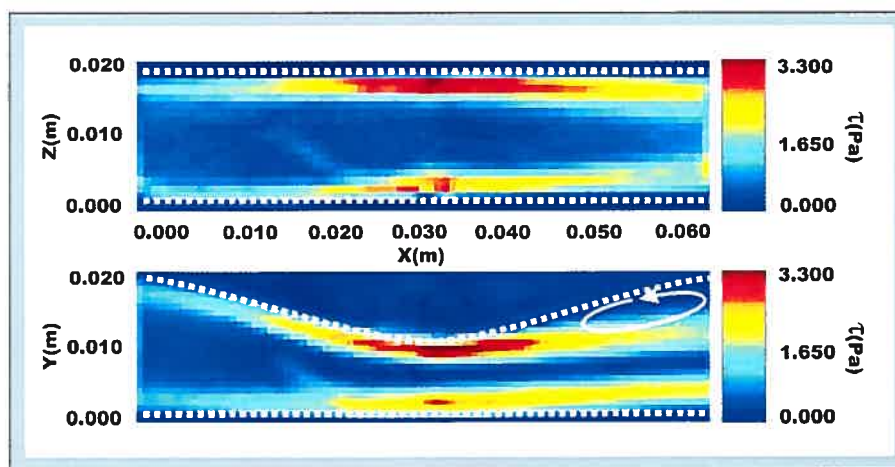


Figure 10-4 : Longitudinal observation of the shear stress

*Illustration of the fluid shear stress within the phantom estimated from experimental PIV data as seen on the horizontal (top panel) and vertical (bottom panel) center longitudinal planes (same planes as in Figure 10-3). The shear stress increased as the fluid entered in the throat and gradually came back to its pre-stenotic segment profile. Again, the dotted lines delimit the flow area. The near-stasis and recirculating area is indicated by the white circular arrow.*

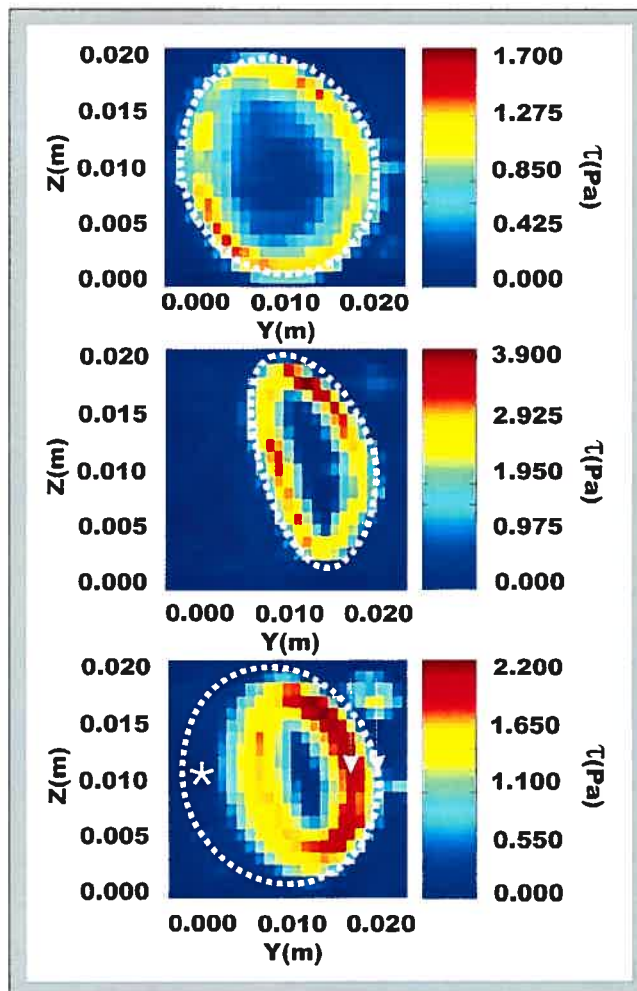


Figure 10-5 : Transversal observation of the shear-stress

*Illustration of the fluid shear stress estimated from experimental PIV data, over transversal planes of the phantom as seen at the entrance of the stenosis (top panel), at the throat of the stenosis (center panel), and at the exit of the stenosis (bottom panel). The dotted lines delimit the flow area. Note that the shear colorbar maximum values were not the same on all cross-sections, for better visualization purposes. The «\*» represents the near stasis recirculation area. The two arrows (bottom panel) indicate the location of the maximal shear stress versus wall location respectively.*



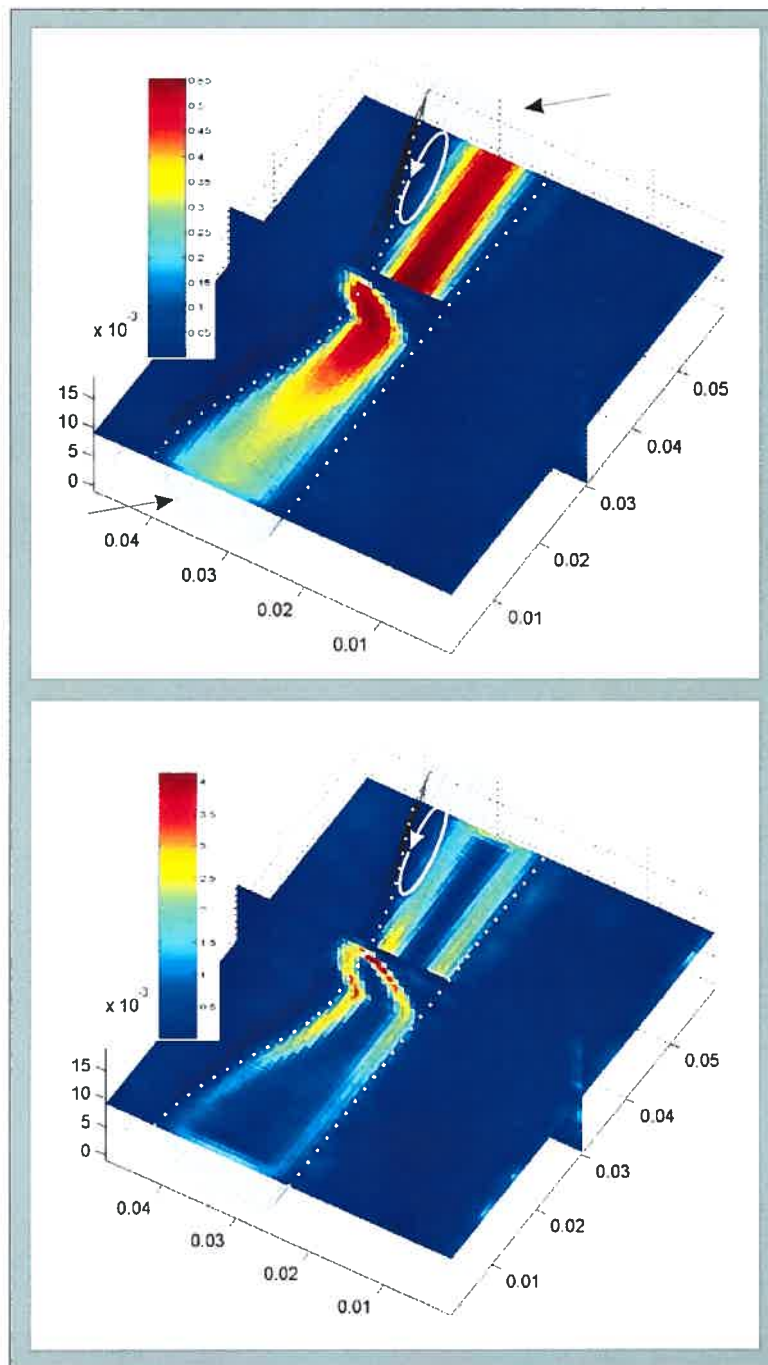


Figure 10-6 : 3D velocity and shear stress

*Three dimensionnall representation of velocity (upper panel) and shear stress (lower panel) within the phantom. The fluid boundary is indicated by the semi-transparent mesh shell (see black arrows). Dimensions are in mm, velocity is in m/s and shear stress in Pa.*

As seen on Figure 10-5, cross-sections (transversal plane) allowed to visualize the shear stress distribution within the near circular lumen at the entrance, the ovaloid cross-section at the throat, and then back to a near circular lumen at the exit. The maximum shear stress of the transversal planes were 1.7, 3.9 and 2.2 Pa respectively. These maximum shear stress locations were not at the wall but near the wall. Figure 10-6 illustrates the resulting three-dimensional shear stress within the whole phantom. The flow domain is delimited by the shaded mesh shell. Two planes, one longitudinal and one transversal, illustrate the shear distribution. The flow area on the longitudinal plane is delimited by the white dotted lines. Whereas the fully developed flow in the first half of the phantom occupies the whole lumen, the flow remains narrowed by the stenosis in the second half, resulting in a near stasis and recirculating area (see circular white arrow). A large low shear stress area was observed in this near-stasis area, on the stenosis side (left side of the distal flow), whereas the shear stress was high on the opposite side of the same near-stasis and recirculating area.

## 10.5 Discussion

### 10.5.1 Analysis of velocity distribution

The flow was entering in the phantom after a straight section allowing to fully develop into a parabolic-shaped velocity profile. As the flow area started to decrease along with the development of a bi-Gaussian 50 % area occlusive stenosis, the incompressible fluid was forced to accelerate to maintain the flow rate along the vessel (Figure 10-3). This velocity reached a maximum slightly after the stenosis throat and decreased as it was leaving it. Indeed, as it can be observed in the upper panel of Figure 10-3, the vena contracta effect explains that the maximum velocity is not located at the maximum geometrical constriction but right next to it, as the fluid continues to converge after the maximum contraction location. This phenomenon is also observed in the lower panel of the same illustration where the dark red indicating the maximum velocity of 0.55 m/s begins just after the stenosis throat located at the position of 0.030 m.



The flow distribution changed more quickly proximal than distal to the throat. This resulted in a near stasis and recirculation area, on the distal part of the stenosis, which was known to be pro-aggregative and favorable for blood particle internalization and plaque growth (Zarins *et al.* 1983).

### 10.5.2 Lumen morphology

The cross-sections at the entrance and the exit of the stenosis were not perfectly circular (as seen on Figure 10-5) because the region of interest visible on the camera started where the bi-Gaussian stenosis was already very slightly developed. This arbitrary position of the ROI window was set to optimize the compromise between PIV optical resolution (the more we zoomed-out, the lower was the spatial resolution) and the size of the observation window. Also, the slight angle of the lumen axis of symmetry with respect to the vertical z-axis on the cross-section images was caused by a slight rotation of the whole phantom (counterclockwise on a transversal plane) to provide better exposure of the flow to the camera. Indeed, in order to maintain good optical conditions, a slight angle of rotation allowed the camera to better access the flow within the ROI by avoiding the end of the bi-Gaussian wall thickness decrease, which was creating suboptimal optical conditions for the camera.

### 10.5.3 Maximum shear location

A fully developed flow, as seen in the proximal section of the stenosis, demonstrated a Poiseuille parabolic distribution. The velocity was maximum at the center and null at the wall. The shear stress was calculated from the derivation of the parabolic velocity profile. Its derivation was null at the center of the lumen and increased as it was closer to the wall. However, near the wall, the almost parabolic velocity distribution behaved slightly like a Gaussian function where the velocity did not stop abruptly to zero but faded down to zero. Consequently, the maximum velocity gradients (and inflexion point of the velocity, where velocity second derivative=0) were therefore not at the wall but near the wall, at about 800  $\mu\text{m}$  from the phantom wall, corresponding to a distance of 125  $\mu\text{m}$  in a real vessel. This interesting phenomenon suggested that the experimental maximum shear stress was not located

directly at the wall but close to the wall. Therefore, there was a slight difference between theoretical and experimental flow behaviour near the wall, especially in the post stenotic region.

