

Koponyaúri aneurysmák morfológiájának, külső környezetének és áramlásdinamikájának összefüggései, valamint ezek hatásai a természetes kórlefolyásra

OTKA 73773 kutatási pályázat zárójelentése

Kutatásvezető:

Dr. Szikora István Ph.D.

Országos Idegtudományi Intézet

Budapest

Részvevők:

Prof Dr. Bojtár Imre, Nasztanovics Ferenc, Ugron Ádám

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest

Dr. Berentei Zsolt, dr. Marosfői Miklós

Országos Idegtudományi Intézet

Budapest

1	BEVEZETÉS:	3
2	CÉLITŰZÉSEK:	3
2.1	AZ ÁRAMLÁSI VISZONYOK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA AZ ÉRFALRA ÉS AZ ANEURYSMÁK KELETKEZÉSÉRE:	3
2.2	AZ ANEURYSMÁK KÜLSŐ KÖRNYEZETÉNEK, MORFOLÓGIÁJÁNAK ÉS BELSŐ ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK VIZSGÁLATA:	3
2.3	AZ ANEURYSMÁK ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK MŰVI MÓDOSÍTÁSA A RUPTURA MEGELŐZÉSÉRE:	4
3	ANYAG ÉS MÓDSZEREK:	4
3.1	AZ ÁRAMLÁSI VISZONYOK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA AZ ÉRFALRA ÉS AZ ANEURYSMÁK KELETKEZÉSÉRE:	4
3.1.1	ÁRAMLÁSDINAMIKAI VIZSGÁLATOK CFD ANALÍZISE:	4
3.1.2	A HELYI ÁRAMLÁSI VISZONYOK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA AZ ANEURYSMA KIALAKULÁSÁRA:	4
3.2	AZ ANEURYSMÁK KÜLSŐ KÖRNYEZETÉNEK, MORFOLÓGIÁJÁNAK ÉS BELSŐ ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK VIZSGÁLATA	5
3.2.1	ANEURYSMA MORFOLÓGIA	5
3.2.2	ANEURYSMA KÜLSŐ KÖRNYEZETE	5
3.2.3	KÉPFŰZŐ:	5
3.2.4	KÉPANALÍZIS:	5
3.2.5	AZ ANEURYSMÁN BELÜLI ÁRAMLÁSI MINTA VIZSGÁLATA	6
3.2.6	MORFOLÓGIAI ÉS ÁRAMLÁSDINAMIKAI ADATOK ÖSSZEVETÉSE	6
3.2.7	STATISZTIKAI MÓDSZEREK	6
3.3	AZ ANEURYSMÁK ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK MŰVI MÓDOSÍTÁSA A RUPTURA MEGELŐZÉSÉRE:	6
3.3.1	ÁRAMLÁSMÓDOSÍTÓ STENTEK HATÁSÁNAK IN VITRO VIZSGÁLATA:	6
3.3.2	ÁRAMLÁSMÓDOSÍTÓ STENTEK HATÁSÁNAK KLINIKAI VIZSGÁLATA:	6
4	EREDMÉNYEK:	7
4.1	AZ ÁRAMLÁSI VISZONYOK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA AZ ÉRFALRA ÉS AZ ANEURYSMÁK KELETKEZÉSÉRE:	7
4.2	AZ ANEURYSMÁK KÜLSŐ KÖRNYEZETÉNEK, MORFOLÓGIÁJÁNAK ÉS BELSŐ ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK VIZSGÁLATA:	7
4.2.1	LOKALIZÁCIÓ:	7
4.2.2	ANEURYSMA GEOMETRIA:	7
4.2.3	KÜLSŐ ANATÓMIAI KÉPLETEK:	7
4.2.4	ANEURYSMA MORFOLÓGIA:	7
4.2.5	ÁRAMLÁSI MINTA:	7
4.2.6	A MORFOLÓGIAI ADATOK ÖSSZEFÜGGÉSEI:	8
4.2.7	AZ ÁRAMLÁSI MINTA ÉS MORFOLÓGIA ÖSSZEFÜGGÉSEI:	9
4.2.8	FALI NYÍRÓFESZÜLTSG ÉS NYOMÁS:	9
4.3	AZ ANEURYSMÁK ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK MŰVI MÓDOSÍTÁSA A RUPTURA MEGELŐZÉSÉRE:	10
4.3.1	ÁRAMLÁSMÓDOSÍTÓ STENTEK HATÁSÁNAK IN VITRO VIZSGÁLATA:	10
4.3.2	ÁRAMLÁSMÓDOSÍTÓ STENTEK HATÁSÁNAK KLINIKAI VIZSGÁLATA:	11
5	MEGBESZÉLÉS:	11
5.1	AZ ÁRAMLÁSI VISZONYOK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA AZ ÉRFALRA ÉS AZ ANEURYSMÁK KELETKEZÉSÉRE:	11
5.2	AZ ANEURYSMÁK KÜLSŐ KÖRNYEZETÉNEK, MORFOLÓGIÁJÁNAK ÉS BELSŐ ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK VIZSGÁLATA:	12

5.3 AZ ANEURYSMÁK ÁRAMLÁSI VISZONYAINAK MŰVI MÓDOSÍTÁSA A RUPTURA MEGELŐZÉSÉRE:	13
5.3.1 ÁRAMLÁSMÓDOSÍTÓ STENTEK HATÁSÁNAK IN VITRO VIZSGÁLATA:	13
5.3.2 ÁRAMLÁSMÓDOSÍTÓ STENTEK HATÁSÁNAK KLINIKAI VIZSGÁLATA:	14
6 KÖVETKEZTETÉS:	14
IRODALOMJEGYZÉK:	15

1 Bevezetés

Nem vérzett koponyaúri aneurysmák a lakosság 2-9%-ában fordulnak elő, de becslések szerint legfeljebb harmaduk vezet subarachnoidális vérzéshez (SAV) [1, 2]. A nem vérzett aneurysmák vérzési kockázata ma nem ismert pontosan. A preventív kezelés legfőbb indikátora az aneurysmák lokalizációja és mérete [2]. Mivel ilyen kezelés csak olyan invazív módszerekkel lehetséges, melyek kockázata sem sebészi, sem endovasculáris módszerekkel nem elhanyagolható [2], kiemelt fontosságú a vérzési kockázat lehető legpontosabb megítélése valamint a lehető legkevésbé invazív, mégis hatékony preventív módszerek keresése.

A közelmúltban végzett vizsgálatok azt valószínűsítik, hogy a zsákon belül uralkodó áramlási viszonyok hatással lehetnek a fal degenerációjára és ezzel a ruptura kockázatára [3]. Mivel az áramlási viszonyok szorosan összefüggenek az aneurysmazsák morfológiájával, feltehető, hogy a zsák geometriája és alakítási sajátságai befolyásolhatják a vérzési kockázatot. A zsák morfológiáját fejlődése során alakíthatják egyfelől a fal mechanikai paraméterei, másfelől a külső anatómiai környezet [4]. Az aneurysmazsák falának, illetve mechanikai paramétereinek in vivo vizsgálatára nem rendelkezünk használható módszerrel. A jelen munka ezért a problémát a külső környezet, a morfológia és az áramlásdinamika elemzésével, három irányból közelíti meg.

Vizsgáltuk az áramlási viszonyok hatását az érfalra és az aneurysmák kialakulására ; tanulmányoztuk a külső anatómiai környezet, az aneurysma morfológia és a belső áramlási viszonyok összefüggéseit; valamint elemeztük a zsákban uralkodó áramlási viszonyok mesterséges módosításának lehetőségeit, mint a minimálisan invazív kezelés egyik lehetséges módszerét.

2 Célkitűzések

2.1 Az áramlási viszonyok hatásának vizsgálata az érfalra és az aneurysmák keletkezésére

Újonnan kialakult (de novo) aneurysmák fejlődésének hosszmetzeti követése 3D képalkotó vizsgálatokkal, valamint a helyi áramlási viszonyok vizsgálata számítógépes áramlás szimulációval (Computational Fluid Dynamics, CFD) annak meghatározására, hogy melyek azok a hemodinamikai paraméterek, melyek az érfal mechanikai képességeinek megváltozását és az aneurysma kialakulását illetve növekedését indukálják.

2.2 Az aneurysmák külső környezetének, morfológiájának és belső áramlási viszonyainak vizsgálata

Ismert, nem vérzett aneurysmák és azok mikrokörnyezetének képalkotó vizsgálata 3D Subtrakciós Angiográfiával (DSA) és nagyfelbontású Mágneses Resonanciás vizsgálatokkal (MR) és ezek összevetése a zsákban uralkodó, CFD-vel ábrázolt áramlási viszonyokkal. Fentiek segítségével olyan morfológiai paraméterek keresése, melyek segíthetnek a vérzési kockázat precízebb meghatározásában és a műtéti indikáció pontosításában.

2.3 Az aneurysmák áramlási viszonyainak művi módosítása a ruptura megelőzésére

Annak vizsgálata, hogy az aneurysma növekedést és/vagy rupturát indukáló helyi áramlási viszonyok módosításával elérhető-e az aneurysma spontán thrombózisa, s ezzel a vérzési kockázat megszűnése.

3 Anyag és módszerek:

3.1 Az áramlási viszonyok hatásának vizsgálata az érfalra és az aneurysmák keletkezésére

Rendelkezésre álló vizsgálati anyagunkban olyan betegeket kerestünk, akiknél más aneurysmájuk kezelését követő nyomomonkövetés során észleltük újabb aneurysma kialakulását, vagy már meglévő aneurysma-kezdemény jelentős növekedését illetve rupturáját. Három ilyen beteget azonosítottunk. Mindhárom esetben készült 3D Digitális subtrakciós Angiográfia (DSA) az aneurysma kialakulása illetve növekedése előtt, majd a teljes kialakulást követően. A 3D modellt felhasználva mindhárom esetben elvégeztük a helyi áramlási viszonyok CFD analízisét az aneurysma kialakulása előtt, az „egészséges” érfalon. Ezt két esetben összehasonlítottuk az aneurysma kialakulása után észlelt áramlási viszonyokkal.

3.1.1 Áramlásdinamikai vizsgálatok CFD analízise

GE LCV+ DSA berendezésen (GE Healthcare, Millwaukee, WI) készült rotációs angiográfias sorozatokból 3D modellt (3DAG) rekonstruáltunk GE Advantage Windows 4.2 munkaállomáson. A 3D adatbázisból 3D felület modell készült, majd ennek belsejében ICEM CFD 11.0 (ANSYS, Canonsburg, Pennsylvania) software segítségével tetraéder hálót generáltunk. Magas felbontás érdekében a legnagyobb elem méret 0,3mm volt. Az így készült végeselemes (FiniteVolume, FV) modellen az áramlás szimulációt ANSYS CFX 11.0 software segítségével végeztük, az áramló folyadékot összenyomhatatlan Newtoni folyadéknak, a csövet merev falúnak, a folyadék sűrűségét 1050 kg/m^3 -nek, viszkozitását $0,003 \text{ kg/ms}$ -nak tekintve. Esetenként három szivciklust szimuláltunk, $0,8 \text{ s/ciklus}$ időtartammal, $0,01 \text{ s}$ időintervallumokkal, ciklusonként 80 időlépéssel. A szintetikus bemeneti sebesség $0,37 - 1,0 \text{ m/s}$ között változott. Kimenő peremfeltételként konstans nyomást választottunk, az aneurizmákban ingadozó nyomást egy porózus réteg ellenállását szimulálva hoztuk létre. A porózus ellenállás a vizsgált érszakasz és a kapilláris ág közötti érszakasz ellenállását modellezi, melynek végén a kapilláris ág csaknem konstans nyomása előírható. Ennek eredményeként a vizsgált szakaszon a nyomás $80-120 \text{ Hgmm}$ között ingadozott. A módszer további részleteit több közleményben ismertettük [5-7].

