



CFD-basierte hämodynamische Untersuchung patientenspezifischer intrakranieller Aneurysmen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktoringenieur
(Dr.-Ing.)**

von Dipl.-Ing. Philipp Berg

geb. am 06. November 1985 in Magdeburg

genehmigt durch die Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Promotionskommission: Prof. Dr.-Ing. Eckehard Specht
Prof. Dr.-Ing. Dominique Thévenin
Prof. Dr. med. Martin Skalej
Prof. Dr.-Ing. Bernhard Preim

eingereicht am: 03. November 2014

Promotionskolloquium am: 12. März 2015

Für meinen lieben Opa Jürgen Gläser ...

DANKSAGUNG

Neben der finanziellen und fachlichen Förderung durch die International Max Planck Research School Magdeburg und den Reisekostenzuschüssen durch den Magdeburger Forschungscampus STIMULATE und Siemens Healthcare, für die ich mich herzlich bedanken möchte, ist diese Dissertation das Ergebnis der Unterstützung durch viele Menschen.

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dominique Thévenin, der mir die Durchführung der Promotion an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg ermöglichte und mir alle Freiheiten zur Erreichung dieses Ziels gegeben hat. Danke, dass du stets ein offenes Ohr hattest und ich durch dich diesen wertvollen Lebensabschnitt beschreiten durfte. Außerordentlicher Dank gilt ebenso Priv.-Doz. Dr. Gábor Janiga, ohne ihn die Promotion in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Durch deine fachliche Unterstützung konnte ich viele Dinge erlernen und ich bedanke mich für die unzähligen Gespräche und Diskussionen, für die du dir stets viel Zeit genommen hast.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Arbeitskollegen am Lehrstuhl für Strömungsmechanik und Strömungstechnik, mit denen ich mich stets fachlich und auch persönlich austauschen konnte und sich somit zahlreichen Anregungen ergaben. Insbesondere danke ich dabei dir Christoph, für die experimentelle Unterstützung und die sehr angenehme Kollegialität während der Promotionszeit.

Aufgrund des interdisziplinären Charakters des Forschungsthemas waren weiterhin viele Personen involviert, wobei ich mich stellvertretend bei Dr. Rocco Gasteiger, Dr. Mathias Neugebauer, Prof. Bernhard Preim, Daniel Stucht, Dr. Oliver Beuing und Prof. Martin Skalej bedanken möchte. Durch sie konnte ich viele Erfahrungen in themenfremden Bereichen erlangen, die zum Erfolg dieser Arbeit beitrugen.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meiner wundervollen Frau Bine, die mich stets in meiner Arbeit bekräftigte und mir alle Freiräume zur Erstellung dieser Dissertation gab. Trotz häufiger Abwesenheit aufgrund von zahlreichen Konferenzzreisen warst du immer für mich da und ich bin glücklich, dich an meiner Seite zu wissen... Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern Berit und Ingolf und bei meiner Oma Ingrid, denn durch euch konnte ich neben der Arbeit stets Kraft tanken. Danke für eure Unterstützung!

KURZFASSUNG

Intrakranielle Aneurysmen sind permanente, örtlich begrenzte Gefäßausstülpungen der Hirnarterien und treten in etwa 2 bis 5% der westlichen Bevölkerung auf. Sie besitzen vielfältige Erscheinungsformen, weshalb die Behandlung mit jedem Patienten sehr individuell abgestimmt werden muss. In diesem Zusammenhang ist es notwendig, stets abzuwägen, ob eine mit schwerwiegenden Folgen verbundene Aneurysmaruptur oder ein mögliches Komplikationsrisiko der Intervention die höhere Gefahr darstellt.

Da die Hämodynamik einen nachgewiesenen Einfluss auf das Wachstum und die Rupturwahrscheinlichkeit von Aneurysmen besitzt, bildgebende Verfahren jedoch aktuell nicht in der Lage sind, den intrakraniellen Fluss hinreichend genau zu beschreiben, eignen sich Methoden der numerischen Strömungsmechanik (Computational Fluid Dynamics: CFD) zur Charakterisierung des Blutflusses in menschlichen Gehirngefäßen. Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Anwendung von CFD auf diese medizintechnische Problemstellung. Dabei wurden zunächst die für eine Blutflusssimulation benötigten Arbeitsschritte im Detail beschrieben und die zugrundeliegenden Annahmen umfangreich analysiert. Es zeigt sich, dass klare Richtlinien zur Durchführung hämodynamischer Strömungssimulationen notwendig sind, um realitätsnahe Ergebnisse zu erzielen.

Weiterhin wurde das Verfahren zwei unabhängigen Messansätzen gegenübergestellt, wobei Vergleiche zu hochaufgelösten Laserschnittmessungen in patientenspezifischen Phantommodellen und berührunglosen Magnetresonanzmessungen in realen Menschen stattfanden. Sehr hohe qualitative und quantitative Übereinstimmungen konnten jeweils erzielt werden, wodurch ein wesentlicher Schritt zur Erhöhung der Akzeptanz von numerischen Methoden im medizinischen Fachbereich gelang.

Im Anschluss an die Verifizierungs- und Validierungsstudien erfolgte die Nutzung der CFD zur Ableitung eines auf hämodynamischen Parametern basierenden Rupturkriteriums. In diesem Kontext erfolgte zusätzlich die Organisation einer internationalen CFD-Ruptur-Challenge, wobei insgesamt gezeigt werden konnte, dass mithilfe der Numerik die Unterscheidung zwischen rupturierten und unrupturierten Aneurysmen gelingt, konkrete Rupturvorhersagen jedoch mit aktuellen Ansätzen nicht möglich sind. Insbesondere die Integration realistischer Gefäßwandeigenschaften in etablierte Simulationsumgebungen erscheinen als notwendiger weiterführender Arbeitsschritt.

Abschließend wird sich im Rahmen dieser Promotionsarbeit mit der virtuellen Platzierung von Stent-Implantaten in patientenspezifischen Gefäßrekonstruktionen auseinandergesetzt und ein realistisches Verfahren zur Untersuchung verschiedener Behandlungsszenarien vor-

gestellt und angewendet. Dabei kann der Effekt dieser minimalinvasiv eingesetzten Stents auf den lokalen Blutfluss quantifiziert und in der Folge auf den Behandlungserfolg abgeleitet werden.

Insgesamt zeigt sich, dass hämodynamische Simulationen auf Basis der numerischen Strömungsmechanik zu realitätsnahen Blutflussbeschreibungen führen. Insbesondere die Unterstützung der Interventionsplanung mithilfe virtueller Stent-Implantationen stellt dabei ein zukunftsträchtiges Anwendungsfeld der CFD dar.

ABSTRACT

Intracranial aneurysms are permanent, locally limited vascular dilatations of the cerebral arteries and occur in approximately 2 to 5% of the western population. They are highly variable in size and shape and therefore each treatment needs to be planned individually. Especially the risk of an aneurysm rupture must be estimated and compared to possible complications that can occur during an intervention.

It has been shown that the hemodynamic flow behavior influences the growth and rupture probability of intracranial aneurysms. However, imaging modalities are unable to characterize the cerebral flow sufficiently enough and hence computational fluid dynamics (CFD) can be used to predict the blood flow in human brain vessels. In the scope of this dissertation CFD methods were applied to this medically relevant topic. In the beginning all steps and underlying assumptions of this highly interdisciplinary process, which are necessary to be able to carry out blood flow simulations, were described in detail. Clear recommendations were derived for hemodynamic simulations in order to achieve realistic numerical results.

Furthermore, the numerical solutions were compared to two independent measurement approaches. Firstly, high-resolution optical laser measurements in patient-specific phantom models were carried out and secondly, in vivo blood flow measurements in human arteries were acquired using phase contrast magnetic resonance imaging. A very good agreement between the methods could be achieved qualitatively as well as quantitatively. Hence, this represents an essential step towards an increased acceptance of numerical methods among corresponding physicians.

Subsequent to the verification and validation studies, CFD was used to derive a rupture risk criterion for intracranial aneurysms based on hemodynamic parameters. Additionally, an international CFD rupture challenge was organized in this regard and it was possible to show that the retrospective differentiation between ruptured and unruptured aneurysms is feasible using numerical methods. However, the rupture risk assessment or the prediction of concrete rupture sites was not successful with current approaches. Especially the integration of realistic vessel wall properties in established simulation setups appeared to be a necessary advancement to further improve the quality of the computational results. Finally, this dissertation addressed the placement of virtual stent devices in patient-specific three-dimensional vessel reconstructions. A method to investigate different minimal-invasive treatment scenarios was presented and applied to several representative cases. The effect of the stent deployment on the local hemodynamics was quantified

and therefore the outcome of the treatment can be predicted.

Overall, it has been shown that hemodynamic simulations based on computational fluid dynamics are able to capture blood flow in intracranial aneurysms in a realistic way. In particular, supporting therapy planning by virtual stent deployments represents a promising field of application for CFD in the future.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Stand der Forschung	1
1.2	Ziele der Arbeit und Vorgehensweise	5
2	Medizinische Grundlagen	7
2.1	Intrakranielle Blutversorgung	7
2.2	Zerebrale Aneurysmen	9
2.2.1	Definition und Klassifizierung	9
2.2.2	Diagnosemöglichkeiten	12
2.2.3	Therapieoptionen	13
3	Interdisziplinärer Arbeitsablauf	17
3.1	Medizinische Bildgebung	18
3.1.1	Digitale Subtraktionsangiographie	18
3.1.2	Computertomographie	20
3.1.3	Magnetresonanztomographie	21
3.1.4	Sonographie	23
3.1.5	Vergleich bildgebender Verfahren	25
3.2	Flussmessung	26
3.2.1	Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie	26
3.2.2	Doppler Ultraschall	28
3.2.3	Particle Image Velocimetry	29
3.3	Aufbereitung digitaler Bilddaten	30
3.3.1	Segmentierung	31
3.3.2	Rekonstruktion	35
3.4	Hämodynamische Modellierung	37
3.4.1	Strömungsmechanische Grundgleichungen	37
3.4.2	Problemspezifische Gleichungsanpassung	40
3.4.3	Diskretisierung	42
3.4.4	Randbedingungen	49
3.4.5	Gleichungssystemlösung	53
3.5	Analyse relevanter Strömungsparameter	54
3.6	Zusammenfassung	55

4	Numerische Verifizierung	57
4.1	Einfluss der räumlichen Diskretisierung	58
4.2	Auswahl des Strömungslösers	62
4.3	Einfluss der Viskosität	66
4.4	CFD-Ruptur-Challenge	70
4.5	Untersuchung des Instationaritätseinflusses	79
4.6	Zusammenfassung	82
5	Experimentelle Validierung	85
5.1	Optische Lasermessung	85
5.1.1	Fallbeschreibung	85
5.1.2	Methodenbeschreibung	86
5.1.3	Ergebnisse	91
5.2	4D Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie	95
5.2.1	Fallbeschreibung	95
5.2.2	Methodenbeschreibung	96
5.2.3	Ergebnisse	102
5.3	Zusammenfassung	109
6	Rupturvorhersage	113
6.1	Vergleichsstudie (rupturiert versus unrupturiert)	114
6.1.1	Fallbeschreibung	114
6.1.2	Vorgehensweise	115
6.1.3	Ergebnisse	116
6.2	CFD-Ruptur-Challenge	120
6.2.1	Vorgehensweise	120
6.2.2	Ergebnisse	126
6.2.3	Diskussion	129
6.3	Zusammenfassung	134
7	Virtuelles Stenting	137
7.1	VISCA	138
7.2	Flow Diverter Stents	141
7.2.1	Intrakranielle Arterien	141
7.2.2	Intrakranielle Aneurysmen	145
7.3	Woven Endobridge Device	156

7.4 Zusammenfassung	159
8 Zusammenfassung und Ausblick	161
Literaturverzeichnis	167
Eigene Publikationen	185
Betreute Arbeiten	191
Glossar	193
Verwendete Zeichen und Abkürzungen	195
Abbildungsverzeichnis	199
Tabellenverzeichnis	206

1 Einleitung

Das kardiovaskuläre System des menschlichen Körpers weist eine besondere Komplexität auf, die sich durch eine Vielzahl an variierenden Gefäßlängen und -durchmessern und zahlreichen Verzweigungen auszeichnet. Bei einem gesunden Menschen wird somit die kontinuierliche Versorgung aller Organe gewährleistet, wobei das Gefäßsystem bei jedem Herzschlag den sich aufgrund von Druckwellen und Pulsatilität einstellenden Belastungen standhält. Insbesondere bei zerebralen Arterien, die sich an der Gehirnbasis befinden, treten jedoch schätzungsweise bei circa 3-5% der westlichen Bevölkerung krankhafte Gefäßaussackungen auf, die als Aneurysmen bezeichnet werden [BSB06]. Diese Malformationen stellen mit zunehmender Größe eine Lebensgefährdung für den betroffenen Patienten dar, da eine Ruptur mit anschließender Subarachnoidalblutung (SAB) auftreten kann.

Bei einer frühzeitigen Erkennung intrakranieller Aneurysmen aufgrund eines zufälligen Befunds oder charakteristischer Symptome ist es notwendig, eine patientenspezifische Behandlungsentscheidung zu treffen, da jeder Fall individuelle Risiken aufweisen kann. Dabei stellen (minimal-)invasive neuroradiologische beziehungsweise -chirurgische Eingriffe zur Reduzierung des in das Aneurysma eintretenden Blutflusses mögliche Therapien.

Durch die zunehmend voranschreitende Entwicklung von computergestützter Rechentechnik und die Verbesserung von Messverfahren kann mithilfe numerischer und experimenteller Methoden das Wesen der in dieser Arbeit thematisierten Gefäßerkrankung erforscht und Möglichkeiten der verbesserten Behandlung intrakranieller Aneurysmen untersucht werden. Dazu erfolgt zunächst eine Beschreibung bisheriger Forschungsansätze, bevor die konkreten Ziele und die notwendigen Vorgehensweisen zur Erlangung dieser formuliert werden.

1.1 Stand der Forschung

Der Einfluss der betrachteten Gefäßgeometrie auf die sich einstellende Hämodynamik wurde beispielsweise von Pereira et al. [PBMG⁺13] untersucht, wobei gezeigt wurde, dass es bei der Durchführung numerischer Strömungssimulationen (CFD) notwendig ist, einen ausreichend langen Gefäßbereich proximal zum Aneurysma zu berücksichtigen. Der Effekt unterschiedlicher Gitterauflösungen der für die Simulation benötigten räumlichen Diskretisierungen wurde von Hodis et al. [HUS⁺12] betrachtet und es wurde empfohlen, für jedes patientenspezifische Aneurysma eine Gitterunabhängigkeitsstudie durchzuführen.

Baek et al. [BJK09; BJRK10] untersuchte die zeitliche Auflösung hämodynamischer Simulationen und entdeckte hochfrequente Oszillationen innerhalb der Aneurysmaströmung. Des Weiteren wurde der Einfluss verschiedener Viskositätsmodelle auf die Flusscharakteristik in unterschiedlichen Arbeiten verglichen. Dabei wurde sowohl eine Unterschätzung [CACB10], als auch eine Überschätzung [XTK⁺12] relevanter Größen bei der Verwendung eines Newtonschen Fluides beobachtet, aber ebenso die Nutzbarkeit dieser Annahme unterstützt [MLG⁺13a]. Auch die Wichtigkeit der gewählten Ein- und Ausströmrandbedingungen wurde vielfach untersucht. Dabei stellten beispielsweise Schneiders et al. [SFvO⁺12] die Notwendigkeit patientenspezifischer Flussmessungen heraus, um realitätsnahe Strömungslösungen erzielen zu können.

Einen weiteren essentiellen Forschungsschwerpunkt stellen Validierungsansätze der numerischen Methoden mithilfe von unabhängigen Messverfahren dar. Ford et al. [FNM⁺08] führten beispielsweise in vitro Messungen in Phantommodellen aus Silikon durch und verglichen die mittels optischer Lasermessung akquirierten Geschwindigkeitsfelder mit entsprechenden CFD-Lösungen. Dabei konnte eine qualitative Übereinstimmung der beiden Vektorfelder erzielt werden. Weitere Validierungsstudien in patientenspezifischen Aneurysmamodellen wurden von Bordás et al. [BSJ⁺12] und Raschi et al. [RMB⁺12] durchgeführt, wobei sich ebenfalls eine qualitative Übereinstimmungen der experimentell und numerisch generierten Strömungsmuster einstellte. In vivo Messungen erfolgten unter anderem durch Karmonik et al. [KKB08] und ermöglichten somit direkte Gegenüberstellungen des menschlichen Blutflusses mit CFD-Vorhersagen. Es zeigte sich, dass mit 2D Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (PC-MRI) ebenfalls qualitative Vergleiche umsetzbar waren. Rayz et al. [RBAB⁺08] und Isoda et al. [IOK⁺10] gelang, basierend auf Magnetresonanz, die Durchführung drei- und vierdimensionaler¹ Flussmessungen in verschiedenen intrakraniellen Aneurysmen. Sie demonstrierten die gute Übereinstimmung zwischen den unterschiedlichen Geschwindigkeitsfeldern und schlussfolgerten die Nutzbarkeit der numerischen Strömungsmechanik zur zerebralen Blutflussvorhersage.

Neben den zuvor beschriebenen Verifikations- und Validierungsstudien existieren in der Literatur bereits unterschiedliche Arbeiten, die sich auf die Vorhersage und Risikostratifizierung von Aneurysmarupturen fokussieren. Dabei basieren die zahlreichen Untersuchungen hauptsächlich auf patientenspezifischen Datensätzen, die mithilfe von bildgebenden Verfahren akquiriert wurden. Anschließend wurden morphologische Größen mit der Rupturwahrscheinlichkeit assoziiert, wobei dazu beispielsweise das Größenverhältnis einer

¹ Hierzu zählen die drei kartesischen Raumrichtung unter Einbeziehung der Zeit.

Aneurysmas in maximaler und minimaler Ausdehnung oder die maximale Aneurysmahöhe im Verhältnis zum durchschnittlichen Gefäßdurchmesser zählen [DTM⁺08]. Des Weiteren erfolgte zur Erklärung von Aneurysmarupturen die Ableitung verschiedener hämodynamischer Parameter, die durch Mut et al. [MLC⁺11] zusammengefasst wurden. Insbesondere die Rolle der Wandschubspannung wurde dabei in der Literatur umfangreich diskutiert, da sowohl Rupturtheorien auf Basis niedriger als auch erhöhter Wandschubspannungen (WSS) und einer Kombination aus diesen existieren [MTXS13]. In diesem Zusammenhang wird auf die umfangreichsten Studien durch Xiang et al. [XNT⁺11] (niedrige WSS - 119 Aneurysmen) und Cebal et al. [CMWP11b] (hohe WSS - 210 Aneurysmen) verwiesen. Hoher spitzensystolischer Druck am Aneurysmadom und erhöhte Änderungen der Wandschubspannungsrichtungen wurden des Weiteren als potentielle Risikofaktoren von Lu et al. [LHZ⁺11] und Xiang et al. [XNT⁺11] herausgestellt, wobei stets die gesamte Aneurysmagefäßwand und keine lokalen Rupturstellen analysiert wurden. Neben den hämodynamischen Parametern, die die Gefäßwand betreffen, wurden durch Sforza et al. [SPS⁺10] und Hodis et al. [HUL⁺14] komplexer Fluss und konzentrierte Einströmjets mit Aneurysmarupturen korreliert. Nichtsdestotrotz konnten alle genannten Studien jedoch keine eindeutigen Rupturkriterien ableiten und basieren auf zahlreichen, zum Teil nicht vertretbaren Annahmen, auf die im Detail im Verlauf dieser Arbeit eingegangen wird.

Ebenfalls wurden therapieunterstützende Forschungsarbeiten von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt, um die Behandlung intrakranieller Aneurysmen virtuell nachzubilden. Mitsos et al. [MKVB08] und Morales et al. [MLG⁺13b] simulierten den Blutfluss in mittels *Coiling* behandelten Aneurysmamodellen und zeigten die Effektivität dieses Verfahrens zur Blutflussgeschwindigkeitsreduzierung. Die Studien basieren allerdings auf porösen Medien zur Repräsentierung der eingesetzten Coils, wobei die Modellparameterwahl einen limitierenden Faktor darstellt. Der Effekt der virtuellen Implantation eines Stents zur Senkung des Blutstroms in das vorhandene Aneurysma wurde für drei Riesenaneurysmen von Cebal et al. [CMR⁺11] untersucht. Sie demonstrierten die sich einstellende Reduzierung der Flussgeschwindigkeiten und Wandschubspannungen, wiesen jedoch gleichzeitig auf potentielle Druckerhöhungen durch das Einsetzen des Implantats hin. Weitere Ansätze zur virtuellen Stent-Platzierung in patientenspezifischen Aneurysmamodellrekonstruktionen wurden von Larrabide et al. [LKA⁺12] und Ma et al. [MDN⁺12] vorgestellt. Diese führten zu plausiblen Implantationen im betroffenen Gefäßbereich, benötigten jedoch aufgrund des aufwendigen Ansatzes zum Teil sehr lange Rechenzeiten. Ein anschließender Vergleich zwischen unbehandelten und virtuell gestenteten Aneurysmen zeigte ei-

ne signifikante Veränderung der Wandschubspannung [LAM⁺13]. Auch Kono und Tera-da [KT14] korrelierten auf Basis einer Vergleichsstudie die Aneurysmarupturprävention mit niedrigen Wandschubspannungen.

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass die in diesem Rahmen aufgeführten Forschungsarbeiten den verschiedensten Annahmen unterliegen, um nutzbare Simulationsergebnisse in vertretbaren Zeitaufwänden zu erzeugen. Die nachfolgende Auflistung stellt eine Synthese der aktuellen Fachliteratur dar und fasst somit den Forschungsstand bezüglich der Blutflusscharakterisierung in intrakraniellen Aneurysmen zusammen:

- Die Durchführung hämodynamischer Simulationen erfolgt vielfach mit unterschiedlichsten Annahmen hinsichtlich der Wahl der benötigten Simulationsparameter. Im Gegensatz zu ingenieurtechnischen Anwendungsfeldern der CFD existieren in Bezug auf medizintechnikrelevante Fragestellungen nur sehr wenige Richtlinien. Diese werden allerdings für die Durchführung verlässlicher Simulationen und folglich für realitätsnahe Blutflussvorhersagen benötigt.
- Für die Steigerung der Akzeptanz numerischer Methoden bei potentiellen klinischen Nutzern ergibt sich die Notwendigkeit einer verlässlichen Validierung. Diese erfolgen hauptsächlich in vitro in patientenspezifischen Phantommodellen, sollten jedoch insbesondere durch in vivo Messungen im menschlichen Gefäßsystem erweitert werden.
- Bezüglich der Rupturvorsage intrakranieller Aneurysmen existieren konkurrierende Theorien auf Basis der durch den Blutfluss erzeugten Wandschubspannung. Des Weiteren erfolgte die Postulierung kombinierter Rupturtheorien, wobei keine dieser Ansätze eine allgemeingültige Akzeptanz erfährt. Insbesondere die Risikoabschätzung einer möglichen Ruptur kann zum aktuellen Zeitpunkt als nicht verlässlich angesehen werden.
- Die virtuelle Behandlungsplanung mithilfe numerischer Methoden beruht im Wesentlichen auf zwei unterschiedlichen Ansätzen. Entweder erfolgt die Nachbildung von tatsächlich implantierten Metallegierungen durch die Nutzung eines porösen Mediums oder der kompletten Auflösung einzelner Bestandteile, welche jedoch in einem sehr hohen Rechenaufwand resultieren. Beide Verfahren unterliegen den verschiedensten Annahmen und es existiert ein kontinuierlicher Verbesserungsbedarf zur Gewährleistung realistischer Simulationsergebnisse und folglich einer sicheren Behandlungsplanung des einzelnen Patienten.

1.2 Ziele der Arbeit und Vorgehensweise

Aufgrund der zuvor beschriebenen Situation resultiert die Motivation, mithilfe numerischer Methoden den Blutfluss in zerebralen Aneurysmen beschreiben zu können und damit Erkenntnisse zu gewinnen, die die individuelle Behandlung betroffener Patienten verbessert.

Um diese globale Zielstellung erreichen zu können, ist es zunächst notwendig, die für viele Bereiche der Ingenieurwissenschaften etablierten Methoden auf ihre Anwendbarkeit für medizinische Fragestellungen zu bewerten. Dazu erfolgt zu Beginn der Arbeit eine Auseinandersetzung mit den medizinischen und technischen Grundlagen, wobei das Verständnis für die existierenden Möglichkeiten und Limitationen einzelner Methoden eine hohe Wichtigkeit darstellt. Dies trifft in besonderem Maße zu, da die zugrundeliegende Thematik einen hohen interdisziplinären Charakter aufweist und folglich eine Vielzahl an Fachbereichsexperten bei der hier präsentierten Herangehensweise involviert ist. Aus diesem Grund werden zunächst die für diese Arbeit relevanten bildgebenden Verfahren beschrieben, da sie die Basis für alle weiterführenden Untersuchungen darstellen. Methoden der Flussmessung und die Aufbereitung der akquirierten Bilddaten werden ebenfalls erläutert, bevor auf die für die numerische Modellierung notwendigen Grundlagen eingegangen wird. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden im Speziellen die relevanten Bereiche der numerischen Strömungsmechanik untersucht, um eine Simulationsumgebung zu identifizieren, die sich für die Berechnung des Blutflusses in intrakraniellen Aneurysmen eignet. Hierbei werden sowohl räumliche als auch zeitliche Aspekte der hämodynamischen Modellierung betrachtet, die Rückschlüsse auf notwendige Auflösungen und die Rechtfertigung getroffener Annahmen zur Vereinfachung komplexer Zusammenhänge zulassen. Außerdem erfolgt die Auseinandersetzung mit verschiedenen Blutmodellierungsansätzen und unterschiedlichen Softwarepaketen zur Strömungslösung, um weitere Einflüsse auf die erzeugten Simulationsergebnisse bewerten zu können.

Im Anschluss wird sich mit der Validierung der numerischen Strömungssimulationen auf eine Thematik besonderer Wichtigkeit fokussiert, da sie die Glaubwürdigkeit der erzielten Resultate erhöht und somit die Akzeptanz insbesondere im medizinischen Fachbereich zunehmend fördert. Hierbei wird sich auf zwei unabhängige Ansätze des Methodenvergleichs konzentriert. Zum einen werden optische Lasermessungen (in vitro) mit hohen örtlichen und zeitlichen Auflösungen den numerischen Resultaten gegenübergestellt und zum anderen erfolgen qualitative und quantitative Vergleiche zwischen patientenspezifischen

schen MRI-Flussmessungen (in vivo) und simulativen Blutflussvorhersagen. Insbesondere die Durchführung hochwertiger Messungen durch erfahrene Experimentatoren sichert in diesem Zusammenhang die hohe Qualität der Vergleiche.

Die bereits eingeführten Forschungsbereiche der Rupturvorhersage und Behandlungsplanung intrakranieller Aneurysmen werden im Anschluss an die Validierungsansätze gezielt adressiert. Hierbei werden für unterschiedliche patientenspezifische Fälle hämodynamische Simulationen durchgeführt und relevante Parameter abgeleitet. Durch die Gegenüberstellung dieser Werte für rupturierte und unrupturierte Aneurysmen wird versucht, Ursachen für ein erhöhtes Rupturrisiko zu identifizieren. Des Weiteren schließt sich die Beschreibung einer internationalen CFD-Ruptur-Challenge an, die 2013 am Lehrstuhl für Strömungsmechanik und Strömungstechnik der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Gábor Janiga organisiert wurde [JBS⁺14]. Diese ermöglicht es, aufgrund der Teilnahme einer Vielzahl an qualitativ hochwertigen Forschungsgruppen, den aktuellen Forschungsstand der Rupturvorhersage intrakranieller Aneurysmen mithilfe numerischer Methoden widerzuspiegeln.

Neben der Rupturvorhersage stellt das letzte inhaltliche Kapitel 'Virtuelles Stenting' ebenfalls einen zentralen Bestandteil dieser Arbeit dar. Hierbei wird das im Rahmen einer universitätsinternen Kooperation entwickelte Verfahren zur Stent-Deformation auf verschiedene medizinisch relevante Beispiele angewendet und diese anschließend hämodynamisch modelliert. Durch den Vergleich zu den unbehandelten Konfigurationen gelingt es, Aussagen über die Leistungsfähigkeit der einzelnen Implantate und Implantatpositionierungen abzuleiten.

Abschließend werden die gewonnenen Erkenntnisse zusammengefasst und die Verwendbarkeit hinsichtlich einer verbesserten patientenspezifischen Behandlung bewertet. Insbesondere werden die gewonnenen Erfahrungen reflektiert, um Rückschlüsse auf die Qualität aktueller Blutflusssimulationen ziehen zu können. Des Weiteren werden sich aus der Thematik entwickelte Fragestellungen herausgestellt, mit denen sich nicht im Rahmen dieser Arbeit auseinander gesetzt werden konnte, die allerdings eine Relevanz für zukünftige Untersuchungen besitzen.

2 Medizinische Grundlagen

Das nachfolgende Kapitel beschreibt die medizinischen Grundlagen des untersuchten Sachverhalts. In diesem Zusammenhang werden die Blutversorgung des menschlichen Gehirns erläutert und die lokalen Gefäßstrukturen dargestellt. Außerdem erfolgt die Beschreibung der betrachteten zerebrovaskulären Krankheitsbilder, deren Diagnoseoptionen und möglicher Therapiemethoden. Medizinische Fachausdrücke sind dafür im Glossar auf Seite 193 näher erläutert.

2.1 Intrakranielle Blutversorgung

Damit im menschlichen Körper alle Organe, Gewebe und sämtliche Zellen mit Sauerstoff, Mineralien, Nährstoffen und vielen weiteren Substanzen versorgt werden, fördert das Herz täglich bis zu 10.000 Liter Blut. Dabei wird während der Systole das sauerstoffreiche Blut aus dem linken Ventrikel in den Aortenbogen gepumpt und über verschiedene Gefäße zum Gehirn transportiert, um stets eine Mindestversorgung zu gewährleisten [BS06]. Vom Aortenbogen ausgehend, beginnt der vordere Kreislauf mit der *Arteria carotis communis*, die sich, wie in Abbildung 2.1 lateral dargestellt, in die rechte beziehungsweise linke innere Halsschlagader (*Arteria carotis interna* (ICA)) teilt. Diese zweigen an der Schädelbasis wiederum in die *Arteria cerebri media* (MCA) und die *Arteria cerebri anterior* (ACA), wobei die vorderen Hirnarterien durch die *Arteria communicans anterior* (AcomA) verbunden sind. Durch die genannten arteriellen Gefäße wird ein großer Anteil der Versorgung des Großhirns sichergestellt. Die Blutzufuhr des Kleinhirns, des Hirnstammes und der Unterseite des Großhirns gelingt durch den hinteren Kreislauf, der wiederum am Aortenbogen beginnt. Hier teilt sich die *Arteria subclavia* in die beiden Wirbelarterien (*Arteria vertebralis*), die sich allerdings nach dem Eintreten in die Schädelhöhle zur *Arteria basilaris* vereinigen. Oberhalb der kaudalen Brücke verzweigt sie sich erneut und das Blut verteilt sich auf die beiden hinteren Hirnarterien (*Arteria cerebri posterior* (PCA)). Diese stehen auf beiden Seiten über die *Arteria communicans posterior* (PcomA) mit der *Arteria carotis interna* in Verbindung und verknüpfen somit den vorderen und hinteren Kreislauf [EMM93]. Folglich entsteht eine ringähnliche Verknüpfung der blutfördernden Hauptgefäße, die als *Circulus arteriosus cerebri* bezeichnet wird (siehe Abbildung 2.1). Dabei ist zu bemerken, dass die Ausprägung der beschriebenen Gefäße sehr personenspezifisch erfolgt, wobei genetisch unterentwickelte Bereiche durch gesunde Gefäßstrukturen kompensiert werden können. Auch im Falle von auftretenden Gefäßerkrankungen wie

Stenosen oder Vasospasmen ist somit gewährleistet, dass notfalls ein einzelnes Hauptgefäß die intrakranielle Blutversorgung sicherstellt.

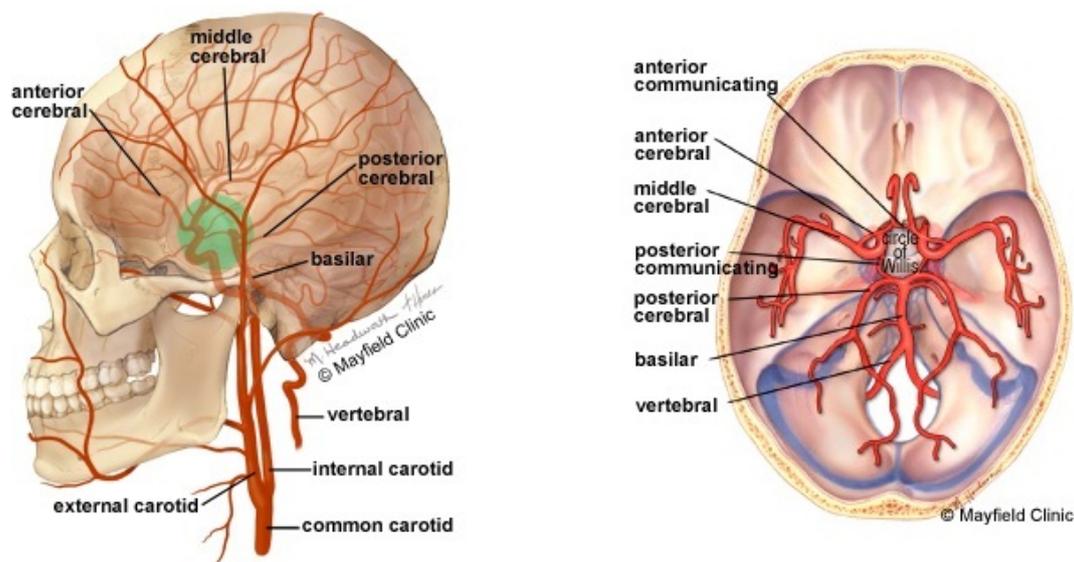


Abb. 2.1: Darstellung der intrakraniellen Blutversorgung ausgehend von der *Arteria carotis communis* (links) und des *Circulus arteriosus cerebri* (rechts) [Cli11]

Die Gefäßstruktur gliedert sich in den betrachteten Arterien in drei Schichten, die unterschiedlichste Funktionen hinsichtlich des beförderten Mediums Blut aufweisen. Die innere *tunica intima* setzt sich aus einer Endothelzell- und Kollagenschicht zusammen, welche besonders resistent gegenüber auftretenden Scherkräften ist und somit Agglomerationen von Thrombozyten hemmt. Außerdem stellt diese Zellschicht eine Barriere zwischen dem Blutstrom und dem umliegenden Gewebe dar und realisiert einen regulierten Stofftransport durch die Gefäßwand [Die06]. Die sich anschließende mittlere Gefäßschicht (*tunica media*) bestimmt aufgrund ihrer glatten Muskelzellen und elastischen Fasern die Elastizität und Festigkeit der Arterien maßgeblich. Dabei gelingt beispielsweise durch Muskelkontraktionen eine Regulierung des Gefäßdurchmessers. Eine Fixierung der Blutgefäße in ihrer Umgebung wird durch die *tunica adventitia* gewährleistet, die hauptsächlich aus Kollagenfasern und Nerven besteht und zusätzlich die Versorgung der genannten Gefäßschichten sicherstellt.

2.2 Zerebrale Aneurysmen

Im folgenden Abschnitt wird die in dieser Arbeit betrachtete Gefäßkrankheit eines Aneurysmas näher beschrieben. Häufige Orte des Auftretens stellen dabei der abdominale Bereich des menschlichen Körpers (z.B. Aortenaneurysma) und der in Kapitel 2.1 beschriebene *Circulus arteriosus cerebri* dar. Da die durchgeführten Untersuchungen ausschließlich zerebrale Aneurysmen beinhalten, beziehen sich alle Beschreibungen auf diese Klassifikation.

2.2.1 Definition und Klassifizierung

Das gesunde menschliche Gefäßsystem ist in der Lage, den auftretenden Belastungen, die mit jedem kardialen Zyklus aufgebracht werden, standzuhalten. Aufgrund vielfältiger Ursachen erfahren die beschriebenen Gefäßschichten allerdings Destabilisierungen, die in einem Deformationsprozess der geschwächten Arterienwand resultieren [Las07]. Dazu zählen unter anderem genetische Einflüsse [KHH86], endogene Faktoren wie Bluthochdruck, anatomische Verhältnisse und veränderter Blutfluss, aber auch exogene Faktoren (z.B. Rauchen, erhöhter Alkoholkonsum, Einnahme gerinnungshemmender Medikamente) [JPP01; LKYvB85; Ste89; TRAv96; WKK⁺98]. Diese örtlich begrenzten, permanenten Gefäßerweiterungen werden als Aneurysmen bezeichnet. Quantitative Aussagen über die Inzidenz sind jedoch aufgrund zahlreicher Zufallsbefunde beziehungsweise dem Fehlen von hinweisenden Symptomen nur schwierig zu treffen. Verschiedene Gruppen ermittelten Erkrankungshäufigkeiten zwischen 0,4% bis 10% [CH58; HP58; IH90; MAR70], wobei übereinstimmend festgestellt werden konnte, dass bei Frauen und Personen ab dem 30. Lebensjahr häufiger Aneurysmen entstehen [WW00].

Mögliche Verlaufsformen bei Aneurysmaerkrankungen wurden von Humprey [Hum02] beschrieben und in Abbildung 2.2 schematisch dargestellt. Setzt ein kontinuierliches Wachstum der Aussackung ein, sind unterschiedliche Szenarien denkbar. Ein zunächst erhöhter lokaler Spannungszustand kann durch den Raumgewinn gesenkt werden, wodurch das Einstellen eines stabilisierten Zustands möglich ist. Allerdings erfahren die betroffenen Gefäßschichten einen Verlust an glatter Muskulatur und eine Veränderung der extrazellulären Gefäßmatrix. Eine daraus resultierende Reduzierung von Elastin² und Kollagen³

² Elastin sorgt als Strukturprotein für die Dehnungsfähigkeit und verleiht den Gefäßen unter anderem die Fähigkeit, oszillierenden Druckwellen zu widerstehen.

³ Das Bindegewebsprotein stellt die notwendige Steifigkeit und Zugfestigkeit der Arterien sicher.

kann zu einer deutlichen Schwächung der arteriellen Gefäße und letztendlich zu einer Ruptur führen [Ale04]. Eine sich in den meisten Fällen anschließende Subarachnoidalblutung kann dabei schwerwiegende Folgen für den betroffenen Patienten haben. Charakteristisch sind sehr starke Kopfschmerzen, Bewusstseinsverlust, Übelkeit und neurologische Defizite [WDF10]. Weitere mögliche Folgeerkrankungen sind ein Hydrocephalus, Rezidivblutungen und Vasospasmen in Verbindung mit Ischämien.

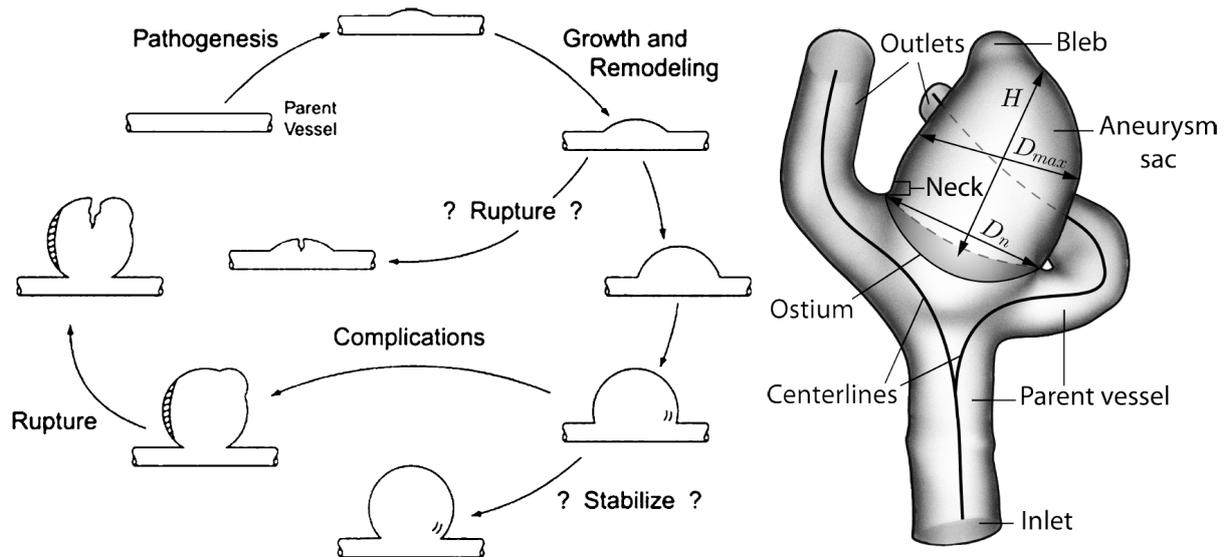


Abb. 2.2: Mögliche Verlaufsformen bei der Bildung von zerebralen Aneurysmen (links) [CUR10] und Benennung der geometrischen Komponenten eines exemplarischen Bifurkationsaneurysmas (rechts) [Gas14]

Eine Klassifikation von zerebralen Aneurysmen gelingt hinsichtlich verschiedenster Kriterien. Dabei erfolgt in der Regel eine Einteilung nach Morphologie, Größe und Ort des Auftretens. Im Rahmen dieser Arbeit werden die drei Charakteristika nachfolgend näher beschrieben.

Morphologie

Grundsätzlich können zerebralen Aneurysmen morphologisch in wahre und falsche Aneurysmen eingeteilt werden, wobei außerdem hauptsächlich zwischen sakkulären und fusiformen Aneurysmen unterschieden wird⁴. Intrakraniell werden hauptsächlich Sakkuläraneurysmen diagnostiziert, wobei ihr Auftreten auf circa 66%-98% geschätzt wird [YZvA90]. Sie zeichnen sich durch eine ballonartige Aussackung aus und wer-

⁴ Eine weitere Art der Gefäßerweiterung wird durch das Aneurysma dissecans beschrieben, wobei auf diese Form nicht näher eingegangen wird.

den über ihren Halsdurchmesser, das Ostium⁵ und den Dom, als entferntesten Punkt zum gesunden Gefäßlumen, charakterisiert. Fusiforme Aneurysmen hingegen besitzen eine spindelartige, längliche Form und weisen keinen Halsbereich auf. Hinsichtlich der Rupturwahrscheinlichkeit fanden Weir et al. [WAK⁺03] heraus, dass sakkuläre Aneurysmen mit kleineren Hälsen eher rupturieren als breitbasige. Des Weiteren wurden Sekundäraussackungen und im Allgemeinen nichtsphärische Formen mit erhöhtem Rupturrisiko assoziiert [Cro66; SMRYD⁺06; dRVAR09]. Ebenso können multiple Aneurysmen in bis zu 34% der diagnostizierten Patienten auftreten, wodurch sich ein zusätzliches Rupturrisiko einstellt [OH85; RHPS94; Ina09].

Abbildung 2.2 (rechts) illustriert ein exemplarisches Bifurkationsaneurysma und kennzeichnet die einzelnen geometrischen Komponenten, die nachfolgend in dieser Arbeit verwendet werden.

Größe

Da im klinischen Alltag bisher kein verlässliches Rupturkriterium Anwendung findet, das auf hämodynamischen Untersuchungen basiert, stellt die Größe des Aneurysmas die wichtigste Hilfestellung für die Behandlungsnotwendigkeit dar. Dabei gilt grundsätzlich, dass mit zunehmender Aneurysmagröße das Rupturrisiko steigt [RDAvG98; MFH⁺05; IMU⁺09]. Wiebers et al. [WWH⁺03] veröffentlichten dazu in einer fünfjährigen Studie, die 4060 Patienten umfasste, die vorhandenen Rupturraten mit Angabe der spezifischen Aneurysmadurchmesser. Tabelle 2.1 fasst die gewonnenen Erkenntnisse zusammen.

Tabelle 2.1: Rupturraten intrakranieller Aneurysmen in Abhängigkeit des Durchmessers für die anteriore und posteriore Hirnzirkulation [WWH⁺03].

Größe \ Lage	<7 mm	7-12 mm	13-24 mm	>25 mm
ICA/AcomA/ ACA/MCA	0%	2.6%	14.5%	40%
PcomA/Posteriore Zirkulation	2.5%	14.5%	18.4%	50%

In Patienten, die multiple Aneurysmen besaßen, rupturierte mehrheitlich das größte Aneurysma zuerst (74-88%) [Woo64; Cro66; OKOT97]. Nichtsdestotrotz können aber auch kleine Aneurysmen rupturieren, wodurch sich zeigt, dass die Größe nicht als ein-

⁵ Die gedachte Fläche zwischen dem Aneurysmavolumen und dem ursprünglichen Gefäßverlauf wird als Ostium bezeichnet.

ziges Kriterium gesehen werden kann [OHS⁺04; BRB⁺06]. Außerdem ergaben unterschiedliche Studien, dass neben den genannten Risikofaktoren auch die Hämodynamik einen signifikanten Einfluss auf das Rupturrisiko intrakranieller Aneurysmen besitzen kann [CMWP11b; SPC09; XNT⁺11].

Ort des Auftretens

Wie bereits einleitend beschrieben, treten Aneurysmen hauptsächlich abdominal oder intrakraniell auf. Intrakranielle Aneurysmen werden vorwiegend an Bifurkationen des *Circulus arteriosus cerebri* diagnostiziert, wobei etwa 85% in der anterioren Zirkulation entstehen [WDF10]. Den häufigsten Ort stellt dabei mit 30%-35% die *Arteria communicans anterior* dar, allerdings sind in diesem Prozentsatz auch die Aneurysmen des Knotenpunkts zwischen A1- und A2-Segment der *Arteria cerebri anterior* enthalten.

Deutlich weniger Aneurysmen befinden sich im hinteren Kreislauf (15%), wobei der größte Anteil mit etwa 50% an der Spitze der *Arteria basilaris* diagnostiziert wurde. Allerdings zeigt Tabelle 2.1, dass das Rupturrisiko von Aneurysmen in der posterioren Zirkulation eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweist, als im vorderen Bereich [RDAvG98; WWH⁺03; CMM05; MFH⁺05; IMU⁺09].

2.2.2 Diagnosemöglichkeiten

Grundsätzlich werden intrakranielle Aneurysmen auf zwei unterschiedliche Arten diagnostiziert. Zum einen kann ein Zufallsbefund entstehen, wenn beispielsweise ein MRT des Kopfes durchgeführt wird und Auffälligkeiten in Bezug auf die zerebralen Gefäßformen sichtbar werden (asymptomatisch). Dieses wird zum Teil bei Patienten durchgeführt, deren Familienhistorie mehrere Aneurysmen aufweist. Treten allerdings spezifische, durch ein Aneurysma verursachte Symptome auf, kann ebenfalls mithilfe von bildgebenden Verfahren eine Diagnose erfolgen. Mögliche Symptome beinhalten unter anderem sehr starke Kopfschmerzen, Bewusstseinsverlust oder neurologische Einschränkungen. Dabei kann die Intensität stark variieren und hängt zusätzlich vom Status des Aneurysmas ab. Beispielsweise können Symptome aufgrund von Raumforderungen eines unrupturierten Aneurysmas entstehen oder direkt durch eine Ruptur und einer sich anschließenden subarachnoidalen Hämorrhagie verursacht werden.

2.2.3 Therapieoptionen

Bei einem positiven Aneurysmabefund muss der behandelnde Arzt die für den Patienten optimale Behandlungsstrategie entwickeln [VMM05]. Dabei fließen in den Entscheidungsprozess unterschiedliche Kriterien ein, wobei unter anderem der Ort des Auftretens, die anatomische Zugängigkeit, die Aneurysmagröße und die Situation des Patienten (Alter, Lebenserwartung, körperlicher Zustand) berücksichtigt werden. Grundsätzlich stellt die Vermeidung einer Ruptur das primäre Ziel der Therapie dar. Sollte das Rupturrisiko jedoch geringer als das Komplikationsrisiko einer Intervention eingeschätzt werden, stellen regelmäßige Beobachtungen zur Kontrolle eines möglichen Aneurysmawachstums die beste Entscheidung dar.

Falls bereits eine Ruptur aufgetreten ist, zeigen unterschiedliche Studien, dass die Gefahr einer erneuten Ruptur als relativ hoch eingestuft werden kann (bis zu 39%) [WAB⁺83; HVvGvC87; OTS01; BAR⁺02]. Aus diesem Grund besteht eine besondere Dringlichkeit in der Durchführung einer für den Patienten individuell am besten ausgewählten Behandlungsmethode. Dazu wird grundsätzlich zwischen den im Folgenden beschriebenen Behandlungsoptionen unterschieden.

Operative Behandlung

Bei der ältesten Methode zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen handelt es sich um die Kraniotomie⁶. Dabei wird nach Öffnung der Schädeldecke das betroffene Aneurysma freigelegt und anschließend ein Titan-Clip am Hals des Aneurysmas platziert (siehe Abbildung 2.3 links). Abschließend wird das Aneurysma punktiert. Das als *Clipping* bezeichnete Verfahren sorgt somit für eine sofortige Unterbrechung der Blutflusses in den erkrankten Gefäßabschnitt und die Gefahr einer wiederholten Ruptur kann als niedrig angesehen werden. Dem gegenüber stehen jedoch signifikante Risiken aufgrund der am offenen Hirn durchgeführten Operation. Die ISAT-Studie⁷ offenbarte, dass 30,9% der durch *Clipping* behandelten Patienten im ersten Jahr nach dem Eingriff schwere Behinderungen aufwiesen oder verstarben [MKY⁺05].

⁶ Neurochirurgischer Eingriff zur Durchführung einer Hirnoperation.

⁷ International Subarachnoid Aneurysm Trial

Endovaskuläre Behandlung

Ein weiterer Ansatz zur Therapie von intrakraniellen Aneurysmen stellt die endovaskuläre Behandlung dar. Bei diesem minimal-invasiven Eingriff wird ein Mikrokatheter in die Leistenarterie eingeführt und bis zu dem zu behandelnden Aneurysma navigiert. Anschließend werden sogenannte *Guglielmi Detachable Coils* in die Gefäßaussackung eingeführt. Diese Platinspiralen beeinflussen den Blutfluss dahingehend, dass durch die Absenkung der Flussgeschwindigkeit eine Thrombosebildung initiiert wird. Untersuchungen haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass eine Packungsdichte zwischen 30% und 40% des Aneurysmavolumens eine Flussreduzierung um mehr als 50% erzielt [BGA⁺10]. Neben dem Vorteil, dass das Verfahren im Vergleich zum *Clipping* einen deutlich weniger invasiven Charakter aufweist, besteht die Gefahr, dass bei einer Intervention die Spitze eines Coils durch die zum Teil sehr dünne Aneurysmawand sticht und eine Blutung verursacht. Des Weiteren treten häufig Komplikationen bei der Behandlung breitbasiger Aneurysmen auf. Aufgrund des verhältnismäßig großen Aneurysmahalsdurchmessers verbleibt der Platindraht nach der Platzierung nicht im Aneurysma und kann somit zu einem Verschluss des blutführenden Gefäßes führen.

Der Einsatz eines aufblasbaren Ballons dient zur Verhinderung der letztgenannten Komplikation. Dabei wird ein zweiter Mikrokatheter zur Platzierung des Ballons benötigt. Dieser verschließt im finalen Zustand das Ostium des Aneurysmas temporär und das *Coiling* kann unter strömungsberuhigten Bedingungen durchgeführt werden. Folglich können höhere Packungsdichten und eine schnellere Hämostase erzielt werden. Dem gegenüber stehen jedoch ebenfalls Komplikationsrisiken aufgrund der zeitweisen Gefäßblockade und Rezidivraten der Aneurysmen zwischen 15% und 30% wurden berichtet [WTK⁺11].

Eine zusätzliche Weiterentwicklung der endovaskulären Behandlung stellt der Einsatz eines Stents im erkrankten Gefäßbereich dar. Aufgrund der Drahtgeflechtstruktur, die häufig aus bioverträglichem Nitinol⁸ besteht, führt zu einer signifikanten Verbesserung des *Coiling*-Resultats und es kann eine deutliche Reduzierung der rezidiven Blutungswahrscheinlichkeit erzielt werden.

Da intrakranielle Aneurysmen eine hohe Vielfalt hinsichtlich ihrer Lage und Form besitzen, lässt sich jedoch nicht jede Gefäßaussackung durch das Einbringen eines Coils behandeln. Des Weiteren birgt, wie bereits beschrieben, der direkte Kontakt mit dem entsprechenden Aneurysma stets die Gefahr, Rupturen während der Intervention zu ver-

⁸ Diese Formgedächtnislegierung besteht aus einer Nickel-Titan-Komposition und zeichnet sich durch seine hohe Festigkeit und Korrosionsbeständigkeit aus.

ursachen, da die existierenden Wanddicken im Vergleich zu gesunden Gefäßabschnitten zum Teil erheblich dünner sind. Aus den genannten Gründen wurde der Ansatz des intravaskulären *Stentings* weiterentwickelt und führte zu einer Modifizierung der Porosität. Der sogenannte *Flow Diverter* weist ein deutlich feineres Gittergeflecht auf und erzielt somit eine signifikante Reduzierung des in das Aneurysma eintretenden Blutflusses. Durch die Erhöhung der Verweilzeit des Blutes im Aneurysmalumen werden biochemische Vorgänge initiiert, die zu einer Thrombose im erkrankten Gefäßbereich führen. Somit soll sich die betroffene Gefäßwand auf natürlichem Weg erneut stabilisieren und in den ursprünglichen Zustand zurückentwickeln. Anwendung findet diese Behandlungsmethode hauptsächlich bei breitbasigen, fusiformen und sogenannten Riesen-Aneurysmen und zeichnet sich durch eine hohe Verschlussrate der Aneurysmen aus. Neben den genannten Vorteilen existieren jedoch Studien, in denen verspätete Komplikationen aufgrund von mangelnder Effektivität und Erhöhung des intraluminalen Drucks entstanden sind [WKN⁺11; SVM⁺13]. Des Weiteren kann die Verwendung eines *Flow Diverters* bei Bifurkationsaneurysmen zu einer Unterversorgung angrenzender Blutgefäße führen, da diese ebenfalls durch das feine Drahtgeflecht abgedeckt werden. Es zeigt sich somit, dass nach wie vor keine der beschriebenen Therapien eine vollständige Heilung intrakranieller Aneurysmen garantiert und Optimierungsbedarf bei den aktuell verwendeten Methoden besteht. In Kapitel 7 wird diese Problematik umfangreich adressiert, wobei diese Arbeit vorwiegend die Behandlung auf Basis von *Flow Divertern* betrachtet.

Abbildung 2.3 illustriert schematisch das Ergebnis eines *Coilings*, unterstützt durch einen Stent, und die ausschließliche Verwendung eines *Flow Diverters* zur Reduzierung der Einströmung.

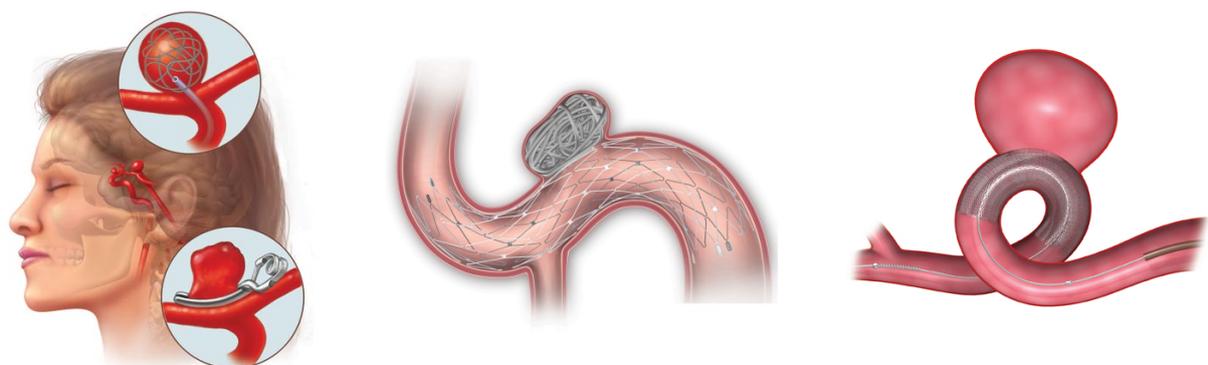


Abb. 2.3: Behandlungsmöglichkeiten zerebraler Aneurysmen: *Coiling* und *Clipping* (links) [May10], Unterstützung des *Coilings* durch den Einsatz von Stents (Mitte) [med10], Verwendung eines *Flow Diverters* zur Reduzierung des in das Aneurysma eintretenden Blutflusses (rechts) [Con14]

3 Interdisziplinärer Arbeitsablauf

Für die Durchführung numerischer Strömungssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen ist es zunächst notwendig, zahlreiche Arbeitsschritte durchzuführen, die einen hohen interdisziplinären Charakter aufweisen. Grundlage aller weiterführenden Untersuchungen bildet die Akquise der betroffenen Gefäßregion mithilfe von bildgebenden Verfahren. Anschließend werden die daraus resultierenden Schichtdaten genutzt, um dreidimensionale Oberflächenmodelle zu rekonstruieren. Diese patientenspezifischen Daten ermöglichen die Untersuchung individueller Strömungsmuster, was durch die Nutzung idealisierter Geometrien, wie es in zahlreichen bisherigen Forschungsarbeiten durchgeführt wurde, nicht gelingt. Auf Basis der Rekonstruktion erfolgt die Generierung eines Volumennetzes, sodass die gesamte Geometrie räumlich diskretisiert wird. Nach der Implementierung geeigneter Randbedingungen können Blutflussimulationen mithilfe der CFD durchgeführt und abschließend analysiert und bewertet werden. Abbildung 3.1 fasst die genannten Arbeitsschritte, die für die Durchführung hämodynamischer Simulationen nötig sind, zusammen und illustriert dabei die einzelnen Stufen mithilfe von charakteristischen Darstellungen. Nachfolgend werden die Grundlagen der relevanten Arbeitsschritte näher erläutert und ihr Einfluss auf die resultierenden Simulationsergebnisse herausgestellt.

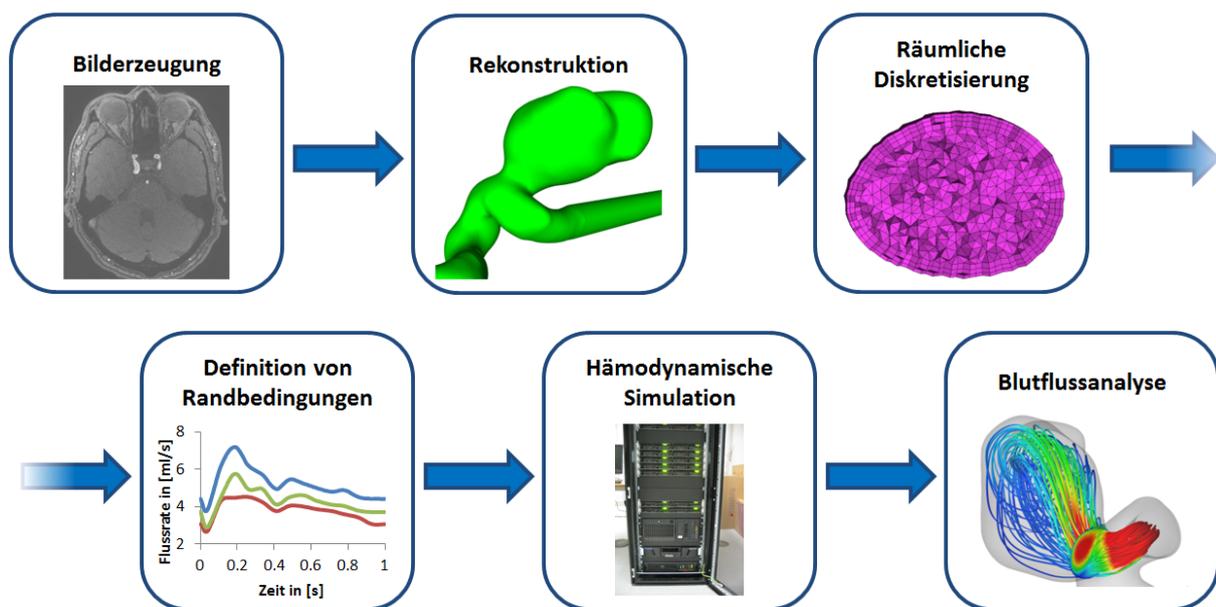


Abb. 3.1: Schematische Darstellung des interdisziplinären Arbeitsablaufs zur Durchführung hämodynamischer Strömungssimulationen.

3.1 Medizinische Bildgebung

Die Visualisierung mithilfe bildgebender Methoden kann durch eine Vielzahl an Modalitäten realisiert werden. Dabei besitzt jedes Verfahren konkrete Vorteile für den jeweiligen Anwendungsbereich. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen basieren ausschließlich auf den im Folgenden erläuterten Vorgehensweisen.

3.1.1 Digitale Subtraktionsangiographie

Eine besondere Form der Bildgebung basierend auf Röntgenstrahlung bildet die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Diese stellt aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung den Goldstandard zur Detektion intrakranieller Aneurysmen dar. Sobald bei einem Patienten der Verdacht auf eine SAB besteht, wird schnellstmöglich eine DSA durchgeführt, die als Grundlage für die weitere Therapieentscheidung dient. Eine möglichst frühe Bildgebung ist essentiell, da die Gefahr des erneuten Auftretens einer Hirnblutung in den ersten 24 Stunden bei etwa 4% liegt⁹ [WDF10].

Die Bildakquise erfolgt unter Zuhilfenahme eines Kontrastmittels, das durch einen Mikrokatheter an der gewünschten Position intravaskulär injiziert wird. Das Verfahren kann somit als minimal-invasiv eingestuft werden, wobei die Komplikationsraten (z. B. Infektion, Blutung, Blutgerinnselbildung, Kontrastmittelallergie) als gering einzuschätzen sind. Grundlage bildet ein drehbarer und beweglicher C-Arm, der die Röntgenquelle und den gegenüberliegenden Röntgendetektor enthält. Der prinzipielle Ablauf der Bildgebung gestaltet sich wie folgt: Zunächst wird die Aufnahme eines Maskenbilds durchgeführt. Nach der anschließenden Kontrastmittelinjektion wird eine Reihe von Füllungsbildern aufgenommen. Wird nun das Maskenbild von dem jeweiligen Füllungsbild abgezogen (subtrahiert), resultiert die Darstellung des reinen Gefäßsystems. Abbildung 3.2 illustriert die beschriebenen drei Schritte zur Freilegung der arteriellen Gefäßstrukturen.

Zwar gelingt durch eine DSA eine gut kontrastierte Darstellung der Gefäßverläufe, allerdings ergeben sich Limitationen aufgrund des zweidimensionalen Charakters. Dazu zählen hauptsächlich Gefäßüberlappungen, eine Perspektivenverkürzung der Gefäße und variable Vergrößerungen unterschiedlicher Regionen [GCM⁺04]. Damit tatsächlich alle existierenden Aneurysmen detektiert werden können, wären mehrere DSA Aufnahmen notwendig,

⁹ Die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Ruptur bei unbehandelten Aneurysmen steigt sogar auf 20% nach 2 Wochen und auf 50% nach 6 Monaten [ERS88].

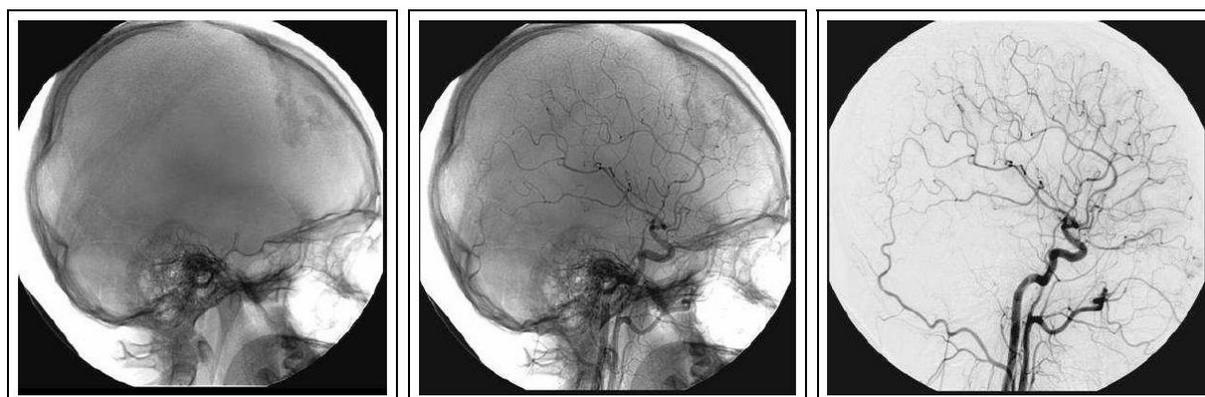


Abb. 3.2: Illustration des Ablaufs einer digitalen Subtraktionsangiographie: Aufnahme des Maskenbildes (links), Kontrastmittelinjektion mit anschließender Füllungsbildaufnahme (mitte), Subtraktion der Aufnahmen zur Freistellung der kontrastierten Blutgefäße (rechts) [SJ07].

wodurch sich aufgrund von Kontrastmittelmenge und ionisierender Strahlung eine höhere Belastung für den Patient ergeben würde.

Eine Weiterentwicklung des Verfahrens stellt die 3D Rotationsangiographie (3D-DSA) dar. Durch sie gelingt eine erheblich bessere Visualisierung des pathologischen Bereichs und der angrenzenden Gefäßanatomie. Dabei besitzt insbesondere die Charakterisierung des Halses, der Form und der Größe eines Aneurysmas eine hohe Bedeutung [vRSdG⁺08]. Die Bildakquise erfolgt im Gegensatz zur ursprünglichen DSA durch eine Hochgeschwindigkeitsrotation und -translation des C-Arms um die gewünschte Region. Dabei werden Projektionsbilder aus unterschiedlichen Winkeln aufgenommen, sodass sich ein dreidimensionaler Datensatz ergibt. Mithilfe von volumetrischen Rekonstruktionsalgorithmen kann das kontrastierte Gefäßvolumen generiert und von einer beliebigen Ansicht betrachtet werden. Dabei weisen klinische Bildgebungen eine räumliche Auflösung von $512 \times 512 \times 256$ Schichten¹⁰ mit einer Voxelgröße von etwa $0,5 \times 0,5 \times 0,5$ mm auf. Auflösungen bis zu 0,25 mm Voxelkantenlänge können auf entsprechenden Geräten ebenfalls erreicht werden [KLMT07]. Trotz der verbesserten Möglichkeit der Planung chirurgischer und endovaskulärer Interventionen, kann jedoch gerade bei komplexen intrakraniellen Aneurysmen nicht stets die exakte Anatomie des Halses und kleiner angrenzender Gefäße visualisiert werden. Somit obliegt es in solchen Fällen der Erfahrung des behandelnden Arztes, welche Behandlung die patientenspezifisch beste darstellt.

¹⁰ Die Angabe der Schichten bezieht sich auf ein kartesisches Koordinatensystem mit den Komponenten x , y und z , wobei letztere parallel zur Körperachse ausgerichtet ist.

3.1.2 Computertomographie

Die computertomographische Angiographie (CTA) stellt ein weiteres minimal-invasives Verfahren zur Visualisierung zerebraler Blutgefäße dar und gilt als Goldstandard für die Identifikation, Lokalisierung und Quantifizierung einer SAB [WDF10; vGvD82]. Die Diagnose einer Blutung hängt dabei stark von der Menge des austretenden Blutes, dem Hämatokrit und dem Zeitpunkt der Messung ab. Innerhalb von 24 Stunden können 95% der SAB detektiert werden, wobei es nach wenigen Tagen unmöglich wird, ausgetretenes Blut mittels CTA zu erkennen [VRHV95].

Grundsätzlich erfolgt der Ablauf identisch zu einer herkömmlichen Computertomographie. Dabei wird der Patient unter Zugabe eines Kontrastmittels in axialer Richtung durch einen Scanner bewegt, während eine Röntgenquelle und der dazugehörige Detektor um 180° rotiert. Gleichzeitig werden unterschiedliche Intensitäten der Strahlung detektiert, die die verschiedenen Stoffeigenschaften repräsentieren. In einem zweiten Schritt erfolgt mithilfe eines gefilterten Rückprojektionsalgorithmus eine Rekonstruktion der eindimensionalen Profile in eine zweidimensionale Schicht. Multidetektor-CTs können bei nur einer Rotation bereits bis zu 320 Schichten aufnehmen. Folglich gelingt eine deutliche Senkung der Aufnahmezeit, Strahlenaussetzung und benötigten Kontrastmittelmenge und es können wie bei der 3D-DSA Volumendatensätze rekonstruiert werden, die die Erkennung potentieller Gefäßerkrankungen signifikant unterstützt [Gas14]. Außerdem bedeutete die Entwicklung der Mehrfachreihendetektion für die Computertomographie eine enorme Verbesserung hinsichtlich der Darstellung kleiner Blutgefäße und intrakranieller Aneurysmen, sodass sich bessere Diagnostikergebnisse für die Gefäßausackungen einstellen. Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Positiv- und Negativvorhersagen mit Multidetektor-CTs bei 99% beziehungsweise 95,2% lagen [WUC⁺03].

Die aus einem CT-Scan resultierenden Schichten enthalten Intensitäten, die den Absorptionswerten der gescannten Strukturen entsprechen. Dabei wird für die Quantifizierung die Einheit Hounsfield (HU) verwendet, wobei sich Werte zwischen -1000 (Luft) und +1000 einstellen können (Knochen). Da Blut einen HU Wert von circa 40 besitzt, lässt es sich nicht eindeutig vom umliegenden Gewebe differenzieren. Durch die Verwendung eines Kontrastmittels hingegen, das den HU Wert auf ein knochenähnliches Level verschiebt, kann eine Identifikation des Gefäßlumens erzielt werden.

Limitationen der CTA ergeben sich zum einen hinsichtlich des verfügbaren Messraums. Aufgrund der Bauart herkömmlicher Scanner können zum Teil übergewichtige Personen das Verfahren nicht nutzen. Des Weiteren existiert eine maximale örtliche Auflösung von

etwa 0,35 mm Voxelkantenlänge bei 512x512x256 Schichten. Außerdem ist klar herauszustellen, dass jodhaltiges Kontrastmittel zum Einsatz kommt und Strahlenbelastung für den Patienten existiert. Nichtsdestotrotz wird die CTA aufgrund der genannten Vorteile, der hohen Verfügbarkeit und der kurzen Messdauer im klinischen Alltag vielfältig für die Visualisierung intrakranieller Aneurysmen eingesetzt [WKPF07b]. Ein herkömmlicher Scanner und beispielhafte Bilddaten sind zur Veranschaulichung in Abbildung 3.3 dargestellt.

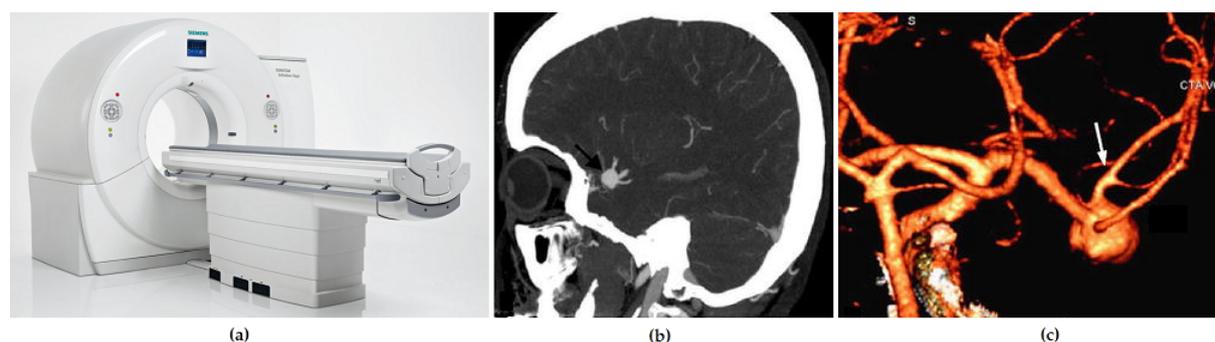


Abb. 3.3: (a) Beispiel eines modernen Computertomographen von Siemens Healthcare (SOMATOM[®] Definition Flash) [Hea14], (b) zweidimensionale CTA-Aufnahme eines intrakraniellen Aneurysmas, (c) dreidimensionale Rekonstruktion der kontrastierten Hirngefäße zur verbesserten Visualisierung [ALW⁺06].

3.1.3 Magnetresonanztomographie

Neben den zuvor beschriebenen Methoden zur medizinischen Bildgebung findet zunehmend die Magnetresonanztomographie (MRT) Anwendung, um zerebrale Aneurysmen zu visualisieren und in der Folge deren Status zu charakterisieren. Dabei wird im Gegensatz zur CTA keine ionisierende Strahlung verwendet, sondern der Drehimpuls von Wasserstoffatomkernen¹¹ genutzt, um zwischen verschiedenen Strukturen zu unterscheiden. Dieser wird als Spin bezeichnet und weist eine Magnetisierung mit einem zufällig ausgerichteten Magnetisierungsvektor \mathbf{m}_{spin} auf. Durch Anlegen eines starken magnetischen Feldes B_0 erfahren die Atomkerne eine Ausrichtung entsprechend des Feldvektors \mathbf{m}_0 (siehe Abbildung 3.4). Dabei weisen klinische MR-Scanner eine Feldstärke von 1,5 Tesla beziehungsweise 3 Tesla auf und im Forschungsbereich finden Geräte mit 7 Tesla und sogar 12 Tesla Anwendung¹². Aufgrund der Ausrichtung wird durch die Kerne eine longitudinale Magnetisierung in Richtung \mathbf{m}_0 erzeugt, wobei diese eine Schwingung

¹¹ Wasserstoff ist im menschlichen Gewebe am häufigsten vorhanden.

¹² Das Magnetfeld der Erde besitzt eine Feldstärke von 30 μT am Äquator und 60 μT an den Polen.

mit der sogenannten Larmorfrequenz durchführen. Durch das Aufbringen eines hochfrequenten, zum statischen Magnetfeld B_0 senkrecht verlaufenden Wechselfeldes, findet eine Auslenkung der ausgerichteten Atomkerne statt, sodass sich eine transversale Magnetisierung einstellt. Diese rotierende Transversalmagnetisierung induziert in einer Messspule eine nachweisbare Wechselspannung. Nach dem Abschalten der transversalen Radiofrequenz orientieren sich die Wasserstoffkerne wieder am statischen Magnetfeld, wobei die Relaxation je nach Gewebestruktur unterschiedliche Abklingzeiten aufweist. Diese werden wiederum von den Empfängerspulen des Scanners gemessen und ermöglichen aufgrund der Signalstärke eine Differenzierung der existierenden Regionen. Mithilfe einer Fourier-Transformation werden abschließend die gemessenen Signale räumlich zugeordnet und in Grauwertintensitäten umgewandelt, sodass sich ein zweidimensionales Schichtbild ergibt [HBL12]. Durch die Aneinanderreihung mehrerer Schichten kann äquivalent zur 3D-DSA und CTA ein Volumenmodell erzeugt werden. Übliche klinische Auflösungen bei 512x512x256 Schichten betragen 0,7x0,5x0,9 mm Voxelkantenlänge, können allerdings in Forschungsgeräten auf beispielsweise 0,26x0,26x0,3 mm erhöht werden [BSJ⁺13].

Bei vaskulären Anwendungen kann eine Verbesserung des Verfahrens durch die Nutzung eines Kontrastmittels erzielt werden. Dies erfordert allerdings einen minimalinvasiven Eingriff. Eine weitere Möglichkeit zur verbesserten Visualisierung der arteriellen Gefäßstrukturen bildet die Time-of-Flight-Sequenz (ToF). Diese nutzt den Umstand, dass die Wasserstoffatome im strömenden Blut deutlich ungesättigter sind als im statischen umliegenden Gewebe und eine stärkere longitudinale Magnetisierung aufweisen. Folglich stellt sich außerhalb der Gefäße eine deutlich schnellere Relaxation ein und das Blut emittiert ein stärkeres Signal [SLRL02]. In Bereichen niedriger Strömungsgeschwindigkeiten, wie zum Beispiel bei sehr großen Aneurysmen, können bei diesem Ansatz allerdings Bildartefakte entstehen, da sich ein zu geringer Kontrast zum angrenzenden Gewebe einstellt. Für Patienten mit einer akuten SAB ist die Verwendung eines MRTs als eher ungeeignet einzustufen, da diese in der Regel nicht für die gesamte Messzeit bewegungslos bleiben können. Deshalb stellt die CTA für solche Fälle die Methode erster Wahl dar. Das MRT wird stattdessen eher eingesetzt, wenn sich bei Patienten nach einer SAB ein negatives Angiogramm ergibt und die Ursache beispielsweise in einem thrombosierten Aneurysma gesehen werden kann [WDF10]. Auch für Verlaufskontrollen nach endovaskulären Therapien (siehe Kapitel 2.2.3) eignet sich ein MRT aufgrund des nichtinvasiven und strahlungsfreien Charakters. Somit wird die ToF-Sequenz insbesondere verwendet, um rezidivierende Aneurysmen zu detektieren, die eine erneute endovaskuläre Behandlung benötigen [PDB⁺06; WKPF07a]. Dabei hängt die Genauigkeit allerdings stark davon ab,

wie die Rohbilder prozessiert und anschließend interpretiert werden. Auch die Aneurysmagröße besitzt eine große Bedeutung, denn Aneurysmen mit einem Durchmesser, der mehr als 6 mm beträgt, werden zu 95% detektiert [ASG⁺97]. Als kritischer Durchmesser gilt bei heutigen, im klinischen Alltag verwendeten MR-Scannern ein Wert von 3 mm, da unterhalb dessen kaum verlässliche Ergebnisse erzielt werden können [WDF10].