#### 10.5.4 Shear versus diameter increase

The shear stress is a function of the viscosity and the shear rate (velocity gradient) :

$$\tau = \mu \dot{\gamma} = \mu \frac{dv}{dr} \quad 16$$

where  $\tau$  is the shear stress,  $dv/dr$  is the shear rate,  $\mu$  is the dynamic viscosity,  $v$  is the global velocity and  $r$  is the radius. The wall shear stress in a laminar steady flow in a straight tube is given by the following Poiseuille equation :

$$\tau = 32 \mu q \pi^{-1} D^{-3} \quad 17$$

where  $\tau$  is the shear stress,  $\mu$  is the dynamic viscosity,  $q$  is the volume flow rate and  $D$  is the diameter. This formula gives a reasonable estimate of the mean wall shear stress in arteries. As seen in Figure 10-5, the maximum shear stress observed on the proximal section of the stenosis was about 2.3 times smaller than that observed in the stenosis throat. This experimental maximum shear stress ratio was in fair agreement with that of the theoretical Poiseuille shear stress that expected a 2.8 ratio. Indeed, a flow area divided by a factor of two (50 % occlusion) meant an equivalent square root diameter reduction and therefore a square root at the power three (2.8) increase of shear stress.

#### 10.5.5 Shear versus velocity maximum value location

It is interesting to note that the shear stress reached a maximum near the wall unless the entire flow was temporarily forced to modify its trajectory, as by a stenosis. Therefore, maximum shear stress was a side phenomenon (near wall) whereas maximum velocity was centered in the lumen, as illustrated in Figure 10-6. In this figure, velocity and shear stress distributions are presented in a three-dimensional fashion where two perpendicular planes illustrate their distribution. One plane is

longitudinal and the other one is transversal. Both planes are centered in the lumen and along the phantom respectively. The fully developed velocity did not recover its prestenotic profile and left a stagnation area on the distal half of the stenosis. The flow appears much larger on the proximal half of the stenosis than the distal half for velocity and shear stress.

### 10.5.6 Experiment versus physiology conversion factor

In order to be able to compare the range of the phantom shear stress level to that of a human coronary artery, the reader must keep in mind that a factor of 2.4 must be applied over the shear stress of the phantom to obtain the equivalent in a coronary artery. Also, since physiology literature often refers to  $\text{dyn/cm}^2$ , the Pa can be converted to  $\text{dyne/cm}^2$  by applying a factor of 10 ( $1\text{Pa}=10 \text{ dyn/cm}^2$ ). Therefore, in order to convert Pa observed in our phantom and to transpose it to a physiological coronary artery flow, the reader should apply a factor of 24. For example, a 3 Pa in the phantom may be transposed into a  $72 \text{ dyn/cm}^2$  for an equivalent coronary artery.

### 10.5.7 Error assessment

As mentioned, in principle single camera PIV acquisitions provide in plane velocimetry only. The assessment of velocimetry perpendicular to these planes was performed by integrating  $\frac{\partial w}{\partial z}$ . Since  $\frac{\partial w}{\partial z} = -\frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial v}{\partial y}$ , the z velocity  $W$  can be calculated from U and V velocities obtained experimentally. However, the integration of  $\frac{\partial w}{\partial z}$  includes a function  $f(x,y)$  and a constant that both disappear when derived.

These two elements were not included in our calculation because they were unknown. In the straight section of the flow where the tube was fully horizontal and where no geometric changes created a  $W$  velocity component, the error of our approximation was negligible. However, in the stenotic portion, a  $W$  velocity existed. In order to evaluate this error, a flow in a cylindrical geometry has been investigated, where the Poiseuille solution provided a known analytic solution of the flow. To generate a  $W$  velocity, this cylinder was inclined in order to generate vertical velocities. The

cylinder velocity was expressed into a new inclined coordinate system by means of a rotation matrix. The resulting  $W$  velocity was then compared to our approximation and the error was found as a function of the angle of rotation. The worst error found was of second order and a function of  $\sin(\theta)$ . The angle was very low at the beginning and at the end of the stenosis, therefore creating a negligible error. It was also null at the center of the stenosis. The maximum angle between the center and the shoulders of the stenosis was  $30^\circ$  but occurred for a short distance. The distribution of the angle histogram demonstrated that the average angle was low. Between regions of zero angle, and therefore zero error, the calculated stresses were very stable. Finally, the error can be avoided by generating a second set of acquisitions within the phantom at an angle of  $90^\circ$  from the first set of acquisition, thus providing for full three-dimensional velocity assessment from a single camera PIV system.

#### 10.5.8 Conclusion

A novel method of experimentally determining shear stress from particle image velocimetry has been developed. A transparent phantom featuring an asymmetric stenosis described earlier allowed observing near-stasis and retrograde flow conditions in proximity of high shear stress at the exit of the flow obstruction. Shear stress was maximal near the wall but directly at the wall. This near wall maximum shear stress was however forced to modify its trajectory in the presence of a stenosis. In that case, the whole shear stress distribution was skewed and near-stasis area developed along with retrograde flow. This method to assess experimentally derived shear stress distribution will allow for the investigation of different morphologies and flow into atherosclerotic coronary arteries and provide pathophysiologists insights to their understanding of the forces and stresses acting on the arterial wall and blood flow.

## 10.6 Reference list

1. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R & Fuster V 1988 **Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction.** *J Am Coll Cardiol* **12** 56-62.
2. Arroyo LH & Lee RT 1999 **Mechanisms of plaque rupture : mechanical and biologic interactions.** *Cardiovasc Intervent Radiol* **41** 369-375.
3. Bale-Glickman J, Selby K, Saloner D & Savas O 2003 **Experimental flow studies in exact-replica phantoms of atherosclerotic carotid bifurcations under steady input conditions.** *J Biomechanics* **125** 38-48.
4. Barger CB, Deters OJ, Mark FF & Friedman MH 1988 **Effect of flow partition on wall shear in a cast of a human coronary artery.** *Cardiovascular Research* **22** 340-344.
5. Bauters C 1999 **Complications de la plaque athéroscléreuse.** *Rev Praticien* **49** 2087-2091.
6. Bluestein D, Niu L, Schoepfoerster RT & Dewanjee MK 1997 **Fluid mechanics of arterial stenosis : relationship to the development of mural thrombus.** *Ann Biomed Eng* **25** 344-356.
7. Brunette J, Mongrain R, L'Allier PL, Bertrand OF, Grégoire J & Tardif JC 2003 **Biomechanics of plaque rupture : A global integration approach.** *Journal of clinical engineering* **28** 163-173.
8. Brunette J, Mongrain R & Tardif JC 2004 **A realistic coronary artery phantom for particle image velocimetry featuring injection-molded inclusions and multiple layers.** *Journal of flow visualization* **7**.

9. Clingan PA & Friedman MH 2000 **The effect of celiac and renal artery outflows on near-wall velocities in the porcine iliac arteries.** *Ann Biomed Eng* **28** 302-308.
10. Comolet R 1984 *Biomécanique circulatoire*. Paris : ISBN : ISBN : 2-225-80278-5.
11. Ensley AE, Ramuzat A, Healy TM, Chatzimavroudis GP, Lucas C, Sharma S, Pettigrew R & Yoganathan AP 2000 **Fluid mechanic assessment of the total cavopulmonary connection using magnetic resonance phase velocity mapping and digital particle image velocimetry.** *Ann Biomed Eng* **28** 1172-1183.
12. Fox RW & McDonald AT 1999 **Introduction to fluid mechanics; Fifth edition.** In Ed John Wiley & sons.
13. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ & Chesebro JH 1990 **Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis.** *Circulation* **82** II-47-II-59.
14. Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, Sacks FM, Pasternak RC, Sandor T, Feldman CL & Stone PH 1993 **Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries.** *Arteriosclerosis and Thrombosis* **13** 310-315.
15. Grigioni M, Amodeo A, Daniele C, D'Avenio G, Formigari R & Di Donato RM 2000 **Particle image velocimetry analysis of the flow field in total cavopulmonary connection.** *Artificial organs* **24** 946-952.
16. Ilegbusi OJ, Hu Z, Nesto R, Waxman S, Cyganski D, Kilian J, Stone PH & Feldman CL 1999 **Determination of blood flow and endothelial shear stress in human coronary artery *in vivo*.** *J Invas Cardiol* **11** 667-674.
17. Liao R, Chen SJ, Messenger JC, Groves BM, Burchenal JE & Carroll JD 2002 **Four-dimensional analysis of cyclic changes in coronary artery shape.** *Catheter cardiovas interv* **55** 344-354.

18. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows PA, Kahl FR & Santamore WP 1998 **Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?** *Circulation* **78** 1157-1166.
19. Malek AM, Alper SL & Izumo S 1999 **Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis.** *JAMA* **282** 2035-2042.
20. Nguyen TT, Mongrain R, Brunette J, Biadillah Y, Bertrand OF & Tardif JC 2003 **A method for matching the refractive index and kinematic viscosity of a blood analog for PIV investigations in hydraulic cardiovascular models.** *J Biomechanics* Accepted 09/2003.
21. Satcher RL, Bussolari SR, Gimbrone MA & Dewey CF 1992 **The distribution of fluid forces on model arterial endothelium using computational fluid dynamics.** *J Biomech.Eng.* **114** 309-316.
22. Shaaban AM & Duerinck AJ 2000 **Wall shear stress and early atherosclerosis : a review.** *Am J Radiology* **174** 1657-1665.
23. Siebes M, Campbell CS & D'argenio DZ 1996 **Fluid dynamics of a partially collapsible stenosis in a flow model of the coronary circulation.** *J Biomech.Eng.* **118** 489-497.
24. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF & Glagov S 1983 **Carotid bifurcation atherosclerosis : quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profile and wall shear stress.** *Circ Res* **53** 502-514.

## 11 DISCUSSION

### 11.1 Récapitulation

La discussion du chapitre 11 résume et complète les discussions retrouvées aux chapitres 5, 8 et 10. Un fantôme reproduisant une artère athérosclérotique typique a été créé à l'aide d'une série de cinq paires de moules. Ce fantôme reproduisait une sténose asymétrique de 50 % en surface. Il fut fait à partir de silicone polymérisé. Ce fantôme fut disposé dans un bassin d'observation lui aussi transparent et de surfaces planes. Un liquide transparent d'immersion et de perfusion fut mis au point afin d'éviter les artefacts optiques résultant d'une variation des indices de réfraction. Un système de pompage péristaltique fut développé et une série de stages d'amortissement permit d'obtenir un écoulement continu. Un débulleur fut construit afin d'assurer l'intégrité du fluide en y enlevant la majeure partie des bulles d'air en suspension. Un système d'observation à partir d'un laser et d'une caméra haute vitesse permit d'obtenir une série d'images du volume compris dans le faisceau laser et balayant la région sténotique au complet. La vitesse des particules incluses dans le fluide illuminé permit d'obtenir les champs de vitesse dans le volume sténotique d'intérêt. Finalement, la résolution des équations de Navier-Stokes permit d'obtenir la distribution des contraintes normales et de cisaillement dans le volume fluïdique et à l'interface sang-paroi.

### 11.2 Observations

Plusieurs observations découlent de ces résultats. Mentionnons d'abord que le fluide, une fois amorti et débullé doit passer dans une section tubulaire suffisamment longue pour assurer que le flot soit complètement développé à l'entrée du fantôme. Ainsi, le profil de vitesse à l'entrée du fantôme était de type parabolique (voir section 2.5), en accord avec la solution de Poiseuille. À mesure que le fluide se rapprochait de la sténose, il dut converger et accélérer vers la partie opposée à la sténose, en raison de



la diminution de la surface d'écoulement et l'obligation de satisfaire l'équation de continuité. La sténose de 50 % en surface était d'une géométrie bi-gaussienne. Après avoir atteint une vitesse maximale à la gorge de la sténose, l'écoulement se mit à ralentir. Une zone de quasi stagnation et même de recirculation fut observée.