3.1.2 A helyi áramlási viszonyok hatásának vizsgálata az aneurysma kialakulására

A végeselemes modellen az aneurysma későbbi kialakulásának helyén virtuális vonalat vettünk fel, mely mindkét irányban túlért az aneurysma későbbi bemenetének (nyak) határain. A vonal mentén vizsgáltuk a fali nyírófeszültség (Wall Shear Stress, WSS) abszolút értékét és annak térbeli gradiensét (Spatial Wall Shear Stress Gradient, SWSSG) [5].

3.2 Az aneurysmák külső környezetének, morfológiájának és belső áramlási viszonyainak vizsgálata

3.2.1 Aneurysma morfológia

Huszonhét betegben 34 korábban nem vérzett aneurysma morfológiáját elemeztük rotációs angiográfiából készült 3D modellen (3DAG, ld. 3.1.1).

3.2.2 Aneurysma külső környezete

Az aneurysmák külső környezetét 3T MR készüléken vizsgáltuk (Philips Achieva 3.0) T2 súlyozott (T2W) szekvenciával (*T2W_TSE CLEAR*, 4.0 mm rétegvastagság), T2 túlsúlyozott (Heavy T2W) 3D ciszternográfiás (MRC) szekvenciával (*T2W 3D_DRIVE*, 1,0 mm rétegvastagság) és Time of Flight MR Angiográfiával (TOF MRA). Az aneurysma külső környezetében elhelyezkedő anatómiai képletek azonosításához minden esetben elkészítettük a 3D MRC multiplanáris rekonstrukcióját *OSIRIX 3.9.2* software (www.osirix-viewer.com) segítségével MAC_PRO (Apple Inc, Cupertino, CA, USA) munkaállomáson (1. ábra).

3.2.3 Képfúzió:

A külső környezetben elhelyezkedő képletek és az azok által okozott esetleges deformitások pontosabb analizéséhez szükség esetén (28 esetben) elvégeztük a 3D AG és a 3D MRC képfúzióját. Ennek érdekében a 3DAG-t *3D Slicer 4.0* (www.slicer.org), a 3D MRC-t saját fejlesztésű software segítségével konvertáltuk, majd *ParaView 3.10* (www.paraview.com) software segítségével fuzionáltuk. A képfúzióhoz a 3D AG-t manuálisan illesztettük az MRC-n jelveléssel ábrázolódó Willis körü érrendszerre, majd az egyesített képet tetszés szerinti síkba forgatva elemeztük (1. ábra).

3.2.4 Képanalízis:

3.2.4.1 Aneurysma geometria:

A 3DAG alapján vizsgáltuk az aneurysma nyakának helyzetét a szülő ér keresztmetszetéhez viszonyítva. Oldalfal aneurysmák esetén a szülő ér kerületének körülírt szakaszát elfoglaló nyak esetén az aneurysmát egyodali oldalfal aneurysmának, míg a szülőér falát körkörösön involváló nyak esetén körkörös nyakú aneurysmának neveztük. Az aneurysma hosszanti tengelye és a szülőér hossz tengelye által bezárt szög (α) alapján az oldalfal aneurysmákat párhuzamos ($\alpha \leq 45^\circ$) illetve merőleges ($\alpha > 45^\circ$) típusokra osztottuk tovább. A módszert részletesen publikáltuk [7].

3.2.4.2 Külső anatómiai képletek:

A 3D MRC illetve a képfúziók alapján megvizsgáltuk, hogy az aneurysma érintkezik-e valamilyen külső anatómiai képlettel.

3.2.4.3 Aneurysma morfológia:

A 3DAG-n vizsgáltuk az aneurysmák morfológiáját. Az aneurysma kontúrján észlelt behúzóásokat *benyomatként* értékeltük, ha azok mélysége elérte az aneurysma ugyanabban a síkban mért átmérőjének 10%-át. Ennél kisebb konturegyenetlenségeket *deformitásként* definiáltunk. Regisztráltuk az esetleges fiók aneurysmákat is. Szabályosnak tekintettük azokat a zsákokat, melyeken se benyomatot, se deformitást, se fiók aneurysmát nem találtunk, szabálytalannak, ahol a három közül valamelyiket vagy többet észleltünk.

3.2.5 Az aneurysmán belüli áramlási minta vizsgálata

Minden esetben elvégeztük az aneurysma áramlási szimulációját a 3.1.1 alatt részletezett módszerrel. Az áramlási mintát *szabályos örvényáram*-nak minősítettük amennyiben a belépési zóna az aneurysma nyakának distális részén, a kilépési a proximális részén helyezkedett el, és a zsákban egyetlen örvény csomópontot találtunk. *Komplex örvényáram*-ként írtuk le azokat az eseteket, ahol a be- és kilépési zóna felcserélődött, illetve a zsákon belül több örvény központ alakult ki. Azokat az eseteket, ahol a belépő áramlás sugárszerűen közvetlenül az aneurysma fundusát érte el és ott oszlott egy vagy több irányra *sugáráram*-nak neveztük. Az osztályozás részleteit korábban közöltük [7].

3.2.6 Morfológiai és áramlásdinamikai adatok összevetése

Vizsgáltuk az aneurysma mérete illetve a külső környezetében talált anatómiai képletek valamint a zsákon látott benyomatok illetve deformitások közötti összefüggést. Elemeztük az aneurysma nyak geometriája és az áramlási minta közötti összefüggéseket. Áramlás szimulációval vizsgáltuk a nyak mentén illetve a zsák falán fellépő fali nyírófeszültség illetve fali nyomás változásait a morfológiai szabálytalanságok tükrében.

3.2.7 Statisztikai módszerek

Nominális változó esetében Chi-négyzet próbát, míg a nem paraméteres folytonos vagy ordinális változók esetében Mann-Whitney U vagy Kruskal-Wallis statisztikai teszteket használtunk.

3.3 Az aneurysmák áramlási viszonyainak művi módosítása a ruptura megelőzésére

3.3.1 Áramlásmódosító stentek hatásának in vitro vizsgálata

Nem vérzett aneurysmák kezelésében hatékony eszköz lehet az aneurysmazsákban uralkodó áramlás és ezzel a falat terhelő áramlási hatások csökkentése. Az áramlás lassulása spontán thrombozishoz és az aneurysma gyógyulásához vezethet. Erre a célra a szülő érbe beültethető sűrűfonatú stent jellegű eszközök használhatók. Hatékonyságuk vizsgálatára kísérleti eszközt készítettünk, melynek segítségével a stent-en keresztüli áramlási sebességet mértük az ehhez szükséges nyomás gradiens függvényében, majd kiszámítottuk az eszköz hidraulikus ellenállását (Hydraulic Resistance=HR) a Darcy modell szerint az alábbi egyenlet segítségével:

$$-\frac{\partial p}{\partial x} = \frac{\mu}{K} v + B \frac{\rho}{2} |v| v$$

A HR ismeretében a kezelendő érszakasz vége-selemes modelljén az érfal belső felszínén az áramlásmódosító stentet poros réteggként szimuláltuk, melynek hidraulikus ellenállását a fenti számításnak megfelelően adtuk meg. A virtuális stent behelyezése után és az előtt készült áramlási szimulációk eredményének kivonásával vizsgáltuk az áramlásmódosítás hatását az aneurysmán belüli áramlási sebességre, valamint a falat terhelő WSS-re és fali nyomásra. A munka további részleteit publikáltuk [8].

3.3.2 Áramlásmódosító stentek hatásának klinikai vizsgálata:

Pipeline™ (Covidien-ev3, Irvine, CA, USA) típusú áramlásmódosító stentek hatását vizsgáltuk széles nyakú, nem vérzett nagy és óriás aneurysmájának kezelésében. A

betegeket 30 nap után klinikailag, 6 hónap után angiográfiával, majd 18-24 hónap után MR- MRA-val kontrolláltuk. A módszer részleteit publikáltuk [9].

4 Eredmények

4.1 Az áramlási viszonyok hatásának vizsgálata az érfalra és az aneurysmák keletkezésére

Az aneurysmák kialakulását illetve növekedését megelőző állapotról készült szimulációkon az aneurysma későbbi nyakának megfelelően a szülő érre jellemző átlagos értéket (7-14 Pa) 5-6 szorosán meghaladó WSS értékeket, valamint a WSS csúcsok közvetlen szomszédságában kiemelkedően magas térbeli nyírófeszültség grádiensét (SWSSG: 60-90 Pa/mm) találtunk. Két esetben az aneurysma kialakulását követően az áramlási viszonyok átrendeződését észleltük, melynek eredményeként a nyak disztális és proximális sarkában találtunk magasabb WSS értékeket. Eredményeinket részletesen publikáltuk [5, 10].

4.2 Az aneurysmák külső környezetének, morfológiájának és belső áramlási viszonyainak vizsgálata

4.2.1 Lokalizáció

A vizsgált aneurysmák az a. carotis internán (ACI) helyezkedtek el. Három a cavernosus, (CAV), 21 a parophthalmicus (OPHT) szakaszon, 5 az a. hypophysealis superior (HYP), 4 az a. communicans posterior (PCOM) eredésénél, 1 pedig az ACI bifurcatióban (BIF). Az aneurysmák átlagos legnagyobb átmérője 10,22 mm (4-23mm) volt. Összesen 3 aneurysma okozott kompressziós tüneteket (visusromlás).

4.2.2 Aneurysma geometria

Tíz esetben (30%) találtunk egyoldali oldalfal aneurysmát, 23 esetben (67%) körkörös nyakú oldalfal aneurysmát és 1 esetben (3%) bifurcatio aneurysmát. Az eredési szög alapján 10 aneurysmát (30%) párhuzamos-, 24-et (70%) merőleges eredésűnek találtunk.

4.2.3 Külső anatómiai képletek

Összesen 27 aneurysma (79%) érintkezett valamilyen külső anatómiai képlettel, 7 aneurysma szabad liquortérben helyezkedett el. A külső képletek között az alábbiak fordultak elő: nervus opticus: 19, tractus opticus: 2, processus clinoideus anterior: 4, processus clinoideus posterior: 2, duraszél: 3, planum sphenoidale: 3, agy: 3, Willis köri artériák: 2.

4.2.4 Aneurysma morfológia

Benyomatot 9 esetben (26%), deformitást 16 aneurysmán (47%) találtunk, ezek közül 4 esetben benyomat és deformitás is volt. Hat esetben fiók aneurysmát találtunk. Így összesen 22 szabálytalan és 12 szabályos aneurysmát találtunk.

4.2.5 Áramlási minta

Tizenhét esetben láttunk szabályos-, 12 esetben pedig komplex örvényáramot, 5 aneurysmánál sugáráramot detektáltunk.

