

Eignung und Unsicherheiten geometrischer und fluidodynamischer Parameter zur Rupturrisikoabschätzung zerebraler Aneurysmen

Vom Promotionsausschuss der
Technischen Universität Hamburg
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

von
Daniel Schetelig

aus
Norden

2020

Gutachter

1. Prof. Dr.-Ing. Tobias Knopp
2. PD Dr. rer. nat. René Werner

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2020

Zusammenfassung

Zerebrale Aneurysmen sind krankhafte Aussackungen von Blutgefäßen im Gehirn, die bei Ruptur starke Schädigungen – von motorischen und kognitiven Ausfällen bis hin zum Tod – verursachen können. Die Wahl einer geeigneten Therapie eines diagnostizierten Aneurysmas wird derzeit maßgeblich von der Größe und Lokalisation des Aneurysmas abhängig gemacht. Hingegen werden hämodynamische und mechanische Eigenschaften des Gefäßsystems für die Risikoeinschätzung der Aneurysmen in der klinischen Praxis gegenwärtig nicht genutzt, könnten aber gerade für die Beurteilung kleiner Aneurysmen von großem diagnostischen Wert hinsichtlich der Einschätzung von Entstehung, Wachstum und schlussendlich auch Ruptur sein. Weiterhin ist ein wesentliches Problem beim Verständnis von Aneurysmen hinsichtlich der genauen Mechanismen, die zu einer Ruptur führen, dass von einzelnen Aneurysmenstrukturen nur wenige Bilddatensätze zu verschiedenen Zeitpunkten existieren. Die verschiedenen Entwicklungsstufen eines einzelnen Aneurysmas können also nur schwierig analysiert werden, sodass Thesen hinsichtlich der bedingenden Faktoren von Entwicklung und Ruptur nur schwierig formuliert und verifiziert werden können.

Diese Problematik stellte die Motivation für die vorliegende Arbeit dar. Sie beschäftigt sich mit der genauen Berechnung geometrischer Deformation von Aneurysmen, der zuverlässigen Berechnung fluidmechanischer Parameter sowie einer prognostizierten zeitlichen Entwicklung von Aneurysmenstrukturen. Typischerweise stehen in diesem Forschungsfeld nur begrenzt Ground-Truth-Datensätze (dt. etwa Grundwahrheit, ein empirisch erhobener, zur Validierung genutzter, Datensatz) zur Verfügung, weshalb ein wesentlicher Fokus dieser Arbeit in der Entwicklung eines Hardwarephantoms besteht. Das Phantom stellt die strömungsmechanischen Charakteristika eines Aneurysmas und Materialeigenschaften der Gefäßwand nach und dient für alle vorgestellten Studien als Ground-Truth-Datensatz. Das Flussphantom wurde mit verschiedenen Bildgebungsmodalitäten (MRT, CT, DSA) vermessen, sodass medizinische Bilddaten (für die in diesem Forschungsfeld üblichen Bildgebungsmodalitäten) vorliegen, welche die Geometrie und geometrische Verformung abbilden.

Zunächst wurden diese Daten genutzt, um eine verlässliche Methode zur zuverlässigen Berechnung von Volumen und Deformation der Aneurysmengeometrien zu entwickeln. Zwar wurde in vorherigen Studien bereits versucht, auf Basis von

zeitlich aufgelösten Bilddaten die Pulsation von Aneurysmen zu quantifizieren, allerdings wurde auf Artefakte der genutzten Bildgebungsmodalitäten nicht eingegangen. Folglich ist nicht klar, inwieweit die gemessenen Werte einer wahren Deformation entsprechen. Zudem wurden in den vorherigen Studien keine Ground-Truth-Datensätze für die Verifizierung der generierten Ergebnisse genutzt, was die Verlässlichkeit hinsichtlich der quantifizierten Werte offen lässt.

Um sich der verlässlichen Berechnung fluidmechanischer Parameter zu nähern, wurde unter Nutzung des Ground-Truth-Datensatzes ein strömungsmechanisches Berechnungssetup aufgesetzt, das eine zuverlässige Simulation und Berechnung fluidmechanischer Parameter ermöglicht. Dabei wurde die zuvor erlangte Kenntnis genauer Phantom-Geometrie, Deformation und strömungsmechanischer Randbedingungen (Einströmgeschwindigkeit, etc.) genutzt, um die berechneten Ergebnisse zu verifizieren. Auf Basis von diesem Berechnungssetup konnten patientenspezifische Geometrien, die im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention) erhoben wurden, simuliert werden und Parameter, die in vorherigen Studien mit einem erhöhten Rupturrisiko korrelierten, ausgewertet werden. Dies wurde im Sinne einer Parameterstudie durchgeführt, die zum Ziel hatte, Randbedingungen zu identifizieren, die einen verfälschenden Einfluss auf die produzierten Ergebnisse haben können. Die teilweise Widersprüchlichkeit, die sich in gegenwärtig veröffentlichter Studien findet, könnte auf dieser Basis zu erklären sein. Darüber hinaus wurden verschiedene Entwicklungsstadien von Aneurysmen konstruiert und die geometrische Form simuliert, sodass die sich über den Entwicklungsprozess ändernden strömungsmechanischen Eigenschaften analysiert werden konnten.

Summary

Cerebral aneurysms are abnormal bulges of blood vessels in the brain that, if ruptured, can cause severe damage – from motor and cognitive failure to death. The choice of a suitable therapy for a diagnosed aneurysm is currently largely dependent on the size and location of the aneurysm. In contrast, hemodynamic and mechanical properties of the vascular system are not currently used in clinical practice for the risk assessment of aneurysms, but could be of great diagnostic value, especially for the assessment of small aneurysms with regard to the assessment of formation, growth and ultimately rupture. Furthermore, a major problem in understanding aneurysms with regard to the exact mechanisms leading to rupture is that only a few image data sets of individual aneurysm structures exist at different points in time. The different developmental stages of a single aneurysm are therefore difficult to analyze, making it difficult to formulate and verify propositions regarding the factors that determine development and rupture.

This problem was the motivation for this work, which is why we worked on the exact calculation of geometric deformation of aneurysms, the reliable calculation of fluid-mechanical parameters and an extrapolated temporal development of aneurysm structures. Typically, only limited ground-truth data sets are available in this field of research. Therefore, the goal for this work was to base the analysis on verifiable datasets as much as possible, which motivated the development of a hardware phantom. The phantom simulates the fluid-mechanical characteristics of an aneurysm and material properties of the vessel wall and serves as a ground truth data set for all studies presented. The flow phantom was measured with different imaging modalities (MRI, CT, DSA), so that medical image data (which are common in this research field) are available, which represent the geometry and temporal geometric deformation.

First, these data were used to develop a reliable method for the calculation of volumes and deformation of aneurysm geometries. Although previous studies have tried to quantify aneurysm pulsation based on temporally resolved image data, artifacts of the used imaging modalities have not been addressed, so it is not clear to what extent the measured values correspond to a true deformation. In addition, in previous studies no ground-truth data sets were used to verify the generated results,

which leaves the reliability regarding the quantified values open.

In order to approach the reliable calculation of fluid mechanical parameters, a fluid mechanical calculation setup was set up using the Ground-Truth data set, which enables a reliable simulation and calculation of fluid mechanical parameters. The previously acquired knowledge of exact phantom geometry, deformation and fluid mechanical boundary conditions (inflow velocity, etc.) was used to verify the calculated results. Based on this calculation setup, patient-specific geometries, which were collected at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Clinic and Polyclinic for Neuroradiological Diagnostics and Intervention), could be simulated and parameters, which correlated with an increased risk of rupture in previous studies, could be evaluated. This was carried out in the sense of a parameter study with the aim of identifying boundary conditions that could have a falsifying influence on the produced results, which could explain the partial contradiction of currently published studies. In addition, different developmental stages of aneurysms were constructed and the geometric shape was simulated so that the fluid mechanical properties that change over the development process could be analysed.

Danksagung

Rom wurde nicht an einem Tag erbaut und wohl auch nicht von einem einzelnen Menschen. So ist auch diese Arbeit (wenn vermutlich auch nur schwerlich mit der Gründung einer Zivilisation vergleichbar, die die Weltgeschichte formte)¹, schon gar nicht an einem Tag, aber auch nicht in einem Vakuum entstanden. So viel auch diese Arbeit in einsamen Stunden selbstständig (s. Eidesstattliche Erklärung) vorangetrieben wurde, wäre diese ohne die vielen Hilfestellungen, die ich während der Arbeit erfahren habe, nicht möglich gewesen. Daher soll an dieser Stelle all denen gedankt werden, die es ermöglicht und erleichtert haben, die vorliegende Arbeit in dieser Form zu erstellen.

Zunächst möchte ich Herr Prof. Tobias Knopp und Herrn PD Dr. rer. nat. René Werner danken, die die Betreuung meiner Doktorarbeit übernahmen und meine Arbeit engagiert und mit wertvollen und kritischen Anregungen gefördert haben. Für die vielen hilfreichen Hinweise und Unterhaltungen und kontinuierliche Unterstützung bin ich sehr dankbar.

Auch Dr. Jan Sedlacik, Dr. Andreas Frölich, Dr. Thilo Sentker und Frederic Madesta möchte ich für die Unterstützung bei den zahlreichen Messungen danken, die häufig auch am späteren Abend durchgeführt wurden. Darüber hinaus möchte ich allen Kollegen am ICNS danken, die durch Interesse, Diskussion und wichtige Hinweise meine Arbeit gefördert haben und dies auch durch die ein oder andere Kicker-Session untermalt wurde.

Auch danke ich meiner Familie, die nicht nur die Voraussetzungen für meinen Werdegang gelegt, sondern mich während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit unterstützt hat.

¹Anmerkung des Verfassers: Es sei hierbei daran erinnert, dass Rom in einer morastigen Hügellandschaft gegründet wurde, mit der sonst niemand etwas zu haben wollte. Vielleicht lassen sich hier dann doch Ähnlichkeiten finden. . .

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	vii
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xvi
Formel- und Variablenverzeichnis	xx
Abkürzungsverzeichnis	xxi
1 Einleitung	1
1.1 Zielsetzung der Arbeit	1
1.2 Aufbau der Arbeit	3
I Medizinische und technische Grundlagen	5
2 Medizinische Grundlagen	7
2.1 Beschreibung und Prävalenz intrakranieller Aneurysmen	9
2.2 Entstehung, Wachstum und Ruptur von Aneurysmen	13
2.2.1 Bedeutung von hämodynamischen Parametern	16
2.3 Therapiemöglichkeiten von Aneurysmen	22
2.4 Typische Bildgebung zur Diagnostik von Aneurysmen	24
3 Technische Grundlagen	29
3.1 Bildgebungsmodalitäten	29
3.1.1 Computertomographie	29
3.1.2 Magnetresonanztomographie	31
3.1.3 Digitale Subtraktionsangiographie	36
3.2 Bildregistrierung	38
3.3 Numerische Strömungssimulation	41
3.3.1 Fluid-Struktur-Kopplung	43
3.3.2 Das Problem der Annahme laminarer Strömung	45
3.3.3 Modellierung des Blutflusses	47

II	Experimente	49
4	Ungenauigkeiten der Deformationsabschätzung statischer Strukturen	51
4.1	Methodik	55
4.1.1	Umsetzung des Flussphantoms	55
4.1.2	Bildgebung und Beschreibung der Datensätze	62
4.1.3	Automatisierte Quantifizierung pulsatiler Verformung	63
4.2	Ergebnisse	65
4.2.1	Abschätzung der Verformung und Strukturkomplexität	67
4.3	Diskussion	68
4.4	Zusammenfassung	71
5	Bildbasierte Deformationsabschätzung von dynamisch verformbaren Strukturen	73
5.1	Flussphantom und Benchmark-Datensatz	75
5.1.1	Design des Flussphantoms	75
5.1.2	Aufnahme des Benchmark-Datensatzes und freier Datenzugang	76
5.2	Experimente: Registrierungs-basierte Quantifizierung der Wandbewegung in DSA-Daten	79
5.2.1	Experimente mit originaler DSA-Bildauffösung	80
5.2.2	Experimente mit reduzierter DSA-Bildauffösung	81
5.3	Ergebnisse	82
5.3.1	Quantifizierung der Wandbewegung und Validierung mittels der Ground-Truth-Daten	82
5.3.2	Genauigkeit der registrierungs-basierten Bestimmung der Wandbewegung mit Daten geringer(er) räumlicher und zeitlicher Auflösung	84
5.4	Diskussion	85
5.5	Zusammenfassung	87
6	Verlässlichkeit von CFD-Simulationen	89
6.1	Ziel und Struktur der Studie	93
6.2	Methodik	94
6.2.1	Evaluation des CFD-Setups mittels des CAPUT Datensatzes	94
6.2.2	Parameterstudie auf Basis patientenspezifischer Geometrien .	98
6.2.3	Analyse von Parameteränderungen bei simulierter zeitlicher Aneurysmenentwicklung	101
6.3	Ergebnisse und Diskussion	103
6.3.1	Ergebnisse der Evaluation des CFD-Setups	103
6.3.2	Ergebnisse der Parameterstudie	105
6.3.3	Ergebnisse der Entwicklungsanalyse von Aneurysmenstrukturen	110
6.4	Zusammenfassung	114

III Diskussion	117
7 Diskussion, Schlussfolgerungen und Ausblick	119
Literaturverzeichnis	122
A Ansteuerung Ventilschaltung	141
B Registrierungsparameter für Studie 1	143
C Registrierungsansatz für Studie 2	145
D Quantitative Ergebnisse der Parameterstudie (Abschnitt 6.2.2) am Aneurysmenhals	147

Abbildungsverzeichnis

2.1	Typische Entstehungsorte von intrakraniellen sakkulären Aneurysmen im Bereich des Circulus (arteriosus) Willisi	8
2.2	Verschiedene Aneurysmenformen	10
2.3	Definition der Nomenklatur eines Aneurysmas	11
2.4	Zeitliche Entwicklung des Anteils ruptierter Aneurysmen in Abhängigkeit ihrer Größe	13
2.5	Mögliche Entwicklungsabläufe im „Leben“ eines Aneurysmas	15
2.6	Histologische Schichten normaler und geschädigter (aneurysmaler) zerebraler Gefäße	19
2.7	Graphische Visualisierung der potentiellen Einflüsse von Wandschubspannung	21
2.8	Chirurgische und endovaskuläre Therapiemöglichkeiten für Aneurysmen	23
3.1	Aufnahmeprinzip der Computertomographie	30
3.2	k-Raum-Abtastung bei der TWIST-Sequenz	33
3.3	Phasendifferenz von stationären und bewegten Teilchen im Gradientenfeld	34
3.4	Schematische Darstellung einer 4D-FLOW Messung	35
3.5	Beispielhafte Bestimmung der Blutgeschwindigkeit basierend auf einer 4D-FLOW Messung	36
3.6	Philips Allura Xper Flachdetektorsystem mit C-Arm	37
3.7	Ablaufdiagramm einer Bildregistrierung	38
3.8	Prinzip der Mutual Information	40
3.9	Prinzip der Finiten-Elemente-Methode am Beispiel eines 1D Elements	44
3.10	Klassifikation von Strömungsbedingungen	46
3.11	Eigenschaften der Viskosität von Blut	47
4.1	Visuelle Zusammenfassung der Studie	55
4.2	CAD Darstellung und schematische Übersicht des Flussphantoms . .	57
4.3	Darstellung der geometrischen Strukturen des Flussphantoms	59
4.4	Genutztes Magnetventil und Ersatzschaltbild einer H-Brückenschaltung	61
4.5	Gesamte elektronische Schaltung zur Ansteuerung des Ventils	62
4.6	Bilddaten des HR-pQCT	63

4.7	Ansatz für die registrierungsbasierte Abschätzung der Strukturverformung	64
4.8	Einstrom von Kontrastmittel und Ergebnisse der Abschätzung der geometrischen Strukturverformung der Phantomstrukturen	65
4.9	Abbildung zweier Phasen einer MR-Flow-Sequenz des rigiden Flussphantoms.	66
4.10	Unterschiede bei der Deformationsschätzung zwischen unterschiedlichen Strukturen	68
5.1	3D-Ansicht des Messaufbaus für die Experimente mit den verformbaren Phantom-Strukturen	75
5.2	Exemplarische Darstellung der zyklischen Deformation anhand der Phantomstruktur des sakkulären Aneurysmas	76
5.3	Design des Flussphantoms und schematische Übersicht über den experimentellen Aufbau	77
5.4	Dünnwandige Kugel unter Innendruck	77
5.5	Freikörperbild einer durchschnittenen Kugel unter Drucklast	78
5.6	Ablaufdiagramm für die automatische Deformationsschätzung	80
5.7	Ergebnisse der automatischen Bewegungsschätzung der Gefäßwand	83
5.8	Übersicht über die Abweichung der abgeschätzten Verformung auf Basis von DSA-Daten von den Ground-Truth Video Daten in Abhängigkeit der Registrierungsparameter	85
5.9	Ergebnisse der automatischen Bestimmung der Wandverformung in DSA-Daten bei reduzierter räumlicher und zeitlicher Auflösung für das fusiforme Aneurysma	85
6.1	Ablaufdiagramm eines typisches Schemas für die strömungsmechanische Simulation	90
6.2	Übersicht über den experimentellen Aufbau für die Studie zur strömungsmechanischen Simulation	95
6.3	Randbedingungen (anliegender Druck am Einlass und Auslass) für die Simulation des experimentellen Aufbaus	95
6.4	Vergleich von FSI-Simulation vs. kein FSI-Simulation	97
6.5	Beispielhaftes Ergebnis einer Gitter-Konvergenz Studie	98
6.6	Aneurysmenstrukturen und Randbedingungen für die strömungsmechanische Simulation	99
6.7	Übersicht und Beschreibung der genutzten Datensätze	101
6.8	Schematischer Ablauf der Erstellung von Aneurysmenwachstums-Phasen	102
6.9	Ergebnisse der Validierung des Simulationssetups unter Nutzung experimenteller Flussphantom-Strukturen als Ground-Truth	104
6.10	Qualitative Ergebnisse der Parameterstudie	106
6.11	Quantitative Ergebnisse der Parameterstudie, ausgewertet am Dom des Aneurysmas	107

6.12 Qualitative Ergebnisse der Aneurysmen-Entwicklungsstudie 111

6.13 Quantitative Ergebnisse der Entwicklungsstudie 113

D.1 Quantitative Ergebnisse der Parameterstudie ausgewertet am Hals
des Aneurysmas 147

Tabellenverzeichnis

2.1	Klassifikation des Schweregrades einer subarachnoidalen Blutung . . .	10
2.2	Zusammenfassung von Studien, die Wandschubspannung mit einem Strukturverlust der Gefäßwand oder Ruptur des Aneurysmas assoziieren	18
4.1	Übersicht über durchgeführte Studien hinsichtlich Detektion/Quanti- fizierung der Wandbewegung	53
4.2	Ergebnisse der Deformationsschätzung für alle Bildgebungsmodalitä- ten und Strukturen	69
5.1	Geometrische Beschreibung der Phantom-Geometrien	76
5.2	Vergleich der automatisch abgeschätzten Deformation auf Basis der voll aufgelösten Videodaten und der Deformationsschätzung auf DSA- Daten mit reduzierter Auflösung	81
6.1	Studien im Bereich der strömungsmechanischen Simulation intrakra- nieller Aneurysmenstrukturen und implementierte Randbedingungen	92
6.2	Physikalische Eigenschaften und Randbedingungen für die Parame- terstudie	100

Formel- und Variablenverzeichnis

Physikalische Konstanten

Δa	Verformung
ϵ	Dehnung
γ	Gyromagnetisches Verhältnis
μ	Mittelwert
μ_{Material}	Schwächungskoeffizient des Materials
∇	Nabla-Operator
ν	Poissonzahl
Φ	Phasenverschiebung
σ	Spannung, Standardabweichung
\varnothing	Durchmesser
a	Mittlerer Radius
B_0	Konstantes Magnetfeld
d_a	Außendurchmesser
d_i	Innendurchmesser
E	Elastizitätsmodul
f_{Larmor}	Larmorfrequenz
G	Gradientenfeld
I_0	Ausgangsintensität der Strahlungsquelle
I_{out}	Abgeschwächte Strahlungsintensität
l	Dehnung
$M_z(t)$	Longitudinalmagnetisierung

M_∞	Gleichgewichtsmagnetisierung
$M_{xy}(t)$	Transversalmagnetisierung
n	Normalenvektor
p	Druck
r	Radius
s	Weglänge des Röntgenstrahls
T	Wandspannung
T_1	Longitudinalrelaxation
T_2	Transversalrelaxation
x	Ortsvariable

Strömungsmechanische Konstanten

$\dot{\gamma}$	Scherrate
\vec{v}	Geschwindigkeit des Fluids
$\vec{\tau}_w$	Wandschubspannung
η	Dynamische Viskosität
μ	Viskosität
ρ	Dichte des Fluids
a	Beschleunigung
d	Charakteristische Länge
F	Kraft
m	Masse
p	Druck
Re	Reynolds Zahl
t	Zeit
u	Strömungsgeschwindigkeit

Abkürzungsverzeichnis

1D	Eindimensional
2D	Zweidimensional
2D+t	2D + Zeit
3D	Dreidimensional
3D+t	3D + Zeit
3DRA	Dreidimensionale Rotationsangiographie
CAD	Computer-aided design / Rechnerunterstütztes Konstruieren
CFD	Computational Fluid Dynamics / Numerische Strömungsmechanik
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
DIR	Deformable image registration / Deformierbare Bildregistrierung
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogram
FPS	Frames per Second / Bilder pro Sekunde
HR-pQCT	High-resolution peripheral quantitative computed tomography / Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie
LPA	Left pulmonary artery / Linke Lungenarterie
MI	Mutual Information
MPa	Megapascal
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
OSI	Oszillatorischer Scherindex
PC-MRA	Phasenkontrast-MRA
PDE	Partial differential equation / Partielle Differentialgleichung
RMSE	Root mean square error / Mittlere quadratische Abweichung
ROI	Region of Interest / Bereich von Interesse
RPA	Right pulmonary artery / Rechte Lungenarterie
RRT	Relative Verweilzeit
SAB	Subarachnoidalblutung
SyN	Symmetrische Normalisierung
TAWSS	Zeitlich gemittelte Wandschubspannung
TWSSG	Zeitliche Ableitung der Wandschubspannung
WSS	Wandschubspannung
WSSG	Räumliche Ableitung der Wandschubspannung

Kapitel 1

Einleitung

„Sei unbesorgt, ich gerate nicht ins Salbadern, ich werde sachlich reden und sofort zur Sache kommen. Ich werde dir schon nicht auf die Nerven gehen! Warte mal, wie war das doch...“ (DOSTOJEWSKI, 1924, DIE BRÜDER KARAMASOW, S. 91)

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Die Einführung automatisierter, computergestützter Methoden in die medizinische Forschung und Analyse medizinischer Bilddaten gewinnt immer mehr an Bedeutung. Dies hängt zum einen mit den vielfältigen Möglichkeiten der medizinischen Bildgebung zusammen, die immer präzisere und tiefere Einblicke in die Anatomie gewähren, zum anderen mit dem daraus entstehenden und damit einhergehenden Wunsch nach stets fortschreitenden und weiterentwickelten Methoden, die zur Auswertung der erhobenen Datensätze entwickelt werden.

Bei dieser neu gewonnenen Flut an Informationen muss jedoch darauf geachtet werden, dass die Güte der gewonnenen Informationen dazu geeignet ist, die entsprechenden Forschungsfelder voranzutreiben und nicht Ergebnisse zu produzieren, die den wissenschaftlichen Fortschritt hemmen. Insbesondere im Forschungsfeld der intrakraniellen Aneurysmen muss aufgrund der nur indirekt (mittels bildgebender Methoden) möglichen Beobachtbarkeit, der geringen Größe der Gefäß- und Aneurysmenstrukturen sowie der nicht vollständig bekannten Einflussgrößen vorsichtig vorgegangen werden. So wurden in vergangenen Jahren eine Fülle von Studien und Untersuchungen durchgeführt, die eine Reihe von Parameter auswerten, um Rückschlüsse auf eine bevorstehende mögliche Ruptur von individuellen Aneurysmen zu ziehen. Da jedoch nur selten Ground-Truth-Datensätze zur Verfügung stehen, die eine Überprüfung der vorgestellten Ergebnisse und Hypothesen erlauben, besteht eine nicht vernachlässigbare Wahrscheinlichkeit, dass aufgrund von Ungenauigkeiten im Erheben, Prozessieren oder Auswerten der Daten unbewusst Effekte (teilweise) übergangen oder verfälscht werden. In diesem Kontext bemüht sich diese Arbeit die vorgenommenen Themenfelder systematisch anhand von Ground-Truth-Datensätzen zu behandeln. Insbesondere im Bereich der intrakraniellen Bildgebung und der

verbundenen Analysen sind durch die geometrisch sehr kleinen abzubildenden Strukturen (einige wenige Millimeter im Durchmesser) und die verhältnismäßig geringen räumlichen (im Bereich von $\approx 0,2 - 1$ mm/px, (Lin und Alessio, 2009)) und zeitlichen Auflösungen der Bildgebungsmodalitäten eine Vielzahl potentieller Ungenauigkeiten zu berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die produzierten Informationen zuverlässige und wertvolle Erweiterungen des gegenwärtigen Wissenschafts-Korpus liefern.

Konkret zielt die vorliegende Arbeit darauf ab, die Eignung geometrischer und fluiddynamischer Parameter zur Abschätzung des Rupturrisikos von intrakraniellen Aneurysmen kritisch zu untersuchen. Hierfür sollte in dieser Arbeit geprüft werden, mit welcher Genauigkeit eine bildbasierte Abschätzung der Wandverformung von Aneurysmen und intrakranieller Strukturen möglich ist. Zu diesem Zweck wurde ein Flussphantom konstruiert (mit nicht-deformativen und deformativen Nachbildungen von Gefäßstrukturen), um zu verifizieren, ob eine Quantifizierung der Wandbewegung mit akzeptabler Genauigkeit unter Nutzung standardmäßig verwandter Bildgebungsmodalitäten möglich ist. Mehrere Studien (s. Tabelle 4.1) haben sich mit der Bestimmung der Wandverformung beschäftigt, in Hinsicht darauf, dass die Stärke der Verformung der Gefäßstrukturen Hinweise, sowohl auf die Beschaffenheit der Wandstruktur als auch die vorliegende strömungsmechanischen Belastung, liefern könnte. Auch als Randbedingung für patientenspezifische Strömungssimulationen könnte die Wandbewegung genutzt werden.

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit strömungsmechanische Analysen von patientenspezifischen und Phantom-Datensätzen durchgeführt. Dabei wird das Ziel verfolgt, den Einfluss gewählter Randbedingungen (Einstömungsgeschwindigkeit, Druck, etc.) auf die errechneten Parameter (z.B. Wandschubspannung) zu untersuchen, da insbesondere diese Randbedingungen wesentlich für das Ergebnis einer strömungsmechanischen Simulation und somit für die klinische Beurteilung sind. Gleichzeitig besteht in der aktuellen Studienlage kein einheitliches Vorgehen darin, wie diese Randbedingungen erhoben und implementiert werden. Folglich ist damit zu rechnen, dass jene Uneinheitlichkeiten einen nicht unbedeutenden Einfluss auf die produzierten Ergebnisse haben könnten. Eine Vereinheitlichung könnte dazu dienen, einen Teil der bestehenden uneindeutigen Ergebnisse in der gegenwärtigen Studienlage deuten zu können.

Eine wesentliche Einschränkung bei der Analyse zerebraler Aneurysmen liegt in der begrenzten Anzahl an Datensätzen, die eine zeitaufgelöste Entwicklung von Aneurysmen widerspiegeln. Aus dieser zeitlichen Information ließen sich deutlich zuverlässigere Schlüsse hinsichtlich der Entwicklung und schlussendlichen Ruptur von Aneurysmen ziehen, als es derzeit mit der statischen Information zeitlich gebundener Datensätze möglich ist. Auch könnten Theorien hinsichtlich der bedingenden Faktoren der Entwicklung von Aneurysmen – ausgehend von dem initialen aufge-

nommenen Zustand des Aneurysmas – rechnergestützt implementiert werden, sodass diese Thesen durch den zeitlichen Ablauf verifiziert und bestärkt werden könnten. In diesem Sinne soll ausgehend von den zur Verfügung stehenden Strukturen ein einfaches Modell eines möglichen Wachstumsverlaufs der Aneurysmen erstellt werden, um initial zu prognostizieren, ob eine Modellierung des Entwicklungsphasen weitere wesentliche Beiträge zum wissenschaftlichen Fundus beitragen kann.

1.2 Aufbau der Arbeit

Die im Folgenden beschriebenen durchgeführten Versuche und Experimente basieren auf den im Zuge des Promotionsvorhabens entstandenen Veröffentlichungen, deren Inhalte – wo notwendig und für das Verständnis förderlich – erweitert und in den inhaltlichen Gesamtkontext eingebettet wurden.

Die Veröffentlichungen haben die Titel:

- Analysis of the influence of imaging-related uncertainties on cerebral aneurysm deformation quantification using a no-deformation physical flow phantom (Schetelig et al., 2018b)
- A new cerebral vessel benchmark dataset (CAPUT) for validation of image-based aneurysm deformation estimation algorithms (Schetelig et al., 2018a)
- Investigating fluid dynamic changes using scaled patient-specific aneurysms: a parameter study (Schetelig et al., 2020)

Hieraus ergibt sich für den Aufbau der Arbeit eine grundsätzliche Unterteilung in drei Abschnitte. In dem ersten Abschnitt werden zunächst die wesentlichen Grundlagen für die verschiedenen, in dieser Arbeit berührten Themenbereiche eingeführt. Diese reichen von den medizinischen Grundlagen (s. Kapitel 2) bis hin zu den Grundlagen der genutzten technischen Mittel und Methoden (s. Kapitel 3). Bei den medizinischen Grundlagen wird versucht, ein umfassendes Verständnis für die adressierte Erkrankung zu erzeugen, was die vermuteten Mechanismen zu Entstehung, Wachstum und Ruptur sowie mögliche Bildgebungs- und Therapiemöglichkeiten umfasst.

Aus den vorgestellten medizinischen Grundlagen ergeben sich in der Folge die Fragestellungen, die in dieser Arbeit genauer untersucht wurden. Dies wiederum fordert zunächst die Einführung in die für diese Arbeit relevanten technischen Grundlagen. Entsprechend werden diese in dem folgenden Kapitel (s. Kapitel 3) vorgestellt, angefangen von den genutzten Bildgebungsmodalitäten, über die Grundlagen der Registrierung bis hin zu der Theorie der strömungsmechanischen Simulation.

Ausgehend von den hier gelegten Grundlagen werden in dem zweiten Abschnitt die einzelnen Versuche und Experimente vorgestellt. Dabei wurde die Gliederung in

Studien zum erleichterten Verständnis beibehalten.

Abschließend werden die vorgestellten Arbeiten in den Gesamtkontext eingeordnet und diskutiert, wobei auch auf Schnittstellen für mögliche Nachfolgearbeiten eingegangen wird.

Teil I

Medizinische und technische
Grundlagen

Kapitel 2

Medizinische Grundlagen

Zahlreiche Menschen sind bereits den Folgen von Aneurysmen zum Opfer gefallen – darunter auch Persönlichkeiten wie Charles de Gaulle oder Albert Einstein. Erste wissenschaftliche Studien von (Aorten-) Aneurysmen finden sich bereits im 18. Jahrhundert, während die ersten Veröffentlichungen zu intrakraniellen Aneurysmen, geschrieben von Walter Dandy, erst im Jahr 1944 erschienen (Dandy, 1944). Ihm gelang es als Erstem, ein intrakranielles Aneurysma operativ zu therapieren, womit er die Anfänge der modernen zerebrovaskulären Neurochirurgie begründete. Ausgehend von diesem Meilenstein wurde begonnen, das Verständnis von Aneurysmen hinsichtlich Entstehung und Ruptur sowie die Entwicklung von Therapiemöglichkeiten, begünstigt durch technologische Durchbrüche, in erheblichem Umfang voranzutreiben: Fortschritte in bildgebenden Methoden und chirurgischer Technik – z.B. minimalinvasive Chirurgie, stereotaktischen Operationen und Mikroskopie, insbesondere aber die endovaskuläre Chirurgie (angefangen von Führungsdrähten und Kathetern bis hin zu endovaskulären Balloons, Stents und Coils) – haben die Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie maßgeblich verbessert.

Trotz dieser vielfältigen Möglichkeiten in Bildgebung und Therapie und den zahlreichen Studien, die in dem Forschungsfeld intrakranieller Aneurysmen bereits durchgeführt wurden, ist ein allumfassendes Verständnis hinsichtlich des Umgangs mit dieser Erkrankung jedoch noch immer nicht erlangt. Gegenwärtig sind die identifizierten und untersuchten Faktoren, die hauptsächlich zur Entstehung und Entwicklung von Aneurysmen beitragen, genetische, biologische, morphologische, mechanische und hämodynamische Charakteristika. Die aus dieser Vielzahl von Einflussfaktoren entspringende Komplexität führt dazu, dass es mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, zunächst die Rolle der einzelnen Faktoren klar zu definieren sowie im Weiteren deren Interaktionen klar herauszustellen. So bestehen beispielsweise Unsicherheiten hinsichtlich der genauen biologischen und biomechanischen Mechanismen (s. Abschnitt 2.2.1) sowie deren spezifischen Einflüssen auf die Entwicklung von Aneurysmen. Dies führt dazu, dass das Forschungsfeld, das sich mit intrakraniellen Aneurysmen beschäftigt, noch immer sehr aktiv daran arbeitet, die

Most common sites of intracranial saccular aneurysms

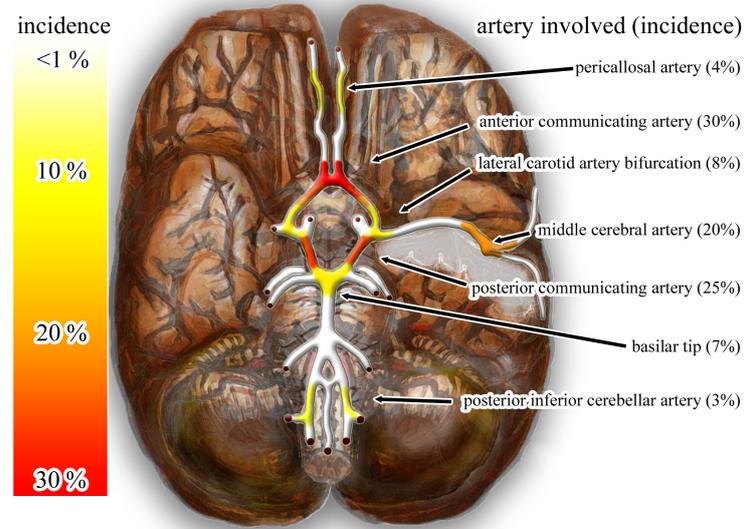


Abbildung 2.1: Typische Entstehungsorte von intrakraniellen sakkulären Aneurysmen im Bereich des Circulus (arteriosus) Willisi, entnommen aus: Wikimedia Commons (2011).

genauen Einflussfaktoren und Interaktionen zu identifizieren. Die Unsicherheiten hinsichtlich der Einflussfaktoren führen auch dazu, dass bislang noch keine Einigkeit hinsichtlich des optimalen klinischen Umgangs von insbesondere *kleinen Aneurysmen* (Durchmesser ≈ 5 mm) erreicht wurde. Derzeit wird dazu tendiert, kleinere Aneurysmen nicht zu therapieren, da die meisten gefundenen Aneurysmen (ca. 50–80%, (Brisman et al., 2006)) während der Lebensdauer nicht ruptieren und kleinere Aneurysmen auch mit einem geringeren Rupturrisiko assoziiert sind (Greving et al., 2014). Darüber hinaus sind auch die (chirurgischen oder endovaskulären) Therapiemöglichkeiten (s. Abschnitt 2.3) mit einem nicht vernachlässigbaren Risiko verbunden, sodass stets abgewägt werden muss, ob das Risiko des Eingriffes geringer ist als eine mögliche Ruptur des Aneurysmas. Aufgrund des mit einem operativen Eingriff verbundenen Risikos ist es aber auch für eine verlässliche Therapie nicht möglich, sämtliche Aneurysmen chirurgisch zu therapieren. Es darf an dieser Stelle auch nicht vernachlässigt werden, dass auch ein nicht unbedeutender Anteil kleiner Aneurysmen ruptiert (Bender et al., 2017), sodass es weiterhin von hoher Relevanz ist, ein besseres Verständnis hinsichtlich der natürlichen Entstehung, Entwicklung und vor allem Ruptur von kleinen Aneurysmen zu gewinnen.

Insbesondere ist es in diesem Zusammenhang wichtig, dass die einzelnen Einflussfaktoren präzise bestimmt werden, um die jeweiligen Rollen der Faktoren sowie die Interaktionen untereinander analysieren zu können. Daher soll in dieser Arbeit der bestehende wissenschaftliche Fundus untermauert und erweitert werden, um dazu beizutragen, die beeinflussenden Faktoren und deren Bedeutung klarer voneinander differenzieren zu können, sodass langfristig die Entscheidungen hinsichtlich der Wahl

der Therapie von betroffenen Patienten optimiert werden können.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den mechanischen und strömungsmechanischen Eigenschaften (kleiner) aneurysmaler Strukturen, welche bis dato noch nicht zum standardmäßigen Repertoire (hauptsächliche Faktoren für die Entscheidungsfindung in der aktuellen klinischen Praxis sind Ort und Größe des Aneurysmas) für die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Therapie von Aneurysmen gehören. Gleichzeitig ist es jedoch höchst plausibel, dass die Mechanik und Strömungsmechanik der Aneurysmen eine bedeutende Rolle spielen und daher langfristig in den Kanon der Faktoren aufgenommen werden sollten, die für die Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Um zunächst den medizinischen Kontext und den für diese Arbeit daraus folgenden spezifischen Fokus genauer vorzustellen und plausibel zu machen, werden in den folgenden Abschnitten zunächst die medizinischen Grundzüge dieser Erkrankung sowie die Grundlagen für die Entstehung, Entwicklung und Ruptur von Aneurysmen vorgestellt.

2.1 Beschreibung und Prävalenz intrakranieller Aneurysmen

Bei einem zerebralen Aneurysma handelt es sich um eine pathologische lokale Erweiterung des Durchmessers einer zerebralen Arterie. Eine weitgehend akzeptierte Definition spricht von einer ungefähr 1,5-fachen Erweiterung des ursprünglichen Gefäßdurchmessers (Norman und Powell, 2010). Intrakranielle Aneurysmen treten am häufigsten an arteriellen Bifurkationen am Circulus (arteriosus) Willisi auf und werden daher auch als Bifurkationsaneurysmen bezeichnet. Bei dem Circulus Willisi handelt es sich um einen Arterienkreis, der von zwei großen Arterien (Aortis carotis interna, Aortis vertebralis) gespeist wird und der bei einem möglichen Gefäßverschluss die Blutversorgung des Gehirns aufrechterhalten kann (s. Abb. 2.1). Andere mögliche Formen von Aneurysmen sind sakkuläre Aneurysmen, die aufgrund ihrer runden Form auch als Beerenaneurysmen bezeichnet werden, und fusiforme Aneurysmen (s. Abb. 2.2). Bei fusiformen Aneurysmen handelt es sich um eine Weitung des gesamten Durchmessers des Gefäßes. Sie kommen überwiegend in der Bauchaorta und seltener in zerebralen Arterien vor, wogegen sakkuläre Aneurysmen überwiegend in intrakraniellen Gefäßen vorzufinden sind (Meng et al., 2014).

Die Prävalenz von intrakraniellen Aneurysmen wird unterschiedlich stark im Bereich von 0,2%–6% in Abhängigkeit der beobachteten Bevölkerung angegeben (Rinkel et al., 1998; Wardlaw und White, 2000; Vlak et al., 2011), wobei in Deutschland ca. 1,5 Millionen Menschen betroffen sind (McGloughlin, 2011). Die Inzidenz intrakranieller Aneurysmen ist bei Frauen höher als bei Männern (56% beziehungsweise 44%, (Lee, 1995)) und die Fehlbildungen entstehen typischerweise zwischen



Abbildung 2.2: Verschiedene Aneurysmenformen: Fusiformes Aneurysma, sakkuläres Aneurysma (Beerenaneurysma), Bifurkationsaneurysma.

Tabelle 2.1: Klassifikation des Schweregrades einer subarachnoidalen Blutung nach Hunt und Hess (1968).

Grad	Klinik
0	unruptiert
I	geringe Kopfschmerzen und leichte Nackensteifigkeit, keine neurologischen Defizite
II	moderater Kopfschmerz, Nackensteife, ggf. Hirnnervendefizite, keine weiteren neurologischen Ausfälle
III	Somnolenz, ggf. mildes fokales neurologische Defizit
IV	Stupor, milde bis schwere Hemiparese
V	tiefes Koma

dem 40. und 60. Lebensjahr.

Trotz dieses verhältnismäßig häufigen Vorkommens bereiten die meisten Aneurysmen keine Probleme und werden in aller Regel erst durch eine Ruptur symptomatisch. Lediglich in ca. 5% aller noch nicht ruptierten Aneurysmen treten Symptome in Form von visuellen Störungen, Lähmungen (z.B. Okulomotoriusparese) und starken Kopfschmerzen oder einer Migräne auf. Diese werden durch die erhöhte Raumforderung der Aneurysmen verursacht, die durch die Einblutung in den Aneurysmensack entsteht, sodass das Aneurysma in direkten Kontakt mit umliegenden Gefäßen und Nervengewebe kommt (van Gijn et al., 2007). Eine stark ausgeprägte klinische Symptomatik tritt bei einer vorliegenden Ruptur mit Blutung in den Subarachnoidalraum auf. Der Schweregrad der vorliegenden Subarachnoidalblutung und die damit verbundenen Symptome werden nach Hunt und Hess klassifiziert (s. Tabelle 2.1).

Das Risiko einer Ruptur ist zwar verhältnismäßig gering (0,05% – 2% pro Jahr, (Juvela, 2004; Wiebers, 1998), 5-Jahres-Risiko in Abhängigkeit verschiedener Faktoren von 0% – 50%, (Wiebers, 2003)), die möglichen Folgen sind jedoch äußerst schwerwiegend: Bei Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas (für eine Übersicht über die typisch genutzte Nomenklatur der Bereiche eines Aneurysmas s. Abb. 2.3) kann eine Blutung in das Hirnparenchym oder den Subarachnoidalraum auftreten, die starke Schäden verursachen kann – so sterben bereits 15% der Patienten, be-

vor sie überhaupt im Krankenhaus ankommen. Insgesamt liegt die Mortalitätsrate bei einer vorliegenden Subarachnoidalblutung (SAB) bei ca. 25% – 50%, schwere Folgeschäden (motorische und kognitive Schädigungen) treten bei ca. 50% der Überlebenden auf (Wardlaw und White, 2000). Von den verbleibenden Patienten, die keine direkten Folgeschäden erleiden, haben 25% jedoch mit einem erhöhten Risiko erneuter Blutungen (der größte Teil der Nachblutungen tritt innerhalb von 24h nach der primären Ruptur auf (Germans et al., 2014; Ohkuma et al., 2001)) und Schlaganfällen zu rechnen (Brisman et al., 2006), sodass die 30-Tages-Mortalität insgesamt bei ca. 50% liegt (McGloughlin, 2011).

Dennoch ist eine prophylaktische Behandlung aller nicht-ruptierten Aneurysmen nicht sinnvoll, da der chirurgische Eingriff (s. Abschnitt 2.3) selbst mit einem hohen Komplikationsrisiko einhergeht (Raaymakers et al., 1998). Daher ist es von besonderer Bedeutung, idealerweise die präventive (chirurgische) Therapie auf die Patienten zu beschränken, die Aneurysmen mit einem hohen Rupturrisiko aufweisen. Dies wiederum geht damit einher, dass genaue Kenntnis hinsichtlich der relevanten Mechanismen besteht, die an Entstehung, Entwicklung und Ruptur von Aneurysmen beteiligt sind, um die Aneurysmen mit hohem Rupturrisiko von den Aneurysmen mit niedrigem Risiko separieren zu können.

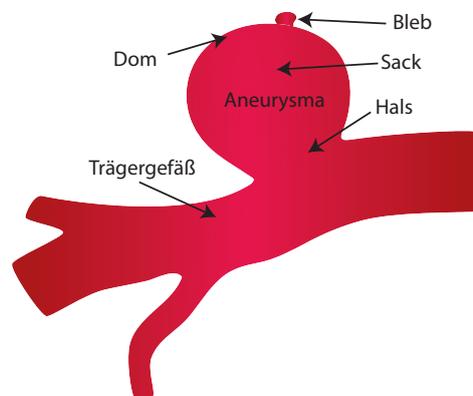


Abbildung 2.3: Definition der Nomenklatur eines Aneurysmas.

Als *hauptsächliche Kriterien für die Entscheidungsfindung* hinsichtlich eines operativen Eingriffes werden derzeit in der klinischen Praxis Ort und Größe des Aneurysmas (Wiebers, 1998, 2003) genutzt. Hierbei ist der allgemeine Konsens, dass größere Aneurysmen auch mit einem erhöhten Rupturrisiko einhergehen. Aneurysmatische Strukturen werden anhand des Durchmessers in unterschiedliche Größenkategorien eingeteilt (kleines Aneurysma: $\varnothing < 5$ mm, mittleres bis großes Aneurysma: $\varnothing 5$ –25 mm, riesiges Aneurysma: $\varnothing > 25$ mm). Häufig werden Aneurysmen mit einem geringeren Durchmesser als 10 mm nicht chirurgisch therapiert, da das Rupturrisiko als gering und der chirurgische Eingriff als zu riskant eingeschätzt wird.

Warum größere Aneurysmen grundsätzlich mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert sind und warum das Volumen als eines der wesentlichen Charakteristika betrachtet wird, lässt sich aus mechanischer Sichtweise leicht plausibel machen: Wie bereits ausgeführt, sind intrakranielle Aneurysmen geometrisch durch eine Ausbauchung/Ausstülpung der Arterienwand gekennzeichnet. Die Ausbildung dieser Wandverformungen geht mit einer strukturellen Schwächung der Gefäßwand einher. In simplistischer Weise lässt sich die Ursache für diese Schwächung mittels des Gesetzes von Laplace beschreiben (Hoskins et al., 2017; Shadwick, 1999). Dieses beschreibt – unter Näherung der Arterie als einen dünnwandigen Zylinder mit dem Radius r – den Zusammenhang zwischen dem vorliegenden Innendruck p und der Wandspannung T durch

$$T = p \cdot r \quad . \quad (2.1)$$

Hieraus wird ersichtlich, dass eine Vergrößerung des Durchmessers auch mit einer Erhöhung der Wandspannung einhergeht. Mit einem vergrößerten Volumen des Aneurysmas geht damit durch diese erhöhte Belastung natürlicherweise ein vergrößertes Rupturrisiko einher.

Auch wenn mit dieser Näherung die mit einer Gefäßerweiterung einhergehende Gefahr gut verdeutlicht wird, muss hier jedoch angemerkt werden, dass das Gesetz von Laplace nur bedingt dazu geeignet ist, direkt auf ein Rupturrisiko zu schließen: Zum einen ist die Annahme einer idealen, dünnwandigen Zylinderstruktur hinsichtlich eines Aneurysmas, das zu deutlich komplexeren geometrischen Strukturen neigt, nicht in Allgemeinform gültig (Vorp, 2007). Des Weiteren ist auch zu erwarten, dass unter erhöhten Druckbelastungen eine (biologisch induzierte) Remodellierung der Gefäßwand stattfindet, um die mechanischen Belastungen besser aufnehmen und verteilen zu können (Hoskins et al., 2017). Auch wenn diese stark vereinfachte mechanische Betrachtungsweise daher nur begrenzte Gültigkeit hat, wird klar veranschaulicht, warum die Größe des Aneurysmas als einer der wesentlichen diagnostischen Faktoren im medizinischen Alltag genutzt wird (Wiebers, 2003).

Dass jedoch die vergrößerte Form nicht allein für die Ruptur eines Aneurysmas verantwortlich zeichnen kann, zeigt beispielsweise die Studie von Bender et al. (2017). In dieser prospektiven Studie wurden über ein 25-jähriges Zeitfenster die Entstehungsorte und Größen von Aneurysmen untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass sich die Lage der gefundenen Aneurysmen zwar nicht veränderte, der Prozentsatz kleiner rupturierter Aneurysmen sich in diesem Zeitraum jedoch signifikant gesteigert hat: Aneurysmen mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm waren verantwortlich für Subarachnoidalblutung in 41% der Fälle (s. Abb. 2.4). Dies ist vermutlich auch darauf zurückzuführen, dass größere Aneurysmen nach den Erfah-

rungen und Entwicklungen der letzten 20 Jahre schneller behandelt werden, sodass große Malformationen bereits behandelt wurden, bevor es zu einer Blutung kommen kann. Auch durch die verbesserte Bildqualität (hinsichtlich räumlicher und zeitlicher Auflösung) der bildgebenden Verfahren und häufigere Nutzung derselben nimmt die Zahl der nicht-ruptierten Aneurysmen bzw. der Zufallsfunde von Aneurysmen leicht zu (Gabriel et al., 2010). Nichtsdestotrotz zeigen diese Ergebnisse, dass auch von kleinen Aneurysmen eine große Gefahr ausgeht, was als Motivation für diese Arbeit diente, kleinere Aneurysmenstrukturen zu untersuchen. Um aufzuzeigen, welche weiteren Faktoren Einfluss auf die Entwicklung von Aneurysmen haben, soll im folgenden Abschnitt auf die bei der Entstehung, Wachstum und Ruptur wirkenden Einflüsse eingegangen werden.

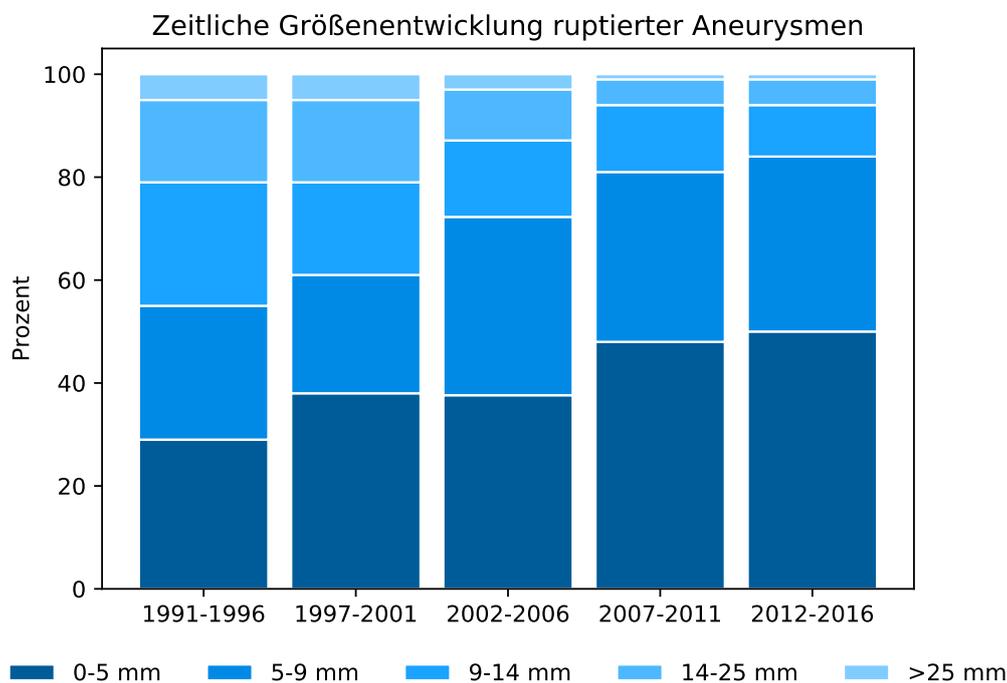


Abbildung 2.4: Zeitliche Entwicklung des Anteils ruptierter Aneurysmen in Abhängigkeit ihrer Größe. Grafik angelehnt an (Bender et al., 2017).

2.2 Gegenwärtige Forschungslage zu Entstehung, Wachstum und Ruptur von Aneurysmen

Wie beschrieben hängt der Vorgang der Initiation von Aneurysmen von einer Vielzahl von Faktoren ab (Soldozy et al., 2019). In der klinischen Praxis werden vor allem Ort und Lage des Aneurysmas als Kriterien für die Entscheidungsfindung genutzt. Allerdings ist auch die Familienhistorie eines Patienten ein Indikator für das Risiko, ein Aneurysma zu entwickeln. So haben an (nicht-)ruptierten Aneurysmen erkrankte Patienten, die Verwandte ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) haben, eine mehr als dreimal höhere Wahrscheinlichkeit, ebenfalls ein Aneurysma

zu entwickeln (Brown et al., 2008). Die Aneurysmen dieser Patienten sind häufig mit einem schnelleren Wachstum assoziiert als Aneurysmen von Patienten ohne Familienvorgeschichte (Ruigrok und Rinkel, 2008). Darüber hinaus tendieren die in diesen Patienten entwickelten Aneurysmen dazu, bereits im jüngeren Alter und bei geringerer Größe zu ruptieren. Des Weiteren gelten Rauchen, Alkoholabusus, Bluthochdruck und ein weibliches Geschlecht als Risikofaktoren für das Entstehen eines Aneurysmas (Brown et al., 2008; Feigin et al., 2005; Vlak et al., 2013).

Das Aneurysma kann sich nach Entstehen auf mehrere verschiedene Arten weiterentwickeln. Einige mögliche Pfade sind in Abbildung 2.5 dargestellt, welche die Anzahl der beteiligten Faktoren und die daraus erwachsene Komplexität der Mechanismen von Aneurysmen erahnen lassen – beginnend von einer frühen Ruptur direkt nach Entstehen des Aneurysmas, späten Ruptur nach Wachstum, oder Stabilisierung nach ausgedehnten Wachstumsprozessen. Grundsätzlich unterscheiden sich die Abläufe jedoch darin, ob das Aneurysma ausgehend von dem Entstehungsprozess weiterhin an Größe zunimmt und zu einem verhältnismäßig frühen Zeitpunkt in der Entwicklung ruptiert (die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur ist innerhalb der ersten acht Wochen nach Entstehen des Aneurysmas sehr hoch (Mitchell, 2000)), oder Reparaturmechanismen aktiv werden, die das Wachstum einschränken und damit das Risiko für eine spätere Ruptur reduzieren.

Eine Meta-Studie (Brinjikji et al., 2015), die Risikofaktoren für das Wachstum von Aneurysmen untersucht, kam zu dem Ergebnis, dass ähnliche Faktoren, die auch zu der Entstehung eines Aneurysmas beitragen, Indikatoren für ein weiteres Wachstum sind. So wurden als Risikofaktoren für ein verstärktes Wachstum ein Alter von mehr als 50 Jahren, Tabakkonsum und weibliches Geschlecht identifiziert. Eigenschaften der Aneurysmen, die mit stärkeren Wachstumsraten assoziiert wurden, sind Lage (Sinus-cavernous Abschnitt der A. carotis interna) und eine nicht-sakkuläre Form des Aneurysmas (Brinjikji et al., 2015).