Zusammenfassend können dem beschriebenen bildgebenden Verfahren die folgenden Vor- und Nachteile zugeordnet werden. Die Abwesenheit von Röntgenstrahlung und nachweislich fehlenden Langzeiteffekten besitzen einen hohen Stellenwert. Auch die Möglichkeit einer nichtinvasiven Anwendung (außer bei kontrastverstärkter MRT) erhöht die Attraktivität des Verfahrens zusätzlich. Zwar existiert im Vergleich zur CTA nur ein schwacher Kontrast bei knöchernen Strukturen, dafür zeichnet sich die MRT allerdings durch eine erhebliche bessere Kontrastierung der Weichteilbereiche (Gewebe, Organe) aus. Die räumliche Auflösung klinischer Scanner limitiert die Anwendung für kleine Aneurysmen. Des Weiteren weist die Methode zum Teil lange Scanzeiten auf, die es dem Patienten erschweren, kontinuierlich Bewegungen zu unterdrücken. Auch die Verwendung eines starken Magnetfeldes führt zu Einschränkungen, da Personen mit Herzschrittmachern oder Metallen im Körper für eine Messung nicht zugelassen werden dürfen [HAT⁺94]. Abschließend muss herausgestellt werden, dass sich aufgrund der Methodik Bildartefakte einstellen können, die im Vergleich zur CTA häufiger auftreten. Dazu zählen hauptsächlich Bewegungs- und Flussartefakte, die beispielsweise durch Atmung und Gebiete langsamer Strömungsgeschwindigkeiten verursacht werden.

3.1.4 Sonographie

Bei der Sonographie werden Ultraschallwellen genutzt, um unterschiedliche Strukturen im menschlichen Körper zu visualisieren. Dazu zählen beispielsweise das Gewebe, Muskeln, Organe oder Blutgefäße. Neben der reinen Darstellung kann zusätzlich die Blutflussrichtung und -intensität gemessen werden, wobei darauf gesondert in Kapitel 3.2.2 eingegangen wird.

Grundsätzlich gliedert sich die Bilderzeugung durch Ultraschall (US) in die nachfolgenden Schritte. Die Anregung der Schallwellen, die im Bereich zwischen 1 und 40 MHz liegen, erfolgt durch die Nutzung des umgekehrten Piezo-Effekts. Somit können Messungen in Echtzeit erfolgen und neben den Strukturen selbst auch deren Bewegungen dargestellt werden. Bei der Wahl der anzuwendenden Frequenz muss stets zwischen der räumlichen Auflösung und der Eindringtiefe abgewogen werden. Niedrige Frequenzen er-

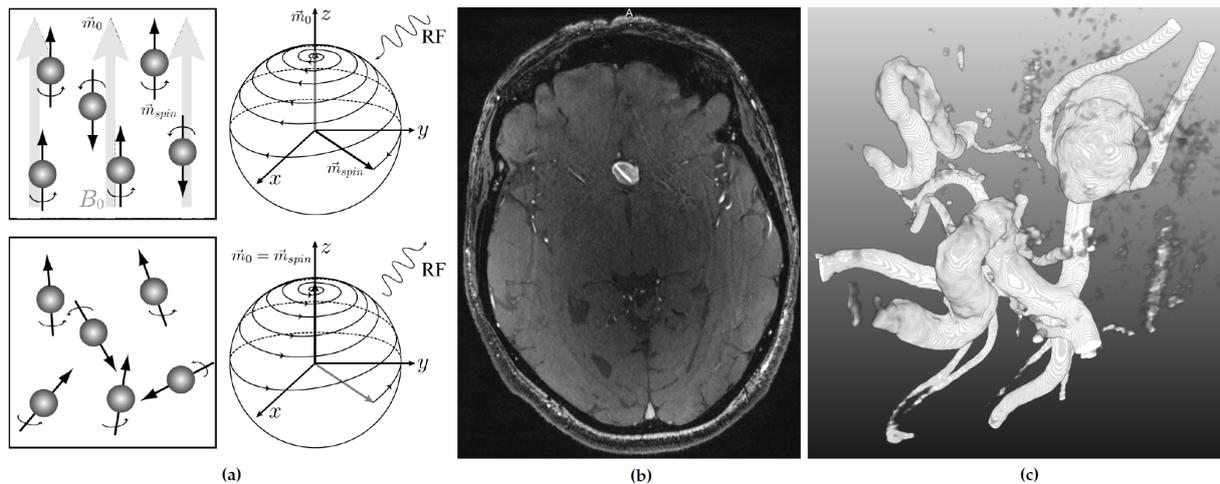


Abb. 3.4: (a) Grundprinzip der Magnetresonanztomographie: Durch Anlegen eines konstanten Magnetfelds richten sich Wasserstoffatomkerne an diesem aus. Eine transversale Magnetisierung führt zu einer Auslenkung, wobei nach dem Abschalten der externen Radiofrequenz charakteristische Relaxationszeiten in Abhängigkeit von der jeweiligen Struktur emittiert werden [HBL12], (b) Schichtaufnahme eines MR-Scans mit hohem Weichteilkontrast und der Darstellung eines intrakraniellen Aneurysmas, (c) Initiale Segmentierung mit hohem Rauschen in den Bilddaten und der Existenz von Verschmelzungs- und Durchspülungsartefakten.

zeugen geringere Auflösungen, können aber aufgrund der höheren Wellenlänge tiefer in das zu untersuchende Objekt eindringen. Bei hohen Frequenzen stellt sich das gegenteilige Verhalten ein. Die sich ausbreitenden Wellen erfahren im durchdrängten Material je nach dessen Dichte verschiedene Impedanzen. Insbesondere an Grenzflächen zwischen zwei unterschiedlichen Strukturen erfolgt eine starke Reflektion des Schalls. Die reflektierten Schallwellen werden teilweise wieder empfangen und abschließend interpretiert. Dabei wird jedes Signal hinsichtlich der Durchlaufzeit, Eindringtiefe und Magnitude analysiert und als Grauwert codiert [GCS09], sodass sich ein zweidimensionales Abbild ergibt. Durch die Aneinanderreihung mehrerer 2D-Sequenzen können zusätzlich dreidimensionale Aufnahmen akquiriert werden.

Das Verfahren zeichnet sich sowohl durch seine schnelle und sichere Anwendung, als auch durch die verhältnismäßig günstige Anschaffung in Kombination mit geringen Folgekosten aus. Außerdem kann die höchste Auflösung der bildgebenden Verfahren erzielt werden, wenn sich der zu untersuchende Bereich nah am Schallkopf befindet. Im Gegensatz zu röntgenbasierten Bildgebungsverfahren sind des Weiteren keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen bekannt. Den genannten Vorteilen stehen jedoch signifikante Nachteile gegenüber, die die Anwendung von US hinsichtlich der Detektion von Gefäßerkrankungen

beträchtlich einschränkt. Dazu zählt hauptsächlich die Tiefenabhängigkeit der örtlichen Auflösung. Außerdem kann zu einem Zeitpunkt nur ein verhältnismäßig kleines Gebiet fokussiert werden. Des Weiteren ist die Bildqualität und -interpretation stark von der Erfahrung des jeweiligen Anwenders abhängig. Somit können keine verlässlichen Aussagen zur Sensitivität getroffen werden. Auch der Einfluss von Rauschen auf die Signalübertragung ist nicht vernachlässigbar. Insbesondere bei zerebralen Problemstellungen, bei denen die Schallwellen zunächst die knöcherne Schädelstruktur durchdringen müssen und somit signifikante Streuungen erfahren, treten Ungenauigkeiten hinsichtlich der Abbildungsqualität auf.

Aufgrund der aufgeführten Eigenschaften wird die Sonographie im Zusammenhang mit intrakranieller Visualisierung nicht eingesetzt. Lediglich bei der Quantifizierung des Blutflusses ergeben sich Anwendungsfelder, die im weiteren Verlauf der Arbeit adressiert werden.

3.1.5 Vergleich bildgebender Verfahren

Nachdem auf die bedeutendsten bildgebenden Verfahren eingegangen wurde, erfolgt abschließend ein tabellarischer Vergleich unter Berücksichtigung relevanter Kriterien (siehe Tabelle 3.1). Dieser zeigt auf, dass jedes Verfahren individuelle Vorteile aufweist und folglich für spezifische Anwendungen genutzt werden kann.

Tabelle 3.1: Gegenüberstellung der in dieser Arbeit Anwendung findenden Bildgebungsverfahren.

Kriterium	DSA	CTA	MRT	US
minimalinvasiv	+	+	– (+)	–
ionisierende Strahlung	–	–	+	+
Messzeit	+	+	–	+
kostengünstig	+/-	+/-	-	+
Flussmessung	–	–	+	+
Auflösung [mm]	0,3	0,35	0,7	frequenzabhängig
Anwendungsfeld	vaskulär	alle Körperteile	Weichgewebe, kardiovaskulär	kardiovaskulär, Schwangerschaft

3.2 Flussmessung

Neben der Möglichkeit, nichtinvasive Techniken für die Darstellung von intrakraniellen Gefäßverläufen zu nutzen, können zusätzlich Flussinformationen akquiriert werden. Dabei handelt es sich um die Geschwindigkeitsmessungen, die entweder zweidimensional in einer Ebene, dreidimensional in einem begrenzten Volumen oder vierdimensional unter Berücksichtigung der zeitlichen Komponente erfolgen. Eine Beschreibung verschiedener Flussmessungsansätze, die in dieser Arbeit Anwendung finden, erfolgt in den kommenden Teilkapiteln.

3.2.1 Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie

Wie bereits in Kapitel 3.1.3 angedeutet, kann die Magnetresonanztomographie auch für die Messung von zeitabhängigen Blutflussinformationen verwendet werden. Zwar können durch Bewegungen, die beispielsweise durch das Atmen eines Patienten verursacht werden, Bildartefakte entstehen, im Falle der Flussmessung wird sich allerdings die Bewegungssensitivität eines MRTs zunutze gemacht. Dieses Verfahren wird als Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie bezeichnet und aufgrund der Berücksichtigung der drei räumlichen Geschwindigkeitsrichtungen und der zeitlichen Komponente mit 4D PC-MRI abgekürzt.

Grundlage bildet der zuvor beschriebene Drehimpuls der Wasserstoffatomkerne im Gewebe und dem strömenden Blut. Nach dem Anlegen eines konstanten Magnetfeldes B_0 richten sich die Kerne entsprechend aus, rotieren allerdings an jedem Ort mit identischer Larmor-Frequenz um \mathbf{m}_0 . Durch eine Variation des Magnetfeldes erfahren diese jedoch räumlich unterschiedliche Feldstärken und es ergeben sich verschiedene Larmor-Frequenzen [MFK⁺12]. Diese Variation gelingt, indem zum konstanten Ausgangsfeld ein bipolares Gradientenfeld addiert wird. Dabei werden eine positive und eine negative Amplitude im ständigen Wechsel angewendet. Durch das positive Gradientenfeld ergibt sich zunächst eine Phasenverschiebung der bewegten und der festen Atomkerne. Der darauf folgende negative Gradient führt die Phasenverschiebung der stationären Kerne wieder in ihren Ursprungszustand zurück. Bei den strömenden Wasserstoffatomen bleibt jedoch eine Phasenverschiebung erhalten, die als entsprechende Geschwindigkeit interpretiert werden kann. Dabei wird die emittierte Radiofrequenz von Empfängerspulen für jede Raumrichtung aufgenommen und mithilfe einer Fourier-Transformation weiterverarbeitet. Das

Grundprinzip des Verfahrens ist in Abbildung 3.5 verdeutlicht.

In diesem Zusammenhang ist herauszustellen, dass aus jeder PC-MRI Messung ein Magnituden- und drei Phasenbilder erzeugt werden. Die Magnitude enthält dabei die Graustufen aller anatomischen Strukturen mit den kontrastierten Gefäßverläufen und die Phasenbilder beschreiben die Intensitäten, die jeweils die Strömungsgeschwindigkeiten in allen Raumrichtungen ausdrücken. Statisches Gewebe wird als grau dargestellt, wobei der Blutfluss in Abhängigkeit von der Strömungsrichtung (heller oder dunkler) erscheint. Eine besondere Bedeutung wird dem velocity-encoding Parameter (*vinc*) zugeordnet, da durch ihn die Stärke und die Dauer der bipolaren Gradienten festgelegt werden [LMLG02]. Dieser muss vor der Messung durch den Anwender definiert werden und beschreibt die maximal zu erwartende Strömungsgeschwindigkeit im betrachteten Gebiet. Treten jedoch höhere als zuvor erwartete Geschwindigkeiten auf, ergibt sich ein Phasensprung, da die Messung nur Phasenverschiebungen im Bereich von -180° bis 180° durchführt. Dieses Phasensprungartefakt kann anschließend durch das Addieren von 2π zu den anderen Geschwindigkeiten korrigiert werden, sodass sich alle Werte in einer Phase befinden. Phasensprünge hätten anfänglich durch die Wahl eines hohen *vinc* vermieden werden können, allerdings vergrößert sich das Rauschen mit höherem *vinc*, was zu Ungenauigkeiten in den Messungen niedrigerer Geschwindigkeiten führt. Eine weitere Quelle für Artefakte stellt die Phasenverzerrung dar, die sich aufgrund von Inhomogenitäten im Magnetfeld oder den Wirbelströmen einstellen kann [HFS⁺11]. Dabei können geringfügige lokale Abweichungen zu signifikanten Fehlern in der Messung integrierter Größen, wie des zeitlich variablen Volumenstroms führen. Als letzte Ursache für Messabweichungen bei der PC-MRI ist die Tatsache zu nennen, dass das Verfahren einem allgemeinen Grundrauschen unterliegt. Dieses wird im *Signal-to-Noise-Ratio* (SNR) berücksichtigt, wobei ein höheres SNR durch die Senkung des *vinc* und die Erhöhung der Magnetfeldstärke B_0 erreicht wird.

Durch die Verwendung von Scannern, die über eine hohe magnetische Feldstärke verfügen, können örtliche Auflösungen von $0,75 \times 0,75 \times 0,8$ mm bei $256 \times 256 \times 64$ Schichten realisiert werden [MKE11]. Somit gelingt neben der Flussmessung in den verhältnismäßig großen herznahen Gefäßen auch die Strömungsbeschreibung in intrakraniellen Arterien. Mithilfe eines EKG-Triggers¹³ kann die Messung mehrerer kardialer Zyklen genutzt werden, um einen repräsentativen Herzschlag zeitlich aufzulösen. Dabei werden bis zu 25 Zeitschritte aufgezeichnet, was etwa einer zeitlichen Auflösung von 50 ms entspricht [MFK⁺12]. Es sollte jedoch stets berücksichtigt werden, dass höhere räumliche und zeitliche Auflösungen

¹³ Ein Elektrokardiogramm zeichnet die elektrischen Aktivitäten der Herzmuskulatur auf.

zum Teil beträchtliche Verlängerungen der Messzeiten erfordern. Im Zusammenhang mit der benötigten Ruhelage sollten jedoch lange Messzeiten keinem Patienten oder Probanden zugemutet werden.

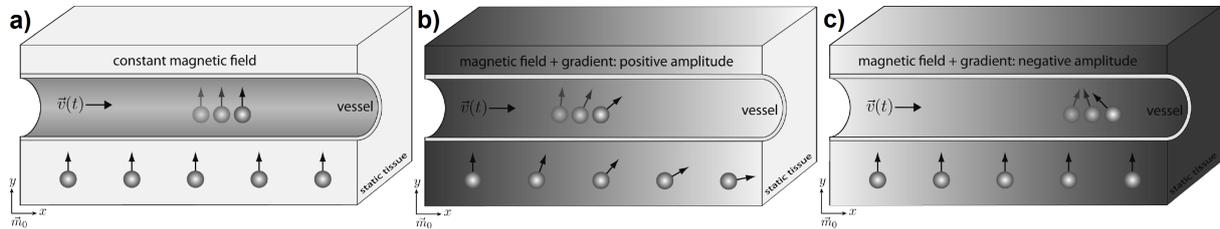


Abb. 3.5: Schematische Darstellung des Prinzips der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie. (a) Bei einem konstanten Magnetfeld B_0 richten sich alle Wasserstoffatomkerne identisch aus. (b) Durch Hinzufügen eines positiven Gradientenfeldes erfolgt eine Phasenverschiebung in Gradientenrichtung, die durch das anschließende negative Gradientenfeld im statischen Gewebe aufgehoben wird, jedoch im strömenden Gebiet entsprechend der Flussgeschwindigkeit verbleibt (c) [LMLG02].

3.2.2 Doppler Ultraschall

Neben der Verwendung von PC-MRI zur nichtinvasiven Quantifizierung von Blutfluss kann außerdem das in Kapitel 3.1.4 beschriebene Ultraschallverfahren eingesetzt werden, wobei sich für die Flussgeschwindigkeitsmessung der Doppler-Effekt zunutze gemacht wird. Zwar können mithilfe von Doppler-US keine dreidimensionalen Informationen akquiriert werden, allerdings gelingt die Messung der Geschwindigkeitsmagnitude und -richtung.

Der Doppler-Effekt basiert auf einer Frequenzverschiebung, die auftritt, sobald eine Relativbewegung zwischen dem Sender und dem Empfänger einer Welle stattfindet. Eine Frequenzerhöhung stellt sich ein, sobald sich ein Objekt auf die Signalquelle zubewegt und bei einer Entfernung desgleichen sinkt die entsprechende Frequenz. Bezogen auf hämodynamische Flussmessungen stellt die Signalquelle der US-Kopf dar und die sich im Blut befindlichen Erythrozyten reflektieren die Schallwellen in Abhängigkeit von ihrer Strömungsgeschwindigkeit und Strömungsrichtung. Das aus dem Vergleich zwischen gesendeter und empfangener Frequenz resultierende Vorzeichen gibt darüber Aufschluss, in welche Richtung die Bewegung stattfindet. Dabei wird mit farbcodierter Doppler-Sonographie indiziert, ob das Fluid zum Schallkopf strömt (rot) oder von diesem weg (blau). Die quantitative Berechnung der lokalen Blutgeschwindigkeit ergibt sich aus der tatsächlichen Frequenzverschiebung. Dies geschieht allerdings unter Einbeziehung des

Winkels zwischen den Schallwellen und der tatsächlichen Bewegungsrichtung [GCS09]. Die Genauigkeit des Doppler-US wird signifikant durch den Winkel zwischen den emittierten Schallwellen und der sich bewegenden Blutströmung beeinflusst. Finden Messungen bei Winkeln $> 60^\circ$ statt, können Überschätzungen der Spitzengeschwindigkeiten um 25% die Folge sein [Gas14]. Des Weiteren unterliegt die Methode einer Rückstreuung der Schallwellen, die sich negativ auf die Qualität der Messergebnisse auswirkt. Auch der Umstand, dass die Wellen beim Durchdringen des Schädelknochens stärkeren Einflüssen als bei Weichteilgewebe unterliegen, limitiert die Blutflussmessung in zerebralen Gefäßregionen.

Aus den genannten Gründen eignet sich dieses Verfahren der nichtinvasiven Flussmessung somit nur für ein begrenztes Anwendungsfeld und lediglich, wenn die Durchführung durch Personen erfolgt, die über einen großen Erfahrungsschatz verfügen.

3.2.3 Particle Image Velocimetry

Einen gänzlich anderen Ansatz, als die bisher beschriebenen Methoden zur Flussquantifizierung bildet die *Particle Image Velocimetry* (PIV), deren experimenteller Aufbau in Abbildung 3.6 (links) schematisch dargestellt wird. Dieses optische Laserschnittverfahren erfasst im Gegensatz zur PC-MRI und dem Doppler US den Fluss nicht in vivo sondern lediglich in vitro, zeichnet sich jedoch durch eine signifikant höhere zeitliche und räumliche Auflösung durch die Verwendung einer Hochgeschwindigkeitskamera (3) aus. Die Messungen erfolgen dabei in Phantommodellen (4) der zu untersuchenden Objekte, die aus transparentem Silikon gefertigt werden. Für die Realisierung realitätsnaher Strömungsbedingungen wird eine Peristaltik- oder Kolbenpumpe (8) verwendet, die zeitabhängige Volumenströme durch variable Querschnittsveränderungen des Schlauchsystems generieren kann. Da dies extern erfolgt, befindet sich das zu befördernde Fluid in keinem direkten Kontakt zur Pumpe. Die Kontrolle der sich einstellenden Volumenströme kann für jeden kardialen Zyklus grafisch durchgeführt werden (7). Das für die Messungen verwendete Medium muss besonderen Bedingungen unterliegen. Zum einen ist es notwendig, dass es die physikalischen Eigenschaften von Blut mit bestmöglicher Übereinstimmung reproduziert. Dabei muss sowohl die Dichte, als auch die scherspannungsabhängige Viskosität angepasst werden. Zum anderen besitzt die Anpassung des Reflexionsindex eine hohe Wichtigkeit, um qualitativ hochwertige Messungen zu sichern. Gelingt dies nicht, kommt es zu Streuungen des Laserschnitts (2) an der Grenzfläche zwischen Silikonmodell und Fluid und folglich zu einer mangelhaften Fokussierung. Am

Ausströmrand wird der zeitlich variable Druck mithilfe eines Sensors (10) ermittelt, bevor sich das Kunstblut erneut im Reservoir (9) sammelt. Ein mit dem Kamerasystem verbundener Computer speichert die aufgenommenen Bilddaten und ermöglicht die anschließende Verarbeitung zur Ermittlung der existierenden Geschwindigkeitsfelder.

Das Messprinzip selbst basiert auf der Erfassung von Lichtreflektionen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera. Dazu werden dem transparente Kunstblut fluoreszierende Tracer-Partikel hinzugefügt, die einen Durchmesser von etwa $10 \mu\text{m}$ besitzen und somit die Strömung nicht beeinflussen. Passieren die Partikel den durch eine konkave und eine bikonvexe Linse aufgespannten Laserlichtschnitt, werden in kürzesten Zeitabständen mit bis zu 5400 Hz Bilderreihen akquiriert [RBN⁺13]. Diese enthalten ausschließlich die illuminierten Partikel und durch die Anwendung von Kreuzkorrelationsalgorithmen können die Geschwindigkeitsbeträge und -richtungen der Vektoren berechnet werden [TYF07] (siehe Abbildung 3.6). Folglich gelingt jedoch lediglich die Messung der Geschwindigkeitskomponenten innerhalb der aufgespannten Ebene und die Charakterisierung dreidimensionaler Effekte kann nur durch wiederholte Messungen an unterschiedlichen Bereichen des Strömungsgebiets realisiert werden.

Bei der Wahl der Partikel sollte berücksichtigt werden, dass sie eine annähernd identische Dichte zum Trägermedium aufweisen, um sich nicht aufgrund der Schwerkraft abzusetzen. Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Experimenten wurden Rhodamin B Partikel verwendet, die eine Dichte von etwa $\rho = 1510 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ besitzen. Auch der Konzentration der Partikel im Fluid wird ein signifikanter Einfluss auf die Messergebnisse zugeordnet. Bei zu wenigen Partikeln besteht die Gefahr, dass das Strömungsverhalten nicht realitätstreu abgebildet wird. Im Gegensatz dazu kann eine zu hohe Partikelkonzentration zu einer Strömungsbeeinflussung führen und Probleme bei der anschließenden Partikelkorrelation verursachen.

Neben der beschriebenen zweidimensionalen Geschwindigkeitsmessung kann außerdem eine Berücksichtigung der dritten Raumrichtung erfolgen, indem mehrere Kamerasysteme zum Einsatz kommen. In diesem Zusammenhang ist eine hochwertige Kalibrierung ausschlaggebend für die Qualität der gemessenen Geschwindigkeitsfelder.

3.3 Aufbereitung digitaler Bilddaten

Nachdem mithilfe bildgebender Verfahren Messungen im zu untersuchenden Gefäßbereich durchgeführt wurden, ergeben sich zweidimensionale Schichtdaten in einem standardisier-

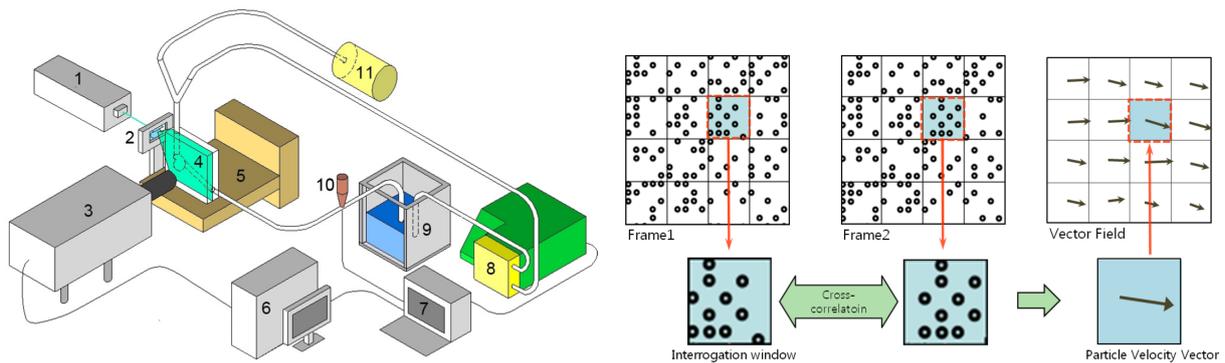


Abb. 3.6: Schematischer Messaufbau zur Messung mittels optischer Laserschnittverfahren (links): (1) Dauerstrichlaser, (2) Streuungslinse, (3) Hochgeschwindigkeitskamera, (4) Phantommodell, (5) Gestell, (6) Aufnahme-Computer, (7) Kontrolleinheit des stationären Signals, (8) Peristaltik- oder Kolbenpumpe, (9) Kunstblutreservoir, (10) Druckmesssensor, (11) Windkessel [RBN⁺13], Kreuzkorrelation basierend auf zwei aufeinanderfolgenden Laserschnittaufnahmen (rechts) [CKC⁺11].

ten Format¹⁴. Für die Fortsetzung der nachfolgenden Prozessschritte und im Speziellen die Erzeugung dreidimensionaler Strömungssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen ist die Generierung eines Oberflächenmodells der zu untersuchenden Gefäßerkrankung notwendig. Hierbei ist herauszustellen, dass die Geometrierzeugung nicht mithilfe einer herkömmlichen CAD-Vorgehensweise, wie beispielsweise auf Basis technischer Zeichnungen, gelingt, sondern einem auf medizinische Bilddaten zugeschnittenen Ablauf folgt. Dazu werden verschiedene Segmentierungs- und Rekonstruktionsansätze erläutert und deren Möglichkeiten und Einschränkungen herausgestellt.

3.3.1 Segmentierung

Das Ziel der Segmentierung stellt eine deutliche Abgrenzung verschiedenartiger Strukturen innerhalb des aufgenommenen Schichtdatensatzes dar. In Bezug auf die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen handelt es sich um das intrakranielle Gefäßnetzwerk und potentiell existierende Gefäßerkrankungen. Somit dient die Segmentierung der Freisetzung des Gefäßlumens vom umliegenden Gewebe. Grundlage des Verfahrens bildet, das kontrastierte Blut, sodass keine Informationen über die umschließenden Wandeigenschaften in die Methodik einfließen. Da die auf diesem Wege erzeugte Geometrie einen hohen Einfluss auf die im Anschluss stattfindende Strömungssimulation besitzt, wird der Segmentierung eine besondere Wichtigkeit zugeordnet [TCS⁺10].

¹⁴ Die Bilddaten werden als DICOM-Datensatz für die Weiterverarbeitung gespeichert.

Im Allgemeinen besitzt die Qualität der zugrundeliegenden Bilddatensätze einen signifikanten Einfluss auf das individuelle Segmentierungsergebnis. So können beispielsweise aufgrund von Minimalbewegungen des Patienten Unschärfen in den Aufnahmen entstehen, die eine weitere Prozessierung erschweren. Eine zusätzliche Problematik ergibt sich aufgrund des Partialvolumeneffekts, der in seinem Ausmaß von der durch das Messverfahren zugrunde gelegten Schichtdicke abhängt. Folglich können Strukturen, die eine räumliche Nähe zueinander aufweisen, als zusammengehörig interpretiert werden, obwohl sie durch physische Barrieren abgegrenzt sind. Dieses Phänomen wird als Verschmelzungsartefakt bezeichnet und bedarf einer manuellen und zum Teil zeitlich sehr umfangreichen Nachbearbeitung. Ein gegenteiliges Phänomen entsteht bei unzureichender Kontrastierung des Gefäßlumens zum umliegenden Gewebe. Zum einen tritt dieser Effekt auf, wenn das injizierte Kontrastmittel aufgrund der Morphologie oder der Strömungscharakteristik nicht jedes Gebiet im Gefäßinneren erreichen kann. Außerdem stellt sich ein schwacher Kontrast in Bereichen niedriger Blutflussgeschwindigkeiten ein, da keine klare Differenzierung zum benachbarten unbeweglichen Gewebe gelingt. Unter den genannten Bedingungen können sich Durchspülungsartefakte einstellen, die vorrangig in sakkulären Aneurysmen mit großen Durchmessern auftreten. In Abbildung 3.7 sind Beispiele für Verschmelzungs- und Durchspülungsartefakte enthalten, wobei jeweils eine repräsentative Schicht der CTA-Aufnahme und das resultierende dreidimensionale Segmentierungsergebnis dargestellt werden.

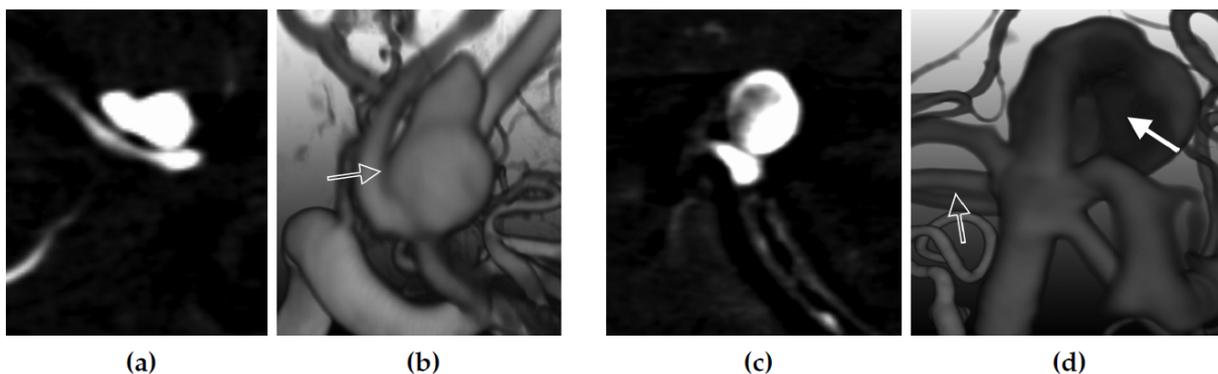


Abb. 3.7: Darstellung möglicher Bildartefakte, die sich aufgrund von Limitationen der bildgebenden Verfahren einstellen können. Der im zweidimensionalen CTA-Schichtbild (a) erkennbare Partialvolumeneffekt führt nach der Segmentierung des Aneurysmas (b) zu einem Verschmelzungsartefakt mit dem distalen Gefäßsegment. Bei unzureichender Kontrastmittelverbreitung (c) kann es zusätzlich zu Durchspülungsartefakten kommen, die in fehlerhaften Rekonstruktionen (d) resultieren. Die Artefakte sind jeweils durch Pfeile gekennzeichnet [Gas14].

Im Folgenden wird auf verschiedene Ansätze der Segmentierung eingegangen, wobei auf eine ausführliche Beschreibung der Methoden an dieser Stelle verzichtet wird¹⁵.

Intensitätsbasierte Methoden

Wie bereits in den Kapitel 3.1.1 bis 3.1.3 aufgezeigt, weisen die gemittelten Schichtdatensätze unterschiedliche Intensitäten auf, die die verschiedenen Strukturen charakterisieren. Die einfachste, schnellste und am häufigsten verbreitete Methode ist die Anwendung eines Schwellwertverfahrens. Dabei werden vom Nutzer mithilfe eines Histogramms oder einer Grauwertverteilung Grenzwerte definiert, die entsprechende Strukturen erhalten oder verwerfen. Da hierbei globale Grenzwerte definiert werden, ist das Verfahren sehr anfällig für die zuvor beschriebenen Bildartefakte. Des Weiteren unterliegt das *Thresholding* einer starken Grenzwertsensitivität, sodass sich in Abhängigkeit der vom Nutzer definierten Schwellwerte zum Teil Über- oder Unterschätzungen der tatsächlichen Gefäßdicken einstellen. Aufgrund der genannten Nachteile sind oftmals mehrere Segmentierungsversuche notwendig, um ein morphologisch sinnvolles Resultat zu erzielen.

Eine weitere intensitätsbasierte Methode stellt das *Region Growing* dar. Hierbei werden multiple Saatpunkte in Gefäßregionen platziert und mit deren Nachbarvoxeln verknüpft, bis ein deutlicher Intensitätssprung auftritt. Das Verfahren ist ebenfalls als sehr effizient anzusehen, jedoch genau wie die Schwellwertmethode anfällig für Rauschen und die genannten Bildartefakte. Eine Verbesserung der Segmentierungsergebnisse kann durch die Anwendung von lokal adaptiven *Region Growing*-Algorithmen [YR03] oder Wellenausbreitungsansätzen [QK01] erfolgen.

Explizit verformbare Modelle

Ein anderer Ansatz zur Segmentierung von Gefäßstrukturen wird bei sogenannten verformbaren Modellen verfolgt. Hier werden aktive Konturen eingesetzt, die mithilfe von parametrisierten Umrisen beschrieben werden [MT99]. Dazu wird zunächst manuell eine Initialkontur im entsprechenden Bildbereich definiert. Anschließend verändert sich diese Kontur iterativ, bis sie sich hinsichtlich ihrer geometrischen Form und den auftretenden Bildgradienten im Gleichgewicht befindet. Diese Methode basiert auf einer Subvoxelsegmentierung, wobei stufenartige Resultate vermieden und aufwendige Nachbear-

¹⁵ Eine umfangreiche Auseinandersetzung mit Gefäßsegmentierungsalgorithmen kann in [LABFL09] nachvollzogen werden.

beitungsprozesse reduziert werden können [Gas14]. Dem gegenüber steht allerdings die Abhängigkeit der Methoden von der initialen Konfiguration. Bei ungenügender Definition der Startkontur sind im weiteren Verlauf mehrere Neu-Parametrisierungen notwendig. Gleiches ist bei starken Topologieveränderungen in den Bilddaten nötig und kann zu unrealistischen Segmentierungsergebnissen führen. Abhilfe schaffen dabei adaptive Konturen, auf die in [MT99] näher eingegangen wird.

Implizit verformbare Modelle

Als Hauptvertreter einer impliziten Segmentierung ist das sogenannte *Level-Set*-Verfahren zu nennen, das sich durch eine hohe Variabilität auszeichnet [OF01]. Grundlage bildet eine Kontur, die mithilfe einer Skalarfunktion beschrieben wird. Diese resultiert aus der Platzierung von zwei Saatpunkten an den Enden der zu segmentierenden Gefäßstruktur. Durch die Ausbreitung zweier Wellen in Richtung der jeweiligen Punkte erfolgt eine Initialbeschreibung der Gefäßwände auf Basis von Ankunftszeiten [APB⁺08]. Mithilfe einer partiellen Differentialgleichung kann anschließend die zeitlich veränderliche *Level-Set*-Funktion berechnet und somit eine realitätsnahe Abgrenzung der Arterien vom umliegenden Gewebe erzielt werden.

Aufgrund der hohen Flexibilität hinsichtlich der zu segmentierenden Topologie erfreuen sich implizite Verformungsmodelle einer hohen Beliebtheit. Die fortgeschrittenen Algorithmen erfordern allerdings im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Verfahren einen beträchtlich höheren Rechenaufwand [TS10]. Zusätzlich ist für das Erzielen sinnhafter Ergebnisse eine sorgfältige Behandlung dieser Differentialgleichung in hohem Maße notwendig. Im Speziellen bei erhöhten lokalen Deformationen ist eine entsprechende Parametrisierung obligatorisch. Infolge dieser Problematik wurden Modifikationen entwickelt, die sich auf die Segmentierung von spezifischen Gefäßerkrankungen, wie beispielsweise intrakraniellen Aneurysmen, spezialisieren [BPVU⁺11; FNVV98].

Für die in dieser Arbeit untersuchten Gefäßmodelle intrakranieller Aneurysmen wurde das Softwarepaket MeVisLab 2.3 (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Germany) verwendet, da es viele Module zur Segmentierung beliebiger Eingangsdaten bereitstellt. Aufgrund vielfältiger Visualisierungsmöglichkeiten zeichnet sich MeVisLab durch eine hohe Benutzerfreundlichkeit aus und kann eine kontinuierliche Kontrolle der segmentierten Daten gewährleisten. Die Anwendung der benötigten Module wurde dabei in enger Kooperation durch die Arbeitsgruppe "Visualisierung" der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, geleitet durch Prof. Dr. Bernhard Preim, unterstützt.

3.3.2 Rekonstruktion

Nachdem die Segmentierung des zu untersuchenden Gefäßbereichs durchgeführt wurde, bedarf es der Erzeugung einer triangulierten Oberfläche zur finalen Beschreibung des Gefäßlumens. Dazu eignen sich unterschiedliche Rekonstruktionsansätze, auf deren detailliertes Eingehen an dieser Stelle verzichtet wird. Weiterführende Erläuterungen können aus [SNB⁺08; OBA⁺03; Blo94; WWL⁺10] entnommen werden.

Ein Standardverfahren stellt der sogenannte *Marching-Cubes*-Algorithmus dar, der auf einer binären Segmentierungsmaske oder dem Skalarfeld der entwickelten *Level-Set*-Funktion basiert. Dabei wird die auf Voxeln basierende Oberfläche zunächst mithilfe von kleinen Würfeln dargestellt. Im Anschluss erfolgt aufgrund der Vorgabe von Schwellwerten, wie die zu rekonstruierende Oberfläche jeden einzelnen Würfel durchschneidet. Verbesserungen hinsichtlich der Oberflächenglattheit, der Genauigkeit und der Dreiecksqualität werden durch quadratische anstelle von linearen Approximationen erreicht. Dies wird außerdem durch die Verwendung kleinerer Dreiecke in Regionen mit starken Topologieänderungen realisiert. Da Rekonstruktionsverfahren allerdings nicht in der Lage sind, die im Segmentierungsprozess auftretenden Bildartefakte zu berücksichtigen, ist bei einer Vielzahl von Datensätzen eine manuelle Nachbearbeitung notwendig. Dies bedarf eines hohen zeitlichen Aufwands und sollte nach Fertigstellung stets mit einem qualifizierten Mediziner auf Plausibilität überprüft werden.

Wie bereits erwähnt, zählen zu den am häufigsten auftretenden Oberflächenartefakten Verschmelzungen nah beieinanderliegender Gefäße, Löcher aufgrund von fehlerhafter Durchspülung und Über- oder Unterschätzung der Gefäßdurchmesser. Da diese zum Teil in Regionen auftreten, die nicht von direktem Interesse sind, wird in einem ersten Nachbearbeitungsschritt nur der für die spätere Simulation verwendete Bereich freigesetzt (siehe Abbildung 3.8 - (a)). Dazu wird das Softwarepaket Blender 2.62 (Stichting Blender Foundation, Amsterdam, Niederlande) genutzt, da es vielfältige Möglichkeiten zur Geometriebearbeitung zur Verfügung stellt. Mithilfe Boolescher Operationen gelingt, wie in Abbildung 3.8 (b) illustriert, eine gezielte Separierung von nicht benötigter Gefäßinformationen. Da der auf dem beschriebenen Weg freigesetzte Bereich nach wie vor deutlichen Oberflächenunebenheiten ausgesetzt ist, schließt sich eine lokale Glättung der betroffenen Gebiete an [MGJ⁺11]. Diese erfolgt durch die Nutzung des Programms Sculptris 6 (Pixologic Inc., Los Angeles, USA), das sich in besonderem Maß für die Modifikation von Netzoberflächen eignet. Neben der Möglichkeit des Glättens können Aufweitungen, Abflachungen und beliebige Verfeinerungen der Oberfläche durchgeführt werden.

Das Resultat dieses Teilschrittes bildet ein realistisches Modell, das allerdings an den Ein- und Ausgängen jeweils Formen aufweist, die für die Durchführung einer hämodynamischen Simulation ungeeignet sind. Folglich bedarf es einer erneuten Beschneidung der Geometrie, wobei jeweils Schnitte orthogonal zur entsprechenden Gefäßmittellinie stattfinden. Dies gewährleistet eine verlässliche Implementierung der Strömungsrandbedingungen, wobei darauf im Speziellen in Kapitel 3.4.4 eingegangen wird. Optional erfolgt eine Extrusion des Einströmbereichs, wie in Abbildung 3.8 (e) dargestellt. Speziell wenn der Gefäßverlauf im vorderen Bereich deutliche Geometrieänderungen ausweist, ist eine Vergrößerung des Eintrittsgebiets als sinnvoll zu erachten, da sich das Strömungsprofil besser entwickeln kann und der numerische Einfluss der Randbedingung auf die sich im Aneurysma einstellenden Strömungsstrukturen reduziert wird. In diesem Zusammenhang sollte jedoch herausgestellt werden, dass bei der Wahl des initialen Gefäßbereichs ein ausreichender Gefäßabschnitt proximal zum Aneurysma berücksichtigt wird. Hierzu zählen insbesondere starke Krümmungen der Arterien und sich in der Nähe befindende Bifurkationen.

Den Abschluss des manuellen Rekonstruktionsprozesses bildet die Verbesserung der Oberflächenqualität, um eine hochwertige Basis für nachfolgende Volumenvernetzungen zu gewährleisten. Hierzu eignet sich das Vernetzungsprogramm NetGen 4.9.13 (Johannes Kepler Universität Linz, Österreich), das auf sehr intuitive Weise höchstqualitative Oberflächengitter erzeugt. Besonders in Gebieten mit starken Richtungsgradienten erfolgt eine sehr feine Triangulation und somit die Sicherstellung geschmeidiger Geometrieverläufe [Sch97].

Es gilt zum Abschluss dieses Teilkapitels hervorzuheben, dass für die gesamten Prozessschritte der Segmentierung und Rekonstruktion ausschließlich Subvoxel-Operationen Anwendung finden. Dies bedeutet, dass jegliche Modifikationen an den dreidimensionalen Geometrien unterhalb der Abmessung eines gemessenen Voxels stattfinden und somit keine Verfälschung der ursprünglich gemessenen Schichtdaten erfolgt. Des Weiteren werden für den Segmentierungs- und Rekonstruktionsprozess lediglich frei verfügbare Softwarepakete genutzt¹⁶. Dies gewährleistet eine gewisse Unabhängigkeit, da die Verwendung von zum Teil sehr teuren Programmen nicht vorgegeben wird. Somit können gezielt die Stärken jeder individuellen Software genutzt werden, um ein möglichst realitätsnahes Oberflächenmodell erkrankter Hirnarterien zu generieren.

¹⁶ Die Durchführung der Strömungssimulationen erfolgt unter anderem mit kommerziellen Programmen (z.B. ANSYS Fluent).

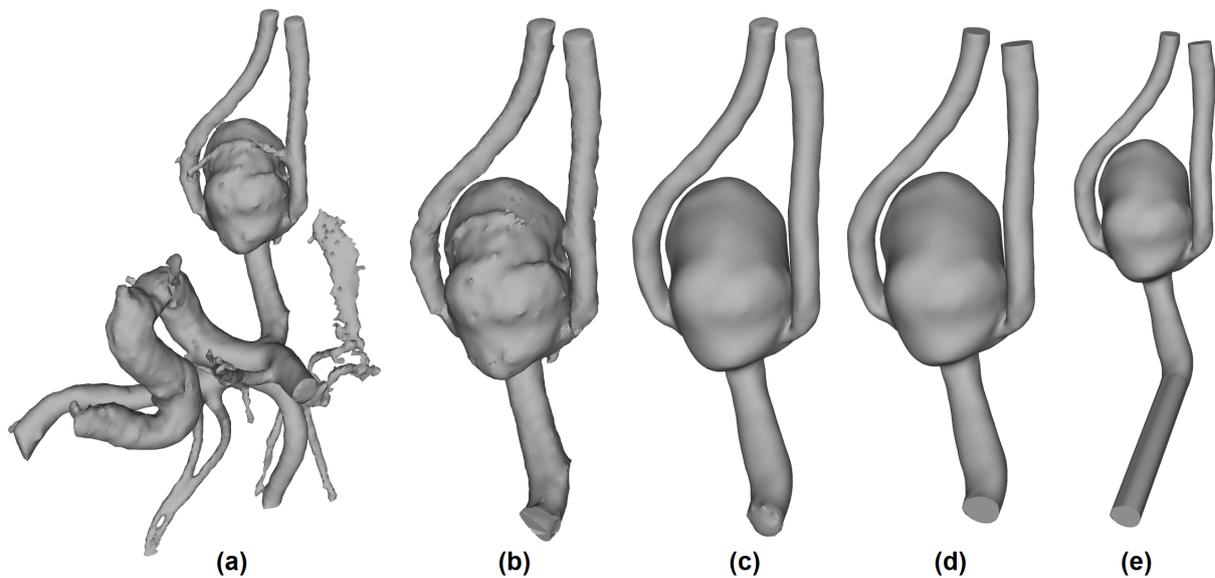


Abb. 3.8: Teilschritte bei der teilweise manuellen Nachbearbeitung eines dreidimensionalen Aneurysmamodels: (a) Initiale Oberfläche mit Verschmelzungsartefakten am Aneurysma und an naheliegenden Gefäßen, (b) Freisetzung des Aneurysmas und Entfernung einflussarmer Kleinstgefäße, (c) Subvoxel-Glättung zur Beseitigung unrealistischer Geometrieverläufe, (d) Beschneidung der Ein- und Austrittsbereiche zur Gewährleistung korrekter Randbedingungenanwendungen für die hämodynamische Simulation, (e) Extrusion des Einströmgebiets zur Sicherstellung vollständig entwickelter Geschwindigkeitsprofile.

3.4 Hämodynamische Modellierung

In den vorangegangenen Kapiteln wurde beschrieben, mit welchen Methoden aus rohen patientenspezifischen Bilddaten geeignete Oberflächenmodelle generiert werden können. Diese bilden nun die Grundlage für eine strömungsmechanische Beschreibung der Hämodynamik durch Verwendung verschiedener Erhaltungsgleichungen. Nachfolgend werden diese näher erläutert und Möglichkeiten der Diskretisierung diskutiert. Zusätzlich erfolgt eine Beschreibung von Randbedingungsarten und der verwendeten Algorithmen zur iterativen Lösung von Strömungsproblemen.

3.4.1 Strömungsmechanische Grundgleichungen

Mithilfe der strömungsmechanischen Grundgleichungen gelingt es, nahezu jede Strömung vollständig zu beschreiben. Dabei werden die extensiven Strömungseigenschaften Masse, Impuls und Energie erhalten, wobei ein gekoppeltes Gleichungssystem, bestehend aus fünf partiellen Differentialgleichungen, resultiert. Für die Darstellung wird hauptsächlich

zwischen der Integral- und Differentialform unterschieden, jedoch ist eine Überführung zwischen beiden Formulierungen möglich.

Hinsichtlich der Beschreibung von Blutströmungen im menschlichen Gefäßsystem können verschiedene Annahmen getroffen werden, die das zu lösende Gleichungssystem erheblich vereinfachen und deren Gültigkeit vielfältig nachgewiesen wurde [HR82; FADL97]. Zum einen kann das betrachtete Medium Blut als inkompressibel angesehen werden, so dass keine Dichteänderungen berücksichtigt werden müssen. Außerdem entfällt die Bilanzierungsgleichung der Energie, da das menschliche Autoregulationssystem eine nahezu konstante Körpertemperatur sicherstellt. Bezogen auf die Strömungsstruktur treten in den Herzklappen beziehungsweise am blutfördernden linken Ventrikel turbulente Strömungsmuster auf. Für die in dieser Arbeit betrachteten Strömungsgebiete des intrakraniellen Bereichs ergeben sich allerdings variierende Reynolds-Zahlen zwischen circa 200 und 500, wobei diese deutlich unterhalb des kritischen Verhältnisses zwischen Trägheits- und Zähigkeitskräften liegen. Aus diesem Grund ist zusätzlich die Annahme eines laminaren Strömungsverhaltens gerechtfertigt.

Da die Herleitung der genannten Gleichungen bereits vielfältig stattgefunden hat [FP02; Hir07; Tem01], wird nachfolgend lediglich auf die grundlegende Vorgehensweise eingegangen. Hierbei wird aus Anschauungszwecken die Differentialform gewählt.

Massenerhaltung

Ausgehend von der Betrachtung eines infinitesimal kleinen Volumenelements kann die zeitliche und räumliche Massenbilanz aufgestellt werden. Hierbei ergibt sich die zeitliche Änderung der Masse m mittels

$$\frac{\partial}{\partial t} (m) = \frac{\partial}{\partial t} (\rho \cdot V) = \frac{\partial}{\partial t} (\rho \cdot dx \cdot dy \cdot dz) \quad (3.1)$$

und durch die Terme (3.2) und (3.3) werden die ein- beziehungsweise austretenden Massenströme exemplarisch für die x -Richtung eines kartesischen Koordinatensystems beschrieben.

$$(\rho \cdot u) \cdot dy \cdot dz \quad (3.2)$$

$$\left[(\rho \cdot u) + \frac{\partial}{\partial x} (\rho \cdot u) \cdot dx \right] \cdot dy \cdot dz \quad (3.3)$$

Dabei beschreiben t die Zeit, V das Volumen, ρ die Dichte und x, y, z die kartesischen Koordinaten des Raumes.

Werden anschließend die zeitlichen und räumlichen Änderungen durch das betrachtete Volumenelement für alle Raumrichtungen bilanziert, ergibt sich mit den Geschwindigkeitskomponenten u , v und w die Massenerhaltungsgleichung in Differentialform. Diese drückt aus, dass sich die zeitliche Dichteänderung und alle Massenströme im Volumenelement zu Null aufsummieren.

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho) + \frac{\partial}{\partial x}(\rho \cdot u) + \frac{\partial}{\partial y}(\rho \cdot v) + \frac{\partial}{\partial z}(\rho \cdot w) = 0 \quad (3.4)$$

Eine übersichtlichere Darstellung gelingt in Gleichung (3.5) mithilfe der Divergenzform.

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho) + \nabla \bullet (\rho \cdot \mathbf{U}) = 0 \quad (3.5)$$

Dabei stellt ∇ den Differentialoperator $\frac{\partial}{\partial \mathbf{x}}$ mit $\mathbf{x} = x \cdot e_x + y \cdot e_y + z \cdot e_z$ dar. Wird die Inkompressibilität des Blutes berücksichtigt, entfällt zusätzlich der Dichteterm und die zeitliche Ableitung:

$$\nabla \bullet \mathbf{U} = 0 \quad (3.6)$$

Impulserhaltung

Grundlage des Impulserhaltungssatzes bildet das zweite Newton'sche Axiom, bei dem das Produkt aus der skalaren Größe Masse und dem Beschleunigungsvektor im Gleichgewicht mit dem Kraftvektor des betrachteten Fluides steht. Dieser gliedert sich in Körperkräfte¹⁷ und Oberflächenkräfte¹⁸. Werden alle Ableitungen der am Volumenelement auftretenden Drücke und Spannungen aufsummiert und die aus Gleichung (3.1) bekannte Masse mit den Ableitungen der Geschwindigkeit nach der Zeit multipliziert, resultiert zunächst die nicht-konservative Form der Impulsgleichungen. Um später eine höhere Diskretisierungsgenauigkeit zu erzielen, indem der Impuls vollständig erhalten bleibt, erfolgen weitere Umformungen, bis die konservative Form erreicht wird.

¹⁷ Zu nennen sind beispielsweise die Schwerkraft, die Corioliskraft und elektromagnetische Kräfte.

¹⁸ Hierzu zählen Druck- und Reibungskräfte, wobei sich die Reibungskräfte in Normalspannungs- und Schubspannungskräfte aufteilen lassen.

Diese lautet in Differentialform für die kartesische x -Koordinate:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho u) + \frac{\partial}{\partial x}(\rho u^2 + p - \tau_{xx}) + \frac{\partial}{\partial y}(\rho uv - \tau_{yx}) + \frac{\partial}{\partial z}(\rho uw - \tau_{zx}) - \rho g_x = 0 \quad (3.7)$$

mit dem Druck p , der Normalspannungskomponente τ_{xx} , den Schubspannungskomponenten τ_{yx} und τ_{zx} und dem Schwerkraftanteil g_x .

Die Herleitung für die Koordinatenrichtungen y und z erfolgt analog. Eine zusammenfassende Darstellung der drei Impulserhaltungsgleichungen gelingt erneut durch die Divergenzform mit der Einheitsmatrix \mathbf{I} und dem anisotropen Anteil $\boldsymbol{\tau}$ des Spannungstensors.

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho \cdot \mathbf{U}) + \nabla \cdot (\rho \cdot \mathbf{U} \otimes \mathbf{U} + p\mathbf{I} - \boldsymbol{\tau}) = \rho \cdot \mathbf{g} \quad (3.8)$$

3.4.2 Problemspezifische Gleichungsanpassung

Mithilfe der in Kapitel 3.4 aufgestellten NSG zur Erhaltung von Masse, Impuls und Energie gelingt die exakte Beschreibung einer Strömung in Abhängigkeit ihrer physikalischen Eigenschaften. Da das Gleichungssystem allerdings eine hohe Komplexität aufweist, sollte zum Zweck der Vereinfachung versucht werden, vertretbare Annahmen zu treffen. In diesem Zusammenhang erfolgen eine strukturierte Betrachtung verschiedener Strömungseigenschaften und deren Anwendbarkeit auf das Strömungsverhalten des in dieser Arbeit untersuchten Blutflusses.

Grundsätzlich kann ein Fluid hinsichtlich des zeitlichen Verhaltens charakterisiert werden. Sind alle Größen in einer laminaren Strömung zeitunabhängig, zum Beispiel bei Vorgabe eines konstanten Volumenstroms, handelt es sich um ein *stationäres* Verhalten. In diesem Fall können alle Ableitungen nach der Zeit $\frac{\partial}{\partial t}$ in den NSG vernachlässigt werden [Lec09]. Da das Blut im menschlichen Körper jedoch aufgrund von Herzmuskelkontraktionen gefördert wird, liegt bei den betrachteten Variablen nicht nur eine orts- sondern zusätzlich auch eine zeitabhängige Strömung vor. Dies wird als *instationäres* Verhalten bezeichnet und resultiert im Fall des menschlichen Blutkreislaufs in periodisch auftretenden Druck- und Geschwindigkeitsprofilen. Die Periodendauer, der Betrag und die Ausprägung dieser Profile werden unter anderem durch den Puls und den Ort der Betrachtung bestimmt [NO05]. Eine nähere Beschreibung der in dieser Arbeit verwendeten Geschwindigkeitsprofile erfolgt in Kapitel 3.4.4.

Neben dem Aspekt der zeitlichen Abhängigkeit gelingt eine weitere Klassifizierung von Strömungen über die Betrachtung der Dichte ρ . Handelt es sich beim untersuchten Medi-

um um eine Flüssigkeit mit niedrigen Druckschwankungen, wird die Dichte als räumlich und zeitlich konstant angesehen. Diese Annahme ist teilweise auch bei langsamen Gasströmungen zulässig und wird als Inkompressibilität bezeichnet. Für die NSG bedeutet es gleichzeitig, dass die Ableitungen der Dichte entfallen. Werden allerdings Gase höherer Geschwindigkeit betrachtet, müssen die Ableitungen der variablen Dichte berücksichtigt werden und das Verhalten wird als *kompressibel* angesehen. Da es sich bei Blut um eine Suspension handelt, die sich aus Blutplasma und zellulären Bestandteilen (Hämatokrit) zusammensetzt, kann es ebenfalls als *inkompressibel* betrachtet werden und es vereinfachen sich die zu lösenden Gleichungen zusätzlich.

Viele Flüssigkeiten und Gase weisen bei einer konstanten Temperatur eine konstante Viskosität η auf und die in dem Fluid auftretenden Schubspannungen ändern sich proportional zur Schergeschwindigkeit. Dazu zählen Wasser, Luft und viele Öle, wobei solche Medien als *Newton'sche Fluide* bezeichnet werden. Blut als mehrphasiges Fluid hingegen besitzt eine Viskosität, die sich mit der Schergeschwindigkeit ändert, wodurch die Schubspannung τ nun von zwei Größen abhängt. Für dieses *Nicht-Newton'sche Fluid* muss die Veränderung der Viskosität approximiert werden und es ergibt sich eine zusätzliche zu lösende Gleichung. Dabei wird in der Literatur¹⁹ auf unterschiedliche analytische Ansätze zur Annäherung des realen Fließverhaltens verwiesen [RSK08]. An dieser Stelle wird sich allerdings nur auf das in dieser Arbeit verwendete Carreau-Modell bezogen, welches durch Yasuda erweitert wurde [Böh00]. Hierbei wird die Viskosität in Abhängigkeit von der Scherrate $\dot{\gamma}$ durch Gleichung (3.9) dargestellt.

$$\eta(\dot{\gamma}) = \eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty}) [1 + (K\dot{\gamma})^{\alpha}]^{\frac{n-1}{\alpha}} \quad (3.9)$$

Dieser scherverdünnende Ansatz beschreibt ein pseudoplastisches Verhalten und verwendet die folgenden Stoffparameter, die mithilfe von Rheologieexperimenten ermittelt wurden [BSJ⁺12].

- η_0 - Nullviskosität ($6,13 \cdot 10^{-2}$ Pa · s)
- η_{∞} - obere Grenzviskosität ($4,5 \cdot 10^{-3}$ Pa · s)
- K - Zeitkonstante (10,3 s)
- n - Fließindex als Exponent im Bereich potenzartigen Fließens (0,35)
- α - dimensionsloser Steuerungsparameter (2)

¹⁹ Dazu zählen unter anderem das Ostwald- und de Waele-Modell als einfachstes nichtlineares Gesetz mit zwei Stoffparametern, sowie das Bingham- oder das Casson-Modell.

Eine beispielhafter Vergleich zwischen Newton'schem und Nicht-Newton'schem Ansatz erfolgt in Kapitel 4.3, wobei der Einfluss des scherabhängigen Verhaltens in verschiedenen intrakraniellen Gefäßabschnitten quantifiziert wird.

Werden die getroffenen Annahmen einer instationären, inkompressiblen und isothermen²⁰ Strömung vollständig auf die NSG bezogen, reduziert sich das in Kapitel 3.4.1 aufgestellte Gleichungssystem und es müssen nun vier Grundgleichungen gelöst werden, um die Hämodynamik in zerebralen Aneurysmen beschreiben zu können. Dabei wird der anisotrope Anteil des Spannungstensors $\boldsymbol{\tau} = \eta \nabla \mathbf{U}$ mithilfe der dynamischen Viskosität und der Schergeschwindigkeit ausgedrückt. Durch Umformen der Impulsgleichungen resultiert mit der kinematischen Viskosität $\nu = \frac{\eta}{\rho}$:

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{bmatrix} 0 \\ \mathbf{U} \end{bmatrix} + \nabla \cdot \begin{bmatrix} \mathbf{U} \\ \mathbf{U} \otimes \mathbf{U} + p\mathbf{I} - \nu \nabla \mathbf{U} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ \mathbf{g} \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

3.4.3 Diskretisierung

Werden die in Kapitel 3.4.1 beschriebenen partiellen Differentialgleichungen weiter vereinfacht, ergeben sich verschiedene Sonderfälle, für die analytische Lösungen existieren. Da es sich allerdings bei der betrachteten Problematik um ein komplexes Strömungsproblem handelt, werden numerische Näherungsmethoden für die Lösung benötigt. Damit diese Methoden jedoch verwendet werden können, ist es zunächst notwendig, die partiellen Ableitungen der Differentialgleichungen (Differentialiale) in endliche Differenzgleichungen umzuformen. Somit resultiert aus dieser sogenannten Diskretisierung ein System algebraischer Gleichungen.

Grundsätzlich kann zwischen drei verschiedenen Diskretisierungsmethoden unterschieden werden, die jeweils einen unterschiedlichen Grad an Flexibilität und Genauigkeit aufweisen [OL08]. Hierbei handelt es sich um die Finite-Differenzen-Methode (FDM), die Finite-Volumen-Methode (FVM) und die Finite-Element-Methode (FEM), wobei sich für die Beschreibung des Strömungsverhaltens von Fluiden hauptsächlich die FVM durchgesetzt hat.

²⁰ Durch die Annahme, dass die Temperatur in den betrachteten Blutgefäßen als konstant angesehen wird, entfällt die Berücksichtigung der Energiegleichung.

Diskretisierung des Lösungsraumes

Nachdem mithilfe verschiedener Segmentierungs- und Rekonstruktionsansätze (siehe dazu Kapitel 3.3.1 und 3.3.2) ein realistisches Oberflächenmodell des zu untersuchenden Gefäßabschnitts erzeugt wurde, ist es im Rahmen der Diskretisierung notwendig, ein Gitter bestehend aus einer endlichen (finiten) Anzahl an Zellen zu generieren. Diese Diskretisierung des Raumes erfolgt in der FVM identisch zur FDM und der FEM, wobei die Gitterzellen bei der FVM als Kontrollvolumen (KV) bezeichnet werden und im Gegensatz zur FDM und FEM nicht die Schnittpunkte der Gitterlinien die diskreten Punkte bilden, sondern jeweils die Mittelpunkte der eingeschlossenen Flächen. Eine exemplarische Darstellung mithilfe eines zweidimensionalen Gitters erfolgt in Abbildung 3.9, wobei eine übliche Notation angrenzender Kontrollvolumen stattfindet.

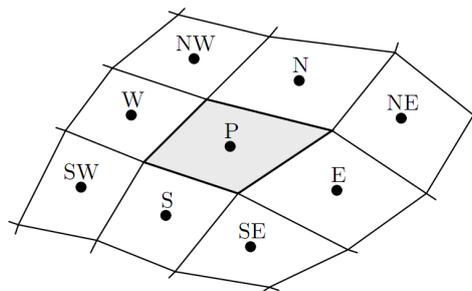


Abb. 3.9: Zweidimensionale Diskretisierung des Lösungsraumes mit Notation benachbarter Kontrollvolumen [Sch06]

Vor der Durchführung einer strömungsmechanischen Untersuchung muss zunächst die Art des Gittertyps festgelegt werden, wobei räumliche Diskretisierungen in strukturierte und unstrukturierte Netze klassifiziert werden. Beide Gittertypen weisen problemspezifische Vor- und Nachteile auf, auf die nachfolgend eingegangen wird.

Strukturierte Gitter zeichnen sich durch die Existenz von logischen Zusammenhängen zwischen benachbarten Elementen aus. Dies bedeutet, dass für jeden Gitterpunkt die Lage eindeutig über eine bekannte Indizierung definiert ist und somit auch die Nachbarelemente eindeutig bestimmbar sind (siehe Abbildung 3.10 links). Dabei ergibt sich ein Gleichungssystem, das eine reguläre Matrix ausweist, die die Eigenschaft besitzt, durch numerische Methoden effizient gelöst werden zu können. Aufgrund der Form der im dreidimensionalen Fall zum Einsatz kommenden Hexaeder-Elemente ist die Anwendbarkeit strukturierter Gitter in der Regel ausschließlich auf einfache Geometrien limitiert. Komplexere Formen lassen sich zum Teil nur mit hohem manuellem Aufwand oder überhaupt nicht strukturiert vernetzen.

Abhilfe schaffen in diesem Zusammenhang unstrukturierte Gitter, bei denen keine logische Beziehung zwischen benachbarten Elementen existiert (siehe Abbildung 3.10 rechts). Aufgrund der hohen Flexibilität der zum Einsatz kommenden Tetraeder- und Polyeder-Elemente, die sich aus mindestens vier miteinander verbundenen Flächen zusammensetzen, lassen sich neben einfachen Formen auch in sehr komplexen Geometrien Volumennetze erzeugen. Dies resultiert jedoch oftmals in einer hohen Elementanzahl, was gleichzeitig zu gesteigerten Simulationszeiten führt. Eine zusätzliche Problematik stellt die Auflösung wandnaher Strömungen dar. Hier eignen sich Tetraeder/Polyeder nur bedingt und es werden in der Regel Prismenschichten integriert, die eine genauere Beschreibung der Geschwindigkeitsgradienten ermöglichen.

Das blockstrukturierte Gitter stellt eine Mischform aus dem beschriebenen strukturierten und unstrukturierten Gitter dar. Dabei werden die Vorteile beider Typen genutzt, wobei die einzelnen Bereiche für sich als strukturiert angesehen werden können. Da jedoch zwischen den jeweiligen Blöcken die logischen Zusammenhänge benachbarter Zellen fehlen, wird das Gesamtgitter jedoch als unstrukturiert charakterisiert.

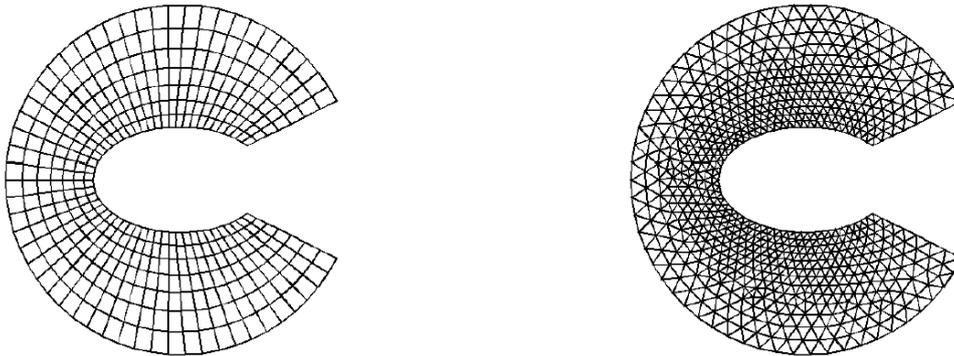


Abb. 3.10: Gittertypen: strukturiert (links), unstrukturiert (rechts) [Sch07]

Für die in dieser Arbeit untersuchten Gefäßregionen wurden aufgrund der Komplexität der Geometrien hauptsächlich unstrukturierte Netze erzeugt. Dabei kamen für die Volumengittergenerierung Tetraeder- und Polyeder-Elemente in Kombination mit Prismenschichten zum Einsatz. Für ausgewählte Fälle erfolgte allerdings die Erzeugung blockstrukturierter Netze, wobei auf den Einfluss des Gittertyps und der Gitterfeinheit auf die resultierenden Strömungslösungen in Kapitel 4.1 ausführlich eingegangen wird.

Diskretisierung der Erhaltungsgleichungen

Die in Kapitel 3.4.1 eingeführten NSG beschreiben das Strömungsverhalten von Fluiden exakt. Nicht realisierbar ist jedoch die analytische Lösung dieses Systems partieller

Differentialgleichungen. Aus diesem Grund erfolgt zur Aufstellung entsprechender Gleichungssysteme eine Diskretisierung der Erhaltungsgleichungen, wobei diese in jedem Gitterpunkt des diskretisierten Lösungsraums gelöst werden. Die dabei verwendeten Approximationen werden mithilfe der allgemeinen Form einer inkompressiblen Transportgleichung (3.11) näher beschrieben. Diese setzt sich aus einem zeitabhängigen Term, einem konvektiven und einem diffusiven Transportterm und einem Quellterm q_ϕ zusammen. Dabei repräsentieren ϕ eine beliebige Variable und Γ einen gegebenen Diffusionskoeffizienten.

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho\phi) + \nabla \bullet (\rho\phi\mathbf{U}) - \nabla \bullet (\Gamma\nabla\phi) = q_\phi \quad (3.11)$$

Bei der FVM wird jedoch die Integralform der Erhaltungsgleichungen verwendet (siehe Gleichung (3.12)). Mithilfe des Gauß'schen Integralsatzes²¹ kann weiterhin die Umwandlung von Volumen- in Oberflächenintegrale realisiert werden [Kön04]. Dabei beziehen sich die Volumenintegrale auf das gesamte Kontrollvolumen V und die Oberflächenintegrale ausschließlich auf die Mantelfläche S . Die Beschreibung der Richtung orthogonal zur Mantelfläche wird durch den Einheitsnormalenvektor \mathbf{n} realisiert.

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho\phi \, dV + \int_S \rho\phi\mathbf{U} \cdot \mathbf{n} \, dS - \int_S \Gamma\nabla\phi \cdot \mathbf{n} \, dS = \int_V q_\phi \, dV \quad (3.12)$$

- Räumliche Diskretisierung

Damit die Lösung eines linearen Gleichungssystems erfolgen kann, werden die Oberflächenintegrale des konvektiven und diffusiven Transportterms mithilfe der Mittelpunkregel approximiert. Die jeweiligen Komponenten des Flussvektors normal zu einer Kontrollvolumenseite ergeben sich dabei aus dem Produkt des Funktionswerts im Seitenmittelpunkt und dem Betrag der entsprechenden Fläche. In der Regel sind die Funktionswerte im Mittelpunkt der KV-Seitenflächen jedoch zunächst unbekannt und müssen mithilfe der vorliegenden Funktionswerte in den umliegenden KV-Zentren interpoliert werden. Diese Interpolation kann durch die Verwendung einer Vielzahl an Methoden stattfinden, wobei nachfolgend auf die zwei meist verbreiteten eingegangen wird:

Zentrales Differenzenverfahren

Für die Bestimmung des Funktionswertes im Mittelpunkt einer KV-Fläche wird beim zen-

²¹ $\int_V \nabla\phi \, dV = \int_S \phi \, \mathbf{n} \, dS$

tralen Differenzenverfahren eine lineare Interpolation zwischen den Funktionswerten benachbarter KV-Zentren durchgeführt. Exemplarisch wird das Prinzip mithilfe der Variable $\Phi(e)$ demonstriert, wobei die benachbarten KV-Zentren die Bezeichnung P und E aufweisen (siehe Notation in Abbildung 3.9). Die Funktionswerte werden in Gleichung (3.13) mittels eines Interpolationsfaktors γ_e verknüpft, der über $\frac{x_{1,e}-x_{1,P}}{x_{1,E}-x_{1,P}}$ den Abstand zwischen dem Mittelpunkt der Seitenfläche zum KV-Zentrum ins Verhältnis zum Abstand der benachbarten KV-Zentren setzt [Ber11].

$$\Phi(e) \approx \Phi(E) \cdot \gamma_e + \Phi(P) \cdot (1 - \gamma_e) \quad (3.13)$$

Das Verfahren besitzt eine Genauigkeit 2. Ordnung, die sich allerdings durch das Einbeziehen von Funktionswerten entfernterer KV-Zentren erhöhen lässt²². Abbildung 3.11 (links) verdeutlicht schematisch die Vorgehensweise dieses Interpolationsverfahrens.

Upwind-Verfahren

Eine weitere Methode zur Approximation von Funktionswerten stellt das Upwind-Verfahren dar. Dieses zeichnet sich durch eine hohe numerische Stabilität aus, da aufgrund der Beschränktheitsbedingung keine Oszillationen entstehen [FP02]. Anders als beim zuvor beschriebenen zentralen Differenzenverfahren besteht eine Abhängigkeit zwischen der Diskretisierungsrichtung und der physikalischen Ausbreitungsrichtung der Strömung. Folglich wird dem Funktionswert im Mittelpunkt der KV-Seite in Abhängigkeit der Richtung des Massenstromes entweder derselbe Wert wie im eigenen oder im benachbarten KV-Zentrum zugeordnet (siehe Abbildung 3.11 - rechts).

$$\Phi(e) = \begin{cases} \Phi(P) & \text{für } (\mathbf{U} \cdot \mathbf{n})(e) > 0 \\ \Phi(E) & \text{für } (\mathbf{U} \cdot \mathbf{n})(e) < 0 \end{cases} \quad (3.14)$$

Das klassische Upwind-Verfahren besitzt eine Genauigkeit 1. Ordnung, allerdings existieren Erweiterungen mit höherer Ordnung, die beispielsweise durch den kommerziellen Strömungslöser ANSYS Fluent bereitgestellt werden (2. Ordnung).

Nachdem die Approximation der Funktionswerte in den jeweiligen Mittelpunkten der KV-Flächen erfolgt ist, kann die Summe des gesamten konvektiven bzw. diffusiven Flusses

²² Eine Steigerung der Ordnung führt jedoch stets zu einem höherer Rechenaufwand und einer geringeren numerischen Stabilität.

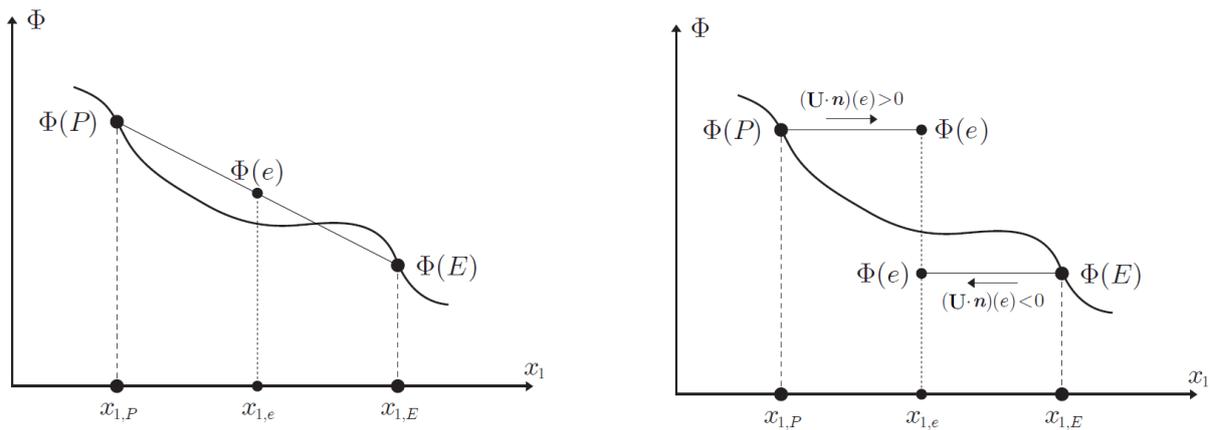


Abb. 3.11: Interpolationsmethoden: Zentrales Differenzenverfahren (links), Upwind-Verfahren (rechts) [Son10]

eines KV aus der Summe aller Einzelflüsse gebildet werden. Die Approximation des Volumenintegrals, das sich auf der rechten Seite von Gleichung (3.12) befindet, kann analog mithilfe der Mittelpunkregel durchgeführt werden. Dabei ist jedoch keine Verwendung der beschriebenen Interpolationsansätze nötig, da das Integral direkt aus dem Produkt des Funktionswertes im KV-Zentrum und dem Betrag des Volumens berechnet werden kann.

- Zeitliche Diskretisierung

Neben der räumlichen Diskretisierung ist bei instationären Strömungsproblemen eine zeitliche Diskretisierung notwendig, wobei grundsätzlich zwischen zwei Verfahrensarten unterschieden wird. Wie in Abbildung 3.12 illustriert, lässt sich bei *expliziten Verfahren* eine betrachtete Größe zum Zeitpunkt $t_{n+1} = t_n + \Delta t$ direkt aus bereits ermittelten Größen bestimmen. Dies bedeutet, dass nur Werte aus vorherigen Zeitschritten benötigt werden. Zur Sicherstellung der numerischen Stabilität des Verfahrens sollte jedoch die Zeitschrittweite Δt so gewählt werden, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Simulation einen geringeren Wert als die physikalische Ausbreitungsgeschwindigkeit aufweist. In diesem Zusammenhang gilt das explizite Euler-Verfahren als stabil, sobald die konvektive CFL-Bedingung ($Co \leq 1$) erfüllt wird. Gleichung (3.15) enthält dazu die Strömungsgeschwindigkeit \mathbf{U} , die Gittermaschenweite Δx und die Zeitschrittweite Δt und ermöglicht durch Umstellen der Gleichung eine Abschätzung des für eine stabile Simulation benötigten Zeitschrittes.

$$Co = \mathbf{U} \cdot \frac{\Delta t}{\Delta x} \quad (3.15)$$

Dem expliziten Ansatz steht das *implizite Verfahren* gegenüber, bei dem ein zusätzliches Gleichungssystem gelöst werden muss. Dies ist notwendig, da bei der Bestimmung eines nachfolgenden Zeitschrittes die Flussgrößen der Nachbarkontrollvolumen einbezogen werden, die zunächst selbst noch unbekannt sind (siehe Abbildung 3.12 - rechts). Die Ermittlung dieser vorerst unbekanntenen Nachbarwerte erfolgt durch eine Linearisierung und Invertierung der Matrix des zusätzlichen Gleichungssystems. Im Anschluss wird das selbige mithilfe eines Relaxationverfahrens iterativ gelöst. Dieser zunächst erhöhte Rechenaufwand kann jedoch durch eine deutlich reduzierte Anzahl an Iterationsschritten gerechtfertigt werden, um eine konvergierte Lösung zu erhalten. Des Weiteren kann eine beliebige Zeitschrittweite gewählt werden und das Verfahren unterliegt bei linearen Problemen keinen Bedingungen zur Gewährleistung einer numerischen Stabilität.