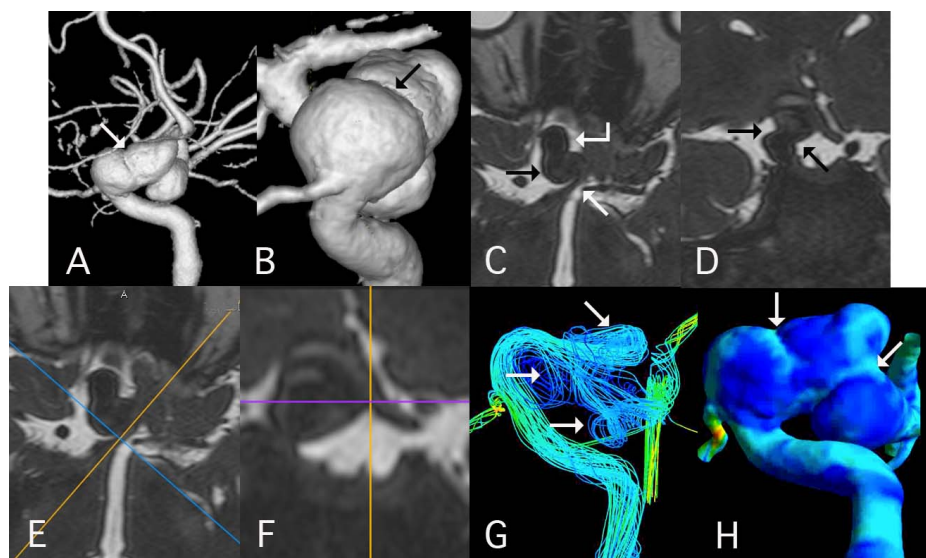
4.2.6 A morfológiai adatok összefüggései

4.2.6.1 Méret és morfológia

Az aneurysmák mérete és a felszíni benyomatok szoros összefüggést mutattak: nagyobb méret mellett nagyobb a benyomatok gyakorisága ($p: 0,015$). A benyomatot mutató aneurysmák legnagyobb átmérőjének súlyozott átlaga 13mm, míg a benyomat nélküli zsákoké csak 8mm volt.

4.2.6.2 Külső anatómiai képlet és morfológia

Az aneurysmával érintkező külső képletek és az aneurysma felszinen kialakult benyomat illetve deformitás között nem volt összefüggés: a külső képlettel érintkező aneurysmáknak csupán 33%-ában (9 eset) volt benyomat és 52%-ában (14 eset) deformitás. Ezen kívül 9 közül 2 esetben nem találtunk külső képletet a benyomatnak, és 16 eset közül 9-ben a deformitásnak megfelelően. Ugyanakkor maga az aneurysma 19 közül 16 esetben diszlokálta a vele érintkező nervus opticust illetve a chiasmát (1. ábra)



1. ábra: Aneurysma benyomatokkal, melyeket nem külső képlet kompressziója okoz:

A-B: 3D angiográfia (3DAG) artéria carotis interna óriás aneurysmáról, felszínén többszörös külső benyomatokkal (nyilak)

C: MR ciszternogramm (3D MRC) a fenti aneurysmáról axiális síkban. Nyíl az aneurysmát, megtört nyíl a felszíni benyomatot jelzi. A benyomat környezetében szabad liquortér látható. Ferde fehér nyíl a durván diszlokált chiasma opticumot és jobb oldali tractus opticust jelzi.

D: 3D MRC coronális síkban. Nyilak a benyomatokat jelzik. A benyomat mindkét oldalt szabad liquortérben van.

E: 3D MRC, multiplanaris rekonstrukció, axiális sík. A sárga hajszálvonal a diszlokált tractus opticus síkját jelzi.

F: Az E ábrán kék hajszálvonalal jelölt ferde coronális síkban készült rekonstrukció. A hajszálkereszt a diszlokált tractus opticust jelzi, mely nem okoz kompressziót az aneurysmán.

G: A fenti aneurysma áramlási képe CFD szimulációval. Az áramvonalak többszörös örvényeket mutatnak (nyilak), mely komplex örvényáramot jelez.

H: Fali nyírófeszültség (WSS) eloszlás a fenti aneurysmában, systoles fázisban. A nyilakkal jelölt benyomatoknak megfelelően a WSS 70-80 Pa. A sötétkek szín 0 Pa-t jelöl.

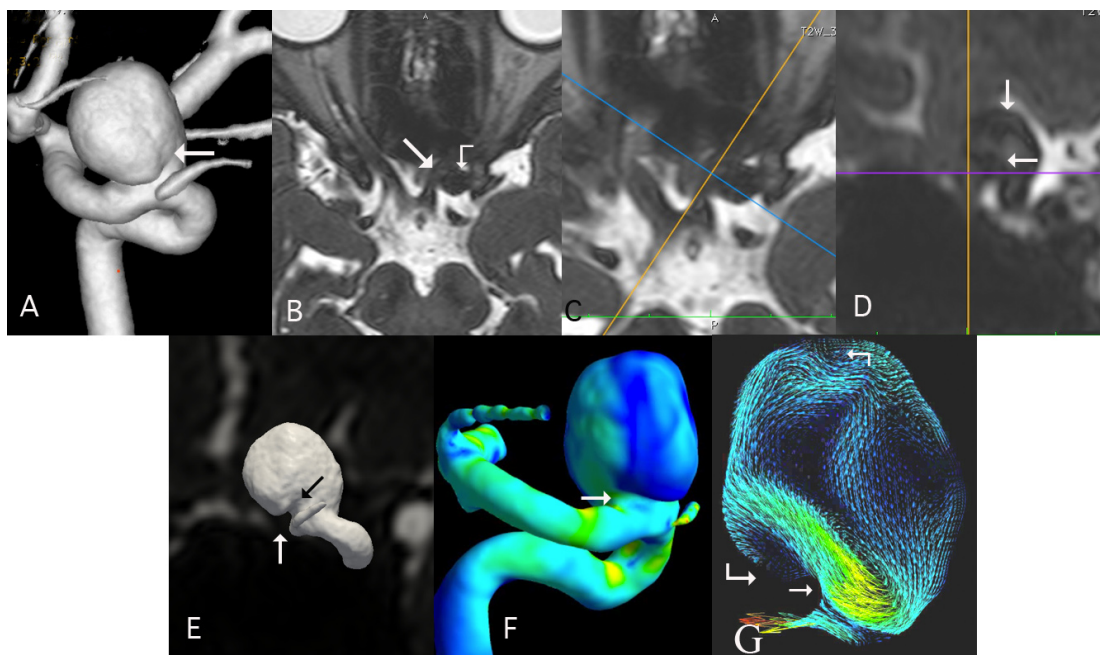
4.2.7 Az áramlási minta és morfológia összefüggései

Az aneurysma eredési szöge és az áramlási minta között szoros összefüggés volt ($p: 0,001$). Minden párhuzamos aneurysmánál sugáráramot, míg a merőleges aneurysmáknál 60%-ban egyszerű, 40%-ban komplex áramlást találtunk. Tíz egyoldali oldalfal aneurysma közül 8 (80%) esetben egyszerű örvényáramot láttunk, ugyanakkor a körkörös nyak nem mutatott szoros összefüggést az áramlási mintával (24 esetből 9 (38%), szabályos, 11 (46%) komplex, 4 (17%) sugáráram). Nagyobb aneurysmáknál gyakoribb volt a komplex örvény illetve sugáráram. Egyszerű örvényáramlás mellett az aneurysmák átlagos legnagyobb átmérője 7,2mm, komplex örvényáramlás mellett 12,4mm volt ($p:0,02$, Kruskal-Wallis test). Szoros összefüggés volt a benyomatok előfordulása és az áramlási minta között. Benyomatot mutató aneurysmák 89%-ban, míg benyomat nélkül csak 36%-ban volt komplex örvény- vagy sugáráramlás (Chi-Square test $p: 0,018$) (2. ábra). Fiók aneurysma esetén mind a 6 aneurysmában komplex örvényáramlást (4) vagy sugáráramlást (2) láttunk. A szabályos aneurysmák 83%-ában (10/12) szabályos örvényáramlást, míg a szabálytalan aneurysmák 77%-ában (17/22) komplex örvényáramlást vagy sugáráramlást találtunk.

Multinominális logisztikus regressziós vizsgálattal kimutattuk, hogy az áramlási mintát elsősorban meghatározó tényező az aneurysma eredési szöge, ezt követően mérete, végül a felszínén kialakult benyomatok voltak.

4.2.8 Fali nyírófeszültség és nyomás

A szív ciklus systoles csúcán a WSS 60-90 Pa nagyságrendű fokális emelkedését észleltük közvetlen környezetéhez képest a beáramlási zóna mentén 26 esetben (77%). Hasonló nagyságrendű fokális WSS gradienst találtunk minden benyomat mentén (100%) (2. ábra) valamint a fali deformitások mentén 16-ból 8 esetben (50%). Jelentős lokális systoles fali nyomásváltozást (2-3000 Pa) a benyomatok mentén mindössze 3-, a fundusban 4 esetben találtunk. Egyebekben a systoles nyomsáeloszlás homogen volt az aneurysmában, illetve csak ennél kisebb ingadozásokat mutatott.



2. ábra: Aneurysma felszíni benyomatot okozó külső anatómiai képlettel
 A: Nagyméretű artéria ophthalmica aneurysma. A zsák bázisán kifejezett külső benyomat (nyíl)
 B: 3D MRC, axiális sík. Megtört nyíl az aneurysmát, ferde nyíl a bal oldali diszlokált nervus opticust jelöli.
 C: 3D MRC, multiplanaris rekonstrukció, ferde axiális sík. A sárga hajszálvonal a diszlokált nervus opticus síkjában helyezkedik el.
 D: 3D MRC a C ábrán felvett kék hajszálvonal ferde coronális síkjában. A hajszálkereszt a diszlokált nervus opticust jelöli, mely az aneurysmán (függőleges nyíl) látható benyomatban (vízszintes nyíl) helyezkedik el.
 E: 3D MRC és 3DAG fúziójával készült kép. Fekete nyíl a benyomatot jelzi az aneurysma felszínén, fehér nyíl a benne elhelyezkedő nervus opticust.
 F: Fali nyírófeszültség (WSS) eloszlás áramlás szimulációval, systoleban. Fehér nyíl a benyomatnak megfelelően emelkedett (65 Pa) WSS-t jelöl. Kék szín 0 Pa-nak felel meg.
 G: Komplex örvényáramlásnak megfelelő áramlási minta. Egyenes nyíl a benyomatot jelzi. Megtört nyilak többszörös örvénycentrumokat jelölnek (komplex örvényáramlás).

4.3 Az aneurysmák áramlási viszonyainak művi módosítása a ruptura megelőzésére

4.3.1 Áramlásmódosító stentek hatásának in vitro vizsgálata

Az áramlásmódosító eszközök hidraulikus ellenállásának mérésével négyzetes összefüggést találtunk az áramlási sebesség és az ahhoz szükséges nyomásgradiens között. Két réteg coaxiális alkalmazása esetén kétszeres rezisztenciát mértünk. Az így kapott hidraulikus ellenállás értékekkel és porózus anyag technikával végzett áramlási szimulációval azt találtuk, hogy a kezelt aneurysmákban az átlagos áramlási sebesség csökkenés szorosan összefügg az aneurysma geometriájával, nevezetesen a zsák és nyak átmérő hányadosával (= aspect ratio, AR) [11]. Magas AR (1,8) esetén az első áramlás terelő (= Flow Diverter, FD) réteg 62%-os, két réteg együttesen 75%-os átlagos áramlási sebesség csökkenést eredményezett a zsákban. Alacsonyabb AR

(1,3) esetén a csökkenés rendre 50% illetve 56% volt. Ugyanazon aneurysma FV modelljén a virtuális FD beültetés előtt és után készített szimulációk kivonásával azt találtuk, hogy az aneurysmában a FD beültetés következtében az átlagos systoles csúcs WSS 45%-kal illetve 40%-kal csökkent a magas (1,8) és alacsony (1,3) AR esetén. Ugyanakkor a fali nyomás csak minimális mértékben (<2%) csökkent mindkét esetben [8].