Schlussendlich kommen wir zu den Faktoren, welche die Ruptur bedingen: Aus mechanischer Sicht verliert die Gefäßwand durch die dauernde Gefäßbelastung ihre strukturelle Integrität, bis die aufgebrachten mechanischen Lasten zu einem Versagen der Struktur und somit zu einer Ruptur führen (Hoskins et al., 2017). Welche Faktoren in welcher Form jedoch im Einzelnen an der fortschreitenden Degradierung der Gefäßwand beteiligt sind, ist nicht abschließend geklärt. Dies hängt unter anderem auch mit der grundsätzlichen Verzerrung der Stichproben der gegenwärtig verfügbaren Datensätze zusammen: Patienten mit nicht-ruptierten, aber symptomatischen Aneurysmen erfahren natürlicherweise häufiger diagnostische und therapeutische Maßnahmen als asymptomatische Patienten, sodass diese Patienten nur durch Zufallsfunde in die Statistik einfließen. Durch die sofortige Therapie der Patienten existiert nur eine geringe Anzahl an Datensätzen, an denen die fortschrei-

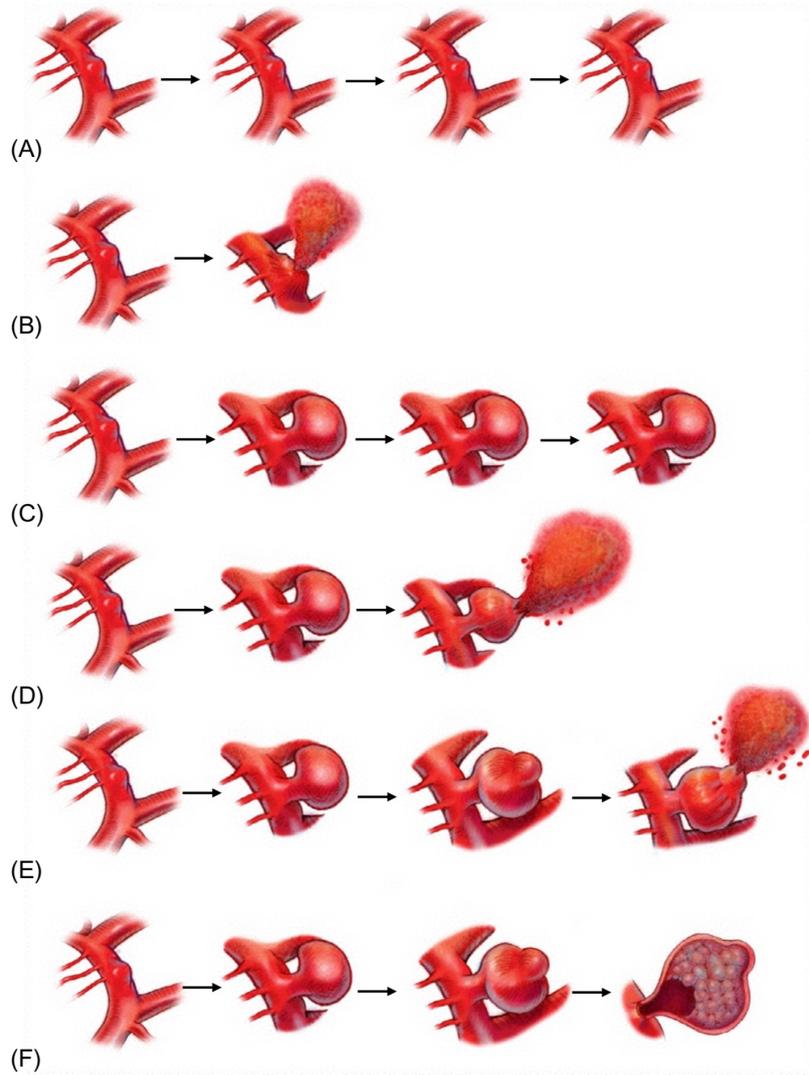


Abbildung 2.5: Mögliche Entwicklungsabläufe im „Leben“ eines Aneurysmas, entnommen aus Ringer (2018): Direkt nach Entstehung des Aneurysmas kann es zu einer Stabilisierung des Aneurysmas kommen, die auch langfristig zu keiner Ruptur führt (A). Diese Stabilisierung kann jedoch auch gestört werden bzw. nicht eintreten, was zu einer Ruptur in unmittelbarer zeitlicher Nähe der Entstehung führen kann (B). Die erhöhte Belastungssituation nach Entstehen des Aneurysmas kann auch durch einen Remodellierungs- und Wachstumsprozess ausgeglichen werden. Diese Wachstumsphase kann dazu führen, dass das Aneurysma mechanisch stabilisiert wird (C), oder die Remodellierung nicht ausreichend ist, sodass es zu einer Ruptur kommt (D). Das Ausbilden einer lokalen Schwachstelle (Bleb) kann auch zu einer Ruptur führen (E). Es werden jedoch auch Fälle beobachtet, in denen es nach verstärktem Wachstum und Ausbilden einer lokalen Schwachstelle zu einer Thrombose innerhalb der Aussackung kommt, sodass eine Ruptur ausbleibt (F).

tende Degradierung der Wand und die währenddessen ablaufenden Prozesse genauer beobachtet werden können. Aktuelle Scoring-Systeme (z.B. PHASES score, (Backes et al., 2015)), die das 5-Jahres-Rupturrisiko abschätzen, nutzen als Einflussfaktoren Population, Bluthochdruck, Alter, Größe und Lokalisation des Aneurysmas sowie eine bereits zurückliegende Hirnblutung. Kleinen Aneurysmen wird aufgrund ihrer geringen Größe ein kleinerer Scoring-Wert zugewiesen, sodass der PHASES-Score nur eine beschränkte Aussagekraft für kleine Aneurysmen hat. Generell ist die

Ruptur kleinerer Aneurysmen ($< 5\text{mm}$) jedoch nicht vernachlässigbar. Geometrische Faktoren alleine sind nicht für eine umfassende Risikoschätzung geeignet (Vanrossomme et al., 2015). Zusätzliche Faktoren sind notwendig, um klarer zwischen den (insbesondere kleinen) Aneurysmen differenzieren zu können, die behandelt werden müssen, und denen, die nur routinemäßige Beobachtungen benötigen.

Neben den bisher beschriebenen systematischen Einflüssen, die das Rupturrisiko beeinflussen können, kann darüber hinaus auch physische Aktivität zu einer Ruptur führen. Vlák et al. (2011) untersuchten in einer Crossover-Studie den relativen Einfluss verschiedener Aktivitäten und fanden heraus, dass ein paroxysmaler Anstieg von Blutdruck (eventuell hervorgerufen durch Erschrecken (23-faches Risiko), sportliche Aktivität (3-faches Risiko), Einnahme von Koffein (2-faches Risiko)) zu einer Ruptur führen können. Solche Einflussfaktoren sind natürlich schwierig in eine Modellierung des Rupturrisikos zu integrieren, da sie nur situationsbedingt wirken. Von einer Vermeidungsstrategie dieser Aktivitäten raten Vlák et al. (2011) jedoch ab, da hiermit voraussichtlich ein starker Verlust der Lebensqualität und keine gesicherte Verringerung des Rupturrisikos verbunden ist.

2.2.1 Bedeutung von hämodynamischen Parametern

In den vorherigen Abschnitten wurden eine Vielzahl von Parametern – familiäre Vorerkrankungen, Bluthochdruck, Rauchen, etc. – vorgestellt, die an der Entwicklung von Aneurysmen beteiligt sind. Gemeinsam ist all diesen Faktoren, dass sie auf das gesamte Gefäßsystem gleichermaßen wirken. Entsprechend wäre zu erwarten, dass Aneurysmen zufällig innerhalb des gesamten Blutkreislaufes verteilt wären. Da jedoch Aneurysmen oftmals an denselben Entstehungsorten auftreten (s. Abb. 2.1), liegt die Vermutung nahe, dass die an diesen Orten vorliegenden spezifischen Charakteristika einen bedeutenden Einfluss haben (Nixon et al., 2010). Eine naheliegende Vermutung ist, dass strömungsmechanische Charakteristika hier wesentlich beteiligt sein könnten. Diese wird weiter dadurch verstärkt, dass in zahlreichen Studien (siehe unten) festgestellt wurde, dass die hämodynamischen Parameter an Signalwegen beteiligt sind, welche die Entwicklung der Gefäßgeometrie und -struktur beeinflussen. So sind die strömungsmechanische Situation und die Geometrie eng miteinander verwoben und sollten in dem jeweils gegenseitigen Kontext betrachtet werden.

Ein Parameter, der hinsichtlich der Entwicklung und Ruptur von Aneurysmen als sehr relevant gilt, ist die Wandschubspannung (WSS). Dieser Parameter beschreibt die Reibungskraft, die durch den tangentialen Fluss des Fluids entlang der Gefäßstruktur auf die Gefäßwand ausgeübt wird.

$$WSS = |\vec{\tau}_w| = \left| \mu \frac{\partial \vec{v}}{\partial \vec{n}} \right| , \quad (2.2)$$

mit der Flussgeschwindigkeit \vec{v} , der Viskosität des Fluids μ sowie dem Normalenvektor der Oberfläche der Gefäßwand \vec{n} . Neben der Wandschubspannung werden auch mehrere von der Wandschubspannung abgeleitete Größen in den Auswertungen genutzt. Einige Beispiele hierfür sind die zeitgemittelte Wandschubspannung, die räumliche Ableitung der Wandschubspannung, die zeitliche Ableitung der Wandschubspannung und die relative Verweilzeit. Diese sind (unter Nutzung von T als Zyklusdauer eines Herzzyklus im Folgenden definiert.

Zeitgemittelte Wandschubspannung

$$TAWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |\vec{\tau}_w| dt \quad (2.3)$$

Die zeitgemittelte Wandschubspannung wird berechnet, indem die Magnitude der Wandschubspannung über die Zeitdauer des Herzzyklus integriert wird.

Räumliche Ableitung der Wandschubspannung

$$WSSG = \sqrt{\left(\left|\frac{\partial \vec{\tau}_w}{\partial x}\right|\right)^2 + \left(\left|\frac{\partial \vec{\tau}_w}{\partial y}\right|\right)^2 + \left(\left|\frac{\partial \vec{\tau}_w}{\partial z}\right|\right)^2} \quad (2.4)$$

WSSG ist die L2-Norm des räumlichen Gradienten der Wandschubspannung.

Zeitliche Ableitung der Wandschubspannung

$$TWSSG = \left|\frac{\partial \vec{\tau}_w}{\partial t}\right| \quad (2.5)$$

TWSSG entspricht der zeitlichen Ableitung der Wandschubspannung.

Oszillatorischer Scherindex

$$OSI = 0,5 \left(1 - \frac{|\int_0^T \vec{\tau}_w dt|}{\int_0^T |\vec{\tau}_w| dt}\right) \quad (2.6)$$

Der Oszillatorische Scherindex (OSI, engl. Oscillatory shear index) ist ein entdimensionalisierter Index, der die Abweichung der Wandschubspannung über den Zeitraum eines Herzzyklus wiedergibt. OSI ergibt sich mathematisch als das Verhältnis zwischen Betrag des Integrals der WSS-Vektoren und dem Integral über den Betrag der WSS-Vektoren.

Tabelle 2.2: Zusammenfassung von Studien, die Wandschubspannung mit einem Strukturverlust der Gefäßwand oder Ruptur des Aneurysmas assoziieren. In der Tabelle wurde vermerkt, ob höhere oder niedrigere WSS-Werte an Orten von Aneurysmen-Wachstum, -ruptur oder beschäftigter Wand (Wandstruktur mit [abschnittsweiser] verringerter Wanddicke) gefunden wurden. Die mittlere WSS bezieht sich auf die gemittelte WSS am Ort der Ruptur, Wachstum etc. Für Studien, die die Wandschubspannung von ruptierten und nicht-ruptierten Aneurysmen untersucht haben, sind Mittelwerte für beide Fälle angegeben. Es sei darauf hingewiesen, dass die Einheiten der angegebenen Werte teilweise voneinander abweichen, da diese in der Studie entsprechend angegeben wurden und nicht umgerechnet werden können. Entnommen aus Frösen (2016).

Studie	n	WSS ¹	Mittelwert
<i>WSS und Ruptur von Aneurysmen</i>			
Cebral et al. (2010)	210	Hoch	384 vs. 277 dyn/cm ³
Xiang et al. (2011)	119	Niedrig	2.71 vs 3.87 Pa
Lauric et al. (2018)	18	Niedrig	Werte nicht signifikant
<i>WSS und Wachstum von Aneurysmen</i>			
Boussel et al. (2008)	7	Niedrig	0.76 vs. 2.55 Pa
<i>WSS und beschädigte Wand</i>			
Fukazawa et al. (2015)	12	Niedrig	0.29 vs. 2.27 Pa
Kadasi et al. (2013)	16	Niedrig	0.38 vs. 0.82 Pa
Cebral et al. (2009)	20	Hoch	NA

¹ Werte der Wandschubspannung, die mit Wachstum, Ruptur oder beschäftigter Wand assoziiert sind.

Relative Verweilzeit

$$RRT = \frac{1}{(1 - 2 \cdot OSI) \cdot TAWSS} \quad (2.7)$$

Die relative Verweilzeit beschreibt die Zeitdauer des Fluids an der Gefäßwand und dient als Indikator für gestörte Strömungen.

In zahlreichen Simulationsstudien (die direkte Messung der Wandschubspannung mittels bildgebender Methoden ist aufgrund der geringen räumlichen Auflösung der Bildgebung relativ zu den betrachteten Gefäßen nur schwierig möglich) wird die Wandschubspannung bestimmt und als Einflussfaktor beschrieben (Shojima et al., 2004). Allerdings besteht keine Einigkeit hinsichtlich der genauen Wirkungsweise auf das Aneurysma, da sowohl eine Korrelation von geringer als auch hoher Wandschubspannung mit Wachstum und Ruptur nachgewiesen werden konnte (s. Tabelle 2.2) und die biologischen Mechanismen, die durch hohe bzw. geringe Wandschubspannung beeinflusst werden, nicht in Gänze geklärt sind. Diese Uneinigkeit war Teil der Motivation für unsere Parameterstudie (s. Kapitel 6), da nicht klar ist, ob diese Uneinigkeit biologische Ursachen hat, oder ggf. auf Inkongruenzen zwischen dem Studiendesign vorheriger Studien zurückzuführen ist.

Die Wandschubspannung ist insbesondere relevant in ihrer physiologischen und pathophysiologischen Wirkungsweise auf die Struktur und Wand der intrakraniellen Gefäße. Die Wand intrakranieller Gefäße besteht aus drei Schichten: der Tunica intima, media und adventitia (s. Abb. 2.6). Die innerste Schicht, die Intima, ist eine geschlossene Schicht von Endothelzellen und steht in direktem Kontakt mit dem vorbeifließenden Blut. Sie ist verhältnismäßig fragil und kann somit durch aberrante, hohe Wandschubspannungen beschädigt werden. Dabei ist die Endothelschicht jedoch in der Lage, sich infolge von Schädigungen zu regenerieren (Hyperplasie, Hypertrophie). Dies ist insbesondere für die möglichen therapeutischen Ansätze von Interesse, da eingebrachte Transplantate (z.B. Stents) mit einer Schicht Endothelzellen überwachsen werden (Alexander, 2017). Die Media (mittlere Schicht) besteht aus konzentrischen Lamellen, bestehend aus glatten Muskelzellen (engl. smooth muscle cell, SMC) und Kollagen (Typ III) (Caro et al., 2009) und ist für die strukturelle Integrität der Gefäßwand zuständig. Zerebrovaskuläre Arterienwände zeichnen sich im Gegensatz zu ihren vaskulären Gegenstücken durch einen sehr dünnen Adventitia, eine Media mit einer verringerten Dichte, elastischen Fasern sowie einer nicht vorhandenen Externen Elastic Lamina (EEL) aus (Eddleman et al., 2012).

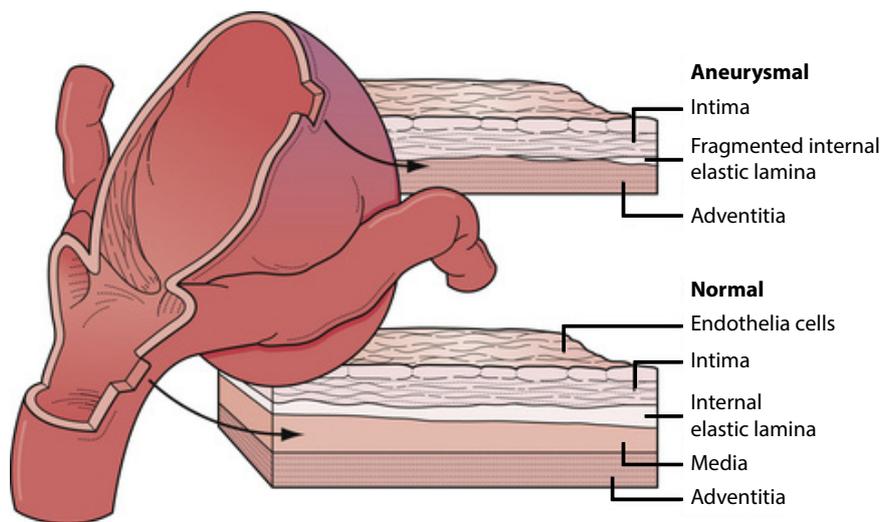


Abbildung 2.6: Histologische Schichten normaler und geschädigter (aneurysmaler) zerebraler Gefäße, entnommen aus Eddleman et al. (2012).

Wie die Gefäßwand durch die Wandschubspannung beeinflusst wird, scheint von der Beschaffenheit der Wandschubspannung abzuhängen. So zeigte sich in Experimenten, dass eine gleichmäßige Belastung (im Sinne einer anhaltenden, laminaren Wandschubspannung) zu einer Endothelschicht führt, die frei von Apoptose (Zelltod), Entzündungen und oxidativem Stress ist (Wasserman und Topper, 2004). Das vaskuläre System scheint auch darin bestrebt zu sein, die Wandschubspannung auf einem konstanten Basisniveau zu halten. Dies wird durch eine Studie von Hoi et al. (2008) illustriert, in der die Carotiden (Arteria carotis, auch Halsschlagader genannt) bei Hasen verschlossen wurden. In der Folge kam es in der Basilararterie zu einem

stark erhöhten Volumenfluss mit entsprechend erhöhten Wandschubspannungen. Über den Verlauf einer Woche erweiterte sich der Durchmesser der Basilararterie, bis das vor dem Eingriff vorliegende Niveau der Wandschubspannung wieder eintrat. Ist die Wandschubspannung im Gegensatz jedoch nicht laminar, weist einen hohen oszillatorischen Scherindex auf oder hat vom Normalwert abweichende Wandschubspannung, so kommt es zu Veränderungen der Wandstruktur und der histologischen Schichten der Gefäßwand. Diese Gefäßänderungen werden durch biologische Prozesse gesteuert. Insbesondere dem Molekül Stickstoffmonoxid (NO), das unter anderem an der Thrombose und der Modulierung des Blutflusses beteiligt ist, scheint hierbei eine herausstechende Rolle zuzukommen (Fukuda et al., 2000). Es kann als Vasodilatator (Ausdehnung / Vergrößerung des Lumens) fungieren und wird bei Veränderungen in der lokalen Wandschubspannung durch die Endothelzellen freigesetzt.

In Abhängigkeit davon, ob eine erhöhte oder verringerte Wandschubspannung vorliegt, ergeben sich also zwei unterschiedliche mögliche Entwicklungswege: Es wird vermutet, dass bei Vorliegen einer hohen Wandschubspannung eine exzessive Produktion von NO angestoßen wird (Sforza et al., 2009). Die hohe Konzentration der Stickstoffmonoxidmoleküle ist dann an Prozessen, welche die mechanische Integrität der Wand beeinträchtigen, beteiligt, wie z.B. der Apoptose der glatten Muskelzellen (Fukuda et al., 2000). Das freigelassene NO schwächt und entspannt die glatten Muskelzellen, was zu einer effektiven Verringerung der Wandfestigkeit führt. Die in der Folge strukturell beeinträchtigte Wand kann den anliegenden Blutdruck und die über den Herzzyklus auftretenden periodische Belastungszyklen nicht mehr ausgleichen und wird in der Folge aufgeweitet, was zu einem weiteren Wachstum des Aneurysmas führt (Dardik et al., 2005; Wang et al., 2016). Dieser Prozess dauert so lange an, bis die Gefäßwand der Dehnungsbelastung nicht mehr standhalten kann (Lee et al., 2013).

Ein anderer Wirkmechanismus könnte über das Vorliegen einer relativ geringen Wandschubspannung initiiert werden: Durch den geringen Fluss kommt es zu einer Stagnation des Blutflusses, was mit einer Störung der NO-Bildung einhergeht, da diese üblicherweise mechanisch durch WSS induziert wird. Ebenso ist mit dem stagnierenden Blutfluss eine Ansammlung roter Blutkörperchen, Thrombozyten und Leukozyten entlang der Tunica intima verbunden. Die Tunica intima kann durch diese gestörten Prozesse Schaden nehmen, was zu einem Eindringen weißer Blutkörperchen in die Gefäßwand führen kann. Die hierdurch entstehende Entzündungsreaktion schwächt die Gefäßwand, sodass auch hier dem vorliegenden physiologischen Druck nicht mehr Widerstand geleistet werden kann. In der Folge findet eine kontinuierliche Ausdünnung der Gefäßwand des Aneurysmas statt, bis diese schlussendlich reißt (Sforza et al., 2009).

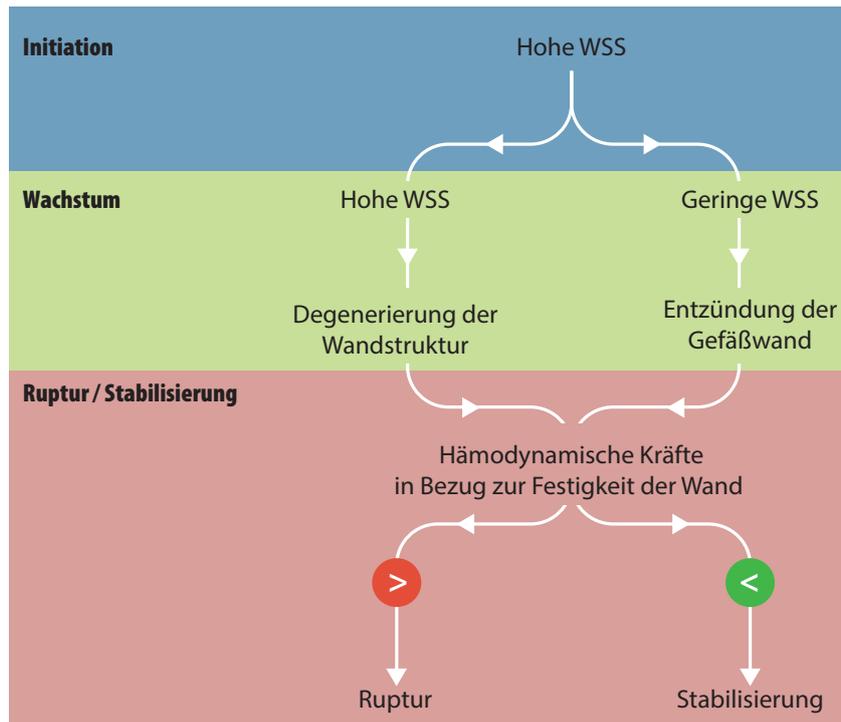


Abbildung 2.7: Graphische Visualisierung der potentiellen Einflüsse von Wandschubspannung. Nach initialer Entstehung des Aneurysmas, bedingt durch hohe Wandschubspannung, kann das weitere Wachstum entweder durch das Anliegen hoher Wandschubspannung oder durch niedrige Wandschubspannung bewirkt werden. In Abhängigkeit davon, wie die Wandschubspannung ausgeprägt ist, kommt es zu einer Degenerierung der Wandstruktur oder Entzündung der Gefäßwand. Wenn die Festigkeit der Wand im Zuge dieser degenerierenden Prozesse den hämodynamischen Kräften Stand halten kann, kann es zu einer Stabilisierung des Aneurysmas kommen. Sollte dies nicht der Fall sein, kommt es zu einer Ruptur des Aneurysmas. Grafik angelehnt an Meng et al. (2014).

Welcher dieser beiden Ansätze die zu einer Ruptur führenden Mechanismen, am treffendsten beschreibt, ist derzeit nicht klar. Die vorliegende Kontroverse könnte auf eine geringe Anzahl von Datensätzen, inkonsistente bzw. unpräzise Definition von Randbedingungen, Ungenauigkeiten bei der numerischen Strömungssimulation, oder allein der hohen Komplexität sowohl der mechanischen, biomechanischen und hämodynamischen Prozesse als auch der Komplexität des individuell betrachteten Aneurysmas geschuldet sein (Meng et al., 2014). Da jedoch beide Entwicklungswege plausibel sind, schlägt Meng et al. (2014) vor, dass nicht entweder hohe oder geringe Wandschubspannung zu einer Ausbildung von Aneurysmen führen, sondern beide Wirkungspfade in Abhängigkeit der individuellen vorliegenden Anatomie und Physiologie möglich sind und somit auf die Komplexität der biologischen und mechanischen Prozesse zurückzuführen sind (s. Abb. 2.7).

So könnte die initiale Entstehung von Aneurysmen durch das Vorliegen hoher Wandschubspannung stattfinden. Die zuvor beschriebenen Abläufe führen zu einer Apoptose und starken Schädigung der Wandstruktur, sodass sich eine Ausbauchung der Gefäßwand ergibt. Nach dieser initialen Phase ändern sich in der Ausbeulung die

Strömungsverhältnisse (sofern der Einstromwinkel zum Aneurysma nicht weiterhin einen hohen Blutfluss begünstigt), sodass geringer Fluss und damit eine geringe Wandschubspannung vorliegen. Damit würden die Prozesse stattfinden, die mit einer geringen Wandschubspannung konnotiert sind. Diese These wird dadurch gestützt, dass bei früh entstehenden Aneurysmen keine entzündlichen Reaktionen beobachtet wurden, was wiederum die These stützt, dass das Wachstum von Aneurysmen primär durch hohen Fluss und aberrant hohe Wandschubspannung induziert wird (Kolega et al., 2011). Auch hier wird wiederum deutlich, dass zeitlich wiederholte Aufnahmen derselben Aneurysmenstruktur von großem Vorteil wären, um mithilfe strömungsmechanischer Simulationsmethoden untersuchen zu können, ob sich eine Änderung in der Verteilung und Ausprägung der Wandschubspannung zeigt.

Durch den beschriebenen Zusammenhang zwischen abnorm veränderten Wandschubspannungen und histologischen Veränderungen der Wandstrukturen sind die geometrischen Eigenschaften der Blutgefäße von entscheidender Bedeutung (Ingebrigtsen et al., 2004). Insbesondere die geometrischen Konfigurationen im Arterienring (Circulus Willisii) begünstigen durch die hohe Zahl von Bifurkationen und die teilweise stark gekrümmten Gefäßverläufe eine Schwankung der Wandschubspannungen. Dies erklärt, warum die Lage intrakranieller Aneurysmen verhältnismäßig konsistent ist (Nixon et al., 2010). Ingebrigtsen et al. (2004) untersuchten die zerebralen Bifurkationen unter dem Gesichtspunkt des Optimalitätsprinzip minimierter Arbeit (aufzubringende Arbeit, damit Blut durch die Blutgefäße fließt). Dabei stellten sie fest, dass die hinter dem Circulus Willisii liegende Bifurkation (mittlere Gehirnschlagader, Arteria cerebri media) näherungsweise dem Optimalitätsprinzip folgte, während die Bifurkationen innerhalb des Circulus Willisii davon abwichen (distale innere Halsschlagader, Arteria carotis interna; Arteria basilaris), was wiederum darauf hindeutet, dass die durch die Geometrie bedingten hämodynamischen Kräfte eine wichtige Rolle bei der Entstehung aneurysmaler Strukturen haben könnten (Ingebrigtsen et al., 2004). Dieser Optimalitätsansatz findet sich auch in dem Gesetz von Murray, das postuliert, dass der für Metabolismus und Transport notwendige Energieaufwand minimiert wird. Hierauf basierend wurden Verhältnisse von Radien und Winkeln entwickelt, welche diesem Optimalitätsprinzip entsprechen würden und welche auch in Menschen nachgewiesen werden konnten (Sherman, 1981; Zamir, 1978). Der Arterienring scheint hier eine bedeutsame Ausnahme darzustellen (Ingebrigtsen et al., 2004), was darauf hindeutet, dass die zerebralen Blutgefäße (spezifisch: der Circulus Willisii) besonders gefährdet sind, Aneurysmen zu entwickeln.

2.3 Therapiemöglichkeiten von Aneurysmen

Die meisten intrakraniellen Aneurysmen zeigen bis zu ihrer Ruptur keine Symptome. Dies hat zur Folge, dass sie bis zum Zeitpunkt der Blutung häufig nicht erkannt werden und daher typischerweise als Notfall behandelt werden müssen, sodass sich

(durch die verkürzte Beobachtungs- und Entscheidungsphase) eine optimale Therapie schwierig gestaltet. Das unmittelbare Ziel der Behandlung ist, das Aneurysma so schnell wie möglich vom Blutkreislauf zu trennen und sicherzustellen, dass möglichst keine erneute Ruptur auftritt. Auch eine Schädigung des Hirngewebes durch erhöhten Hirndruck oder das Auftreten von Verengungen der Hirnarterien (Vasospasmen) muss verhindert werden (Kretschmer, 2017). Für die Behandlung stehen chirurgische und endovaskuläre Möglichkeiten zur Verfügung, die im Folgenden vorgestellt werden:

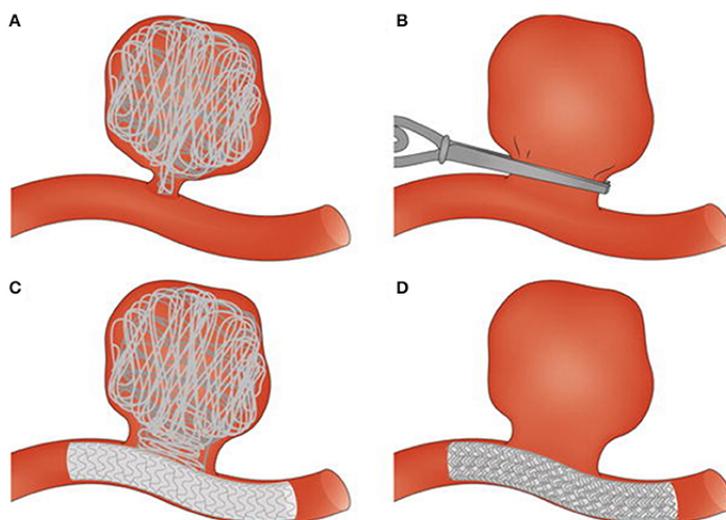


Abbildung 2.8: Chirurgische und endovaskuläre Therapiemöglichkeiten für Aneurysmen: A) Coiling, B) Clipping, C) Kombination von Coiling und einem Stent, D) Flow diverter, entnommen aus Ngoepe et al. (2018).

Das **neurochirurgische Clipping** (s. Abb. 2.8B) galt viele Jahre als Standardmethode der Therapie intrakranieller Aneurysmen. Es umfasst eine offene chirurgische Operation und ist damit die „invasivste“ der zur Verfügung stehenden Therapiemethoden. Bei der Operation wird ein Metallclip über den Hals des Aneurysmas gelegt, um das Aneurysma vom Blutkreislauf zu trennen (Lindgren et al., 2019). Nach Isolieren des Aneurysmas und sobald sichergestellt ist, dass durch die Platzierung des Clips keine anderen Gefäße beeinträchtigt oder abgeklemmt werden, kann der Clip fixiert werden (Eddleman et al., 2012).

Das **endovaskuläre Coiling** wurde im Vergleich zu dem neurochirurgischen Clipping als minimal-invasives Alternativverfahren entwickelt (s. Abb. 2.8A). Bei diesem Verfahren wird eine Platinspirale (engl.: coil) mittels eines Katheters in das Gefäßsystem eingeführt und ins Aneurysma eingebracht. Der Spiraldraht entfaltet sich während des Einführens und füllt so das Lumen des Aneurysmas aus (Moskopp und Fischer, 2007). Sobald eine ausreichende Packungsdichte erreicht ist, kann das Blut nicht mehr in das Aneurysma strömen, sodass das Blut gerinnt. Durch die hierdurch induzierte Entstehung eines Thrombus wird das Aneurysma vom Blutkreislauf

getrennt (White et al., 2015). Um die Embolisation (künstlicher Gefäßverschluss) weiterhin zu begünstigen, wurden beschichtete Coils entwickelt, die das Risiko einer möglicherweise später auftretenden Ruptur verringern (White et al., 2011). Das Coiling wird auch zunehmend mit Stents kombiniert, die in die Arterie eingeführt werden können (s. Abb. 2.8C). Hierdurch kann die Spirale besser eingeführt werden und gleichzeitig wird auch eine Oberfläche geboten, an der das Endothel wachsen und heilen kann.

Eine neuere endovaskuläre Behandlungsmöglichkeit besteht in einem sog. **Flow Diverter** (s. Abb. 2.8D). Dabei handelt es sich um engmaschige Stents, die ca. 30–50% des Hauptgefäßes umkleiden und so den Blutfluss umleiten, sodass dieser in nur geringen Mengen bzw. möglichst nicht mehr in das Aneurysma einfließen kann. Durch die Reduzierung der Flussgeschwindigkeit und der Wandschubspannung wird eine Thrombose provoziert, die optimalerweise zu einer Verödung des Aneurysmas führt (Kulcsár et al., 2012). Dadurch, dass bei dieser Methode kein Material in das Aneurysma eingebracht werden muss (s. Coiling), was unter Umständen die Gefäßwand punktieren könnte, ist diese Methode insbesondere für fusiforme Aneurysmen oder Aneurysmen mit einem weiten Hals geeignet.

Grundsätzlich scheint ein endovaskulärer Eingriff einem neurochirurgischen Eingriff vorzuziehen sein. Molyneux et al. (2005) untersuchten den Patientenzustand ein Jahr nach dem therapeutischen Eingriff. Es wurde festgestellt, dass Patienten, die endovaskulär behandelt wurden, eine Risikoverringerng von 7,4% hatten (Tod oder neurologische Schädigung bei neurochirurgischem Eingriff: 30,9%, bei endovaskulärem Eingriff: 23,5%, n=1063). In einer Folgestudie von Molyneux et al. (2015) wurde diese Tendenz bestätigt: Nach 10 Jahren Laufzeit der Studie waren noch 83% (674 von 809 Patienten) der Patienten am Leben, die mit einem Coil therapiert worden waren, während 79% (657 von 835 Patienten) noch lebten, bei denen das Aneurysma mit einem Clip behandelt wurde. Unabhängig jedoch von den potentiell auftretenden Komplikationen, sind beide Verfahren notwendig, um eine möglichst große Bandbreite anatomischer Konfigurationen abdecken zu können. So kann das Clipping durch eine geringe Distanz des Aneurysmas zu anderen Gefäßstrukturen oder beispielsweise dem Hirnstamm stark erschwert werden. In diesen Fällen kann das Coiling möglicherweise Abhilfe schaffen, wobei es auch nicht immer durchführbar ist, wenn durch umliegende Gefäße der Draht nicht in das Aneurysma eingeführt werden kann (van Gijn et al., 2007).

2.4 Typische Bildgebung zur Diagnostik von Aneurysmen

Da zerebrale Aneurysmen häufig Zufallsbefunde sind und erst bei Vorliegen einer Subarachnoidalblutung auffällig werden, kommen den verschiedenen Bildgebungs-

modalitäten in der Diagnostik verschiedene Einsatzmöglichkeiten und Aufgaben zu. Im Folgenden soll die Einordnung und Anwendung der Bildgebungsmodalitäten im klinischen Alltag kurz skizziert werden. Eine Übersicht über die *technischen Grundlagen* der Bildgebungsmodalitäten ist in Abschnitt 3.1 zu finden.

Gegenwärtig stehen im Wesentlichen drei Bildgebungsmodalitäten zur Verfügung, die genutzt werden können, um Hirnaneurysmen und zerebrale Strukturen abzubilden: Die computertomographische Angiographie (CTA) nach einer venösen Kontrastmittelzugabe, Magnetresonanztomographie (MRA, mit oder ohne venöser Kontrastmittelzugabe, in Abhängigkeit der gewählten MR-Sequenz) sowie eine Katheterangiographie mit entweder einer 3D Rotationsangiographie (3DRA), oder einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA). Alle Bildgebungsmodalitäten werden für die Bildgebung von Hirnaneurysmen genutzt, sind jedoch in unterschiedlichen Kontexten besonders relevant.

Bei einem vorliegenden Verdacht auf eine akute Ruptur kommt zunächst die **Computertomographie** (CT, kein Kontrastmittel) als initiale Bildgebungsmodalität zum Einsatz. Dies liegt zum einen an der kurzen Zeit, die für einen CT-Scan benötigt wird (ca. eine Minute), und zum anderen an der hohen Sensitivität des Verfahrens. Mit welcher Genauigkeit nachgewiesen werden kann, ob eine Subarachnoidalblutung vorliegt, hängt von dem ausgetretenen Blutvolumen (Extravasation), der Erfahrung des diagnostizierenden Radiologen sowie der Zeit ab, die zwischen dem Einsetzen der Symptome (z.B. Clusterkopfschmerz) und der Computertomographie vergangen sind (van Gijn et al., 2007). Wird die CT zeitlich unmittelbar durchgeführt, kann mit sehr hoher Genauigkeit nachgewiesen werden, ob eine Blutung vorliegt (100% Sensitivität innerhalb von 6 Stunden, 90% Sensitivität innerhalb von 24 Stunden) (Dubosh et al., 2016). Diese Sensitivität fällt jedoch, bedingt durch den allmählichen Abbau und die Rezirkulation des Blutes, nach 24 Stunden rapide ab (nach einer Woche 50% Sensitivität).

Die **Magnetresonanztomographie** (MRT) dagegen kann auch in dem Zeitfenster nach 24 Stunden bis hin zu mehreren Tagen noch immer eine vorliegende Blutung erkennen. Durch entsprechende MRT-Sequenzen (T2-Gewichtung, FLAIR) können stationäre Flüssigkeiten hyperintens dargestellt werden, sodass eine Diagnostik auch nach längerer Zeit noch zuverlässig möglich ist (Mitchell, 2001). MRTs sind darüber hinaus mit dem Vorteil verbunden, dass der Patient keiner Strahlendosis ausgesetzt wird. Nachteilig – und ein Grund, warum die MRT für den vorliegenden Anwendungsfall im klinischen Alltag nur äußerst selten eingesetzt wird – ist die Akquisitionsdauer eines MRT-Scans. Durch die lange zeitliche Dauer einer Aufnahme ist diese Bildgebungsmodalität für Patienten mit akuten Beschwerden (und der durch Schmerzen provozierten unruhigen Bewegungen) nur bedingt geeignet. MRT bietet sich als nicht-invasive Bildgebungsmodalität jedoch für die post-operativen

Nachuntersuchungen (im Abstand von 6 bis 12 Monaten) (Moskopp und Fischer, 2007) und Untersuchungen bei nicht-akuten Verdachtsfällen an.

Zur näheren Begutachtung der Struktur des Aneurysmas (topographische Diagnostik) bieten sich **angiographische Bildgebungsmethoden** an, die dazu genutzt werden, die Aneurysmen hinsichtlich ihrer Größe, Morphologie, genauen Lage im Verhältnis zu den umliegenden Gefäßstrukturen sowie möglichen geeigneten Arterien für die Katheterisierung zu analysieren. Die CTA bietet sich hier, aufgrund der schnellen Scan-Zeiten und der Möglichkeit, die CTA direkt nach der CT durchzuführen, an. Bei geeigneter Bildauflösung und günstiger Lokalisation des Aneurysmas kann bereits auf Basis der CTA-Daten (mit venöser Kontrastmittelzugabe) im weiteren Verlauf operiert werden, ohne dass auf eine DSA zurückgegriffen werden muss (Moskopp und Fischer, 2007).

Die **digitale Subtraktionsangiographie** (DSA) produziert 2D+t Bilddaten, bietet aber die höchste räumliche (und häufig auch zeitliche) Auflösung und ist daher der Goldstandard für die Abbildung zerebraler Strukturen (Brisman et al., 2006). Sie ist besonders geeignet für die genaue Begutachtung des Aneurysmas (wie etwa Morphologie) und dessen endovaskuläre Therapie. Bei der DSA wird mittels eines Katheters in der unmittelbaren Nähe des Aneurysmas Kontrastmittel injiziert. Hierdurch wird das Lumen des Trägergefäßes und des Aneurysmas gut sichtbar gefüllt. Bei der endovaskulären Therapie kann der Operateur durch geringe Zugabe von Röntgendosen zunächst das Einführen des Katheters kontrollieren und während des Coilings das Ausfüllen des Aneurysmas überwachen. Durch die Zugabe des Kontrastmittels und dessen Verteilung im Lumen kann abgeschätzt werden, zu welchem Grad das Aneurysma bereits verschlossen ist. Aufgrund der notwendigen Katheterisierung und Verwendung von Röntgenstrahlung gilt die DSA als eine verhältnismäßig invasive Prozedur (ca. 5–20 $\mu\text{Gy}/\text{Bild}$ (Neufang und Beyer, 1988)). Es sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass es bei gut ausgebildeten Neurologen nur in 1–2,5% der Fälle zu neurologischen Komplikationen (definiert als ein neu auftretendes neurologisches Defizit während der Prozedur oder innerhalb der folgenden 24h) kommt, die in 0,1–0,5% dauerhaft ist (Dion et al., 1987; Heiserman et al., 1994).

Die **3D-Rotationsangiographie** (3DRA) wird häufig am selben Gerät und in Kombination mit der DSA durchgeführt. Dabei wird der C-Bogen um den Kopf des Patienten rotiert, um einen Datensatz generieren, der es dem Operateur erlaubt, das Aneurysma aus verschiedenen Blickwinkeln zu begutachten. Durch diese 3D-Ansicht wird die Beurteilung der Morphologie, Lage des Aneurysmas und umliegender Gefäßstrukturen deutlich erleichtert. Dennoch wird die 3DRA nur in Kombination mit und nicht als Ersatz der DSA durchgeführt. Dies liegt zum einen daran, dass die zeitlich aufwendige Rotation um den Patienten eine kontinuierliche Begutachtung

des Aneurysmas nicht erlaubt, zum anderen aber insbesondere daran, dass in der 3DRA der Hals des Aneurysmas systematisch überschätzt wird (Schneiders et al., 2012). Hierdurch ergeben sich fälschlich berechnete Kennzahlen, wie z.B. das Dom-Hals-Verhältnis, das als Indikator für ein erhöhtes Rupturrisiko gehandelt wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CTA und vor allem MRA durch die nicht notwendige Katheterisierung als deutlich weniger invasiv gelten, wodurch diese beiden Bildgebungsmodalitäten im klinischen Alltag häufig zu Beginn des Krankheitsverlaufs zur initialen Abklärung genutzt werden. Hochauflösende Verfahren wie DSA oder 3DRA werden im weiteren Verlauf dann in aller Regel für die endovaskuläre Therapie der Aneurysmen (Clipping, Coiling, etc.) genutzt. Entsprechend der im Zuge der Diagnostik und Therapie genutzten Bildgebungsmodalitäten wurden diese zur Datenerfassung in dieser Arbeit genutzt. Daher werden diese im folgenden technischen Teil kurz beschrieben.

Kapitel 3

Technische Grundlagen

Im folgenden Abschnitt sollen die Grundlagen für die in den anschließend durchgeführten Studien genutzten Techniken dargestellt werden. Dabei soll auf die verwendeten Bildgebungsmodalitäten sowie die Grundlagen zur Berechnung strömungsmechanischer Simulationen eingegangen werden.

3.1 Bildgebungsmodalitäten

3.1.1 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein bildgebendes Verfahren, das auf der Nutzung von Röntgenstrahlung beruht. Anders jedoch als bei dem herkömmlichen Projektionsröntgenverfahren ermöglicht die Computertomographie die Erzeugung überlagerungsfreier Schichtbilder des Körpers. Dies wird technisch dadurch ermöglicht, dass aus einer Vielzahl von Winkeln auf das Untersuchungsobjekt bzw. Isozentrum eingestrahlt wird, sodass entsprechend Absorptionsprofile aus diesen Einstrahlrichtungen erfasst werden können (Handels, 2007). Das Prinzip der Datenerfassung ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

Die Abschwächung jedes einzelnen Strahles (unter Vernachlässigung der Energieabhängigkeit zwischen Absorptionskoeffizienten und Einfallsphtononen sowie der Compton- und Rayleigh-Streuung) lässt sich unter Kenntnis der Ausgangsintensität I_0 eines von der Röntgenquelle ausgehenden monochromatischen Strahles durch das Lambert-Beer'sche Gesetz (Buzug, 2008) beschreiben:

$$I_{out} = I_0 \cdot e^{-\int_s \mu(x) ds} \quad (3.1)$$

Dabei beschreibt I_{out} die am Detektor gemessene Intensität, s die Weglänge des Röntgenstrahls, x die Ortsvariable und μ den materialabhängigen Schwächungskoeffizienten. Durch die aus einer Vielzahl von Winkeln gemessenen Projektionsintegrale

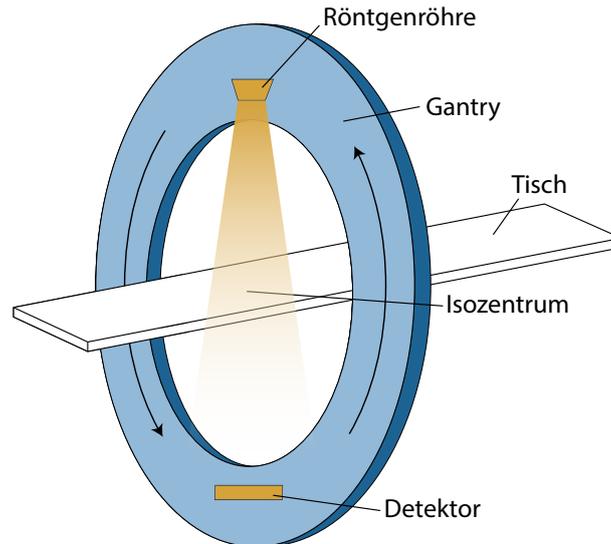


Abbildung 3.1: Aufnahmeprinzip der Computertomographie, angelehnt an Gupta et al. (2008). Die Röntgenröhre rotiert mit dem Röntgendetektor um das Isozentrum, sodass das Untersuchungsobjekt aus mehreren Richtungen abgebildet wird.

ist es nun möglich, eine räumliche Darstellung der Abschwächungskoeffizienten bzw. der Dichte Schicht für Schicht zu rekonstruieren. Typischerweise wird hierfür die sogenannte gefilterte Rückprojektion genutzt, was ein auf der Radon-Transformation beruhendes Bildrekonstruktionsverfahren ist. Die Darstellung der berechneten Dichte erfolgt mittels der Hounsfield-Skala, die, vorgestellt von Godfrey Hounsfield (1919–2004), eine standardisierte Graustufendarstellung der Abschwächungskoeffizienten ermöglicht (Buzug, 2008). Dabei wird die CT-Zahl definiert als:

$$\text{CT-Zahl}(\mu_{\text{Gewebe}}) := \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} \cdot 1000 \text{ HU} . \quad (3.2)$$

Dadurch ergibt sich für Wasser ein Wert von 0, für Luft von -1000 und für Metalle von ca. 3000 bis Totalabsorption. Typische Werte für Weichteilgewebe sind damit im Bereich von ca. 0 – 150 HU.

3.1.1.1 Computertomographische Angiographie

Die computertomographische Angiographie (CTA) kann als eine Erweiterung des CTs aufgefasst werden und wird dafür eingesetzt, Blutgefäße besser darstellen zu können. Hierfür wird Kontrastmittel (üblicherweise Jod-basiert) während der Bildaufnahme venös in die Blutgefäße injiziert. Die Röntgenabsorptionsrate des Kontrastmittels ist sehr hoch, wodurch der Gefäßverlauf deutlich sichtbar wird. Anders jedoch als bei der digitalen Subtraktionsangiographie (s. Abschnitt 3.1.3) muss das Kontrastmittel nicht direkt in die darzustellenden Gefäße appliziert werden, sondern kann über eine Armvene eingeführt werden. Der Nachteil einer CTA gegenüber einer DSA

liegt aber trotz der vereinfachten Applikation des Kontrastmittels (aus Sicht der Bildverarbeitung) in einer deutlich geringeren räumlichen und zeitlichen Auflösung (typische Voxelgrößen liegen im Bereich von $0,5\text{--}1\text{ mm}^3$), wobei mit einer DSA nur zweidimensionale Bilddaten erzeugt werden können.

3.1.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf der Interaktion von Atomkernen mit einem extern angelegten Magnetfeld (Handels, 2007). Dabei wird ausgenutzt, dass Atomkerne einen Drehimpuls haben, der mit einem magnetischen Dipolmoment assoziiert ist. Bei einer Anregung der Atomkerne mit einem konstanten Magnetfeld (B_0) richten sich die magnetischen Momente entsprechend der Richtung des angelegten Magnetfeldes aus und präzedieren um die Feldlinien des angelegten Magnetfeldes. Mittels eines senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes orientierten Hochfrequenzimpulses wird diese Magnetisierung aus der Richtung des konstanten Magnetfeldes heraus und in die Transversalebene ausgelenkt. Dabei wird die Präzessionsbewegung der Atomkerne kurzzeitig synchronisiert. Die Anregung der Wasserstoffkerne erfolgt mit der Resonanzfrequenz der Kerne, der sogenannten Larmorfrequenz:

$$f_{Larmor} = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0 \quad (3.3)$$

Dabei beschreibt γ das gyromagnetische Verhältnis (Proportionalitätsfaktor zwischen magnetischem Moment und Drehimpuls der Atomkerns).

Wenn der Hochfrequenzimpuls ausgeschaltet wird, richten sich die Kernspins, als ein Resultat von lokalen Feldinhomogenitäten und der Interaktion mit benachbarten Nuklei, wieder entlang des konstanten Magnetfeldes aus (Dössel, 2000). Dieses Phänomen wird nach der mit T_1 definierten longitudinalen Relaxationszeit als T_1 -Relaxation bezeichnet und verläuft zeitlich exponentiell. Die T_1 -Relaxation (oder Longitudinalrelaxation, Spin-Gitter-Relaxation) beschreibt mittels der Longitudinalmagnetisierung (Magnetisierung in z -Richtung)

$$M_z(t) = M_\infty \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right), \quad (3.4)$$

wie der Magnetisierungsvektor in die Gleichgewichtslage zurückkehrt. Dabei bezeichnet M_∞ die Magnetisierung im Gleichgewichtszustand.

Nach dem Hochfrequenzimpuls nimmt auch die zuvor erwähnte phasensynchrone Präzessionsbewegung der Kernspins ab. Der damit verbundene Rückgang der Transversalmagnetisierung (mit der transversalen Relaxationszeit T_2) wird als T_2 -

Relaxation (oder Transversalrelaxation, Spin-Spin-Relaxation) bezeichnet und kann mit der Transversalmagnetisierung (Magnetisierung in der xy -Ebene)

$$M_{xy}(t) = M_0 \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (3.5)$$

beschrieben werden, wobei M_0 der Transversalmagnetisierung zum Zeitpunkt der Anregung entspricht ($M_0 = M_{xy}(0)$).

Um das Signal der relaxierenden Nuklei zu lokalisieren, werden zusätzliche magnetische Gradientenfelder eingesetzt. Das Signal wird im Frequenzraum (k-Raum) aufgenommen und dann mittels der Fourier-Transformation in den Bildbereich transformiert (Aird, 1988). Die Magnetresonanztomographie beruht also auf der Berechnung der Kernspin-Magnetisierung, die in Gewebestrukturen auftritt, wenn ein magnetisches Feld einer bestimmten Frequenz auf dieses einwirkt.

Magnetresonanzangiographie

Es existieren verschiedene Techniken, um die Darstellung von Blutgefäßen mittels MRT zu verbessern. Diese lassen sich in Time-of-Flight-MRA (TOF), kontrastverstärkte MRA und Phasenkontrast-MRA einteilen.

Bei der TOF wird bei der Bildgebung des zu untersuchenden anatomischen Abschnittes das stationäre Gewebe magnetisch gesättigt. Das neu einströmende Blut hat eine höhere Magnetisierung, da es eine geringere Anregung durch die Hochfrequenzimpulse erfahren hat. Auf diese Weise kann der Kontrast zwischen Blut und umgebendem Gewebe erhöht werden, ohne dass Kontrastmittel eingesetzt werden muss (Saloner, 1995). Probleme dieser Messmethodik sind jedoch eine langsame Aufnahmezeit und Artefakte, die von komplexen Strömungssituationen herrühren. Die kontrastverstärkten MRA-Sequenzen basieren auf der Nutzung von Kontrastmittel (meist gadoliniumbasiert), um Blutgefäße mit einem erhöhten Kontrast darzustellen. Das Kontrastmittel verkürzt die T_1 -Zeit von Blut, was die schnelle Aufnahme von hochauflösenden Bildern mit hohem Kontrast ermöglicht. Die Phasenkontrastverstärkten Sequenzen ermöglichen, Geschwindigkeitskomponenten zu messen. Diese Technik basiert auf geschwindigkeitsinduzierten Phasenunterschieden der Transversalmagnetisierung. Durch die Phasenunterschiede können Blutgefäße von stationärem Gewebe unterschieden werden. Für diese Technik ist kein Kontrastmittel notwendig (Bosmans et al., 1992).

In dieser Arbeit fanden MRT-Sequenzen, die auf phasenkontrast-verstärkten und kontrastverstärkten Sequenzen beruhen, Anwendung: Zum einen die TWIST-Sequenz und zum anderen die FLOW-Sequenz.

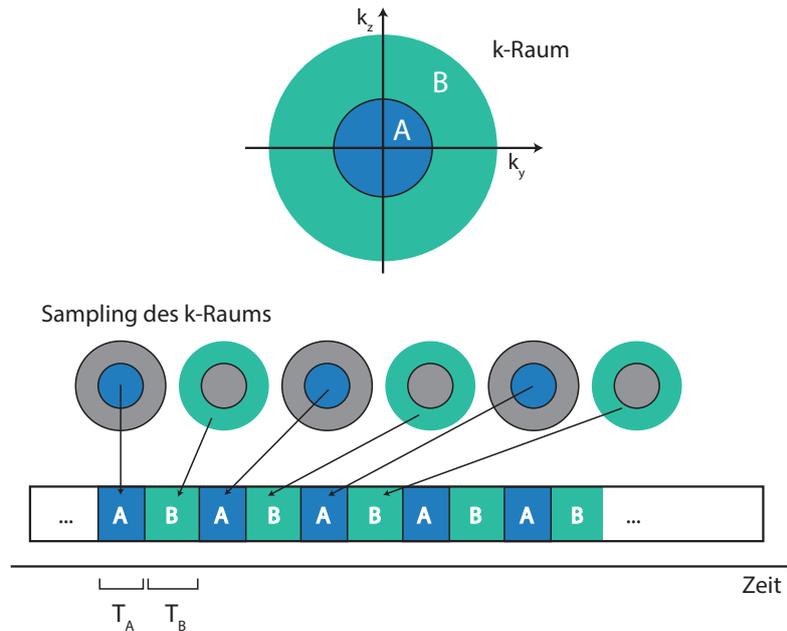


Abbildung 3.2: k-Raum-Abtastung bei der TWIST Sequenz: Die TWIST-Sequenz tastet die Regionen A und B mit verschiedenen Frequenzen ab, um schnellere Aufnahmezyklen zu ermöglichen. Grafik bearbeitet nach (Laub und Randall, 2006).

TWIST-Sequenz

Die TWIST-Sequenz (engl. Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories) gehört zu den kontrastverstärkten MRT-Sequenzen und basiert somit auf der Nutzung von Kontrastmittel. Sie erlaubt die Aufnahme von 4D (3D + t)-Daten mit einer zeitlichen Auflösung von weniger als einer Sekunde. Diese hohe zeitliche Auflösung wird durch eine angepasste Erfassung des k-Raums bei der Datenaufnahme erreicht.

