

Computergestützte Modellierung von Blutfluss für die Therapie zerebraler Aneurysmen

Computer-Aided Modelling of Blood Flow for the Treatment of Cerebral Aneurysms

Mathias Neugebauer, Gabor Janiga¹, Oliver Beuing², Martin Skalej², Bernhard Preim

Otto-von-Guericke Universität, Institut für Simulation und Graphik, Magdeburg, Deutschland

¹Otto-von-Guericke Universität, Institut für Strömungstechnik und Thermodynamik, Magdeburg, Deutschland

²Universitätsklinikum, Institut für Neuroradiologie, Magdeburg, Deutschland

Mathias.Neugebauer@ovgu.de

Kurzfassung

Zerebrale Aneurysmen (beulenartige Gefäßerweiterungen) weisen ein stark erhöhtes Rupturrisiko auf. Wie stark dieses Rupturrisiko ist, lässt sich nicht allein durch die Form, Lage und Größe des Aneurysmas abschätzen. Als einer der Hauptmechanismen bei der Bildung von Aneurysmen, bilden die charakteristische Eigenschaften des Blutflusses eine wichtige Informationsquelle und zwar nicht nur für die generelle Risikoabschätzung, sondern auch für die Planung minimalinvasiver Eingriffe die Entwicklung alternativer, risikoärmerer Therapiemethoden. In diesem Betrag motivieren wir die computergestützte Modellierung von Blutfluss für die Therapie zerebraler Aneurysmen. Wir umreißen die dafür notwendige Pipeline, gehen auf die Simulationsparameter ein und zeigen Anwendungsbeispiele aus den Bereichen Simulation, Visualisierung und Interaktion.

Abstract

Cerebral aneurysms (pathologically dilated vessels) bear a higher risk of rupture. The evaluation of shape, position, and size of aneurysms is not sufficient to estimate this risk. Since it has major impact on the formation of aneurysms, the characteristic blood flow is an important source of information, not only with respect to risk estimation, but also for therapy planning and the development of new, low-risk-risk treatment techniques. In the following we motivate the computer-aided modelling of blood flow for the therapy of cerebral aneurysms. We describe the data pipeline, discuss the role of simulation parameters and show application examples from the fields of simulation, visualization and interaction.

1 Einleitung

Zerebrale Aneurysmen sind beulenartige Gefäßerweiterungen und resultieren aus einer Schwächung stützender Bestandteile (elastische Fasern, Muskelschicht, Kollagenfasern) der arteriellen Gefäßwand. Auch wenn Entzündungen oder Wucherungen der Grund für eine derartig krankhaft veränderte Gefäßwand sein können, sind nach aktuellen Erkenntnissen der Blutfluss und seine charakteristischen Strömungsmuster der hauptsächliche Grund für die Bildung von Aneurysmen [1]. Die in Folge einer Ruptur eines unbehandelten Aneurysmas auftretende Subarachnoidalblutung (SAB) ist mit hohen Morbidität und Mortalität verbunden [2].

Die Aneurysma-Therapie hat zum Ziel, das Aneurysma vom Blutfluss im Trägergefäß abzutrennen bzw. den ursprünglichen Blutfluss im Trägergefäß zu remodellieren. Die Möglichkeiten zur Therapie können in zwei Klassen unterteilt werden: von außen, durch einen chirurgischen Eingriff am offenen Schädel und von innen, durch einen minimalinvasiven Eingriff mithilfe eines Katheters. Ein chirurgischer Eingriff ermöglicht einen direkten Zugriff auf das Gefäß, stellt aber eine starke Belastung für den

Patienten sowie einen erhöhten Kostenfaktor (durch längere Liegezeiten etc.) dar. Daher werden verstärkt bildgestützte, minimalinvasive Eingriffe durchgeführt [3]. Dabei wird der Blutfluss im Aneurysma durch das Einbringen kleiner Drahtgeflechte (Coils) soweit verlangsamt, dass eine Thrombose herbeigeführt und das Aneurysma im nachfolgenden Kapselungsprozess vom Blutfluss im Trägergefäß abgetrennt wird. Bei breitbasigen Aneurysmen verhindert ein biegsames, zylindrisches Drahtgitter (Stent) im Trägergefäß, dass die Coils aus dem Aneurysma fallen. Trotz der niedrigeren Belastung für den Patienten, besteht z.B. das Risiko einer ungewollten Punktierung des Aneurysmas während des Eingriffs, sowie weitere Risiken nach dem Eingriff (Embolie, Coil-Dislokation etc.) [4].