4.3.2 Áramlásmódosító stentek hatásának klinikai vizsgálata

18 beteg 19 széles nyaku és nagyméretű aneurysmáját kezeltük PipelineTM (Covidien-ev3, Irvine, CA, USA) típusú áramlásmódosító eszközzel. Egy betegünket elvesztettük egy másik, nem kezelt aneurysma rupturája miatt. Hat hónapos kontroll érfestésnél a kontrollált 18 aneurysma közül 17 teljes elzáródását, 1 esetben részleges elzáródást észleltünk. Keresztmetszeti képalkotó vizsgálattal (MR) minden óriás aneurysma összeesését találtuk 18-24 hónap után [9].

5 Megbeszélés

Az áramlási tényezők szerepét a koponyaűri aneurysmák kialakulásában, növekedésében és rupturájában számos kutatás igazolta. Ezen tulajdonságok vizsgálatára azonban előben jelenleg nincs rutinszerűen használható diagnosztikai eljárás. Ennek következtében a funkcionális, áramlástan ismereteket ma a klinikai gyakorlatban nem használják sem az ismert aneurysmák vérzési kockázatának felmérésére, sem azok kezelésének tervezéséhez. Az aneurysma diagnosztika és terápia teljes egészében a morfológiai ismeretekre épül. Munkánk célja az volt, hogy képalkotó és számítógépes áramlás szimulációs technikák kombinációjával pontosítsuk ismereteinket az aneurysmák keletkezéséről és vérzési kockázatáról, továbbá vizsgáljuk az áramlási tényezők módosításának lehetőségeit az aneurysmák preventív kezelésében.

5.1 Az áramlási viszonyok hatásának vizsgálata az érfalra és az aneurysmák keletkezésére

Az áramlási hatások közül elsősorban a fali nyírófeszültség (WSS) hatása ismert az érfal biológiájára. Elfogadott, hogy magas WSS az érfal matrixának növekedését, míg alacsony nyírófeszültség a fal degenerációját hozza létre. Ennek alapján koponyaűri aneurysmáknál feltételezzük, magas WSS az aneurysma növekedéséért, csökkent WSS a fal degenerációjáért, míg jelentősen oscilláló WSS rupturáért lehet felelős [12]. Kevés információ áll rendelkezésre az aneurysmák kialakulásáról, noha itt is feltételezett az áramlási tényezők szerepe. Állatkísérleti vizsgálatok arra utalnak, hogy az aneurysma kifejlődésének leginkább abszolút értelemben magas lokális WSS és magas térbeli WSS gradiens (SWSSG) kedvezhet [13, 14]. Emberi aneurysmákról készült angiográfiákon az aneurysma utólagos, virtuális eltávolításával készült áramlás-szimulációs vizsgálatokkal azonban mindezt nem lehetett alátámasztani [15, 16]. Jelen munkánk első részében olyan aneurysmákat kerestünk, melyekről még az aneurysma kialakulása előtt, vagy a kialakulás igen kezdeti stádiumában készült 3D angiográfia. Így az aneurysma növekedés előtti morfológiai viszonyokat nem mesterséges rekonstrukció, hanem valós képalkotás alapján vizsgáltuk. Ezzel az aneurysma növekedésével párhuzamosan zajló esetleges egyéb morfológiai változások hatását kiküszöböltük. Vizsgálatunk 3 humán esetben igazolta, hogy az aneurysma kialakulás előtt a későbbi aneurysma nyak helyén valóban a szülő ér

átlagát nagyságrenddel meghaladó magas WSS és közvetlen szomszédságában magas SWSSG fordult elő. További részletek megtalálhatók közleményeinkben [5, 10].

5.2 Az aneurysmák külső környezetének, morfológiájának és belső áramlási viszonyainak vizsgálata

Míg jelen ismereteink alapján az aneurysmák vérzési kockázatát bizonyíthatóan csak azok lokalizációja és mérete határozza meg [1, 2], okkal feltételezhető, hogy amint az aneurysmák növekedésében [5, 10], úgy azok rupturájában is szerepe lehet az áramlási tényezőknek. Korábbi munkák [4, 17, 18] alapján feltételeztük, hogy a subarachnoidális térben elhelyezkedő, és az aneurysma falával érintkező anatómiai képletek befolyásolják az aneurysma morfológiáját, úgy, hogy azon benyomatokat illetve deformításokat hoznak létre. Ezek a morfológiai szabálytalanságok azután befolyásolhatják a zsákon belül az áramlási viszonyokat, s ezzel a fal hemodinamikai terhelését és a vérzés kockázatát. Ugyanakkor a morfológiai megjelenésből önmagában nem lehet arra következtetni, hogy egy-egy alaktani szabálytalanságot valamilyen külső tényező okoz-e kompresszió útján, vagy az alakváltozás épp az áramlási terhelés és/vagy az érfal mechanikai inhomogenitása következtében alakult-e ki.

Ennek tisztázása érdekében olyan kombinált vizsgálatot terveztünk, mellyel szimultán tudtuk vizsgálni az aneurysmák morfológiáját 3DAG segítségével, valamint azok mikrokörnyezetét 3D MRC segítségével és belső áramlási viszonyait CFD útján. A célnak megfelelően hangolt T2 túlsúlyozott MR szekvenciát, 3DAG-ra alapuló CFD szimulációt valamint 3DAG és MRC képfúziós módszert fejlesztettünk és alkalmaztunk 34 aneurysma tanulmányozására.

Vizsgálatunk azzal a meglepő eredménnyel szolgált, hogy az aneurysmafalal érintkező külső anatómiai képletek korántsem törvényszerűen okoznak morfológiai szabálytalanságot az aneurysmafalon. A vizsgált aneurysmák túlnyomó többsége (79%) érintkezett valamilyen képlettel. Az ilyen képlettel érintkező zsákok falán azonban kifejezett benyomatot csak 33%-ban, enyhe deformitást 52%-ban találtunk (1. ábra). Elvben feltételezhetnénk, hogy a deformitást nem okozó képletek a vizsgálat pillanatában még nem érték el a feszülésnek azt a mértékét, amely az aneurysma alakjának módosulását eredményezheti. Ennek azonban ellene szól, hogy 2 esetben találtunk kifejezett benyomatot és 9 aneurysmánál deformitást bármilyen külső képlet nélkül. Ezen túlmenően azt is megállapítottuk, hogy pl. a nervus opticussal érintkező 19 aneurysma közül 16 jelentősen diszlokálta magát az agyideget, de ez csak 3 esetben okozott benyomatot és további három esetben deformitást az aneurysma falon (1. ábra). Ezzel szemben egyértelmű összefüggést találtunk az aneurysmazsák legnagyobb átmérője és külső benyomatok előfordulása között. Ennek alapján fel kell tehát tételezzük, hogy az aneurysmák szabálytalanságai a növekedés során külső kompresszió nélkül is kialakulhatnak. Ezekben az esetekben feltételezhető a fal mechanikai inhomogenitása, mely fokozott ruptura kockázat mellett szól.

Megvizsgáltuk az aneurysmák morfológiájának és belső áramlási viszonyainak összefüggéseit. Korábbi vizsgálataink alapján az áramlási mintákat három csoportba soroltuk, úgymint szabályos és szabálytalan örvényáram, valamint sugáráramlás [7]. Ismervén a WSS értékének, térbeli és időbeli változásainak hatását az ér- illetve aneurysma falra feltételezzük, hogy szabályos örvényáramlás esetén a fal mentén a WSS eloszlása egyenletes, így mind a további növekedés, mind a ruptura kockázata korlátozott. Ezzel szemben mind komplex örvényáramlás, mind sugáráramlás esetén a

fal mentén jelentős nyírófeszültség különbségek alakulhatnak ki, akár a különböző örvények találkozásánál, akár a sugáráramlás „becsapódási” pontjában. Ezért megvizsgáltuk az aneurysma morfológia és az áramlási viszonyok összefüggéseit. Korábbi vizsgálatainkkal összhangban azt találtuk, hogy az áramlási mintát alapvetően meghatározza az aneurysma eredési szöge, amennyiben párhuzamos aneurysmáknál mindig sugáráramlást találtunk. A nyak morfológiája ugyancsak hat az áramlási mintára amennyiben egyoldali oldalfalaneurysmákban csaknem mindig (80%) egyszerű örvényáramlást találtunk, körkörös nyak azonban nem vezet feltétlenül komplex örvényáramláshoz [7]. Egyértelmű volt a külső benyomatok és a komplex örvény- vagy sugáráramlás összefüggése (2. ábra). Összességében az aneurysma mérete mellett annak eredési szöge és morfológiai szabálytalanságai határozták meg az áramlási mintát.

Külön vizsgáltuk a fali nyírófeszültség és nyomás eloszlást az egyes alaktani szabálytalanságok mentén. Eredményeink azt erősítették meg, hogy a benyomatok mentén minden esetben, a kisebb deformitások mentén pedig az esetek felében olyan WSS gradiensek alakulnak ki, melyek nagyságrendje megegyezik a nyak beáramlási zónájában detektálható mértékkel. A külső benyomatok, deformitások tehát azok eredetétől, valamint az aneurysma általános morfológiájától (eredési szög, méret) függetlenül is a fali terhelés inhomogén eloszlását eredményezik, és ezzel részben további aránytalan növekedés és/vagy ruptura forrásai lehetnek. A vizsgált aneurysmákban ugyanakkor a nyomáseloszlásban morfológiától függetlenül nem találtunk olyan számottevő inhomogenitást, melyből rövidtávon mechanikai eredetű ruptura veszélyére lehetne következtetni. Eredményeinket több nemzetközi kongresszuson mutattuk be és közlésre előkészítettük [19, 20].

5.3 Az aneurysmák áramlási viszonyainak művi módosítása a ruptura megelőzésére

Ismervén az áramlási hatások fentebb részletezett szerepét az aneurysmák növekedésében és rupturájában kézenfekvő azt feltételezni, hogy ezen hatások csökkentésével vagy kiiktatásával elérhető az aneurysma gyógyulása. Az elmúlt években olyan sűrűfonatú stent jellegű belső protézisek kerültek forgalomba, melyek az aneurysma nyakát lefedve nagy áramlási ellenállást fejtenek ki a szülő ér és az aneurysma lumene között. Ezzel jelentősen csökkentik az aneurysmában az áramlási sebességet. Ennek megfelelően csökken és egyenletesebb eloszlásúvá válik a falat terhelő WSS. A módszer gyorsan terjed, mivel eredményei különösen széles nyaku nagy és óriás aneurysmák kezelésében messze meghaladják a hagyományos endovasculáris módszerektől várható eredményeket [21-26].