Bei der Erfassung des k-Raums liegt bei dieser MRT-Sequenz die Annahme zugrunde, dass es nicht erforderlich ist, jeden Punkt des k-Raums mit derselben Häufigkeit zu erfassen (Hennig et al., 1997). Bei der TWIST-Sequenz wird der k-Raum daher in zwei Regionen A und B (s. Abb. 3.2) unterteilt. Die zentral liegende (niederfrequente) Region A repräsentiert dabei im k-Raum das Signal-zu-Rausch-Verhalten sowie den Kontrast des Bildes (also die Helligkeitsverteilung im Bild sowie die grundlegenden sichtbaren Strukturen). Region B beschreibt den äußeren (hochfrequenten) Bereich des k-Raums und beinhaltet hochfrequente räumliche Informationen (Details und Kanteninformation). Bei herkömmlichen Aufnahmesequenzen werden die Bildpunkte in den Regionen A und B mit der gleichen Häufigkeit aufgenommen. Die dynamische Flussinformation des einströmenden Blutes kann dadurch erfasst werden, dass nur das Zentrum des k-Raums (Region A) abgetastet wird, da hier die Information hinsichtlich Helligkeitsverteilung liegt. Hierdurch wird es ermöglicht, die zeitliche Auflösung zu erhöhen, indem bei der TWIST-Sequenz

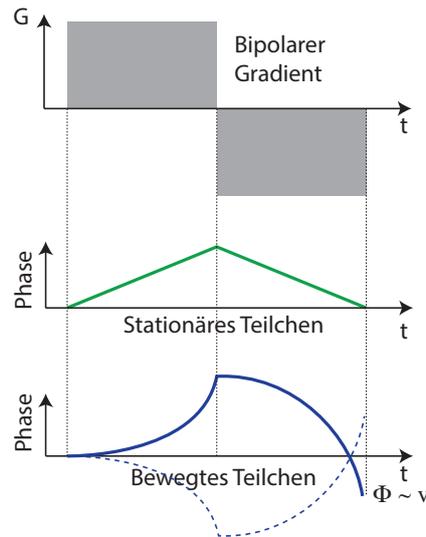


Abbildung 3.3: Phasendifferenz von stationären und bewegten Teilchen im magnetischen Gradientenfeld G . Stationäre Teilchen erfahren keine Änderung der Phase, während bewegte Teilchen mit der Geschwindigkeit v einen Phasenversatz Φ aufweisen. Dabei ist die Richtung des Phasenversatzes abhängig von der Richtung, in der sich der bewegte Spin bewegt (in Richtung oder entgegengesetzt zum Gradienten).

die periphere Region B seltener abgetastet als die Region A (s. Abb. 3.2). Diese Methodik, auch als Keyhole Imaging bekannt (Van Vaals et al., 1993), führt zwar zu einer erhöhten zeitlichen Auflösung, hat aber auch zur Folge, dass die Region B nicht zu jedem Messpunkt gesampelt wird. Bei der Rekonstruktion der Bilddaten werden die zeitlich höher aufgelösten Daten der zentralen k -Raum-Region mit der hohen räumlichen (aber zeitlich seltener gesampelten) peripheren k -Raum-Region vereint. Durch dieses Verfahren kann die TWIST-Sequenz eine bis zu 10-fach höhere Aufnahmegeschwindigkeit erzielen als herkömmliche Verfahren, die den gesamten k -Raum erfassen.

Flow-Sequenz

Die FLOW-Sequenz gehört zu den phasenkontrast-verstärkten Sequenzen und kann zur Darstellung von Blutgefäßen, aber auch zur Messung von Flussgeschwindigkeiten eingesetzt werden. Dabei ist die Nutzung von Kontrastmittel nicht erforderlich. Das zugrunde liegende Prinzip basiert auf den Eigenschaften stationärer und sich bewegendes Teilchen, die mit einem bipolaren Gradienten angeregt werden (Bryant et al., 1984). Präzedierende Spins, die sich innerhalb eines Gradientenfeldes bewegen, erfahren eine Phasenverschiebung. Bei der Anregung von stationären Teilchen mit einem bipolaren Gradienten findet keine Verschiebung der Phase statt, bewegte Teilchen erfahren jedoch eine Phasenverschiebung Φ proportional zu ihrer Geschwindigkeit v (s. Abb. 3.3).

Durch die Messung von Phasenveränderungen kann folglich auf die Strömungsgeschwindigkeit in Blutgefäßen geschlossen werden. Dabei ist die Richtung der

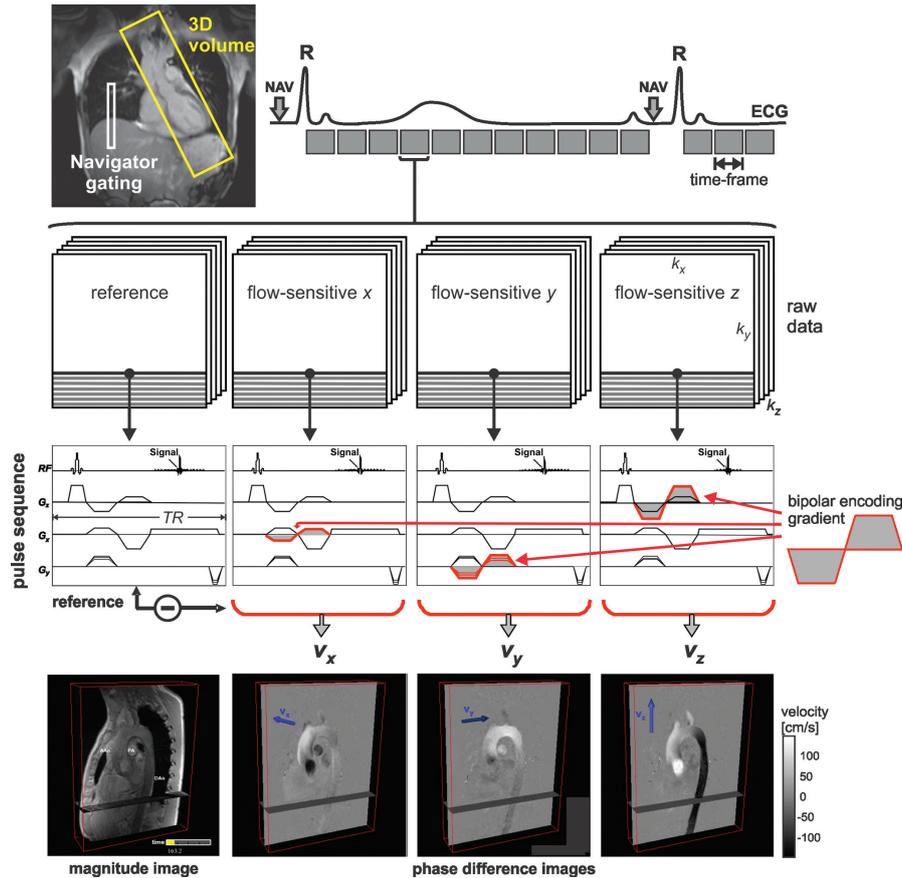


Abbildung 3.4: Schematische Darstellung einer 4D-FLOW Messung, entnommen aus Markl et al. (2012). Die zu untersuchende Region (gelber Kasten) wird mittels EKG gating oder Atmungskontrolle (hierfür wird der Navigator [dabei handelt es sich um zusätzliche Hochfrequenzimpulse, die zum Tracking von anatomischer Bewegung genutzt werden] eingesetzt) aufgenommen. Durch Nutzung bipolarer Gradienten können die Geschwindigkeitskomponenten (v_x, v_y, v_z) entlang der drei Raumrichtungen berechnet werden.

Phasenverschiebung davon abhängig, in welche Richtung sich das bewegte Teilchen bewegt (Dössel, 2000). Da die Phase des Hintergrunds unbekannt ist, wird zusätzlich zur geschwindigkeitssensitiven Messung noch ein Referenz-Scan aufgenommen. Durch die Subtraktion der beiden aufgenommenen Datensätze kann die Phasenverschiebung direkt zu einer Geschwindigkeit korreliert werden.

In Abbildung 3.4 ist die Aufnahmesystematik für eine 4D-FLOW Messung dargestellt. Hier werden für jeden Zeitpunkt vier 3D-Datensätze (flow-sensitive x , flow-sensitive y , flow-sensitive z) aufgezeichnet, um die Blutgeschwindigkeiten in alle drei Raumrichtungen aufzunehmen (v_x, v_y, v_z). Der vierte Datensatz ist der Referenz-Scan. Bei 4D-FLOW Messungen muss darauf geachtet werden, die Sequenz mit dem Herz- oder Atemzyklus zu synchronisieren (EKG-gating) (Stankovic et al., 2014). Da standardmäßig genutzte MRT-Sequenzen zu langsam sind, um schnelle dynamische Änderungen (z.B. innerhalb eines Herzzyklus) mit ausreichender räumlicher Auflösung aufzunehmen, wird die Datenaufnahme des k -Raums über

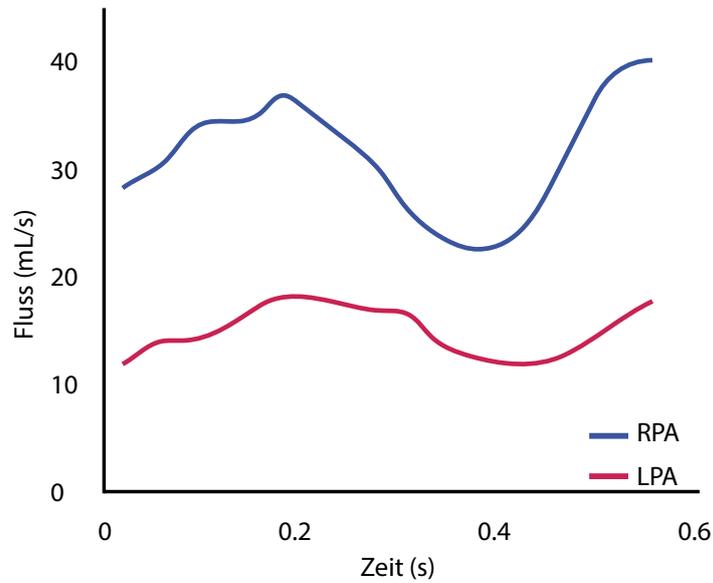


Abbildung 3.5: Beispielhaftes Bestimmung der Blutgeschwindigkeit basierend auf einer 4D-FLOW Messung, angelehnt an Stankovic et al. (2014). LPA: Linke Lungenarterie, RPA: Rechte Lungenarterie.

mehrere Herzzyklen verteilt. Aus den final rekonstruierten Daten ist es jedoch möglich, einen Intensitäts- bzw. Flussanstieg während der Auswurfphase des Herzens darzustellen, sodass mittels einer Flow-Sequenz die Flussgeschwindigkeit innerhalb von Blutgefäßen gemessen werden kann (s. Abb. 3.5).

3.1.3 Digitale Subtraktionsangiographie

Der Kern der digitalen Subtraktionsangiographie ist die Aufnahme des Untersuchungszustandes zu zwei Zuständen: eine Aufnahme vor Applikation des Kontrastmittels und weitere Aufnahmen während sich das Kontrastmittel in der Gefäßstruktur befindet. Die Aufnahme vor Applikation des Kontrastmittels wird von den weiteren Aufnahmen mit Kontrastmittel subtrahiert, was mögliche störende Einflüsse (hinsichtlich der Abbildung anatomischen Strukturen), wie z.B. die Überlagerung von Knochenstruktur, reduziert (Dössel, 2000).

Dies lässt sich unter Betrachtung der aufgenommenen Intensitäten zeigen. So gilt für die gemessene Intensität I_M entsprechend dem Abschwächungsgesetz (in Abhängigkeit von dem mittleren Absorptionskoeffizienten μ und der Dicke des Absorbers bzw. Patienten D , s. Gleichung 3.1) bei Aufnahme ohne Kontrastmittel:

$$I_M = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot D} \quad (3.6)$$

Die Intensität ergibt sich bei Zugabe von Kontrastmittel (I_{KM}) mit dem Absorptionskoeffizienten des Kontrastmittels μ_{KM} , und der Dicke des Gefäßes G zu:

$$I_{KM} = I_0 \cdot e^{-[\mu(D-G)+\mu_{KM} \cdot G]} \quad (3.7)$$

Bei Subtraktion der logarithmierten Bilder zeigt sich (unter Annahme, dass der Absorptionskoeffizient des Kontrastmittels deutlich höher ist als der mittlere Absorptionskoeffizient, d.h. $\mu_{KM} \gg \mu$), dass die gemessene Intensität nur von der Dicke des Gefäßes abhängt und damit der Einfluss anderer Patientenstrukturen verschwindet (Dössel, 2000).

$$\ln I_{KM} - \ln I_M = \ln I_0 - \mu(D - G) - \mu_{KM}G - \ln I_0 + \mu \cdot D \quad (3.8)$$

$$= G(\mu - \mu_{KM}) \approx -G \cdot \mu_{KM} \quad (3.9)$$



Abbildung 3.6: Philips Allura Xper Flachdetektorsystem mit C-Arm wie genutzt in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, entnommen von Philips GmbH (2020).

In Abbildung 3.6 ist ein typisches Flachdetektorsystem dargestellt. Auffällig ist dabei der C-Bogen, an dessen einer Seite sich die Röntgenröhre und der anderen Seite der Detektor angebracht ist, sodass der C-Bogen um den Patienten herum rotieren kann. Durch diese Rotation wird es ermöglicht, den Projektionswinkel zu ändern, was bei operativen Interventionen vorteilhaft sein kann. Darüber hinaus können auch 3D-Aufnahmen (3D-Rotationsangiographie) des Untersuchungsobjekts erzeugt werden. Hierfür rotiert der C-Arm um das Isozentrum (Rotationswinkel zwischen 200° und 360°), sodass 2D-Aufnahmen aus vielen verschiedenen Winkeln aufgenommen werden. Durch Rekonstruktion dieser Bilddaten ist es möglich, dreidimensionale Aufnahmen der Aneurysmen aufzunehmen, sodass eine Beurteilung der Lage und des Aneurysmas selbst deutlich erleichtert wird.

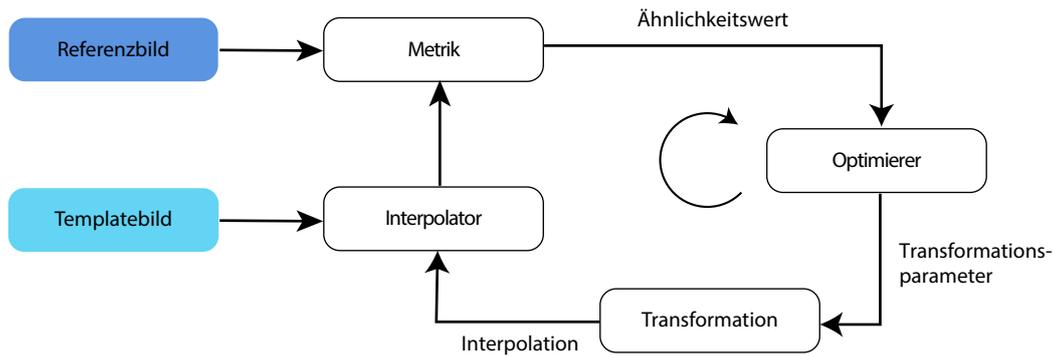


Abbildung 3.7: Ablaufdiagramm einer Bildregistrierung

3.2 Bildregistrierung

Ein viel beschriebenes Feld in der Analyse medizinischer Bilddaten ist die Zusammenführung und Extraktion von Informationen aus mehreren Bilddatensätzen. Dabei können die Datensätze z.B. mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten erzeugt worden sein, oder (für diese Arbeit relevanter) zeitliche Informationen über dasselbe betrachtete Objekt beinhalten (Hajnal et al., 2001). In diesem Kontext spielt die Bildregistrierung eine wesentliche Rolle, indem sie Bilder desselben Objekts, bestmöglich – im Sinne der Ausrichtung korrespondierender Strukturen – in Übereinstimmung bringt. Die Bildregistrierung wird in dieser Arbeit zur Abschätzung der Verformung der Gefäßwand genutzt. Dabei werden die einzelnen Frames der zeitlich aufgenommenen Bildsequenzen (2D+t) zueinander registriert und aus dem hierbei berechneten Deformationsfeld die Verformung der Gefäßwand über die Zeit abgeschätzt.

Grundsätzlich kann die Bildregistrierung als Optimierungsproblem betrachtet werden, bei dem zwei Bilddatensätze vorliegen, die im Folgenden als Referenzbild (engl. fixed image, für den Kontext dieser Arbeit das erste Bild der aufgenommenen Sequenz mit minimaler Deformation) $\mathcal{A} : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ und als Templatebild (engl. moving image, alle weiteren Bilder der Bildfolge) $\mathcal{B} : \mathbb{R}^{d'} \rightarrow \mathbb{R}$ bezeichnet werden. In Abhängigkeit davon, was für ein Datensatz verarbeitet wird, ist die Dimensionalität $d, d' \in \{2, 3\}$. In dieser Arbeit werden 2D+t Daten verarbeitet, in dem die einzelnen Zeitschritte zueinander registriert werden, sodass eine Bildregistrierung mit $d, d' = 2$ durchgeführt wird. Das grundsätzliche Problem der nichtlinearen Registrierung besteht darin, eine optimale Transformation $T : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^{d'}$ zu finden, sodass das transformierte Templatebild $\mathcal{B}(t(x))$ dem Referenzbild $\mathcal{A}(x)$ ähnlich wird (s. Abb. 3.7) (Handels, 2007). Es existieren eine Vielzahl verschiedener, automatisierter Ansätze für die Bildregistrierung, die für die jeweils betrachteten Probleme maßgeschneidert und entsprechend zielführend sind. Im Kontext dieser Arbeit ist insbesondere die auf Mutual Information (MI) basierende Registrierung von Interesse.

Mutual Information ist ein Distanzmaß, das auf dem Gebiet der medizinischen Bildanalyse sehr erfolgreich eingesetzt wird (Maes et al., 2015). Dies liegt zunächst darin begründet, dass es genutzt werden kann, um multimodale Bilddaten zueinander registrieren, ohne dass entsprechendes Vorwissen über die Intensitätswerte und -verteilungen notwendig ist. Ursprünglich kommt Mutual Information (MI) als Grundkonzept aus der Informationstheorie. Hier beschreibt die Entropie auf konzeptioneller Ebene die „Menge an Informationen“, die in einem System bzw. einer Variable enthalten sind (Shannon, 1948). Die Informationsentropie (Shannon-Entropie) H wird hier definiert als:

$$H = - \sum_i p_i \log p_i \quad (3.10)$$

Dabei ist p_i die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis i eintritt, sodass sich der Informationsgehalt des Ereignisses i als $I(i) = -\log p_i$ beschreiben lässt. Die von Shannon definierte Entropie lässt sich auch bei Bildern berechnen, wobei in diesem Fall nicht die Wahrscheinlichkeit berechnet wird, sondern die Verteilung der Grauwerte genutzt wird. Woods et al. (1992) führten als Erste die Mutual Information als Ähnlichkeitsmaß für die multi-modale Bildregistrierung ein. Dabei wird von der Annahme ausgegangen, dass die Grauwertstufen einer Region in einem Bild mit den Grauwertstufen der entsprechenden Region in einem zweiten Bild korrespondieren (Pluim et al., 2003). Die Entropie kann aus den Histogrammen der beiden Bilder bestimmt werden: Hierzu können die Verteilungen der Grauwertstufen beider Bilder in einem gemeinsamen Parameterraum abgebildet werden. Abbildung 3.8A stellt dies beispielhaft für ein CT (links) und ein korrespondierendes MRT-Bild (mittig) dar, deren beider Grauwertverteilungen jeweils auf der x- und y-Achse eines gemeinsamen Histogramms aufgetragen werden. Im Histogramm kann man, bei Auftreten von Clustern erkennen, ob die Bilder ähnlich sind bzw. ob die Registrierung korrekt durchgeführt wurde. Abbildung 3.8B verdeutlicht dies: Hier ist das gemeinsame Histogramm eines MRT-Bildes mit sich selbst dargestellt, wobei das Referenzbild um 0° , 2° , 5° und 10° gedreht wurde. In der ersten Überlagerung stimmen die beiden Bilder zu 100% überein, sodass im Histogramm diese vollständige Entsprechung der beiden Bilder durch eine Diagonale sichtbar wird. Die dann folgenden Histogramme zeigen die immer größer werdende Diskrepanz zwischen den Bildern durch eine breitere Verteilung der gemeinsamen Verteilungswerte der beiden Bilder. In diesem Sinne wird die Entropie als Registrierungsmaß genutzt, indem die Transformation gesucht wird, welche die gemeinsame Entropie verringert. Entsprechend wird postuliert, dass die optimale Transformation zur Registrierung der beiden Bilder gefunden ist, wenn die Mutual Information maximiert ist.

Es seien also zwei Bilder $\mathcal{A} : \Omega \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$, $\mathcal{B} : \Omega \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ gegeben, die mittels einer Transformation T_α (mit den Parametern α) so geometrisch in Übereinstimmung gebracht werden können, dass die Voxel p in Bild \mathcal{A} mit der Intensität a den Voxeln

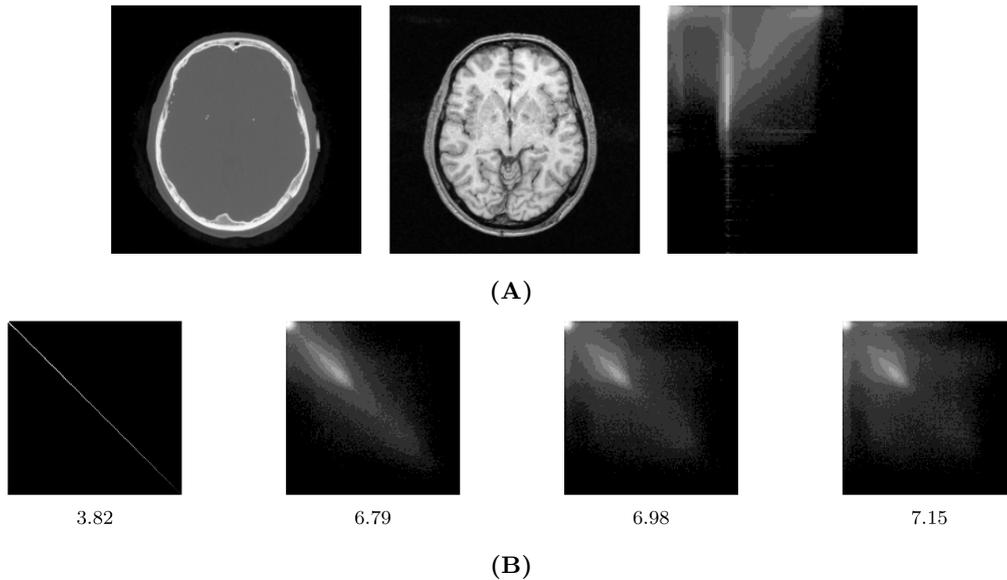


Abbildung 3.8: Mutual Information: Grauwert-Histogramme eines mit sich selbst überlagerten MRT-Bilder, entnommen aus Pluim et al. (2003). (A) CT-(links) und MRT (Mitte)-Bild. Rechts wird das gemeinsame Histogramm für beide Bilder dargestellt. Entlang der Achsen des Histogramms sind die Grauwerte dargestellt (links nach rechts: CT, oben nach unten: MRT). Das Histogramm entsteht zur Quantifizierung der Kombination der Grauwerte. Für jede Paarung korrespondierender Punkte (x, y) wird der Eintrag im Histogramm erhöht. (B) Grauwert-Histogramme zwischen einem MRT-Bild mit verschiedenen Transformationen desselben Bildes. Links sind zwei zueinander registrierte Bilder dargestellt. Da die Bilder identisch sind, liegen die korrespondierenden Grauwerte auf einer Diagonalen. Bei den drei folgenden Bildern ist ein MR-Bild um 2, 5 und 10 Grad rotiert, woraus sich die dargestellten Entropie-Darstellungen ergeben. Unterhalb der Bilder ist die Entropie angegeben.

$q = T_\alpha(p)$ des Bildes \mathcal{B} mit den Intensitäten b entsprechen. Zufällige Stichproben aus \mathcal{A} und \mathcal{B} mit den Intensitäten a und b können als direkte Verteilungen A und B betrachtet werden, mit den entsprechenden Verteilungen $p_A(a)$, $p_B(b)$, $p_{A,B}(a, b)$.

Die Mutual Information $I(A, B)$ der Verteilungen A und B beschreibt den Grad der Abhängigkeit als Verhältnis der gemeinsamen Verteilung $p_{A,B}(a, b)$ und den Verteilungen im Fall vollständiger Unabhängigkeit $p_A(a) \cdot p_B(b)$ gemäß:

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (3.11)$$

$$= \sum_{a,b} p_{AB}(a, b) \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_A(a) \cdot p_B(b)} \quad (3.12)$$

Der Term $H(A, B)$ beschreibt die gemeinsame Entropie von A und B , was wiederum zeigt, dass mit einer Maximierung der Mutual Information eine Minimierung der Entropie einhergeht (Hajnal et al., 2001). Das Verhältnis $p_{AB}(a, b)$ hängt von der Transformation T_α und somit von der Registrierung ab. Dabei findet sich eine bestmögliche Übereinstimmung der beiden Bilder \mathcal{A} und \mathcal{B} , wenn $I(A, B)$ maximal wird (Maes et al., 2015):

$$\alpha = \arg \max_{\alpha} I(A, B) \quad (3.13)$$

$$= \arg \max_{\alpha} I(A, T_{\alpha}[B]) \quad (3.14)$$

Da es sich bei einer Bildregistrierung um kein *korrekt-gestelltes* Problem (engl. well-posed problem, definiert durch Existenz, Eindeutigkeit und Stabilität einer Lösung) handelt, muss die Registrierung implizit oder explizit regularisiert werden (Fischer und Modersitzki, 2008). Für die erste Studie wurde entsprechend der gegenwärtigen Studienlage (z.B. Oubel et al. (2010)) durch die Wahl eines auf Basisfunktionen (B-Splines) basierenden Registrierungsverfahrens eine implizite Regularisierung gewählt. Im Fall der zweiten Studie wurde durch die Wahl des ANTs-Frameworks und des Ansatzes der symmetrischen Normalisierung (SyN) eine Mischung aus impliziter und expliziter Regularisierung genutzt (Tustison und Avants, 2013).

Um die optimalen Registrierungsparameter zu finden, können verschiedene Optimierungsschemata angewendet werden, wie z.B. das Gradientenabstiegsverfahren, das auch in dieser Arbeit genutzt wurde. Bei dem Gradientenabstiegsverfahren handelt es sich um ein Verfahren zum Lösen von Optimierungsproblemen. Dabei wird der stationäre Punkt (Punkt, in dem die Ableitung der Funktion den Wert Null hat) gesucht, indem man ausgehend vom Startwert entlang des Gradienten der Funktion solange fortschreitet, bis das Minimum gefunden wird. Es ist notwendig, für die Methode die Schrittlänge zu bestimmen, da diese einen bedeutenden Einfluss auf die Effizienz des Lösungsvorganges hat (für weitere Informationen s. Nocedal und Wright (1999)).

3.3 Numerische Strömungssimulation

Die Ruptur von Aneurysmen ist (unter anderem) durch die anliegende hämodynamische Belastung und mechanische Belastbarkeit der Gefäßwand bedingt. Entsprechend wäre eine direkte Bestimmung der mechanischen Stärke und vorliegenden hämodynamischen Situation der plausibelste Schritt, um eine zuverlässige Risikoabschätzung vornehmen können. Eine direkte Messung – sowohl der mechanischen als auch der fluiddynamischen – Parameter gestaltet sich jedoch ohne einen invasiven chirurgischen Eingriff schwierig. Durch die Nutzung numerischer Strömungssimulationen (engl. computational fluid dynamics, CFD) wird diese Problematik umgangen, indem hierzu eine Methodik implementiert wird, die bereits in diversen Bereichen – von der Optimierung des Luftwiderstandes bei Fahrzeuggeometrien bis hin zu Vulkanausbrüchen – erfolgreich eingesetzt wird (Herwig, 2006). Die Nutzung numerischer Strömungssimulationen könnte daher auch im Bereich der aneurysmalen Risikoabschätzung sehr erfolgversprechend sein und wurde bereits in zahlreichen Studien

eingesetzt (Liang et al., 2018).

Grundsätzlich basieren CFD-Methoden (im Fall komplexer Strukturen) auf der strategischen Aufteilung der Fluid- und Festkörperdomänen in kleine Zellen (z.B. Tetraeder, Hexaeder, etc.). Die physikalischen Gleichungen, die genutzt werden, um die physikalischen Zustände eines einzelnen Elements zu bestimmen, dienen dann wiederum dazu, Randbedingungen für die umliegenden Elemente zu definieren. Auf diese Art kann, durch geeignete Koppelung aller Elemente, ein Gesamtbild der Fluidmechanik erzeugt werden. Es ist folglich unschwer vorstellbar, dass die Qualität der produzierten Ergebnisse von einer Vielzahl von Faktoren abhängt, angefangen von der gewählten Größe der Elemente, den initial gewählten Randbedingungen, gewählten Lösungsstrategien, bis hin zu (im Fall zeitabhängiger Simulationen) der Größe der Zeitschritte zwischen jeder Berechnung.

Für eine typische Strömungssimulation, bei der das Fluid an einem Punkt einströmt (Einlass) und an einem anderen wieder ausströmt (Auslass), sind vor allem drei Bedingungen relevant: Die Strömungsgeschwindigkeit am Einlass, der Widerstand beim Ausströmen und das Verhalten des Fluid in Wandnähe. Das Verhalten in Wandnähe wird mittels der sog. Haftbedingung oder No-Slip-Bedingung modelliert. Diese besagt, dass die Fluidteilchen in unmittelbarer Wandnähe keine tangentiale Relativgeschwindigkeit zur Wand aufweisen. Dieses Verhalten wird durch die reibungsbedingte Interaktion der Fluidteilchen mit der Wand verursacht, sodass in unmittelbarer Wandnähe eine Relativgeschwindigkeit des Fluids von null vorliegt.

Die mathematische Beschreibung der strömungsmechanischen Eigenschaften erfolgt mittels der Navier-Stokes-Gleichungen, bei denen es sich um nicht-lineare partielle Differentialgleichungen zweiter Ordnung handelt, mit deren Hilfe die gesamte Vielfalt der Fluidodynamik beschrieben werden kann (Hoskins et al., 2017). So haben die Gleichungen sowohl für laminare als auch turbulente Strömung Gültigkeit. Ein intuitives Verständnis für Gleichung 3.16 lässt sich aufbauen, wenn man sich die Verwandtschaft mit dem zweiten Newtonschen Gesetz ($F = m \cdot a$) vor Augen führt, wie auch die Beschriftungen der Formel nahelegen. Das Gleichungssystem ergibt sich für den Fall eines inkompressiblen Fluids zu:

$$\nabla \cdot \vec{u} = 0 \tag{3.15}$$

$$\underbrace{\rho}_{\text{Masse}} \underbrace{\left(\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + (\vec{u} \cdot \nabla) \vec{u} \right)}_{\text{Beschleunigung}} = - \underbrace{\left(\underbrace{\nabla p}_{\text{Druckgradient}} + \underbrace{\mu \nabla^2 \vec{u}}_{\text{Innere Kräfte}} + \underbrace{\rho \vec{F}}_{\text{Externe Kräfte}} \right)}_{\text{Kraft}} \tag{3.16}$$

Dabei ist ρ die Dichte, \vec{u} die Geschwindigkeit des Fluides, p der statische Druck in der Flüssigkeit und t die Zeit. Gleichung 3.15 ist die sog. Kontinuitätsgleichung

und beschreibt die Massenerhaltung im betrachteten System.

Eine exakte analytische Lösung für die Navier-Stokes-Gleichungen kann nur in Spezialfällen wie beispielsweise einem Fluss entlang einer unendlichen Ebene bestimmt werden. Für komplexere Szenarien bieten numerische Verfahren ein Grundgerüst, um die Strömungssituation wie etwa die in dieser Arbeit behandelte Strömungssituation in spezifischen Aneurysmen-Strukturen zu berechnen. Es existieren mehrere Methoden, um die Navier-Stokes-Gleichungen zu lösen: Die Finite-Elemente-Methode (FEM), die Finite-Differenzen-Methoden (FDM), die Randelementmethoden (engl. Boundary element method, BEM) und die Finite-Volumen-Methode (FVM) (Massey und Ward-Smith, 2018).

In dieser Arbeit wurde auf die Finite-Elemente-Methode zurückgegriffen. Die Grundlage dieses Verfahrens bildet ein sogenanntes Gitter (engl. Mesh), das das Computer-Aided-Design Modell (CAD) in kleine, endliche, geometrisch ähnliche Elements unterteilt (räumliche Diskretisierung, s. Abschnitt 6.2.1.2). Im nächsten Schritt werden die partiellen Differentialgleichungen (PDE, engl. partial differential equation), die die strömungsmechanischen Eigenschaften mathematisch beschreiben für jedes Element formuliert. Hierfür werden die PDEs an jedem Knotenpunkt, die mit den Elementen assoziiert sind, approximativ durch eine lineare Kombination von Basis-Funktionen beschrieben (s. Abb. 3.9), sodass sich bei Zusammensetzung aller Gleichungen für alle Knotenpunkte ein Gleichungssystem ergibt, das die vorliegende Physik durch einen Satz von Gleichungen beschreibt. Dieses Gleichungssystem wird iterativ gelöst. Hierfür wird das Gitter durch die Randbedingungen initialisiert und iterativ Lösungen für das Gleichungssystem berechnet, bis die Differenz der Ergebnisse zwischen zwei Iterationen unter dem Residuum liegt. Sobald dies eintritt gilt die Simulation als konvergiert. Im Fall einer zeitabhängigen Simulation wird der folgende Zeitschritt durch die Ergebnisse des zuvor berechneten Zeitschrittes initialisiert (zeitliche Diskretisierung) (Massey und Ward-Smith, 2018).

3.3.1 Fluid-Struktur-Kopplung

Durch die Simulation eines instationären, pulsierenden Flusses ergeben sich in dem betrachteten Volumen Druckänderungen, die zu einer Verformung der Gefäßbegrenzungen führen können. Diese Interaktion zwischen deformierbaren Strukturen und dem strömenden Fluid wird durch die Fluid-Struktur-Kopplung simuliert (Valencia et al., 2008a). Die Kopplung kann in zwei Arten unterteilt werden – die Ein-Wege-Kopplung (engl. one-way coupled) oder bidirektionale Kopplung (engl. fully coupled). Bei der Ein-Wege-Kopplung wird davon ausgegangen, dass die Deformation der Strukturen nur sehr gering ist und sich der Volumenstrom nur in sehr geringem Ausmaß ändert. Die bidirektionale Kopplung dagegen berücksichtigt die gegenseitige Beeinflussung von Strömung und Deformation: Durch die wirkenden strömungsmechanischen Kräfte auf Oberfläche des Festkörpers kommt es zu einer Deformation.

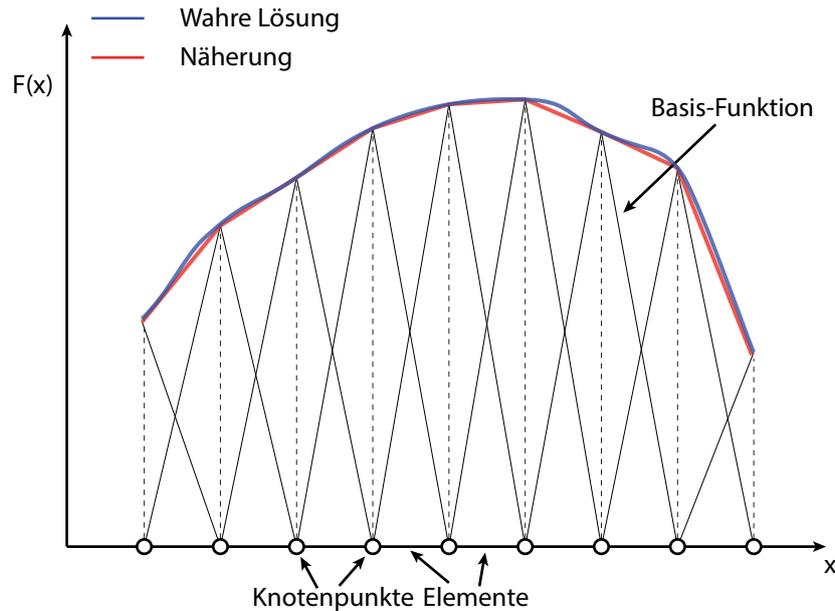


Abbildung 3.9: Prinzip der Finiten-Elemente-Methode am Beispiel eines 1D Elements: Schematische Darstellung der linearen Diskretisierung des Bereichs in Elementen und Knoten. Die wahre Lösung wird als kontinuierliche Funktion (rote Linie) dargestellt und die Näherungslösung als abschnittsweise definiertes Polynom (blaue Linie) beschrieben.

Diese Verformung wiederum führt zu einer Änderung der Strömungssituation. In dieser Arbeit wurde eine bidirektionale Kopplung gewählt, da die Deformationen im Verhältnis zu der geometrischen Größe des Fluidraums relevant ist und somit eine Interaktion zwischen Fluid und Struktur zu erwarten ist.

Um die Strukturmechanik und die Strömungsmechanik miteinander zu koppeln, müssen mehrere Problembereiche behandelt werden. Zunächst geht mit der Verformung des Festkörpers eine Änderung des Strömungsgebietes einher, was eine Aktualisierung der räumlichen Diskretisierung notwendig macht. Bei kleinen Verformungen besteht die Möglichkeit, lediglich die Gitterpunkte zu verschieben, wobei hier jedoch durch die damit einhergehende Volumenänderung, die strömungsmechanischen Gleichungen (unter Berücksichtigung der Geometrienerhaltung (Demirdžić und Perić, 1988)) an das neue Gitter angepasst werden muss. Im Falle großer Bewegungen der Festkörperdomäne werden Ansätze zur Gittererzeugung genutzt, bei denen sich Teile des Gitters mit dem Objekt mitbewegen (siehe hierzu Moving-Meshes, z.B. Huang und Russell (2011)). Um die Kopplung zwischen den strömungsmechanischen und strukturmechanischen Gleichungen umzusetzen, werden die Gleichungen iterativ innerhalb eines Zeitschrittes berechnet (segregierter Ansatz): Zunächst werden die strömungsmechanischen Gleichungen gelöst und darauffolgend im selben Zeitschritt die Gleichungen der Strukturmechanik. Nachdem das Gitter entsprechend der anliegenden Kräfte angepasst wurde, wird zum nächsten Zeitschritt übergegangen und dieses Verfahren dort wiederholt. Dies steht im Gegensatz zu dem sogenannten monolithischen Ansatz, bei dem das Gleichungssystem der Strömungs- und Struktur-

mechanik in eine einzige Lösungsmatrix überführt und in einem einzelnen Schritt berechnet wird. Dieser Ansatz konvergiert zwar tendenziell schneller und mit weniger Iterationen, ist jedoch mit deutlich höheren Anforderungen hinsichtlich des notwendigen zur Verfügung stehenden Arbeitsspeichers verbunden. In dieser Arbeit wurde aufgrund der Limitationen des Arbeitsspeichers die segregierte Methode genutzt.

3.3.2 Das Problem der Annahme laminarer Strömung

In zahlreichen Studien, welche die numerische Strömungssimulation von Aneurysmen betrachten, wird von einer laminaren Strömung (Strömung, bei der die Flüssigkeitsschichten ohne nennenswerte Mischvorgänge glatt übereinander fließen) ausgegangen (z.B. Valencia et al. (2008b)). Die grundsätzliche Annahme, dass der Blutfluss im menschlichen Blutsystem laminar verläuft, ist von einem evolutionären Standpunkt aus durchaus plausibel, da turbulente Strömungen mit einer erhöhten Reibung und damit energetisch weniger effizient als laminare Strömungen sind (Evju und Mardal, 2015). Darüber hinaus, wie im Abschnitt 2.2.1 ausgeführt wurde, ist eine laminare Strömung notwendig für eine gesunde, entzündungsfreie Gefäßwand (Wasserman und Topper, 2004). Lediglich bei großen herznahen Gefäßen (z.B. Aortenbogen) kommt es durch die hohen Strömungsgeschwindigkeiten zu turbulenten Strömungen. Jedoch sind aneurysmale Strukturen mit Gefäßverengungen, -erweiterungen, etc. verbunden. Daher könnte es, trotz der verhältnismäßig geringen Geschwindigkeiten in zerebralen Strukturen aufgrund ihrer geometrischen Eigenschaften, zu einem gestörten oder sogar turbulenten Flüssigkeitsstrom kommen. Zur Beurteilung, ob eine laminare oder turbulente Strömung vorliegt, wird üblicherweise die Reynolds-Zahl herangezogen, die das Verhältnis zwischen Trägheitskräften und viskoser Reibung widerspiegelt:

$$Re = \frac{\rho u d}{\eta} \quad (3.17)$$

Dabei ist ρ die Dichte, u die Strömungsgeschwindigkeit, d die charakteristische Länge und η die dynamische Viskosität. Typischerweise ist eine turbulente Strömung mit einer Reynolds-Zahl oberhalb von 4000 assoziiert (s. Abb. 3.10). Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese genutzten Schwellwerte auf Experimenten eines stationären Volumenstroms in einer geraden Röhre basieren (Herwig, 2006). Die geometrischen Bedingungen innerhalb des vaskulären Systems, das durch Windungen geprägt ist, und auch der pulsatile Fluss, der durch das Schlagen des Herzens hervorrufen wird, weichen von diesen Voraussetzungen ab. Darüber hinaus beschreibt die Reynolds-Zahl, wie der Abbildung 3.10 zu entnehmen ist, keinen harten Schwellwert, der die Strömungscharakteristika binär in laminar oder turbulent einteilt. Vielmehr gibt es einen Übergangsbereich, in dem zeitlich variable turbulente Strömungen auftreten können, die im weiteren räumlichen und zeitlichen Verlauf jedoch wieder dissipieren, sodass sich wieder eine laminare Strömung einstellt. Hieraus ergibt sich die Problematik, dass nur schwierig vorhergesagt werden kann, wann

und unter welcher Bedingungen sich eine Übergangsströmung oder, ausgehend von dieser, eine turbulente Strömung einstellt. Eine Übergangsströmung könnte jedoch ab Reynolds-Zahlen von ca. 2300 vorliegen (Mollicone et al., 2017).

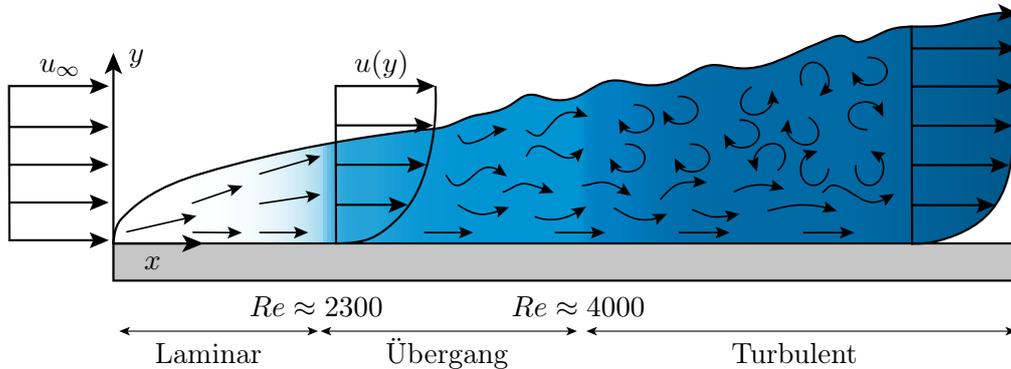


Abbildung 3.10: Klassifikation von Strömungsbedingungen.

Das Vorliegen turbulenter oder Übergangsströmungen in intrakraniellen Gefäßen wird durch einige Beobachtungen gestützt: Ferguson (1970) führte Untersuchungen mit Glas-Phantomen durch, die entsprechend der Form von Aneurysmen gefertigt wurden und bei denen durch Färbemittel die Strömungsverhältnisse sichtbar gemacht wurden. Hierbei konnte er bereits bei verhältnismäßig geringen Reynolds-Zahlen ($Re = 400 \pm 10$) turbulente Strömungsverhältnisse beobachten. Um auch *in-vivo* turbulente Strömungsverhältnisse nachzuweisen, wurden die Strömungsgeräusche des Blutes aufgenommen. Dieses Verfahren ist im klinischen Alltag bereits etabliert und wird beispielsweise im Falle des sog. Nonnensausens genutzt. Hierbei handelt es sich um tieffrequente Strömungsgeräusche in den Jugularvenen (Pschyrembel, 2014). Diese treten ursächlich durch eine Anämie auf, die mit einer verringerten Viskosität des Blutes einhergeht, somit zu einer höheren Reynolds-Zahl (vergl. Gleichung 3.17) und folglich zu einer turbulenteren Strömung führt. In ähnlicher Weise wurden auf Basis der Strömungsgeräusche auch die Strömungsverhältnisse in Aneurysmen untersucht: Hierfür wurde ein Phono-Katheter genutzt, mit dessen Hilfe die Geräusche der lokal vorliegenden Strömung aufgenommen werden konnten. Hier konnten bei einem Großteil der Patienten Strömungsgeräusche aufgenommen werden, die auf das Vorliegen turbulenter Strömungen hinweisen. Diese Geräusche wurden auch schon bei deutlich geringeren Reynolds-Zahlen gemessen ($Re \geq 500$), was darauf hindeutet, dass Übergangsströmungen bereits vor dem häufig genutzten Standardwert von $Re_{krit} = 2300$ auftreten (Ferguson, 1970).

Die numerische Modellierung von Turbulenz ist jedoch mit sehr hohen rechen-technischen Kosten verbunden. Die verwendete direkte numerische Simulation (DNS) nutzt sehr fein aufgelöste räumliche Gitter und sehr kleine Zeitschritte, um die Turbulenzen auflösen zu können. Um den Rechenaufwand zu verringern, stehen verschiedene Turbulenzmodelle zur Verfügung (k-Modell, k- ϕ -Modell, k- ϵ -Modell, k- ω -Modell), jedoch ist die Wahl des richtigen Turbulenzmodells nicht trivial und wird

häufig durch umfangreiche Tests begleitet. In der Folge haben die meisten Arbeiten in diesem Feld auf eine Betrachtung der Turbulenzmodellierung verzichtet und sind von einem grundsätzlich laminaren Fluss ausgegangen. Da sich die umgesetzte Flussmodellierung vornehmlich auf die Einflüsse der gewählten Randbedingungen fokussiert, wurde der Aspekt der Turbulenzmodellierung auch in dieser Arbeit ausgespart. Eine tiefgehende Betrachtung der vorliegenden Turbulenzen, Wahl von und Abwägung zwischen verschiedenen Turbulenzmodellen, sowie Bestimmung des Einflusses der Turbulenzmodellierung wäre zulasten der anderen Teilstudien gegangen.

3.3.3 Modellierung des Blutflusses

Bei Blut handelt es sich um eine Suspension aus festen (Blutzellen, Blutplättchen) und flüssigen (Plasma) Bestandteilen. Blut ist daher eine Nicht-Newtonsche Flüssigkeit, was bedeutet, dass die Viskosität nicht konstant ist, sondern sie sich z.B. in Abhängigkeit der Blutzusammensetzung (z.B. der Hämatokrit-Konzentration) und Schergeschwindigkeit ändern kann. Abbildung 3.11A stellt die Viskosität in Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers und der Hämatokrit-Konzentration dar, während Abbildung 3.11B die Viskosität in Abhängigkeit der Scherrate im Vergleich zwischen verschiedenen Modellen abbildet. Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Strukturen haben einen Gefäßdurchmesser im Bereich von 4 mm und liegen hinsichtlich der Scherrate in einem Bereich von ca. $1000 \frac{1}{s}$. Folglich geht aus beiden Grafiken hervor, dass sich die Viskosität von Blut in dem für diese Arbeit interessanten Bereich (hinsichtlich Geometrie und Geschwindigkeit) in einem konstanten Wertebereich befindet.

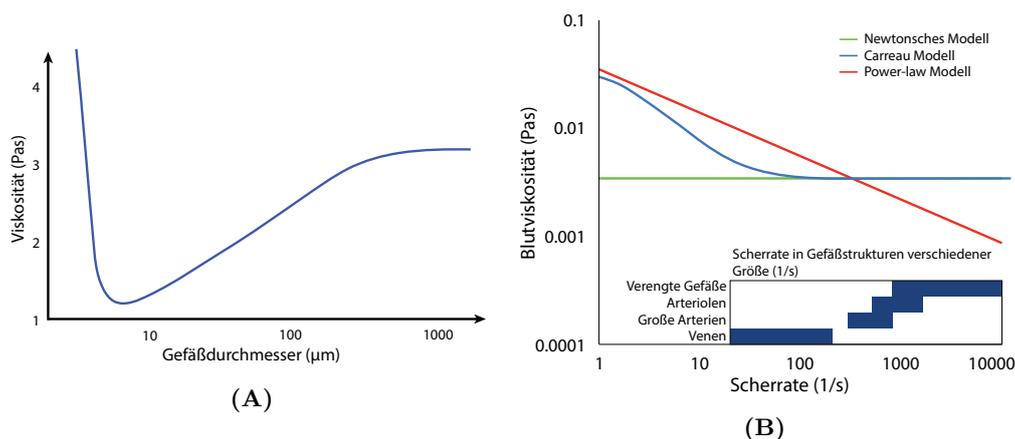


Abbildung 3.11: Eigenschaften der Viskosität von Blut. (A) Viskosität in Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers, angelehnt an Furlani und Ng (2006) und Pries et al. (1996). Bei geringeren Gefäßdurchmessern ist das Nicht-Newtonsche Verhalten von Blut stärker ausgeprägt. Die Abnahme der Viskosität in diesem Bereich ist auf den Fåhræus-Lindqvist Effekt zurückzuführen, der auf der Verformbarkeit der Blutkörperchen basiert. (B) Vergleich der Viskosität in Abhängigkeit der Scherrate mit Newtonschen und Nicht-Newtonschen Modellen, angelehnt an Baratchi et al. (2017).

Ab einem Gefäßdurchmesser von ca. 0,1 mm bleibt die Viskosität konstant. Ein ähnlicher Zusammenhang findet sich auch in Abbildung 3.11B: Hier wird die Modellierung des Fluides durch das Potenzgesetz (engl. power law model: $\mu = \mu_0 \cdot \dot{\gamma}^{n-1}$, mit der Viskosität μ , μ_0 Viskosität bei einer Scherrate vom Wert 0, $\dot{\gamma}$ Schergeschwindigkeit und der Fließexponent $n = 0,6$) und Carreau Model ($\mu = \mu_\infty + (\mu_0 - \mu_\infty)[1 + (\lambda\dot{\gamma})^2]^{\frac{n-1}{2}}$, mit der Viskosität bei einer Scherrate vom Wert 0 (μ_0), der Viskosität mit einer unendlichen Scherrate μ_∞ , der Zeitkonstanten $\lambda = 3,313s$ und $n = 0,3568$) mit dem Newtonschen Modell verglichen.

Betrachtet man den Wertebereich, der für eine Scherrate kleiner arterieller Gefäße typisch ist (eine ungefähre Scherrate von ca. $\dot{\gamma} = 1000 \text{ 1/s}$), findet sich auch hier, dass das Newtonsche Modell mit einer konstanten Viskosität von $\mu = 0,0035 \text{ Pa} \cdot s$ in diesem Bereich die Viskosität des Blutes hinreichend gut wiedergibt. Aneurysmale Strukturen könnten hier in gewisser Weise Sonderfälle sein, da durch die Raumforderung und geringe Flussgeschwindigkeit innerhalb des Aneurysmas mit Abweichungen der Viskositätswerte vom Newtonschen Modell gerechnet werden könnte. Dahingehende Untersuchungen (z.B. Basombrío et al. (2002)) haben jedoch keine eindeutigen Effekte gefunden und vergleichende Studien, die hämodynamische Simulationen mit Newtonschen oder Nicht-Newtonschen Blutmodellen durchgeführt haben, berichteten eine gute Übereinstimmung der berechneten Geschwindigkeitsfelder. So berichteten Jiang et al. (2011) eine starke Korrelation hinsichtlich der berechneten WSS in Simulationen, die mit Newtonschen bzw. Nicht-Newtonschen Modellen durchgeführt wurden (lineare Korrelation von 0,95). Evju und Mardal (2015) fanden eine Abweichung von weniger als 4% der berechneten maximalen WSS. Da auch keine starken Änderungen in der Temperatur zu erwarten sind (unter der Annahme, dass Menschen homoiotherm sind), kann der Einfluss der Temperatur auf die Viskosität vernachlässigt werden. Entsprechend der obigen Ausführungen wurde in dieser Arbeit Blut als ein Newtonsches Fluid und mit konstanter Viskosität betrachtet.

Teil II

Experimente

Kapitel 4

Studie 1: Ungenauigkeiten bei der Deformationsabschätzung statischer Strukturen

Die folgenden Ausführungen basieren auf Schetelig et al. (2018b).

Die Motivation, die während des Herzzyklus auftretende Wandbewegung von malformierten Gefäßen näher zu untersuchen, ergibt sich bei dem Versuch, die folgenden Fragen vertiefend zu beantworten:

1. Aus welchen Gründen entsteht ein Aneurysma?
2. Welche Faktoren bestimmen, wie sich ein Aneurysma weiter entwickelt, sobald es entstanden ist?
3. Wie hoch ist das Risiko der Ruptur bei einem gegebenem Aneurysma?

Wie in den vorherigen Kapiteln bereits geschildert, ist die Beschreibung der Initiation, Pathogenese und Prognose von Aneurysmen äußerst schwierig und kontrovers diskutiert. Zwar geben Größe und Lokalisation des Aneurysmas eine starke Indikation hinsichtlich des Rupturrisikos, sind jedoch nicht hinreichend, um eine möglicherweise bevorstehende Ruptur bei kleinen Aneurysmen zuverlässig vorhersagen zu können. An dieser Stelle könnte die Wandbewegung der Aneurysmenstrukturen ein weiterer Faktor sein, der die Prädiktion valider gestalten könnten. Studien haben aufgezeigt, dass lokale Variationen der Steifigkeit der Gefäßwand sowie Variationen der Gefäßdicke mit lokalen Spannungs-Konzentrationen und Veränderungen in der geometrischen Form des Aneurysmas verbunden sind (Challa und Han, 2007). Eine inhomogene Verteilung der Materialeigenschaften in der Wand führt wahrscheinlich auch zu einer inhomogenen Wandbewegung während der pulsatilen Druckschwankungen des Herzzyklus. Auf diese Weise wäre es möglich, Schwachstellen in der Gefäßwand durch Analyse der Wandbewegung zu identifizieren und somit einen weiteren Anhaltspunkt für die genaue Bestimmung eines Rupturrisikos zu erhalten. Darüber hinaus

könnte die Kenntnis der genauen Wandbewegung als Randbedingung für numerische Fluidsimulationen und somit der Validierung biomechanischer Modelle dienen.

Dass ein Zusammenhang zwischen der Wandbewegung und Ruptur von Aneurysmen bestehen könnte, wurde bereits Ende des 20. Jh. postuliert: Meyer et al. (1993) bestimmten die durch die über den Herzzyklus hinweg auftretenden geometrischen Verformungen der Gefäßwand unter Nutzung von PC-MRA Daten ($n=16$). Hierbei fanden sie einen quantitativen Unterschied zwischen ruptierten und nicht-ruptierten Aneurysmen hinsichtlich der Stärke der auftretenden Deformation: Die Volumenänderung belief sich bei ruptierten Aneurysmen auf $51\% \pm 10\%$, bei nicht-ruptierten Aneurysmen dagegen auf $17,6\% \pm 8,9\%$. Die Abschätzung der Volumen(-änderung) der Aneurysmen beruhte in dieser Studie auf manuellen Messungen von Durchmessern entlang der x-, y- und z-Bildachsen und einer angenommenen grundsätzlich sphärischen Geometrie der Aneurysmen. Aufgrund dieser verhältnismäßig einfachen Methodik, die auch potentiell auftretende Unsicherheiten (z.B. Bildartefakte oder die relativ geringe Anzahl von Datensätzen, $n = 16$) vernachlässigt, ist also bei der Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der numerischen Werte Vorsicht geboten (Vanrossomme et al., 2015).

Dennoch konnten auch Hayakawa et al. (2005) und Ishida et al. (2005) Bewegungen der Aneurysmenwand und, spezifischer, sogenannter Blebs (sekundäre Ausstülpungen auf dem Aneurysma selbst, s. Abbildung 2.3) in 4D-CTA-Daten beobachten. Bei chirurgischen Eingriffen konnten die in den Bilddaten bestimmten Orte großer Wandbewegung sogar als Lokalisation der Ruptur für zwei Patienten (Hayakawa et al., 2011) bestätigt werden. Ishida et al. (2005) konnte dies ebenfalls für pulsierende Blebs bestätigen. Darüber hinaus konnte auch bei ruptierten Aneurysmen eine grundsätzlich stärkere Pulsation beobachtet werden (Hayakawa et al., 2011).