Dies macht deutlich, wie wichtig eine genaue, möglichst patientenspezifische Risikoabschätzung ist, bevor man sich für eine bestimmte Therapieform entscheidet. Aufgrund ihrer zentralen Rolle für die Pathogenese von Aneurysmen stellen die charakteristischen Eigenschaften des Blutflusses eine wichtige Informationsquelle bei der Therapieplanung und Risikoabschätzung dar. Neben in-vivo und in-vitro Messungen [5] können computergestütz-

te Blutflusssimulationen (CFD) die notwendigen Informationen liefern [6]. Neben der Abschätzung des generellen Rupturrisikos [7] helfen diese Informationen auch dabei, Therapien zu optimieren [8] oder neue, risikoärmere Therapieformen zu entwickeln, bei denen z.B. auf das Einbringen von Coils und der damit verbundenen, zusätzlichen mechanischen Belastung im gefährdeten Bereich verzichtet wird [9].

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die zugrundeliegende Bildgebung und die Rekonstruktion patientenspezifischer, geometrischer Simulationsmodelle gegeben (Abschnitt 2). In Abschnitt 3 wird auf die Details des Simulationsmodells und die Randbedingungen eingegangen. Die praktische Anwendung von Simulationen wird anhand der VISC Stenting Challenge 2009 in Abschnitt 4 präsentiert. Abschnitt 5 umfasst einen kurzen Einblick in aktuelle Anwendungen bei der Visualisierung und Exploration der Simulationsdaten sowie eine Zusammenfassung relevanter Aufgabengebiete.

2 Bildmodalitäten, Segmentierung und Gittergenerierung

Die Modalität der Bilddaten der Aneurysmen hängt davon ab, in welchem Schritt des klinischen Workflows die Daten erzeugt werden und welche bildgebenden Systeme überhaupt zur Verfügung stehen. CTA Scans werden meist im Verdachtsfall einer SAB durchgeführt, da der Scan vergleichsweise schnell durchführbar ist und Blutungen gut zu erkennen sind. MRA Scans, die Aneurysmen enthalten, sind entweder Zufallsbefunde oder wurden im Rahmen einer Verlaufskontrolle angefertigt. Bei beiden Modalitäten werden die Gefäße mithilfe von Kontrastmitteln hervorgehoben oder, bei MRA, durch das Auswerten der speziellen, für Flussbewegungen sensitiven Time-of-Flight (ToF) Sequenz. Durch die zusätzliche Verwendung der sog. Black-Blood Konfiguration erscheint fließendes Blut dunkel, was eine separate Abbildung und Quantifizierung der Gefäßwand ermöglicht [23].

Durch die Kontrastierung des Gefäßlumens ist eine Segmentierung oft schon mit einfachen Techniken, wie Thresholding, Region Growing oder Level-Sets möglich. In schwierigeren Fällen, z.B. bei ungleichmäßiger Kontrastmittelverteilung oder um den Einfluss manueller Parametrisierung zu minimieren, kommen auch komplexere, modellbasierte Segmentierungsverfahren zum Einsatz [20]. Während CTA und MRA 3D-Datensätze liefern, bietet die oft intraoperativ zum Einsatz kommende DSA zeitaufgelöste 2D-Projektionsdaten. Aufgrund der fehlenden Tiefeninformation ist eine geometrische Rekonstruktion aus diesen Bildern nicht möglich, jedoch kann die Ausbreitung des Kontrastmittelfront auf eine aus CTA/MRA erzeugte 3D Rekonstruktion rückprojiziert werden um Randbedingungen für die Simulation abzuleiten (vergl. Abschnitt 3) [21]. Aus mehreren DSA Projektionen, welche durch die Rotation des C-Bogens um den Patienten gewonnen werden, kann trotzdem eine 3D-Rekonstruktion, die sog. 3DRA, gewonnen werden. Diese Modalität bietet zurzeit die höchste Ortsauflösung und wird auf als eine Art Goldstandard gesehen [22].