5.3.1 Áramlásmódosító stentek hatásának in vitro vizsgálata

Nem ismert azonban a FD által kifejtett áramlási ellenállásnak a mértéke, mely egy adott aneurysma tartós thrombozisanak eléréséhez szükséges. A gyakorlatban szubjektív szempontok alapján dől el, hogy egy-egy esetben egy vagy több réteg FD-t, esetleg FD és az aneurysmába helyezett mikrospirálok kombinációját használják-e. Ezért olyan eljárást fejlesztettünk ki, mellyel mérni tudjuk a FD úgynevezett hidraulikus rezisztenciáját egy vagy több réteg alkalmazása esetén. A mért adat felhasználásával azután a kezelendő aneurysma FV modelljén viszonylag egyszerű porozus anyag technikával szimulálni tudjuk a FD áramlásmódosító hatását. Tetszés szerinti rétegszám hatását modellezhetjük. A módszer alkalmazásával megfigyeltük, hogy az alkalmazott FD rétegek száma és az elért hatás összefüggése nem lineáris. Az

első réteggel jelentős, 50-70%-os átlagos áramlási sebesség csökkenést értünk el, míg a második réteg csak további 5-15% sebességcsökkenést eredményezett. A szimulációs vizsgálatok nyilvánvalóvá tették, hogy a FD hatása nemcsak annak saját rezisztenciájától, hanem az aneurysma morfológiájától is függ. Nagy AR esetén a FD hatás jóval kifejezettebb. A módszer segíti a FD kezelés racionális tervezését. Az eljárást több nemzetközi kongresszuson ismertettük [8, 27], közlésre benyújtottuk az American Journal of Neuroradiology-hoz.

5.3.2 Áramlásmódosító stentek hatásának klinikai vizsgálata

Klinikai vizsgálattal igazoltuk, hogy FD alkalmazásával nagy hatékonysággal érhető el széles nyaku, nagy és óriás aneurysmák thrombozisa. A módszer különös előnye, hogy mivel nem szükséges az aneurysmazsákot embolizáló anyaggal kitölteni, a zsák összeesése és az általa okozott térszűkület megszűnése is várható. Eredményeinket számos nemzetközi konferencián ismertettük és közöltük [9].

6 Következtetés

Áramlási tényezők, ezen belül magas fali nyírófeszültség és annak magas térbeli gradiense szerepet játszik a koponyaúri aneurysmák kialakulásában és növekedésében. Ezt a szerepet először igazoltuk de novo human aneurysmák esetén.

Eljárást dolgoztunk ki nagyfelbontású MR, 3D angiográfia, képfúzió és áramlás szimuláció kombinációjával az aneurysmák külső környezete és belső áramlási viszonyai összefüggéseinek tanulmányozására. Korábbi feltételezésünkkel szemben azt találtuk, hogy az aneurysmával érintkező külső képletek nem feltétlenül okoznak az aneurysmazsákon morfológiai egyenetlenségeket. Ilyen egyenetlenségek ugyanakkor nagyobb aneurysmákon gyakoribbak. Feltételezhető, hogy a zsák növekedése során az aneurysmafal mechanikai inhomogenitása is vezethet szabálytalan morfológiához. A zsák falára nagyobb terhelést jelentő, inhomogen WSS eloszlást eredményező komplex örvényáramlás illetve sugáráramlás kialakulását az aneurysma eredési szöge mellett mérete és a külső benyomatok határozzák meg. Emellett külső benyomatok eredetüktől függetlenül inhomogén helyi WSS eloszlást eredményeznek. Ezek az eredmények megerősítik, hogy az aneurysmák vérzési kockázatát a nagy méret mellett a szabálytalan morfológia is fokozza. Az aneurysmafalon kialakult benyomatok külső anatómiai képlet nélkül a fal inhomogenitását valószínűsítik, és fokozott kockázati tényezőként értékelendők.

Nagy és széles nyaku aneurysmák eredményesen kezelhetők áramlásmódosítással. Az áramlásmódosító kezelés az eszköz hidraulikus rezisztenciájának mérésével és erre alapozott porózus anyag szimulációval hatékonyan tervezhető.

Irodalomjegyzék:

1. Investigators, I., *Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators*. N Engl J Med, 1998. **339**(24): p. 1725-33.
2. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
3. Cebal, J.R., et al., *Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(10): p. 2550-9.
4. San Millan, R.D., et al., *The perianeurysmal environment: influence on saccular aneurysms shape and rupture*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**: p. 504-512.
5. Kulcsar, Z., et al., *Hemodynamics of cerebral aneurysm initiation: the role of wall shear stress and spatial wall shear stress gradient*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(3): p. 587-94.
6. Paal, G., et al., *Flow in simplified and real models of intracranial aneurysms*. International Journal of Heat and Fluid Flow, 2007. **28**: p. 653-664.
7. Szikora, I., et al., *Impact of aneurysmal geometry on intraaneurysmal flow: a computerized flow simulation study*. Neuroradiology, 2008. **50**(5): p. 411-21.
8. Ugron, A., I. Szikora, and G. Paal. *Computer Simulation of Intracranial Aneurysm Treatment Using Densely Woven Stents*. in *5TH EUROPEAN CONFERENCE OF THE INTERNATIONAL FEDERATION FOR MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING IFMBE Proceedings*. 2011. Budapest: Springer.
9. Szikora, I., et al., *Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(6): p. 1139-47.
10. Kulcsar, Z., et al., *Thromboembolic complication induced stable occlusion of a ruptured basilar tip aneurysm. Case report and review of the literature*. Interv Neuroradiol. **16**(1): p. 83-8.
11. Ujiie, H., et al., *Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 1999. **45**(1): p. 119-29; discussion 129-30.
12. Humphrey, J.D., *Cardiovascular solid mechanics: cells, tissues and organs* 2002: Springer Verlag, New York Inc. .
13. Meng, H., et al., *A model system for mapping vascular responses to complex hemodynamics at arterial bifurcations in vivo*. Neurosurgery, 2006. **59**(5): p. 1094-100; discussion 1100-1.
14. Meng, H., et al., *Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation*. Stroke, 2007. **38**(6): p. 1924-31.
15. Mantha, A., et al., *Hemodynamics in a cerebral artery before and after the formation of an aneurysm*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(5): p. 1113-8.
16. Shimogonya, Y., et al., *Can temporal fluctuation in spatial wall shear stress gradient initiate a cerebral aneurysm? A proposed novel hemodynamic index, the gradient oscillatory number (GON)*. J Biomech, 2009. **42**(4): p. 550-4.

17. San Millan Ruiz, D., et al., *Is the rupture of cerebral berry aneurysms influenced by the perianeurysmal environment?* Acta Neurochir Suppl, 2002. **82**: p. 31-4.
18. Satoh, T., et al., *Influence of perianeurysmal environment on the deformation and bleb formation of the unruptured cerebral aneurysm: assessment with fusion imaging of 3D MR cisternography and 3D MR angiography.* AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(8): p. 2010-8.
19. Szikora, I., et al., *Effect of perianeurysmal environment on intraaneurysmal flow.* The Neuroradiology Journal 2010. **23**(Suppl 1.).
20. Szikora, I., et al., *The effect of anatomical environment on aneurysm shape and intraaneurysmal flow pattern.* Interventional Neuroradiology, 2011. **17**(Suppl 1).
21. Fiorella, D., et al., *Definitive reconstruction of circumferential, fusiform intracranial aneurysms with the pipeline embolization device.* Neurosurgery, 2008. **62**(5): p. 1115-20; discussion 1120-1.
22. Fiorella, D., et al., *Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device.* Neurosurgery, 2009. **64**(2): p. 212-7; discussion 217.
23. Nelson, P.K., et al., *The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(1): p. 34-40.
24. Tahtinen, O.I., et al., *The Silk flow diverting stent in the endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: technical aspects and mid-term results in 24 consecutive patients.* Neurosurgery, 2011.
25. Lylyk, P., et al., *Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience.* Neurosurgery, 2009. **64**(4): p. 632-42; discussion 642-3; quiz N6.
26. Szikora, I., et al., *The potential of flow modification in the treatment of intracranial aneurysms.* Interv Neuroradiol, 2008. **14 Suppl 1**: p. 77-80.
27. Szikora, I., et al., *The effect of woven flow diverters on intraaneurysmal flow velocity.* Interventional Neuroradiology, 2011. **17**(Suppl 1).

Relationship of aneurysm morphology, peri-aneurysmal environment and intra-aneurysmal flow dynamics and their impact on the natural history of intracranial aneurysms

Report on the OTKA 73773 research project

Project leader:
Istvan Szikora M.D., Ph.D.
National Institute of Neurosciences
Budapest

Researchers:
Prof. Imre Bojtár Ph.D., Ferenc Nasztanovics, Ádám Ugron
University of Technology and Economics, Budapest

Zsolt Berentei M.D, Miklós Marosfői M.D.
National Institute of Neurosciences
Budapest

1	INTRODUCTION:	2
2	PURPOSE:	2
2.1	EFFECT OF FLOW ON VESSEL WALL AND ANEURYSM INITIATION	2
2.2	STUDY OF THE ANATOMICAL ENVIRONMENT, MORPHOLOGY AND INTERNAL FLOW OF ANEURYSMS	2
2.3	FLOW MODIFICATION TO PREVENT RUPTURE	2
3	METHODS AND MATERIALS:	2
3.1	EFFECT OF FLOW ON VESSEL WALL AND ANEURYSM INITIATION	2
3.1.1	CFD ANALYSIS OF FLOW CONDITIONS	3
3.1.2	EFFECT OF LOCAL FLOW ON ANEURYSM INITIATION	3
3.2	STUDY OF ANATOMICAL ENVIRONMENT, MORPHOLOGY AND INTERNAL FLOW PATTERN OF ANEURYSMS	3
3.2.1	ANEURYSM MORPHOLOGY	3
3.2.2	ANATOMICAL ENVIRONMENT	3
3.2.3	IMAGE FUSION	3
3.2.4	IMAGE ANALYSIS	4
3.2.5	ANEURYSM FLOW PATTERN	4
3.2.6	RELATIONSHIP OF MORPHOLOGY AND FLOW PATTERN	4
3.2.7	STATISTICAL METHODS	4
3.3	FLOW MODIFICATION TO PREVENT RUPTURE	4
3.3.1	IN VITRO STUDY OF FLOW DIVERTERS (FD)	4
3.3.2	CLINICAL STUDY OF THE EFFECT OF FD-S	5
4	RESULTS	5
4.1	EFFECT OF FLOW ON VESSEL WALL AND ANEURYSM INITIATION	5
4.2	STUDY OF ANATOMICAL ENVIRONMENT, MORPHOLOGY AND INTERNAL FLOW PATTERN OF ANEURYSMS	5
4.2.1	LOCATION	5
4.2.2	ANEURYSM GEOMETRY	5
4.2.3	OUTER ANATOMICAL STRUCTURES	5
4.2.4	ANEURYSM MORPHOLOGY	6
4.2.5	FLOW PATTERN	6
4.2.6	MORPHOLOGICAL RELATIONSHIPS	6
4.2.7	FLOW PATTERN AND MORPHOLOGY	7
4.2.8	WALL SHEAR STRESS AND SURFACE PRESSURE	7
4.3	FLOW MODIFICATION TO PREVENT RUPTURE	8
4.3.1	IN VITRO STUDY OF FLOW DIVERTERS (FD)	8
4.3.2	CLINICAL STUDY OF THE EFFECT OF FD-S	9
5	DISCUSSION	9
5.1	EFFECT OF FLOW ON VESSEL WALL AND ANEURYSM INITIATION	9
5.2	STUDY OF ANATOMICAL ENVIRONMENT, MORPHOLOGY AND INTERNAL FLOW PATTERN OF ANEURYSMS	9
5.3	FLOW MODIFICATION TO PREVENT RUPTURE	11
5.3.1	IN VITRO STUDY OF FLOW DIVERTERS	11
5.3.2	CLINICAL STUDY OF THE EFFECT OF FD-S	11
6	CONCLUSION	11

1 Introduction:

The prevalence of unruptured intracranial aneurysms is reported in 2-9% of the population, one third of which is estimated to rupture throughout the life span of the person carrying the lesion [1, 2]. The rupture risk of individual unruptured aneurysms is unknown. The primary indication criterion for preventive treatment is the size and location of the aneurysm [2]. Since both surgical and endovascular treatment modalities carry considerable risks, the accurate and reliable evaluation of rupture risk and application of minimally invasive yet effective treatment methods is essential. Recent studies suggest that intra-aneurysmal flow dynamics may have an impact on degeneration of the aneurysmal wall and subsequently on the risk of rupture [3]. Considering that intraaneurysmal flow is related to aneurysm morphology it is conceivable that aneurysm geometry and shape may effect rupture risk. During the growth of an aneurysm its shape might be influenced by the mechanical properties of the wall on one hand and by elements of the outer anatomical environment on the other hand [4]. At present, in vivo study of the aneurysm wall's mechanical properties is not possible. Subsequently, the present work approaches the problem from three directions: analyzing the outer environment, morphology and flow dynamics. We investigated the effects of flow conditions on the vessel wall and aneurysm initiation, studied the relationships of anatomical environment, aneurysm morphology and intra-aneurysmal flow and analyzed possibilities of modifying the intra-aneurysmal flow as a potential minimally invasive treatment technique.