Diese Beobachtungen untermauerten zunächst die frühen Ergebnisse von Meyer et al. (1993) und den postulierten Zusammenhang zwischen Wandbewegung und Ruptur von Aneurysmen qualitativ. Jedoch basierten zu diesem Zeitpunkt die Ergebnisse der Studien weitestgehend nur auf einer visuellen Beurteilung der Wandbewegung. Als natürlichen nächsten Schritt versuchten zahlreiche Studien, die Pulsationsbewegung mit bildbasierten Methoden quantitativ abzuschätzen. Tabelle 4.1 gibt in Anlehnung an Vanrossomme et al. (2015) einen Überblick über die in diesem Kontext durchgeführten Studien, wobei auch die verwendeten Bilddaten und genutzten methodischen Ansätze zur Quantifizierung der Wandbewegung, die im Mittelpunkt der jeweiligen Arbeit stehen, aufgeführt sind. Wie aus Tabelle 4.1 ersichtlich wird, wurden als Grundlage der meisten Studien *in-vivo*-Daten, die mit den typischen bildgebenden Verfahren PC MRT/MRA, 4D-CTA und DSA aufgenommen wurden, genutzt. Hinsichtlich der Bildanalyse dominieren zwei Ansätze

Tabelle 4.1: Durchgeführte Studien hinsichtlich Detektion/Quantifizierung der Wandbewegung (WB) in Patienten-Bilddaten. Die Studien sind chronologisch geordnet. Angegebene Auflösung bezieht sich auf die räumliche Auflösung der rekonstruierten Daten. WBD: Wandbewegungsdetektion; sofern Werte angegeben sind beziehen sich diese auf die Häufigkeit der beobachteten Wandbewegung. WBQ, Wandbewegungsquantifizierung. PC-MRA: Phasen-Kontrast MR Angiographie; CTA: CT Angiographie; DSA: Digitale Subtraktionsangiographie; 3DRA: Rotationsangiographie; PD-US: Power Doppler Ultraschall.

Autoren	Bildgebungs-Modalität	Räumliche Auflösung	WBD	WBQ	Methodik
Meyer et al. (1993)	PC-MRA	unklar	15/16	1.0–1.5 mm ⁽¹⁾	manuell
Wardlaw und Cannon (1996)	PD-US	unklar	ja	53% ⁽²⁾	manuell
Kato et al. (2004)	4D-CTA	unklar	10/15	nein	unklar
Hayakawa et al. (2005)	4D-CTA	unklar	4/23	nein	visuelle Prüfung
Ishida et al. (2005)	4D-CTA	unklar	13/34	nein	visuelle Prüfung
Dempere-Marco et al. (2006)	DSA	unklar	2/3	ja	Registrierung
Oubel et al. (2007)	DSA	unklar	4/4	0.5 mm	Registrierung
Karmonik et al. (2009)	2D PC-MRI	0.625 mm	7/7	0.15 mm (range: 0.04–0.31 mm) ⁽³⁾	halbautomatisch, Schwellwert basiert
Oubel et al. (2010)	DSA	0.07–0.28 mm	10/18	0.0–0.29 mm	Registrierung
Hayakawa et al. (2011)	4D-CTA	unklar	24/65	nein	visuelle Prüfung
Zhang et al. (2011)	3DRA	0.154 mm	1/2	ja	Registrierung
Kuroda et al. (2012)	4D-CTA	0.25–0.5 mm	ja	5.40%±4.17% ⁽⁴⁾	Schwellwert basiert
Firouzian et al. (2013)	4D-CTA	0.23 mm	19/19	0.17±0.10 mm ⁽⁵⁾	Registrierung
Hayakawa et al. (2013)	4D-CTA	0.5 mm	20/56	nein	visuelle Prüfung
Illies et al. (2016)	4D-CTA	0.39 mm	ja	ja	halbautomatisch, Schwellwert basiert

⁽¹⁾ angegeben als Größenänderung des ruptierten Aneurysmas in mind. einer räumlichen Dimension.

⁽²⁾ Durchschnittliche Vergrößerung der Querschnittsfläche des Aneurysmas zwischen Diastole und Systole.

⁽³⁾ Durchschnittliche Wandverformung, ausgewertet in 2D Schichten.

⁽⁴⁾ Herzzyklus bedingte Volumenänderungen.

⁽⁵⁾ Änderungen des Durchmessers vom Aneurysma.

zur Quantifizierung der Wandbewegung: schwellwert- und registrierungsbasierte Methoden. Schwellwertverfahren beziehen sich hier hauptsächlich auf die Segmentierung des Gefäßsystems und die zu extrahierenden Gefäßstrukturen unter Nutzung fest gewählter Schwellwerte der vorliegenden Grauwerte. Die hierfür genutzten Einstellungen für Helligkeit und Kontrast zur visuellen Bestimmung des jeweiligen Schwellwerts werden in der Regel manuell gewählt. Die resultierenden segmentierten Strukturen werden dann zur Berechnung von zeitlichen Volumenänderungen oder weiteren Analysen verwendet (Karmonik et al., 2009; Kuroda et al., 2012; Illies et al., 2016).

Ein solches Vorgehen ist jedoch, insbesondere bei einer manuellen und individuellen Auswahl von Schwellenwerten, stark abhängig vom jeweiligen Anwender, was zu einer grundsätzlichen Unsicherheit führt. Darüber hinaus werden Intensitätsschwankungen aufgrund von Änderungen der Blutgeschwindigkeit oder des Einstroms von Kontrastmittel (in Abhängigkeit der genutzten Bildgebungsmodalität) in aller Regel nicht explizit berücksichtigt, was bei der Quantifizierung der Deformationen, namentlich kardialzyklusbedingten Wandbewegungen, zu zusätzlichen Unsicherheiten führt (Schetelig et al., 2016, 2017). Die registrierungsbasierte Quantifizierung der Wandbewegung zerebraler Aneurysmen wurde von Oubel et al. (2007) initiiert. Das zugrundeliegende Vorgehen besteht in der Anwendung einer nicht-linearen Registrierung zwischen einem vordefinierten Referenzbild (z.B. dem ersten aufgenommenen

Frame) und den verbleibenden Frames (Templatebild) der jeweiligen zeitlichen Bildsequenz. Dabei wird davon ausgegangen, dass die berechneten Deformationsfelder zwischen den Frames die Wandbewegung in Bezug auf den Referenzzeitpunkt akkurat wiedergeben. Oubel et al. (2007, 2010) berechneten auf der Basis von hochauflösenden DSA Daten Deformationsfelder, um automatisch Landmarken zu propagieren, die manuell im Referenzbild an der Gefäßwand platziert wurden. Die Bewegung der Gefäßwand über den Herzzyklus wird dann durch die Berechnung der euklidischen Abstände zwischen den ursprünglichen und propagierten Landmarkenpositionen quantifiziert. Eine ähnliche Anwendung nicht-linearer Registrierung zur Quantifizierung der herzyklusbezogenen Wandbewegung wurde auch für 4D-CTA berichtet (Firouzian et al., 2011). Da jedoch die angewandten nicht-linearen Registrierungsansätze intensitätsbasiert sind, sind sie (je nach Abbildungsmodalität) empfindlich gegenüber Inhomogenitäten der Kontrastmittelverteilung (Oubel et al., 2010), Einstrom von Kontrastmittel beziehungsweise Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit sowie Bildrauschen. Ohne eine angemessene Quantifizierung der aufgeführten Unsicherheiten ist die Interpretation der berechneten Deformationsfelder und daraus abgeleiteten Größen nur eingeschränkt interpretierbar und nutzbar.

Um diese Unsicherheiten und die Genauigkeit der (semi-)automatischen Quantifizierung der Deformation zu untersuchen, müssen in der Regel Untersuchungen auf Basis von Phantomdaten durchgeführt werden, da keine Ground-Truth-Informationen für *in-vivo*-Daten hinsichtlich der auftretenden Wandverformung vorliegen. So simulierten Firouzian et al. (2013) und Zhang et al. (2011) Bildsequenzen und schätzten damit die Unsicherheiten der registrierungsbasierten Quantifizierung der kardialzyklusbedingten Aneurysmen-Volumenänderung auf etwa 4% bzw. weniger als 10%. Solche In-Silico-Phantome (via Computersimulation) vereinfachen natürlicherweise jedoch Details des Abbildungsprozesses sowie die dabei auftretenden Effekte (Systemrauschen, potentielle Artefakte, etc.). In diesem Zusammenhang erhöhen Hardware-Phantome (auch *in-vitro*-Phantome genannt (Zhang et al., 2011)) die Zuverlässigkeit, indem sie die vorliegenden physikalischen Verhältnisse nachbilden. Yaghmai et al. (2007), Umeda et al. (2011) und Zhang et al. (2011) konstruierten beispielsweise Strömungsphantome, die es ermöglichten, die Durchführbarkeit der Quantifizierung der Wandbewegung mittels 4D-CTA und DSA zu analysieren. Ähnlich wie bei den zuvor erwähnten *in-vivo*-Studien sind jedoch auch für diese Phantome keine genauen Aneurysmen-Verformungsdaten bekannt oder berichtet; somit wurde die Machbarkeit zwar qualitativ nachgewiesen, aber es bestehen Unsicherheiten bezüglich der exakten Quantifizierung der Wandbewegung. Dieser in früheren Studien auftretende Mangel stellt die Motivation für die vorliegende Studie dar. Die zu prüfende Hypothese für die gegenwärtige Studie ist, dass der Einstrom von Kontrastmittel durch die Intensitätserhöhung innerhalb der Gefäßstrukturen möglicherweise als eine Verformung der Strukturen interpretiert werden könnte. Zum Testen dieser Hypothese soll ein Flussphantom entworfen werden, das keine Defor-

mation bei Belastung zeigt, sodass alle möglicherweise quantifizierte Deformation auf den Einstrom von Kontrastmittel zurückgeführt werden kann.

Für diese Studie stellen sich also folgende Ziele:

1. Die Erstellung eines nicht-deformativen Flussphantoms, das die Strömungssituation in einem intrakraniellen Aneurysma nachbildet und
2. eine Datenerhebung in allen in diesem Kontext relevanten Bildgebungsmodalitäten erlaubt.
3. Die Entwicklung einer Methodik, die es ermöglicht, eine scheinbar auftretende Deformation zu quantifizieren und aufzuwerten.

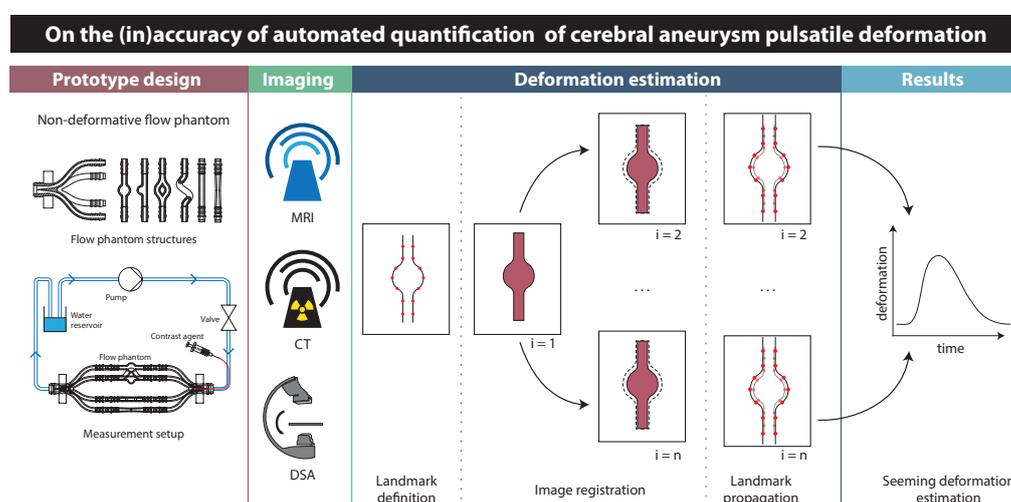


Abbildung 4.1: Visuelle Zusammenfassung der Studie. Das entworfene und hergestellte Flussphantom wird mittels mehrerer (im Kontext der Thematik zerebraler Aneurysmen üblicher) Bildgebungsmodalitäten vermessen. Die produzierten Bilddaten werden daraufhin mittels eines registrierungsbasierten Ansatzes zur Abschätzung der vermeintlich auftretenden Deformation analysiert.

4.1 Methodik

4.1.1 Umsetzung des Flussphantoms

Zur näheren Untersuchung der im vorigen Abschnitt vorgestellten Untersuchungsgegenstände, bieten sich Flussphantome im Besonderen an. Das Ziel von Flussphantomen besteht darin, Teile des kardiovaskulären Blutkreislaufes nachzustellen, sodass Experimente und Messungen durchgeführt werden können, die *in-vivo* nur mit erheblichen Schwierigkeiten umgesetzt werden könnten. Die Vorteile, die mit der Verwendung eines Flussphantoms einhergehen, bestehen zunächst in der Möglichkeit die gewünschte geometrische Konfiguration des Phantoms genau und schnell herzustellen und in der hohen Kontrolle der experimentellen Bedingungen: Die Geometrie

des Untersuchungsgegenstandes, die gewünschte Messmodalität sowie experimentelle Randbedingungen wie Flussgeschwindigkeit, Druck, etc. können präzise eingestellt und auch in erneuten Messungen wiederholt gleichermaßen umgesetzt werden, so dass eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet ist. Dies bringt erhebliche Vorteile dahingehend mit sich, dass dieselbe Phantom-Geometrie unter vergleichbaren Versuchsbedingungen mit verschiedenen Bildgebungsmodalitäten gemessen werden kann. Dies ist typischerweise bei *in-vivo*-Datensätzen nicht möglich, da von einem Patienten selten Datensätze von mehreren Bildgebungsmodalitäten vorliegen, die verglichen werden könnten, wobei selbst bei Vorliegen eines solches *in-vivo*-Datensatzes keine Ground-Truth Information hinsichtlich der Wandbewegung vorliegt. Auch können Phantome optisch transparent gestaltet werden, was eine zusätzliche Datenaufnahme mit Bildgebungsmodalitäten, die auf optischen Methoden beruhen, erlaubt (z.B. Kameraaufnahmen, Particle Image Velocimetry¹, etc.).

Ein Problem bei der Nutzung von Flussphantomen kann jedoch in der ungenauen oder fälschlichen Modellierung der tatsächlich vorliegenden physikalischen Gegebenheiten liegen, welche die wesentlichen Charakteristika der *in-vivo* vorliegenden Strömungscharakteristika und mechanischen Eigenschaften nur ungenügend widerspiegeln, sodass eine Übertragung auf eine *in-vivo* Situation erschwert ist. Daher ist die Entwurfs- und Designphase des Phantoms äußerst relevant, um mit dem erstellten Phantom möglichst genau die zu untersuchenden Effekte abbilden zu können.

4.1.1.1 Design des Phantoms

Das Phantom sollte möglichst mit allen für diese Studie relevanten Bildgebungsmodalitäten genutzt werden können. Dies impliziert, dass insbesondere keine Materialien mit ferromagnetischen Eigenschaften eingesetzt werden sollten, um eine Datenerfassung auch im MRT zu ermöglichen. Auch wurde bei der Konzeption des Flussphantoms darauf geachtet, dieses konstruktiv modular zu gestalten, sodass eine Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten gewährleistet und das Phantom auch mit geringem Aufwand erweitert und für den jeweiligen Zweck umgewandelt werden kann. Eine 3D-Ansicht des entwickelten Flussphantoms und ein Überblick über den vollständigen Messaufbau ist in Abbildung 4.2 (A,B) dargestellt. Der experimentelle Aufbau besteht aus vier Teilen: einer Pumpe, einem Wasserbehälter, einem Ventil und dem Flussphantom selbst. Die Pumpe dient dazu, einen konstanten Druck im geschlossenen Fluidkreislauf und somit einen kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom zu erzeugen. Das Ventil ermöglicht es, den mechanischen Pumpmechanismus des Herzens nachzuahmen und so ein physiologisch plausibles Strömungsprofil hinsichtlich der erzeugten Druck- und Geschwindigkeitsänderungen sicherzustellen. Das Ventil kann

¹Bei der Particle Image Velocimetry handelt es sich um ein Verfahren, bei dem Partikel im strömenden Fluid optisch erfasst werden, sodass aus den Daten Vektorfelder hinsichtlich Bewegung und Geschwindigkeit erstellt werden können.

mittels eines Mikrocontrollers mit einer gewünschten Frequenz (hier 60 Schläge pro Minute) angesteuert werden (für Details siehe Abschnitt 4.1.1.3).

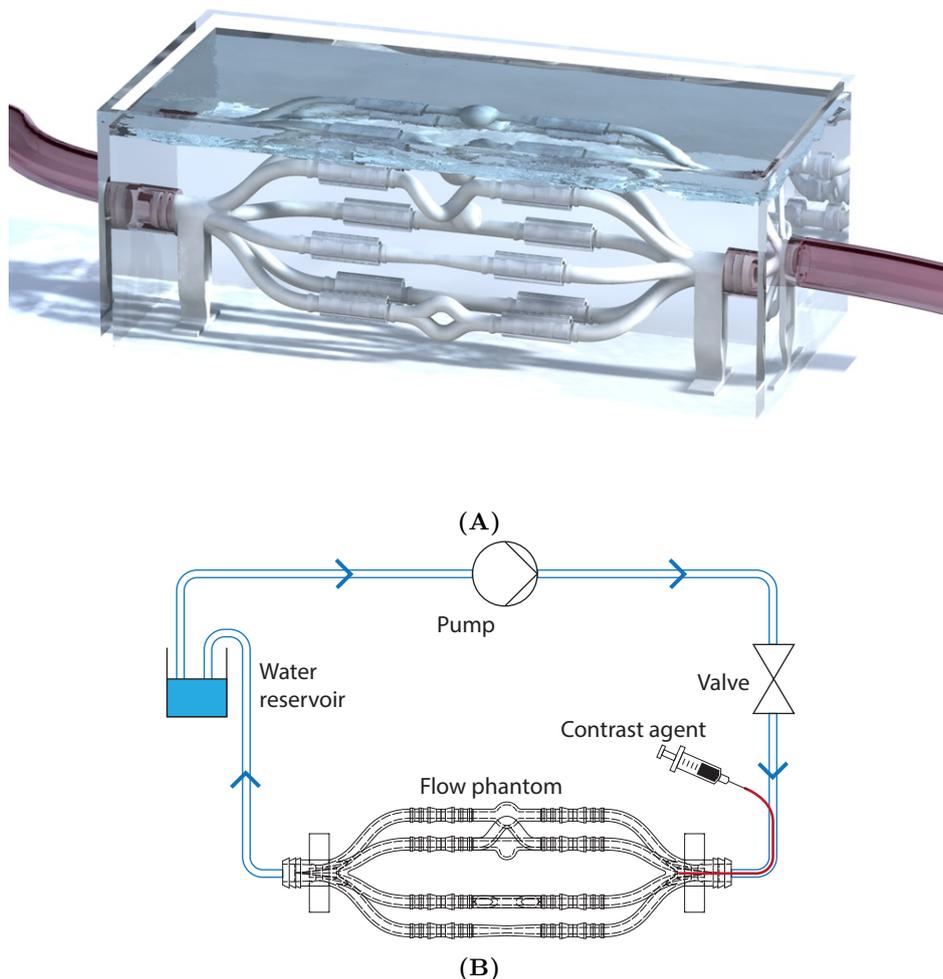


Abbildung 4.2: CAD Darstellung und schematische Übersicht des Flussphantoms. (A) CAD Darstellung, (B) Schematische Übersicht des gesamten Messaufbaus, entnommen aus Schetelig et al. (2018b).

Der wesentliche Teil des Flussphantoms besteht in den auswechselbaren Komponenten, die im Mittelteil der Gesamtstruktur platziert werden können. Hierbei handelt es sich um Geometrien, die anatomische Strukturen und Gefäßmalformationen nachbilden sollen und in Komplexität variieren. Die in dieser Arbeit realisierten Geometrien sind eine gerade Röhre, ein fusiformes Aneurysma, ein sakkuläres Aneurysma, eine Helix, eine Bifurkation sowie eine Gefäßverengung/Stenose (s. Abb. 4.3A).

Die gerade Röhre dient hier als einfachste Form (neben der Replikation eines geraden Gefäßabschnittes) als Referenz zu den komplexeren Strukturen: Durch das Einbeziehen einer einfachen Geometrie wird der Möglichkeit entgegengewirkt, dass potentiell beobachtete Phänomene nur aufgrund der komplexen Struktur auftreten

und nicht unabhängig von der Komplexität der Phantom-Geometrie beobachtet und nachgewiesen werden können. Bei dem Entwurf der Geometrien (Gerade, Bifurkation, Aneurysma, etc.) wurde eine „Idealform“ der jeweiligen anatomischen Struktur angestrebt. Die Motivation ist, Geometrien zu schaffen, die den anatomischen Gegebenheiten möglichst nahe kommen, ohne gleichzeitig patientenspezifische geometrische Eigenheiten in die Phantomstrukturen einzuführen, welche die Verallgemeinerung der produzierten Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Es soll eine möglichst robuste und damit aussagekräftige Datengenerierung und Auswertung ermöglicht werden. Dies könnte gegebenenfalls durch komplexe Geometrien behindert werden. So wäre es möglich, dass eine ungleiche Verteilung des Kontrastmittels durch komplexe Geometrien begünstigt wird, sodass es zu (zeitlichen) Schwankungen der Kontrastmittelkonzentration kommt, welche die Ergebnisse beeinflussen und Aussagekraft schwächen könnten.

Alle auswechselbaren Strukturen wurden in drei Größen hergestellt: Innendurchmesser der zuführenden Gefäße: 2 mm, 3 mm, 4 mm. Damit wurden die Phantomstrukturen an die *in-vivo* vorliegenden Größenverhältnissen angepasst, wo zerebrale Arterien Durchmesser in dieser Größenordnung vorliegen (Caro et al., 2009), sodass Effekte, die möglicherweise durch Variation in der Strukturgröße auftreten, abgebildet werden können. Durch die Wahl der Größe wurden explizit kleine Aneurysmen (für eine Definition der Aneurysmen-Größen s. Abschnitt 2.1) in dieser Studie betrachtet. Dies liegt zum einen darin begründet, dass bei kleinen Aneurysmen auch eine kleinere Deformation zu erwarten ist. Die Betrachtung kleiner Strukturen ist daher gut geeignet, um sicherzustellen, dass die hier vorgestellte und entwickelte Methodik für auch größere Aneurysmen anwendbar ist, da hier mit größeren Deformationen zu rechnen wäre, was aus bildverarbeitungstechnischer Sicht eine geringere Herausforderung darstellt. Zum anderen sind die Ursachen der Ruptur gerade kleiner Aneurysmen nur unvollständig verstanden, sodass hier eine besondere Notwendigkeit besteht, diese näher zu untersuchen (für eine ausführlichere Beschreibung s. Abschnitt 2.1).

Der Einstrom bzw. Ausstrom des Fluids in die Phantomstrukturen werden mittels der Zu- bzw. Abflussstruktur (künftig Strömungsverteiler) umgesetzt. Der Strömungsverteiler verfügt über einen größeren Einlass und sechs kleinere Ausläufe, die mit den modularen Elementen verbunden sind, über den die auswechselbaren Komponenten angeschlossen werden (s. Abb. 4.3). Der Verteiler dient dazu, den zugeführten Fluidstrom möglichst ohne Erzeugung von Turbulenzen oder Unterdruck in die auswechselbaren Komponenten zu leiten. Um dies zu ermöglichen, wurde darauf geachtet, dass die Summe der Querschnitte aller Ausflüsse konstant zum Einlass ist, damit (entsprechend der Kontinuitätsgleichung) eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit vermieden wird. Mit derselben Intention wurde am Übergang zu den Auslässen ein Dorn eingebaut (s. Abb. 4.3A), der das Fluid zu den Ausflüssen

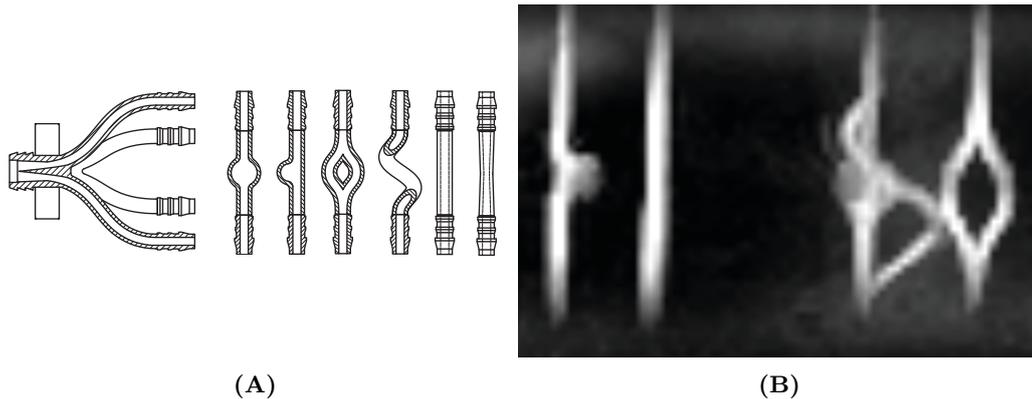


Abbildung 4.3: Darstellung der geometrischen Strukturen des Flussphantoms: (A) technische Zeichnung der Phantomstrukturen (Strömungsverteiler, fusiformes Aneurysma, sakkuläres Aneurysma, Bifurkation, Helix, gerade Röhre, Stenose), (B) Maximum-Intensitätsprojektion eines MR-Scans (TWIST), von links nach rechts: sakkuläres Aneurysma, gerade Röhre, fusiformes Aneurysma und Helix, Bifurkation, entnommen aus Schetelig et al. (2018b).

möglichst homogen hinführen und Staupunkte vermeiden soll, um einen laminaren Fluss und Einstrom zu gewährleisten.

4.1.1.2 Fertigung des Phantoms

Die auswechselbaren Komponenten (gerade Röhre, fusiformes Aneurysma, etc.) sowie die Strömungsverteiler wurden mittels additiver Fertigung (3D-Druck) hergestellt. Die Hauptkriterien für die Wahl des Herstellungsverfahrens waren vor allem die vielfältigen Gestaltungsmöglichkeiten (viele Freiheitsgrade) sowie die hohe Fertigungsgenauigkeit (Drucker: Stratasys Objet J750 [Digital Anatomy Printer], Genauigkeit $\approx 100 \mu\text{m}$ (Stratasys Ltd, 2019)).

Für die Wahl des Materials war für diese Studie entscheidend, dass sich das Material bei Belastung durch einen Innendruck nicht verformt: Da die Kernfragestellung dieser Versuchsreihe den Einfluss des Einstroms von Kontrastmittel auf die Bestimmung der Deformation thematisiert (s. Ziele dieser Studie in Abschnitt 4), war es von immenser Bedeutung, sicherzustellen, dass keine Deformation der gedruckten Strukturen auftreten kann, welche die generierten Ergebnisse verfälschen könnte. Darüber hinaus war geplant, die Phantom-Strukturen auch im MRT zu vermessen, sodass alle Komponenten und Strukturen aus MR-kompatiblen Materialien (Verowhite, Polyjet) hergestellt werden mussten.

Um sicherzustellen, dass das verwendete Material sich nicht verformt, wurde im Folgenden die zu erwartende Deformation näherungsweise berechnet. Hierzu wurde auf Basis einer idealen Näherung des fusiformen Aneurysmas die mechanische Belastung einer idealen Kugel unter Innendruck analytisch bestimmt. Für diesen Zweck

wurde auf die Kesselformel zurückgegriffen, welche die Tangentialspannungen (σ_t) durch Nutzung des Innendrucks (p) unter der Annahme dünnwandiger Strukturen (Wanddicke: δ , Radius: a) beschreibt. Hierbei sind die Spannungen aufgrund der Symmetrie der Kugel in alle Richtungen gleich (Läpple, 2011).

$$\sigma = \frac{pa}{4 \cdot \delta} \quad (4.1)$$

Mittels der Elastischen Grundgleichung $\epsilon = \frac{\sigma}{E}(1 - \nu)$ (Motz, 1991) kann diese Spannung genutzt werden, um die Deformation zu berechnen. Unter Nutzung des E-Moduls (E) und der Poissonzahl (ν), kann die relative Verformung ϵ beschrieben werden als

$$\epsilon = \frac{pa}{E \cdot 4\delta}(1 - \nu). \quad (4.2)$$

Dies führt zu der Verformung

$$\Delta a = a\epsilon = \frac{pa^2}{E \cdot 4\delta}(1 - \nu). \quad (4.3)$$

Die Parameterwerte der für die Herstellung der Phantomstrukturen genutzten Materialien sind

$$\begin{aligned} E &= 2000 \text{ N/mm}^2 \\ a &= \frac{d_a + d_i}{2} = \frac{(11 + 12) \text{ mm}}{2} = 11,5 \text{ mm} \\ \nu &= 0,38 \\ \delta &= 1 \text{ mm} \quad , \end{aligned} \quad (4.4)$$

wobei mit d_i und d_a der Innen- bzw. Außendurchmesser beschrieben werden.

Bei einem bekannten vorliegenden Druck (Maximaldruck der verwendeten Pumpe) von $p = 0,035 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ und eine Vernachlässigung der Reibungsverluste (für eine konservative Abschätzung) ergibt sich die abgeschätzte Deformation zu

$$\Delta a = 3,6 \cdot 10^{-4} \text{ mm}. \quad (4.5)$$

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für diese Rechnung der Maximaldruck der Pumpe genutzt wurde. Bei den Experimenten wurde jedoch nur ca. die Hälfte der zur Verfügung stehenden Leistung genutzt. Darüber hinaus wurden auch Reibungsverluste in dieser Rechnung nicht berücksichtigt, mit denen ebenfalls eine Minderung des effektiv anliegenden Drucks verbunden ist. Die berechnete Deformation ist daher

nach oben abgeschätzt und liegt dennoch in einer Größenordnung, die auf die in dieser Studie relevante Fragestellung keinen Einfluss hat.

4.1.1.3 Elektronische Ansteuerung des Ventils

Bei dem in dieser Studie genutzten Ventil (s. Abb. 4.4 A) handelt es sich um direktgesteuertes Magnetventil, das stromlos geschlossen ist. Für die Ansteuerung des Ventils ist es erforderlich, eine Schaltung umzusetzen, die das Ventil periodisch öffnen und schließen kann. Dies wurde mittels einer elektrischen Schaltung realisiert, die aus einem Motortreiber mit H-Brücke, angesteuert durch ein Arduino-Mikrocontroller-Board, besteht. Eine H-Brücke (s. Abb. 4.4 B) wird typischerweise in der Motorsteuerung genutzt, um den Drehsinn des Motors einzustellen. Dies erfolgt durch Öffnen und Schließen der dargestellten Schalter: Durch Schließen der Kombination von S_1 und S_4 würde es zu einer anliegenden Spannung mit einem Stromfluss von rechts nach links kommen. Dagegen würde S_2 und S_3 zu einem entgegengesetzten Stromfluss führen, was mit einer Richtungsumkehr des Motor verbunden wäre. Um darüber hinaus die Drehzahl des Motors steuern zu können, kann die sogenannte Pulsweitenmodulation genutzt werden, bei der durch Einstellung der Pulsweite die mittlere abfallende Spannung eingestellt werden kann.

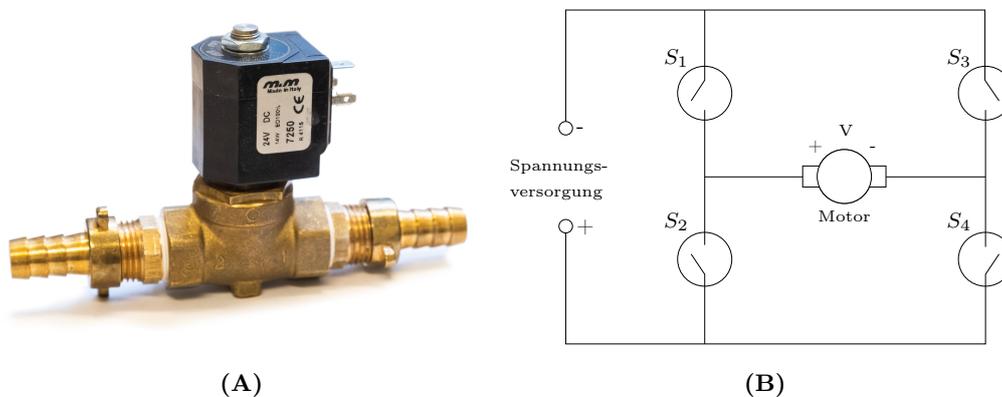


Abbildung 4.4: (A) Abbildung des genutzten Magnetventils, (B) Ersatzschaltbild einer H-Brückenschaltung, angelehnt an von Berns et al. (2010).

Sowohl eine Umkehr der Stromrichtung als auch eine Einstellung der abfallenden Spannung ist für dieses Ventil nicht notwendig, da es automatisch geschlossen wird, wenn kein Strom fließt und nur zwei binäre Zustände kennt. Dennoch wurde diese Umsetzung durchgeführt, da es sich zum einen um ein sehr gängiges und verfügbares Bauteil handelt und es zum anderen in weiteren Iterationen des Aufbaus dazu dienen könnte, Proportionalventile (Ventile, die eine stetige Öffnung des Ventils erlauben) anzusteuern. Ein Proportionalventil würde in weiteren Iterationen dieses Aufbaus ermöglichen, den Flüssigkeitseinstrom präzise einzustellen, sodass detailliertere Experimente durchgeführt werden könnten, wäre jedoch auch deutlich kostenintensiver.

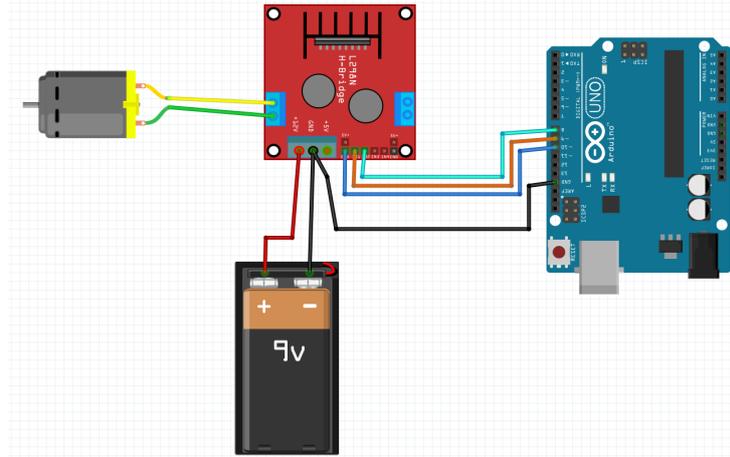


Abbildung 4.5: Gesamte Schaltung mit Motortreiber (rotes Bauelement), Stromquelle und Arduino (blaues Bauelement) zur Ansteuerung des Ventils.

Die vollständige Umsetzung der Schaltung für die Ansteuerung des Ventils ist in Abbildung 4.5 dargestellt. Dabei versorgt die Energiequelle den Motortreiber mit Strom. Der Arduino ist mit dem Motortreiber verbunden, um die Polung des Motors und Drehzahl zu regeln. Schlussendlich ist das Ventil an den Motortreiber angeschlossen, sodass dieses präzise gesteuert werden kann. Der für die Steuerung des Arduinos genutzte Code ist in Anhang A beigefügt.

4.1.2 Bildgebung und Beschreibung der Datensätze

Um sicherzustellen, dass alle 3D-gedruckten Strukturen des Flussphantoms (Druckauflösung: $\approx 100 \mu\text{m}$) in einer akzeptablen Fertigungsgenauigkeit (insbesondere keine Druckartefakte) hergestellt wurden, wurden sie zwecks Überprüfung mit einem HR-pQCT (High-resolution peripheral quantitative computed tomography) mit einer räumlichen Auflösung von 0,04 mm gescannt (s. Abb. 4.6). Auf Basis dieser hochauflösenden Bilddaten wurden die Geometrien vor der eigentlichen Studie analysiert und defekte Strukturen neu gefertigt ($n = 1$).

Für die hauptsächliche experimentelle Durchführung wurden drei verschiedene Bildgebungsmodalitäten verwendet: MRT-Flow, MRT-TWIST, CT und DSA. Die Magnetresonanztomographie wurde mit einem 3T-Scanner (Siemens Magnetom Skyra) durchgeführt. Um die Auswirkungen von Intensitätsvariationen durch Kontrastmitteleinfluss zu untersuchen, wurden die Strukturen mit der kontrastverstärkten TWIST-Sequenz (Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories, s. Abschnitt 3.1.2; Kontrastmittel: 4 ml GdDTPA-BMA[Omniscan], Verdünnung 1:5) vermessen. Zur Untersuchung der Auswirkungen der Strömungsgeschwindigkeit und der damit verbundenen Intensitätsschwankungen wurden 4D-Flow-Sequenzen (s. Abschnitt 3.1.2) verwendet. Des Weiteren wurde eine CT-Angiographie mit dem Cine Modus eines Siemens SOMATOM Definition AS Scanners und Imerson 400 (10 ml) als Kontrastmittel durchgeführt. Schließlich wurde die Bildakquisition

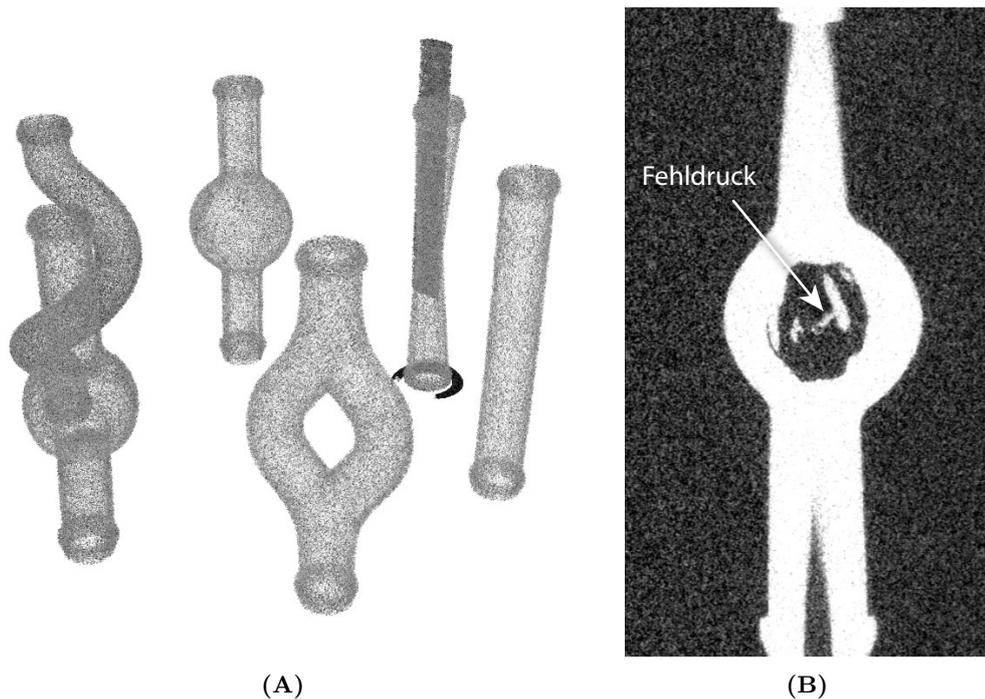


Abbildung 4.6: Bilddaten des HR-pQCT. (A) 3D-Übersicht über alle Strukturen, (B) exemplarische defekte und ausgetauschte Struktur. Dargestellt ist die Struktur des sakkulären Aneurysmas, bei dem man im Innenraum des Aneurysmas fehlerhaft gedruckte Strukturen erkennt.

mit einem Philips AlluraXper (Kontrastmittel vergleichbar der CT-Bildgebung) durchgeführt. Die räumliche Bildauflösung betrug jeweils nach der Rekonstruktion der aufgenommenen Rohdaten 1,3 mm und 1,0 mm für die MRI-TWIST- und MRI-Flow-Sequenzen (isotrope Auflösung), $0,586 \times 0,586 \times 2$ mm für CT und $0,253 \times 0,253 \times 1$ mm für DSA-Aufnahmen.

Alle gedruckten 3D-Strukturen (mit den Innendurchmessern $\varnothing_{i,1} - \varnothing_{i,3}$) wurden mit den oben genannten Bildgebungsmodalitäten und Sequenzen vermessen, sodass 18 räumlich und zeitlich aufgelöste Bilddatensätze pro Modalität zur Verfügung standen.

4.1.3 Automatisierte Quantifizierung pulsatiler Verformung

Wie bereits beschrieben, existieren eine Reihe methodischer Ansätze, um die pulsatile Wandverformung von Aneurysmen zu quantifizieren (siehe Tabelle 4.1). Um die Ungenauigkeit, die durch manuelle Verfahren induziert wird, zu umgehen, implementiert die aktuelle Studie einen registrierungsbasierten Ansatz zur Analyse der Wandverformung und ist damit an die Arbeiten von Oubel et al. (2007, 2010) angelehnt. Die angewandte Methode ist in Abbildung 4.7 graphisch skizziert.

Im ersten Schritt wurden Landmarken an den Kanten der zu vermessenen Strukturen generiert. Hierzu wurde in der ersten Phase der Bildsequenz, auf der die

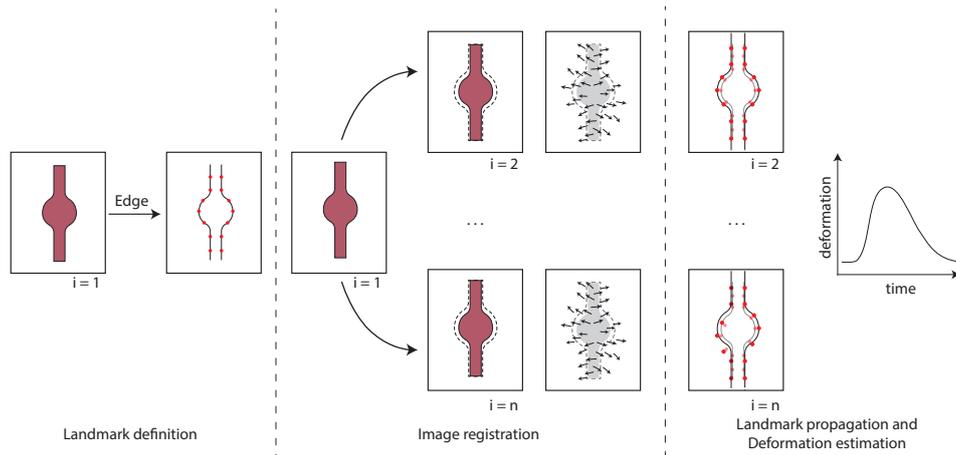


Abbildung 4.7: Ansatz für die registrierungsbasierte Abschätzung der Strukturverformung: Unter Nutzung der Kanteninformationen der Phantomstrukturen werden Landmarken automatisch für den ersten zeitliche Frame $i = 1$ der aufgenommenen Bildfolge generiert. Nicht-lineare Registrierung wird in der Folge genutzt, um Vektorfelder der Verformung zwischen dem ersten Frame und allen weiteren Frames zu berechnen. Die zuvor erzeugten Landmarken werden dann mittels der berechneten Vektorfelder für alle Frames verschoben, sodass durch die Information der jeweils zugehörigen Landmarken eine Abschätzung der Wandverformung durchgeführt werden kann, entnommen aus Schetelig et al. (2018b).

Phantomstrukturen sichtbar sind, ein Sobel-Kantenfilter (Handels, 2007) auf das entsprechende Bild angewendet. Um die einzelnen Phantom-Strukturen separat zu analysieren, wurde für jede Struktur manuell eine Region of Interest (ROI) definiert. In jeder dieser ROIs wurden 150 zufällige Kantenpunkte definiert, die als Landmarken verwendet wurden. Im zweiten Schritt wurden alle Einzelbilder der Bildsequenz mit dem Elastix-Framework (Klein et al., 2010) nicht-linear zum ersten Einzelbild registriert. Hierfür wurde eine Multi-Resolution Free-Form deformation (FFD) Registrierung mit kubischen B-Spline-Interpolationsfunktionen und Mutual Information als Ähnlichkeitsmaß angewendet (s. Abschnitt 3.2). Die B-Spline-basierte FFD-Registrierung wurde in diesem Zusammenhang gewählt, da sie aufgrund der impliziten Regularisierung weniger empfindlich auf Intensitätsschwankungen, die beispielsweise auf Inhomogenitäten der Kontrastmittelverteilung zurückzuführen sind, reagiert, als sonst übliche Optical Flow-Methoden (Oubel et al., 2010). Das für die Registrierung genutzte Skript, einschließlich der angewandten Registrierungsparameter, ist im Anhang bereitgestellt (siehe Anhang B). Die aus der Registrierung resultierenden Deformationsfelder wurden im Weiteren genutzt, um die Landmarken über die Zeit zu propagieren. Die berechneten Verschiebungen der Landmarken wurden dann als Maß für die Wandbewegung interpretiert und mit der Ground-Truth, d.h. der bekannten (in dieser Studie nicht vorhandenen) Verformung, verglichen.

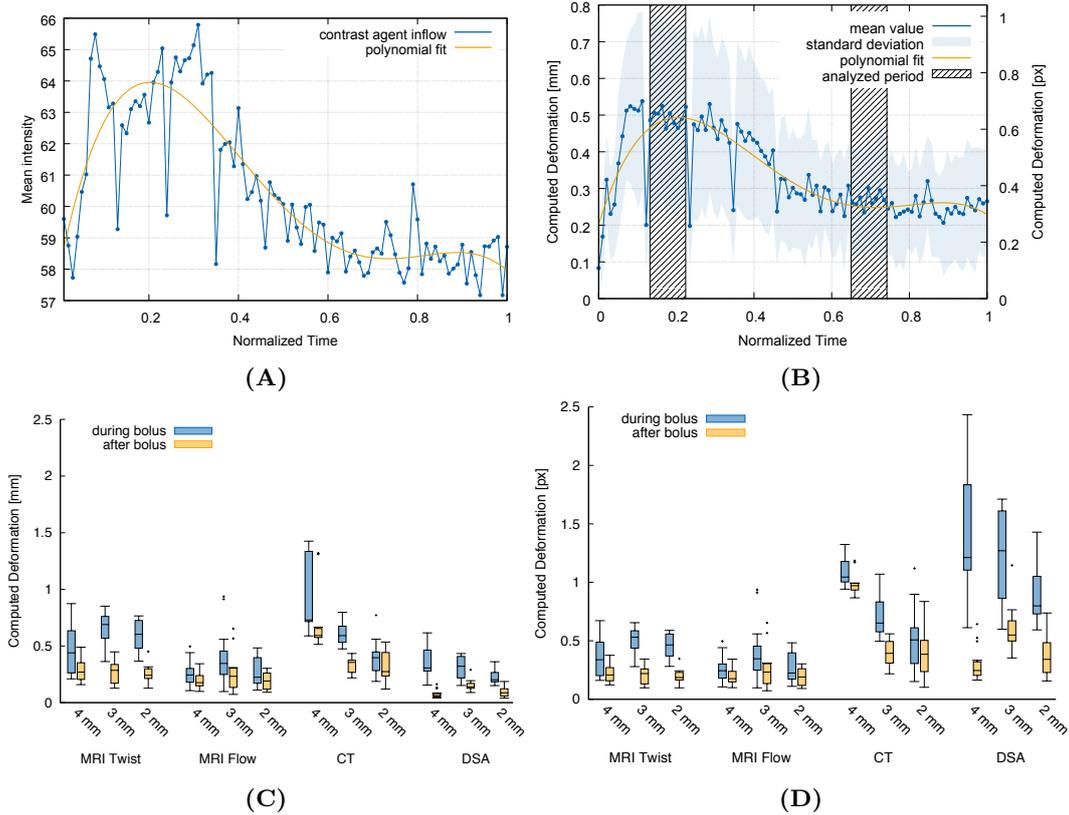


Abbildung 4.8: Einstrom von Kontrastmittel und Ergebnisse der Abschätzung der geometrischen Strukturverformung der Phantomstrukturen.

(A) Einstrom des Kontrastmittels und entsprechend auftretender Anstieg und Abfall der Bildintensität, (B) abgeschätzte Verformung der Phantomstrukturen (Mittelung über alle sechs Strukturen), basierend auf den Ergebnissen der registrierungsbasierten Verschiebung der Landmarken, (C,D) Übersicht über die Abschätzung der Verformung (sowohl in Millimeter (C) als auch Pixel (D)) für alle vermessenen Bildgebungsmodalitäten (MRT [TWIST, Flow], CT, DSA) während (blau) und nach (gelb) dem Einstrom von Kontrastmittel angegeben, entnommen aus Schetelig et al. (2018b).

4.2 Ergebnisse

Nachdem die genaue Herstellung der Phantomstrukturen durch die hochauflösenden HR-pQCT-Daten und Sichtprüfung sichergestellt wurde, konnten alle Messungen (Flow/TWIST MRI, 4D-CTA, DSA) wie beschrieben durchgeführt werden. Die Flow-MRT Messungen ermöglichten zudem die Beurteilung der Strömungsgeschwindigkeiten während der Versuchsdurchführung. Mit ca. 80–100 cm/s lagen die Geschwindigkeiten im Bereich physiologisch plausibler Strömungsgeschwindigkeiten (Lindegaard et al., 1987) und erfüllten die der in der Abschätzung der auftretenden Strukturverformung (s. Abschnitt 4.1.1.2) zugrunde liegenden Annahmen.

Die Effekte des Einstroms von Kontrastmittel auf die Bildintensität sind in Abbildung 4.8A dargestellt. Die Abbildung zeigt an einem beispielhaften TWIST MRT Datensatz die gemessene zeitliche Entwicklung der mittleren Bildintensität innerhalb der ROIs, welche die gefäßartigen Phantomstrukturen (hier: $\varnothing_i = 4$ mm)

umschließen. Eine klare Korrelation zwischen dem Einstrom von Kontrastmittel und der Bildintensität ist offensichtlich. Eben dieser aufgezeigte Zusammenhang und der Einfluss auf die automatisierte bildbasierte Schätzung der Strukturverformung von Gefäß- und Aneurysmenstrukturen ist Teil der Motivation für diese Studie. Die jeweiligen Intensitätsschwankungen stellen nicht nur potentielle Hindernisse für die automatisierte Wandbewegungsanalyse dar, sondern können auch menschliche Anwender täuschen (siehe Abbildung 4.9 eines Flow-MRT-Datensatzes). So deuten sowohl die Grafik als auch die Abbildung 4.8A bereits auf Schwierigkeiten in Bezug auf die Genauigkeit der Analyse hin, wenn (semi-)manuelle, schwellwert-basierte Gefäßsegmentierung und Quantifizierung der Wandbewegung angewendet werden.

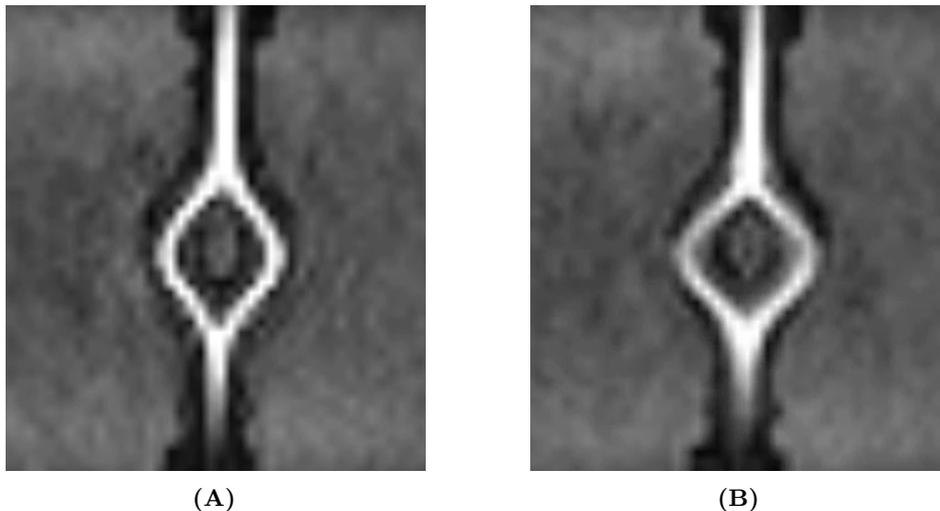


Abbildung 4.9: Abbildung zweier Phasen (Frames: $i = 1, 8$) einer MR-Flow-Sequenz des rigiden Flussphantoms. Zwischen den beiden Phasen kommt es zu einer scheinbaren Verformung der Struktur, die einen Beobachter täuschen könnte.

Der Einfluss von Intensitätsschwankungen auf die registrierungsbasierte Quantifizierung der Wandbewegung ist jedoch weniger offensichtlich. Um diesen Einfluss zu veranschaulichen, zeigt Abbildung 4.8B die zeitabhängige registrierungsbasierte geschätzte Landmarkenverschiebung, entsprechend des Intensitätsverlaufs gemäß Abbildung 4.8A. Obwohl Mutual Information – d.h. eine Standardkostenfunktion für die multimodale Registrierung – verwendet wird, die mit dem Ziel gewählt wurde, den Einfluss von zeitlich auftretenden Intensitätsschwankungen auf das Registrierungsergebnis zu minimieren, und trotz der Tatsache, dass ein geometrisch statisches Phantom und eine statische Strukturgeometrie vermessen wurden, wird hier eine Verformung ungleich Null geschätzt. Darüber hinaus zeigt das Bild nicht nur einen mehr oder weniger konstanten Offset, der auf eine unbeabsichtigte Anpassung des Registrierungsalgorithmus an z.B. zufälliges Bildrauschen hindeuten würde – vielmehr kann eine klare Korrelation zwischen der geschätzten Verformung in Abbildung 4.8B und den Veränderungen der Intensität in Abbildung 4.8A beobachtet werden. Solche Ergebnisse könnten leicht als kardialzyklusbedingte Wandbewegung fehlinterpretiert werden, zumal die abgeschätzten Deformationen, die während der Periode des Boluseinstroms bestimmt wurden, signifikant höher sind als die nach dem Bolus-

zerfall ($t(1199) = 69,96$, $p < .000001$ für gepaarte t -Tests der in Abbildung 4.8B) markierten Zeitabschnitte.

Entsprechende Deformationsmessungen für alle bildgebenden Verfahren (TWIST MRI, Flow MRI, 4D-CTA, DSA) sind in der Abbildung 4.8C und Abbildung 4.8D zusammengefasst. Es ist zu erkennen, dass – ähnlich wie bei der TWIST-MRT – für jede einzelne Bildgebungsmodalität eine Verformung ungleich Null (zwischen 0 und ca. 1 mm) geschätzt wurde. Dennoch sind Unterschiede in Bezug auf die Magnitude der geschätzten Verformung zwischen den Bildgebungsmodalitäten erkennbar: Die oben genannten Effekte waren am deutlichsten bei 4D-CTA, gefolgt von TWIST MRI, Flow MRI und DSA. Dies ist jedoch nur ein Teil des Gesamtbildes. Die bildgebenden Verfahren decken einen breiten Bereich von räumlichen Auflösungen ab (in-plane Auflösung von 0,225 mm bis 1,3 mm). Um diesen Unterschieden Rechnung zu tragen, bildet Abbildung 4.8D Deformationsdaten als Bruchteil der Pixel-Randlänge in der Ebene ab. Dies zeigt, dass die geschätzte Verformung bei allen kontrastmittelbasierten Bildgebungsmodalitäten in der Größenordnung von ca. einem Pixel variiert.

Es kann somit geschlossen werden, dass der Einstrom von Kontrastmittel einen signifikanten Einfluss auf die automatisierte (hier: registrierungsbasierte) Quantifizierung der kardialzyklusbedingten Wandbewegung hat, sodass hierdurch eine Wandbewegung fälschlicherweise festgestellt wird.

