

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Vergleich von Phasen-Kontrast MRT-Messungen mit Computational Fluid Dynamics Simulationen bei der Quantifikation hämodynamischer Veränderungen in intrakraniellen Aneurysmen nach Implantation eines Flow Diverters

Philipp Georg ARNOLD

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Jan St. Kirschke
2. Prof. Dr. Bernhard Meyer

Die Dissertation wurde am 16.05.2018 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.02.2019
angenommen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden am 5. Januar 2018 im Journal PLOS ONE veröffentlicht:

Sindeev, S., Arnold, P. G., Frolov, S., Prothmann, S., Liepsch, D., Balasso, A., Berg, P., Kaczmarz, S., and Kirschke, J. S. (2018). Phase-contrast MRI versus numerical simulation to quantify hemodynamical changes in cerebral aneurysms after flow diverter treatment. *PLOS ONE*, 13(1):e0190696. doi: 10.1371/journal.pone.0190696

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|------------|
| 1 | Abkürzungen | iii |
| 2 | Einleitung | 1 |
| 3 | Grundlagen | 3 |
| 3.1 | Pathogenese intrakranieller Aneurysmen | 3 |
| 3.1.1 | Risikofaktoren | 4 |
| 3.1.2 | Erkrankungen als Ursachen für Aneurysmen | 4 |
| 3.2 | Klinik einer Subarachnoidalblutung | 5 |
| 3.3 | Diagnostik zur Detektion eines Aneurysmas | 6 |
| 3.3.1 | Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) | 7 |
| 3.3.2 | Computertomographische Angiographie (CTA) | 7 |
| 3.3.3 | Magnetresonanztomographie (MRA) | 8 |
| 3.4 | Aneurysma-Screening | 8 |
| 3.5 | Therapie | 9 |
| 3.5.1 | Clipping | 9 |
| 3.5.2 | Coiling | 9 |
| 3.5.3 | Clipping vs. Coiling | 10 |
| 3.5.4 | Flow Diverter (FD) | 10 |
| 4 | Materialien und Methoden | 13 |
| 4.1 | Auswahl der Patienten | 13 |
| 4.2 | Experimentaufbau | 13 |
| 4.2.1 | Fluss | 13 |
| 4.2.2 | Modellflüssigkeit | 14 |
| 4.2.3 | Aneurysma Phantome | 14 |
| 4.3 | MRT Flussmessung | 15 |
| 4.3.1 | Flussmessungen am Ingenia 3T MRT | 18 |
| 4.3.2 | Nachbereitung der MRT-Daten | 19 |
| 4.4 | Computational Fluid Dynamics (CFD) | 19 |
| 4.4.1 | Virtuelle FD-Implantation | 19 |
| 4.4.2 | Flussgleichungen | 20 |
| 4.5 | Flussparameter | 20 |
| 4.5.1 | Wall shear stress (WSS) | 21 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5 | Ergebnisse | 23 |
| 5.1 | Präinterventionelle Analyse | 23 |
| 5.1.1 | Strömungsbild | 23 |
| 5.1.2 | Wall Shear Stress | 24 |
| 5.1.3 | Strömungslinien | 25 |
| 5.2 | Postinterventionelle Analyse | 29 |
| 5.2.1 | Strömungsbild | 29 |
| 5.2.2 | Wall Shear Stress | 29 |
| 5.2.3 | Strömungslinien | 30 |
| 6 | Diskussion | 33 |
| 6.1 | Relative Flussreduktion | 33 |
| 6.2 | Einordnung in die aktuelle Forschung | 34 |
| 6.3 | Virtual Stenting in der CFD-Simulation | 34 |
| 6.4 | Verteilung des Wall Shear Stress | 34 |
| 6.5 | Einschränkungen der Arbeit | 35 |
| 7 | Zusammenfassung | 37 |
| 8 | Danksagung | 39 |
| | Literaturverzeichnis | 41 |

1 Abkürzungen

SAB Subarachnoidalblutung

ACM Arteria cerebri media

ACA Arteria cerebri anterior

ACP Arteria cerebri posterior

AcommA Arteria communicans anterior

AcommP Arteria communicans posterior

ACI Arteria carotis interna

DSA Digitale Subtraktionsangiographie

CTA Computertomographische Angiographie

MRT Magnetresonanztomographie

MRA Magnetresonanzangiographie

PC-MRI Phase contrast magnetic resonance imaging (Phasen-Kontrast MRT)

TE Echo time (Echozeit)

TR Repetition time (Wiederholungszeit)

VENC Velocity encoding (Geschwindigkeitscodierung)

DICOM Digital imaging and communications in medicine (Digitale Bildgebung und -kommunikation in der Medizin)

FH Feet-Head (Fuß-Kopf)

AP Anterior-Posterior

RL Rechts-Links

CCT Craniale Computertomographie

WSS Wall shear stress (Wandschubspannung)

nWSS normalized wall shear stress (normalisierte Wandschubspannung)

WSR Wall shear rate (Wandschergeschwindigkeit)

FVS Fast virtual stenting

ADPKD Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

1 Abkürzungen

QALY Quality adjusted life year (qualitätskorrigiertes Lebensjahr)

FD Flow Diverter (Flussteiler)

CFD Computational fluid dynamics (numerische Strömungsmechanik)

KI Konfidenzintervall

2 Einleitung

Trotz immer besser werdender medizinischer Versorgung ist die Letalität bei einer Blutung in den Subarachnoidalraum (SAB¹), also den mit Liquor gefüllten Raum zwischen der Spinnenhaut (Arachnoidea) und der weichen Hirnhaut (Pia mater), mit 40-50% sehr hoch (Teunissen et al., 1996). Von den Überlebenden behalten ca. ein Drittel der Betroffenen residuale Schäden (van Gijn and Rinkel, 2001).

Die mit 85% eindeutig überwiegende Ursache einer akuten, atraumatischen SAB ist die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas einer der hirnversorgenden Arterien (van Gijn et al., 2007; van Gijn and Rinkel, 2001). Da die meisten Betroffenen relativ jung sind - im Mittel ca. 50 Jahre - (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012a), ergibt sich ein großes gesellschaftliches Interesse an der Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen.

Die Angaben zur Prävalenz asymptomatischer intrakranieller Aneurysmen variiert je nach Art der Datenerhebung (Bildgebung vs. Autopsie, retrospektiv vs. prospektiv), wird jedoch in einer großen Metastudie gemittelt mit 3,2% (KI² 95% 1,9-5,2) angegeben (Vlak et al., 2011).

In der Literatur wird für die Inzidenz 6,9 pro 100'000 Einwohner in den USA angegeben (Menghini et al., 1998). Die Inzidenz variiert allerdings je nach Bevölkerung (2,0 pro 100'000 in China bis 22,5 pro 100'000 in Finnland) (Bederson et al., 2009).

Winn et al. schätzten die jährliche Rupturwahrscheinlichkeit für ein Aneurysma auf ca. 1-2% (Winn et al., 2002). Diese Rate variiert aber stark je nach Größe des Aneurysmas und der Lokalisation (siehe Tab. 2.1) (The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 2002).

Durch die bessere klinische Versorgung und Bildgebung werden viele der unrupturierten asymptomatischen Aneurysmen gefunden und es stellt sich somit auch die Frage der besten Behandlungsoption. Da bei einer inzidentiellen Diagnose eines Aneurysmas der Allgemeinzustand eines Patienten sehr gut sein kann, spielt die Abwägung zwischen dem Risiko einer Intervention und dem Risiko einer spontanen Ruptur eine große Rolle. Es ist deshalb sehr wichtig zu verstehen, ob ein Aneurysma mittels Intervention erfolgreich behandelt werden kann. Im klinischen Alltag trifft der behandelnde Neuroradiologe oder Neurochirurg, ggf. im interdisziplinären Austausch, diese Entscheidung, basierend auf seiner Erfahrung und Qualifikation (Etminan et al., 2015).

¹Subarachnoidalblutung

²Konfidenzintervall

2 Einleitung

| | <7mm | | 7 - 12mm | 13 - 24mm | >24mm |
|--|-------------------|-------------|----------|-----------|-------|
| | Keine frühere SAB | Frühere SAB | | | |
| ACI ³ kavernöser Abschnitt | 0 | 0 | 0 | 3,0% | 6,4% |
| ACI intrakranieller Abschnitt, ACM ⁴ , ACA ⁵ , AcommA ⁶ | 0 | 1,5% | 2,6% | 14,5% | 40% |
| vertebrobasilär, ACP ⁷ , AcommP ⁸ | 2,5% | 3,4% | 14,5% | 18,4% | 50% |

Tabelle 2.1: Kumulative Rupturwahrscheinlichkeit über 5 Jahre in Abhängigkeit von Größe und Lage nicht rupturierter, intrakranieller Aneurysmen (The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 2002).

In dieser Arbeit soll das Flussverhalten von Aneurysmen nach Behandlung mit einem FD⁹ (siehe Kap. 3.5.4) sowohl mittels Phasen-Kontrast MRT in einem Silikonmodell als auch in einer CFD¹⁰-Simulation, analysiert werden. Dabei ist besonders von Interesse, ob diese Methoden kongruent sind und zur Entscheidungsfindung bei der Behandlung eines Aneurysmas mit einem FD beitragen können.

⁹Flow Diverter (Flussteiler)

¹⁰Computational fluid dynamics (numerische Strömungsmechanik)

3 Grundlagen

3.1 Pathogenese intrakranieller Aneurysmen

Die Pathogenese von intrakraniellen Aneurysmen ist nicht vollständig geklärt. Jedoch spielt laut aktuellem Stand der Forschung die Hämodynamik eine große Rolle bei der Entstehung, dem Wachstum und der Ruptur eines Aneurysmas (Jeong and Rhee, 2012). In mehreren Studien, sowohl experimenteller als auch numerischer Art, wurde eine Korrelation zwischen hämodynamischen Parametern und dem klinischen Verlauf gefunden (Can and Du, 2016; Cebal et al., 2011; Fukazawa et al., 2015). Ein relevanter hämodynamischer Parameter ist der wall shear stress (WSS¹). Es ist jedoch nicht geklärt, ob ein erhöhter oder erniedrigter WSS zur Entstehung eines Aneurysmas beiträgt (Meng et al., 2014). Dolan et al. (Dolan et al., 2013) beschäftigten sich im Detail mit der Rolle eines erhöhten WSS bei der Bildung intrakranieller Aneurysmen. Andererseits wurde von Shojima et al. (Shojima et al., 2004) postuliert, dass niedriger WSS zur Wachstumsphase beitragen und zur Ruptur führen kann, indem er degenerative Veränderungen an der Aneurysmawand verursacht. Ebenso berichteten Miura et al. (Miura et al., 2013), dass nur niedrige WSS Werte signifikant mit einer Ruptur assoziiert waren. Diese Ergebnisse wurden durch neuere Studien bestätigt (Doenitz et al., 2010; Omodaka et al., 2012; Zhang et al., 2016b), so dass sich zusammenfassend sagen lässt, dass der WSS eine maßgebliche Rolle bei der Pathogenese von Aneurysmen spielt.

Bei der Entstehung intrakranieller Aneurysmen spielen zudem die speziellen Eigenschaften von Hirnarterien in Bezug auf ihren Wandaufbau eine entscheidende Rolle: Der Wandaufbau ist 4-lagig und besteht aus der Adventitia, der Media, der internen Elastica und der Intima. Dabei sind die äußersten beiden Wandschichten sehr dünn. Die elastischen Fasern sind größtenteils in der internen Elastica zu finden (Hayashi et al., 1980; Stehbens, 1972). Des Weiteren liegen die Gefäße im Liquorraum und haben dadurch nur eine sehr geringe Stabilisierung von außen. Daher finden sich bei intrakraniellen Aneurysmen im Gegensatz zu z.B. Aneurysmen der Aorta weniger fusiforme, dafür mehr sakkuläre Aneurysmen (Powell, 1991). Ging man früher davon aus, dass der Defekt in der Tunica Media und schon bei Geburt angelegt ist, so legt die neuere Forschung nahe, dass der Defekt erworben und im Bereich der Lamina elastika interna ist. Dabei spielt Atherosklerose eine große Rolle (Bradac, 2014; Stehbens, 1972). Dies legt umgehend nahe, dass ein Patient mit bereits bekanntem Aneurysma eine höhere Wahrscheinlichkeit auf eine Neubildung hat.

¹Wall shear stress (Wandschubspannung)

3.1.1 Risikofaktoren

Es gibt sowohl genetische als auch von den Lebensumständen verursachte Risikofaktoren (Andreasen et al., 2013):

- **Rauchen**
- **Bluthochdruck**
- Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus
- Schwere Alkoholmissbrauch
- Kokain-Konsum
- Weibliches Geschlecht
- Östrogen-Therapie

Weibliches Geschlecht

Das relative Risiko einer SAB für Frauen ist mit 1,6 deutlich erhöht (Bederson et al., 2009). Dies wird der Tatsache zugeschrieben, dass die o.g. Risikofaktoren einen größeren Einfluss auf Frauen als auf Männer haben: So erhöhen z.B. die niedrigere Aktivität von ADH und das geringere Flüssigkeitsvolumen die toxischen Einflüsse von Alkohol. Zusätzlich mindert Alkohol die endothelschützenden Eigenschaften von Östrogen. Des Weiteren unterscheidet sich die Hämodynamik, da Frauen kleinere Gefäße haben, wodurch sich die Scherkräfte insbesondere an Gefäßaufteilungen erhöhen. Ebenso scheinen die Fluktuationen im Östrogenspiegel eine Rolle zu spielen, da die höchste Zahl an SAB bei Frauen in der perimenstruellen Periode und postmenopausal auftreten (Andreasen et al., 2013).

3.1.2 Erkrankungen als Ursachen für Aneurysmen

Infektiöse Erkrankungen

Infektiöse intrakranielle Aneurysmen, etwas irreführend auch als "mykotische Aneurysmen" bezeichnet, spielen heutzutage nur noch eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung von Aneurysmen. Lediglich 0,7-5,4% aller intrakraniellen Aneurysmen gehören zu dieser Gruppe (Ducruet et al., 2010). Zugrunde liegt ein Entzündungsprozess in der Gefäßwand, der von Viren, Pilzen oder Bakterien ausgelöst werden können. Die große Mehrheit sind bakterielle Infektionen. Die Media und Adventitia der Gefäßwand werden infiltriert und die interne elastische Lamina wird zerstört. Somit widersteht die Gefäßwand den hydrostatischen Einflüssen des Blutflusses nicht mehr und es kommt zur Bildung eines Aneurysmas (Ducruet et al., 2010).

Genetische Erkrankungen

Es gibt eine familiäre Häufung von SAB. So haben 5-20% der Patienten mit einer aneurysmalen SAB eine positive Familienanamnese (van Gijn and Rinkel, 2001). Für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit aneurysmatischer SAB erhöht sich das Risiko einer SAB um das 3-7-fache (van Gijn and Rinkel, 2001).

Einige genetische Erkrankungen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, das Marfan Syndrom, die Neurofibromatose Typ 1 und die ADPKD² werden in Verbindung gebracht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer aneurysmatischen SAB. Die größte Korrelation konnte für die ADPKD nachgewiesen werden, auch wenn sie nur bei 2% aller Patienten mit SAB gefunden wird. Für die anderen Erkrankungen ist der Zusammenhang deutlich geringer (Schievink, 1997; van Gijn and Rinkel, 2001).