2 Purpose:

2.1 Effect of flow on vessel wall and aneurysm initiation

Follow up of de novo aneurysm formation using 3D imaging techniques and computerized flow simulation (Computerized Flow Dynamics, CFD) in order to determine those hemodynamic conditions that influence the mechanical properties of the vessel wall and induce aneurysm growth.

2.2 Study of the anatomical environment, morphology and internal flow of aneurysms

Study of unruptured aneurysms using 3D Subtraction Angiography (DSA) and high resolution Magnetic Resonance Imaging (MRI) and comparing those to the intra-aneurysmal flow patterns as demonstrated by CFD in order to identify morphological properties that may help better estimate rupture risk and improve indication of preventive treatment.

2.3 Flow modification to prevent rupture

To investigate that aneurysm thrombosis and elimination of rupture risk can be achieved by alteration of those flow conditions that may induce aneurysm growth/rupture.

3 Methods and materials:

3.1 Effect of flow on vessel wall and aneurysm initiation

For this study, such patients were retrospectively selected who developed de novo aneurysms or had a preexisting small aneurysm significantly grown and/or rupture

while under follow up for a previously treated other aneurysm. Three such patients were identified. All three had 3D DSA before and after the growth of their de novo aneurysm. Using the 3D model taken before development of the aneurysm we analyzed the flow conditions of the “healthy” arterial section by CFD. In two cases this was compared to the flow dynamics after aneurysm growth.

3.1.1 CFD analysis of flow conditions

On an Advantage Windows 4.2 workstation a 3D model (3DAG) was reconstructed from a rotational angiography series obtained on a GE LCV+ DSA unit (GE Healthcare, Millwaukee, WI, USA). A 3D surface model was then created which was used to generate a tetraheder mesh by ICEM CFD 11.0 software (ANSYS, Canonsburg, PA, USA). For high resolution, the maximum element size was 0.3mm. Flow was simulated on the resulting Finite Volume (FV) model applying ANSYS CFX 11.0 software. The circulating fluid was considered Newtonian and non-compressible and the vessels as rigid wall tubes. The density of the liquid was considered 1050 kg/m^3 and its viscosity $0,003 \text{ kg/ms}$. Three cardiac cycles were simulated in each case with a cycle length of 0.8 s/cycle, 80 time steps of 0.001 s. The mean inlet velocity varied between 0,37 – 1,0 m/s- Constant pressure was used as an outlet boundary condition preceded by an artificial resistance that was simulated by a layer of porous material mimicking the almost constant resistance of the capillary bed. The parameters were chosen so that the fluctuation of the average pressure level in the region under investigation remained between 80 and 120mmHg. More details of the methods were reported in multiple publications [5-7].

3.1.2 Effect of local flow on aneurysm initiation

A virtual line was drawn on the FV model at the level of the later aneurysm overlapping the length of the later neck in both directions. The absolute values of Wall Shear Stress (WSS) and its local spatial gradient (Spatial Wall Shear Stress Gradient, SWSSG) was determined along this line in 1 mm increments [5].

3.2 Study of anatomical environment, morphology and internal flow pattern of aneurysms

3.2.1 Aneurysm morphology

A total of 34 unruptured aneurysms were studied in 27 patients using the 3D model created from rotational angiography (3DAG, 3.1.1).

3.2.2 Anatomical environment

The anatomical environment was studied on a 3T magnet (Philips Achieva 3.0) using T2 weighted (T2W) studies (*T2W_TSE_CLEAR*, 4.0 mm slice thickness), heavy T2W cisternography sequences (*T2W_3D_DRIVE*, 1,0 mm slice thickness) (MR Cistnerography, MRC) and time of Flight MR angiography (TOF MRA). For better idnetification of anatomical strutures within the outer environment a multiplannar reconstrction of the MRC was obtained in each case using *OSIRIX 3.9.2* software (www.osirix-viewer.com) on a MAC_PRO (Apple Inc, Cupertino, CA, USA) workstation.

3.2.3 Image fusion

To better analyze any deformities and their relationship to an outer anatomical structure fusion of the MRC and 3DAG was created if needed (28 cases). This was obtained by converting the 3DAG using *3D Slicer 4.0* (www.slicer.org) and the MRC

using proprietary software. Image fusion was completed by *ParaView 3.10* (www.paraview.com). The 3DAG model was manually fitted on branches of the circle of Willis as demonstrated by signal void on the MRC. The fused model was then turned around and studied from any views.

3.2.4 Image analysis

3.2.4.1 Aneurysm geometry

On the 3DAG the position of the aneurysm neck was analyzed in relation to the circumference of the parent artery. Side wall aneurysms with a neck involving a limited section of the parent vessel's circumference were called single sided side wall aneurysms. Those that involved the parent artery in a circumferential manner were considered as circumferential side wall aneurysms. Aneurysms were further divided based on the angle (α) of their long axis and the main axis of the parent artery as parallel ($\alpha > 45^\circ$) and perpendicular ($\alpha < 45^\circ$) types. More details of the method were reported earlier [7].

3.2.4.2 Outer anatomical structures

Any contact between the aneurysm and any outer structures were recorded as seen on 3D MRC and image fusion.

3.2.4.3 Aneurysm morphology

Aneurysm morphology was studied on 3DAG. Imprints on the aneurysm contour reaching 10% of the aneurysm diameter in the same plane were considered as *impressions*. Smaller irregularities were classified as *deformities*. Aneurysm blebs were also recorded. Aneurysms that did not have any impressions, deformities or blebs were classified as regular. Those that exhibited any of the three features above were considered irregular.

3.2.5 Aneurysm flow pattern

Flow simulation of each aneurysm was obtained as described in 3.1.1. A single vortex within the sac with the flow entering at the distal- and exiting at the proximal edge of the neck was considered as *regular vortex* flow. Multiple vortices within the aneurysm, and/or reversed inflow and outflow was classified as *complex vortex* flow. Jet type of flow impinging on the fundus of the aneurysm was called as *jet flow*. Further details of the classification were reported [7].

3.2.6 Relationship of morphology and flow pattern

Relationships between aneurysm size, anatomical structures in contact with the aneurysm, impressions and deformities were studied. Flow pattern was related to aneurysm neck geometry. Changes of WSS and surface pressure were analyzed in lieu of morphological irregularities.

3.2.7 Statistical methods

The Chi-square test was used for nominal variables. For non parametric continuous or ordinal variables the Mann-Whitney U or the Kruskal-Wallis tests were applied.

3.3 Flow modification to prevent rupture

3.3.1 In vitro study of flow diverters (FD)

Reduction of intra-aneurysmal flow and subsequent flow effects on the aneurysmal wall might be effective in the treatment of unruptured aneurysms. Reduced intra-

aneurysmal flow may lead to thrombosis and aneurysm cure. High mesh density stent like devices are being used to reduce intra-aneurysmal circulation. In order to study their effect we created an experimental apparatus that is capable of measuring flow through the device as a function of the necessary pressure gradient. The Hydraulic Resistance (HR) of the device was then calculated according to Darcy's model using the equation below:

$$-\frac{\partial p}{\partial x} = \frac{\mu}{K}v + B \frac{\rho}{2}|v|v$$

With the HR known, the FD was simulated on the internal surface of FV model of the parent artery as a thin layer of porous material. The HR and subsequent porosity of the FD was given according to the calculations above. Flow was then simulated on the model with and without the virtual FD. By subtracting the results of simulation after FD placement from the one before implantation we studied the impact of FD on the average flow velocity, WSS and surface pressure within the aneurysm. Further details were presented [8] and submitted for publication in AJNR.

3.3.2 Clinical study of the effect of FD-s

The effect of the PipelineTM (Covidien-ev3, Irvine, CA, USA) was studied on wide necked large and giant aneurysms. Patients were followed clinically at 30 days, by angiography at 6 months and by MR and MRA 18-24 months following treatment. The methods and results were published [9].

4 Results

4.1 Effect of flow on vessel wall and aneurysm initiation

Prior to development of the de novo aneurysms a WSS value 5-6 times exceeding average (7-14 Pa) and extreme high SWSS gradient (60-90 Pa/mm) was found at the spot of the later aneurysm neck. In two cases, high WSS peaks were found at the proximal and distal edges of the neck following aneurysm formation. These results were published in detail [5, 10].

4.2 Study of anatomical environment, morphology and internal flow pattern of aneurysms

4.2.1 Location

All studied aneurysms were located on the Internal Carotid Artery (ICA). Three were found on the cavernous section (CAV), 21 on the parophthalmic segment (OPHT), 5 at the level of the Superior Hypophyseal Artery (HYP), 4 at the origine of the Posterior Communicating Artery (PCom) and 1 at the ICA bifurcation (BIF). The mean largest diameter of the aneurysms was 10,22 mm (4-23 mm). Three aneurysms presented with cranial nerve compression syndromes.

4.2.2 Aneurysm geometry

Ten (30%) single sided side wall, 23 (67%) circumferential side wall and 1 (3%) bifurcation aneurysm was identified.

4.2.3 Outer anatomical structures

A total of 27 aneurysms (79%) were in contact with one or more anatomical structures and 7 were located in free subarachnoid space. The contacting structures

included the optic nerve (19), the optic tract (2), the anterior clinoid process (4), the posterior clinoid process (2), edge of the dura (3), the sphenoid plate (3), brain (3), branches of the circle of Willis (2).

4.2.4 Aneurysm morphology

Impressions were found on 9 (26%) and deformities on 16 (47%) aneurysms, among those, both impressions and deformities were seen in 4 cases. Small blebs were seen on 6 aneurysms. Altogether 22 aneurysms were irregular and 12 regular.

4.2.5 Flow pattern

By CFD, regular vortex flow was seen in 17, complex vortex in 12 and jet flow in 5 aneurysms.

4.2.6 Morphological relationships

4.2.6.1 Size and morphology

Impressions were positively and significantly ($p: 0,015$) correlated with size. The median largest diameter of aneurysms with impressions was 13 mm, while those without impressions measured a median of 8 mm only.