4.2.1 Abschätzung der Verformung und Strukturkomplexität

In den vorherigen Auswertungen wurden die berechneten Wandbewegungen über alle sechs Strukturen gemittelt. Um die Hypothese weiter zu untersuchen, dass die geschätzte Verformung nicht nur vom Zufluss des Kontrastmittels, sondern auch von der Komplexität der Geometrie abhängt, wurde eine entsprechende detaillierte Analyse der Ergebnisse durchgeführt. Die produzierten Daten sind in der Tabelle 4.2 zusammengefasst. Alle verwendeten bildgebenden Verfahren zeigen ein unterschiedliches Ausmaß der quantifizierten Verformung für jede Struktur. Da die experimentellen Bedingungen hinsichtlich Flussgeschwindigkeiten, genutztes Kontrastmittel etc. kontrolliert waren, könnte dies darauf hindeuten, dass die quantifizierte Verformung von der Geometrie der Struktur abhängig ist.

Zur weiteren Veranschaulichung zeigt 4.10A einen Vergleich der geschätzten Verformung über die Zeit in Bezug auf den ersten Frame für die 4D-TWIST-Daten. In diesem Fall werden die gerade Rohrstruktur ($\varnothing_i = 4$ mm) und die einseitige Aneurysmentraktur ($\varnothing_i = 4$ mm) verglichen. Anstelle einer Mittelung über alle Strukturen spiegeln die beiden Kurven die geschätzte Verformung eines geraden Rohres und einer Aneurysmentraktur über die Zeit wider. Während für die gerade Röhre keine Korrelation zwischen geschätzten Verformungen und Kontrastmittelzufluss fest-

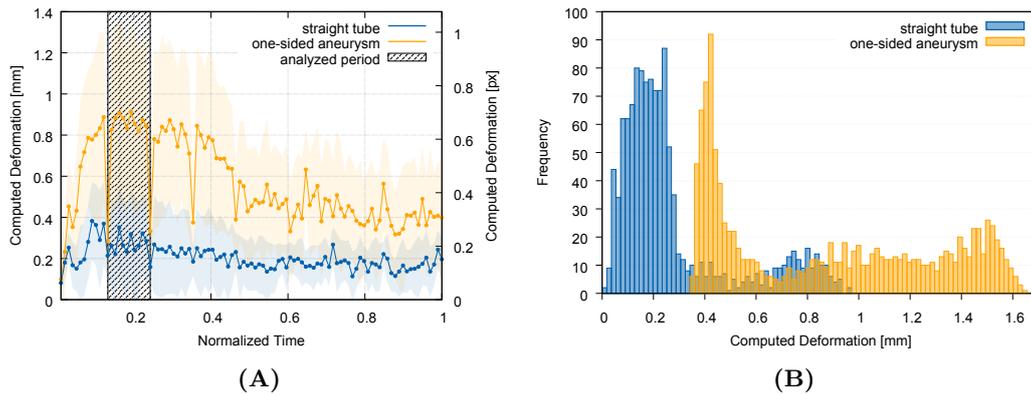


Abbildung 4.10: Unterschiede bei der Deformationsschätzung zwischen unterschiedlichen Strukturen (MRT TWIST). (A) Ergebnisse der Abschätzung der Wandverformung für zwei Strukturen (gerade Röhre, sakkuläres Aneurysma), (B) Histogramm der berechneten Deformation für das sakkuläre Aneurysma und gerade Röhre während des Einstroms von Kontrastmittel, entnommen aus Schetelig et al. (2018b).

gestellt werden kann, ist eine solche Beziehung für die Aneurysmen-Struktur deutlich sichtbar. Das Potential für Fehlinterpretationen wird noch deutlicher, wenn man die Verformungsdaten der Landmarken vergleicht, wie sie für die beiden Strukturen während der Ankunft am Bolus beobachtet werden (der hervorgehobene Zeitraum in 4.10A): Wie in Abbildung 4.10B dargestellt ist, stellen die Daten Verteilungen mit nur geringer Überlappung dar. Statistische Testung mit einem t -Test zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der geraden Röhre und dem sakkulären Aneurysma während des Kontrastmitteleinstroms ($t(899) = 29,19, p < .000001$; ausgewertete Frames sind in der Abbildung 4.10A markiert). Aus einer möglichen klinischen Perspektive könnten die Daten als Hinweis darauf interpretiert werden, dass Aneurysmen eine stärkere Wandbewegung aufweisen als gerade Gefäße. Bezüglich der anderen Modalitäten können ähnliche Beziehungen zwischen verschiedenen Strukturen gezeigt werden. Die Struktur, die die größte scheinbare Verformung aufweist, ist jedoch nicht konsistent über die verwendeten bildgebenden Verfahren hinweg. Dennoch sind die Strukturen mit der größten Ausdehnung typischerweise das sakkuläre Aneurysma, die Stenose oder die Bifurkation. So deuten die Ergebnisse darauf hin, dass bei der kontrastmittelbasierten Bildgebung die Komplexität der Struktur die geschätzte Verformung beeinflusst.

4.3 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Änderungen der Bildintensität, hervorgerufen durch Kontrastmittelzugabe und Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit, auf die (semi-)automatisierte Quantifizierung der geometrischen Verformung von Hirngefäßen und Pathologien (insbesondere Aneurysmen) zu untersuchen. Um einen zuverlässigen Datensatz als Grundlage der Auswertungen nutzen zu können, wurde ein physikalisches Flussphantom entworfen und mittels additiver Fertigungsverfahren

Tabelle 4.2: Ergebnisse der Deformationsschätzung für alle Bildgebungsmodalitäten und Strukturen individuell (1 – gerade Röhre, 2 – Stenose, 3 – Bifurkation, 4 – Helix, 5 – Sakkuläres Aneurysma, 6 – Fusiformes Aneurysma). Mittelwert (μ) und Standardabweichung (σ) beziehen sich hierbei auf die Landmarken, die individuell für jede Struktur platziert wurden.

Modalität	Größe	μ (Deformation, [mm]) [Bolus]						σ (Deformation, [mm])					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
TWIST	2 mm	0.41	0.67	0.67	0.63	0.60	0.59	0.06	0.10	0.10	0.21	0.03	0.17
	3 mm	0.61	0.67	0.75	0.72	0.80	0.40	0.04	0.13	0.04	0.04	0.07	0.04
	4 mm	0.27	0.22	0.63	0.37	0.85	0.52	0.04	0.01	0.02	0.01	0.03	0.02
Flow	2 mm	0.45	0.18	0.40	0.14	0.19	0.25	0.03	0.01	0.01	0.03	0.03	0.01
	3 mm	0.20	0.80	0.42	0.41	0.28	0.21	0.13	0.21	0.03	0.07	0.03	0.06
	4 mm	0.27	0.46	0.26	0.26	0.13	0.18	0.03	0.03	0.08	0.02	0.03	0.03
CT	2 mm	0.39	0.61	0.42	0.23	0.41	0.34	0.01	0.15	0.03	0.05	0.02	0.19
	3 mm	0.61	0.65	0.56	0.55	0.67	0.56	0.09	0.16	0.03	0.04	0.02	0.06
	4 mm	0.73	0.72	0.61	1.41	1.32	1.08	0.01	0.00	0.00	0.01	0.02	0.42
DSA	2 mm	0.24	0.20	0.24	0.22	0.26	0.20	0.07	0.01	0.10	0.06	0.07	0.02
	3 mm	0.31	0.33	0.33	0.25	0.35	0.26	0.12	0.10	0.14	0.09	0.12	0.10
	4 mm	0.32	0.37	0.35	0.35	0.32	0.41	0.03	0.19	0.16	0.13	0.07	0.23
Modalität	Größe	μ (Deformation, [mm]) [Post-Bolus]						σ (Deformation, [mm])					
TWIST	2 mm	0.30	0.21	0.30	0.21	0.22	0.28	0.00	0.10	0.13	0.07	0.02	0.05
	3 mm	0.31	0.29	0.37	0.21	0.29	0.15	0.05	0.12	0.07	0.08	0.10	0.02
	4 mm	0.21	0.19	0.35	0.20	0.46	0.26	0.05	0.03	0.03	0.06	0.05	0.04
Flow	2 mm	0.23	0.18	0.25	0.11	0.28	0.10	0.06	0.07	0.02	0.01	0.02	0.01
	3 mm	0.11	0.51	0.27	0.21	0.26	0.14	0.03	0.18	0.04	0.06	0.04	0.03
	4 mm	0.14	0.32	0.17	0.22	0.16	0.16	0.03	0.03	0.07	0.03	0.02	0.02
CT	2 mm	0.26	0.52	0.42	0.14	0.37	0.24	0.00	0.02	0.02	0.02	0.08	0.02
	3 mm	0.36	0.41	0.38	0.34	0.23	0.28	0.01	0.02	0.03	0.02	0.01	0.06
	4 mm	0.66	0.59	0.59	1.31	0.53	0.57	0.01	0.01	0.01	0.00	0.02	0.00
DSA	2 mm	0.10	0.09	0.10	0.10	0.08	0.11	0.08	0.05	0.07	0.02	0.02	0.05
	3 mm	0.13	0.21	0.14	0.14	0.15	0.13	0.04	0.07	0.05	0.01	0.03	0.01
	4 mm	0.08	0.06	0.06	0.07	0.09	0.08	0.05	0.01	0.01	0.01	0.06	0.04

(3D-Druck) hergestellt, welches gefäßähnliche Strukturen unterschiedlicher geometrischer Komplexität enthielt. Das Phantom erlaubte die Zusammenstellung eines Ground-Truth-Datensatzes im Sinne von MRI-, 4D-CTA- und DSA-Bildsequenzen, in denen *keine* Deformation in den Bilddaten erkennbar sein sollte. Die Studie adaptiert einen etablierten registrierungsbasierten Ansatz zur Quantifizierung von Wandbewegungen (Oubel et al., 2007, 2010) und zeigt, dass Intensitätsänderungen durch Kontrastmitteleintrag zur Berechnung und Bestimmung von fiktiven Wandbewegungen führen. Darüber hinaus ist die berechnete fiktive Wandbewegung von der betrachteten Struktur abhängig, wobei die geschätzte Deformation bei komplexeren Strukturen zunimmt. Die Ergebnisse waren über die kontrastmittelbasierten Bildgebungsverfahren hinweg konsistent.

Aus Anwendersicht ist hervorzuheben, dass die berechneten fiktiven Landmarkenbewegungen (die als quantifizierte Parameter für die Wandbewegung dienen) in der gleichen Größenordnung liegen wie die zuvor berichteten Daten für vergleichbare *in-vivo*-Studien, vgl. Tabelle 4.1. Dies deutet auf eine systematische Überschätzung

der *in-vivo* erfassten Wandbewegung hin, wenn Effekte durch Kontrastmitteleinstrom und Änderungen der Bildintensität nicht korrigiert werden. Da Details wie Parametereinstellungen der zur Quantifizierung der Wandbewegung verwendeten Algorithmen jedoch oft nicht dokumentiert sind, kann derzeit keine abschließende Aussage getroffen werden. Dies wiederum ist als Motivation zu verstehen, die im jeweiligen Kontext angewandten technischen Ansätze transparent zu dokumentieren.

Darüber hinaus kann argumentiert werden, dass alle Messungen mit Wasser statt mit Blut durchgeführt wurden und dass die unterschiedliche Viskosität der beiden Flüssigkeiten zu Unterschieden zwischen *in-vivo*- und unseren *in-vitro* Messungen führen könnte. Allerdings wurde das Fluid im Flüssigkeitskreislauf in diesen Experimenten lediglich für den Transport des Kontrastmittels genutzt, dessen Einfluss quantifiziert werden sollte. Daher spielt die Viskosität des Fluids in diesem Kontext eine untergeordnete Rolle. Auch unter Berücksichtigung der typischen räumlichen Auflösung der verwendeten Bildgebungsmodalitäten ist nicht zu erwarten, dass die unterschiedliche Viskosität von Blut und Wasser einen relevanten Einfluss auf die quantifizierte Deformation hat.

In Fortsetzung der Diskussion potentieller Aspekte, welche die Interpretierbarkeit unserer Ergebnisse beeinträchtigen könnten, deutet Abbildung 4.8A auf eine Einschränkung hinsichtlich der erzeugten Druckwelle hin, die in unserem Setup durch ein einfaches Ventil gesteuert wurde. Zwar erzeugt das Ventil eine Variation der Strömungsgeschwindigkeit, jedoch ist das produzierte Profil der Strömungsgeschwindigkeit im Detail nicht so konzipiert, dass es genau einer physiologischen Pulswelle gleicht. Da das Ventil vollständig schließt, wird der Fluidstrom komplett unterbrochen, was zu den in der Abbildung 4.8A sichtbaren Intensitätsabfällen führt. Diese Intensitätsabfälle sind physiologisch nicht plausibel, untergraben aber aufgrund der getrennten Registrierung jedes einzelnen Frames auf das Referenzbild nicht den geschilderten Zusammenhang zwischen Intensitätsänderung und Deformationsschätzung. Im Gegenteil – da die Intensitätsabfälle auch in der berechneten Verformung zu erkennen sind, verstärken sie die Hypothese. Darüber hinaus beeinflussen auch der Registrierungsansatz und die gewählten Parameter (hier: implementiert mit Elastix (Klein et al., 2010); motiviert durch Oubel et al. (2010)) die berechneten Wandverformungen. So wurden die gleichen Registrierungseinstellungen für jede der genutzten Bildgebungsmodalitäten (CT, MRT, DSA) verwendet. Eine modalitätsspezifische Anpassung der Registrierungsparameter hätte die berechnete fiktive Wandbewegung weiter reduzieren können. Solche modalitätsspezifische Anpassungen könnten jedoch auch zur Folge haben, dass bei einer Über-Regularisierung des Registrierungsansatzes keine Wandbewegung in *in-vivo*-Daten mehr detektiert werden können. So ist der genaue Zusammenhang und die Differenzierung der realen Verformung in *in-vivo*-Daten und der scheinbaren Verformung durch Kontrastmitteleinstrom noch nicht untersucht worden. Dies wiederum könnte mit einem Flussphantom untersucht

werden, das eine reproduzierbare Verformung während der pulsierenden Strömung aufweist.

Dennoch widersprechen die verbleibenden Unsicherheiten nicht den beobachteten fiktiven Wandbewegungen, die für das statische Geometriephantom berechnet wurden. Im Gegenteil, sie unterstreichen sogar die wichtigste Schlussfolgerung dieser Studie: Die Quantifizierung subtiler Effekte wie pulsatile Gefäß- und Aneurysmenverformung erfordert die Berücksichtigung von Einschränkungen der jeweiligen Bildgebungsmodalitäten und deren kritische Diskussion. Aus unserer Sicht ist maximale Transparenz über die verwendeten Bildverarbeitungsalgorithmen und -parameter notwendig, um eine zuverlässige Interpretation der publizierten Daten zu ermöglichen.

4.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Experimente unserer Ground-Truth-Phantomstudie (mittels statischer Geometrie), dass die (semi-)automatisierte Quantifizierung der herzzklusbedingten Wandbewegung von zerebralen Gefäßstrukturen einer großen Unsicherheit unterliegt. Insbesondere bei den Bildgebungsmodalitäten TWIST MRT, 4D-CTA und DSA war die Unsicherheit auf den Einstrom von Kontrastmittel und die damit verbundenen Veränderung der Bildintensität zurückzuführen, die zur einer fälschlichen Berechnung der fiktiven Gefäßstrukturverformung führten. Diese Effekte zeigten sich bei komplexeren Strukturen wie Aneurysmen-Strukturen noch ausgeprägter (im Vergleich zu z.B. geraden rohrförmigen Strukturen).

Im Kontext der bisherigen Studienlage ist es aus unserer Sicht von besonderer Bedeutung, dass die berechnete fiktive Verformung in der gleichen Größenordnung liegt wie die in früheren *in-vivo*-Studien berichteten Ergebnisse. Dies soll an dieser Stelle nicht die dort präsentierten Ergebnisse und Schlussfolgerungen in Misskredit ziehen. Diese Studie unterstreicht vielmehr die Notwendigkeit, die in den Studien verwendeten Algorithmen und Ansätze mit genauen Spezifikationen zu dokumentieren, um die produzierten Ergebnisse in einem Forschungsfeld, für das es derzeit noch keine standardisierten Prozeduren gibt, auf eine verlässliche Grundlage zu stellen. Idealerweise sollten verwendete Ansätze mit Ground-Truth-Experimenten validiert und verifiziert werden, um sicherzustellen, dass die gewählten Algorithmen möglichst präzise Ergebnisse produzieren.

Kapitel 5

Studie 2: Bildbasierte Deformationsabschätzung von dynamisch verformbaren Strukturen

Die folgenden Ausführungen basieren auf Schetelig et al. (2018a).

In der vorherigen Studie wurden die Auswirkungen des Einströmens von Kontrastmittel auf die Quantifizierung der Wandbewegung unter Verwendung eines nicht-deformierenden Flussphantoms untersucht (Schetelig et al., 2018b). Unsere Ergebnisse stellten einen klaren Zusammenhang zwischen der Intensitätsänderung, bedingt durch das Einströmen von Kontrastmittel und der Magnitude der geschätzten Wandverformung fest. Es wurde veranschaulicht, dass Problemstellungen wie die Quantifizierung der Wandbewegung zerebraler Blutgefäße hochpräzise Berechnungsmethoden fordert, die optimalerweise anhand von Ground-Truth-Datensätzen verifiziert und angepasst werden müssen.

Die hier dargestellte Studie erweitert diese Arbeit und befasst sich mit den Unsicherheiten der bildbasierten Analyse hämodynamischer Eigenschaften, insbesondere der Abschätzung der Wandbewegung von Aneurysmenstrukturen unter Verwendung eines *deformierbaren* Flussphantoms. Eine wesentliche Problematik im Rahmen der automatisierten Schätzung der pulsierenden Verformung von Aneurysmen und der Wandbewegung von Gefäßstrukturen ist derzeit der Mangel an Ground-Truth-Datensätzen. Wie in der zuvor vorgestellten Studie gezeigt wurde, sind bisherige Methoden zur Bestimmung der Deformation von Gefäßwänden (z.B. Methoden unter Nutzung manueller Schwellwerte) anfällig für Störeinflüsse beziehungsweise Intensitätsänderungen infolge von Kontrastmittelzugabe und begrenzter räumlicher/zeitlicher Auflösung der Bilddaten. Unter diesen Hindernissen leidet die Genauigkeit der Schätzung der Strukturverformung. Darüber hinaus führen die Unsicherheiten bei der Abschätzung der Gefäßdeformation zu Unsicherheiten bei der Berechnung abgeleiteter Maße wie z.B. zugehöriger Spannungen. Dies ist

insbesondere von Relevanz, weil diese Größen als Parameter genutzt werden, um das Rupturrisiko abzuschätzen.

Entsprechend der geschilderten Problemstellungen wurden in dieser Studie zwei Aspekte behandelt: Zuerst wurde ein neuer Benchmark-Datensatz erstellt und öffentlich zur freien Nutzung zur Verfügung gestellt: Der sogenannte CAPUT- (Cerebral Aneurysm PULsation Testing) Datensatz, der für die Auswertung von Berechnungsmethoden und Softwareframeworks für die Bestimmung zerebraler Wandbewegung entwickelt wurde. Für diesen Zweck wurde ein neuartiges deformierendes Flussphantom konstruiert (siehe Abb. 5.3a). Der zentrale und wesentliche Teil des Phantoms sind austauschbare 3D-gedruckte verformbare Strukturen, die jeweils unterschiedliche anatomische Strukturen (sakkuläres Aneurysma, fusiformes Aneurysma, Arterie) nachbilden und aus deformierbarem Polymer bestehen. Während des Experiments wurden zyklische Druckänderungen erzeugt, um eine Verformung der Flussphantomstruktur zu produzieren. Die Verformung der Phantomstrukturen wurde zeitgleich mit einer Flat-Panel Computertomographie (FPCT) und einer externen Videokamera aufgezeichnet, wobei die hochauflösenden Videodaten als zuverlässige Ground-Truth für die Bewertung der Strukturverformung dienen.

Als zweiten Beitrag wird die Anwendung der Benchmark-Daten zur Beurteilung der Genauigkeit der automatisierten Wandbewegungsschätzung durch deformierbare Bildregistrierung (DIR, Deformable image registration) veranschaulicht. Im Rahmen der Analyse wird ebenfalls untersucht, wie präzise eine Verformung in medizinischen Bildsequenzen mit im Vergleich zu den DSA-Daten deutlich reduzierter räumlicher und zeitlicher Auflösung quantifiziert werden kann, die in anderen bildgebenden Verfahren wie CT und MRT (Karmonik et al., 2009; Zhang et al., 2011; Kuroda et al., 2012; Firouzian et al., 2011; Hayakawa et al., 2013) üblich ist.

Damit wird der inhärente Konflikt zwischen der geringen Auflösung der jeweiligen klinischen Standardbilddaten und der Notwendigkeit einer hohen Präzision bei der Schätzung der Wandbewegung und damit der Validität früherer Ergebnisse von Studien mit CT- und MRT-Daten zur Quantifizierung der zerebralen Wandbewegung adressiert (für einen Überblick über verwandte Studien siehe Vanrossomme et al. (2015)). Die Struktur der Studie ist entsprechend den oben genannten Beiträgen aufgebaut: In Abschnitt 5.1 wird das erweiterte Design des Flussphantoms erläutert und der Benchmark-Datensatz eingeführt. Die Experimente zur Genauigkeit der DIR-basierten Quantifizierung der Wandbewegungsquantifizierung werden im darauffolgenden Abschnitt beschrieben. Entsprechende Ergebnisse werden in den Kapiteln 5.3 und 5.4 vorgestellt und diskutiert. Die Studie endet mit abschließenden Bemerkungen.

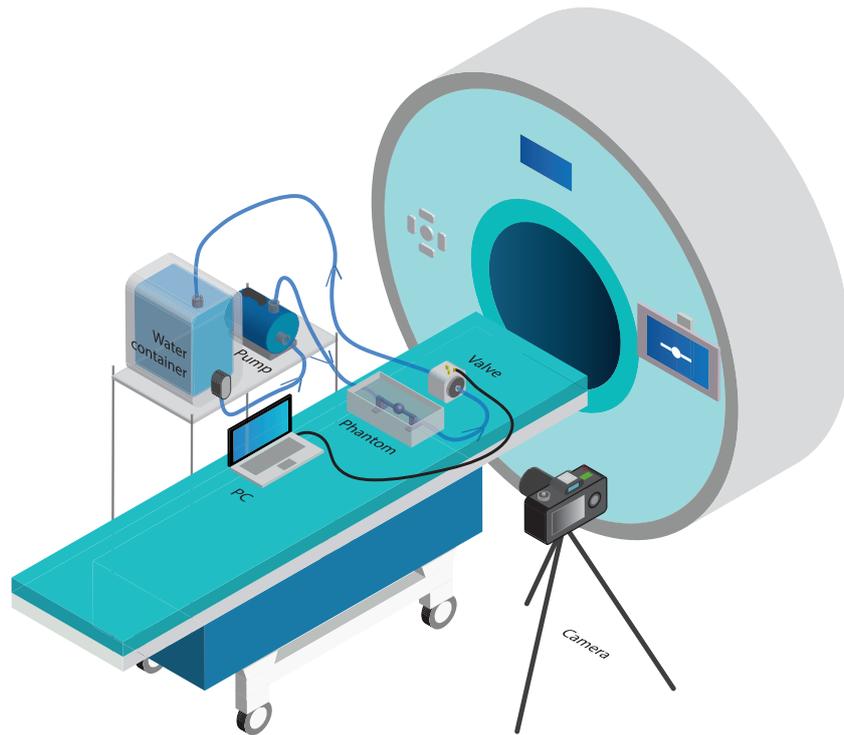


Abbildung 5.1: 3D-Ansicht des Messaufbaus für die Experimente mit den verformbaren Phantom-Strukturen

5.1 Flussphantom und Benchmark-Datensatz

5.1.1 Design des Flussphantoms

Das Flussphantom wurde entwickelt, um eine reproduzierbare, physiologisch plausible Verformung gefäßähnlicher Strukturen zu ermöglichen. Der gesamte Messaufbau ist in Abbildung 5.1 und genauer in Abbildung 5.3a,c dargestellt. Dabei wurde ein Großteil des Aufbaus des in Abschnitt 4.1.1 vorgestellten Flussphantoms übernommen. Der wesentliche Unterschied liegt darin, dass die Phantomstrukturen für diesen Aufbau aus einem deformierbaren Material hergestellt wurden. Hierfür wurde das verformbare Material TangoBlackPlus (Shorehärte A27, Zugfestigkeit: 0,8–1,5 Megapascal (MPa), Reißdehnung: 170–220%) genutzt (Stratasys Ltd, 2016). Durch die Materialwahl führten die Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit und des Drucks zu einer Verformung der zentralen Struktur(en) des Flussphantoms (siehe exemplarische Verformung einer Phantom-Struktur in Abbildung 5.2).

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zur vorherigen Iteration des Flussphantoms besteht darin, dass der Strömungsverteiler neu entwickelt wurde, sodass hier alle Strukturen einzeln zwischen die Strömungsverteiler eingesetzt werden können. Hierdurch wird gewährleistet, dass alle Strukturen mit genau denselben strömungsmechanischen Randbedingungen vermessen werden können. Alle Strukturen wurden in zwei verschiedenen Größen hergestellt, um Verformungen unterschiedlichen Ausmaßes zu erzeugen (gemessen am Durchmesser des zuführenden Abschnittes: Durchmesser 1

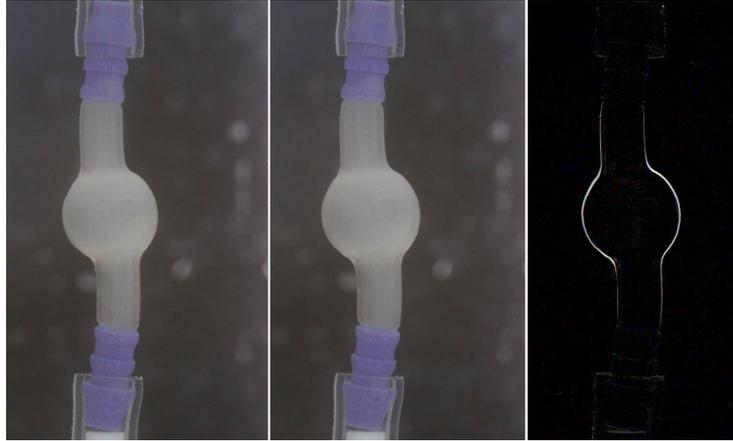


Abbildung 5.2: Exemplarische Darstellung der zyklischen Deformation anhand der Phantomstruktur des sakkulären Aneurysmas. Links und Mitte: Zustand zu verschiedenen Phasen während der Datenaufnahme, Rechts: Differenzbild der beiden Phasen.

Struktur	\varnothing_i zuführender Abschnitt	\varnothing_i d. Aneurysmas
Fusiformes Aneurysma	3 mm	10 mm
Fusiformes Aneurysma	4 mm	11 mm
Sakkuläres Aneurysma	3 mm	8 mm
Sakkuläres Aneurysma	4 mm	9 mm

Tabelle 5.1: Geometrische Beschreibung der Phantom-Geometrien. \varnothing_i bezeichnet den Innendurchmesser des jeweils betrachteten Strukturabschnitts.

= 4 mm, Durchmesser 2 = 3 mm, Wanddicke = 1 mm). Dies führt, gemessen an der Distanz von Hals zu Dom der Aneurysmen, zu Aneurysmengrößen im Bereich von 8 bis 11 mm (s. Tabelle 5.1). Technische Zeichnungen der Strukturen und der Zu- und Abflussstruktur sind in Abbildung 5.3b zu finden. Das gesamte Flussphantom wurde in einem Wasserbad platziert, um die Weichteilumgebung der Gefäße zu simulieren (Abb. 5.3a).

5.1.2 Aufnahme des Benchmark-Datensatzes und freier Datenzugang

Die Bilddaten der Flachbildschirm-Computertomographie wurden mit einem Philips AlluraXper (10 ml Kontrastmittel, Imerson 400, Verdünnung: 50%) aufgenommen. Die räumliche Auflösung für die DSA-Sequenzen betrug $0,185 \times 0,185$ mm bei einer zeitlichen Auflösung von 25 fps (Bilder pro Sekunde). Während der Experimente wurde das Ventil mit einer Frequenz von 1 Hz betrieben, was einer physiologisch plausiblen Herzfrequenz entspricht. Der Druck der Pumpe wurde in Abhängigkeit der verwendeten Struktur variiert, um anatomisch und physiologisch plausible Verformungen für die verschiedenen Flussphantomstrukturen zu erzeugen. Aufgrund der Ergebnisse früherer Arbeiten (*in-vivo* und *in-vitro* Experimente, Vanrossomme et al. (2015); Firouzian et al. (2013); Oubel et al. (2010)) wurde eine pulsierende Verformung der Flussphantomstrukturen im Bereich von 0,08 bis 0,35 mm erzeugt. Die Verformung wurde für Planungszwecke vor Durchführung der Experimente

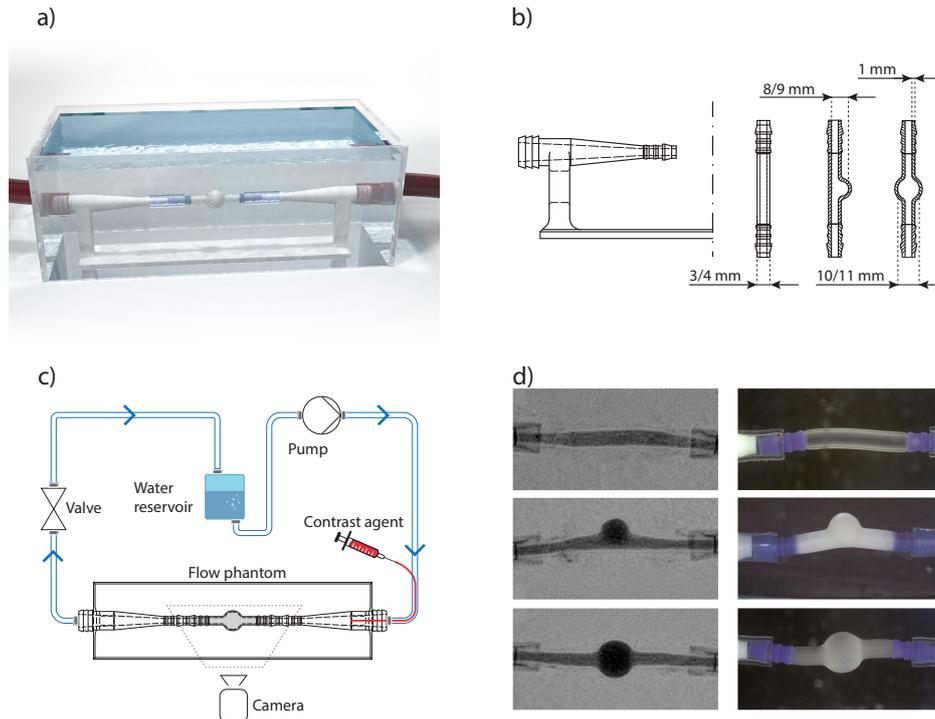


Abbildung 5.3: Design des Flussphantoms und schematische Übersicht über den experimentellen Aufbau (a) CAD-Rendering, (b) technische Zeichnung der Phantomstrukturen (Strömungsverteiler, gerade Röhre, sakkuläres Aneurysma, fusiformes Aneurysma), (c) experimenteller Aufbau, (d) beispielhafte DSA (links) und Kamera-Daten (rechts), von oben nach unten: gerade Röhre, sakkuläres Aneurysma & fusiformes Aneurysma, entnommen aus Schetelig et al. (2018a).

analytisch abgeschätzt.

Die analytische Bestimmung der Deformation wurde dabei am Beispiel des fusiformen Aneurysmas durchgeführt. Diese Struktur eignet sich besonders gut, da hier Annahmen getroffen werden können, die eine analytische Berechnung deutlich vereinfachen und somit ein plausibles Ergebnis erreicht werden kann, ohne auf Finite-Elemente-Methoden zurückgreifen zu müssen. Eine Skizze einer dünnwandigen, runden Kugel ist in Abbildung 5.4 abgebildet.

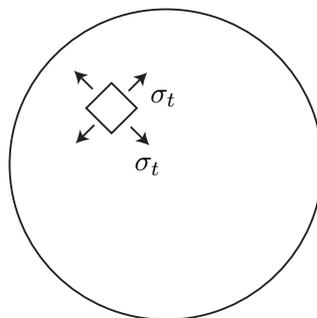


Abbildung 5.4: Dünnwandige Kugel unter Innendruck

Aufgrund der Symmetrie der Kugel und der anliegenden Last kann davon ausgegangen werden, dass eine uniforme tangentielle Spannung σ_t anliegt.

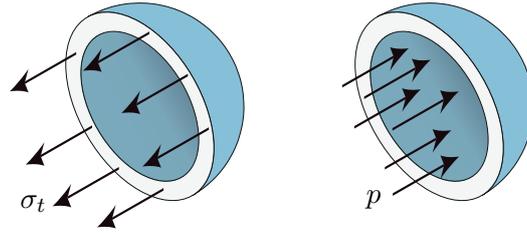


Abbildung 5.5: Freikörperbild einer durchschnittenen Kugel unter Drucklast

Aus dem Freikörperbild der unter Innendruck stehenden Kugel (s. Abb. 5.5) ergibt sich unter Nutzung des Innendurchmessers d_i und Außendurchmessers d_a sowie der Wanddicke s folgendes Kräftegleichgewicht:

$$p \cdot \frac{\pi d_i^2}{4} = \sigma_t \frac{\pi}{4} \cdot (d_a^2 - d_i^2) \quad (5.1)$$

Da es sich um eine dünnwandige Struktur handelt und somit s im Verhältnis zu den anderen geometrischen Dimensionen klein soll, kann s^2 vernachlässigt werden und es ergibt sich unter Nutzung des mittleren Durchmessers $a = \frac{d_a + d_i}{2} = 11,5 \text{ mm}$:

$$\sigma_t = p \cdot \frac{a}{4 \cdot s} \quad (5.2)$$

Somit ergibt sich bei einem maximal anliegenden Druck von $p_{max} = 0,035 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$, einer Wandstärke von $s = 1 \text{ mm}$ eine Spannung von $\sigma_t = 0,1 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$.

Mittels des Hooke'schen Gesetzes kann diese Spannung genutzt werden, um die Deformation zu berechnen. Für eine Dehnung gilt:

$$\Delta a = a \cdot \epsilon = \frac{p \cdot a^2}{E \cdot 4s} (1 - \nu) \quad (5.3)$$

Für $E = 3 \frac{\text{N}}{\text{mm}^2}$ und einer Poissonzahl $\nu = 0,49$ ergibt sich eine Deformation von $\Delta a = 0,2 \text{ mm}$.

Dieser Wert liegt in einem vergleichbaren Bereich mit den produzierten Ground-Truth-Daten.

Die Videodaten, die zeitgleich mit der DSA-Datenerfassung aufgezeichnet wurden, wurden mit einer räumlichen Auflösung von $1920 \times 1080 \text{ px}$ und einer zeitlichen Auflösung von 25 fps (Bilder pro Sekunde) erfasst. Um die Wandbewegung so präzise wie möglich zu erfassen, wurde ein Makroobjektiv (Brennweite: 105 mm) verwendet. Da die Videodateien keine speziellen Pixelabstandsinformationen (engl. spacing) enthielten, musste die Kalibrierung der Pixel zur metrischer Längeneinheit manuell

durchgeführt werden. Hierfür wurde die Magnitude einer deformierten Struktur des Flussphantoms in Pixeln gemessen und mit der entsprechenden bekannten geometrischen Ausdehnung in Millimetern verglichen. Dabei wurde die räumliche Auflösung der erfassten Videodaten auf ca. $0,0336 \times 0,0336$ mm festgelegt.

Die gleichzeitige Datenerfassung mittels DSA und Video-Kamera wurde für alle Phantomstrukturen wiederholt. Somit besteht der CAPUT-Datensatz schließlich aus sechs Paaren entsprechender DSA- und Videodaten. Die Daten stehen frei zur Verfügung und sind über <https://www.github.com/IPMI-ICNS-UKE/CAPUT> zugänglich.

5.2 Experimente: Registrierungs-basierte Quantifizierung der Wandbewegung in DSA-Daten

Bei der Literaturrecherche stellte sich insbesondere die registrierungs-basierte Wandbewegungsschätzung von Oubel et al. (2010) als vielversprechend heraus, da die meisten Teile des dort vorgestellten Ansatzes entweder automatisiert oder automatisierbar waren, sodass die Ergebnisse erwartungsgemäß weniger abhängig von individuellen Anwendern sein sollten als Methoden, die auf der Definition manueller Schwellenwerte beruhen, die ebenfalls häufig in der Literatur beschrieben und genutzt werden. Daher wurde der registrierungs-basierte Ansatz zur Quantifizierung von Wandbewegungen implementiert und als Anwendungsbeispiel für den Benchmark-Datensatz verwendet. Ein visueller Überblick über den Ansatz ist in Abbildung 5.6 dargestellt. Dabei ist das grundsätzlich Registrierungs- und Auswertungsschema weitestgehend übernommen aus dem in Abschnitt 4.1.3 vorgestellten Ablauf. Die Auswertung wurde jedoch nicht nur auf der Daten der radiologischen Bilddaten durchgeführt, sondern auch auf den Videodaten, sodass diese bei der Auswertung miteinander verglichen werden konnten.

Der erste Schritt in dem implementierten Ansatz war die Definition von Pseudo-Landmarken an der äußeren Kante der Phantomstrukturen. Hierfür wurde der erste Frame bei Einstrom des Kontrastmittels in die Phantomstruktur bei minimalen Ausdehnung als Referenzbild gewählt und ein Sobel-Kantenfilter auf diesen Frame angewandt. Die resultierende Kanteninformation der Struktur wurde genutzt, um Pseudo-Landmarken zu generieren. Hierfür wurden ca. 200 zufällige Kantenpunkte ausgewählt; die genaue Anzahl variierte je nach Größe der Struktur in Abhängigkeit der Kantenlänge der betrachteten Struktur. Der zweite Arbeitsschritt umfasste den wesentlichen Schritt zur Schätzung der Strukturverformung unter Verwendung einer nicht-linearen Bildregistrierung: Alle Einzelbilder der betrachteten $2D+t$ Bildfolge wurden auf das ausgewählte Referenzbild registriert. Aufgrund seiner hervorragenden Leistung bei verschiedenen bekannten Registrierungs-aufgaben (Klein et al., 2009; Murphy et al., 2011) wurde das ANTs-Framework (Advanced Normalization

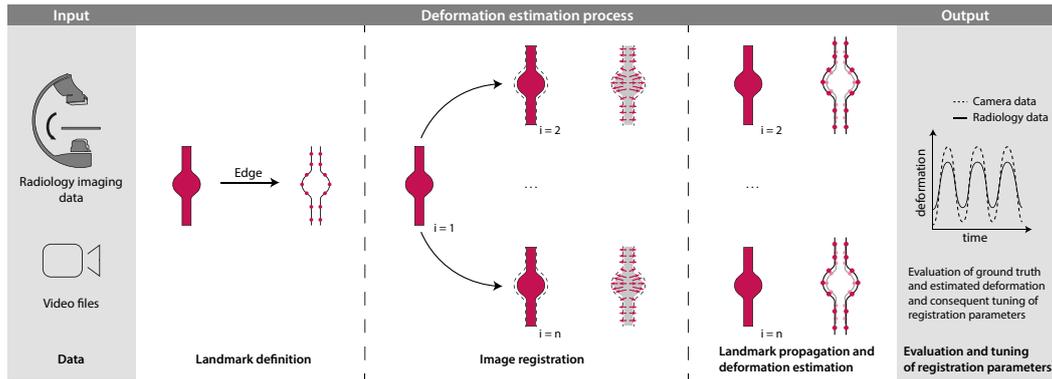


Abbildung 5.6: Ablaufdiagramm für die automatische Deformationsschätzung: Als Eingabe werden Video-Daten und radiologische Bilddaten genutzt. Zunächst werden Landmarken, unter Nutzung der Kanteninformation der Phantomstrukturen, generiert für Frame $i = 1$. Nicht-lineare Bildregistrierung wird daraufhin angewendet, um das Vektorfeld der Verformung relativ zu Frame $i = 1$ zu berechnen. Daraufhin werden die Landmarken mit Hilfe des Vektorfeldes propagiert. Zur Auswertung der Deformationsschätzung werden die Video-Daten als Ground-Truth genutzt, entnommen aus Schetelig et al. (2018a).

Tools, Avants et al. (2009)) zur Registrierung verwendet, wobei ein multiskalen, symmetrisches, diffeomorphes Bildregistrierungssystem mit Mutual Information als Ähnlichkeitsmaß verwendet wurde. Die genauen Registrierungsparameter sind im Anhang C angegeben. Die berechneten Deformationsfelder der Pseudo-Landmarken stellen schließlich die Schätzung der lokalen Wandbewegung in Bezug auf das ausgewählte Referenzbild dar.

Diese Methode zur Abschätzung der Wandverformung wurde sowohl auf die DSA-Daten als auch auf die Video Daten, die als Ground-Truth-Daten fungieren, angewendet. Bei den Video-Daten handelt es sich um RGB-Daten, wobei hier nur der Blau-Kanal für die Deformationsschätzung genutzt wurde, da dieser den höchsten Bildkontrast aufwies und somit am vielversprechendsten für eine zuverlässige Generierung von Ergebnissen war.

5.2.1 Experimente mit originaler DSA-Bildauflösung

Der beschriebene registrierungsbasierte Ansatz zur Abschätzung der Deformation der Phantomstrukturen wurde auf die DSA-Aufnahmen (mit originaler / voller räumlicher Auflösung) der sechs Gefäßstrukturen des CAPUT-Datensatzes angewendet. Um den Einfluss von Registrierungsparametern auf die resultierenden Verformungsdaten weiter zu veranschaulichen, wurden wiederholte Durchläufe mit unterschiedlichen Registrierungsparametern durchgeführt (siehe Anhang C).

Um die Genauigkeit der Deformationsschätzung unter Verwendung der hochauflösenden Videodaten quantitativ zu bestimmen, wurde ein zweistufiges Verfahren durchgeführt: Zunächst wurde die maximale Verformung der Phantomstruktur anhand von manuell platzierten Landmarken bewertet. Hierfür wurde ein Videobild mit

minimaler Strukturverformung ausgewählt und etwa 10–15 Landmarken pro Struktur auf die Kante der Struktur platziert. Entsprechende Landmarken wurden dann im nächsten Videobild bei maximaler Strukturverformung manuell auf die Kante der Struktur gesetzt. Der gemittelte euklidische Abstand der räumlichen Positionen dieser zueinander korrespondierenden Landmarken stellt einen Maßstab für die (maximale) Strukturdeformation dar. Die relativ geringe Anzahl von Landmarken könnte gegebenenfalls mit einer Unsicherheit hinsichtlich der bestimmten Deformation einhergehen. Daher wurden mehrere Messwiederholungen mit verschiedenen Sets von Landmarken durchgeführt. Über alle Experimente hinweg wurden hierbei robuste und konsistente Ergebnisse generiert; entsprechende Landmarken-Sets sind als Bestandteil des CAPUT-Datensatzes bereitgestellt.

Um auch die Dynamik der abgebildeten Deformationsprozesse zu erfassen, wurde nun die beschriebene automatisierte registrierungsbasierte Deformationsschätzung auf die hochauflösenden Videodaten angewendet. Die für die Videodaten beobachteten Landmarkenverschiebungen wurden schließlich mit den für die DSA-Daten geschätzten Strukturverformungen bzw. Landmarkenverschiebungen verglichen.

Tabelle 5.2: Vergleich der automatisch abgeschätzten Deformation auf Basis der voll aufgelösten Videodaten und der Deformationsschätzung auf DSA-Daten mit reduzierter Auflösung.

Räumliche Auflösung	Zeitliche Auflösung				
	25 fps	4 fps	2 fps	1.5 fps	1 fps
0.37×0.37 mm	0.0291	0.0367	0.0603	0.1069	0.1349
0.74×0.74 mm	0.0351	0.0410	0.0638	0.1080	0.1334
1.48×1.48 mm	0.0884	0.0931	0.1107	0.1175	0.1790

5.2.2 Experimente mit reduzierter DSA-Bildauflösung

Um zu untersuchen, ob eine präzise Quantifizierung der geometrischen Verformung der Gefäßwand unter Verwendung der typischen Bildauflösung verschiedener, auch im gegebenen Kontext angewendeter Bildgebungsverfahren (z.B. MRT, CT) möglich ist, wurden die hochauflösenden DSA-Bilddaten räumlich und zeitlich neu gesampled. Im Detail wurden die DSA-Daten auf eine isotrope räumliche Auflösung von 0,37, 0,74 und 1,48 mm/px umgerechnet. Darüber hinaus wurde die ursprüngliche zeitliche Auflösung von 25 fps auf 4 fps, 2 fps und 1,5 fps reduziert, um typische CT-, MRT- und DSA-Literaturwerte abzudecken.

Besonders relevant sind die Abtastfrequenzen um 2 fps. Angesichts des ursprünglichen dynamischen Prozesses, der durch die Frequenz des Ventils mit einer Grundfrequenz von 1 Hz stattfindet, ist zu erwarten, dass um und insbesondere unterhalb dieser Frequenz die Rekonstruktion des Originalsignals nicht mehr zuverlässig ist. In diesem Kontext ist das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem (Oppenheim

und Schafer, 1999) von Relevanz, das besagt, dass die Abtastrate f_{abast} größer als das Doppelte der höchsten Frequenzkomponente f_{max} des Originalsignals sein sollte:

$$f_{abast} > 2f_{max} \quad (5.4)$$

Um die Genauigkeit der Abschätzung der Phantomverformung bei reduzierter DSA-Bildauffösung zu analysieren, wurde eine Struktur mit vergleichsweise großer Verformung (fusiformes Aneurysma, Innendurchmesser des zuführenden Gefäßes: 4 mm) ausgewählt, um die Auswirkungen der reduzierten Auflösung genauer beschreiben zu können. Auf diese Struktur wurden die Registrierungsparameter angewendet, die bei den Experimenten mit originaler Auflösung zu minimalen Fehlern führten.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Quantifizierung der Wandbewegung und Validierung mittels der Ground-Truth-Daten

Die Ergebnisse der automatischen Deformationsschätzung beim Einströmen von Kontrastmittel bei beiden Innendurchmessern des zuführenden Gefäßabschnitts (3 mm, 4 mm) sind in Abbildung 5.7 für die verschiedenen Strukturen (gerades Rohr, sakkuläres Aneurysma, fusiformes Aneurysma) zusammengefasst.

Die Verschiebung (gemittelt über alle gesetzten Landmarken) zwischen minimaler und maximaler Deformation der Strukturen der manuell platzierten Landmarken wird als gestrichelte rote Linie dargestellt. Die kontinuierliche rote Linie zeigt die auf Basis der Registrierungsverfahren berechnete Verschiebung der Landmarken in Bezug auf die minimale Strukturausdehnung, für die hochauflösenden Videodaten. Die auf der Grundlage der DSA-Bilddaten bestimmte Deformationen werden als blaue Linien dargestellt (jede Linie beschreibt die mittlere Verschiebung der Landmarken in Bezug auf das Referenzbild mit minimaler Verformung für einen bestimmten Parametersatz; Konfidenzintervalle stellen den Bereich der Standardabweichung der minimal und maximal geschätzten Deformation für die Parametersätze dar).

Die Abbildung zeigt, dass die in den DSA-Daten geschätzte Strukturverformung für die gewählten Registrierungsparameter den gemessenen Deformationswerten der korrespondierenden Ground-Truth-Daten sehr nahe kommt. Insbesondere Strukturverformungen, die größer als die räumliche Auflösung der DSA-Daten sind, können genau reproduziert werden. Probleme entstehen jedoch, wenn die Verformung in der Größenordnung von oder kleiner als 0,1 mm ist; hierzu können die Ergebnisse für die gerade Röhre und das sakkuläre Aneurysma mit einem Innendurchmesser des zuführenden Gefäßes von 3 mm herangezogen werden: Während der zeitliche Verlauf und die räumliche Ausprägung der Verformung für das sakkuläre Aneurysma

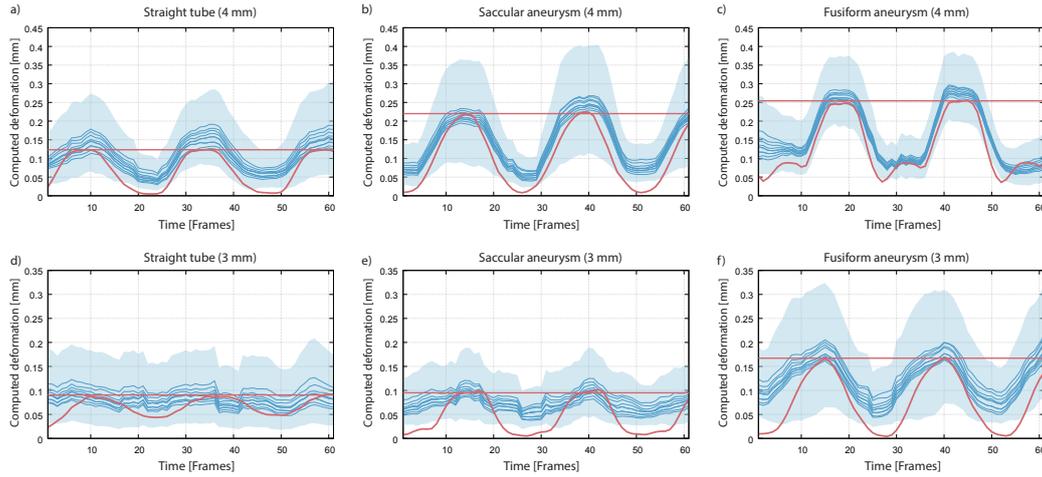


Abbildung 5.7: Ergebnisse der automatischen Bewegungsschätzung der Gefäßwand. Die blauen Linien geben die Ergebnisse der registrierungsbasierten Deformationsschätzung unter Nutzung der DSA-Daten bei originaler Auflösung wider. Die gestrichelte rote Linie zeigt die mittlere Verschiebung zwischen minimaler und maximaler Deformation, basierend auf den in den Video-Daten manuell platzierten Landmarken. Die durchgezogene rote Linie repräsentiert die Deformation, die unter Nutzung des registrierungsbasierten Ansatzes auf Basis der hoch-auflösten Video-Daten erzeugt wurden. (a) Gerade Röhre, Innendurchmesser von 4 mm, (b) sakkuläres Aneurysma, Innendurchmesser des zuführenden Gefäßes = 4 mm, (c) fusiformes Aneurysma, Innendurchmesser des zuführenden Gefäßes = 4 mm, (d) gerade Röhre, Innendurchmesser von 3 mm, (e) sakkuläres Aneurysma, Innendurchmesser des zuführenden Gefäßes = 3 mm, (f) fusiformes Aneurysma, Innendurchmesser des zuführenden Gefäßes = 3 mm, entnommen aus Schetelig et al. (2018a).

noch gut abgelesen werden können, kann die Deformation der geraden Röhre, wie sie anhand der Ground-Truth-Daten (Videodaten) beobachtet wird, in den DSA-Daten nicht mehr genau bestimmt werden. Stattdessen schwanken die geschätzten DSA-Verformungswerte ohne offensichtlichen Bezug zur kontinuierlichen roten Linie um ein konstantes Niveau von 0,08 mm, was mehr oder weniger dem Niveau der gestrichelten roten Linie entspricht. Dies scheint jedoch eine untere Grenze der erkennbaren Verformung im Allgemeinen zu sein (zumindest für den hier angewandten Registrierungsansatz): Hinsichtlich der berechneten minimalen Verformung (Zustand ohne Deformation), zeigt sich – konsistent über alle Strukturen hinweg –, dass die berechneten mittleren Verschiebungen der Landmarken bei ca. 0,08 mm (mit geringfügigen Unterschieden, abhängig von den gewählten Registrierungsparametern) liegt; die erwartete Verformung wäre 0 mm. Dies wiederum deutet darauf hin, dass eine Verformung einer zu untersuchenden Struktur unterhalb dieses Niveaus nicht zuverlässig abgeschätzt werden kann.

Die für alle Strukturen zu beobachtende Streuung der blauen Linien veranschaulicht jedoch eine Abhängigkeit der Genauigkeit der Deformationsschätzung von den gewählten Registrierungsparametern. Dabei ist zu beachten, dass für diese Studie – aufgrund langjähriger Registrierungserfahrung – die Registrierungsparameter bereits so gewählt wurden, dass sie nur einen relativ kleinen Bereich abdecken; für unerfahrene Nutzer könnte der Suchraum für geeignete Parameter weitaus größer

sein. Um den besten Registrierungsparametersatz (im Sinne einer möglichst präzisen Bestimmung der Wandbewegung) zu identifizieren, wurde für jede Struktur die mittlere quadratische Abweichung (engl. Root Mean Square Error, RMSE) zwischen den Ground-Truth-Daten (rote kontinuierliche Linie) und den parameterbezogenen Ergebnissen (d.h. die blauen Linien) berechnet. Die RMSE-Werte, gemittelt über alle Strukturen, sind in Abbildung 5.8 dargestellt. Die horizontale Achse der Abbildung stellt die Gesamtfeldvarianz dar (d.h. einen zentralen Regularisierungsparameter), während der Gradientenschritt (ein Hauptparameter des Optimierungsansatzes) auf der vertikalen Achse dargestellt wird (s. Abschnitt 3.2). Mit Hilfe der Darstellung ist ersichtlich, dass ein Parametersatz, der zu einem minimalen Fehler führt, erfolgreich identifiziert werden konnte (Gradientenschritt 1, gepaart mit einer Gesamtfeldvarianz von 3), was die Anwendung und den Nutzen des CAPUT-Datensatzes zur Optimierung gewählter Registrierungsparameter verdeutlicht. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass hiermit keine optimalen Registrierungsparameter gefunden werden, sondern die präsentierten Ergebnisse vielmehr darauf hindeuten, dass bei Erweiterung des Parameterraums ggf. noch bessere Ergebnisse produziert werden könnten.

5.3.2 Genauigkeit der registrierungsbasierten Bestimmung der Wandbewegung mit Daten geringer(er) räumlicher und zeitlicher Auflösung

Die Ergebnisse der Resultate der Deformationsschätzung mit zeitlich und räumlich geringer aufgelösten DSA-Datensätzen sind in Abbildung 5.9 dargestellt. Die Bestimmung der Deformation wurde unter Anwendung des beschriebenen registrierungsbasierten Ansatzes und unter Verwendung der im vorherigen Abschnitt ermittelten optimalen Parameter (Gradientenschritt: 1, Gesamtfeldvarianz: 3) durchgeführt. Betrachtet man die Daten mit reduzierter räumlicher Auflösung bei voller zeitlicher Auflösung, so kann wie erwartet eine abnehmende Genauigkeit der Deformationsschätzung mit zunehmender Auflösung beobachtet werden. Die Videodaten in voller Auflösung zeigen eine maximale Strukturausdehnung von etwa 0,25 mm (rote Linie) bezogen auf den minimalen Ausdehnungszustand. Dieser Wert kann mit der Auflösung von 0,37 mm/px und 0,74 mm/px noch annähernd extrahiert werden. Bei 1,48 mm/px wird jedoch die maximale Deformation der Struktur auf ca. 0,33 mm geschätzt, was einer 32%igen Überschätzung und damit einer nicht zuverlässigen Schätzung der Verformung entspricht.

Was das zeitliche Resampling betrifft, so führen die Auswertungen der 4 fps und auch teilweise der 2 fps Daten zu einer verhältnismäßig guten Übereinstimmung mit den DSA-Daten bei voller zeitlicher Auflösung. Dennoch können Abweichungen von den Ground-Truth-Daten beobachtet werden. Potentiell höherfrequente Bewegungskomponenten (vermutlich aufgrund von Vibrationen der Phantomstrukturen) werden in Übereinstimmung mit dem Nyquist-Theorem nicht in den Daten wiedergegeben.