Die Segmentierungsergebnisse werden in diskrete Gitternetze überführt, deren Dreiecke eine hohe Qualität besitzen müssen (z.B. möglichst gleichseitig, keine abrupten Sprünge der Größe) um eine geeignete Ausgangsbasis für die Erzeugung von Simulationsgittern zu bieten [24]. Zusätzlich zu dieser patientenspezifischen Rekonstruktion des Aneurysmas können virtuelle Stent-Modelle in das Simulationsgitter eingebracht werden, um mit vergleichenden Simulationen Aussagen über deren zu erwartenden Einfluss auf die Strömung im Aneurysma treffen zu können [25].

3 Simulation

Ob die Simulation die für die Entscheidungsfindungen notwendigen Informationen liefern kann, ist von der Definition der Randbedingungen und von dem mathematischen Modell abhängig, welches genutzt wird und die Eigenschaften des Blutflusses zu modellieren. Die Ein- und Ausström-Profile und Geschwindigkeiten sowie die Fluid-Struktur-Interaktion stellen die wesentlichen Randbedingungen dar.

Generell kann der Fluss vereinfacht stationär (zeitunabhängig) oder mit variablen Einströmgeschwindigkeiten über den kardialen Zyklus (instationär) modelliert werden. Die als Randbedingung notwendigen Flussgeschwindigkeiten können u. A. in-vivo durch Ultraschallmessungen [10] oder PC-MR [11] gewonnen werden. Das Einströmprofil kann uniform, d.h. mit denselben Einströmgeschwindigkeiten am Rand wie in der Gefäßmitte, oder, durch vorhergehende Simulation mit einer unendlichen Röhre entsprechenden Durchmessers, auch voll entwickelt modelliert werden. Durch die Annahme von konstantem können bei stationärer Strömung die Ausströmgeschwindigkeiten abgeleitet werden. Bei instationärer Strömung kommen oft die „Resistance“-Randbedingungen zum Einsatz, welche einen linearen Zusammenhang zwischen Druck und Flussrate an jedem Ausströmrand modellieren. Je nach Anwendungsfall können aber auch durchaus komplexere Modelle verwendet werden [12]. Die Wandbewegungen können mittlerweile ebenfalls durch in-vivo Messungen quantifiziert werden [13] und somit als Randbedingung in die Simulation einfließen. Das Blut selbst kann vereinfacht mit konstanter Viskosität (newtonschen) oder realistischer mit variabler Viskosität (nicht-newtonschen) modelliert werden.

Bei all den sich bietenden Abstraktionsgraden von einfach (stationär, uniformes Profil, starre Gefäßwand, newtonschen,...) bis komplex (instationär, entwickeltes Profil, Wandbewegung, nicht-newtonschen,...) stellt sich die Frage, welche Kombination die geeignete ist. Castro. et al. haben in mehreren Sensitivitätsuntersuchungen festgestellt, dass eine exakte Definition der Ein- und Auströmgeschwindigkeiten nur von Bedeutung ist, wenn quantitative Ergebnisse gewonnen werden sollen. Eine gröbere Approximation der selbigen ist ausreichend, wenn Flussmuster nur qualitativ charakterisiert werden sollen. Eine ähnliche Aussage wird für die Anwendung des vereinfachten, newtonschen Blutmodells getroffen. Weiterhin wird gezeigt, dass die Verteilung der Wand Schubspannung (WSS) sich nur geringfügig ändert, wenn