3.2 Klinik einer Subarachnoidalblutung

Das Kardinalsymptom einer SAB ist ein akut eintretender Kopfschmerz größter Intensität, der sogenannte "Vernichtungskopfschmerz", welcher unbedingt eine Abklärung erfordert (Bederson et al., 2009). Weitere beschriebene Beschwerden sind:

- Übelkeit
- Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma
- Meningismus

Diese zusätzlichen Symptome können auftreten - jedoch kann bei deren Fehlen eine SAB nicht ausgeschlossen werden.

Eine Einteilung der Schwere einer SAB anhand der Klinik wird durch die Klassifikation von Hunt und Hess gemäß der Tab. 3.1 gegeben.

Klassifikation nach Hunt und Hess

| Kategorie | Kriterien |
|-----------|---|
| Grad I | Asymptomatisch oder geringe Nacken- und Kopfschmerzen |
| Grad II | Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenlähmungen |
| Grad III | Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder leichte fokale Ausfälle |
| Grad IV | Stupor,mäßige bis schwere Hemiparese, evtl. Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen |
| Grad V | Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen |

Tabelle 3.1: Klassifikation nach Hunt und Hess (Hunt and Hess, 1968)

²Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

3 Grundlagen

Um eine akute Blutung festzustellen, ist ein CCT³ aufgrund seiner hohen Sensitivität indiziert: Die Sensitivität beträgt in den ersten 12h nach Symptombeginn fast 100% und auch nach 24h noch mehr als 93% (Papanagiotou et al., 2011).

Für die bildmorphologische Klassifikation einer SAB anhand eines CCTs wird die Klassifikation nach Fisher wie in Tab. 3.2 verwendet.

| Kategorie | CT-Befund |
|-----------|---|
| Grad I | Kein Blut im Subarachnoidalraum sichtbar |
| Grad II | Diffuse oder vertikale Schicht des Blutes mit einer Dicke von unter einem Millimeter |
| Grad III | Lokaler Clot oder eine vertikale Schicht mit einer Dicke von über einem Millimeter |
| Grad IV | Vorwiegend intrazerebrale oder intraventrikuläre Gerinnsel mit keiner bzw. nur dünner SAB |

Tabelle 3.2: Klassifikation nach Fisher (Fisher et al., 1980)

Kann trotz entsprechender Symptomatik im CCT kein Nachweis einer Blutung erbracht werden, wird zusätzlich eine Lumbalpunktion durchgeführt, da der Liquor bei 95% der Patienten mit einer SAB Erythrozyten enthält (Papanagiotou et al., 2011).

Diese Maßnahmen erlauben jedoch keine genaue Lokalisation der Blutung. Um die genaue Blutungsquelle ausfindig zu machen, werden die nachfolgend beschriebenen Techniken benutzt: DSA⁴, CTA⁵ und MRA⁶.

3.3 Diagnostik zur Detektion eines Aneurysmas

Man unterscheidet bei der Einteilung von Aneurysmen folgende Kategorien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012b):

- **Inzidentelles Aneurysma:** Das Aneurysma wird als echter Zufallsbefund ohne stattgehabte SAB gefunden
- **Symptomatisches Aneurysma:** Das Aneurysma verursacht Beschwerden, die abgeklärt werden (z.B. durch Hirnnervenkompression)
- **Additionalles Aneurysma:** Das Aneurysma wird im Rahmen der Ruptur eines anderen Aneurysmas entdeckt

³Craniale Computertomographie

⁴Digitale Subtraktionsangiographie

⁵Computertomographische Angiographie

⁶Magnetresonanztomographie

3.3.1 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Der Goldstandard für das Auffinden von Aneurysmen ist die DSA und hat sich im langjährigen klinischen Gebrauch sehr bewährt. Sie gilt bezüglich Sensitivität und Spezifität noch immer als Referenz für alle anderen diagnostischen Maßnahmen. Durch neuere Geräte ist mittlerweile nicht nur eine 2-D Darstellung möglich, sondern auch eine 3-D DSA (i.e. 3DRA = 3 dimensional rotational angiography). Diese ermöglicht eine noch häufigere und genauere Detektion von kleinen Aneurysmen (Van Rooij et al., 2008). Diese Darstellung erfordert allerdings eine höhere Kontrastmitteldosis und eine längere Messzeit (Van Rooij et al., 2008).

Die DSA hat trotz ihres hohen diagnostischen Stellenwerts einige Nachteile, die den Einsatz von Alternativen (s.u.) rechtfertigen:

- Die Aufnahmen sind zeitintensiv.
- Die Aufnahmen sind invasiv.
- Die Aufnahmen benötigen Kontrastmittel.
- Der Patient wird Strahlung ausgesetzt.

3.3.2 Computertomographische Angiographie (CTA)

Aufgrund des technologischen Fortschritts der CT-Scanner mit einer immer größeren Anzahl an Detektoren wird eine immer höherer Auflösung mit geringerer Schichtdicke erreicht. Moderne Geräte ermöglichen eine fast 100%ige Sensitivität bei der Diagnostik von Aneurysmen, welche 4mm oder größer sind. Bei Aneurysmen aller Größen ist eine 97%ige Sensitivität möglich (Yoon et al., 2016). Da sich die Technologie der CT-Scanner kontinuierlich verbessert ist anzunehmen, dass sich in Zukunft immer kleinere Aneurysmen auf kleinen Seitenästen der hirnversorgenden Arterien detektieren lassen. Hinzu kommen zeitaufgelöste CTAs, welche es erlauben, den Blutfluss im Aneurysma darzustellen und somit ein Aneurysma von dem umliegenden Gefäß zu unterscheiden (Yoon et al., 2016).

Die Vor- und Nachteilen der CTA gegenüber der DSA sind im Folgenden aufgeführt (Chappell et al., 2003):

Vorteile

- + Daten können schneller und kostengünstiger erhoben werden
- + Die Daten enthalten mehr Informationen bezüglich der Anatomie
- + Die CTA kann zum schnelleren und definitiven Erstellen eines Behandlungsplanes genutzt werden
- + CTA-Untersuchungen stellen für den Patienten kein Risiko dar und sind gut verträglich

Nachteile

- CTA ist zum heutigen Stand weniger sensitiv und spezifisch
- CTA enthält weniger Informationen bezüglich des Flussmusters im Circulus arteriosus

Die Diskussion, ob die CTA für die primäre Diagnostik ausreicht, ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand von regem Diskurs: Es wird auf die gute Sensitivität (98%) und Spezifität (100%) hingewiesen (Westerlaan et al., 2011), aber auch darauf, dass die Schwäche in der CTA in der Detektion von kleinen Aneurysmen und solchen nahe der Schädelbasis liegt (Moran, 2011).

3.3.3 Magnetresonanztomographie (MRA)

Mit der technischen Verbesserung der MRT⁷ Geräte in den vergangenen Jahren, insbesondere deren räumlicher Auflösung, wird auch das MRT immer häufiger zur primären Diagnostik herangezogen. Besonders hervorzuheben sind die folgenden Vorteile (Yoon et al., 2016):

- + Nicht invasiv, insbesondere kein Kontrastmittel notwendig
- + Keine Strahlenbelastung

Demgegenüber stehen aber auch Nachteile (Yoon et al., 2016):

- Längere Messzeit
- Höhere Kosten

Sailer et al. berichten in einer Meta-Analyse, dass die Sensitivität der MRA bei der Diagnostik von intrakraniellen Aneurysmen in etwa der einer CTA entspricht (Sailer et al., 2014). Lediglich die Spezifität scheint jedoch etwas unter der einer CTA zu liegen (Sailer et al., 2014). Es ist somit davon auszugehen, dass die MRA durch technologische Fortschritte in Zukunft eine immer größere Rolle in der Diagnostik von intrakraniellen Aneurysmen spielen wird.

3.4 Aneurysma-Screening

Beim Screening nach Aneurysmen ist ein Abwägen des Nutzens in Anbetracht der möglichen Komplikationen vonnöten: Aneurysmen mögen verbreitet sein, aber nur ein kleiner Teil der inzidenziellen Aneurysmen rupturiert tatsächlich im Laufe eines Lebens (siehe Tab. 2.1). Das Risiko einer iatrogenen Komplikation im Rahmen einer vorbeugenden Operation sollte somit zwingend geringer sein als das Risiko einer Ruptur.

Deshalb ist es wichtig, sehr gute und stichfeste Kriterien für Aneurysmen zu definieren, die einen Rückschluss über die Rupturwahrscheinlichkeit zulassen.

⁷Magnetresonanztomographie

Es stellt sich die Frage nach einem möglichen Intervall zwischen den Screenings: Rupturieren Aneurysmen kurz nach ihrer Bildung, müsste das Intervall sehr kurz sein bzw., falls Aneurysmen nach einer gewissen Zeit einen stabilen Zustand erreichen, könnte auf eine Intervention verzichtet werden. Dabei muss erneut die Strahlenbelastung berücksichtigt werden.

Zu den Gruppen, für die ein Screening unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte gerechtfertigt ist, gehören (Byrne, 2012):

- Patienten nach SAB, insbesondere bei multiplen Aneurysmen und/oder bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Raucheranamnese oder Bluthochdruck (Wermer et al., 2005).
- Patienten mit ADPKD \geq 30 Jahre, insbesondere bei positiver Familienanamnese bezüglich Schlaganfall/intrakraniellm Aneurysma (Xu et al., 2011).
- In Familien mit 2 oder mehr betroffenen erstgradigen Verwandten (Schievink, 1997). Unter Berücksichtigung der QALY⁸ ist das optimale Screeningintervall im Alter von 20-80 Jahren 7 Jahre (Bor et al., 2010).

3.5 Therapie

3.5.1 Clipping

Seit dem ersten Clipping eines intrakraniellen Aneurysmas durch Walter Dandy im Jahr 1937 wurde die Technik und das Material ständig erweitert und verbessert. Das grundlegende Prinzip ist jedoch gleich geblieben: Durch einen sogenannten Aneurysma-Clip wird der Gefäßhals des Aneurysmas abgeklemmt und somit der Aneurysmasack vom restlichen Blutstrom abgetrennt. Eine Kraniotomie als operativer Zugang ist dafür erforderlich.

Knapp 6 Jahrzehnte war das Clipping der Goldstandard bei der Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen und erst mit dem Coiling (siehe Kap. 3.5.2) Anfang der 1990er Jahre stand eine Methode zur Verfügung rupturierte und nicht rupturierte Aneurysmen von endovasal und somit ohne traumatischen Zugangsweg auszuschalten.

3.5.2 Coiling

1991 wurde von Guglielmi et al. erstmals eine Technik zum endovaskulären Verschließen eines Aneurysmas mittels eines elektrolytisch abtrennbaren Platindrahts beschrieben (Currie et al., 2011; Guglielmi et al., 1992). Bei dieser Technik wird der Draht mit Hilfe eines Mikrokatheters in das Aneurysma eingeführt und anschließend mittels elektrischen Stroms von dem Führungsdraht des Mikrokatheters abgetrennt. Somit kann das Aneurysma mit mehreren Platindrähten gefüllt werden, welche dadurch einen thrombotischen Effekt induzieren und das Aneurysma von der Blutzirkulation abtrennen (Bederson et al., 2009).

⁸Quality adjusted life year (qualitätskorrigiertes Lebensjahr)

3.5.3 Clipping vs. Coiling

Beide Methoden haben ihre offensichtlichen Vor- und Nachteile. Im Rahmen der International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Studie im Jahr 2002 wurde diskutiert, welche Methode vorzuziehen sei. Die Ergebnisse sprachen für das Coiling, da das relative und absolute Risiko für die postinterventionelle 1-Jahres Mortalität und schwere Morbidität um 22,6% (95% KI 8,9–34,2) bzw. 6,9% (2,5–11,3) reduziert wurden. Zwar war die Rate an Nachblutungen beim Coiling höher als beim Clipping, insgesamt ist diese Komplikation bei beiden Methoden jedoch sehr gering ($< 0,5\%$) (Molyneux et al., 2005).

Heute sind Langzeitergebnisse aus einem 18-Jahres Follow-up bekannt: Die Wahrscheinlichkeit für schwere Morbidität oder Tod ist beim Clipping gegenüber dem Coiling signifikant erhöht. Es bestätigte sich auch, dass die Rate an Nachblutungen beim Coiling höher ist. Insgesamt ist diese immer noch sehr gering, weshalb nach 10 Jahren die Wahrscheinlichkeit auf ein Überleben ohne Einschränkungen beim Coiling deutlich größer ist (Molyneux et al., 2015).

Seither gab es einen Wandel in der Ansicht, welches die Behandlungsmethode der ersten Wahl sei: der endovaskulären Technik des Coilings wurde der Vorzug gegeben.

3.5.4 Flow Diverter (FD)

Der endovaskuläre Ansatz bekam mit dem FD noch ein zweites Standbein. Es wurde die Behandlung von Aneurysmen ermöglicht, welche durch Coiling nicht therapiert werden konnten (Nelson et al., 2011; Simgen et al., 2012). Dazu gehören:

- breitbasige Aneurysmen
- fusiforme Aneurysmen (i.e. die Aussackung des Aneurysmas ist zirkulär über den ganzen Umfang um das Gefäß)

Die ersten FD werden seit 2007 klinisch genutzt und zeichnen sich durch eine hohe Okklusionsrate (Amuluru et al., 2016; Gupta et al., 2008; Walcott et al., 2016) sowie eine niedrige Komplikationsrate aus (Arrese et al., 2013; Byrne et al., 2010; Lubicz et al., 2015; Lv et al., 2016). Die Auswertungen von klinischen Follow-ups in der Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS) (Beckske et al., 2013) und Aneurysm Study of Pipeline in an Observational Registry (ASPIRe) (Kallmes et al., 2016) Studie sind vielversprechend, allerdings sind die konkreten Änderungen des Blutflusses im Gefäß und im Aneurysma nach Intervention mit einem FD noch nicht gut verstanden (s.u.).

Die Funktionsweise eines FD ist der eines Stents ähnlich, zeichnet sich aber durch viel feinere Maschen aus. Die Poren zwischen den Maschen erlauben im Gegensatz zu ummantelten Stents einen geringen Restdurchfluss. Der FD ändert dadurch die Strömungsverhältnisse in dem Aneurysma so, dass der Blutfluss weg von dem Aneurysma zurück in das Gefäß gelenkt, d.h. der natürliche Blutfluss wiederhergestellt wird. Im Aneurysma hingegen steht das Blut, durch die Stase wird der Thrombosierungsprozess in Gang gesetzt. Dieser führt schließlich zu der Fibrosierung des ehemaligen Aneurysmasacks. Die Wand des FD dient als

neue Intima und begrenzt den nun im Idealfall laminaren Blutfluss, wodurch es zur Heilung des Gefäßwanddefektes kommen kann. Da der FD - wie ein Stent - einen Fremdkörper im Blutgefäß darstellt, ist vor und nach der Intervention eine konsequente duale Thrombozytenaggregationshemmung nötig, um einer Stentthrombose vorzubeugen. ASS 100 muss lebenslang eingenommen werden.

Ein offensichtlicher Vorteil dieses Verfahrens ist, dass der FD im Gefäß und nicht im Aneurysma freigesetzt wird. Dadurch muss das Aneurysma nicht mittels Mikrokatheter sondiert werden und folglich verringert sich das periinterventionelle Risiko für eine Ruptur.

