

DISS. ETH NO. 23539

# **Viscoelastic Simulation of Blood Coagulation for Stented Side Wall Aneurysms**

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH  
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

**Julien Egger**

MSc ETH ME, ETH Zürich

born on 01.04.1982

citizen of

Rechthalten (Fribourg) and St-Ursen (Fribourg)

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Gábor Székely, ETH Zürich, examiner

Prof. Dr. Yiannis Ventikos, UCL UK, co-examiner

Dr. Sven Hirsch, ZHAW Zürich, co-examiner

Prof. Dr. med. Daniel Rüfenacht, Hirslanden Clinic, Zürich, co-examiner

2016

# Abstract

Subarachnoid hemorrhage, the world's third most frequent cause of death, is often due to the rupture of a cerebral aneurysm, which are abnormal outgrowth forming on blood vessels. Although some aneurysms do not result in a rupture, there exists to this day no clear assessment method to evaluate the rupture risk of the aneurysms that are discovered on patients. The emergence of the promising non-invasive treatment methods and their action principle has emphasized the need for understanding the mechanisms governing intraluminal clot formation and growth. Those methods all rely on inducing a clot in the aneurysms via micro-devices introduced directly inside the vessel.

Numerous researches conducted in the fields of biology and hematology as well as the analysis of clinical studies realized on large cohorts have provided valuable results, which have contributed to a better understanding of the clot associated processes. However, the difficulty to observe and monitor clot growth in time and space in-vivo has spurred the interest for alternative approaches. One of these approaches is to develop numerical models describing the intraluminal blood coagulation, which offers a virtual test-platform to investigate and optimize the current endovascular devices and develop new ones.

The major goal of this dissertation is to present a complete virtual model able to simulate the initiation, growth and maturation of a thrombus inside an idealized blood vessel. During all phases, the description of the clot is fully coupled with the flow changes, including those induced by endovascular devices.

The first achievement presented in this work is the mathematical model itself which is integrally based on biological considerations. This model, which considers the blood as a viscoelastic medium, is able to describe the whole range of blood states encountered during coagulation, from fluid to solid. This property confers the model the ability not only to describe clot's growth but also its resorption. A further extension of the model is also proposed, which takes into account the modifications of the clot upon aging. This very important maturation process, which is of highest interest for clinical research, was never encountered in any other simulation published to this day.

Secondly, a reliable method was achieved to overcome the numerical difficulties emerging while solving the viscoelastic model via finite element method (FEM). The geometrical singularities present in the targeted simulation domains cause FEM methods to fail

to solve viscoelastic models of the Oldroyd-B type for certain model regimes, the so-called "high Weissenberg number problem". A mathematical rearrangement of the original equations is presented, which enables the use of the viscoelastic model for the range of interest.

Finally, a systematic study conducted on the most important parameters of the model is presented and discussed. Due to the absence of quantitative information available in the literature and thus of bounding values for the parameters, a wide range of values was investigated, which yielded different plausible and clinically relevant scenario trends.

# Zusammenfassung

Subarachnoidalblutung, die weltweit dritthäufigste Todesursache, ist eine häufige Folge der Ruptur eines Aneurysmas, einem abnormalen Auswuchs eines Blutgefäßes. Obwohl einige Aneurysmen nicht platzen, gibt es bis heute keine klare Bewertungsmethode, um das Platzrisiko von Aneurysmen in Patienten einzuschätzen. Das Aufkommen vielversprechender nicht-invasiver Behandlungsmethoden und deren Wirkprinzip hat die Notwendigkeit für das Verständnis der Mechanismen hervorgehoben, die für intraluminale Thrombusbildung und deren Wachstum zuständig sind. Alle Methoden zielen auf die Induktion eines Thrombus in den Aneurysmen durch direkt in das Gefäß eingebrachten Mikro-Geräte.

Zahlreiche Untersuchungen in dem Gebiet der Biologie und der Hämatologie, sowie Analysen von klinischen Studien, die auf großen Kohorten durchgeführt wurden, haben wertvolle Ergebnisse geliefert, die zu einem besseren Verständnis der Prozesse, welche mit Gerinnelbildung assoziiert werden, beigetragen haben. Da die räumliche und zeitliche Beobachtung und Überwachung des Gerinnelwachstums in-vivo schwer möglich ist, gibt es ein starkes Interesse an alternativen Ansätzen. Einer dieser Ansätze ist es, numerische Modelle zu untersuchen, welche die intraluminale Blutgerinnung beschreiben. Diese stellen eine virtuelle Testplattform dar, auf welcher aktuelle endovaskuläre Geräte optimiert und neue Geräte entwickelt werden können.

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, ein vollständiges virtuelles Modell zu entwickeln, welches die Entstehung, Wachstum und Reifung eines Thrombus innerhalb eines idealisierten Blutgefäßes simulieren kann. In allen Phasen, wird die Beschreibung des Thrombus vollständig mit den Flussänderungen gekoppelt, einschließlich derer, welche durch endovaskuläre Geräte verursacht werden.

Die erste Errungenschaft dieser Arbeit ist das mathematische Modell selbst, welches ausschließlich auf biologischen Erwägungen beruht. Dieses Modell, welches das Blut als viskoelastisches Medium betrachtet, ist in der Lage, das gesamte Spektrum der Blutzustände während der Gerinnung von flüssig zu fest zu beschreiben. Diese Eigenschaft verleiht dem Modell die Fähigkeit nicht nur das Wachstum des Gerinnels nachzuvollziehen, sondern auch seine Resorption. Eine Erweiterung des Modells wird ebenfalls präsentiert, welche die Modifikationen des Thrombus bei Alterung berücksichtigt. Dieser sehr wichtige Rei-

fungsprozess ist für die klinische Forschung von höchstem Interesse und wurde bis heute nicht veröffentlicht.

Zweitens wurde eine zuverlässige Methode entwickelt, um die numerischen Schwierigkeiten des Lösen eines viskoelastischen Modells mittels der Finite-Elemente-Methode (FEM) zu überwinden. Die in der Simulationsdomäne vorhandenen geometrischen Singularitäten führen dazu, dass FEM Methoden viskoelastische Modelle des Oldroyd-B-Typ nicht lösen können. Dieses Problem ist unter dem englischen Namen "high Weissenberg number problem" bekannt. Eine mathematische Umordnung der ursprünglichen Gleichungen wird vorgestellt, welche die Verwendung des viskoelastischen Modells für diesen Bereich ermöglicht.

Schließlich wurde eine systematische Studie der wichtigsten Parameter des Modells durchgeführt und diskutiert. Aufgrund der fehlenden quantitativen Informationen in der Literatur, gab es keine Begrenzungswerte für die Parameter. Ein breites Spektrum an Parametern wurde deshalb abgedeckt, welches in der Simulation zu verschiedenen plausiblen und klinisch relevanten Szenarien geführt hat.