4.2.6.2 Outer anatomical structures and morphology

There was no relationship between outer anatomical structures contacting the aneurysm and impressions or deformities of the aneurysm surface. Only 33 % (9) of aneurysms in contact with an outer structure had impressions and 52% (14) deformities. Further, there was no contacting structure corresponding to 2 out of 9 impressions and to 9 out of 16 deformities. On the other hand, the aneurysm dislocated the optic nerve in 16 out of those 19 cases where the aneurysm was in contact with it.

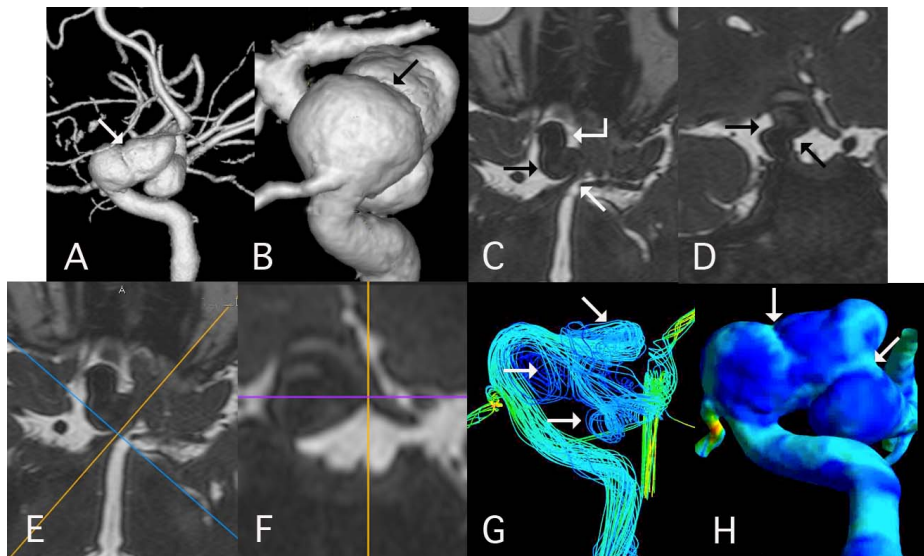


Figure 1: Aneurysm with impressions, without compression by an outer anatomical structure

A-B: 3D angiography (3DAG) of an Internal Carotid Artery Aneurysm. Arrows demonstrate multiple impressions on its surface.

C: MR cisternogram (3D MRC) of the same aneurysm, axial plane. Arrow indicates aneurysm, broken arrow indicates impression surrounded by free subarachnoid space. Oblique arrow points to the dislocated optic chiasm and optic tract on the right.

D: 3D MRC, coronal plan. Arrows indicate impressions. Impressions are located within free subarachnoid space on both sides.

E: 3D MRC, multiplanar reconstruction, axial plan. Yellow hairline demonstrate the plan of the dislocated optic tract.

F: Reconstruction in the oblique coronal plan indicated by blue hairline on E. The hairline cross indicates the dislocated optic tract that does not create any compression on the aneurysm surface.

G: CFD of the same aneurysm. Arrows indicate multiple vortices corresponding to complex vortex flow.

H: WSS distribution of the same aneurysm, systolic phase. Arrows indicate elevated WSS of 70-80 Pa. Dark blue corresponds to 0 Pa.

4.2.7 Flow pattern and morphology

Significant relationship was found between the aneurysm angle and the flow pattern ($p: 0,001$). All parallel aneurysms had jet flow, while 60% of the perpendicular types had regular and 40% complex vortex flow. Single sided side wall neck configuration positively correlated with regular vortex flow: 8 out 10 (80%) of such aneurysms had this flow type. On the other hand, there was no relationship between circumferential neck and flow type (out of 24 such aneurysms 9 (38%) had regular, 11 (46%) complex and 4 (17%) jet flow).

Large aneurysms were more likely to have complex or jet flow: the mean diameter of aneurysms with regular vortex was 7,2mm, while that of those with complex or jet flow was 12,4mm ($p: 0,02$, Kruskal-Wallis test).

Impressions were significantly correlated with flow type: aneurysms with impressions had complex or jet flow in 89% while those without impressions in 36% only ($p: 0,018$, Chi-square test). All 6 aneurysms with blebs had either complex vortex (4) or jet (2) flow.

The flow pattern was regular vortex in 10 out 12 (83%) regular aneurysms and complex vortex or jet in 17 of 22 (77%) irregular aneurysms.

Using multinomial logistic regression analysis the primary determining factor of flow pattern was found to be the angle of the aneurysm, followed by the aneurysm size and finally the presence of impressions on its surface.

4.2.8 Wall shear stress and surface pressure

At the systolic peak of the cardiac cycle focal increase of the local WSS was found in the magnitude of 60-90 Pa along the inflow zone in 26 (77%) cases. A WSS gradient of similar magnitude was found along all impression (100%) and in 8 out of 16 (50%) cases of surface deformities. Significant local surface pressure gradient (2-3000 Pa) was found along 3 out of 9 impressions and in 4 aneurysm domes. Homogeneous

pressure distribution was found in all other cases.

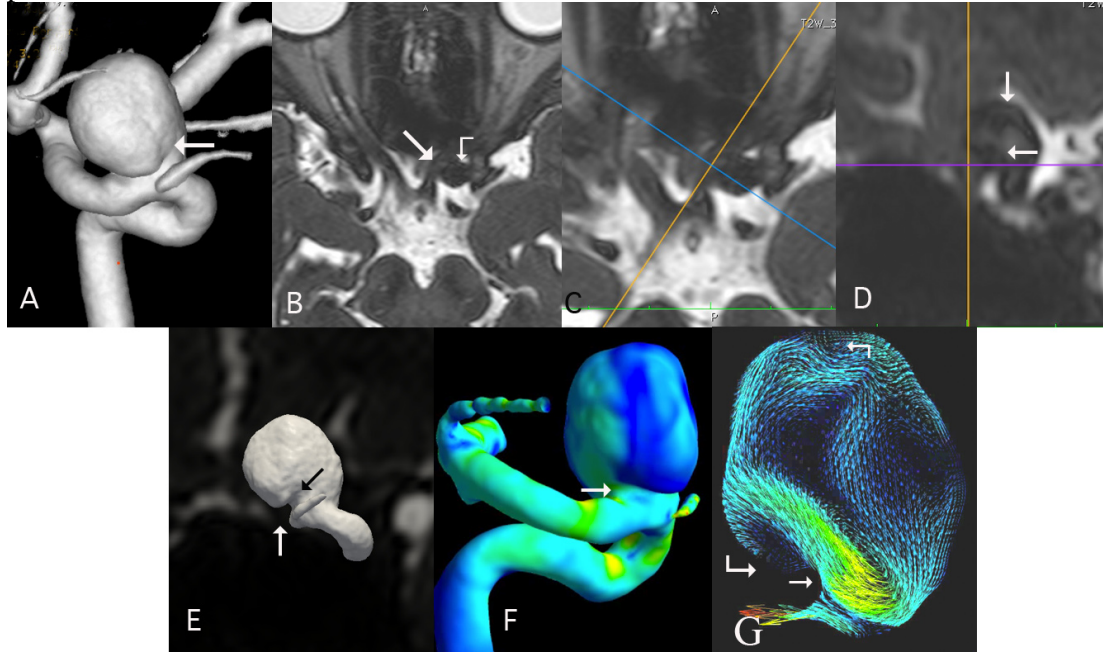


Figure 2: Aneurysm with an impression and a compressing outer structure in it.
 A: Large parophthalmic aneurysm with an impression on its base (arrow).
 B: 3D MRC, axial plan. Arrow indicates aneurysm, broken arrow demonstrates dislocated optic nerve.
 C: 3D MRC, multiplanar reconstruction, oblique axial view. Yellow hairline indicates the plan of the optic nerve.
 D: 3D MRC in the oblique coronal plan of the blue hairline on C. Hairline indicates the optic nerve that is located within the impression (horizontal arrow) of the aneurysm (vertical arrow).
 E: Fusion of 3D MRC and 3DAG. Black arrow indicates the impression, white arrow indicates the optic nerve.
 F: CFD, demonstrating WSS distribution, systolic phase. Arrow indicates elevated WSS (65 Pa) at the impression. Blue color indicates 0 Pa.
 G: Complex vortex flow pattern. Arrow indicates impression. Broken arrows indicate multiple vortices corresponding to complex vortex flow.

4.3 Flow modification to prevent rupture

4.3.1 In vitro study of flow diverters (FD)

By measuring HR of FD-s, a quadratic relationship was found between trans FD flow velocity and the necessary pressure gradient. Two coaxial layers produced twice of the HR of a single layer. Simulation studies on FV models of human aneurysms using the calculated HR and applying the porous material technique to simulate FD effect demonstrated that the FD induced intraaneurysmal velocity change was highly dependent on aneurysm morphology, namely the ratio of the aneurysm diameter and neck size (=Aspect Ratio, AR) [11]. In a high AR (1,8) aneurysm the first FD layer produced a velocity drop of 62% and two coaxial layer resulted in 75%. In contrast, in a low AR (1,3) aneurysm the velocity reduction was 50% and 56% respectively. Subtracted simulation on the same aneurysm with and without virtual FD demonstrated a mean 45% drop of the peak WSS in the high (1,8) AR-, and 40% in

the low (1,3) AR aneurysm. The surface pressure was reduced by <2% only in both cases. These results were presented in detail [8] and are submitted for publication in AJNR.

4.3.2 Clinical study of the effect of FD-s

Nineteen large and wide neck aneurysms were treated in 18 patients using the PipelineTM (Covidien-ev3, Irvine, CA, USA) FD device. One patient was lost due to rupture of a coexisting aneurysm. At 6 months, 17 out of 18 aneurysms were occluded completely and one partially by angiography. Cross-sectional imaging proved collapse of all occluded aneurysms at 18-24 months [9].

5 Discussion

The role of flow dynamics in the initiation, growth and rupture of intracranial aneurysms has been extensively studied. As of today, no diagnostic method exists that is capable of studying these factors in living humans. Subsequently, no such functional data are used in clinical practice to estimate rupture risk and for surgical planning. Aneurysm diagnostics and treatment is entirely based on morphological information. The purpose of this work was to search for relationships between morphology and flow dynamics, improve our understanding on aneurysm initiation, growth and rupture and to investigate the possibilities of flow alteration in preventive aneurysm treatment.

5.1 Effect of flow on vessel wall and aneurysm initiation

The effect of WSS on vessel wall has been studied. It is generally accepted, that high WSS may result in growth of the wall matrix, while low WSS is responsible for wall degeneration. Subsequently it is assumed that high WSS is responsible for aneurysm growth, low WSS results in aneurysm wall degeneration preceding rupture and highly oscillating WSS may cause rupture [12]. Little is known, however, about the initiation of intracranial aneurysms, although it is reasonable to presume a significant impact of hemodynamics in this process, too. Experimental studies suggested that simultaneous high absolute WSS values and high local WSS gradient (SWSSG) might be one of the triggering factors [13, 14]. Flow simulation studies performed by virtual removal of the aneurysms from 3D models of aneurysm bearing human arteries, however, failed to demonstrate such an effect [15, 16]. In the first part of the present work we studied human aneurysms that had 3D angiography prior to or in the preliminary phase of aneurysm growth. Subsequently, the vascular morphology prior to aneurysm formation was studied by true real time imaging instead of by virtual reconstruction of the pre-aneurysm anatomy. As a result, any changes of the arterial morphology occurring parallel to aneurysm formation were eliminated. We demonstrated extreme high peaks of WSS and spots of high SWSSG in the immediate neighborhood in the area of the future aneurysm neck in three human cases. Further details to be found in the relevant publications [5, 10].