Die hämodynamischen Veränderungen, die durch die Implantation eines FD verursacht werden, sind jedoch schwierig vorherzusagen (Zanaty et al., 2014b). In manchen Fällen führt der FD sogar zu einem erhöhten Blutfluss in das Aneurysma und nachfolgend zu dessen Wachstum und Ruptur (Darsaut et al., 2013). Es wurde in mehreren Studien von Fällen berichtet, in welchen die behandelten Aneurysmen nach Platzierung eines FD rupturiert sind (Cebal et al., 2011; Chitale et al., 2014; Kulcsár et al., 2011; Rouchaud et al., 2016; Turowski et al., 2011).

Folglich sind Methoden, mit deren Hilfe sich präinterventionell und direkt postinterventionell das Flussverhalten im Aneurysma voraussagen bzw. bestimmen lassen, gewünscht, um bei der klinischen Entscheidungsfindung zu helfen.

4 Materialien und Methoden

4.1 Auswahl der Patienten

Im Klinikum rechts der Isar wurden zwischen März 2008 und Oktober 2013 29 Patienten mit einem FD behandelt (siehe Abbildung 4.1). Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen es größere Komplikationen (i.e. Tod des Patienten) oder technische Probleme (i.e. Probleme beim Abwerfen des FD) gab. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten ohne klinische Nachsorgeuntersuchung. Des Weiteren wurden Patienten nicht berücksichtigt, welche zusätzlich ein Coiling erhalten hatten, da dies die Modellierung und Simulation des Aneurysmas erschwert hätte.

Somit blieben 7 Patienten übrig, welche in 2 Gruppen eingeteilt wurden:

- **Gruppe A** ohne Perfusion des Aneurysmas 6 Monate nach der Behandlung mit einem FD
- **Gruppe B** mit persistierender Perfusion des Aneurysmas in der Nachkontrolle 6 Monate nach der Behandlung mit einem FD

Aufgrund des Aufwands an Material (Herstellung der Aneurysma-Phantome) und Zeit (Implantation der FD, Flussmessung im MRT) wurden drei Patienten für die PC-MRI¹ respektive CFD-Simulationen ausgewählt. Die drei ausgewählten Fälle samt klinischem Verlauf sind in Tabelle 4.1 zusammengestellt.

4.2 Experimentaufbau

4.2.1 Fluss

Um einen physiologischen, pulsatilen Blutfluss zu erzeugen, diente der Versuchsaufbau wie in Abbildung 4.2 schematisch dargestellt. Eine programmierbare Kolbenpumpe (6) erzeugte eine realistische Fluss-/Druckkurve. Die Druckkammer (12) sorgte dabei für den diastolischen Druck. Um die Windkesselfunktion der Aorta nachzuahmen, diente ein elastischer Schlauch in einer Luftkammer, der sogenannten Compliance-Kammer (6). Über den Luftdruck lässt sich somit die Compliance der Aorta einstellen.

Der Fluss in das Phantom wurde mit einem Flussmesser (4) gemessen. Zusätzlich wurde der Druck vor und nach dem Phantom mit den Drucksensoren (5) respektive (10) gemessen.

¹Phase contrast magnetic resonance imaging (Phasen-Kontrast MRT)

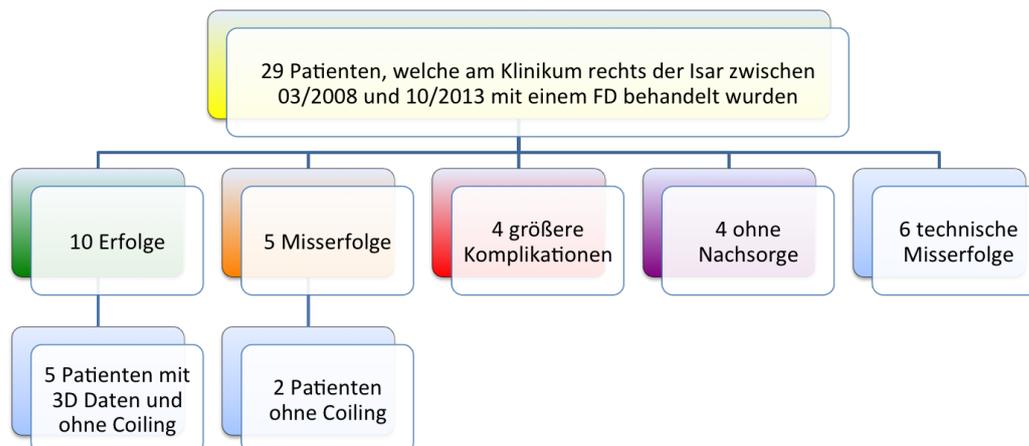


Abbildung 4.1: Patienten, welche am Klinikum rechts der Isar in den Jahren 2008-2013 mit einem FD behandelt wurden

Die Pulsfrequenz der Kolbenpumpe betrug 65/min. Bei 13 Messungen pro Herzzyklus ergab das eine zeitliche Auflösung von 71 *ms*.

4.2.2 Modellflüssigkeit

Es ist aus hygienischen und praktikablen Gründen nicht möglich, Blut für die Messungen zu verwenden. Somit ist es notwendig, eine Modellflüssigkeit zu verwenden, welche die Eigenschaften von Blut in den wichtigsten Charakteristiken imitiert.

Für die Messungen wurde ein Gemisch aus destilliertem Wasser und Glycerol im Verhältnis von 58% zu 42% benutzt. Um vor jeder Messung ein gleichbleibendes Mischverhältnis sicherzustellen, wurde ein Refraktiometer benutzt. Verzichtet wurde auf Separan AP45/Separan AP302 Zusätze. Somit handelt es sich um eine Flüssigkeit mit Newton'schen Eigenschaften (Liepsch et al., 2010).

Die Dichte der Flüssigkeit betrug 1141 kg/m^3 und die dynamische Viskosität $4.1 \cdot 10^{-3} Ns/m^2$.

4.2.3 Aneurysma Phantome

Für jeden Patienten wurden je zwei Silikon Phantome hergestellt. Als Grundlage für die Phantome dienten die prä-interventionellen CTA Aufnahmen mit der rekonstruierten Auflösung: $0.39 \times 0.39 \times 0.75 \text{ mm}^3$ (Sensation 64, SIEMENS). Schnitt für Schnitt wurden die Aneurysmen inklusive der angeschlossenen Gefäße mit Hilfe von ImageJ64 (imagej.nih.gov) segmentiert. Anschliessend wurden die segmentierten Schnitte in MATLAB[®] importiert und mit der Funktion "stlwrite" ein 3D-STL Modell des Aneurysmas erstellt.

Die Phantome selbst wurden von der Firma Acandis[®] in der sogenannten "Lost wax"-

| Fall | Gruppe | Geschlecht | Alter | Verwendeter FD | Klinischer Verlauf |
|------|--------|------------|-------|--|---|
| B01 | B | M | 30 | In vivo: SILK 4.5x60 mm Leo 4.5x40 mm In vitro: DERIVO 5.0x50 mm DERIVO 4.5x40 mm | Angiographie nach 6 Monaten zeigte reduzierte aber immer noch vorhandene Perfusion des Aneurysmas. Okklusion wurde 1 Jahr später mittels 24 zusätzlicher Platin Coils erreicht. |
| B02 | B | M | 58 | In vivo: Pipeline 4.5x20 mm In vitro: DERIVO 5.5x20 mm | Angiographie nach 6 Monaten zeigte keinen verzögerten Einstrom und nur einen leicht verzögerten Ausstrom aus dem Aneurysma. Das Aneurysma wurde später mittels eines zusätzlichen FD behandelt, wodurch eine Okklusion des Aneurysmas erreicht wurde. |
| A01 | A | F | 48 | In vivo: SILK 3.5x25 mm In vitro: DERIVO 3.5x25 mm | Angiographie nach 7 Monaten zeigte keine Perfusion des Aneurysmasacks. |

Tabelle 4.1: Klinischer Verlauf der behandelten Aneurysmen

Technik angefertigt (Sugiu et al., 2003): Dabei wird ein präzises Abbild der Geometrie aus Wachs anhand eines speziellen 3D-Druckers gefertigt. Um dieses Wachsmo-
dell wird nun das Silikon Elastosil 601 gegossen. Ist dieses ausgehärtet, kann das Wachs mit Hilfe eines speziellen Lösungsmittels entfernt werden. Die fertigen Phantome werden in Abbildung 4.3 gezeigt.

4.3 MRT Flussmessung

Das MRT ermöglicht es den Fluss in Blutgefäßen nicht-invasiv und quantitativ zu messen. Im Wesentlichen gibt es zwei unterschiedliche Methoden, mit denen man den Fluss messen kann (Boesiger et al., 1992):

- **Tagging**
- **Phasen-Kontrast MRT (PC-MRI)**

Tagging

Beim Tagging wird der Blutfluss in definierten Schichten bestimmt. Nachdem sich zuvor alle Protonen im Körper entlang des stationären und homogenen Magnetfeldes ausgerichtet

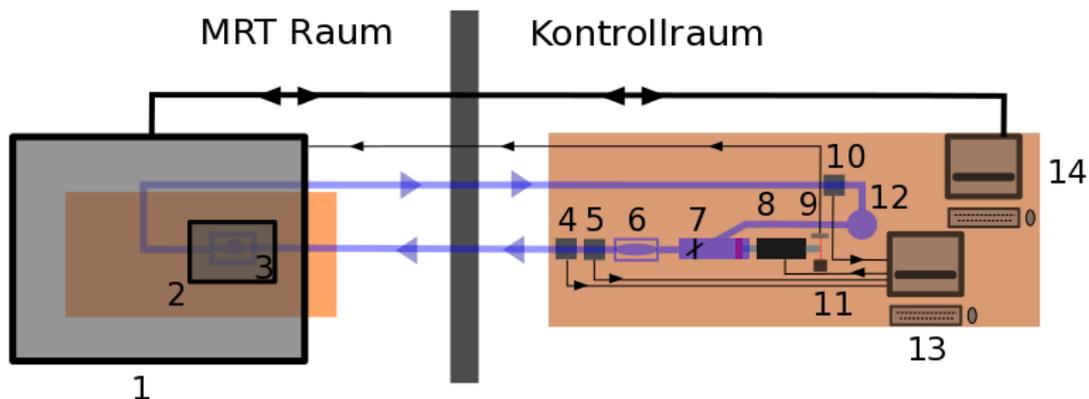


Abbildung 4.2: Schema des Versuchsaufbaus für die Fluss-Messungen im MRT: 1-Philips Ingenia 3T MRT; 2-MRT-Handgelenksspule; 3-Silikon-Phantom des Aneurysmas; 4-Flussmesser; 5-Drucksensor (Einfluss); 6-Compliance-Kammer; 7-Klappe; 8-Kolbenpumpe; 9-Photo-Diode (Trigger); 10-Drucksensor (Abfluss); 11-LED; 12-Druckkammer für diastolischen Druck; 13-Messcomputer; 14-MRT-Computer (Sindev et al., 2018)

haben, wird eine Schicht depolarisiert (Singer and Crooks, 1983). Dies kann z.B. mittels eines Radiofrequenz Saturationspulses erreicht werden. Am besten eignet sich eine Schicht senkrecht zu dem Blutgefäß. Nun lässt sich bestimmen wieviel Blut in ein definiertes Volumen geflossen ist: die Spannung in jedem Voxel ist proportional zu der Menge an neuen, magnetisierten Protonen, die seit der Saturation in dieses Voxel geflossen sind. Somit lässt sich die Flussinformation ermitteln.

Diese Technik wird heute im klinischen Alltag in der sog. Time of Flight (TOF) Aufnahme genutzt.

Phasen-Kontrast MRT (PC-MRI)

Die vielversprechendste Methode für die detaillierte quantitative Auswertung von Flussgeschwindigkeiten ist jedoch die Methode, welche sich des Phasen-Kontrasts bedient (Boesiger et al., 1992).

Bei Phasen-Kontrast Messungen macht man sich einen Frequenz-Shift der Protonen zunutze, welcher auftritt, wenn sich die Protonen entlang eines Magnetfeldgradienten bewegen (Boesiger et al., 1992). Die Lamor-Frequenz eines magnetischen Dipols in einem homogenen Magnetfeld B_0 berechnet sich gemäß:

$$\omega = \gamma \times B_0 \quad (4.1)$$

und somit in einem inhomogenen, sich zeitlich ändernden Magnetfeld:

$$\omega = \gamma \times B(r, t) = \gamma \times [B_0(r) + r(t)G(t)] \quad (4.2)$$

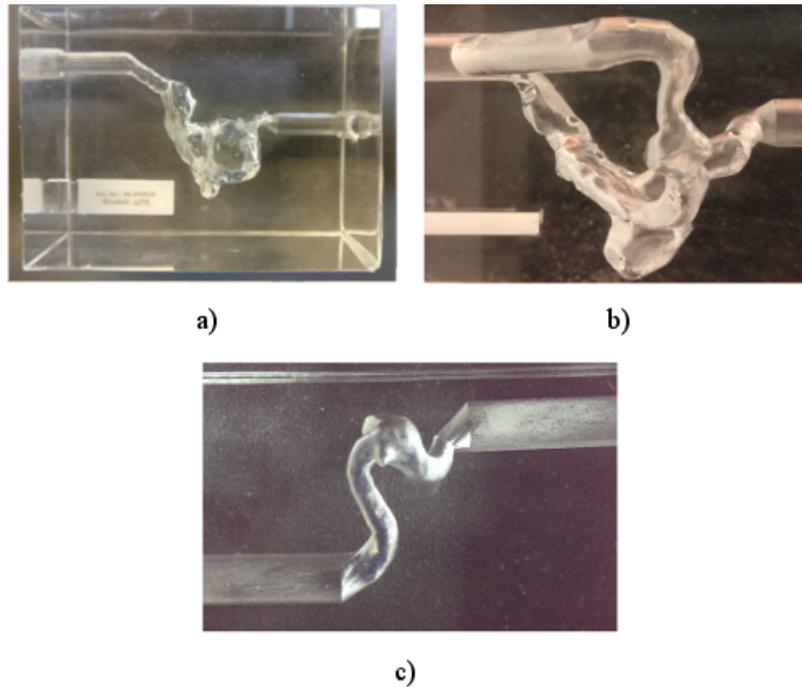


Abbildung 4.3: Aneurysma Phantome: a) - B01; b) - B02; c) - A01 (Sindeev et al., 2018)

wobei der Term $G(t)$ für die Gradienten steht, welche zwischen der Erregung des Spins und seiner Messung angelegt wurden. Der Term $r(t)$ gibt den Aufenthaltsort des Protons an. Die Phase Φ des Protons berechnet sich dann (Boesiger et al., 1992):

$$\Phi(r, T_E) = \int_0^{T_E} \omega(r, t) dt = \gamma \int_0^{T_E} [B_0(r) + r(t)G(t)] dt \quad (4.3)$$

Wobei T_E die Echozeit zwischen der Erregung und der Signal-Detektion eines Spins ist. Typische Zeiten für T_E liegen zwischen 10ms und 30ms (Boesiger et al., 1992). Für sich bewegende Protonen ist der Ortsterm $r(t)$ nicht konstant und muss somit in einer Taylorentwicklung nach t entwickelt werden:

$$r(t_0, t) = r(t_0) + \dot{r}(t_0) \cdot t + \frac{1}{2} \ddot{r}(t_0) \cdot t^2 + \dots \quad (4.4)$$

Dabei ist t_0 der Zeitpunkt der Erregung und $\dot{r}(t_0)$ die Ausgangsgeschwindigkeit v_o des Protons. Wenn man annimmt, dass die Geschwindigkeit eines Protons zwischen der Erregung und der Messung konstant bleibt, führt dies zu einem Geschwindigkeitsterm:

$$\Phi_k = \Phi_{ok} + \gamma v_{ok} \int_0^{T_E} G(t) t dt \quad (4.5)$$

Dabei entspricht Φ_{ok} dem Phasenzustand des Volumenelements k , wenn die Protonen sich nicht bewegen.