À l'entrée de la sténose, la vitesse maximale fut observée au centre de l'écoulement développé alors que le cisaillement maximal fut observé près des parois du fantôme. Dans la première partie de la sténose, le cisaillement maximal qui se trouvait près de la paroi du fantôme n'était pas à la paroi mais près de la paroi, suggérant que le cisaillement maximal ne se trouve pas nécessairement précisément à la paroi. Dans la deuxième moitié du fantôme, l'ensemble du champ de vitesse atteint au centre de la sténose eut tendance à graduellement revenir à sa distribution originale comme elle fut à l'entrée de la sténose. La zone de quasi stagnation et de recirculation fut présente dans la deuxième moitié du fantôme, du côté de la sténose. Elle eut pour effet d'entraîner le fluide dans une zone de bas cisaillement et basse vitesse pour être ensuite propulsé dans une zone de vitesse accrue et de cisaillement nettement plus élevé et ce, de façon cyclique.

### 11.3 Incidences physiologiques

Un faible cisaillement est connu pour être significativement corréllé avec une progression accrue d'athérosclérose. En effet, l'athérosclérose est plus fréquente et prononcée du côté intérieur des segments artériels curvilignes où le cisaillement y est moindre (Gibson *et al.* 1993; Sabbah *et al.* 1984; Sabbah *et al.* 1986; Friedman *et al.* 1987; Smedby *et al.* 1995). Tel que mentionné, la plupart des études du cisaillement se sont penchées vers l'interface sang-intima, négligeant ainsi l'étude du cisaillement dans le volume sanguin, là où la plupart des phénomènes d'activation plaquettaire se retrouvent (Bluestein *et al.* 1997).

Une zone de quasi stagnation et de recirculation fut délimitée d'un côté par la paroi artérielle et de l'autre côté par une zone de cisaillement élevé. Cette zone de

cisaillement élevé fut loin de la paroi car le profil de vitesse fut déplacé vers la paroi opposée à la sténose, engendrant ainsi cette zone de stagnation-recirculation. Il est donc possible, à la lueur de ces observations, que les plaquettes puissent être activées par la zone de cisaillement élevé pour être ensuite stagnantes dans la zone de quasi-stase et alors adhérer à la paroi vasculaire. Ce phénomène est de plus répétitif car une simple plaquette peut passer de nombreuses fois dans ce cycle avant de s'en libérer. L'activation plaquettaire dépend à la fois du niveau de cisaillement et du temps de résidence (Ramstack *et al.* 1979). Dans les régions favorisant la formation de thrombus, il existe des sites où le cisaillement oscille entre des directions positives et négatives durant le cycle cardiaque (Wootton & Ku 1999).

## 11.4 Conversion fantôme vs physiologie

Comme mentionné dans l'article du chapitre 10, les valeurs de cisaillement ayant été obtenues à l'aide d'un modèle possédant un facteur géométrique d'agrandissement et une vitesse moyenne différente (mais d'un même nombre de Reynolds) d'une artère coronaire, un facteur de conversion modèle-physiologie doit être appliqué. La formulation déjà énoncée à la section 10.5.6 ne sera pas reprise ici mais le lecteur doit appliquer un facteur de 2.4 pour transposer les valeurs de contraintes obtenues avec le modèle en contraintes physiologiques. Afin de pouvoir comparer les Pa en  $\text{dyn/cm}^2$ , tel que fréquemment utilisé dans la littérature, un autre facteur de 10 doit être appliqué ( $1\text{Pa}=10 \text{ dyn/cm}^2$ ). Ainsi une valeur de 3 Pa exprimée dans le contexte du fantôme représente environ  $72 \text{ dyn/cm}^2$  dans un contexte physiologique équivalent. Un tableau des systèmes d'unités CGS ( $\text{dyne/cm}^2$ ) versus SI (Pa) est présenté à l'annexe 5.

## 11.5 Les contraintes

Alors que le cisaillement maximal au col de la sténose était d'une valeur de  $93 \text{ dyn/cm}^2$  une fois transposé dans un contexte physiologique (3.9 Pa en contexte fantôme), la valeur moyenne du cisaillement dans la première moitié de la sténose se situait aux alentours de  $18 \text{ dyn/cm}^2$ , ce qui semble être dans l'intervalle

physiologique. Le cisaillement moyen au col de la sténose fut de  $57 \text{ dyn/cm}^2$  et de  $17 \text{ dyn/cm}^2$  dans la deuxième moitié de la sténose. Notez cependant que ces valeurs de cisaillement proviennent des valeurs propres et représentent donc les cisaillements maximaux possibles.

Il est intéressant de noter que les contraintes normales et de cisaillement dans le fluide étaient du même ordre de grandeur. Si l'on regarde cependant comme première approximation, l'ordre de grandeur des contraintes pariétales à l'aide de la formulation de Laplace (voir sections 2.4), une pression de 100 mmHg appliquée sur un conduit de 3 mm de diamètre et d'une épaisseur de mur de 0.5 mm, l'on obtient alors une contrainte pariétale de tension de l'ordre de 80 kPa si calculée avec les hypothèses de modélisation de la section 10.3.1.4. Cette valeur se situe dans l'intervalle calculé par William et al (William *et al.* 1999) de 50 à 200 kPa.

Les contraintes de cisaillement furent d'amplitude similaire aux contraintes normales. Les valeurs des contraintes fluidiques furent environ trois ordres de grandeur moindres que les contraintes pariétales. Cette constatation invite à déduire que les forces dynamiques fluidiques ne sont probablement pas directement impliquées dans la rupture de la plaque. Les contraintes pariétales de tension résultant de la pression hydrostatique sont probablement plus importantes lorsqu'il s'agit d'évaluer le risque d'une plaque à fissurer. L'effet des forces dynamiques du fluide est plutôt présent au niveau physiologique, tant dans le fluide (plaquettes) qu'à la paroi (cisaillement à l'endothélium).

## 11.6 Les forces de cisaillement

La force exercée sur la plaque et originant du cisaillement fut calculée. En valeurs physiologiques, ces forces furent de  $80 \times 10^{-5} \text{ N}$  et  $88 \times 10^{-5} \text{ N}$  dans la première moitié du fantôme pour le côté sténotique et opposé respectivement (les gradients de vitesses étant supérieurs du côté sténotique). Elles furent de  $45 \times 10^{-5} \text{ N}$  et  $104. \times 10^{-5} \text{ N}$  dans la deuxième moitié du fantôme pour le côté sténotique et opposé respectivement

(stagnation distale côté sténotique). Ces valeurs résultent de la somme des valeurs de cisaillement d'un total de 6732 facettes créées à partir de 3500 sommets.

## 11.7 Gradient de pression sténotique

Le gradient de pression expérimental au travers la sténose fut mesuré à l'aide d'un cathéter de pression. Les pressions mesurées furent de 25.6 mmHg à l'entrée de la sténose, 24.1 mmHg au centre de la sténose et 23.5 mmHg à la sortie de la sténose. Afin de ramener ces pressions dans un contexte physiologique, un facteur doit être appliqué sur les valeurs expérimentales en raison des différences de vitesses et des masses volumiques. Le nombre de Thomas permet de déterminer ce facteur et est exprimé par l'équation suivante :

$$N_T = \frac{P}{\frac{1}{2}\rho U^2} \quad 11-1$$

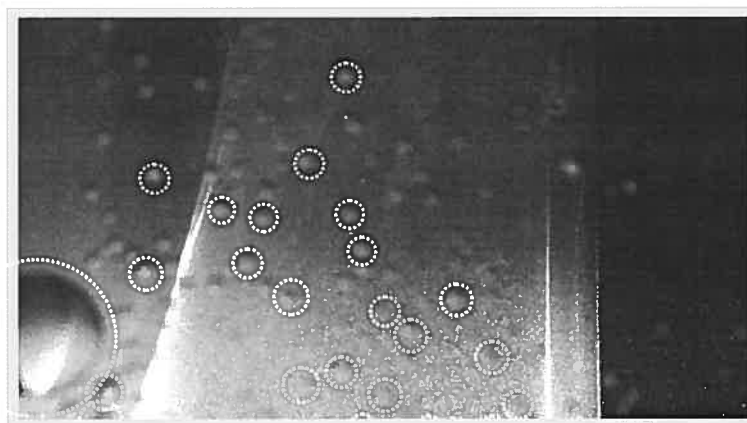
où  $N_T$  est le nombre de Thomas,  $P$  est la pression (Pa),  $\rho$  est la masse volumique ( $\text{Kg/m}^3$ ) et  $U$  est la vitesse (m/s). En forçant l'égalité des nombres de Thomas (modèle versus physiologique), on obtient le facteur de 2.4 à appliquer pour transformer une valeur de pression expérimentale à un équivalent artériel coronarien. Ainsi, le gradient de pression observé expérimentalement entre l'entrée et la sortie de la sténose fut de 2.1 mmHg ce qui correspond à un gradient de pression d'environ 5 mmHg dans un contexte physiologique.

Plusieurs types de lecture de pression ont été évalués. Ainsi, le cathéter Milar<sup>®</sup>, le cathéter FFR (Fraction Flow Reserve) et la jauge de fluide (fluid fill) ont été testés. Le FFR a démontré une lecture trop instable et pas assez précise pour pouvoir mesurer les variations de pression dans le fantôme. Le cathéter Milar<sup>®</sup> et le cathéter fluide possédaient la même sensibilité. Le cathéter fluide fut préféré au Milar<sup>®</sup> car sa précision semblait similaire mais il est nettement moins délicat et moins coûteux. Il fut cependant important de garder à l'esprit qu'avec le cathéter *fluid fill*, la partie active du lecteur de pression doit être à la même hauteur que le bout du cathéter car

une différence de hauteur pourrait engendrer des erreurs importantes. Le Milar<sup>®</sup> eut l'avantage d'avoir une réponse en fréquence plus élevée mais dans un écoulement permanent, ceci ne fut pas un critère d'importance. Le gradient de pression observé résultait des pertes de charges dues à la sténose, à la viscosité par l'intermédiaire de la vitesse et aux écoulements secondaires.

## 11.8 Effet des bulles

La présence de bulles fut un problème tout au long de l'expérimentation PIV. Un débulleur fut conçu afin de pallier leur présence. La Figure 11-1 représente une image acquise par la caméra PIV démontrant jusqu'à quel point la présence de ces bulles pouvait interférer avec la qualité des images.

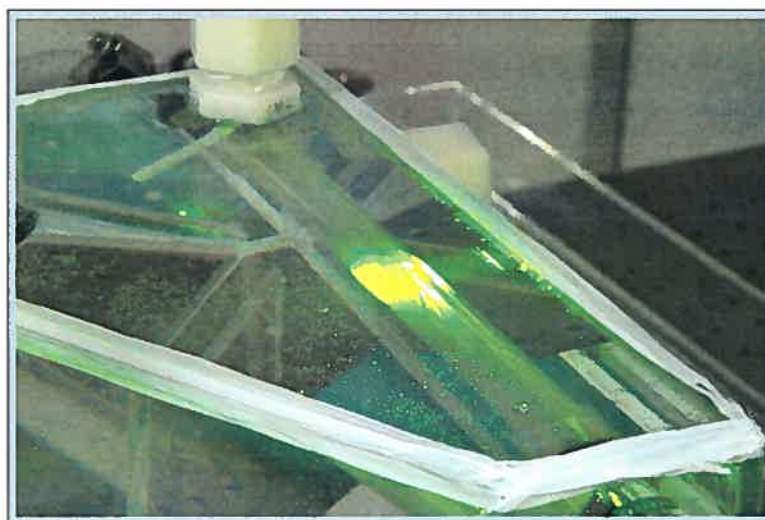


*Figure 11-1 : Effet des bulles*

*Illustration de l'effet des bulles sur les images PIV. En effet les bulles d'air comprises dans l'analogie sanguin, le réceptacle, la tuyauterie et les différents systèmes d'amortissement de la pression ont tendance à se déposer sur les parois du fantôme et du réceptacle d'observation. Ces bulles, en raison de leurs différences d'indice de réfraction ont l'effet d'une lentille dégradant rapidement l'intégrité des résultats. Certaines sont ici identifiées à l'aide de cercles blancs pointillés.*

L'impact de ces bulles fut désastreux sur la vélocimétrie et une grande quantité de précautions durent être prises afin d'assurer une bonne qualité des résultats. La différence de propriété optique entre l'air et le liquide générant un effet de lentille qui

distorsionait les données de vélocimétrie des particules cachées sous la bulle. La vélocimétrie étant basée sur une différence de position et une corrélation, toute particule entrant ou sortant de la zone cachée par la bulle fut affectée, empêchant ainsi la vélocimétrie d'une surface plus grande que celle de la bulle. Si le débulleur enlevait la majeure partie des bulles en suspension dans le liquide de perfusion, il n'empêchait pas cependant la déposition de bulles sur les parois du réceptacle d'observation, comme en témoigne la Figure 11-2. Certains accès de nettoyage furent conçus à cet effet (voir aussi Figure 6-6).