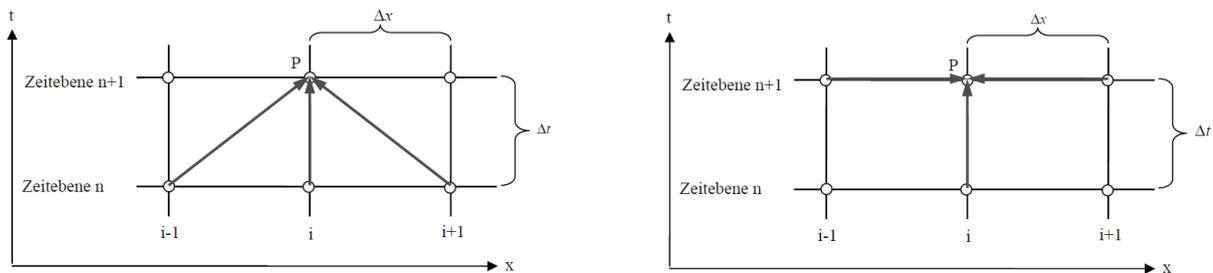


Abb. 3.12: Zeitdiskretisierungsverfahren: explizit (links), implizit (rechts) [Lec09]

Die entsprechende Wahl der Methode zur Diskretisierung der zeitlichen Ableitungen $\frac{\partial}{\partial t}$ hängt stets von der betrachteten Strömungsproblematik ab, da beide Ansätze spezifische Vor- und Nachteile aufweisen. Für alle in dieser Arbeit durchgeführten instationären Simulationen kommen für die zeitlichen Diskretisierungen implizite Verfahren zum Einsatz. Der Einfluss der Instationärität wird außerdem gezielt in Kapitel 4.5 untersucht.

Abschließend bleibt für dieses Teilkapitel hervorzuheben, dass bei einer Summation der Gleichungen aller finiten Kontrollvolumen die Erhaltungsgleichung des gesamten Lösungsgebietes resultiert, da sich alle Oberflächenintegrale über den inneren Kontrollvolumenseiten jeweils aufheben. Dies bedeutet, dass genau die Menge aus einem Kontrollvolumen herausströmt, die herein geflossen ist und das betrachtete System als konservativ charakterisiert werden kann. Aufgrund dieser fundamentalen Eigenschaft der FVM besitzt diese Methode eine weite Verbreitung in der numerischen Strömungsmechanik, denn die Größen Masse, Moment und Energie bleiben direkt erhalten.

3.4.4 Randbedingungen

Nachdem ein Volumennetz des zu untersuchenden Gefäßbereichs generiert wurde, ist die Definition von Anfangs- und Randbedingungen nötig [OL08]. Im Allgemeinen erfolgt eine Unterscheidung von Randbedingungen in zwei grundlegende Arten. Bei physikalischen Randbedingungen werden bekannte Werte direkt am Rand des Rechengebiets definiert. Dabei handelt es sich oftmals um Drücke, Geschwindigkeiten, Massenströme oder Temperaturen, die aus Messungen ermittelt worden sind oder spezielle Annahmen widerspiegeln [Lec09]. Numerische Randbedingungen hingegen verknüpfen den Rechenrand mit dem Innenfeld und beschreiben die Gradienten der Variablen normal zu den Rändern. Gleichung (3.16) und (3.17) beschreiben die jeweiligen Randbedingungsarten.

- Dirichlet-Randbedingung

$$\mathbf{U}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{U}_D(\mathbf{x}, t) \quad (3.16)$$

- Neumann-Randbedingung

$$\frac{\partial \mathbf{U}(\mathbf{x}, t)}{\partial \mathbf{n}} = \mathbf{U}_N(\mathbf{x}, t) \quad (3.17)$$

In besonderem Maße ist es wichtig, dass es zu keiner Unter- oder Überbestimmung des Lösungsgebiets kommt. Dies hätte zur Folge, dass sich keine konvergierte Lösung einstellen würde oder unphysikalische Ergebnisse resultieren. Aus diesem Grund sollte stets darauf geachtet werden, dass die Summe der physikalischen und numerischen Randbedingungen gleich der Anzahl an zu lösenden Erhaltungsgleichungen entspricht. Aufgrund der in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Annahmen ist es erforderlich, Randbedingungen für die drei Komponenten des Geschwindigkeitsvektors und den Druck zu definieren.

Einströmrand

Dem als *Inlet* bezeichneten Gefäßbereich werden typischerweise gemessene oder aus der Literatur entnommene Geschwindigkeiten zugeordnet, die eine realistische Verlaufsform aufweisen [CPC06; CCB⁺05; FSN⁺05]. Die Akquise erfolgt dazu in der Regel durch die im Kapitel 3.2.1 und 3.2.2 beschriebenen Messverfahren. Da die aufgeprägten Geschwindigkeitsverläufe einen maßgeblichen Einfluss auf die resultierenden Strömungsfelder besitzen,

sollten im Idealfall stets patientenspezifische Flussmessungen mit hoher Genauigkeit erfolgen. In der klinischen Routine lässt sich dies jedoch nicht umfassend realisieren, weshalb in dieser Arbeit im Fall der Abwesenheit patientenspezifischer Flussdaten repräsentative Messungen eines Probanden verwendet werden.

Die Implementierung der zeitabhängigen Geschwindigkeiten kann grundsätzlich in drei unterschiedliche Profiltypen eingeteilt werden, wobei jeweils eine identische Volumenstromvariation gewährleistet wird.

Die einfachste und am weitesten verbreitete Methode stellt die Verwendung von sogenannten Plug-Flow-Profilen dar, bei denen ein konstanter Geschwindigkeitswert über den Gesamtquerschnitt der Einströmfläche definiert wird. Dabei handelt es sich um die im Querschnitt auftretende mittlere Geschwindigkeit und es bedarf einer gewissen Distanz bis sich ein realistisches Geschwindigkeitsprofil ausgebildet hat. Außerdem ergeben sich für diese Profilarart am unmittelbaren Einströmrand unphysiologisch hohe Wandschubspannungen, die ausschließlich durch die sprunghafte Geschwindigkeitsänderung zur Gefäßwand verursacht werden. Aus diesen Gründen wird in der Regel das zu untersuchende Gefäßmodell normal zum Eintrittsgebiet extrudiert, wobei die Extrusionslänge ein Vielfaches des mittleren Durchmessers der Inlet-Fläche entsprechen sollte.

Die zweite Möglichkeit der Geschwindigkeitsimplementierung zeichnet sich durch die Verwendung von bereits entwickelten parabolischen Geschwindigkeitsprofilen aus. Diese basieren auf der analytischen Lösung der Poiseuille-Gleichung, die auf der Annahme einer laminaren, stationären Strömung in einem kreisrunden Rohr unendlicher Länge beruht. Da für die Hämodynamik im menschlichen Gefäßsystem die genannten Annahmen nicht zutreffen, bildet als dritte Möglichkeit das sogenannte Womersley-Profil eine Weiterentwicklung, die den pulsatilen Charakter des Blutflusses berücksichtigt [Wom55]. Diese analytische Lösung der NSG stellt zum aktuellen Zeitpunkt die beste mathematische Annäherung an die tatsächlichen Strömungsverläufe dar. Grundlage bildet der Volumenstromverlauf $Q(t)$ für einen kardialen Zyklus, der zunächst durch die Anwendung einer Fourier-Zerlegung in eine endliche Anzahl N Moden geteilt wird.

$$Q(t) = \sum_{n=0}^{N-1} Q_n e^{in\omega t} \quad (3.18)$$

Hierbei stellt ω die Winkelgeschwindigkeit, die unter Verwendung der Periodendauer T eines kardialen Zyklus ermittelt werden kann, dar und i repräsentiert die imaginäre Einheit. Mithilfe der zerlegten Fourier-Reihe kann im Anschluss durch die Verwendung von

Gleichung (3.19) das ort- und zeitabhängige Geschwindigkeitsprofil berechnet werden.

$$v(r, t) = \frac{2Q_0}{\pi R^2} \left[1 - \left(\frac{r}{R} \right)^2 \right] + \sum_{n=1}^N \left\{ \frac{Q_n}{\pi R^2} \left[\frac{1 - \frac{J_0\left(\beta_n \frac{r}{R}\right)}{J_0(\beta_n)}}{1 - \frac{2J_1(\beta_n)}{\beta_n J_0(\beta_n)}} \right] \right\} e^{in\omega t} \quad (3.19)$$

mit

$$\beta_n = i^{3/2} R \sqrt{\frac{n \cdot \omega}{\nu}}$$

R beschreibt den mittleren Gefäßradius am Strömungseinlass, ν die kinematische Blutviskosität und J_0 beziehungsweise J_1 die Bessel-Funktionen 0. und 1. Ordnung [CCA+05; VLR+08]. Da sich aufgrund von Richtungsänderungen der Gefäßverläufe unsymmetrische Geschwindigkeitsprofile einstellen können, sollte die Implementierung der Womersley-Lösung an einem geraden Gefäßbereich erfolgen (beispielsweise durch Extrusion des Inlet-Querschnitts). Trotz der Vorteile gegenüber den zuvor genannten Profiltypen, unterliegt das Womersley-Profil ebenfalls verschiedenen Annahmen, da sich die Gültigkeit der Gleichung auf vollständig entwickelte Strömungen Newton'scher Fluide in geraden rigiden Rohren limitiert. Welchen tatsächlichen Einfluss die verschiedenen Profiltypen auf die resultierenden Strömungsfelder besitzen, wird unter anderem in Kapitel 4.4 diskutiert.

Grundsätzlich sollte kritisch reflektiert werden, dass die Messung zeitabhängiger Flussgeschwindigkeiten im Patienten nur eine Momentaufnahme repräsentiert. Die Akquise der Daten wird im Allgemeinen im Liegen bei beruhigtem Herzschlag durchgeführt. In alltäglichen Situationen, die den Puls des Patienten erhöhen (Treppensteigen, sportliche Aktivität, etc.), stellen sich jedoch von der Messung abweichende Strömungsszenarien ein, die in der hämodynamischen Simulation nicht berücksichtigt werden.

Gefäßwand

Alle Bereiche eines untersuchten Gefäßmodells, durch die weder eine Ein- noch eine Ausströmung stattfinden, werden als Gefäßwände bezeichnet. Dabei erfolgt die Annahme der Hafttrandbedingung (*no slip*), bei der sich das Fluid an der Oberfläche mit der identischen Geschwindigkeit bewegt, wie die Wand selbst. Da keine Relativbewegung des Strömungsfeldes stattfindet und die Gefäßwände beziehungsweise später zusätzlich der Stent als rigide betrachtet werden, erfolgt die Definition der Geschwindigkeit $\mathbf{U}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{0}$ auf der gesamten Oberfläche [SOT+04]. Weiterhin führt die Annahme, dass sich kein Strömungsaustausch durch die Gefäßwände ergibt, zu der Definition eines

Druckgradienten $\Delta p \cdot \mathbf{n} = 0$ normal zur Wand [Sun12].

Die genannten Annahmen stellen eine starke Vereinfachung der tatsächlichen Gefäßeigenschaften dar, da Blutgefäße eine nachgiebige Struktur und ein nichtlineares Materialverhalten aufweisen. Aufgrund der in Kapitel 2.1 beschriebenen Gefäßschichten stellen sich insbesondere im Aortenbogen Windkessel-Effekte ein, die einen kontinuierlichen Blutstrom gewährleisten. Die radiale Aufweitung im zerebralen Gefäßsystem wird allerdings auf lediglich 5% des mittleren Gefäßdurchmessers geschätzt [VLR⁺08]. Außerdem unterliegen die Gefäßschichten während des Remodellierungsprozesses der Aneurysmabildung morphologischen Veränderungen, die unter anderem einen Abbau des Strukturproteins Elastin zur Folge haben und dadurch zu einer Senkung der Dehnungsfähigkeit führen [FPP⁺04]. Die Wanddicke nimmt zusätzlich eine zentrale Rolle bei der Bewertung des Rupturrisikos intrakranieller Aneurysmen ein und zeichnet sich durch eine stark inhomogene Verteilung aus.

Unterschiedlichste Ansätze, die Interaktion zwischen Blutfluss und Gefäßwand mittels numerischer Methoden zu koppeln, basieren allerdings auf weiteren Vereinfachungen (isotropes Material, konstante Wanddicken, etc.), die zu unrealistischen Simulationsergebnissen führen [VBI⁺13; TDS⁺14; LZT⁺13]. Somit sollten Fluid-Struktur-Interaktionen ausschließlich durchgeführt werden, sobald verlässliche patientenspezifische Wandigenschaften mithilfe geeigneter Messverfahren akquiriert werden können. In diesem Zusammenhang stellen sowohl der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) als auch die optische Kohärenztomografie (OCT) mögliche Techniken zur Ermittlung der Gefäßwanddicke dar und die Wandbeschaffenheit kann aufgrund von histologischen und mechanischen Untersuchungen charakterisiert werden.

Ausströmrand

Grundsätzlich gilt es, die Massenerhaltung im betrachteten Gefäßsystem zu garantieren, wobei durch den Ausströmrand dieselbe Menge Blut heraus strömen sollte, die in das System eingetreten ist. Da oftmals jedoch keinerlei Informationen über den Blutfluss an den Strömungsauslässen bekannt sind, wird dies durch die Anwendung von Druckrandbedingungen gewährleistet. Der zeitliche Druckverlauf²³ während eines kardialen Zyklus ist allerdings nicht bekannt, weshalb in der Regel konstante Druckwerte ($p = 0$) definiert werden [MLV07].

²³ Minimalinvasive Druckmessungen mithilfe eines Katheters können im Herzen erfolgen, sind jedoch intrakraniell aus Sicherheitsgründen nicht durchführbar und würden aufgrund des Katheterdurchmessers die Strömung beträchtlich beeinflussen.

Dieser am weitesten verbreitetste Ansatz führt jedoch zu Abweichungen vom realen Blutfluss insbesondere bei der Existenz multipler Ausströmflächen. Eine Weiterentwicklung stellt die Aufteilung des Stromes in Abhängigkeit der jeweiligen Querschnittsflächen dar. Hier wird die Flussaufteilung jedoch im numerischen Modell ausschließlich durch die rekonstruierte Gefäßoberfläche bestimmt, wobei diese unter anderem von der Impedanz des sich anschließenden Gefäßbettes abhängt. Um diesen Einfluss abzubilden und zuverlässigere Strömungsergebnisse zu erzielen, können die dreidimensionalen Modelle mit eindimensionalen Modellen gekoppelt werden, die den Widerstand der einzelnen Gefäßabzweigungen mithilfe von porösen Medien beschreiben [VCFJT06; CCA⁺05]. Solche Ansätze beruhen allerdings ebenfalls auf verschiedenen Annahmen, die zu Abweichungen zur realen Hämodynamik führen können.

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Strömungssimulationen mit multiplen Ausströmflächen erfolgt, falls nicht anders beschrieben, eine Wichtung des Blutflusses auf Basis gemessener PC-MRI Daten.

3.4.5 Gleichungssystemlösung

Damit für jeden Zeitschritt diskrete Druck- und Geschwindigkeitswerte in den KV-Zentren des definierten Lösungsraums ermittelt werden können, muss das System aus diskretisierten Gleichungen gelöst werden. Dieses Gleichungssystem stellt sich in der allgemeinen Form $\mathbb{A} \cdot \mathbf{x} = \mathbf{b}$ dar, wobei die Matrix \mathbb{A} alle aus den Diskretisierungen resultierenden Koeffizienten enthält, der Vektor \mathbf{x} die gesuchten Größen beschreibt und der Vektor \mathbf{b} auf der rechten Seite die unabhängigen Werte, wie zum Beispiel die Quellterme oder zeitliche Ableitungen zu früheren Zeitschritten, berücksichtigt [FP02].

Eine Schwierigkeit bei der Lösung besteht darin, dass es sich bei den NSG um ein gekoppeltes Gleichungssystem handelt. Zur Gewährleistung der Kontinuität wurden aus diesem Grund unterschiedliche Druckkorrekturverfahren entwickelt. Für stationäre Berechnungen wird der in [CGPS72] vorgestellte SIMPLE-Algorithmus ('Semi Implicit Method for Pressure-Linked Equations') verwendet, wohingegen mit dem PISO-Algorithmus ('Pressure Implicit with Splitting of Operators' [Iss86]) instationäres Verhalten behandelt wird. Grundlage der Druckkorrektur bildet dabei die Druck-Poisson-Gleichung, die aus Gleichung (3.10) unter Anwendung des Nabla-Operators ∇ und der Massenerhaltungsgleichung für inkompressible Flüssigkeiten entsteht.

$$\Delta p = \nabla \bullet [\mathbf{g} + \nu \Delta \mathbf{U} - (\mathbf{U} \cdot \nabla) \mathbf{U}] \quad (3.20)$$

Folglich kann die Bestimmung des Drucks aus einem bereits ermittelten Geschwindigkeitsfeld erfolgen. Der schematische Ablauf der genannten Algorithmen kann in [FP02] nachvollzogen werden.

Da aufgrund der notwendigen Diskretisierung der NSG oftmals mehrere Millionen Gleichungen für jeden Zeitschritt in einem definierten Intervall gelöst werden müssen, resultieren zum Teil erhebliche Rechenzeiten, die sich auf herkömmlichen Computern in einer Größenordnung von mehreren Monaten darstellen können²⁴. Aus diesem Grund werden oftmals Supercomputer²⁵ eingesetzt, mit denen es gelingt, aufgrund von Parallelisierungsalgorithmen die Rechenzeiten stark zu reduzieren.

Dabei findet häufig eine Gitterpartitionierung Anwendung, bei der das gesamte Lösungsgebiet in eine endliche Anzahl an Teilgebieten zerlegt wird. Durch diese Datendekompositionstechnik führt jeder Prozessor nur die Operationen durch, die ihm zugewiesen werden. Aufgrund der notwendigen Kommunikation zwischen den entsprechenden Teilbereichen wird keine lineare Reduzierung der Simulationsdauer erzielt. Deshalb sollte bei der Dekomposition stets darauf geachtet werden, dass eine Mindestanzahl²⁶ an Elementen pro Prozessor existiert, damit der Zeitgewinn nicht durch den erhöhten Kommunikationsaufwand aufgehoben wird.

3.5 Analyse relevanter Strömungsparameter

Nach erfolgreicher Durchführung numerischer Blutflusssimulationen stellt die qualitative und quantitative Analyse den abschließenden Teilschritt in der beschriebenen Arbeitskette dar.

Qualitative Analyse

Mithilfe der visuellen Blutflusscharakterisierung können existierende Strömungsstrukturen und -muster identifiziert und bewertet werden. In diesem Zusammenhang sind beispielsweise Wirbelstrukturen zu nennen, die je nach Anzahl und Größe die Komplexität des Blutflusses in intrakraniellen Aneurysmen beschreiben. Ein weiteres qualitatives Kriterium ist die Existenz von Rezirkulationsgebieten, die den

²⁴ Ein Intel i7 920 mit 4 Kernen (2,66 GHz) erreicht maximal 27,6 GFlops [Vil14].

²⁵ Zum Vergleich: Der 'Tianhe-2' in Guangzhou (China) erreicht mit seinen 3,12 Millionen Kernen Spitzenwerte von $54,9 \cdot 10^6$ GFlops [Top14].

²⁶ Für den in dieser Arbeit verwendeten Rechen-Cluster ergab sich nach einer ausführlichen Analyse mit dem Strömungslöser ANSYS Fluent 13.0 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) und der Nutzung von Tetraeder-Elementen eine Mindestanzahl von 50 000 Zellen [Ber11].

Transport des Blutes aufgrund von Rückströmungen verlangsamen und folglich eine Gerinnungskaskade initiieren können. Des Weiteren können sich aufgrund der morphologischen Vielfalt intrakranieller Aneurysmen unterschiedlichste Einströmszenarien einstellen. Dabei variiert die Intensität und Breite des Einström-Jets und somit die Ausdehnung der entsprechenden Auftrefffläche [GLvP⁺12]. Folglich können patientenspezifisch hohe Unterschiede in Bezug auf das Aneurysmawachstum und potentielle Rupturgefahren resultieren. Da mithilfe von qualitativen Analysen allerdings keine statistisch signifikanten Aussagen ermöglicht werden, kommen üblicherweise detaillierte quantitative Auswertungen zum Einsatz.

Quantitative Analyse

Die durch die Lösung der NSG resultierenden Geschwindigkeiten und Drücke bilden die Grundlage für weiterführende Analysen. Im Rahmen dieser Arbeit wird eine Vielzahl an Parametern zur Beschreibung von hämodynamischen Charakteristiken verwendet, die sich hauptsächlich aus den errechneten Geschwindigkeitsfeldern beziehungsweise deren Gradienten ergeben. Eine übersichtliche Darstellung dieser Parameter erfolgt in Tabelle 3.2. Anwendungsbeispiele und Vergleiche befinden sich in Kapitel 6 und 7.

3.6 Zusammenfassung

Die in Kapitel 3 beschriebenen Schritte, die für die Durchführung individueller beziehungsweise patientenspezifischer Blutflusssimulationen notwendig sind, weisen jeweils eine hohe Variabilität hinsichtlich ihrer Komplexität auf. Aus diesem Grund ist es zum aktuellen Zeitpunkt sehr schwierig, automatisierte Abläufe zu implementieren. Verlässliche und realitätsnahe Ergebnisse können zum Teil nur durch hohen manuellen und damit verbunden auch zeitlichen Aufwand garantiert werden. Dabei wird in der Regel ein Experte aus dem jeweiligen Fachgebiet benötigt, da der beschriebene Arbeitsablauf einen hohen interdisziplinären Charakter aufweist. Nichtsdestotrotz werden aufgrund der rasant ansteigenden Rechenleistungen Fortschritte hinsichtlich effizienter und detaillierter Lösungen erzielt, wodurch sich die Verfahren an die Integration in den klinischen Alltag schrittweise annähern. In diesem Zusammenhang ist es stets notwendig, die erzielten Ergebnisse kritisch zu bewerten und messbare Abweichungen zur Realität zu ergründen. Dazu sollen die folgenden Kapitel dieser Arbeit einen Beitrag leisten.

Tabelle 3.2: Auflistung aller hämodynamischen Parameter, die für quantitative Analysen verwendet werden [JBS⁺09; CMWP11a; XTSM13].

Parameter	Abkürzung	Einheit	Definition
Wandschubspannung	WSS	Pa	$\eta \sqrt{\left(\frac{\partial U_x}{\partial n_x}\right)^2 + \left(\frac{\partial U_y}{\partial n_y}\right)^2 + \left(\frac{\partial U_z}{\partial n_z}\right)^2}$ η - kinematische Viskosität U_i - Geschwindigkeitskomponente n_i - Komponente des Normalenvektors
Vektorielle Größe, die die Reibung des Blutes an der Gefäßwand quantifiziert.			
Zeitlich gemittelte Wandschubspannung	AWSS	Pa	$\frac{1}{T} \int_0^T WSS \cdot dt$ T - Periodendauer eines kardialen Zyklus
Mittelung der Wandschubspannung über einen kardialen Zyklus.			
Wandschubspannungsgradient	WSSG	$\frac{\text{Pa}}{\text{m}}$	$\sqrt{\left(\frac{\partial WSS}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial WSS}{\partial y}\right)^2 + \left(\frac{\partial WSS}{\partial z}\right)^2}$ x, y, z - kartesische Raumrichtungen
Räumliche Ableitung der Wandschubspannung zur Identifikation stärkster Änderungen.			
Turnover Time	TOT	s	$\frac{V_A}{Q_{in}}$ V_A - Aneurysmavolumen Q_{in} - Volumenstrom ins Aneurysma
Austauschzeit des in ein Aneurysma eintretenden Blutstroms.			
Inflow Concentration Index	ICI	–	$\frac{Q_{in}/Q_{inlet}}{A_{in}/A_o}$ Q_{in} - Volumenstrom ins Aneurysma Q_{inlet} - Volumenstrom im Hauptgefäß A_{in} - Einströmfläche ins Aneurysma A_o - Ostiumsfläche des Aneurysmas
Maß zur Bewertung der Einströmkonzentration bezogen auf den Blutfluss im parentalen Gefäß.			
Oscillatory Shear Index	OSI	–	$\frac{1}{2} \left(1 - \frac{ \frac{1}{T} \int_0^T WSS dt }{\frac{1}{T} \int_0^T WSS dt} \right)$ T - Periodendauer eines kardialen Zyklus
Maß zur Bewertung der Änderung der Wandschubspannungsrichtung für einen kardialen Zyklus.			
Relative Residence Time	RRT	Pa^{-1}	$\frac{1}{\frac{1}{T} \int_0^T WSS dt}$ T - Periodendauer eines kardialen Zyklus
Relative Verweilzeit des Blutes an der Aneurysmawand.			

4 Numerische Verifizierung

Die in dieser Arbeit untersuchten Themen basieren auf komplexen biologischen Zusammenhängen, die bisher nur durch die Verwendung vereinfachter Modelle beschrieben werden können. Dieser Prozess unterliegt einer Vielzahl an Arbeitsschritten, die jeweils einen beträchtlich Einfluss auf die resultierenden Ergebnisse besitzen.

Aus diesem Grund werden im Folgenden basierend auf den rekonstruierten Gefäßoberflächen von vier intrakraniellen Aneurysmen die vielfältigen Aspekte einer hämodynamischen Simulation beleuchtet. Dazu zählen die Erzeugung eines Volumengitters mit hinreichender Feinheit, eine realitätsnahe Blutmodellierung und die Verifizierung des verwendeten Strömungslösers. Zusätzlich wird auf den Einfluss von instationärem Strömungsverhalten auf die numerische Vorhersage eingegangen. Abschließend werden die gewonnenen Erkenntnisse zusammengefasst.

Die erste untersuchte Geometrie wurde mittels einer 3D Rotationsangiographie (3DRA) erzeugt, die aufgrund der hohen lokalen Auflösung den Goldstandard der Bildgebungsverfahren darstellt. Die Segmentierung wurde durch den Einsatz eines *Region-Growing* Algorithmus durchgeführt, wobei optische Artefakte anschließend manuell entfernt wurden. Dazu zählen Verschmelzungsartefakte und Löcher aufgrund von fehlender Durchspülung. Um eine hohe Oberflächenqualität zu erhalten, wurden die Segmentierungsergebnisse abschließend in diskrete Netze überführt und geglättet [NJB⁺10]. Das betrachtete zerebrale Aneurysma befand sich an der *Arteria cerebri media* (MCA), die direkt mit dem *Circulus arteriosus cerebri* verknüpft ist. Abbildung 4.1 zeigt die Oberfläche der untersuchten Geometrie aus verschiedenen Ansichten. Die Einströmfläche befindet sich auf der Unterseite und die beiden Ausströmgefäße oberhalb.

Bei der zweiten Geometrie handelt es sich um ein Riesenaneurysma, das sich an der linken *Arteria carotis interna* (ICA) befand. Es war Bestandteil einer umfangreichen CFD Challenge [SHF⁺13], die auf der Grundlage einer Veröffentlichung durch Cebal et al. [CMR⁺11] durchgeführt wurde. Die Rekonstruktion basiert ebenfalls auf 3DRA Rohdaten in Kombination mit einer *Region-Growing* Segmentierung. Diese wurde jedoch extern durchgeführt und durch die Organisatoren bereitgestellt.

Das dritte und vierte Aneurysmamodell war Bestandteil einer an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg organisierten CFD-Ruptur-Challenge. Nähere Details zum Ablauf werden in Kapitel 6.2 erläutert. Beide Datensätze wurden von Dr. Sugiyama (Kohnan Hospital, Sendai, Japan) bereitgestellt und in Magdeburg, wie für den ersten Fall beschrieben, rekonstruiert.

In Abbildung 4.1 und Tabelle 4.1 werden die vier genannten Aneurysmen dargestellt und deren Eigenschaften zusammenfassend aufgeführt. Dabei wird darauf hingewiesen, dass sich der Einströmrand jedes der in der Arbeit untersuchten Aneurysmamodelle in den Abbildungen jeweils an der Unterseite befindet und üblicherweise den größten Gefäßdurchmesser aufweist. Abweichungen von dieser Regelung sind entsprechend gekennzeichnet.

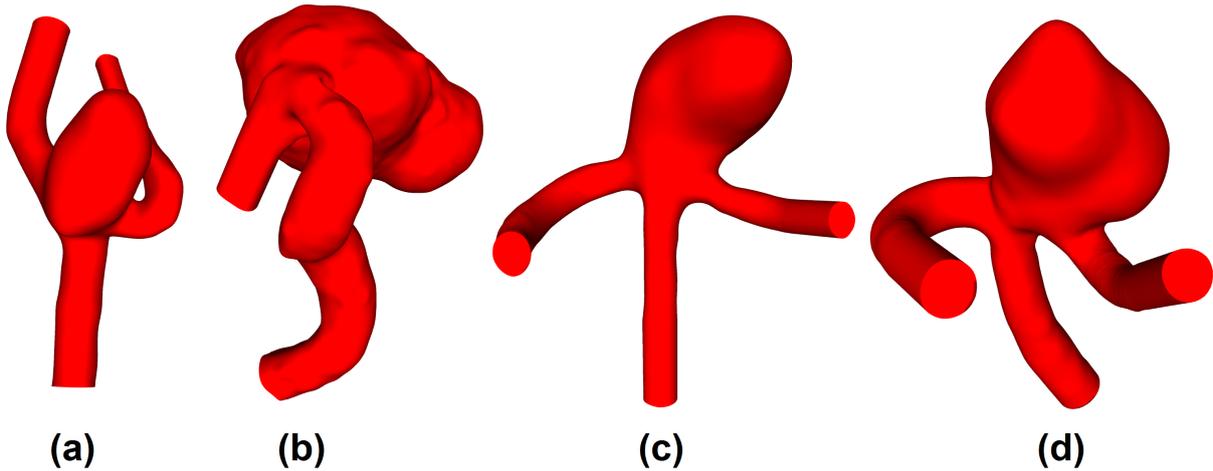


Abb. 4.1: Patientenspezifische Geometrie der vier untersuchten zerebralen Aneurysmen: (a) MCA, (b) ICA, (c) Challenge1, (d) Challenge2.

Tabelle 4.1: Geometrische Beschreibung der untersuchten patientenspezifischen Aneurysmen zur Verifizierung der numerischen Modellansätze.

Fall	Lage	parentaler Gefäßdurchmesser in [mm]	Aneurysmbreite b_{min}/b_{max} in [mm]	Aneurysmahöhe h in [mm]
MCA	Arteria cerebri media	2,5	4,2/5,2	6,1
ICA	Arteria carotis interna	4,2	13,3/18,8	22,7
Challenge1	Arteria cerebri media	1,9	6,7/11,4	8,2
Challenge2	Arteria cerebri media	2,2	6,4/10,2	8,0

4.1 Einfluss der räumlichen Diskretisierung

Um den Einfluss der Gitterdichte auf verschiedene Parameter zu untersuchen, wurden für die erste Geometrie fünf unstrukturierte Netze mit einer Elementanzahl zwischen

230 000 und 12,5 Millionen generiert. Für die räumliche Diskretisierung kam die kommerzielle Vernetzungssoftware ANSYS ICEM-CFD 13.0 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) zum Einsatz. Die maximale Größe der Tetraeder-Elemente liegt zwischen 0,2 und 0,05 mm. Aufgrund der hohen Flexibilität, sich an komplizierteste Geometrien, wie z. B. patienten-spezifische Aneurysmen anpassen zu können, ist die Vernetzung in kürzester Zeit durchführbar. In Bereichen mit starken Richtungsänderungen der Geometrie und vor allem am Übergang zwischen Aneurysma und den Gefäßverzweigungen wurden lokale Netzverfeinerungen angewendet. Dadurch können die Flussmuster in diesen Zonen deutlich besser aufgelöst werden. Zusätzlich wurden drei prismatische Grenzsichten erzeugt, um eine feine Auflösung in Wandnähe zu garantieren. Neben den beschriebenen Netzen, deren Elementanzahl in Tabelle 4.2 dargestellt ist, wurden fünf zusätzliche Gitter ohne Prismen generiert, um die Notwendigkeit der Prismenschichten bei Blutflussimulationen zu untersuchen.

Tabelle 4.2: Elementanzahlen der unstrukturierten Gitter mit und ohne Prismenelementen.

Gitternummer	Elementanzahl (ohne Prismen)	Elementanzahl (mit Prismen)
1	228.317	256.723
2	516.230	551.612
3	1.678.508	1.667.308
4	3.142.530	3.016.046
5	12.468.478	12.274.395

Damit Ergebnisse auf Grundlage von strukturierten und unstrukturierten Netzen miteinander verglichen werden können, erfolgte außerdem die Erzeugung eines blockstrukturiertes Netzes, bestehend aus circa 1,7 Millionen Hexaeder-Elementen. Abbildung 4.2 zeigt beispielhaft ein unstrukturiertes Netz mit Grenschichtprismen und das strukturierte Gitter.

Zunächst wurde der Einfluss des Gittertyps und dessen Auflösung auf verschiedene Parameter untersucht. Um numerische Periodizität zu erhalten, wurde dazu der dritte Herzzyklus ausgewertet. Wie in Gleichung (4.1) dargestellt, wurde eine Änderungsrate κ definiert, die beschreibt, wie sich ein beliebiger Parameter Φ in Abhängigkeit der Elementanzahl N verändert. Die Multiplikation mit 10^8 verschiebt κ in eine handhabbare Größenordnung.

$$\kappa_n = \left| \frac{\Phi_{n+1} - \Phi_n}{N_{n+1} - N_n} \right| \cdot 10^8 \quad \text{mit } n = 1..4 \quad (4.1)$$

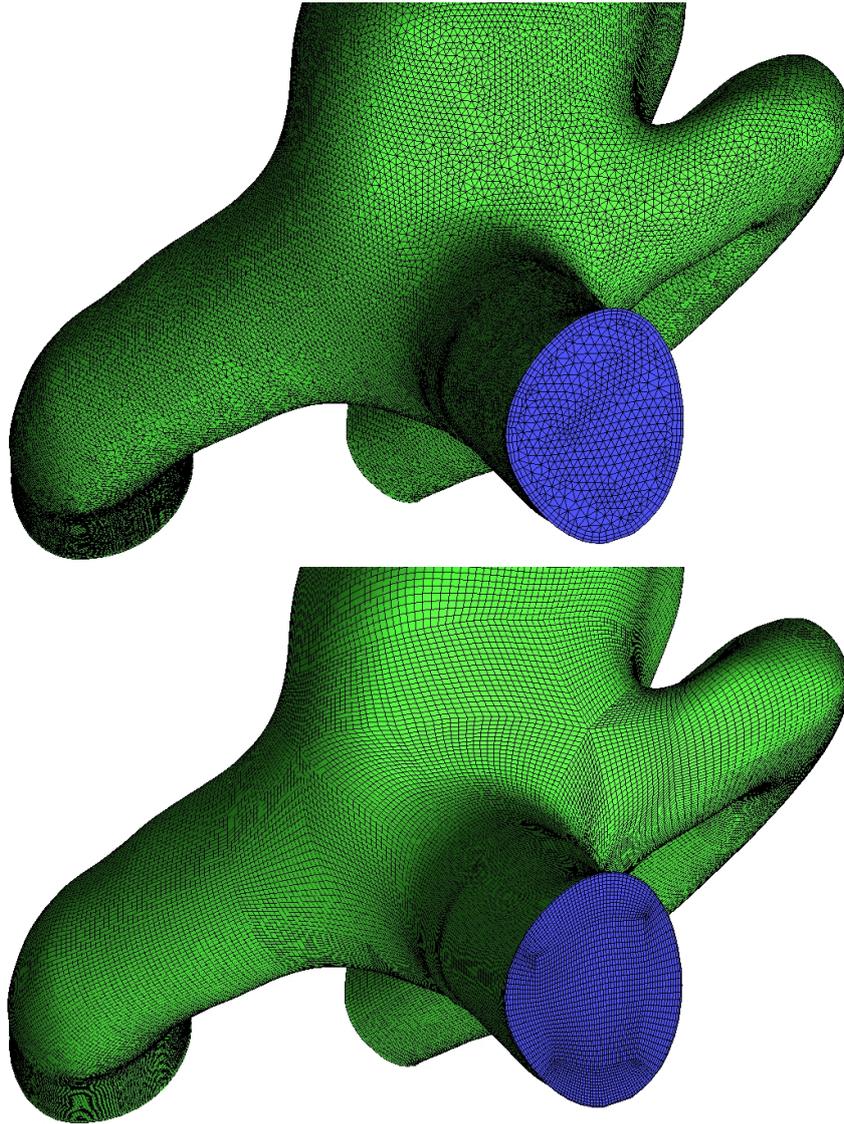


Abb. 4.2: Unstrukturiertes Netz 3 mit Prismen (oben) und strukturiertes Netz (unten) für das MCA Aneurysma (Fall 1).

Um die unterschiedlichen Vernetzungsstrategien quantitativ vergleichen zu können, wurden zwei Variablen aus den stationären, mit ANSYS Fluent durchgeführten Strömungssimulationen abgeleitet. Die räumlich gemittelte Geschwindigkeit U_{mean} und die gemittelte Wandschubspannung τ_{mean} der unstrukturierten Netze sind in Tabelle 4.3 und 4.4 mit den entsprechenden Änderungsraten dargestellt.

Mit steigender Elementanzahl sinkt κ erwartungsgemäß in allen betrachteten Fällen. Der Vergleich zwischen unstrukturierten Gittern mit und ohne Prismen zeigt nur marginale Differenzen bzgl. U_{mean} ($0,17 - 0,81\%$). Im Gegensatz dazu treten deutliche Differenzen bei der Auswertung der Wandschubspannungen auf, wobei diese zwischen 11 und 19,7% liegen. Durch den Einsatz der strukturierten Vernetzung konnten eine mittlere Geschwin-

digkeit von $0,704 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und eine gemittelte Wandschubspannung von 29,68 Pa identifiziert werden, die in guter Übereinstimmung zu den Ergebnissen der Prismen-basierten Simulationen stehen. Daraus lässt sich schließen, dass die Verwendung von Prismen-Elementen für unstrukturierte Netze zwingend notwendig ist, falls gefäßwandbezogene Auswertungen erfolgen.

Tabelle 4.3: Änderungsraten für unstrukturierte Netze ohne Prismen.

Nummer	U_{mean} in $[\frac{\text{m}}{\text{s}}]$	κ in $[\frac{\text{m}}{\text{s}}]$	τ_{mean} in [Pa]	κ in [Pa]
1	0,66	5,448	35,58	164,943
2	0,67	0,993	35,099	58,647
3	0,681	0,306	34,436	28,024
4	0,686	0,057	34,017	9,11
5	0,6913	-	33,1672	-
strukturiert	0,704	-	29,68	-

Tabelle 4.4: Änderungsraten für unstrukturierte Netze mit Prismen

Nummer	U_{mean} in $[\frac{\text{m}}{\text{s}}]$	κ in $[\frac{\text{m}}{\text{s}}]$	τ_{mean} in [Pa]	κ in [Pa]
1	0,664	3,986	28,562	81,54
2	0,676	0,621	28,8	32,57
3	0,683	0,413	29,166	3,808
4	0,688	0,061	29,218	3,267
5	0,694	-	29,52	-
strukturiert	0,704	-	29,68	-

Die Analyse zusätzlicher Parameter wie beispielsweise der Druckverteilung zeigten die gleichen Tendenzen, wobei auf deren Präsentation an dieser Stelle verzichtet wird. Die größten Unterschiede traten bei Vernetzungen mit weniger als 2 Millionen Elementen auf. Obwohl die Änderungen zwischen 2 und 12 Millionen Zellen relativ niedrig blieben, erreichten die konvergierenden Werte nicht die der block-strukturierten Simulationen. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass ein erhöhter Zeit- und Wissensaufwand für eine strukturierte Netzgenerierung in genaueren Resultaten und kürzeren Rechenzeiten resultiert.

Nichtsdestotrotz kommen im weiteren Verlauf dieser Arbeit unstrukturierte Vernetzungen unter Berücksichtigung der gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der Auflösung zum Einsatz. Ursachen hierfür liegen in der hohen Flexibilität der beschriebenen Elemente bei komplexen Geometrien und insbesondere der fehlenden Realisierbarkeit strukturierter Netze für Simulationen von feinmaschigen Stent-Strukturen. Konkrete Richtlinien

bezüglich der räumlichen Diskretisierung für die Durchführung hämodynamischer Simulationen in intrakraniellen Aneurysmen wurden zusätzlich im Zusammenhang mit dieser Arbeit durch Janiga et al. [JBB⁺13] veröffentlicht.

4.2 Auswahl des Strömungslösers

Die für die Blutflussvorhersage verwendeten Softwarepakete basieren auf der in Kapitel 3.4.3 beschriebenen Finite-Volumen-Methode. Die hier zugrunde liegenden Navier-Stokes-Gleichungen werden iterativ gelöst, bis ein vom Anwender festgelegtes Residuum erreicht wird. Die nachfolgenden Untersuchungen dienen der Überprüfung verschiedener CFD-Strömungslöser zur Einschätzung ihrer Eignung, hämodynamische Simulationen durchzuführen. Dabei wird zunächst das kommerzielle Softwarepaket ANSYS Fluent 14.0 mit dem frei verfügbaren Programm OpenFOAM 1.7.1 verglichen und im Anschluss der Solver ANSYS Fluent dem ebenfalls kommerziellen Löser STAR-CCM+ 9 von cd-adapco (Melville, New York, USA) gegenübergestellt.

Abbildung 4.3 illustriert zunächst mithilfe einer Schnittebene die stationären Geschwindigkeitsfelder des MCA Aneurysmas (Abb. 4.1 - (a)). Hier lässt sich qualitativ anhand des Einströmjets eine sehr gute Übereinstimmung feststellen, wobei lediglich geringfügige Differenzen im Aneurysmadom wahrnehmbar sind. Für die quantitative Analyse des Druckabfalls wurde im ICA Aneurysma eine Gefäßmittellinie erzeugt und für vier stationäre Einströmintensitäten 169 Druckwerte entlang dieser bestimmt. Der direkte Vergleich zwischen beiden Strömungslösern zeigt, dass für alle untersuchten Fälle eine nahezu identische Druckabschätzung erfolgt. Lediglich bei höchstem Eintrittsvolumenstrom ($11,42 \frac{\text{ml}}{\text{s}}$) treten leichte Differenzen im Ausströmgefäß distal zum Aneurysma auf.

Zusätzlich zu den verglichenen Geschwindigkeits- und Druckfeldern wurden hämodynamische Größen eingeführt (siehe Tabelle 3.2), die auf dem errechneten Geschwindigkeitsfeld basieren. Die *Turnover Time* (TOT), die sich durch das Verhältnis aus Aneurysmavolumen V_A und dem in das Aneurysma eintretenden Volumenstrom Q_{in} ergibt, beschreibt, wie lang das Blut im Aneurysma verweilt [BJT11]. Q_{in} wird über die Eintrittsfläche berechnet, die einen Teil der gesamten Ostiumfläche A_o (Fläche zwischen dem Aneurysma und dem umgebenden Gefäß) darstellt. Der Bluteintritt kann außerdem mithilfe des *Inflow Concentration Index* (ICI) ausgedrückt werden, der zusätzlich den Volumenstrom am Eingang des parentalen Gefäßes Q_{inlet} berücksichtigt [CMWP11b]. Das Post-Processing wurde mit den Softwarepaketen EnSight 9.2 (CEI Inc., Apex, NC,

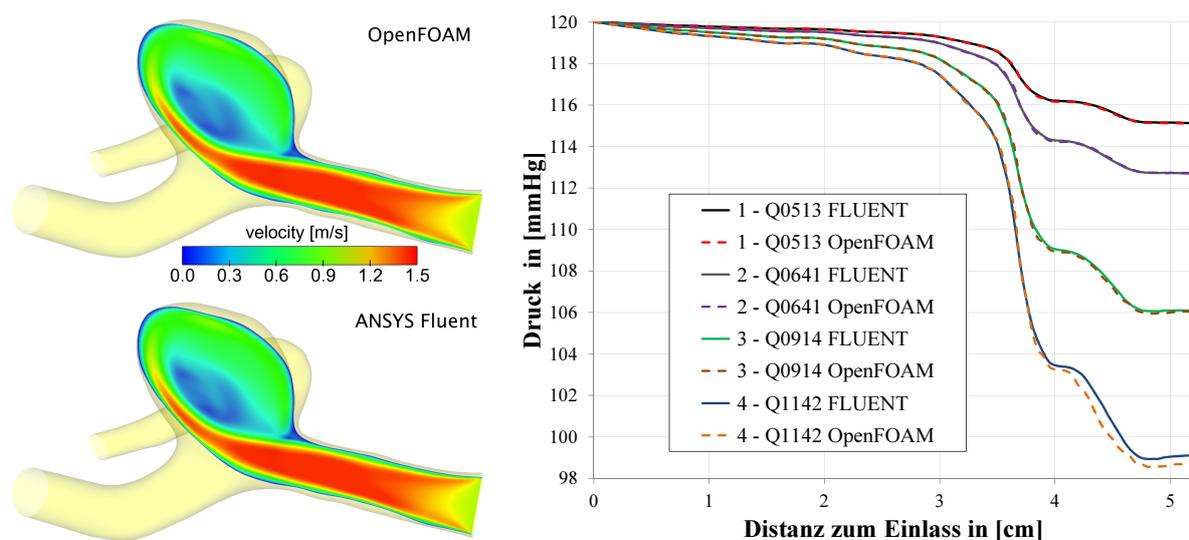


Abb. 4.3: Vergleich zwischen ANSYS Fluent und OpenFOAM: Geschwindigkeitsverteilung für Fall MCA (links), Druckabfall im ICA Aneurysma für vier stationäre Simulationen.

USA) und Kitware ParaView 3.10.1 (Kitware, Inc., Clifton Park, NY, USA) durchgeführt.

Zunächst wurde die gemittelte Geschwindigkeit der stationären Simulationen beider Solver für alle erzeugten Netzfeinheiten verglichen und es konnte eine gute Übereinstimmung festgestellt werden. Die Abweichung schwankt dabei zwischen 0,12% beim größten Gitter und 0,34% für Netz #5 (siehe Tabelle 4.2). Bezüglich der eingeführten Parameter TOT und ICI traten größere Unterschiede auf, die zwischen 1,4 und 5,8% beziehungsweise 1,3 und 7,1% liegen (siehe Abbildung 4.4). Zusätzlich wurde die benötigte Rechenzeit unter Verwendung verschiedener Prozessoranzahlen analysiert und es ergab sich, dass Fluent in allen Fällen das geforderte Residuum von 10^{-5} schneller erreichte. Aufgrund von Lizenzbeschränkungen wurden jedoch nur bis zu 8 CPUs berücksichtigt. Hier liegt der Vorteil auf der Seite von OpenFOAM, das eine beliebige Parallelisierung ermöglicht. Dabei sollte jedoch stets der *Speed-Up* Faktor und die parallele Effizienz überprüft werden²⁷.

Neben dem Vergleich zwischen einem kommerziellen und einem frei verfügbaren Strömungslöser erfolgt in Abbildung 4.5 die Gegenüberstellung der am weitesten verbreiteten CFD-Solver. Es wurden stationäre Strömungssimulationen mit beiden Programmen unter Verwendung der im Patienten gemessenen mittleren Einströmgeschwindigkeit

²⁷ Diese Parameter beschreiben die Güte einer parallelisierten Simulation und geben Auskunft über die Effektivität des Parallelisierungsalgorithmus.

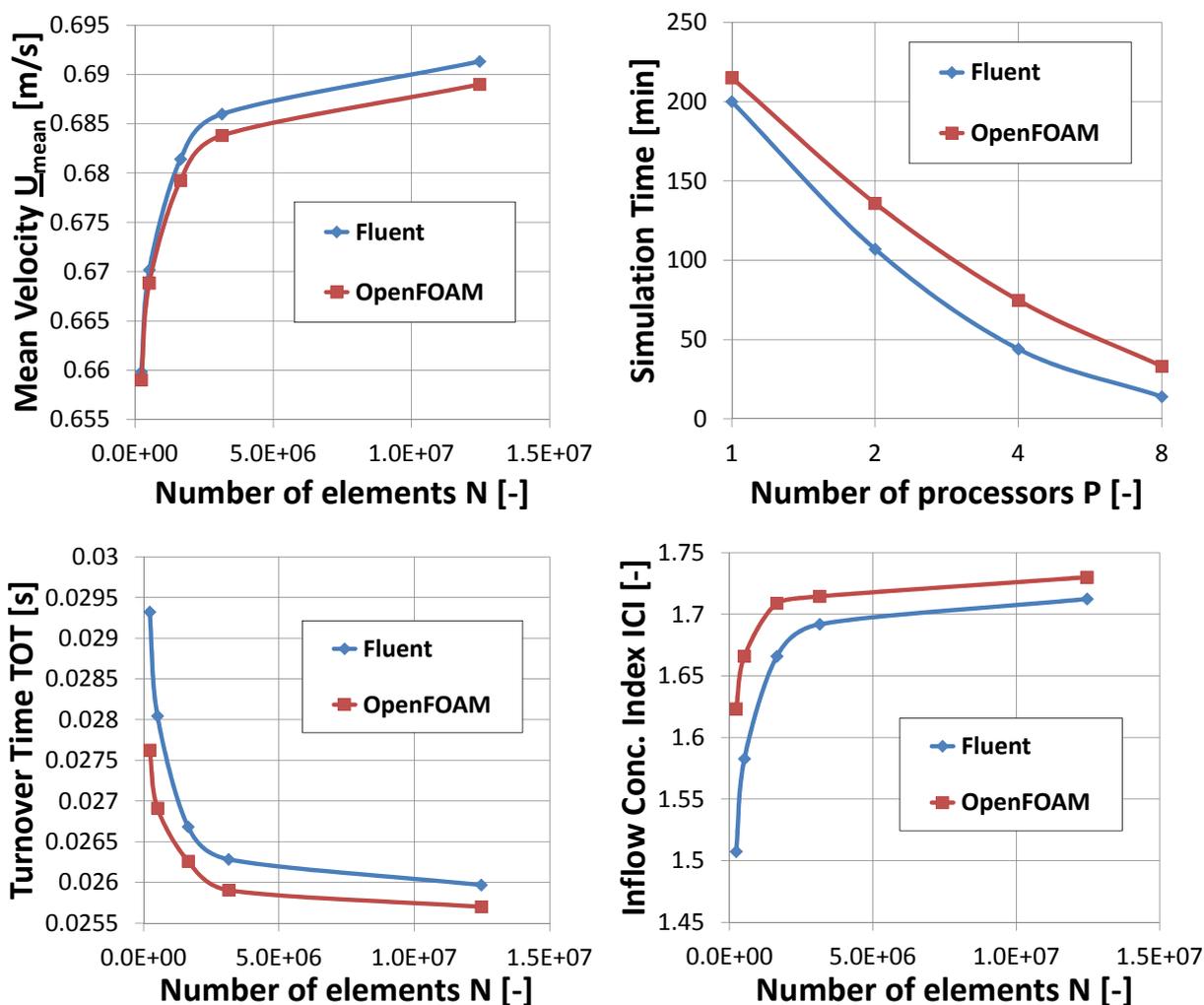


Abb. 4.4: Vergleich zwischen ANSYS Fluent und OpenFOAM: mittlere Geschwindigkeit (oben links), Simulationszeit in Abhängigkeit der Prozessoranzahl für Netz 2 (oben rechts), Turnover Time (unten links), Inflow Concentration Index (unten rechts)

durchgeführt. Die Isoflächen der Geschwindigkeit, die mithilfe eines Schwellwerts das Gebiet gleicher und geringerer Geschwindigkeiten visualisieren, weisen eine hohe Übereinstimmung zwischen den Blutflussvorhersagen beider Solver auf. Lediglich im Dom-bereich des Aneurysmas stellen sich bei STAR-CCM+ leicht niedrigere Geschwindigkeits-werte ein, wobei dieser Unterschied als vernachlässigbar angesehen werden kann.

Der Vergleich der Geschwindigkeitsfelder in zwei orthogonalen Schnittebenen bestätigt den Eindruck der Gleichheit und es kann gezeigt werden, dass sich nahezu identische Strömungsmuster als konvergierte Lösung ergeben.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die drei untersuchten Strömungslöser die betrachteten Parameter mit ausschließlich geringfügigen Abweichungen errechnet haben. Im Speziellen

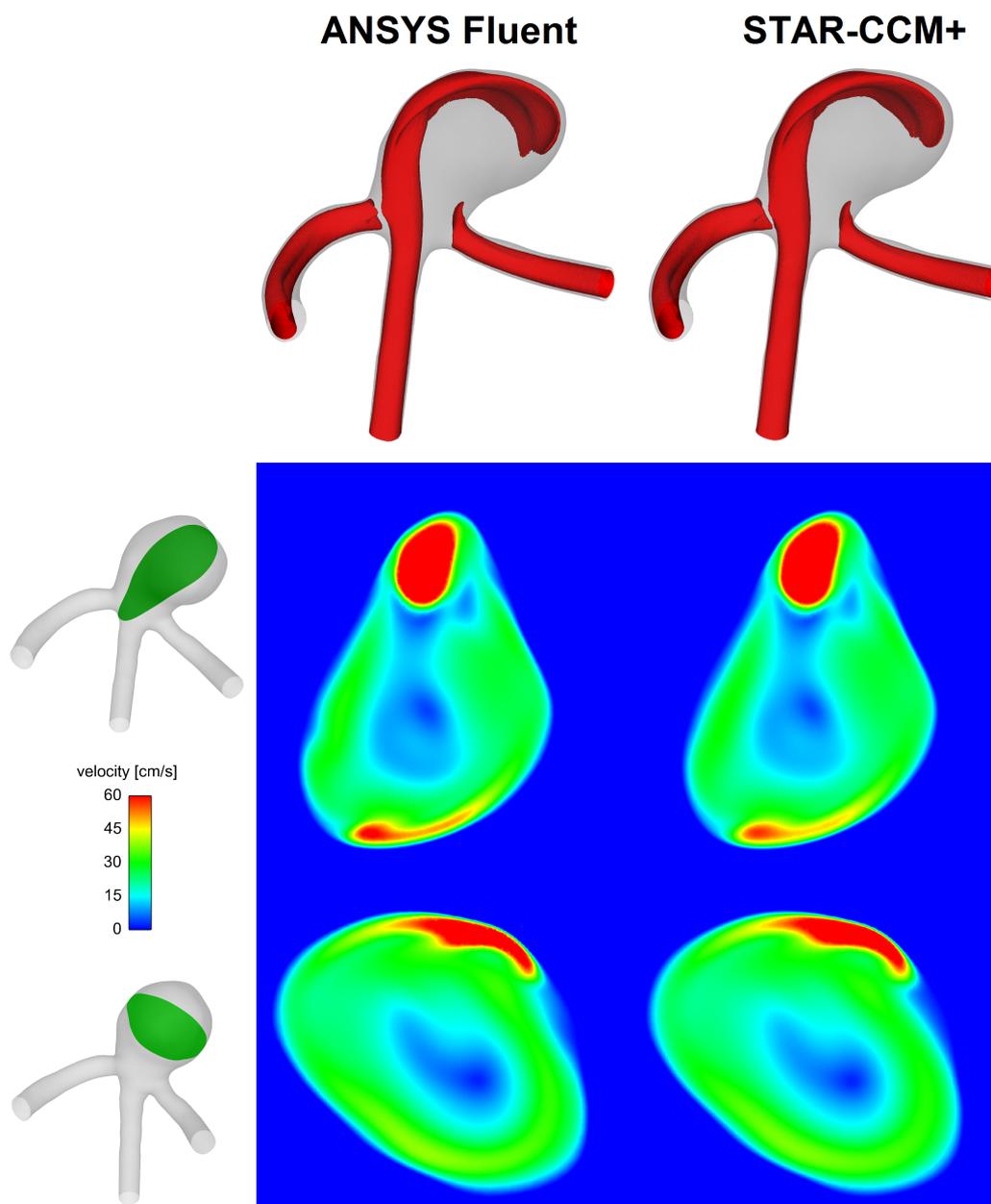


Abb. 4.5: Vergleich zwischen ANSYS Fluent und STAR-CCM+: Isoflächen der Geschwindigkeit für $40 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$ (oben), Geschwindigkeitsdarstellung in zwei orthogonalen Schnittebenen (unten)

ergibt sich aufgrund dieses Vergleichs die Erkenntnis, dass frei verfügbare Software eingesetzt werden kann, um Blutflussimulationen in zerebralen Aneurysmen durchzuführen. Dies führt insbesondere bei aufwendigen Simulationen zu hohen Einsparungen an Lizenzgebühren. Allerdings erreichen kommerzielle Solver die konvergierte Lösung in einer kürzeren Zeit, sodass sie bei ausreichender Verfügbarkeit vorhandener Lizenzen im Rahmen dieser Arbeit bevorzugt wurden.

4.3 Einfluss der Viskosität

Bei der Durchführung hämodynamischer Strömungssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen handelt es sich bei dem betrachteten Fluid um das Medium Blut. Aufgrund der existierenden Stoffeigenschaften stellt Blut einen Repräsentanten für Nicht-Newtonsche Fluide dar, also Flüssigkeiten oder Gase deren Viskosität keine unabhängige Stoffgröße beschreibt. Hauptsächliche Einflussfaktoren sind dabei die Temperatur oder die Scherrate, wobei die letztere Größe für Blut zutrifft.

Wie bereits in den theoretischen Grundlagen beschrieben, handelt es sich bei Blut um eine Suspension aus Plasma und zellulären Bestandteilen, wobei diese hauptsächlich aus Erythrozyten bestehen. Nimmt die Strömungsgeschwindigkeit in intrakraniellen Blutgefäßen aufgrund der kontinuierlichen Gefäßverzweigung und der damit verbundenen Querschnittsreduzierung zunehmend ab, verringert sich außerdem die Scherung innerhalb des strömenden Fluids. Dies hat zur Folge, dass die Erythrozyten agglomerieren und die lokalen Stoffeigenschaften beeinflussen. Dieses Phänomen wird als Geldrollenbildungen bezeichnet und führt zu einer Erhöhung der gesamtheitlichen Viskosität und der damit verbundenen Zähigkeit. Im Gegensatz dazu führen erhöhte Strömungsgeschwindigkeiten zu einer Auflösung der beschriebenen Agglomerationen und die einzelnen Bestandteile bewegen sich frei verteilt²⁸ durch die Gefäße.

Hinsichtlich der Modellierung des Strömungsmediums Blut existieren unterschiedliche Ansätze in der Literatur. Eine tatsächliche Auflösung aller vorhandenen Fluidbestandteile stellt ein sehr kleinskaliges Modellierungsproblem dar, das mit extrem hohem Rechenaufwand und einer beträchtlichen Einschränkung hinsichtlich des untersuchten Volumens verbunden ist [FCK10]. Dem gegenüber steht für die Untersuchung des Strömungsverhaltens in intrakraniellen Aneurysmen der Ansatz, Blut als einphasiges, inkompressibles ($\rho = \text{const}$) Medium mit konstanter Viskosität anzunehmen. Dies ermöglicht eine beträchtlich höherskalige Untersuchung, wobei lokale Partikelinteraktionen jedoch nicht abgebildet werden. Um die Scherratenabhängigkeit des Blutes trotzdem zu berücksichtigen, existieren Viskositätsmodelle, die die Stoffeigenschaft je nach Strömungsbedingung anpassen. Dabei hat sich für die Beschreibung von Blut der scherverdünnende Ansatz nach Carreau-Yasuda etabliert [Böh00].

Im nachfolgenden Teilkapitel erfolgt die Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Viskositätsbehandlungen auf die numerisch ermittelte Strömungsgeschwindigkeit. Dabei

²⁸ Aufgrund der Strömungsprofilbildung in den Gefäßen orientieren sich die zellulären Bestandteile zur Gefäßmitte, sodass in wandnahen Bereichen hauptsächlich Blutplasma vorgefunden wird.

wird die Annahme eines Newtonschen Fluids mit der Nutzung eines Viskositätsmodells verglichen. Folglich kann herausgestellt werden, ob eine zusätzliche Berücksichtigung von Einflussgrößen auf die Viskosität für hämodynamische Strömungssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen notwendig ist.

Methodische Vorgehensweise

Für den Vergleich zwischen Newtonscher und Nicht-Newtonscher Blutcharakterisierung wurden zwei hämodynamische Simulationen in dem als Challenge1 bezeichneten zerebralen Aneurysmamodell der *Arteria cerebri media* (siehe Abbildung 4.1 - (c)) durchgeführt. Dieses wurde zunächst mithilfe des Softwarepakets cd-adapco STAR-CCM+ 9 räumlich diskretisiert, wobei eine Kombination aus Polyeder- und Prismaelementen verwendet wurde. Das für die Simulationen genutzte Netz enthielt 2,01 Millionen Zellen mit 4 Prismenschichten am Gefäßrand.

Die numerischen Simulationen wurden ebenfalls in STAR-CCM+ 9 durchgeführt. Dabei erfolgte die Annahme eines stationären Strömungsverhaltens und die Definition einer konstanten Einströmgeschwindigkeit von $0,733 \frac{\text{m}}{\text{s}}$, die den spitzensystolischen Wert des patientenspezifischen Geschwindigkeitsverlaufs darstellt. Die Gefäßwand wurde als rigide betrachtet und an den Ausströmändern erfolgte die Aufprägung eines Relativdrucks von 0 Pa. Für den Newtonschen Fall wurde eine konstante dynamische Viskosität von $\eta = 4 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ angenommen, wie es in der Mehrheit der aktuellen problembezogenen Publikationen stattfindet. Die einzige Unterscheidung in der Nicht-Newtonschen Betrachtung stellt die Verwendung des *Carreau-Yasuda*-Modells dar, das eine Scherratenabhängigkeit der Viskosität berücksichtigt. Die für das Modell benötigten Parameter wurden im institutsinternen Rheologielabor für ein charakteristisches Blutsstitut experimentell ermittelt und wurden bereits in Abschnitt 3.4.2 aufgelistet. Die Simulationen erfolgten parallel auf vier Prozessoren und die jeweilige Lösung wurde als konvergiert eingestuft, sobald die Residuen einen Wert unterhalb von 10^{-6} erreichten.

Die anschließende Auswertung wurde ebenfalls mit STAR-CCM+ 9 durchgeführt. Dabei umfasste die qualitative Analyse die Gegenüberstellung der Geschwindigkeitsfelder mithilfe von Schnittebenen und einen Vergleich der berechneten Wandschubspannungen. Zur quantitativen Bewertung dienten sechs Linien, die verschiedene charakteristische Bereiche im untersuchten Gefäßmodell repräsentieren.

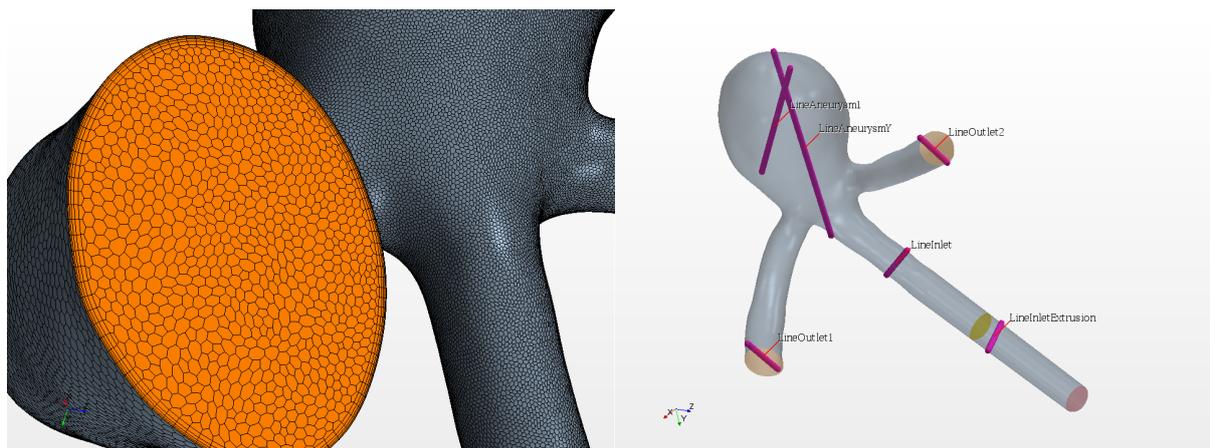


Abb. 4.6: Illustration des für den Vergleich verwendeten Volumengitters bestehend aus Polyeder- und Prismaelementen (links), Darstellung der für die quantitative Analysen genutzten Linien in unterschiedlichen Bereichen des durchströmten Gefäßabschnitts.

Vergleich der Simulationsergebnisse

Durch die Verwendung von äquidistanten Schnittebenen gelingt in Abbildung 4.7 die qualitative Visualisierung der sich im untersuchten Aneurysma auftretenden Strömungsstruktur. Aufgrund der direkten Anströmung der Gefäßaussackung tritt ein Blutflussjet in das Aneurysma ein und trifft auf den dem Ostium gegenüberliegenden Gefäßbereich. Dieses Strömungsszenario führt zu lokal erhöhten Wandschubspannungen, die deutlich höhere Werte im Vergleich zu den proximalen und distalen Gefäßabschnitten aufweisen. Die Gegenüberstellung der beiden Simulationsergebnisse zeigt auf, dass keine Differenzen zwischen der Betrachtung als Newtonsches und als Nicht-Newtonssches Fluid erkennbar sind. Für beide Ansätze werden visuell identische Flussvorhersagen erzeugt, sodass eine Berücksichtigung des letzteren Ansatzes für Blutflussimulationen in intrakraniellen Aneurysmen als nicht notwendig erscheint.

Aufgrund fehlender Unterschiede der ersten Gegenüberstellung, schließt sich eine genauere Analyse der numerisch generierten Geschwindigkeitsfelder an. Dazu erfolgt in Abbildung 4.8 die Darstellung der Geschwindigkeitsmagnitude entlang der in Abbildung 4.6 definierten Linien. Hier zeigt sich für sechs charakteristische Positionen, dass die numerisch generierten Geschwindigkeiten nahezu keine Differenzen aufweisen und die Geschwindigkeitsprofile einen identischen Verlauf besitzen. Lediglich im Aneurysmasack in Bereichen starker Geschwindigkeitsgradienten sind leichte Abweichungen zwischen beiden Betrachtungen sichtbar, die allerdings unterhalb eines Prozents liegen.

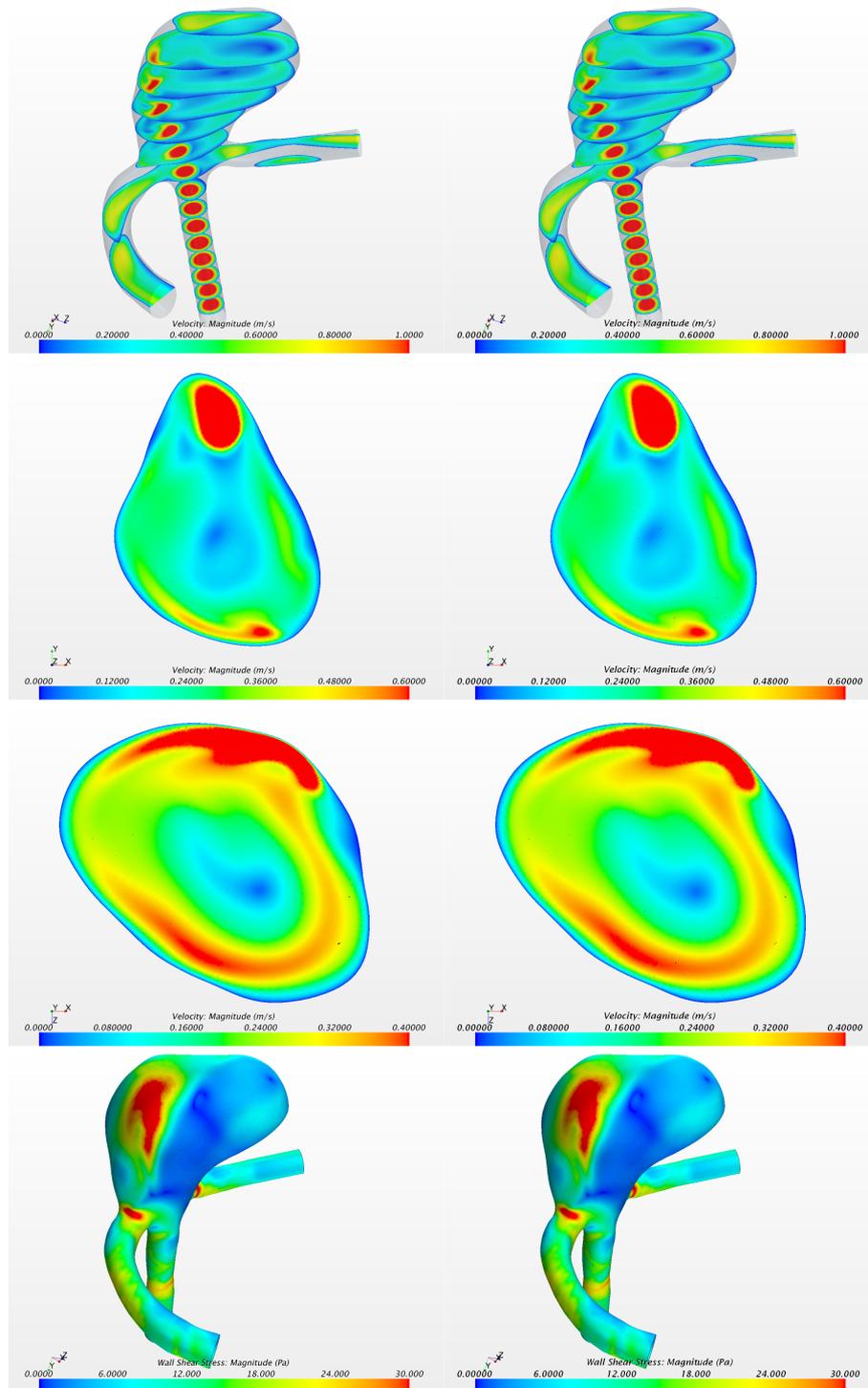


Abb. 4.7: Gegenüberstellung der numerisch ermittelten Simulationsergebnisse mithilfe von Newtonschen (links) und Nicht-Newtonschen (rechts) Viskositätsmodellannahmen - von oben nach unten: Schichtdarstellung zur Erfassung der sich einstellenden Strömungsstruktur, repräsentative Schnittebene durch das Aneurysma, repräsentative Orthogonalebene, Darstellung der durch die Strömung verursachten Wandschubspannung.

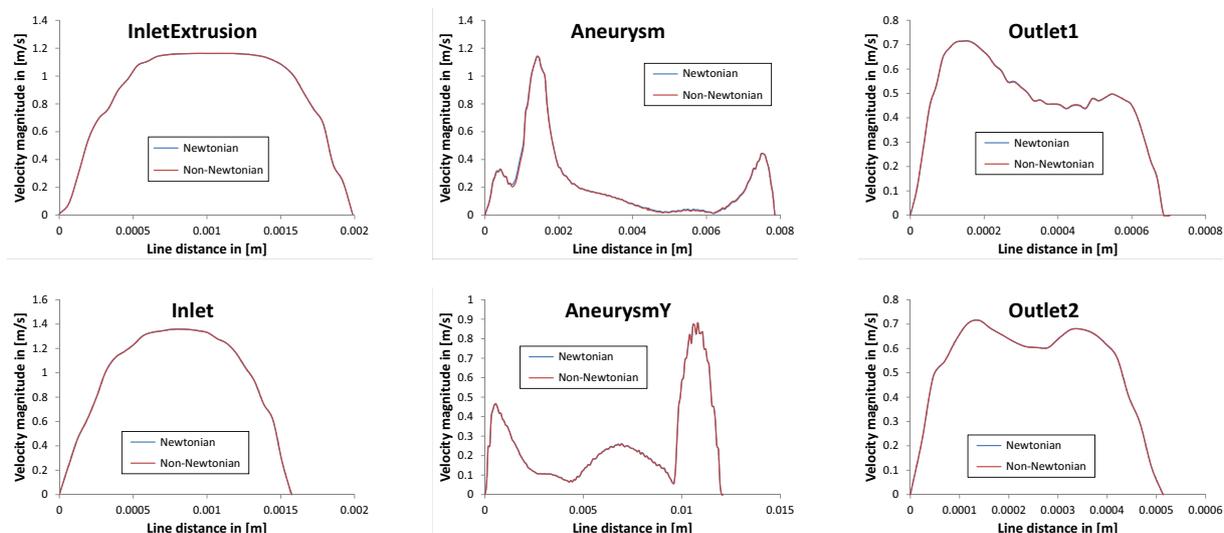


Abb. 4.8: Quantitative Gegenüberstellung der numerisch ermittelten Geschwindigkeitsmagnitude mithilfe von Newtonschen und Nicht-Newtonschen (Carreau-Yasuda) Viskositätsmodellannahmen.

Diese Analysen bestätigen somit die zuvor gewonnenen Eindrücke und führen zu der Erkenntnis, dass auf die Nutzung des Carreau-Yasuda-Modells in Aneurysmasimulationen verzichtet werden kann. Dennoch sollten später mehrphasige Strömungssimulationen, die die Interaktion der zellulären Blutbestandteile berücksichtigen, durchgeführt und mit dem in dieser Arbeit verwendeten Ansatz verglichen werden. Diese unterliegen jedoch zum aktuellen Zeitpunkt einem hohen Rechenaufwand und sind somit momentan nicht in der Lage, eine realitätsnahe Wiedergabe der Bluteigenschaften für die betrachtete Art von Simulationen zu gewährleisten.

4.4 CFD-Ruptur-Challenge

Eine Kombination aus den vorherigen Teilkapiteln bildet die nachfolgend beschriebene zweite Phase der CFD-Ruptur-Challenge 2013. Zielstellung war die Überprüfung der Variabilität unterschiedlichster Ansätze für die Simulation der Hämodynamik in intrakraniellen Aneurysmen. Dabei war jedem Teilnehmer überlassen, welche räumliche und zeitliche Diskretisierung gewählt wird und welcher Strömungslöser zum Einsatz kommt. Insgesamt folgten 26 Gruppen aus 15 Ländern dem Aufruf (siehe Tabelle 6.1), wobei alle führenden Forschungseinrichtungen mit Schwerpunkt der zerebralen Blutflussimulation vertreten waren.

Methodisches Vorgehen

Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die patientenspezifischen Einströmrandbedingungen zur Verfügung gestellt. Die entsprechenden Messungen führte die Arbeitsgruppe von Dr. Shin-Ichiro Sugiyama (Kohnan Hospital, Sendai, Japan) durch. Für den Fall Challenge1 erfolgte die Flussmessung mittels 2D PC-MRI in einem 3 Tesla Ganzkörperscanner (Signa HDxt, GE Healthcare Japan, Tokyo, Japan), wobei die Messungen durch ein EKG getriggert wurden. Die entsprechenden Scan-Parameter sind in Tabelle 4.5 aufgeführt.

Tabelle 4.5: Scan-Parameter für die Bestimmung der zeitabhängigen Geschwindigkeiten mittels 2D PC-MRI (Fall: Challenge1).

Parameter	Value
Repetition time [ms]	25
Echo time [ms]	5.4
Field of view [mm]	160 x 160
Matrix	512 x 512
Voxel size [mm]	0.3 x 0.3
Venc [cm/s]	100
Imaging time [min]	5
Phases	30

Die patientenspezifischen Geschwindigkeiten im Fall Challenge2 wurden 14 Tage nach der Ruptur mittels Doppler Ultraschall (LOGIQ P5, GE Healthcare Japan, Tokyo, Japan) gemessen. Anschließend wurden für beide Fälle die Geschwindigkeitsmessungen interpoliert und mit 100 Werten pro kardialen Zyklus zeitlich diskretisiert. Für die instationären Simulationen war es jedoch den Teilnehmern selbst überlassen, welche Form der Einströmrandbedingung sie verwenden (*plug-flow*, parabolisch, Womersley).

Des Weiteren wurde verlangt, rigide Gefäßwände ($\mathbf{x}_{wand} = \mathbf{0}$) und einen Relativdruck von 0 Pa an beiden Austrittsflächen anzunehmen. Die abschließende Forderung enthielt, Blut als inkompressibles ($\rho = 1055 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$), Newtonsches Fluid ($\eta = 4 \text{ mPa} \cdot \text{s}$) zu modellieren und mindestens drei kardiale Zyklen zu simulieren, um den Erhalt einer periodischen Lösung sicherzustellen. Damit den Gruppen jedoch nicht alle Parameter für die Durchführung der hämodynamischen Flussvorhersage vorgeschrieben werden, konnte jeder Teilnehmer einen bevorzugten Gittertyp mit beliebiger Netzauflösung verwenden. Zusätzlich war die Wahl des Strömungslösers und der zeitlichen Diskretisierung offen gehalten. Tabelle 4.6 fasst die numerischen Details aller teilnehmenden Gruppen zusammen.