4.3.1 Flussmessungen am Ingenia 3T MRT

Alle MRT Messungen wurden mit einem 3T Philips Ingenia MR-Scanner (Philips Healthcare, Netherlands) durchgeführt. Die Phantome wurden dazu im Zentrum einer Handgelenksspule platziert. Dadurch konnte ein besseres Signal-to-Noise-Ratio (SNR) sowie eine höhere Ortsauflösung erreicht werden. Die Flussgeschwindigkeitsmessungen im Phantom wurden mittels einer 4D-Phasen-Kontrast MR-Angiographie durchgeführt. Das Scan-Protokoll beinhaltete Phasen-Messung in drei Richtungen, d.h. feet-head (FH²), right-left (RL³) und anterior-posterior (AP⁴) sowie eine statische Messung.

Die Flussgeschwindigkeiten wurden direkt am Scanner rekonstruiert und dabei wurde mittels der statischen Messung eine Korrektur für Inhomogenitäten des Magnetfeldes vorgenommen. Pro Herzzyklus und Flussrichtung wurden 13 Aufnahmen gemacht. Bei einer Herzfrequenz von 65/min (akzeptierte Pulsfrequenz war $\pm 10\%$) ergab sich daraus eine zeitliche Auflösung von 71 ms.

Die Bilderhebung wurde mit einer Multi-shot 3D Gradient-Echo Sequenz durchgeführt. Der Turbo-Faktor war 5 ohne SENSE. Die Messparameter waren wie folgt: TE⁵ = 2,9 ms, TR⁶ = 6,1 ms, $\alpha = 10^\circ$, gemessene Voxel Größe: RLxAPxFH= 0,60x0,61x0,60 mm³. Die interpolierte, rekonstruierte Voxel Größe betrug 0,54x0,54x0,6 mm³ und wurde in einer Matrix der Größe 112x112x94 gespeichert. Das gemessene Field-of-View (FOV) wurde so eingestellt, dass das gesamte Aneurysma inklusive der Zu- und Abflüsse abgebildet wurde. Die angegebene Messdauer betrug 30:44 Minuten. Als externer Trigger diente eine Photodiode (siehe Abbildung 4.2) um die Flusspumpe mit dem MRT zu synchronisieren. Wenn das Trigger-Signal jedoch nicht stabil war, bzw. nicht richtig erkannt wurde, mussten Messzyklen verworfen werden, weshalb sich die reale Messzeit meist um bis zu 50% verlängerte.

Die Flussgeschwindigkeitskodierung (VENC⁷) betrug 100 cm/s um Aliasing zu vermeiden. Zusätzlich wurden die gemessenen Flussdaten in der Region um das Aneurysma zum Zeitpunkt der Systole auf Aliasing überprüft.

²Feet-Head (Fuß-Kopf)

³Rechts-Links

⁴Anterior-Posterior

⁵Echo time (Echozeit)

⁶Repetition time (Wiederholungszeit)

⁷Velocity encoding (Geschwindigkeitscodierung)

4.3.2 Nachbereitung der MRT-Daten

Die MRT Daten wurden im DICOM⁸-Format gespeichert. Für jede rekonstruierte Flussrichtung (FH, AP, RL) wurde eine Datei erstellt, welche die Magnituden- und die Phasen-Kontrast Information enthielt. Die DICOM-Dateien wurden dann über die “dicomread“-Funktion in MATLAB eingelesen.

Die Anatomie des Gefäßes samt Aneurysma wurde aus dem Magnitudenbild rekonstruiert. Dabei wurde ein halb-automatisches, Schwellenwert basiertes Verfahren mit Korrektur eines erfahrenen Klinikern verwendet. Dies wurde Schicht für Schicht durchgeführt. Voxeln, die sich außerhalb des definierten Gefäßes befanden, wurde kein Fluss zugeschrieben. Es wurde kein Anti-Aliasing Algorithmus verwendet. Jedoch wurden die Flussdaten im Bereich des Aneurysmas zum Zeitpunkt der Systole Schnitt für Schnitt visuell auf Anti-Aliasing überprüft.

4.4 Computational Fluid Dynamics (CFD)

CFD verbreitete sich in den letzten 2 Jahrzehnten immer weiter in der Erforschung von Flussproblemen im kardio-vaskulären System. Dies erklärt sich daraus, dass

- die Geometrie einfach erfasst werden kann (MRT, CTA) (Quarteroni et al., 2000)
- die Computer immer leistungsfähiger werden
- es günstig ist (Quarteroni et al., 2000)
- man Parameter berechnen kann, die einer direkten Messung verborgen bleiben wie z.B. WSS, Wirbelstärke und Dissipation der viskösen Energie (Manzoni et al., 2012)

Die Schwierigkeit der CFD-Simulation beruht auf den speziellen Eigenschaften des Bluts (z.B. Fåhræus-Lindqvist-Effekt) bezüglich Viskosität und Elastizität (Thurston, 1972). Ebenso muss dem unterschiedlichen Gefäßwandaufbau der Arterien je nach Lokalisation Rechnung getragen werden. Ebenfalls erschwerend kommt hinzu, dass der Blutfluss pulsatil ist.

4.4.1 Virtuelle FD-Implantation

Für die hämodynamische Simulation mittels CFD wurde ein geometrisches Modell des in den Flussmessungen verwendeten Acandis DERIVO[®] FD erstellt. Der FD bestand aus 48 Nitinol Drähten mit einer Dicke von 0,04 mm und einem Flechtwinkel α von 30°. Die Größen für S_L (Länge) und S_D (Durchmesser) für die einzelnen Fälle sind in Tabelle 4.1 angegeben. Abbildung 4.4 zeigt ein Modell des FD, welches mit der open-source 3D software Blender (Blender Foundation, Amsterdam, The Netherlands) erstellt wurde.

⁸Digital imaging and communications in medicine (Digitale Bildgebung und -kommunikation in der Medizin)

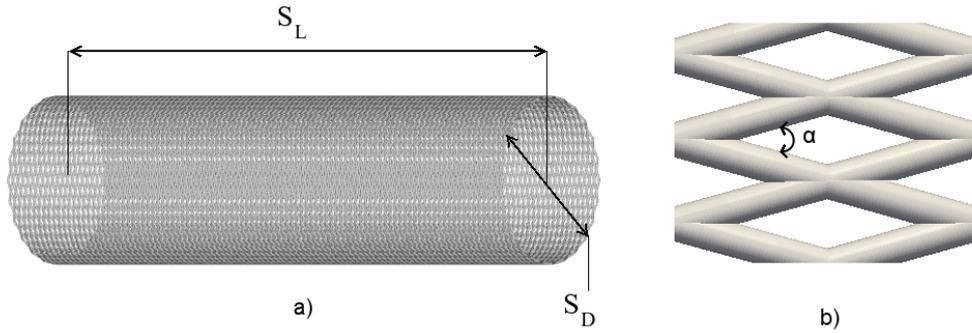


Abbildung 4.4: Geometrisches Modell eines FD: a) - isometrische Projektion des FD; b) - Zellen einer FD-Masche (Sindeev et al., 2018)

Um den FD im Gefäßmodell virtuell zu platzieren, wurde die Fast Virtual Stenting Technik benutzt, wie sie Larrabide et al vorgeschlagen haben (Bernardini et al., 2012; Larrabide et al., 2012).

4.4.2 Flussgleichungen

Die Flussgleichung wird mit Hilfe der gut zutreffenden Annahme eines inkompressiblen Fluids und der Erhaltung von Masse und Impuls als vereinfachte Form der Navier-Stokes Gleichungen folgendermaßen dargestellt (Quarteroni et al., 2000):

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} = -(\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} + \nu \Delta \vec{u} - \frac{1}{\rho} \nabla P, \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned} \nu &= \frac{\mu}{\rho}, \\ \operatorname{div} \vec{u} &= 0, \end{aligned} \quad (4.7)$$

Dabei ist \vec{u} der Geschwindigkeitsvektor, ν die dynamische Viskosität, μ die kinematische Viskosität, ρ die Dichte der Flüssigkeit und P der Druck.

Die CFD Simulationen wurden mit der open-source Software OpenFOAM berechnet. Um die Gleichungen 4.6-4.7 zu lösen, wurde dabei der PIMPLE Algorithmus benutzt.

4.5 Flussparameter

Die Flussdynamik spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der Entstehung (Boussel et al., 2008; Meng et al., 2007) als auch bei der Ruptur eines Aneurysmas (Shojima et al., 2004; Takao et al., 2012; Xiang et al., 2011). So zeigten Xiang et al, dass in den meisten rupturierten Aneurysmen komplexe Flussverhältnisse mit vielen Verwirbelungen vorlagen, während sich in den meisten unrupturierten Aneurysmen einfache Flussverhältnisse mit nur einer Verwirbelung zeigten. Ebenso zeigten sie, dass ein niedriger WSS förderlich für atherosklerotische Veränderungen und Entzündungsreaktionen ist, welche zu Remodeling der Aneurysmawand

und zum Wachsen des Aneurysmas führen können. Sie stellten zudem fest, dass - obwohl viele Faktoren bei der Entstehung/Wachstum/Umbau von Aneurysmen eine Rolle spielen - relativ einfache Parameter wie der WSS als signifikante Marker für die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas dienen können (Xiang et al., 2011).

4.5.1 Wall shear stress (WSS)

Durch den Blutfluss in den Gefäßen wirken verschiedene Kräfte auf die Gefäßwand. Der Kraftvektor kann in zwei Komponenten relativ zur Gefäßwand zerlegt werden:

- eine orthogonale Komponente und
- eine tangentielle Komponente

Die orthogonale Komponente entspricht dem Blutdruck und führt zu einer pulssynchronen Dehnung der Gefäßwand. Die tangentielle Komponente wird als Wall Shear Stress (WSS) bezeichnet und kann wiederum in einen axialen (aWSS) entlang der Gefäßrichtung und zirkulären (cWSS) orthogonal zur Gefäßrichtung unterteilt werden (Stalder et al., 2008). Durch den WSS werden im Endothel lokal Stickoxid (NO) und Prostacyclin freigesetzt, welche zu einer Gefäßweitung, einer geminderten Plättchenaktivierung sowie zu einer Absenkung der Proliferation der glatten Muskelzellen führen (Frydrychowicz et al., 2011). Darüber hinaus interagiert der WSS mit der Genexpression des Endothels. Die These, dass hoher WSS atheroprotektiv ist, wohingegen niedriger und die Richtung wechselnder WSS atherosklerotische Veränderungen begünstigt, ist nach heutigem Stand weithin anerkannt (Malek et al., 1999).

Der für die Berechnung des WSS benötigte Stress Tensor $\tau_{i,j}$ berechnet sich wie folgt (Kim et al., 2010):

$$\tau_{i,j} = \mu \cdot (\nabla \vec{v} + (\nabla \vec{v})^T) \quad (4.8)$$

Dabei stellt \vec{v} das Vektorfeld der Flussgeschwindigkeit dar. Der Tensor ist symmetrisch (nur asymmetrisch für Flüssigkeiten mit Dipol, wie z.B. bei ferromagnetischen Flüssigkeiten).

Der Stress-Vektor \vec{t} besteht, wie oben erwähnt, aus einer tangentialen \vec{t}_{\parallel} und einer orthogonalen Komponente \vec{t}_{\perp} :

$$\vec{t} = \vec{t}_{\parallel} + \vec{t}_{\perp} \quad (4.9)$$

\vec{t} berechnet sich mit Hilfe des Stress Tensors:

$$\vec{t} = \tau \cdot \hat{n} \quad (4.10)$$

Dabei stellt \hat{n} den Normalenvektor auf die Gefäßfläche dar. Somit berechnet sich der WSS \vec{t}_{\parallel} :

$$\vec{t}_{\parallel} = \vec{t} - (\vec{t} \cdot \hat{n})\hat{n} \quad (4.11)$$

Um den WSS für die Flussmodelle zu bestimmen, wurde die Funktion “vmtkmeshwallshear-rate“ verwendet. Diese berechnet die WSR⁹ welche gemäß der Formel:

$$\text{WSS} = \nu \cdot \text{WSR} \quad (4.12)$$

Dabei ist $\nu = 4.1 \cdot 10^{-3} \text{m}^2/\text{s}$ die dynamische Viskosität der Flüssigkeit. Für die Berechnung benötigt die Funktion lediglich das Geschwindigkeitsvektorfeld im “.vtk“-Format.

normalized Wall Shear Stress (nWSS)

Der nWSS¹⁰ dient dem Vergleich der Daten aus den CFD-Simulationen und der MRT-Messungen. Dabei wurden die Daten reskaliert, dass sie in den Wertebereich zwischen 0 und 1 fallen:

$$\text{nWSS}(x, y, z) = \frac{\text{WSS}(x, y, z)}{\text{WSS}_{max}} \quad (4.13)$$

Dabei stellt $\text{WSS}(x,y,z)$ den Betrag des WSS an den Koordinaten (x,y,z) und WSS_{max} den maximalen Betrag des WSS im Aneurysma dar.

⁹Wall shear rate (Wandschergeschwindigkeit)

¹⁰normalized wall shear stress (normalisierte Wandschubspannung)

5 Ergebnisse

5.1 Präinterventionelle Analyse

5.1.1 Strömungsbild

Um das Strömungsbild im Aneurysma zu analysieren, wurde der zentrale Querschnitt der Aneurysmen-Modelle zum Zeitpunkt der Systole betrachtet. Die Querschnitte werden in Abbildung 5.1, 5.2 und 5.3 für die Fälle B01, B02 und A01 dargestellt. Man sieht deutlich, dass die Strömungsbilder aus den CFD-Simulationen und den MRT-Flussmessungen in allen drei Fällen große Ähnlichkeiten aufweisen. Um den gemittelten Blutfluss innerhalb des Aneurysmas zu berechnen, wurde nur der Teil des Aneurysmas berücksichtigt, welcher nicht zum natürlichen Gefäßverlauf gehört. Somit konnte die durchschnittliche Änderung der Flussgeschwindigkeit innerhalb des Aneurysmas vor und nach der Behandlung mit einem FD korrekt bestimmt werden. Die so erhaltenen durchschnittlichen Flussgeschwindigkeiten werden in der Tabelle 5.1 gezeigt. Die Unterschiede zwischen den Strömungsbildern aus CFD-Simulationen und MRT-Messungen waren unter 10% bei allen drei Fällen (Siehe Tabelle 5.1).

