

DISS. ETH NO. 18750

COMPUTATIONAL MODELING OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN  
TRANSPORT IN HUMAN CORONARY ARTERIES: IMPLICATIONS FOR  
ATHEROSCLEROSIS

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of  
Doctor of Sciences

presented by

Ufuk Olgaç

M.Sc., Koç University, Istanbul

Born on November 1<sup>st</sup> 1980

citizen of Turkey

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Dimos Poulikakos, examiner  
Prof. Dr. Gábor Székely, co-examiner  
Dr. Vartan Kurtcuoglu, co-examiner

2009

## ABSTRACT

Coronary heart disease is the leading cause of death in the developed nations. It is the end result of atherosclerotic plaque formation in the coronary arteries. Blocking of the coronary arteries by plaques causes the heart muscle not to get enough oxygen. Vulnerable atherosclerotic plaques may rupture and create particles that could block the coronary artery downstream and lead to myocardial infarction. Therefore, it is very crucial to understand the mechanisms governing the atherosclerotic plaque formation to develop better disease prevention techniques and treatment options.

Computational modeling is helpful in understanding natural phenomenon that could not be experimentally reproduced. Plaque formation happens *in vivo* and spans over a time range of tens of years. *In vitro* experimental models, therefore, are not enough to fully understand the formation process. Medical imaging technologies and *in vivo* measurement techniques have improved significantly over the last years. Image-based computational modeling fed with *in vivo* pressure and flow measurements could therefore be a resourceful tool in understanding the formation and progression of atherosclerosis.

The focus of this work is on the initial stages of plaque formation. Plaque formation initiates with the subendothelial retention of low-density lipoprotein (LDL), followed by accumulation and oxidation of it. Therefore, the aim of this work was to understand the mechanisms governing the LDL transport from the artery lumen into the arterial wall. The endothelium which covers the inner surface of the artery is highly affected by the flow conditions it is exposed to. Thus, a coupled blood-wall flow and LDL transport model is necessary.

The computational model presented herein is a novel approach which treats the endothelium with a three-pore model in which blood plasma passes through the normal and leaky junctions, whereas LDL is transported through leaky junctions as well as via vesicles. The effects of local flow characteristics on endothelial cells are taken into account through the incorporation of available experimental data. The three-pore model

proved to better explain the dependence of blood plasma and LDL transport on the local flow characteristics compared to previous single pathway approaches.

Patient-specific computations were performed in order to gain more insight in real diseased artery geometries. The in-vivo anatomy data of a left coronary artery were obtained from computed tomography (CT) images and models of the artery anatomy in its healthy and diseased states are derived after segmentation of the vessel lumen with and without the detected plaque, respectively. Patient-specific subendothelial LDL concentration profile of the artery in its healthy, i.e., prior to plaque formation, and diseased states allowed for a quantification of LDL concentration at the plaque locations before the onset of atherosclerosis and gave insight about the progression of the disease. Effects of hypertension are also investigated and it is shown that hypertension may promote atherosclerosis by increasing LDL concentration levels in the artery wall through a pressure-driven convection mechanism.

Two different patient studies on right coronary arteries (RCA) and left coronary arteries (LCA), each involving 30 patients were conducted in order to make more accurate conclusions. It is found that the maximum subendothelial LDL concentration at plaque locations is, on the average, 50 % and 222 % higher than average subendothelial concentration for the RCA and the LCA, respectively. These results quantify the LDL concentration at actual plaque locations prior to plaque formation over a large patient group. They also suggest that potential sites of plaque formation are more distinguished in the LCA compared to the RCA. The hypothesis that plaques have a tendency to grow in the proximal to distal direction is also confirmed, since the position of maximum subendothelial LDL concentration is mostly found to be in the proximal part of plaque locations.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Sie wird durch arteriosklerotische Ablagerungen in den Gefässwänden der Herzkranzgefässe (Koronararterien) verursacht. Diese Ablagerungen verengen oder verschliessen die Arterien, so dass die Durchblutung und damit die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels vermindert ist. Ausserdem können die Ablagerungen zerbrechen und Partikel freisetzen, die im weiteren Verlauf der Arterie das Gefäss verstopfen können und damit zu einem Herzinfarkt führen. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die Mechanismen der Entstehung der Ablagerungen zu verstehen, um bessere Vorsorge- und Behandlungsmöglichkeiten entwickeln zu können.