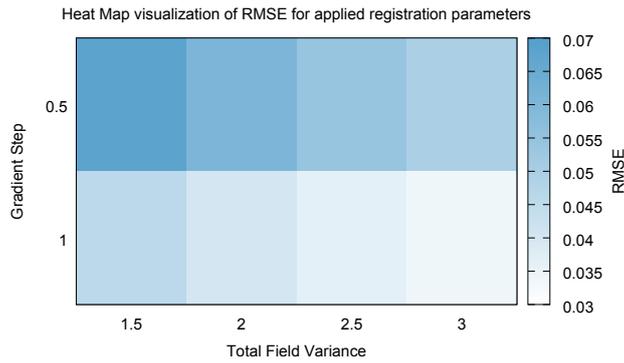


Abbildung 5.8: Übersicht über die Abweichung der abgeschätzten Verformung auf Basis von DSA-Daten von den Ground-Truth Video Daten in Abhängigkeit der Registrierungsparameter (gradient step, total field variance), entnommen aus Schetelig et al. (2018a).

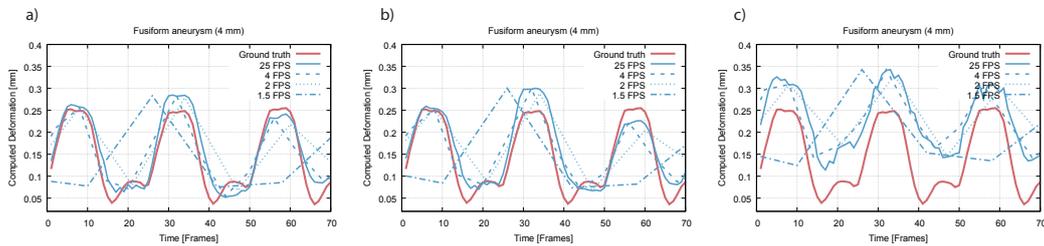


Abbildung 5.9: Ergebnisse der automatischen Bestimmung der Wandverformung in DSA-Daten bei reduzierter räumlicher und zeitlicher Auflösung für das fusiforme Aneurysma mit einem inneren Durchmesser des zuführendes Gefäßes von 4 mm. (a) räumliche Auflösung von $0,37 \times 0,37$ mm; (b) $0,74 \times 0,74$ mm; (c) $1,48 \times 1,48$ mm, entnommen aus Schetelig et al. (2018a).

Ebenfalls in Übereinstimmung mit dem Nyquist-Theorem kann das Originalsignal bei Analyse des 1,5 fps-Datensatzes nicht mehr zuverlässig rekonstruiert werden, was die Zuverlässigkeit der berechneten Ergebnisse erheblich beeinträchtigt.

Diese Beobachtungen werden durch die jeweilige RMSE-Auswertung unterstützt, die in Tabelle 5.2 zusammengefasst ist.

5.4 Diskussion

Der Ursprung dieser Studie war Bedarf und Bedürfnis, ein deformierbares Flussphantom und einen Messaufbau zu entwickeln, die es ermöglichen, Berechnungsansätze zur Bestimmung der Wandbewegung von zerebralen Gefäßen und gefäßähnlichen Struktur zu analysieren. Die hier präsentierten Daten zeigen eine erfolgreiche Implementierung und Datenerfassung.

Der Versuchsaufbau lieferte die Grundlagen, um einen zuverlässigen Ground-Truth- und Benchmark-Datensatz zu generieren, der es ermöglichte, eine registrierungsbasierte Deformationsschätzung zu verfeinern. Die Auswertung der generierten Ergebnisse zeigte, dass die Bestimmung der Wandbewegung mit einem hohen Grad an Genauigkeit möglich ist, sofern geeignete Registrierungsparameter genutzt wer-

den. Es konnte gezeigt werden, dass die gemessene Verformung (und damit die Genauigkeit der Verformungsschätzung) von den gewählten Registrierungsparametern abhängt. Dies veranschaulicht die Notwendigkeit, Ansätze zur Schätzung der Wandbewegung mit entsprechenden Ground-Truth-Datensätzen zu testen, um die Leistungs- und Genauigkeitsgrenzen der jeweiligen Ansätze zu beurteilen. Durch die Freigabe der erfassten Daten (bestehend aus DSA- und Videodaten) als frei zugänglichen Benchmark-Datensatz, können möglicherweise auch andere Arbeitsgruppen, die in dem Bereich der Wandbewegungsschätzung zerebraler Strukturen arbeiten, profitieren und die CAPUT-Daten entsprechend nutzen. Durch das Testen und entsprechendes Anpassen der jeweiligen Ansätze zur Bestimmung der Verformung mit dem CAPUT-Datensatz können Mängel einzelner Algorithmen identifiziert, berücksichtigt und kompensiert werden. Im Gegenzug können hierdurch bewertete Ansätze und Parametereinstellungen, d.h. solche, die in der Lage sind, die geometrische Bewegung der Strukturen im CAPUT-Datensatz zu reproduzieren, als besser geeignet angesehen werden, Wandbewegungen in klinischen Bilddaten zuverlässig wiederzugeben. Daher wird erwartet, dass dieser Datensatz besonders für Gruppen, die in einem klinischen Umfeld arbeiten, interessant ist, da nicht nur die Bewegung der Gefäßwand, sondern auch abgeleitete Informationen wie Fließgeschwindigkeitsprofile oder Wandschubspannungsverteilungen durch den Einsatz sorgfältig ausgewerteter Algorithmen und Parametersätze zuverlässiger geschätzt und mit höherer Genauigkeit interpretiert werden können.

Der zweite Teil der Datenanalyse beschäftigte sich mit der Frage nach der möglichen erreichbaren Genauigkeit der Deformationsschätzung unter Verwendung von Bilddaten mit reduzierter räumlicher und/oder zeitlicher Bildauflösung im Vergleich zum CAPUT-Datensatz (typische Werte für die räumliche Auflösung liegen bei 0,5–0,625 mm/px beim CT, 1–2 mm/px für das MRT und 0,185 mm/px für die Katheterangiographie (Lin und Alessio, 2009)). Bei der Auswertung der Daten mit voller zeitlicher Auflösung bei unterschiedlicher räumlicher Bildauflösung wurde selbst bei einer Auflösung von 1,48 mm/px ein Fehler der geschätzten Wandbewegung von etwa 30% beobachtet. In Anbetracht der Auflösung in Bezug zur sehr geringen aufgetretenen Strukturverformung (ca. 0,25 mm) sind diese Ergebnisse überraschend genau. Basierend auf diesen Ergebnissen scheint eine automatisierte Bestimmung der Wandbewegung auch mit Bildgebungsmodalitäten, die eine geringere räumliche und zeitliche Auflösung als DSA aufweisen, möglich zu sein, wenn hierfür anhand von Ground-Truth-Daten optimierte und verifizierte Methoden verwendet werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der daraus resultierende Fehler nicht ganz unerheblich oder vernachlässigbar ist. Je nach Anwendung (z.B. Abschätzung von Wandspannungen) führen die eingeführten Unsicherheiten und Fehler zu Folgefehlern in den daraus abgeleiteten Größen, was zu inkorrekten Werten und schlimmstenfalls zu falschen Schlussfolgerungen führen kann.

Auch die Ergebnisse der Analyse der Daten mit zeitlich reduzierter Auflösung zeigten eine robuste Leistung des registrierungsbasierten Analyseansatzes. Obwohl die DSA-Framerate erheblich reduziert wurde, konnte die maximale Verformung der Strukturen bei 4 und 2 fps mit ausreichender Genauigkeit ermittelt werden. Die Ergebnisse bei $< 1,5$ fps zeigen erhebliche Schwierigkeiten und heben die Relevanz des Nyquist-Theorems für diese Anwendung hervor. Da die meisten Patienten wahrscheinlich einen höheren Ruhepuls als 60 bpm (üblicherweise in einem Bereich von 60-100 bpm) haben, scheint eine minimale Abtastrate von 4 fps als zielführend (für CT und MRT ist es möglich Bilddaten mit einer zeitlichen Auflösung von 83–135 ms bzw. 20–50 ms aufzunehmen (Lin und Alessio, 2009)).

Bezüglich der gewählten Größe der Phantomstrukturen ist anzumerken, dass sie in Bezug auf *in-vivo* beobachtete Aneurysmen relativ klein ist. Allerdings sind die in dieser Studie adressierten Unsicherheiten der Verformungsschätzgenauigkeit besonders für kleinere Strukturen relevant. Es ist zu erwarten, dass größere Aneurysmen eine stärkere Verformung aufweisen, die wiederum leichter zu quantifizieren ist (siehe Abb. 5.7). Darüber hinaus zeigte eine aktuelle Studie, dass kleine (5–9 mm) und sehr kleine (< 5 mm) Aneurysmen die Mehrheit der aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen verursachen (Bender et al., 2017). Die Untersuchung kleiner Strukturen ist daher nicht nur aus Sicht der Bildverarbeitung sehr interessant (im Sinne einer größeren Herausforderung hinsichtlich der damit verbundenen Unsicherheiten), sondern auch aus klinischer Sicht von besonderem Interesse. So wie auch in der vorangegangenen Studie ist ein weiterer fragwürdiger Aspekt die Verwendung von Wasser als Blutersatz in unserem Messaufbau, da die Viskosität von Blut deutlich höher ist als die von Wasser. Da unsere Studie jedoch keine genauen Strömungsverhältnisse, sondern nur die Verformung der Phantomstrukturen untersucht hat, ist nicht zu erwarten, dass die vereinfachte Nutzung von Wasser einen Einfluss auf die dargestellten Ergebnisse hat.

5.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Benchmark-Datensatz (CAPUT) zur Beurteilung und Feinabstimmung von methodischen Ansätzen für die Quantifizierung der Bewegung von zerebralen Hirngefäßen bzw. der Verformung von Aneurysmen entwickelt und bereitgestellt wurde. Unsere Experimente verdeutlichen, dass eine registrierungsbasierte Quantifizierung der Deformation mit den präsentierten Daten mit einer hohen Genauigkeit möglich ist. Dies gilt ebenso für Bilddaten mit relativ geringer räumlicher und/oder zeitlicher Auflösung. Des Weiteren wurde veranschaulicht, dass Parameter für z.B. registrierungsbasierte Ansätze zur Quantifizierung zerebraler Wandbewegung präzise ausgewählt werden müssen, um tragfähige und genaue Ergebnisse zu erzielen. Dies wiederum ist genau der beabsichtigte Zweck des CAPUT-Datensatzes: eine zuverlässige und transparente Quantifizierung der

zerebralen Wandbewegung in standardmäßigen Bilddatensätzen und die Entwicklung entsprechender standardisierter Methoden voranzutreiben, sodass der Parameter der Wandbewegung als weiterer Einflussfaktor für Entscheidungsabläufe der Behandlung von Aneurysmen entwickelt und integriert werden kann.

Kapitel 6

Studie 3: Verlässlichkeit von CFD-Simulationen im Kontext intrakranieller Aneurysmen

Die folgenden Ausführungen basieren auf Schetelig et al. (2020).

Im Zuge der fortschreitenden Verbreitung starker Rechencluster im wissenschaftlichen und klinischen Umfeld wurde auch im Bereich der Analyse intrakranieller Aneurysmen die Nutzung rechnergestützter Methoden im Rahmen der numerischen Strömungsmechanik (englisch: Computational Fluid Dynamics, CFD) vorangetrieben und etabliert. Wie in Abschnitt 2.2 ausgeführt, genügen aktuell etablierte Faktoren (Größe, Entstehungsort, Form, etc.) nicht aus, um die spezifische Entwicklung von Aneurysmen zu präzisieren. Dementsprechend muss die Methodik zur Bewertung des Risikos eines Aneurysmas verbessert und mehr Erkenntnisse gewonnen werden, die über das hinausgehen, was geometrische Faktoren aufzeigen können. Strömungsmechanische Simulationen könnten in dieser Hinsicht nützlich sein: Der Einsatz von bildbasierten CFD-Simulationen gewinnt immer mehr an Bedeutung – Anfang der 2000er wurden erste Finite-Elemente-Berechnungen im Bereich der fluiddynamischen Analyse intrakranieller Defekte angewendet und wurden seitdem in vielen Studien einbezogen. Es wurde sich die Gewinnung zusätzlicher Informationen und die Bereitstellung eines neuen diagnostischen Werkzeugs erhofft: Metcalfe (2003) sprach von dem „Versprechen der rechnergestützten Strömungssimulation“ und erhoffte sich eine entscheidende Verbesserung für die Entwicklung optimaler Behandlungsverfahren. Trotz dieses enthusiastischen Starts und der zahlreichen Studien, die seither in diesem Forschungsfeld durchgeführt wurden, sind die wesentlichen Parameter, die derzeit für die Entscheidungsfindung verwendet werden, noch immer die zuvor genannten geometrischen Faktoren (Größe, Form und Lage der Aneurysmen) (Sejkorová et al., 2016).

Eine der wichtigsten Errungenschaften früherer CFD-Studien zu intrakraniellen Aneurysmen ist die Assoziation von fluiddynamischen Parametern, insbesondere Wandschubspannung, mit der Ruptur und dem Wachstum von Aneurysmen (Xiang

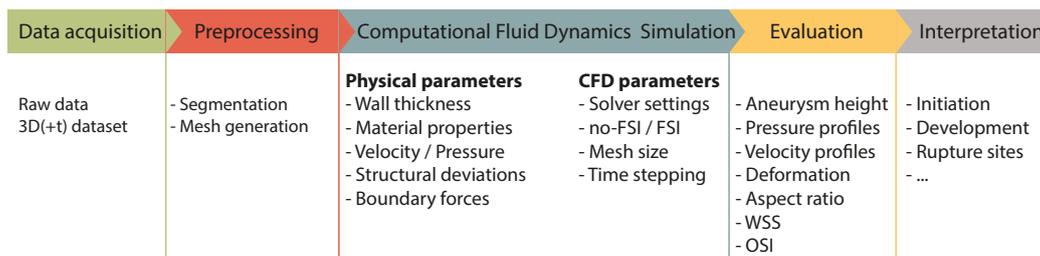


Abbildung 6.1: Ablaufdiagramm eines typisches Schemas für die strömungsmechanische Simulation. Nach der Datenaufnahme werden die Bilddaten vorverarbeitet. Dies beinhaltet eine initiale Segmentierung der Gefäßstrukturen. Die segmentierten Gefäßstrukturen werden in ein CAD-Modell umgewandelt, aus dem wiederum nicht relevante Teile des Gefäßsystems entfernt werden. Auch eventuell auftretende Löcher im generierten Mesh, invertierte Elemente etc. müssen bereinigt werden, damit für die zu untersuchende Gefäßstruktur ein Gitter erzeugt werden kann, was im Weiteren für die Strömungssimulation genutzt wird. Bei der Durchführung der numerischen Strömungssimulation sind typischerweise eine Reihe von Parametern unbekannt, sodass Annahmen getroffen werden müssen. Diese umfassen die Einlassgeschwindigkeit, der vorliegende Druck, mechanische Eigenschaften der Gefäßwände, Dicke der Gefäßwände usw. Auch für die Durchführung der Strömungssimulation selbst müssen Einstellungen hinsichtlich des zeitlichen Auflösung des Lösungsvorganges, Gittergröße etc. getroffen werden. Insbesondere relevant ist auch, ob die Simulation unter Berücksichtigung der Fluid-Struktur-Interaktion (FSI) durchgeführt wird, oder ob eine rigide Gefäßwand angenommen wird. Basierend auf der durchgeführten Strömungssimulation werden Parameter evaluiert, auf deren Basis wiederum Rückschlüsse auf die Entwicklung von Aneurysmen gezogen werden. Grafik entnommen aus Schetelig et al. (2020).

et al., 2011; Castro et al., 2009). Während die Wandschubspannung zweifellos einen Einfluss auf biologische Reaktionen hat, ist der Einfluss des Ausmaßes der Wandschubspannung nicht vollständig geklärt. So wurden sowohl hohe als auch niedrige Wandschubspannungen mit der Entwicklung von Aneurysmen in Verbindung gebracht wurden, sodass kein klarer Konsens darüber besteht, ob dieser Unterschied auf ein fehlerhaftes Studiendesign zurückzuführen ist oder durch die Komplexität der Biologie, Geometrie oder Mechanobiologie der Aneurysmen verursacht wird (s. Abschnitt 2.2.1).

Diese Unklarheit trägt wesentlich dazu bei, dass CFD noch immer hauptsächlich ein wissenschaftliches Werkzeug verbleibt und derzeit keinen Eingang in die medizinische Praxis findet. Abbildung 6.1 zeigt ein typisches Ablaufschema für die Durchführung einer CFD-Studie, das von der Aufnahme von Patientendaten bis zur Extraktion von Hypothesen und Zusammenhängen oder sogar ursächlichen Zusammenhängen reicht: Zunächst muss der Datensatz segmentiert und diskretisiert werden, um CFD-Simulationen durchführen zu können. Für die eigentliche Durchführung von CFD-Simulationen müssen Annahmen und Vereinfachungen getroffen werden: in Bezug auf physikalische Eigenschaften wie Wanddicke, Strömungsgeschwindigkeit, etc. sowie Solver-Einstellungen wie Gitter-Größen, (im Fall einer zeitabhängigen Studie) Zeitschritt, etc. Jeder Teil dieser Vorverarbeitung und Verarbeitung der Daten kann zu Unsicherheiten und Ungenauigkeiten führen: Eine kürzlich veröffentlichte Challenge-Studie (Berg et al., 2018) zeigte, dass bereits in

der Vorverarbeitung der Bilddaten Unsicherheiten auftreten. Die Studie untersuchte die Variabilität von Segmentierungsansätzen in Bezug auf die Morphologie von Aneurysmenstrukturen und zeigte, dass erhebliche Unterschiede und systematische Überschätzungen von Oberflächen auftraten, die wichtige morphologische Merkmale nicht berücksichtigen. Zwischen den Teilnehmern der Studie wurden verhältnismäßig große Unterschiede in Volumen, -größen und -formen bis zu 25% festgestellt. Teile der segmentierten Aneurysmen wurden im Vergleich zu hochauflösenden 2D-Referenzbildern überschätzt (Berg et al., 2018). Dieser Aspekt wurde von Schneiders et al. (2012) und Brinjikji et al. (2009) bestätigt, die eine systematische Überschätzung der Aneurysmen-Halsgrößen in 3DRA-Bildern im Vergleich zu 2D-DSA-Bildern bestätigten und zeigten, dass diese Überschätzung einen relevanten Effekt auf abgeleitete hämodynamische Merkmale hatte. Geers et al. (2009) veröffentlichten eine Studie über die Variabilität in der Schätzung der Strömungsmechanik auf Basis von Daten, die mit der CT-Angiographie und 3D-Rotationsangiographie erhoben wurden und fanden erhebliche Unterschiede in den berechneten Ergebnissen der beiden Bildgebungsverfahren.

Ausgehend von der Bildgebung und der anfänglichen Vorverarbeitung der Daten können auch Unsicherheiten aufgrund der gewählten Solver-Numerik, Gitter- und Zeitschrittauflösung entstehen. Khan et al. (2015) zeigten, dass zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Simulationen notwendig sind, um sicherzustellen, dass die für das Verständnis biologischer Prozesse notwendigen Strömungseigenschaften nicht übersehen werden.

In diesem Kontext sind die Unsicherheiten bezüglich der Prognose des Aneurysmas möglicherweise auch auf die Variation von Geometrie und Eingangs- und Randbedingungen zurückzuführen. Die Definition von Ein- und Auslassgeschwindigkeit oder dem vorliegenden Druckprofil sowie Materialeigenschaften sind besonders relevant für die CFD-Analyse von intrakraniellen Gefäßstrukturen. Gegenwärtig gibt es jedoch keine standardisierte Methode zur Definition von z.B. den Einlass-Randbedingungen. Viele Forscher verwenden analytisch definierte Geschwindigkeitsprofile wie das Womersley-Profil (pulsatiles Flussprofil) (Valencia und Torres, 2017; Sejkorová et al., 2016; Khan et al., 2015; Valen-Sendstad et al., 2018), während andere Arbeitsgruppen klinisch gemessene (meist mit intrakraniellm Doppler-Ultraschall oder Laser-Doppler-Velocimetrie) Strömungsprofile gesunder Probanden (Sharzehee et al., 2018; Ku et al., 1985; Voß et al., 2016; Long et al., 2015) oder durchschnittliche Strömungsprofile von mehreren Probanden (Valencia et al., 2013) verwenden (vergl. Tabelle 6.1). Darüber hinaus variieren die gewählten Einströmgeschwindigkeiten auch sehr stark von 0,2–1,25 m/s (Valencia und Torres, 2017; Long et al., 2015). Ebenso variiert der anliegende Druck von einer allgemein angenommenen relativen Druckdifferenz vom Wert Null (Sejkorová et al., 2016; Voß et al., 2016; Long et al., 2015; Schneiders et al., 2012), konstantem Druck (Razavi et al., 2018) und

Tabelle 6.1: Studien im Bereich der strömungsmechanischen Simulation intrakranieller Aneurysmenstrukturen und implementierte Randbedingungen. Die Studien sind in chronologischer Abfolge gelistet. PC-MR: Phasenkontrast MRT, PD-US: Power Doppler Ultraschall, BC: Boundary condition (Randbedingung).

Author	Inlet profile	Velocity	Outlet
Sun et al. (2019)	flow profile	0.5 – 8.0 ml/s (Ku et al., 1985)	80 – 120 / 100 – 160 mmHg
Voß et al. (2018)	steady-state velocity value	N/A	zero pressure BC
Razavi et al. (2018)	PD-US	0.2 – 0.6 m/s	constant pressure: ≈ 11 mmHg
Sharzbee et al. (2018)	23-year-old subject	0 – 0.7 m/s	23-y/o 10 – 130 mmHg
Seo et al. (2018)	parabolic & Womersley profile	0.5 m/s	N/A
Sasaki et al. (2018)	uniform velocity	0.425 m/s	split between outlets (cross-sectional area)
Valencia und Torres (2017)	Womersley profile	0.2 – 0.75 m/s	1 – 2.4 · 10 ⁴ Pa
Sejkorová et al. (2016)	pulsatile Womersley profile	N/A	zero pressure BC
Nair et al. (2016)	flow profile	Ford et al. (2005)	zero pressure BC
Voß et al. (2016)	MRI profile	N/A	zero pressure BC
Sforza et al. (2015)	PC-MRA profile	≈ 2 -5 ml/s	split between outlets (minimum work)
Cebal et al. (2016)	flow profile	Ford et al. (2005)	N/A
Khan et al. (2015)	Womersley profile	0.37 m/s mean	zero pressure BC
Byrne et al. (2013)	flow profile	Ford et al. (2005)	N/A
Valen-Sendstad und Steinman (2013)	Womersley profile	0.37 m/s mean	N/A
Schneiders et al. (2012)	continuous flow	0.6 m/s	zero pressure BC
Lee et al. (2013)	flow profile	3.89 ml/s (Ford et al., 2005)	80 – 130 / 120 – 170 mmHg
Valencia et al. (2013)	PD-US averaged profile	0 – 0.6 m/s	80 – 120 / 100 – 180 mmHg
Valencia et al. (2008b)	PD-US patient-specific	0.1 – 0.9 m/s	80 – 120 mmHg
Shojima et al. (2004)	PD-US Womersley profile	0.6 – 0.81 m/s	zero pressure BC

pulsierenden Druckänderungen (normalerweise um 80/120 mmHg) (Sun et al., 2019; Lee et al., 2013; Valencia et al., 2013). In Bezug auf die Wanddicke verwenden die meisten Studien eine einheitliche Wanddicke von etwa 0,15–0,3 mm (Sun et al., 2019; Valencia und Torres, 2017; Lee et al., 2013; Isaksen et al., 2008; Torii et al., 2006). Mehrere Studien haben gezeigt, dass Änderungen in der Geometrie und/oder der Wanddicke einen hohen Einfluss auf die fluiddynamischen Eigenschaften zu haben scheinen (Torii et al., 2010; Valencia et al., 2006). Diese Unsicherheit in Bezug auf den Einfluss der Wanddicke (einheitliche Wanddicke vs. patientenspezifische Wanddicke) kann mit aktuellen Entwicklungen begegnet werden, indem die Entnahme von Gefäßstrukturen verstorbener Patienten und die Durchführung strömungstechnischer Studien mit der genau gemessenen Geometrie (Voß et al., 2018) durchgeführt wird.

In diesem Kontext sind auch die in den vorherigen Abschnitten (s. Abschnitte 4 und 5) vorgestellten Methoden zur Bestimmung der Wandverformung relevant. Zum einen könnte die bestimmte Wandverformung dazu genutzt werden, um die Wanddicke abzuschätzen, ohne dass chirurgische Eingriffe durchgeführt werden müssen. Zum anderen können die aus den Bildgebungsdaten gewonnenen Information hinsichtlich der vorliegenden Wandverformung als Randbedingung für die Strömungssimulation genutzt werden kann und somit die Verlässlichkeit der produzierten Ergebnisse verbessern.

6.1 Ziel und Struktur der Studie

Aufgrund der oben genannten Unsicherheiten gibt es drei Ziele für diese Studie: Erstens soll ein Simulationssetup (Einstellungen des Solvers, der zeitlichen und räumlichen Auflösung, etc.) etabliert werden, das die Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse in den folgenden zweiten und dritten Experimenten gewährleistet: Dazu wird unser zuvor vorgestelltes physikalisches Flussphantom (Schetelig et al., 2018b) genutzt, dessen physikalische Randbedingungen (Einströmgeschwindigkeit, Druck, Fluideigenschaften, geometrische Eigenschaften, Verformung, Materialeigenschaften) bekannt sind. Durch die rechnergestützte Simulation unseres experimentellen, physikalischen Flussphantoms können die bekannten und gemessenen Eigenschaften des Flussphantoms mit den Simulationsergebnissen verglichen und damit unser Simulationsaufbau (insbesondere Solver-Einstellungen, gewählte Gitter-Größen usw.) überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse der nachfolgenden Experimente verlässlich sind.

Davon ausgehend sollen im zweiten Experiment die Unsicherheiten untersucht werden, die durch die gewählten Randbedingungen (Einströmgeschwindigkeit, Druck usw.) bei der Berechnungen von Strömungsparametern (z.B. Geschwindigkeit, Wand Schubspannung usw.) entstehen. Die wichtigsten Charakteristika für die strömungsmechanische Berechnung von Aneurysmenstrukturen scheinen neben der Geometrie

und Form des Aneurysmas die Eintrittsgeschwindigkeit, das Druckprofil, die Wanddicke und die Steifigkeit der Festkörperdomäne zu sein. Die Analyse hinsichtlich des Einflusses, den diese Parameter haben, könnte zu wertvollen Erkenntnissen führen: Eine spezifische Frage in diesem Zusammenhang könnte sein, welche Parameter den größten Einfluss auf die berechneten Parameter haben, oder ob Änderungen an einem bestimmten Parameter keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse haben. Besonders interessant ist auch, ob Änderungen der Randbedingungen zu vorhersehbaren Ergebnissen führen und wie sich die berechneten Ergebnisse je nach analysierter Region (z.B. Dom oder Hals) quantitativ unterscheiden. Im Zusammenhang mit der Vorhersage einer Ruptur eines Aneurysmas oder dem Ort der Ruptur stellt sich die Frage, wie robust die berechneten Ergebnisse gegenüber Veränderungen der Randbedingungen sind. Denn Parameter, die nicht robust gegenüber kleinen Änderungen sind, sind für patientenspezifische Auswertungen nicht geeignet, da es immer zu kleinen Abweichungen gegenüber den wahren Randbedingungen kommen kann. Um unsere Ergebnisse so vergleichbar wie möglich mit bereits veröffentlichten Studien zu machen, werden einige patientenspezifische Datensätze als Datenbasis verwendet. Diese Analyse soll einen Hinweis darauf geben, welche Unsicherheiten bei der Fehlschätzung von Randbedingungen entstehen.

Der letzte Teil dieser Studie beschäftigt sich mit den fluiddynamischen Veränderungen von Aneurysmenstrukturen während des Wachstums. Aufgrund der meistens sofort durchgeführten therapeutischen Behandlung der gefundenen Aneurysmen gibt es nur sehr wenige *in-vivo*-Datensätze, die den zeitlichen Verlauf eines Aneurysmas wiedergeben. Daher wird ein prognostizierter Wachstumsprozess von vier Aneurysmen über neun Wachstumsphasen modelliert. Numerische Strömungssimulationen werden auf alle neun Phasen eines jeden Modells durchgeführt und die berechneten Ergebnisse (Geschwindigkeitsprofile, Wandschubspannung usw.) miteinander verglichen, um zu analysieren, wie sich diese Parameter während des Wachstums von Aneurysmen entwickeln.

6.2 Methodik

6.2.1 Evaluation des CFD-Setups mittels des CAPUT Datensatzes

Zur Validierung des rechnergestützten Simulationssetups wurden die Randbedingungen des Versuchsaufbaus (CAPUT, Cerebral Aneurysm Pulsation Testing, siehe Schetelig et al. (2018b)) implementiert, um zu analysieren, wie exakt die berechneten Ergebnisse die physikalisch beobachteten Parameterwerte wiedergeben. Der experimentelle Aufbau (siehe Abb. 6.2) konzentriert sich auf 3D-gedruckte Strukturen, die nach anatomischen Strukturen modelliert sind (siehe Abb. 4.3A für Fotos und 2D-DSA-Bilder der Aneurysmen- und arteriellen Gefäßstrukturen) und sich im Folge der Druckänderungen verformen (für eine ausführliche Beschreibung des experimentellen Aufbaus siehe Abschnitte 4.1.1 und 5.1). Der Aufbau wurde für diese

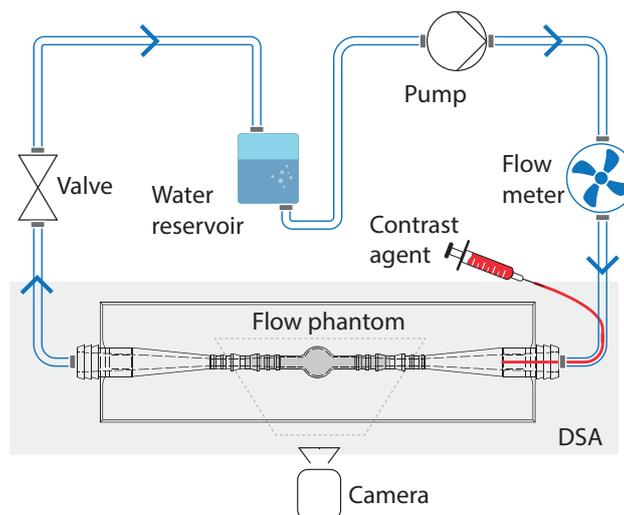


Abbildung 6.2: Übersicht über den experimentellen Aufbau für die Studie zur strömungsmechanischen Simulation. Dabei wurde der bisherige Aufbau (s. Abb. 5.3) durch einen Flussgeschwindigkeitsmesser erweitert, entnommen aus Schetelig et al. (2020).

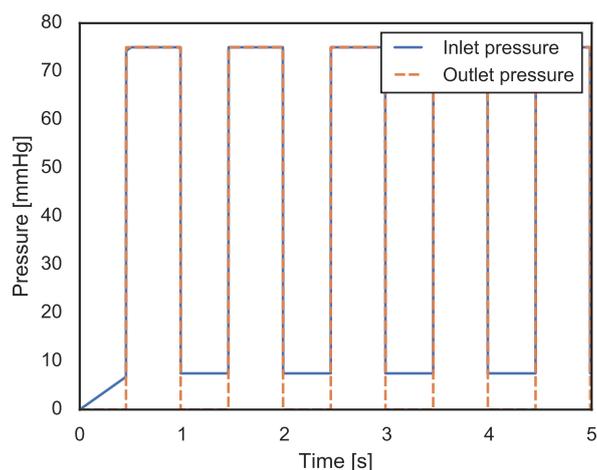


Abbildung 6.3: Randbedingungen für die Simulation des experimentellen Aufbaus, entnommen aus Schetelig et al. (2020).

Studie um einen Geschwindigkeitsmesser erweitert, damit die Strömungsgeschwindigkeit am Einlass gemessen und als Randbedingung für die Strömungssimulation genutzt werden konnte. Somit konnte das bereits vorhandene Wissen über den Versuchsaufbau und die vorliegenden Randbedingungen genutzt werden, um eine rechnergestützte Simulation zu erstellen, die dem physikalischen Messaufbau sehr ähnlich ist und dadurch die Genauigkeit des rechnerischen Aufbaus zu überprüfen. Da die Strukturverformung von den Randbedingungen der Strömungssimulation abhängig ist, eignet sich die gemessene Verformung der Phantomstrukturen sehr gut als Ground-Truth zur Validierung der Strömungssimulation.

6.2.1.1 Randbedingungen

Das für den Simulationsaufbau verwendete a priori Wissen besteht aus den Geschwindigkeits- bzw. Druckwerten am Einlass und Auslass, den Materialeigenschaften, der Geometrie (einschließlich Wanddicke) und der gemessenen Gefäßwandverformung. Um das Öffnen und Schließen des Ventils zu simulieren, wurde ein Druckprofil am Ein- und Ausgang definiert (siehe Abb. 6.3). Aufgrund der mechanischen Beschaffenheit des eingebauten Ventils des Flussphantoms und dem Wunsch, die physikalischen Eigenschaften so genau wie möglich nachzubilden, wurde eine geglättete Rechteckfunktion zur Modellierung der Druckwelle verwendet. Abhängig von den vorgenommenen Druckeinstellungen der Pumpe wurden unterschiedliche Druckwerte am Ein- und Ausgang für die jeweiligen Phantomstrukturen definiert, was zu der Ausprägung von Geschwindigkeitsprofilen führte, die zusätzlich zu den hauptsächlich gemessenen Strukturverformungen mit den Messungen des Durchflussmessers verglichen werden konnten. Um eine voll ausgebildete Poiseuille-Strömung (Strömung eines laminaren, Newtonschen Fluids, wobei sich durch die Reibungskräfte ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil ausprägt) zu gewährleisten, wurden die Phantomstrukturen am Ein- und Ausgang für die Simulation um einige Zentimeter verlängert. Als Flüssigkeit im Flüssigkeitskreislauf wurde Wasser genutzt, was daher als inkompressible Newtonsche Flüssigkeit mit konstanter Viskosität modelliert werden konnte (s. Abschnitte 3.3.2 und 3.3.3). Als Material für die Strukturen des Flussphantoms wurde in der Simulation das physisch vorhandene Phantom nachgebaut: Es wurde ein Polymer mit einer Wandstärke von 0,3 mm verwendet, dessen Material mit einem linearen elastischen Material modelliert wurden. Die entsprechenden Materialeigenschaften sind ein Young-Modul von $E = 3 \text{ MPa}$ mit einer Dichte von $\rho = 1200 \text{ kg/m}^3$ und einem Poisson-Verhältnis von $\mu = 0,49$ (Stratasys Ltd, 2016). Die Flüssigkeit (Wasser), die die Phantomstrukturen umgibt und der daraus resultierende Druck wurde ebenfalls in der Simulation berücksichtigt, um einen präzisen Simulationsaufbau zu gewährleisten.

6.2.1.2 Numerische Strömungssimulation

Alle Finite-Elemente-Berechnungen dieses und aller nachfolgenden Experimente wurden mit COMSOL Multiphysics (Version 5.4) auf einer Workstation mit zwei 4-Kern Intel Xeon Gold Prozessoren (3,6 GHz) durchgeführt. Um die Elastizität der Strukturen, die daraus resultierende Verformung und die Wechselwirkung mit der vorliegenden Strömungssituation zu berücksichtigen, wurde die Fluid-Struktur-Interaktion (FSI) mit einem vollständig gekoppelten Ansatz implementiert (s. Abschnitt 3.3.1).

Dass die Berücksichtigung der Fluid-Struktur Interaktion notwendig ist, wird aus Abbildung 6.4 ersichtlich. Hier sind Simulationsergebnisse für eine Struktur dargestellt, die einmal ohne (no-FSI) und einmal mit (FSI) Berücksichtigung der Fluid-Struktur Interaktion simuliert wurde. Aus den Ergebnissen wird schnell deut-

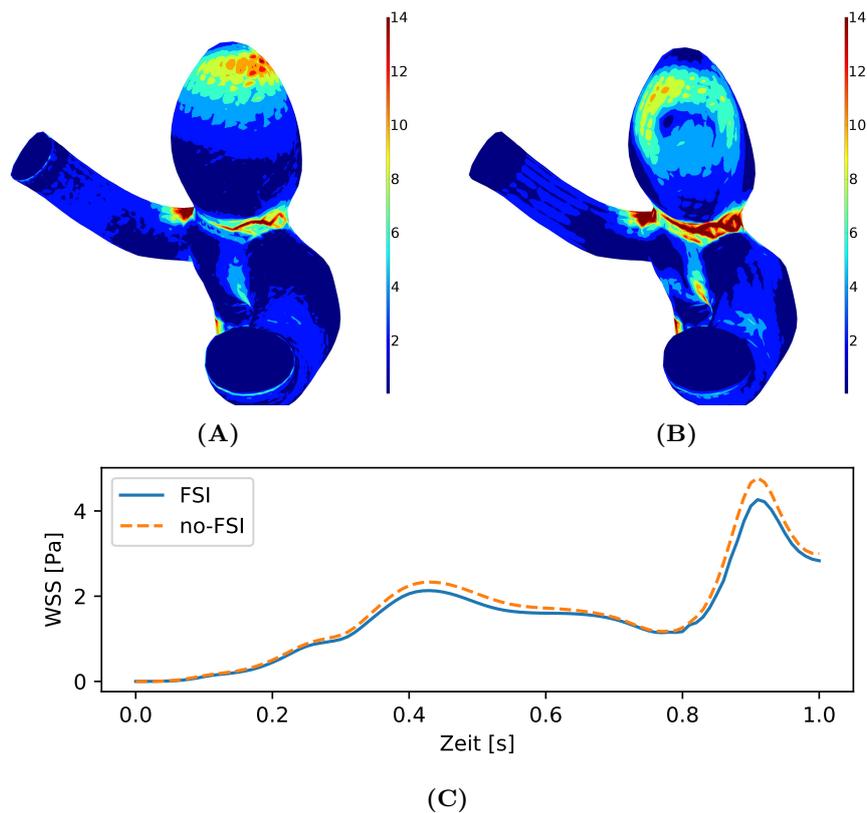


Abbildung 6.4: Vergleich von Fluid-Struktur Interaktionssimulationen vs. rigide (keine FSI) Simulationen. (A) Verteilung der Wandschubspannung der Simulation mit Fluid-Struktur-Interaktion, (B) Verteilung der Wandschubspannung der Simulation ohne Fluid-Struktur-Interaktion, (C) Vergleich des zeitlichen Mittelwertes der Wandschubspannungen beider Simulationen in der Aneurysmenstruktur.

lich, dass sich die qualitativen Verteilungen der hier aufgetragenen Wandschubspannung (s. Abb. 6.4(A), 6.4(B)), insbesondere in der Aneurysmenstruktur, deutlich voneinander unterscheiden. Darüber hinaus zeigt Abbildung 6.4(C), in der die mittleren Wandschubspannungen über die Zeit aufgetragen sind, dass die Simulation ohne Berücksichtigung der Fluid-Struktur Interaktion die Wandschubspannung quantitativ überschätzt. Diese Ergebnisse decken sich mit entsprechenden Studien, die diesen Zusammenhang ebenfalls untersucht haben (s. z.B. Valencia et al. (2012)) und unterstreichen, dass eine Simulation unter Berücksichtigung der Fluid-Struktur Interaktion im gegebenen Kontext notwendig ist.

Um die voneinander abhängigen physikalischen Probleme zu lösen, wurde ein segregierter Ansatz gewählt, d.h., die Gleichungen für die verschiedenen physikalischen Probleme (Strömungsmechanik und Strukturmechanik) werden unabhängig voneinander und nicht gleichzeitig gelöst, da dies zu einem höheren Speicherverbrauch führen würde (s. Abschnitt 3.3.1). Ein wichtiges Kriterium für eine gut durchgeführte Simulation ist, dass die produzierten Ergebnisse nicht von der gewählten Gittergröße abhängig sind. Um die Unabhängigkeit der produzierten Ergebnisse von dem genutzten Gitter nachzuweisen, wurde eine Gitterkonvergenzstudie (mit Wand-

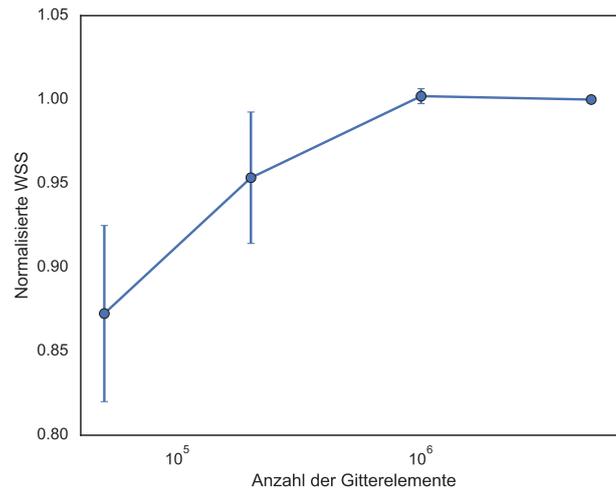


Abbildung 6.5: Beispielhaftes Ergebnis einer Gitter-Konvergenz Studie

bewegung und Wandschubspannung als Parameter) durchgeführt: Hierfür wurden Gitter mit zunehmend feinerer räumlicher Auflösung generiert, bis die ausgewerteten Parameter (Wandbewegung, Wandschubspannung) konvergierten (s. Abb. 6.5). Für die in der aktuellen Studie genutzten Strukturen konvergierten die Ergebnisse in einer Größenordnung von ca. $1 \cdot 10^6$ Gitter-Elementen mit einer maximalen Länge des Kantennetzes von $\approx 0,1$ mm. Die Zeitschrittauflösung wurde gemäß der Courant-Friedrichs-Lewy-Bedingung auf $1 \cdot 10^{-3}$ gesetzt, die als notwendige Bedingung für die Stabilität numerischer Modelle verwendet wird. Die Zeitschrittauflösung entspricht damit typischen Werten, die in andere Studien verwendet wurden (Khan et al., 2015; Valencia et al., 2012). Um verlässliche Ergebnisse zu erzielen und sicherzustellen, dass transiente Effekte, die im Anfangsstadium der Simulation auftreten können, die berechneten Ergebnisse nicht beeinflussen, wurden zwei Herzzyklen simuliert. Die vorgestellten und analysierten Ergebnisse beziehen sich im Folgenden nur auf den letzten Zyklus.

6.2.2 Parameterstudie auf Basis patientenspezifischer Geometrien

Um den Einfluss fehlgeschätzter Randbedingungen auf berechnete strömungsmechanische Parameter zu untersuchen, wurde eine Parameterstudie implementiert. Für diesen Teil der Studie wurden drei patientenspezifische Datensätze von nicht-ruptierten zerebralen Aneurysmen verwendet, die am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgenommen wurden. Die patientenspezifischen DSA-Datensätze wurden mit einem Philips AlluraXper FD 20/20 mit einer Bildrate von 30 Bildern/Sekunde erhoben. Eine 220° -Drehung um das Zentrum wurde innerhalb eines Zeitraums von 5s durchgeführt. Für die Rekonstruktion wurde ein Weichteilgewebe-Kernel mit einer isotropen Voxelgröße verwendet.

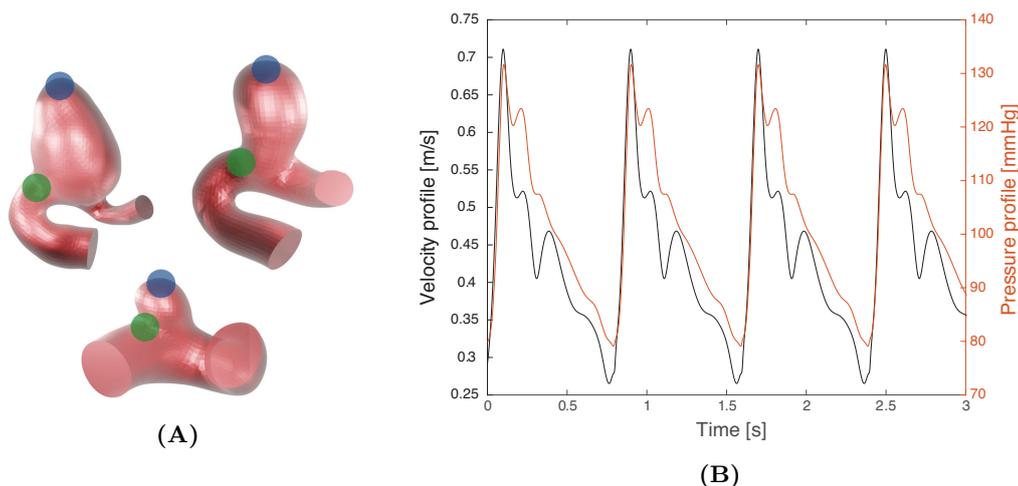


Abbildung 6.6: Aneurysmenstrukturen und Randbedingungen für die strömungsmechanische Simulation. (A) patientenspezifische Aneurysmenstrukturen, (B) Randbedingungen (Geschwindigkeit und Druck) für Einlass bzw. Auslass.

6.2.2.1 Vorverarbeitung der Daten

Nach der Anonymisierung der Bilddatensätze wurden die Gefäßstrukturen der DSA-Datensätze mit einem Region-Growing-Algorithmus extrahiert (der Saatpunkt wurde in den arteriellen Gefäßen in der Nähe des Aneurysmas platziert). Verzweigungen und Strukturen, die für das Aneurysma und das umgebende Gefäßsystem nicht relevant waren, wurden entfernt. Die segmentierte äußere Gefäßstruktur wurde invertiert, um die Fluiddomäne der Gefäßstrukturen zu produzieren. Für die Strukturen wurden mit Blender (Version 2.8, Blender Foundation, Amsterdam, Niederlande) ein neues Gitter generiert. Der Ein- und Auslass der Aneurysmen wurde durchtrennt, damit eine glatte, gerade Kante entsteht, die wiederum verlängert wurde, um Gefäßabschnitte zu schaffen, die eine volle Ausbildung der Strömung ermöglichen. Schließlich wurde die Gefäßwand bzw. die Festkörperdomäne der Aneurysmenstrukturen durch Hinzufügen einer konstanten Dicke von 0,3 mm zur Oberfläche des Gitters erzeugt. Für diesen Teil der Studie wurden drei verschiedene Aneurysmenmodelle generiert (siehe Abb. 6.6A), die sich in Größe und Form unterscheiden. Hierbei handelt es sich um zwei sakkuläre Aneurysmen in verschiedenen Größen sowie ein Aneurysma, in das der Flüssigkeitsstrahl direkt einfließt.

6.2.2.2 Randbedingungen

In Übernahme der Methodik aus Abschnitt 6.2.2 wurde die vorliegende Strömungssituation durch die Navier-Stokes-Gleichungen bzw. die Massen- und Impulserhaltung unter Annahme einer laminaren, inkompressiblen Newtonschen Fluidströmung (Shojima et al., 2004) (s. Abschnitt 3.3) mit einer konstanten dynamischen Viskosität von 0,0035 Pas und einer Dichte des Fluids von $1050 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ modelliert. Die Annahme eines Newtonschen Fluids wurde getroffen, da die Änderung der Scherrate des Blutes nur in kleineren Blutgefäßen (Durchmesser kleiner als 0,1 mm (Shin et al., 2018; Chien et al., 1966)) relevant ist, in denen die Blutgeschwindigkeiten und damit

die Scherraten niedrig sind. In Regionen mit höheren Scherraten ($\approx 10^2 - 10^3 \frac{1}{s}$) erreicht das Blut seine maximale Viskosität, was als Viskosität für die Newtonsche Flüssigkeit gewählt werden kann (s. Abschnitt 3.3.3).

Ein pulsierendes Geschwindigkeits- und Druckprofil (übernommen von Ford et al. (2005)) wurde am Einlass bzw. Auslass (s. Abb. 6.6B) für einen Zeitraum von 1,6 s, d.h. zwei Herzzyklen, definiert. Die Geschwindigkeit für den Basisfall lag im Bereich von 0,3–0,7 m/s, während der Druck im Bereich von 80–120 mmHg lag. Für die Strömungssimulation wurde eine Haftbedingung definiert (engl. no-slip condition), die besagt, dass die Relativgeschwindigkeit tangential an einer angrenzenden, festen Oberfläche einer reibungsbehafteten Strömung einen Wert von Null hat. Die Festkörperdomäne wurde als linear elastischer (E-Modul = 2 MPa), deformierender und isotroper, homogener Festkörper (Dichte = $1150 \frac{kg}{m^3}$, Poissonzahl = 0,45) modelliert. Die Bewegung des Einlasses und des Auslasses wurden durch die Definition eines Festlagers, das keine Verschiebung und keine Rotation erlaubt, eingeschränkt.

Tabelle 6.2: Physikalische Eigenschaften und Randbedingungen für die Parameterstudie. Fett geschriebene Werte weisen auf die Parametervariation für die jeweilige Simulation hin. Die einzelnen Variation der Parameter werden zur leichteren Referenzierung durch Abkürzungen gekennzeichnet. Dabei werden folgende Abkürzungen genutzt: B (Basis-Fall), v_- (reduzierte Einlassgeschwindigkeit), v_+ (erhöhte Einlassgeschwindigkeit), E_- (reduzierte Elastizität der Gefäßwand), E_+ (erhöhte Elastizität der Gefäßwand), p_- (verringertes Druck), p_+ (erhöhter Druck), W_- (verringerte Wanddicke), W_+ (erhöhte Wanddicke).

Sim.	Form	Abkürzung	Geschw. ¹	E-Modul	Druck ¹	Wanddicke
1	Model 1	B	0.7 m/s	2 MPa	120 mmHg	0.3 mm
2	Model 1	v_-	0.5 m/s	2 MPa	120 mmHg	0.3 mm
3	Model 1	v_+	0.9 m/s	2 MPa	120 mmHg	0.3 mm
4	Model 1	E_-	0.7 m/s	1 MPa	120 mmHg	0.3 mm
5	Model 1	E_+	0.7 m/s	3 MPa	120 mmHg	0.3 mm
6	Model 1	p_-	0.7 m/s	2 MPa	84 mmHg	0.3 mm
7	Model 1	p_+	0.7 m/s	2 MPa	156 mmHg	0.3 mm
8	Model 1	W_-	0.7 m/s	2 MPa	120 mmHg	0.2 mm
9	Model 1	W_+	0.7 m/s	2 MPa	120 mmHg	0.4 mm
1	Model 2

¹Geschwindigkeits- und Druckwerte beziehen sich auf Maximalwerte bei der Systole.

6.2.2.3 Aufbau der Parameterstudie

Diese Studie ist als Parameterstudie aufgebaut, wobei ein Fall als Basisfall mit einem Satz von Randbedingungen definiert ist und andere Fälle in Abweichung zu diesem Basisfall berechnet werden (siehe Tabelle 6.2). Der Basisfall wird mit den zuvor genannten Randbedingungen, insbesondere der Eintrittsgeschwindigkeit, dem Druck, der Wanddicke und der Wandsteifigkeit, definiert. Diese Parameter wurden für die Variation innerhalb der Parameterstudie gewählt, da sie für die grundlegende Formulierung des fluidodynamischen Simulationsproblems von zentraler Bedeutung sind. Um zu untersuchen, wie diese Randbedingungen die Berechnungsergebnisse

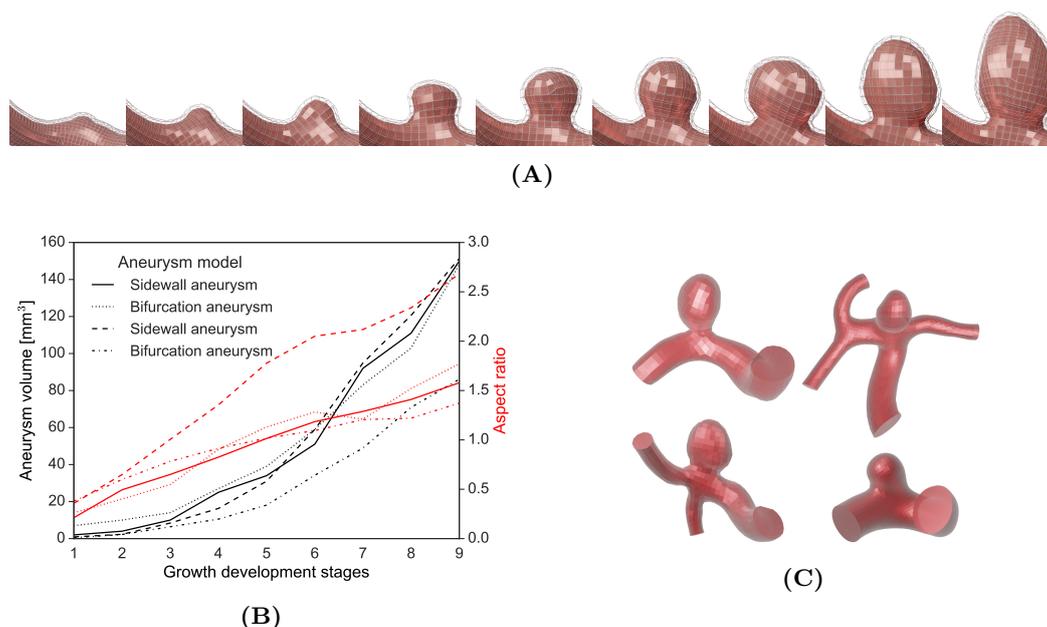


Abbildung 6.7: Übersicht und Beschreibung der genutzten Datensätze. A) Beispielhafte Skalierung eines Datensatzes, B) Übersicht über die skalierten Originaldatensätze, C) Beschreibung aller Phantomstrukturen hinsichtlich Volumen und Verhältnis zwischen Größe des Aneurysmas (Abstand Hals zu Dom) und Breite des Aneurysmenhalses (Aspektverhältnis), entnommen aus Schetelig et al. (2020).

beeinflussen, wurden sie in einem physiologisch plausiblen Parameterbereich und in Anlehnung an bereits durchgeführte Studien (s. Sun et al. (2019); Razavi et al. (2018); Sharzehee et al. (2018); Seo et al. (2018); Sasaki et al. (2018); Valencia und Torres (2017); Long et al. (2015); Shojima et al. (2004); Schneiders et al. (2012); Valencia et al. (2008a)) modifiziert. Jeder Parameter (Geschwindigkeit, Wanddicke, etc.) hat drei Werte: einen Basisfall, der auf physiologischen Parametern gesunder Probanden bzw. den in der Literatur am häufigsten verwendeten Werten und zwei Variationen basiert – einen Wert unterhalb und einen oberhalb des Basisfalls. Für diese Studie wird jeder Parameter einzeln geändert, d.h. alle Parameter werden auf den Grundzustand (Basisfall) gesetzt, mit Ausnahme des jeweils untersuchten Parameters, was zu neun Einzelstudien für jedes Modell führt (siehe Tabelle 6.2).

6.2.3 Analyse von Parameteränderungen bei simulierter zeitlicher Aneurysmenentwicklung

Im letzten Teil der Untersuchung sollen die zeitlichen und geometrischen Änderungen der fluiddynamischen Eigenschaften betrachtet werden, die während des Wachstums von Aneurysmen auftreten. Es gibt nur eine sehr geringe Anzahl von *in-vivo*-Datensätzen, die es ermöglichen würden, eine Analyse hinsichtlich der sich ändernden hämodynamischen Parameter während des Wachstums von Aneurysmen durchzuführen. Aus diesem Grund wurde auf Basis mehrerer patientenspezifischer Datensätze ein zu erwartendes Wachstum der Aneurysmen generiert. Ein exemplarischer Datensatz ist in Abb. 6.7A abgebildet. Vier nicht-ruptierte Aneurysmen

(zwei sakkuläre Aneurysmen, zwei Bifurkations-Aneurysmen) wurden ausgewählt und für diesen Abschnitt der Studie vorbereitet. Der bildgebende Prozess und die Vorverarbeitung der Originalbilddaten ist im Methodenteil des vorherigen Abschnitts beschrieben (siehe Abschnitt 6.2.2).