Tabelle 4.6: Überblick über die numerischen Details der Teilnehmer für die Durchführung hämodynamischer Simulationen in den beiden Challenge-Aneurysmen. Jeder Gruppe (Gr) wurde ein Buchstabe zugeordnet, um Anonymität zu garantieren. Falls lediglich ein Wert angegeben wird, bezieht er sich auf beide Fälle. Gittertyp: bs - block-strukturiert, us - unstrukturiert

Gr	Vernetzer	Gittertyp	Elemente in Mio. Chall1/Chall2	Solver	Zeitschritt Δt in [s] Chall1/Chall2
A	DevisorGrid	bs	0.12/0.086	in-house	1e-4
B	Workbench	us	1.2	ANSYS Fluent	1e-5
C	ICEM-CFD	us	0.71/0.82	ANSYS CFX	5e-3
D	ICEM-CFD	us	1.7	ANSYS Fluent	2.5e-4
E	ICEM-CFD	us	2.28/2.78	ANSYS CFX	5e-3
F	ICEM-CFD	us	1.9/1.6	ANSYS CFX	2.5e-3
G	Netgen	us	0.28/0.4	OpenFOAM	1e-3
H	in-house	bs	10	in-house	1.85e-4/1.62e-4
I	VMTK	us	28.8/31.2	in-house	3.7e-5/3.2e-5
J	ICEM-CFD	us	1	Star-CD	1e-3
K	Gambit	us	3/2	ANSYS Fluent	1e-3
L	Gambit	us	0.47	ANSYS Fluent	4.625e-3/4.05e-3
M	ICEM-CFD	bs	2/2.5	ANSYS Fluent	1e-4
N	Harpoon	bs	0.422/0.349	ANSYS Fluent	2.5e-5
O	ICEM-CFD	us	1/0.77	ANSYS Fluent	1e-4
P	snappyHexMesh	bs	0.87/2.16	OpenFOAM	9.25e-4/8.1e-4
Q	iso2mesh	us	0.142/0.166	in-house	9.25e-3/8.1e-3
R	Gambit	us	3.5	ANSYS Fluent	1e-3
S	snappyHexMesh	bs	5	OpenFOAM	1.85e-4/1.62e-4
T	snappyHexMesh	bs	0.24	OpenFOAMt	1e-4
U	ICEM-CFD	us	17/13.3	ANSYS CFX	5e-3
V	ICEM-CFD	us	0.374/0.466	ANSYS CFX	5e-5
W	Star-CCM+	us	3	Star-CCM+	2.5e-3
X	Star-CCM+	us	0.9	Star-CCM+	2e-4
Y	in-house	us	0.584/3.428	in-house	1e-2
Z	Gambit	us	0.271/0.318	ANSYS Fluent	5e-4

Analyse und Visualisierung

Für beide Aneurysmamodelle wurden die Gefäßmittellinien mithilfe von VMTK (Vascular Modeling Tool Kit [PVS⁺09]) generiert. Die Teilnehmer wurden gebeten, ihre Geschwindigkeits- und Druckergebnisse auf diese Kurven zu interpolieren und die entsprechenden zyklusgemittelten und spitzensystolischen Werte einzureichen. Des Weiteren wurden zwei orthogonale Schnittebenen pro Fall erzeugt, um die Geschwindigkeiten innerhalb der Aneurysmen zu visualisieren. Dazu sollten die teilnehmenden Gruppen erneut

ihre Lösungen auf die vorgegebenen 15 000 Punkte pro Ebene interpolieren. Sowohl die Gefäßmittellinien als auch die Schnittflächen sind zur Verdeutlichung in Abbildung 4.9 dargestellt.

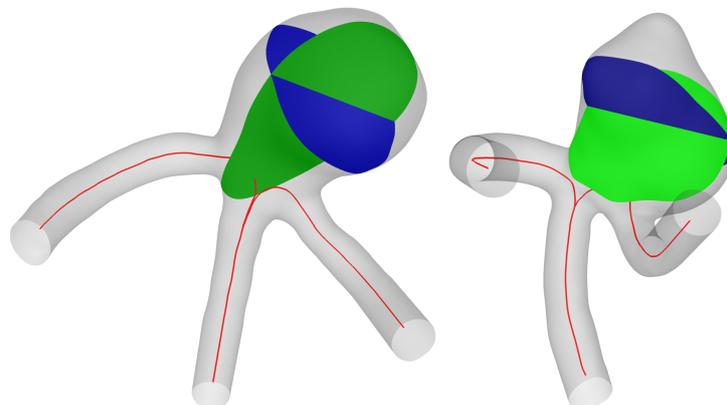


Abb. 4.9: Gefäßmittellinien und orthogonale Schnittebenen wurden verwendet, um die zyklusgemittelten und spitzensystolischen Blutflussvorhersagen aller Gruppen zu vergleichen: Challenge1 (links), Challenge2 (rechts).

Ergebnisse

Die zyklusgemittelten und spitzensystolischen Geschwindigkeiten sind exemplarisch für eine Gefäßmittellinie pro Fall in Abbildung 4.10 dargestellt. Die Mehrheit der Kurven weist dabei eine hohe Übereinstimmung auf. Beträchtliche Abweichungen existieren lediglich im Anfangsbereich der Gefäßmittellinien, die sich auf die Anwendung verschiedener Einströmrandbedingungen zurückführen lassen. Da ausschließlich mittlere Geschwindigkeiten bereitgestellt wurden, wählten einige Gruppen über den Querschnitt konstante Werte, wobei andere Teilnehmer bereits entwickelte parabolische oder Womersley-Profile implementierten. Dies führte zu unterschiedlichen Maximalwerten in der Gefäßmitte, die allerdings distal zum Ostium wenige Differenzen aufweisen.

Neben den Geschwindigkeitsverläufen zeigen auch die Druckabfälle entlang der Mittellinien eine hohe Übereinstimmung zwischen der Mehrzahl der Gruppen (siehe Abbildung 4.11). Lediglich 6 Teilnehmer reichten Ergebnisse ein, die von der mehrheitlichen Lösung abwichen. Der beschriebene Effekt der unterschiedlichen Einströmprofile kann erneut beobachtet werden, allerdings nimmt die Abweichung mit zunehmender Entfernung vom Einlass ab. Somit zeigt sich, dass unter Berücksichtigung von gewissen Bedingungen hinsichtlich der räumlichen und zeitlichen Diskretisierung sowohl *open-source* als auch kommerzielle Strömungslöser in der Lage sind, vergleichbare Druckabfälle vorherzusagen.

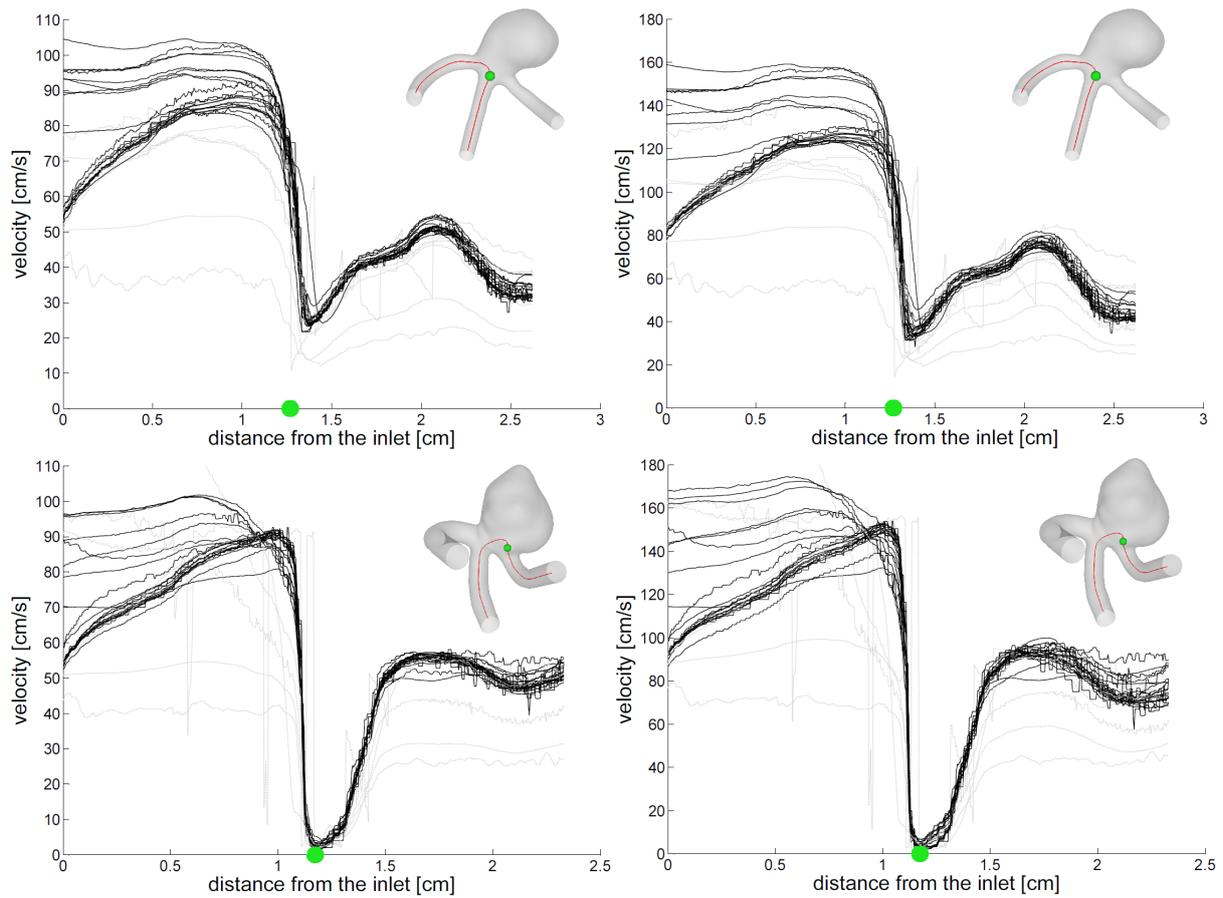


Abb. 4.10: Zyklusgemittelte (links) und spitzensystolische (rechts) Geschwindigkeitsmagnitude entlang der bereitgestellten Gefäßmittellinien für Fall Challenge1 (oben) und Challenge2 (unten). Von der Mehrheit abweichende Lösungen sind in grau dargestellt.

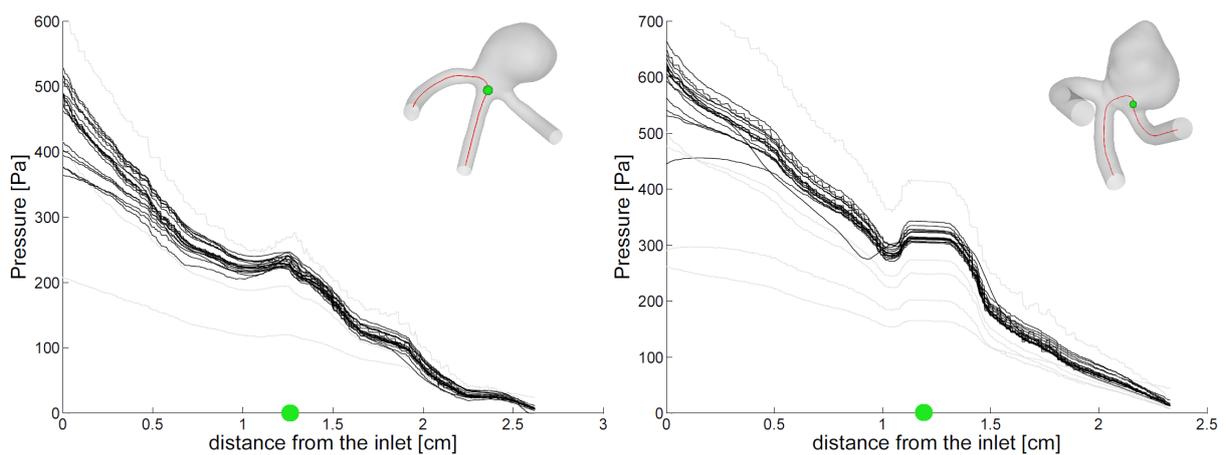


Abb. 4.11: Repräsentative Darstellung der zyklusgemittelten Druckverläufe entlang der bereitgestellten Gefäßmittellinien für Fall Challenge1 (links) und Challenge2 (rechts). Von der Mehrheit abweichende Lösungen sind in grau dargestellt.

Für den Vergleich der qualitativen Geschwindigkeitsvorhersagen in den bereitgestellten orthogonalen Ebenen wurden die eingereichten Ergebnisse anonymisiert und jeder Gruppe ein Buchstabe zugeordnet. In Abbildung 4.12 sind die 26 Lösungen für Challenge1 dargestellt, wobei zu erkennen ist, dass der in das Aneurysma eintretende Einströmjet nahezu senkrecht durch die Ebene A fließt. Auf der gegenüberliegenden Seite durchquert der Blutfluss die Ebene erneut, jedoch mit einer deutlich reduzierten Geschwindigkeit. Alle weiteren Regionen weisen hauptsächlich niedrige Strömungsgeschwindigkeiten auf und verdeutlichen die Existenz eines sich im Zentrum des Aneurysmas befindlichen Stagnationsgebietes. Der Vergleich der Schnittflächen demonstriert, dass 19 Teilnehmer eine hohe Übereinstimmung in ihren Simulationen zeigen. Weitere 5 Gruppen besitzen leicht niedrigere Magnituden, wobei die globalen Flussstrukturen ebenfalls identifiziert werden konnten. Lediglich 2 Ergebnisse enthalten signifikante Abweichungen von der mehrheitlichen Lösung. Bei der Vielzahl an eingereichten Ergebnissen wird besonders der Einfluss der räumlichen Diskretisierung sichtbar. Im Speziellen bei Gruppe T, deren Flussvorhersage auf einem mittels *snappyHexMesh* (OpenCFD Ltd., ESI Group, France) erzeugten block-strukturiertem Gitter (0,25 Millionen Elemente) basiert, sind sehr sprunghafte Geschwindigkeitsdifferenzen erkennbar. Folglich ist eine detaillierte Charakterisierung der Strömungsstruktur nur bedingt möglich.

In der senkrecht verlaufenden Ebene B können die genannten Beobachtungen Bestätigung finden. Eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich der Wiedergabe globaler Flusscharakteristika ist erkennbar und lediglich 3 Gruppen reichten deutlich abweichende Ergebnisse ein. Da die Strukturen der Geschwindigkeitsmagnitude eine komplexere Erscheinung als für Ebene A aufweisen, sind kleinere Unterschiede zwischen den Teilnehmern sichtbar. Diese Abweichungen können zum einen auf den Effekt der Gitterauflösung und zum anderen auf die Anwendung verschiedener Interpolationsmethoden während der Flussanalyse zurückgeführt werden.

Abbildung 4.13 zeigt auf, dass im Challenge2 Aneurysma die höchsten Geschwindigkeiten hauptsächlich in unmittelbarer Nähe zur Gefäßwand auftreten. Folglich ergibt sich ein sehr langsamer Blutaustausch im Aneurysmazentrum. Die identischen Gruppen, die für den ersten Fall abweichende Ergebnisse einreichten, weisen höchstwahrscheinlich auch für das zweite Aneurysma unkonvergierte Lösungen auf. Im Gegensatz zu den Gefäßmittellinienanalysen und den Schnittebenenresultaten für Fall Challenge1 sind die Berechnungen der Gruppe V nicht Teil der mehrheitlichen Flussvorhersage. Da allerdings die globalen Flussstrukturen trotzdem detektiert wurden, könnte ein Skalierungsproblem die Ursache der Abweichung darstellen. Nichtsdestotrotz zeigt sich, dass erneut etwa 80%

der Teilnehmer in der Lage waren, vergleichbare Blutflusssimulationen durchzuführen, obwohl unterschiedlichste numerische Ansätze gewählt wurden.

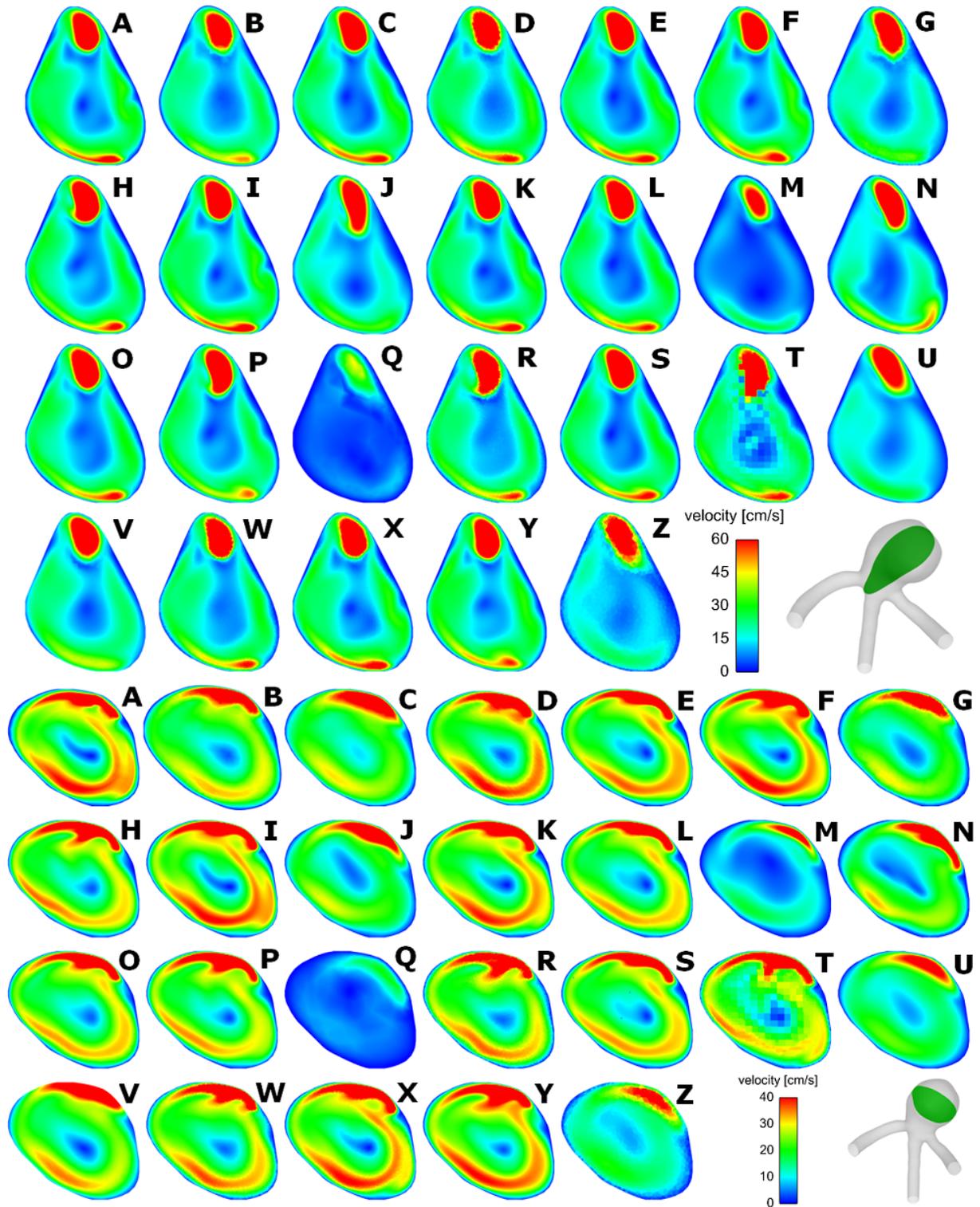


Abb. 4.12: Vergleich der spitzelsystolischen Geschwindigkeitsverläufe in zwei Schnittebenen durch das Challenge1 Aneurysma: Ebene A (oben), Ebene B (unten)

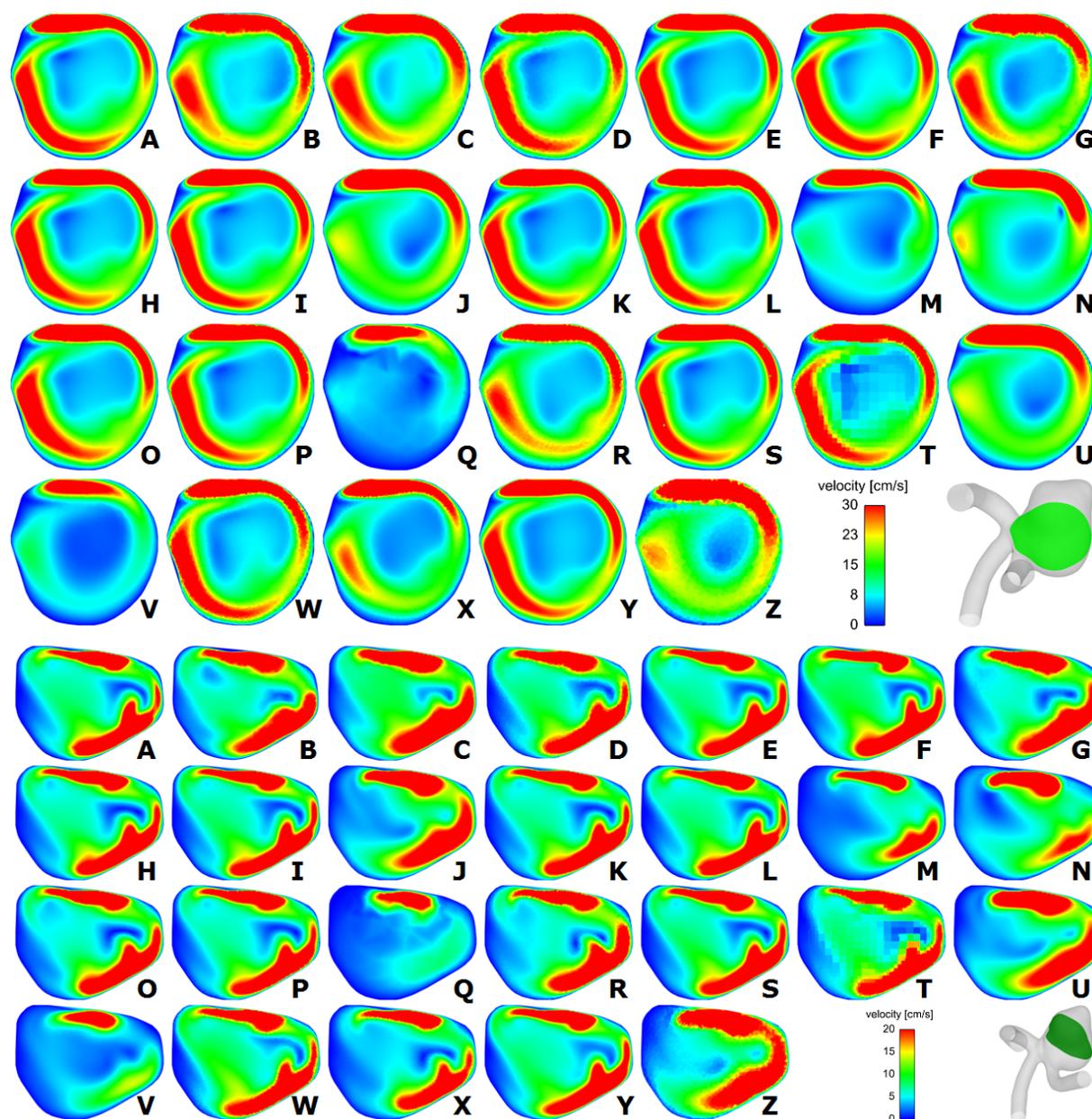


Abb. 4.13: Vergleich der spitzelsystolischen Geschwindigkeitsverläufe in zwei Schnittebenen durch das Challenge2 Aneurysma: Ebene A (oben), Ebene B (unten)

Kritische Reflexion der Challenge-Ergebnisse

Wird sowohl die qualitative als auch die quantitative Analyse in beiden Aneurysmen betrachtet, zeigt sich, dass ingenieurtechnische Methoden auf medizinisch relevante Thematiken angewendet werden können. Trotz der hohen Variabilität hinsichtlich der Wahl von Netzen, zeitlichen Auflösungen, Strömungslösern und Blutmodellen konnten Strömungsergebnisse mit hoher Ähnlichkeit generiert werden.

Bei den von der mehrheitlichen Lösung abweichenden Gruppen konnten bei der Beschreibung der Vorgehensweise keine eindeutigen Fehler identifiziert werden. Es kamen sowohl

kommerzielle als auch in-house Strömungslöser bei der Blutflussvorhersage zum Einsatz. Auch die Wahl der Netzfeinheit und der Zeitschrittweite kann als sinnvoll für diese Art von Simulation gelten. Die größten Abweichungen von der Hauptlösung, die zusätzlich beträchtliche Oszillationen aufwiesen, konnten jedoch Gruppen mit selbst entwickelten Codes zugeordnet werden. Aus diesem Grund sind potentiell weitere Validierungen dieser Entwicklungen notwendig. Die in der Ebenenanalyse identifizierten Unterschätzungen der Geschwindigkeitsmagnituden konnten mit grober Gitterauflösung assoziiert werden. Folglich scheinen die von den entsprechenden Gruppen verwendeten Netze für diese Art der numerischen Simulation unpassend zu sein. In verschiedenen Studien wurde unter anderem der Einfluss der Netzauflösung auf charakteristische hämodynamische Parameter untersucht [BJT12; JBB⁺13]. Es ergab sich, dass für Blutflussberechnungen in intrakraniellen Aneurysmen bei der Verwendung von unstrukturierten Netzen mindestens eine Million Tetraederelemente in Kombination mit passenden Prismenschichten an der Gefäßwand notwendig sind, um gitterunabhängige Lösungen zu erzielen.

Interessanterweise waren zum Teil die abweichenden Lösungen bei der Analyse der Gefäßmittellinie nicht identisch mit den Ausreißern der Schnittflächenuntersuchung. Dies kann auf den Umstand zurückgeführt werden, dass die entsprechenden Gruppen in der Lage waren, die hämodynamischen Simulationen mit vergleichbarer Genauigkeit wie die anderen Teilnehmer durchzuführen, sich jedoch Fehler bei der Auswertung dieser Daten einstellten. Auch eine falsche Implementierung der bereitgestellten Randbedingungen scheint eine plausible Ursache für die existierenden Differenzen darzustellen, da äquivalente Strömungsstrukturen vorhanden sind, diese jedoch eine unterschiedliche Skalierung aufweisen. Folglich ist eine sorgfältige Durchführung numerischer Strömungssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen essentiell, um Rückschlüsse aus den sich ergebenden Ergebnissen zu ziehen.

Obwohl die durchgeführten Vergleiche eine gute Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Teilnehmern aufweisen, ist es nicht möglich, die Aussage zu treffen, dass eine Wiedergabe der tatsächlichen Strömungssituation in den beiden Aneurysmen erfolgt. Zwar sind die patientenspezifischen Einströmrandbedingungen notwendig, um realistische Ergebnisse zu erzielen, allerdings gestaltet sich die Modellierung der Ausströmränder im Speziellen bei zwei oder mehreren Auslässen als kompliziert. Aufgrund der fehlenden Kenntnis bezüglich des zeitabhängigen Druckverlaufs, werden in der Literatur häufig Flusssaufteilungen²⁹ oder Windkessel-Modelle in den Ausströmgebieten angewendet [CCA⁺05]. Aus Gründen der Simplizität und der Tatsache, dass nicht alle Teilnehmer in der durch

²⁹ Die Aufteilung erfolgt beispielsweise 50-50% oder gewichtet nach der Größe der Querschnittsflächen

sie verwendeten Software erweiterte Auslassrandbedingungen anwenden konnten, wurde eine sogenannte *Zero-Pressure*-Randbedingung vorgeschrieben. Nichtsdestotrotz sollten realitätsnahe Druckvariationen oder an die jeweilige Situation angepasste Widerstandsmodelle eine standardisierte Rolle in zukünftigen CFD-Untersuchungen einnehmen.

Eine weitere Einschränkung bezieht sich auf die Behandlung der Gefäßwand. Für alle Berechnungen erfolgte die Annahme rigider Gefäße mit unendlich hohem Widerstand. In der Realität weisen intrakranielle Aneurysmen jedoch lokal signifikante Unterschiede hinsichtlich der Wanddicken und Elastizitätseigenschaften auf. Folglich reagieren diese Bereiche sehr unterschiedlich auf den pulsatilen Blutfluss. Zum aktuellen Zeitpunkt wird aufgrund von mangelnder Messbarkeit keine der genannten Wandeigenschaften in einem realistischen numerischen Modell berücksichtigt. Mithilfe von endovaskulären Messverfahren und histologischen Untersuchungen gesunder und erkrankter Zerebralgefäße sollte die Weiterentwicklung bestehender Modellansätze fortgeführt werden.

4.5 Untersuchung des Instationaritätseinflusses

Wie in den vorangegangenen Teilkapiteln beschrieben, unterliegt die Durchführung hämodynamischer Simulationen basierend auf numerischen Methoden zahlreichen Vereinfachungen. Dennoch betragen übliche Simulationszeiten zum aktuellen Zeitpunkt häufig nach wie vor mehrere Stunden bis zu Tage, was den Einsatz in einem klinischen Alltag als momentan ungeeignet darstellt. Folglich rückt die Fragestellung in den Fokus, ob die Betrachtung eines zeitlich unabhängigen Strömungsverhaltens einen ausreichenden Informationsgewinn generiert und sich somit die Rechenzeiten signifikant reduzieren lässt.

Zur Überprüfung des Einflusses des zeitlichen Verhaltens wurden sowohl stationäre als auch instationäre Simulationen im MCA und ICA Aneurysma durchgeführt. Hierbei fand als Einströmbedingung für die zeitunabhängigen Betrachtungen jeweils der gemittelte beziehungsweise der spitzensystolische Volumenstrom der instationären Berechnung Verwendung und es kam der kommerzielle Strömungslöser ANSYS Fluent 14.0 zum Einsatz.

Für den direkten Vergleich sind die benötigten Simulationszeiten in Tabelle 4.7 gegenübergestellt³⁰. Des Weiteren werden im Fall MCA die Wandschubspannungen und im

³⁰ Diese beziehen sich auf die Zeiten, die benötigt wurden, um das skalierte Residuum von 10^{-5} zu erreichen. Es wurden in allen Fällen der gleiche Computer und die identische Anzahl an Prozessoren verwendet.

Fall ICA die bereits eingeführten Druckabfälle entlang der Gefäßmittellinien ausgewertet. Hierzu erfolgte die Durchführung von zwei instationären Simulationen und sowohl die mittleren (\bar{Q}) als auch spitzensystolischen (\hat{Q}) Volumenströme wurden mit den korrespondierenden stationären Berechnungen verglichen.

Tabelle 4.7: Vergleich der Simulationszeiten bei stationärem und instationärem Strömungsverhalten.

Stationär		Instationär	
Fall	Zeit t_{sim} in [min]	Fall	Zeit t_{sim} in [min]
MCA	330	MCA	2262
ICA $\bar{Q}0513$	287	ICA $\bar{Q}0513$	2054
ICA $\bar{Q}0641$	298	ICA $\bar{Q}0641$	2132
ICA $\bar{Q}0914$	257	ICA $\hat{Q}0513$	2069
ICA $\bar{Q}1142$	311	ICA $\hat{Q}0641$	2215

Die Gegenüberstellung der Simulationszeiten verdeutlicht, dass unter identischen Bedingungen die stationären Berechnungen nur etwa ein Siebentel der Rechendauer für eine zeitabhängige Betrachtung benötigen. Durch Erhöhung der Rechenkapazität reduziert sich zusätzlich die absolute Dauer erheblich, wodurch ein klinischer Alltagseinsatz hinsichtlich der Zeitspanne denkbar wäre. Allerdings wird dabei ausschließlich eine Momentaufnahme des kardialen Zyklus betrachtet und jegliche Pulsatilität vernachlässigt.

Die qualitative Analyse der Wandschubspannungen für den Fall MCA erfolgt in Abbildung 4.14 (oben). Hier sind sowohl das Ergebnis der stationären Berechnung, als auch die Lösung der über einen kardialen Zyklus gemittelten Spannungen dargestellt. Anhand der unterschiedlichen Intensitäten lässt sich erkennen, dass die stationäre Lösung nahezu identische Ergebnisse zur zeitlich gemittelten Lösung des instationären Ansatzes aufweist. Lediglich im Aneurysmadom und den distalen Gefäßen können leichte Differenzen in den Wandschubspannungen identifiziert werden.

Bezüglich der quantitativen Druckermittlung entlang der Gefäßmittellinien im ICA Aneurysma lässt sich erkennen, dass die zeitunabhängige Berechnung eine gute Übereinstimmung zu den gemittelten Werten der instationären Simulationen aufweist (siehe Abbildung 4.14 - unten). Im Bereich bis etwa 3,8 cm (Stenose) treten maximale Abweichungen von etwa 0,2% auf. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem starken Druckabfall, dessen Steigung sich im distalen Gefäß wieder auf das anfängliche Niveau einstellt. Hier treten die höchsten Differenzen auf, wobei diese maximal 0,92% betragen.

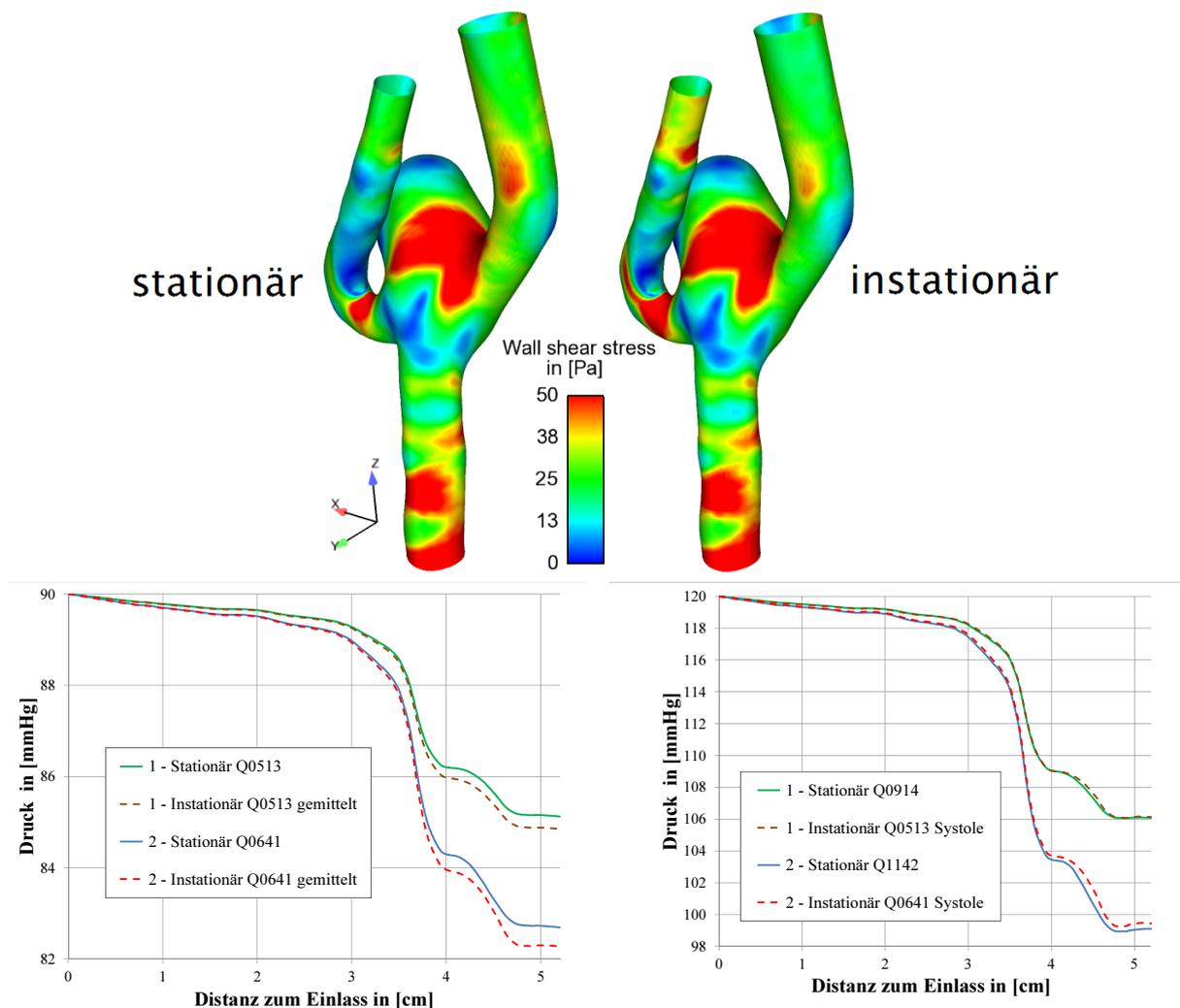


Abb. 4.14: Vergleich zwischen stationärer und instationär gemittelter Lösung: Wand-schubspannung für Fall MCA (oben), Druckabfall im ICA Aneurysma bei mittlerer (unten links) und spitzensystolischer Strömung (unten rechts).

Aus den dargestellten Ergebnissen lässt sich ableiten, dass stationäre Berechnungen in der Lage sind, den gleichen Informationsgehalt wie die über einen kardialen Zyklus gemittelten Lösungen zu generieren [GLMF14]. Dies führt zu einer erheblichen Verkürzung der Simulationszeit, jedoch gleichzeitig zu der Tatsache, dass zeitabhängige Ereignisse durch die numerische Vorhersage nicht erfasst werden können. Dazu zählen beispielsweise die Entwicklung komplexer Strömungsstrukturen. An dieser Stelle soll betont werden, dass die gewählte ICA Geometrie eine sehr komplizierte Konfiguration³¹ darstellt und folglich die gezeigten Differenzen zwischen stationärer und instationärer Betrachtung als maximal angesehen werden können.

³¹ Die Existenz einer Stenose, die sich proximal zum Aneurysma befindet, führt auf kurzer Distanz zu einer starken Gefäßquerschnittsänderung und folglich zu beträchtlichen Druckabfällen.

Zusätzlich muss herausgestellt werden, dass die Vielzahl der Parameter, die derzeit für eine Rupturvorhersage intrakranieller Aneurysmen Anwendung finden, nur mithilfe einer instationären Simulation ermittelt werden können (siehe Kapitel 6). Deshalb sind in den nachfolgenden Kapiteln, falls nicht anders beschrieben, vorrangig Betrachtungen eines gesamten kardialen Zyklus durchgeführt worden.

4.6 Zusammenfassung

Die in diesem Kapitel gewonnen Erkenntnisse hinsichtlich der Verifizierung hämodynamischer Flusssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen werden wie folgt zusammengefasst:

- **Volumenvernetzung**

Die räumliche Diskretisierung des betrachteten Gefäßbereichs besitzt einen **signifikanten Einfluss auf die sich ergebenden Strömungslösungen**. Block-strukturierte Vernetzungen weisen bei geringen Elementanzahlen hohe Genauigkeiten auf, benötigen jedoch einen erhöhten Aufwand bei der Gittergenerierung. Unstrukturierte Volumennetze können für Blutflussimulationen ebenfalls eingesetzt werden, wobei auf eine hinreichende Feinheit und die Verwendung von Prismenrandschichten zu achten ist.

- **Viskosität**

Die Annahme, Blut als **Newtonsches Fluid** mit konstanter Viskosität zu betrachten, kann als **vertretbar** eingeschätzt werden, da sowohl qualitative als auch quantitative Vergleiche mit einem etablierten Modell zur Beschreibung Nicht-Newtonschen Verhaltens keine Unterschiede in den Blutflussvorhersagen hervorbrachten. Mithilfe weiterer Vergleiche zu Ansätzen, die die zellulären Blutbestandteile berücksichtigen, können zusätzliche Erkenntnisse für die Nutzbarkeit einer Newtonschen Betrachtung abgeleitet werden.

- **Strömungslöser**

Bei der Untersuchung verschiedener Softwarepakete zur iterativen Lösung der strömungsmechanischen Grundgleichungen konnte festgestellt werden, dass sowohl kommerzielle Löser als auch frei verfügbare Codes gleichwertige Ergebnisse generierte.

Dies wurde ebenfalls durch umfangreiche Analysen der CFD-Ruptur-Challenge bestätigt, bei der eine Vielzahl an kommerziellen, freien und in-house Softwarepaketen verwendet wurden. Folglich kann angenommen werden, dass die **etablierten Strömungslöser geeignet sind, Blutflusssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen durchzuführen**, so lange eine ernsthafte Solvalidierung vorgenommen wurde.

- **Instationarität**

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Annahme eines **zeitlich unabhängigen Strömungsverhaltens vergleichbare Ergebnisse zu der mittleren Lösung einer instationären Simulation** liefert. Liegt das Interesse bei zeitlich gemittelten Größen wie beispielweise den gemittelten Wandschubspannungen oder der durchschnittlichen Verweildauer des Bluts im Aneurysma, können stationäre Simulationen eine erhebliche Rechenzeiterparnis bedeuten. Für die Bestimmung von zeitlich bedingten Ereignissen wie dem oszillierenden Verhalten der Wandschubspannungsrichtungen oder der Wirbelstruktur-bewegung im Aneurysma müssen allerdings instationäre Berechnungen erfolgen. Dabei sollten mindestens drei kardiale Zyklen berechnet werden, um eine Periodizität der numerischen Lösung zu gewährleisten.

5 Experimentelle Validierung

Neben der numerischen Verifizierung wird in dieser Arbeit der experimentellen Validierung eine hohe Wichtigkeit zugeordnet. Nur wenn sichergestellt werden kann, dass die in Kapitel 4 beschriebenen Methoden zu realistischen Vorhersagen führen, ist deren Verwendung hinsichtlich der nachfolgenden Themenschwerpunkte verlässlich.

Des Weiteren dient die Validierung der Förderung der Akzeptanz von numerischen Methoden in Bezug auf medizintechnische Fragestellungen. Da es für aktuelle Modelle zwingend notwendig ist, die hohe Komplexität der menschlichen Regulationssysteme durch Vereinfachungen und Annahmen zu approximieren, erfolgt die Verwendung der numerischen Strömungsmechanik in der Regel ausschließlich auf dem Gebiet der Grundlagenforschung. Eine schrittweise Integration der Methoden in den klinischen Alltag kann deshalb nur gelingen, wenn mithilfe von Simulationen valide Resultate erzielt werden können.

Ziel des Kapitels ist die Gegenüberstellung der numerischen Blutflussvorhersage mit experimentellen Methoden. Dabei erfolgt eine Unterteilung in Vergleiche zu optischen Lasermessverfahren und Flussmessungen basierend auf Magnetresonanztomographie. Abschließend werden die erzielten Erkenntnisse zusammengefasst und jeweilige Einschränkungen der Verfahren kritisch diskutiert.

5.1 Optische Lasermessung

Das in Kapitel 3.2.3 beschriebene Verfahren der *Particle Image Velocimetry* eignet sich aufgrund seines berührungslosen Charakters in besonderem Maße für die Erfassung des Strömungsverhaltens in Modellen zerebraler Aneurysmen. Des Weiteren gelingt die Messung von bis zu drei Geschwindigkeitskomponenten in einer betrachteten Ebene mit einer hohen Auflösung. Im Folgenden wird zunächst auf die im Rahmen dieser Studie untersuchten Aneurysmen eingegangen und die methodische Vorgehensweise sowohl für den experimentellen als auch numerischen Ablauf beschrieben. Im Anschluss werden die Messergebnisse den Vorhersagen der numerischen Strömungsmechanik gegenübergestellt und die jeweiligen Vergleiche bewertet.

5.1.1 Fallbeschreibung

Für die Validierungsstudie auf Basis von optischen Lasermessungen wurden zwei Aneurysmen ausgewählt, die die beiden Haupterscheinungsformen repräsentieren.

- Der erste Fall wurde bereits in Kapitel 4 beschrieben, da er einen Bestandteil der durchgeführten CFD-Ruptur-Challenge darstellt. Hierbei handelt es sich um ein terminales Aneurysma, das sich an der Bifurkation der Arteria cerebri media gebildet hatte. Die Gefäßaussackung wurde bei einer 83-jährigen Patientin in Sendai (Japan) diagnostiziert und vorsorglich durch ein *Coiling* behandelt.
- Der zweite Patient besaß ein laterales Riesenaneurysma, das sich seitlich an der Arteria carotis interna gebildet hat. Die Behandlung umfasste die Platzierung eines *Flow Diverters* unterhalb des Aneurysmaostiums, wodurch der eintretende Blutstrom reduziert und das Rupturrisiko gesenkt wurde.

5.1.2 Methodenbeschreibung

Gefäßrekonstruktion

Die von beiden Patienten akquirierten Bilddaten (3DRA) bildeten die Grundlage für die Rekonstruktion der dreidimensionalen Gefäßmodelle. Die Erzeugung dieser Oberflächen erfolgte mithilfe des frei verfügbaren Programmpakets MeVisLab 2.3 (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Germany). Dabei kam eine durch Dr. Rocco Gasteiger und Dr. Matthias Neugebauer (beide ehemals Institut für Simulation und Grafik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg) entwickelte Modulverknüpfung zum Einsatz. Die initialen Rekonstruktionsresultate wurden anschließend manuell nachbearbeitet, um Bildartefakte zu entfernen und eine realistische Repräsentation des Gefäßverlaufs zu erhalten. Abschließend erfolgte eine Prüfung auf Plausibilität durch einen Neuroradiologen des Magdeburger Universitätsklinikums. Abbildung 5.1 illustriert die Modelle des terminalen und lateralen Aneurysmas und Tabelle 5.1 stellt die grundlegenden morphologischen Parameter beider Fälle gegenüber.

Experimentelle Flussmessungen

Für die Durchführung optischer Lasermessungen ist es zunächst notwendig, ein realistisches Phantommodell des zu untersuchenden Gefäßabschnitts zu fertigen. Da der sich einstellende Fluss mithilfe eines High-Speed-Kamerasystems aufgenommen wird, existiert als Anforderung an das entsprechende Modell, eine bestmögliche Durchsichtigkeit bei gleichzeitig langlebiger Formstabilität zu besitzen. Hierfür eignen sich in besonderem Ma-

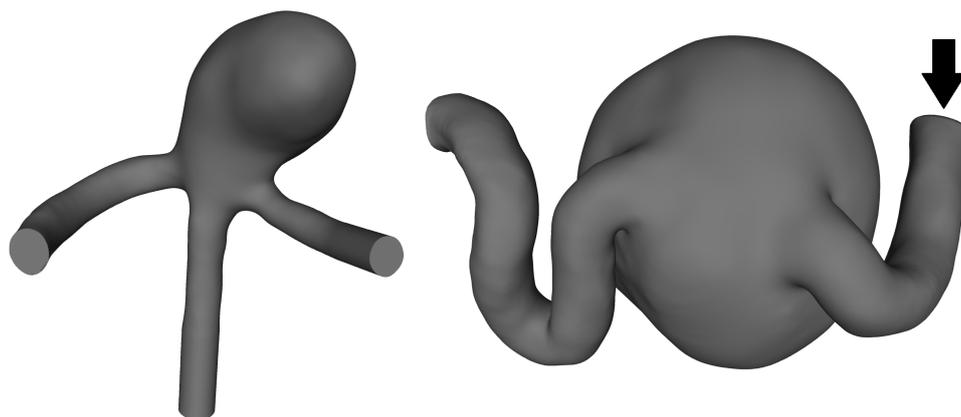


Abb. 5.1: Darstellung der Gefäßrekonstruktionen auf Basis der im Patienten akquirierten Bilddaten. Fall 1 - terminales Aneurysma (links), Fall 2 - laterales Riesenaneurysma (rechts).

Tabelle 5.1: Morphologische Parameter der für den Vergleich zwischen Messung und Simulation verwendeten Aneurysmamodelle.

Fall	Lage	parentaler Gefäßdurchmesser in [mm]	Aneurysmabreite b_{min}/b_{max} in [mm]	Aneurysmahöhe h in [mm]
1	Arteria cerebri media (terminal)	1,9	6,7/11,4	8,2
2	Arteria carotis interna (lateral)	3,6	19,1/21,3	18,7

ße Modelle aus Polymethylmethacrylat (PMMA)³² oder klaren Silikonem. Für die in dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurden Silikonmodelle durch die Firma ac.biomed (Aachen, Deutschland) auf Basis der in Abbildung 5.1 dargestellten Rekonstruktionen hergestellt (Abmessungen: 56x67x40 mm³). Die Resultate des Gieß- und Entkernungsprozesses sind in Abbildung 5.2 vor der Brechungsindexanpassung des Blutsubstituts präsentiert. Die anschließenden PIV-Messungen wurden durch Dipl.-Ing. Christoph Roloff (Institut für Strömungsmechanik & Strömungstechnik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg) durchgeführt und umfassten insgesamt sechs unterschiedliche stationäre Einstromszenarien, die mithilfe eines Überlauftanks realisiert wurden. Diese repräsentieren jeweils das minimale, mittlere und maximale Strömungsverhalten der beiden Aneurysmen. Da auf den prinzipiellen Ablauf der *Particle Image Velocimetry* bereits in Kapitel 3.2.3 eingegangen wurde, erfolgt in Tabelle 5.2 lediglich die Aufführung der für die Messun-

³² PMMA wird umgangssprachlich als Plexiglas bezeichnet.

gen verwendeten Parameter. Exemplarisch ist außerdem der reale Messaufbau und ein vom Linsensystem erzeugter Laserlichtschnitt im Phantommodell dargestellt (siehe Abbildung 5.2). Weitere Details zum Messablauf können zusätzlich aus [BRJT14] entnommen werden.

Tabelle 5.2: Gegenüberstellung der verschiedenen Messungen und die dazugehörigen Messparameter.

Fall	Messgröße	minimal	gemittelt	maximal
1	Volumenstrom [ml/s]	$119,1 \pm 2,0$	$176,0 \pm 1,8$	$289,6 \pm 1,8$
	Relativdruck [mmHg]	$151,22 \pm 0,33$	$136,02 \pm 0,18$	$102,78 \pm 0,56$
	Druckverlust Auslass 1 [Pa]	$833,8 \pm 11,71$	$1362,6 \pm 6,0$	$2692,3 \pm 26,7$
	Druckverlust Auslass 2 [Pa]	$712,42 \pm 8,75$	$1159,4 \pm 5,3$	$2463,5 \pm 24,6$
2	Volumenstrom [ml/s]	$200,1 \pm 1,1$	$299,5 \pm 0,7$	$400,1 \pm 0,6$
	Relativdruck [mmHg]	$106,1 \pm 0,2$	$95,4 \pm 0,1$	$83,3 \pm 0,1$
	Druckverlust [Pa]	$333,8 \pm 4,4$	$667,6 \pm 3,7$	$1142,7 \pm 4,2$

Hämodynamische Simulationen

Um einen Vergleich zwischen experimentellen und numerischen Ansätzen zu ermöglichen, wurden CFD Simulationen unter den in Tabelle 5.2 aufgeführten Bedingungen durchgeführt. Damit sichergestellt war, dass der Vergleich auf identischen Geometrien basierte, schloss sich eine räumliche Vermessung der produzierten Phantommodelle mithilfe eines Mikro-CT-Verfahrens an. Aufgrund der hohen räumlichen Auflösung ($50 \mu\text{m}$) und einem sehr guten Kontrast zwischen Luft und Silikon gelang dabei eine sehr realistische Wiedergabe der in den Phantommodellen existierenden Hohlvolumina. Abbildung 5.3 illustriert den Unterschied zwischen den ursprünglich rekonstruierten und den tatsächlich produzierten Aneurysmamodellen und verdeutlicht die absolute Notwendigkeit der Durchführung eines solchen Vergleichs.

Die auf Basis der Silikonmodellvermessung entstandenen Rekonstruktionen wurden anschließend, wie in Kapitel 4.1 beschrieben, räumlich diskretisiert. Dabei kamen aufgrund der hohen Flexibilität Tetraeder-Elemente für den hauptsächlichen Strömungsraum zum Einsatz. Entlang der Gefäßwände erfolgte die Generierung von vier Prismenschichten, die eine Auflösung der lokalen Geschwindigkeitsgradienten gewährleisteten. Dies resultierte jeweils in einer Volumengitterelementanzahl von 6,1 Millionen (Fall 1) und 5,3 Millionen (Fall 2) Elementen.

Für die Durchführung der hämodynamischen Strömungssimulationen wurden als Einströmrandbedingungen die während den Messungen aufgenommenen Volumenströme defi-

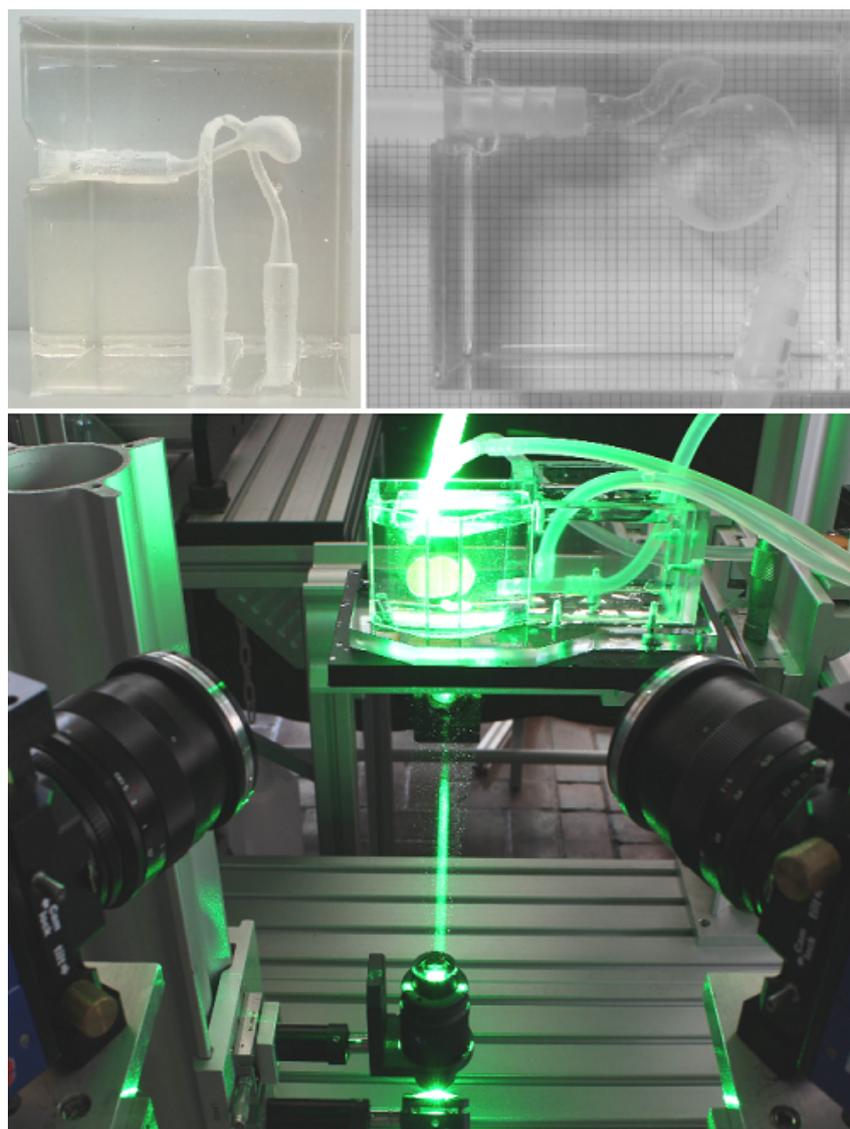


Abb. 5.2: Darstellung der gefertigten Silikonmodelle der untersuchten Gefäßbereiche, die nach der Brechungsindexanpassung des transparenten Blutsubstituts für die Charakterisierung des im Aneurysma auftretenden Strömungsverhaltens dienen: Fall 1 (links oben); Fall 2 (rechts oben); Exemplarische Illustration des Messverfahrens: fokussiertes High-Speed-Kamera-System, aufgespannter Laserlichtschnitt im Phantommodell, Integration des Silikonblocks im stationären Strömungskreislauf (unten).

niert (siehe Tabelle 5.2). An den jeweiligen Ausströmrändern erfolgte die Annahme eines konstanten Relativdrucks (*zero pressure outlet*) und die Gefäßwände wurden als rigide betrachtet. Dem in der Simulation verwendeten Fluid wurden die Stoffeigenschaften des Blutsubstituts zuwiesen. Den Nicht-Newton'sche Charakter approximiert das Carreau-Yasuda-Modell, wobei vorab die Modellparameter im institutseigenen Rheologielabor bestimmt wurden (siehe Abschnitt 3.4.2). Die jeweiligen Simulationen wurden mit dem

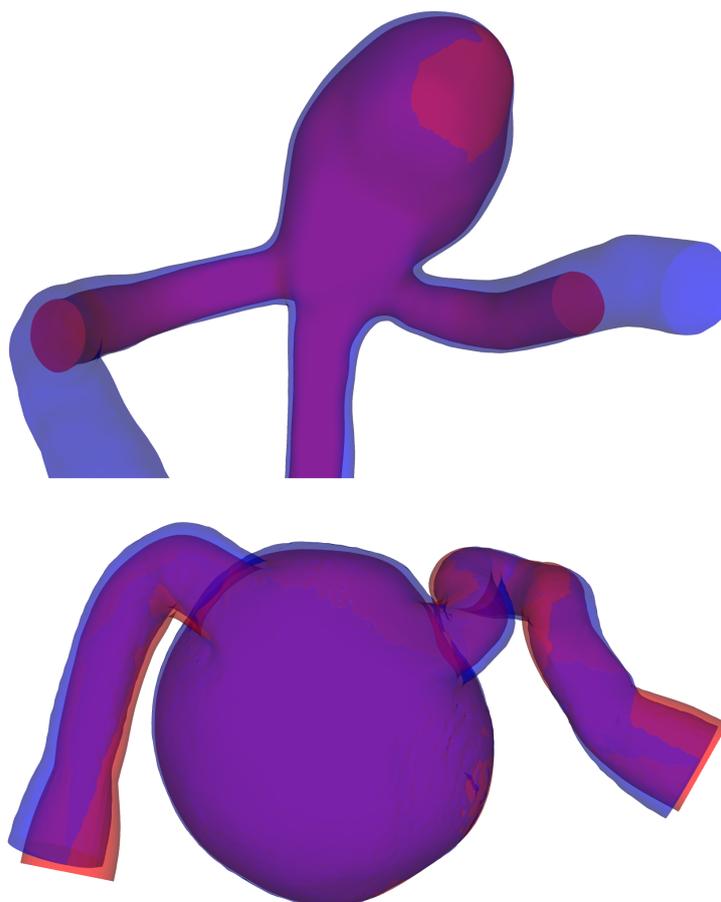


Abb. 5.3: Transparente Darstellung der für die Phantommodellproduktion zur Verfügung gestellten Oberflächengeometrien (rot) und der resultierenden Silikonmodelle nach der Vermessung mittels Mikro-CT (blau): Fall 1 (oben), Fall 2 (unten).

kommerziellen Strömungslöser ANSYSYS Fluent 14.0 durchgeführt und die numerischen Lösungen galten als konvergiert, wenn die skalierten Residuen unter einen Wert von 10^{-5} fielen.

Analyse und Visualisierung

Für die Aufnahme und Weiterverarbeitung der PIV-Messungen wurden das Softwarepaket DaVis 8.16 (LaVision, Göttingen, Deutschland) verwendet. Dabei wurden in jeder Messebene drei Bildpaare pro Sekunde über einen Zeitraum von fünf Minuten aufgezeichnet. Mithilfe einer abschließenden Multi-Pass-(Stereo-)Kreuzkorrelation wurden die entsprechenden Geschwindigkeitsvektoren erzeugt und anschließend so umgewandelt, dass sie zusammen mit den numerischen Lösungen in der Post-Processing-Software EnSight 9 (CEI, Apex, USA) ausgewertet und visualisiert werden konnten.

Für den Vergleich zwischen den experimentellen und numerischen Geschwindigkeitsfeldern wurden die in Abbildung 5.4 dargestellten Schnittebenen verwendet. Dabei werden für das terminale Aneurysma ausschließlich die Geschwindigkeitskomponenten in der entsprechenden Ebene und für das laterale Aneurysma alle drei Vektorkomponenten präsentiert. Dies ist auf die unterschiedlichen Messkonfigurationen zurückzuführen, da die Bilder für Fall 1 mit einer Kamera und für Fall 2 mit zwei Kameras akquiriert wurden³³.

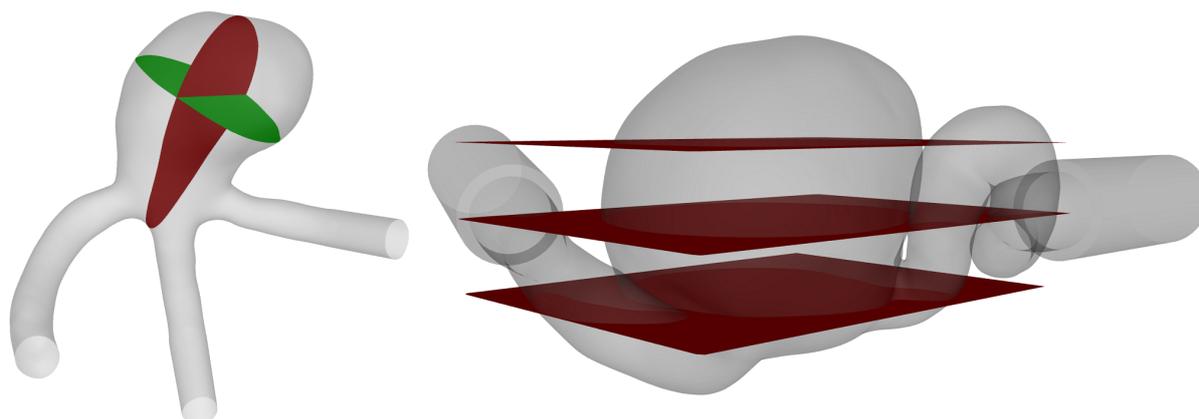


Abb. 5.4: Darstellung der für den Vergleich zwischen experimentellen und numerischen Geschwindigkeitsfeldern verwendeten Schnittebenen: Terminales Aneurysma (links), laterales Aneurysma (rechts).

5.1.3 Ergebnisse

Fall 1 - Terminales Aneurysma

In Abbildung 5.5 sind die simulierten (CFD) und gemessenen (PIV) Geschwindigkeitsfelder für die in Tabelle 5.2 aufgeführten Messvarianten gegenübergestellt. Für die auf der linken Seite dargestellten Ebenen zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung in den meisten Bereichen des Strömungsfelds und der Verlauf der Geschwindigkeitskonturen wird nahezu identisch von beiden Methoden wiedergegeben. Kleinere Differenzen hinsichtlich der Geschwindigkeitsmagnitude sind jeweils im oberen Teilbereich erkennbar, allerdings werden ebenfalls die Strukturen der sich einstellenden Strömung von beiden Verfahren repliziert. Potentielle Ursachen für die existierenden Unterschiede können geringfügige Geometriedifferenzen zwischen dem virtuellen und fabrizierten Modell darstellen, oder

³³ Mit einer Kamera können in einer Ebene zwei Komponenten der Geschwindigkeit (2D-2C) gemessen werden, wohingegen mit einer weiteren Kamera auch die dritte räumliche Richtung berücksichtigt werden kann (2D-3C: *two dimensions-three components*).

aus einer leichten Windschiefe zwischen den für die Auswertung verwendeten Ebenen resultieren.

Die auf der rechten Seite der Abbildung gegenübergestellten Geschwindigkeitsverläufe in der Orthogonalebene bestätigen die zuvor beschriebene Übereinstimmung beider Methoden. Im Speziellen werden Gebiete hoher Geschwindigkeiten, die den Einströmjet in das Aneurysma repräsentieren, von beiden Verfahren mit sehr hoher Ähnlichkeit wiedergegeben. Hauptsächlich im wandnahen Bereich sind kleinere Geschwindigkeitsunterschiede erkennbar und der Einfluss der verfahrensbedingten Auflösungsdifferenz wird in kleineren Strömungsmustern sichtbar.

Ein qualitativer Vergleich zwischen CFD-Simulation und PIV-Messung auf Basis der initial rekonstruierten Gefäßgeometrie (siehe Abbildung 5.3) belegte den deutlichen Einfluss des betrachteten Strömungsraums auf das sich einstellende Geschwindigkeitsfeld³⁴. Aus diesem Grund existiert die Notwendigkeit, dass für Vergleiche mithilfe von numerischen Methoden eine exakte Kenntnis hinsichtlich des Phantommodellvolumens und der entsprechenden Positionierung im Raum existiert.

Fall 2 - Laterales Aneurysma

Die Gegenüberstellung der Simulations- und Messergebnisse für das zweite untersuchte Aneurysma ergaben ebenfalls eine sehr gute Übereinstimmung. Abbildung 5.6 zeigt für eine exemplarische Messung die Geschwindigkeitsmagnituden an drei unterschiedlichen Positionen entlang des Aneurysmas, wobei diese den Einstrombereich am Hals, das Zentrum und das domnahe Gebiet beschreiben. Erneut wird das Strömungsmuster von beiden unabhängigen Methoden nahezu identisch erfasst und der sich aufgrund der Geometrie einstellende Strömungswirbel jeweils wiedergegeben. Insbesondere Bereiche hoher Geschwindigkeitsgradienten existieren an gleichen Positionen, wobei diese vorrangig im wandnahen Strömungsgebiet auftreten. Leichte Unterschiede zwischen den beiden Ansätzen können in der Nähe des Aneurysmazentrums und damit im Bereich niedriger Flussbewegungen wahrgenommen werden. Die numerische Lösung überschätzt hierbei die Größe der Stagnationszone, gibt die Form dieser allerdings identisch wieder. Weiterführende Auswertungen bilden quantitative Analysen der akquirierten Geschwindigkeitsfelder, die im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht gezeigt werden. Die Vergleiche zeigen allerdings erneut, dass es möglich ist, die Methoden der numerischen Strömungssimulation einzusetzen, um den Blutfluss in intrakraniellen Aneurysmen virtuell mit hoher Genauigkeit zu beschreiben.

³⁴ Die entsprechenden Ergebnisse sind hier nicht dargestellt.

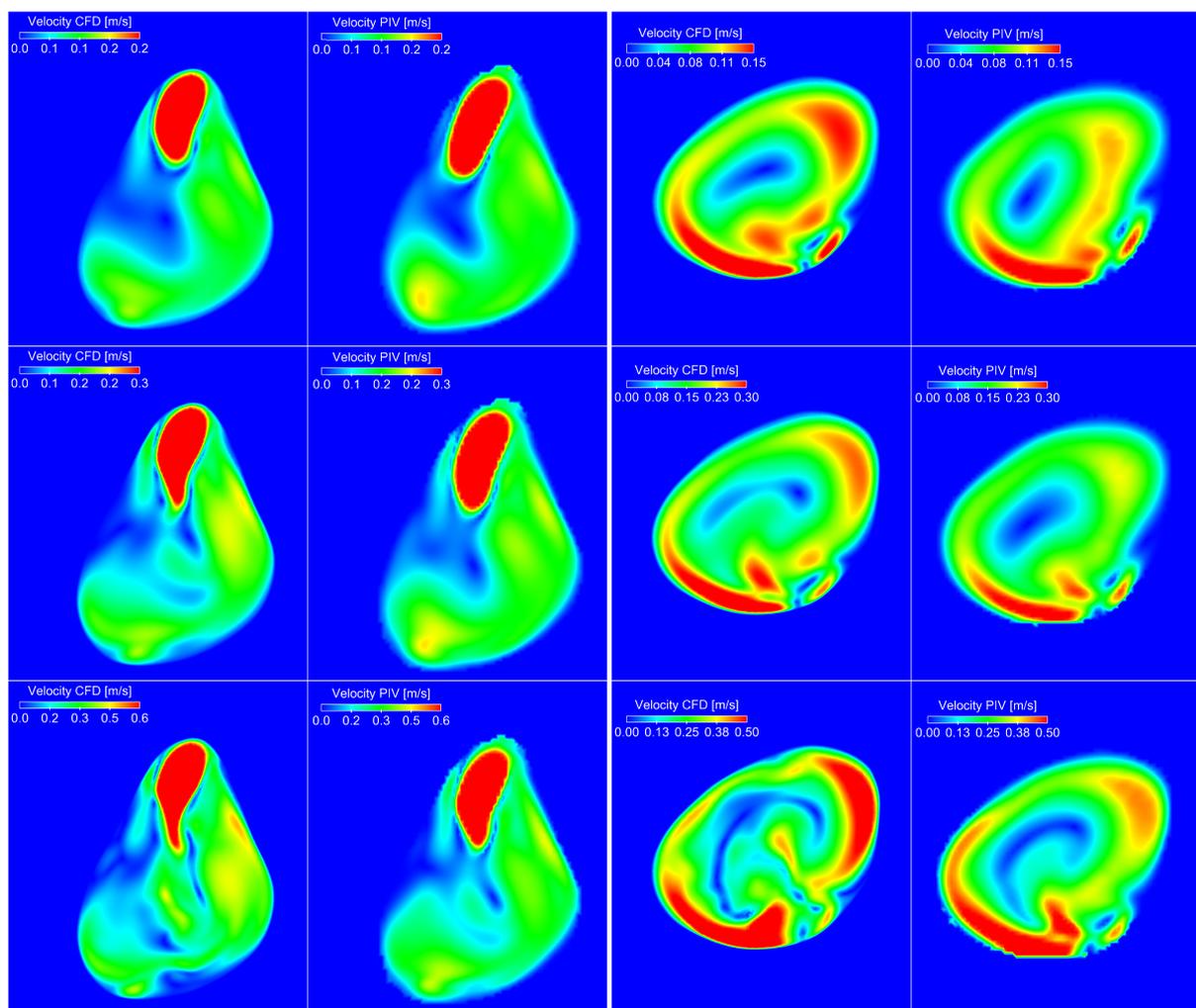


Abb. 5.5: Fall 1 - Vergleich der Geschwindigkeitsfelder zwischen CFD-Simulationen (jeweils links) und PIV-Messungen (jeweils rechts) für drei unterschiedliche Einströmgeschwindigkeiten: Minimale (oben), zeitlich gemittelte (Mitte) und spitzensystolische (unten) Geschwindigkeit des kardialen Zyklus.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Vergleich zwischen gemessenen und simulierten Geschwindigkeitsfeldern in zwei repräsentativen intrakraniellen Aneurysmen eine hohe Übereinstimmung aufweist. Somit kann gezeigt werden, dass für die beiden voneinander unabhängigen Methoden zur Blutflusscharakterisierung eine Teilvalidierung erfolgte. Um diese Aussage nachhaltig zu belegen, bedarf es des Vergleichs weiterer patientenspezifischer Aneurysmamodelle hinsichtlich ihrer Hämodynamik.

Limitationen

Obwohl eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der numerischen und experimentellen Flussbeschreibung erzielt worden ist, unterliegt der Vergleich verschiedenen Limitationen

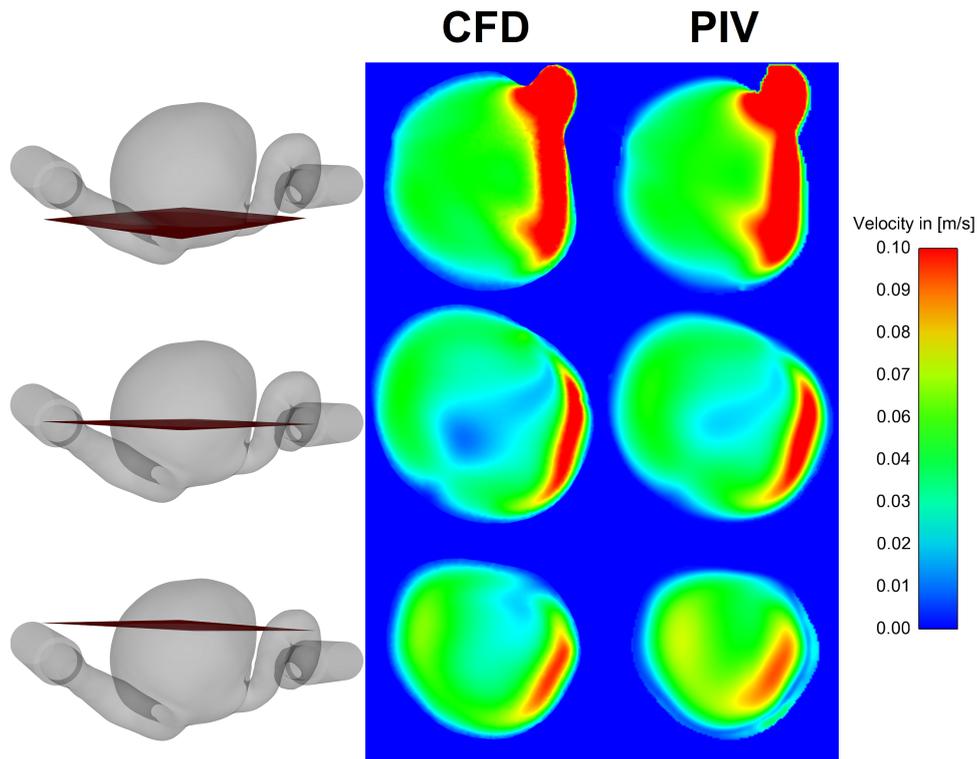


Abb. 5.6: Fall 2 - Vergleich der Geschwindigkeitsfelder zwischen CFD-Simulationen (links) und PIV-Messungen (rechts) für eine exemplarische Einströmgeschwindigkeit in drei verschiedenen Schnittebenen: Hals (oben), Zentrum (Mitte) und Dom (unten).

hinsichtlich des tatsächlichen Blutflussverhaltens im menschlichen Gefäßsystem.

Zum einen konnte in den Experimenten kein reales Blut als Fluid verwendet werden, da verfahrensbedingt die Nutzung eines transparenten Mediums notwendig war. Zwar können durch abgestimmte Mischungsrezepturen die Dichte und der Nicht-Newtonsche Charakter reproduziert werden, es gelingt jedoch nicht, zelluläre Bestandteile und mögliche Agglomerationen der Erythrozyten zu berücksichtigen.

Eine weitere Einschränkung stellt die Verwendung eines Silikons zur Beschreibung der patientenspezifischen Aneurysmageometrie dar. Auch hier gewährleistet die Durchsichtigkeit des Materials die Visualisierung der sich in der Strömung befindlichen Partikel, allerdings wird das tatsächliche Verhalten intrakranieller Gefäßwände nicht identisch wiedergegeben. Zwar konnten bei pulsatilen Strömungsbedingungen leichte, nicht quantifizierte Bewegungen visuell detektiert werden, jedoch können die in der Messung verwendeten Phantommodelle grundsätzlich als rigide angenommen werden.

Die dritte Limitation für den durchgeführten Vergleich ergibt sich aus der Annahme eines stationären Strömungsverhaltens. Dieses eignet sich zwar gut, um charakteristi-

sche Zeitpunkte des kardialen Zyklus zu reproduzieren (z.B. Spitzensystole), instationäre Effekte können allerdings nicht berücksichtigt werden. Eine hohe Schwierigkeit bei der Durchführung zeitabhängiger Strömungsmessungen ist die Gewährleistung eines periodischen Signals, das in Bezug auf die im Menschen existierenden Volumenströme einen komplexen Verlauf aufweist.

Abschließend bleiben Unsicherheiten bei der Auswertung der experimentellen und numerischen Daten zu nennen, die zu Differenzen in den präsentierten Ergebnissen geführt haben können. Dazu zählen auf der simulativen Seite Interpolationen zwischen den an diskreten Punkten berechneten Geschwindigkeitsfeldern. Dem gegenüber steht die Berechnung der Geschwindigkeitsvektoren auf Basis der gemessenen Rohbilder. Diese erfolgt mithilfe einer Kreuzkorrelation und unterliegt ebenfalls einer Unsicherheit. Außerdem können Abweichungen aus der Lage der für den Vergleich gewählten Schnittebenen resultieren, da für beide Verfahren ein eigenes lokales Koordinatensystem existiert, das vorab mit hoher Sorgfalt in Übereinstimmung gebracht werden musste.

5.2 4D Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie

Neben der zuvor beschriebenen Möglichkeit, Geschwindigkeitsfelder in patientenspezifischen Phantommodellen zu erfassen, können zeitabhängige Geschwindigkeitskomponenten direkt in vivo gemessen werden. Dabei wird das Prinzip der in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Magnetresonanztomographie verwendet, um berührungslos und ohne die Existenz ionisierender Strahlung hämodynamische Flusscharakteristika zu beschreiben.

Nachfolgend werden die in der Studie enthaltenen Fälle beschrieben und erläutert, welche Methoden für die durchgeführten Vergleiche verwendet wurden. Anschließend erfolgt die sowohl qualitative als auch quantitative Gegenüberstellung und Diskussion der erzielten Ergebnisse [BSJ⁺13].

5.2.1 Fallbeschreibung

Vergleiche zwischen der Blutflussbeschreibung mittels CFD und MRI wurden in drei Fällen durchgeführt, wobei jeweils eine schriftliche Einverständniserklärung des Probanden vorlag.

- Grundlage des ersten Falls bildet ein kompletter *Circulus arteriosus cerebri* (Circle of Willis - CoW) eines gesunden Probanden. Dieser ist männlich und war zum

Zeitpunkt der Messung 31 Jahre alt.

- Der zweite Fall (AcomA) basiert auf einem breithalsigen intrakraniellen Aneurysma einer 59-jährigen Patientin, das sich an der *Arteria communicans anterior* befand. Aufgrund des fehlenden A1-Segments auf der rechten Seite, wurde dieses ausschließlich durch die linke Seite durchblutet.
- Der zweite Patient (männlich, 51) besaß ein intrakranielles Aneurysma am oberen Bereich der linken *Arteria cerebri media*, das ebenfalls einen weiten Halsbereich aufwies. Wahrscheinlich verursachte das Aneurysma eine Thromboembolie, die zu einem ischämischen Ereignis führte.

5.2.2 Methodenbeschreibung

Magnetresonanztomographie

Die Aufnahme der Schichtbilder erfolgte mithilfe eines 3 Tesla (Siemens Magnetom Skyra) und eines 7 Tesla (Siemens Magnetom) Ganzkörpermagnetresonanztomographen in Kombination mit einer 32-kanaligen Kopfspule der Firma Nova Medical (Wilmington, MA, USA). Alle Messungen wurden vom örtlichen Ethikkomitee bewilligt. Die Flussdaten wurden mittels 4D PC-MRI aufgenommen [MCA⁺03; MHB⁺07]. Die Messungen basierten auf einer EKG getriggerten Gradient-Echo-Sequenz mit quantitativer Flusskodierung in alle drei räumlichen Richtungen. Ein akustisches Herz-Gating-Device (MRI.Tools GmbH, Deutschland) lieferte periphere Gating Informationen.

Bei der Flussmessung wurden für jede Geschwindigkeitskomponente (u, v, w) und den dazugehörigen Geschwindigkeitsbetrag ein Bild aufgenommen. Dies wurde für alle 52/48/48/Schichten während 14/9/15 Phasen durchgeführt, sodass sich insgesamt für die drei Fälle 2912/1728/2880 Bilder ergaben.

Neben den PC-MRI Flussmessungen wurden präzise Anatomieaufnahmen der Gefäße mittels Time-of-Flight (ToF) Sequenz durchgeführt. Die charakteristischen Morphologieparameter und die verschiedenen Scanparameter der einzelnen Fälle sind in Tabelle 5.3 zusammengefasst.