man eine starre Gefäßwand annimmt und die Wandbewegung vernachlässigt [14]. In [15] kommen Marzo et al. zu ähnlichen Ergebnissen. Sie sagen aus, dass ein komplexes Womersly-Profil, im Vergleich zum einfachen Plug-Profil, als Modell für die Verteilung der Einströmgeschwindigkeiten im besten Fall eine unnötige Verkomplizierung darstellt und in Einzelfällen sogar eine Verschlechterung der Ergebnisqualität zur Folge haben kann. In [16] zeigen Mantha et al., dass die Strömungsmuster im Ostium des Aneurysmas auch mithilfe einer rechnerisch weit weniger komplexen stationären Simulation korrekt abgebildet werden können. Im Gegensatz dazu zeigen Baek et al., dass bestimmte Veränderungen der Flussmuster von laminar zu oszillierend über den kardialen Zyklus auftreten können, was nur mit einer instationären Simulation modelliert werden kann [17]. Auch Fisher et al. halten die Anwendung des komplexeren, nicht-newtonschen Blutmodells für notwendig, um korrekte Aussagen über das Rupturrisiko von Aneurysmen treffen zu können [18].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass keine „beste“ Lösung für die Wahl der Simulationsparameter gegeben ist. Wie eine Simulation parametrisiert wird, hängt unter anderem davon ab welcher Teil der Strömungscharakteristik für eine spezifische Fragestellung von Interesse ist. Erst der praktische Einsatz im klinischen Alltag wird zeigen, wo Vereinfachungen möglich oder sogar notwendig sind und wo eine möglichst komplexe Modellierung gebraucht wird.

4 VISC Stenting Challenge 2009

Teile der oben beschriebenen Abläufe konnten von unserer MoBeStAn-Projektgruppe erfolgreich im Rahmen des VISC Stenting Challenge 2009, einem seit 2007 jährlich stattfindenden Wettbewerbs, praktisch angewendet werden [19]. Ziel war es, in zwei patientenspezifischen Aneurysma-Modellen einen Stent, welcher ebenfalls als Gittermodell vorlag, therapeutisch sinnvoll zu platzieren und dies mit entsprechenden post-stent Simulationen zu belegen. Eine Herausforderung stellte die mindere Gitterqualität der zur Verfügung gestellten Gittermodelle dar. Die Aneurysma-Modelle konnten mithilfe eines Remeshing optimiert werden, während das Stent-Modell mithilfe von CAD-Software vollständig rekonstruiert werden musste. Die Stent-Platzierung im Gefäß sowie die Verformung von Stent und Gefäß wurden manuell, unter Anleitung eines radiologischen Experten, durchgeführt. Dies war notwendig, da die Datenlage keine Modellierung von Verformungseigenschaften der Gefäßwand- und des Stents ermöglichte. Die Abbildungen 1-2 zeigen exemplarisch verschiedene Arbeitsschritte. Aus den kombinierten Gittermodellen wurden dann hybride Volumengitter, mit drei Prisma-Schichten in Wandnähe und Tetraeder-Elementen im Inneren, generiert. Nach einer steady-flow Simulation mit starrer Gefäßwand und voll entwickeltem Einströmprofil konnten gezeigt werden, dass die von uns gewählte Stent-Platzierung die Flussgeschwindigkeiten im Aneurysma verringert hat und die Turn-Over-Zeit sich um den Faktor 3.67 erhöht hat. Somit wurden Thrombosebegünstigende Verhältnisse im Aneurysma geschaffen.