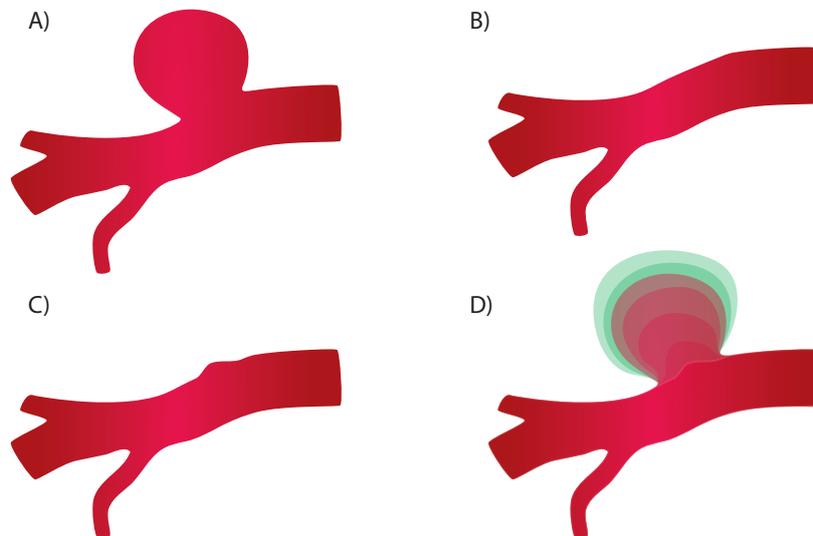


Abbildung 6.8: Schematischer Ablauf der Erstellung von Aneurysmenwachstums-Phasen. A) Originaldatensatz mit Aneurysmenstruktur. B) Die Aneurysmenstruktur wird entfernt, sodass nur noch das Trägergefäß übrig bleibt. C) Basierend auf dem Trägergefäß wird eine Ausstülpung am Ursprungsort des ehemaligen Aneurysmas platziert. D) Von der Ausstülpung ausgehend wird die Aneurysmenstruktur langsam skaliert, bis der Ursprungszustand des Originaldatensatzes wieder erreicht ist (rote Skalierungen). Von diesem Originalzustand werden einige weitere Wachstumszustände generiert (grüne Skalierungen).

6.2.3.1 Erzeugung der Modelle

Nach der ersten Vorverarbeitung der Bilddaten wurden neun Varianten von den Aneurysmenmodellen generiert, die unterschiedliche Wachstumsphasen repräsentieren sollen (für eine schematische Übersicht des Erstellungsprozesses s. Abb. 6.8). Für die Erstellung der verschiedenen Modelle wurde in einem ersten Schritt die eigentliche Erweiterung der Gefäßstruktur (die Aneurysmenstruktur) vollständig entfernt, sodass nur noch das gesunde arterielle Trägergefäß übrig blieb. Ausgehend hiervon wurde eine kleine Ausstülpung auf den ursprünglichen Entstehungsort des Aneurysmas (erster Zustand) platziert, allmählich erweitert und über neun Wachstumsphasen skaliert. Der Skalierungsprozess ist dabei in zwei Abschnitte einzuteilen. In dem ersten Abschnitt wurde ausgehend von der neu-platzierten Ausstülpung die Aneurysmenstruktur über die ersten Entwicklungsphasen so skaliert, dass als Zwischenschritt wieder die ursprüngliche Aneurysmenstruktur generiert wurde. Ausgehend von diesem Ursprungszustand wurde die Aneurysmenstruktur dann in der zweiten Phase des Skalierungsprozesses über den Ursprungszustand hinaus skaliert. Grundsätzliche Kriterien für den Skalierungsprozess waren also die Geometrie der

ursprünglichen Aneurysmenstruktur und zudem andere vorliegende Aneurysmen-Datensätze in verschiedenen Größen, die als Vorlage für mögliche Aneurysmenformen dienten. Bei der Umgestaltung der Strukturen wurde darauf geachtet, die morphologischen Merkmale konstant zu halten bzw. von einer Phase plausibel in die nächste überzuleiten. Die generierten Geometrien wurden von medizinischen Experten auf Plausibilität überprüft. Das Volumen und das Aspektverhältnis (Dom-Hals-Ratio) der erstellten Modelle sind in Abbildung 6.7B dargestellt.

Während der Generierung der Modelle blieb das Trägergefäß völlig unverändert – Anpassungen wurden nur am Aneurysma-Sack und am Hals selbst vorgenommen. Die ausgewerteten Parameter werden daher nicht durch eine veränderte Gefäßgeometrie vor oder hinter dem Aneurysma beeinflusst. Eine Übersicht über alle ursprünglichen Aneurysmenstrukturen ist in Abbildung 6.7C dargestellt.

6.2.3.2 Randbedingungen

Die Randbedingungen und Parameterwerte wurden aus dem vorherigen Experiment (s. Abschnitt 6.2.2.2) übernommen.

6.3 Ergebnisse und Diskussion

6.3.1 Ergebnisse der Evaluation des CFD-Setups

Die Ergebnisse der Validierung des Simulationssetups werden in Abbildung 6.9 zusammengefasst. Dabei werden die mittels des experimentellen Flussphantoms gemessenen und mittels der rekonstruierten Strömungssimulation simulierten Ergebnisse dargestellt. Die Verformung der Strukturen wurde in dieser Darstellung als Ground-Truth verwendet. Die Berechnungsergebnisse entsprechen den Messergebnissen in Bezug auf das Ausmaß der Verformung verhältnismäßig gut. Bei den experimentell gemessenen Daten beziehen sich die dargestellten Werte auf die Bewegung der platzierten Landmarken in der ROI, d.h. dem Aneurysma-Sack. Da nur ein Video – und damit aus technischer Sicht ein 2D+t Datensatz – zur Verfügung stand, beziehen sich die Ergebnisse nur auf die Projektion der gesamten Geometrie. Im Gegensatz dazu beinhalten die berechneten Ergebnisse die gesamte 3D-Oberflächengeometrie des Aneurysma-Sacks. Die Abweichungen zwischen den beiden Datensätzen liegen unter 10^{-2} mm, was ein akzeptables Ergebnis (in Hinsicht des Fehlers im Verhältnis zu den erwähnten Unsicherheiten sowie relativ zu der auftretenden Deformation der Wandstruktur) ist, wenn man bedenkt, dass idealisierte Geometrien für das Simulationssetup verwendet wurden und kleinere geometrische Abweichungen, die im Zuge des jeweiligen individuellen, physikalischen Experiments auftreten, nicht berücksichtigt wurden.

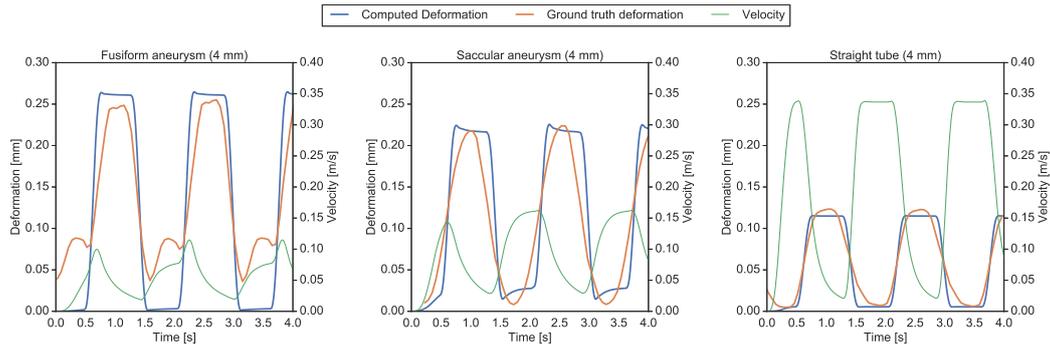


Abbildung 6.9: Ergebnisse der Validierung des Simulationssetups unter Nutzung experimenteller Flussphantom-Strukturen als Ground-Truth. Dargestellt sind die Ergebnisse für das fusiforme und sakkuläre Aneurysma sowie die gerade Röhre, entnommen aus Schetelig et al. (2020).

Unterschiede zwischen den Ergebnissen sind im Anstieg und Abfall der Verformung sichtbar. Dies ist auf die gewählten Randbedingungen am Ein- und Ausgang von Geschwindigkeit und Druck zurückzuführen. Die angenommene geglättete Rechteckfunktion der Randbedingungen wurde nach der idealisierten mechanischen Wirkung des Ventils modelliert, was zur Folge hatte, dass die Steigung der Kurve relativ steil gewählt wurde (siehe Abb. 6.3). Die Trägheit des Flüssigkeitskreislaufs führt jedoch zu einer geringeren Steigung zu Beginn und Ende der Verformung.

An dieser Stelle ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Verwendung der Wandbewegung als Ground-Truth Parameter seine Grenzen hat. Die geometrische Verformung ist ein Resultat mehrerer Faktoren: Druck, Wanddicke, Geometrie usw. Daher bezieht sich die Übereinstimmung von berechneten und gemessenen Werten technisch nur auf die Summe aller beteiligten Einflüsse. Die Besonderheiten von vorliegenden Strömungscharakteristika und spezifischen Stromlinienmustern könnten immer noch fehlerhaft sein. Dies gilt allerdings auch für die bisher veröffentlichten Studien im Bereich der rechnergestützten Simulation, da die Bildgebung von Blutgefäßen nur sehr begrenzte Daten liefert, die geeignet wären, die Glaubwürdigkeit und Verlässlichkeit von simulierten Ergebnissen zu bestätigen. Zuvor durchgeführte strömungstechnische Studien stützen sich daher auf die Validität der verwendeten Solver/Gitter-Einstellungen, etc. und die Plausibilität der angewandten Randbedingungen. Aufgrund der Einschränkung der derzeit verwendeten bildgebenden Verfahren sind Überprüfungen der Validität mit Hilfe von Ground-Truth-Daten nach aktuellem Kenntnisstand nicht durchgeführt worden. Diese Studie stellt einen ersten Schritt dar, um die Genauigkeit der erzielten Ergebnisse zu testen und soweit wie möglich zu validieren. Da unsere gewählten Solver-Einstellungen, Gitter-Größen usw. den gängigen Standards entsprechen (s. z.B. Khan et al. (2015)) und das Ausmaß der Verformung den Messwerten mit hoher Genauigkeit entspricht, bestärken unsere Ground Truth-Experimente das Vertrauen in das Simulationssetup für die weiteren Studienteile.

6.3.2 Ergebnisse der Parameterstudie

6.3.2.1 Qualitative Ergebnisse

Die qualitativen Ergebnisse der Parameterstudie der patientenspezifischen Geometrien sind in Abbildung 6.10 dargestellt. Die Verteilungen für Geschwindigkeit, Wandbewegung, Spannung (von Mises Spannung, hierbei handelt es sich um eine Vergleichsspannung, die einen mehrachsigen Spannungszustand in einer fiktiven, einachsigen Spannung darstellt) und Wandschubspannung werden von oben nach unten dargestellt. Von links nach rechts werden die jeweiligen Parametervariationen (B , v_- , v_+ , p_- , etc.) aufgetragen. Die dargestellten Abbildungen der Ergebnisse der jeweiligen Parametervariation beziehen sich auf die Strömungssituation zum Zeitpunkt der Systole ($t = 0,9$ s), an dem die Daten exemplarisch visualisiert werden. Um die Interpretation der dargestellten Verteilungen in dieser und der folgenden Abbildungen zu erleichtern und konsistenter zu gestalten, werden die berechneten Werte auf der ursprünglichen (nicht verformten) Modellgeometrie angezeigt. Andernfalls würden die dargestellten Strukturen der Aneurysmen leicht in der Form variieren und somit die Vergleichbarkeit der Abbildungen beeinträchtigen. Um dies zu vermeiden, wird die geometrische Transformation der Struktur zwischen dem Ausgangszustand bei $t = 0$ s und der Systole bei $t = 0,9$ s auf die berechneten volumetrischen Verteilungen angewendet, sodass die Ergebnisse interpretiert werden können, ohne, dass die Auswirkungen der Wandverformung diese optisch beeinträchtigen. Diese Transformation wurde auch für die folgenden quantitativen Ergebnisse in Abbildung 6.11 durchgeführt, um sicherzustellen, dass für jede Simulation die gleichen Regionen ausgewertet wurden.

Ausgehend von den dargestellten Ergebnissen scheint die Variation der Randbedingungen keinen wesentlichen Einfluss auf die qualitativen (in Bezug auf die Veränderungen der dargestellten Verteilungen) fluiddynamischen Verteilungen zu haben. Der Einströmstrahl der Geschwindigkeitsverteilung scheint bei dem Einsatz unterschiedlicher Einströmgeschwindigkeiten im Bereich des Doms des Aneurysmas zu variieren, allerdings ändern sich bei allen anderen Parameteränderungen die Geschwindigkeitsverteilungen nur geringfügig. Die Wandverformungs- und Spannungswerte ändern sich ebenfalls nur quantitativ über die verschiedenen Simulationen hinweg, jedoch bleiben die grundsätzlichen Verteilungen und Orte mit hoher Verformung / Spannung konstant. Im Falle der Wandverformung treten an der oberen rechten Position des Aneurysma-Doms und des rechten Aneurysma-Halses höhere Verformungswerte auf, die auf den Verlust der mechanischen Integrität des Aneurysmas hinweisen. Höhere Belastungswerte treten immer wieder am Hals des Aneurysmas auf. Die Wandschubspannungsverteilungen zeigen ähnliche Veränderungen wie die Geschwindigkeitswerte, was aufgrund der Abhängigkeit der Ableitung der Geschwindigkeit plausibel ist (s. Abschnitt 3.3).

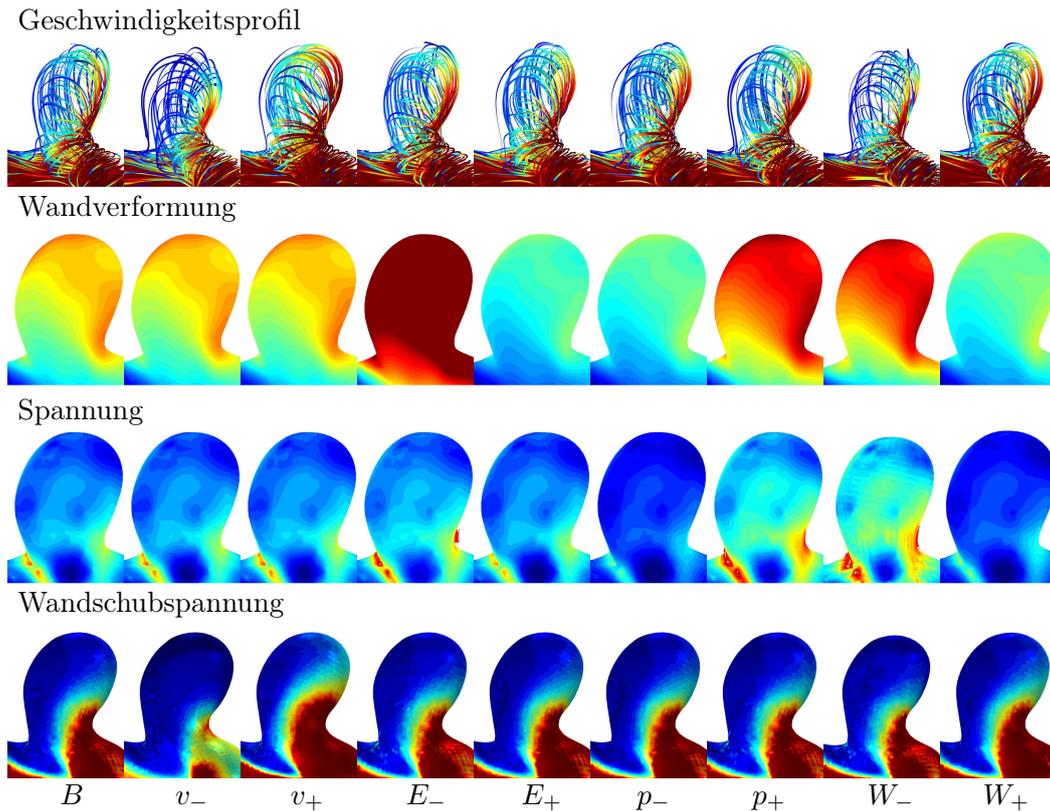


Abbildung 6.10: Qualitative Ergebnisse der Parameterstudie: Dargestellt sind die Verteilungen von Geschwindigkeit, Wandverformung, Spannung und Wandschubspannung für die einzelnen Simulationen. Die Verteilungen stellen die Flussituation zum Zeitpunkt der Systole dar ($t = 0,9$ s), entnommen aus Schetelig et al. (2020).

6.3.2.2 Quantitative Ergebnisse

Teile der quantitativen Ergebnisse der Parameterstudie sind in Abbildung 6.11 dargestellt. Hierfür wurde der 3D+t-Datensatz an zwei exemplarischen Punkten ausgewertet: dem Dom des Aneurysmas, der als wahrscheinlichster Ort für eine mögliche Ruptur gilt (Sun et al., 2019), und dem Hals des Aneurysmas, an dem (gemessen an den Belastungswerten) die höchsten Spannungen innerhalb der Aneurysmenstruktur anliegen. Wie sich die strömungsmechanischen Parameter an diesen beiden sehr unterschiedlichen Orten verhalten, könnte sehr aufschlussreich sein, um den Einfluss von fälschlich abgeschätzten Randbedingungen bzw. der Parametervariation auf die simulierte strömungsmechanische Situation zu verstehen. Um die Interpretation der berechneten Ergebnisse zu erleichtern, werden die Daten als normierte Werte dargestellt (Normalisierung relativ zum Mittelwert des jeweiligen Basisfalls).

Die dargestellten Ergebnisse zeigen die im Rahmen der Parameterstudie berechneten Veränderungen der jeweiligen Parameter, ausgewertet an Dom und Hals (s. Anhang D) der Aneurysmen. Jeder Boxplot stellt die Datenverteilung aller Punkte innerhalb der spezifischen Region und der drei analysierten Aneurysmenstrukturen dar. Für jede Simulation wurde ein statistischer Test (t-Test mit Bonferroni-korrigiertem

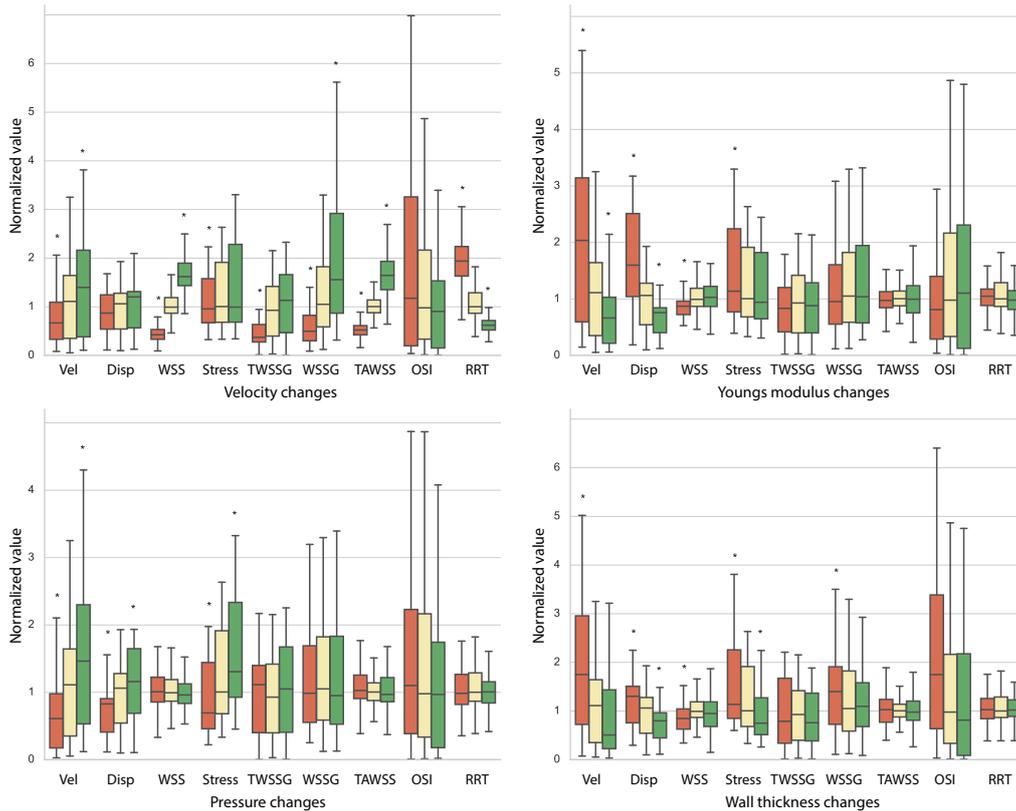


Abbildung 6.11: Quantitative Ergebnisse der Parameterstudie, ausgewertet am Dom des Aneurysmas. Dargestellt sind die Änderungen von fluiddynamischen Eigenschaften Vel: Geschwindigkeit, Disp: Wanderverformung, TWSSG: zeitliche Ableitung der Wandschubspannung, WSSG: räumlicher Gradient der Wandschubspannung, TAWSS: Zeitgemittelte Wandschubspannung, OSI: Oszillatorischer Scherindex, RRT: Relative Verweilzeit, im Kontext der im Zuge der Parameterstudie variierten Randbedingungen (Geschwindigkeit, Druck, Elastizitätskoeffizient, Wanddicke). Die Ergebnisse der erhöhten (grün) und verringerten (rot) Parameter sind relativ zu dem Basisfall (gelb) normalisiert. Dargestellt Änderungen sind am Dom des Aneurysmas ausgewertet. Sterne weisen auf signifikante Änderungen relativ zu der Verteilung des Basisfalls hin. Für eine Definition der von der Wandschubspannung abgeleiteten Größen, siehe Abschnitt 2.2.1, entnommen aus Schetelig et al. (2020).

p-Wert für mehrfache Testung) zwischen den Parameteränderungen und dem Basiswert durchgeführt, um statistische signifikante Veränderungen hervorzuheben. Dabei wurde ein korrigierter p-Wert $< .05$ als Indikator für statistisch signifikante Unterschiede interpretiert.

Grundsätzlich zeigen die ausgewerteten Parameter trotz der beiden sehr unterschiedlichen Strömungssituationen von Dom (gekennzeichnet durch sehr geringe Strömungsgeschwindigkeiten) und Hals (hohe Strömungsgeschwindigkeiten, hohe Spannungswerte) verhältnismäßig große Ähnlichkeiten zwischen beiden Orten. Veränderungen aufgrund von der Parametervariation scheinen ähnliche Veränderungen sowohl in qualitativen als auch in quantitativen Merkmalen aufzuzeigen. Allerdings ist zu beachten, dass die dargestellten Werte relativ zum Basiswert des angegebenen Bereichs sind. So sind beispielsweise die Geschwindigkeitswerte des Halsbereichs

tendenziell um etwa eine Größenordnung größer.

Aufgrund der großen Anzahl der präsentierten Ergebnisse, die ausführlich diskutiert werden könnten und damit die Lesbarkeit dieser Studie zwangsläufig einschränken, werden nachstehend nur hervorstechende Ergebnisse näher diskutiert.

6.3.2.2.1 Auswirkungen von Änderungen der Flussgeschwindigkeit Der erste Boxplot (links oben) in Abbildung 6.11 stellt die relativen Veränderungen aufgrund von Änderungen der Einströmgeschwindigkeit dar. Die gemessene Geschwindigkeit am Dom des Aneurysmas reagiert entsprechend den vorgegebenen Änderungen der Einströmgeschwindigkeit: Eine Erhöhung der Einströmgeschwindigkeit führt zu einer Erhöhung der Geschwindigkeit am Dom des Aneurysmas. Die berechneten Geschwindigkeitswerte zeigen eine quantitativ direkte Reaktion auf den Änderungsparameter – eine 30% Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit führt zu einer Erhöhung der gemessenen Strömungsgeschwindigkeit an den beiden ROIs um ca. 30%. Dieses Prinzip gilt ebenfalls für die berechnete Wandschubspannung, was aufgrund der Abhängigkeit der WSS von der Ableitung der Strömungsgeschwindigkeit nicht unerwartet ist (siehe Abschnitt 2.2.1). Dementsprechend zeigen die WSS-abhängigen Parameter (TWSSG, WSSG, TAWSS) ein ähnliches Verhalten: Eine Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit führt zu einer Erhöhung der WSS-abhängigen Parameter. Im Gegensatz dazu zeigt der Oszillatorische Scherindex (OSI) ein scheinbar inverses Verhalten: Eine Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit scheint mit einer Abnahme des OSI verbunden zu sein. Obwohl dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant ist, wäre es dennoch plausibel, da der OSI als Maß für die Richtungsänderung der WSS über den Herzzyklus dient und somit auch ein Hinweis auf Störungen innerhalb des Strömungsfeldes dienen kann. Eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit gleicht kleine Störungen im Strömungsfeld aus und führt somit zu weniger Richtungsänderungen innerhalb des Geschwindigkeitsvektorfeldes und damit zu einer Verringerung des OSI. Ebenso nimmt die relative Verweildauer (beschreibt die Verweilzeit von Blut in Wandnähe, RRT) durch eine Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit ab, was plausibel ist, da eine Erhöhung der Geschwindigkeit zu einer verkürzten Verweilzeit führt. Auch die Wandbewegung erfährt aufgrund der Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit einen leichten Anstieg, der jedoch nur bei der erhöhten Geschwindigkeit am Hals signifikant ist. Abschließend lässt sich hinsichtlich der berechneten Spannungswerte nur ein am Hals des Aneurysmas eine signifikante Änderung beobachten, das sich auf die erhöhte mechanische Belastung am Hals und auf die verringerte Strömungsgeschwindigkeit an dem Dom des Aneurysmas zurückführen lässt.

6.3.2.2.2 Auswirkungen von Änderungen der Steifigkeit der Wand Der zweite Boxplot (rechts oben, Änderung der Wandsteifigkeit) stellt dar, dass eine Erhöhung der Steifigkeit der Gefäßwand zu einer Verringerung der Wandverformung führt, was aufgrund des linearen Verhaltens der durch den Elastizitätsmodul moderierten Spannungs-Dehnungsbeziehung ($\sigma = E \cdot \epsilon$) zu erwarten ist. Interessanterweise

scheinen die berechneten Geschwindigkeiten mit einer reduzierten Steifigkeit der Gefäßwand zu steigen. Dies erscheint kontraintuitiv, da eine Abnahme der Steifigkeit zu einer stärkeren Verformung und damit zu einem größeren Flüssigkeitsraum führt. Das Bernoulli-Prinzip würde eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit vorhersagen. Weitere Messungen zeigten jedoch, dass der beobachtete Geschwindigkeitsanstieg nur ein lokaler Effekt ist: Die mittlere Geschwindigkeit innerhalb der gesamten Aneurysmenstruktur nimmt ab, wenn die Steifigkeit der Gefäßwand abnimmt. Interessanterweise scheint der Effekt der reduzierten Wandsteifigkeit auf die Strömungsgeschwindigkeit bei allen Strukturen konsistent zu sein und deutet daher nicht nur auf eine Abhängigkeit von der lokalen Varianz in der Struktur hin, sondern auch auf einen systematischen Zusammenhang in gewölbten Gefäßstrukturen.

Der nächste Parameter, die Wandschubspannung, zeigt eine signifikante Abnahme bei Reduktion der Wandsteifigkeit, während gleichzeitig die Spannungswerte (von Mises) ansteigen. Diese Kombination hat vermutlich eine schwächende Wirkung auf die Wand des Aneurysmas: Wenn man auf die Theorie zurückgreift, die niedrige WSS als Risikofaktor für eine Ruptur betrachtet (s. Abschnitt 2.2.1), führt die kombinierte gleichzeitige Wirkung von niedriger WSS und hohen Spannungswerten vermutlich zu einem erhöhten Rupturrisiko. Abschließend zeigen die von der WSS abgeleiteten Werte (TWSSG, WSSG, TAWSS, OSI und RRT) keine signifikante Abhängigkeit der Wanddicke. OSI-Werte ändern sich jedoch entsprechend der zuvor beschriebenen Beziehung zu den Geschwindigkeitsänderungen, sind aber wiederum nicht signifikant.

6.3.2.2.3 Auswirkungen von Änderungen des Drucks Druckänderungen führen zu einer signifikanten Änderung der Spannungswerte. Sowohl am Dom des Aneurysmas als auch am Hals zeigen sich klare Abhängigkeiten von den angelegten Druckänderungen. Dies macht sich auch in den Ergebnissen der Verformungswerte bemerkbar. Diese Zusammenhänge deuten darauf hin, dass ein höherer Blutdruck, d.h. Bluthochdruck, zu einer höheren Belastung der Aneurysma-Struktur führt und somit ein höheres Risiko für eine Ruptur darstellen würde. Entsprechend wird Bluthochdruck auch als ein wesentlicher Faktor für die Entstehung und Entwicklung von Aneurysmen angesehen (Torii et al., 2006). WSS-Werte und WSS-abhängige Werte zeigen jedoch wiederum keine signifikante Korrelation mit den angelegten Druckänderungen.

6.3.2.2.4 Auswirkungen von Änderungen der Wanddicke Der verbleibende Boxplot (rechts unten) zeigt die Auswirkungen der Änderung der Wanddicke. Zusammenhänge und signifikante Veränderungen sind bei den Ergebnissen hinsichtlich Verformung und Belastung der Struktur deutlich zu erkennen. Eine Erhöhung der Wanddicke ist mit einer höheren strukturellen Integrität der Struktur verbunden, was sich in einer Verringerung der Wandverformung widerspiegelt. Die erhöhte Wanddicke führt auch zu einer erhöhten Stabilität und daraus folgender Dissipation

der aufgebrachten Last, sodass die Spannung mit zunehmender Wanddicke abnimmt. Dies zeigt deutlich, dass eine dünnere Wand mit größeren Verformungen und höheren Spannungswerten und damit mit einer höheren Dehnung verbunden ist. Wie auch bei den vorherigen Randbedingungen sind die berechneten Änderungen der WSS oder WSS-abhängigen Parameter sowie der RRT nicht signifikant.

6.3.2.2.5 Gesamtbetrachtung Zusammenfassend ist (unter Berücksichtigung auch der für den Hals gefundenen Ergebnisse, s. Anhang D) besonders hervorzuheben, dass Veränderungen der Randbedingungen ähnliche Veränderungen der Parameter an Hals und Dom hervorrufen: Trotz der unterschiedlichen Strömungssituation ist das Ergebnis der Veränderungen ähnlich und Tendenzen, die in einem Bereich gefunden werden, können möglicherweise auch auf den anderen übertragen werden. WSS und WSS-abhängige Parameter zeigen signifikante Veränderungen vor allem nur in Verbindung mit Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit. Änderungen der Wandsteifigkeit, des Drucks oder der Wanddicke wirken sich insbesondere auf die Verformungs- und Spannungswerte aus – WSS/WSS-Parameter und RRT sind jedoch fast nie oder nur teilweise betroffen. Parameteränderungen scheinen entweder nur die Fluid- *oder* Festkörperdomäne signifikant zu beeinflussen. Da sich die aktuelle Literatur insbesondere auf WSS- und WSS-abhängige Parameter für die Vorhersagen einer möglichen Ruptur konzentriert, liegt ein Schwerpunkt auf der präzisen Schätzung von Flussgeschwindigkeitswerten und -profilen (Liang et al., 2018). Allerdings zeigen die bisherigen Ergebnisse auch, dass Änderungen des Drucks und der Wanddicke starken Einfluss auf die bestimmten Spannungswerte haben, sodass für eine zuverlässige Schätzung der Spannungswerte mittels CFD-Methoden auch eine präzise Bestimmung der Werte von Druck und Wanddicke notwendig sind. Der Einfluss von Änderungen der Steifigkeit der Wand deutet darauf hin, dass bei einer verringerten Steifigkeit eine gleichzeitige Erosion der Gefäßwand (angedeutet durch niedrige WSS) und eine höhere Belastung am selben Ort auftritt.

6.3.3 Ergebnisse der Entwicklungsanalyse von Aneurysmenstrukturen

6.3.3.1 Qualitative Ergebnisse

In Abbildung 6.12 sind die qualitativen Ergebnisse der Aneurysmen-Wachstumsstudie dargestellt. Dabei werden die durch das Wachstum bedingten Änderungen der Parameter exemplarisch an der Struktur eines Bifurkations-Aneurysmas visualisiert. Bereits auf den ersten Blick wird deutlich, dass erhebliche Veränderungen der strömungsmechanischen Parameter im Zuge des Wachstums von Aneurysmen auftreten.

6.3.3.1.1 Strömungsgeschwindigkeit Mit fortschreitendem Wachstum geht auch eine Verringerung der Strömungsgeschwindigkeit innerhalb der Aneurysmenstruktur einher. Die umgebenden zuführenden und ableitenden Gefäßstrukturen weisen für alle Entwicklungsstadien konstant über alle Stadien relativ hohe Geschwindigkeitswerte auf. Die kontinuierliche Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit innerhalb

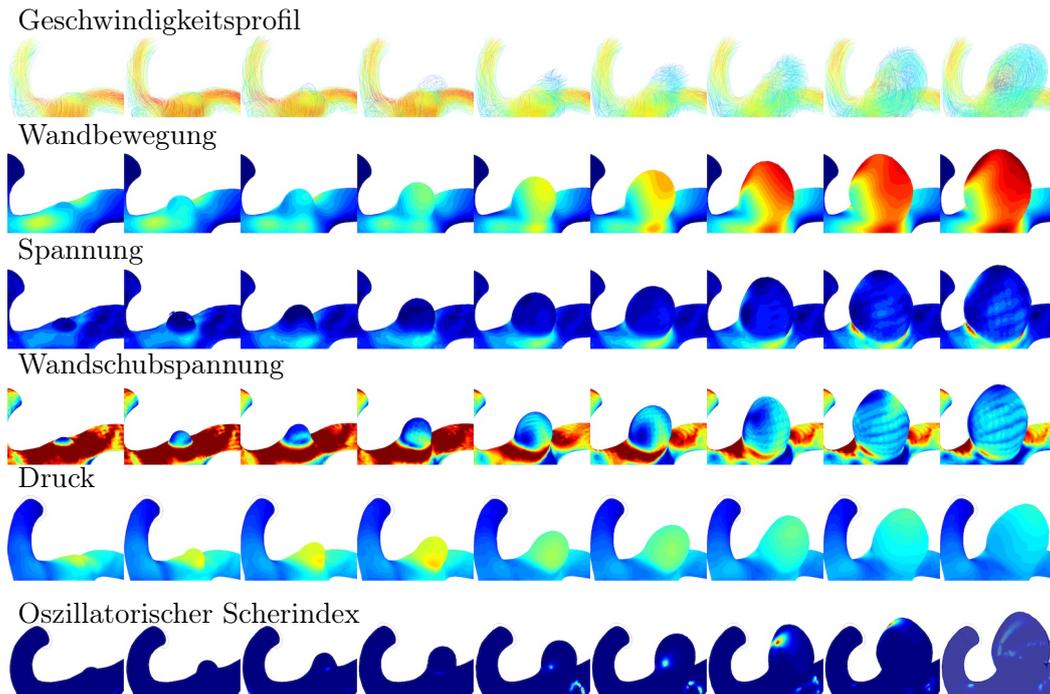


Abbildung 6.12: Qualitative Ergebnisse der Aneurysmen-Entwicklungsstudie. Dargestellt sind die Verteilungen von Geschwindigkeit, Wandverformung, Spannung und Wandschubspannung für jede einzelne Simulation. Die Verteilungen zeigen den Zustand der strömungsmechanischen Situation während der Systole ($t = 0,9$ s).

des Aneurysmas ist vermutlich auf den vergrößerten Fluidraum und die Veränderung des Formfaktors des Aneurysmas zurückzuführen. Der Formfaktor wird durch das Verhältnis von Höhe des Doms und Breite des Halses beschrieben, so dass ein höherer Wert dieses Aspektverhältnisses mit einer relativen Verengung des Zugangs des Aneurysmas einhergeht. Diese Verengung führt zu einer reduzierten Strömungsgeschwindigkeit. Parallel zur Zunahme des Aneurysmenvolumens und der Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit innerhalb der Aneurysmenstruktur ist auch ein Verlust der Strömungsgeschwindigkeit in benachbarten Bereichen des Aneurysmas zu beobachten. Das erhöhte Volumen führt vermutlich zu einer natürlichen Dämpfung des einströmenden Fluidvolumens und damit zu einer verminderten Strömungsgeschwindigkeit in der Umgebung der Aneurysmenstruktur.

6.3.3.1.2 Wandbewegung Die Absorption der Strömungsgeschwindigkeit in der Aneurysma-Struktur und der direkt einströmenden Fluidströmung macht sich auch in der auftretenden Wandbewegung bemerkbar. Es ist eine Zunahme der Wandbewegung, insbesondere am Dom des Aneurysmas, zu erkennen. Dabei ist zu Beginn des Wachstums die Verformung nicht am Aneurysma selbst, sondern in dessen Umgebung am größten. Erst in den späteren Phasen der Entwicklungsphasen des Aneurysmas verschiebt sich die maximale Verformung in den Dom. Dies ist relevant, da etwa 80% der ruptierten Aneurysmen ein Dom-Hals-Verhältnis von mehr als 1,6 (Ujiie et al., 2001) aufweisen. Da die späteren Wachstumsphasen Dom-Hals-Verhältnisse um 1,6

aufweisen, könnten der Wachstumszustand und das Ausmaß der Wandbewegung ein Hinweis auf eine bevorstehende Ruptur sein.

6.3.3.1.3 Spannung Die qualitative Verteilung der Spannung bleibt über die Wachstumsphasen hinweg ähnlich. Die höchsten Spannungswerte treten um die Aneurysmenstruktur herum auf, insbesondere am Hals des Aneurysmas. Dies gilt sowohl für die Anfangsphasen der Wachstumsentwicklung als auch für die späteren Phasen. Es ist jedoch noch zu berücksichtigen, dass auch innerhalb der Aneurysmenstruktur die Spannungswerte leicht ansteigen, was zu einer höheren Belastung bei Zunahme des Dom-Hals-Verhältnisses führt.

6.3.3.1.4 Wandschubspannung In den ersten Wachstumsphasen treten hohe Wandschubspannungen im Wesentlichen in den Gefäßstrukturen, die zu den Aneurysmen benachbart sind. In der entstehenden Aneurysma-Struktur treten zunächst relativ niedrige WSS-Werte auf. Diese grundsätzliche Beziehung zwischen hohen Schubspannungswerten in den umgebenden Gefäßstrukturen und niedrigen WSS-Werten im Aneurysma ändert sich auch im weiteren Verlauf des Wachstumsprozesses nicht, es steigen jedoch die Wandschubspannungswerte innerhalb der Aneurysmenstruktur. Darüber hinaus ist auffällig, dass der Dom des Aneurysmas im Vergleich zur verbleibenden Aneurysma-Struktur relativ geringere Wandschubspannungswerte aufweist, insbesondere in den späteren Wachstumsphasen.

6.3.3.1.5 Druck Die volumetrischen Verteilungen der Druckwerte zeigen hohe Werte in der Aneurysmenstruktur im Verhältnis zur Umgebung des Aneurysmas. Dabei steigen die Druckwerte in den ersten Wachstumsphasen des Aneurysmas zunächst und scheinen in den Endphasen wieder zu sinken. Dies würde bedeuten, dass in der Anfangsphase der Entwicklung des Aneurysmas erhöhte Druckwerte an der Aneurysma-Struktur anliegen. Der Druck könnte daher eine treibende Kraft für das anfängliche Wachstum und die Entwicklung von Aneurysmenstrukturen sein, und der Einfluss der Hypertonie könnte in diesem Zusammenhang besonders relevant sein.

6.3.3.2 Quantitative Ergebnisse

Abbildung 6.13 zeigt ausgewählte quantitative Ergebnisse der Wachstumsstudie für alle untersuchten Aneurysmen. Zur verbesserten Übersicht und Interpretierbarkeit der Resultate werden hier nur Ergebnisse von Parameterwerten an dem Dom des Aneurysmas vorgestellt, da die Ergebnisse der zuvor vorgestellten Studie deutliche Ähnlichkeiten zwischen den strömungsmechanischen Ergebnissen von Hals und Dom zeigten. Die Ergebnisse spiegeln die gemessenen Parameter wider, die über eine kleine ROI (Dom des Aneurysmas) gemittelt wurden. Im Gegensatz zu den vorherigen Ergebnissen werden die quantitativen Ergebnisse (siehe Abb. 6.13) nicht in Abhängigkeit der diversen durchgeführten Simulationen dargestellt, sondern in Abhängigkeit

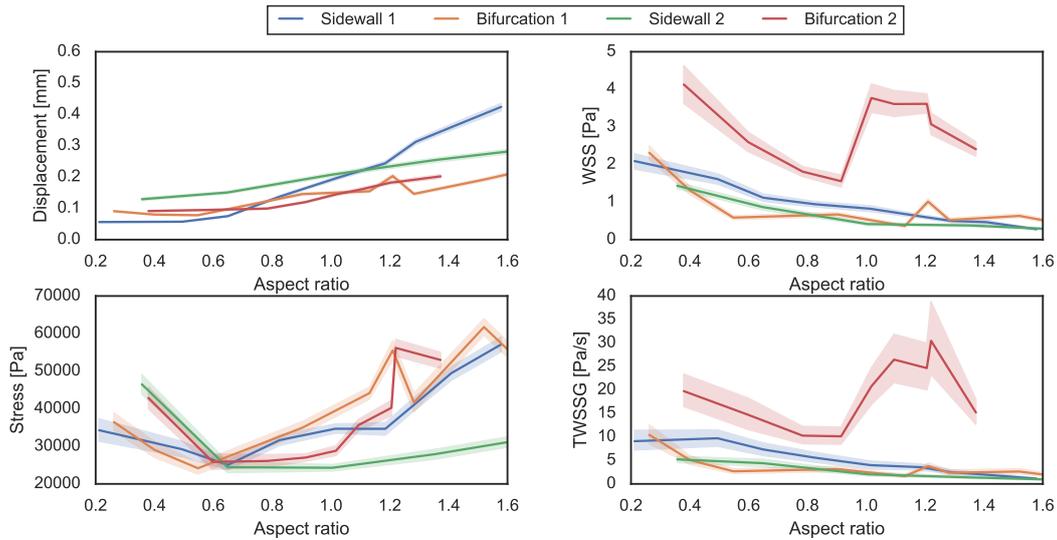


Abbildung 6.13: Quantitative Ergebnisse der Entwicklungsstudie. Dargestellt sind die Wandverformung, Wandschubspannung, Spannung und die zeitliche Gradient der Wandschubspannung in Abhängigkeit des Formfaktors der simulierten Strukturen, entnommen aus Schetelig et al. (2020).

des Dom-Hals-Verhältnisses. Diese Darstellungsform wurde gewählt, da die verschiedenen Aneurysmenmodelle und ihre modellierten Wachstumsentwicklungsphasen sich in Volumen und Seitenverhältnis in den verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden (siehe Abb. 6.7B). Daher ist eine vergleichende Analyse einfacher interpretierbar, wenn die Ergebnisse mit dem Dom-Hals-Verhältnis als gemeinsamen Faktor dargestellt werden.

Wie bereits anhand der qualitativen volumetrischen Verteilungen beschrieben zeigen die Ergebnisse Trends hinsichtlich mehrerer Parameter: Die Wandbewegung zeigt beispielsweise eine deutliche Tendenz über alle Aneurysmenstrukturen hinweg, mit dem Seitenverhältnis (Dom-Hals-Verhältnis) zuzunehmen. Auch die Spannungswerte (von Mises Stress) sind für die verschiedenen Aneurysmenstrukturen sehr ähnlich und zeigen mit zunehmendem Seitenverhältnis einen Anstieg. Dies deutet auf eine höhere Belastung der Aneurysmenstruktur und damit auf ein höheres Rupturrisiko bei zunehmendem Aspektverhältnis hin. Die Ergebnisse für die Wandschubspannungen scheinen sich jedoch bei Bifurkations- und Seitenwand-Aneurysmen zu unterscheiden. Während Seitenwand-Aneurysmen einen kontinuierlichen Rückgang bei Anstieg des Seitenverhältnisses aufweisen, zeigen die Ergebnisse für Bifurkations-Aneurysmen einen Anstieg der Wandschubspannung bei einem Seitenverhältnis von ca. 1,2. Dieser Anstieg entspricht auch den zuvor gezeigten qualitativen Plots und ist höchstwahrscheinlich mit dem Einströmstrahl über der Vorderseite des Aneurysmas verbunden. Dieser einströmende Strahl scheint am Hals des Aneurysmas aufzutreffen und dann über große Teile der Aneurysma-Struktur weitergeleitet zu werden, was zu einem Anstieg der WSS-Werte während einer begrenzten zeitlichen Episode während des Wachstumsprozesses führt. Seitenwand-Aneurysmen scheinen keine Eigenschaften

zu zeigen, die einen solchen Effekt des Einströmstrahls begünstigen würden, was zu einer kontinuierlichen Abnahme der Wandschubspannung führt. Der plausibelste Ursprung dieser Differenz ist der Winkel der zuführenden Arterie in Bezug auf die Position und Ausrichtung des Aneurysmas. Bei den ausgewerteten Bifurkationsaneurysmen führt die zuführende Arterie direkt in die Aneurysmenstruktur, während die Seitenwand-Aneurysmen nur einen indirekten Einstrom des Fluidstroms erlauben. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es einen Unterschied in den strömungsmechanischen Eigenschaften während der Wachstumsentwicklung zwischen Seitenwand- und Bifurkationsaneurysmen geben könnte. Da eine der führenden Theorien hinsichtlich der Ruptur von Aneurysmen auf einer niedrigen Wandschubspannung als bedingenden Faktor für die Ruptur beruht, könnte dies aufschlussreich für die Beurteilung des Rupturrisikos sein. Da sich die Belastungssituation bei Bifurkations- und Seitenwand-Aneurysmen unterschiedlich darstellen kann, kann ihre Entwicklung und das Rupturrisiko systematisch variieren.

6.4 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie bestand aus drei Aspekten, die zum einen auf die Verlässlichkeit der mit strömungsmechanischen Simulationen generierten Ergebnissen abzielten und zum anderen auf strömungsmechanische Änderungen, die während des Wachstums von Aneurysmen auftreten.

Entsprechend waren die zentralen Beiträge der vorliegenden Studie

- eine detaillierte Analyse der Variation von Randbedingungen und Eingangsvariablenwerten bei gemeinsamen FSI-Ausgangsmaßen und
- Einblicke in Auswirkungen von Änderungen der Aneurysmengeometrie, wie bei einer Vergrößerung des Aneurysmas aufgrund der zeitlichen Aneurysmentwicklung, zu geben.

Dabei konnten auf der Grundlage des auf Plausibilität überprüften Simulationssetups (s. Abschnitt 6.2.1) quantitative Werte hinsichtlich der potentiell auftretenden Unsicherheiten, die durch Veränderungen der Randbedingungen auftreten können, im Zuge der Simulation von intrakraniellen Aneurysmen vorgestellt werden (s. Abschnitt 5). Die qualitativen Verteilungen der Parameterwerte zeigen nur geringe Abweichungen in Abhängigkeit der Veränderungen der Randbedingungen. Entsprechend scheinen die qualitativen Ergebnisse (visuelle Wiedergabe der strömungsmechanischen Simulationen) für die visuelle Untersuchung verhältnismäßig zuverlässig zu sein. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass gemessene Parameterwerte in Abhängigkeit von veränderten Randbedingungen signifikante quantitative Veränderungen aufweisen können. Wandschubspannungen und abhängige Parameterwerte sind insbesondere von vorliegenden Geschwindigkeitswerten abhängig, während die mechanische Belastung der Festkörperdomänen durch Wandsteifigkeit, Druck und Änderungen der

Wanddicke beeinflusst wird. Eine fehlerhafte Schätzung einer der Randbedingungen könnte daher zu einer Verzerrung eines Parameters in Bezug auf alle anderen bewerteten Parameter führen. Dies würde die genaue Beschreibung der fluidmechanischen und mechanischen Bedingungen und Entwicklungen des Aneurysmas deutlich erschweren. Die präzise Kenntnis aller Randbedingungen und patientenspezifische Messungen sind daher wertvoll, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Die Ergebnisse der Studie bezüglich der simulierten zeitlichen Aneurysmenentwicklung (s. Abschnitt 6.2.3) zeigen die fluiddynamischen und mechanischen Änderungen der Belastungssituationen während eines simulierten Aneurysmenwachstums. Während einige Ergebnisse aus qualitativer Sicht nicht unerwartet waren (z.B. die abnehmende Strömungsgeschwindigkeit bei zunehmendem Volumen), ist die Beschreibung des Wachstumsprozesses jedoch dennoch eine Möglichkeit, um die Wissenslücke zu schließen, die aus dem Mangel entsprechender Bilddaten entsteht. Einige Ergebnisse, insbesondere die Veränderungen der Wandschubspannungen und Druckverteilungen, könnten auf neue vielversprechende Forschungsfelder hindeuten: Die dargestellten Unterschiede zwischen Bifurkations- und Seitenwand-Aneurysmen sind nach unserem Kenntnisstand noch nicht beschrieben und können wertvolle Erkenntnisse über das Wachstum und die Entwicklung spezifischer Aneurysmenstrukturen liefern.

Dennoch ist zu beachten, dass die hier vorgestellte zeitliche Entwicklung der Aneurysmenstrukturen, basierend auf mehreren Strukturen, zu verschiedenen Entwicklungspunkten modelliert wird und daher nicht unbedingt den genauen Wachstumsprozess eines individuellen Aneurysmas widerspiegelt. Dies schränkt die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse ein. Es ist jedoch ein erster Schritt, um die Methode der prospektiven Analyse der Aneurysmentwicklung als Werkzeug zu etablieren, das auch in weiteren Untersuchungen wesentliche Ergebnisse für das tiefere Verständnis der Aneurysmentwicklung liefern kann.

Nach dem aktuellen Kenntnisstand existiert keine Studie, welche das mögliche Potential der Analyse der Wachstumsentwicklung von Aneurysmen so detailliert entwickelt und ausgewertet hat, wie in dieser Studie vorgestellt. Dieser Ansatz scheint gut geeignet, um neue Ergebnisse bei der Entwicklung von Aneurysmen zu erzielen, und hoffentlich die Wissenslücken zu füllen, die derzeit aufgrund der spärlichen Datenlage noch existiert. Dieser Ansatz hat das Potential, den Forschern eine Fülle von Datensätzen zu verschiedenen Stadien der zeitlichen Aneurysmenentwicklung zur Verfügung zu stellen, die es ermöglichen, die verschiedenen Einflüsse (mechanische und strömungsmechanische), die das Wachstum und die Entwicklung von Aneurysmenstrukturen prägen, systematisch zu analysieren.

Da diese Studie explorativer Natur und nicht hypothesengeleitet war, wurde nur eine relativ geringe Anzahl an Aneurysmenstrukturen analysiert. Um die Ergebnisse zu festigen und weiter auszubauen, sind weitere Studien mit einem umfangreicheren Pool von Aneurysmenstrukturen und Entwicklungsstadien notwendig. Dies geht jedoch über den Rahmen dieser Studie hinaus. Dennoch war das Ziel dieser Arbeit, eine Grundlage zu schaffen, die eine spezifischere Auseinandersetzung mit diesem umfangreichen Thema ermöglicht.

Teil III
Diskussion

Kapitel 7

Diskussion, Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Dissertation ist im Kontext der Abschätzung des Rupturrisikos aneurysmaler Strukturen entstanden. Ausgegangen wurde dabei zunächst von der Frage, ob die standardmäßig genutzten Methoden zur Abschätzung der Wandverformung aneurysmaler und zerebraler Strukturen die tatsächlich *in-vivo* vorliegenden Deformationen präzise wiedergeben. Die Konstruktion und Fertigung eines (*nicht-*)*deformierenden* Flussphantoms waren für die systematische Untersuchung dieser Fragestellung hilfreich, da mehrere Bildgebungsmodalitäten unter denselben Versuchsbedingungen untersucht werden konnten. So konnte nachgewiesen werden, dass bereits das Einströmen von Kontrastmittel als Deformation fehlinterpretiert und fälschlich quantifiziert werden kann, wenn keine optimierten Methoden zur Bewegungsabschätzung verwendet werden, was in allen getesteten Bildgebungsmodalitäten beobachtet werden konnte.

Dies spiegelte sich auch in der weiteren Betrachtung *deformativer* Phantomstrukturen wider. Auf Basis der mit dem Flussphantom aufgenommenen Daten konnte gezeigt werden, dass eine präzise Quantifizierung der Deformation zwar möglich ist, jedoch bei ungenauen (nicht an Ground-Truth-Daten verifizierten) Algorithmen zu fälschlichen Ergebnissen führen kann. Erstaunlicherweise schien dabei für eine hohe Genauigkeit der Deformationsquantifizierung bei der Wahl geeigneter Registrierungsparameter nicht notwendigerweise eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung vorliegen zu müssen. Da eine genaue Deformationsquantifizierung also nicht unbedingt auf der Nutzung hochauflösender Bildgebungsmodalitäten beruht (bzw. eher durch die klassischen Grenzen des Nyquist-Abtasttheorems begrenzt wird) wäre es möglich, dass Informationen der Wanddeformation auch von Arbeitsgruppen erhoben werden, die keine hochauflösenden Bildgebungsmodalitäten verfügbar haben. Die erhaltene Information hinsichtlich der Wandverformung könnte auch als Randbedingung für Strömungssimulationen genutzt werden. Dies würde die Verlässlichkeit der Ergebnisse von Simulationen weiterhin verbessern, da hierdurch sichergestellt

würde, dass die Simulationen zumindest teilweise den realen physikalischen Gegebenheiten entsprechen.

In der Studie zur Untersuchung der simulierten, zeitlichen Aneurysmenentwicklung (s. Abschnitt 6.2.3) konnten in ähnlicher Weise die zuvor bestimmten Deformationswerte dafür genutzt werden, um das Simulationssetup für die strömungsmechanischen Simulationen auf Plausibilität zu überprüfen. Im Abschnitt der Parametervariation dieser Studie zeigte sich, dass die gewählten Randbedingungen insbesondere im Zusammenspiel zueinander genau gewählt werden müssen. So könnte es bei ungünstig gewählten Randbedingungen nicht nur zu einer grundsätzlichen systematischen Fehlschätzung der ausgewerteten Parameter kommen, sondern vielmehr auch zu einer Verzerrung des Verhältnisses zwischen strömungsmechanischen und strukturmechanischen Parametern. Daher ist es für die weitere Forschungsarbeit in diesem Bereich vielversprechend, soweit möglich patientenspezifische Daten hinsichtlich geometrischer, fluidmechanischer und strukturmechanischer Eigenschaften zu generieren, um keine verzerrten Ergebnisse zu produzieren. Dies könnte bereits durch eine routinemäßige Erfassung der Strömungsgeschwindigkeit (mittels Ultraschall) und des Blutdrucks erfolgen. Im letzten Experiment (s. Abschnitt 6.2.3) wurde ein prognostiziertes Wachstum der aneurysmalen Strukturen modelliert. In den berechneten Modellen traten Effekte auf, die nahelegen, dass während der Entwicklung von Aneurysmen fluidmechanische Veränderungen auftreten, die mit einer Veränderung der mechanischen Belastung einhergehen. Insbesondere konnte jedoch auf eine möglicherweise systematisch auftretende Erhöhung der anliegenden Last bei an Bifurkationen auftretenden Aneurysmen hingewiesen werden. Derartige Veränderungen könnten ein Hinweis darauf sein, warum es bis jetzt noch nicht gelungen ist, ein einheitliches Modell für das Wachstum und Ruptur von Aneurysmen zu erstellen. Es ist daher vielversprechend, das Wachstum von Aneurysmen mit Hilfe von Wachstumsmodellierungen weitergehend zu untersuchen.

Es verbleiben jedoch einige offene Fragen sowie Einschränkungen dieser Arbeit, die im folgenden Abschnitt kurz diskutiert werden sollen. Zunächst ist die Menge der analysierten Datensätze eine Limitation, insbesondere der letzten Studie. Hier wurden für die Parameter- und Entwicklungsstudie weniger als 10 Datensätze analysiert, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Die Datenmenge wurde vor allem aus Gründen der notwendigen Rechenzeit (ca. ein Tag pro Simulation; somit ergibt sich für die Wachstumsmodellierung allein [3 Aneurysmenmodelle mit jeweils 9 Zuständen] eine Rechenzeit von ca. einem Monat), die für die Strömungssimulationen notwendig waren, beschränkt. Zwar stimmen viele Ergebnisse mit den Befunden anderer Studien überein, dennoch verbleibt die verringerte Datenmenge ein Kritikpunkt, der in weiteren Studien behoben werden sollte.