Die Datensätze wurden nach den Messungen mithilfe eines automatisierten Programms nachbearbeitet. Dies beinhaltete Rauschmaskierung, Antialiasing, Wirbelstromkorrektur und die Umwandlung in das Format des kommerziellen Softwarepakets EnSight 9.2 (CEI, Apex, NC, USA) [BKHM07].

Tabelle 5.3: Vergleich der relevanten Scanparameter für alle untersuchten Fälle. Bei dem gesunden Probanden (CoW) wurde ausschließlich eine 3T Flussmessung durchgeführt, wohingegen bei den Aneurysmapatienten (AcomA und MCA) sowohl 7T Fluss- als auch 7T ToF-Messungen durchgeführt wurden.

Fall	CoW (3 Tesla)	AcomA (7 Tesla)	MCA (7 Tesla)
Morphologische Parameter der Aneurysmen			
Höhe h [mm]	-	12,8	6,9
Weite w [mm]	-	9,5	4,3
Scan-Parameter (PC-MRI)			
Bildmatrix	$208 \times 256 \times 52$	$224 \times 256 \times 48$	$224 \times 256 \times 48$
Sichtfeld (FoV) [mm]	$165.75 \times 204 \times 41.6$	$168 \times 192 \times 39$	$168 \times 192 \times 39$
Voxelgröße [mm]	$0.8 \times 0.8 \times 0.8$	$0.75 \times 0.75 \times 0.8$	$0.75 \times 0.75 \times 0.8$
Fractional phase / slice FoV [%]	100 / 100	91 / 92	91/92
Repetitionszeit / Echozeit [ms]	7.9 / 4.985	6.5 / 3.411	6.2 / 3.131
GRAPPA Faktor	2	3	3
Anregungswinkel [°]	7	5	12
Bandweite [Hz/Px]	450	360	360
Venc [m/s]	0.8	0.8	0.8
Zeitliche Auflösung [ms]	63.2	52	49.6
Phasen	14	9	15
Aufnahmezeit [min]	01:03:21	18:02	26:51
Scan-Parameter (Time of Flight)			
Bildmatrix	-	$384 \times 512 \times 216$	$576 \times 768 \times 149$
Sichtfeld (FoV) [mm]	-	$150 \times 200 \times 84.24$	$149 \times 199 \times 74.5$
Voxelgröße [mm]	-	$0.39 \times 0.39 \times 0.39$	$0.26 \times 0.26 \times 0.5$
Fractional phase / slice FoV [%]	-	100 / 69	75 / 69
Repetitionszeit / Echozeit [ms]	-	24 / 4.95	24 / 4.95
GRAPPA Faktor	-	3	3
Anregungswinkel [°]	-	19	17
Bandweite [Hz/Px]	-	121	121
Aufnahmezeit [min]	-	11:21	8:17

Rekonstruktion der Gefäßmodelle und räumliche Diskretisierung

Auf Grundlage der hochaufgelösten 3D ToF Messungen wurden die Oberflächenmodelle durch die Nutzung des Softwarepakets MeVisLab 2.3 (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Germany) rekonstruiert. Optische Artefakte, die während des Aufnahmeprozesses auftraten, wurden entfernt. Dazu zählen hauptsächlich Verschmelzungsartefakte und vereinzelte Löcher. Zur Erzielung einer hohen Oberflächenqualität wurden die Segmentie-

rungsergebnisse in diskrete Netze überführt (Auflösung circa 0,1 mm) und anschließend geglättet [MGJ⁺11]. Alle manuellen Operationen wurden auf Sub-Voxel Level durchgeführt und abschließend von einem Neuroradiologen auf Sinnhaftigkeit überprüft. Damit sich der Einfluss der zum späteren Zeitpunkt verwendeten Randbedingungen reduziert, wurden die Einströmquerschnitte in normaler Richtung um mindestens das sechsfache des mittleren Gefäßdurchmessers extrudiert. Abbildung 5.7 illustriert sowohl den gesunden Gefäßkreis, als auch die untersuchten Aneurysmamodelle und zeigt deren Lage im CoW. Die Einströmbereiche (*Arteria cerebri anterior* für Fall AcomA und *Arteria cerebri media* für Fall MCA) sind von unten nach oben ausgerichtet.

Um den Einfluss der räumlichen Diskretisierung zu untersuchen, wurden, wie in Kapitel 4 beschrieben, unterschiedliche Volumennetze erzeugt und auf Gitterunabhängigkeit überprüft [BJT12]. Die resultierenden Netze, die schließlich für die Simulationen zum Einsatz kamen, bestanden aus 2,1 beziehungsweise 1,1 Millionen Elementen.

Hämodynamische Simulation

Basierend auf den ausgewählten Volumengittern erfolgte die Durchführung der instationären Blutflussimulationen mithilfe des Finite-Volumen-Gleichungslösers ANSYS Fluent 14.0 (Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA). Dabei wurde die Integralform der Erhaltungsgleichungen für Masse und Moment gelöst. Blut, als Suspension aus Plasma und zellulären Bestandteilen, wurde als isothermes, inkompressibles ($\rho = 1055 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$) und Newtonsches Fluid mit einer konstanten dynamischen Viskosität $\eta = 4,265 \cdot 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ [MSL⁺11] angenommen. Obwohl die Viskosität von Blut eine starke Scherabhängigkeit aufweisen kann, zeigte ein Vergleich mit dem typischerweise verwendeten *Carreau-Yasuda* Modell keine signifikanten Geschwindigkeitsprofilunterschiede für die vorliegenden Gefäßdurchmesser (siehe Kapitel 4.3).

Im Gegensatz zu analytisch beschriebenen Einströmrandbedingungen (z.B. parabolische oder Womersley-Profile), die oftmals auf zahlreichen Annahmen basieren, wurden Volumenströme mithilfe von MRT Messungen extrahiert und für die Simulation implementiert. Dies geschah sowohl für die *Arteria cerebri anterior*, als auch für die *Arteria cerebri media*. Die Ermittlung der zeitabhängigen Werte für einen kardialen Zyklus erfolgte direkt aus den aufgenommenen Bilddaten mit der Software EnSight 9.2 und einem von Stalder et al. [SRF⁺08] entwickelten Programm. Die Gefäßwände wurden als starr angenommen und Haftbedingungen vorgeschrieben. Im Gegensatz zu den deutlich erkennbaren Gefäßwandbewegungen des Aortenbogens beschränkt sich die

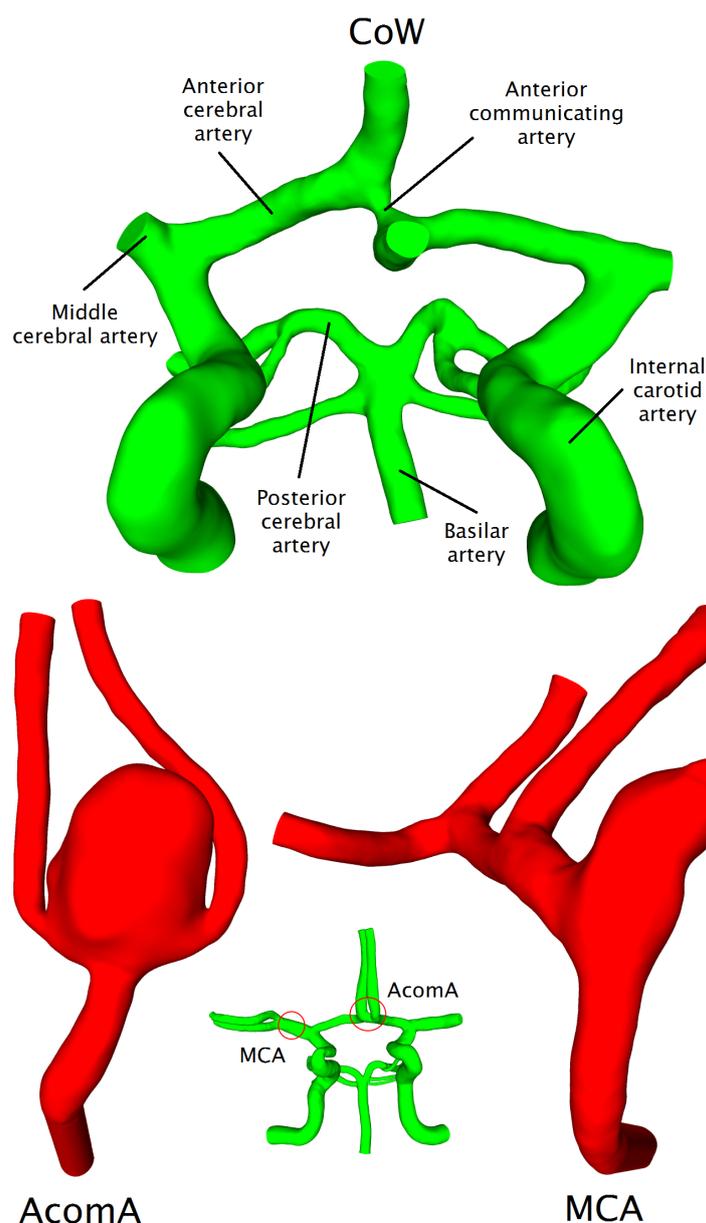


Abb. 5.7: Oberflächenmodelle der untersuchten Fälle: kompletter *Circulus arteriosus cerebri* des gesunden Probanden (CoW, oben), *Arteria communicans anterior* Aneurysma (AcomA, unten links), *Arteria cerebri media* Aneurysma (MCA, unten rechts). Die Rekonstruktion der Oberfläche des gesamten Zirkulationssystems basiert auf der Flussmessung, wohingegen beide Aneurysmen auf Grundlage der präziseren ToF-Sequenz rekonstruiert wurden. Die roten Kreise kennzeichnen die Lage der Aneurysmen im *Circulus arteriosus cerebri*.

radiale Aufweitung der Gefäße im CoW auf einen Maximalwert von 5% des entsprechenden Durchmessers [VLR+08]. Aktuell ist es zusätzlich unmöglich, patientenspezifische Gefäßwandeigenschaften zu bestimmen, um Fluid-Struktur-Interaktionen realitätsnah zu berücksichtigen. In der Regel werden homogene und isotrope Materialeigenschaften

und konstante Wanddicken angenommen, was jedoch als stark unrealistisch einzustufen ist. Außerdem ist die Entstehung von Aneurysmen unter anderem auf den Abbau von Elastin in den Gefäßschichten Media und Adventitia zurückzuführen [RB10]. Dies führt zu einer Senkung der Flexibilität, weshalb die Annahme von nicht-flexiblen Wänden für die numerische Untersuchung als gerechtfertigt angesehen werden kann.

Für alle Ausströmrandbedingungen wurden Flussraten definiert, die den Massenstrom in Abhängigkeit der gemessenen Werte für jedes Gefäß wichtet. Diese Methode wurde aufgrund der fehlenden Kenntnis über die Druckvariationen in den entsprechenden Gefäßzweigen gewählt. Dabei ist es wichtig, auf die Vernachlässigung sehr kleiner intrakranieller Gefäße in den numerischen Untersuchungen hinzuweisen, da sie durch aktuelle Bildgebungstechniken nicht realitätstreu aufgelöst werden können. Dies führt jedoch zu dem Umstand, dass für die rekonstruierten Gefäße die gemessene Summe aller Ausflussraten kleiner als die der Einströmraten ist. Für beide Aneurysmafälle, deren Domain sich verhältnismäßig klein im Vergleich zum kompletten *Circulus arteriosus cerebri* darstellt, ist der Effekt vernachlässigbar gering. Für den Fall CoW hingegen beträgt die Differenz zwischen Ein- und Ausstrom circa 15%. Da jedoch für die Ausströmrandbedingung keine Absolutwerte, sondern die Verhältnisse der Flussraten untereinander beschrieben werden, können die gemessenen Volumenströme der einzelnen Auströmgefäße auf 1 normalisiert werden.

Um die existierenden Geschwindigkeitsfelder in den betrachteten Gefäßbereichen zu bestimmen, wurde ein impliziter Drucklösungsalgorithmus (PISO) für die instationären Simulationen verwendet. Zwei Druckkorrekturschritte erfolgten dabei in jedem Iterationsschritt. Die konstante Zeitschrittweite betrug $4,41 \cdot 10^{-4}$ s beziehungsweise $7,19 \cdot 10^{-4}$ s und wurde vorab mithilfe des CFL-Stabilitätskriteriums abgeschätzt. Außerdem passen die Zeitschritte der Simulation zu den in den Messungen existierenden, um eine tatsächliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Die Lösungen wurden als konvergiert erachtet, sobald die skalierten Residuen für Druck und Geschwindigkeit unterhalb des Werts 10^{-4} in jedem Zeitschritt fielen. Aufgrund der hohen Elementanzahl erfolgte eine Zerlegung der Strömungsgebiete und es wurden jeweils 8 Prozessoren zur Lösung verwendet. Dabei kam der institutseigene Cluster Kármán zum Einsatz, der über 544 Prozessoreinheiten (AMD Quad Core 2,1 GHz) und ein InfiniBand Netzwerk verfügt.

Analyse und Visualisierung

- Qualitativer Vergleich der Geschwindigkeitsfelder

Die qualitative Analyse des Falls CoW fokussiert sich auf den Vergleich zwischen gemessenen und simulierten Geschwindigkeitsprofilen an charakteristischen Orten des Zirkulationssystems. Hier wurden konkret die linke und rechte *Arteria carotis interna*, die *Arteria basilaris* und die *Arteria cerebri anterior* ausgewählt.

Damit die durch Messung und Simulation beschriebenen Flusstrukturen in den intrakraniellen Aneurysmen bewertet werden können, wurden Schnittflächen in den Strömungsgebieten positioniert. Zwei Ebenen pro Fall gewährleisteten eine visuelle Charakterisierung des Flusses. Abbildung 5.8 enthält die entsprechenden Flächen, farblich getrennt zur besseren Unterscheidung.

- Quantitative Analyse

Neben der qualitativen Analyse ist ein quantitativer Vergleich von besonderer Wichtigkeit, um signifikanten Übereinstimmungen beziehungsweise Unterschiede zu identifizieren. Aus diesem Grund wurden in jedem Fall Punktwolken generiert, deren Koordinaten zufällig im Raum verteilt sind. Diese bestehen aus 1670 (CoW), 1564 (AcomA) beziehungsweise 574 (MCA) Punkten und sind ebenfalls in Abbildung 5.8 durch blaue Kugeln für die beiden Aneurysmen illustriert. Die gewählte Punktdichte ermöglicht eine aussagekräftige Wiedergabe der existierenden Geschwindigkeitsbeträge.

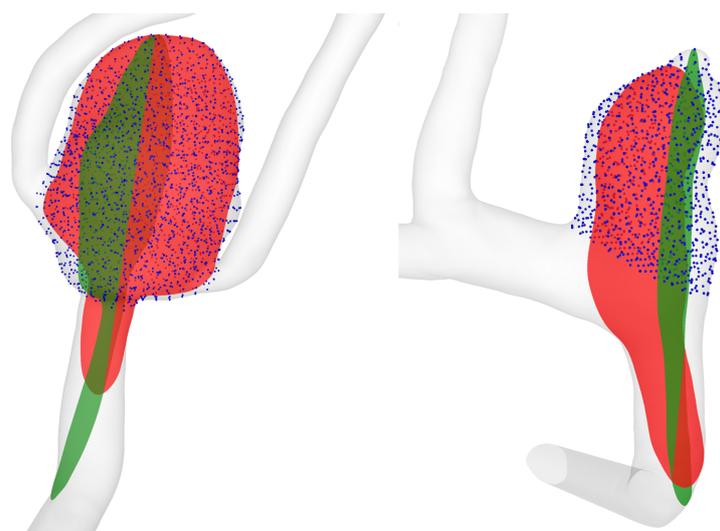


Abb. 5.8: Darstellung der Methoden zur qualitativen beziehungsweise quantitativen Analyse: orthogonale Schnittflächen (rot und grün), zufällige verteilte Punktwolke (blau).

Um die Übereinstimmung zweier unabhängiger Geschwindigkeitsfelder zu messen, wurden in [LS06] und [RMB⁺12] zwei Methoden eingeführt. In der ersten wird der Winkel zwischen zwei Vektoren an einem konkreten Punkt ermittelt. Wenn der Kosinus dieses Winkels einen Wert nahe 1 erreicht, besteht eine hohe Übereinstimmung der Vektorrichtungen. Gleichung 5.1 beschreibt den *Angular Similarity Index* (ASI) mit dem Geschwindigkeitsvektor der Simulation u_{CFD} und dem der MRI Messung u_{MRI} .

$$ASI = \frac{u_{CFD} \cdot u_{MRI}}{|u_{CFD}| |u_{MRI}|} \quad (5.1)$$

mit $-1 \leq ASI \leq 1$

Der zweite Index, der als *Magnitude Similarity Index* (MSI) bezeichnet wird, setzt sich aus der Differenz der normalisierten Geschwindigkeiten zusammen (siehe Gleichung 5.2). Desto größer der MSI, umso ähnlicher sind die betrachteten Vektoren.

$$MSI = 1 - \left| \frac{|u_{CFD}|}{\max(|u_{CFD}|)} - \frac{|u_{MRI}|}{\max(|u_{MRI}|)} \right| \quad (5.2)$$

mit $0 \leq MSI \leq 1$

5.2.3 Ergebnisse

Qualitativer Vergleich

Die Geschwindigkeitsprofile an verschiedenen Stellen des *Circulus arteriosus cerebri* ermöglichen einen qualitativen Vergleich der auftretenden Flussstrukturen. Abbildung 5.9 zeigt acht Profile (vier aus der Simulation und vier aus der Messung) zum Zeitpunkt der Spitzensystole. Die Messung wird dabei jeweils opak dargestellt, wohingegen die Profile der CFD Lösungen eine transparente Oberfläche besitzen. Zusätzlich sind die dazugehörigen Geschwindigkeitsmagnituden in den Schnittflächen illustriert.

Grundsätzlich kann eine sehr gute Übereinstimmung der beiden Methoden beobachtet werden. Dies gilt im Speziellen für die beiden Carotis Arterien, bei denen die Geschwindigkeitsbeträge nur geringfügige Abweichungen aufweisen. Die Darstellung der Schnittflächen offenbart, dass die CFD bei gekrümmten Gefäßverläufen höhere Geschwindigkeiten im wandnahen Bereich vorhersagt. Auch die Form der Wände selbst erscheint beim numerischen Ansatz deutlich glatter verglichen mit der Messung. In der Basilar- und Anteriorarterie ergeben sich aus der MRI Aufnahme leicht niedrigere Geschwindigkeitswerte als die numerisch bestimmten. Dies hängt mit der Tatsache zusammen, dass

die gemessenen Geschwindigkeitsprofile breiter erscheinen, als das rekonstruierte Lumen. Folglich führen kleinere Gefäßdurchmesser zu erhöhten Geschwindigkeiten. Der Einfluss der Auflösung wird aus den Profilformen ebenfalls deutlich. Während sich die transparenten CFD Lösungen als glatte und kontinuierliche Profile darstellen, ist bei der Messung zum Teil eine stufenartige Erscheinung sichtbar. Dieser Effekt fällt am stärksten in der rechten *Arteria cerebri anterior* (4) aus, die im Gegensatz zu den anderen untersuchten Gefäßen den geringsten Durchmesser besitzt und folglich durch deutlich weniger Voxel als beispielsweise eine Carotis-Arterie abgedeckt werden kann.

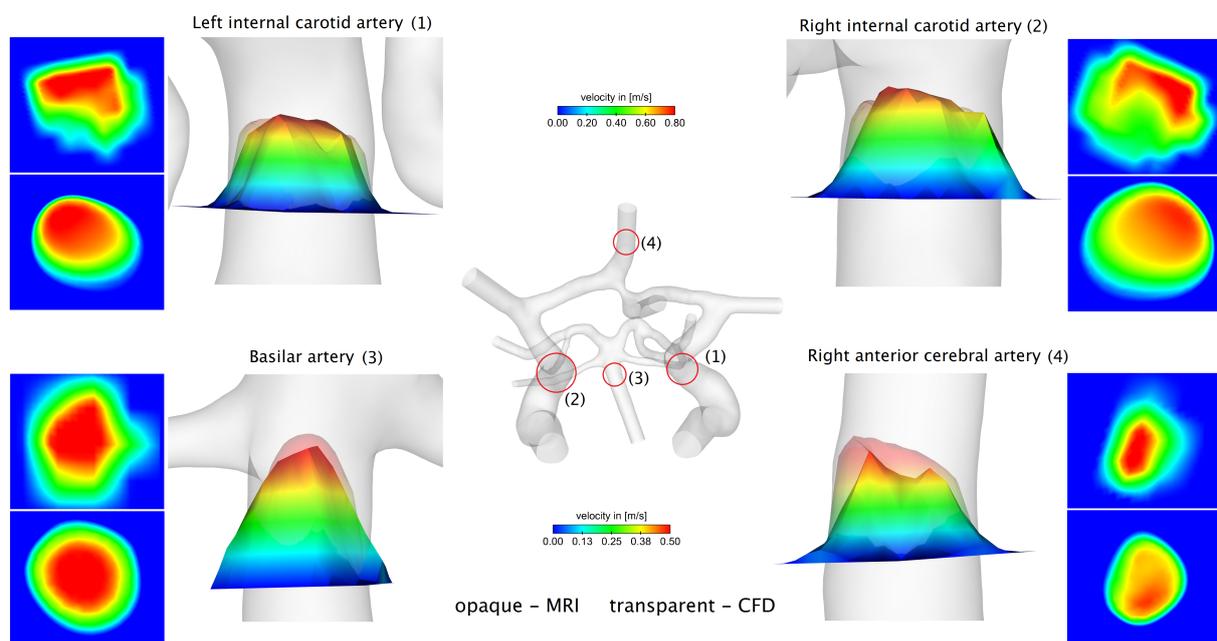


Abb. 5.9: Vergleich der spitzensystolischen Geschwindigkeitsprofile an charakteristischen Orten des zerebralen Zirkulationssystem. Die numerischen Ergebnisse (CFD) sind als transparente Profile dargestellt, wohingegen die Flussmessungen (MRI) opak visualisiert werden. Zusätzlich sind an jeder betrachteten Position die Geschwindigkeitsbeträge in der Schnittebene dargestellt (oben - MRI, unten - CFD). Die beiden Carotis-Arterien werden der oberen und die Basilaris beziehungsweise die Anterior-Arterie der unteren Skale zugeordnet. Die unterschiedliche Skalierung erfolgt, um eine vergleichbare Profilhöhe zu erhalten.

Aufgrund der morphologischen Situation entwickeln die beiden untersuchten Aneurysmen unterschiedliche Flusszenarien. Im Fall AcomA wird das strömende Blut direkt in das Bifurkationsaneurysma geleitet. Der eintretende Jet erreicht den Dom und erfährt dort eine deutliche Geschwindigkeitsreduzierung. Der Blutfluss legt sich im weiteren Verlauf an die innere Aneurysmawand an, sodass sich im Zentrum der Dilatation eine Stagnationszone bildet. Da der gesamte Gefäßbereich eine nahezu symmetrische Form aufweist, verlässt das Blut das Aneurysma in etwa zu gleichen Teilen. Hierbei bildet sich distal eine

helikalische Flussstruktur aus.

Unterschiede zwischen Simulation und Messung werden bezüglich des Einström-Jets sichtbar. Wie in Abbildung 5.10 (1b) zu erkennen, verläuft der Jet bei der numerischen Vorhersage eher in Richtung des linken Gefäßastes, wohingegen die Flussmessung einen Jet beschreibt, der der Gefäßmittellinie des Hauptgefäßes zuzuordnen ist. In diesem Zusammenhang wird allerdings der Effekt eines räumlichen Versatzes zwischen der PC-MRI Flussmessung und der ToF-Sequenz sichtbar. Es lässt sich dabei im Speziellen erkennen, dass die Flussmessung eine leichte Verschiebung gegenüber dem rekonstruierten Gefäß aufweist.

Im Gegensatz zum ersten Patienten, tritt im Fall MCA kein Bifurkationsaneurysma auf. Der eintretende Fluss-Jet wird ebenfalls stark gebremst, was zu sehr niedrigen Geschwindigkeitswerten im Dombereich führt. Dieser Umstand wird durch den Fakt verursacht, dass das gesamte Blut durch ein einzelnes Gefäß weiterfließt und sich nicht, wie im vorherigen Beispiel, auf zwei Gefäße aufteilt.

Wie in Abbildung 5.10 dargestellt, offenbart der Vergleich erneut, dass zum Zeitpunkt der Systole die vorhergesagten Geschwindigkeiten beider Methoden eine hohe Ähnlichkeit aufweisen. Die hauptsächlichen Flussstrukturen werden jeweils an nahezu den identischen Positionen beschrieben und auch die Geschwindigkeitsbeträge befinden sich in der selben Größenordnung.

Quantitativer Vergleich

Die quantitative Analyse der drei Fälle basiert auf den zuvor beschriebenen zufällig verteilten Punktwolken. Als erstes wurde ein Vergleich im gesunden *Circulus arteriosus cerebri* durchgeführt. Die Geschwindigkeitsbeträge der Messung und Simulation sind direkt gegeneinander abgetragen, wobei als charakteristische Zeitpunkte die Spitzensystole und das Ende der Diastole gewählt wurden (siehe Abbildung 5.11). Die rote Linie beschreibt jeweils die theoretisch beste Übereinstimmung. Es kann festgestellt werden, dass sich die Mehrheit der Punkte sehr nah an dieser Linie befinden.

Bezüglich der Bewertung des ASI, der zum Ausdruck bringt, wie ähnlich sich die Richtungen zweier Vektoren verhalten, kann eine gute Übereinstimmung festgestellt werden. 91% beziehungsweise 92,3% der Punkte weisen zum Zeitpunkt der Systole/Diastole einen Wert von 0,8 oder höher auf. Die Überprüfung des MSI zeigt, dass 76,6%/78,3% der Punkte mit einer Genauigkeit von 80% oder höher übereinstimmen. Indexwerte, die kleiner als 0,5 aufweisen, konnten den Punkten zugeordnet werden, die sich nah an der Gefäßwand befanden. Hier führen kleine Unterschiede zu stärkeren Abweichungen im

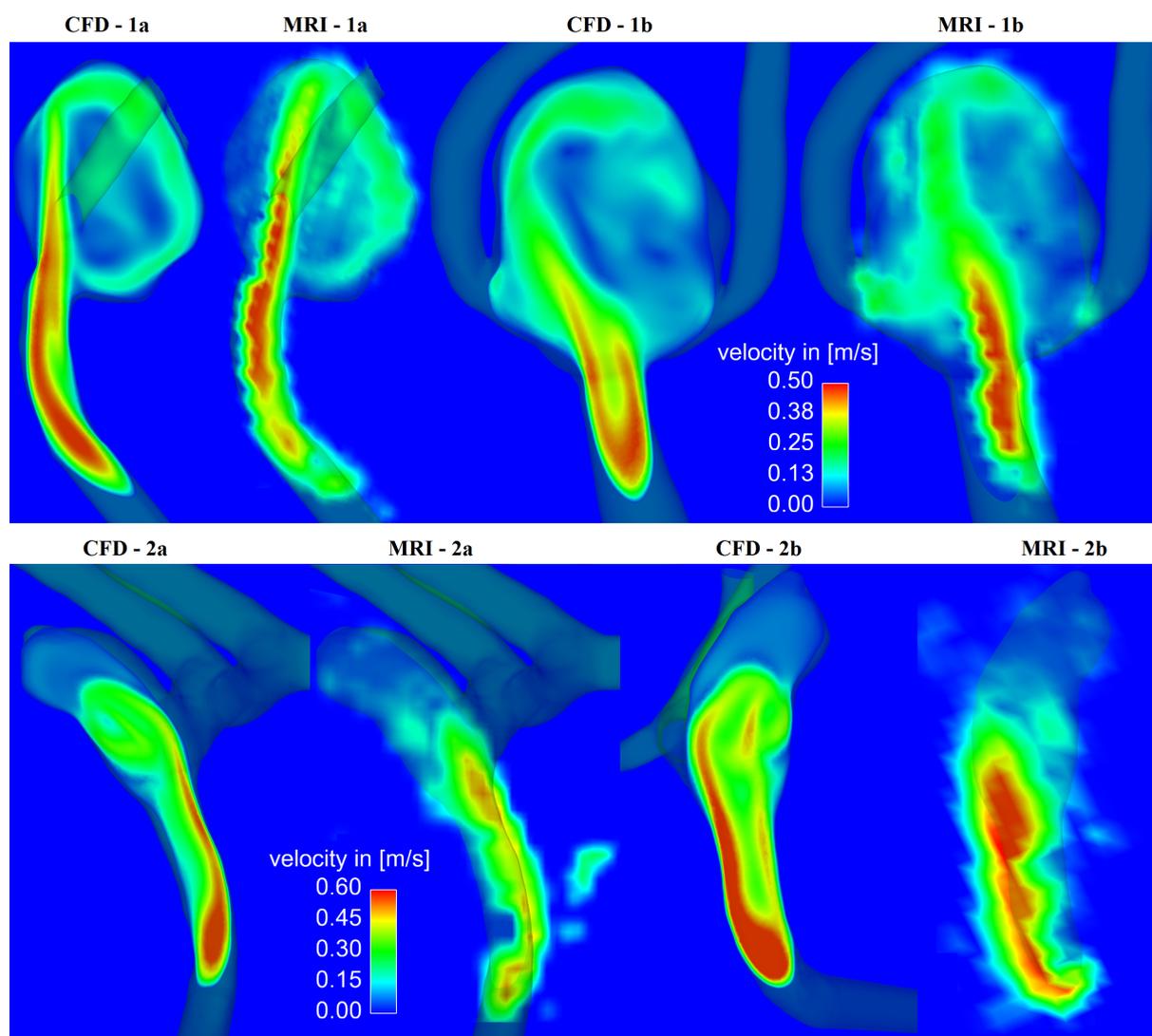


Abb. 5.10: Vergleich der spitzensystolischen Geschwindigkeitsfelder an ausgewählten orthogonalen Schnittebenen. Oben: *Arteria communicans anterior* Aneurysma aus Fall AcomA ($t_A = 0,286$ s). Unten: *Arteria cerebri media* Aneurysma aus Fall MCA ($t_M = 0,074$ s). Die erste und dritte Spalte jedes Falls repräsentiert die CFD-Ergebnisse, wobei die jeweils zweite und vierte Spalte den MRI-Messungen zugeordnet werden kann. Der Zeitpunkt der Spitzensystole im kardialen Zyklus wurde für die höchste Flussrate im Einströmquerschnitt angenommen.

Vergleich zu den Bereichen, die sich näher am Gefäßzentrum befanden.

Im zweiten Teil wurden die identischen Analysen für die Geschwindigkeitsfelder der beiden Aneurysmen durchgeführt. Da im vorherigen Fall eine bessere Übereinstimmung während der Diastole festgestellt wurde und sich die Abweichungen mit zunehmender Einströmgeschwindigkeit verstärkten, werden nachfolgend ausschließlich Vergleiche zum Zeitpunkt des spitzensystolischen Einströmens präsentiert. Diese Ergebnisse re-

präsentieren gleichzeitig die höchsten in dieser Studie enthaltenen Abweichungen. Der direkte Vergleich der Geschwindigkeitsmagnituden zeigt auf, dass sich für das Acoma Aneurysma eine Vielzahl der Punkte nah an der idealen Linie befindet. Tatsächlich weisen 66% der MRI-Geschwindigkeiten einen höheren Wert auf, als den durch die CFD vorhergesagten. Dieser Eindruck wird durch die Analyse der Winkel- und Magnituden-Indices bestätigt, denn 60,1% (ASI) und 85,1% (MSI) der betrachteten Proben besitzen einen Wert größer 0,8. Für das MCA-Aneurysma, das annähernd die Hälfte des Volumens des vorherigen Falls besitzt, werden sogar niedrigere Werte errechnet. Hier fallen die 47,4% des Winkel- und 60,6% des Magnituden-Index in den Bereich zwischen 80% und 100%. Im Allgemeinen kann aus den Analysen festgestellt werden, dass mit abnehmender Größe der betrachteten Region die Abweichungen zwischen Messungen und Simulation zunehmen. Dieser Effekt hängt eindeutig mit der limitierten MR Voxelaufklärung zusammen, die ab einer gewissen Gefäßdurchmessergröße nicht mehr in der Lage ist, die auftretenden Geschwindigkeitsgradienten in Wandnähe zu bestimmen. Grundsätzlich kann jedoch zum Ausdruck gebracht werden, dass die dargestellten Abweichungen trotz zahlreicher Annahmen der Methoden keine drastischen Unterschiede offenbaren. Außerdem wurden jeweils bessere Übereinstimmungen zum Zeitpunkt der diastolischen Zeitpunkte gefunden.

Die analysierten Fälle zeigen auf, dass eine gute Übereinstimmung zwischen den MR-Messungen und den CFD-Simulationen erzielt werden konnte. Geschwindigkeitsprofile und Schnittebenenvergleiche illustrierten eine hohe Ähnlichkeit der Flusstrukturen und Bereiche erhöhter Geschwindigkeiten.

Beim Vergleich der mittels MRI und CFD ermittelten spitzensystolischen Geschwindigkeitsfelder in den intrakraniellen Aneurysmen kann eindeutig erkannt werden, dass Unterschiede aufgrund der räumlichen Auflösungen entstehen. Wie in [Abbildung 5.10](#) zu erkennen, stellt sich die numerische Lösung aufgrund der hohen Elementanzahl als sehr glatt und kontinuierlich dar, wohingegen die Messungen Unterbrechungen und Diskontinuitäten aufweisen. Dies lässt sich durch die unterschiedliche Auflösung erklären, die bei der Simulation eine mittlere Tetraederkantenlänge von circa 0,13 mm aufweist und bei der Messung Voxelgrößen von etwa 0,75 mm existieren. Dennoch werden von beiden Methoden die grundsätzlichen Strömungsstrukturen erfasst.

Auftretende Diskrepanzen werden hauptsächlich aufgrund geringfügiger Ungenauigkeiten während des Rekonstruktionsprozesses der 3D-Gefäßmodelle verursacht. Da die Geometrie einen primären Einfluss auf die numerisch generierten Geschwindigkeitsfelder

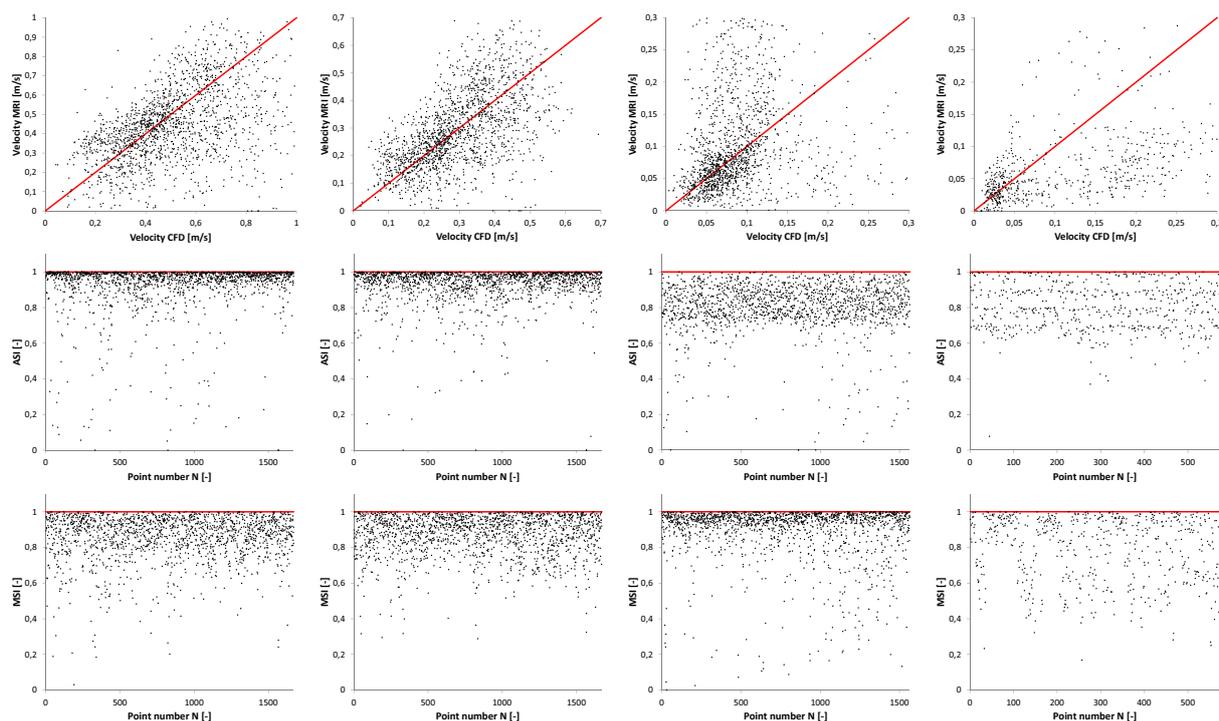


Abb. 5.11: Quantitative Analyse der gemessenen und simulierten dreidimensionalen Geschwindigkeitsfelder. Spalten von links nach rechts: Gesunder CoW zum Zeitpunkt der Systole und Diastole, AcomA und MCA Aneurysma während der Systole. Reihen von oben nach unten: Direkter Vergleich der experimentellen und numerischen Geschwindigkeitsbeträge, Angular Similarity Index (ASI), Magnitude Similarity Index (MSI). Jede rote Linie beschreibt die theoretisch perfekte Übereinstimmung.

besitzt, führen selbst geringe Abweichungen zu signifikanten Lösungsfehlern. Dieses Phänomen lässt sich leicht von der Hagen-Poiseuille-Gleichung ableiten, die besagt, dass für laminare Rohrströmungen die Flussrate von der vierten Ordnung des entsprechenden Durchmessers abhängt. Eine weitere Ursache für die auftretenden Differenzen liegt in der Existenz eines räumlichen Versatzes zwischen den Mess- und Simulationsdaten. Dies bezieht sich jedoch ausschließlich auf die Aneurysmafälle, die im Gegensatz zum Fall CoW auf Basis der ToF-Sequenzen rekonstruiert wurden. Dieser Umstand führt zu dem Effekt, dass beispielsweise wandnahe niedrige Geschwindigkeiten des einen Datensatzes höheren Geschwindigkeiten des anderen Datensatzes zugeordnet werden, obwohl die entsprechenden Punkte in der Realität nicht die identischen Positionen besitzen. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig hervorzuheben, die maximal mögliche Genauigkeit bei der Rekonstruktion einzuhalten, um anschließend realitätsnahe Simulationsergebnisse zu erzeugen.

Eine Erhöhung der Bildgebungsaufösung des Magnetresonanztomographen führt jedoch

gleichzeitig zu einer Steigerung der bereits langen Messzeiten. Bewegungen beziehungsweise Bewegungsartefakte führen während der Messung zusätzlich zu einer Reduzierung der effektiven Auflösung. Die Teilnehmer der Studie mussten zum Teil bereits bis zu 45 Minuten stillliegen, um die PC-MRI- und ToF-Messungen durchzuführen. Selbst für trainierte Probanden ist es sehr schwierig, den Kopf für solch einen Zeitraum ruhig zu halten. Zur Unterstützung wurde der Kopf während der Messungen durch Polster und Kissen fixiert. Zukünftige Bewegungskorrekturen während der Messung würden helfen, den Einfluss der auftretenden Artefakte weiter zu reduzieren und damit unvermeidbaren Bewegungen, verursacht beispielsweise durch das Atmen oder den Herzschlag, entgegen zu wirken.

Limitationen

Da der gesamte Prozess von der Bilderzeugung bis hin zu den finalen Simulationsergebnissen aus zahlreichen Arbeitsschritten besteht, müssen verschiedene Annahmen getroffen werden, damit ein handhabbarer Umfang erhalten bleibt. Erstens wurden bei den MR-Messungen zwei Sequenzen aufgenommen. Dabei diente die Phasenkontrast-Bildgebung zur Ermittlung zeitabhängiger Geschwindigkeitskomponenten und die ToF-Sequenz bildete aufgrund der deutlich höheren räumlichen Auflösung die Grundlage für die Gefäßrekonstruktion. Obwohl beide unabhängige Techniken zwischen Gefäßlumen und -wand unterscheiden können, sind leichte Unterschiede beim Repräsentieren der tatsächlichen Morphologie erkennbar. Folglich werden die numerischen Lösungen beeinflusst. Aus diesem Grund ist es zwingend notwendig, die Rekonstruktion so realistisch wie möglich durchzuführen, da sie einen Haupteinfluss auf die Flussvorhersage besitzt.

Als zweite Einschränkung ist zu nennen, dass die betrachteten Regionen nicht die gesamte zerebrale Blutflusszirkulation abdecken. Ausschließlich die Hauptgefäße, die sich distal und proximal zu den Aneurysmen befinden, werden berücksichtigt. Zur Reduzierung von Reflektionen, die durch die Randbedingungen auftreten können, wurden vor den Simulationen die Gefäße normal zum Querschnitt extrudiert.

Die dritte Annahme, die kritisch diskutiert werden sollte, bezieht sich auf die angewendeten Randbedingungen für die CFD Simulationen. Aufgrund der Gefäßexpansion und -kontraktion während des kardialen Zyklus ist die Berücksichtigung von flexiblen Wänden besonders wichtig bei Simulationen, die beispielsweise den Aortenbogen betreffen. Bei intrakraniellen Gefäßen beträgt die radiale Aufweitung allerdings maximal 5% des

Gefäßdurchmessers. Eine realistische Simulation, die eine Fluid-Struktur-Interaktion enthält, wäre definitiv erst sinnvoll, wenn verlässliche Messungen der Wandeigenschaften im *Circulus arteriosus cerebri* umsetzbar sind.

Obwohl patientenspezifische Flussdaten den Goldstandard für die Einströmrandbedingungen darstellen, existiert bislang keine Standardisierung hinsichtlich der Ausströmbereiche. Es wurde bereits gezeigt, dass verschiedenste Modelle physikalisch inkorrekte Flussvorhersagen liefern, weshalb die Kenntnis über lokale Druckvariationen die Qualität der Ergebnisse signifikant erhöhen würde. Dabei könnten Druckberechnungen aus 7 Tesla MRI Geschwindigkeiten eine wichtige Rolle in der Zukunft spielen [EF09].

Abschließend ist es wichtig zu erwähnen, dass die Studie aus einer geringen Fallanzahl besteht. Ausschließlich ein AcomA und ein MCA-Aneurysma wurden untersucht, allerdings erfolgte keine Berücksichtigung der posterioren Zirkulation. Aus diesem Grund sollten zukünftige Studien eine höhere Anzahl an Fällen enthalten, um die präsentierten Ergebnisse zu unterstützen. Des Weiteren sind quantitative Auswertungen notwendig, um statistisch signifikante Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen den untersuchten Verfahren zu belegen.

5.3 Zusammenfassung

- **Particle Image Velocimetry**

Optische Lasermessungen wurden zur Erfassung der Strömungsgeschwindigkeiten in zwei Phantommodellen intrakranieller Aneurysmen durchgeführt und den numerisch generierten Blutflussgeschwindigkeiten gegenübergestellt. Dabei wurde für die Validierung der numerischen Blutflussvorhersage ein terminales und ein laterales Aneurysma gewählt, um zwei Repräsentanten möglicher Phänotypen zu untersuchen. Die Vergleiche der gewählten Schnittebenen, die zwei beziehungsweise drei Komponenten der Geschwindigkeit enthielten, wiesen eine **sehr gute Übereinstimmung zwischen den beiden voneinander unabhängigen Methoden der Strömungsbeschreibung** auf. Während der vielfältig durchgeführten Vergleiche stellte sich insbesondere die Wichtigkeit der untersuchten Geometrie heraus. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei der Silikonmodellherstellung beträchtliche Differenzen gegenüber der ursprünglich rekonstruierten Gefäßmodelloberfläche auftraten, die sich auf entsprechende Messergebnisse niederschlugen. Aus diesem Grund existiert die Notwendigkeit der **Sicherstellung identischer Geometrien als Grundlage jeglicher Vergleichsstudien** zwischen

CFD und optischer Flussmessung. Für zukünftige Validierungen ist eine Erweiterung der Messung auf zeitabhängige Einströmbedingungen notwendig, um die Übereinstimmung zur tatsächlichen, im Patienten existierenden Strömungssituation weiter zu erhöhen. Hierbei bestehen im Speziellen sehr hohe Anforderungen an die zum Einsatz kommende Pumpe zur Generierung des instationären Signals, da eine reproduzierbare Periodizität gewährleistet werden muss. Neben der PIV stellt die *Particle Tracking Velocimetry* ein wertvolles Lasermessverfahren für die Bestimmung von Partikeltrajektorien dar, die den numerisch ermittelten Bahnlinien des Blutflusses gegenübergestellt werden können. Hierdurch ergeben sich zusätzliche Validierungsmöglichkeiten.

- **Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie**

Im zweiten Teil des Kapitels wurden Vergleiche zwischen der Geschwindigkeitsvorhersage mittels numerischer Strömungsmechanik und Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie durchgeführt. Dabei wurden ein kompletter *Circulus arteriosus cerebri* und zwei intrakranielle Aneurysmen untersucht, um die beiden unabhängigen Methoden zu validieren. Im Allgemeinen zeigte sowohl die qualitative als auch die quantitative Gegenüberstellung der 3T-/7T-Messdaten mit den numerischen Lösungen eine **gute Übereinstimmung**. Auftretende Abweichungen zwischen den Geschwindigkeitsfeldern wurden hauptsächlich durch den räumlichen Versatz zwischen PC-MRI- und ToF-Sequenz verursacht. Um den Vergleich zwischen beiden Methoden der Blutflussermittlung weiter zu verbessern, können Registrierungsansätze verwendet werden, die den Versatzeffekt reduzieren. Da die numerische Lösung primär durch die zugrunde liegende Geometrie beeinflusst wird, ist es außerdem besonders wichtig, die Rekonstruktion der intrakraniellen Gefäße mit maximaler Sorgfalt durchzuführen. Außerdem ist die **Bereitstellung realistischer Strömungsrandbedingungen** mithilfe der MR-Bildgebung essentiell.

Abschließend zeigen die in diesem Kapitel präsentierten Ergebnisse, dass CFD als numerisches Werkzeug in der Medizintechnik es ermöglicht, realistische Blutflussinformationen zu generieren. Dies setzt jedoch voraus, dass präzise Rahmenbedingungen zur Unterstützung der Simulation bereitgestellt werden. Aufgrund der sehr hohen räumlichen als auch zeitlichen Auflösung kann CFD somit für Untersuchungen der Hämodynamik zerebraler Aneurysmen dienen und folglich eine **wertvolle und fundierte Unterstützung des behandelnden Arztes** darstellen. Besonders hilfreich

wären in diesem Zusammenhang, wenn valide Kriterien zur Aneurysmarupturvorsage identifiziert werden könnten. Aus diesem Grund wird auf diese Problematik im nachfolgenden Kapitel detailliert eingegangen und anhand von patientenspezifischen Blutflusssimulationen die Möglichkeiten und Grenzen bezüglich einer Rupturprädiktion aufgezeigt.

6 Rupturvorhersage

Zu Beginn der Arbeit wurde bereits herausgestellt, dass im Falle einer Aneurysmadiagnose die Vermeidung einer Ruptur die höchste Priorität besitzt (siehe Kapitel 2.2). Der behandelnde Arzt muss deshalb dem Patienten stets eine Empfehlung aussprechen, ob ein sofortiger Eingriff oder wiederholte Beobachtungen die beste Vorgehensweise darstellt. Speziell in komplexen Fallszenarien kann das Risiko für Komplikationen, die durch die Behandlung entstehen, sogar höher sein, als das potentielle Rupturrisiko selbst. Aus diesem Grund stellt jede verlässliche Hilfestellung bei der Therapieplanung eine Unterstützung dar und kann den Ausgang für den Patienten verbessern.

Während der letzten Jahre wurde die numerische Strömungsmechanik bereits erfolgreich verwendet, um den Rupturstatus intrakranieller Aneurysmen vorherzusagen. Grundlage bildete der Zusammenhang zwischen der lokalen Hämodynamik und der Umformung beziehungsweise dem Abbau der Aneurysmawand [QTUM11; TMO⁺12; GSK⁺12; ZMC⁺11]. Trotzdem wird in der Literatur zum aktuellen Zeitpunkt kontrovers über die retrospektive, aber vor allem auch über die prospektive Rupturvorhersage intrakranieller Aneurysmen diskutiert. Xiang et al. [XNT⁺11] fand heraus, dass rupturierte Aneurysmen mit signifikant niedriger Wandschubspannung (WSS) und einem hohen *Oscillatory Shear Index* (OSI) korrelierten. Im Gegensatz dazu entdeckte Cebral et al. [CMWP11a] hohe maximale WSS und konzentrierte Auftrittsflächen des einströmenden Blutflusses in rupturierten Aneurysmen. In beiden Studien wurden mehr als 100 intrakranielle Aneurysmen untersucht und die Autoren versuchten Korrelationen zwischen hämodynamischen oder morphologischen Parametern und dem bekannten Rupturstatus herauszufinden. Neben den unterschiedlichen Theorien wurde übereinstimmend beobachtet, dass rupturierte Aneurysmen komplexe Flusstrukturen und konzentrierte Einströmungen aufwiesen. Meng et al. [MTXS13; XTSM13] veröffentlichte vor kurzem einen zweiteiligen Überblick, der die unterschiedlichen Rupturvorhersagekriterien zusammenfasst und eine Hypothese enthält, bei der sowohl niedrige als auch hohe WSS zu einer Aneurysmaruptur führen können.

Im folgenden Kapitel wird zunächst die numerische Blutflussvorhersage in verschiedenen Aneurysmen bewertet, bei denen die tatsächliche Rupturstelle bekannt ist und diese mit unrupturierten Aneurysmen verglichen. Somit gelingt es neben globalen Aussagen auch lokale Erkenntnisse abzuleiten. In einem weiteren Teilkapitel erfolgt die Beschreibung einer CFD-Ruptur-Challenge, bei der verschiedene Gruppen aufgefordert wurden, mit ihren eigenen hämodynamischen Simulationen Rupturvorhersagen zu treffen. Das Kapitel schließt mit einer Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse ab.

6.1 Vergleichsstudie (rupturiert versus unrupturiert)

Studien, die sich mit der Ruptur intrakranieller Aneurysmen auseinandersetzen, betrachten hauptsächlich das globale Ereignis der Ruptur selbst. Mithilfe der Information, dass eine Ruptur stattgefunden hat, wird im Anschluss versucht, durch einen Vergleich zu unrupturierten Fällen Unterschiede in den hämodynamischen Parametern zu identifizieren. Dabei werden jedoch in der Regel keine Aussagen bezüglich der konkreten Rupturstelle getroffen. Im Gegensatz dazu enthält die in diesem Kapitel beschriebene Studie vier Aneurysmadatensätze, bei denen der behandelnde Neuroradiologe des Universitätsklinikums Magdeburg in der Lage war, die jeweilige Rupturstelle zu dokumentieren. Für die Realisierung eines Vergleichs enthält die Studie zusätzlich vier von den Klinikern als unrupturiert eingestufte Fälle.

6.1.1 Fallbeschreibung

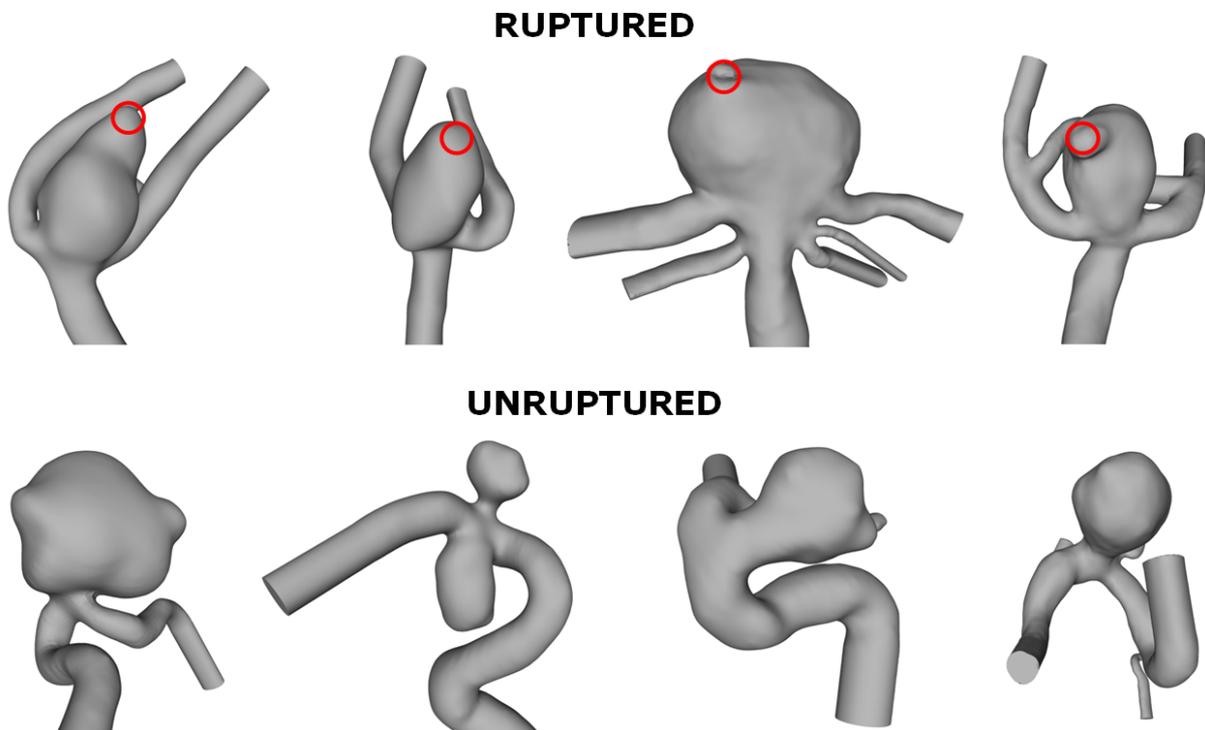


Abb. 6.1: Darstellung der für die Rupturvorhersage untersuchten Aneurysmamodelle: Oben - rupturiert, Unten - unrupturiert. Die Rupturstellen sind mit roten Kreisen vom behandelnden Neuroradiologen markiert worden.

6.1.2 Vorgehensweise

In den folgenden Abschnitten wird auf die Bedingungen, unter denen die hämodynamischen Simulationen durchgeführt wurden, eingegangen und beschrieben, auf welchen Aspekten der Fokus beim Vergleich zwischen rupturierten und unrupturierten Aneurysmen lag. Dabei wird auf eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Schritte an dieser Stelle verzichtet, da die Diskussion dieser bereits in vorherigen Kapiteln der Arbeit stattfand.

Hämodynamische Simulationen

Die Berechnungen der Strömungsfelder basieren auf Volumengittern, die mit der jeweils notwendigen räumlichen Auflösung generiert wurden (siehe dazu Kapitel 4.1). Da für die Rekonstruktion die Bilddaten der 3D-DSA-Aufnahmen zum Einsatz kamen und somit keine patientenspezifischen Flussmessungen vorlagen, wurden als Einströmrandbedingungen die aus einer PC-MRI Messung eines gesunden Probanden extrahierten Flussraten genutzt. Durch die Anpassung der gemessenen Volumenströme an den jeweiligen Querschnittsflächen der untersuchten Fälle, konnte die Verwendung realistischer Strömungsbedingungen gewährleistet werden.

Für die Randbedingungen an den Auslässen erfolgte bei mehreren Ausströmgefäßen eine Wichtung des Gesamtvolumenstroms nach der Größe der jeweiligen Querschnittsflächen. Die Gefäßwände wurden bei allen Simulationen als rigide betrachtet und Blut als inkompressibles, Newtonsches Fluid angenommen. Die zeitliche Diskretisierung der instationären Simulationen erfolgte mit einem Zeitschritt Δt von etwa $1 \cdot 10^{-4}$, sodass sich für jeden kardialen Zyklus etwa 10000 Schritte einstellen. Für die Gewährleistung einer periodischen Lösung erfolgte die Berechnung von drei kardialen Zyklen und ausschließlich der jeweils letzte wurde in die Analyse integriert.

Visualisierung und Analyse

Da es sich bei einer Ruptur um ein plötzliches Reißen der vorhandenen Aneurysmawand handelt, findet nachfolgend eine Fokussierung auf hämodynamische Parameter statt, die einen direkten Einfluss auf die Gefäßwände besitzen. In diesem Zusammenhang erfolgt die qualitative Analyse der zeitlich gemittelten Wandschubspannungen, der Richtungsänderungen der Wandschubspannungsvektoren (OSI), des auf die Gefäßwand wir-

kenden Drucks und der relativen Verweilzeiten (RRT). Eine detaillierte Beschreibung der genannten Größen kann Kapitel 3.5 entnommen werden.

6.1.3 Ergebnisse

Die Gegenüberstellung der untersuchten Aneurysmamodelle erfolgt in Abbildung 6.2 und 6.3. Die Rupturstelle wurde dabei jeweils von dem behandelnden Neuroradiologen mit einem roten Kreis gekennzeichnet und ermöglicht die lokale Analyse der betrachteten hämodynamischen Parameter. Es zeigt sich für die am häufigsten bewertete Wandschubspannung, dass am rupturierten Bereich für drei der vier Aneurysmen niedrige Werte im Vergleich zum gesunden parentalen Gefäßabschnitt vorliegen. Dies wird ebenfalls von Xiang et al. postuliert [XNT⁺11], kann aber für diese Studie nicht als allgemeingültig abgeleitet werden. Die Ursache hierfür liegt voraussichtlich darin, dass die Rupturstelle für ein Aneurysma verhältnismäßig hohe WSS besitzt und grundsätzlich in allen als 'nicht-rupturiert' klassifizierten Fällen ebenfalls hauptsächlich niedrige Scherspannungen an der Aneurysmawand und erhöhte Werte am restlichen Gefäßverlauf existieren.

Ein weiterer Parameter, der mit rupturierten Aneurysmen korreliert wurde, stellt der OSI dar, der als Maß für die Änderung der Wandschubspannungsrichtungen dient. Dieser kann Werte zwischen 0 und 0,5 annehmen, wobei ein höherer OSI stärkere Änderungen beschreibt. Die Analyse der untersuchten acht Aneurysmen zeigt, dass im Speziellen an den Rupturstellen kaum von Null abweichende OSI-Werte auftreten. Erhöhungen sind zum Teil an den Seitenwänden der Aneurysmen erkennbar, wobei keine Unterscheidung zwischen 'rupturiert' und 'unrupturiert' möglich ist.

Die Betrachtung des auf die Gefäßwand ausgeübten Drucks zeigt für sechs der acht Aneurysmen eine homogene Verteilung und kann ebenfalls nicht dem Rupturereignis zugeordnet werden. Ausschließlich zwei rupturierte Aneurysmen weisen Druckerhöhungen in den Gefahrenbereichen auf, die auf den am Aneurysmadom auftretenden Einstromjet zurückzuführen sind.

Auch die in der Literatur mehrfach in die Betrachtung einbezogene relative Verweilzeit eignet sich im Rahmen dieser Studie nicht für die Erkundung der Rupturursache. Es zeigen sich keine klaren Differenzen zwischen den tatsächlichen Rupturstellen und den unrupturierten Aneurysmen, weshalb eine eindeutige Zuordnung hinsichtlich des Rupturstatus nicht gelingt.

Unter Berücksichtigung der durchgeführten Analysen lässt sich somit feststellen, dass keiner der in der Literatur existierenden Ansätze zur Erklärung einer Aneurysmaruptur

auf Basis hämodynamischer Ursachen bestätigt werden kann. Dabei ist anzumerken, dass diese retrospektiven Studien ausschließlich über die Aneurysmawand gemittelte oder maximale Werte der genannten Parameter in die Analyse einbezogen, da die konkreten Rupturstellen für keine Aneurysmen bekannt waren. Es erscheint notwendig, lokale patientenindividuelle Wandinformationen in den Modellierungsprozess zu integrieren, um Aussagen über potentielle Gefährdungen treffen zu können. Dazu muss allerdings sichergestellt werden, dass die Ermittlung dieser Informationen mit verlässlicher Genauigkeit erfolgt, was aktuell eine hohe Herausforderung an die existierenden bildgebenden Verfahren darstellt.

Limitationen

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie unterliegt verschiedenen Einschränkungen, sodass die abgeleiteten Erkenntnisse keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben. Zum einen handelt es sich um eine kleine Anzahl an Aneurysmen, die in die Untersuchung einbezogen wurden. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass nur eine sehr geringe Anzahl an Datensätzen rupturierter Aneurysmen zur Verfügung stand. Die Bedingung, Informationen über die Lage der korrekten Rupturstelle zu kennen, schränkte die Auswahl zusätzlich erheblich ein, weshalb ausschließlich vier patientenspezifische Fälle existierten. Außerdem handelt es sich bei diesen Datensätzen um drei Aneurysma-Modelle der *Arteria cerebri media* und eines der *Arteria basilaris*, wohingegen die als 'unrupturiert' kategorisierten Fälle entlang der *Arteria carotis interna* lokalisiert wurden. Für weiterführende Vergleiche sollte je nach Verfügbarkeit stets ein Aneurysma an der identischen Position gegenübergestellt werden. Abschließend ist anzuführen, dass im betrachteten Gefäßbereich ausschließlich die Lösung der strömungsmechanischen Grundgleichungen zur Massen- und Impulserhaltung erfolgte und keinerlei Berücksichtigung der Interaktionen zwischen Strömungsgebiet und Gefäßwand stattfand.

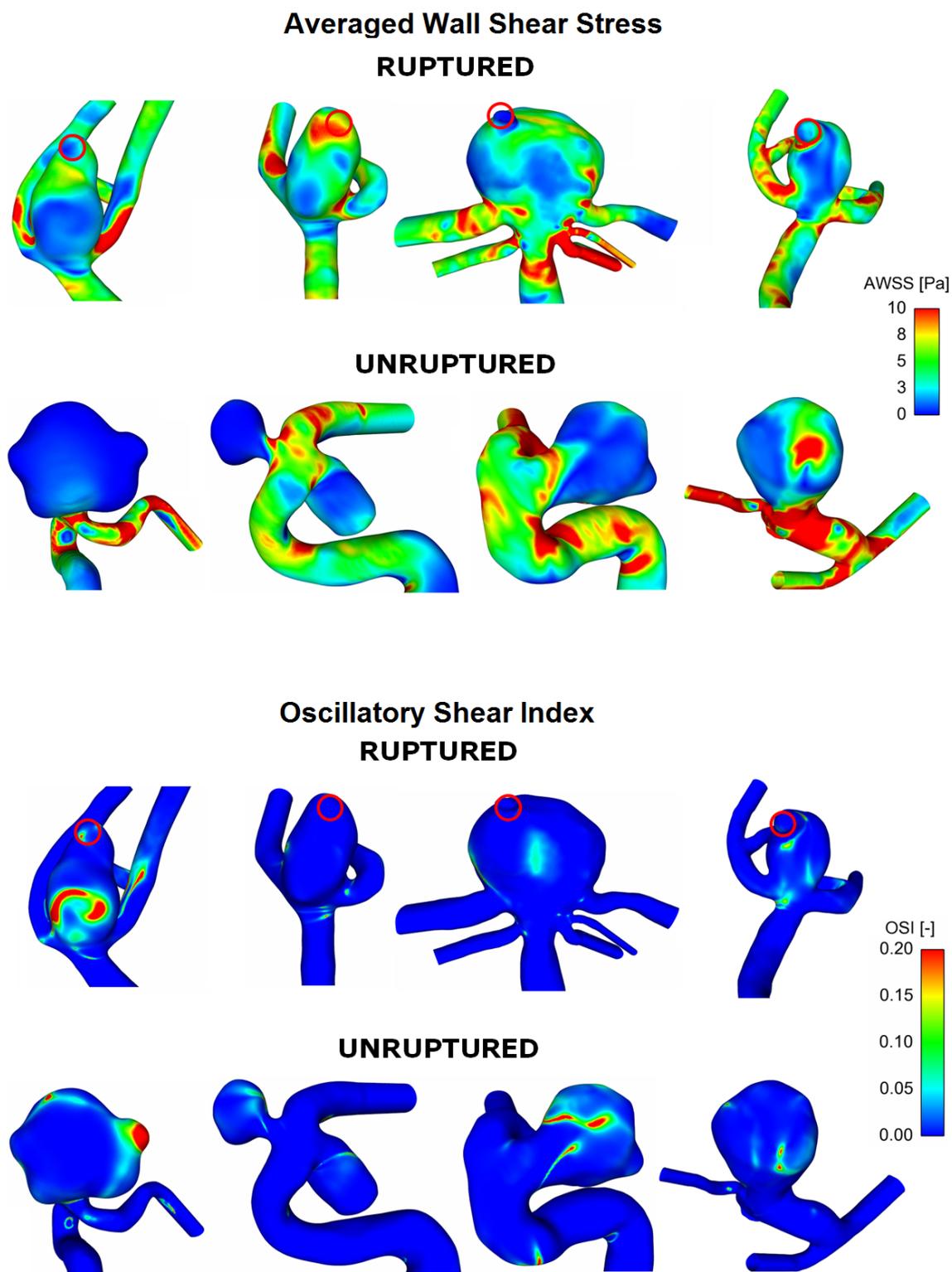


Abb. 6.2: Vergleich hämodynamischer Parameter in rupturierten und unrupturierten Aneurysmen: Oben - Zeitlich gemittelte Wandschubspannung (AWSS), Unten - Zeitliche Änderung der Wandschubspannungsrichtungen (OSI)

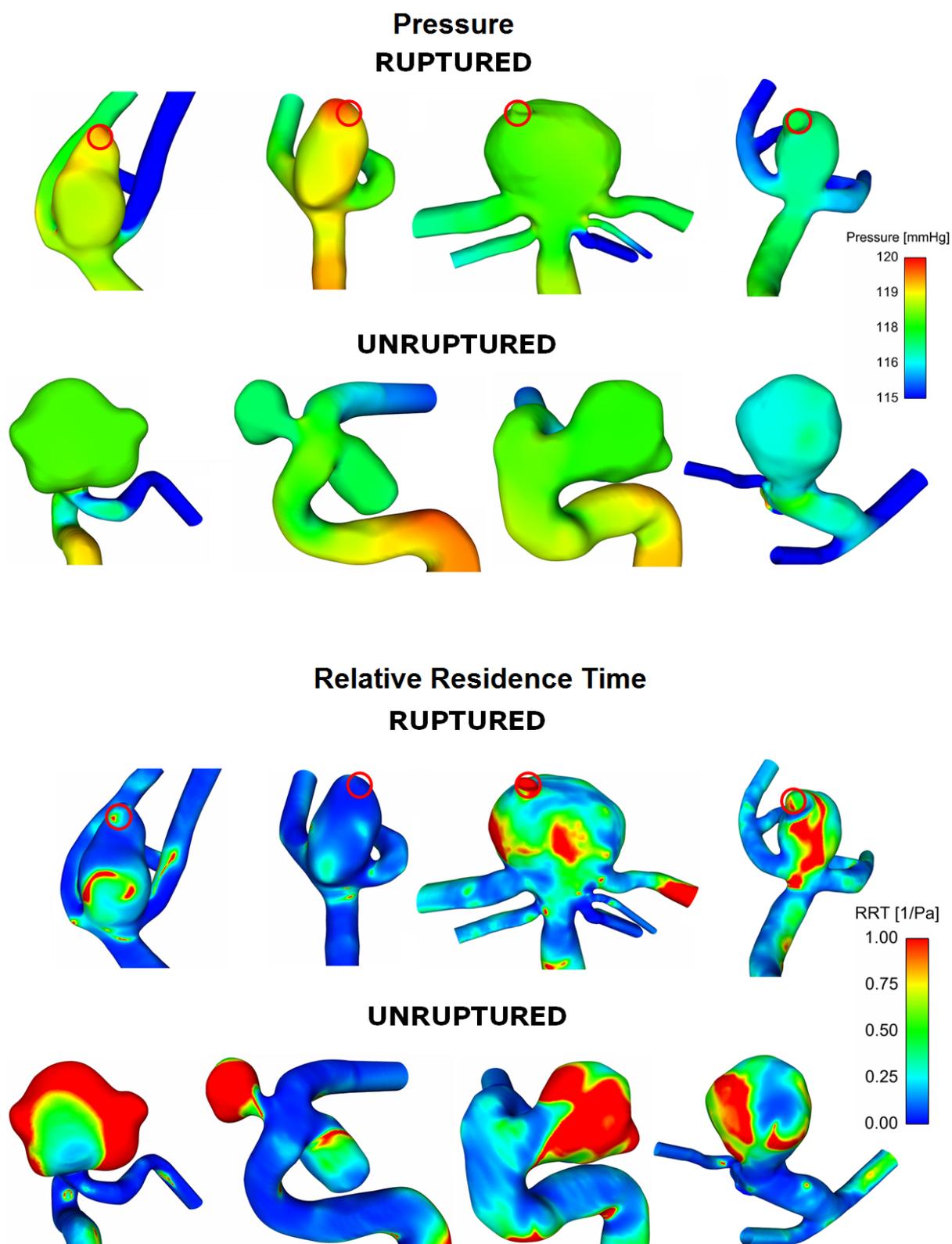


Abb. 6.3: Vergleich hämodynamischer Parameter in rupturierten und unrupturierten Aneurysmen: Oben - Druck, Unten - Relative Verweilzeit (RRT)

6.2 CFD-Ruptur-Challenge

Grundlage der im Jahr 2013 durch den Lehrstuhl für Strömungsmechanik und Strömungstechnik (Universität Magdeburg) durchgeführten CFD-Ruptur-Challenge bildete die Fragestellung, ob Ingenieurgruppen in der Lage sind, Rupturvorhersagen in intrakraniellen Aneurysmen zu treffen. Dabei standen zwei Problemstellungen im Fokus: 1) Kann das Ereignis einer Aneurysmaruptur durch CFD vorhergesagt werden? 2) Wie groß ist die Variabilität der verschiedenen Strömungslöser, die für die Berechnungen der Hämodynamik verwendet wurden?

In der ersten Phase wurden die Teilnehmer dazu aufgefordert, herauszufinden, bei welchem der zwei bereitgestellten Aneurysmen es sich um das rupturierte handelt und wo sich die genaue Rupturstelle befindet. Informationen über die Patientenfälle und die Herkunft der Datensätze wurden nicht kommuniziert. Für die zweite Phase erhielten die Teilnehmer die patientenspezifischen Randbedingungen und weitere Simulationsvorgaben von den Organisatoren. Anschließend sollten die Simulationen unter vergleichbaren Bedingungen wiederholt werden, wobei eine Beschreibung der Ergebnisse der zweiten Phase bereits in Kapitel 4.4 stattfand.

6.2.1 Vorgehensweise

Falldetails

Eine Herausforderung bildete das Finden unveröffentlichter Datensätze, bei der die Rupturstelle bekannt war. Dr. Shin-Ichiro Sugiyama (Kohnan Hospital, Sendai, Japan) konnte für die Durchführung der Challenge zwei Fälle zur Verfügung stellen: ein unrupturiertes Aneurysma, dessen Wachstum und Stabilität über fünf Jahre halbjährlich kontrolliert wurde und ein rupturiertes Aneurysma mit dokumentierter Rupturstelle. Beide Fälle wiesen ähnliche geometrische Charakteristika auf und befanden sich am M1 Segment der linken *Arteria cerebri media*. Tabelle 6.1 fasst die Eigenschaften der beiden Fälle zusammen.

Gefäßrekonstruktion

Die Bildakquise erfolgte mithilfe einer dreidimensionalen Subtraktionsangiographie (siehe Kapitel 3.1.1). Damit alle Teilnehmer eine identische Geometrie untersuchten, wurde die

Tabelle 6.1: Charakterisierung der für die Challenge bereitgestellten Aneurysmen.

	Challenge1	Challenge2
Geschlecht	weiblich	weiblich
Alter	83	63
Geometrische Parameter		
Hals [mm]	5.7	5.3
Höhe [mm]	8.2	8.0
Max. Durchmesser [mm]	11.6	10.5
Größe [mm]	11.4 x 8.2 x 8.1	10.2 x 8.3 x 7.0
Risikofaktoren		
Bluthochdruck	–	+
Diabetes mellitus	–	–
Fettstoffwechselstörung	–	–
Vergangenheit: Aneurysm	–	–
Familie: Aneurysma	–	–
Rauchen	–	+
Body-Mass-Index	18.9	21.8
Behandlung	Coil-Embolisation	Hals-Clipping

digitale Segmentierung in Magdeburg durchgeführt [NLBP13]. Ein Neuroradiologe begutachtete anschließend die Plausibilität der rekonstruierten Gefäßmodelle. Die erzeugten Oberflächen wurden allen Teilnehmern als triangulierte Netze bereitgestellt und sind aus jeweils drei Ansichten in Abbildung 6.4 dargestellt.

Teilnehmende Gruppen

Die erste Phase der CFD-Ruptur-Challenge³⁵ 2013 startete am 1. Juli und jede Gruppe, die an einer Teilnahme interessiert war, konnte die geforderten Daten bis zum 23. August zusenden. Mehr als 30 Gruppen aus akademischen und industriellen Bereichen akzeptierten die Herausforderung, wobei schließlich 26 Gruppen einen einseitigen Abstract mit der Beschreibung ihrer Vorgehensweise und den Rupturvorhersagen einreichten. Die Teilnehmer kamen aus 15 Ländern, verteilt auf vier Kontinente, und repräsentieren somit eine weltweite Momentaufnahme der numerischen Blutflusssimulation in intrakraniellen Aneurysmen. Tabelle 6.2 listet die Teilnehmergruppen auf.

³⁵ Der vollständige Aufruf kann unter http://www.ovgu.de/isut/LSS/CFD/CFD_Challenge.html eingesehen werden.

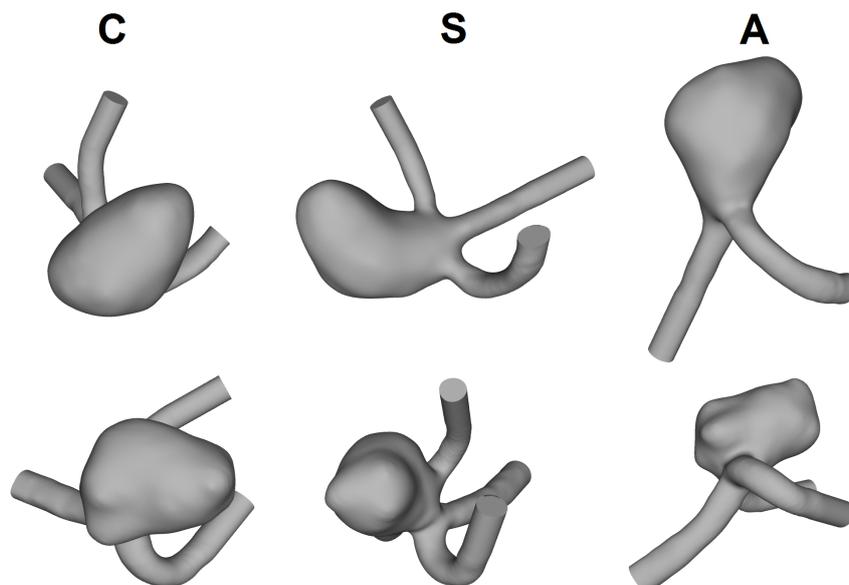


Abb. 6.4: Oberflächenmodelle der untersuchten Media-Aneurysmen, die den Challenge-Teilnehmern zur Verfügung gestellt wurden, um den rupturierten Fall und die Rupturstelle vorherzusagen. Oben - Challenge1, Unten - Challenge2. Ansichten: C - coronal, S - sagittal, A - axial

CFD Methoden

Üblicherweise werden in CFD-Challenges sehr genaue Vorgaben bezüglich der Simulationsbedingungen gegeben, um die Variabilität der Lösungen zu bewerten [SHF⁺13]. Da allerdings eine Vielzahl an Rupturvorhersageansätzen in der Literatur existiert, trafen die Organisatoren bereits vor der Challenge die Entscheidung, dass ausschließlich die Oberflächenmodelle der intrakraniellen Aneurysmen zur Verfügung gestellt werden. Somit hatte jede Gruppe die freie Wahl hinsichtlich Volumengitter, Elementtyp, räumlicher und zeitlicher Auflösung, Randbedingungen, Strömungslöserauswahl, Blutrheologie, etc. Die Mehrheit der Simulationen (16 von 26) wurde mithilfe von kommerziellen CFD-Lösern durchgeführt, wobei allerdings auch *open-source* und selbstentwickelte Codes Anwendung fanden. 10 Gruppen entschieden sich für stationäre Berechnungen, wobei 14 Gruppen instationäre Simulationen für ihre Vorhersagen nutzten und 2 Teilnehmer beide Ansätze verfolgten. Die zeitabhängigen Berechnungen wurden mit unterschiedlichen Zeitschritten durchgeführt und befanden sich in einem Bereich von $\Delta t = 1 \cdot 10^{-5}$ s bis $5 \cdot 10^{-3}$ s mit einem Median von $7,5 \cdot 10^{-4}$ s. Dies entspricht etwa 100 000 bis 200 Zeitschritte pro kardialen Zyklus und zeigt die hohen Unterschiede der Herangehensweisen einzelner Gruppen. Die berichteten Netzgrößen schwankten zwischen 283 000 und 17,97 Millionen Elementen (Median: 2,1 Millionen). Drei Gruppen nutzten allerdings quadratische

Tabelle 6.2: Liste der Gruppen, die an der CFD-Ruptur-Challenge 2013 teilgenommen haben.