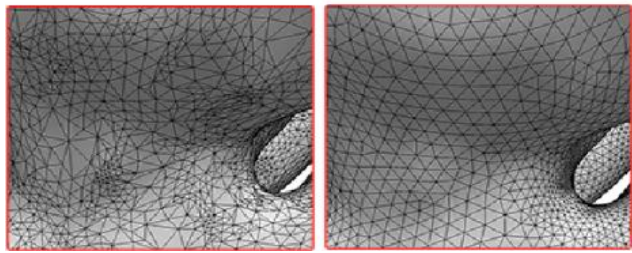


Bild 1 Gitteroptimierung

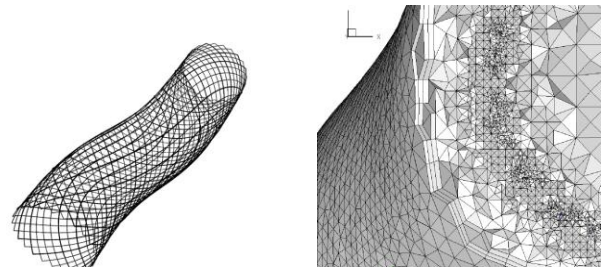


Bild 2 Deformierter Stent und hybrides Simulationsgitter

5 Zusammenfassung und Ausblick

Wie in Abschnitt 3 kurz angedeutet, ist eine aktuelle Herausforderung, therapeutisch relevante Strömungseigenschaften zu definieren. Aus dem breiten Spektrum an zur Verfügung stehenden Informationen und Techniken muss experimentell und mithilfe von Studien ermittelt werden, welche Eigenschaften wichtig und wie sensitiv die simulierten Daten gegenüber Ungenauigkeiten in der Bildgebung, der Rekonstruktion und der Modellierung sind. Wenn aufbauend darauf therapeutisch verlässliche Daten vorliegen, ist der nächste Schritt, diese zu nutzen um Risiken bestehender Therapieformen zu minimieren oder neue Therapien zu entwickeln. Aktuell beinhaltet dies die Analyse von Stent-Konfigurationen und deren Einfluss auf die Strömung im Aneurysma oder das Finden von wirksamen aber risikoärmeren Packungsdichten beim Coiling von Aneurysmen. Ebenfalls denkbar sind allerdings auch völlig neue Behandlungsformen, bei denen z.B. durch die Veränderung der Blutflusses vor dem Aneurysma eine Thrombose im Aneurysma herbeigeführt werden kann, ohne eine mechanische Belastung auf diesen rupturgefährdeten Bereich auszuüben.

Die sich aus diesen Simulationen ergebenden Daten weisen aufgrund der zugrundeliegenden Thematik einen hohen Komplexitätsgrad auf. Es müssen somit Konzepte bereitgestellt werden, um diese aus der Expertendomain der Strömungsmechanik stammenden Erkenntnisse effektiv in die Expertendomain der Medizin zu überführen. Die betrifft unter anderem die Darstellung der Daten. Im Fall von Aneurysmen bedeutet dies, dass sowohl die umgebende Gefäßoberfläche als auch die innenliegenden Strömungsmuster relevant sind und somit visuell repräsentiert werden sollten. Eine Aufgabe der Visualisierung ist es somit, die Darstellung beider Komponenten zielgerichtet anzupassen, um eine gegenseitige Verdeckung weitestgehend zu minimieren ohne relevante Informationen auszublenken (siehe Abb. 4 - links). Neben der Visualisierung

ist es auch wichtig, Mechanismen zur Verfügung zu stellen, um die Daten schnell und effektiv explorieren zu können. Dies betrifft z. B. die Analyse des WSS welcher auf komplexe Aneurysmaoberflächen abgebildet ist. Ohne eine Überblicksdarstellung ist es sehr schwierig, sich mittels Rotation um das geometrische Aneurysmamodell ein mentales Bild der Gesamtsituation zu verschaffen, zumal sich bei zeitabhängigen Daten der WSS während der Rotation ändern kann. Abbildung 4 (rechts) zeigt eine Visualisierungs- und Interaktionstechnik die einen solchen Überblick bietet und zusätzlich die zielgerichtete Selektion von Features ermöglicht [26]. Abschließend kann zusammengefasst werden, dass das Gebiet der Strömungssimulation für die Therapie von Aneurysmen ein breites Aufgabenfeld bietet, sowohl für die Modellierung und Simulation als auch für die Visualisierung und Exploration der resultierenden Daten.