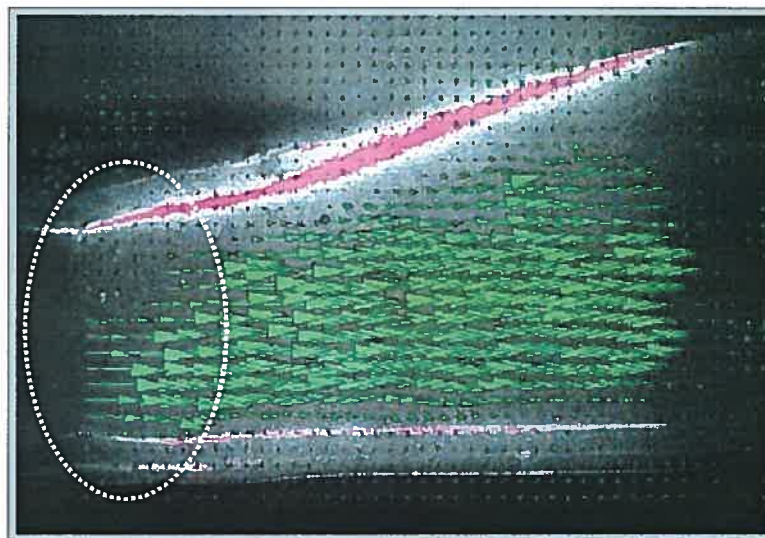
*Figure 11-2 : Bulles sur réceptacle*

*Illustration des bulles qui se déposent sur la paroi du bassin d'observation, gênant ainsi la qualité optique des images.*

## 11.9 Artefact de jonction de moulage

Tel que mentionné ci-haut, le partie mâle du moule fut faite en deux parties de longueurs similaires afin d'assurer le démoulage du fantôme. Il y eût donc une jonction entre les pièces de moules mâles et cette jonction fut située au diamètre le plus petit du fantôme. En effet, afin de démouler une pièce, il est nécessaire que son diamètre ne puisse aller qu'en diminuant à mesure qu'elle rentre dans son moule car une augmentation de ce diamètre par rapport au moule empêcherait le retrait de la

pièce. Cette jonction n'étant pas absolument parfaite, le silicone sous pression lors du processus de moulage par injection du matériel put alors s'infiltrer entre les deux parties mâles et par la suite s'infiltrer dans les canaux d'air prévus au démoulage. Deux mesures furent alors prises afin de pallier à ce problème.



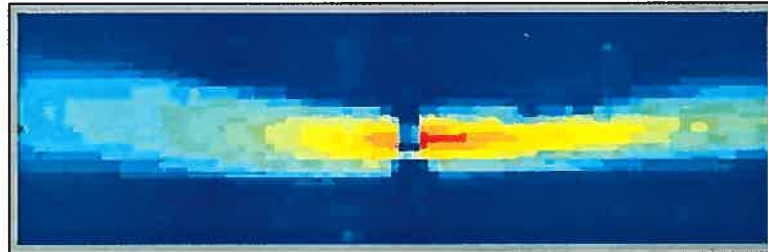
*Figure 11-3 : Effet d'une jonction imparfaite des mâles*

*Illustration de la perte d'information sur les images PIV résultant d'une jonction imparfaite entre les pièces de moules mâles (voir dans l'ellipse blanche pointillée).*

Premièrement, un joint d'étanchéité fut installé à la jonction entre les deux mâles. Ce joint consista en une pièce de ruban adhésif des deux côtés et dont l'épaisseur fut minimale (environ 80  $\mu\text{m}$  une fois comprimé à l'assemblage) afin de ne pas interférer avec les tolérances d'assemblage des pièces de moulage. Deuxièmement, un fil métallique composé de plusieurs brins torsadés sur eux mêmes fut inséré tout le long du canal d'air pour créer une obturation complète de ceux-ci. Afin d'obtenir un fil de bon diamètre, le nombre de brins fut ajusté. L'ensemble des brins fut inséré dans la lumière du canal jusqu'à ce qu'il ressorte complètement du moule. A la fin du procédé de moulage et avant le démoulage, les fils furent enlevés, libérant alors l'accès à l'air par les canaux et permettant de démouler le fantôme. L'effet d'une



jonction imparfaite des pièces de moules mâles sur les images PIV et sur la vélocimétrie sont représentés à la Figure 11-3 et Figure 11-4 respectivement.



*Figure 11-4 : Jonction des pièces de moules mâles*

*Illustration de l'effet d'une jonction imparfaite des pièces de moules mâles sur l'évaluation des vitesses. On observe l'absence de vélocimétrie au centre du fantôme (voir discontinuité au centre) dû à une jonction dont la transparence était suboptimale.*

## 11.10 Pluralité des systèmes de coordonnées

Une des complications omniprésentes fut la nécessité de travailler en harmonie avec quatre systèmes de coordonnées. Le premier système fut celui fourni par le PIV qui fournissait 63X79 cellules et définissait donc la résolution des vitesses. Ces cellules provenaient de l'information des images de la caméra, lesquelles furent dans un format standard d'imagerie, soit 1024X1280 pixels. Puis, les coordonnées physiques ou spatiales correspondantes apportaient un troisième système de coordonnées (cartésien). Finalement, un système de coordonnées cylindriques fut aussi utilisé pour les interpolations des données.

## 11.11 Limitations :

Il est certain que le fait que l'écoulement fut permanent, versus un écoulement physiologique pulsatile, apporte une simplification à la modélisation mais contourne l'effet des accélérations temporelles. Un écoulement pulsatile compliquerait



l'observation des vitesses et l'incorporation des accélérations temporelles dans les équations de Navier-Stokes devrait alors être considérée, compliquant ainsi le calcul des contraintes fluidiques. De plus, tel que discuté dans la section 10.5.7 et démontré à l'annexe 1, l'évaluation de la composante verticale des vitesses fut approximée par l'intégrale de l'équation de continuité, négligeant ainsi certains termes, bien que cette approximation n'ait pas impliqué d'erreur substantielle. Ces erreurs pourraient cependant devenir plus importantes pour des géométries impliquant des variations géométriques plus importantes. Il est cependant possible de pallier à cette limitation en prenant une deuxième séquence d'acquisitions à  $90^\circ$  de la première permettant ainsi d'obtenir toutes les composantes de vitesses en 3D à partir d'un système PIV à une caméra.

## 12 CONCLUSION

La biomécanique devient de plus en plus omniprésente en recherche et développement et joue un rôle de plus en plus important pour la compréhension de divers mécanismes biomédicaux. Alors que les méthodes d'investigation numérique deviennent de plus en plus puissantes et nombreuses, la nécessité d'une approche expérimentale augmente afin de valider les approches analytiques ou numériques. Un fantôme d'artère coronaire athérosclérotique a été créé à l'aide d'un procédé de fabrication semblable à l'injection plastique. Celui-ci comprenait les différentes couches de la paroi artérielle et ses inclusions. Une analyse comparative de divers matériaux moulables a permis de se diriger vers l'utilisation d'un polymère à base de silicone. Le développement d'un fluide ayant des propriétés réfractives similaires à celui du silicone couplé à la transparence du fantôme ont permis d'observer l'écoulement fluide par procédé PIV. L'analyse de la vélocimétrie et le calcul des différentes contraintes dans l'écoulement ont permis d'analyser la distribution du cisaillement à la paroi et dans tout le volume fluide. Plusieurs observations ont été faites. Une zone de recirculation a été observée, distale à la plaque. La vitesse fut maximale au centre de l'écoulement développé alors que le cisaillement maximal fut à proximité de la paroi. Ce cisaillement maximal sembla se produire près de la paroi mais pas à la paroi. En aval de la sténose, la zone de recirculation eut été favorable à l'exposition cyclique des plaquettes à un cisaillement élevé puis à une zone de quasi-stagnation. Ceci pourrait favoriser l'adhésion des plaquettes possiblement préalablement activées par un cisaillement élevé. Les contraintes fluidiques dynamiques furent trois ordres de grandeur inférieures aux contraintes pariétales suggérant qu'elles ne sont pas directement impliquées dans le bris de plaque. Par contre, elles pourraient être impliquées dans l'activation et l'adhésion des plaquettes. Les contraintes normales étaient d'amplitudes semblables aux contraintes de cisaillement. Cette approche expérimentale étant exportable dans divers champs médicaux, elle ouvre la porte à une analyse mécanistique d'une foule de structures

biologiques. Elle complète de plus les analyses numériques, car celles-ci doivent être validées par une approche expérimentale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Allal J, Coisne D, Christiaens L & Pormin M 1998 **Physiopathologie de l'infarctus du myocarde : l'occlusion coronaire aiguë.** *Arch Mal Coeur Vaiss* 91 9-17.
2. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borricco S, Gorlin R & Fuster V 1988 **Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction.** *J Am Coll Cardiol* 12 56-62.
3. Anayiotos AS, Jones SA, Giddens DP, Glagov S & Zarins CK 1994 **Shear stress at a compliant model of the human carotid bifurcation.** *J Biomech.Eng.* 116 98-106.
4. Anderson HV, Roubin GS, Leimgruber PP, Cox WR, Douglas JS, King SB & Gruentzig AR 1986 **Measurements of transstenotic pressure gradient during percutaneous transluminal coronary angioplasty.** *Circulation* 73 1223-1230.
5. Arroyo LH & Lee RT 1999 **Mechanisms of plaque rupture : mechanical and biologic interactions.** *Cardiovasc Intervent Radiol* 41 369-375.
6. Asakura T & Karino T 1990 **Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries.** *Circ Res* 66 1045-1066.
7. Bale-Glickman J, Selby K, Saloner D & Savas O 2003 **Experimental flow studies in exact-replica phantoms of atherosclerotic carotid bifurcations under steady input conditions.** *J Biomechanics* 125 38-48.

8. Banerjee RK, Back LH, Back MR & Cho Y 2000 **Physiological flow simulation in residual human stenoses after coronary angioplasty.** *J Biomech.Eng.* **122** 310-320.
9. Banerjee RK & Cho Y 1992 **Numerical analysis of 3D arterial flows in double curved femoral artery of man.** *Advances in Finite Element Analysis in Fluids Dynamics* **137**.
10. Banerjee RK, Cho Y & Back LH 1993 **Numerical studies of three-dimensional arterial flows in reverse curvature geometry : Part 1 Peak flow.** *J Biomech.Eng.* **115** 316-326.
11. Banerjee RK, Cho Y & Kensey K 1991 **Effect of the non-Newtonian viscosity of blood on steady and pulsatile flow in stenosed arteries.** *ASME Winter Annual Meeting.*
12. Bargeron CB, Deters OJ, Mark FF & Friedman MH 1988 **Effect of flow partition on wall shear in a cast of a human coronary artery.** *Cardiovascular Research* **22** 340-344.
13. Bathe M & Kamm RD 1999 **A fluid-structure interaction finite element analysis of pulsatile blood flow through a compliant stenotic artery .** *J Biomech.Eng.* **121** 361-369.
14. Bauters C 1999 **Complications de la plaque athéroscléreuse.** *Rev Praticien* **49** 2087-2091.
15. Bauters C, Van Belle E, McFadden E & Bertrand M 1998 **Données récentes sur la plaque d'athérome et son évolution.** *Arch Mal Coeur Vaiss* **91** 9-12.
16. 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.** *J Biomechanics* **36** 991-998.