Gruppe	Zugehörigkeit	Herkunft
W. Fu, A. Qiao	Beijing University of Technology	China
S. Ramalho, N. Marques	blueCAPE Lda - CAE solutions	Portugal
P. Menon, P. Albal	Sun Yat-sen & C. Mellon Univ.	China/USA
S. Sanchi	CFS Engineering	Schweiz
J. Osman, L. Goubergrits	Charité-Universitätsmedizin Berlin	Deutschland
J. Hron, M. Mádlík	Charles University	Tschechien
N. Aristokleous, A. Anayiotos	Cyprus University of Technology	Zypern
B. Chung, J. Cebal	George Mason University	USA
A. Passalacqua	Iowa State University	USA
S. Piskin, K. Pekkan	Istanbul Technical University	Türkei
S. Hodis, D. Dragomir-Daescu	Mayo Clinic	USA
K. Schumacher, J. Sturgeon	MRIGlobal	USA
E. Imdieke	North Dakota State University	USA
H. Morales	Medisys - Philips Research	Frankreich
A. Brown	CD-adapco	Großbritannien
H. Meng, J. Xiang	State Univ. of New York at Buffalo	USA
G. Usera, M. Mendina	Universidad de la Republica	Uruguay
G. Copelli	Università degli Studi di Parma	Italien
A. Geers	Universitat Pompeu Fabra	Spanien
O. Mierka, R. Münster	University of Dortmund	Deutschland
P. Berg, G. Janiga	University of Magdeburg	Deutschland
N. Ashton	University of Manchester	Großbritannien
N. Bressloff	University of Southampton	Großbritannien
O. Khan, K. Valen-Sendstad	University of Toronto	Kanada
J. Pallares, S. Cito	University Rovira i Virgili	Spanien
K. Kono	Wakayama Rosai Hospital	Japan

Tetraeder-Elemente, deren effektive Anzahl mit einem Faktor 8 versehen werden muss, um mit linearen Tetraedern verglichen werden zu können. Gitterunabhängigkeitsstudien wurden ausschließlich von 5 Teilnehmern beschrieben.

In Vorbereitung auf die hämodynamischen Simulationen extrudierten 7 Teilnehmer die Einströmbereiche der Gefäßmodelle. 16 Gruppen definierten ein gleichmäßiges (*plug-flow*) Geschwindigkeitsprofil, wobei 7 Gruppen sich für ein parabolisches und 3 Gruppen für ein Womersley-Profil entschieden. 19 Teilnehmer nannten den Wert der verwendeten Flussraten, Geschwindigkeiten oder Reynolds-Zahlen (Re). Dabei nutzten die meisten physiologisch sinnvolle Flussraten im Bereich von $0,9 \frac{ml}{s}$ bis $11,36 \frac{ml}{s}$ mit einem Median von $3,5 \frac{ml}{s}$. Die entsprechenden Einströmgeschwindigkeiten und Re -Zahlen betragen $0,25 \frac{m}{s}$ bis $1,51 \frac{m}{s}$ (Median: $0,61 \frac{m}{s}$) beziehungsweise 134 bis 815 (326). Wichtig ist zusätzlich

herauszustellen, dass neben den genannten Werten auch unrealistische Simulationsbedingungen angegeben wurden (beispielsweise $Re = 1$; $\mathbf{u}_{inlet} = 10 \frac{m}{s}$). Die tatsächlich gemessenen und in Phase II verwendeten patientenspezifischen Flussraten betragen zyklusgemittelt $1,76 \frac{ml}{s}$ für Fall Challenge1 (max. $2,61 \frac{ml}{s}$) und $2,5 \frac{ml}{s}$ für Fall Challenge2 ($3,5 \frac{ml}{s}$).

Bezüglich der Ausströmrandbedingungen nutzte etwa die Hälfte (12) einen fixen Relativdruck an allen Auslässen ($p = 0$). Weitere 12 Gruppen wendeten explizite Flussaufteilungen durch beide Ausströmflächen an (beispielsweise 50%-50% oder basierend auf dem Gesetz der minimalen Arbeit nach Murray³⁶). Ausschließlich 2 Teilnehmer implementierten ein Windkesselmodell, um den Fluss durch das angrenzende Mikrogefäßsystem nachzuempfinden.

Die meisten Gruppen (18) modellierten Blut als inkompressibles Fluid mit einer konstanten dynamische Dichte, die zwischen $3,5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ und $4,01 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ (Median: $4 \text{ mPa} \cdot \text{s}$) lag. Andere Teilnehmer beschrieben die Scherabhängigkeit des Bluts mithilfe eines Carreau-Yasuda-, einem Cross- oder einem Potenzgesetzmodell. Grundsätzlich zeigte die Begutachtung der eingereichten Abstracts, dass eine hohe Vielfaltigkeit an Ansätzen gewählt und somit das Gebiet der numerischen Strömungsmechanik weitreichend repräsentiert wurde.

Vorhersage des Rupturfalls und der Rupturstelle

Unterschiedlichste Kriterien für die Beurteilung des Rupturstatus und folglich der konkreten Rupturstelle fanden Anwendung. Dabei stellte die Wandschubspannung (WSS) den meistgewählten Parameter dar, wobei auch unübliche Größen wie beispielsweise die maximale Geschwindigkeit am Aneurysmaostium genutzt wurden. Bei 11 Gruppen basierte die Vorhersage auf einer einzelnen Größe, die meisten kombinierten jedoch zwei oder drei Variablen. Alle verwendeten Parameter sind in Tabelle 6.3 zusammengefasst. Dabei ist anzumerken, dass redundante Größen ebenfalls ausgewählt wurden, wie beispielsweise die relative Verweilzeit (RRT) als direkte Konsequenz aus niedriger WSS und hohem OSI [SNN⁺13].

Wandschubspannungsberechnung

Neben der Rupturvorsage wurden die Teilnehmer der Challenge aufgefordert, die dreidimensionalen Lösungen der WSS-Verteilung zu übermitteln. Dies ermöglichte eine

³⁶ Mithilfe von bekannten Gefäßradii können Volumenstromverhältnisse geschätzt werden.

Tabelle 6.3: Auflistung der hämodynamischen Parameter, die zur Vorhersage der Rupturstelle verwendet wurden.

Anzahl an Parametern	Parameter	Anzahl an Gruppen
1	↓ WSS	6
	↑ WSS	3
	↑ Druck	1
	max. Geschwindigkeit	1
2	↓ WSS, ↑ Druck	3
	↓ WSS, ↑ OSI	3
	↑ WSS, ↑ Druckgradient	2
	↓ WSS, komplexer Fluss	1
	↑ WSS, komplexer Fluss	1
	↑ WSS, direkter Einstrom	1
3	↓ WSS, ↑ OSI, ↑ RRT	1
	WSS Verteilung, komplexer Fluss, Flussteilung	1
	↑ WSS, direkter Einstrom, ↑ Druckgradient	1

direkte Beurteilung der Variabilität der WSS-Berechnungen. Nebenbei konnte zusätzlich sichergestellt werden, dass die Gruppen tatsächlich hämodynamische Simulationen in den bereitgestellten Aneurysmamodellen durchgeführt hatten. Die eingereichten WSS-Verteilungen zeigten sehr unterschiedliche Maximalwerte, die zum Teil durch unterschiedliche Gitterauflösungen in Wandnähe resultierten, jedoch hauptsächlich auf Differenzen in den am Einströmrand angewendeten Randbedingungen zurückzuführen sind. Um die Lösungen direkt miteinander zu vergleichen, wurde jeder Datensatz an einem konkreten Ort des parentalen Gefäßes beschnitten³⁷ und anschließend mit dem im verbleibenden Gebiet auftretenden Maximalwert normalisiert.

Neurochirurgen-Challenge

Neben der CFD-Ruptur-Challenge organisierte der Japaner Kenichi Kono, der sowohl endovaskuläre Eingriffe als auch CFD-Simulationen durchführt, eine parallele Challenge, bei der Neurochirurgen die gleichen Rupturvorhersagen durchführen sollten. Dabei wurde ein einseitiger Fragebogen vorbereitet, der ausschließlich die dreidimensionalen Rekonstruktionen der beiden Aneurysmen aus vier Ansichten enthielt. Zusätzlich wurden

³⁷ Dieser Prozessschritt ist im Speziellen notwendig, wenn über den Querschnitt konstante Geschwindigkeiten definiert werden. Dies führt am Einlass zu numerischen Lösungen mit unrealistischen Werten und wurde bei der Normalisierung berücksichtigt.

die folgenden Informationen bereitgestellt: maximale Größe, Aneurysmahalsdurchmesser, Höhe, Durchmesser der Aneurysmen in drei Achsen und Durchmesser der parentalen Gefäße. Weitere Informationen bezüglich der Patienten, der Risikofaktoren oder der durchgeführten Behandlungen wurden zurückgehalten.

Zusätzlich sollten die 43 teilnehmenden Neurochirurgen, neben der Vorhersage des Rupturfalles und der Rupturstelle, die Jahre ihrer Erfahrung und die Ursachen für ihre Entscheidungen berichten. Die Befragung wurde vor den entsprechenden CFD-Berechnungen und somit doppelblind durchgeführt.

6.2.2 Ergebnisse

Vorhersage des Rupturfalles und der Rupturstelle

Von den 26 Gruppen, die an der ersten Phase der CFD-Ruptur-Challenge teilgenommen haben, entschieden sich vier für das Aneurysma Challenge1. 21 Gruppen waren überzeugt, dass es sich bei dem zweiten Aneurysma um das rupturierte handelte und eine Gruppe blieb unsicher und traf keine Vorhersage. Wie in Abbildung 6.5 dargestellt, konzentrieren sich die genannten Rupturstellen für Fall 1 auf zwei Bereiche. Drei der vier Gruppen wählten, dass der Auftrittsbereich des einströmenden Blutflusses die höchste Wahrscheinlichkeit besitzt (blau). In diesem Zusammenhang wurde hohe WSS und erhöhte Druckgradienten mit dem genannten Bereich assoziiert. Ausschließlich ein Teilnehmer entschied sich im ersten Fall wegen der niedrigen WSS für die Domregion (rot).

Eine deutlich höhere Variabilität zeigte sich hingegen für das tatsächlich rupturierte Challenge2-Aneurysma. Hier entschied sich aufgrund der Berechnungen die Mehrzahl (10) für ein kleines Bläschen als Rupturstelle, das sich am Dom von Fall 2 befand (blau), wobei eine Kombination aus niedriger WSS und erhöhtem Druck vorlag. Bei der zweithäufigsten Prognose handelte es sich um den Halsbereich, der dem eintretenden Blutfluss und somit hohen WSS ausgesetzt war (rot). Von diesen 4 Gruppen fügten 2 einen hohen Druckgradienten als Kriterium für die Ruptur hinzu. Weitere 4 Teilnehmer assoziierten die Rupturstelle mit lateralen Bereichen des Aneurysmas (grün und lila), wobei sie ihre Entscheidungen auf niedrigen WSS und erhöhtem OSI basierten. Da allerdings mehrere Orte mit hoher Oszillation identifiziert wurden (siehe Abbildung 6.6 Bereich D), erfolgte die Auswahl unterschiedlicher Rupturorte. 2 weitere Gruppen korrelierten die Auftrittsfläche des Einströmjets mit einer Ruptur (türkis) und schließlich entschied sich eine Gruppe für

den Endbereich des parentalen Gefäßes, da dort aufgrund des geringsten Querschnitts die höchsten Geschwindigkeiten auftraten (orange). Nach Begutachtung des eingereichten Abstracts dieses Teilnehmers können die Strömungslösungen jedoch als unrealistisch angesehen werden, da als Einströmrandbedingung eine Geschwindigkeit von $10 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ angenommen wurde. Zusammenfassend sind die Vorhersagen aller 25 Gruppen in Abbildung 6.5 dargestellt, wobei laterale Ansichten gewählt wurden und sich der parentale Einstrombereich an der Unterseite befindet.

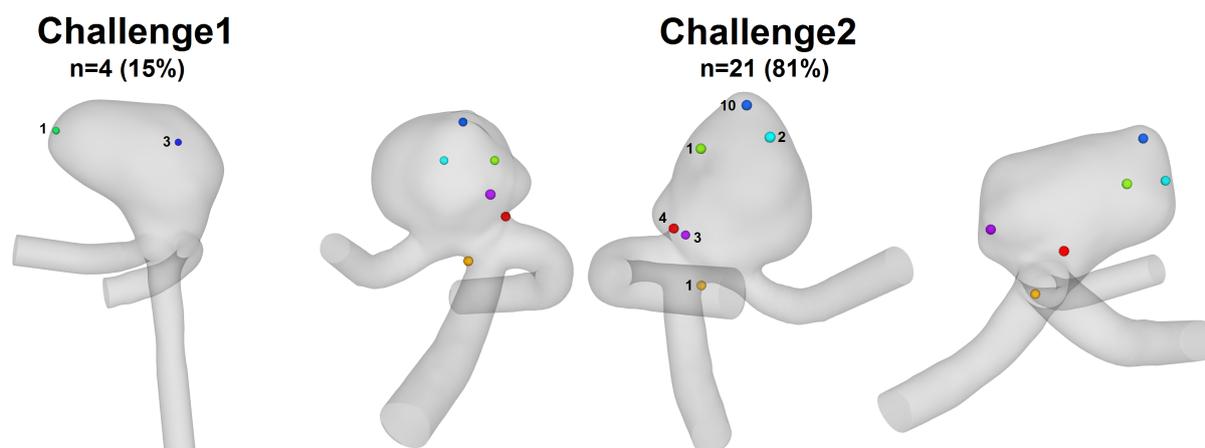


Abb. 6.5: Vorhersagen der Rupturstellen für Fall 1 und Fall 2 (drei Ansichten). Von 26 Einreichungen wählten 4 das erste Aneurysma und 21 entschieden sich für das zweite als rupturiertes. Eine Gruppe blieb unsicher und teilte keine Entscheidung mit.

Während der gesamten Challenge waren sowohl die Teilnehmer als auch die Organisatoren im Unwissen über die Rupturlösung, um absolute Objektivität zu gewährleisten. Nach Ablauf der Fristen offenbarte Dr. Sugiyama, welcher Fall das rupturierte Aneurysma darstellt und wie er die entsprechende Rupturstelle lokalisierte:

Der behandelnde Chefarzt berichtete, dass die Patientin, die Fall 2 darstellte, über plötzliche Kopfschmerzen klagte. Eine CT-Untersuchung ergab die Diagnose einer Subarachnoidalblutung. Während der *Clipping*-Behandlung wurde das Aneurysma komplett freigelegt und die Rupturstelle konnte aufgrund der sichtbaren Fibrin-Vernetzung³⁸ detektiert werden. Versehentlich wurde bei diesem Eingriff eine erneute Ruptur an der entsprechenden Stelle verursacht. Abbildung 6.6 zeigt in Bereich A die Ruptur, die während der Intervention auftrat. Bereich B enthält eine laterale Ansicht des rekonstruierten Aneurysmamodells, um die Rupturstelle deutlicher zu visualisieren.

³⁸ Das Protein Fibrin dient zum Wundverschluss, indem sich nach einer Polymerisation ein weißer Thrombus bildet.

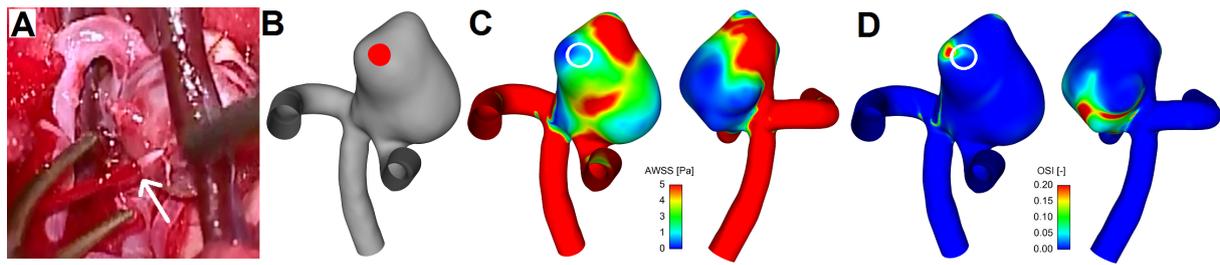


Abb. 6.6: **A** Live-Aufnahme des offenen Eingriffs, der die Ruptur im Fall Challenge2 zeigt. Der weiße Pfeil indiziert die Rupturstelle, aus der das Blut herausströmt, **B** Rekonstruiertes Oberflächenmodell des rupturierten Aneurysmas mit indizierter Rupturstelle, **C** Zeitlich gemittelte Wandschubspannung (TAWSS) und **D** oszillierende Scherung (OSI) einer repräsentativen Gruppe von zwei gegenüberliegenden Ansichten. Die Rupturstelle ist mit einem weißen Kreis hervorgehoben. Sowohl niedrige WSS als auch ein erhöhter OSI sind dort erkennbar.

Die nun bekannte Rupturstelle kann folglich mit simulativ ermittelten hämodynamischen Parametern, die zur Charakterisierung des Blutflusses in Aneurysmen zum Einsatz kommen, verglichen werden. Dabei wurde sich im Rahmen dieser Arbeit auf die über einen kardialen Zyklus gemittelte WSS (TAWSS) und den OSI als Hauptrepräsentanten der Vorhersagen fokussiert (siehe Tabelle 6.3). Die Simulationsergebnisse wurden von einer Gruppe ausgewählt, deren Einströmrandbedingungen nah an den patientenspezifischen Werten lagen. Wie in Bereich C von Abbildung 6.6 angedeutet, befindet sich die Rupturstelle in einem Gebiet mit niedrigen TAWSS, verglichen mit dem parentalen Gefäß, das Werte deutlich größer als 5 Pa aufweist. Im markierten Bereich ergeben sich gemittelte Wandschubspannungen zwischen 0 und 1,9 Pa. Des Weiteren ist ein erhöhter OSI (siehe Abbildung 6.6 D) sichtbar. Dabei ist jedoch anzumerken, dass sehr niedrige WSS ($<1,9$ Pa) und hohe OSI-Werte (bis zu 0,42) leicht versetzt zur markierten Rupturstelle auftreten.

Wandschubspannungsverteilung

Die WSS Verteilungen, die von den teilnehmenden Gruppen eingereicht wurden, sind in Abbildung 6.7 für die beiden Aneurysmen dargestellt. Die WSS-Muster auf dem Oberflächenmodell basieren auf den verschiedensten Annahmen, die zur Simulation des Blutflusses genutzt wurden. Grundsätzlich zeigen die normalisierten Werte qualitative Ähnlichkeiten, jedoch sind ebenfalls signifikante Unterschiede bezüglich der Größe einzelner Felder erkennbar. Dies belegt die Variabilität der CFD-Lösungen und kann unter ande-

rem als Ursache für die weite Streuung der Rupturstellenvorhersage angesehen werden. Die unterschiedlichen WSS-Vorhersagen offenbaren die Notwendigkeit, realistische Randbedingungen - idealerweise patientenspezifisch - bei hämodynamischen Simulationen einzusetzen.

Vorhersage der Neurochirurgen

Der unter den Neurochirurgen³⁹ durchgeführte Fragebogen zur Vorhersage der Ruptur resultierte darin, dass die deutliche Mehrheit (39 von 43) das Aneurysma Challenge2 als rupturiertes identifizierten. Die Entscheidung wurde mit der Existenz von Bläschen (56%) und einer irregulären Form (44%) begründet. Die Vorhersage der konkreten Rupturstelle teilte sich dabei auf zwei Bereiche auf (siehe Abbildung 6.8). 19 der 39 Neurochirurgen wählten die Spitze des Aneurysmas (rot) und weitere 20 entschieden sich aufgrund eines größeren Bläschens in Kombination mit einem Stagnationsgebiet für die blau markierte Stelle.

6.2.3 Diskussion

Die Präsentation der Ergebnisse der Challenge erfolgte zum ersten Mal während eines Plenarvortrags durch PD Dr.-Ing. Gábor Janiga auf dem Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium, das als Verbund-Meeting mit dem WFITN-Kongress⁴⁰ im November 2013 in Buenos Aires abgehalten wurde. Zu Beginn des Vortrags und vor Bekanntgabe des rupturierten Aneurysmas wurden ausschließlich die im Publikum sitzenden Neurochirurgen und Neuroradiologen gebeten, an einer Abstimmung zur Rupturvorhersage teilzunehmen. 5 Personen wählten das erste Aneurysma und weit über 20 entschieden sich für den Fall Challenge2. Die Klinikern sahen vor ihrer Entscheidung ausschließlich die Geometrie der Aneurysmen und Tabelle 6.1 (ohne geometrische Parameter)⁴¹. Dabei ist zu erwähnen, dass das Aneurysma aus Fall 1 etwas größer war, während die Patientin aus Fall 2 rauchte und unter Bluthochdruck litt. Diese Informationen könnten die ad-hoc Umfrage beeinflusst haben. Nichtsdestotrotz stellt es sich als sehr interessant dar, dass sich ein sehr ähnliches Vorhersageverhältnis wie bei den CFD-Challenge-Teilnehmern und auch dem unabhängigen Neurochirurgenfragebogen ergab.

³⁹ Die durchschnittliche Erfahrung der Neurochirurgen betrug 14,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,4 Jahren.

⁴⁰ World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology

⁴¹ Tabelle 6.1 stand den Teilnehmern während der Challenge nicht zur Verfügung.

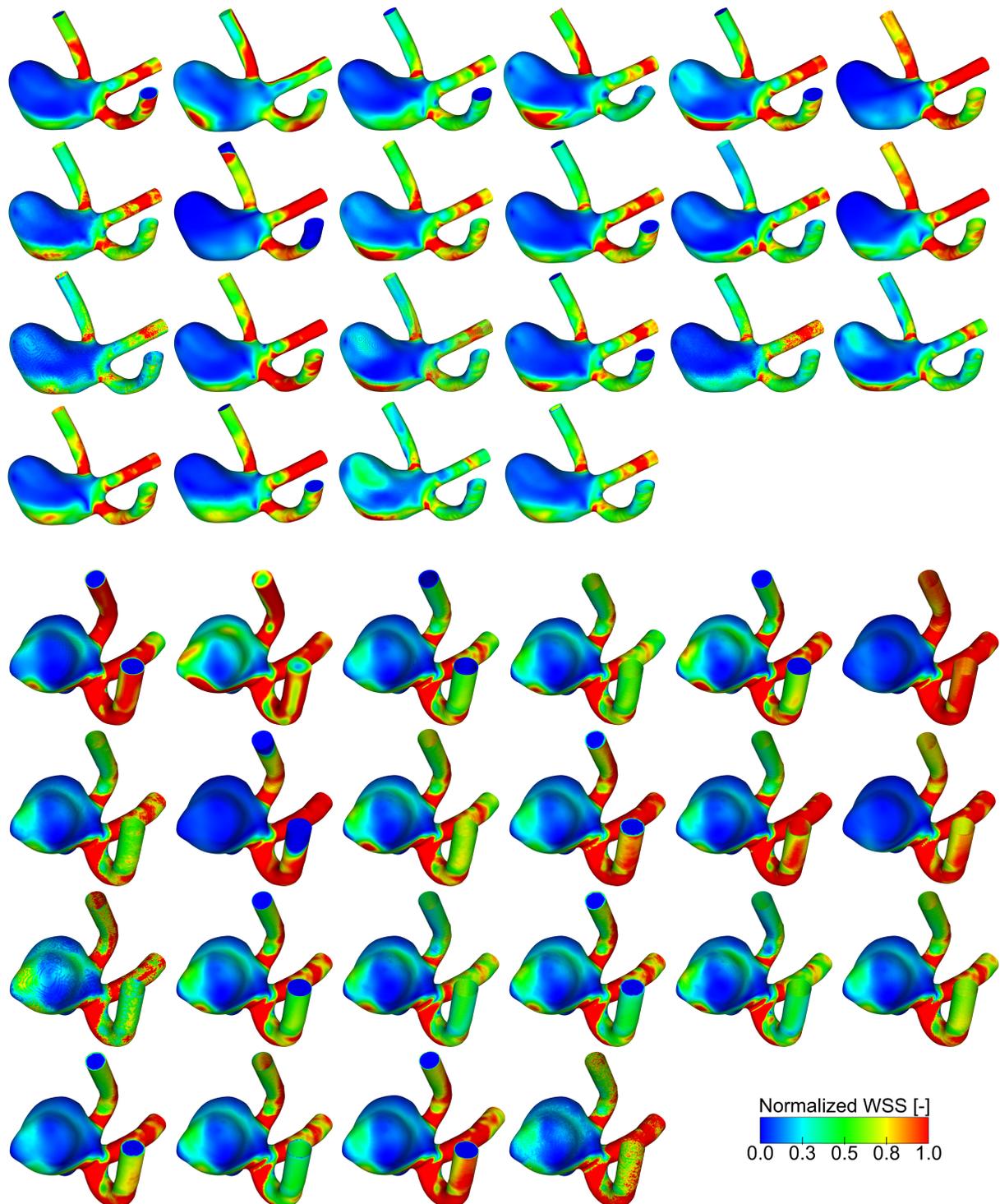


Abb. 6.7: Sagittale Ansicht der normalisierten Wandschubspannungsverteilungen für Fall Challenge1 (oben) und Challenge2 (unten). Obwohl die Lösungen zum Teil qualitative Übereinstimmungen aufweisen, sind beträchtliche Unterschiede in den Schermustern erkennbar, die sich aufgrund verschiedener Simulationsumgebungen einstellen.

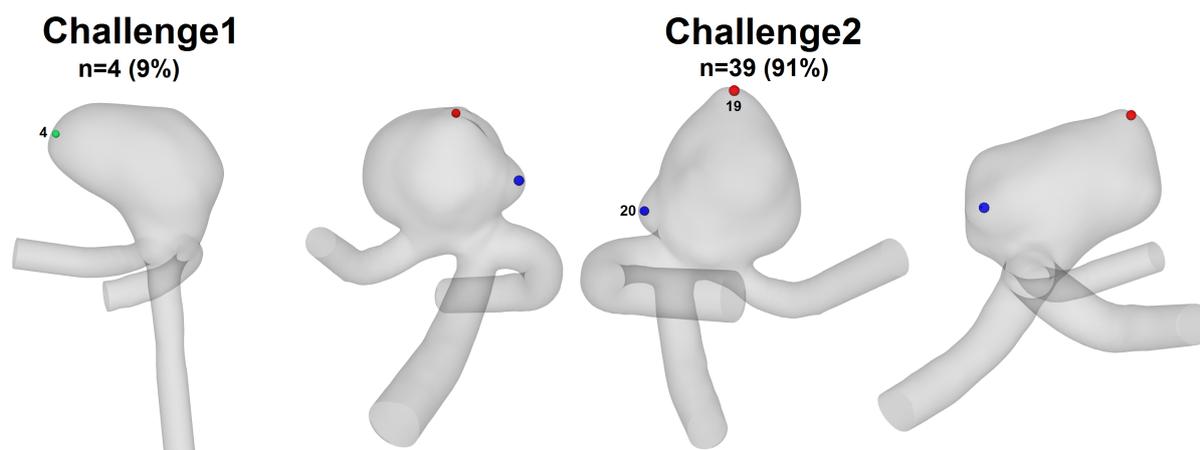


Abb. 6.8: Rupturvorhersage von 43 Neurochirurgen. 9% wählten den unrupturierten Fall Challenge1 und 91% entschieden sich für den tatsächlich rupturierten Fall Challenge2. Dabei wurden zwei Rupturstellen identifiziert, die mit nahezu identischer Verteilung genannt worden sind.

Ein eindeutiges Ziel der CFD-Forschung besteht darin, hämodynamische Simulationen klinisch sinnvoll zu nutzen. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren allerdings lediglich wenige Berichte, die aufzeigen, dass CFD-Simulationen verwendet werden, um Behandlungsstrategien zu gestalten [KSFT12]. Falls CFD-Analysen zu identischen Lösungen wie die Intuition oder Erfahrung durch Kliniker führen, wären diese keineswegs hilfreich. Numerische Berechnungen des zerebralen Blutflusses hätten tatsächlich nur dann einen Mehrwert, wenn sie die potentiellen Entscheidungen der Ärzte beeinflussen oder ändern. In der hier durchgeführten CFD- und Neurochirurgen-Challenge ergaben die Vorhersagen ähnliche Resultate. Zwar bedeutet dies, dass Ingenieure aus biomedizintechnischen Fachbereichen vergleichbare Ergebnisse wie langjährig erfahrene Mediziner erzeugten, allerdings benötigten die jeweiligen Simulationen mehrere Stunden und die Vorhersage der Ärzte erfolgte in weniger als einer Minute. Folglich würden in diesem konkreten Fall die befragten Neurochirurgen CFD nicht als Hilfestellung zur Entscheidungsfindung heranziehen. Aus diesem Grund ist es zwingend notwendig, mögliche Anwendungsfelder für numerische Berechnungen im klinischen Alltag zu identifizieren und somit Fragestellungen zu beantworten, die den Erfahrungsschatz der Kliniker übertreffen. Des Weiteren sollten sich Mediziner über die getroffenen Annahmen, denen die numerischen Methoden unterliegen, bewusst sein. Folglich könnten Simulationen in gezielten Situationen Anwendung finden und damit individuell die Behandlung der Patienten verbessern.

Bezüglich der zweiten Teilaufgabe der CFD-Challenge, in der die konkrete Rupturstelle benannt werden sollte, muss klar herausgestellt werden, dass die Vorhersagen mit sechs

verschiedenen Orten eine sehr hohe Variabilität aufweist. Ein essentieller Grund kann in der Tatsache liegen, dass lediglich eine geringe Anzahl an hämodynamischen Studien existiert, die sich mit den exakten Rupturstellen auseinandersetzen [KFST12; OSI⁺12]. Üblicherweise werden in der Literatur retrospektiv rupturierte und unrupturierte Aneurysmen miteinander verglichen, ohne dass Informationen bezüglich der tatsächlichen Rupturstelle abgeleitet werden können. Auch Untersuchungen, in denen dünne Gefäßwände oder Bläschen adressiert werden, indizieren nicht zwangsläufig konkrete Rupturorte. Eine weitere Ursache für die verschiedensten Vorhersageergebnisse kann im potentiellen Erfahrungslevel einzelner Gruppen bezüglich hämodynamischer Simulationen in intrakraniellen Aneurysmen gesehen werden. Obwohl einige Teilnehmer hohe Expertisen in anderen ingenieurtechnischen Fachgebieten aufweisen, offenbarte die Begutachtung der eingereichten Abstracts, dass teilweise physikalisch unrealistische Simulationsbedingungen angewendet wurden. Beispielsweise definierte eine Gruppe Einströmgeschwindigkeiten von $10 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und ein anderer Teilnehmer setzte ein Turbulenzmodell ein, das für industrielle Anwendungen entwickelt, jedoch keineswegs für Blutflüsse in zerebralen Aneurysmen getestet wurde. Zusätzlich wurden bei einigen Gruppen sehr grobe Gitter und/oder große Zeitschritte verwendet, sodass sich unrealistische Lösungen aufgrund von ungenügenden räumlichen und zeitlichen Auflösungen ergeben können.

Des Weiteren soll erwähnt werden, dass sowohl Repräsentanten der Theorie niedriger WSS als auch hoher WSS in der Lage waren, den korrekten Rupturfall zu identifizieren. Eine Gruppe stellte heraus, dass Fall Challenge2 zwar niedrigere räumliche gemittelte WSS aufwies als der erste Fall, dafür jedoch gleichzeitig eine höhere maximale WSS. Dies zeigt, dass die Ergebnisse sich nicht widersprechen müssen und sowohl \downarrow WSS als auch \uparrow WSS mit einer Aneurysmaruptur assoziiert werden können. Obwohl an der tatsächlichen Rupturstelle relativ niedrige WSS und ein teilweise erhöhter OSI festgestellt wurde, konnten die Gruppen, die diese Parameter zur Vorhersage nutzen, die korrekte Stelle nicht identifizieren. Dies ist auf den Umstand zurückzuführen, dass mehrere Bereiche am Aneurysma diese Bedingungen mit zum Teil stärkerer Ausprägung erfüllten (siehe Abbildung 6.6 C) und folglich von den entsprechenden Gruppen ausgewählt wurden.

Da die Ergebnisse der zweiten Challenge-Phase⁴² demonstrierten, dass fast alle Teilnehmer in der Lage waren, unter gegebenen Bedingungen nahezu identische Strömungsfelder zu generieren, unterstreicht es erneut die Notwendigkeit eines realistischen numerischen Setups. Falls die numerische Strömungsmechanik also in der mittel- oder langfristigen Zukunft im klinischen Alltag integriert werden sollte, müssen Richtlinien, die aufgrund jahre-

⁴² Siehe dazu Kapitel 4.4.

langer Erfahrungen entstanden sind, eingehalten werden, um die Erzeugung verlässlicher Ergebnisse zu gewährleisten.

Limitationen der Studie

Obwohl die hier durchgeführten Rupturvorhersagen in intrakraniellen Aneurysmen auf zum Teil hochaufgelösten numerischen Simulationen basieren, wird zum aktuellen Zeitpunkt kein Anspruch erhoben, dass verlässliche Abschätzungen des Rupturrisikos möglich sind.

Als erstes ist es sehr wichtig hervorzuheben, dass die durchgeführte Studie lediglich die Datensätze von zwei Aneurysmen umfasst. Da es die erste Studie ihrer Art darstellt, sollten sich die Teilnehmer ausschließlich auf die beiden Aneurysmen mit vergleichbaren geometrischen Eigenschaften fokussieren. Da die Anzahl an Fällen jedoch zu gering ist, um repräsentative Aussagen hinsichtlich der Verlässlichkeit von CFD-Vorhersagen zu treffen, müssten deutlich mehr Aneurysmen betrachtet werden. Ausgewählte Fälle aus den umfangreichen Datenbanken von Cebal oder Meng [CMWP11a; XNT⁺11] könnten dazu geeignet sein.

Die zweite Einschränkung bezieht sich auf die implementierten Ausströmrandbedingungen. Einige Gruppen verwendeten Flussaufteilungen durch die verschiedenen Ausgänge oder Windkessel- und Widerstandsmodelle, um die Vereinfachungen der Annahmen eines konstanten Druckes zu verbessern. Nichtsdestotrotz führt der Mangel an Wissen bezüglich der tatsächlichen zeitlichen Variation des Druckes an den Ausströmquerschnitten mit Sicherheit zu Ungenauigkeiten in den Blutflussimulationen. Der dritte Aspekt adressiert die Annahme rigider Gefäßwände in allen Simulationen dieser Studie. Obwohl die radiale Aufweitung intrakranieller Gefäße während eines kardialen Zyklus als relativ gering angesehen wird und Aneurysmawände einen Mangel an Elastin aufweisen, das die entscheidende Komponente zur Gewährleistung von Flexibilität darstellt, zeigten Untersuchungen jedoch beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Wanddicke. Als Konsequenz ist der Widerstand gegen die ins Aneurysma eintretenden Flussstrukturen nicht gleichmäßig verteilt. Gefäßwandinformationen wie die Dicke und die Festigkeit sollten in zukünftige Untersuchungen integriert werden, sobald verlässliche Messungen wie beispielsweise die optische Kohärenztomografie (OCT) oder die intraoperative Mikroskopie [KDM13] durchführbar sind.

6.3 Zusammenfassung

Da in bisherigen Studien hauptsächlich rupturierte Aneurysmen mit unrupturierten gesamtheitlich verglichen wurden, fokussiert sich die Untersuchung im Rahmen dieser Arbeit auf die Analyse konkreter Rupturstellen.

- **Vergleichsstudie**

Hierbei standen zunächst vier Datensätze von Patienten mit rupturierten Aneurysmen zur Verfügung, denen vier als nicht-rupturiert klassifizierte Aneurysmen gegenübergestellt wurden. Die Durchführung hämodynamischer Strömungssimulationen und die anschließende **Analyse der als rupturrelevant eingestuften Parameter lässt keinen Zusammenhang zur Rupturstelle erkennen**. Folglich führt dies zu der Vermutung, dass das Ereignis einer Aneurysmaruptur nicht ausschließlich auf Basis hämodynamischer Wechselwirkungen erklärbar scheint. Insbesondere die Integration verlässlicher Wandinformationen und damit die Kenntnis über lokale Schwachstellen erscheint als sinnvoller weiterführender Ansatz. Trotz deutlich höherer Rechenzeiten, die mit wachsender Computerleistung zunehmend reduziert werden können, ist ein beträchtlicher Verständnisgewinn in Bezug auf das Rupturverhalten intrakranieller Aneurysmen zu erwarten.

- **CFD-Ruptur-Challenge**

Bezüglich der durchgeführten CFD-Ruptur-Challenge kann zusammengefasst werden, dass 21 von 26 Teilnehmern ($\approx 80\%$) in der Lage waren, mithilfe numerischer Methoden, das rupturierte Aneurysma zu identifizieren. Dies verdeutlicht, dass die angewendeten Ansätze Unterscheidungen zwischen den bereitgestellten Fällen treffen konnten. Da die Vorhersage der konkreten Rupturstelle eine hohe Variabilität aufwies, lässt sich schlussfolgern, dass sich durch die **Verwendung der CFD zum aktuellen Zeitpunkt keine verlässliche Rupturstellenvorhersage** realisieren lässt. In diesem Zusammenhang konnten jedoch niedrige WSS und ein erhöhter OSI mit der Rupturstelle assoziiert werden. Nach der Begutachtung der eingereichten Abstracts zeigte sich, dass zum Teil Gruppen, die zwar einen großen Erfahrungsschatz bezüglich ingenieurtechnischer Probleme besitzen, Schwierigkeiten bei der Modellierung der Blutflusses in intrakraniellen Aneurysmen aufwiesen. Folglich ist es besonders wichtig, zunächst Kenntnisse bezüglich zerebrovaskulärer Strömungssimulationen zu sammeln, bevor Rückschlüsse aus den ermit-

telten Ergebnissen gezogen werden können.

Damit das Ziel der Integration von CFD in den klinischen Alltag erreicht werden kann, ist es zwingend notwendig, die Ursachen, die zur Veränderung und zum Abbau der Aneurysmawand führen, zu untersuchen. Es sollte jedoch in diesem Zusammenhang stets berücksichtigt werden, dass die Nutzung der CFD bei der Therapieplanung des behandelnden Arztes lediglich als ein Aspekt anzusehen ist. Weiterhin spielen beispielsweise die Berücksichtigung der Patientenhistorie oder die Analyse der Aneurysmaform eine erhebliche Rolle. Als numerisches Hilfsmittel sollen die beschriebenen Ansätze die Kliniker lediglich unterstützen, ihnen jedoch nicht die Entscheidungen abnehmen.

Zukünftige Challenges, die auf die retrospektive Vorhersage von Rupturen in intrakraniellen Aneurysmen abzielen, sollten zusätzlich biologische Effekte berücksichtigen. Dazu zählen neben der **Integration von Wandeigenschaften** die **numerische Modellierung von Blutgerinnsel- oder sogar Thrombenbildungen**. Diese Informationen liegen jedoch bisher nicht in verlässlichem Umfang vor, sodass eine Erhöhung der Fallanzahl ebenfalls einen sinnvollen nächsten Schritt zur prospektiven Rupturgefahrabschätzung darstellen kann.

7 Virtuelles Stenting

Die Abschätzung des im vorherigen Kapitel thematisierten Rupturrisikos eines intrakraniellen Aneurysmas besitzt einen hohen Stellenwert, um die Erforderlichkeit einer Behandlung einschätzen zu können. Da Rupturvorhersagen jedoch zum aktuellen Zeitpunkt keine verlässlichen Aussagen ermöglichen, erfolgt die Behandlungsplanung in der Regel auf Basis vorhandener Erfahrungen. In diesem Zusammenhang bieten numerische Blutflusssimulationen zusätzlich die Möglichkeit, verschiedenste Behandlungsszenarien (siehe Kapitel 2.2.3) bereits virtuell zu betrachten, wodurch versucht wird, eine für den Patienten optimale Therapieentscheidung zu identifizieren.

Um den Einfluss eines Stents auf den existierenden Blutfluss zu evaluieren, werden grundsätzlich zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Zum einen wird an einer gewünschten Position im parentalen Gefäßmodell eine zylindrische Schicht eingesetzt, die den tatsächlichen Stent repräsentiert. Anschließend wird dieser Fläche eine Porosität zugewiesen, die auf Grundlage des Gesetzes von Darcy⁴³ den Einstrom in ein Aneurysma reduziert. Die Erhöhung des Rechenaufwandes aufgrund der Lösung weiterer Gleichungen und einer zusätzlichen Gitterverfeinerung kann als geringfügig angesehen werden. Da allerdings die Gewinnung korrekter Modellparameter für das poröse Medium zum Teil nur sehr ungenau gelingt und lediglich wenige Validierungsansätze existieren [ARRS11], kann aktuell nicht garantiert werden, dass dieser Ansatz realitätsnahe Simulationsergebnisse generiert.

Die zweite Möglichkeit, ein virtuelles Stenting durchzuführen, gelingt durch die tatsächliche Auflösung der Geometrie. Dabei werden die exakte Stent-Länge, der entsprechende Durchmesser und jede einzelne Masche berücksichtigt. Vor der Durchführung numerischer Strömungssimulationen muss zunächst das Stent-Modell auf Grundlage einer Gefäßmittellinie virtuell deformiert und an den entsprechenden Gefäßverlauf angepasst werden. Cebra et al. [CMS⁺11] untersuchten die Auswirkungen einer virtuellen Stent-Platzierung auf den lokalen Blutfluss, wobei der Stent als starres Medium angenommen wurde. Einen weiteren Ansatz entwickelten Ma et al. [MDN⁺12], bei dem die Entfaltung des Stents mithilfe einer Finiten-Element-Methode gelingt. Eine Validierung durch den Vergleich zu realen Stent-Platzierungen in patientenspezifischen Phantommodellen zeigte eine hohe Übereinstimmung des numerischen Ansatzes [MDK⁺13]. Da jedoch bei diesem Stenting-Verfahren eine komplette Berücksichtigung der Materialeigenschaften stattfindet, werden einige Stunden für die vollständige Entfaltung benötigt. Folglich eignet es

⁴³ Das nach Henry Darcy benannte Gesetz (1856) formuliert den linearen Zusammenhang zwischen einer durchströmten Querschnittsfläche und dem hydraulischen Gradienten.

sich zum aktuellen Zeitpunkt nicht für die Erzeugung von zahlreichen Stent-Szenarien beziehungsweise für die Anwendung im klinischen Alltag.

In den folgenden Teilkapiteln wird detailliert auf den in dieser Arbeit verwendeten virtuellen Stenting-Ansatz eingegangen und im Anschluss erfolgt die Beschreibung unterschiedlicher Anwendungsbeispiele. Dabei werden vielfältige Stent-Konfigurationen betrachtet, sodass der Einfluss einer möglichen Behandlung auf die lokale Hämodynamik charakterisiert werden kann.

7.1 VISCA

Wie bereits erwähnt, weisen die in Kapitel 3 beschriebenen Arbeitsschritte einen zum Teil sehr hohen manuellen Aufwand auf und es werden jeweils sogenannte *Domain Experts* benötigt, wodurch sich eine Automatisierung erschwert. Einen weiteren Schritt, der sich durch eine hohe Komplexität auszeichnet, stellt die realistische Deformation eines Stent-Modells dar [JRST13]. Um die Anwendbarkeit zu vereinfachen und das gewählte Verfahren einem beliebigen Nutzer zugänglich zu machen, entstand 2013 am Institut für Simulation und Graphik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg eine Masterarbeit, die von Tobias Hann angefertigt wurde [Han13]. In diesem Rahmen wurde die Software VISCA (VirtuAl Stenting for Cerebral Aneurysms) entwickelt, die es dem Nutzer ermöglicht, ohne umfangreiche Kenntnisse zum Deformationsverfahren selbst, verschiedenste Stent-Platzierungen durchzuführen. Dabei müssen lediglich die Gefäßgeometrie, das auf die Gefäßgröße abgestimmte undeformierte Stent-Modell und eine Gefäßmittellinie eingelesen werden (siehe Abbildung 7.1 (c)). Für die Oberflächenmodelle wird das STL-Dateiformat benötigt und die Mittellinie kann mithilfe der freien Software VMTK [PVS⁺09] erzeugt werden. Bevor die Deformation durchgeführt werden kann, ist abschließend die Einstellung verschiedener Parameter notwendig, die beispielsweise die axiale Position des Stents entlang der Mittellinie oder den radialen Abstand des Stents zum Gefäßrand definieren. Das für die Stent-Implantation verwendete Verfahren basiert auf einem *Free-Form Deformation*-Ansatz, bei dem zunächst der gerade Stent mithilfe eines zylindrischen Proxy-Netzes approximiert wird. Anschließend erfolgt eine Zuordnung einzelner Knotenpunkte des Zylinders auf die Oberfläche des Gefäßmodells, sodass nicht jeder einzelne Stent-Draht berücksichtigt werden muss. Nach der Extraktion geeigneter Randbedingungen erfolgt eine initiale Deformation, die anschließend schrittweise verfeinert wird (siehe Abbildung 7.1 (e und f)). Da bei dem diesem Prozessschritt ein Gleichungssystem zu

lösen ist, das in Abhängigkeit der gewählten Deformationsparameter eine dicht besetzte Systemmatrix mit schlechter Kondition besitzen kann, besteht die Gefahr, dass unrealistische Stent-Platzierungen erzeugt werden. Hierzu zählen beispielsweise gescherte Stent-Streben oder Überschneidungen mit der Gefäßoberfläche. Deshalb ist es stets notwendig, das Deformationsergebnis hinsichtlich der physikalischen Plausibilität zu überprüfen. In diesem Zusammenhang wurde ein virtuelles Resultat mit Mikro-CT-Aufnahmen eines realen Stents verglichen. Janiga et al. [JRST13] konnten nachweisen, dass sich eine hohe Übereinstimmung zwischen der tatsächlichen und der virtuellen Deformation ergab und sich die Methode somit für die Durchführung hämodynamischer Blutflusssimulationen unter Berücksichtigung endovaskulärer Stents eignet.

Neben der realistischen Deformation weist VISCA zusätzlich zwei besondere Funktionen auf. Zum einen besitzt der Nutzer die Möglichkeit, die Porosität des Stents lokal zu verändern. Für die Umsetzung befinden sich zehn zunächst äquidistant verteilte Markierungen auf dem Stent, die manuell zueinander verschoben werden können. Als Folge kann eine lokale Kompression erzielt werden, wobei sich die ursprüngliche Stent-Länge entsprechend anpasst. Beispielhaft ist diese Funktion in Abbildung 7.2 dargestellt. Die zweite Besonderheit ist die Nutzbarkeit der Software im *batch*-Modus. Dadurch wird die grafische Benutzeroberfläche nicht benötigt und das virtuelle Stenting kann in eine automatisierte Prozessschleife integriert werden, wodurch das Verfahren eine zusätzliche Beschleunigung erfährt.

Limitationen

Den beschriebenen Vorteilen der schnellen und einfachen Nutzung stehen allerdings verschiedene Einschränkungen gegenüber, auf die nachfolgend eingegangen wird:

- Das Verfahren besitzt eine hohe Abhängigkeit von der vom Nutzer bereitgestellten Gefäßmittellinie. Deshalb ist es stets in besonderem Maße wichtig, den Verlauf der Linie hinsichtlich ihrer Realitätsnähe zu überprüfen, um plausible Deformationsergebnisse zu erzielen. Dies gilt im Speziellen unterhalb eines Aneurysmaostiums, da die Erzeugung der Mittellinie vorrangig in diesem Bereich ein erhöhtes Problempotential aufweist.
- Bei der Anwendung lokaler Kompressionen erfahren die Stent-Drähte verfahrensbedingt eine nicht vernachlässigbare Volumenabnahme. Folglich reduziert sich die vom Stent abgedeckte Fläche und der Einfluss auf die hämodynamischen

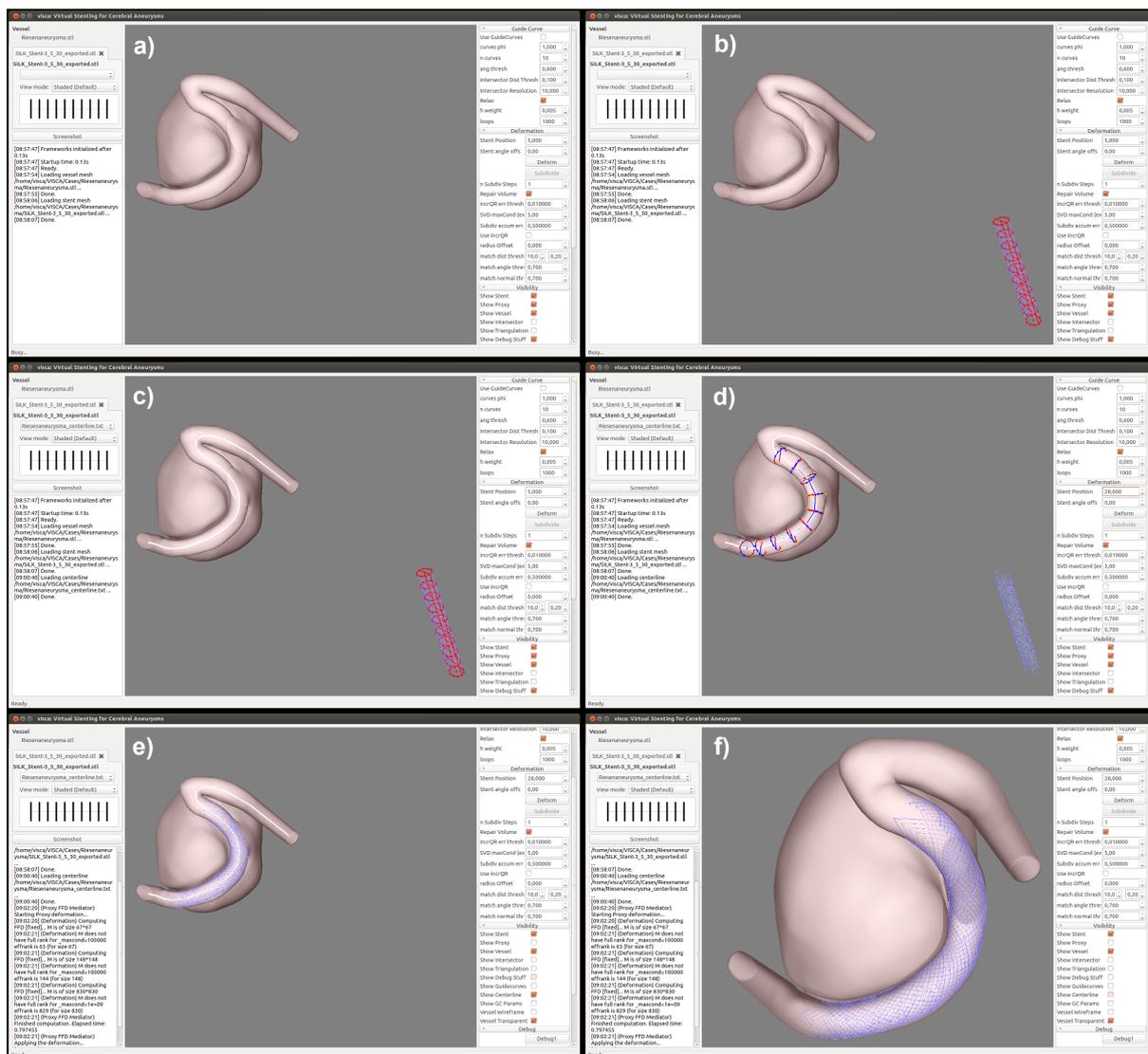


Abb. 7.1: Illustration des Programmablaufs zur virtuellen Deformation einer Stent-Geometrie: Einlesen des Aneurysma-Oberflächenmodells (a), Bereitstellung der Stent-Geometrie (b) und Gefäßmittellinie (c), Einstellung der gewünschten Deformationsparameter (d) und Erzeugung des an den Gefäßverlauf angepassten Stent-Modells (e), Vergrößerung der finalen Deformation (f).

Strömungssimulationen muss kritisch reflektiert werden.

- Das physikalische Verhalten der Stent-Platzierung findet bei dem verwendeten Ansatz keine Berücksichtigung. Dazu wäre die Durchführung von FEM-Simulationen notwendig, die jedoch eine drastische Erhöhung des Rechenaufwands erfordern und somit eine eingeschränkte Anwendbarkeit zur Folge hätten.
- Es erfolgt keine Interaktion zwischen Gefäßwand und Stent und mögliche Deformationen des Gefäßes aufgrund radialer Steifigkeiten bleiben unberücksichtigt.

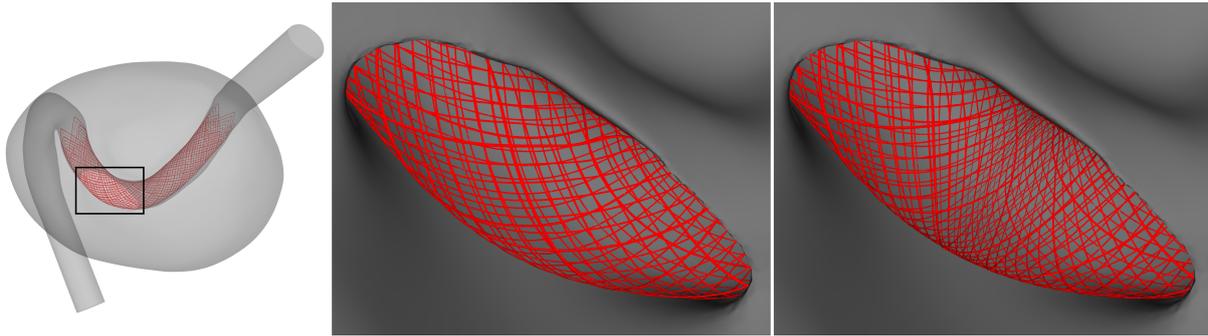


Abb. 7.2: Beispiel einer virtuellen Stent-Deformation mit variabler Gitterporosität: Darstellung eines lateralen Riesenaneurysmas, das mit einem SILK Stent behandelt wurde (links), Vergrößerung des vom Stent bedeckten Ostiums (Mitte), Verfeinerung der Maschendichte des Stents im Zentrum des Ostiums (rechts).

7.2 Flow Diverter Stents

Die Behandlung intrakranieller Aneurysmen mithilfe eines *Flow Diverters* (FD) stellt eine vielversprechende Methode dar, die mit zunehmender Häufigkeit Anwendung findet [KVJR06; LS10]. Aufgrund der geringeren Porosität gegenüber herkömmlichen Stents gelingt eine beträchtliche Reduzierung des Bluteinstroms in das Aneurysma. Des Weiteren wird durch die Platzierung unterhalb der erkrankten Gefäßregion zusätzlich das Risiko gesenkt, intra-operative Komplikationen hervorzurufen [WPN⁺11].

Nachfolgend werden zwei Anwendungen einer virtuellen FD-Implantation beschrieben und deren Einfluss auf die lokale Hämodynamik analysiert.

7.2.1 Intrakranielle Arterien

Zwar gelingt bei der Verwendung von FD in intrakraniellen Gefäßen aufgrund der Porosität eine Senkung des Blutflusses in erkrankten Gefäßausstülpungen, jedoch muss dabei die Versorgung aller gesunden Arterien sichergestellt sein. Somit bildet die Berücksichtigung der seitlich abgedeckten Gefäßverzweigungen einen zentralen Aspekt bei der Durchführung von FD-Therapien.

- **Fallbeschreibung**

Um den Einfluss eines üblicherweise eingesetzten FD auf kleinere abzweigende Blutgefäße zu untersuchen, wurden numerische Strömungssimulationen in einer Gefäßverzweigung vor und nach einer Stent-Platzierung durchgeführt. Den für diese Untersuchung zu-

grunde liegende Datensatz stellte Dr. Christina Iosif (Universitätsklinikum Limoges, Frankreich) bereit, wobei dieser mithilfe einer digitalen Subtraktionsangiographie bei einem Tierversuch⁴⁴ akquiriert wurde. Die Verwendung eines Kontrastmittels verbesserte die Sichtbarkeit vor allem kleinerer Gefäße und erleichterte den Rekonstruktionsprozess. Dieser umfasste die Nutzung des Softwarepakets MeVisLab 2.3 (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Germany) in Kombination mit einer intern entwickelten Verknüpfung unterschiedlicher Bildverarbeitungsmakros. Die Resultate der initialen und weiterverarbeiteten Rekonstruktion des Gefäßabschnitts sind in Abbildung 7.3 dargestellt.

Die Platzierung des FD erfolgt am Übergang zwischen der *Arteria carotis communis* und der *Arteria carotis externa* (ECA). Folglich deckt der Stent den Einströmbereich der *Arteria pharyngea ascendens* (AphA) aufgrund des feinmaschigen Gitters ab und reduziert den in das Gefäß eintretenden Blutfluss. In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, dass die AphA bei einem Schwein der menschlichen *Arteria carotis interna* entspricht. Somit repräsentiert der untersuchte Gefäßabschnitt die Bifurkation einer *Arteria carotis communis* in die innere und äußere Halsschlagader.

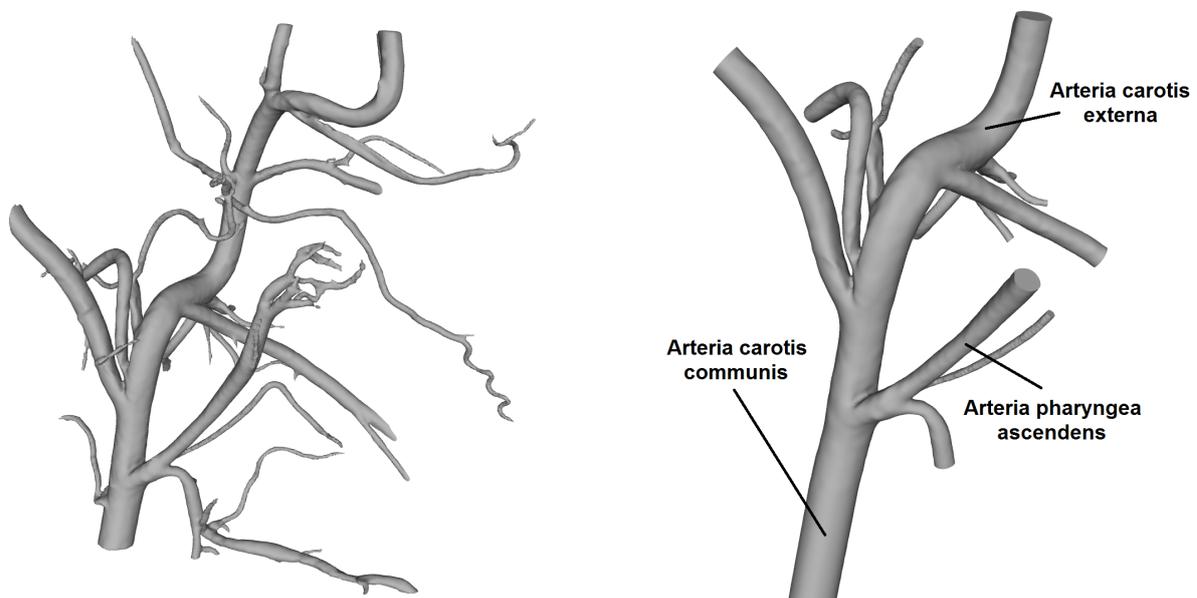


Abb. 7.3: Darstellung des Gefäßmodells zur Untersuchung des Einflusses einer Stent-Platzierung auf die seitlich verdeckten Gefäßabzweigungen. Initiale Rekonstruktion (links) und für die Simulationen verwendeter Gefäßbereich (rechts).

⁴⁴ Die Aufnahmen wurden in einem Schwein erzeugt.

• Stent-Modellierung

Bei dem im Tierversuch eingesetzten Stent handelt es sich ein *Pipeline Embolization Device* (PED), das zunächst in einem Mikrokatheter platziert wird und sich während der Implantation selbstständig expandiert. Die 48 miteinander verwobenen Stränge spannen ein Muster bestehend aus Rhomben⁴⁵ auf und ermöglichen somit die Beeinflussung des Blutstroms ohne eine vollständige Verschließung von Gefäßbereichen. Das PED besteht aus verschiedenen Materialien, wobei 75% der Stränge aus einer Kobalt-Chrom- und 25% (jeder vierte) aus Platin-Wolfram-Legierung gefertigt wurden. Aufgrund der Geflechtsstruktur und der Stoffeigenschaften der verwendeten Metalle gelingt die Erzielung eines Kompromisses zwischen Flexibilität und radialer Festigkeit.

Die Länge des betrachteten Stents beträgt 260 mm und der Durchmesser im undefor- mierten Zustand wurde mit 4,5 mm definiert. Des Weiteren beträgt der Durchmesser einer einzelnen Stent-Strebe 30 μm . Die Erzeugung des PED erfolgt mithilfe der CAD-Software Creo Parametric 2.0 (Parametric Technology Corporation, Needham, USA) und ermöglicht eine beliebige Variation von Länge, Radius, Porosität und Steigungswinkel der Stent-Maschen. Aufgrund der Möglichkeit dieser Parametrisierung können somit vielfältige Stent-Variationen betrachtet werden, um eine für den Patienten optimale Kon- figuration zu identifizieren. In Abbildung 7.4 wird die fallspezifische virtuelle Implantation illustriert, die die Grundlage für weiterführende hämodynamische Untersuchungen bildet.

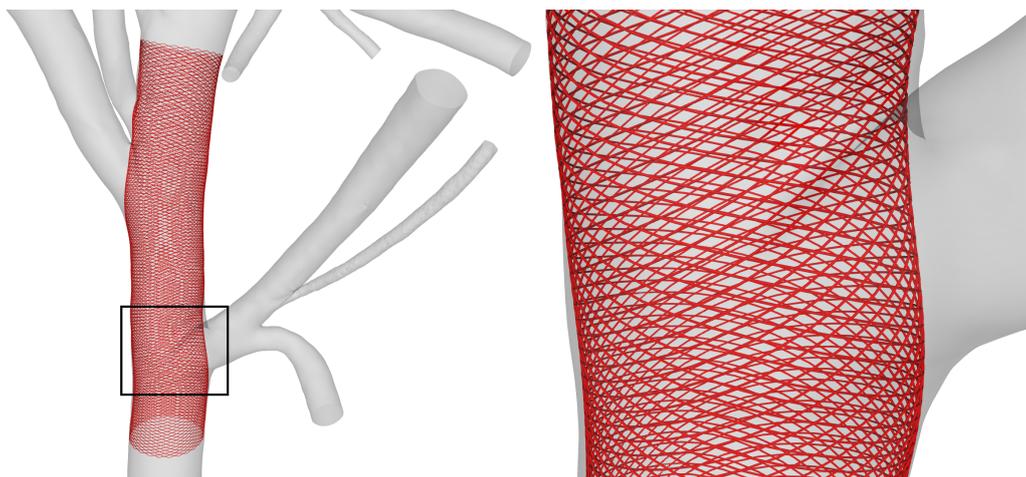


Abb. 7.4: Virtuelle Stent-Platzierung eines *Pipeline Embolization Device* in der untersuchten Gefäßverzweigung der *Arteria carotis communis* (links), Vergrößerung des Ostiums der *Arteria pharyngea ascendens* (rechts).

⁴⁵ Die einzelnen Stentporen spannen im undefor- mierten Zustand einen Winkel von 44° beziehungsweise 136° auf und besitzen einen Flächeninhalt von etwa $0,07 \text{ mm}^2$.

- **Blutflusssimulation**

Im Anschluss an die Stent-Platzierung wurden Blutflusssimulationen in der unbehandelten und der behandelten Konfiguration durchgeführt, um Rückschlüsse auf den Einfluss des *Flow Diverters* ziehen zu können. Dabei erfolgte am Einströmrand die Implementierung der aus Limoges zur Verfügung gestellten Flusswerte, die mithilfe von PC-MRI Messungen akquiriert wurden. Weitere Messungen existierten für die Ausströmbereiche der ECA und der AphA und für die übrigen Auslässe erfolgte die Definition von flächenabhängigen Blutflusswichtungen. Des Weiteren wurden sowohl die Gefäßwand als auch der Stent als rigide betrachtet und die zuvor genutzten Parameter zur Blutbeschreibung verwendet. Der Strömungslöser ANSYS Fluent 14 führte die instationären Simulationen durch und jeweils ausschließlich der dritte kardiale Zyklus wurde in die Auswertung einbezogen.

- **Vergleich**

Die qualitative Gegenüberstellung der beiden Simulationen in Abbildung 7.5 ermöglicht es, die zeitlich gemittelte Geschwindigkeitsverteilung im betrachteten Gefäßabschnitt zu begutachten. Dabei zeigt sich, dass durch die Platzierung des Stents lokal eine beträchtliche Absenkung der Geschwindigkeit im vorderen Bereich der AphA erzielt wird. Diese wird jedoch nicht aufrechterhalten und mit zunehmender Entfernung zur Bifurkation stellt sich ein dem vor der Behandlung ähnlichen Strömungszustand ein. Dieser Eindruck wird durch die Analyse mithilfe von dreidimensionalen Iso-Geschwindigkeitsflächen bestätigt, die einen Abriss der Strömung aufgrund des *Flow Diverters* aufzeigen. Es zeigt sich allerdings, dass sich nach dem Abriss die Strömung erneut stabilisiert und ein physiologisch plausibles Strömungsbild erkennbar wird.

Für die weiterführende Untersuchung der gewonnenen Eindrücke erfolgten zusätzlich quantitative Analysen, bei denen die zeitliche Veränderung der Geschwindigkeitsmagnitude an zwei charakteristischen Positionen betrachtet wurde. Hier wurde zum einen der Bereich in unmittelbarer Nähe zum Stent und zum anderen ein weiter entferntes Gebiet ausgewählt. Die Resultate für einen kardialen Zyklus sind in Abbildung 7.6 dargestellt und bestätigen erneut die zuvor abgeleiteten Aussagen. Der *Flow Diverter* verursacht für den gesamten Zeitraum eine lokale Geschwindigkeitsreduktion, allerdings stellt sich mit zunehmender Entfernung zum Implantat ein normales Blutflussverhalten ein. Dies führt zu der Erkenntnis, dass die Abdeckung gesunder Gefäßbereiche an Bifurkationen den

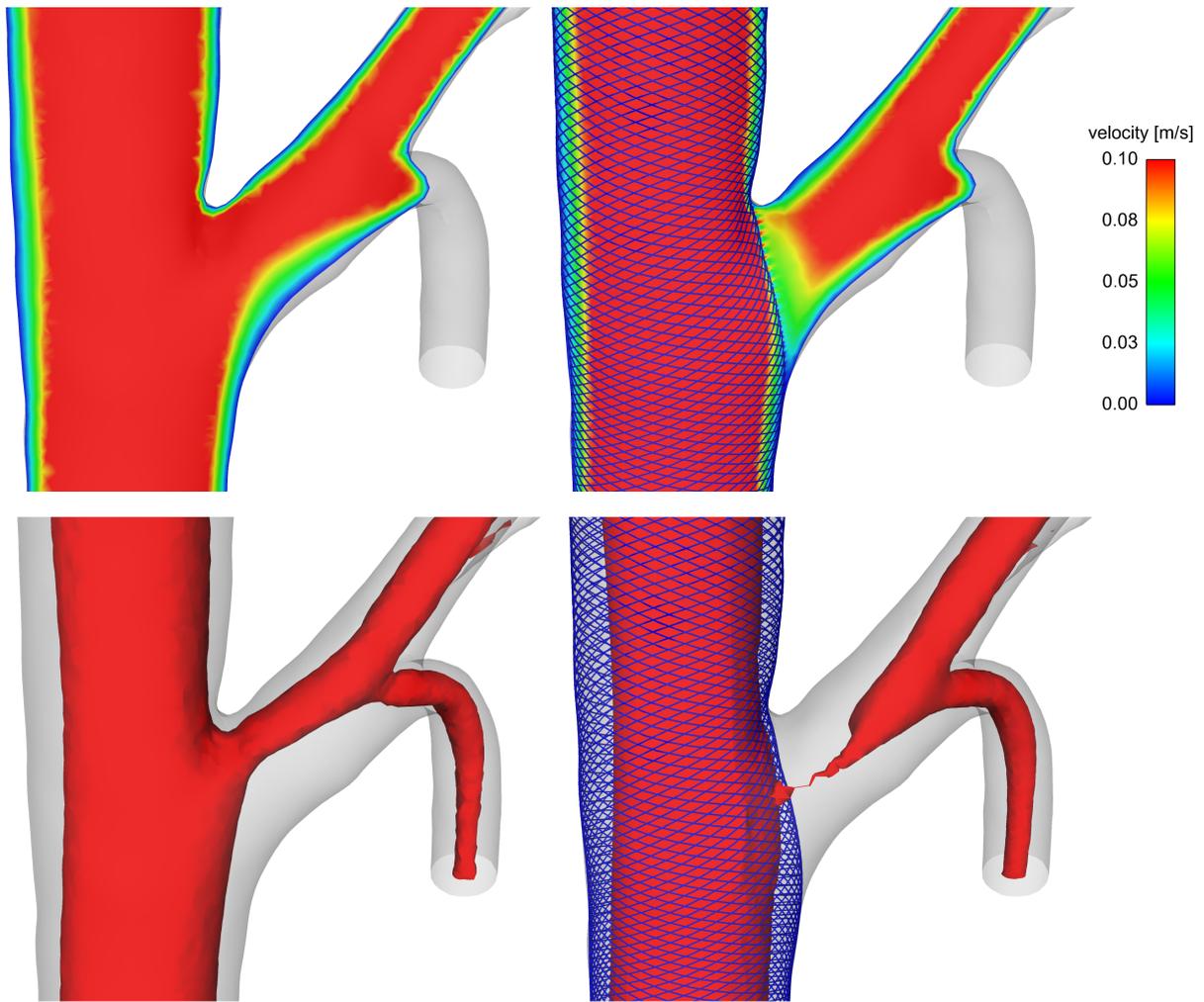


Abb. 7.5: Vergleich der Geschwindigkeitsmagnituden vor und nach der Stent-Platzierung mithilfe zentraler Schnittebenen (oben) und Iso-Geschwindigkeitsflächen für $0,1 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ (unten).

Blutfluss nur örtlich begrenzt verändert. Eine ausreichende Versorgung mithilfe der sich hinter der behandelten Bifurkation befindlichen Gefäße ist auch nach der Implantation gewährleistet, solange die Durchströmung der Poren des entsprechenden Stent-Bereichs ermöglicht ist.

7.2.2 Intrakranielle Aneurysmen

Einen weiteren Anwendungsbereich für virtuelle Stent-Implantationen stellen intrakranielle Aneurysmen dar, wobei hier, wie bereits eingangs erwähnt, der Vorteil in der Untersuchung verschiedenster Therapieoptionen angesehen werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurde sich auf zwei Aneurysmatypen fokussiert, die die beiden Hauptgruppen

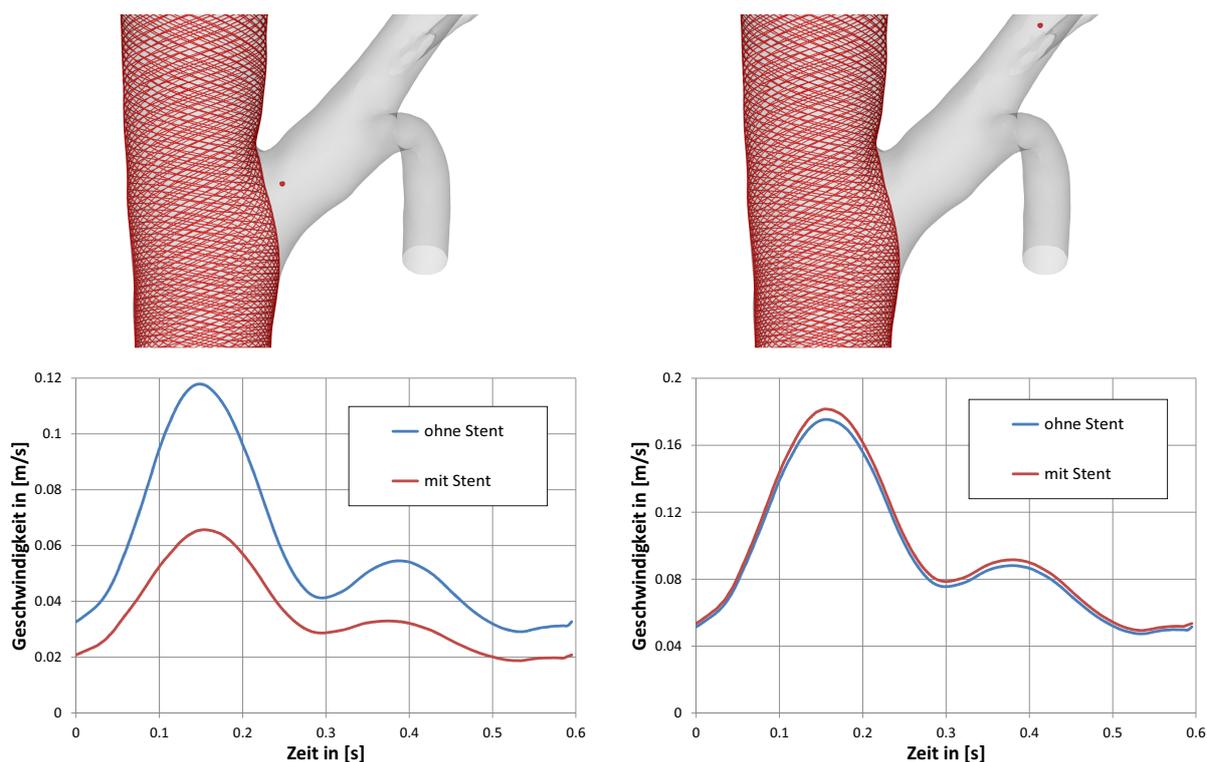


Abb. 7.6: Gegenüberstellung der zeitlich variierenden Geschwindigkeitsverläufe im Anfangsteil der *Arteria pharyngea ascendens* unmittelbar hinter dem platzierten *Flow Diverter* (links) und distal hinter der sich anschließenden Bifurkation (rechts). Die Positionen sind jeweils mithilfe des roten Punkts gekennzeichnet.

zerebraler Sakkuläreaneurysmen repräsentieren. Zum einen handelt es sich dabei um ein laterales Aneurysma, das sich seitlich an einem parentalen Gefäß gebildet hat. Hierbei ist es möglich, einen Stent direkt unter dem Ostium des Aneurysmas zu platzieren. Der zweite Fall wird durch ein terminales Aneurysma beschrieben, das an der Bifurkation zwischen der *Arteria basilaris* und der linken und rechten *Arteria cerebri posterior* entstanden ist. Im Gegensatz zum vorherigen Fall strömt der Blutfluss direkt in die Aussackung und teilt sich auf zwei Gefäße auf, sodass eine komplexere Strömungssituation innerhalb des Aneurysmas entsteht. Die beiden Repräsentanten sind in Abbildung 7.7 dargestellt und deren virtuelle Behandlungen werden nachfolgend detailliert beschrieben.

Lateralaneurysma

• Fallbeschreibung

Das für diese Untersuchung verwendete Aneurysma wurde am Magdeburger Universitätsklinikum diagnostiziert, nachdem eine 53 jährige Frau in der Notaufnahme an

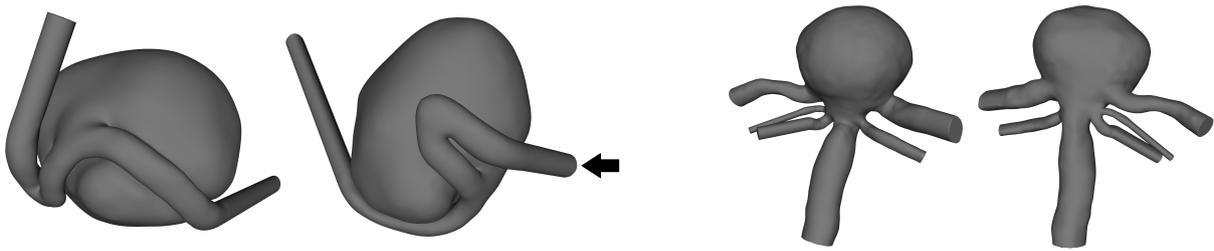


Abb. 7.7: Illustration der patientenspezifischen Aneurysmamodelle aus jeweils zwei Perspektiven, in denen repräsentativ die virtuellen Behandlungsszenarien durchgeführt werden: Lateralaneurysma (links), Terminalaneurysma (rechts).

intensiven Kopfschmerzen litt. Eine CT-Angiographie bestätigte die Existenz eines Riesenaneurysmas an der rechten *Arteria carotis interna*, das einen maximalen Durchmesser von 31 mm aufwies. Da keine weiteren Symptome existierten, erfolgte eine *Flow Diverter* Behandlung mit einem SILK-Stent (Balt, Montmorency, Frankreich). Ein MRT sechs Monate nach der Behandlung zeigte eine komplette Auflösung des Aneurysmas und bestätigte somit den Erfolg der Therapie.

Das Ziel der numerischen Untersuchung stellt die Reproduktion der erfolgreichen Intervention dar, um den Einfluss des *Flow Diverters* auf das existierende Blutflussverhalten zu beschreiben. Darüber hinaus werden Variationen der lokalen Stent-Porosität untersucht, sodass herausgestellt werden kann, wie sich unterschiedliche Kompressionen eines *Flow Diverters* auf die gesamtheitliche Flussveränderung auswirken.