Auch die Parameterstudie wurde derzeit (ebenfalls aus Gründen der notwendigen Rechenzeit) auf eine Variation relativ weniger Parameter beschränkt. Eine Erweiterung könnte auch hier weitere wertvolle Erkenntnisse produzieren. So wäre eine Untersuchung des Einflusses variabler Wanddicken der Aneurysmenwand beispielsweise ein möglicher nächster Schritt, um die Variabilität der strömungsmechanischen Situation in Abhängigkeit der geometrischen Konfiguration des Aneurysmas genauer abschätzen zu können. Eine Parameterstudie, die die geometrische Konfiguration als Parameter begreift und diesen entsprechend variiert (z.B. Einströmwinkel, Lokalisation des Aneurysmas relativ zu Gefäßarmen, etc.) könnte zu weiteren Klassifikationen führen, die in Bezug auf die Rupturrisiken relevante Informationen liefern könnte. Auch verschiedene geometrische Konfigurationen hinsichtlich der Lokalisation des Aneurysmas in Relation zu den Trägergefäßen wurde nicht untersucht, würden jedoch möglicherweise aufgrund der hieraus resultierenden stark unterschiedlichen Strömungssituation ein geeignetes Kriterium zur Klassifikation von Aneurysmen bieten. In diesem Sinne müssten auch Variationen der relativen Positionierung der Trägergefäße untersucht werden, sodass getestet werden kann, welchen Einfluss beispielsweise der Winkel des Einstromstrahls auf die Strömungssituation hat. Die Parameterstudie lässt gegenwärtig noch einige Aspekte offen, was allerdings auch in der Komplexität des Untersuchungsgegenstandes begründet liegt.

Hinsichtlich der erwähnten Untersuchung der variablen Wanddicke der Aneurysmenstrukturen würde sich auch eine erweiterte Auswertung der Wandbewegung anbieten. Bisher wurden nur Mittelwerte der Wandverformung über die gesamte Struktur präsentiert und nicht auf die jeweilige lokale Ausprägung der Deformation eingegangen. Eine variable Wanddicke hat vermutlich jedoch einen nicht vernachlässigbaren Einfluss auf die Wandverformung und somit auch die Strömungssituation. Für eine mögliche Erweiterung des Flussphantoms würde es sich in diesem Kontext gegebenenfalls anbieten, Phantomstrukturen mit variabler Wanddicke zu produzieren. Hierdurch wäre es möglich, die Beziehung zwischen der lokal auftretenden Wandverformung und der vorliegenden Wanddicke zu untersuchen. Gepaart mit mechanischen und strukturellen Informationen hinsichtlich der Gefäßwand, die aus chirurgisch extrahierten Aneurysmenstrukturen gewonnen werden könnte (s. Voß et al. (2018)), wäre es so möglich, ein mechanisches Modell der Gefäßwand zu erstellen.

Ein weiterer möglicher Anknüpfungspunkt bezieht sich auf die Modellierung des Wachstumsprozesses von Aneurysmen. In der vorliegenden Arbeit wurde der Wachstumsprozess basierend auf den vorliegenden geometrischen Aneurysmenstrukturen modelliert. Dabei wurde der Wachstumsprozess nicht anhand der vorliegenden Strömungssituation oder Belastung der Gefäßwände modelliert, sondern nur auf Basis von Erfahrungswerten abgeschätzt. Um ein tieferes Verständnis der Aneurysmen zu erhalten und dieses auch zu validieren, wäre ein möglicher Ansatz, die Wach-

tumsmodellierung auf Basis der vorliegenden strömungsmechanischen Situation durchzuführen. Optimalerweise sollten hierzu eine Reihe von *in-vivo*-Patientendaten zu verschiedenen Zeitpunkten vorliegen, welche die zeitliche Entwicklung der Aneurysmen gut sichtbar darstellen. Ausgehend von den zeitlich zuerst aufgenommenen Bildaufnahmen könnte z.B. auf Basis der Verteilungen der Wandschubspannung eine zu erwartende Entwicklung prognostiziert werden, welche dann im Folgenden mit den tatsächlich aufgenommenen Bilddaten abgeglichen werden könnte. Dies könnte entscheidend dazu beitragen, die wesentlichen Einflüsse und auch die Gewichtung derselben untereinander herauszuarbeiten. Auf diese Weise könnte ein verlässliches (und validiertes) Modell des Entwicklungsprozesses von Aneurysmen erzeugt werden.

Die Problematik dieser Arbeit liegt darin – wie sich auch in den Limitationen der Studie und der teilweisen eingeschränkten Generalisierbarkeit der Ergebnisse zeigt – dass es sich bei der Entwicklung von Aneurysmen um ein stark multifaktoriell geprägtes Geschehen handelt. Dieses wird weiterhin dadurch verstärkt, dass derzeit noch nicht genau abgeschätzt werden kann, welche Parameter relevant bzw. vernachlässigbar für die Entwicklung eines Aneurysmas sind. Erschwerend kommt hinzu, dass in dem Forschungsfeld noch verhältnismäßig große Umbrüche auftreten. So wurde bis vor wenigen Jahren (teilweise noch immer) Strömungssimulationen unter der Annahme einer rigiden Gefäßwand durchgeführt. Dass dies mit qualitativ abweichenden Ergebnissen verbunden ist, wurde in den letzten Jahren gezeigt, weshalb viele Forschungsergebnisse, die in den letzten zwei Jahrzehnten gefunden wurden, überarbeitet werden müssen.

Diese Arbeit hatte in diesem Kontext das Ziel, einige Aspekte (Deformationsabschätzung, Einfluss auf Simulationsergebnisse bei Variabilität der Randbedingungen, etc.) zu präzisieren und quantitative sowie qualitative Ergebnisse zu präsentieren. Auch wenn dies in Teilen gelungen ist, ist das aktuelle Forschungsfeld noch zu weitläufig, als dass sich ein allumfassendes Verständnis der Entwicklung von Aneurysmen abzeichnen würde. Die experimentelle und strömungsmechanische Betrachtung wird jedoch in der weiteren medizinischen Forschung hinsichtlich des Rupturrisikos von Aneurysmen noch weiterhin von großer Bedeutung sein, weshalb die vorliegende Arbeit hoffentlich einen Beitrag zum wissenschaftlichen Fundus geliefert und das Forschungsfeld weitergebracht hat.

Literaturverzeichnis

- Aird, E. (1988). *Basic physics for medical imaging*. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford.
- Alexander, D. E. (2017). Fluid Biomechanics. In Alexander, D. E., Herausgeber, *Nature's Machines*, Seiten 51–97. Elsevier, Lawrence.
- Avants, B. B., Tustison, N., und Song, G. (2009). *Advanced Normalization Tools (ANTS)*. Penn Image Computing And Science Laboratory, University of Pennsylvania.
- Backes, D., Vergouwen, M. D., Tiel Groenestege, A. T., Bor, A. S. E., Velthuis, B. K., Greving, J. P., Algra, A., Wermer, M. J., van Walderveen, M. A., terBrugge, K. G., Agid, R., und Rinkel, G. J. (2015). PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke*, 46(5):1221–1226.
- Baratchi, S., Khoshmanesh, K., Woodman, O. L., Potocnik, S., Peter, K., und McIntyre, P. (2017). Molecular Sensors of Blood Flow in Endothelial Cells. *Trends in Molecular Medicine*, 23(9):850–868.
- Basombrío, F. G., Dari, E. A., Buscaglia, G. C., und Feijóo, R. A. (2002). Numerical Experiments in Complex Haemodynamic Flows. Non-Newtonian Effects. *International Journal of Computational Fluid Dynamics*, 16(4):231–246.
- Bender, M. T., Wendt, H., Monarch, T., Beaty, N., Lin, L.-M., Huang, J., Coon, A., Tamargo, R. J., und Colby, G. P. (2017). Small Aneurysms Account for the Majority and Increasing Percentage of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 25-Year, Single Institution Study. *Neurosurgery*, 83(4):692–699.
- Berg, P., Voß, S., Saalfeld, S., Janiga, G., Bergersen, A. W., Valen-Sendstad, K., Bruening, J., Goubergrits, L., Spuler, A., Cancelliere, N. M., Steinman, D. A., Pereira, V. M., Chiu, T. L., Tsang, A. C. O., Chung, B. J., Cebal, J. R., Cito, S., Pallarès, J., Copelli, G., Csippa, B., Paál, G., Fujimura, S., Takao, H., Hodis, S., Hille, G., Karmonik, C., Elias, S., Kellermann, K., Khan, M. O., Marsden, A. L., Morales, H. G., Piskin, S., Finol, E. A., Pravdivtseva, M., Rajabzadeh-Oghaz, H., Paliwal, N., Meng, H., Seshadhri, S., Howard, M., Shojima, M., Sugiyama, S.-i., Niizuma, K., Sindeev, S., Frolov, S., Wagner, T., Brawanski, A., Qian, Y., Wu, Y.-A., Carlson, K. D., Dragomir-Daescu, D., und Beuing,

- O. (2018). Multiple Aneurysms AnaTomy CHallenge 2018 (MATCH): Phase I: Segmentation. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 9(4):565–581.
- Bosmans, H., Marchal, G., Van Hecke, P., und Vanhoenacker, P. (1992). MRA review. *Clinial Imaging*, 16(3):152–167.
- Boussel, L., Rayz, V., McCulloch, C., Martin, A., Acevedo-Bolton, G., Lawton, M., Higashida, R., Smith, W. S., Young, W. L., und Saloner, D. (2008). Aneurysm Growth Occurs at Region of Low Wall Shear Stress. *Stroke*, 39(11):2997–3002.
- Brinjikji, W., Cloft, H., Lanzino, G., und Kallmes, D. (2009). Comparison of 2D Digital Subtraction Angiography and 3D Rotational Angiography in the Evaluation of Dome-to-Neck Ratio. *American Journal of Neuroradiology*, 30(4):831–834.
- Brinjikji, W., Zhu, Y.-Q., Lanzino, G., Cloft, H., Murad, M., Wang, Z., und Kallmes, D. (2015). Risk Factors for Growth of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 37(4):615–620.
- Brisman, J. L., Song, J. K., und Newell, D. W. (2006). Cerebral Aneurysms. *The New England Journal of Medicine*, 355(9):928–939.
- Brown, R. D., Huston, J., Hornung, R., Foroud, T., Kallmes, D. F., Kleindorfer, D., Meissner, I., Woo, D., Sauerbeck, L., und Broderick, J. (2008). Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: Frequency and predictors of lesion detection. *Journal of Neurosurgery*, 108(6):1132–1138.
- Bryant, D., Payne, J., Firmin, D., und Longmore, D. (1984). Measurement of Flow with NMR Imaging Using a Gradient Pulse and Phase Difference Technique. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 8(4):588–593.
- Buzug, T. (2008). *Computed Tomography: From Photon Statistics to Modern Cone-Beam CT*. Springer, Berlin.
- Byrne, G., Mut, F., und Cebal, J. (2013). Quantifying the Large-Scale Hemodynamics of Intracranial Aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 35(2):333–338.
- Caro, C., Pedley, T., Schroter, R., Seed, W., und Parker, K. (2009). *The Mechanics of the Circulation*. Cambridge University Press, Cambridge, 2. Auflage.
- Castro, M., Putman, C., Sheridan, M., und Cebal, J. (2009). Hemodynamic Patterns of Anterior Communicating Artery Aneurysms: A Possible Association with Rupture. *American Journal of Neuroradiology*, 30(2):297–302.
- Cebal, J., Mut, F., Weir, J., und Putman, C. (2010). Quantitative Characterization of the Hemodynamic Environment in Ruptured and Unruptured Brain Aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 32(1):145–151.

- Cebral, J., Ollikainen, E., Chung, B., Mut, F., Sippola, V., Jahromi, B., Tulamo, R., Hernesniemi, J., Niemelä, M., Robertson, A., und Frösen, J. (2016). Flow Conditions in the Intracranial Aneurysm Lumen Are Associated with Inflammation and Degenerative Changes of the Aneurysm Wall. *American Journal of Neuroradiology*, 38(1):119–126.
- Cebral, J., Sheridan, M., und Putman, C. (2009). Hemodynamics and Bleb Formation in Intracranial Aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 31(2):304–310.
- Challa, V. und Han, H.-C. (2007). Spatial variations in wall thickness, material stiffness and initial shape affect wall stress and shape of intracranial aneurysms. *Neurological Research*, 29(6):569–577.
- Chien, S., Usami, S., Taylor, H. M., Lundberg, J. L., und Gregersen, M. I. (1966). Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *Journal of Applied Physiology*, 21(1):81–87.
- Dandy, W. E. (1944). *Intracranial arterial aneurysms*. Comstock Pub. Co Ithaca, New York.
- Dardik, A., Chen, L., Frattini, J., Asada, H., Aziz, F., Kudo, F. A., und Sumpio, B. E. (2005). Differential effects of orbital and laminar shear stress on endothelial cells. *Journal of Vascular Surgery*, 41(5):869–880.
- Demirdžić, I. und Perić, M. (1988). Space conservation law in finite volume calculations of fluid flow. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, 8(9):1037–1050.
- Dempere-Marco, L., Oubel, E., Castro, M., Putman, C., Frangi, A., und Cebral, J. (2006). CFD analysis incorporating the influence of wall motion: application to intracranial aneurysms. In Larsen R., Nielsen M., S. J., Herausgeber, *MICCAI: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Band 9, Seiten 438–445. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Dion, J. E., Gates, P. C., Fox, A. J., Barnett, H. J., und Blom, R. J. (1987). Clinical events following neuroangiography: A prospective study. *Stroke*, 18(6):997–1004.
- Dostojewski, F. M. (1924). *Die Brüder Karamasow*. Reclam, Leipzig.
- Dubosh, N. M., Bellolio, M. F., Rabinstein, A. A., und Edlow, J. A. (2016). Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 47(3):750–755.
- Dössel, O. (2000). *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Eddleman, C. S., Getch, C. C., Bendok, B. R., und Batjer, H. H. (2012). *Principles of Neurological Surgery*. Elsevier, Washington, 3. Auflage.

- Evju, Ø. und Mardal, K.-A. (2015). On the Assumption of Laminar Flow in Physiological Flows: Cerebral Aneurysms as an Illustrative Example. In Quarteroni, A., Herausgeber, *MS&A*, Band 14, Seiten 177–195. Springer International Publishing.
- Feigin, V. L., Rinkel, G. J., Lawes, C. M., Algra, A., Bennett, D. A., van Gijn, J., und Anderson, C. S. (2005). Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 36(12):2773–2780.
- Ferguson, G. (1970). Turbulence in human intracranial saccular aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 33(5):485–497.
- Firouzian, A., Manniesing, R., Flach, Z. H., Risselada, R., van Kooten, F., Sturkenboom, M. C., van der Lugt, A., und Niessen, W. J. (2011). Intracranial aneurysm segmentation in 3D CT angiography: Method and quantitative validation with and without prior noise filtering. *European Journal of Radiology*, 79(2):299–304.
- Firouzian, A., Manniesing, R., Metz, C. T., Risselada, R., Klein, S., van Kooten, F., Sturkenboom, M. C., van der Lugt, A., und Niessen, W. J. (2013). Quantification of Intracranial Aneurysm Morphodynamics from ECG-gated CT Angiography. *Academic Radiology*, 20(1):52–58.
- Fischer, B. und Modersitzki, J. (2008). Ill-posed medicine – an introduction to image registration. *Inverse Problems*, 24(3).
- Ford, M. D., Alperin, N., Lee, S. H., Holdsworth, D. W., und Steinman, D. A. (2005). Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries. *Physiological Measurement*, 26(4):477–488.
- Frösen, J. (2016). Flow Dynamics of Aneurysm Growth and Rupture: Challenges for the Development of Computational Flow Dynamics as a Diagnostic Tool to Detect Rupture-Prone Aneurysms. In Tsukahara, T., Pasqualin, A., Esposito, G., Regli, L., und Pinna, G., Herausgeber, *Acta Neurochirurgica Supplement*, Seiten 89–95. Springer International Publishing, Cham.
- Fukazawa, K., Ishida, F., Umeda, Y., Miura, Y., Shimosaka, S., Matsushima, S., Taki, W., und 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.
- Fukuda, S., Hashimoto, N., Naritomi, H., Nagata, I., Nozaki, K., Kondo, S., Kurino, M., und Kikuchi, H. (2000). Prevention of Rat Cerebral Aneurysm Formation by Inhibition of Nitric Oxide Synthase. *Circulation*, 101(21):2532–2538.
- Furlani, E. und Ng, K. (2006). Analytical model of magnetic nanoparticle transport and capture in the microvasculature. *Physical Review E*, 73(6):61919.

- Gabriel, R. A., Kim, H., Sidney, S., McCulloch, C. E., Singh, V., Johnston, S. C., Ko, N. U., Achrol, A. S., Zaroff, J. G., und Young, W. L. (2010). Ten-Year Detection Rate of Brain Arteriovenous Malformations in a Large, Multiethnic, Defined Population. *Stroke*, 41(1):21–26.
- Geers, A., Larrabide, I., Radaelli, A., Bogunovic, H., Gratama Van Andel, H., Majoie, C., und Frangi, A. (2009). Reproducibility of image-based computational hemodynamics in intracranial aneurysms: Comparison of CTA and 3DRA. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, Seiten 610–613.
- Germans, M., Coert, B., Vandertop, W., und Verbaan, D. (2014). Time intervals from subarachnoid hemorrhage to rebleed. *Journal of Neurology*, 261(7):1425–1431.
- Greving, J. P., Wermer, M. J. H., Brown, R. D., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., Ishibashi, T., Torner, J. C., Nakayama, T., Rinkel, G. J. E., und Algra, A. (2014). Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: A pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet Neurology*, 13(1):59–66.
- Gupta, R., Cheung, A. C., Bartling, S. H., Lisauskas, J., Grasruck, M., Leidecker, C., Schmidt, B., Flohr, T., und Brady, T. J. (2008). Flat-Panel Volume CT: Fundamental Principles, Technology, and Applications. *Radiographics*, 28(7):2009–2022.
- Hajnal, J. V., Hill, D. L., und Hawkes, D. J. (2001). *Medical Image Registration*. CRC Press, Boca Raton.
- Handels, H. (2007). *Medizinische Bildverarbeitung*. Vieweg+Teubner, Wiesbaden, 2. Auflage.
- Hayakawa, M., Katada, K., Anno, H., Imizu, S., Hayashi, J., Irie, K., Negoro, M., Kato, Y., Kanno, T., und Sano, H. (2005). CT angiography with electrocardiographically gated reconstruction for visualizing pulsation of intracranial aneurysms: Identification of aneurysmal protuberance presumably associated with wall thinning. *American Journal of Neuroradiology*, 26(6):1366–1369.
- Hayakawa, M., Maeda, S., Sadato, A., Tanaka, T., Kaito, T., Hattori, N., Ganaha, T., Moriya, S., Katada, K., Murayama, K., Kato, Y., und Hirose, Y. (2011). Detection of Pulsation in Ruptured and Unruptured Cerebral Aneurysms by Electrocardiographically Gated 3-Dimensional Computed Tomographic Angiography With a 320-Row Area Detector Computed Tomography and Evaluation of Its Clinical Usefulness. *Neurosurgery*, 69(4):843–851.
- Hayakawa, M., Tanaka, T., Sadato, A., Adachi, K., Ito, K., Hattori, N., Omi, T., Oheda, M., Katada, K., Murayama, K., Kato, Y., und Hirose, Y. (2013). Detection of Pulsation in Unruptured Cerebral Aneurysms by ECG-Gated

- 3D-CT Angiography (4D-CTA) with 320-Row Area Detector CT (ADCT) and Follow-up Evaluation Results: Assessment Based on Heart Rate at the Time of Scanning. *Clinical Neuroradiology*, 24(2):145–150.
- Heiserman, J. E., Dean, B. L., Hodak, J. A., Flom, R. A., Bird, C. R., Drayer, B. P., und Fram, E. K. (1994). Neurologic complications of cerebral angiography. *American Journal of Neuroradiology*, 15(8):1401–7.
- Hennig, J., Scheffler, K., Laubenberger, J., und Strecker, R. (1997). Time-resolved projection angiography after bolus injection of contrast agent. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(3):341–345.
- Herwig, H. (2006). *Strömungsmechanik. Eine Einführung in die Physik und die mathematische Modellierung von Strömungen*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2. Auflage.
- Hoi, Y., Gao, L., Tremmel, M., Paluch, R. A., Siddiqui, A. H., Meng, H., und Mocco, J. (2008). In vivo assessment of rapid cerebrovascular morphological adaptation following acute blood flow increase. *Journal of Neurosurgery*, 109(6):1141–1147.
- Hoskins, P. R., Lawford, P. V., und Doyle, B. J. (2017). *Cardiovascular Biomechanics*. Springer International Publishing, Cham, Schweiz.
- Huang, W. und Russell, R. D. (2011). Adaptive Moving Mesh Methods. In Antman, S.S., M. J. S. L., Herausgeber, *Applied Mathematical Sciences*, Band 174, Seiten 1–30. Springer, New York, NY.
- Hunt, W. E. und 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.
- Illies, T., Saering, D., Kinoshita, M., Fujinaka, T., Bester, M., Fiehler, J., Tomiyama, N., und Watanabe, Y. (2016). Feasibility of Quantification of Intracranial Aneurysm Pulsation with 4D CTA with Manual and Computer-Aided Post-Processing. *PLoS One*, 11(11).
- Ingebrigtsen, T., Morgan, M. K., Faulder, K., Ingebrigtsen, L., Sparr, T., und Schirmer, H. (2004). Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 101(1):108–113.
- Isaksen, J. G., Bazilevs, Y., Kvamsdal, T., Zhang, Y., Kaspersen, J. H., Waterloo, K., Romner, B., und Ingebrigtsen, T. (2008). Determination of Wall Tension in Cerebral Artery Aneurysms by Numerical Simulation. *Stroke*, 39(12):3172–3178.
- Ishida, F., Ogawa, H., Simizu, T., Kojima, T., und Taki, W. (2005). Visualizing the Dynamics of Cerebral Aneurysms with Four-dimensional Computed Tomographic Angiography. *Neurosurgery*, 57(3):460–471.

- Jiang, J., Johnson, K., Valen-Sendstad, K., Mardal, K.-A., Wieben, O., und Strother, C. (2011). Flow characteristics in a canine aneurysm model: A comparison of 4D accelerated phase-contrast MR measurements and computational fluid dynamics simulations. *Medical Physics*, 38(11):6300–6312.
- Juvela, S. (2004). Treatment Options of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*, 35(2):372–374.
- Kadasi, L. M., Dent, W. C., und Malek, A. M. (2013). Colocalization of thin-walled dome regions with low hemodynamic wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 119(1):172–179.
- Karmonik, C., Diaz, O., Grossman, R., und Klucznik, R. (2009). In-Vivo Quantification of Wall Motion in Cerebral Aneurysms from 2D Cine Phase Contrast Magnetic Resonance Images. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 182(2):140–150.
- Kato, Y., Hayakawa, M., Sano, H., Sunil, M., Imizu, S., Yoneda, M., Watanabe, S., Abe, M., und Kanno, T. (2004). Prediction of Impending Rupture in Aneurysms Using 4D-CTA: Histopathological Verification of a Real-Time Minimally Invasive Tool in Unruptured Aneurysms. *Minimally invasive neurosurgery*, 47(3):131–135.
- Khan, M., Valen-Sendstad, K., und Steinman, D. (2015). Narrowing the Expertise Gap for Predicting Intracranial Aneurysm Hemodynamics: Impact of Solver Numerics versus Mesh and Time-Step Resolution. *American Journal of Neuro-radiology*, 36(7):1310–1316.
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B. A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M.-C., Christensen, G. E., Collins, D. L., Gee, J., Hellier, P., Song, J. H., Jenkinson, M., Lepage, C., Rueckert, D., Thompson, P., Vercauteren, T., Woods, R. P., Mann, J. J., und Parsey, R. V. (2009). Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage*, 46(3):786–802.
- Klein, S., Staring, M., Murphy, K., Viergever, M., und Pluim, J. (2010). elastix: A Toolbox for Intensity-Based Medical Image Registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(1):196–205.
- Kolega, J., Gao, L., Mandelbaum, M., Mocco, J., Siddiqui, A. H., Natarajan, S. K., und Meng, H. (2011). Cellular and Molecular Responses of the Basilar Terminus to Hemodynamics during Intracranial Aneurysm Initiation in a Rabbit Model. *Journal of Vascular Research*, 48(5):429–442.
- Kretschmer, T. (2017). *Zerebrale Aneurysmen und Gefäßmalformationen*. Springer, Berlin.

- Ku, D. N., Giddens, D. P., Zarins, C. K., und Glagov, S. (1985). Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*, 5(3):293–302.
- Kulcsár, Z., Augsburger, L., Reymond, P., Pereira, V. M., Hirsch, S., Mallik, A. S., Millar, J., Wetzel, S. G., Wanke, I., und Rüfenacht, D. A. (2012). Flow diversion treatment: Intra-aneurismal blood flow velocity and WSS reduction are parameters to predict aneurysm thrombosis. *Acta Neurochirurgica*, 154(10):1827–1834.
- Kuroda, J., Kinoshita, M., Tanaka, H., Nishida, T., Nakamura, H., Watanabe, Y., Tomiyama, N., Fujinaka, T., und Yoshimine, T. (2012). Cardiac Cycle-Related Volume Change in Unruptured Cerebral Aneurysms. *Stroke*, 43(1):61–66.
- Laub, G. und Randall, K. (2006). syngo TWIST for dynamic time-resolved MR angiography. *MAGNETOM Flash*, (3):92–95.
- Lauric, A., Hippelheuser, J. E., und Malek, A. M. (2018). Critical role of angiographic acquisition modality and reconstruction on morphometric and haemodynamic analysis of intracranial aneurysms. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 10(9):911–915.
- Lee, C., Zhang, Y., Takao, H., Murayama, Y., und Qian, Y. (2013). A fluid–structure interaction study using patient-specific ruptured and unruptured aneurysm: The effect of aneurysm morphology, hypertension and elasticity. *Journal of Biomechanics*, 46(14):2402–2410.
- Lee, R. M. (1995). Morphology of cerebral arteries. *Pharmacology and Therapeutics*, 66(1):149–173.
- Liang, L., Steinman, D. A., Brina, O., Chnafa, C., Cancelliere, N. M., und Pereira, V. M. (2018). Towards the Clinical utility of CFD for assessment of intracranial aneurysm rupture – a systematic review and novel parameter-ranking tool. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 11(2):153–158.
- Lin, E. und Alessio, A. (2009). What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT? *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 3(6):403–408.
- Lindgaard, K. F., Lundar, T., Wiberg, J., Sjøberg, D., Aaslid, R., und Nornes, H. (1987). Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements. *Stroke*, 18(6):1025–1030.
- Lindgren, A., Vergouwen, M. D., van der Schaaf, I. C., Algra, A., Wermer, M. J., Clarke, M. J., und Rinkel, G. J. (2019). Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for People With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 50(4).

- Long, Y., Zhong, J., Yu, H., Yan, H., Zhuo, Z., Meng, Q., Yang, X., und Li, H. (2015). A scaling aneurysm model-based approach to assessing the role of flow pattern and energy loss in aneurysm rupture prediction. *Journal of Translational Medicine*, 13(1):311.
- Läpple, V. (2011). *Einführung in die Festigkeitslehre*. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden.
- Maes, F., Loeckx, D., Vandermeulen, D., und Suetens, P. (2015). Image registration using mutual information. In Paragios, N., Duncan, J., und Ayache, N., Herausgeber, *Handbook of Biomedical Imaging*, Seiten 295–308. Springer US, Boston, MA.
- Markl, M., Frydrychowicz, A., Kozerke, S., Hope, M., und Wieben, O. (2012). 4D flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(5):1015–1036.
- Massey, B. S. und Ward-Smith, J. (2018). *Mechanics of Fluids*. CRC Press, Abingdon, 8. Auflage.
- McGloughlin, T. M. (2011). Biomechanics and Mechanobiology of Aneurysms. In McGloughlin, T., Herausgeber, *Biomechanics and Mechanobiology of Aneurysms*, Band 7 in *Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials*, Seite 419. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Meng, H., Tutino, V., Xiang, J., und Siddiqui, A. (2014). High WSS or Low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: Toward a unifying hypothesis. *American Journal of Neuroradiology*, 35(7):1254–1262.
- Metcalf, R. W. (2003). The promise of computational fluid dynamics as a tool for delineating therapeutic options in the treatment of aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 24(4):553–557.
- Meyer, F. B., Huston, J., und Riederer, S. S. (1993). Pulsatile increases in aneurysm size determined by cine phase-contrast MR angiography. *Journal of Neurosurgery*, 78(6):879–883.
- Mitchell, P. (2000). Estimate of the maximum time interval between formation of cerebral aneurysm and rupture. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(6):760–767.
- Mitchell, P. (2001). Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(2):205–211.
- Mollicone, J.-P., Battista, F., Gualtieri, P., und Casciola, C. (2017). Effect of geometry and Reynolds number on the turbulent separated flow behind a bulge in a channel. *Journal of Fluid Mechanics*, 823:100–133.

- Molyneux, A. J., Birks, J., Clarke, A., Sneade, M., und Kerr, R. S. C. (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., und 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 aneurysm occlusion. *The Lancet*, 366(9488):809–817.
- Moskopp, D. und Fischer, B. (2007). Blutungen aus hirnarteriellen Aneurysmen. In van Aken, H., Reinhart, K., Zimpfer, M., und Welte, T., Herausgeber, *Intensivmedizin*, Seiten 1113–1118. Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2. Auflage.
- Motz, H. D. (1991). *Ingenieur-Mechanik*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Murphy, K., Van Ginneken, B., Reinhardt, J. M., Kabus, S., Ding, K., Deng, X., Cao, K., Du, K., Christensen, G. E., Garcia, V., Vercauteren, T., Ayache, N., Commowick, O., Malandain, G., Glocker, B., Paragios, N., Navab, N., Gorbunova, V., Sporring, J., De Bruijne, M., Han, X., Heinrich, M. P., Schnabel, J. A., Jenkinson, M., Lorenz, C., Modat, M., McClelland, J. R., Ourselin, S., Muenzing, S. E. A., Viergever, M. A., De Nigris, D., Collins, D. L., Arbel, T., Peroni, M., Li, R., Sharp, G. C., Schmidt-Richberg, A., Ehrhardt, J., Werner, R., Smeets, D., Loeckx, D., Song, G., Tustison, N., Avants, B., Gee, J. C., Staring, M., Klein, S., Stoel, B. C., Urschler, M., Werlberger, M., Vandemeulebroucke, J., Rit, S., Sarrut, D., und Pluim, J. P. W. (2011). Evaluation of Registration Methods on Thoracic CT: The EMPIRE10 Challenge. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(11):1901–1920.
- Nair, P., Chong, B. W., Indahlastari, A., Lindsay, J., DeJeu, D., Parthasarathy, V., Ryan, J., Babiker, H., Workman, C., Gonzalez, L. F., und Frakes, D. (2016). Hemodynamic characterization of geometric cerebral aneurysm templates. *Journal of Biomechanics*, 49(11):2118–2126.
- Neufang, K. F. R. und Beyer, D. (1988). *Digitale Subtraktionsangiographie in Klinik und Praxis*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Ngoepe, M. N., Frangi, A. F., Byrne, J. V., und Ventikos, Y. (2018). Thrombosis in Cerebral Aneurysms and the Computational Modeling Thereof: A Review. *Frontiers in Physiology*, 9(4):1–22.
- Nixon, A. M., Gunel, M., und Sumpio, B. E. (2010). The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. *Journal of Neurosurgery*, 112(6):1240–1253.

- Nocedal, J. und Wright, S. J. (1999). *Numerical Optimization*. Springer-Verlag, New York, 2. Auflage.
- Norman, P. und Powell, J. (2010). Site Specificity of Aneurysmal Disease. *Circulation*, 121(4):560–568.
- Ohkuma, H., Tsurutani, H., und Suzuki, S. (2001). Incidence and Significance of Early Aneurysmal Rebleeding Before Neurosurgical or Neurological Management. *Stroke*, 32(5):1176–1180.
- Oppenheim, A. V. und Schaffer, R. W. (1999). *Discrete Time Signal Processing*. Prentice-Hall, Inc., New Jersey, 2. Auflage.
- Oubel, E., Cebal, J. R., De Craene, M., Blanc, R., Blasco, J., Macho, J., Putman, C. M., und Frangi, A. F. (2010). Wall motion estimation in intracranial aneurysms. *Physiological Measurement*, 31(9):1119–1135.
- Oubel, E., De Craene, M., Putman, C. M., Cebal, J. R., und Frangi, A. F. (2007). Analysis of intracranial aneurysm wall motion and its effects on hemodynamic patterns. *Proceedings of SPIE*, 6511.
- Philips GmbH (2020). Allura Xper FD20. Flachdetektorsystem mit hoher Flexibilität. <https://www.philips.de/healthcare/product/HC722012CA/allura-xper-fd20-flachdetektorsystem-mit-hoher-flexibilitaet>. Abgerufen: 10.02.2020.
- Pluim, J., Maintz, J., und Viergever, M. (2003). Mutual-information-based registration of medical images: A survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(8):986–1004.
- Pries, A., Secomb, T., und Gaetgens, P. (1996). Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. *Cardiovascular Research*, 32(4):654–667.
- Pschyrembel, W. (2014). *Klinisches Wörterbuch*. Walter De Gruyter GmbH, Berlin, 262. Auflage.
- Raaymakers, T. W., Rinkel, G. J., Limburg, M., und Algra, A. (1998). Mortality and Morbidity of Surgery for Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*, 29(8):1531–1538.
- Razavi, S. E., Farhangmehr, V., und Zendeali, N. (2018). Numerical investigation of the blood flow through the middle cerebral artery. *Bioimpacts*, 8(3):195–200.
- Ringer, A. J. (2018). *Intracranial Aneurysms*. Elsevier, London, 1. Auflage.
- Rinkel, G. J., Djibuti, M., Algra, A., und van Gijn, J. (1998). Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms. *Stroke*, 29(1):251–256.
- Ruigrok, Y. M. und Rinkel, G. J. E. (2008). Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke*, 39(3):1049–1055.

- Saloner, D. (1995). The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. An introduction to MR angiography. *Radiographics*, 15(2):453–465.
- Sasaki, T., Kakizawa, Y., Yoshino, M., Fujii, Y., Yoroi, I., Ichikawa, Y., Horiuchi, T., und Hongo, K. (2018). Numerical Analysis of Bifurcation Angles and Branch Patterns in Intracranial Aneurysm Formation. *Neurosurgery*, 85(1):31–39.
- Schetelig, D., Frölich, A., Knopp, T., und Werner, R. (2018a). A new cerebral vessel benchmark dataset (CAPUT) for validation of image-based aneurysm deformation estimation algorithms. *Scientific Reports*, 8(15999):1–8.
- Schetelig, D., Frölich, A., Knopp, T., und Werner, R. (2020). Investigating fluid dynamic changes using scaled patient-specific aneurysms: A parameter study. *In Vorbereitung*.
- Schetelig, D., Sedlacik, J., Fiehler, J., Frölich, A., Knopp, T., Sothmann, T., Waschkewitz, J., und Werner, R. (2018b). Analysis of the influence of imaging-related uncertainties on cerebral aneurysm deformation quantification using a no-deformation physical flow phantom. *Scientific Reports*, 8(11004):1–9.
- Schetelig, D., Sedlacik, J., Schmidt, F., und Fiehler, J. (2017). Defining restrictions and limits of registration-based quantification of geometric deformation in cerebral blood vessels. In Maier-Hein, K., Deserno, T., Handels, H., und Tolxdorff, T., Herausgeber, *Bildverarbeitung für die Medizin 2017. Informatik aktuell*, Seiten 191–196. Springer Vieweg, Berlin, Heidelberg.
- Schetelig, D., Säring, D., Illies, T., Sedlacik, J., Kording, F., und Werner, R. (2016). Phantom-based ground-truth generation for cerebral vessel segmentation and pulsatile deformation analysis. In Webster, R. J. und Yaniv, Z. R., Herausgeber, *Medical Imaging 2016: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*, Band 9786, Seiten 621 – 626. International Society for Optics and Photonics, SPIE, San Diego.
- Schneiders, J., Marquering, H., Antiga, L., van den Berg, R., VanBavel, E., und Majoie, C. (2012). Intracranial Aneurysm Neck Size Overestimation with 3D Rotational Angiography: The Impact on Intra-Aneurysmal Hemodynamics Simulated with Computational Fluid Dynamics. *American Journal of Neuroradiology*, 34(1):121–128.
- Sejkorová, A., Dennis, K., Švihlová, H., Petr, O., Lanzino, G., Hejčl, A., und Dragomir-Daescu, D. (2016). Hemodynamic changes in a middle cerebral artery aneurysm at follow-up times before and after its rupture: A case report and a review of the literature. *Neurosurgical Review*, 40(2):329–338.
- Seo, J.-H., Eslami, P., Caplan, J., Tamargo, R. J., und Mittal, R. (2018). A Highly Automated Computational Method for Modeling of Intracranial Aneurysm Hemodynamics. *Frontiers in Physiology*, 9(1):1–12.

- Sforza, D. M., Kono, K., Tateshima, S., Viñuela, F., Putman, C., und Cebal, J. R. (2015). Hemodynamics in growing and stable cerebral aneurysms. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 8(4):407–412.
- Sforza, D. M., Putman, C. M., und Cebal, J. R. (2009). Hemodynamics of Cerebral Aneurysms. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 41(1):91–107.
- Shadwick, R. E. (1999). Mechanical design in arteries. *The Journal of experimental biology*, 202(23):3305–3313.
- Shannon, C. (1948). A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal*, 27(3):379–423.
- Sharzehee, M., Khalafvand, S. S., und Han, H.-C. (2018). Fluid-structure interaction modeling of aneurysmal arteries under steady-state and pulsatile blood flow: A stability analysis. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 21(3):219–231.
- Sherman, T. F. (1981). On connecting large vessels to small. The meaning of Murray’s law. *The Journal of General Physiology*, 78(4):431–453.
- Shin, E., Kim, J. J., Lee, S., Ko, K. S., Rhee, B. D., Han, J., und Kim, N. (2018). Hemodynamics in diabetic human aorta using computational fluid dynamics. *PLoS One*, 13(8).
- Shojima, M., Oshima, M., Takagi, K., Torii, R., Hayakawa, M., Katada, K., Morita, A., und Kirino, T. (2004). Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm. *Stroke*, 35(11):2500–2505.
- Soldozy, S., Norat, P., Elsarrag, M., Chatrath, A., Costello, J. S., Sokolowski, J. D., Tvrđik, P., Kalani, M. Y. S., und Park, M. S. (2019). The biophysical role of hemodynamics in the pathogenesis of cerebral aneurysm formation and rupture. *Neurosurgical Focus*, 47(1).
- Stankovic, Z., Allen, B. D., Garcia, J., Jarvis, K. B., und Markl, M. (2014). 4D flow imaging with MRI. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 4(2):173–192.
- Stratasys Ltd (2016). Stratasys PolyJet Materials Data Sheet. <http://www.artcorp.com/pdf/polijetDatashheet.pdf>. Abgerufen: 02.11.2019.
- Stratasys Ltd (2019). J750 Digital Anatomy Printer - Data Sheet. https://trimech.com/uploads/data-sheets/SSYS_J750_Digital_Anatomy_Printer_Brochure.pdf. Abgerufen: 02.11.2019.
- Sun, H. T., Sze, K. Y., Tang, A. Y. S., Tsang, A. C. O., Yu, A. C. H., und Chow, K. W. (2019). Effects of aspect ratio, wall thickness and hypertension in the patient-specific computational modeling of cerebral aneurysms using fluid-structure interaction analysis. *Engineering Applications of Computational Fluid Mechanics*, 13(1):229–244.

- Torii, R., Oshima, M., Kobayashi, T., Takagi, K., und Tezduyar, T. E. (2006). Fluid–structure Interaction Modeling of Aneurysmal Conditions with High and Normal Blood Pressures. *Computational Mechanics*, 38(4-5):482–490.
- Torii, R., Oshima, M., Kobayashi, T., Takagi, K., und Tezduyar, T. E. (2010). Influence of wall thickness on fluid-structure interaction computations of cerebral aneurysms. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 26(3-4):336–347.
- Tustison, N. J. und Avants, B. B. (2013). Explicit B-spline regularization in diffeomorphic image registration. *Frontiers in Neuroinformatics*, 7:1–13.
- Ujiie, H., Tamano, Y., Sasaki, K., und Hori, T. (2001). Is the Aspect Ratio a Reliable Index for Predicting the Rupture of a Saccular Aneurysm? *Neurosurgery*, 48(3):495–503.
- Umeda, Y., Ishida, F., Hamada, K., Fukazawa, K., Miura, Y., Toma, N., Suzuki, H., Matsushima, S., Shimosaka, S., und Taki, W. (2011). Novel Dynamic Four-Dimensional CT Angiography Revealing 2-Type Motions of Cerebral Arteries. *Stroke*, 42(3):815–818.
- Valen-Sendstad, K., Bergersen, A. W., Shimogonya, Y., Goubergrits, L., Bruening, J., Pallares, J., Cito, S., Piskin, S., Pekkan, K., Geers, A. J., Larrabide, I., Rapaka, S., Mihalef, V., Fu, W., Qiao, A., Jain, K., Roller, S., Mardal, K.-A., Kamakoti, R., Spirka, T., Ashton, N., Revell, A., Aristokleous, N., Houston, J. G., Tsuji, M., Ishida, F., Menon, P. G., Browne, L. D., Broderick, S., Shojima, M., Koizumi, S., Barbour, M., Aliseda, A., Morales, H. G., Lefèvre, T., Hodis, S., Al-Smadi, Y. M., Tran, J. S., Marsden, A. L., Vaippummadhom, S., Einstein, G. A., Brown, A. G., Debus, K., Niizuma, K., Rashad, S., Sugiyama, S.-i., Owais Khan, M., Updegrove, A. R., Shadden, S. C., Cornelissen, B. M., Majoie, C. B., Berg, P., Saalfeld, S., Kono, K., und Steinman, D. A. (2018). Real-World Variability in the Prediction of Intracranial Aneurysm Wall Shear Stress: The 2015 International Aneurysm CFD Challenge. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 9(4):544–564.
- Valen-Sendstad, K. und Steinman, D. (2013). Mind the Gap: Impact of Computational Fluid Dynamics Solution Strategy on Prediction of Intracranial Aneurysm Hemodynamics and Rupture Status Indicators. *American Journal of Neuroradiology*, 35(3):536–543.
- Valencia, A., Burdiles, P., Ignat, M., Mura, J., Bravo, E., Rivera, R., und Sordo, J. (2013). Fluid Structural Analysis of Human Cerebral Aneurysm Using Their Own Wall Mechanical Properties. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013:1–18.
- Valencia, A., Figueroa, H., Rivera, R., und Bravo, E. (2012). Effects of Wall Thickness and Elastic Modulus in Fluid Structure Interaction of Patient Specific

- Cerebral Aneurysm. In Hellmich, C., Hamza, M., und Simsik, D., Herausgeber, *Proceedings of the IASTED International Conference Biomedical Engineering*. ACTA Press, Innsbruck.
- Valencia, A., Ledermann, D., Rivera, R., Bravo, E., und Galvez, M. (2008a). Blood flow dynamics and fluid-structure interaction in patient-specific bifurcating cerebral aneurysms. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, 58(10):1081–1100.
- Valencia, A., Morales, H., Rivera, R., Bravo, E., und Galvez, M. (2008b). Blood flow dynamics in patient-specific cerebral aneurysm models: The relationship between wall shear stress and aneurysm area index. *Medical Engineering and Physics*, 30(3):329–340.
- Valencia, A. und Torres, F. (2017). Effects Of Hypertension And Pressure Gradient In A Human Cerebral Aneurysm Using Fluid Structure Interaction Simulations. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 17(01):1750018.
- Valencia, A. A., Guzmán, A. M., Finol, E. A., und Amon, C. H. (2006). Blood Flow Dynamics in Saccular Aneurysm Models of the Basilar Artery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 128(4):516–526.
- van Gijn, J., Kerr, R. S., und Rinkel, G. J. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 369(9558):306–318.
- Van Vaals, J. J., Brummer, M. E., Thomas Dixon, W., Tuithof, H. H., Engels, H., Nelson, R. C., Gerety, B. M., Chezmar, J. L., und Den Boer, J. A. (1993). “Keyhole” method for accelerating imaging of contrast agent uptake. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 3(4):671–675.
- Vanrossomme, A., Eker, O., Thiran, J.-P., Courbebaisse, G., und Zouaoui Boudjeltia, K. (2015). Intracranial Aneurysms: Wall Motion Analysis for Prediction of Rupture. *American Journal of Neuroradiology*, 36(10):1796–1802.
- Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R., und 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.
- Vlak, M. H., Rinkel, G. J., Greebe, P., und Algra, A. (2013). Independent Risk Factors for Intracranial Aneurysms and Their Joint Effect. *Stroke*, 44(4):984–987.
- von Berns, K., von Bernd, S., und Trapp, M. (2010). *Eingebettete Systeme*. Vieweg+Teubner, Wiesbaden.
- Vorp, D. A. (2007). Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Biomechanics*, 40(9):1887–1902.

- Voß, S., Glaßer, S., Hoffmann, T., Beuing, O., Weigand, S., Jachau, K., Preim, B., Thévenin, D., Janiga, G., und Berg, P. (2016). Fluid-Structure Simulations of a Ruptured Intracranial Aneurysm: Constant versus Patient-Specific Wall Thickness. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2016:1–8.
- Voß, S., Saalfeld, S., Hoffmann, T., Beuing, O., Janiga, G., und Berg, P. (2018). Fluid-structure interaction in intracranial vessel walls: The role of patient-specific wall thickness. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 4(1):587–590.
- Wang, Y., Qiu, J., Luo, S., Xie, X., Zheng, Y., Zhang, K., Ye, Z., Liu, W., Gregersen, H., und Wang, G. (2016). High shear stress induces atherosclerotic vulnerable plaque formation through angiogenesis. *Regenerative biomaterials*, 3(4):257–267.
- Wardlaw, J. und White, P. (2000). The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*, 123(2):205–221.
- Wardlaw, J. M. und Cannon, J. C. (1996). Color transcranial “power” Doppler ultrasound of intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 84(3):459–461.
- Wasserman, S. M. und Topper, J. N. (2004). Adaptation of the endothelium to fluid flow: In vitro analyses of gene expression and in vivo implications. *Vascular Medicine*, 9(1):35–45.
- White, P., duPlessis, J., Jayakrishnan, V., und Mitra, D. (2015). An Overview of the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms. In Lanzer, P., Herausgeber, *PanVascular Medicine*, Seiten 2497–2535. Springer, Berlin, 2. Auflage.
- White, P. M., Lewis, S. C., Gholkar, A., Sellar, R. J., Nahser, H., Cognard, C., Forrester, L., und Wardlaw, J. M. (2011). Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): A randomised controlled trial. *The Lancet*, 377(9778):1655–1662.
- Wiebers, D. O. (1998). Unruptured Intracranial Aneurysms – Risk of Rupture and Risks of Surgical Intervention. *The New England Journal of Medicine*, 339(24):1725–1733.
- Wiebers, D. O. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378):103–110.
- Wikimedia Commons (2011). Most common sites of intracranial saccular aneurysms. https://en.wikipedia.org/wiki/File:Wikipedia_intracranial_aneurysms_-_inferior_view_-_heat_map.jpg. Abgerufen: 02.11.2019.
- Woods, R. P., Cherry, S. R., und Mazziotta, J. C. (1992). Rapid Automated Algorithm for Aligning and Reslicing PET Images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16(4):620–633.

- Xiang, J., Natarajan, S. K., Tremmel, M., Ma, D., Mocco, J., Hopkins, L. N., Siddiqui, A. H., Levy, E. I., und Meng, H. (2011). Hemodynamic–Morphologic Discriminants for Intracranial Aneurysm Rupture. *Stroke*, 42(1):144–152.
- Yaghmai, V., Rohany, M., Shaibani, A., Huber, M., Soud, H., Russell, E. J., und Walker, M. T. (2007). Pulsatility Imaging of Saccular Aneurysm Model by 64-Slice CT with Dynamic Multiscan Technique. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 18(6):785–788.
- Zamir, M. (1978). Nonsymmetrical bifurcations in arterial branching. *The Journal of General Physiology*, 72(6):837–845.
- Zhang, C., Villa-Uriol, M.-C., De Craene, M., Pozo, J. M., Macho, J. M., und Frangi, A. F. (2011). Dynamic estimation of three-dimensional cerebrovascular deformation from rotational angiography. *Medical Physics*, 38(3):1294–1306.

Anhang A

Ansteuerung Ventilschaltung

```
1  int speedPin = 11;
2  int dir1Pin = 3;
3  int dir2Pin = 2;

5  float dutyCycle = 0.5;
6  float period = 1000;

8  void setup() {
9    pinMode(speedPin, OUTPUT);
10   pinMode(dir1Pin, OUTPUT);
11   pinMode(dir2Pin, OUTPUT);
12 }

14 void loop() {
15   int state = 0;

17   while (1) {
18     if (state == 0) {
19       // Speed
20       analogWrite(speedPin, 0);
21       // Direction
22       digitalWrite(dir1Pin, HIGH);
23       digitalWrite(dir2Pin, LOW);
24       delay(period * (1 - dutyCycle));
25       state = 1;
26     }
27     else {
28       // Speed
29       analogWrite(speedPin, 255);
30       // Direction
31       digitalWrite(dir1Pin, HIGH);
32       digitalWrite(dir2Pin, LOW);
33       delay(period * dutyCycle);
34       state = 0;
35     }
36   }
37 }
```


Anhang B

Registrierungsparameter für Studie 1

```
1 // BSplinePar

3 (FixedInternalImagePixelType "float")
4 (MovingInternalImagePixelType "float")

6 (FixedImageDimension 3)
7 (MovingImageDimension 3)

9 (UseDirectionCosines "true")

12 // ***** Main Components *****
13 (Registration "MultiResolutionRegistration")
14 (Interpolator "BSplineInterpolator")
15 (ResampleInterpolator "FinalBSplineInterpolator")
16 (Resampler "DefaultResampler")

18 (FixedImagePyramid "FixedSmoothingImagePyramid")
19 (MovingImagePyramid "MovingSmoothingImagePyramid")

21 (Optimizer "AdaptiveStochasticGradientDescent")
22 (Transform "BSplineTransform")
23 (Metric "AdvancedMattesMutualInformation")

26 // ***** Transformation *****
27 (FinalGridSpacingInVoxels 10 10 10)
28 (GridSpacingSchedule 6.0 6.0 6.0 4.0 4.0 4.0 2.5 2.5 2.5 1.0 1.0 1.0)

30 (HowToCombineTransforms "Compose")

32 // ***** Similarity measure *****
33 (NumberOfHistogramBins 32)

35 // ***** Multiresolution *****
36 (NumberOfResolutions 4)

38 // ***** Optimizer *****
39 (MaximumNumberOfIterations 200)

41 (MaximumStepLength 0.02)

43 // ***** Image sampling *****
```

```
44 (NumberOfSpatialSamples 2048)

46 (NewSamplesEveryIteration "true")
47 (ImageSampler "RandomCoordinate")

50 // ***** Interpolation and Resampling *****
51 (BSplineInterpolationOrder 1)
52 (FinalBSplineInterpolationOrder 3)

54 (DefaultPixelValue 0)

56 (WriteResultImage "true")

58 // The pixel type and format of the resulting deformed moving image
59 (ResultImagePixelType "float")
60 (ResultImageFormat "mhd")
```

Anhang C

Registrierungsansatz für Studie 2

```
1   Ants_Reg_Call="{AntsExecutable} --dimensionality $dim \  
2   --output [$OutputDirectory/fixedImage_to_{i}_] \  
3   --metric MI[$fixedImage,$movingImage,1,32, Regular,0.25] \  
4   --transform SyN[$gradientStep,$updateFieldVariance,$totalFieldVariance] \  
5   --convergence [250x250x250x250,1e-6,10] \  
6   --shrink-factors 8x4x2x1 \  
7   --smoothing-sigmas 3x2x1x0vox \"
```

gradient step: 0.5 or 1.0 update field variance: 0 total field variance: varied between 1.5 and 3.0.

Anhang D

Quantitative Ergebnisse der Parameterstudie (Abschnitt 6.2.2) am Aneurysmenhals

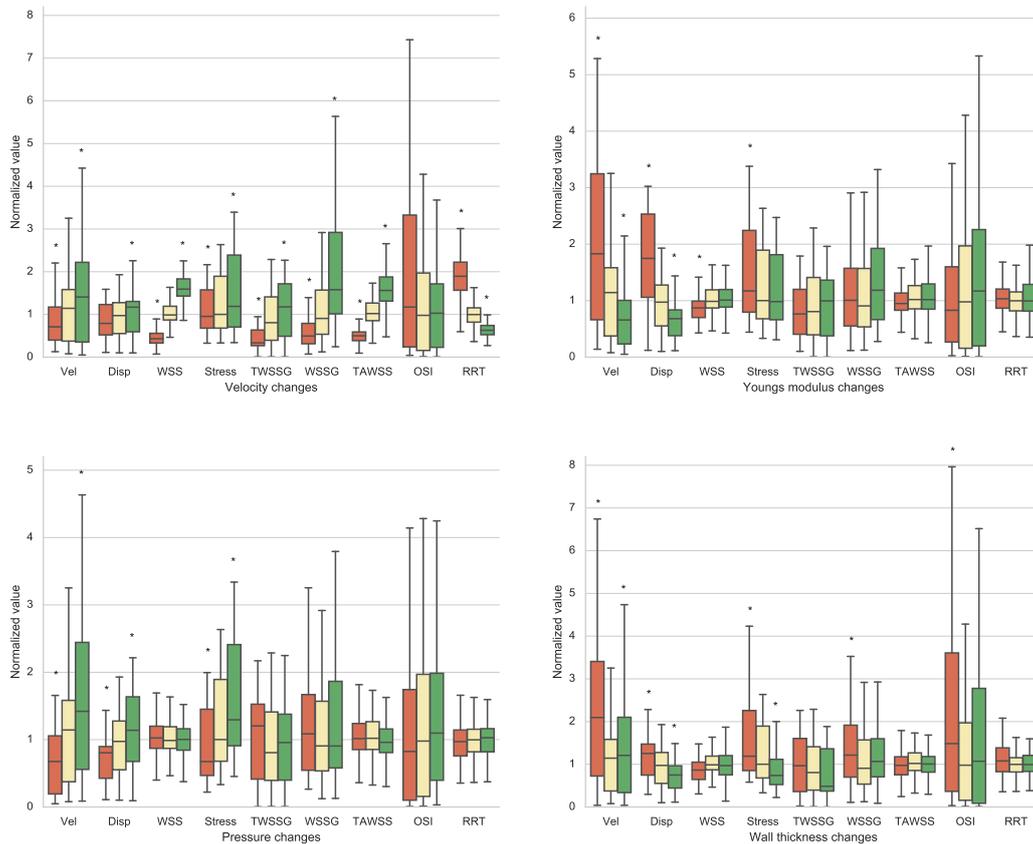


Abbildung D.1: Quantitative Ergebnisse der Parameterstudie ausgewertet am Hals des Aneurysmas. Dargestellt sind die Änderungen von fluiddynamischen Eigenschaften (Vel: Geschwindigkeit, Disp: Wanderverformung, TWSSG: zeitliche Ableitung der Wandschubspannung, WSSG: räumlicher Gradient der Wandschubspannung, TAWSS: Zeitgemittelte Wandschubspannung, OSI: Oszillatorischer Scherindex, RRT: Relative Verweilzeit, im Kontext der im Zuge der Parameterstudie variierten Randbedingungen (Geschwindigkeit, Druck, Elastizitätskoeffizient, Wanddicke). Die Ergebnisse der erhöhten (grün) und verringerten (rot) Parameter sind relativ zu dem Basisfall (gelb) normalisiert. Dargestellt Änderungen sind am Dom des Aneurysmas ausgewertet. Sterne weisen auf signifikante Änderungen relativ zu der Verteilung des Basisfalls hin.