17. Berry JL, Santamarina A, Moore JE, Roychowdhury S & Routh WD 2000 **Experimental and computational flow evaluation of coronary stents.** *Ann Biomed Eng* **28** 386-398.
18. Bluestein D, Niu L, Schoephoerster RT & Dewanjee MK 1997 **Fluid mechanics of arterial stenosis : relationship to the development of mural thrombus.** *Ann Biomed Eng* **25** 344-356.
19. Braunwald E, Zipes D & Libby P 2001 *Heart disease.*
20. Brown BG, Bolson EL & Dodge HT 1984 **Dynamic mechanisms in human coronary stenosis.** *Circulation* **70** 917-922.
21. Brunette J, Mongrain R, Cloutier G, Bertrand M, Bertrand OF & Tardif JC 2001 **A novel realistic three-layer phantom for intravascular ultrasound imaging.** *Int J Card Imaging* **17** 371-381.
22. Brunette J, Mongrain R, L'Allier PL, Bertrand OF, Grégoire J & Tardif JC 2003 **Biomechanics of plaque rupture : A global integration approach.** *Journal of clinical engineering* **28** 163-173.
23. Brunette J, Mongrain R & Tardif JC 2004 **A realistic coronary artery phantom for particle image velocimetry featuring injection-molded inclusions and multiple layers.** *Journal of flow visualization* **7**.
24. Buschman HP, Marple ET, Wach ML, Bennet B, Schut TC, Bruining HA, Brusckhe AV, van der Laarse A & Pupples GJ 2000 **In vivo determination of the molecular composition of artery wall by intravascular Raman spectroscopy.** *Anal Chem* **72** 3771-3775.
25. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC & Seed WA 1978 *The mechanics of the circulation.* Oxford University Press

26. Cespedes E, de Korte C & van der Steen AF 2001 **Intraluminal ultrasonic palpation : assessment of local and cross-sectional tissue stiffness.** *Ultrasound Med Biol* **26** 385-396.
27. Chandran KB, Vonesh MJ, Roy A, Greenfield S, Kanesh B, Greene R & McPherson DD 1996 **Computation of vascular flow dynamics from intravascular ultrasound images.** *Med.Eng.Phys.* **18** 295-304.
28. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC & Lee RT 1993 **Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerosis lesions.** *Circulation* **87** 1179-1187.
29. Clingan PA & Friedman MH 2000 **The effect of celiac and renal artery outflows on near-wall velocities in the porcine iliac arteries.** *Ann Biomed Eng* **28** 302-308.
30. Cho Y & Kensey K 1991 **Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1 : steady flow.** *Biorheology* **28** 241-262.
31. Comolet R 1984 **Biomécanique circulatoire.** Paris : ISBN : ISBN : 2-225-80278-5.
32. Dalager-Pedersen S, Ravn HB & Falk E 1998 **Atherosclerosis and acute coronary events.** *Am J Cardiol* **82** 37T-40T.
33. Das B & Batra RL 1995 **Non-Newtonian flow of blood in an arteriosclerotic blood vessel with rigid permeable walls.** *J Theor Biol* **175** 1-11.
34. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JR, Angelini A & Thomas AC 1989 **Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death.** *Eur Heart J* **10** 203-208.

35. Davies PF & Tripathi SC 1993 **Mechanical stress mechanisms and the cell, an endothelial paradigm.** *Circ Res* **72** 239-245.
36. de Korte C, Pasterkamp G, van der Steen AF, Woutman H & Bom N 2000 **Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro.** *Circulation* **102** 617-623.
37. de Korte C, van der Steen AF, Cespedes E & Pasterkamp G 1998 **Intravascular ultrasound elastography in human arteries : initial experience in vitro.** *Ultrasound Med Biol* **24** 401-408.
38. Dobrin PB 1978 **Mechanical properties of arteries.** *Physiol Rev* **58** 397-460.
39. Enden G & Popel AS 1994 **A numerical study of plasma skimming in small vascular bifurcations.** *J Biomechanics* **116** 79-88.
40. Ensley AE, Ramuzat A, Healy TM, Chatzimavroudis GP, Lucas C, Sharma S, Pettigrew R & Yoganathan AP 2000 **Fluid mechanic assessment of the total cavopulmonary connection using magnetic resonance phase velocity mapping and digital particle image velocimetry.** *Ann Biomed Eng* **28** 1172-1183.
41. Feldman CL & Stone PH 2000 **Intravascular hemodynamic factors responsible for progression of coronary atherosclerosis and development of vulnerable plaque.** *Current Opinion in Cardiology* **15** 430-440.
42. Felton CV, Crook D, Davies MJ & Oliver MF 1997 **Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **17** 1337-1345.
43. Finet G, Tabib A, Maurincomme E, Douek P, Roriz R, Amiel M & Beaune J 1994 **Artefacts and intravascular ultrasonography. Analysis and implications for a better reliability in the interpretation of images and measurements.** *Arch Mal Coeur Vaiss* **87** 271-280.



44. Finet, G., Teppaz, P., Rioufol, G., Lagache, M., Tabib, A., and Ohayon, J. **In vivo determination of biomechanical behaviors of atherosclerotic plaques by using intravascular ultrasound and finite elements** . 1-5. 1-1-2000. Service d'hémodynamique. Hôpital Cardiologique, Lyon, France. International Workshop : Endocoronary biomechanics and restenosis. Ref Type : Conference Proceeding
45. Fox RW & McDonald AT 1999 **Introduction to fluid mechanics; Fifth edition**. In Ed John Wiley & sons.
46. Friedman MH 1990 **Some atherosclerosis may be a consequence of the normal adaptive vascular response to shear**. *Atherosclerosis* **82** 193-196.
47. Friedman MH, Bargeron CB, Deters OJ, Hutchins GM & Mark FF 1987 **Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch**. *Atherosclerosis* **68** 27-33.
48. Friedman MH & Ehrlich LW 1984 **Numerical simulation of aortic bifurcation flows : the effect of flow divider curvature**. *J Biomechanics* **17** 881-888.
49. Fung YC 1984 ***Biodynamics : circulation***. New York : ISBN : 0-387-90867-6.
50. Fuster V, Badimon JJ, Fallon JT & Chesebro JH 1996 **Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications**. *Haemostasis* **26** 269-284.
51. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ & Chesebro JH 1990 **Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis**. *Circulation* **82** II-47-II-59.
52. Garnier-Delamare & Delamare 1989 ***Dictionnaire des termes de médecine***. Maloine
53. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, Gorge G, Haude H, Baumgart D, Shah V, von Birgelen C, Sack S, Boudoulas H & Erbel R 1999 **Screening of ruptured**

**plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound.** *Heart* 81 621-627.

54. Gertz SD & Roberts W 1990 **Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques.** *Am J Cardiol* 66 1368-1372.
55. Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, Sacks FM, Pasternak RC, Sandor T, Feldman CL & Stone PH 1993 **Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries.** *Arteriosclerosis and Thrombosis* 13 310-315.
56. Giddens DP, Zarins CK & Glagov S 1993 **The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis.** *J Biomech.Eng.* 115 588-594.
57. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavivius R & Kolettis GJ 1987 **Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.** *N Engl J Med* 316 1371-1375.
58. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ & Cohn JN 1997 **Vascular compliance and cardiovascular disease : a risk factor or a marker?** *Am J Hypertens* 10 1175-1189.
59. Greenleaf JF 1986 **Tissue characterization with ultrasound.** ISBN : 0-8493-6221-0.
60. Grigioni M, Amodeo A, Daniele C, D'Avenio G, Formigari R & Di Donato RM 2000 **Particle image velocimetry analysis of the flow field in total cavopulmonary connection.** *Artificial organs* 24 946-952.
61. Gussenhoven EJ, Essed CE, Lancée CT, Mastik F, Frietman P, Reiber JCH, Bosch H, Van Urk H, Roelandt J & Bom N 1989 **Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging : an in vivo study.** *J Am Coll Cardiol* 14 947-952.

62. Gussenhoven EJ, Frietman P, The SH, van Suylen RJ, van Egmond F, Lancée CT, Van Urk H, Roelandt J, Stijnen T & Bom N 1991 **Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound.** *Am J Cardiol* **68** 1625-1632.
63. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, Domanovits H, Laggner A, Weidinger F & Glogar D 2000 **Intravascular ultrasound predictors of major adverse cardiac events in patients with unstable Angina.** *Clin. Cardiol.* **23** 507-515.
64. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, Weidinger F, Domanovits H, Laggner A & Glogar D 1999 **Coronary risk factors influence plaque morphology in patients with unstable angina.** *Coronary Artery Dis* **10** 211-219.
65. Hofer M, Rappitsch G, Perktold K, Trubel W & Schima H 1996 **Numerical study of wall mechanics and fluid dynamics in end to side anasomoses and correlation to intimal hyperplasia.** *J Biomechanics* **29** 1297-1308.
66. Holzapfel GA, Schulze-Bauer CA & Stadler M 2000 **Mechanics of angioplasty : wall, balloon and stent.** *Comput Biol Med.*
67. Hoogstraten HW, Kootstra JG, Hillen B, Krijg JK & Wensing PJ 1996 **Numerical simulation of blood flow in an artery with two successive bends.** *J Biomechanics* **29** 1075-1083.
68. Ilegbusi OJ, Hu Z, Nesto R, Waxman S, Cyganski D, Kilian J, Stone PH & Feldman CL 1999 **Determiration of blood flow and endothelial shear stress in human coronary artery *in vivo*.** *J Invas Cardiol* **11** 667-674.
69. Inzoli F, Migliavacca F & Pennati G 1996 **Numerical analysis of steady flow in aorto-coronary bypass 3D model.** *J Biomech.Eng.* **118** 172-178.
70. Karino T & Goldsmith HL 1984 **Role of blood cell-wall interactions in thrombogenesis and atherogenesis : a microrheological study.** *Biorheology* **21** 587-601.

71. Karino T & Motomiya M 1983 **Flow visualization in isolated transparent natural blood vessels.** *Biorheology* **20** 119-127.
72. Kimball BP, Dafopoulos N & LiPrete V 1989 **Comparative evaluation of coronary stenoses using fluid dynamic equations and standard quantitative coronary arteriography.** *Am J Cardiol* **64** 6-10.
73. Kirpalani A, Park H, Butany J, Johnston KW & Ojha M 1999 **Velocity and wall shear stress patterns in the human right coronary artery.** *J Biomech.Eng.* **121** 370-375.
74. Kleber FX, Dopfner S & Thieme T 1998 **Invasive strategies to discriminate stable and unstable coronary plaques.** *Eur Heart J* **19** C44-C49.
75. Kobayashi S, Tsunoda D, Fukuzawa Y, Morikawa H, Tang D & Ku DN 2003 **Flow and compression in arterial models of stenosis with lipid core.** *ASME* 497-498.
76. Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiens JC, de Feyter PJ, Serruys PW & Slager CJ 1997 **Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary in vivo.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **17** 2061-2065.
77. Kullo IJ, Edwards WD & Schwartz RS 1998 **Vulnerable plaque : pathobiology and clinical implications.** *Ann Intern Med* **129** 1050-1060.
78. Lee D & Chiu JJ 1996 **Intimal thickening under shear stress in a carotid bifurcation A numerical study.** *J Biomechanics* **29** 1-11.
79. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD & Schoen JF 1991 **Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerotic plaques.** *Circulation* **83** 1764-1770.