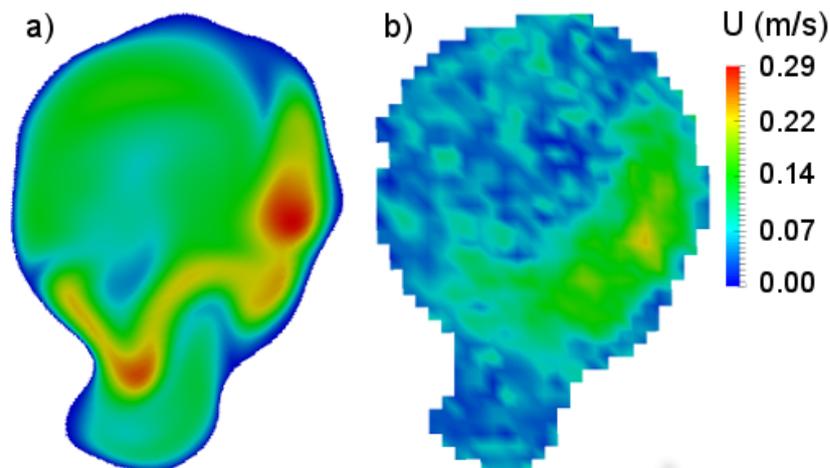


Abbildung 5.1: Präinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls B01: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018)

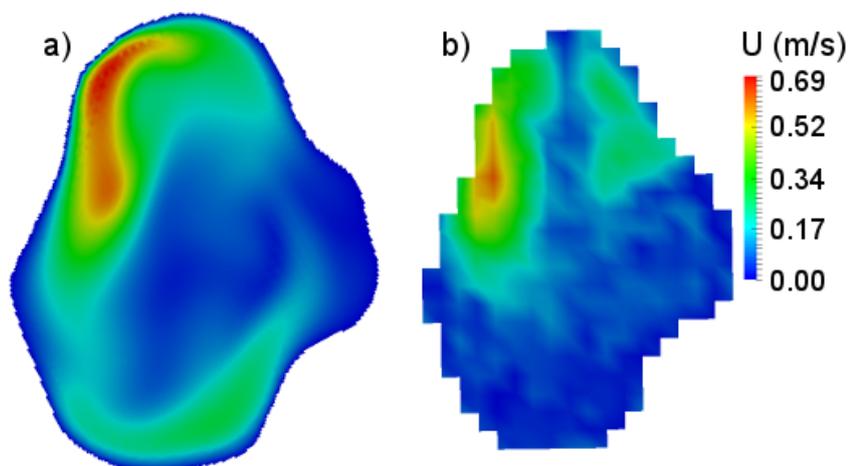


Abbildung 5.2: Präinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls B02: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018)

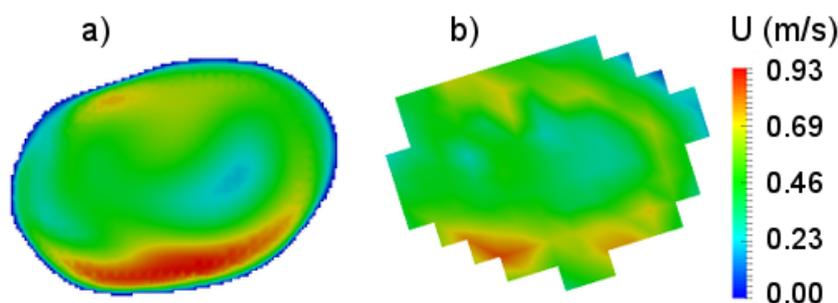


Abbildung 5.3: Präinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls A01: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018)

5.1.2 Wall Shear Stress

Der nWSS für CFD und MRT wird in der Abbildung 5.4 gezeigt. Das generelle Verteilungsmuster des nWSS ist ähnlich für CFD Simulationen und MRT Messungen für alle drei Fälle. Es werden jedoch in der MRT Messung feine Variationen im WSS aufgrund der geringeren örtlichen Auflösung - insbesondere im Bereich der dünnen Gefäßwand - nicht dargestellt. Regionen mit hohem nWSS (≥ 0.75) stellen sich proximal und distal des Aneurysmas im Gefäß dar. Konträr dazu sind die Werte des nWSS im Aneurysma durch kleine Werte charakterisiert (≤ 0.25).

| Geschwindigkeit in <i>m/s</i> . | | | |
|---------------------------------|------------|------------|------------|
| | B01 | B02 | A01 |
| CFD | 0,09 | 0,075 | 0,42 |
| MRT | 0,081 | 0,071 | 0,44 |
| Differenz in % | 10% | 5,3% | 4,8% |

Tabelle 5.1: Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Systole im Aneurysma vor der Behandlung mit einem FD

5.1.3 Strömungslinien

Die Strömungslinien wurden von den Daten der CFD-Simulationen berechnet, um die Verwirbelung im Aneurysma aufzuspüren. Aus den Flussdaten des MRT ließen sich keine Strömungslinien rekonstruieren, da die Ortsauflösung zu gering war. Die erhaltenen Strömungslinien werden in Abbildung 5.5 dargestellt. Es ist zu sehen, dass in allen drei Fällen ein Wirbel im Aneurysma vorhanden ist.

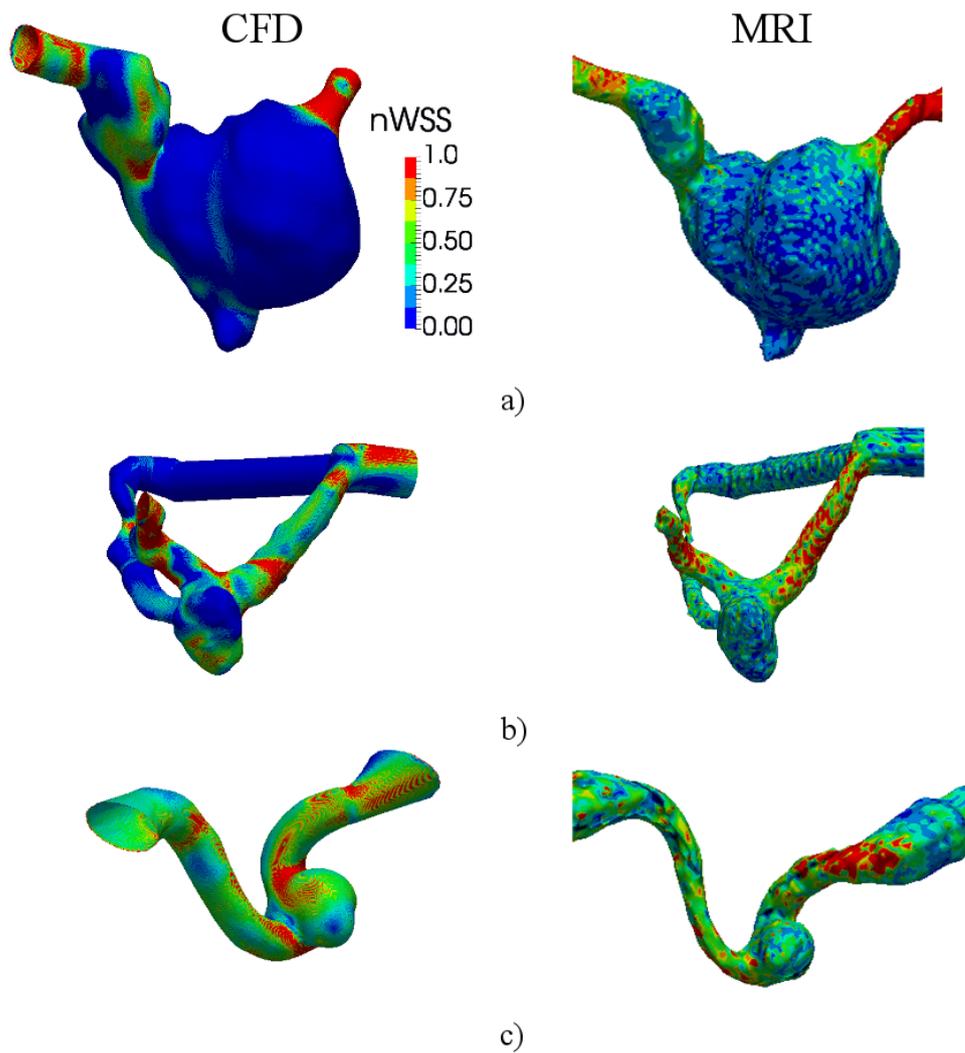


Abbildung 5.4: Präinterventionelle Verteilung des nWSS in den Aneurysma Modellen a) B01; b) B02; c) A01 für CFD-Simulationen und MRT-Messungen (Sindeev et al., 2018)

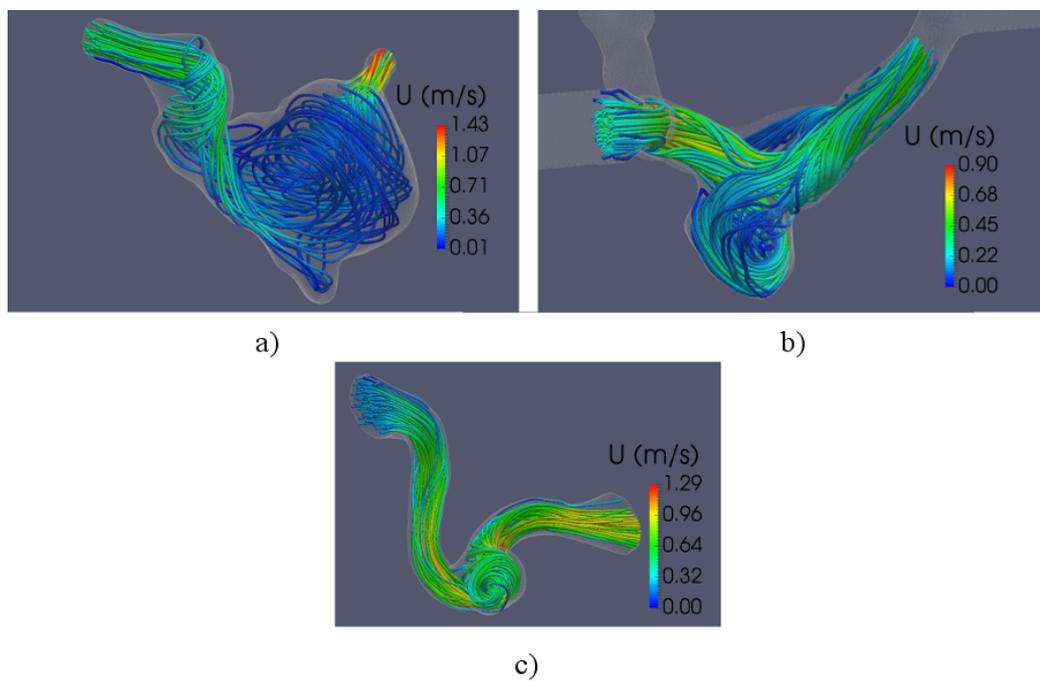


Abbildung 5.5: Strömungslinien in den Aneurysmen vor Behandlung mit einem FD: a) - B01; b) - B02; c) - A01 (Sindeev et al., 2018)

5.2 Postinterventionelle Analyse

5.2.1 Strömungsbild

Die Strömungsbilder in den Aneurysmen veränderten sich erheblich, nachdem ein FD implantiert wurde. Die zentralen Querschnitte zum Zeitpunkt der Systole für die Aneurysmen nach der Behandlung werden in Abbildungen 5.6, 5.7 und 5.8 für die Fälle B01, B02 und A01 dargestellt. Es zeigt sich im Vergleich zwischen CFD-Simulation und MRT-Messung auch nach der Behandlung mit einem FD ein ähnliches Strömungsbild. In den MRT-Daten zeigen sich jedoch Regionen ohne Flussinformation. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass das Metall des FD zu Suszeptibilitätsartefakten führt und somit keine Messwerte für den Bereich, in dem sich das Metallgeflecht des FD befindet, vorliegen. Die maximale Geschwindigkeit befindet sich innerhalb des Geflecht des FD und schirmt somit den Blutfluss in das Aneurysma ab. Der gemittelte Blutfluss innerhalb der drei Aneurysmen nach FD-Behandlung wird in Tabelle 5.2 gezeigt. Die Flussreduktion innerhalb des Aneurysmas im Vergleich zu den unbehandelten Aneurysmen beträgt ca. 52%, 28% und 80% für die Fälle B01, B02 und A01.

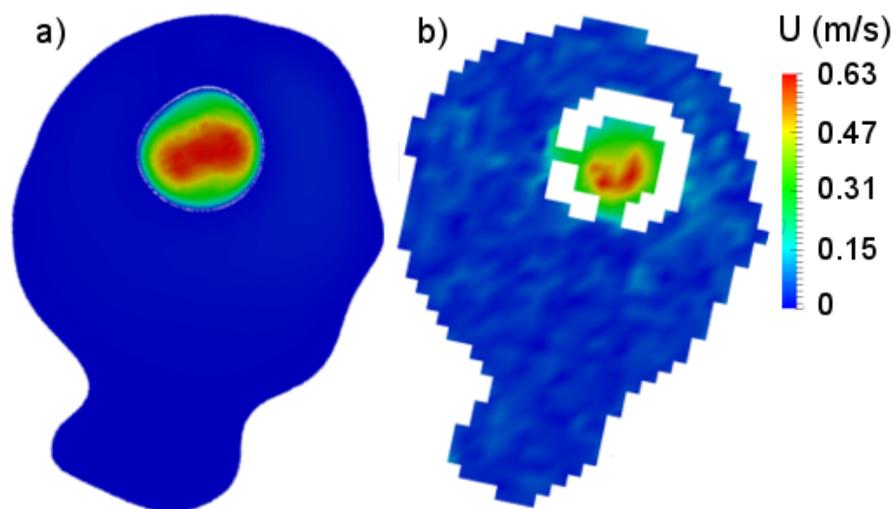


Abbildung 5.6: Postinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls B01: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018)

5.2.2 Wall Shear Stress

Es wurde ebenfalls der nWSS berechnet, um Veränderungen in der Verteilung des WSS nach der Behandlung mit einem FD zu beobachten. Es wurden keine erheblichen Änderungen gefunden (siehe Abbildung 5.9). Jedoch wurde der gemittelte WSS in allen drei Fällen signifikant reduziert.