• Stent-Modellierung

Zunächst wurde das Riesenaneurysma auf Basis eines 3D-DSA Bilddatensatzes rekonstruiert und die Morphologie des Trägergefäßes erfasst. Im Anschluss erfolgte die virtuelle Reproduktion des während der Intervention zum Einsatz gekommenen *Flow Diverters*. Hierbei wurden für das virtuelle Modell die entsprechenden geometrischen Parameter des SILK-Stents übertragen. Dieser definiert sich über einen nominalen Durchmesser von 3,5 mm bei einer Länge von 30 mm. Die einzelnen Nitinol-Stent-Streben wiesen einen Durchmesser von 25 μm auf, wobei jede sechste Strebe eine Dicke von 35 μm besaß⁴⁶. Zusätzlich zur Standardgeometrie wurden unterschiedliche lokale Kompressionen des Stents in axialer Richtung durchgeführt, die bei einer tatsächlichen Implantation realisierbar wären. Der *Flow Diverter* wurde lokal im distalen und zentralen Bereich unterhalb des Ostiums und gesamtheitlich im Halsbereich des Aneurysmas komprimiert. Somit ergaben sich mit der

⁴⁶ Diese Streben bestehen aus Platin und dienen als Marker zur Identifikation der Platzierung im Trägergefäß.

unkomprimierten Konfiguration vier Behandlungsvarianten, die mit dem unbehandelten Aneurysma verglichen werden konnten (siehe Abbildung 7.8).

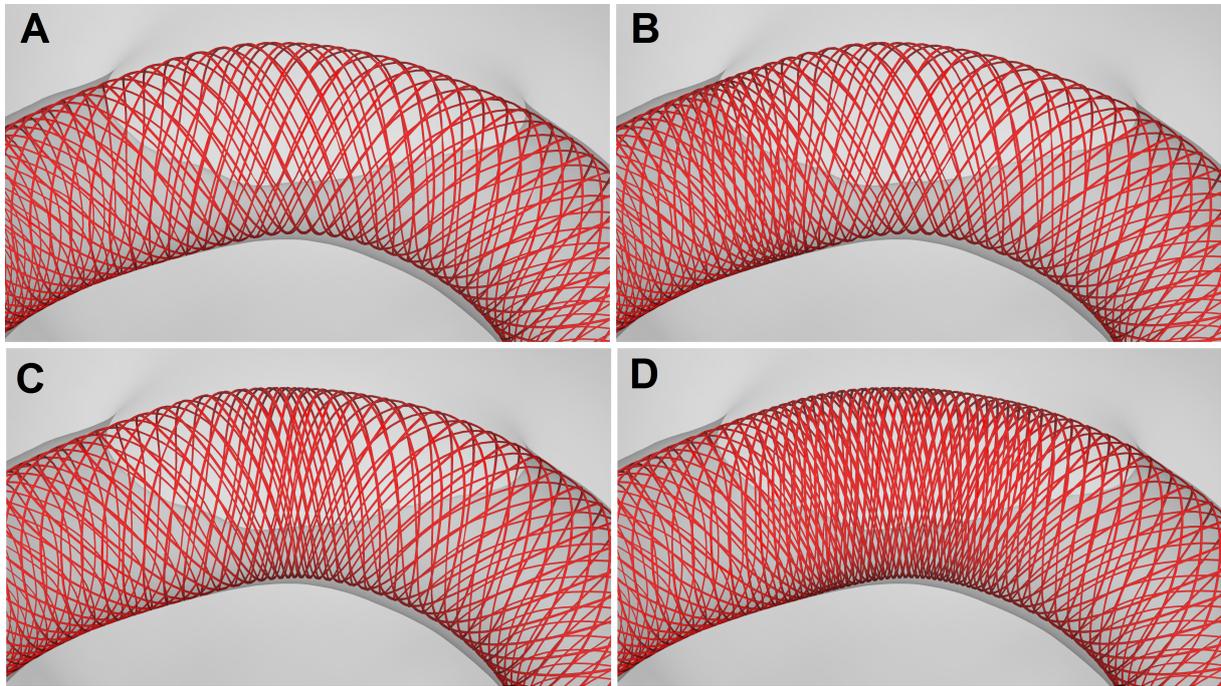


Abb. 7.8: Darstellung der verschiedenen Variationen des *Flow Diverter* Stents zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Kompressionsstufen auf die Hämodynamik im Lateralaneurysma: A) ohne Kompression, B) distale Kompression, C) zentrale Kompression, D) volle Kompression.

Die Deformation der generierten Stent-Varianten erfolgte mithilfe des in Kapitel 7.1 beschriebenen in-house Programms VISCA. Nachdem folglich sowohl das rekonstruierte Oberflächenmodell des erkrankten Gefäßbereichs als auch die implantierten *Flow Diverter* Varianten vorlagen, wurde die räumliche Vernetzung durch die Verwendung des kommerziellen CFD-Tools STAR CCM+ 9 durchgeführt. Hierbei kam das von László Daróczy (Institut für Strömungsmechanik & Strömungstechnik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg) entwickelte Optimierungsprogramm OPAL++ (OPTimization Algorithm Library++) zum Einsatz, um ein Volumennetz mit jeweils bestmöglicher Gitterqualität zu erzielen. Aufgrund der expliziten Auflösung der Stent-Streben durch das Volumengitter ergab sich eine hohe Elementanzahl. Der unbehandelte Fall besaß 4,1 Millionen Zellen und die gestenteten Varianten wiesen zwischen 9,1 und 11,2 Millionen Polyeder-Elemente auf.

- **Blutflusssimulation**

Nach der räumlichen Diskretisierung der die in Abbildung 7.8 vorgestellten Stenting-Variationen erfolgte die Durchführung der hämodynamischen Flusssimulationen. Aufgrund der notwendigen Feinheit der numerischen Gitter wurde sich im Sinne der Rechenzeit für die Annahme eines stationären Strömungsverhaltens entschieden. Dabei wurde für jede Konfiguration ein konstanter Geschwindigkeitswert von $0,5 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ am Strömungseinlass definiert. Sowohl die Gefäßwand als auch jede *Flow Diverter* Geometrie wurden erneut als nicht flexibel angenommen und für das Strömungsmedium Blut erfolgte die Definition einer konstante Dichte ($\rho = 1055 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$) und Viskosität ($\nu = 0,004 \text{ Pa} \cdot \text{s}$). Da das virtuelle Aneurysmamodell ausschließlich einen Ausströmrand besitzt, wurde der gesamte Volumenstrom mithilfe eines konstanten Relativdrucks ($p = 0$) durch diesen Bereich geleitet. Jede Simulation erfolgte mit STAR CCM+ 9, bis zur Erreichung des gewünschten Konvergenzkriterium von 10^{-6} . Abschließend wurden die numerischen Ergebnisse exportiert, um sie qualitativ und quantitativ mit der Post-Processing Software EnSight 10 zu evaluieren.

- **Vergleich**

Das untersuchte Riesenaneurysma besitzt ein verhältnismäßig längliches Ostium im gekrümmten Bereich der *Arteria carotis interna*. Dieses wird aufgrund des Gefäßverlaufs zum Teil direkt angeströmt und es kann mithilfe des unbehandelten Falls gezeigt werden, dass ein breiter Blutflussjet in das Aneurysma eintritt (siehe Abbildung 7.9). Aufgrund der Aneurysmagröße existieren jedoch lediglich in Wandnähe erhöhte Geschwindigkeiten und es stellt sich ein stark ausgeprägtes Stagnationsgebiet im Aneurysmazentrum ein.

Durch die virtuelle Platzierung der verschiedenen Stent-Konfigurationen gelingt eine deutliche Blutflussgeschwindigkeitsreduzierung in das Aneurysma. Dabei ist kein Unterschied zwischen der unkomprimierten (A) und der lokal im hinteren Bereich des Ostiums komprimierten Variante (B) erkennbar. Durch die Verschiebung der Komprimierungsposition (C) gelingt jedoch eine weitere Geschwindigkeitssenkung, die erwartungsgemäß am stärksten für den vollständig komprimierten *Flow Diverter* (D) ausfällt.

Um den Effekt der durch die Stent-Implantation verursachten Strömungsbeeinflussung zu quantifizieren, wurden anschließend die in das Aneurysma eintretenden Volumenströme ermittelt. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abbildung 7.10 dargestellt und bestätigen die vorherigen Eindrücke. Eine relativ geringe Senkung der Geschwindigkeit wurde mit dem unkomprimierten Stent erzielt, wohingegen mit zunehmenden Kompres-

sionsgrad eine Verbesserung hinsichtlich der Volumenstromreduzierung gelang. Die im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführten Strömungssimulationen zeigen somit den hohen Einfluss der lokalen Kompressionsdichte auf den in das Aneurysma eintretenden Blutfluss.

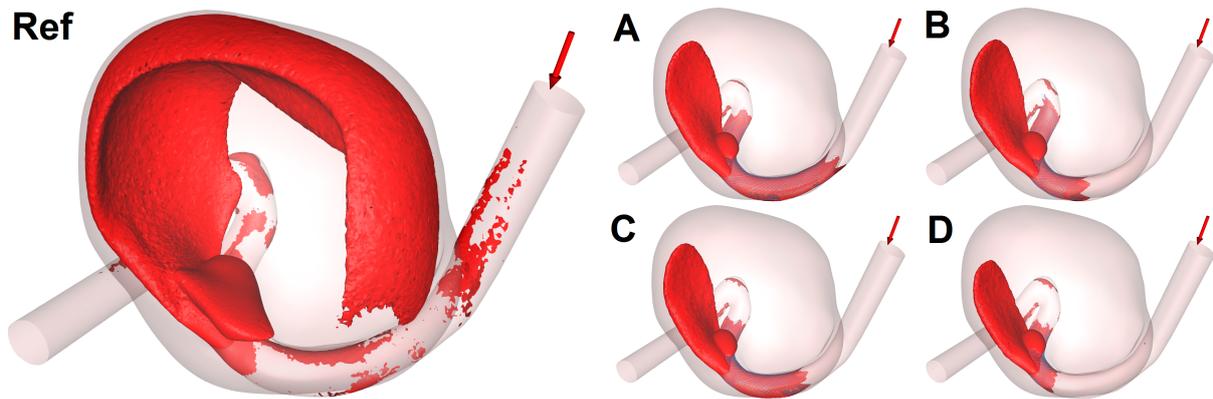


Abb. 7.9: Gegenüberstellung der Iso-Konturen für die numerische Lösung der Geschwindigkeitsmagnitude unterschiedlicher Konfigurationen: Ref) ohne Stent, A) mit Stent - ohne Kompression, B) mit Stent - distale Kompression, C) mit Stent - zentrale Kompression, D) mit Stent - volle Kompression.

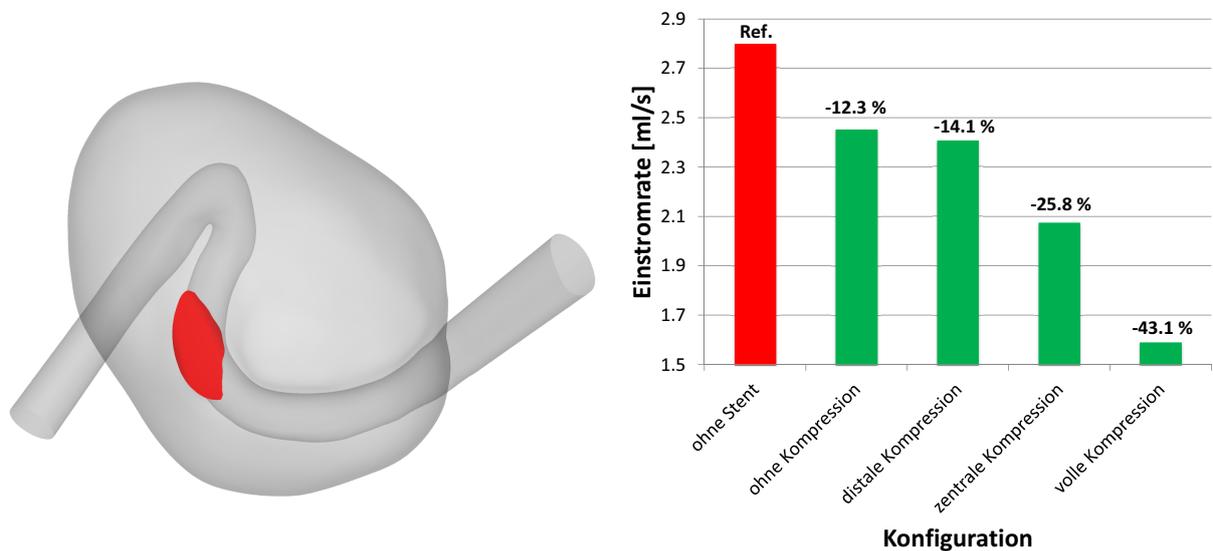


Abb. 7.10: Quantitative Gegenüberstellung des in das Aneurysma eintretenden Volumenstroms für den unbehandelten Fall und alle untersuchten Stent-Konfigurationen.

Terminalaneurysma

• Fallbeschreibung

Bei dem zweiten patientenspezifischen Aneurysma, das für die Untersuchung des Einflusses verschiedener Stent-Konfigurationen verwendet wurde, handelt es sich ebenfalls um ein sakkuläres Aneurysma. Im Gegensatz zu dem im vorherigen Teilkapitel beschriebenen Lateralaneurysma kann der Ursprung an der Bifurkation zwischen der *Arteria basilaris* und der linken und rechten *Arteria cerebri posterior* lokalisiert werden. Folglich stellt die untersuchte Gefäßerkrankung einen Repräsentanten der Terminalaneurysmen dar.

Das rekonstruierte Aneurysmamodell besitzt einen maximalen Durchmesser von 12,4 mm und die Höhe zwischen Ostium und Dom beträgt 9,2 mm. Das Ostium besitzt eine maximale und minimale Ausdehnung von 9,6 beziehungsweise 6,1 mm und das parentale Gefäß weist im Einströmbereich einen mittleren Durchmesser von 3,5 mm auf. Da für Terminalaneurysmen mindestens zwei abführende Gefäßabschnitte existieren⁴⁷, liegt der Fokus der numerischen Untersuchung im Vergleich von Stent-Platzierungen in unterschiedlichen Gefäßen beziehungsweise in der Kombination dieser zur Verbesserung der individuellen Behandlung. Dazu wurden neben der unbehandelten Konfiguration, die stets als Referenz dient, die folgenden drei Varianten betrachtet, die den verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung mithilfe eines Flow Diverters entsprechen:

1. Arteria basilaris - Arteria cerebri posterior rechts (SILK BPR)
2. Arteria basilaris - Arteria cerebri posterior links (SILK BPL)
3. Arteria basilaris - Arteria cerebri posterior rechts und links (SILK BPRL)

• Stent-Modellierung

Grundlage aller Vergleiche bildet ein Ausgangsmodell eines SILK-Stents, das sich an den geometrischen Abmessungen der Trägergefäße orientiert. Der Stent weist im undeformierten Zustand eine Länge von 20 mm und einen Durchmesser von 3 mm auf. Weiterhin existieren die bereits für das Lateralaneurysma beschriebenen Eigenschaften der einzelnen Stent-Streben, die feine Poren aufspannen und somit das lokale Strömungsverhalten beeinflussen.

Die Deformationen und virtuellen Implantationen erfolgten erneut durch die Verwendung

⁴⁷ In diesem Fall sind aufgrund der *Arteria cerebri posterior* und der *Arteria superior cerebelli* fünf Ausströmränder vorhanden.

der Software VISCA und die für diese Untersuchung berücksichtigten Konfigurationen sind nachfolgend in Abbildung 7.11 dargestellt.

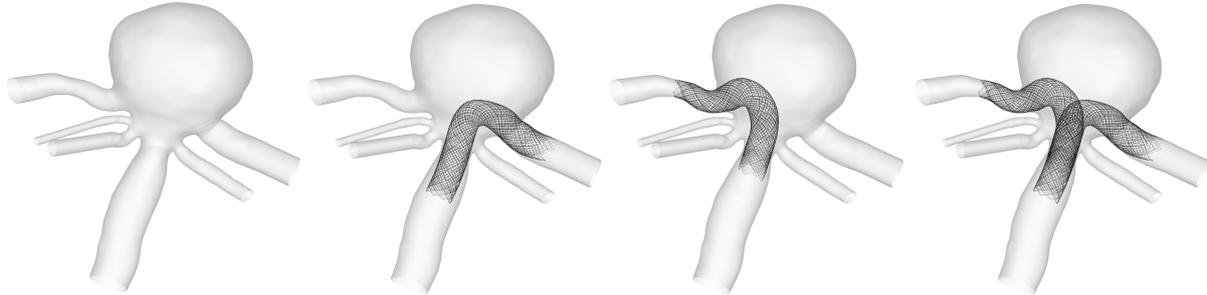


Abb. 7.11: Gegenüberstellung der für den Vergleich verwendeten Behandlungsvarianten - von links nach rechts: unbehandeltes Terminalaneurysma, Konfiguration SILK BPR, Konfiguration SILK BPL, Konfiguration SILK BPRL.

Neben den bereits in Kapitel 7.1 beschriebenen Limitationen für das in dieser Arbeit verwendete virtuelle Stenting ist für dieses Anwendungsbeispiel eine weitere Einschränkung zu nennen. Bei der Konfiguration SILK BPRL, die die Implantation von SILK-Stents in beide Seiten der *Arteria cerebri posterior* enthält, wird keine Interaktion zwischen den verwendeten Stents berücksichtigt. Folglich dient diese Variante ausschließlich der virtuellen Betrachtung, da eine reale Implantation in der angegebenen Form nicht umsetzbar wäre.

Die räumliche Diskretisierung der unterschiedlichen Konfigurationen wurde mithilfe von ANSYS ICEM CFD 14 durchgeführt, wobei in allen Fällen jeweils ein unstrukturiertes Gitter, bestehend aus Tetraeder-Elementen, resultierte. Da auch in dieser Untersuchung die feinen Stent-Poren direkt vom Gitter aufgelöst werden, resultieren hohe Elementanzahlen, die zwischen 6,5 und 9,3 Millionen variieren.

• Blutflusssimulation

Basierend auf den beschriebenen Volumengittern erfolgte für den Vergleich aller Fälle die Durchführung hämodynamischer Simulationen mit identischen Simulationsparametern. Dabei wurde Blut erneut als inkompressibles, Newtonsches Medium mit konstanter Dichte und Viskosität betrachtet und die mehrfach verwendete Annahme rigider Gefäß- und Implantatwände getroffen. An den jeweiligen Einströmrändern wurde ein zeitabhängiger Volumenstrom implementiert, der mittels PC-MRI in der *Arteria basilaris* eines gesunden Probanden gemessen wurde und einen kardialen Zyklus repräsentiert. Für die fünf Ausströmränder erfolgte eine flächenabhängige Aufteilung des Gesamtmassenstroms,

wobei über zwei Drittel des Flusses durch die linke und rechte *Arteria cerebri posterior* strömten. Für jede Konfiguration wurden erneut drei Zyklen simuliert und lediglich der jeweils letzte analysiert.

- **Vergleich**

Zunächst erfolgt eine qualitative Gegenüberstellung der untersuchten Konfigurationen mithilfe von Geschwindigkeitsfeldern, die über den kardialen Zyklus gemittelt wurden. Dazu sind in Abbildung 7.12 die Isoflächen der Geschwindigkeit (für $0,3 \frac{\text{m}}{\text{s}}$), die geschwindigkeitskodierte Stromlinien und die Geschwindigkeitsmagnitude in einer Aneurysmaschnittebene dargestellt. Es lässt sich im unbehandelten Aneurysmamodell erkennen, dass der Blutfluss im hinteren Bereich des Ostiums in die Aussackung eintritt, sich wandnah fortsetzt und auf der gegenüberliegenden Seite erneut in den gesunden Gefäßbereich zurückkehrt. Dabei entsteht im Zentrum des Aneurysmas ein strömungsberuhigter Bereich mit niedrigen Flussgeschwindigkeiten. Durch das Einsetzen der *Flow Diverter* wird deutlich, dass die Implantate einen beträchtlichen Einfluss auf das Strömungsverhalten besitzen. Zwar existieren nach wie vor die beschriebenen Strömungsmuster, allerdings reduziert sich der eintretende Strömungsjet deutlich, wodurch im gesamten Aneurysma die Geschwindigkeiten sinken. Dieser Effekt ist für die Varianten SILK BPR und SILK BPL nahezu identisch und erwartungsgemäß für die Konfiguration SILK BPRL am stärksten ausgeprägt.

Nach der qualitativen Analyse schließt sich ebenfalls eine quantitative Bewertung der Strömungsszenarien an. In diesem Zusammenhang wird die jeweils gemittelte Geschwindigkeit für die in Abbildung 7.13 dargestellte Schnittebene verglichen. Zusätzlich erfolgt die Gegenüberstellung der zeitlich variierenden Geschwindigkeit in einer ausgewählten Position im Aneurysma in Abbildung 7.14.

Die quantitative Betrachtung zeigt ebenfalls, dass die einzelnen Stent-Varianten die mittlere Geschwindigkeit oberhalb des Ostiums um etwa 40 % reduzieren. Durch die Verwendung von zwei *Flow Divertern* kann sogar eine Senkung um mehr als 60 % erzielt werden. Die Begutachtung der Geschwindigkeitsverläufe an der definierten Schnittfläche offenbart ebenfalls, mit welcher Intensität eine Beeinflussung des Strömungsverhaltens resultiert. Zum einen gelingt es, die Flussgeschwindigkeit über den gesamten kardialen Zyklus zu reduzieren, zum anderen kann jedoch zusätzlich herausgestellt werden, dass die Geschwindigkeitsspitzen, die sich während der Systole einstellen, beträchtlich gedämpft werden und somit der Zustand der maximalen Gefäßbelastung vermindert wird.

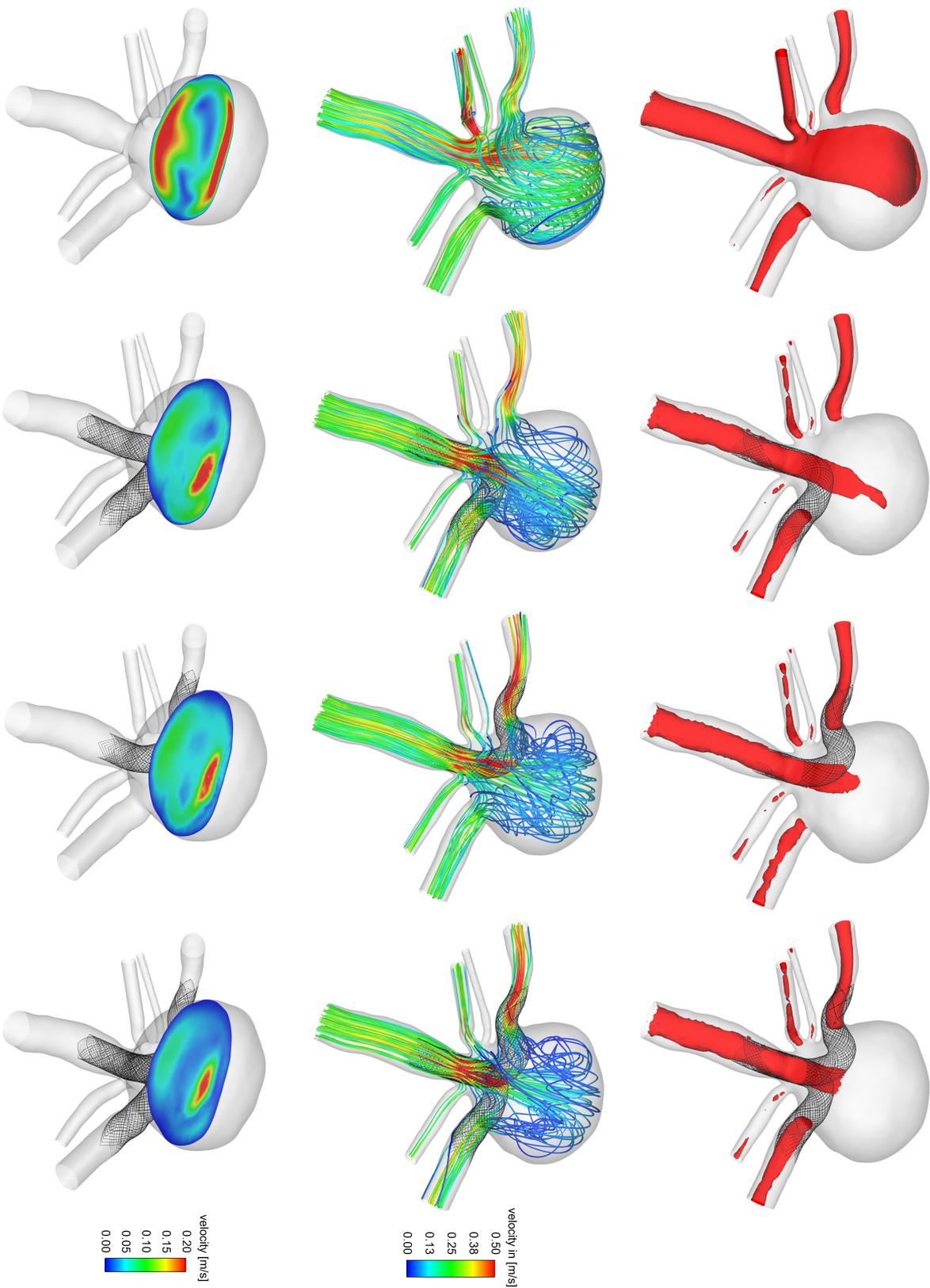


Abb. 7.12: Vergleich der zeitlich gemittelten numerischen Blutflussvorhersagen für ein unbehandeltes Terminalaneurysma und verschiedene *Flow Diverter* Platzierungen: Iso-Geschwindigkeitsflächen (oben), geschwindigkeitskodierte Stromlinien (Mitte) und Schnittebenen (unten).

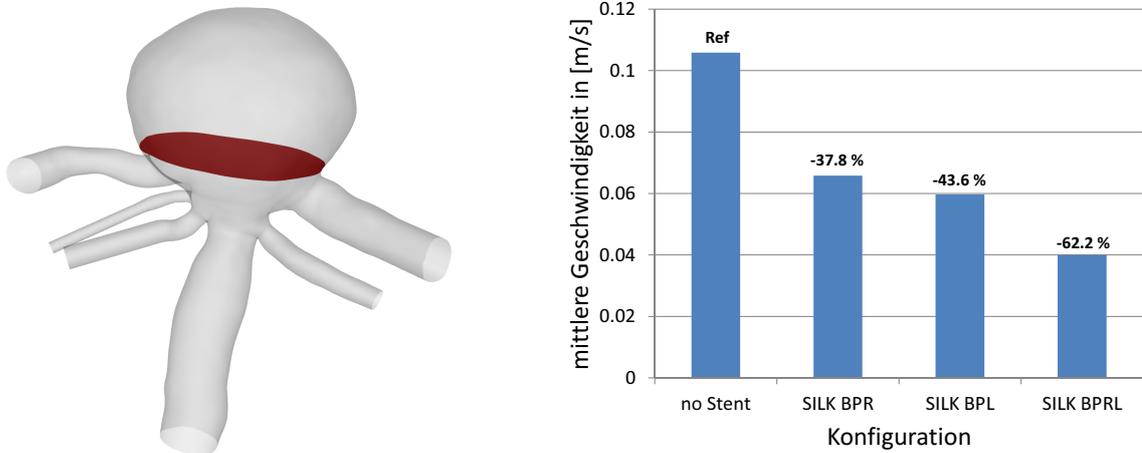


Abb. 7.13: Gegenüberstellung der gemittelten Geschwindigkeiten im Aneurysma für die untersuchten Konfigurationen. Die für die Auswertung verwendete Ebene ist im Aneurysma rot gekennzeichnet.

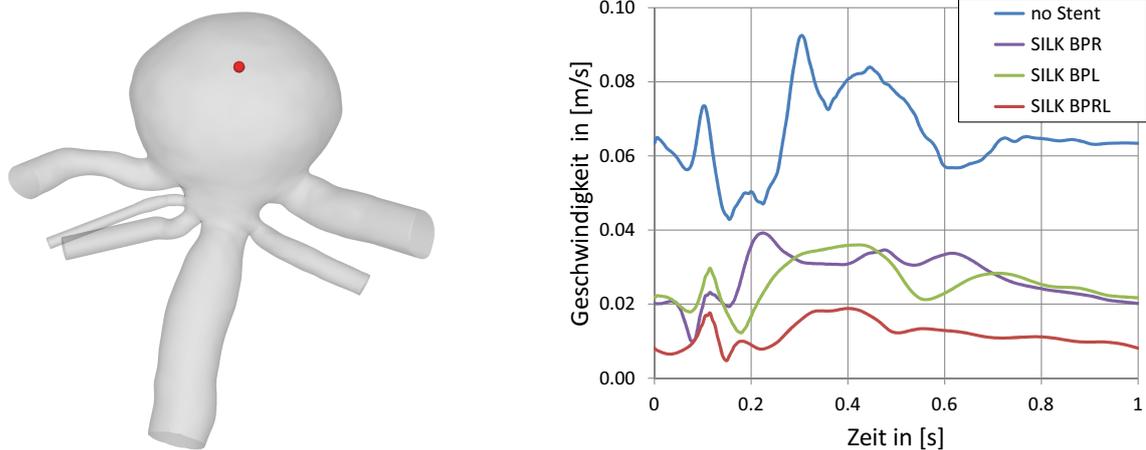


Abb. 7.14: Gegenüberstellung der zeitlich variierenden Geschwindigkeitsverläufe im Aneurysma für die untersuchten Konfigurationen. Die Position ist mithilfe des roten Punkts gekennzeichnet.

7.3 Woven Endobridge Device

Bei den im vorherigen Teilkapitel beschriebenen Möglichkeiten der Behandlung intrakranieller Aneurysmen wurde sich auf den Einsatz von zylindrischen *Flow Divertern* fokussiert, die sich aufgrund ihrer Grundform im erkrankten Gefäßbereich platzieren lassen und somit das lokale Strömungsverhalten beeinflussen. Im Speziellen eignet sich dieser Ansatz für laterale Aneurysmen, die beispielsweise vorrangig am Siphon der *Arteria carotis interna* auftreten, oder für dünnhalsige Aneurysmen, bei denen eine verhältnismäßig kleine Ostiumfläche existiert. Im Gegensatz dazu stellt sich eine höhere Komplikationsrate bei Bifurkationsaneurysmen ein, wobei insbesondere breitbasige Aneurysmen, die ein weites Ostium besitzen, betroffen sind.

Aus diesem Grund wurde eine weitere und zum aktuellen Zeitpunkt sehr neuartige Methode der minimalinvasiven Blutstrombeeinflussung entwickelt [DLK+11]. Dabei wird ebenfalls ein sich zunächst im Mikrokatheter befindender Stent intravaskulär platziert, allerdings erfolgt die Positionierung nicht distal und proximal unterhalb des Aneurysmaostiums, sondern direkt in der betroffenen Aussackung [PLS+12]. Im Gegensatz zur Struktur eines PED- oder SILK-Stents kommt hierbei eine zylindrische Form zum Einsatz, die ein deutlich geringeres Verhältnis von Länge zu Durchmesser besitzt und als *Woven EndoBridge Device*⁴⁸ (WEB) bezeichnet wird. Dabei verlaufen ebenfalls geflochtene Nitinol-Streben zwischen zwei sich gegenüberliegenden Fixpunkten, die gleichzeitig als Platin-Marker zur Erkennung einer erfolgreichen Implantation fungieren. Die prozentuale Abdeckung durch das Metall variiert zwischen 22 und 100, in Abhängigkeit von der lokalen Strebendichte [KSS+11]. Die somit erzeugte Geometrie führt ebenfalls dazu, dass die Intensität des in das Aneurysma eintretenden Jets vermindert wird und folglich ein weiteres Wachstum beziehungsweise ein sich dadurch einstellendes Rupturrisiko reduziert [SLA+14]. Zur Verstärkung dieses Effekts existiert eine weitere Struktur, die sich in kleinerer Form innerhalb des beschriebenen äußeren Maschennetzes befindet. Das *WEB Device* existiert somit in verschiedenen Ausführungen, wobei dabei hauptsächlich zwischen den Konfigurationen mit und ohne inneren Korb differenziert wird. Abbildung 7.15 illustriert die beschriebene Stent-Geometrie und stellt zusätzlich das für diese Untersuchung verwendete CAD-Modell dar.

⁴⁸ Sequent Medical, Aliso Viejo, CA, USA

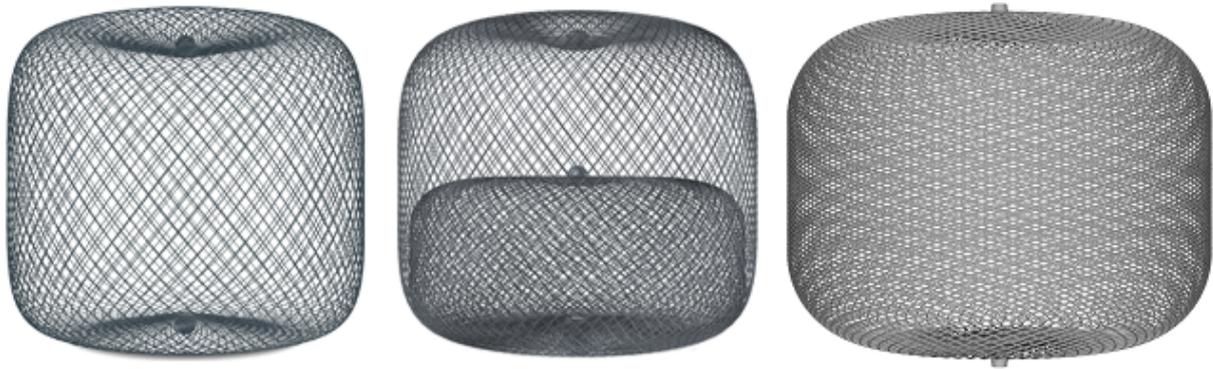


Abb. 7.15: Entfalteter Zustand eines für die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen verwendeten *Woven EndoBridge Device* mit einer äußeren Schicht (links) und einer zusätzlichen inneren Schicht (Mitte) [Seq14], Virtuelles Oberflächenmodell, das für die Untersuchung des Einflusses eines *WEB Device* auf das Strömungsverhalten eines intrakraniellen Aneurysmas verwendet wurde (rechts).

• Fallbeschreibung

Wie bereits zuvor beschrieben, eignet sich die Verwendung eines *WEB Device* im Speziellen für die Behandlung von terminalen breitbasigen Aneurysmen. Um eine Einschätzung der Leistungsfähigkeit dieser Stent-Art gegenüber einer fehlenden Behandlung zu gewährleisten und gleichzeitig einen Vergleich zu den zuvor untersuchten Stent-Konfigurationen zu ermöglichen, wird für diese Untersuchung das in Abbildung 7.11 dargestellte patientenspezifische Aneurysmamodell der *Arteria basilaris* verwendet. Die geometrischen Abmessungen sind im entsprechenden Abschnitt beschrieben.

• Stent-Modellierung

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen zylindrischen *Flow Divertern* stellte der Hersteller die Geometrie des *WEB Device* direkt als Oberflächenmodell zur Verfügung. Dieses wurde anschließend zusammen mit dem behandelnden Neuroradiologen Dr. Oliver Beuing (Universitätsklinikum Magdeburg) virtuell im Aneurysmamodell platziert, sodass sich eine für eine Intervention realistische Positionierung ergab.

Für die räumliche Diskretisierung des Strömungsgebiets kam erneut das Softwarepaket STAR CCM+ 9 zum Einsatz. Trotz der hohen Komplexität der Stentgeometrie gelingt es, ein fein aufgelöstes Volumengitter zu generieren (11,6 Millionen Polyederelemente), das die einzelnen Streben abbildet und somit einen hohen Realitätsgehalt besitzt. Ausschließlich in zuvor genannten Nahbereichen der Marker, in denen die Enden der Streben jeweils

zusammenlaufen, existieren Spaltmaße, die unterhalb einer für die Gittererzeugung sinnvollen Zellgröße liegen. Folglich werden diese als geschlossen betrachtet. Das Referenzgitter, das den unbehandelten Zustand ohne Stent-Implantation repräsentiert, weist eine Polyederanzahl von 1,2 Millionen auf.

- **Blutflusssimulation**

Aufgrund der hohen Elementanzahl und den damit benötigten Rechenkapazitäten erfolgte die Betrachtung eines stationären Strömungszustands. Hierzu wurde für beide Konfigurationen eine konstante Strömungsgeschwindigkeit von $0,5 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ am Einstrombereich definiert und an den Ausströmrändern ein konstanter Nullrelativdruck angenommen. Alle weiteren Simulationsparameter wurden konstant gehalten, sodass ausschließlich das virtuelle Implantat die einzige Unterscheidung darstellte.

- **Vergleich**

Die qualitative Gegenüberstellung der untersuchten Konfigurationen zeigt in Abbildung 7.16, welchen Einfluss die virtuelle Behandlung des Aneurysmas auf die Strömungssituation besitzt. Im unbehandelten Fall tritt zunächst das Blut konzentriert in die Aussackung ein und wird aufgrund der Gefäßform entlang der Aneurysmawand geführt. Dabei entwickelt sich im Zentrum ein für Aneurysmen typischer Bereich niedriger Geschwindigkeiten. Durch das Einbringen des *WEB Device* ergibt sich eine klare Reduzierung der Strömungsgeschwindigkeit. Zwar gelingt es dem eintretenden Jet erneut, in das Aneurysmavolumen vorzudringen, allerdings erfährt dieser eine beträchtliche Intensitätsabnahme. Insbesondere ist zusätzlich hervorzuheben, dass sich eine deutliche Senkung der wandnahen Flussgeschwindigkeit eingestellt. Somit kann gezeigt werden, wie dieser neuartige Stent das sich im Aneurysma einstellte Flussmuster verändert. Tritt das Blut aufgrund des Einstromjets in den inneren Bereich des *WEB Device* ein, so gelangt es deutlich schwieriger an die seitlichen Wandbereiche des Aneurysmas. Folglich ergibt sich neben der generellen Geschwindigkeitssenkung, die für die in Abbildung 7.16 dargestellten Ebene 57,2 % beträgt, zusätzlich eine für die Gefäßwand schonende Umlenkung der Strömung.

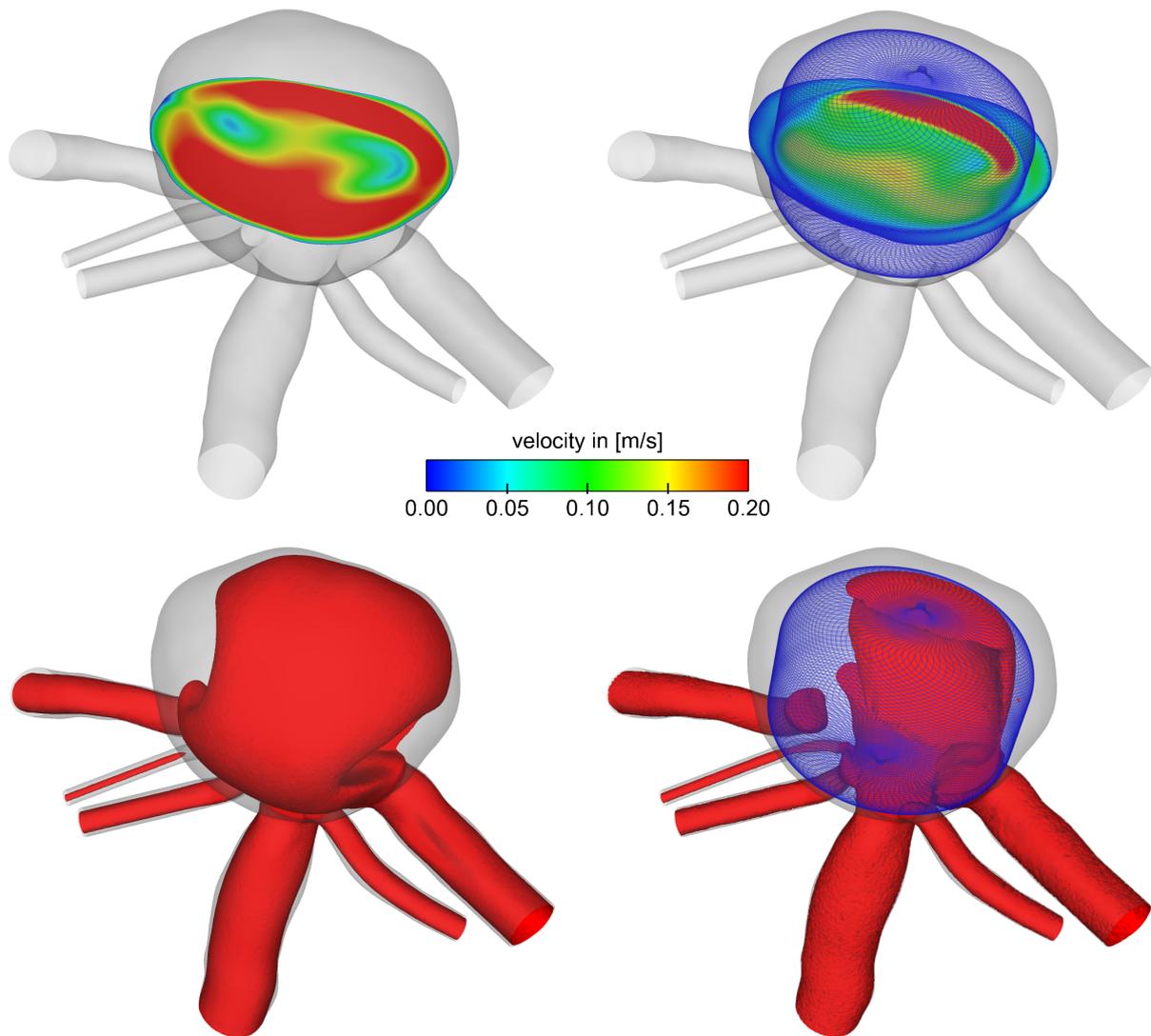


Abb. 7.16: Vergleich der Blutflussvorhersage für ein unbehandeltes (links) und ein mittels *WEB Device* behandeltes terminales Bifurkationsaneurysma: Zweidimensionale Darstellung der Geschwindigkeitsmagnitude im Aneurysma (oben), Iso-Kontur der Geschwindigkeit für $0,2 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ (unten).

7.4 Zusammenfassung

- Virtuelles patientenspezifisches Stenting

Es konnte anhand unterschiedlicher Anwendungsbeispiele gezeigt werden, dass eine Aneurysmabehandlung virtuell möglich ist und es gelingt, durch die Variation verschiedener Stent-Konfigurationen unterschiedliche Behandlungsszenarien zu erproben. Dabei besitzt der gewählte Ansatz eine bedeutend **höhere Komplexität im Vergleich zu vielzähligen in der Literatur dokumentierten Herangehensweisen** und zeichnet

sich folglich durch einen **gesteigerten Realitätsgehalt** aus. Somit eignet sich der im Rahmen dieser Arbeit entstandene Arbeitsablauf der virtuellen Stent-Implantation insbesondere für die Beschreibung sehr feiner Stent-Poren und die lokale Beeinflussung der Hämodynamik.

- **Stent-Optimierung**

Da ein intrakranielles Aneurysma die unterschiedlichsten Erscheinungsformen aufweisen kann, bei den Herstellern jedoch nur eine begrenzte Anzahl an zur Verfügung stehenden Stent-Konfigurationen existiert, sollten sich zukünftige Untersuchungen auf die **Entwicklung einer für den Patienten optimalen Stent-Geometrie** fokussieren. In diesem Zusammenhang eignet sich die Kopplung des beschriebenen Modellierungsverfahrens mit effektiven Optimierungsalgorithmen, um eine jeweils individuelle Lösung zu identifizieren, die nach wie vor den an das Fertigungsverfahren gestellten Anforderungen entspricht. Insbesondere die Verwendung der institutsintern entwickelten Optimierungsoftware OPAL++ kann für diesen Zweck Anwendung finden und ermöglicht zusätzlich eine teilautomatisierte Durchführung hämodynamischer Strömungssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen [DJT14].

8 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass es dank hoher Interdisziplinarität möglich ist, den Blutfluss in patientenspezifischen intrakraniellen Aneurysmen mithilfe numerischer Methoden zu charakterisieren und virtuelle Behandlungsplanungen durchzuführen. Dabei stellte sich insbesondere die Vielfalt der verschiedenen Arbeitsschritte heraus, die jeweils Einfluss auf die sich einstellenden Resultate nehmen. Um eine Plausibilität hämodynamischer Vorhersagen zu gewährleisten, wurden unterschiedliche Aspekte der Blutflusssimulation im Detail untersucht und hinsichtlich ihres Stellenwerts im Gesamtprozess bewertet.

- **Interdisziplinarität**

Zunächst erfolgte die Auseinandersetzung mit den für diese Arbeit benötigten fachlichen Grundlagen, wobei sich insbesondere mit der medizinischen Relevanz des Krankheitsbilds befasst wurde. Somit gelang es, existierende Problemstellungen zu identifizieren und die sich anschließende thematische Ausrichtung anzupassen. Im weiteren Verlauf schlossen sich detaillierte Beschreibungen der einzelnen Fachbereiche an, die den chronologischen Ablauf der notwendigen Arbeitsschritte wiedergeben. Dabei offenbart der **hohe interdisziplinäre Charakter die Komplexität der Gesamtbetrachtung**.

- **Numerische Verifizierung**

Im vierten Kapitel wurde sich mit den für die Durchführung einer Blutflusssimulation notwendigen Teilaspekten auseinandergesetzt, um den Einfluss dieser auf die sich ergebenden Strömungslösungen zu ergründen. Dabei erfolgte zunächst die Betrachtung verschiedener Ansätze zur räumlichen Diskretisierung, wobei im Speziellen die Vorteile **block-strukturierter Vernetzung** herausgestellt werden konnten. Die **Eignung unstrukturierter Gitter** bei Berücksichtigung einer auf die untersuchte Geometrie angepassten örtlichen Auflösung wurde ebenfalls abgeleitet. Folglich wurden aufgrund der hohen Elementflexibilität für die in dieser Arbeit untersuchten Aneurysmadatensätze Tetraeder- beziehungsweise Polyedernetze generiert, welche als Grundlage der sich anschließenden Strömungssimulation dienten. Des Weiteren belegten qualitative und quantitative Analysen, dass die Annahme des Mediums Blut als **Newtonsches Fluid** im betrachteten Bereich des kardiovaskulären Systems als gerechtfertigt angesehen werden kann, da das scherverdünnende Verhalten erst bei beträchtlich kleineren Gefäßdurchmessern eine zu berücksichtigende Relevanz besitzt. Auch der

Vergleich verschiedener Strömungslöser lieferte den Nachweis der Eignung dieser für die Durchführung hämodynamischer Strömungssimulationen in intrakraniellen Aneurysmen, wobei zusätzlich gezeigt wurde, dass mithilfe **stationärer Strömungssimulationen** Momentaufnahmen charakteristischer Zeitpunkte des kardialen Zyklus beschreibbar sind. Für die Analyse eines komplexen Strömungsverhaltens sind jedoch zeitabhängige Betrachtungen notwendig, wie im Rahmen dieser Arbeit an repräsentativen Datensätzen demonstriert wurde.

- **Experimentelle Validierung**

Einen wichtigen Beitrag zur Methodvalidierung stellt das sich anschließende Kapitel dieser Arbeit dar, in dem mithilfe unabhängiger Messverfahren sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Experimente mit den komplementären Simulationen verglichen wurden. Durch die Betrachtung der Strömung eines Blutsubstituts unter physiologischen Bedingungen in patientenspezifischen Phantommodellen konnte eine **sehr gute Übereinstimmung zur Blutflussvorhersage auf Basis numerischer Methoden** festgestellt werden. Hier zeigte sich, dass das optische Lasermessverfahren *Particle Image Velocimetry* aufgrund einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung in besonderem Maße für derartige Vergleiche geeignet ist. Die direkte Gegenüberstellung zu in Probanden durchgeführten intrakraniellen Flussmessungen mittels Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie ermöglichte ebenfalls hochwertige Vergleiche, die das Potential der numerischen Methoden darlegten. In diesem Zusammenhang offenbarten die gewonnenen Erkenntnisse zusätzlich die existierenden verfahrensbedingten Limitationen der zugrundeliegenden nichtinvasiven Messmethode.

- **Rupturvorsage**

Kapitel 6 befasst sich mit der Vorhersage der Ruptur in intrakraniellen Aneurysmen, wobei zunächst acht patientenspezifische Modelle hämodynamisch untersucht wurden. Dabei erfolgte die Gegenüberstellung von jeweils vier rupturierten und nicht-rupturierten Fällen, um Unterschiede hinsichtlich des existierenden Strömungsverhaltens zu identifizieren. Eine Besonderheit der rupturierten Aneurysmen stellte die **Kenntnis über die lokale Rupturstelle** dar, wodurch konkrete Analysen des betroffenen Bereichs ermöglicht wurden. Dabei konnte keine der in der Literatur existierenden kontrovers diskutierten Studien bestätigt werden, die sich jedoch nicht auf konkrete Rupturstellen beziehen, sondern stets globale hämodynamische Parameter untersuchten. Da in den hier

betrachteten Aneurysmen weder eindeutig hohe oder niedrige Wandschubspannung, noch erhöhte Wandschubspannungsrichtungsänderungen existent waren, scheinen aktuelle Rupturtheorien, die eine stärkere Klassifizierung intrakranieller Aneurysmen vornehmen, wahrscheinlicher zu sein [MTXS13]. Durch die erfolgreiche Organisation einer **internationalen CFD-Ruptur-Challenge**, bei der 26 Arbeitsgruppen aus 15 Ländern teilnahmen, gelang es neben den eigenen Analysen den aktuellen Stand der Technik hinsichtlich der Rupturvorhersage mithilfe numerischer Strömungsmechanik widerzuspiegeln. Die Ergebnisse des ausgiebigen Vergleichs bestätigten die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Erkenntnisse, dass die Durchführung von realistischen zerebralen Blutflusssimulationen im Gefäßlumen möglich ist, sich bisher jedoch **kein hämodynamisches Kriterium zur Begründung von Aneurysmarupturen** ableiten lässt. Dies stärkt die Vermutung, dass die Integration von patientenspezifischen Wandeigenschaften einen notwendigen nächsten Schritt darstellt, um das Krankheitsbild besser zu verstehen.

- **Virtuelles Stenting**

Im abschließenden inhaltlichen Kapitel wird sich im Rahmen dieser Arbeit auf die virtuelle Behandlungsplanung fokussiert. Dabei erfolgte zunächst die Beschreibung des zugrunde liegenden Stenting-Verfahrens, wobei sich die **Anwendung dieser Methode auf verschiedenste relevante Datensätze** anschließt. Hierzu zählt zum einen die Nachbildung von Stent-Implantationen in Schweinen zur detaillierten Untersuchung des Behandlungseffekts auf die durch das Stent-Gitter verdeckten Seitengefäße. Des Weiteren konnte die Blutstrombeeinflussung für zwei repräsentative Aneurysmabehandlungen evaluiert werden und es gelang die Reflexion von Möglichkeiten und Limitationen des verwendeten Ansatzes. Abschließend wurde eine **neuartige Flow Diverter Geometrie** betrachtet, die eine zusätzlich erhöhte Komplexität aufweist, welche jedoch nur mit einem fortgeschrittenen problemangepassten Vernetzungsansatz und leistungsfähiger Rechentchnik bewältigt werden kann.

Zusammenfassend zeigt sich, dass sich die numerische Strömungsmechanik auf die Untersuchung von Aneurysmaerkrankungen anwenden lässt. Dabei wurden zahlreiche themenrelevante Gesichtspunkte beleuchtet, wobei im Rahmen dieser Promotionsarbeit verschiedenste Teilaspekte in sowohl internationalen Journalen als auch nationalen und internationalen Tagungsbänden veröffentlicht werden konnten.

Ausblick

Aus diesen Erkenntnissen leiten sich zahlreiche Ansätze ab, die im Rahmen weiterführender Arbeiten untersucht werden sollten, um die existierende Methoden kontinuierlich zu verbessern und folglich ihre Anwendbarkeit auf klinisch relevante Fragestellungen zu verstärken.

• Randbedingungen

Hinsichtlich der in dieser Arbeit präsentierten Verifizierungen bietet sich im Speziellen die Bewertung des Einflusses verschiedener Randbedingungen an. Insbesondere patientenspezifische Flussmessungen liefern gegenüber generalisierten Einströmbedingungen exaktere hämodynamische Strömungsvorhersagen [JSP⁺14]. Des Weiteren stellt die Beschreibung des Flussverhaltens an den **Ausstrombereichen** aufgrund von fehlenden Druckinformationen eine besondere Schwierigkeit dar. Dies trifft insbesondere bei der Existenz multipler Auslässe zu, wobei verschiedenste Ansätze zur Berücksichtigung dieser in der Literatur präsentiert werden [MGP⁺10; MGM⁺10; MSL⁺11]. Nichtsdestotrotz unterliegen alle Methoden zahlreichen Annahmen, die konsequent mithilfe von geeigneten Verfahren gerechtfertigt werden müssen. In diesem Zusammenhang soll außerdem Erwähnung finden, dass in zukünftigen Untersuchungen größere Gefäßbereiche berücksichtigt werden können, da die zunehmend weiterentwickelte Rechentechnik die Umsetzung solcher Simulationen in limitierten Zeitumfängen erlaubt. Folglich können weitreichendere **geometrische Eigenschaften** des einzelnen Patienten erfasst werden, da insbesondere diese einen **primären Einfluss** auf den sich einstellenden Blutfluss besitzen [CPC06].

• Methodvalidierung

Hinsichtlich der Validierung numerischer Methoden zur Blutflussvorhersage in intrakraniellen Aneurysmen eignen sich die in dieser Arbeit verwendeten Ansätze in besonderem Maße. Für die beschriebenen in vitro Messungen in patientenspezifischen Phantommodellen ist zukünftig die Betrachtung zeitabhängiger Flussdaten besonders wichtig. Somit können instationäre Effekte erfasst und insbesondere komplexe Strömungsstrukturen verglichen werden. Zusätzlich bietet die Verwendung von mehreren Highspeedkameras die Möglichkeit, Stereomessungen und damit exaktere Geschwindigkeitsakquisitionen zu realisieren. Neben den optischen Lasermessungen besitzen in vivo Verfahren wie die

vorgestellte Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie eine hohe Wichtigkeit, da sie das **Flussverhalten unter realen Bedingungen** berücksichtigen. Durch zunehmende Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Auflösung bei gleichbleibenden oder sinkenden Messzeiten beziehungsweise durch die Reduzierung auftretender Bildartefakte mithilfe von beispielweise Bewegungskorrekturen, können hochwertigere Flussmessungen erzeugt und den numerischen Resultaten gegenübergestellt werden.

• Gefäßwandcharakterisierung

Wie bereits im entsprechenden Kapitel diskutiert, stellt die Berücksichtigung der Gefäßwandeigenschaften zukünftig einen elementaren Bestandteil der Aneurysmaforschung dar. Dazu ist die Bereitstellung verlässlicher Messdaten unabdingbar. Zum einen erscheinen insbesondere katheterbasierte Verfahren wie der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) und die optische Kohärenztomographie (OCT) voraussichtlich als geeignet, um die **lokale Wanddicke** des untersuchten Gefäßbereichs zu quantifizieren. Für die Gewinnung weiterer **Gefäßwandparameter** und die Ableitung hyperelastischer Materialgesetze zur Beschreibung des anisotropen Wandverhaltens dienen zum anderen histologische und mechanische Untersuchungen [CSA⁺11]. Nur auf Grundlage dieser Daten können **verlässliche Fluid-Struktur-Interaktionen** im Zusammenhang mit der Ableitung von Rupturrisiken bei intrakraniellen Aneurysmen durchgeführt werden.

• Behandlungsplanung

Neben den bereits beschriebenen Ausblicken können im Speziellen weiterführende Auseinandersetzungen mit dem virtuellen Stenting als besonders sinnvoll erachtet werden. Obwohl bereits die gesamte Geometrie und dabei die Auflösung der einzelnen Streben des virtuell platzierten Stents berücksichtigt werden, ist der tatsächliche **Entfaltungsprozess** bisher kaum numerisch nachempfunden. Hierbei erscheint die Nutzung von FEM-Ansätzen als sinnvoll, um den Öffnungsverlauf der Formgedächtnislegierungen zu beschreiben [MDN⁺12]. Potentielle Interaktionen zwischen Stent und Gefäßwand könnten ebenfalls Bestandteil weiterer Untersuchungen sein, um mögliche Gefäß- und damit Blutflussänderungen aufgrund der Stentimplantation zu charakterisieren. Mit den zunehmend wachsenden Rechenkapazitäten eröffnen sich außerdem weitere Möglichkeiten, die Beschreibung des virtuellen Stentings zu verbessern und somit schrittweise eine **Optimierung der Implantate** zu erzielen. Dazu eignet sich insbesondere die Kopplung

der hämodynamischen Simulationen mit existierenden Optimierungsalgorithmen, um die Effektivität von individuellen Implantaten zu maximieren und somit eine tatsächlich patientenspezifische Behandlung zu gewährleisten.

- **Transitionsströmung**

Abschließend findet ein Thema Erwähnung, das sich auf die numerische Beschreibung der Blutflusses in intrakraniellen Aneurysmen bezieht. Dabei liegt die Annahme zugrunde, dass zerebraler Blutfluss bei gesunden Menschen als laminar erachtet wird, was durch die Existenz von Reynolds-Zahlen im Bereich von 200 bis 400 bestätigt wird. Treten allerdings Gefäßerkrankungen auf, welche die lokale Gefäßmorphologie verändern, entwickeln sich zum Teil Flussstrukturen, die einer besonderen Charakterisierung bedürfen. So wurde in unabhängigen Forschungsarbeiten die Existenz erhöhter Frequenzen in intrakraniellen Aneurysmen festgestellt, was auf **nicht-laminares Strömungsverhalten** hindeuten könnte [BJRK10; VSMM⁺11; FP12; VSS14]. Dabei stellt sich konkret die Frage, ob insbesondere bei Aneurysmen mit komplexen Formen **Transitionseffekte** auftreten, die in der numerischen Modellierung berücksichtigt werden müssten oder ob diese einen vernachlässigbaren Einfluss besitzen und die Betrachtung von Blut als laminares Fluid eine generelle Gültigkeit besitzt. In diesem Zusammenhang wurden bereits erste eigene Untersuchungen durchgeführt, wobei eine Analyse von Simulationen mit sehr hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung stattfand [BAY⁺13]. Dabei konnten ebenfalls Tendenzen erhöhter Frequenzen identifiziert werden, allerdings bedarf es weiterführender Studien zur tatsächlichen Bestätigung von Transitions- und Relaminarisierungseffekten. Hierzu eignet sich im Speziellen eine lehrstuhlinterne Simulationsumgebung basierend auf der *Immersed Boundary Methode*, die für hämodynamische Betrachtungen von Aneurysmaströmungen angepasst wurde und mithilfe der direkten numerischen Simulation alle in der Strömung auftretenden Skalen auflöst. Durch qualitative und quantitative Vergleiche zum bisherigen Simulationsverfahren kann somit bewertet werden, ob die aktuellen Methoden geeignet sind oder es einer Modellerweiterung bedarf.

Literaturverzeichnis

- [Ale04] J.J. Alexander. The pathobiology of aortic aneurysms. *J Surg Res*, 117(1):163–175, 2004.
- [ALW⁺06] R. Agid, S. K. Lee, R. A. Willinsky, R. I. Farb, and K. G. Terbrugge. Acute subarachnoid hemorrhage: using 64-slice multidetector CT angiography to triage patients' treatment. *Neuroradiology*, 48(11):787–794, 2006.
- [APB⁺08] L. Antiga, M. Piccinelli, L. Botti, B. Ene-Iordache, A. Remuzzi, and D. Steinman. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Med Biol Eng*, 46(11):1097–1112, 2008.
- [ARRS11] L. Augsburger, P. Reymond, D. A. Rüfenacht, and N. Stergiopoulos. Intracranial stents being modeled as a porous medium: Flow simulation in stented cerebral aneurysms. *Ann Biomed Eng*, 39(2):850–863, 2011.
- [ASG⁺97] S. W. Atlas, L. Sheppard, H. I. Goldberg, R. W. Hurst, J. Listerud, and E. Flamm. Intracranial aneurysms: Detection and characterization with MR angiography with use of an advanced postprocessing technique in a blinded-reader study. *Radiology*, 203(3):807–814, 1997.
- [BAR⁺02] E. H. Brilstra, A. Algra, G. J. Rinkel, C. A. Tulleken, and J. van Gijn. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 97(5):1036–1041, 2002.
- [BAY⁺13] P. Berg, A. Abdelsamie, H. Yu, G. Janiga, and D. Thévenin. Multi-phase blood flow modeling in intracranial aneurysms considering possible transition to turbulence. In *8th International Symposium on Turbulence and Shear Flow Phenomena*, volume 8, pages BIOE1–6, 2013.
- [Ber11] P. Berg. Simulative Untersuchung von instationären Blutströmungen in zerebralen Aneurysmen mit Hilfe des Softwarepakets OpenFOAM. Master's thesis, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg - Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik, 2011.
- [BGA⁺10] M. H. Babiker, L. F. Gonzalez, F. Albuquerque, D. Collins, A. Elvikis, and D. H. Frakes. Quantitative effects of coil packing density on cerebral aneurysm fluid dynamics: an in vitro steady flow study. *Ann Biomed Eng*, 38(7):2293–2301, 2010.
- [Böh00] G. Böhme. *Strömungsmechanik nichtnewtonscher Fluide*. Teubner Verlag, Stuttgart, 2000.
- [BJK09] H. Baek, M. V. Jayaraman, and G. E. Karniadakis. Wall shear stress and pressure distribution on aneurysms and infundibulae in the posterior communicating artery bifurcation. *Ann Biomed Eng*, 37(12):2469–2487, 2009.
- [BJRK10] H. Baek, M. V. Jayaraman, P. D. Richardson, and G. E. Karniadakis. Flow instability and wall shear stress variation in intracranial aneurysms. *J R Soc Interface*, 7(47):967–988, 2010.

- [BJT11] P. Berg, G. Janiga, and D. Thévenin. Investigation of the unsteady blood flow in cerebral aneurysms with stent using the open-source software open-foam. In *Open Source CFD International Conference, Chantilly, France, 2011*.
- [BJT12] P. Berg, G. Janiga, and D. Thévenin. Detailed comparison of numerical flow predictions in cerebral aneurysms using different CFD software. In J. Vad (Ed.), editor, *Conference on Modelling Fluid Flow, Budapest, Hungary*, volume 15, pages 128–135, 2012.
- [BKHM07] J. Bock, B. W. Kreher, J. Hennig, and M. Markl. Optimized pre-processing of time-resolved 2D and 3D phase contrast MRI data. *Proceedings of the 15th Scientific Meeting. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Berlin, Germany*, page 3138, 2007.
- [Blo94] J. Bloomenthal. An implicit surface polygonizer. In *Graphics gems IV*, pages 324–349. Academic Press, 1994.
- [BPVU⁺11] H. Bogunovic, J. M. Pozo, M. C. Villa-Uriol, C. B. L. M. Majoie, R. van den Berg, H. A. F. G. van Andel, J. M. Macho, J. Blasco, L. San Roman, and A. F. Frangi. Automated segmentation of cerebral vasculature with aneurysms in 3DRA and TOF-MRA using geodesic active regions: An evaluation study. *Med Phys*, 38(1):210–222, 2011.
- [BRB⁺06] J. Beck, S. Rohde, J. Berkefeld, V. Seifert, and A. Raabe. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol*, 65(1):18–25, 2006.
- [BRJT14] P. Berg, C. Roloff, G. Janiga, and D. Thévenin. Vergleich zwischen hämodynamischer Simulation und optischer Lasermessung des Blutflusses in zwei zerebralen Aneurysmen. In M. Schenk, editor, *17. IFF-Wissenschaftstage 'Digitales Engineering zum Planen, Testen und Betreiben technischer Systeme'*, volume 17, pages 129–133, 2014.
- [BS06] N. Birbaumer and R.F. Schmidt. Blut, Herz und Kreislauf. In *Biologische Psychologie*, Springer-Lehrbuch, pages 183–210. Springer Berlin Heidelberg, 2006.
- [BSB06] F. Bonneville, N. Sourour, and A. Biondi. Intracranial aneurysms: An overview. *Neuroimag Clin N Am*, 16(3):371–382, 2006.
- [BSJ⁺12] R. Bordás, S. Seshadhri, G. Janiga, M. Skalej, and D. Thévenin. Experimental validation of numerical simulations on a cerebral aneurysm phantom model. *Interv Med Applied Sci*, 4(4):193–205, 2012.
- [BSJ⁺13] P. Berg, D. Stucht, G. Janiga, O. Beuing, O. Speck, and D. Thévenin. Cerebral blood flow in a healthy circle of willis and two intracranial aneurysms: Computational fluid dynamics versus 4D phase-contrast magnetic resonance imaging. *J Biomech Eng*, 136(4):10.1115, 2013.

- [CACB10] M. Cavazzuti, M. Atherton, M. Collins, and G. Barozzi. Beyond the virtual intracranial stenting challenge 2007: non-Newtonian and flow pulsatility effects. *J Biomech*, 43(13):2645–2647, 2010.
- [CCA⁺05] J. R. Cebal, M. A. Castro, S. Appanaboyina, C. M. Putman, D. Millan, and A. F. Frangi. Efficient pipeline for image-based patient-specific analysis of cerebral aneurysm hemodynamics: technique and sensitivity. *IEEE Trans Med Imaging*, 24(4):457–467, 2005.
- [CCB⁺05] J. R. Cebal, M. A. Castro, J. E. Burgess, R. S. Pergolizzi, M. J. Sheridan, and C. M. Putman. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *Am J Neuroradiol*, 26(10):2550–2559, 2005.
- [CGPS72] L.S. Caretto, A.D. Gosman, S.V. Patankar, and D.B. Spalding. Two calculation procedures for steady, three-dimensional flows with recirculation. In *Third International Conference on Numerical Methods in Fluid Mechanics*, volume 19, pages 60–68, 1972.
- [CH58] J. Chason and W. Hindman. Berry aneurysms of the circle of Willis: Results of a planned autopsy study. *Neurology*, 8(1):41–44, 1958.
- [CKC⁺11] S. M. Choi, W. H. Kim, D. Cote, C. W. Park, and H. Lee. Blood cell assisted in vivo particle image velocimetry using the confocal laser scanning microscope. *Opt Express*, 19(5):4357–4368, 2011.
- [Cli11] Mayfield Clinic. Anatomy of the brain. <http://www.mayfieldclinic.com/PE-AnatBrain.htm>, 2011.
- [CMM05] G. Clarke, A. D. Mendelow, and P. Mitchell. Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location. *Acta Neurochir (Wien)*, 147(3):259–263; discussion 263, 2005.
- [CMR⁺11] J.R. Cebal, F. Mut, M. Raschi, E. Scrivano, R. Ceratto, P. Lylyk, and C.M. Putman. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *Am J Neuroradiol*, 32(1):27–33, 2011.
- [CMS⁺11] J. R. Cebal, F. Mut, D. Sforza, R. Lohner, E. Scrivano, P. Lylyk, and C. Putman. Clinical application of image-based CFD for cerebral aneurysms. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 27(7):977–992, 2011.
- [CMWP11a] J. R. Cebal, F. Mut, J. Weir, and C. Putman. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 32(1):145–151, 2011.
- [CMWP11b] J.R. Cebal, F. Mut, J. Weir, and C. Putman. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 32:154–151, 2011.

- [Con14] Convidien. PipelineTM embolization device. <http://www.ev3.net/neuro/intl/flow-diversion/embolization-device-product.htm>, 14.02.2014.
- [CPC06] M. A. Castro, C. M. Putman, and J. R. Cebral. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: Effects of parent artery segmentation on intra-aneurysmal hemodynamics. *Am J Neuroradiol*, 27(8):1703–1709, 2006.
- [Cro66] M. R. Crompton. Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysms. *Br Med J*, 1(5496):1138–1142, 1966.
- [CSA⁺11] V. Costalat, M. Sanchez, D. Ambard, L. Thines, N. Lonjon, F. Nicoud, H. Brunel, J. P. Lejeune, H. Dufour, P. Bouillot, J. P. Lhaldky, K. Kouri, F. Segnarbieux, C. A. Maurage, K. Lobotesis, M. C. Villa-Uriol, C. Zhang, A. F. Frangi, G. Mercier, A. Bonafe, L. Sarry, and F. Jourdan. Biomechanical wall properties of human intracranial aneurysms resected following surgical clipping (IRRA project). *J Biomech*, 44(15):2685–2691, 2011.
- [CUR10] K.B. Chandran, H.S. Udaykumar, and J.M. Reinhardt. *Image-based computational modeling of the human circulatory and pulmonary systems*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2010.
- [Die06] J.F. Diehl. *Regulation und Funktion von Homeobox-Transkriptionsfaktoren in Endothelzellen*. PhD thesis, Johann Wolfgang Goethe Universität - Frankfurt am Main, 2006.
- [DJT14] L. Daroczy, G. Janiga, and D. Thevenin. Systematic analysis of the heat exchanger arrangement problem using multi-objective genetic optimization. *Energy*, 65(1):364–373, 2014.
- [DLK⁺11] Y. H. Ding, D. A. Lewis, R. Kadirvel, D. Dai, and D. F. Kallmes. The Woven EndoBridge: A new aneurysm occlusion device. *Am J Neuroradiol*, 32(3):607–611, 2011.
- [dRVAR09] N. K. de Rooij, B. K. Velthuis, A. Algra, and G. J. E. Rinkel. Configuration of the circle of willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms. *J Neurol*, 256(1):45–50, 2009.
- [DTM⁺08] S. Dhar, M. Tremmel, J. Mocco, M. Kim, J. Yamamoto, A. H. Siddiqui, L. N. Hopkins, H. Meng, C. Derdeyn, R. G. Dacey, R. L. Macdonald, B. Carter, J. C. Fernandez-Miranda, A. S. Dumont, and N. F. Kassell. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*, 63(2):185–197, 2008.
- [EF09] T. Ebbers and G. Farneback. Improving computation of cardiovascular relative pressure fields from velocity MRI. *J Magn Reson Imaging*, 30(1):54–61, 2009.
- [EMM93] L. Edvinsson, E. T. MacKenzie, and J. McCulloch. *Cerebral blood flow and metabolism*. Raven Press, New York, 1993.

- [ERS88] V. Eskesen, J. Rosenorn, and K. Schmidt. The impact of rebleeding on the life time probabilities of different outcomes in patients with ruptured intracranial aneurysms. a theoretical evaluation. *Acta Neurochir (Wien)*, 95(3-4):99–101, 1988.
- [FADL97] M. Fabricius, N. Akgören, U. Dirnagl, and M. Lauritzen. Laminar analysis of cerebral blood flow in cortex of rats by laser-doppler flowmetry: A pilot study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17(12):1326–1336, 1997.
- [FCK10] D. A. Fedosov, B. Caswell, and G. E. Karniadakis. A multiscale red blood cell model with accurate mechanics, rheology, and dynamics. *Biophys J*, 98(10):2215–2225, 2010.
- [FNM⁺08] M. D. Ford, H. N. Nikolov, J. S. Milner, S. P. Lownie, E. M. DeMont, W. Kalata, F. Loth, D. W. Holdsworth, and D. A. Steinman. PIV-measured versus CFD-predicted flow dynamics in anatomically realistic cerebral aneurysm models. *J Biomech Eng*, 130(2):021015, 2008.
- [FNVV98] A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vincken, and M. A. Viergever. Multiscale vessel enhancement filtering. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - Miccai'98*, 1496:130–137, 1998.
- [FP02] J.H. Ferziger and M. Perić. *Computational Methods for Fluid Dynamics*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2002.
- [FP12] M. D. Ford and U. Piomelli. Exploring high frequency temporal fluctuations in the terminal aneurysm of the basilar bifurcation. *J Biomech Eng*, 134(9):091003, 2012.
- [FPP⁺04] J. Frösen, A. Piippo, A. Paetau, M. Kangasniemi, M. Niemela, J. Hernesniemi, and J. Jaaskelainen. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: Histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke*, 35(10):2287–2293, 2004.
- [FSN⁺05] M. D. Ford, G. R. Stuhne, H. N. Nikolov, D. F. Habets, S. P. Lownie, D. W. Holdsworth, and D. A. Steinman. Virtual angiography for visualization and validation of computational models of aneurysm hemodynamics. *IEEE Trans Med Imaging*, 24(12):1586–1592, 2005.
- [Gas14] R. Gasteiger. *Visual Exploration of Cardiovascular Hemodynamics*. PhD thesis, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, 2014.
- [GCM⁺04] N. E. Green, S. Y. J. Chen, J. C. Messenger, B. M. Groves, and J. D. Carroll. Three-dimensional vascular angiography. *Curr Prob Cardiology*, 29(3):104–142, 2004.
- [GCS09] V. Gibbs, D. Cole, and A. Sassano. *Ultrasound Physics and Technology: How, Why and When*. Elsevier Health Sciences, 2009.
- [GLMF14] A. J. Geers, I. Larrabide, H. G. Morales, and A. F. Frangi. Approximating hemodynamics of cerebral aneurysms with steady flow simulations. *J Biomech*, 47(1):178–185, 2014.

- [GLvP⁺12] R. Gasteiger, D.J. Lehmann, R.F.P. van Pelt, O. Janiga, G. Beuing, A. Vilanova, H. Theisel, and B. Preim. Automatic detection and visualization of qualitative hemodynamic characteristics in cerebral aneurysms. *Journal of IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics (TVCG)*, 18(12):2172–2187, 2012.
- [GSK⁺12] L. Goubergrits, J. Schaller, U. Kertzscher, N. van den Bruck, K. Poethkow, C. Petz, H. C. Hege, and A. Spuler. Statistical wall shear stress maps of ruptured and unruptured middle cerebral artery aneurysms. *J R Soc Interface*, 9(69):677–688, 2012.
- [Han13] T. Hann. Virtuelles Stent-Deployment für zerebrale Aneurysmen. Master’s thesis, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2013.
- [HAT⁺94] K. Houkin, T. Aoki, A. Takahashi, H. Abe, M. Koiwa, and T. Kashiwaba. Magnetic-resonance angiography (MRA) of ruptured cerebral aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)*, 128(1-4):132–136, 1994.
- [HBL12] R. H. Hashemi, W. G. Bradley, and C. J. Lisanti. *MRI: The Basics*. Wolters Kluwer Health, 2012.
- [Hea14] Siemens Healthcare. Somatom definition flash. <http://www.healthcare.siemens.com/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-definition-flash>, 04.03.2014.
- [HFS⁺11] A. Hennemuth, O. Friman, C. Schumann, J. Bock, J. Drexl, M. Markl, and H.-O. Peitgen. Fast interactive exploration of 4D MRI flow data. In *SPIE Medical Imaging*, pages 79640E–1–79640E–11, 2011.
- [Hir07] Ch. Hirsch. *Numerical computation of internal & external flow*. Butterworth-Heinemann, 2007.
- [HP58] E. Housepian and J. Pool. A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of the presbyterian hospital. *J Neuropathol Exp Neurol*, 17(3):409–423, 1958.
- [HR82] Y. Houdas and E.F.J. Ring. *Human body temperature - Its measurement and regulation*. Plenum Press, New York, NY, 1982.
- [HUL⁺14] S. Hodis, S. Uthamaraj, G. Lanzino, D. F. Kallmes, and D. Dragomir-Daescu. Computational fluid dynamics simulation of an anterior communicating artery ruptured during angiography. *J Neurointerv Surg*, 6(2):E14, 2014.
- [Hum02] J.D. Humphrey. *Cardiovascular solid mechanics: cells, tissues, and organs*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2002.
- [HUS⁺12] S. Hodis, S. Uthamaraj, A. L. Smith, K. D. Dennis, D. F. Kallmes, and D. Dragomir-Daescu. Grid convergence errors in hemodynamic solution of patient-specific cerebral aneurysms. *J Biomech*, 45(16):2907–2913, 2012.