80. Lee RT & Kamm RD 1994 **Vascular mechanics for the cardiologist.** *J Am Coll Cardiol* **23** 1289-1295.
81. Lee RT, Loree HM, Cheng GC, Lieberman EH, Jaramillo N & Schoen JF 1993 **Computational structural analysis based on intravascular ultrasound imaging before in vitro angioplasty : prediction of plaque fracture locations.** *J Am Coll Cardiol* **21** 777-782.
82. Lee RT, Schoen JF, Loree HM, Lark MW & Libby P 1996 **Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis : implications for plaque rupture.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **16** 1070-1073.
83. Levesque MJ, Liepsch D, Moravec S & Nerem RM 1986 **Correlation of endothelial cell shape and wall shear stress in a stenosed dog aorta.** *Arteriosclerosis* **6** 220-229.
84. Liao R, Chen SJ, Messenger JC, Groves BM, Burchenal JE & Carroll JD 2002 **Four-dimensional analysis of cyclic changes in coronary artery shape.** *Catheter cardiovas interv* **55** 344-354.
85. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows PA, Kahl FR & Santamore WP 1998 **Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?** *Circulation* **78** 1157-1166.
86. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG & Lee RT 1992 **Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels.** *Circ Res* **71** 850-858.
87. Lorthois S, Lagrée PY, Marc-Vergnes JP & Cassot F 2000 **Maximal wall shear stress in arterial stenoses : application to the internal carotid arteries.** *J Biomech.Eng.* **122** 1-6.

88. Lou Z & Yang W 1992 **A computer simulation of the non-newtonian blood flow at the aortic bifurcation.** *J Biomechanics* **26** 37-49.
89. Lou Z & Yang W 1993 **A computer simulation of the blood flow at the aortic bifurcation with flexible walls.** *J Biomech.Eng.* **115** 306-315.
90. Ma X, Lee GC & Wu SG 1992 **Numerical Simulation for the propagation of nonlinear pulsatile waves in arteries.** *J Biomech.Eng.* **114** 490-496.
91. Maclsaac AI, Thomas J & Topol EJ 1993 **Toward the quiescent coronary plaque.** *J Am Coll Cardiol* **22** 1228-1241.
92. Malek AM, Alper SL & Izumo S 1999 **Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis.** *JAMA* **282** 2035-2042.
93. Maseri A 1996 **The cause of acute myocardial infarction revisited.** *Acta Cardiologica* **6** 491-500.
94. Mongrain R, Kandarpa K, Garon A, Bertrand OF & Bertrand M 1998 **Study of catheter designs and drug mixing processes using 2D steady numerical simulations.** *Med.Biol.Eng.Comput.* **36** 1-7.
95. Moore JA, Steinman DA, Holdsworth DW & Ethier CR 1999a **Accuracy of computational hemodynamics in complex arterial geometries reconstructed from magnetic resonance imaging.** *Ann Biomed Eng* **27** 32-41.
96. Moore JA, Steinman DA, Prakash S, Johnston KW & Ethier CR 1999b **A numerical study of blood flow patterns in anatomically realistic and simplified end-to-side anastomoses.** *J Biomech.Eng.* **121** 265-272.
97. Naghavi M, Madjid M, Khan MR, Mohammadi RM, Willerson JT & Casscells SW 2001 **New developments in the detection of vulnerable plaque.** *Current Atherosclerosis Report* **3** 125-135.

98. Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, Almagor Y, Goldberg SL, Maiello L, Finci L & Tobis JM 1994 **Intracoronary ultrasound observations during stent implantation.** *Circulation* **89** 2026-2034.
99. Natarajan S & Mokhtarzadeh-Dehghan MR 2000 **A numerical and experimental study of periodic flow in a model of a corrugated vessel with application to stented arteries.** *Med Eng Phys* **22** 555-566.
100. Netter FH 1987 *The CIBA collection of medical illustrations.* ISBN : 0-914168-07-X.
101. Nguyen TT, Mongrain R, Brunette J, Biadillah Y, Bertrand OF & Tardif JC 2003 **A method for matching the refractive index and kinematic viscosity of a blood analog for PIV investigations in hydraulic cardiovascular models.** *J Biomechanics* Accepted 09/2003.
102. Nosovitsky VA, Ilegbusi OJ, Jiang J, Stone PH & Feldman CL 1997 **Effects of curvature and stenosis-like narrowing on wall shear stress in a coronary artery model with phasic flow.** *Comp and Biomed Res* **30** 61-82.
103. Ofili EO, Labovitz AJ & Kern MJ 1993 **Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries.** *Am J Cardiol* **71** 3D-9D.
104. Ohayon J, Teppaz P, Finet G & Rioufol G 2001 **In-vivo prediction of human coronary plaque rupture location using intravascular ultrasound and finite element method.** *Coronary Artery Dis* **12** 655-663.
105. Ophir J, Kallel F, Varghese T, Bertrand M, Cespedes E & Ponnekanti H 1997 **Elastography : A system approach.** *Int J Imaging Syst Technol* **8** 89-103.
106. Perktold K, Resch M & Florian H 1991a **Pulsatile non-newtonian flow characteristics in a three-dimensional human carotid bifurcation model.** *J Biomech.Eng.* **113** 464-475.

107. Perktold K, Resch M & Peter RO 1991b **Three-dimensional numerical analysis of pulsatile flow and wall shear stress in the carotid artery bifurcation.** *J Biomechanics* **24** 409-420.
108. Perktold K, Thurner E & Kenner Th 1994 **Flow and stress characteristics in rigid walled and compliant carotid artery bifurcation models.** *Med.Biol.Eng.Comput.* **32** 19-26.
109. Plutzky J 1999 **Atherosclerotic plaque rupture : Emerging insight and opportunities.** *Am J Cardiol* **84** 15J-20J.
110. Ramstack JM, Zucherman L & Mockros LF 1979 **Shear-induced activation of platelets.** *J Biomechanics* **12** 113-125.
111. Reiber JCH, Dijkstra J, Koning G, Oemrawsingh PV, SchaliJ MJ & Goedhart B 1998 **Current and future developments in QCA and image fusion with IVUS.** In *What's new in cardiology imaging? Kluwer academic publisher*, edn 204, pp 17-21.
112. Richardson P, Davies MJ & Born GV 1989 **Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques.** *Lancet* **2(8669)** 941-944.
113. Roelandt J, Di Mario C, Pandian NG, Wenguang L, Keane D, Slager CJ, de Feyter PJ & Serruys PW 1994 **Three-dimensional reconstruction of intracoronary ultrasound images, rationale, approaches, problems, and directions.** *Circulation* **90** 1044-1055.
114. Rosenfield K, Losordo DW, Ramaswamy K, Pastore JO, Langevin RE, Razvi S, Kosowsky BD & Isner JM 1991 **Three-dimensional reconstruction of human coronary and peripheral arteries from images recorded during two-dimensional intravascular ultrasound examination.** *Circulation* **84** 1938-1956.



115. Sabbah HN, Khaja F, Brymer JF, Hawkins ET & Stein PD 1984 **Blood velocity in the right coronary artery : relation to the distribution of atherosclerotic lesions.** *Am J Cardiol* **53** 1008-1012.
116. Sabbah HN, Khaja F, Hawkins ET, Brymer JF, McFarland TM, van der Bel-Kahn J, Doerger PT & Stein PD 1986 **Relation of atherosclerosis to arterial wall shear in the left anterior descending coronary artery of man.** *Am Heart J* **112** 453-458.
117. Satcher RL, Bussolari SR, Gimbrone MA & Dewey CF 1992 **The distribution of fluid forces on model arterial endothelium using computational fluid dynamics.** *J Biomech.Eng.* **114** 309-316.
118. Schwartz RS, Chu A, Edwards WD, Srivatsa SS, Simari RD, Isner JM & Holmes DRJr 1996 **A proliferation analysis of arterial neointimal hyperplasia : lessons for antiproliferative restenosis therapies.** *Int J Cardiol* **53** 71-80.
119. Shaaban AM & Duerinck AJ 2000 **Wall shear stress and early atherosclerosis : a review.** *Am J Radiology* **174** 1657-1665.
120. Shadwick RE 1999 **Mechanical design in arteries.** *J Exp Biol* **202** 3305-3313.
121. Shoephoerster RT, Oynes F, Nunez G, Kapadvanjwala M & Dewanjee MK 1993 **Effects of local geometry and fluid dynamics on regional platelet deposition on artificial surfaces.** *Arteriosclerosis and Thrombosis* **13** 1806-1813.
122. Siebes M, Campbell CS & D'argenio DZ 1996 **Fluid dynamics of a partially collapsible stenosis in a flow model of the coronary circulation.** *J Biomech.Eng.* **118** 489-497.
123. Slack SM, Cui Y & Turitto VT 1993 **The effects of flow on blood coagulation and thrombosis.** *Thromb and Haemostasis* **70** 129-134.

124. Smedby O, Johansson J, Molgaard J, Olsson AG, Walldius G & Erikson U 1995 **Predilection of atherosclerosis for inner curvature in the femoral artery.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **15** 912-917.
125. Strony J, Beaudoin AJ, Brands D & Adelman B 1993 **Analysis of shear stress and hemodynamic factors in a model of coronary artery stenosis and thrombosis.** *Am J Physiol* **265** H1787-H1796.
126. Tang D, Yang C, Kobayashi S & Ku DN 1 A.D. **Steady flow and wall compression in stenotic arteries : A three-dimensional thick-wall model with fluid-wall interactions.** *J Biomed Eng* **123** 548-557.
127. Tardif JC & Lee HS 1998 **What's new in cardiovascular imaging? Applications of intravascular ultrasound (IVUS) in cardiology.** In edn Kluwer academic publisher, Dordrecht, The Netherlands, pp 133-148. Kluwer academic publisher.
128. Tasciyan TA & Banerjee RK 1993 **A comparison of 2D pulsatile hemodynamic analyses within a stenosed carotid arterial bifurcation and its normal counterpart.** *FED-ASME* **157** 221-227.
129. Taylor CA, Hughes TJ & Zarins CK 1998 **Finite element modeling of blood flow arteries.** *Comput.Methods Appl.Engrg.* **158** 155-196.
130. Taylor T & Yamaguchi T 1994 **Three-dimensional simulation of blood flow in an abdominal aortic aneurysm steady and unsteady flow cases.** *J Biomech.Eng.* **116** 89-97.
131. Thiriet M, Pares C, Saltel E & Hecht F 1992 **Numerical simulation of steady flow in a model of aortic bifurcation.** *J Biomech.Eng.* **114** 40-49.
132. Thomas, J. **Biomechanics of the atherosclerotic plaque and its decompensation.** Myocardial Reperfusion . 3-12-1994. Myocardial reperfusion, seventh annual international symposium.  
Ref Type : Conference Proceeding

133. Tsutsui H, Yamagishi M, Uematsu M, Suyama K, Nakatani S, Yasumura Y, Asanuma T & Miyatake K 1998 **Intravascular ultrasound evaluation of plaque distribution at curved coronary segments.** *Am J Cardiol* **81** 977-981.
134. Tutty OR 1992 **Pulsatile flow in a constricted channel.** *J Biomech.Eng.* **114** 50-54.
135. von Birgelen C 1997 **Reconstruction and quantification with three-dimensional intracoronary ultrasound. An update on techniques, challenges, and future directions.** *Eur Heart J* **18** 1056-1067.
136. Wahle, A., Mitchell, S. C., Ramaswamy, K., Chandran, K. B., and Sonka, M. **Visualization of human coronary arteries with quantification results from 3D and 4-D computational hemodynamics based upon virtual endoscopy.** <http://www.icaen.uiowa.edu/~awhale/WahLIT/litermy.html> , p(i)-(vi). 1-1-2001. University of Iowa, Dept. of Electrical & Computer Engineering, Biomedical Engineering, USA. Ref Type : Electronic Citation
137. Wentzel JJ, Kloet J, Andhyiswara I, Oomen JA, Schuurbiens JC, de Smet B, Post MJ, de Kleijn D, Pasterkamp G, Borst C, Slager CJ & Krams R 2001 **Shear-stress and wall-stress regulation of vascular remodeling after balloon angioplasty, effect of matrix metalloproteinase inhibition.** *Circulation* **104** 91-96.
138. Wentzel JJ, Whelan DM, van der Giessen WJ, van Beusekom HM, Andhyiswara I, Serruys PW, Slager CJ & Kramer BL 2000 **Coronary stent implantation changes 3D vessel geometry and 3D shear stress distribution.** *J Biomechanics* **33** 1287-1295.
139. William MJ, Stewart RA, Low CJ & Wilkins GT 1999 **Assessment of the mechanical properties of coronary arteries using intravascular ultrasound : an in vivo study.** *Int J Card Imaging* **15** 287-294.