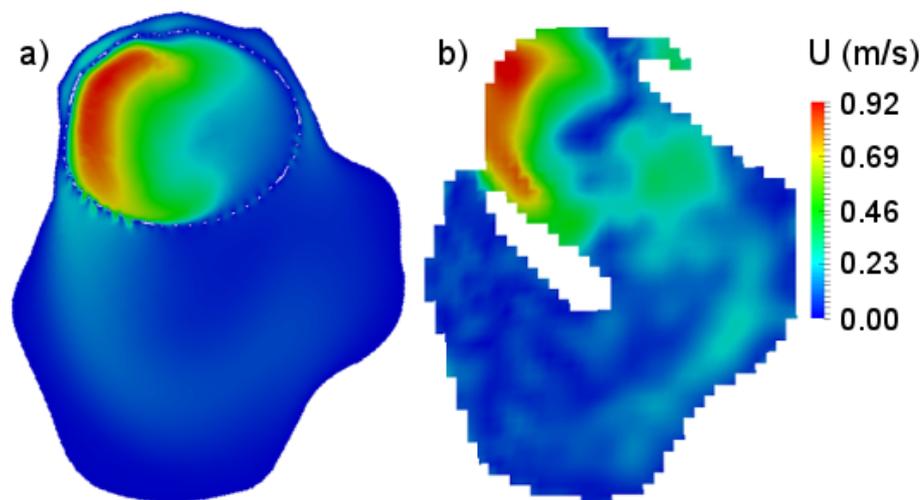


Abbildung 5.7: Postinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls B02: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018)

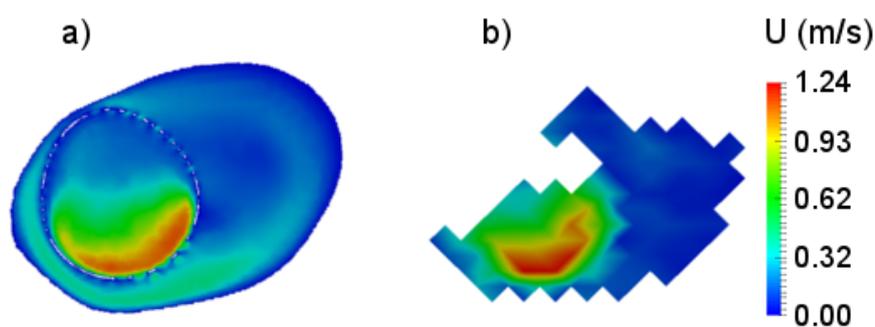


Abbildung 5.8: Postinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls A01: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018)

5.2.3 Strömungslinien

Um die Veränderungen der Strömung im Aneurysma nach Platzierung des FD zu beurteilen, wurden Strömungslinien aus den Daten der CFD-Simulation berechnet. Die erhaltenen Strömungslinien werden in Abbildung 5.10 dargestellt. Der größte Anteil des Flusses wird entlang der Maschen des FD abgelenkt und befindet sich somit innerhalb des FD, wohingegen der Fluss innerhalb des Aneurysmas beträchtlich reduziert wird. In allen drei Fällen gibt es nach der Intervention mit einem FD keine Verwirbelungen mehr innerhalb des Aneurysmas.

| Geschwindigkeit in m/s . | | | |
|----------------------------|------|-------|-------|
| | B01 | B02 | A01 |
| CFD | 0,04 | 0,046 | 0,087 |
| MRT | 0,04 | 0,063 | 0,077 |
| Differenz in % | 0% | 37% | 11,5% |

Tabelle 5.2: Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Systole im Aneurysma nach der Behandlung mit einem FD

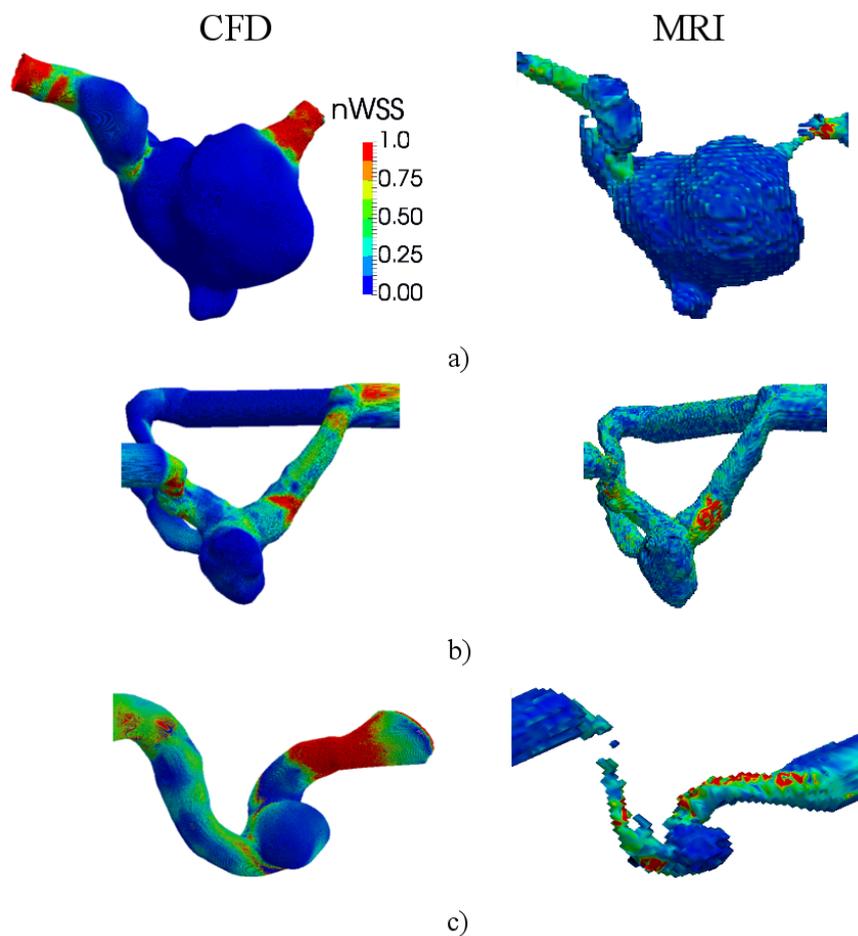


Abbildung 5.9: Postinterventionelle Verteilung des nWSS in den Aneurysma Modellen a) B01; b) B02; c) A01 für CFD-Simulationen und MRT-Messungen (Sindeev et al., 2018)

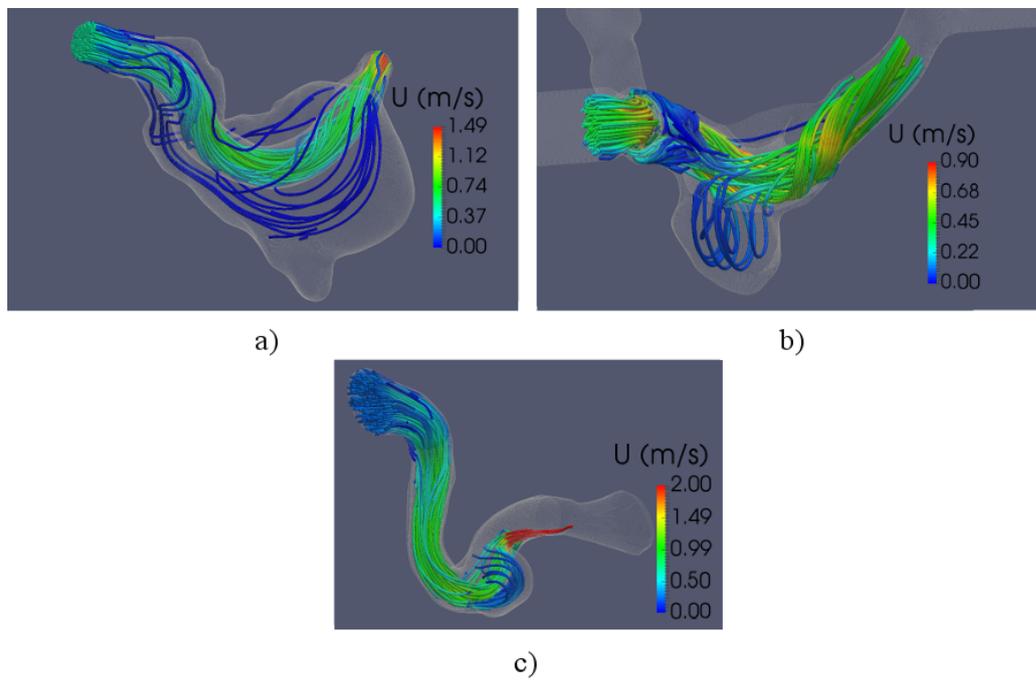


Abbildung 5.10: Strömungslinien in den Aneurysmen nach Behandlung mit einem FD: a) - B01; b) - B02; c) - A01 (Sindeev et al., 2018)

6 Diskussion

Thema dieser Arbeit war die Analyse der Veränderungen bezüglich der Hämodynamik in 3 patienten-spezifischen, intrakraniellen Aneurysmen vor und nach der Implantation eines FD und deren Abgleich mit dem klinischen Verlauf.

Zum einen kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse der CFD-Simulationen und der MRT-Flussmessungen bezüglich der Flussgeschwindigkeiten und Flussmuster qualitativ und quantitativ für alle drei Fälle gut vergleichbar waren. Größere Abweichungen zeigten sich beim berechneten WSS.

Eine weitere wichtige Feststellung war, dass der Fluss in dem Aneurysma, welches klinisch erfolgreich behandelt werden konnte und auch 6 Monate nach der Behandlung keine Perfusion des Aneurysmas mehr zeigte, sich sowohl in der CFD-Simulation als auch in der MRT-Flussmessung deutlich stärker reduzierte, als in den anderen zwei, klinisch nicht erfolgreichen Fällen, bei denen erst eine weitergehende Behandlung zum Verschluss des Aneurysmas führte.

6.1 Relative Flussreduktion

Die relative Flussreduktion wird als wichtiger Parameter für den weiteren klinischen Verlauf nach einer Behandlung eines Aneurysmas angesehen. Xiang et al (Xiang et al., 2015) berichten, dass in Aneurysmen, welche sich innerhalb der ersten 3 Monate verschlossen, die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit im Aneurysma um 76% reduziert wurde, wohingegen Aneurysmen, welche sich erst nach 6 Monaten verschlossen, die Reduktion lediglich 40% betrug. Es wurde vorgeschlagen, dass die relative Reduktion der Flussgeschwindigkeit innerhalb des Aneurysmas mit dem klinischen Verlauf, d.h. dem Verschluss des Aneurysmas, korreliert. Ebenso kann die Stärke der flussteilenden Eigenschaften eines FD durch die Flussreduktion objektiviert werden (Zhang et al., 2016a). Jedoch zeigte Cebal et al (Cebal et al., 2011), dass die Reduktion der Flussgeschwindigkeit im Aneurysma nicht hinreichend für die erfolgreiche Behandlung mit einem FD ist: Trotz der reduzierten Flussgeschwindigkeit im Sack des Aneurysmas wurde in den Fällen, in welchen das Aneurysma nach der Platzierung des FD rupturierte, ein erhöhter intra-aneurysmaler Druck festgestellt.

6.2 Einordnung in die aktuelle Forschung

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit dem aktuellen Stand der Forschung überein, welcher besagt, dass die relative Flussreduktion innerhalb des Aneurysmas bei einer erfolgreichen Behandlung mindestens ein Drittel des präinterventionellen Flusses sein sollte (Chong et al., 2014; Kulcsár et al., 2012; Ouared et al., 2016). Auf der anderen Seite wurde bei einem fusiformen Riesenaneurysma eine Flussreduktion von 52% erreicht, bei welchem sich jedoch kein sofortiger klinischer Erfolg einstellte. Daraus wird ersichtlich, dass das klinische Ergebnis einer Intervention mit einem FD nicht nur von der relativen Flussreduktion, sondern dem komplexen Zusammenspiel verschiedener Parameter wie der Geometrie des Aneurysmas (Ujii et al., 2001; Zanaty et al., 2014a), der Hämodynamik im Sack des Aneurysmas (Jeong and Rhee, 2012), dem Wandbau des Gefäßes und den Eigenschaften des Blutes bezüglich der Koagulation abhängt (Kroon and Holzapfel, 2008; Watton et al., 2011, 2009).

6.3 Virtual Stenting in der CFD-Simulation

Das virtuelle Einbringen eines FD ermöglicht es bei völliger Risikofreiheit für den Patienten, die veränderte postinterventionelle Hämodynamik im Aneurysma zu studieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurde vom FVS¹ Ansatz Gebrauch gemacht. Er basiert auf Janiga et al (Janiga et al., 2015). Dessen Vorteil liegt klarerweise in dessen klinischer Anwendbarkeit, da die realistische Anpassung des FD an das Gefäß nur einige Sekunden dauert. Hinzu kommt, dass die komplette Geometrie des FD mitsamt jeder einzelnen Pore und Draht berücksichtigt wird. Andere beschriebene Ansätze benötigen sehr viel Rechenzeit oder vereinfachen die Geometrie des FD zu stark. In dieser Hinsicht ist im Rahmen dieser Arbeit die FVS eine sehr geeignete Methode für den Vergleich der Hämodynamik zwischen CFD-Simulation und MRT-Messung.

6.4 Verteilung des Wall Shear Stress

Die Verteilung des WSS ist ein weiterer wichtiger Parameter, welcher in der Bewertung der Hämodynamik vor und nach der Behandlung eines intrakraniellen Aneurysmas verwendet wird. Es ist in der Theorie immer noch nicht abschließend geklärt, ob hohe oder niedrige WSS-Werte zum Wachstum und schlussendlich zur Ruptur eines Aneurysmas führen (Tanoue et al., 2011; Zhang et al., 2013). Es wurde jedoch im Falle von sackförmigen Aneurysmen eine Korrelation zwischen hohem WSS und einer Ruptur beobachtet (Can and Du, 2016; Cebal et al., 2015). In dieser Arbeit wurde nur der nWSS berücksichtigt, da die genaue Berechnung des WSS aufgrund der niedrigen Ortsauflösung der PC-MRI-Messungen, besonders in der Nähe der Gefäßwand, problematisch waren. Deshalb waren die absoluten Werte für die CFD-Simulationen und die MRT-Messungen verschieden. Ebenso konnten

¹Fast virtual stenting

aus den MRT-Daten kleine Änderungen des WSS nicht aufgezeigt werden. Der nWSS zeigt jedoch eine ähnliche Verteilung für beide Methoden.

6.5 Einschränkungen der Arbeit

Diese Arbeit hat einige Einschränkungen. Zum einen wurde eine Newton'sche Flüssigkeit für die Messungen des intraaneurysmalen Fluss verwendet. Es wurde jedoch in aktuellen Arbeiten gezeigt, dass die nicht-Newton'schen Eigenschaften der Flüssigkeit eine bedeutende Rolle in der Verteilung der hämodynamischen Parametern spielen könnten, besonders in Bereichen mit rezirkulierendem Fluss (Frolov et al., 2016). Die verwendete Flüssigkeit hat ebenfalls die Einschränkung, dass komplexe hämatologische Vorgänge, wie z.B. Thrombosierungsprozesse, nicht berücksichtigt werden können.

Zudem wurden in den PC-MRI-Messungen Phantome verwendet, welche in einem Silikonblock gegossen waren. Aufgrund der fehlenden Compliance der Gefäße könnten einige hämodynamische Parameter, wie z.B. maximale Geschwindigkeit und WSS, überschätzt werden (Xu et al., 2016).

Die Vergleichbarkeit zwischen CFD-Simulation und MRT-Messung sollte davon jedoch nicht betroffen sein, da diese Mängel beide Methoden betreffen. Um die CFD-Simulation besser mit den MRT-Messungen vergleichen zu können, verwendeten wir für alle drei Fälle denselben Typ eines FD (DERIVO). Da die Phantome nicht exakt identisch mit den realen Aneurysmen waren und die FD für die Phantome in der Angiographie ausgemessen wurden, ergaben sich auch Abweichungen bezüglich der Maße der verwendeten FD im Vergleich mit denen, welche im Patienten verwendet wurden. Dies könnte die Vergleichbarkeit mit den in-vivo Fällen einschränken, jedoch sind nur geringe Abweichungen durch verschiedene FD zu erwarten. Zudem korrespondierten unsere Ergebnisse aus den CFD-Simulationen und den MRT-Messungen gut mit dem klinischen Ergebnissen der Interventionen.