5.2 Study of anatomical environment, morphology and internal flow pattern of aneurysms

While current knowledge supports an association between rupture risk and aneurysm size and location only, it is reasonable to assume a role of hemodynamics in aneurysm rupture similar to that in aneurysm formation, too. Based on previous studies [4, 17,

18] we assumed an effect of surrounding anatomical structures on aneurysm morphology by creating impressions and deformities on the surface of the sac. Such irregularities may influence the intra-aneurysmal flow pattern and subsequently the hemodynamic load of the aneurysm wall and the risk of rupture. The imaging features, however, do not demonstrate the cause of such irregularities. These might be caused by compression of any anatomical structures outside of the aneurysm as well as by inhomogeneous hemodynamic load and/or inhomogeneous mechanical properties of the aneurysm wall.

To clarify the role of these mechanisms we designed a combined investigational protocol that allows for the simultaneous study of aneurysm morphology using 3DAG, the anatomical microenvironment by 3D MRC and the internal flow conditions applying CFD. For that purpose, a fine tuned heavy T2W MR sequence, 3DAG based CFD simulation and 3DAG-MRC image fusion method was developed and applied for the study of 34 human aneurysms.

Rather unexpectedly, our study proved that anatomical structures in contact with aneurysms do not necessarily cause morphological irregularities. The majority of the studied aneurysms (79%) were in contact with one or more such structures. Yet, impressions were found in 33% and minor deformities in 52% of these aneurysms only. It can be hypothesized that at the time of imaging the tension of these structures did not reach the level that may compress the aneurysm wall that is under high pressure. However, we found impressions on 2 and deformities on 9 aneurysms that were not in contact with any outer structures. Further, 16 out of 19 aneurysms in contact with the optic nerve dislocated the nerve significantly, but this caused impression on 3 and small deformity on another 3 aneurysms only (**FIG**). In contrast, we found significant correlation between impressions and aneurysm diameter. This makes likely that such irregularities may develop during aneurysm growth without any compression from the outside. In such cases mechanical inhomogeneity of the aneurysm wall may be assumed that might be associated with increased risk of rupture.

We studied relationships between morphology and internal flow conditions. Flow patterns were classified into 3 groups such as regular and complex vortex and jet flow [7]. Considering the impact of the magnitude of WSS and spatial and temporal inhomogeneity of WSS on vessel and aneurysm wall we hypothesize that regular vortex flow results in homogenous WSS distribution and subsequently in limited risk of rupture and further growth. On the contrary, both complex vortex and jet flow may cause significant WSS gradient either at the contact points of different vortices or at the point of impingement in case of jet flow. By studying morphology and flow pattern we confirmed our previous findings regarding aneurysm angle and flow. Parallel type aneurysms always had jet type of flow. Neck morphology impacted flow type, too: eighty percent of single sided sidewall aneurysms had regular vortex flow. Circumferential neck, however, was not necessarily associated with complex vortex flow [7]. Impressions on the aneurysm surface significantly correlated with complex vortex or jet type of flow. Altogether, aneurysm flow pattern was primarily influenced by size, angle and morphological irregularities.

Distribution of WSS and surface pressure along irregularities was studied. Results confirmed local WSS gradients in the neighborhood of all impressions and in half of deformities. These gradients were in the same magnitude as those found at the entry zone of aneurysm necks. Subsequently, impressions and deformities may cause inhomogeneous distribution of hemodynamic load over the aneurysm wall regardless of their origin and independent of other morphological features of the aneurysms such

as angle and size. As a result, these irregularities may lead to further aneurysm growth and potential rupture. On the other hand we did not find any significant inhomogeneity of surface pressure distribution in relation to morphological irregularities that should indicate an imminent risk of rupture. These results were presented at multiple international conferences and are being submitted for publications [19, 20].

5.3 Flow modification to prevent rupture

Considering the effect of flow dynamics in aneurysm growth and rupture it is reasonable to assume that by decreasing or eliminating these effects an aneurysm cure can be achieved. Flow diverting technology has been introduced in recent years using high mesh density stent like vascular endoprostheses. By covering the aneurysm neck within the parent vessel, such FD-s provide high flow resistance between the lumen of the parent artery and that of the aneurysm, significantly reducing intra-aneurysmal flow velocity. This, in turn will reduce the magnitude and inhomogeneity WSS load. As the clinical results of this technique by far exceed that of the conventional methods, particularly for the treatment of large and giant aneurysms, its application is increasing quickly [21-26].

5.3.1 In vitro study of flow diverters

The degree of flow resistance provided by a FD that is necessary to achieve aneurysm thrombosis is not yet known. In the clinical practice the application of a single or multiple FD layers or the combination of FD and intra-aneurysmal coil packing is based on the individual judgment of the operator. We developed a technique for the measurement of the hydraulic resistance of FD-s either as a single or multiple layers. Using the measured data the effect of FD-s can be simulated applying the relatively simple method of porous material technique, modeling the FD as a thin layer of porous material within the FV model of the aneurysm bearing arterial section. Different numbers of layers can be simulated. Applying this technique we observed a non-linear relationship between the number of layers and the subsequent velocity reduction within the aneurysm. The first layer produces 50-70% mean velocity drop while the second layer results in a further 5-15% reduction only. Simulation studies clarified that besides of the flow resistance of the device, the effect of FD is dependent on aneurysm morphology, too. FD effect on high AR aneurysms is more pronounced as compared to low AR aneurysms. This technique helps rational treatment planning. The method was presented at various international conferences [8, 27] and is submitted to the American Journal of Neuroradiology for publication.

5.3.2 Clinical study of the effect of FD-s

Our clinical study proved the high efficacy of FD-s in producing thrombosis of wide neck, large and giant aneurysms. In addition, this technique is effective in eliminating aneurysm related mass effect, as packing of the sac is not needed and the thrombosed aneurysms collapse. These results were presented at various international conferences and published [9].

6 Conclusion

Flow dynamics, including high WSS and high SWSSG play a role in aneurysm initiation and growth. This role was first demonstrated in humans by our study.

We developed a method combining high resolution MRI, 3D angiography, image fusion and flow simulation to study relationships between aneurysm morphology and intra aneurysmal flow. In contrast of previous assumptions we found that anatomical structures in contact with the aneurysm do not necessarily cause morphological irregularities on the aneurysm surface. Such irregularities are more often found on large aneurysms. We assume that during aneurysm growth, mechanical inhomogeneities of the wall may lead to irregular shape, too.

Flow patterns representing high hemodynamic load on the aneurysm wall, such as complex vortex and jet type of flow are associated with parallel aneurysm angle, large size and impressions on the surface. In addition, surface impressions produce inhomogeneous local WSS distribution regardless of their origin. These data support the assumption that besides of size, irregular morphology might be a factor increasing the risk of rupture. Impressions without an outer compressing structure likely represent mechanical aneurysm wall inhomogeneity and should be considered as an additional risk factor.

Flow modification is highly effective in the treatment of large and wide neck aneurysms. Flow simulation by measuring the hydraulic resistance of the device and using the porous material technique makes treatment planning more accurate and effective.

References:

1. Investigators, I., *Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators*. N Engl J Med, 1998. **339**(24): p. 1725-33.
2. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
3. Cebal, J.R., et al., *Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(10): p. 2550-9.
4. San Millan, R.D., et al., *The perianeurysmal environment: influence on saccular aneurysms shape and rupture*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**: p. 504-512.
5. Kulcsar, Z., et al., *Hemodynamics of cerebral aneurysm initiation: the role of wall shear stress and spatial wall shear stress gradient*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(3): p. 587-94.
6. Paal, G., et al., *Flow in simplified and real models of intracranial aneurysms*. International Journal of Heat and Fluid Flow, 2007. **28**: p. 653-664.
7. Szikora, I., et al., *Impact of aneurysmal geometry on intraaneurysmal flow: a computerized flow simulation study*. Neuroradiology, 2008. **50**(5): p. 411-21.
8. Ugron, A., I. Szikora, and G. Paal. *Computer Simulation of Intracranial Aneurysm Treatment Using Densely Woven Stents*. in *5TH EUROPEAN CONFERENCE OF THE INTERNATIONAL FEDERATION FOR MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING IFMBE Proceedings*. 2011. Budapest: Springer.
9. Szikora, I., et al., *Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(6): p. 1139-47.
10. Kulcsar, Z., et al., *Thromboembolic complication induced stable occlusion of a ruptured basilar tip aneurysm. Case report and review of the literature*. Interv Neuroradiol. **16**(1): p. 83-8.
11. Ujiie, H., et al., *Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 1999. **45**(1): p. 119-29; discussion 129-30.
12. Humphrey, J.D., *Cardiovascular solid mechanics: cells, tissues and organs*2002: Springer Verlag, New York Inc. .
13. Meng, H., et al., *A model system for mapping vascular responses to complex hemodynamics at arterial bifurcations in vivo*. Neurosurgery, 2006. **59**(5): p. 1094-100; discussion 1100-1.
14. Meng, H., et al., *Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation*. Stroke, 2007. **38**(6): p. 1924-31.
15. Mantha, A., et al., *Hemodynamics in a cerebral artery before and after the formation of an aneurysm*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(5): p. 1113-8.
16. Shimogonya, Y., et al., *Can temporal fluctuation in spatial wall shear stress gradient initiate a cerebral aneurysm? A proposed novel hemodynamic index, the gradient oscillatory number (GON)*. J Biomech, 2009. **42**(4): p. 550-4.

17. San Millan Ruiz, D., et al., *Is the rupture of cerebral berry aneurysms influenced by the perianeurysmal environment?* Acta Neurochir Suppl, 2002. **82**: p. 31-4.
18. Satoh, T., et al., *Influence of perianeurysmal environment on the deformation and bleb formation of the unruptured cerebral aneurysm: assessment with fusion imaging of 3D MR cisternography and 3D MR angiography.* AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(8): p. 2010-8.
19. Szikora, I., et al., *Effect of perianeurysmal environment on intraaneurysmal flow.* The Neuroradiology Journal 2010. **23**(Suppl 1.).
20. Szikora, I., et al., *The effect of anatomical environment on aneurysm shape and intraaneurysmal flow pattern.* Interventional Neuroradiology, 2011. **17**(Suppl 1).
21. Fiorella, D., et al., *Definitive reconstruction of circumferential, fusiform intracranial aneurysms with the pipeline embolization device.* Neurosurgery, 2008. **62**(5): p. 1115-20; discussion 1120-1.
22. Fiorella, D., et al., *Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device.* Neurosurgery, 2009. **64**(2): p. 212-7; discussion 217.
23. Nelson, P.K., et al., *The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(1): p. 34-40.
24. Tahtinen, O.I., et al., *The Silk flow diverting stent in the endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: technical aspects and mid-term results in 24 consecutive patients.* Neurosurgery, 2011.
25. Lylyk, P., et al., *Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience.* Neurosurgery, 2009. **64**(4): p. 632-42; discussion 642-3; quiz N6.
26. Szikora, I., et al., *The potential of flow modification in the treatment of intracranial aneurysms.* Interv Neuroradiol, 2008. **14 Suppl 1**: p. 77-80.
27. Szikora, I., et al., *The effect of woven flow diverters on intraaneurysmal flow velocity.* Interventional Neuroradiology, 2011. **17**(Suppl 1).