140. Wootton DM & Ku DN 1999 **Fluid mechanics of vascular systems, diseases, and thrombosis.** *Annu.Rev.Biomed.Eng.* **01** 299-329.
141. Xu XY, Collins MW & Jones CJ 1992 **Flow studies in canine artery bifurcations using a numerical simulation method.** *J Biomech.Eng.* **114** 504-511.
142. Yamaguchi R 1999 **Flow structure and variation of wall shear stress in asymmetrical arterial branch.** *J Fluids and Struct* **13** 429-442.
143. Zaman AG, Helft G, Worthley SG & Badimon JJ 2000 **The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease (review article).** *Atherosclerosis* **149** 251-266.
144. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF & Glagov S 1983 **Carotid bifurcation atherosclerosis : quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profile and wall shear stress.** *Circ Res* **53** 502-514.
145. Zhao S, Suciu A, Ziegler T, Moore JE, Burki E, Meister JJ & Brunner HR 1995 **Synergistic effects of fluid shear stress and cyclic circumferential stretch on vascular endothelial cell morphology and cytoskeleton.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **15** 1781-1786.
146. Affeld K (1998) **Intra and Extra-corporeal Cardiovascular Fluid Dynamics Vol.1 : General principles in application.** WIT Press, ISBN : 1853125474, Chap.5, pp 163-168
147. Barnes HA, Hutton JF, Walters K, (1989), **An introduction to rheology,** Rheology Series, 3, Elsevier, ISBN 0-444-87140-3, p.13
148. Bitsch L, Olesen LH, Westergaard CH, Bruus H, Klank H, Kutter JP ( 2003), **Micro PIV on Blood Flow in a Microchannel, microTAS 2003, Lake Tahoe, USA,** proc. vol. 1, pp. 825-828
149. Brookshier KA, Tarbell JM (1993), **Evaluation of a transparent blood analog fluid : aqueous xanthan gum/glycerin,** *Biorheology*, **30**, pp. 107-116

150. Budwig R (1994) **Refractive index matching methods for liquid flow investigations**, Experiments in fluids 17, pp 350-355
151. Dierksheide U, Meyer P, Hovestadt T, Hentschel W (2001), **Endoscopic 2D-PIV Flow Field Measurement in IC Engines**, 4<sup>th</sup> International Symposium on Particle Image Velocimetry, Göttingen, Germany, Sept.17-19, Paper 1060
152. Gang C, Jing L, Lianfeng X, Jianbin X, Shanghai J and Jianzhong L (2001), **A Review on PIV with Image Techniques**, XXIX IAHR Congress, Beijing, China, September 16-21, p. 946
153. George J, Sastry NV, Patel SR, and Valand MK (2002) **Densities, viscosities, speeds of sound, and relative permittivities for Methyl Acrylate + 1-Alcohols (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) at T = (308.15 and 318.15 K)**, Journal of chemical & engineering data, 47 (2), pp 262 –269
154. Gijsen FJH, van de Vosse FN, Janssen JD (1998), **The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries : steady flow in a carotic bifurcation model**, J. Biomech. 32, pp. 601-608
155. Gijsen FJH, van de Vosse FN, Janssen JD (1999), **The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries : unsteady flow in a 90° curved tube**, J Biomech, 32, pp. 705-713
156. Hein JA, O'Brien WD (1992), **A flexible blood flow phantom capable of independently producing constant and pulsatile flow with predictable spatial flow profile for ultrasound flow measurement validation**, IEEE Trans. Biomed. Eng, 39, pp.1111-1122
157. Hendrik S, Aviram A (1982) **Use of Zinc Iodide solutions in flow research**, Rev. Sci. Instrum., 53 (1), pp.75-78
158. Kirk RE, Othmer DF (1984), **Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology (3<sup>rd</sup> Edition) (1984)**, John Wiley & Sons, vol. 9, ISBN : 0-471-52677-0, pp. 62-64
159. Law YF, Johnston KW, Routh HF, Cobbold RSC (1989), **On the design of a steady flow model for Doppler ultrasound studies**, Ultrasound Med. Biol., 15, pp. 505-516

160. Lide DR (Ed) (2001), **Handbook of Chemistry & Physics**, CRC Press, Inc., ISBN : 0-8493-0482-2, p. 3-161, p. 3-269, p. 3-316, p. 3-224, p. 3-380, and pp. 10-223, 10-224
161. Liesch D (2002), **An introduction to biofluids mechanics – basic models and applications**, J. Biomech., **35**, pp. 415-435
162. Lim WL, Chew YT, Chew TC, Low HT (1994), **Particle image velocimetry in the investigation of flow past artificial heart valves**, Ann. Biomed. Eng., **22**, pp.307-318
163. Lowe MI; Kutt PH (1992) **Refraction through cylindrical tubes. Experiments in fluids**, **10**, pp 50-54
164. Mann DE, Tarbell JM (1990), **Flow of non-Newtonian blood analog fluids in rigid curved and straight artery models**, Biorheology, **27**, pp. 711-733
165. McAllister RA (1960), **The viscosity of liquid mixtures**, AIChE Journal, **6**(3), pp 427-431
166. Mikami F, Chen B, Nishikawa N (2001), **Visualization and PTV study of natural convection in particle suspensions**, JSME International Journal Series B, **44** (1), pp. 30-37
167. Naiki T, Yanai Y, Hayabashi K (1995), **Evaluation of high polymer solutions as blood analog fluid**, J. Jpn. Soc. Biorheology, **9**, pp. 84-89
168. Narrow TL, Yoda M, Abdel-Khalik I (2000) **A simple model for the refractive index of sodium iodide aqueous solutions**, Experiments in fluids, **28**, pp. 282-283
169. Oates CP (1991), **Towards an ideal blood analogue for Doppler ultrasound phantoms**, Phys Med Biol, **11**, pp. 1433-1442
170. Perry RH, Green DW, Maloney JO (Eds) (1997), **Perry's Chemical Engineers' Handbook** , McGraw-Hill, 7th edition, ISBN : 0070498415, pp. 2-7 and pp. 2-47
171. Pohl M, Wendt MO, Werner S, Koch B, Lerche D (1996), **In vitro testing of artificial heart valves : comparison between Newtonian and non-Newtonian fluids**, Artif Org, **20** (1), pp. 37-46

172. Ramnarine KV, Nassiri DK, Hoskins PR, Lubbers J (1998), **Validation of a new blood-mimicking fluid for use in Doppler flow test objects**, 24 (3), pp. 451-459
173. Reul H (1983) **Hydraulic analogue model of the systemic circulation – Designed for fluid mechanical studies in the left heart and systemic arteries**, Eds Ghista, Dhanjoo N, Advances in cardiovascular physics, vol. 5 (Part IV Prostheses, assist and artificial organs.), ISBN 3805536097, pp 43-54
174. Singh S (1983), **An exact technique for mixing of immersion fluids**, **Experimental techniques**, 7 (1), pp. 27-29
175. Stewart SFC (1999), **A rotating phantom torus for assessing color Doppler Accuracy**, *Ultrasound in Med. & Biol.*, 25 (8), pp.1251-1264
176. Uzol O, Chow YC, Katz J, Meneveau C (2002), **Unobstructed particle image velocimetry measurements within an axial turbo-pump using liquid and blades with matched refractive indices**, *Experiments in Fluids*, 33 (6), pp. 909-916
177. Wernicke JT, Meier D, Mizuguchi K, Damm G, Aber G, Benkowski R, Nose Y, Noon GP, DeBakey ME, (1995), **A fluid dynamic analysis using flow visualization of the Baylor/NASA implantable axial flow blood pump for design improvement**, *Artificial Organs* 19 (2), pp 161-77.
178. Yoon JH, Lee SJ (2001), **3D Stereoscopic PIV Measurements of Flow around an Axial Fan**, *Proc. 4th International Symposium on Particle Image Velocimetry, Gottingen, Germany, Sept.17-19, Paper1045.\**
179. **ABBE-3L Refractometer Operator's manual and refractive index (1996)**, University of Richmond (<http://web.uccs.edu/bgaddis/chem337/expts/nD/nD.htm>)
180. Joram C (1998), **The distillation plant of the DELPHI Barrel RICH Detector**, DELPHI 98- 53 RICH 94, (Publications of the CERN laboratory in Geneva, Switzerland (<http://delphiwww.cern.ch>))
181. **MSDS Methyl Salicylate**, Sigma-Aldrich, CAS number : 119-36-8 ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))

182. **MSDS Ethanol**, Sigma-Aldrich, CAS number : 64-17-5  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
183. **MSDS Diethyl Phthalate**, Sigma-Aldrich, CAS number : 84-66-2  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
184. **MSDS D-Limonene**, Sigma-Aldrich, CAS number : 5989-27-5  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
185. **MSDS Glycerin**, Sigma-Aldrich, CAS number : 56-81-5  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
186. **MSDS Sodium Thiocyanate**, Sigma-Aldrich, CAS number : 540-72-7
187. ([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
188. **MSDS Potassium Thiocyanate**, Sigma-Aldrich, CAS number : 333-20-0  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
189. **MSDS Zinc Iodine**, Sigma-Aldrich, CAS number : 10139-47-6  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
190. **MSDS Sodium Iodide**, Sigma-Aldrich, CAS number : 7681-82-5  
([www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com))
191. **Chemical Resistance of Plexiglas**, V-Series Acrylic Resins, Technical report by Atoglass Inc. ADV # 010334/TGI/6-01 (also on [www.atoglass.com](http://www.atoglass.com))
192. **Chemical Resistance of Rigid Geon® vinyls based on immersion test**, Technical service report No. 15 by Plastomatic Inc. (also on <http://www.plastomatic.com/geon-chemical-resistance.pdf>)
193. **Tenite Cellulosic Plastics**, Technical reports PP 101, PP 102 and PP 103 by Eastman Inc.(also on [http://www.eastman.com/Online\\_Publications](http://www.eastman.com/Online_Publications))
194. O'Connell P.A., McKenna G.B., (1999), **Arrhenius-type temperature dependence of the segmental relaxation below T<sub>g</sub>**, Journal of Chemical Physics, **110**, (22), pp. 11054-11060
195. Helleloid G.T., (2001), **On the computation of viscosity-shear rate temperature master curves for polymeric liquids**, Morehead Electronic Journal of Applicable Mathematics, **1**, pp. 1-11 (also on <http://www.morehead-st.edu/colleges/science/math/mejam/>)



## ANNEXE 1 : CALCUL D'ERREUR DES VITESSES

### VERTICALES

Dans cette annexe, nous construisons une solution d'écoulement pour laquelle nous connaissons la composante des vitesses perpendiculaire à la caméra. Cette composante dépend de l'angle que fait l'écoulement principal avec le plan de l'image. Ceci fournit une solution prototype pour avoir une idée de l'erreur effectuée avec la méthode proposée lorsqu'il y a une composante des vitesses vers la caméra. Nous proposons à la fin de l'annexe une approche expérimentale exploitant deux volumes de données permettant la reconstruction du champ de vitesse 3D pour un écoulement et une géométrie quelconque sans cette limitation.