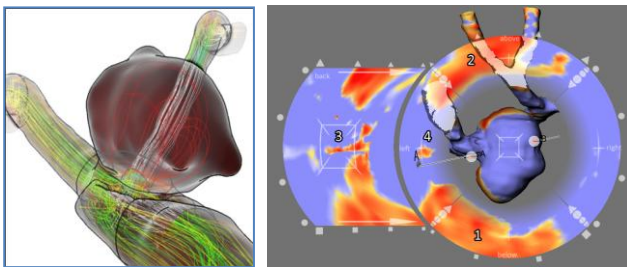


Bild 4 Speziell reduzierte Oberflächendarstellung und Überblicksvisualisierung für die WSS-Exploration (rechts)

6 Literatur

- [1] Kobayashi et al.: Flow patterns and velocity distributions in the human vertebrobasilar arterial system, *J Neurosurg.* 2010, to appear
- [2] Weir et al.: Cigarette smoking as a cause of aneurismal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1998, 405—11.
- [3] Wiebers et al.: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003, 103—10.
- [4] van der Schaaf et al.: Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005
- [5] Bouzeghrane et al.: International Consortium of Neuroendovascular Centres: In vivo experimental intracranial aneurysm models: a systematic review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010, 418-23
- [6] Feng et al.: The application of computer simulation in the genesis and development of intracranial aneurysms. *Technol Health Care.* 2005, 281-10
- [7] Sforza et al.: Blood-Flow Characteristics in a Terminal Basilar Tip Aneurysm Prior to Its Fatal Rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010, to appear
- [8] Babiker et al.: Quantitative Effects of Coil Packing Density on Cerebral Aneurysm Fluid Dynamics: An In Vitro Steady Flow Study. *Ann Biomed Eng.* 2010, to appear
- [9] Appelboom et al.: Infectious aneurysm of the cavernous carotid artery in a child treated with a new-generation of flow-diverting stent graft: case report. *Neurosurgery* 2010, to appear
- [10] Cebral et al.: Computational analysis of blood flow dynamics in cerebral aneurysms from CTA and 3D rotational angiography image data. *Bioengineering* 2003
- [11] Isoda et al.: In vivo hemodynamic analysis of intracranial aneurysms obtained by magnetic resonance fluid dynamics (MRFD) based on time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI. *Interventional Neuroradiology,* 2009
- [12] Grinberg et al.: Outflow Boundary Conditions for Arterial Networks with Multiple Outlets, *Annals of Biomedical Engineering,* 2008
- [13] Karmonik et al.: In-vivo quantification of wall motion in cerebral aneurysms from 2D cine phase contrast magnetic resonance images. *Rofo.* 2010
- [14] Castro et al.: Computational Hemodynamics of Cerebral Aneurysms, *Vdm Verlag,* 2008
- [15] Marzo et al.: Influence of inlet boundary conditions on the local haemodynamics of intracranial aneurysms. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2009
- [16] Mantha AR, Benndorf G, Hernandez A, Metcalfe RW.: Stability of pulsatile blood flow at the ostium of cerebral aneurysms. *J Biomech.* 2009
- [17] Baek H, Jayaraman MV, Richardson PD, Karniadakis GE. Flow instability and wall shear stress variation in intracranial aneurysms. *J R Soc Interface.* 2009
- [18] Fisher et al.: Effect of non-newtonian behavior on hemodynamics of cerebral aneurysms. *J Biomech Eng.* 2009
- [19] Janiga et al.: Virtual Stenting Using Real Patient Data, *CMFF,* 2009
- [20] Hernandez et al.: Non-parametric geodesic active regions: Method and evaluation for cerebral aneurysms segmentation in 3DRA and CTA, *Medical Image Analysis,* 2007
- [21] Hentschke et al.: Automatic 2D/3D-Registration of Cerebral DSA Data Sets. *BVM,* 2010
- [22] Geers et al.: Reproducibility of image-based computational hemodynamics in intracranial aneurysms: Comparison of CTA and 3DRA, *ISBI* 2009
- [23] Park et al.: Imaging of the walls of saccular cerebral aneurysms with double inversion recovery black-blood sequence., *J Magn Reson Imaging.* 2009
- [24] Neugebauer et al.: Generierung qualitativ hochwertiger Modelle für die Simulation von Blutfluss in zerebralen Aneurysmen, *SimVis* 2008
- [25] Larrabide et al.: Fast Virtual Stenting with Deformable Meshes: Application to Intracranial Aneurysms, *MICCAI* 2008
- [26] Neugebauer et al.: Combining Map Displays and 3D Visualizations for the Analysis of Scalar Data on Cerebral Aneurysm Surfaces, *EuroVis,* 2009