7 Zusammenfassung

Ziel

Ziel dieser Arbeit war es, hämodynamische Parameter in drei patienten-spezifischen Aneurysma-Phantomen quantitativ vor und nach der Behandlung mit einem FD zu bestimmen. Die hämodynamischen Parameter wurden zum einen anhand von in vitro Flussmessungen mittels Phasen-Kontrast Messungen im MRT erhoben, zum anderen mittels CFD-Simulationen. Die so erhaltenen Parameter wurden untereinander und auch mit dem jeweils zugehörigen klinischen Verlauf verglichen. Untersucht wurde zum einen die Vergleichbarkeit der erhaltenen Fluss-Parameter (Flussgeschwindigkeit, WSS) aus den MRT-Messungen und CFD-Simulationen, zum anderen die post-interventionellen Unterschiede bezüglich der Fluss-Parameter zwischen den klinisch erfolgreichen (Gruppe A) und nicht erfolgreichen (Gruppe B) Behandlungen (s.u.).

Material und Methoden

Die drei Patienten wurden entsprechend dem klinischen Behandlungserfolg in zwei Gruppen eingeteilt: in Gruppe A ohne Perfusion des Aneurysmas 6 Monate nach der Behandlung mit einem FD und in Gruppe B, bei welcher sich in der Nachkontrolle nach 6 Monaten noch ein Fluss im Aneurysma darstellte. Die Aneurysma-Phantome selbst wurden anhand von prä-interventionellen CTA-Aufnahmen segmentiert und von der Firma Acandis® in der sogenannten "Lost wax"-Technik in Silikon gegossen (Sugiu et al., 2003). Als Flüssigkeit diente ein Gemisch aus destilliertem Wasser und Glycerol im Verhältnis von 58% zu 42%, welches durch eine Kolbenpumpe mit realistischer Fluss-/Druckkurve durch das Aneurysma-Phantom gepumpt wurde. Die PC-MRI-Messungen wurden in einem 3T Philips Ingenia MR-Scanner (Philips Healthcare, Netherlands) durchgeführt. Die CFD Simulationen wurden mit der open source Software OpenFOAM berechnet.

Ergebnisse

Sowohl vor als auch nach der Intervention mit einem FD zeigten die hämodynamischen Parameter für PC-MRI Flussmessungen und CFD Simulationen eine ähnliche Verteilung. In beiden Fällen, in dem das Aneurysma innerhalb von 6 Monaten postinterventionell klinisch nicht thrombosiert war, zeigte sich eine Flussreduktion in Aneurysma von 30-50%, wohingegen im klinisch erfolgreichen Fall (kein Restestrom in das Aneurysma nach 6 Monaten), die Flussreduktion 80% betrug. Nach der Behandlung wurden in keinem der drei Fälle Ver-

wirbelungen beobachtet. Die Resultate stimmen mit der aktuellen Forschung überein und legen nahe, dass CFD Simulationen präinterventionell eine Aussage darüber treffen können, ob eine Behandlung erfolgreich sein wird oder nicht, wohingegen mit PC-MRI Messungen die vorhergesagten hämodynamischen Veränderungen des Flusses direkt nach der Implantation eines FD überprüft werden können.

Schlussfolgerung

Sowohl CFD-Simulationen als auch MRT-Flussmessungen wären als Methoden geeignet, um die Hämodynamik in einem intrakraniellen Aneurysma vor und nach der Behandlung mit einem FD zu beurteilen und somit den behandelnden Arzt bei der Entscheidungsfindung bezüglich einer Intervention mittels FD zu unterstützen. CFD-Simulationen bieten den Vorteil, dass schon vor der Intervention eine Aussage über den Erfolg der Behandlung getroffen werden könnte, wohingegen in-vivo MRT-Flussmessungen den Erfolg am real behandelten Patienten direkt nach der Intervention beurteilen könnten, ohne die Applikation des FD simulieren zu müssen. Die beiden Methoden ergänzen sich somit gut und könnten eine Hilfe im klinischen Alltag darstellen.

8 Danksagung

Ich möchte mich hier bei allen Personen bedanken, ohne deren Unterstützung die Anfertigung dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater, PD Dr. Jan Kirsche, der mich jederzeit tatkräftig unterstützte und stets ein offenes Ohr für jedwede Frage hatte.

Des Weiteren möchte ich mich bei Sergey Sindeev bedanken, mit welchem ich im Verlauf der Doktorarbeit - insbesondere bei den CFD-Simulationen - zusammen arbeitete und ein Paper veröffentlichen konnte.

Stephan Kaczmarz und Marcus Settles unterstützten mich mit ihrer Expertise bei den MRT-Messungen, wofür ich ihnen sehr dankbar bin.

Der Firma Acandis GmbH & Co. KG bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet, da sie für die MRT-Messungen sowohl die FD als auch die Aneurysma-Phantome zur Verfügung stellten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, Gerd und Anita Arnold, und meinen Freunden, die mich während meiner gesamten Studien- und Doktorandenzeit begleiteten und mir in jeder Situation zur Seite standen.

Literaturverzeichnis

- Amuluru, K., Al-Mufti, F., Singh, I. P., Prestigiacomo, C., and Gandhi, C. (2016). Flow Diverters for Treatment of Intracranial Aneurysms: Technical and Clinical Updates. *World Neurosurgery*, 85(6):15–19.
- Andreasen, T. H., Bartek, J., Andresen, M., Springborg, J. B., and Romner, B. (2013). Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 44(12):3607–3612.
- Arrese, I., Sarabia, R., Pintado, R., and Delgado-Rodriguez, M. (2013). Flow-Diverter Devices for Intracranial Aneurysms: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurosurgery*, 73(2):193–200.
- Becke, T., Kallmes, D. F., Saatci, I., McDougall, C. G., Szikora, I., Lanzino, G., Moran, C. J., Woo, H. H., Lopes, D. K., Berez, A. L., Cher, D. J., Siddiqui, A. H., Levy, E. I., Albuquerque, F. C., Fiorella, D. J., Berentei, Z., Marósfői, M., Cekirge, S. H., and Nelson, P. K. (2013). Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms: Results from a Multicenter Clinical Trial. *Radiology*, 267(3):858–868.
- Bederson, J. B., Connolly, E. S., Batjer, H. H., Dacey, R. G., Dion, J. E., Diringer, M. N., Duldner, J. E., Harbaugh, R. E., Patel, A. B., and Rosenwasser, R. H. (2009). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American heart association. *Stroke*, 40(3):994–1025.
- Bernardini, A., Larrabide, I., Petrini, L., Pennati, G., Flore, E., Kim, M., and Frangi, A. F. (2012). Deployment of self-expandable stents in aneurysmatic cerebral vessels: comparison of different computational approaches for interventional planning. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 15(3):303–311.
- Boesiger, P., Maier, S. E., Kechen, L., Scheidegger, M. B., and Meier, D. (1992). Visualization and quantification of the human blood flow by magnetic resonance imaging. *Journal of Biomechanics*, 25(1):55–67.
- Bor, A. S. E., Koffijberg, H., Wermer, M. J., and Rinkel, G. J. (2010). Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: A cost-effectiveness analysis. *Neurology*, 74(21):1671–1679.
- Boussel, L., Rayz, V., McCulloch, C., Martin, A., Acevedo-Bolton, G., Lawton, M., Higashida, R., Smith, W. S., Young, W. L., and Saloner, D. (2008). Aneurysm Growth Occurs at Region of Low Wall Shear Stress. *Stroke*, 39(11):2997–3002.

- Bradac, G. B. (2014). *Cerebral angiography: Normal anatomy and vascular pathology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Byrne, J. V. (2012). *Tutorials in Endovascular Neurosurgery and Interventional Neuroradiology*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg.
- Byrne, J. V., Beltechi, R., Yarnold, J. A., Birks, J., and Kamran, M. (2010). Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: A multicentre prospective study. *PLoS ONE*, 5(9):1–8.
- Can, A. and Du, R. (2016). Association of Hemodynamic Factors With Intracranial Aneurysm Formation and Rupture. *Neurosurgery*, 78(4):510–520.
- Cebral, J., Mut, F., Raschi, M., Scrivano, E., Ceratto, R., Lylyk, P., and Putman, C. (2011). Aneurysm Rupture Following Treatment with Flow-Diverting Stents: Computational Hemodynamics Analysis of Treatment. *American Journal of Neuroradiology*, 32(1):27–33.
- Cebral, J. R., Vazquez, M., Sforza, D. M., Houzeaux, G., Tateshima, S., Scrivano, E., Bleise, C., Lylyk, P., and Putman, C. M. (2015). Analysis of hemodynamics and wall mechanics at sites of cerebral aneurysm rupture. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 7(7):530–536.
- Chappell, E. T., Moure, F. C., and Good, M. C. (2003). Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: A meta-analysis. *Neurosurgery*, 52(3):624–631.
- Chitale, R., Zanaty, M., Chalouhi, N., Jabbour, P., Rosenwasser, R. H., and Tjournakaris, S. (2014). Immediate aneurysm rupture after pipeline embolization: A new complication of flow diversion. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 124:188–191.
- Chong, W., Zhang, Y., Qian, Y., Lai, L., Parker, G., and Mitchell, K. (2014). Computational hemodynamics analysis of intracranial aneurysms treated with flow diverters: Correlation with clinical outcomes. *American Journal of Neuroradiology*, 35(1):136–142.
- Currie, S., Mankad, K., and Goddard, A. (2011). Endovascular treatment of intracranial aneurysms: Review of current practice. *Postgraduate Medical Journal*, 87(1023):41–50.
- Darsaut, T., Rayner-Hartley, E., Makoyeva, A., Salazkin, I., Berthelet, F., and Raymond, J. (2013). Aneurysm Rupture after Endovascular Flow Diversion: The Possible Role of Persistent Flows through the Transition Zone Associated with Device Deformation. *Interventional Neuroradiology*, 19(2):180–185.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012a). S1-Leitlinie: Subarachnoidalblutung (SAB). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-073l_S1_Subarachnoidalblutung_2012_abgelaufen.pdf.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012b). S1-Leitlinie: Unruptierte intrakranielle Aneurysmen. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-030l_S1_Unruptierte_intrakranielle_Aneurysmen_2012_abgelaufen.pdf.

- Doenitz, C., Schebesch, K. M., Zoephel, R., and Brawanski, A. (2010). A mechanism for the rapid development of intracranial aneurysms: A case study. *Neurosurgery*, 67(5):1213–1221.
- Dolan, J. M., Kolega, J., and Meng, H. (2013). High wall shear stress and spatial gradients in vascular pathology: A review. *Annals of Biomedical Engineering*, 41(7):1411–1427.
- Ducruet, A. F., Hickman, Z. L., Zacharia, B. E., Narula, R., Grobelny, B. T., Gorski, J., and Connolly, E. S. (2010). Intracranial infectious aneurysms: A comprehensive review. *Neurosurgical Review*, 33(1):37–45.
- Etminan, N., Brown, R. D., Beseoglu, K., Juvela, S., Raymond, J., Morita, A., Torner, J. C., Derdeyn, C. P., Raabe, A., Mocco, J., Korja, M., Abdulazim, A., Amin-Hanjani, S., Salman, R. A. S., Barrow, D. L., Bederson, J., Bonafe, A., Dumont, A. S., Fiorella, D. J., Gruber, A., Hankey, G. J., Hasan, D. M., Hoh, B. L., Jabbour, P., Kasuya, H., Kelly, M. E., Kirkpatrick, P. J., Knuckey, N., Koivisto, T., Krings, T., Lawton, M. T., Marotta, T. R., Mayer, S. A., Mee, E., Pereira, V. M., Molyneux, A., Morgan, M. K., Mori, K., Murayama, Y., Nagahiro, S., Nakayama, N., Niemelä, M., Ogilvy, C. S., Pierot, L., Rabinstein, A. A., Roos, Y. B., Rinne, J., Rosenwasser, R. H., Ronkainen, A., Schaller, K., Seifert, V., Solomon, R. A., Spears, J., Steiger, H. J., Vergouwen, M. D., Wanke, I., Wermer, M. J., Wong, G. K., Wong, J. H., Zipfel, G. J., Sander Connolly, E., Steinmetz, H., Lanzino, G., Pasqualin, A., Rüfenacht, D., Vajkoczy, P., McDougall, C., Hänggi, D., Leroux, P., Rinkel, G. J., and Macdonald, R. (2015). The unruptured intracranial aneurysm treatment score: A multidisciplinary consensus. *Neurology*, 85(10):881–889.
- Fisher, C. M., Kistler, J. P., and Davis, J. M. (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6(1):1–9.
- Frolov, S. V., Sindeev, S. V., Liepsch, D., and Balasso, A. (2016). Experimental and CFD flow studies in an intracranial aneurysm model with Newtonian and non-Newtonian fluids. *Technology and Health Care*, 24(3):317–333.
- Frydrychowicz, A., Francois, C. J., and Turski, P. A. (2011). Four-dimensional phase contrast magnetic resonance angiography: Potential clinical applications. *European Journal of Radiology*, 80(1):24–35.
- Fukazawa, K., Ishida, F., Umeda, Y., Miura, Y., Shimosaka, S., Matsushima, S., Taki, W., and Suzuki, H. (2015). Using computational fluid dynamics analysis to characterize local hemodynamic features of middle cerebral artery aneurysm rupture points. *World Neurosurgery*, 83(1):80–86.
- Guglielmi, G., Viñuela, F., Duckwiler, G., Dion, J., Lylyk, P., Berenstein, A., Strother, C., Graves, V., Halbach, V., Nichols, D., Hopkins, N., Ferguson, R., and Sepetka, I. (1992). Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *Journal of Neurosurgery*, 77(4):515–524.

- Gupta, A. K., Purkayastha, S., Bodhey, N. K., Kapilamoorthy, T. R., Krishnamoorthy, T., Kesavadas, C., and Thomas, B. (2008). Endovascular Treatment of scalp cirroid aneurysms. *Neurol India*, 56(2):167–172.
- Hayashi, K., Handa, H., Nagasawa, S., Okumura, A., and Moritake, K. (1980). Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *Journal of Biomechanics*, 13(2):175–184.
- Hunt, W. E. and Hess, R. M. (1968). Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 28(1):14–20.
- Janiga, G., Daróczy, L., Berg, P., Thévenin, D., Skalej, M., and Beuing, O. (2015). An automatic CFD-based flow diverter optimization principle for patient-specific intracranial aneurysms. *Journal of Biomechanics*, 48(14):3846–3852.
- Jeong, W. and Rhee, K. (2012). Hemodynamics of Cerebral Aneurysms: Computational Analyses of Aneurysm Progress and Treatment. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012:1–11.
- Kallmes, D. F., Brinjikji, W., Boccardi, E., Ciceri, E., Diaz, O., Tawk, R., Woo, H., Jabbour, P., Albuquerque, F., Chapot, R., Bonafe, A., Dashti, S. R., Almandoz, J. E. D., Given, C., Kelly, M. E., Cross, D. T., Duckwiler, G., Razack, N., Powers, C. J., Fischer, S., Lopes, D., Harrigan, M. R., Huddle, D., Turner, R., Zaidat, O. O., Defreyne, L., Pereira, V. M., Cekirge, S., Fiorella, D., Hanel, R. A., Lylyk, P., McDougall, C., Siddiqui, A., Szikora, I., and Levy, E. (2016). Aneurysm Study of Pipeline in an Observational Registry (ASPIRe). *Interventional Neurology*, 5(1-2):89–99.
- Kim, H. J., Vignon-Clementel, I. E., Coogan, J. S., Figueroa, C. A., Jansen, K. E., and Taylor, C. A. (2010). Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(10):3195–3209.
- Kroon, M. and Holzapfel, G. A. (2008). Modeling of Saccular Aneurysm Growth in a Human Middle Cerebral Artery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 130(5):1–10.
- Kulcsár, Z., Augsburger, L., Reymond, P., Pereira, V. M., Hirsch, S., Mallik, A. S., Millar, J., Wetzler, S. G., Wanke, I., and Rüfenacht, D. A. (2012). Flow diversion treatment: Intra-aneurysmal blood flow velocity and WSS reduction are parameters to predict aneurysm thrombosis. *Acta Neurochirurgica*, 154(10):1827–1834.
- Kulcsár, Z., Houdart, E., Bonafé, A., Parker, G., Millar, J., Goddard, A., Renowden, S., Gál, G., Turowski, B., Mitchell, K., Gray, F., Rodriguez, M., van den Berg, R., Gruber, A., Desal, H., Wanke, I., and Rüfenacht, D. (2011). Intra-Aneurysmal Thrombosis as a Possible Cause of Delayed Aneurysm Rupture after Flow-Diversion Treatment. *American Journal of Neuroradiology*, 32(1):20–25.
- Larrabide, I., Kim, M., Augsburger, L., Villa-Uriol, M. C., Rüfenacht, D., and Frangi, A. F. (2012). Fast virtual deployment of self-expandable stents: Method and in vitro evaluation for intracranial aneurysmal stenting. *Medical Image Analysis*, 16(3):721–730.