Soit trois plans parallèles et consécutifs  $k-1$ ,  $k$  et  $k+1$ , dont les vitesses  $U$ ,  $V$  et  $W$  sont fonctions de  $x$ ,  $y$  et  $z$  ;

$$(U, V)_{k-1} = (U_x, U_y, V_x, V_y)_{k-1} \quad 12-1$$

$$(U, V)_k = (U_x, U_y, V_x, V_y)_k \quad 12-2$$

$$(U, V)_{k+1} = (U_x, U_y, V_x, V_y)_{k+1} \quad 12-3$$

Les dérivées partielles de  $U$  et  $V$  en  $x$  et  $y$  peuvent être exprimées de la façon suivante :

$$\frac{\partial U}{\partial x} = \frac{U_{x+1} - U_{x-1}}{2x} \quad 12-4$$

$$\frac{\partial U}{\partial y} = \frac{U_{y+1} - U_{y-1}}{2y} \quad 12-5$$

$$\frac{\partial V}{\partial x} = \frac{V_{x+1} - V_{x-1}}{2x} \quad 12-6$$

$$\frac{\partial V}{\partial y} = \frac{V_{y+1} - V_{y-1}}{2y} \quad 12-7$$

L'équation de continuité est la suivante :

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0 \quad 12-8$$

ou encore :

$$\frac{\partial w}{\partial z} = -\left(\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y}\right) \quad 12-9$$

La composante de vitesse perpendiculaire aux plans d'observation peut être représentée par l'intégrale de sa dérivée. Si l'on remplace sa dérivée par l'expression de continuité, on obtient alors :

$$W_k = -\int_{z_k}^{z_k + \Delta z} \left(\frac{\partial U}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y}\right) dz \quad 12-10$$

Une fois intégrée en  $z$ , une fonction de  $W$  non dépendante de  $z$  ( $f(x,y)$ ) (ce terme disparaît donc lors de la dérivée) apparaît. Une fois  $W$  intégrée, on obtient donc :

$$W_k \cong -\left(\frac{\partial U}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y}\right) \Delta z + f(x,y) + C \quad 12-11$$

Cependant, dans un volume de données, il n'est pas possible d'identifier sans équivoque  $f(x,y)$ . Dans ce qui suit, nous analysons l'impact de négliger cette composante sur la précision de reconstruction du champ de vitesse en se dotant d'une solution connue a priori.

$$W_k \stackrel{?}{=} -\left(\frac{\partial U}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y}\right)_k \Delta z \quad 12-12$$

Dans ce cas, nous avons :

$$W_a = -\frac{\partial w}{\partial z} \Delta z \quad 12-13$$

où l'indice «a» signifie approximé. Afin d'évaluer l'impact de négliger les deux termes de l'intégration ci-dessus décrite, comparons la solution approximée à une solution connue a priori d'un cylindre angulé vers le haut. Ainsi, considérons une solution analytique exact de Poiseuille des équations constitutives de Navier-Stokes sur un cylindre angulé. Le profil de vitesse  $y$  est décrit par une parabole représentée par l'équation suivante :

$$U = U_0 \left\{ 1 - \frac{\tilde{r}^2}{R^2} \right\} \quad 12-14$$

$$V = 0 \quad 12-15$$

$$W = W_0 \left\{ 1 - \frac{\tilde{r}^2}{R^2} \right\} \quad 12-16$$

Exprimons maintenant un cylindre en coordonnées cartésiennes :

$$\tilde{r}^2 = \tilde{y}^2 + \tilde{z}^2 \quad 12-17$$

et substituons cette équation dans la précédente, nous obtenons alors :

$$U = U_0 \left\{ 1 - \frac{\tilde{y}^2 + \tilde{z}^2}{R^2} \right\} \quad 12-18$$

Appliquons maintenant une matrice de rotation au cylindre, pour une rotation autour de l'axe des  $y$  :

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos(\theta) & 0 & -\sin(\theta) \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin(\theta) & 0 & \cos(\theta) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{y} \\ \tilde{z} \end{bmatrix} \quad 12-19$$

Il en va de même pour les vitesses :

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos(\theta) & 0 & -\sin(\theta) \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin(\theta) & 0 & \cos(\theta) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{\tilde{x}} \\ \dot{\tilde{y}} \\ \dot{\tilde{z}} \end{bmatrix} \quad 12-20$$

et exprimons alors les coordonnées en fonction de l'angle

$$\dot{x} = \dot{\tilde{x}} \cos(\theta) - \dot{\tilde{z}} \sin(\theta) \quad 12-21$$

$$\dot{y} = \dot{\tilde{y}} \quad 12-22$$

$$\dot{z} = \dot{\tilde{x}} \sin(\theta) + \dot{\tilde{z}} \cos(\theta) \quad 12-23$$

Substituons maintenant ces transformations dans la solution parabolique des vitesses pour  $U$ ,  $V$  et  $W$ , nous obtenons :

$$U_t = U_0 \cos(\theta) \left[ 1 - \frac{y^2 + x^2 \sin^2(\theta) + z^2 \cos^2(\theta) + 2xz \sin(\theta) \cos(\theta)}{R^2} \right] \quad 12-24$$

$$V_t = 0 \quad 12-25$$

$$W_t = U_0 \sin(\theta) \left[ 1 - \frac{y^2 + x^2 \sin^2(\theta) + z^2 \cos^2(\theta) + 2xz \sin(\theta) \cos(\theta)}{R^2} \right] \quad 12-26$$

où l'indice  $t$  signifie théorique (connue a priori). Reprenons maintenant l'approximation :

$$W = -\left(\frac{\partial U}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y}\right)\Delta z \quad 12-27$$

et remplaçons y les dérivées partielles de  $U_i$  en  $x$  et de  $V_i$  en  $y$  suivantes :

$$\frac{\partial U_i}{\partial x} = -U_0 \left[ \frac{2x \sin^2(\theta) \cos(\theta) + 2z \sin(\theta) \cos^2(\theta)}{R^2} \right] \quad 12-28$$

$$\frac{\partial V_i}{\partial y} = 0 \quad 12-29$$

Nous obtenons alors un  $W$  approximé fourni par le PIV suivant :

$$W_A = U_0 \sin(\theta) \left[ \frac{2xz \sin(\theta) \cos(\theta) + 2z^2 \cos^2(\theta)}{R^2} \right] \quad 12-30$$

Le  $W_i$  peut être réécrit de la façon suivante :

$$W_T = U_0 \sin(\theta) + U_0 \sin(\theta) \left[ \frac{-y^2 - x^2 \sin^2(\theta) - z^2 \cos^2(\theta) - 2xz \sin(\theta) \cos(\theta)}{R^2} \right] \quad 12-31$$

Afin d'évaluer la différence entre la solution analytique exacte et son approximation, soustrayons l'une de l'autre; nous obtenons alors l'erreur de premier ordre d'approximation de  $W_a$  suivante :

$$W_T - W_A = U_0 \sin(\theta) + U_0 \sin(\theta) \left[ \frac{-3z^2 \cos^2(\theta) - x^2 \sin^2(\theta) - y^2 - 4xz \sin(\theta) \cos(\theta)}{R^2} \right] \quad 12-32$$

Évaluons maintenant l'erreur de deuxième ordre. Dérivons donc  $W$  approximé et théorique selon  $x$  et  $y$  car ils serviront au calcul des cisaillements. Ainsi, la dérivée partielle en  $x$  de  $W$  approximé est la suivante :

$$W_{xa} = U_0 \frac{2\Delta z \sin^2(\theta) \cos(\theta)}{R^2} \quad 12-33$$

Alors que la dérivée partielle en  $y$  de  $W$  approximé est nulle :

$$W_{ya} = 0 \quad 12-34$$

Reprenons la même chose du côté théorique. Ainsi, la dérivée partielle en  $x$  de  $W$  théorique est la suivante :

$$W_{xt} = \sin(\theta) U_0 \left[ \frac{-2x \sin^2(\theta) - 2z \sin(\theta) \cos(\theta)}{R^2} \right] \quad 12-35$$

ou encore :

$$W_{xt} = U_0 \frac{-2z \sin^2(\theta) \cos(\theta) - 2x \sin^3(\theta)}{R^2} \quad 12-36$$

L'erreur de deuxième ordre en  $x$  sur  $W$  est donc :

$$W_{xT} - W_{xA} = U_0 \frac{-2x \sin^3(\theta) - 4z \sin^2(\theta)}{R^2} \quad 12-37$$

Les dérivées en  $y$  de  $W$  théorique et approximées sont respectivement :

$$W_{yT} = -\sin(\theta) \left[ \frac{2y}{R^2} \right] U_0 \quad 12-38$$

$$W_{yA} = -(U_{xy} + V_{yy}) \Delta z \quad 12-39$$

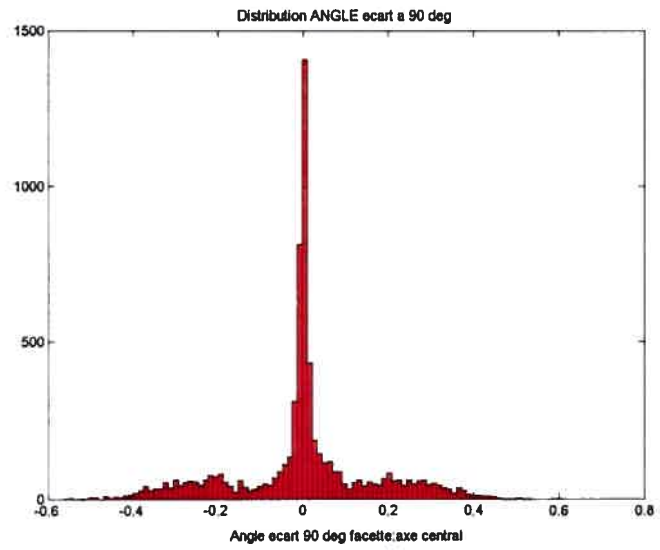
$$W_{yA} = -U_{xy} \Delta z = 0 \quad 12-40$$

L'erreur de deuxième ordre en  $y$  sur  $W$  est donc :

$$W_{yT} - W_{yA} = -U_0 \frac{2y \sin(\theta)}{R^2} \quad 12-41$$

Il est possible de connaître expérimentalement la composante de vitesse perpendiculaire aux plans d'observation à partir d'un système PIV à une seule caméra seulement. En effet, une deuxième série d'acquisition d'images PIV effectuée à l'aide d'une caméra et d'un laser tournés de  $90^\circ$  par rapport à la première acquisition permettrait l'évaluation des vitesses  $W$ . Cette technique permet ainsi d'éviter l'incorporation d'erreur telle que ci-haut décrite. En pratique, toutefois, il peut être plus compliqué de bâtir un système PIV capable d'une telle flexibilité de la caméra et du laser. Par contre, cette méthode rend accessible la reconstruction 3D des champs de vitesse aux laboratoires munis de systèmes PIV à une caméra seulement.

La Figure 12-1 illustre la distribution de l'angle dans la sténose. L'angle est défini comme étant l'angle entre la tangente à la paroi et l'axe longitudinal. Il est donc de  $0^\circ$  avant et après la sténose ainsi qu'au centre de la sténose.



*Figure 12-1 : Histogramme des angles de la sténose*



## ANNEXE 2 SYSTÈME CGS VS SI

	C.G.S	S.I.
$\tau$ (cisaillement)	dyne/cm <sup>2</sup> g/(cm/s <sup>2</sup> )	N/m <sup>2</sup> =Pa Kg.(m/s <sup>2</sup> )/m <sup>2</sup>
v (vitesse)	cm/s	m/s
$\mu$ viscosité dynamique	Poise (g/cm.s)	Pa.s
$\lambda$ (viscosité cinématique)	cm <sup>2</sup> /s	m <sup>2</sup> /s
$\rho$ (densité)	g/cm <sup>3</sup>	Kg/m <sup>3</sup>

Tableau 12-1 : Unités des systèmes C.G.S. et S.I.