Die computergestützte Modellierung ist hilfreich, um natürliche Phänomene, die nicht experimentell nachgestellt werden können, zu verstehen. Da sich die Ablagerungen im lebenden Menschen über eine Dauer von Jahrzehnten bilden, sind Experimente nicht ausreichend um den Entstehungsprozess der Arteriosklerose zu verstehen. Die medizinische Bildgebung und in-vivo Messungen am Patienten wurden in den letzten Jahren deutlich verbessert, so dass eine computergestützte Modellierung, die auf den bildgebenden Verfahren basiert und in die die in-vivo Blutdrücke und Blutgeschwindigkeitsmessungen einbezogen werden, ein wichtiges Werkzeug für das Verständnis der Entstehung und des Verlaufs von Arteriosklerose werden kann.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf dem Anfangsstadium der Arteriosklerose. Die Ablagerung entsteht dadurch, dass sich unter der Endothelzellenschicht Lipoproteine niederer Dichte (low-density lipoproteins, LDL) aufstauen und ablagern und dann oxidieren. Das Ziel dieser Arbeit war es, das Prinzip des LDL-Transports aus der Arterie in die Arterienwand zu verstehen. Die Endothelzellenschicht, die die Innenwand der Arterie überzieht, wird stark von der Strömung beeinflusst, der sie ausgesetzt ist. Daher musste ein Modell verwendet werden, das den Einfluss des Blutflusses auf die Arterienwand mit dem LDL-Transport koppelt.

In dieser Arbeit wurde ein neuartiges Berechnungsmodell entwickelt, das die Endothelzellenschicht als Dreiporenmodell betrachtet, das den Blutplasma- und LDL-Transport simuliert. Dabei sind die normalen Poren nur für das Blutplasma, die undichten Poren für das Blutplasma und das LDL durchlässig und Vesikel transportieren das LDL direkt. Der Einfluss der lokalen Strömung auf die Endothelzellen wurde durch Einbeziehung von verfügbaren experimentellen Daten berücksichtigt. Mit Hilfe des Dreiporenmodells konnte die Abhängigkeit des Blutplasma- und LDL-Transports von der lokalen Blutströmung besser erklärt werden als mit früheren Modellen, die nur einen Transportweg des Blutplasmas und LDLs betrachteten.

Um Einsicht in realistische pathologische Arteriengeometrien zu erhalten, wurden patientenspezifische Berechnungen durchgeführt. Die Anatomiedaten der linken Koronararterie wurden mit Computertomographie (CT) in Patienten gemessen. Aus den CT-Bildern wurden Modelle der Arteriengeometrie in gesundem und pathologischem Zustand erstellt, indem die Geometrie jeweils mit und ohne Ablagerungen segmentiert wurde. Das patientenspezifische Profil der LDL-Konzentration unter der Endothelzellenschicht der Arterie sowohl im gesunden Zustand, also vor der Ablagerungsbildung, als auch im pathologischen Zustand ermöglichte die Quantifizierung der LDL-Konzentration an den Ablagerungsstellen vor dem Beginn der Ablagerungsbildung und ermöglichte damit Einsicht in den Fortschritt der Krankheit. Auch der Einfluss von Bluthochdruck wurde untersucht und es zeigte sich, dass Bluthochdruck die Ablagerungen verstärken könnte, weil durch den druckabhängigen Konvektionsmechanismus die LDL-Konzentration in der Arterienwand ansteigt.

Um genauere Schlussfolgerungen ziehen zu können, wurden zwei verschiedene Studien an der rechten (RCA) und linken (LCA) Koronararterie mit jeweils 30 Patienten durchgeführt. Im Durchschnitt war die maximale LDL-Konzentration unter der Endothelzellenschicht an den Ablagerungsorten in der RCA um 50 % und in der LCA um 222 % höher als die jeweils durchschnittliche LDL-Konzentration. Diese Ergebnisse quantifizieren die LDL-Konzentration an tatsächlichen Ablagerungsorten vor ihrer Entstehung in einer grossen Patientengruppe. Sie zeigen auch, dass die potentiellen Ablagerungsorte in der LCA im Vergleich zur RCA deutlicher erkennbar sind. Auch die

Hypothese, dass sich die Ablagerungen tendenziell von proximal zu distal bilden, konnte bestätigt werden, weil die höchsten LDL-Konzentrationen hauptsächlich proximal zu den Ablagerungen auftraten.