- Liepsch, D., Balasso, A., Berger, H., Mclean, J., and Thurston, G. (2010). Blood modelling and flow studies in models of the cardiovascular system. *Series on Biomechanics*, 25(1-2):7–22.
- Lubicz, B., Van der Elst, O., Collignon, L., Mine, B., and Alghamdi, F. (2015). Silk Flow-Diverter Stent for the Treatment of Intracranial Aneurysms: A Series of 58 Patients with Emphasis on Long-Term Results. *American Journal of Neuroradiology*, 36(3):542–546.
- Lv, X., Yang, H., Liu, P., and Li, Y. (2016). Flow-diverter devices in the treatment of intracranial aneurysms: A meta-analysis and systematic review. *Neuroradiology Journal*, 29(1):66–71.
- Malek, A. M., Alper, S. L., and Izumo, S. (1999). Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Journal of the American Medical Association*, 282(21):2035–2042.
- Manzoni, A., Quarteroni, A., and Rozza, G. (2012). Model reduction techniques for fast blood flow simulation in parametrized geometries. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 28(6-7):604–625.
- Meng, H., Tutino, V. M., Xiang, J., and Siddiqui, A. (2014). High WSS or Low WSS ? Complex Interactions of Hemodynamics Toward a Unifying Hypothesis. *American Journal of Neuroradiology AJNR*, 35(7):1254–1262.
- Meng, H., Wang, Z., Hoi, Y., Gao, L., Metaxa, E., Swartz, D. D., and Kolega, J. (2007). Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke*, 38(6):1924–1931.
- Menghini, V., Brown, R., Sicks, J., O’Fallon, W., and Wiebers, D. (1998). Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology*, 51(2):405–411.
- Miura, Y., Ishida, F., Umeda, Y., Tanemura, H., Suzuki, H., Matsushima, S., Shimosaka, S., and Taki, W. (2013). Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*, 44(2):519–521.
- Molyneux, A. J., Birks, J., Clarke, A., Sneade, M., and Kerr, R. S. (2015). The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *The Lancet*, 385(9969):691–697.
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., and Sandercock, P. (2005). 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 . *Lancet*, 366(9488):809–817.
- Moran, C. J. (2011). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: DSA versus CT Angiography—Is the Answer Available? *Radiology*, 258(1):15–17.

- Nelson, P. K., Lylyk, P., Szikora, I., Wetzel, S. G., Wanke, I., and Fiorella, D. (2011). The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *American Journal of Neuroradiology*, 32(1):34–40.
- Omodaka, S., Sugiyama, S., Inoue, T., Funamoto, K., Fujimura, M., Shimizu, H., Hayase, T., Takahashi, A., and Tominaga, T. (2012). Local Hemodynamics at the Rupture Point of Cerebral Aneurysms Determined by Computational Fluid Dynamics Analysis. *Cerebrovascular Diseases*, 34(2):121–129.
- Ouared, R., Larrabide, I., Brina, O., Bouillot, P., Erceg, G., Yilmaz, H., Lovblad, K.-O., and Pereira, V. M. (2016). Computational fluid dynamics analysis of flow reduction induced by flow-diverting stents in intracranial aneurysms: a patient-unspecific hemodynamics change perspective. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 8(12):1288–1293.
- Papanagiotou, P., Roth, C., Körner, H., and Reith, W. (2011). Bildgebende Diagnostik der Subarachnoidalblutung. *Der Radiologe*, 51(2):100–105.
- Powell, J. (1991). Models of arterial aneurysm: for the investigation of pathogenesis and pharmacotherapy -a review. *Atherosclerosis*, 87(2-3):93–102.
- Quarteroni, A., Tuveri, M., and Veneziani, A. (2000). Computational vascular fluid dynamics: Problems, models and methods. *Computing and Visualization in Science*, 2(4):163–197.
- Rouchaud, A., Brinjikji, W., Lanzino, G., Cloft, H. J., Kadirvel, R., and Kallmes, D. F. (2016). Delayed hemorrhagic complications after flow diversion for intracranial aneurysms: a literature overview. *Neuroradiology*, 58(2):171–177.
- Sailer, A. M., Wagemans, B. A., Nelemans, P. J., de Graaf, R., and van Zwam, W. H. (2014). Diagnosing Intracranial Aneurysms With MR Angiography. *Stroke*, 45(1):119–126.
- Schievink, W. I. (1997). Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 40(4):651–62.
- Shojima, M., Oshima, M., Takagi, K., Torii, R., Hayakawa, M., Katada, K., Morita, A., and Kirino, T. (2004). Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm. *Stroke*, 35(11):2500–2505.
- Simgen, A., Junk, D., and Reith, W. (2012). Flow Diverter. *Der Radiologe*, 52(12):1118–1124.
- Sindeev, S., Arnold, P. G., Frolov, S., Prothmann, S., Liepsch, D., Balasso, A., Berg, P., Kaczmarz, S., and Kirschke, J. S. (2018). Phase-contrast MRI versus numerical simulation to quantify hemodynamical changes in cerebral aneurysms after flow diverter treatment. *Plos One*, 13(1):e0190696.
- Singer, J. R. and Crooks, L. E. (1983). Nuclear magnetic resonance blood flow measurements in the human brain. *Science*, 221(4611):654–656.

- Stalder, A. F., Russe, M. F., Frydrychowicz, A., Bock, J., Hennig, J., and Markl, M. (2008). Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: Optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(5):1218–1231.
- Stehbens, W. (1972). *Pathology of the Cerebral Blood Vessels*. C. V. Mosby.
- Sugiu, K., Martin, J.-B., Jean, B., Gailloud, P., Mandai, S., and Rufenacht, D. A. (2003). Artificial Cerebral Aneurysm Model for Medical Testing, Training, and Research. *Neurologia medico-chirurgica*, 43(2):69–73.
- Takao, H., Murayama, Y., Otsuka, S., Qian, Y., Mohamed, A., Masuda, S., Yamamoto, M., and Abe, T. (2012). Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke*, 43(5):1436–1439.
- Tanoue, T., Tateshima, S., Villablanca, J. P., Viñuela, F., and Tanishita, K. (2011). Wall shear stress distribution inside growing cerebral aneurysm. *American Journal of Neuroradiology*, 32(9):1732–1737.
- Teunissen, L. L., Rinkel, G. J., Algra, A., and Van Gijn, J. (1996). Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage a Systematic Review. *Stroke*, 27(3):544–549.
- The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (2002). Unruptured Intracranial Aneurysms — Risk of Rupture and Risks of Surgical Intervention. *New England Journal of Medicine*, 339(24):1725–1733.
- Thurston, G. B. (1972). Of human blood. *Biophysical journal*, 12(4):1205–1217.
- Turowski, B., Macht, S., Kulcsár, Z., Hänggi, D., and Stummer, W. (2011). Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent). *Neuroradiology*, 53(1):37–41.
- Ujiie, H., Tamano, Y., Sasaki, K., and Hori, T. (2001). Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*, 48(3):495–503.
- van Gijn, J., Kerr, R. S., and Rinkel, G. J. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369(9558):306–318.
- van Gijn, J. and Rinkel, G. J. (2001). Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 124(Pt 2):249–278.
- Van Rooij, W. J., Sprengers, M. E., De Gast, A. N., Peluso, J. P., and Sluzewski, M. (2008). 3D rotational angiography: The new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 29(5):976–979.
- Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R., and Rinkel, G. J. (2011). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 10(7):626–636.

- Walcott, B. P., Stapleton, C. J., Choudhri, O., and Patel, A. B. (2016). Flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. *JAMA Neurology*, 73(8):1002–1008.
- Watton, P. N., Selimovic, A., Raberger, N. B., Huang, P., Holzapfel, G. A., and Ventikos, Y. (2011). Modelling evolution and the evolving mechanical environment of saccular cerebral aneurysms. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 10(1):109–132.
- Watton, P. N., Ventikos, Y., and Holzapfel, G. A. (2009). Modelling the growth and stabilization of cerebral aneurysms. *Mathematical Medicine and Biology*, 26(2):133–164.
- Wermer, M. J., Van Der Schaaf, I. C., Velthuis, B. K., Algra, A., Buskens, E., and Rinkel, G. J. (2005). Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: Frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain*, 128(10):2421–2429.
- Westerlaan, H. E., van Dijk, J., Jansen-van der Weide, M. C., de Groot, J. C., Groen, R. J. M., Mooij, J. J. A., and Oudkerk, M. (2011). Intracranial Aneurysms in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: CT Angiography as a Primary Examination Tool for Diagnosis—Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 258(1):134–145.
- Winn, H. R., Jane, J. A., Taylor, J., Kaiser, D., and Britz, G. W. (2002). Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. *Journal of Neurosurgery*, 96(1):43–49.
- Xiang, J., Damiano, R. J., Lin, N., Snyder, K. V., Siddiqui, A. H., Levy, E. I., and Meng, H. (2015). High-fidelity virtual stenting: modeling of flow diverter deployment for hemodynamic characterization of complex intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 123(4):832–840.
- Xiang, J., Natarajan, S. K., Tremmel, M., Ma, D., Mocco, J., Hopkins, L. N., Siddiqui, A. H., Levy, E. I., and Meng, H. (2011). Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*, 42(1):144–152.
- Xu, H. W., Yu, S. Q., Mei, C. L., and Li, M. H. (2011). Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke*, 42(1):204–206.
- Xu, L., Sugawara, M., Tanaka, G., Ohta, M., Liu, H., and Yamaguchi, R. (2016). Effect of elasticity on wall shear stress inside cerebral aneurysm at anterior cerebral artery. *Technology and Health Care*, 24(3):349–357.
- Yoon, N. K., McNally, S., Taussky, P., and Park, M. S. (2016). Imaging of cerebral aneurysms: a clinical perspective. *Neurovascular Imaging*, 2(1):6.
- Zanaty, M., Chalouhi, N., Tjoumakaris, S. I., Gonzalez, L., Rosenwasser, R. H., and Jabbour, P. M. (2014a). Aneurysm geometry in predicting the risk of rupture. A review of the literature. *Neurological Research*, 36(4):308–313.
- Zanaty, M., Chalouhi, N., Tjoumakaris, S. I., Rosenwasser, R. H., Gonzalez, L. F., and Jabbour, P. (2014b). Flow-Diversion Panacea or Poison? *Frontiers in Neurology*, 5:21.

- Zhang, M., Anzai, H., Chopard, B., and Ohta, M. (2016a). Towards the patient-specific design of flow diverters made from helix-like wires: An optimization study. *BioMedical Engineering Online*, 15(S2):159.
- Zhang, Y., Jing, L., Zhang, Y., Liu, J., and Yang, X. (2016b). Low wall shear stress is associated with the rupture of intracranial aneurysm with known rupture point: Case report and literature review. *BMC Neurology*, 16(1):231.
- Zhang, Y., Takao, H., Murayama, Y., and Qian, Y. (2013). Propose a Wall Shear Stress Divergence to Estimate the Risks of Intracranial Aneurysm Rupture. *The Scientific World Journal*, 2013:1–8.

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| 4.1 | Patienten, welche am Klinikum rechts der Isar in den Jahren 2008-2013 mit einem FD behandelt wurden | 14 |
| 4.2 | Schema des Versuchsaufbaus für die Fluss-Messungen im MRT: 1-Philips Ingenia 3T MRT; 2-MRT-Handgelenksspule; 3-Silikon-Phantom des Aneurysmas; 4-Flussmesser; 5-Drucksensor (Einfluss); 6-Compliance-Kammer 7-Klappe; 8-Kolbenpumpe; 9-Photo-Diode (Trigger); 10-Drucksensor (Abfluss); 11-LED; 12-Druckkammer für diastolischen Druck; 13-Messcomputer; 14-MRT-Computer (Sindeev et al., 2018) | 16 |
| 4.3 | Aneurysma Phantome: a) - B01; b) - B02; c) - A01 (Sindeev et al., 2018) . . | 17 |
| 4.4 | Geometrisches Modell eines FD: a) - isometrische Projektion des FD; b) - Zellen einer FD-Masche (Sindeev et al., 2018) | 20 |
| 5.1 | Präinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls B01: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018) | 23 |
| 5.2 | Präinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls B02: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018) | 24 |
| 5.3 | Präinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls A01: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018) | 24 |
| 5.4 | Präinterventionelle Verteilung des nWSS in den Aneurysma Modellen a) B01; b) B02; c) A01 für CFD-Simulationen und MRT-Messungen (Sindeev et al., 2018) | 26 |
| 5.5 | Strömungslinien in den Aneurysmen vor Behandlung mit einem FD: a) - B01; b) - B02; c) - A01 (Sindeev et al., 2018) | 27 |
| 5.6 | Postinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls B01: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018) | 29 |
| 5.7 | Postinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls B02: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018) | 30 |
| 5.8 | Postinterventionelles Strömungsbild für den zentralen Querschnitt des Falls A01: a) CFD Simulation; b) MRT Messung (Sindeev et al., 2018) | 30 |
| 5.9 | Postinterventionelle Verteilung des nWSS in den Aneurysma Modellen a) B01; b) B02; c) A01 für CFD-Simulationen und MRT-Messungen (Sindeev et al., 2018) | 31 |
| 5.10 | Strömungslinien in den Aneurysmen nach Behandlung mit einem FD: a) - B01; b) - B02; c) - A01 (Sindeev et al., 2018) | 32 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|--|----|
| 2.1 | Kumulative Rupturwahrscheinlichkeit über 5 Jahre in Abhängigkeit von Größe und Lage nicht rupturierter, intrakranieller Aneurysmen (The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 2002). . . . | 2 |
| 3.1 | Klassifikation nach Hunt und Hess (Hunt and Hess, 1968) | 5 |
| 3.2 | Klassifikation nach Fisher (Fisher et al., 1980) | 6 |
| 4.1 | Klinischer Verlauf der behandelten Aneurysmen | 15 |
| 5.1 | Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Systole im Aneurysma vor der Behandlung mit einem FD | 25 |
| 5.2 | Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Systole im Aneurysma nach der Behandlung mit einem FD | 31 |