- [HVvGvC87] A. Hijdra, M. Vermeulen, J. van Gijn, and H. van Crevel. Rerupture of intracranial aneurysms: a clinicoanatomic study. *J Neurosurg*, 67(1):29–33, 1987.
- [IH90] T. Inagawa and A. Hirano. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol*, 34(6):361–365, 1990.
- [IMU⁺09] T. Ishibashi, Y. Murayama, M. Urashima, T. Saguchi, M. Ebara, H. Arakawa, K. Irie, H. Takao, and T. Abe. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*, 40(1):313–316, 2009.
- [Ina09] T. Inagawa. Incidence and risk factors for multiple intracranial saccular aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage in izumo city, Japan. *Acta Neurochir (Wien)*, 151(12):1623–1630, 2009.
- [IOK⁺10] H. Isoda, Y. Ohkura, T. Kosugi, M. Hirano, M. T. Alley, R. Bammer, N. J. Pelc, H. Namba, and H. Sakahara. Comparison of hemodynamics of intracranial aneurysms between MR fluid dynamics using 3D cine phase-contrast MRI and MR-based computational fluid dynamics. *Neuroradiology*, 52(10):913–920, 2010.
- [Iss86] R. Issa. Solution of the implicitly discretized fluid flow equations by operator-splitting. *J Comput Phys*, 62(1):40–65, 1986.
- [JBB⁺13] G. Janiga, P. Berg, O. Beuing, M. Neugebauer, R. Gasteiger, B. Preim, G. Rose, M. Skalej, and D. Thevenin. Recommendations for accurate numerical blood flow simulations of stented intracranial aneurysms. *Biomed Tech*, 58(3):303–314, 2013.
- [JBS⁺09] G. Janiga, O. Beuing, S. Seshadhri, M. Neugebauer, R. Gasteiger, B. Preim, G. Rose, M. Skalej, and D. Thévenin. Virtual stenting using real patient data. In J. Vad (Ed.), editor, *Conference on Modelling Fluid Flow, Budapest, Hungary*, volume 14, pages 111–117, 2009.
- [JBS⁺14] G. Janiga, P. Berg, S. Sugiyama, K. Kono, and D. A. Steinman. The computational fluid dynamics rupture challenge 2013 - Phase I: Prediction of rupture status in intracranial aneurysms. *Am J Neuroradiol*, page in press, 2014.
- [JPP01] S. Juvela, K. Poussa, and M. Porras. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: A long-term follow-up study. *Stroke*, 32:485–491, 2001.
- [JRST13] G. Janiga, C. Rössl, M. Skalej, and D. Thevenin. Realistic virtual intracranial stenting and computational fluid dynamics for treatment analysis. *J Biomech*, 46(1):7–12, 2013.
- [JSP⁺14] I. G. Jansen, J. J. Schneiders, W. V. Potters, P. van Ooij, R. van den Berg, E. van Bavel, H. A. Marquering, and C. B. Majoie. Generalized versus patient-specific inflow boundary conditions in computational fluid

- dynamics simulations of cerebral aneurysmal hemodynamics. *Am J Neuroradiol*, 35(8):1543–1548, 2014.
- [KDM13] L. M. Kadasi, W. C. Dent, and A. M. Malek. Cerebral aneurysm wall thickness analysis using intraoperative microscopy: effect of size and gender on thin translucent regions. *J Neurointerv Surg*, 5(3):201–206, 2013.
- [KFST12] K. Kono, T. Fujimoto, A. Shintani, and T. Terada. Hemodynamic characteristics at the rupture site of cerebral aneurysms: A case study. *Neurosurgery*, 71(6):E1202–E1208, 2012.
- [KHH86] M. Kojima, N. Handa, and N. Hashimoto. Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rat: Scanning electron microscopic study. *Stroke*, 17(5):835–841, 1986.
- [KKB08] C. Karmonik, R. Klucznik, and G. Benndorf. Blood flow in cerebral aneurysms: Comparison of phase contrast magnetic resonance and computational fluid dynamics - Preliminary experience. *Rofo*, 180(3):209–215, 2008.
- [KLMT07] D. F. Kallmes, K. Layton, W. F. Marx, and F. Tong. Death by nondiagnosis: why emergent ct angiography should not be done for patients with subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol*, 28(10):1837–1838, 2007.
- [Kön04] K. Königsberger. *Analysis 2*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2004.
- [KSFT12] K. Kono, A. Shintani, T. Fujimoto, and T. Terada. Stent-assisted coil embolization and computational fluid dynamics simulations of bilateral vertebral artery dissecting aneurysms presenting with subarachnoid hemorrhage: Case report. *Neurosurgery*, 71(6):E1192–E1200, 2012.
- [KSS⁺11] J. Klisch, V. Sychra, C. Strasilla, T. Liebig, and D. Fiorella. The Woven EndoBridge cerebral aneurysm embolization device (WEB II): Initial clinical experience. *Neuroradiology*, 53(8):599–607, 2011.
- [KT14] K. Kono and T. Terada. Treatment strategy and follow-up evaluation for an unruptured anterior communicating artery aneurysm associated with pseudo-occlusion of the internal carotid artery using computational fluid dynamics simulations. *Turkish Neurosurgery*, 24(1):111–116, 2014.
- [KVJR06] C. J. Koebbe, E. Veznedaroglu, P. Jabbour, and R. H. Rosenwasser. Endovascular management of intracranial aneurysms: Current experience and future advances. *Neurosurgery*, 59(5 Suppl 3):S93–102; discussion S3–13, 2006.
- [LABFL09] D. Lesage, E. D. Angelini, I. Bloch, and G. Funka-Lea. A review of 3D vessel lumen segmentation techniques: Models, features and extraction schemes. *Med Image Anal*, 13(6):819–845, 2009.

- [LAM⁺13] I. Larrabide, M. L. Aguilar, H. G. Morales, A. J. Geers, Z. Kulcsar, D. Rufenacht, and A. F. Frangi. Intra-aneurysmal pressure and flow changes induced by flow diverters: Relation to aneurysm size and shape. *Am J Neuroradiol*, 34(4):816–822, 2013.
- [Las07] J.C. Lasheras. The biomechanics of arterial aneurysms. *Annu Rev Fluid Mech*, 39(1):293–319, 2007.
- [Lec09] S. Lecheler. *Numerische Strömungsberechnung*. Vieweg+Teubner, Wiesbaden, 2009.
- [LHZ⁺11] G. Lu, L. Huang, X. L. Zhang, S. Z. Wang, Y. Hong, Z. Hu, and D. Y. Geng. Influence of hemodynamic factors on rupture of intracranial aneurysms: Patient-specific 3D mirror aneurysms model computational fluid dynamics simulation. *Am J Neuroradiol*, 32(7):1255–1261, 2011.
- [LKA⁺12] I. Larrabide, M. Kim, L. Augsburger, M. C. Villa-Uriol, D. Rufenacht, and A. F. Frangi. Fast virtual deployment of self-expandable stents: Method and in vitro evaluation for intracranial aneurysmal stenting. *Med Image Anal*, 16(3):721–730, 2012.
- [LKYvB85] W.T. Longstreth, T.D. Koepsell, M.S. Yerby, and G. van Belle. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 16:377–385, 1985.
- [LMLG02] J. Lotz, C. Meier, A. Leppert, and M. Galanski. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: Basic facts and implementation. *Radiographics*, 22(3):651–671, 2002.
- [LS06] H. Y. Li and I. F. Shen. Similarity measure for vector field learning. *Lect Notes Comput Sci*, 3971:436–441, 2006.
- [LS10] B. B. Lieber and C. Sadasivan. Endoluminal scaffolds for vascular reconstruction and exclusion of aneurysms from the cerebral circulation. *Stroke*, 41(10 Suppl):21–25, 2010.
- [LZT⁺13] C. J. Lee, Y. Zhang, H. Takao, Y. Murayama, and Y. Qian. A fluid-structure interaction study using patient-specific ruptured and unruptured aneurysm: The effect of aneurysm morphology, hypertension and elasticity. *J Biomech*, 46(14):2402–2410, 2013.
- [MAR70] W.F. McCormick and G.J. Acosta-Rua. The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study. *J Neurosurg*, 33(4):422–427, 1970.
- [May10] MayoClinic. Aneurysm treatments. <http://www.mayoclinic.org>, 08.10.2010.
- [MCA⁺03] M. Markl, F. P. Chan, M. T. Alley, K. L. Wedding, M. T. Draney, C. J. Elkins, D. W. Parker, R. Wicker, C. A. Taylor, R. J. Herfkens, and N. J. Pelc. Time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging*, 17(4):499–506, 2003.

- [MDK⁺13] D. Ma, T. M. Dumont, H. Kosukegawa, M. Ohta, X. Yang, A. H. Siddiqui, and H. Meng. High fidelity virtual stenting (HiFiVS) for intracranial aneurysm flow diversion: In vitro and in silico. *Ann Biomed Eng*, 41(10):2143–2156, 2013.
- [MDN⁺12] D. Ma, G. F. Dargush, S. K. Natarajan, E. I. Levy, A. H. Siddiqui, and H. Meng. Computer modeling of deployment and mechanical expansion of neurovascular flow diverter in patient-specific intracranial aneurysms. *J Biomech*, 45(13):2256–2263, 2012.
- [med10] medGadget. Boston Sci unveils neuroform EZ fourth-generation intracranial aneurysm stent system. <http://medgadget.com/archives/2010/07/08.12.2010>.
- [MFH⁺05] A. Morita, S. Fujiwara, K. Hashi, H. Ohtsu, and T. Kirino. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the japanese population: A systematic review of the literature from japan. *J Neurosurg*, 102(4):601–606, 2005.
- [MFK⁺12] M. Markl, A. Frydrychowicz, S. Kozerke, M. Hope, and O. Wieben. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging*, 36(5):1015–1036, 2012.
- [MGJ⁺11] T. Mönch, R. Gasteiger, G. Janiga, H. Theisel, and B. Preim. Context-aware mesh smoothing for biomedical applications. *Computers & Graphics*, 35(4):755–767, 2011.
- [MGM⁺10] U. Morbiducci, D. Gallo, D. Massai, F. Consolo, R. Ponzini, L. Antiga, C. Bignardi, M. A. Deriu, and A. Redaelli. Outflow conditions for image-based hemodynamic models of the carotid bifurcation: Implications for indicators of abnormal flow. *J Biomech Eng*, 132(9):091005, 2010.
- [MGP⁺10] U. Morbiducci, D. Gallo, R. Ponzini, D. Massai, L. Antiga, F. M. Montecvecchi, and A. Redaelli. Quantitative analysis of bulk flow in image-based hemodynamic models of the carotid bifurcation: The influence of outflow conditions as test case. *Ann Biomed Eng*, 38(12):3688–3705, 2010.
- [MHB⁺07] M. Markl, A. Harloff, T. A. Bley, M. Zaitsev, B. Jung, E. Weigang, M. Langer, J. Hennig, and A. Frydrychowicz. Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging*, 25(4):824–31, 2007.
- [MKE11] M. Markl, P. J. Kilner, and T. Ebbers. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13(7):10.1186, 2011.
- [MKVB08] A. P. Mitsos, N. M. Kakalis, Y. P. Ventikos, and J. V. Byrne. Haemodynamic simulation of aneurysm coiling in an anatomically accurate computational fluid dynamics model: Technical note. *Neuroradiology*, 50(4):341–347, 2008.

- [MKY⁺05] A. J. Molyneux, R. S. Kerr, L. M. Yu, M. Clarke, M. Sneade, J. A. Yarnold, and P. Sandercock. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 366(9488):809–817, 2005.
- [MLC⁺11] F. Mut, R. Lohner, A. C. Chien, S. Tateshima, F. Vinuela, C. Putman, and J. R. Cebal. Computational hemodynamics framework for the analysis of cerebral aneurysms. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 27(6):822–839, 2011.
- [MLG⁺13a] H. G. Morales, I. Larrabide, A. J. Geers, M. L. Aguilar, and A. F. Frangi. Newtonian and non-Newtonian blood flow in coiled cerebral aneurysms. *J Biomech*, 46(13):2158–2164, 2013.
- [MLG⁺13b] H. G. Morales, I. Larrabide, A. J. Geers, L. San Roman, J. Blasco, J. M. Macho, and A. F. Frangi. A virtual coiling technique for image-based aneurysm models by dynamic path planning. *IEEE T Med Imaging*, 32(1):119–129, 2013.
- [MLV07] N. M. Maurits, G. E. Loots, and A. E. Veldman. The influence of vessel wall elasticity and peripheral resistance on the carotid artery flow wave form: A CFD model compared to in vivo ultrasound measurements. *J Biomech*, 40(2):427–436, 2007.
- [MSL⁺11] A. Marzo, P. Singh, I. Larrabide, A. Radaelli, S. Coley, M. Gwilliam, I. D. Wilkinson, P. Lawford, P. Reymond, U. Patel, A. Frangi, and D. R. Hose. Computational hemodynamics in cerebral aneurysms: The effects of modeled versus measured boundary conditions. *Ann Biomed Eng*, 39(2):884–896, 2011.
- [MT99] T. McInerney and D. Terzopoulos. Topology adaptive deformable surfaces for medical image volume segmentation. *IEEE Trans Med Imaging*, 18(10):840–850, 1999.
- [MTXS13] H. Meng, V. M. Tutino, J. Xiang, and A. Siddiqui. High WSS or low WSS? complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: Toward a unifying hypothesis. *Am J Neuroradiol*, 35(7):1254–1262, 2013.
- [NJB⁺10] M. Neugebauer, G. Janiga, O. Beuing, M. Skalej, and B. Preim. Modellbildung und Simulation – computer-aided modelling of blood flow for the treatment of cerebral aneurysms. *Biomed Tech*, 55(Suppl. 1):37–41, 2010.
- [NLBP13] M. Neugebauer, K. Lawonn, O. Beuing, and B. Preim. Automatic generation of anatomic characteristics from cerebral aneurysm surface models. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 8(2):279–289, 2013.
- [NO05] W.W. Nichols and M.F. O’Rourke. *McDonald’s blood flow in arteries*. Hodder Arnold, 2005.

- [OBA⁺03] Y. Ohtake, A. Belyaev, M. Alexa, G. Turk, and H. P. Seidel. Multi-level partition of unity implicits. *ACM T Graphic*, 22(3):463–470, 2003.
- [OF01] S. Osher and R. P. Fedkiw. Level set methods: An overview and some recent results. *J Comput Phys*, 169(2):463–502, 2001.
- [OH85] J. R. Ostergaard and E. Hog. Incidence of multiple intracranial aneurysms. Influence of arterial hypertension and gender. *J Neurosurg*, 63(1):49–55, 1985.
- [OHS⁺04] Y. Ohashi, T. Horikoshi, M. Sugita, T. Yagishita, and H. Nukui. Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*, 61(3):239–245; discussion 245–247, 2004.
- [OKOT97] Y. Orz, S. Kobayashi, M. Osawa, and Y. Tanaka. Aneurysm size: A prognostic factor for rupture. *Br J Neurosurg*, 11(2):144–149, 1997.
- [OL08] H. Oertel and E. Laurien. *Numerische Strömungsmechanik*. Vieweg+Teubner, Wiesbaden, 2008.
- [OSI⁺12] S. Omodaka, S. Sugiyama, T. Inoue, K. Funamoto, M. Fujimura, H. Shimizu, T. Hayase, A. Takahashi, and T. Tominaga. Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis. *Cerebrovasc Dis*, 34(2):121–129, 2012.
- [OTS01] H. Ohkuma, H. Tsurutani, and S. Suzuki. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*, 32(5):1176–1180, 2001.
- [PBMG⁺13] V. M. Pereira, O. Brina, A. Marcos Gonzales, A. P. Narata, P. Bijlenga, K. Schaller, K. O. Lovblad, and R. Ouared. Evaluation of the influence of inlet boundary conditions on computational fluid dynamics for intracranial aneurysms: A virtual experiment. *J Biomech*, 46(9):1531–1539, 2013.
- [PDB⁺06] L. Pierot, C. Delcourt, F. Bouquigny, D. Breidt, B. Feuillet, O. Lanoix, and S. Gallas. Follow-up of intracranial aneurysms selectively treated with coils: Prospective evaluation of contrast-enhanced MR angiography. *Am J Neuroradiol*, 27(4):744–749, 2006.
- [PLS⁺12] L. Pierot, T. Liebig, V. Sychra, K. Kadziolka, F. Dorn, C. Strasilla, C. Kabbasch, and J. Klisch. Intrasaccular flow-disruption treatment of intracranial aneurysms: Preliminary results of a multicenter clinical study. *Am J Neuroradiol*, 33(7):1232–1238, 2012.
- [PVS⁺09] M. Piccinelli, A. Veneziani, D. A. Steinman, A. Remuzzi, and L. Antiga. A framework for geometric analysis of vascular structures: application to cerebral aneurysms. *IEEE Trans Med Imaging*, 28(8):1141–1155, 2009.
- [QK01] F. K. H. Quek and C. Kirbas. Vessel extraction in medical images by wave-propagation and traceback. *IEEE Trans Med Imaging*, 20(2):117–131, 2001.

- [QTUM11] Y. Qian, H. Takao, M. Umezu, and Y. Murayama. Risk analysis of unruptured aneurysms using computational fluid dynamics technology: Preliminary results. *Am J Neuroradiol*, 32(10):1948–1955, 2011.
- [RB10] V.L. Rayz and S.A. Berger. Computational modeling of vascular hemodynamics. In S. De, editor, *Computational Modeling in Biomechanics*, pages 171–206. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2010.
- [RBAB⁺08] V. L. Rayz, L. Boussel, G. Acevedo-Bolton, A. J. Martin, W. L. Young, M. T. Lawton, R. Higashida, and D. Saloner. Numerical simulations of flow in cerebral aneurysms: Comparison of CFD results and in vivo MRI measurements. *J Biomech Eng*, 130(5):051011, 2008.
- [RBN⁺13] C. Roloff, R. Bordas, R. Nickl, Z. Matrai, N. Szaszak, S. Szilard, and D. Thevenin. Investigation of the velocity field in a full-scale model of a cerebral aneurysm. *Int J Heat Fluid Fl*, 43:212–219, 2013.
- [RDAvG98] G. J. E. Rinkel, M. Djibuti, A. Algra, and J. van Gijn. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms - A systematic review. *Stroke*, 29(1):251–256, 1998.
- [RHPS94] J. Rinne, J. Hernesniemi, M. Puranen, and T. Saari. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: Prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery*, 35(5):803–838, 1994.
- [RMB⁺12] M. Raschi, F. Mut, G. Byrne, C. M. Putman, S. Tateshima, F. Vinuela, T. Tanoue, K. Tanishita, and J. R. Cebal. CFD and PIV analysis of hemodynamics in a growing intracranial aneurysm. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 28(2):214–228, 2012.
- [RSK08] A.M. Robertson, A. Sequeira, and M. Kameneva. Blood rheology. In G.P. Galdi, R. Rannacher, A.M. Robertson, and S. Turek, editors, *Hemodynamical Flows: Modeling, Analysis and Simulation*, pages 63–120. Oberwolfach Seminars, 2008.
- [Sch97] J. Schöberl. Netgen: an advancing front 2D/3D-mesh generator based on abstract rules. *Comput Visual Sci*, 1(1):41–52, 1997.
- [Sch06] M. Schäfer. *Computational engineering - Introduction to numerical methods*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2006.
- [Sch07] R. Schwarze. Numerische Thermofluidodynamik II. Technische Universität Bergakademie Freiberg, 2007.
- [Seq14] SequentMedical. Web portfolio. <http://www.sequentmedical.com/>, 2014.
- [SFvO⁺12] J. J. Schneiders, S. P. Ferns, P. van Ooij, M. Siebes, A. J. Nederveen, R. van den Berg, J. van Lieshout, G. Jansen, E. vanBavel, and C. B. Majoie. Comparison of phase-contrast MR imaging and endovascular sonography for intracranial blood flow velocity measurements. *Am J Neuroradiol*, 33(9):1786–1790, 2012.

- [SHF⁺13] D. A. Steinman, Y. Hoi, P. Fahy, L. Morris, M. T. Walsh, N. Aristokleous, A. S. Anayiotos, Y. Papaharilaou, A. Arzani, S. C. Shadden, P. Berg, G. Janiga, J. Bols, P. Segers, N. W. Bressloff, M. Cibis, F. H. Gijzen, S. Cito, J. Pallares, L. D. Browne, J. A. Costelloe, A. G. Lynch, J. Degroote, J. Vierendeels, W. Fu, A. Qiao, S. Hodis, D. F. Kallmes, H. Kalsi, Q. Long, V. O. Kheyfets, E. A. Finol, K. Kono, A. M. Malek, A. Lauric, P. G. Menon, K. Pekkan, M. Esmaily Moghadam, A. L. Marsden, M. Oshima, K. Katagiri, V. Peiffer, Y. Mohamied, S. J. Sherwin, J. Schaller, L. Goubergrits, G. Usera, M. Mendina, K. Valen-Sendstad, D. F. Habets, J. Xiang, H. Meng, Y. Yu, G. E. Karniadakis, N. Shaffer, and F. Loth. Variability of computational fluid dynamics solutions for pressure and flow in a giant aneurysm: The ASME 2012 summer bioengineering conference CFD challenge. *J Biomech Eng*, 135(2):021016, 2013.
- [SJ07] G. Sakas and M. Jähne. Bildgebende Verfahren in der Medizin und medizinische Bildverarbeitung. Vorlesungsmaterial TU Darmstadt, 7 2007.
- [SLA⁺14] T. Struffert, S. Lang, E. Adamek, T. Engelhorn, C. M. Strother, and A. Doerfler. Angiographic C-arm CT visualization of the Woven EndoBridge cerebral aneurysm embolization device (WEB): First experience in an animal aneurysm model. *Clin Neuroradiol*, 24(1):43–49, 2014.
- [SLRL02] J. S. Suri, K. Liu, L. Reden, and S. Laxminarayan. A review on MR vascular image processing algorithms: Acquisition and prefiltering: Part I. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 6(4):324–337, 2002.
- [SMRYD⁺06] D. San Millan Ruiz, H. Yilmaz, A. R. Dehdashti, A. Alimenti, N. de Tribolet, and D. A. Rüfenacht. The perianeurysmal environment: Influence on saccular aneurysm shape and rupture. *Am J Neuroradiol*, 27(3):504–512, 2006.
- [SNB⁺08] C. Schumann, M. Neugebauer, R. Bade, B. Preim, and H.-O. Peitgen. Implicit vessel surface reconstruction for visualization and CFD simulation. *Int J Comput Ass Rad*, 2(5):275–286, 2008.
- [SNN⁺13] S. Sugiyama, K. Niizuma, T. Nakayama, H. Shimizu, H. Endo, T. Inoue, M. Fujimura, M. Ohta, A. Takahashi, and T. Tominaga. Relative residence time prolongation in intracranial aneurysms: A possible association with atherosclerosis. *Neurosurgery*, 73(5):767–776, 2013.
- [Son10] S. Sonntag. Numerische Simulation des Blutflusses an insuffizienten Mitralklappen. Master’s thesis, Technische Universität München - Fakultät für Mathematik, 2010.
- [SOT⁺04] M. Shojima, M. Oshima, K. Takagi, R. Torii, M. Hayakawa, K. Katada, A. Morita, and T. Kirino. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: Computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*, 35(11):2500–2505, 2004.

- [SPC09] D. M. Sforza, C. M. Putman, and J. R. Cebral. Hemodynamics of cerebral aneurysms. *Annu Rev Fluid Mech*, 41:91–107, 2009.
- [SPS⁺10] D. M. Sforza, C. M. Putman, E. Scrivano, P. Lylyk, and J. R. Cebral. Blood-flow characteristics in a terminal basilar tip aneurysm prior to its fatal rupture. *Am J Neuroradiol*, 31(6):1127–1131, 2010.
- [SRF⁺08] A. F. Stalder, M. F. Russe, A. Frydrychowicz, J. Bock, J. Hennig, and M. Markl. Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: Optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magn Reson Med*, 60(5):1218–1231, 2008.
- [Ste89] W.E. Stehbens. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg*, 70(6):823–831, 1989.
- [Sun12] Q. Sun. *Quantitative validation of CFD simulations of blood flow in cerebral aneurysms: in-vitro and in-vivo investigations*. PhD thesis, RWTH Aachen University, 2012.
- [SVM⁺13] J. J. Schneiders, E. VanBavel, C. B. Majoie, S. P. Ferns, and R. van den Berg. A flow-diverting stent is not a pressure-diverting stent. *Am J Neuroradiol*, 34(1):E1–4, 2013.
- [TCS⁺10] S. Tateshima, A. Chien, J. Sayre, J. Cebral, and F. Vinuela. The effect of aneurysm geometry on the intra-aneurysmal flow condition. *Neuroradiology*, 52(12):1135–1141, 2010.
- [TDS⁺14] L. Taelman, J. Degroote, A. Swillens, J. Vierendeels, and P. Segers. Fluid-structure interaction simulation of pulse propagation in arteries: Numerical pitfalls and hemodynamic impact of a local stiffening. *Int J Eng Sci*, 77:1–13, 2014.
- [Tem01] R. Temam. *Navier-Stokes Equations: Theory and Numerical Analysis*. American Mathematical Society, Providence, Rhode Island, 2001.
- [TMO⁺12] H. Takao, Y. Murayama, S. Otsuka, Y. Qian, A. Mohamed, S. Masuda, M. Yamamoto, and T. Abe. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke*, 43(5):1436–1439, 2012.
- [Top14] Top500. Tianhe-2 (milkyway-2). <http://top500.org/system/177999>, 31.03.2014.
- [TRAv96] L. L. Teunissen, G. J. E. Rinkel, A. Algra, and J. vanGijn. Risk factors for subarachnoid hemorrhage - a systematic review. *Stroke*, 27(3):544–549, 1996.
- [TS10] C. A. Taylor and D. A. Steinman. Image-based modeling of blood flow and vessel wall dynamics: Applications, methods and future directions. *Ann Biomed Eng*, 38(3):1188–1203, 2010.

- [TYF07] C. Tropea, A. L. Yarin, and J. F. Foss. *Handbook of experimental fluid mechanics*. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- [VBI⁺13] A. Valencia, P. Burdiles, M. Ignat, J. Mura, E. Bravo, R. Rivera, and J. Sordo. Fluid structural analysis of human cerebral aneurysm using their own wall mechanical properties. *Comput Math Methods Med*, 2013:Article ID 293128, 18 pages, 2013.
- [VCFJT06] I. E. Vignon-Clementel, C. A. Figueroa, K. E. Jansen, and C. A. Taylor. Outflow boundary conditions for three-dimensional finite element modeling of blood flow and pressure in arteries. *Comput Methods Appl Mech Eng*, 195(29-32):3776–3796, 2006.
- [vGvD82] J. van Gijn and K. J. van Dongen. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology*, 23(3):153–156, 1982.
- [Vil14] Chr. Vilsbeck. Sse-performance: Linpack 64 bit. <http://www.tecchannel.de/>, 31.03.2014.
- [VLR⁺08] A. Valencia, D. Ledermann, R. Rivera, E. Bravo, and M. Galvez. Blood flow dynamics and fluid-structure interaction in patient-specific bifurcating cerebral aneurysms. *Int J Numer Meth Fl*, 58(10):1081–1100, 2008.
- [VMM05] R. R. Vindlacheruvu, A. D. Mendelow, and P. Mitchell. Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(2):234–239, 2005.
- [VRHV95] N. Vanderwee, G. J. E. Rinkel, D. Hasan, and J. Vangijn. Detection of subarachnoid hemorrhage on early CT - Is lumbar puncture still needed after a negative scan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(3):357–359, 1995.
- [vRSdG⁺08] W. J. van Rooij, M. E. Sprengers, A. de Gast, J. P. P. Peluso, and M. Sluzewski. 3D rotational angiography: The new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 29(5):976–979, 2008.
- [VSMM⁺11] K. Valen-Sendstad, K. A. Mardal, M. Mortensen, B. A. Reif, and H. P. Langtangen. Direct numerical simulation of transitional flow in a patient-specific intracranial aneurysm. *J Biomech*, 44(16):2826–2832, 2011.
- [VSS14] K. Valen-Sendstad and D. A. Steinman. Mind the gap: Impact of computational fluid dynamics solution strategy on prediction of intracranial aneurysm hemodynamics and rupture status indicators. *Am J Neuroradiol*, 35(3):536–543, 2014.
- [WAB⁺83] H. R. Winn, W. S. Almaani, S. L. Berga, J. A. Jane, and A. E. Richardson. The long-term outcome in patients with multiple aneurysms. Incidence of late hemorrhage and implications for treatment of incidental aneurysms. *J Neurosurg*, 59(4):642–651, 1983.

- [WAK⁺03] B. Weir, C. Amidei, G. Kongable, J.M. Findlay, N.F. Kassell, J. Kelly, L. Dai, and T.G. Karrison. The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms. *J Neurosurg*, 99(3):447–451, 2003.
- [WDF10] I. Wanke, A. Dörfler, and M. Forsting. Intracranial aneurysms. In A.L. Baert, M. Knauth, and K. Sartor, editors, *Intracranial vascular malformations and aneurysms: From diagnostic work-up to endovascular therapy*, pages 167–283. Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [WKK⁺98] B.K. Weir, G.L. Kongable, N.F. Kassell, J.R. Schultz, L.L. Truskowski, and A. Sigrest. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: A report of the cooperative aneurysm study. *J Neurosurg*, 89(3):405–411, 1998.
- [WKN⁺11] G. K. C. Wong, M. C. L. Kwan, R. Y. T. Ng, S. C. H. Yu, and W. S. Poon. Flow diverters for treatment of intracranial aneurysms: Current status and ongoing clinical trials. *J Clin Neurosci*, 18(6):737–740, 2011.
- [WKPF07a] R. C. Wallace, J. P. Karis, S. Partovi, and D. Fiorella. Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, Part I: MR angiographic follow-up of coiled aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 28(6):1001–1008, 2007.
- [WKPF07b] R. C. Wallace, J. P. Karis, S. Partovi, and D. Fiorella. Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, Part II: CT angiographic follow-up of surgically clipped aneurysms. *Am J Neuroradiol*, 28(7):1207–1212, 2007.
- [Wom55] J.R. Womersley. Oscillatory motion of a viscous liquid in a thin-walled elastic tube I: The linear approximation for long waves. *Philosophical Magazine*, 46:199–221, 1955.
- [Woo64] E. H. Wood. Angiographic identification of the ruptured lesion in patients with multiple cerebral aneurysms. *J Neurosurg*, 21:182–198, 1964.
- [WPN⁺11] B. P. Walcott, J. M. Pisapia, B. V. Nahed, K. T. Kahle, and C. S. Ogilvy. Early experience with flow diverting endoluminal stents for the treatment of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci*, 18(7):891–894, 2011.
- [WTK⁺11] G. K. C. Wong, H. B. Tan, M. C. L. Kwan, R. Y. T. Ng, S. C. H. Yu, X. L. Zhu, and W. S. Poon. Evolution of intracranial aneurysm treatment: From hunterian ligation to the flow diverter. *Surgical Practice*, 15(1):16–20, 2011.
- [WUC⁺03] M. Wintermark, A. Uske, M. Chalaron, L. Regli, P. Maeder, R. Meuli, P. Schnyder, and S. Binaghi. Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: A comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *J Neurosurg*, 98(4):828–836, 2003.
- [WW00] J. M. Wardlaw and P. M. White. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*, 123 (Pt 2):205–221, 2000.

- [WWH⁺03] D. O. Wiebers, J. P. Whisnant, 3rd Huston, J., I. Meissner, Jr. Brown, R. D., D. G. Piepgras, G. S. Forbes, K. Thielen, D. Nichols, W. M. O'Fallon, J. Peacock, L. Jaeger, N. F. Kassell, G. L. Kongable-Beckman, and J. C. Torner. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 362(9378):103–110, 2003.
- [WWL⁺10] J. H. Wu, M. Q. Wei, Y. H. Li, X. Ma, F. C. Jia, and Q. M. Hu. Scale-adaptive surface modeling of vascular structures. *Biomed Eng Online*, 9(75):10.1186, 2010.
- [XNT⁺11] J. P. Xiang, S. K. Natarajan, M. Tremmel, D. Ma, J. Mocco, L. N. Hopkins, A. H. Siddiqui, E. I. Levy, and H. Meng. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*, 42(1):144–152, 2011.
- [XTK⁺12] J. P. Xiang, M. Tremmel, J. Kolega, E. I. Levy, S. K. Natarajan, and H. Meng. Newtonian viscosity model could overestimate wall shear stress in intracranial aneurysm domes and underestimate rupture risk. *J Neurointerv Surg*, 4(5):10.1136, 2012.
- [XTSM13] J. Xiang, V. M. Tutino, K. V. Snyder, and H. Meng. CFD: Computational fluid dynamics or confounding factor dissemination? The role of hemodynamics in intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Am J Neuroradiol*, 35(10):1849–1857, 2013.
- [YR03] J. Yi and J. B. Ra. A locally adaptive region growing algorithm for vascular segmentation. *Int J Imag Syst Tech*, 13(4):208–214, 2003.
- [YZvA90] G. Yong-Zhong and H.A. van Alphen. Pathogenesis and histo-pathology of saccular aneurysms: Review of the literature. *Neurol Res*, 12(4):249–255, 1990.
- [ZMC⁺11] Y. Zhang, S. Q. Mu, J. L. Chen, S. Z. Wang, H. Y. Li, H. Y. Yu, F. Jiang, and X. J. Yang. Hemodynamic analysis of intracranial aneurysms with daughter blebs. *Eur Neurol*, 66(6):359–367, 2011.

Eigene Publikationen

Journalartikel

2014

- **Berg, P.**, Roloff, G., Beuing, O., Sugiyama, S., Aristokleous, N., Anayiotos, A.S., Ashton, N., Revell, A., Bressloff, N.W., Brown, A.G., Chung, B.J., Cebal, J.R., Coppelli, G., Fu, W., Qiao, A., Geers, A.J., Hodis, S., Dragomir-Daescu, D., Nordahl, E., Khan, M.O., Valen-Sendstad, K., Kono, K., Meng, H., Xiang, J., Menon, P.G., Albal, P.G., Mierka, O., Münster, R., Morales, H.G., Bonnefous, O., Osman, J., Goubergrits, L., Pallares, J., Cito, S., Passalacqua, A., Piskin, S., Pekkan, K., Rammalho, S., Marques, N., Sanchi, S., Schumacher, K.R., Sturgeon, J., Svihlova, H., Hron, J., Usera, G., Mendina, M., Janiga, G., Steinman, D.A., The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013 - Phase II: Variability of Hemodynamic Simulations in Two Intracranial Aneurysms, *Journal of Biomechanical Engineering*, submitted
- Janiga, G., **Berg, P.**, Sugiyama, S., Kono, K., and Steinman, D. A., The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013 - Phase I: Prediction of Rupture Status in Intracranial Aneurysms, *American Journal of Neuroradiology*, 10/2014, in press.
- **Berg, P.**, Stucht, D., Janiga, G., Beuing, O., Speck, O., Thévenin, D., Cerebral Blood Flow in a Healthy Circle of Willis and Two Intracranial Aneurysms: Computational Fluid Dynamics Versus 4D Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging, *Journal of Biomechanical Engineering*, 136(4):041003. doi: 10.1115/1.4026108, 04/2014.

2013

- Neugebauer, M., Lawonn, K., Beuing, O., **Berg, P.**, Janiga, G., Preim, B., AmniVis - A System for Qualitative Exploration of Near-Wall Hemodynamics in Cerebral Aneurysms, *Computer Graphics Forum*, 32(3), 251-260, 06/2013
- Janiga, G., **Berg, P.**, Beuing, O., Neugebauer, M., Gasteiger, R., Preim, B., Rose, G., Skalej, M., Thévenin, D., Recommendations for Accurate Numerical Blood Flow Simulations of Stented Intracranial Aneurysms, *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*, 58(3), 303-314, 05/2013
- **Berg, P.**, Janiga, G., Beuing, O., Neugebauer, M., Thévenin, D., Hemodynamics in Multiple Intracranial Aneurysms: The Role of Shear Related to Rupture, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 3(3), 177-181,

05/2013

- Steinman, D.A., Hoi, Y., Fahy, P., Morris, L., Walsh, M.T., Aristokleous, N., Anayiotos, A.S., Papaharilaou, Y., Arzani, A., Shadden, S.C., **Berg, P.**, Janiga, G., Bols, J., Segers, P., Bressloff, N.W., Cibis, M., Gijzen, F.H., Cito, S., Pallarés, J., Browne, L.D., Costelloe, J.A., Lynch, A.G., Degroote, J., Vierendeels, J., Fu, W., Qiao, A., Hodis, S., Kallmes, D.F., Kalsi, H., Long, Q., Kheyfets, V.O., Finol, E.A., Kono, K., Malek, A.M., Lauric, A., Menon, P.G., Pekkan, K., Moghadam, M.E., Marsden, A.L., Oshima, M., Katagiri, K., Peiffer, V., Mohamied, Y., Sherwin, S.J., Schaller, J., Goubergrits, L., Usera, G., Mendina, M., Valen-Sendstad, K., Habets, D.F., Xiang, J., Meng, H., Yu, Y., Karniadakis, G.E., Shaffer, N., and Loth, F., Variability of Computational Fluid Dynamics solutions for pressure and flow in a giant aneurysm: The ASME 2012 Summer Bioengineering Conference CFD Challenge, Journal of Biomechanical Engineering. 135(2), 021015 (13 pages), 02/2013

Konferenzbeiträge

Artikel

2014

- **Berg, P.**, Roloff, C., Janiga, G., Thévenin, D., Vergleich zwischen hämodynamischer Simulation und optischer Lasermessung des Blutflusses in zwei zerebralen Aneurysmen, In: 17. IFF-Wissenschaftstage "Digitales Engineering zum Planen, Testen und Betreiben technischer Systeme", (M. Schenk, Ed.), Magdeburg, Germany, ISSN 2196-7598, 129-133, 06/2014
- **Berg, P.**, Baumgarten, K., Geist, S., Stucht, D., Speck, O., Janiga, G., Relative Pressure Field Computation in Human Arteries Based on 4D Phase-Contrast MRI Velocities, In: IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging, Beijing, China, ISBN 978-1-4673-1961-4/14, 417-420, 04/2014
- Roloff, C., **Berg, P.**, Bendicks, C., Zähringer, K., Janiga, G., Thévenin, D., Flow investigation inside a cerebral giant aneurysm, In: 17th International Symposium on Applications of Laser Techniques to Fluid Mechanics, Lisbon, Portugal, 330/1-8, 07/2014

2013

- **Berg, P.**, Abdelsamie, A., Yu, H., Janiga, G., Thévenin, D., Multi-phase blood flow

modeling in intracranial aneurysms considering possible transition to turbulence. In: 8th International Symposium on Turbulence and Shear Flow Phenomena, Poitiers, France, BIOE1-6, 08/2013

- **Berg, P.**, Stucht, D., Janiga, G., Speck, O., Thévenin, D., CFD versus MRI - Validierung der Hämodynamik in intrakraniellen Aneurysmen, In: 16. IFF-Wissenschaftstage "Digitales Engineering zum Planen, Testen und Betreiben technischer Systeme", (M. Schenk, Ed.), Magdeburg, Germany, 123-129, 06/2013

2012

- **Berg, P.**, Janiga, G., Thévenin, D., Detailed Comparison of Numerical Flow Predictions in Cerebral Aneurysms Using Different CFD Software, In: Conference on Modelling Fluid Flow (the 15th International Conference on Fluid Flow Technologies), (Vad, J., Ed.), Budapest, Hungary, ISBN 978-963-08-4588-5, 128-135, 09/2012
- **Berg, P.**, Janiga, G., Thévenin, D., CFD Challenge: Detaillierter Vergleich numerischer Flussvorhersagen in zerebralen Aneurysmen unter Verwendung verschiedener CFD Software, In: 15. IFF-Wissenschaftstage "Digitales Engineering zum Planen, Testen und Betreiben technischer Systeme", (M. Schenk, Ed.), Magdeburg, Germany, 320-327, 06/2012
- **Berg, P.**, Beuing, O., Janiga, G., Neugebauer, M., Skalej, M., Thévenin, D., Characterization of the Ruptured Site in Intracranial Aneurysms Based on CFD Computations, In: Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering (CMBBE), Berlin, Germany, 339-344, 04/2012

2011

- **Berg, P.**, Janiga, G., Thévenin, D., Investigation of The Unsteady Blood Flow In Cerebral Aneurysms With Stent Using The Open-source Software OpenFOAM®, In: Open Source CFD International Conference (OSCIC), Chantilly, France, 1-8, 11/2011
- **Berg, P.**, Janiga, G., Thévenin, D., Instationäre Strömungssimulationen und Auswertung von Blutströmungen in zerebralen Aneurysmen mit Stent, In: Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC), Magdeburg, Germany, ISBN 978-3-940961-59-4, 91-94, 09/2011

Abstracts

2014

- **Berg, P.**, Abdelsamie, A., Janiga, G., Thévenin, D., Large Eddy Simulation in intracranial aneurysms: should transition be considered in numerical modeling? In: 6th European Conference on Computational Fluid Dynamics (ECFD VI), Barcelona, Spain, 07/2014
- **Berg, P.**, Daróczy, L., Beuing, O., Skalej, M., Thévenin, D., Janiga, G.: CFD-based investigation of various flow diverter stent compressions in a patient-specific giant aneurysm In: Interdisciplinary Cerebrovascular Symposium 2014, Zurich, Switzerland, 06/2014

2013

- **Berg, P.**, Janiga, G., Beuing, O., Rössl, C. and Thévenin, D.: Virtual Intracranial Stenting: How does stent porosity influence hemodynamics? In: 12th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutics Neuroradiology, Buenos Aires, Argentina, *Interventional Neuroradiology* 19 (Suppl. 1): 191, 2013
- **Berg, P.**, Janiga, G., Gasteiger, R., Beuing, O. and Thévenin, D.: Rupture prediction in intracranial aneurysms - Advanced flow structure detection at known rupture sites. In: 12th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutics Neuroradiology, Buenos Aires, Argentina, *Interventional Neuroradiology* 19 (Suppl. 1): 190, 2013
- Janiga, G., **Berg, P.**, Beuing, O., Skalej, M. and Thévenin, D.: Computational hemodynamics in a patient-specific aneurysm treated with Web-Device. In: 12th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutics Neuroradiology, Buenos Aires, Argentina, *Interventional Neuroradiology* 19 (Suppl. 1): 150, 2013
- Janiga, G., **Berg, P.** and Thévenin, D.: Report on the Computational Fluid Dynamics Challenge 2013 for rupture-prediction in intracranial aneurysms". In: 12th Congress of the World Federation of Interventional and Therapeutics Neuroradiology, Buenos Aires, Argentina, *Interventional Neuroradiology* 19 (Suppl. 1): 191, 2013
- **Berg, P.**, Janiga, G., Stucht, D., Speck, O., Thévenin, D., Validation of Cerebral Blood Flow in Intracranial Aneurysms: CFD versus 7-Tesla PC-MRI, ASME 2013 Summer Bioengineering Conference, Sunriver, Oregon, USA, SBC2013-14289, pp.

V01AT04A007; 2 pages, doi:10.1115/SBC2013-14289, 06/2013

- **Berg, P.**, Abdelsamie, A., Yu, H., Janiga, G., Thévenin, D., Multi-Phase Blood Flow Modeling in Intracranial Aneurysms Considering Possible Transition to Turbulence, ASME 2013 Summer Bioengineering Conference, Sunriver, Oregon, USA, SBC2013-14240, pp. V01AT04A005; 2 pages, doi:10.1115/SBC2013-14240, 06/2013

2012

- Janiga, G., Beuing, O., Neugebauer, M., **Berg, P.**, Thévenin, D. and Skalej, M.: Oscillatory flow behavior and rupture prediction for intracranial aneurysms. In: IntraCranial Stent Meeting ICS12, Madison, Wisconsin, 1 page, 10/2012
- Janiga, G., Stucht, D., Gasteiger, R., **Berg, P.**, Speck, O. and Thévenin, D.: Characterization of intracranial hemodynamics using 7 Tesla 4D PC-MRI measurements and CFD. In: IntraCranial Stent Meeting ICS12, Madison, Wisconsin, 1 page, 10/2012
- **Berg, P.**, Janiga, G., Thévenin, D., CFD Challenge: Solutions Using The Commercial Solver Fluent® And The Open Source Solver OpenFOAM®, In: ASME Summer Bioengineering Conference (SBC), Farjado, Puerto Rico, USA, SBC2012-80168, pp. 115-116; 2 pages, doi:10.1115/SBC2012-80168, 06/2012

Posterpräsentationen

2014

- **Berg, P.**, Baumgarten, K., Geist, S., Stucht, D., Speck, O., Janiga, G., Relative Pressure Field Computation in Human Arteries Based on 4D Phase-Contrast MRI Velocities, In: 11th International Symposium on Biomedical Imaging, Beijing, China, poster presentation, 04/2014

2013

- **Berg, P.**, Janiga, G., Stucht, D., Speck, O., Thévenin, D., Validation of Cerebral Blood Flow in Intracranial Aneurysms: CFD versus 7-Tesla PC-MRI, ASME 2013 Summer Bioengineering Conference, Sunriver, Oregon, USA, P209, 06/2013
- **Berg, P.**, Abdelsamie, A., Yu, H., Janiga, G., Thévenin, D., Multi-Phase Blood Flow Modeling in Intracranial Aneurysms Considering Possible Transition to Tur-

bulence, ASME 2013 Summer Bioengineering Conference, Sunriver, Oregon, USA, P224, 06/2013

- **Berg, P.**, Janiga, G., Stucht, D., Gasteiger, R., Speck, O., Thévenin, D., Can Computational Fluid Dynamics Predict the Intracranial Blood Flow in the Circle of Willis? A Comparison with Magnetic Resonance Imaging, The 8th international symposium on Biomechanics in Vascular Biology and Cardiovascular Disease, Rotterdam, The Netherlands, P24, 04/2013
- **Berg, P.**, Janiga, G., Beuing, O., Thévenin, D., Evaluation of hemodynamic parameters before and after bleb formation in intracranial aneurysms using computational fluid dynamics, The 8th international symposium on Biomechanics in Vascular Biology and Cardiovascular Disease, Rotterdam, The Netherlands, P25, 04/2013

2012

- **Berg, P.**, Janiga, G., Thévenin, D., OpenFOAM® in Medical Engineering: A Comparison with Commercial CFD Software, 7th OpenFOAM® Workshop, Darmstadt, Germany, poster presentation, 06/2012

Preise und Auszeichnungen

- DAAD Travel Scholarship, 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Beijing, China, 04/2014
- Excellent Paper Award, 5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Technology (ICBBT), Macau, China, 03/2013
- DAAD Travel Scholarship, 5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Technology (ICBBT), Macau, China, 03/2013
- DELSYS Best Paper Award, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering (CMBBE), Berlin, Germany, 04/2012
- Best Paper Award - 3rd prize, Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC), Magdeburg, Germany, 09/2011

Betreute Arbeiten

Bachelorarbeiten

- Gerloff, C., Identifikation eines geeigneten Verfahrens zur Modellierung einer Thrombosebildung in intrakraniellen Aneurysmen, Bachelor's Thesis LSS-B06/14, Lehrstuhl für Strömungsmechanik und Strömungstechnik, Univ. of Magdeburg 'Otto von Guericke', (2015).
- Kasper, R., Numerische Simulation der Aerodynamik eines Hotelgebäudes, Bachelor's Thesis LSS-B04/12, Lehrstuhl für Strömungsmechanik und Strömungstechnik, Univ. of Magdeburg 'Otto von Guericke', (2012).

Masterarbeiten

- Voß, S., Untersuchung des Einflusses von Fluid-Struktur-Interaktionen auf die Hämodynamik intrakranieller Aneurysmen, Master's Thesis LSS-M04/14, Lehrstuhl für Strömungsmechanik und Strömungstechnik, Univ. of Magdeburg 'Otto von Guericke', (2015).
- Zschörner, C., Berechnung instationärer Druckfelder im menschlichen Gefäßsystem auf Basis gemessener PC-MRI Geschwindigkeiten, Diplomarbeit LSS-D01/14, Lehrstuhl für Strömungsmechanik und Strömungstechnik, Univ. of Magdeburg 'Otto von Guericke', (2014).

Glossar

Abdomen	Bereich des Menschen zwischen Brustkorb und Hüfte
Aneurysma	örtliche permanente Erweiterung von Blutgefäßen, die zu einer Ruptur und somit einer inneren Verblutung führen kann
Arteria basilaris	Schlagader zur Versorgung des Kreislaufs im Gehirn mit sauerstoffreichem Blut
Arteria carotis	Halsschlagader
Bifurkation	Verzweigung von Blutgefäßen
Circulus Willisi	Arterienring an der Gehirnbasis
Endothel	Zellschicht der inneren Gefäßwand, die u.a. der Regulierung des Stoffaustauschs und des Gefäßwandtonus dient
Endovaskulär	im Inneren eines Gefäßes
Erythrozyten	rote Blutkörperchen, deren Funktion im Sauerstofftransport besteht
Hämatokrit	Anteil aller zellulären Bestandteile im Blut (davon ca. 96% Erythrozyten)
Hämostase	Stillstand einer Blutung
Hydrocephalus	Erweiterung der mit Liquor gefüllten Flüssigkeitsräume des Gehirns
Intrakraniell	im Schädelinneren
Ischämie	unterversorgte Gefäßdurchblutung
Kollagen	Bindegewebsprotein
Leukozyten	weiße Blutkörperchen, die hauptsächlich zur Abwehr von Krankheitserregern dienen
Liquor	Körperflüssigkeit im zentralen Nervensystem (Rückenmark und Gehirn)
Lumen	Innendurchmesser eines Blutgefäßes
Subarachnoidalblutung	Blutaustritt in die äußeren Liquorräume

Tunica adventitia	äußere Schicht der Arterienwand, dessen Funktion in der Fixierung des Blutgefäßes in seiner Umgebung besteht
Tunica intima	innere Schicht der Arterienwand, die über eine Endothelschicht direkten Kontakt zum Blut besitzt und die Interaktion zwischen Blut und Gewebe steuert
Tunica media	mittlere Schicht der Arterienwand, die aus glatten Muskelzellen und elastischen Fasern besteht und zur Regulierung des Gefäßdurchmessers dient
Thrombozyten	Blutplättchen; unterstützen die Blutgerinnung bei Verletzungen durch Adhäsion und Aggregation
Vasa vasorum	kleine Blutgefäße, die sich an der äußeren Wand größerer Gefäße befinden und die tunica adventitia versorgen.
Vasospasmus	aktive Gefäßverengung aufgrund von einer Reizung des betroffenen Gefäßbereichs
Zerebral	das Gehirn betreffend

Verwendete Zeichen und Abkürzungen

Formelzeichen	Einheit	Bedeutung
\mathbb{A}	$[-]$	Matrixdarstellung
A_o	$[m^2]$	Querschnittsfläche des Ostiums
A_{in}	$[m^2]$	Einströmfläche des Ostiums
AWSS	$[Pa]$	zeitlich gemittelte Wandschubspannung
AWSSG	$[\frac{Pa}{m}]$	zeitlich gemittelter Wandschubspannungsgradient
\mathbf{b}	$[-]$	Vektor mit unabhängigen Werten
b	$[m]$	Breite
B_0	$[T]$	Magnetische Flussdichte
Co	$[-]$	Courant-Friedrich-Lewy-Zahl
E	$[-]$	Mittelpunkt eines Nachbar-KV
g	$[\frac{m}{s^2}]$	Erdbeschleunigung
h	$[m]$	Höhe
i	$[-]$	imaginäre Einheit
ICI	$[-]$	Inflow concentration index
\mathbf{I}	$[-]$	Identitätsmatrix
J_0	$[-]$	Besselsche Funktion
K	$[-]$	Zeitkonstante
\mathbf{m}_{spin}	$[-]$	Magnetisierungsvektor
n	$[-]$	Fließindex, Zählvariable
\mathbf{n}	$[-]$	Elementanzahl
N	$[-]$	Fließindex, Zählvariable
OSI	$[-]$	Oscillatory shear index
p	$[Pa]$	Druck
p_0	$[Pa]$	Atmosphärendruck
P	$[-]$	Mittelpunkt eines KV
Q	$[\frac{l}{min}]$	Volumenstrom
Q_{in}	$[\frac{l}{min}]$	Volumenstrom in das Aneuryma
Q_{inlet}	$[\frac{l}{min}]$	Volumenstrom an der Eintrittsfläche
r	$[m]$	Variable in radialer Richtung
R	$[m]$	Radius
Re	$[-]$	Reynolds-Zahl
S	$[m^2], [-]$	Mantelfläche
t	$[s]$	Zeit
t_R	$[s]$	benötigte Rechenzeit
T	$[s]$	Periodendauer
TOT	$[s]$	Turnover time
U_{max}	$[\frac{m}{s}]$	Maximalgeschwindigkeit
U_z	$[\frac{m}{s}]$	Komponente des Geschwindigkeitsvektors
\mathbf{U}	$[\frac{m}{s}]$	Geschwindigkeitsvektor
V	$[m^3]$	Volumen
V_A	$[m^3]$	Volumen des Aneurysmas
WSS	$[Pa]$	Wandschubspannung
WSSG	$[\frac{Pa}{m}]$	Wandschubspannungsgradient

Formelzeichen	Einheit	Bedeutung
x	[m]	kartesische Koordinate in x -Richtung
\mathbf{x}	[–]	kartesischer Richtungsvektors, Lösungsvektor
y	[m]	kartesische Koordinate in y -Richtung
z	[m]	kartesische Koordinate in z -Richtung
α	[–]	Womersley-Zahl
Δp	[Pa]	Druckdifferenz
Δt	[s]	Zeitschrittweite
Δx	[m]	Gittermaschenweite, Höhendifferenz
γ	[–]	Interpolationsfaktor, Koeffizient
$\dot{\gamma}$	$\left[\frac{1}{s}\right]$	Scherrate
η	$\left[\frac{\text{kg}}{\text{m s}}\right]$	dynamische Viskosität
η_0	$\left[\frac{\text{kg}}{\text{m s}}\right]$	Nullviskosität
η_∞	$\left[\frac{\text{kg}}{\text{m s}}\right]$	obere Grenzviskosität
κ	[–]	Änderungsrate
∇	[–]	Gradient
∇^2	[–]	Laplace Operator
ν	$\left[\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\right]$	kinematische Viskosität
∂	[–]	Differentialoperator
ϕ	[–]	beliebige Variable
Φ	[–]	Funktionswert
ψ	[–]	allgemeine Lösung
ρ	$\left[\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}\right]$	Dichte
$\boldsymbol{\tau}$	$\left[\frac{\text{N}}{\text{m}^2}\right]$	Anisotroper Teil des Spannungstensors
ω	$\left[\frac{1}{\text{s}}\right]$	Eigenkreisfrequenz
$\overline{(\dots)}$	[–]	Mittelung
$(\dots)^\wedge$	[–]	Maximalwert

Abkürzung	Bedeutung
3DRA	Dreidimensionale Rotationsangiographie
ACA	Arteria cerebri anterior
AcomA	Arteria communicans anterior
AphA	Arteria pharyngea ascendens
ASI	Angular Similarity Index
AWSS	Averaged wall shear stress
AWSSG	Averaged wall shear stress gradient
CAD	Computer-Aided Design
CFD	Computational Fluid Dynamics
CFL	Courant-Friedrich-Lewy
CTA	Computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ECA	Arteria carotis externa
EKG	Elektrokardiogramm
FD	Flow Diverter
FDM	Finite-Differenzen-Methode
FEM	Finite-Elemente-Methode
FVM	Finite-Volumen-Methode
ICA	Arteria carotis interna (engl.: internal carotid artery)
ICI	Inflow concentration index
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
IVUS	Intravaskuläre Ultraschall
KV	Kontrollvolumen
MCA	Arteria cerebri media (engl.: middle cerebral artery)
MRA	Magnet-Resonanz-Angiographie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSI	Magnitude Similarity Index
NSG	Navier-Stokes-Gleichungen
OCT	Optische Kohärenztomografie
OPAL	OPTimization Algorithm Library
OSI	Oscillatory shear index
PCA	Arteria cerebri posterior (engl.: posterior cerebral artery)
PC-MRI	Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie
PcomA	Arteria communicans posterior
PED	Pipeline Embolization Device
PISO	Pressure Implicit with Splitting of Operators
PIV	Particle Image Velocimetry

PMMA	Polymethylmethacrylat
RRT	Relative Residence Time
SAB	Subarachnoidalblutung
SIMPLE	Semi-Implicit Method for Pressure-Linked Equations
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
STL	Surface Tessellation Language
ToF	Time-of-Flight
TOT	Turnover time
US	Ultraschall
VISCA	Virtual Stenting for Cerebral Aneurysms
VMTK	Vascular Modeling Tool Kit
WSS	Wall shear stress
WSSG	Wall shear stress gradient

Abbildungsverzeichnis

2.1	Darstellung der intrakraniellen Blutversorgung ausgehend von der <i>Arteria carotis communis</i> (links) und des <i>Circulus arteriosus cerebri</i> (rechts) [Cli11]	8
2.2	Mögliche Verlaufsformen bei der Bildung von zerebralen Aneurysmen (links) [CUR10] und Benennung der geometrischen Komponenten eines exemplarischen Bifurkationsaneurysmas (rechts) [Gas14]	10
2.3	Behandlungsmöglichkeiten zerebraler Aneurysmen: <i>Coiling</i> und <i>Clipping</i> (links) [May10], Unterstützung des <i>Coilings</i> durch den Einsatz von Stents (Mitte) [med10], Verwendung eines <i>Flow Diverters</i> zur Reduzierung des in das Aneurysma eintretenden Blutflusses (rechts) [Con14]	15
3.1	Schematische Darstellung des interdisziplinären Arbeitsablaufs zur Durchführung hämodynamischer Strömungssimulationen.	17
3.2	Illustration des Ablaufs einer digitalen Subtraktionsangiographie: Aufnahme des Maskenbildes (links), Kontrastmittelinjektion mit anschließender Füllungsbildaufnahme (mitte), Subtraktion der Aufnahmen zur Freistellung der kontrastierten Blutgefäße (rechts) [SJ07].	19
3.3	(a) Beispiel eines modernen Computertomographen von Siemens Healthcare (SOMATOM [®] Definition Flash) [Hea14], (b) zweidimensionale CTA-Aufnahme eines intrakraniellen Aneurysmas, (c) dreidimensionale Rekonstruktion der kontrastierten Hirngefäße zur verbesserten Visualisierung [ALW ⁺ 06].	21
3.4	(a) Grundprinzip der Magnetresonanztomographie: Durch Anlegen eines konstanten Magnetfelds richten sich Wasserstoffatomkerne an diesem aus. Eine transversale Magnetisierung führt zu einer Auslenkung, wobei nach dem Abschalten der externen Radiofrequenz charakteristische Relaxationszeiten in Abhängigkeit von der jeweiligen Struktur emittiert werden [HBL12], (b) Schichtaufnahme eines MR-Scans mit hohem Weichteilkontrast und der Darstellung eines intrakraniellen Aneurysmas, (c) Initiale Segmentierung mit hohem Rauschen in den Bilddaten und der Existenz von Verschmelzungs- und Durchspülungsartefakten.	24
3.5	Schematische Darstellung des Prinzips der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie. (a) Bei einem konstanten Magnetfeld B_0 richten sich alle Wasserstoffatomkerne identisch aus. (b) Durch Hinzufügen eines positiven Gradientenfeldes erfolgt eine Phasenverschiebung in Gradientenrichtung, die durch das anschließende negative Gradientenfeld im statischen Gewebe aufgehoben wird, jedoch im strömenden Gebiet entsprechend der Flussgeschwindigkeit verbleibt (c) [LMLG02].	28
3.6	Schematischer Messaufbau zur Messung mittels optischer Laserschnittverfahren (links): (1) Dauerstrichlaser, (2) Streuungslinse, (3) Hochgeschwindigkeitskamera, (4) Phantommodell, (5) Gestell, (6) Aufnahme-Computer, (7) Kontrolleinheit des instationären Signals, (8) Peristaltik- oder Kolbenpumpe, (9) Kunstblutreservoir, (10) Druckmesssensor, (11) Windkessel [RBN ⁺ 13], Kreuzkorrelation basierend auf zwei aufeinanderfolgenden Laserschnittaufnahmen (rechts) [CKC ⁺ 11].	31

3.7	Darstellung möglicher Bildartefakte, die sich aufgrund von Limitationen der bildgebenden Verfahren einstellen können. Der im zweidimensionalen CTA-Schichtbild (a) erkennbare Partialvolumeneffekt führt nach der Segmentierung des Aneurysmas (b) zu einem Verschmelzungsartefakt mit dem distalen Gefäßsegment. Bei unzureichender Kontrastmittelverbreitung (c) kann es zusätzlich zu Durchspülungsartefakten kommen, die in fehlerhaften Rekonstruktionen (d) resultieren. Die Artefakte sind jeweils durch Pfeile gekennzeichnet [Gas14].	32
3.8	Teilschritte bei der teilweise manuellen Nachbearbeitung eines dreidimensionalen Aneurysmamodells: (a) Initiale Oberfläche mit Verschmelzungsartefakten am Aneurysma und an naheliegenden Gefäßen, (b) Freisetzung des Aneurysmas und Entfernung einflussarmer Kleinstgefäße, (c) Subvoxel-Glättung zur Beseitigung unrealistischer Geometrieverläufe, (d) Beschneidung der Ein- und Austrittsbereiche zur Gewährleistung korrekter Randbedingungenanwendungen für die hämodynamische Simulation, (e) Extrusion des Einströmgebiets zur Sicherstellung vollständig entwickelter Geschwindigkeitsprofile.	37
3.9	Zweidimensionale Diskretisierung des Lösungsraumes mit Notation benachbarter Kontrollvolumen [Sch06]	43
3.10	Gittertypen: strukturiert (links), unstrukturiert (rechts) [Sch07]	44
3.11	Interpolationsmethoden: Zentrales Differenzenverfahren (links), Upwind-Verfahren (rechts) [Son10]	47
3.12	Zeitdiskretisierungsverfahren: explizit (links), implizit (rechts) [Lec09]	48
4.1	Patientenspezifische Geometrie der vier untersuchten zerebralen Aneurysmen: (a) MCA, (b) ICA, (c) Challenge1, (d) Challenge2.	58
4.2	Unstrukturiertes Netz 3 mit Prismen (oben) und strukturiertes Netz (unten) für das MCA Aneurysma (Fall 1).	60
4.3	Vergleich zwischen ANSYS Fluent und OpenFOAM: Geschwindigkeitsverteilung für Fall MCA (links), Druckabfall im ICA Aneurysma für vier stationäre Simulationen.	63
4.4	Vergleich zwischen ANSYS Fluent und OpenFOAM: mittlere Geschwindigkeit (oben links), Simulationszeit in Abhängigkeit der Prozessoranzahl für Netz 2 (oben rechts), Turnover Time (unten links), Inflow Concentration Index (unten rechts)	64
4.5	Vergleich zwischen ANSYS Fluent und STAR-CCM+: Isoflächen der Geschwindigkeit für $40 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$ (oben), Geschwindigkeitsdarstellung in zwei orthogonalen Schnittebenen (unten)	65
4.6	Illustration des für den Vergleich verwendeten Volumengitters bestehend aus Polyeder- und Prismaelementen (links), Darstellung der für die quantitative Analysen genutzten Linien in unterschiedlichen Bereichen des durchströmten Gefäßabschnitts.	68

4.7	Gegenüberstellung der numerisch ermittelten Simulationsergebnisse mithilfe von Newtonschen (links) und Nicht-Newtonschen (rechts) Viskositätsmodellannahmen - von oben nach unten: Schichtdarstellung zur Erfassung der sich einstellenden Strömungsstruktur, repräsentative Schnittebene durch das Aneurysma, repräsentative Orthogonalebene, Darstellung der durch die Strömung verursachten Wandschubspannung.	69
4.8	Quantitative Gegenüberstellung der numerisch ermittelten Geschwindigkeitsmagnitude mithilfe von Newtonschen und Nicht-Newtonschen (Carreau-Yasuda) Viskositätsmodellannahmen.	70
4.9	Gefäßmittellinien und orthogonale Schnittebenen wurden verwendet, um die zyklusgemittelten und spitzensystolischen Blutflussvorhersagen aller Gruppen zu vergleichen: Challenge1 (links), Challenge2 (rechts).	73
4.10	Zyklusgemittelte (links) und spitzensystolische (rechts) Geschwindigkeitsmagnitude entlang der bereitgestellten Gefäßmittellinien für Fall Challenge1 (oben) und Challenge2 (unten). Von der Mehrheit abweichende Lösungen sind in grau dargestellt.	74
4.11	Repräsentative Darstellung der zyklusgemittelten Druckverläufe entlang der bereitgestellten Gefäßmittellinien für Fall Challenge1 (links) und Challenge2 (rechts). Von der Mehrheit abweichende Lösungen sind in grau dargestellt.	74
4.12	Vergleich der spitzensystolischen Geschwindigkeitsverläufe in zwei Schnittebenen durch das Challenge1 Aneurysma: Ebene A (oben), Ebene B (unten)	76
4.13	Vergleich der spitzensystolischen Geschwindigkeitsverläufe in zwei Schnittebenen durch das Challenge2 Aneurysma: Ebene A (oben), Ebene B (unten)	77
4.14	Vergleich zwischen stationärer und instationär gemittelter Lösung: Wandschubspannung für Fall MCA (oben), Druckabfall im ICA Aneurysma bei mittlerer (unten links) und spitzensystolischer Strömung (unten rechts). . .	81
5.1	Darstellung der Gefäßrekonstruktionen auf Basis der im Patienten akquirierten Bilddaten. Fall 1 - terminales Aneurysma (links), Fall 2 - laterales Riesenaneurysma (rechts).	87
5.2	Darstellung der gefertigten Silikonmodelle der untersuchten Gefäßbereiche, die nach der Brechungsindexanpassung des transparenten Blutsubstituts für die Charakterisierung des im Aneurysma auftretenden Strömungsverhaltens dienen: Fall 1 (links oben); Fall 2 (rechts oben); Exemplarische Illustration des Messverfahrens: fokussiertes High-Speed-Kamera-System, aufgespannter Laserlichtschnitt im Phantommodell, Integration des Silikonblocks im stationären Strömungskreislauf (unten).	89
5.3	Transparente Darstellung der für die Phantommodellproduktion zur Verfügung gestellten Oberflächengeometrien (rot) und der resultierenden Silikonmodelle nach der Vermessung mittels Mikro-CT (blau): Fall 1 (oben), Fall 2 (unten).	90
5.4	Darstellung der für den Vergleich zwischen experimentellen und numerischen Geschwindigkeitsfeldern verwendeten Schnittebenen: Terminales Aneurysma (links), laterales Aneurysma (rechts).	91

5.5	Fall 1 - Vergleich der Geschwindigkeitsfelder zwischen CFD-Simulationen (jeweils links) und PIV-Messungen (jeweils rechts) für drei unterschiedliche Einströmgeschwindigkeiten: Minimale (oben), zeitlich gemittelte (Mitte) und spitzensystolische (unten) Geschwindigkeit des kardialen Zyklus. . . .	93
5.6	Fall 2 - Vergleich der Geschwindigkeitsfelder zwischen CFD-Simulationen (links) und PIV-Messungen (rechts) für eine exemplarische Einströmgeschwindigkeit in drei verschiedenen Schnittebenen: Hals (oben), Zentrum (Mitte) und Dom (unten).	94
5.7	Oberflächenmodelle der untersuchten Fälle: kompletter <i>Circulus arteriosus cerebri</i> des gesunden Probanden (CoW, oben), <i>Arteria communicans anterior</i> Aneurysma (AcomA, unten links), <i>Arteria cerebri media</i> Aneurysma (MCA, unten rechts). Die Rekonstruktion der Oberfläche des gesamten Zirkulationssystems basiert auf der Flussmessung, wohingegen beide Aneurysmen auf Grundlage der präziseren ToF-Sequenz rekonstruiert wurden. Die roten Kreise kennzeichnen die Lage der Aneurysmen im <i>Circulus arteriosus cerebri</i>	99
5.8	Darstellung der Methoden zur qualitativen beziehungsweise quantitativen Analyse: orthogonale Schnittflächen (rot und grün), zufällige verteilte Punktwolke (blau).	101
5.9	Vergleich der spitzensystolischen Geschwindigkeitsprofile an charakteristischen Orten des zerebralen Zirkulationssystems. Die numerischen Ergebnisse (CFD) sind als transparente Profile dargestellt, wohingegen die Flussmessungen (MRI) opak visualisiert werden. Zusätzlich sind an jeder betrachteten Position die Geschwindigkeitsbeträge in der Schnittebene dargestellt (oben - MRI, unten - CFD). Die beiden Carotis-Arterien werden der oberen und die Basilaris beziehungsweise die Anterior-Arterie der unteren Skale zugeordnet. Die unterschiedliche Skalierung erfolgt, um eine vergleichbare Profilhöhe zu erhalten.	103
5.10	Vergleich der spitzensystolischen Geschwindigkeitsfelder an ausgewählten orthogonalen Schnittebenen. Oben: <i>Arteria communicans anterior</i> Aneurysma aus Fall AcomA ($t_A = 0,286$ s). Unten: <i>Arteria cerebri media</i> Aneurysma aus Fall MCA ($t_M = 0,074$ s). Die erste und dritte Spalte jedes Falls repräsentiert die CFD-Ergebnisse, wobei die jeweils zweite und vierte Spalte den MRI-Messungen zugeordnet werden kann. Der Zeitpunkt der Spitzensystole im kardialen Zyklus wurde für die höchste Flussrate im Einströmquerschnitt angenommen.	105
5.11	Quantitative Analyse der gemessenen und simulierten dreidimensionalen Geschwindigkeitsfelder. Spalten von links nach rechts: Gesunder CoW zum Zeitpunkt der Systole und Diastole, AcomA und MCA Aneurysma während der Systole. Reihen von oben nach unten: Direkter Vergleich der experimentellen und numerischen Geschwindigkeitsbeträge, Angular Similarity Index (ASI), Magnitude Similarity Index (MSI). Jede rote Linie beschreibt die theoretisch perfekte Übereinstimmung.	107
6.1	Darstellung der für die Rupturvorhersage untersuchten Aneurysmamodelle: Oben - rupturiert, Unten - unrupturiert. Die Rupturstellen sind mit roten Kreisen vom behandelnden Neuroradiologen markiert worden.	114

6.2	Vergleich hämodynamischer Parameter in rupturierten und unrupturierten Aneurysmen: Oben - Zeitlich gemittelte Wandschubspannung (AWSS), Unten - Zeitliche Änderung der Wandschubspannungsrichtungen (OSI)	118
6.3	Vergleich hämodynamischer Parameter in rupturierten und unrupturierten Aneurysmen: Oben - Druck, Unten - Relative Verweilzeit (RRT)	119
6.4	Oberflächenmodelle der untersuchten Media-Aneurysmen, die den Challenge-Teilnehmern zur Verfügung gestellt wurden, um den rupturierten Fall und die Rupturstelle vorherzusagen. Oben - Challenge1, Unten - Challenge2. Ansichten: C - coronal, S - sagittal, A - axial	122
6.5	Vorhersagen der Rupturstellen für Fall 1 und Fall 2 (drei Ansichten). Von 26 Einreichungen wählten 4 das erste Aneurysma und 21 entschieden sich für das zweite als rupturiertes. Eine Gruppe blieb unsicher und teilte keine Entscheidung mit.	127
6.6	A Live-Aufnahme des offenen Eingriffs, der die Ruptur im Fall Challenge2 zeigt. Der weiße Pfeil indiziert die Rupturstelle, aus der das Blut herausströmt, B Rekonstruiertes Oberflächenmodell des rupturierten Aneurysmas mit indizierter Rupturstelle, C Zeitlich gemittelte Wandschubspannung (TAWSS) und D oszillierende Scherung (OSI) einer repräsentativen Gruppe von zwei gegenüberliegenden Ansichten. Die Rupturstelle ist mit einem weißen Kreis hervorgehoben. Sowohl niedrige WSS als auch ein erhöhter OSI sind dort erkennbar.	128
6.7	Sagittale Ansicht der normalisierten Wandschubspannungsverteilungen für Fall Challenge1 (oben) und Challenge2 (unten). Obwohl die Lösungen zum Teil qualitative Übereinstimmungen aufweisen, sind beträchtliche Unterschiede in den Schermustern erkennbar, die sich aufgrund verschiedener Simulationsumgebungen einstellen.	130
6.8	Rupturvorsage von 43 Neurochirurgen. 9% wählten den unrupturierten Fall Challenge1 und 91% entschieden sich für den tatsächlich rupturierten Fall Challenge2. Dabei wurden zwei Rupturstellen identifiziert, die mit nahezu identischer Verteilung genannt worden sind.	131
7.1	Illustration des Programmablaufs zur virtuellen Deformation einer Stent-Geometrie: Einlesen des Aneurysma-Oberflächenmodells (a), Bereitstellung der Stent-Geometrie (b) und Gefäßmittellinie (c), Einstellung der gewünschten Deformationsparameter (d) und Erzeugung des an den Gefäßverlauf angepassten Stent-Modells (e), Vergrößerung der finalen Deformation (f).	140
7.2	Beispiel einer virtuellen Stent-Deformation mit variabler Gitterporosität: Darstellung eines lateralen Riesenaneurysmas, das mit einem SILK Stent behandelt wurde (links), Vergrößerung des vom Stent bedeckten Ostiums (Mitte), Verfeinerung der Maschendichte des Stents im Zentrum des Ostiums (rechts).	141
7.3	Darstellung des Gefäßmodells zur Untersuchung des Einflusses einer Stent-Platzierung auf die seitlich verdeckten Gefäßabzweigungen. Initiale Rekonstruktion (links) und für die Simulationen verwendeter Gefäßbereich (rechts).142	142

7.4	Virtuelle Stent-Platzierung eines <i>Pipeline Embolization Device</i> in der untersuchten Gefäßverzweigung der <i>Arteria carotis communis</i> (links), Vergrößerung des Ostiums der <i>Arteria pharyngea ascendens</i> (rechts).	143
7.5	Vergleich der Geschwindigkeitsmagnituden vor und nach der Stent-Platzierung mithilfe zentraler Schnittebenen (oben) und Iso-Geschwindigkeitsflächen für $0,1 \frac{m}{s}$ (unten).	145
7.6	Gegenüberstellung der zeitlich variierenden Geschwindigkeitsverläufe im Anfangsteil der <i>Arteria pharyngea ascendens</i> unmittelbar hinter dem platzierten <i>Flow Diverter</i> (links) und distal hinter der sich anschließenden Bifurkation (rechts). Die Positionen sind jeweils mithilfe des roten Punkts gekennzeichnet.	146
7.7	Illustration der patientenspezifischen Aneurysmamodelle aus jeweils zwei Perspektiven, in denen repräsentativ die virtuellen Behandlungsszenarien durchgeführt werden: Lateralaneurysma (links), Terminalaneurysma (rechts).	147
7.8	Darstellung der verschiedenen Variationen des <i>Flow Diverter</i> Stents zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Kompressionsstufen auf die Hämodynamik im Lateralaneurysma: A) ohne Kompression, B) distale Kompression, C) zentrale Kompression, D) volle Kompression.	148
7.9	Gegenüberstellung der Iso-Konturen für die numerische Lösung der Geschwindigkeitsmagnitude unterschiedlicher Konfigurationen: Ref) ohne Stent, A) mit Stent - ohne Kompression, B) mit Stent - distale Kompression, C) mit Stent - zentrale Kompression, D) mit Stent - volle Kompression.	150
7.10	Quantitative Gegenüberstellung des in das Aneurysma eintretenden Volumenstroms für den unbehandelten Fall und alle untersuchten Stent-Konfigurationen.	150
7.11	Gegenüberstellung der für den Vergleich verwendeten Behandlungsvarianten - von links nach rechts: unbehandeltes Terminalaneurysma, Konfiguration SILK BPR, Konfiguration SILK BPL, Konfiguration SILK BPRL.	152
7.12	Vergleich der zeitlich gemittelten numerischen Blutflussvorhersagen für ein unbehandeltes Terminalaneurysma und verschiedene <i>Flow Diverter</i> Platzierungen: Iso-Geschwindigkeitsflächen (oben), geschwindigkeitskodierte Stromlinien (Mitte) und Schnittebenen (unten).	154
7.13	Gegenüberstellung der gemittelten Geschwindigkeiten im Aneurysma für die untersuchten Konfigurationen. Die für die Auswertung verwendete Ebene ist im Aneurysma rot gekennzeichnet.	155
7.14	Gegenüberstellung der zeitlich variierenden Geschwindigkeitsverläufe im Aneurysma für die untersuchten Konfigurationen. Die Position ist mithilfe des roten Punkts gekennzeichnet.	155
7.15	Entfalteter Zustand eines für die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen verwendeten <i>Woven EndoBridge Device</i> mit einer äußeren Schicht (links) und einer zusätzlichen inneren Schicht (Mitte) [Seq14], Virtuelles Oberflächenmodell, das für die Untersuchung des Einflusses eines <i>WEB Device</i> auf das Strömungsverhalten eines intrakraniellen Aneurysmas verwendet wurde (rechts).	157

-
- 7.16 Vergleich der Blutflussvorhersage für ein unbehandeltes (links) und ein mittels *WEB Device* behandeltes terminales Bifurkationsaneurysma: Zweidimensionale Darstellung der Geschwindigkeitsmagnitude im Aneurysma (oben), Iso-Kontur der Geschwindigkeit für $0,2 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ (unten). 159

Tabellenverzeichnis

2.1	Rupturraten intrakranieller Aneurysmen in Abhängigkeit des Durchmessers für die anteriore und posteriore Hirnzirkulation [WWH ⁺ 03].	11
3.1	Gegenüberstellung der in dieser Arbeit Anwendung findenden Bildgebungsverfahren.	25
3.2	Auflistung aller hämodynamischen Parameter, die für quantitative Analysen verwendet werden [JBS ⁺ 09; CMWP11a; XTSM13].	56
4.1	Geometrische Beschreibung der untersuchten patientenspezifischen Aneurysmen zur Verifizierung der numerischen Modellansätze.	58
4.2	Elementanzahlen der unstrukturierten Gitter mit und ohne Prismenelementen.	59
4.3	Änderungsraten für unstrukturierte Netze ohne Prismen.	61
4.4	Änderungsraten für unstrukturierte Netze mit Prismen	61
4.5	Scan-Parameter für die Bestimmung der zeitabhängigen Geschwindigkeiten mittels 2D PC-MRI (Fall: Challenge1).	71
4.6	Überblick über die numerischen Details der Teilnehmer für die Durchführung hämodynamischer Simulationen in den beiden Challenge-Aneurysmen. Jeder Gruppe (Gr) wurde ein Buchstabe zugeordnet, um Anonymität zu garantieren. Falls lediglich ein Wert angegeben wird, bezieht er sich auf beide Fälle. Gittertyp: bs - block-strukturiert, us - unstrukturiert	72
4.7	Vergleich der Simulationszeiten bei stationärem und instationärem Strömungsverhalten.	80
5.1	Morphologische Parameter der für den Vergleich zwischen Messung und Simulation verwendeten Aneurysmamodelle.	87
5.2	Gegenüberstellung der verschiedenen Messungen und die dazugehörigen Messparameter.	88
5.3	Vergleich der relevanten Scanparameter für alle untersuchten Fälle. Bei dem gesunden Probanden (CoW) wurde ausschließlich eine 3T Flussmessung durchgeführt, wohingegen bei den Aneurysmapatienten (AcomA und MCA) sowohl 7T Fluss- als auch 7T ToF-Messungen durchgeführt wurden.	97
6.1	Charakterisierung der für die Challenge bereitgestellten Aneurysmen. . . .	121
6.2	Liste der Gruppen, die an der CFD-Ruptur-Challenge 2013 teilgenommen haben.	123
6.3	Auflistung der hämodynamischen Parameter, die zur Vorhersage der Rupturstelle verwendet wurden.	125